

Relation PK/PD des antibiotiques : le point de vue du clinicien

Dr Sylvain Diamantis
SMIT Melun

Vendredi 22 septembre 2023

A quoi sert la relation Pk/Pd ?

Définir des objectifs Pk/Pd « cibles »

Personnaliser les modalités
d'administration des ATB dans le but
d'atteindre ces objectifs **pour optimiser**
l'efficacité

Infection

3 intervenants

- le patient
- la bactérie
- l'antibiotique

- **Spécificité du patient:**
 - *Allergie*
 - *Poids*
 - *Fonction rénale*
 - *Fonction hépatique*
 - *Espace QT*
 - *CYP2C19*
 - *Observance*
- **Spécificité de la cible thérapeutique: sensibilité aux antibiotiques**
- **Spécificité des agents thérapeutiques**
 - *Absorption*
 - *Diffusion dans l'organe cible*
 - *Demi-vie*
 - *CMI vis à vis de la bactérie*
 - *Toxicité*

- **Interactions avec :**
 - le patient : toxicité
 - la bactérie :
 - ✓ efficacité thérapeutique
 - ✓ émergence/sélection de résistances
- **Seul intervenant « modifiable »**

Pharmacocinétique (Pk) et Pharmacodynamie (Pd)

- Pharmacocinétique

Ce que l'hôte fait avec le médicament....

- absorption
- métabolisme
- élimination



Cmax
AUC
demi-vie, C. résiduelle

Dosages

- Pharmacodynamie

Pour les ATB = Ce qu'il « fait » au micro-organisme

- effets directs
- effets post-exposition
- sélection / induction



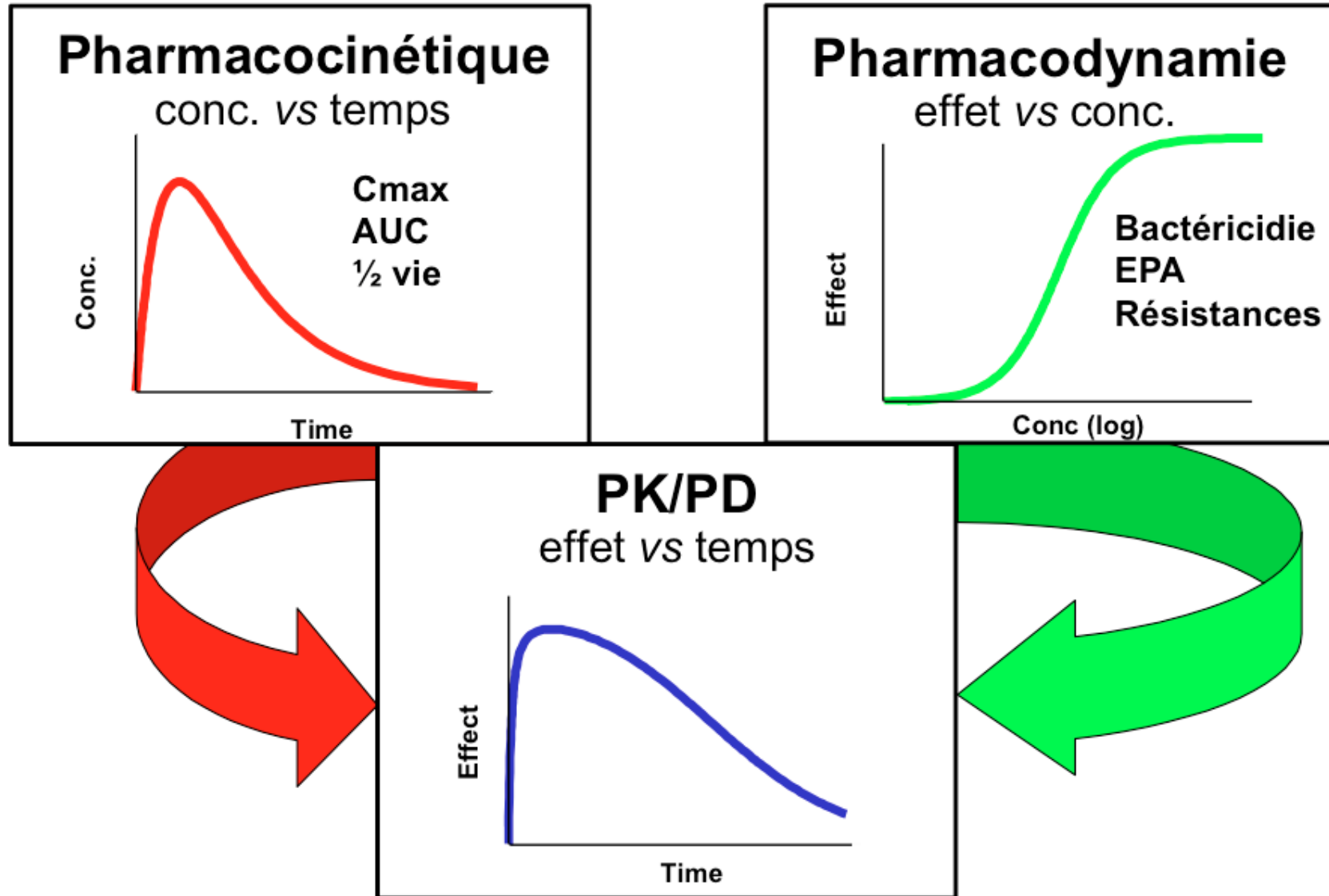
CMI, CMB, vitesse de
bactéricidie
EPA...
résistance

CMI

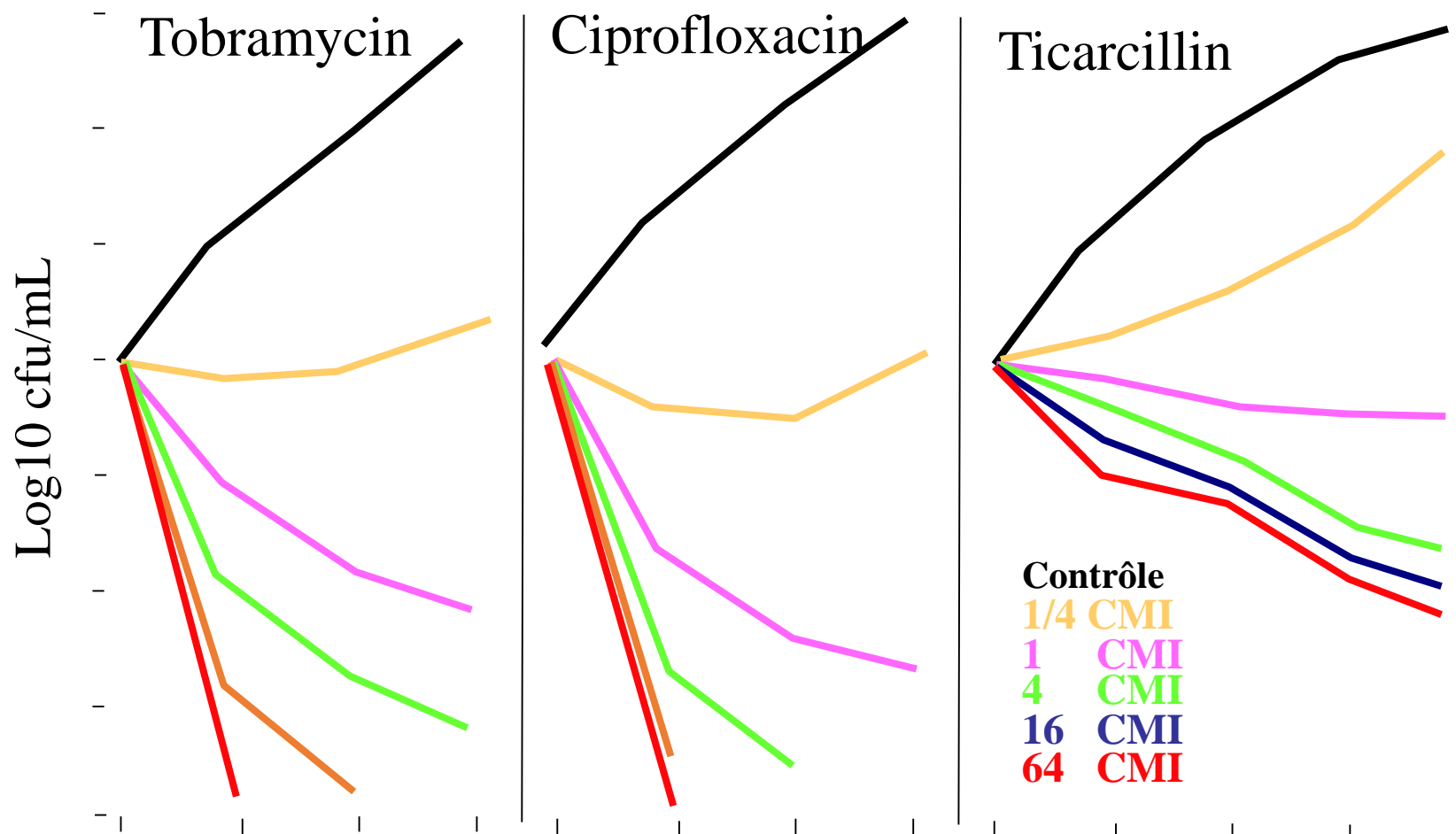
Paramètres disponibles en pratique clinique :

- Dosage d'antibiotique
- CMI

Intégration des relations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques

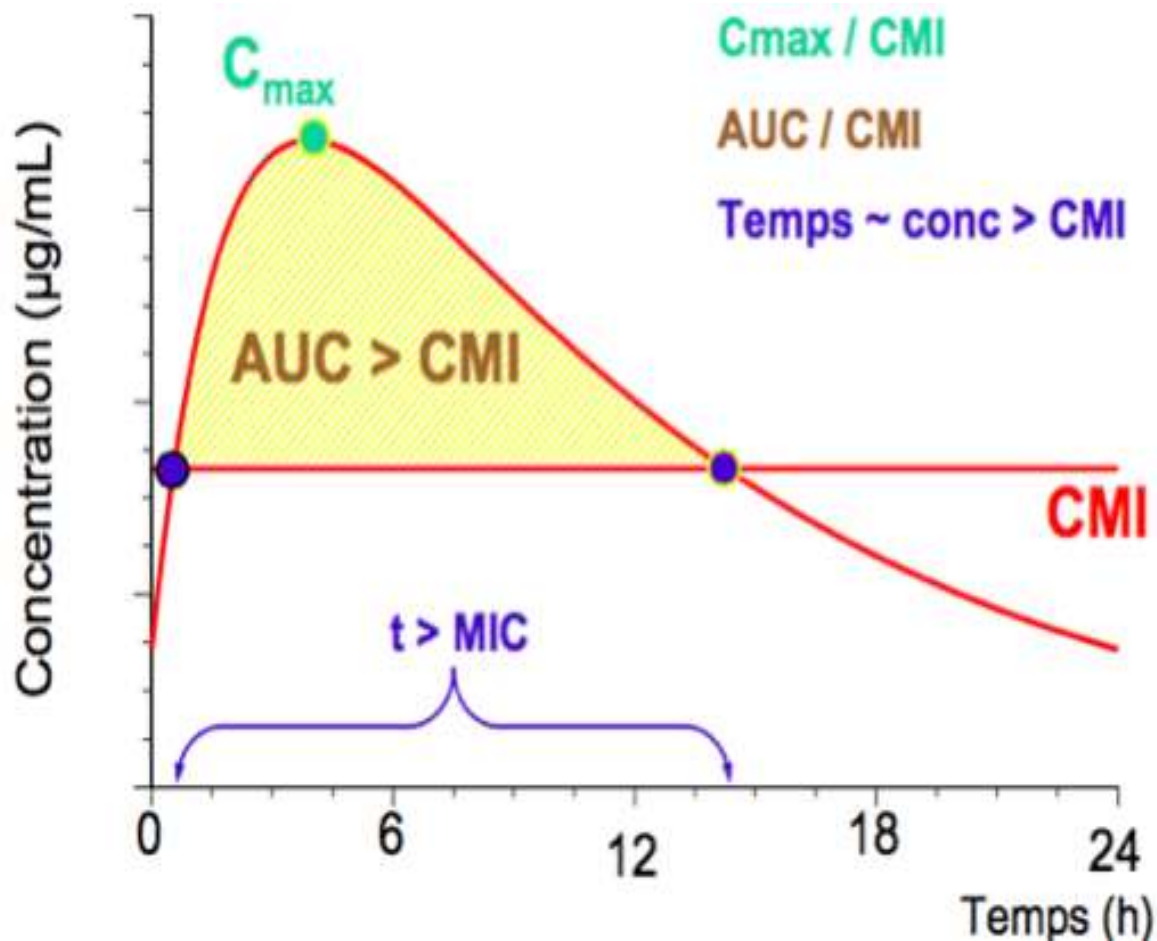


Bacterial killing : concentration-dependent vs-independent



- Time-kill curves of *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27 27853 with exposures to tobramycin, ciprofloxacin and ticarcillin at 0.25 to 64-times MIC R. Garraffo Nov 1999

Relation Pk/Pd : efficacité vs temps



Paramètres PK/PD corrélés avec l'activité in vivo des ATB

$C_{\text{max}}/\text{CMI}$ (ou Pic/CMI)

$\text{ASC } 24\text{h}/\text{CMI}$

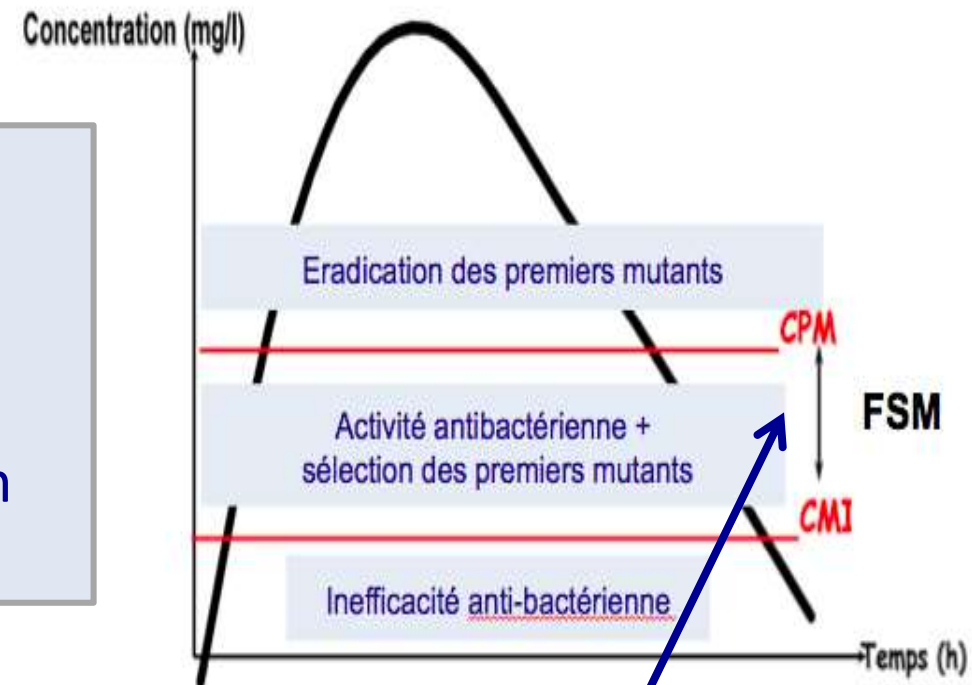
Temps de contact à $C > \text{CMI}$
[$T (\%24\text{h}) > \text{CMI}$]

Paramètres prédictif de l'efficacité si atteinte de « prérequis »

- Pic/CMI 8 à 10 (aminosides)
- AUC/CMI : 600 (glycopetides)
- $T > \text{CMI}$: x % du temps (bêta-lactamines)

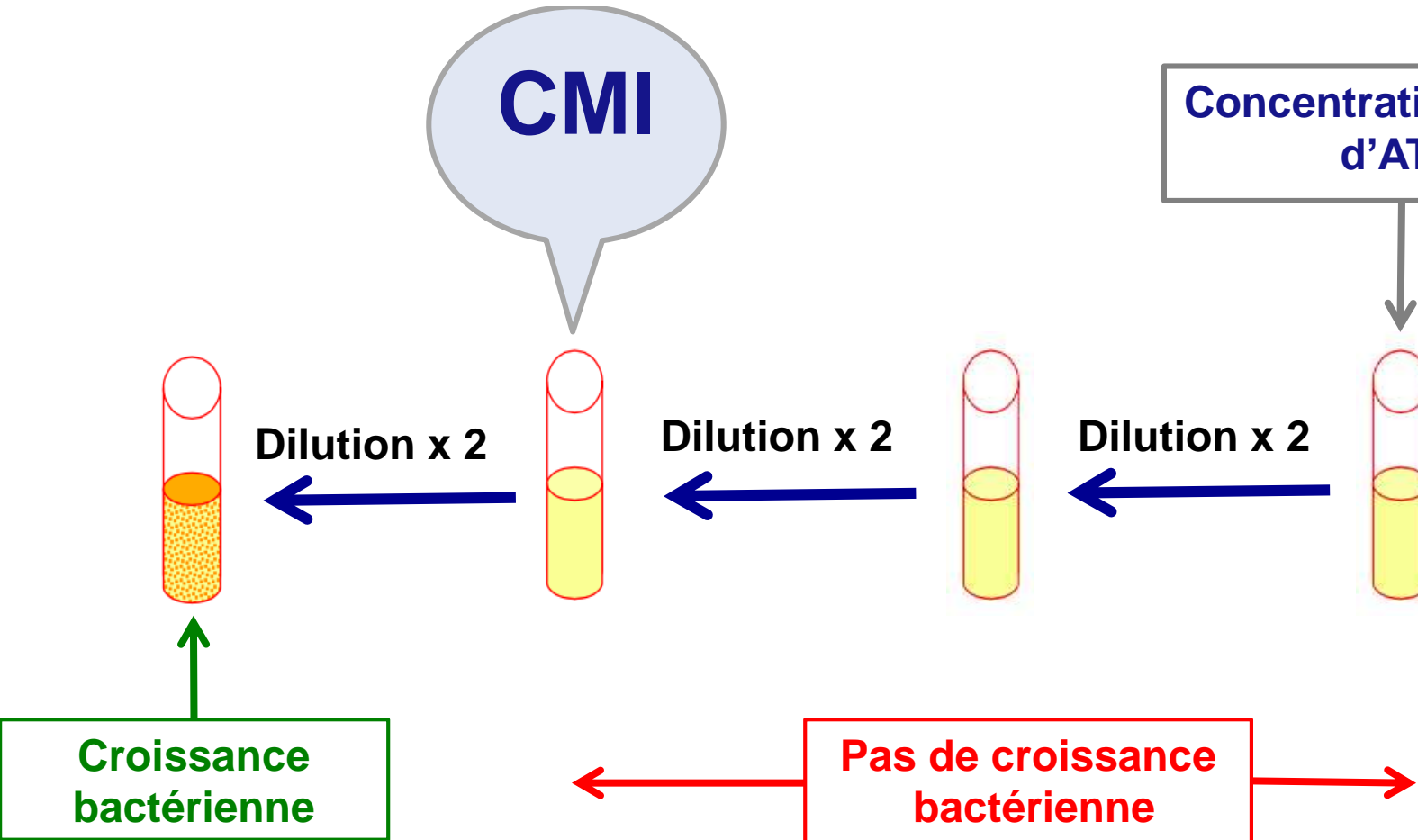
Relation Pk/Pd : efficacité vs temps

- Pour la plupart des ATB
CPM = 5 à 10 x CMI
- Pour certains ATB
↗ CPM avec ↗ inoculum
(carbapénem +++)



Passer le moins de temps possible dans FSM

Concentration minimale inhibitrice



Paramètre qui pose des « problèmes »

- Simple à réaliser mais coût/temps
- Mesure « à une dilution près » → 0,5 ou 1 ou 2 mg/l
- Exposition continue sur 18 à 24h à 1 AB à [C] fixe
- Pas d'information sur la nature du « killing » dans le temps
- N'intègre pas l'effet inoculum ni l'effet post-antibiotique
- N'intègre pas la « Concentration de prévention des mutants R » (CPM)

Comment est démontré l'impact clinique de la relation Pk/Pd?

- Modèles animaux

Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of Antimicrobial Therapy: It's Not Just for Mice Anymore

Ambrose P CID 2007

- Simulation de « Monte Carlo » avec la notion de « probabilité d'atteindre une cible » Pk/Pd prédéfinie = « PTA »

- Etudes cliniques

Saving Lives With Optimal Antimicrobial Chemotherapy

Drusano G CID 2013

Monte Carlo simulations: maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients

- Permet de déterminer les meilleures schémas thérapeutiques pour → un objectif Pk/Pd prédéfini (ex : $T > 4 \times \text{CMI}$ pendant 100% du temps), en fonction des différentes CMI de la bactérie que l'on traite
« PTA » = Probability of target attainment
- Données Pk obtenus à partir de différents schémas thérapeutiques dans la population d'intérêt (500 dosages)
- Modélisation dans un logiciel d'analyse avec covariables (clearance rénale, distribution, poids, âge, sexe, SAPSII, albuminémie, trauma, complication post op, causes médicales....)
- 10^4 simulations Pk/Pd avec ≠ schémas thérapeutiques, ≠ CMI et ≠ cibles Pk/Pd

PTA : Probability of Target Attainment

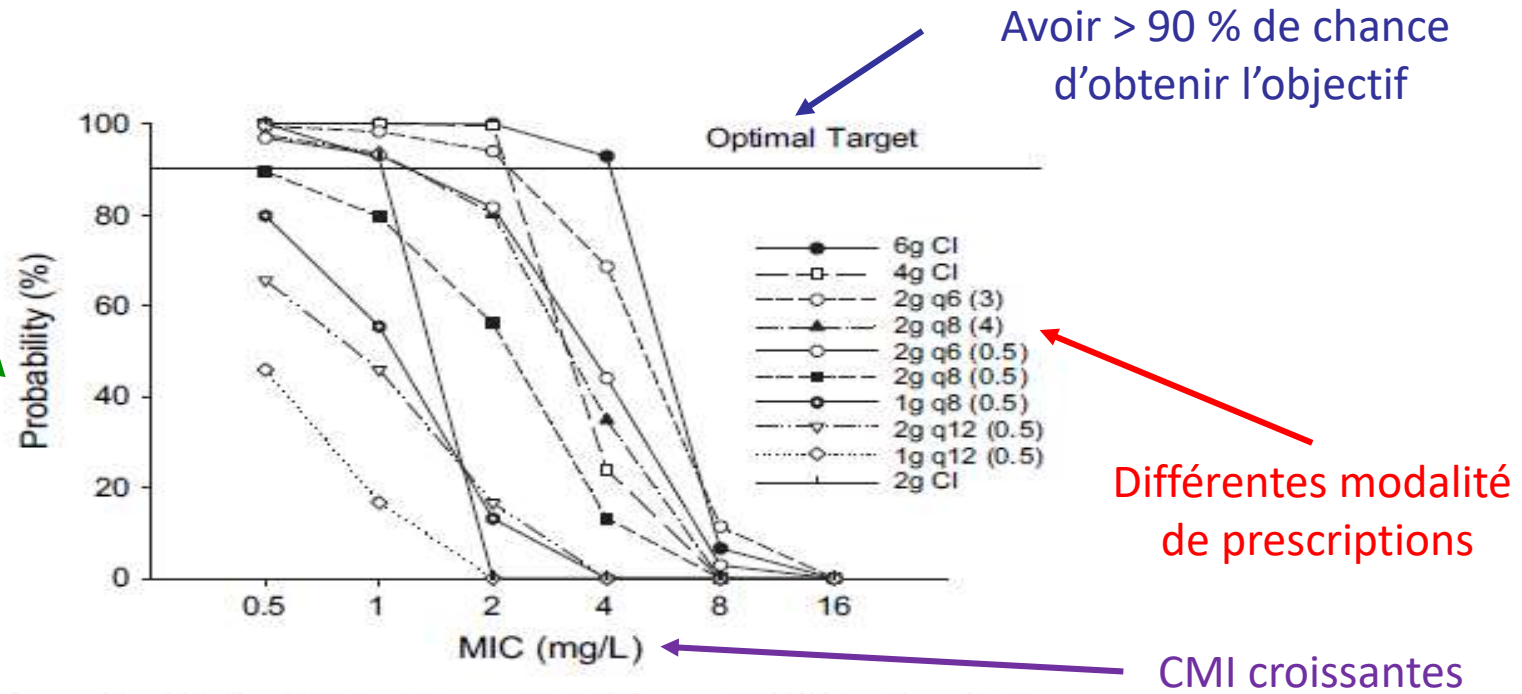
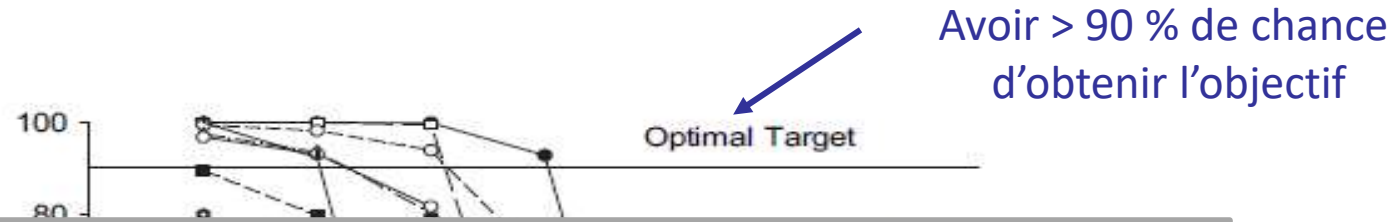


Figure 2 Probability of target attainment (PTA) of each drug regimen (infusion time) to obtain $fC_{min}/MIC > 7.6$ for simulated subjects with CL_{CR} between 60 and 120 ml/min.

Probabilité d'atteindre la cible
Ici avoir une concentration
en permanence > 7,6 fois la CMI

PTA : Probability of Target Attainment



Les schémas d'administration déterminent les breakpoints Pk/Pd

es modalités
criptions

CMI croissantes

Figure 2 Probability of target attainment (PTA) of each drug regimen (infusion time) to obtain $fC_{min}/MIC > 7.6$ for simulated subjects with CL_{CR} between 60 and 120 ml/min.

Probabilité d'atteindre la cible
Ici avoir une concentration
en permanence $> 7,6$ fois la CMI

Cefepime pharmacodynamics in patients with extended spectrum β -lactamase (ESBL) and non-ESBL infections[☆]

Su Young Lee, Joseph L. Kuti, David P. Nicolau*

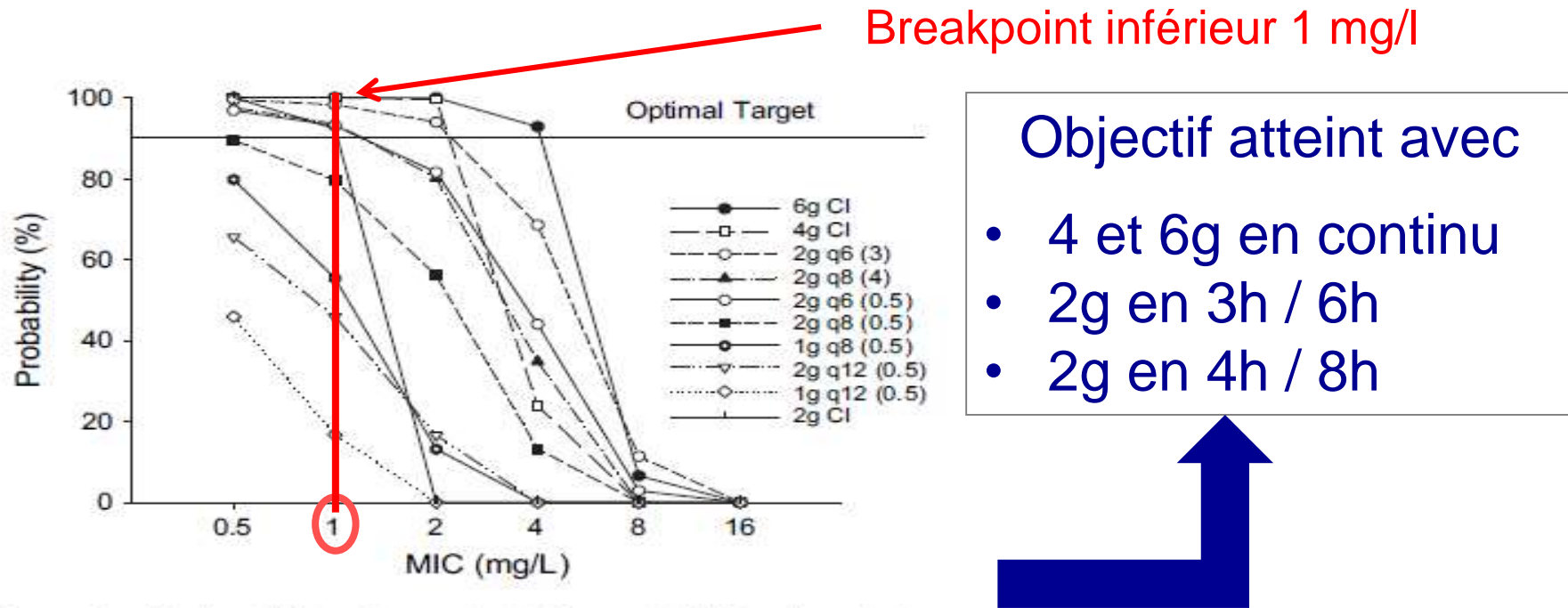


Figure 2 Probability of target attainment (PTA) of each drug regimen (infusion time) to obtain $fC_{min}/MIC > 7.6$ for simulated subjects with CL_{CR} between 60 and 120 ml/min.

Cefepime pharmacodynamics in patients with extended spectrum β -lactamase (ESBL) and non-ESBL infections[☆]

Su Young Lee, Joseph L. Kuti, David P. Nicolau*

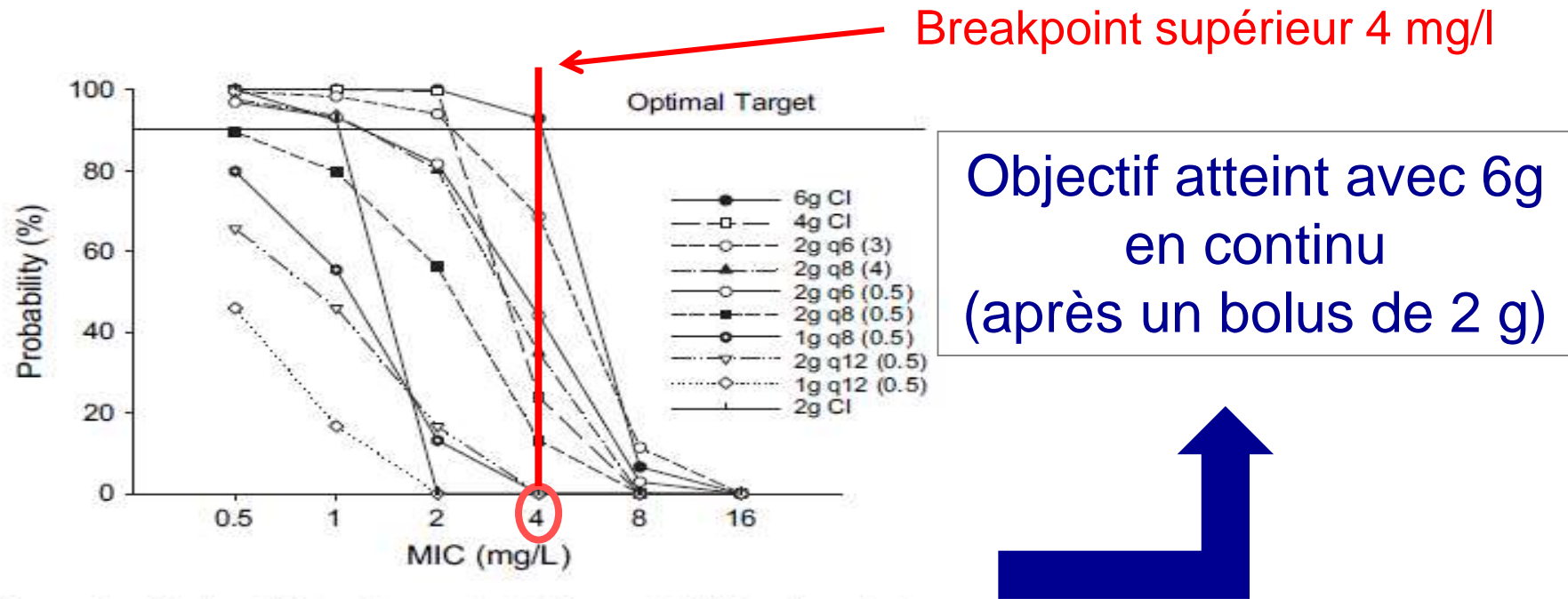


Figure 2 Probability of target attainment (PTA) of each drug regimen (infusion time) to obtain $fC_{min}/MIC > 7.6$ for simulated subjects with CL_{CR} between 60 and 120 ml/min.

Coefficient de diffusion du cefepime

Les concentrations de céfépime dans les tissus et les liquides biologiques sont décrites dans le tableau suivant:

Concentration moyenne du céfépime dans les tissus et liquides biologiques

Tissus ou liquides	Dose/voie administration	Prélèvement: intervalle de temps moyen (hr)	Concentration moyenne Tissus (µg/g) Lia. Bio (µg/ml)	Concentration plasmatique moyenne (µg/ml)
Urine	500 mg IV	0 - 4*	292	4,9**
	1 g IV	0 - 4*	926	10,5**
	2 g IV	0 - 4*	3120	20,1**
Bile	2 g IV	9	11,2	9,2
Liquide péritonéal	2 g IV	4,4	18,3	24,8
Liquide interstitiel	2 g IV	1,5	81,4	72,5
Muqueuse bronchique	2 g IV	4,8	24,1	40,4
Appendice	2 g IV	5,7	5,2	17,8
Vésicule biliaire	2 g IV	9,6	8,1	8,5

*Urines prélevées dans l'intervalle 0 - 4 hr après administration.

**Plasma prélevé 4 hr après l'injection.

La distribution tissulaire du céfépime ne varie pas dans l'intervalle de doses 250 mg - 2 g. Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre est de 18 litres. La demi-vie d'élimination du céfépim est de 2 heures en moyenne. Il n'a pas été observé de phénomène d'accumulation chez les sujets recevant des doses de 2 g IV toutes les 8 heures durant une période de 9 jours. La fixation aux protéines plasmatiques est inférieure à 19 % et est indépendante de la concentration sérique en céfépime. La demi-vie d'élimination est prolongée chez l'insuffisant rénal.

Métabolisme: le céfépime est peu métabolisé. Il est transformé en N-méthylpyrrolidine N-oxyde qui est excrété dans les urines, correspondant à 7 % de la dose administrée.

RCP du cefepime

The New England
Journal of Medicine

Copyright, 1953, by the Massachusetts Medical Society

Volume 248

MARCH 19, 1953

Number 12

“CONTINUOUS” VS. “DISCONTINUOUS” THERAPY WITH PENICILLIN

The Effect of the Interval between Injections on Therapeutic Efficacy

HARRY EAGLE, M.D.,† RALPH FLEISCHMAN,‡ AND MINA LEVY, A.B.§

BETHESDA, MARYLAND

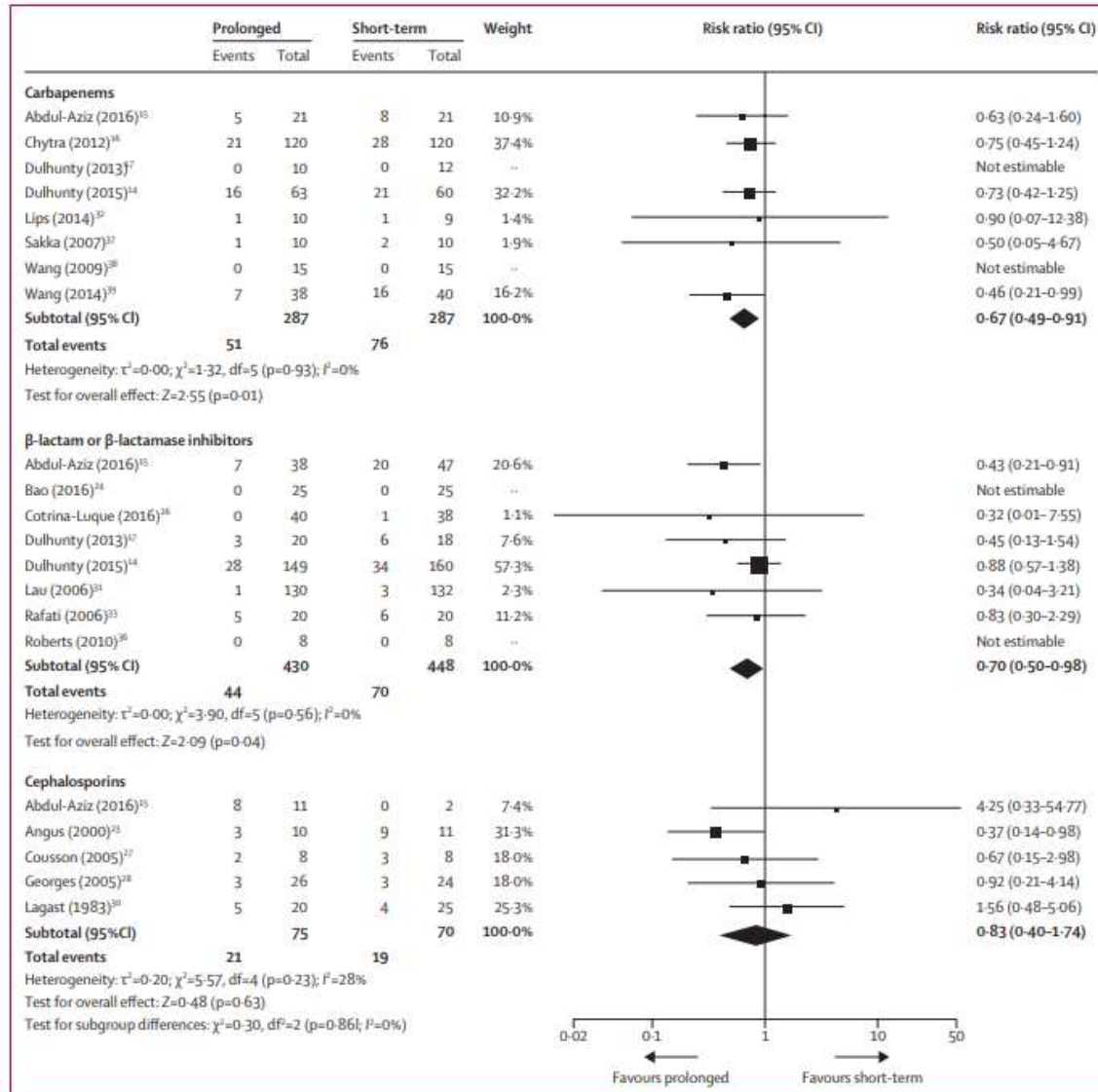
Au moins 7 méta-analyses de 2013 à 2020

Toutes vont dans le même sens
En faveur perfusion continue/prolongée
(réserve sur les carbapénèmes ?)


*Chang C Crit Care 2013, Falagas ME CID 2013,
Shiu JR Rev Cochrane 2013, Théo J IJAA 2014,
Roberts JA AJRCCM 2016, Vardakas KZ LID 2017, Rhodes NJ CCM 2018*

Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials

Konstantinos Z Vardakas,



Optimizing Betalactam Clinical Response by Using a Continuous Infusion: A Comprehensive Review


Sylvain Diamantis ^{1,2}, Catherine Chakvetadze ¹, Astrid de Pontfarcy ¹ and Matta Matta ^{1,*} 

• Succès clinique CI vs II

- Oxacilline dans EI à SAMS : meilleur guérison Hugues AAC 2009
- Pipéracilline dans sepsis : Meilleure réponse clinique à J 3-4 Rafati AAC 2006
- Témocilline sepsis; guérison clinique 79% vs 93 (NS) Latter JAC 2015
- Pip/Taz:
 - nombreuses études négatives
 - Amélioration du taux de guérison :
 - pour CMI >8
 - Gravité clinique
- Ceftriaxone 2g dans sepsis en réa: C n = 13/29 versus CI n = 5/28 un meilleur résultat après ajustement en fonction de l'âge et du score SOFA (ORa = 22,8 ; IC à 95 % = 2,24-232,3 ; p = 0,008)
- Meropénème PAVM sepsis: meilleurs taux de survie (73,3 % (11/15) contre 25,0 % (5/20); p = 0,025) chez les patients ayant un score SOFA de ≥9 et chez les patients atteints de pneumonie (86,2 % (25/29) contre 56,7 % (17/30) ; p = 0,012) **Abdul aziz JAC 2016 ICM 2016**

Review

Optimizing Betalactam Clinical Response by Using a Continuous Infusion: A Comprehensive Review

Sylvain Diamantis ^{1,2}, Catherine Chakvetadze ¹, Astrid de Pontfarcy ¹ and Matta Matta ^{1,*} 

Impact pharmaco économique:

- Diminution de la charge en soins
- Diminution de l'usage de consommables
- Diminution des couts par diminution des doses

Cotrina luque IJCP 2016

Impact sur l'antibiorésistance:

- Ceftolozane /Taz IC vs II: protégeait contre l'émergence d'une (0 % vs 29 % $p = 0,04$)
- Patient grave en réa traité pour une infection à *Pseudomonas aeruginosa* : Diminution de selection d'un MDRO si concentration sérique >5 CMI

Tamma CID 2020

Gatti antibiotics 2021

Schéma thérapeutique éradication HP GEFH 2017

Recommandations GEFH 2017

	Traitement ORIENTE	Traitement PROBABILISTE	
1 ^{ère} ligne	Trithérapie 14 jours	Pyléra* 10 jours	Concomitant 14 jours
2 ^{ème} ligne	Trithérapie 14 jours ou Pyléra* 10 jours	Concomitant 14 jours	Pyléra* 10 jours
3 ^{ème} ligne	Trithérapie 14 jours ou RCP GEFH		
4 ^{ème} ligne	RCP GEFH		

IPP : Esoméprazole 40 mg x 2/j ou Rabéprazole 20 mg x 2/j
mais Oméprazole 20 mg x 2/j avec le Pyléra*

Amoxicilline : **1gr x 2/j** (mais 1gr x 3/j en 3^{ème} ligne)

Clarithromycine, Métronidazole, Lévofloxacine : **500 mg x 2/j**

Pharmacologic aspects of eradication therapy for *Helicobacter pylori* Infection

Takahisa Furuta¹, David Y Graham

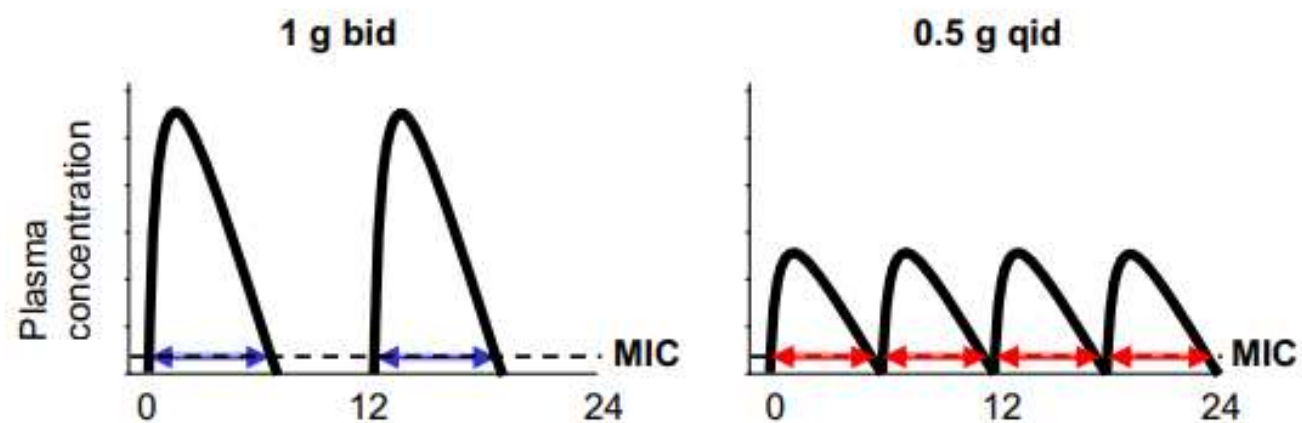
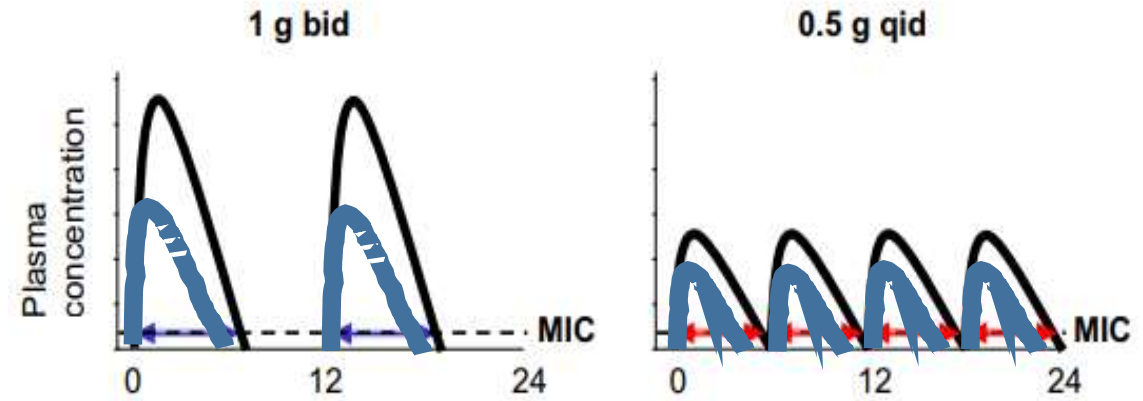
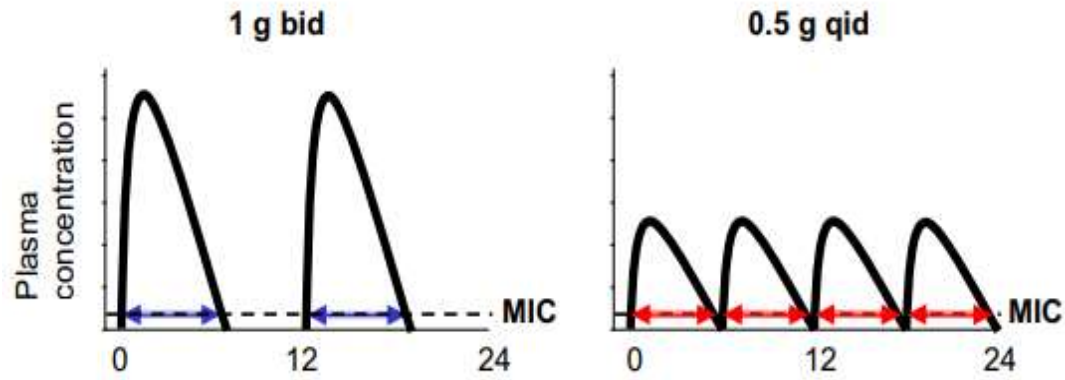


Fig. 5. The relationship between time above MIC and dosing scheme of amoxicillin. The time above MIC in the 0.5-g 4-times-daily dosing is longer than that in the 1-g twice-daily dosing.

Spécificité du patient: Poids = 60 kg

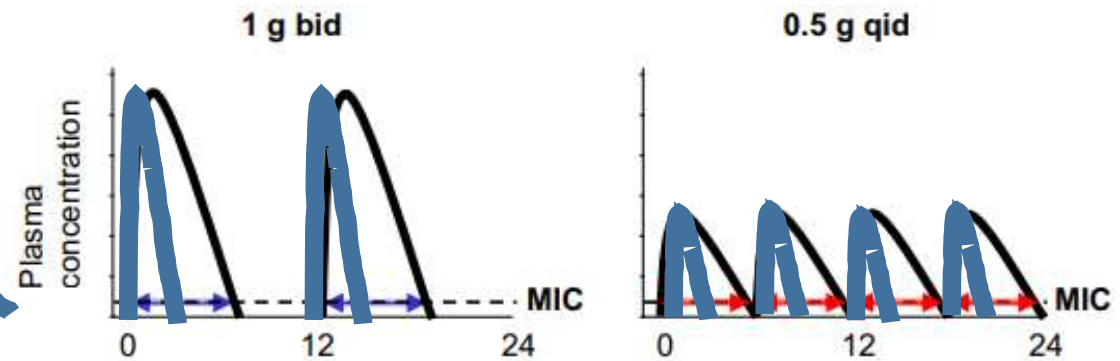
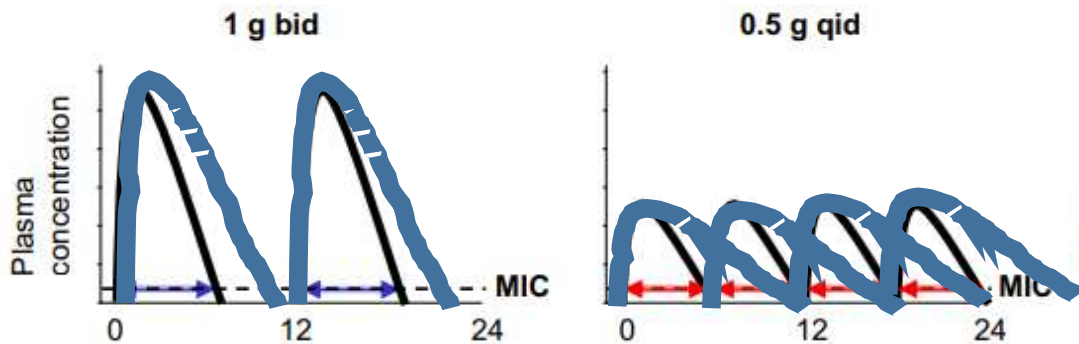
Poids = 120kg



➤ sousdosage/Echec thérapeutique

DFG = 20

DFG = 120



➤ surdosage/iatrogénie

Spécificité du patient: CYP2C19

Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer

T Furuta¹, K Ohashi, T Kamata, M Takashima, K Kosuge, T Kawasaki, H Hanai, T Kubota, T Ishizaki,

Regimen	RM	IM	PM	References
OPZ, 20 mg, day 1	2.1	3.3	4.5	22
OPZ, 20 mg, day 1	2.3	3.3	4.1	23
OPZ, 20 mg, day 8	4.1	4.7	5.9	23
LPZ, 30 mg, day 8	4.4	4.9	5.4	24
RPZ, 20 mg, day 1	3.3	4.2	5.3	23
RPZ, 20 mg, day 8	4.8	5.0	6.0	23

IM of CYP2C19 (*1/*2 or *1/*3), PM of CYP2C19 (*2/*2, *2/*3, *3/*3), and RM of CYP2C19 (*1/*1).

Abbreviations: LPZ, lansoprazole; OPZ, omeprazole; RPZ, rabeprazole.

Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer

T Furuta ¹, K Ohashi, T Kamata, M Takashima, K Kosuge, T Kawasaki, H Hanai, T Kubota, T Ishizaki,

Table 4
Eradication rates of *H pylori* infection by PPI-based regimens as a function of CYP2C19 genotypic status

Regimen	RM (%)	IM (%)	PM (%)	References
OPZ, 20 mg qd, + AMPC, 500 mg qid, for 2 wk	29	60	100	41
OPZ, 20 mg bid, + AMPC, 500 mg tid, for 1 wk	40	42	100	64
RPZ, 10 mg bid, + AMPC, 500 mg tid, for 2 wk	61	92	94	58
OPZ, 20 mg bid; or LPZ, 30 mg bid, + AMPC, 500 mg tid, + CAM, 200 mg tid, for 1 wk	73	92	98	45
OPZ, 20 mg bid, + AMPC, 1000 mg bid, + CAM, 500 mg bid, for 1 wk	60	84	100	65

Abbreviations: AMPC, amoxicillin; CAM, clarithromycin; LPZ, lansoprazole; OPZ, omeprazole; RPZ, rabeprazole.

Spécificité des agents thérapeutiques : amoxicilline

- **CMI vis à vis de la bactérie**
- **Absorption**
- **Diffusion dans l'organe cible**
- **Demi-vie**
- **Effets secondaires**
- **Toxicité**
- **Impact écologique**

Spécificité des agents thérapeutiques : CMI et PH

Tableau I / Effet du pH sur l'activité des antibiotiques vis-à-vis de *H. pylori* (adapté de Glupczynski [19]).

Antibiotiques	Valeurs des CMI ₉₀ (mg/l)		
	pH 7,5-8	pH 6-7,4	pH 5,5-5,75
Pénicilline G	0,03	0,5	0,5
Ampicilline	0,06	0,25	0,5
Céphalexine	2	16	32
Erythromycine	0,06	2	8
Clarithromycine	≤ 0,015	0,03	0,5
Azithromycine	-	0,25	2
Clindamycine	1	2	8
Ciprofloxacine	0,12	0,5	2
Ofloxacine	0,5	1	2
Témafloxacine	-	2	4
Tétracycline	0,12	0,25	0,5
Nitrofurantoïne	1	2	2
Métronidazole	2	2	2
Sous-citrate de bismuth	16	8	-

Diffusion de l'amoxicilline dans la muqueuse gastrique

- Amox 1g PO : concentration > à 0,1 mg/g = 0,0001 mg/L à 30 minutes,
- Amox 500 mg PO concentrations [0,00001 - 0,00032 mg/L] à 90 min

Cooreman et al
McNulty.

The prospective multiple-centre randomized controlled clinical study of high-dose amoxicillin-proton pump inhibitor dual therapy for *H. pylori* infection in Sichuan areas

Cheng Shen^a, Changping Li^a, Muhan Lv^a, Xiaosong Dai^b, Caiping Gao^b, Liangping Li^b, Qin Zhang^c,

esomeprazole 20 mg x 4/j + amoxicilline 750 mg x 4 /j 14 j

Vs

bismuth potassium citrate 220 mg x 2 + esomeprazole x 2/j + amoxicilline 1000 mg x 2/j + clarythro 250 mg x 2j 14j

Eradication rate of *H. pylori*.

Analysis method	Dual therapy group	Quadruple therapy group	p Value
ITT	88.31% (438/496) (85.6–93.2%)	85.26% (405/475) (84.1–91.7%)	.158
mITT	88.66% (438/494) (86.3–93.8%)	85.44% (405/474) (84.5–91.9%)	.186
PP	91.63% (438/478) (87.4–95.1%)	90.60% (405/447) (86.6–94.2%)	.116

➤ Non infériorité

➤ Moins d'effets secondaires

High dose PPI-amoxicillin dual therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review with meta-analysis

ZHUTher Adv Gastroenterol 2020,

Yang-Jie Zhu*, Yi Zhang*, Ting-Yi Wang, Jing-Tao Zhao, Zhe Zhao, Jian-Ru Zhu and Chun-Hui Lan 

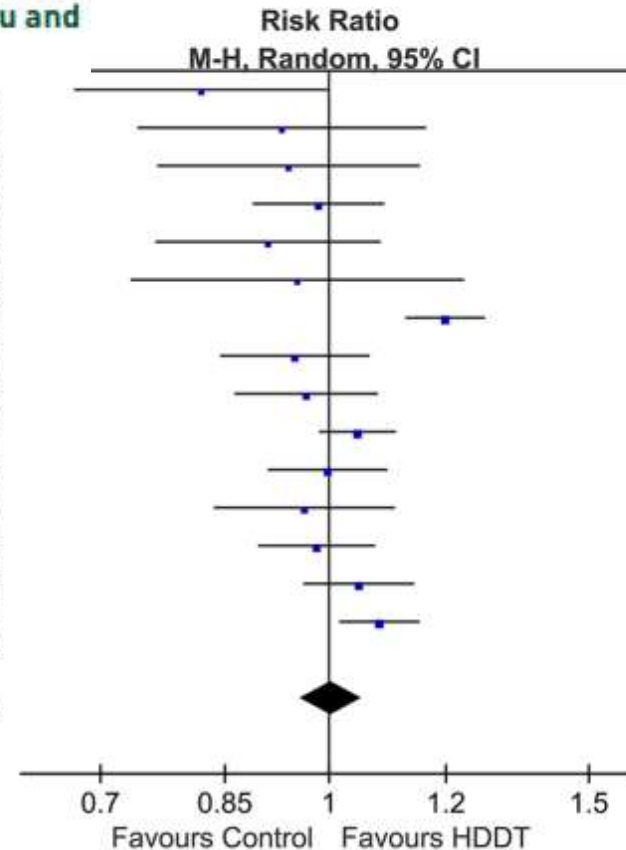
Schwartz 1998	42	60	47	55	3.9%	0.82 [0.67, 1.00]
Miehlke 2003	31	41	35	43	3.3%	0.93 [0.74, 1.16]
Miehlke 2006	50	72	54	73	3.7%	0.94 [0.76, 1.15]
Shirai 2007	60	66	61	66	7.6%	0.98 [0.89, 1.09]
Kim 2012	70	104	77	104	4.6%	0.91 [0.76, 1.08]
Kazunari 2013	38	70	77	135	2.6%	0.95 [0.73, 1.23]
Yang 2015	193	206	322	412	9.8%	1.20 [1.13, 1.28]
Hu 2017	139	174	75	89	6.9%	0.95 [0.84, 1.07]
Sapmaz 2017	83	98	86	98	7.2%	0.97 [0.86, 1.08]
Hu 2017 Abstract	161	170	154	170	9.9%	1.05 [0.98, 1.11]
Leow 2018 Abstract	63	68	65	70	8.1%	1.00 [0.91, 1.10]
Gao 2018	58	70	62	72	5.8%	0.96 [0.84, 1.11]
Yang 2019	102	116	104	116	8.2%	0.98 [0.90, 1.07]
Tai 2019	110	120	105	120	8.5%	1.05 [0.96, 1.14]
Song 2019 Abstract	331	380	306	380	9.8%	1.08 [1.02, 1.15]

Total (95% CI) 1815 2003 100.0% 1.00 [0.96, 1.05]

Total events 1531 1630

Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 41.38, df = 14 (P = 0.0002); I² = 66%

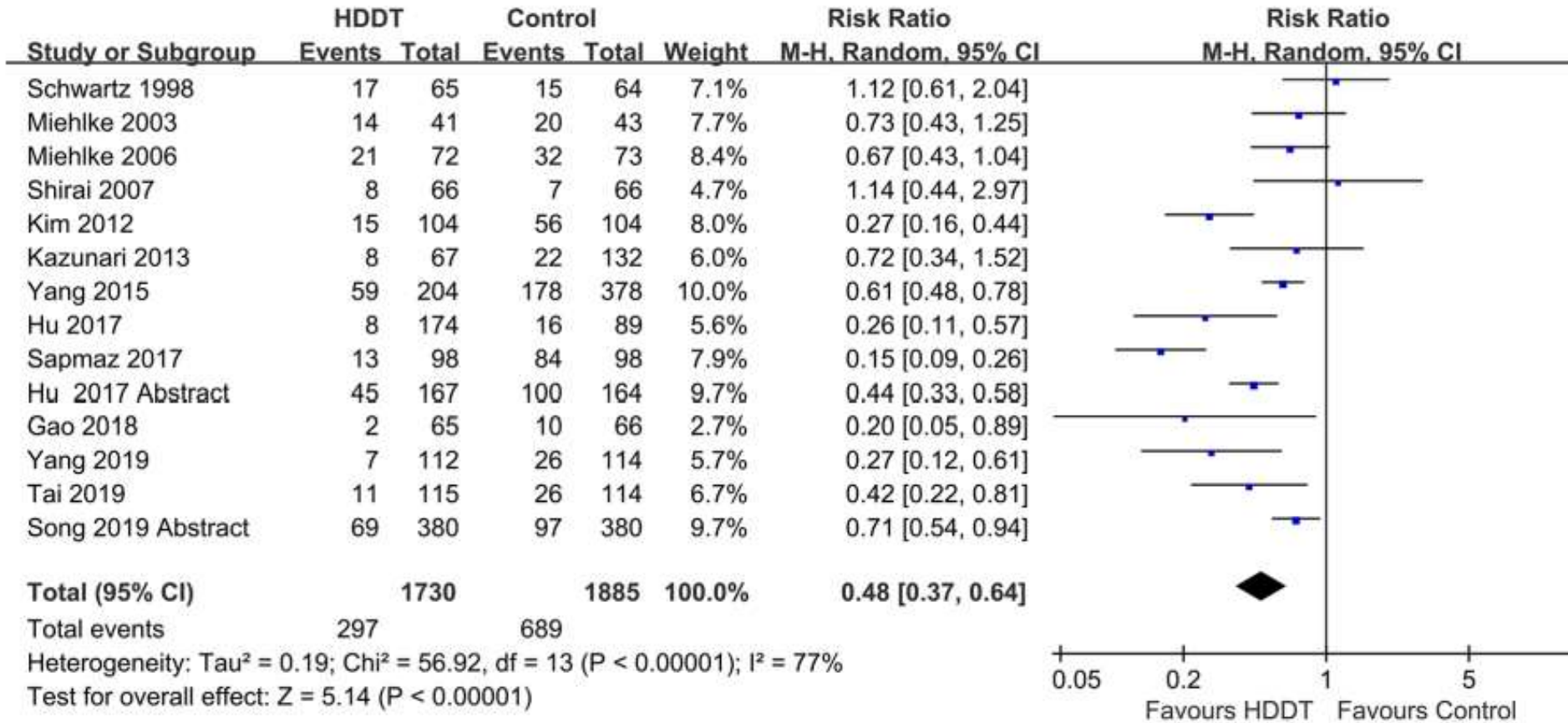
Test for overall effect: Z = 0.17 (P = 0.87)



- 15 essais avec 3818 patients
- Le taux d'éradication de la HDDT = autres schémas

Figure 2. Forest plot of efficacy of HDDT versus control regimens. CI, confidence interval; HDDT, high dose dual therapy; M-H, medium to high.

High dose PPI-amoxicillin dual therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review with meta-analysis



- Événements indésirables significativement plus faible dans le groupe HDDT (RR : 0,48, IC 95% : 0,37-0,64, p<0,001
- la HDDT équivalente aux régimes recommandés de première ligne avec moins d'effets indésirables

Figure 3. Forest plot of adverse events of HDDT versus control regimens. CI, confidence interval; HDDT, high dose dual therapy; M-H, medium to high.

Perspectives

- Traitement « personnalisé » systématique
- HDDT ou la fin du traitement personnalisé

Histoire des recommandations

 **Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009)**



European Heart Journal (2015) 36, 3075–3123
doi:10.1093/eurheartj/ehv319

ESC GUIDELINES

 **2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis**

Table 13 Antibiotic treatment of infective endocarditis due to oral streptococci and group D streptococci^a

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Level of evidence
Strains fully susceptible to penicillin (MIC <0.125 mg/L)			
Standard treatment			
Penicillin G ^b or Amoxicillin ^d or Ceftriaxone ^e	12–18 million U/day i.v. in 6 doses 100–200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose <i>Paediatric doses:^f</i> Penicillin G 200,000 U/kg/day i.v. in 4–6 divided doses. Amoxicillin 300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses. Ceftriaxone 100 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose.	4 ^c 4 ^c 4 ^c	I B I B I B

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Class ^b	Level ^c	Ref. ^d	Comments
Strains penicillin-susceptible (MIC ≤ 0.125 mg/L) oral and digestive streptococci						
Standard treatment: 4-week duration						
Penicillin G or Amoxicillin ^e or Ceftriaxone ^f	12–18 million U/day i.v. either in 4–6 doses or continuously 100–200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses 2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose <i>Paediatric doses:^g</i> Penicillin G 200,000 U/kg/day i.v. in 4–6 divided doses Amoxicillin 300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses Ceftriaxone 100 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	4 4 4	I I I	B B B	6,8, 135– 139	Preferred in patients > 65 years or with impaired renal or VIII (vestibulocochlear) cranial nerve functions. 6-week therapy recommended for patients with PVE

Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation

Diapositives à partir des
recommandations pour la pratique clinique
HAS Mars 2014

Traitement médical (3) Antibiothérapie documentée

	Traitement initial	Relais oral exclusif
Staphylocoques multisensibles		
Poids ≤ 70 kg	Oxacilline ou Cloxacilline IV, 1,5 g/4H OU Céfazoline IV, 1g/6H	Ofloxacin, 200m g X 2/j ET Rifampicine, 900 mg, une fois/j
Poids >_70 kg	Oxacilline ou Cloxacilline IV, 2 g/4H OU Céfazoline IV, 2g/8H	Ofloxacin, 200m g X 3/j ET Rifampicine, 600 mg x 2/j
Entérobactéries sensibles		
Poids ≤ 70 kg	Cefotaxime IV, 2g/8H OU Ceftriaxone IV, 2g/24H	Ofloxacin, 200m g X 2/j OU Ciprofloxacine, 500 mg X 2/j
Poids > 70 kg	Cefotaxime IV, 9 à 12 g/j en 3 à 6 fois OU Ceftriaxone IV, 1,5 à 2 g/12H	Ofloxacin, 200m g X 3/j OU Ciprofloxacine, 750 mg X 2/j
Streptocoques (mais pas entérocoques)		
Poids ≤ 70 kg	Amoxicilline IV, 1,5 g/4H OU Ceftriaxone IV, 2g/24H	Clindamycine 600 mg X 3/j OU Amoxicilline 2 g X 3/j
Poids >_70 kg	Amoxicilline IV, 2 g/4H OU Ceftriaxone IV, 1,5 à 2 g/12H	Clindamycine 600 mg X 4/j OU Amoxicilline 3 g X 3/j



Prise en charge infectiologique des infections de dispositif électronique cardiaque implantable (DECI)

Synthèse et prise de position commune de la SPILF et de la SFC à propos du Consensus 2017 de la Heart Rythm Society (HRS)

2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction. Chapitre 8, p 519-527
doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.09.001

Antibiothérapie documentée sur antibiogramme



Antibiotique	Dosage et voie	Durée (semaines)	Commentaires
Bactériémie sans endocardite, après ablation complète du matériel			
<i>Streptococcus spp</i>			
Amoxicilline	100 mg/kg/j en 4 perfusion par jour	2	si poids > 100kg: Clindamycine 600 mgx4/j
<i>Streptococcus spp</i> et allergie vraie à la pénicilline sans réaction anaphylactique			
Ceftriaxone ou Cefotaxime	2g/j IV 100 mg/kg/j	2	
<i>Streptococcus spp</i> et allergie à la pénicilline avec réaction anaphylactique ou allergie aux céphalosporines			
Vancomycine	40 mg/kg/j IV, en perfusion continue après dose de charge de 30mg/kg IVL sur 2h00	2	Adapter la posologie aux dosages (concentration à l'équilibre = 15-20 mg/l)
<i>Enterococcus spp.</i>			
Amoxicilline	200 mg/kg/j en 6 injections ou en perfusion continue	2	
<i>Enterococcus spp.</i> Résistant à l'amoxicilline ou allergique			
Vancomycine	40 mg/kg/j IV, en perfusion continue après dose de charge de 30mg/kg IVL sur 2h00	2	Adapter la posologie aux dosages (concentration à l'équilibre = 15-20 mg/l)

Surviving sepsis campaign

2021

Recommendation

26. For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** optimizing dosing strategies of antimicrobials based on accepted pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) principles and specific drug properties.

Best practice statement.

2019

R2.2. We suggest targeting a free plasma beta-lactam concentration between four and eight times the MIC of the causative bacteria for 100% of the dosing interval ($fT \geq 4-8 \times MIC = 100\%$) to maximize bacteriological and clinical response in critical care patients.

Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives

Jeu de diapositives réalisé par le comité des référentiels de
la SPILF

Le 3 juillet 2019

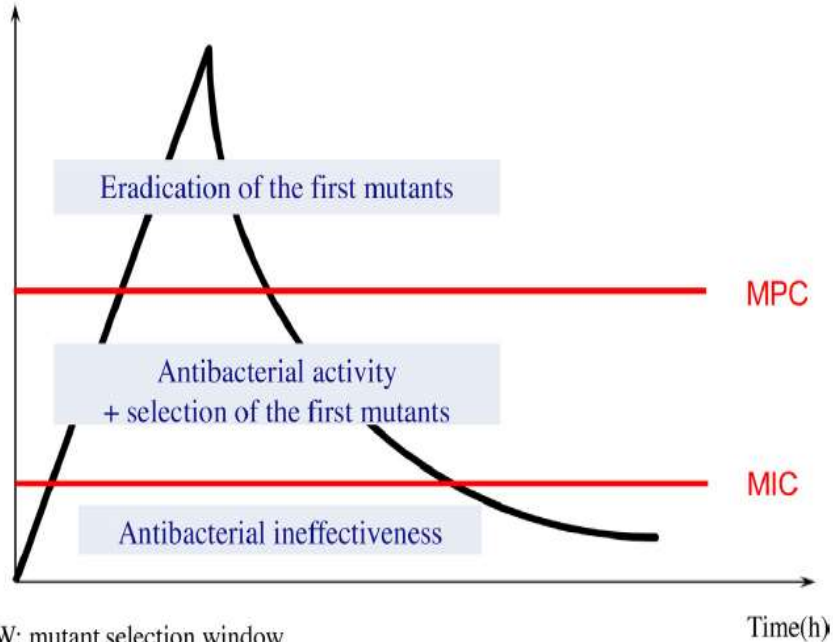
β-lactamines alternatives aux carbapénèmes (2)



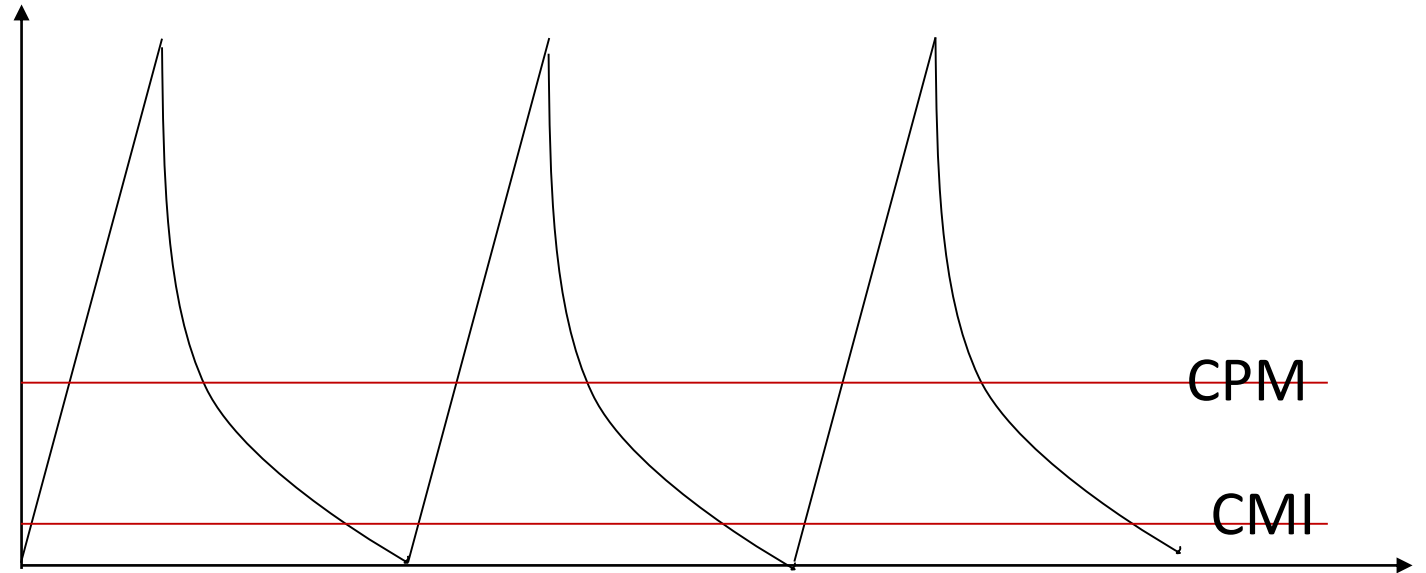
β-lactamine	Indications	Posologie, modalités*
Céfépime	Hyperproduction de céphalosporinase sans production de BLSE, quel que soit le site de l'infection	Posologie 4 à 6 g/j (si fonction rénale normale) sous surveillance neurologique
Pipéracilline-tazobactam	Infections à EBLSE sans signe de gravité, avec ou sans bactériémie Pour une infection non urinaire, une CMI est nécessaire et doit être ≤ 4 mg/L	Perfusion prolongée ou continue après une première dose de 4 g sur 30 minutes Posologie élevée (16 g/j si fonction rénale normale et poids > 60 kg)
Témocilline	Infections urinaires Autres infections : avis spécialisé	Posologie 4 à 6 g/j chez le patient sans signes de gravité 6 g/j en perfusion continue après une dose de charge de 2 g chez le patient avec signes de gravité
Céfoxitine	Infections urinaires à <i>E. coli</i> BLSE sans signes de gravité	Posologie élevée (100 mg/kg/j sans dépasser 8 g/j), en perfusion prolongée ou continue après une dose de charge de 2 g
Amoxicilline-acide clavulanique	Pyélonéphrites aiguës simples à <i>E. coli</i> BLSE sans signe de gravité (concentration critique systémique)	Traitement initial en perfusion : 2 grammes d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique 3 fois par jour Relais oral : 1 gramme d'amoxicilline et 200 mg d'acide clavulanique 3 fois par jour

* Les modalités d'administration des antibiotiques en perfusion prolongée ou continue (hôpital et ambulatoire) sont proposées en annexe 4 de l'argumentaire scientifique

Optimisation PK/PD et CMI élevées



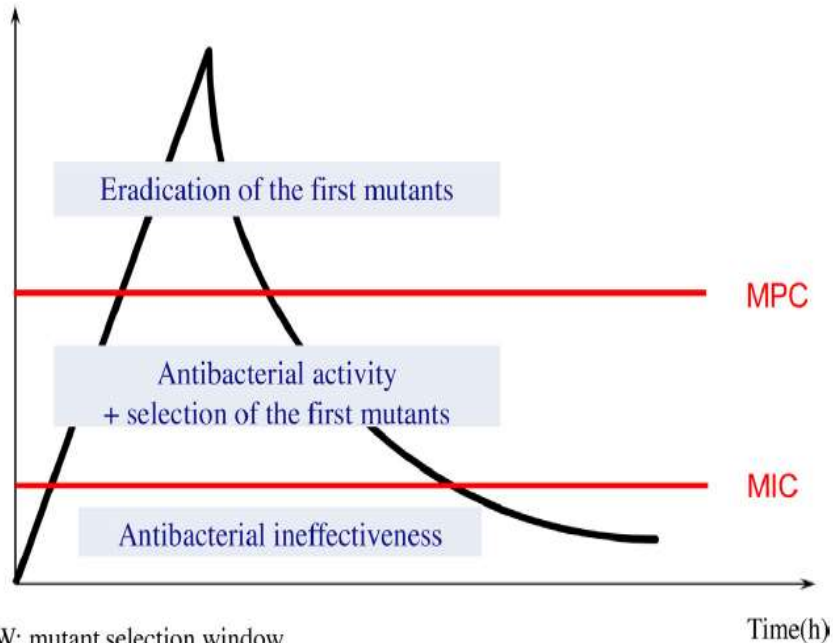
MSW: mutant selection window
MIC: minimal inhibitory concentration
MPC: mutant prevention concentration



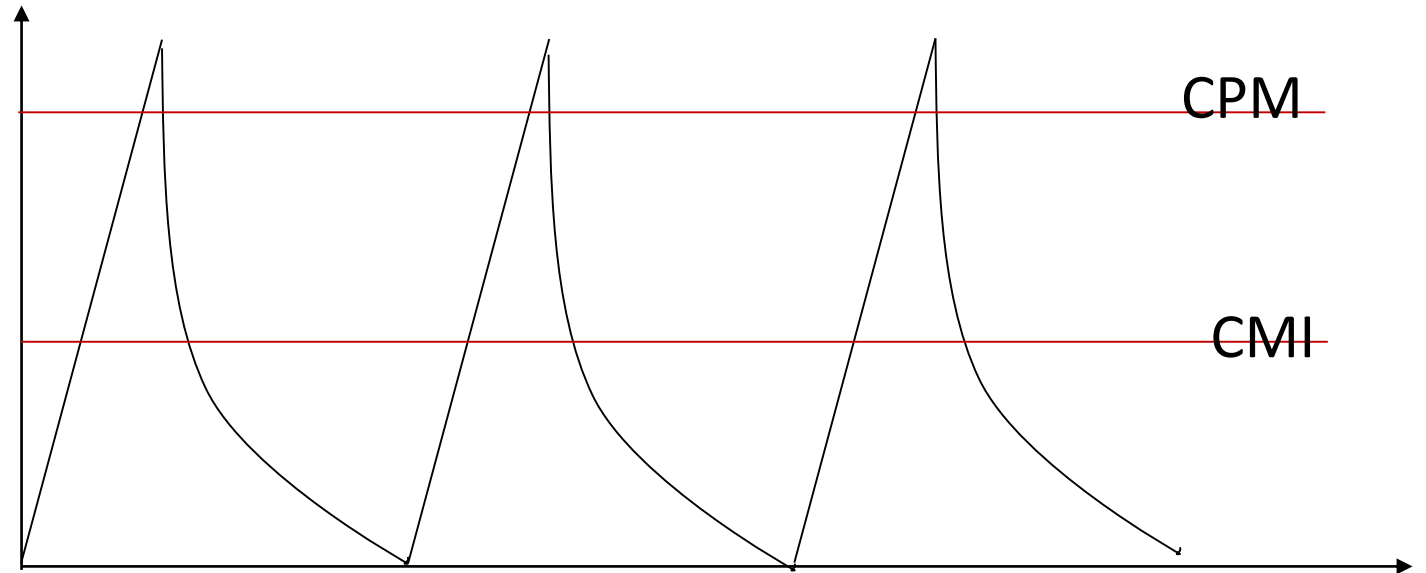
IUM à Coli sauvage
Temocilline 2g x 3 par
jour IVL

Laterre JAC 2015

Optimisation PK/PD et CMI élevées



MSW: mutant selection window
MIC: minimal inhibitory concentration
MPC: mutant prevention concentration

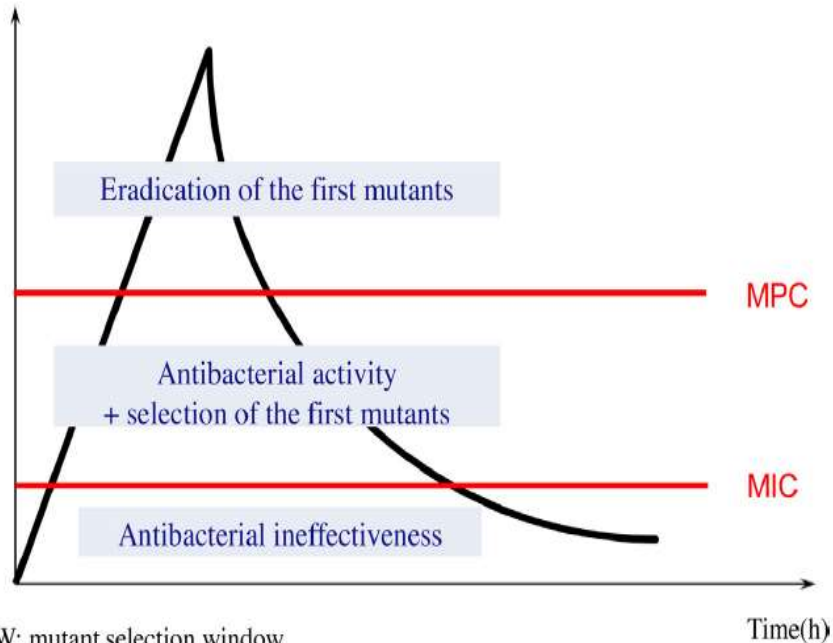


IUM à Coli BLSE

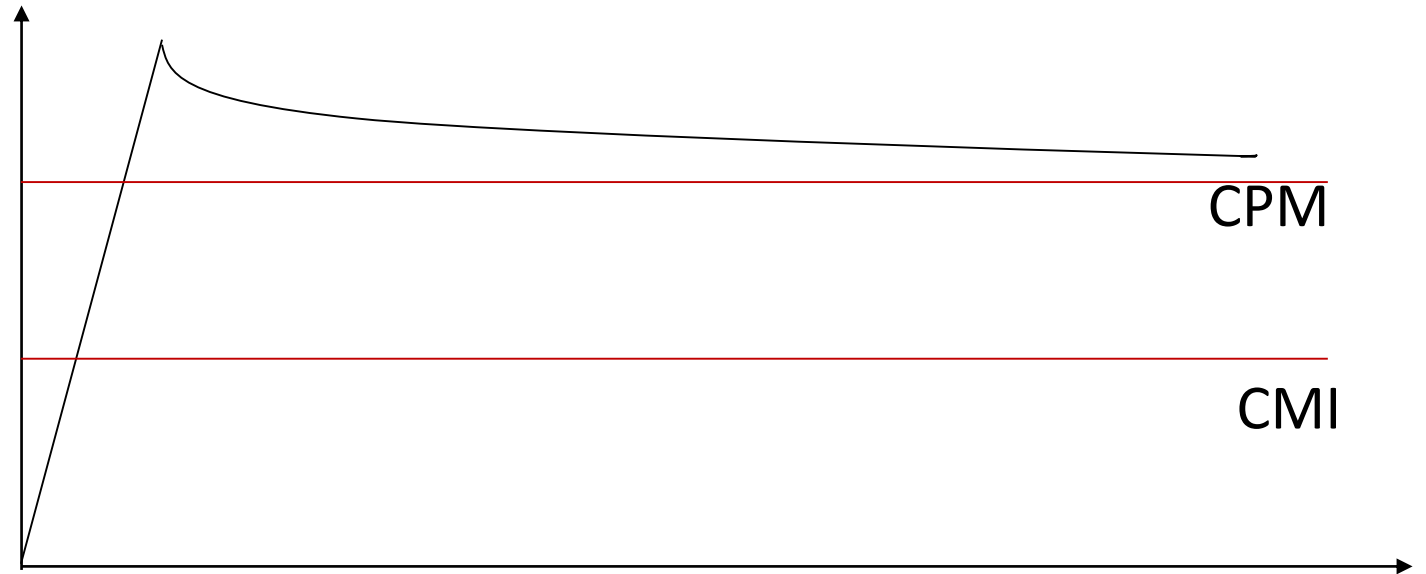
Temocilline 2g x 3 par jour IVL

- Risque d'échec thérapeutique
- Risque d'émergence de mutants

Optimisation PK/PD et CMI élevées



MSW: mutant selection window
MIC: minimal inhibitory concentration
MPC: mutant prevention concentration



IUM à Coli BLSE

Temocilline 6 en perfusion continue
par diffuseur 6 g dans 240 ml/24H00
après dune dose de charge

L'optimisation PK/PD en pratique clinique

Définir des objectifs Pk/Pd « cibles »

Personnaliser les modalités d'administration des ATB dans le but d'atteindre ces objectifs **pour optimiser l'efficacité**



Peu importe le mode d'administration : il faut que le dosage soit dans l'objectif

Comment calculer l'objectif de concentration au plateau ?

$$[C] = C_d \times CMI \times F$$

C= concentration sérique de l'antibiotique : mesuré par dosage sérique

C_d= coefficient de diffusion : défini selon chaque couple organe/antibiotique

CMI= Concentration minimale inhibitrice : définie par E test ou dilution

F= facteur : 4 à 5 selon la gravité

Amoxicilline

Quel objectif de concentration sérique d'amoxicilline pour traiter une ostéoarthrite du pied diabétique à streptocoque dont la CMI = 0,125 ?

- 1
- 2
- 5
- 10
- 20

Amoxicilline

Quel objectif de concentration sérique d'amoxicilline pour traiter une ostéoarthrite du pied diabétique+ AOMI native à streptocoque dont la CMI = 0,125 ?

- 1
- 2
- **5**
- 10
- 20

$$[C] = C_d \times CMI \times F$$

C_d = coefficient de diffusion : 10

CMI = Concentration minimal inhibitrice : 0,125

F = facteur : 4

$$10 \times 0,125 \times 4 = 5$$

Guidelines

Terms of use of outpatient parenteral antibiotic therapy

Modalités d'utilisation des antibiotiques par voie intraveineuse au domicile

S. Diamantis^a, P. Longuet^b, P. Lesprit^c, R. Gauzit^{d,*}





Antibiotic (INN)	Delivered by the hospital or in the community	Reconstitution (solvent, volume)	Dilution (final concentration)	Infusion modalities	Precaution for use
Cefotaxime	Can be dispensed by hospital pharmacies for outpatient use	WFI	Sodium chloride 0.9% or glucose 5% Max 20 mg/mL	1 g and 2 g → slow intravenous infusion, 30 to 60 min Continuous infusion: after a 2-g loading dose over 30–60 min - 6 g/day: 3 g in a minimum volume of 150 mL to infuse over 12 hours via an elastomeric or volumetric pump, twice daily, - 8 g/day: 4 g in a minimum volume of 200 mL to infuse over 12 hours via an elastomeric or volumetric pump, twice daily, - 12 g/day: 6 g in a minimum volume of 300 mL to infuse over 12 hours via an elastomeric or volumetric pump, twice daily	Stable at 25 °C for 24 hours -> 2 visits/day as a precautionary measure (risk of temperature above 25 °C in the elastomeric or volumetric pump)

Table 4

Proposals for proper use of elastomeric pumps in an OPAT setting.

Molecule	Availability	Maximum concentration after dilution	Dilution solution	Prescribed daily dose	Minimum pump volume	Dilution and administration with elastomeric pump available in 2020 ³	Number of visits a day
Amoxicillin	Pharmacy	20 mg/mL T	NaCl	6 g	150 mL	3 g in a 150 mL–12 mL/h pump, 12 h × 2/d	2
				8 g	200 mL	4 g in a 240 mL–20 mL/h pump, 12 h × 2/d	2
				10 g	250 mL	5 g in a 480 mL–40 mL/h pump, 12 h × 2/d	2
				12 g	300 mL	6 g in a 480 mL–40 mL/h pump, 12 h × 2/d	2
Cefazolin	HAD	25 mg/mL T	NaCl	6 g	240 mL	6 g in a 240 mL–10 mL/h pump, 24 h	1
				8 g	320 mL	8 g in a 480 mL–20 mL/h pump 24 h	1
				10 g	400 mL	10 g in a 480 mL–20 mL/h pump 24 h	1
				12 g	480 mL	12 g in a 480 mL–20 mL/h pump 24 h	1
Ceftazidime	Pharmacy	80 mg/mL	NaCl	6 g	25 mL	2 g in each 50 mL–5 mL/h, 8 h × 3/d	3
				9 g	40 mL	3 g in each 50 mL–5 mL/h, 8 h × 3/d	3
				12 g	50 mL	4 g in each 50 mL–5 mL/h, 8 h × 3/d	3

Dispositifs de perfusion

Dispositifs	Régularisation du débit	Avantages
Perfuseur par gravité		Bon marché Simple d'utilisation
Pousse seringue		Programmable Pression continue
Pompe volumétrique		Programmable Mode séquentiel Bolus possibles
Diffuseur Portable		Non programmable Débit continu Grands volumes (250 cc) Perfusions continues Autonomie



Available online at

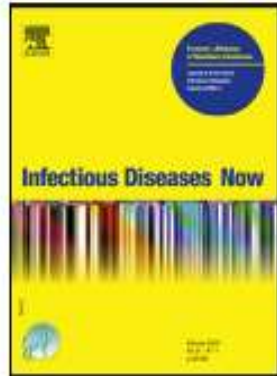
ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com/en



Guidelines

Terms of use of outpatient parenteral antibiotic therapy

Modalités d'utilisation des antibiotiques par voie intraveineuse au domicile

S. Diamantis^a, P. Longuet^b, P. Lesprit^c, R. Gauzit^{d,*}

^a Service des maladies infectieuses et tropicales, groupe hospitalier Sud Île-de-France, Melun, France

^b Équipe mobile d'antibiothérapie, centre hospitalier Victor-Dupouy, Argenteuil, France

^c Unité transversale d'hygiène et d'infectiologie, service de biologie clinique, hôpital Foch, Suresnes, France

^d Équipe mobile d'infectiologie, réanimation Ollier, hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France



Diffuseurs portables



Diffuseurs Baxter portables

Viaene E. Comparative stability studies of antipseudomonal beta-lactams for potential administration through portable elastomeric pumps (home therapy for cystic fibrosis patients) and motor-operated syringes (intensive care units). AAC 2002;46:2327–32.



Pompe élastomérique
de type Easypump II

Témocilline	Rétrocession	80 mg/ml	NaCl	4 g	50ml	4 g dans un diffuseur de 50 ml-2ml/h sur 24h	1
				6 g	75 ml	6 g dans un diffuseur de 96 ml-4ml/h sur 24h	1
Vancomycine ^{2,3} (sur VVC)	Rétrocession	80 mg/ml	NaCl	2 g	25 ml	2 g dans un diffuseur de 48 ml-2ml/h sur 24h	1
				2.5 g	32 ml	2.5 g dans un diffuseur de 48 ml-2ml/h sur 24h	1
				3 g	38 ml	3 g dans un diffuseur de 48 ml-2ml/h sur 24h	1
				3.5 g	44 ml	3.5 g dans un diffuseur de 48 ml-2ml/h sur 24h	1

¹ Le choix du diffuseur dépend des paramètres de stabilité de l'antibiotique (dilution minimale, durée de stabilité à la température et dans le temps) et de la disponibilité des diffuseurs.

Le volume de remplissage a été défini selon la règle suivante : respect du volume sur la période souhaitée. Le choix d'un volume minimal a été choisi pour apporter le produit, si le volume réduit, il est préférable d'utiliser des volumes plus importants pour diminuer la concentration.

² Utilisation uniquement sur voie veineuse centrale (cathéter veineux central, chambre de dilution domiciliaire pour l'usage de la vancomycine en perfusion continue, pour des raisons de stabilité).

³ La vancomycine en perfusion continue doit faire l'objet d'une voie veineuse dédiée.

VVC : voie veineuse centrale

T : nécessité de maintenir une température inférieure à 25 °C en utilisant une sacoche isotherme de couleur blanche, qui ne doit pas être exposée au soleil et doit respecter les mesures de l'annexe 3. Pour la pénicilline G, la cefazoline, la cloxacilline, le cefotaxime une administration en 2 diffuseurs de 12h00 sera à privilégier en cas de risque d'exposition à des températures supérieures à 31°C

Innovation médicale pour l'optimisation PKPD des molécules temps dépendantes

Guidelines

Home intravenous antibiotherapy and the proper use of elastomeric pumps: Systematic review of the literature and proposals for improved use

S. Diamantis^{a,*}, Y. Dawudi^a, B. Cassard^b, P. Longuet^c, P. Lesprit^d, R. Gauzit^e

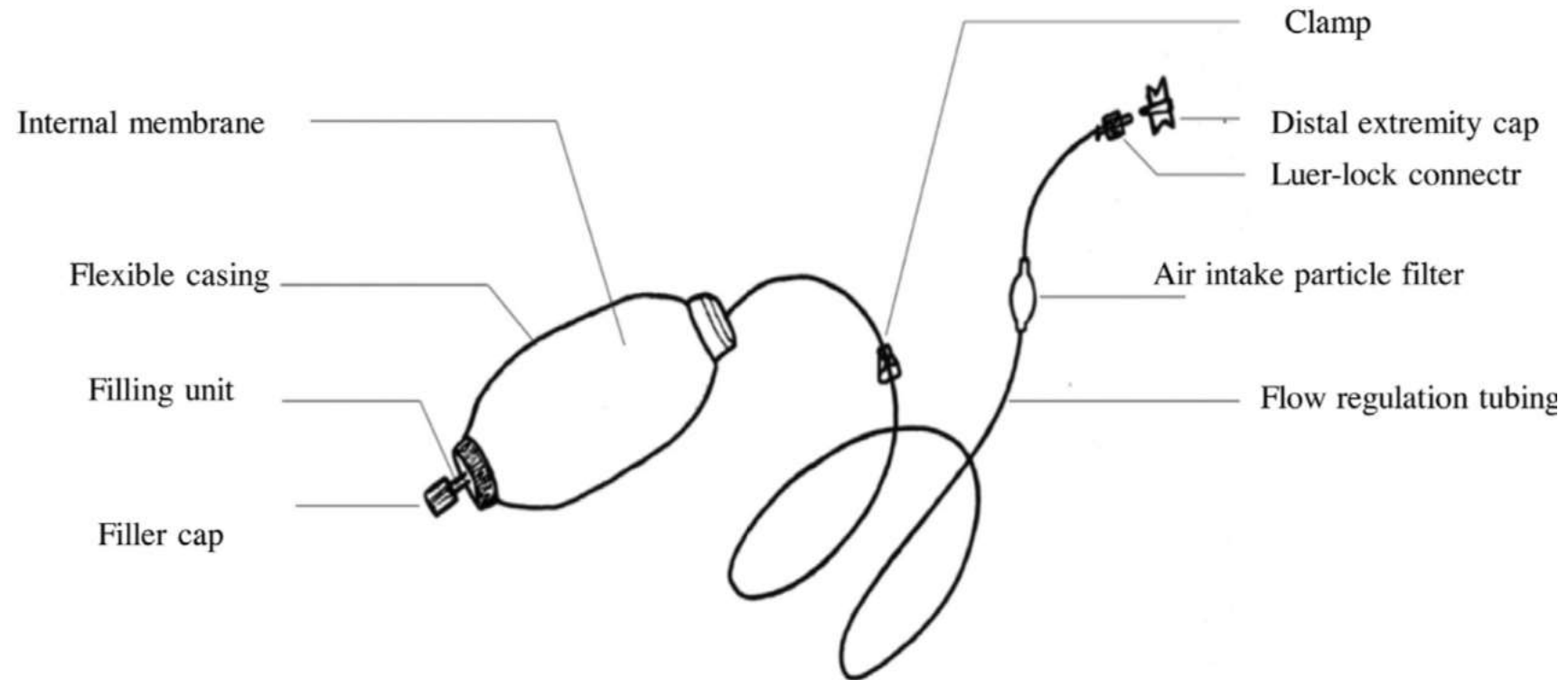


Fig. 3. Portable infusion device with elastomeric reservoir.

Table 3
Elastomeric pumps available on the French market in 2020.

Theoretical infusion duration	Filling volume	Nominal flow rate	Pump modality	Volume: minimal-maximal	
1 Nurse visit a day 24 h	48 mL	2 mL/h	Easypump II LT 60-30	30-65 mL	
		2 mL/h	ACCUFUSER ligne small 60 mL	48-60 mL	
		2 mL/h	HOME PUMP C-SERIES 60 mL	51-65 mL	
	51 mL	2 mL/h	HOME PUMP C-SERIES 100 mL	56-125 mL	
		2,7 mL/h	DOSI-FUSER 65 mL	65-80 mL	
		4 mL/h	ACCUFUSER medium	96-150 mL	
		4,2 mL/h	DOSI-FUSER 100 mL	100-130 mL	
		5 mL/h	Easypump II LT 125-25	60-125 mL	
		5 mL/h	HOME PUMP C-SERIES 125 mL	122-125 mL	
		5 mL/h	HOME PUMP C-SERIES 270 mL	146-270 mL	
		6,2 mL/h	DOSI-FUSER 150 mL	150-180 mL	
		10 mL/h	10 mL/h	Easypump II LT 270-27	120-295 mL
			10 mL/h	FOLfusor LV10	216-300 mL
			10 mL/h	ACCUFUSER large	240-300 mL
		246 mL	10 mL/h	HOME PUMP C-SERIES 270 mL	246-335 mL
			10,4 mL/h	DOSI-FUSER 250 mL	250-265 mL
			20 mL/h	ACCUFUSER xtra large	480-550 mL
		600 mL	25 mL/h	DOSI-FUSER 600 mL	600 mL
		2 Nurse visits a day 12 h	27 mL	2 mL/h	HOME PUMP C-SERIES 60 mL
4 mL/h	ACCUFUSER small			48-60 mL	
48 mL	5 mL/h		Easypump II LT 125-25	60-125 mL	
	5,4 mL/h		DOSI-FUSER 65 mL	60-80 mL	
60 mL	5 mL/h		HOME PUMP C-SERIES 125 mL	72-125 mL	
	8,3 mL/h		DOSI-FUSER 100 mL	100-130 mL	
65 mL	10 mL/h		Easypump II LT 270-27	120-295 mL	
	10 mL/h		ACCUFUSER medium	120-150 mL	
72 mL	10 mL/h		HOME PUMP C-SERIES 270 mL	142-335 mL	
	12 mL/h		DOSI-FUSER 150 mL	150-180 mL	
100 mL	20 mL/h		DOSI-FUSER 250 mL	250	
	20 mL/h		ACCUFUSER CTO200L	240 mL	
120 mL	40 mL/h		ACCUFUSER ligne xtra large	480-550 mL	
	41,6 mL/h		DOSI-FUSER 500 mL	500 mL	
142 mL	50 mL/h		DOSI-FUSER 600 mL	600 mL	
	500 mL				
3 Nurse visits a day 4 h	400 mL		100 mL/h	SMARTeZ 400	300-500 mL
		100 mL/h	Easypump II 400-4	240-560 mL	
	65 mL	12 mL/h	DOSI-FUSER 65 mL	65-80 mL	
		30 mL/h	DOSI-FUSER 150 mL	150-180 mL	
	150 mL	50 mL/h	DOSI-FUSER 250 mL	250-265 mL	
		50 mL/h	ACCUFUSER medium	250-300 mL	
	250 mL	50 mL/h	Intermate LV 50	250-275 mL	
		100 mL/h	Easypump II ST 400-4	240-560 mL	
	250 mL	100 mL/h	HOME PUMP ECLIPSE 400 mL	400-500 mL	
		100 mL/h	Easypump II ST 400-4	240-560 mL	
500 mL	40 mL/h	Easypump II LT 500-12,5	240-560 mL		
	40 mL/h	Easypump II LT 500-12,5	240-560 mL		
5 h 30	550 mL	5 mL/h	Easypump II LT 60-12	30-65 mL	
6	240 mL				
8 h	320 mL				
	60 mL				

Groupe de réflexion Splif en cours

Détermination des objectifs de concentration sériques

- Couple bactérie-CMI /ATB
- Situation clinique : bactériémie, IOAs, poumons, endocardite...

Recommandations ?
Calculateur ?

bactérie	site de l'infection	antibiotiques
staphylocoque	IOA	cloxacilline
		levofloxacine
		rifampicine
		clindamycine
		daptomycine
		vancomycine
		linézolide
streptocoque	endocardite	amoxicilline IV
		amoxicilline po
		gentamicine
		ceftriaxone
		vancomycine
		cotrimoxazole
enterobacterales	bactériémie	ceftriaxone
		céfépime
		lévofloxacine
		PTZ
		méropénème
		imipénème
pseudomonas aeruginosa	pneumopathie	ceftazidime
		PTZ
		ciprofloxacine

Groupe de réflexion Splif **en cours**

antibiotique	microbe	CMI	organe	gravité	Modèle PKPD	Modalités mesure C	Objectif C sérique efficacité	C Toxicité
daptomycine	<i>S. aureus</i>	1	PTH	non	exposition	Pic (+ 2h après début inj) Résiduelle	AUC/CMI \geq 666 C min > 3.5 mg/L	C min \geq 24.3 mg/L
levofloxacin	<i>S. aureus</i>	0.5	PTH	non	exposition	Pic (+ 2h après début admin) Résiduelle	AUC/CMI \geq 100 C max/CMI 10-12	C min > 5mg/L
cloxacilline	<i>S. aureus</i>	0.38 (0,125-0,5)	Osteo articulaire		Bactéricide temps dépendant	<ul style="list-style-type: none"> Concentration de la molécule libre plasmatique Plateau à l'état d'équilibre 	100% fT>4C MI	C plateau > 50mg/L

Messages-clés

Définir des objectifs Pk/Pd « cibles »

Personnaliser les modalités d'administration des ATB dans le but d'atteindre ces objectifs pour

- **Maximiser l'efficacité**
- **Diminuer la toxicité avec $C < C_{\text{toxique}}$**
- **Diminuer l'émergence de la résistance avec $C > FCM$**
- **Optimiser l'usage d'ancien molécule pour l'épargne de molécule à fort impact écologique**

Référence

- [Recommandations \(infectiologie.com\)](#)
- **Diamantis, S.; Chakvetadze, C.; de Pontfarcy, A.; Matta, M. Optimizing Betalactam Clinical Response by Using a Continuous Infusion: A Comprehensive Review. *Antibiotics* 2023, 12, 1052. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12061052>**
- **Roberts, J.A.; Lipman, J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit. Care Med.* 2009, 37, 840–851.**
- **Roberts, J.A.; Abdul-Aziz, M.H.; Davis, J.S.; Dulhunty, J.M.; Cotta, M.O.; Myburgh, J.; Bellomo, R.; Lipman, J. Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016, 194, 681–691.**
- **Rybak, M.J. Pharmacodynamics: Relation to antimicrobial resistance. *Am. J. Infect. Control.* 2006, 34, S38–S45; discussion S64–S73.**
- **Abdul-Aziz, M.H.; Lipman, J.; Akova, M.; Bassetti, M.; De Waele, J.J.; Dimopoulos, G.; Dulhunty, J.; Kaukonen, K.M.; Koulenti, D.; Martin, C.; et al. DALI Study Group. Is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients (DALI) cohort. *J. Antimicrob. Chemother.* 2016, 71, 196–207.**
- **Gatti, M.; Cojutti, P.G.; Pascale, R.; Tonetti, T.; Laici, C.; Dell’Olio, A.; Siniscalchi, A.; Giannella, M.; Viale, P.; Pea, F. Assessment of a PK/PD Target of Continuous Infusion Beta-Lactams Useful for Preventing Microbiological Failure and/or Resistance Development in Critically Ill Patients Affected by Documented Gram-Negative Infections. *Antibiotics* 2021, 10, 1311**
- **Tamma, P.D.; Beisken, S.; Bergman, Y.; Posch, A.E.; Avdic, E.; Sharara, S.L.; Cosgrove, S.E.; Simner, P.J. Modifiable Risk Factors for the Emergence of Ceftolozane-tazobactam Resistance. *Clin. Infect. Dis.* 2021, 73, e4599–e4606**



Sylvain Diamantis

Un grand MERCI à Rémy Gauzit