



Journée régionale des référents en antibiothérapie bretons

jeudi 10 juin de 14h à 17h30  
en visioconférence

# Le dosage des antibiotiques : dans quelles situations cliniques fréquentes faut-il y penser ?

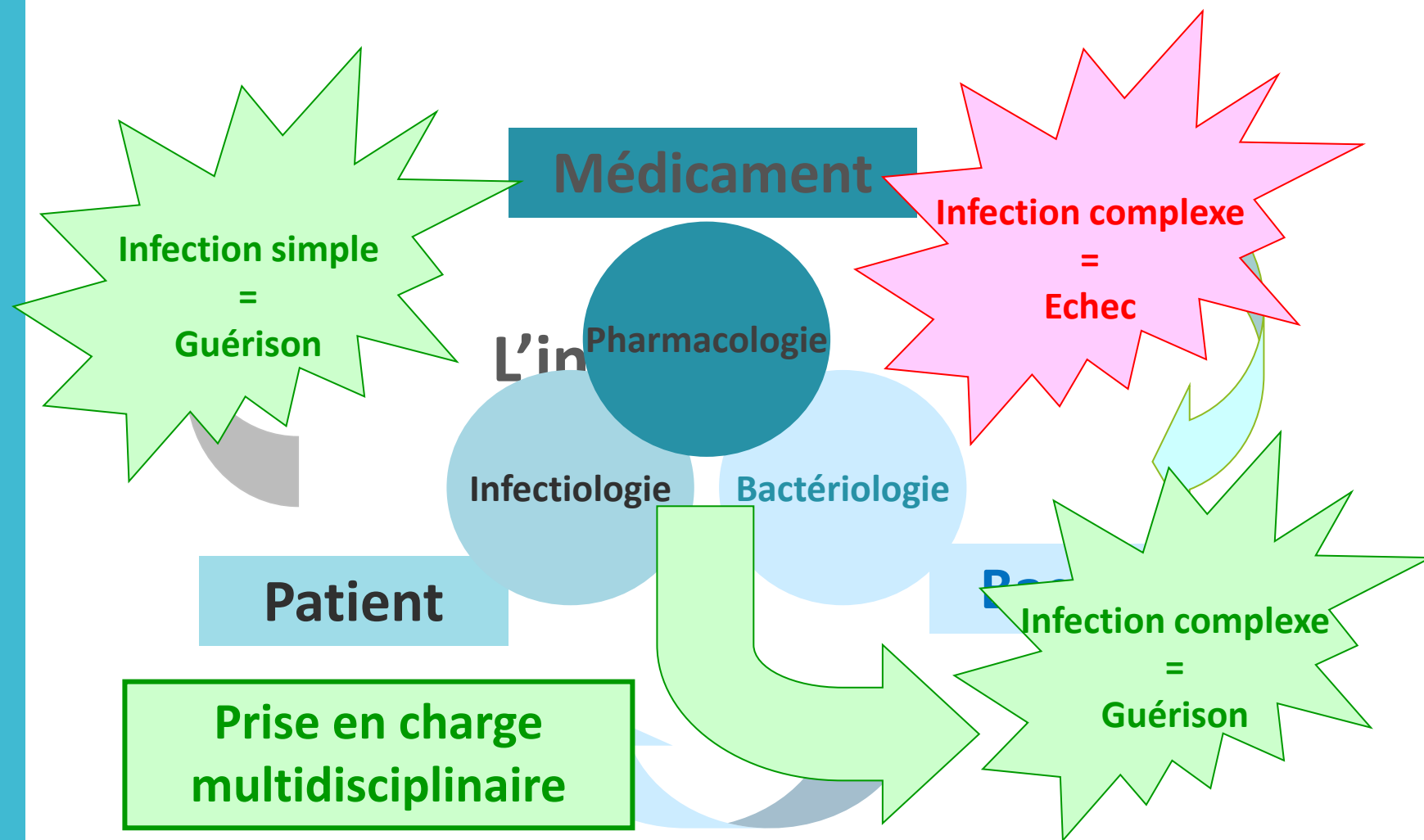
Dr Florian Lemaitre  
Service de Pharmacologie – Pr Bellissant  
CHU de Rennes – Université Rennes 1



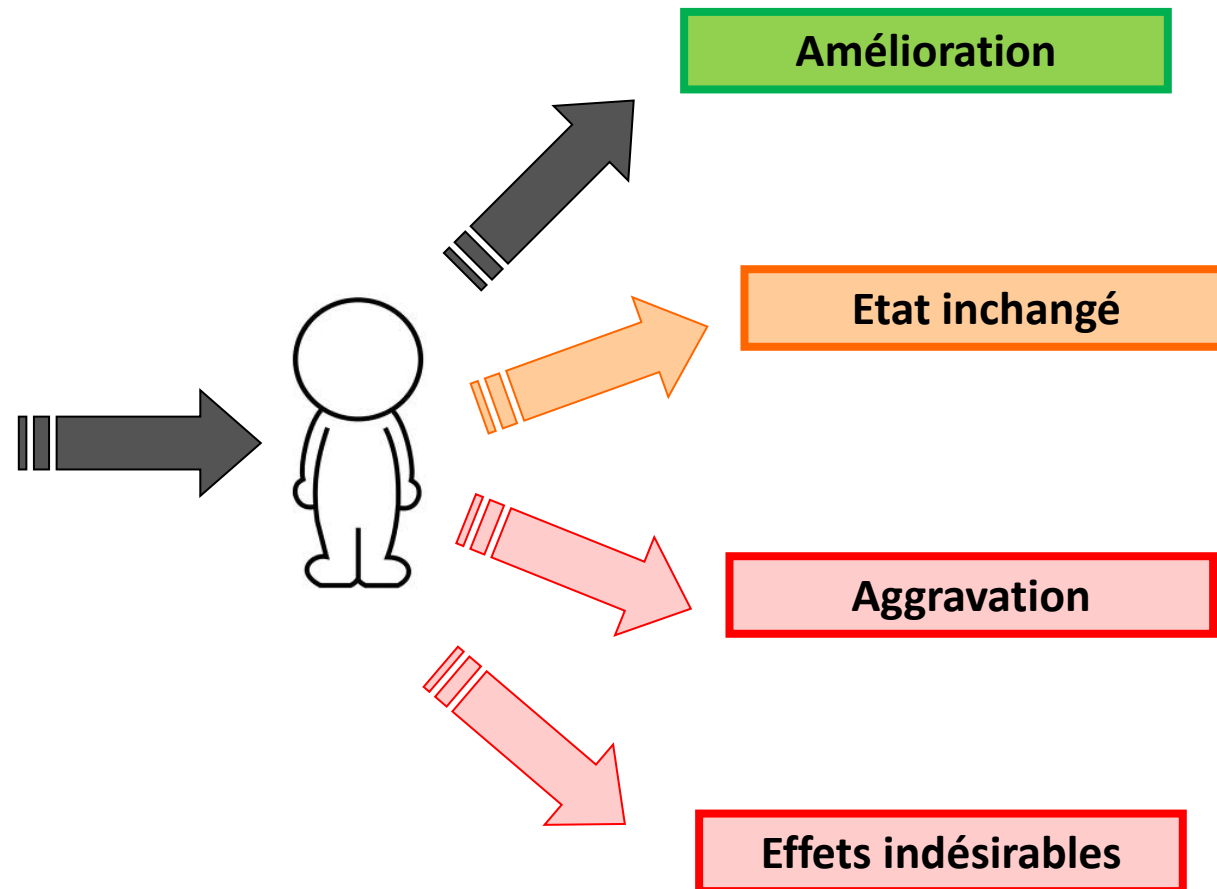
# Programme

- L'infection complexe : un ménage à trois
- Pourquoi la dose en antibiothérapie ne veut-elle rien dire ?
- Variabilité Pharmacocinétique
- Pharmacocinétique/Pharmacodynamique (PK/PD)
- Quelques exemples : Aminosides / Glycopeptides / Interactions médicamenteuses

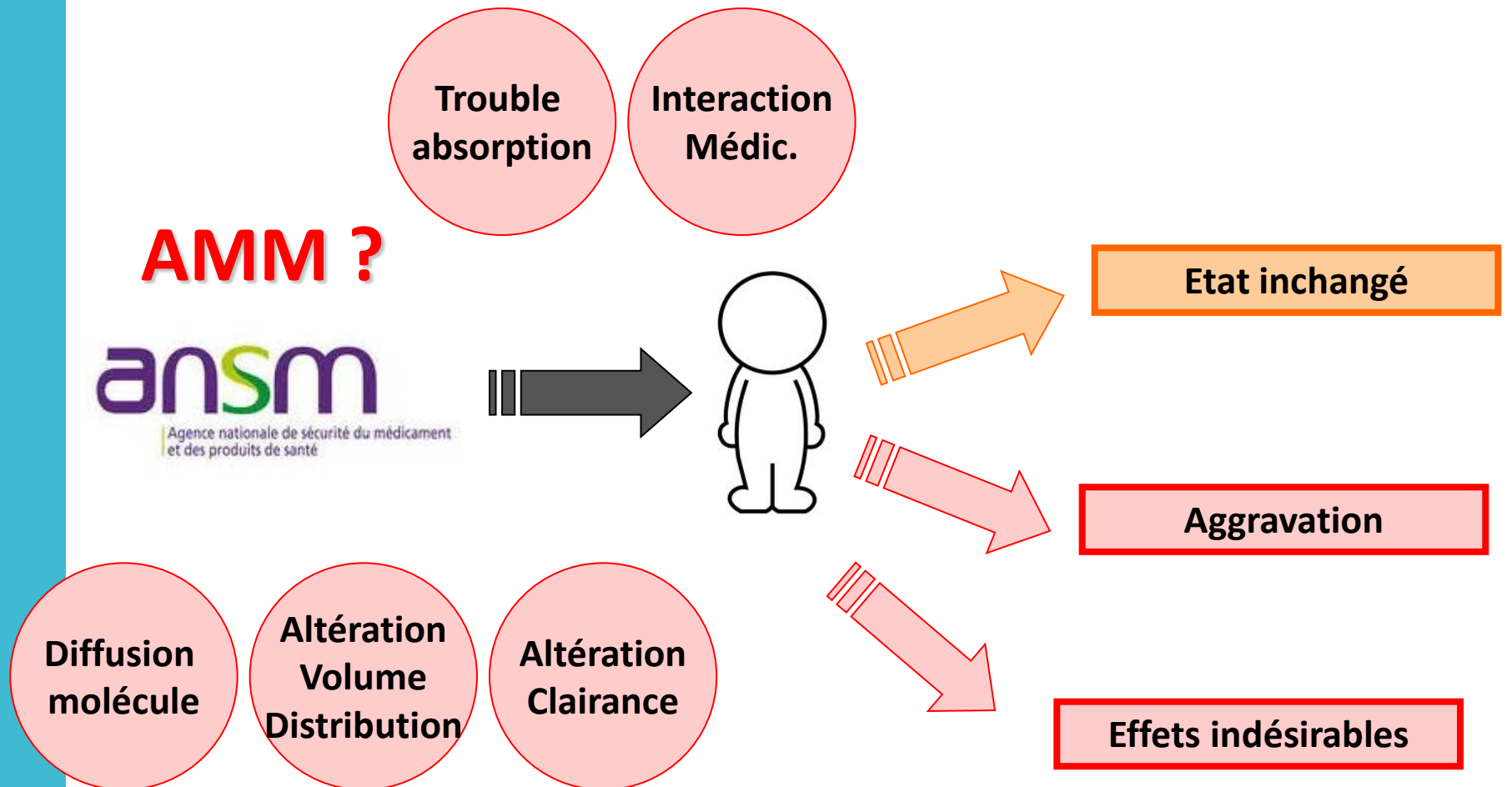
L'infection complexe : Un ménage à 3



Pourquoi la dose ne veut-elle rien dire ?



Pourquoi la dose ne veut-elle rien dire ?



# Pourquoi la dose ne veut-elle rien dire ?

• Patient 1 : Paul



- 35 ans, 65 kg, CKD-epi = 99 mL/mn
- Endocardite à Staph. Aureus
- Traité par Vancomycine 2g/j
- CMI = 1 mg/L

**Succès du traitement**

• Patient 2 : John



- 35 ans, 65 kg, CKD-epi = 99 mL/mn
- Endocardite à Staph. Aureus
- Traité par Vancomycine 2g/j
- CMI = 1 mg/L

**Echec du traitement**

**Même traitement mais efficacité différente ?**

Pourquoi la dose ne veut-elle rien dire ?

○ Le chaînon manquant ?



Dose (posologie)



Exposition  
(Concentrations)



Effet anti-infectieux

# Pourquoi la dose ne veut-elle rien dire ?

• Patient 1 : Paul



- 35 ans, 65 kg, CKD-epi = 99 mL/mn
- Endocardite à Staph. Aureus
- Traité par Vancomycine 2g/j
- CMI = 1 mg/L

**Conc à l'équilibre = 20 mg/L**

• Patient 2 : John



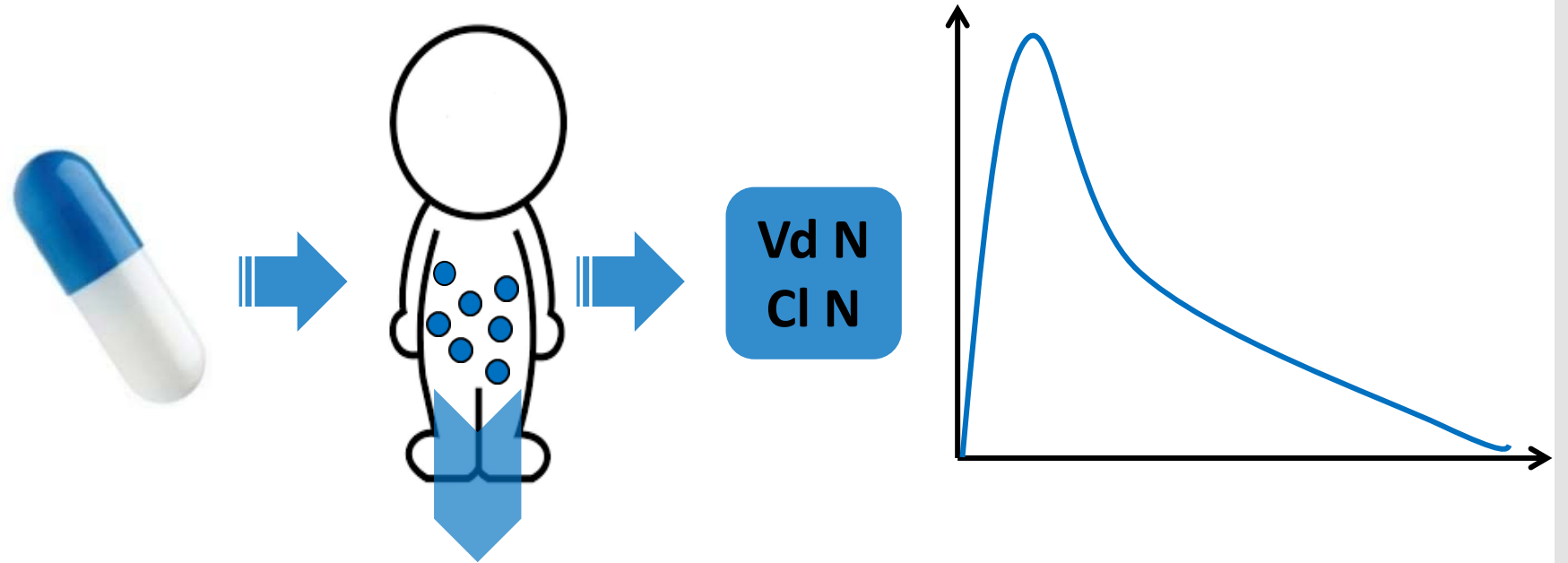
- 35 ans, 65 kg, CKD-epi = 99 mL/mn
- Endocardite à Staph. Aureus
- Traité par Vancomycine 2g/j
- CMI = 1 mg/L

**Conc à l'équilibre = 15 mg/L**

**Différence d'exposition à l'antibiotique**

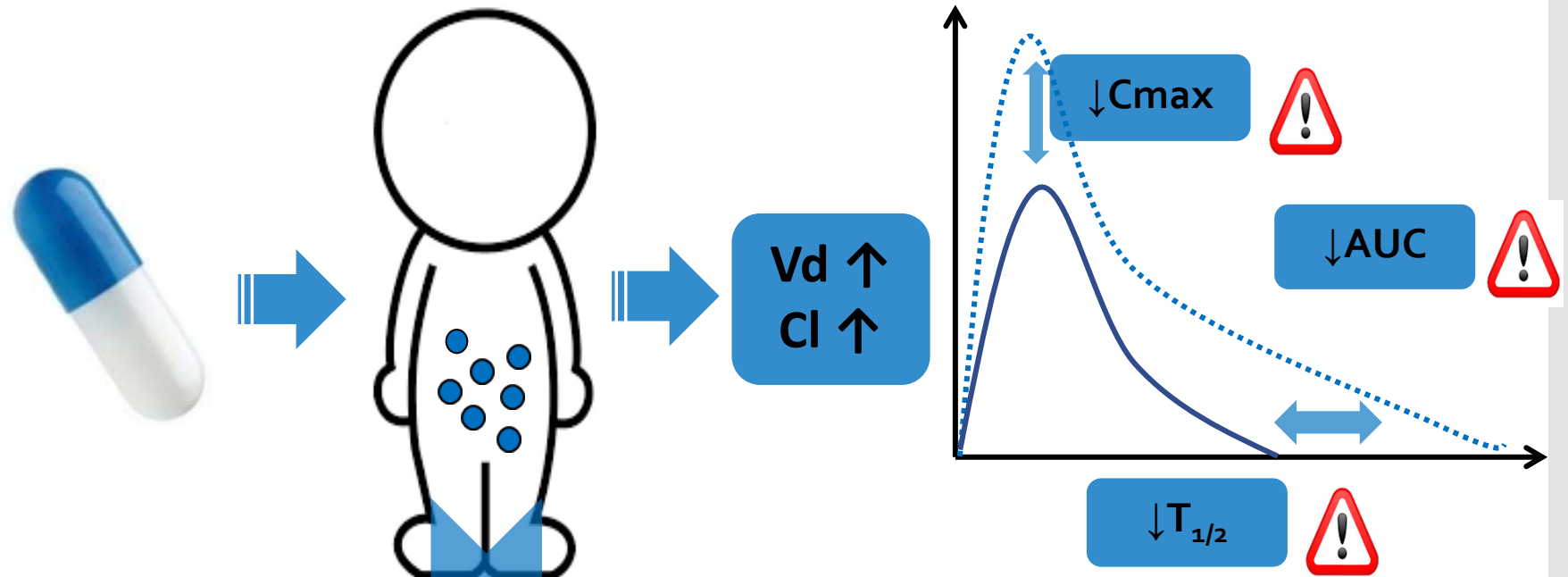
## Facteurs de variabilité

- Relation Dose – Concentration chez un patient de poids normal



# Facteurs de variabilité

- Relation Dose – Concentration chez un patient en surpoids



Prescription en unité de poids  
mg/kg par exemple

Suivi thérapeutique pharmacologique pour adapter la  
posologie

# Variabilité PK

- Variabilité PK : Comment la maîtriser?
- Rôle du suivi thérapeutique pharmacologique



Mesure de la concentration du médicament dans l'organisme

Surdosage? Sous-dosage?

Adaptation de posologie et contrôle de la concentration

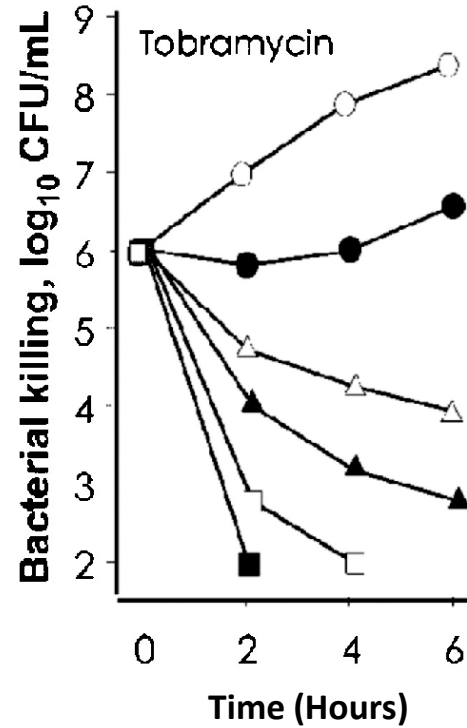
PK/PD

- Le monde (de l'antibiothérapie) se divise en deux catégories...
- Antibiotiques Concentration-dépendants / Temps-dépendants



# PK/PD

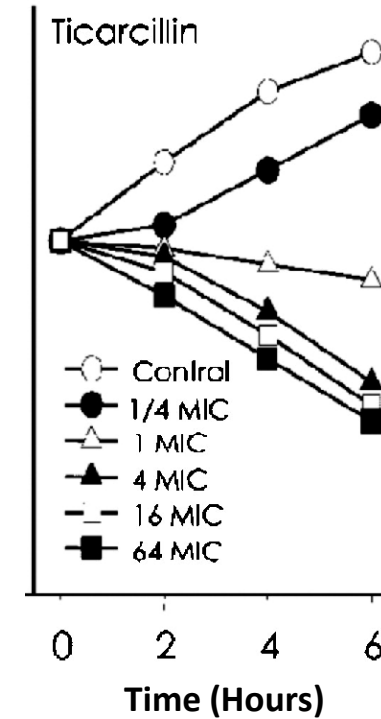
## Concentration-dépendants



+ Concentration ↑, plus l'éradication micro-organisme ↑

Anti-infectieux Concentration-Dépendants

## Temps-dépendants



Pas ↑ éradication micro-organisme avec l'↑ de la concentration

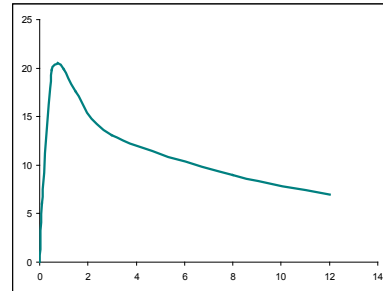
Anti-infectieux Temps-Dépendants

# PK/PD

Anti-infectieux Concentration-Dépendants



**C<sub>max</sub>/CMI**



**Pics élevés = Efficacité**



**Dose élevée**

**Bolus ou Perf courte**

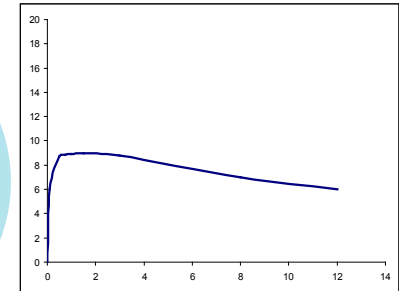
**STP du C<sub>max</sub> (pic)**

Paramètre PK  
V<sub>d</sub>

Anti-infectieux Temps-Dépendants



**T > CMI**



**Doses répétées = Efficacité**



**Dose élevée inutile**

**Perf prolongée ou continue**

**STP de la C<sub>min</sub> (Vallée)**

Paramètre PK  
T<sub>1/2</sub>  
(V<sub>d</sub> et Cl)

# Quelques exemples

Où le suivi thérapeutique pharmacologique peut s'avérer utile

Never-events  
-> STP !

- Les antibiotiques pour lesquels vous ne pouvez vous passer d'un STP
- **Aminosides**
- **Glycopeptides**
  
- Les antibiotiques pour lesquels le STP a une valeur ajoutée
- Bétalactamines
- Fluoroquinolones
- Linézolide
  
- Autres anti-infectieux qui nécessitent absolument un STP
- Voriconazole, Itraconazole, Ganciclovir, Antirétroviraux...

## Situations à risque -> STP!

- Risque de sous-exposition :
  - Vd élevé : Réa, Surpoids, Hémopathies...
  - Cl élevée : Sepsis, Pédiatrie...
- Risque de surexposition :
  - Insuffisance rénale et ATB éliminés / Rein
  - Insuffisance hépatique et ATB métabolisés
- Interactions médicamenteuses
- Observance

# Aminosides



**Cmax/CMI  $\geq 10$**   
**90% de succès clinique**

N = 236 pneumopathies à BGN



*Moore JID 1987*

**Rapport Cmax/CMI  $\geq 8$  prévient la recroissance de mutants résistants**

*Blaser AAC 1987*

# Aminosides

## Aminosides : efficacité

- Concentrations plasmatiques imprévisibles
  - Sexe, Âge, Poids, Ascite, Œdème, Patients de réanimation, Brûlés...
  - Variation de Vd : 0,15-0,40 L/kg voire plus...
- Exemple d'un patient de 80kg traité par 240mg de gentamicine (associé à la vancomycine pour une ostéite à SARM CMI = 1 µg/mL)
- **Objectif obtenir un rapport Cmax/CMI > 10**
- **Problème : le Volume de Distribution (Vd) de la gentamicine est très variable d'un individu à un autre (0.15 - 0.40 L/kg)**
- **Vd = 0.15 \* 80 = 12 L et Cmax = Dose/Vd = 20 µg/mL** 
- **Vd = 0.40 \* 80 = 32 L et Cmax = Dose/Vd = 7.5 µg/mL** 

# Aminosides

## Aminosides : sécurité

	Atteinte rénale (n=20)	Pas d'atteinte rénale (n=107)
Cmin Observée ( $\mu\text{g/mL}$ )	2.8	1.1

*127 patients traités par nétilmicine*

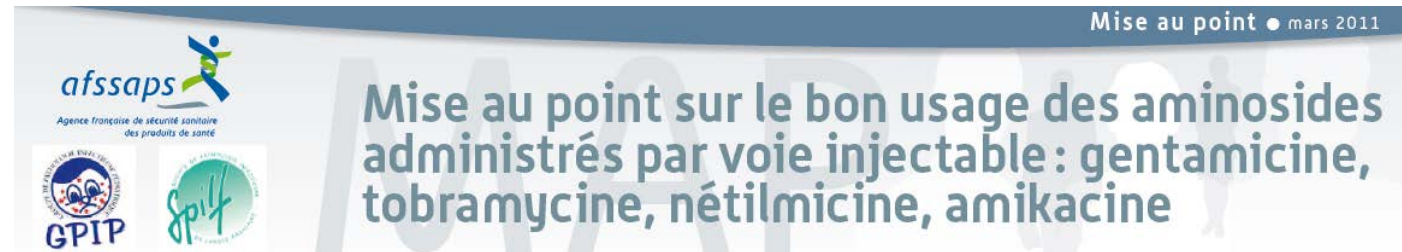
*Ter Braak et al, Am J Med 1990*

Outcome	Pharmacokinetic Group (n = 43)	Single Daily Dose Group (n = 38)	P Value
	Number (%)		
Nephrotoxicity			
$\geq 25\%$ rise in serum creatinine or serum creatinine $\geq 1.4$ mg/dL	2 (5)	8 (21)	0.03
Serum creatinine $\geq 1.4$ mg/dL*	1/40 (2)	7/36 (19)	0.02
Cure of infection	32 (74)	26 (68)	0.3
28-day mortality	12 (27)	8 (22)	0.3

\* Among patients with baseline serum creatinine  $< 1.4$  mg/dL.

# Aminosides

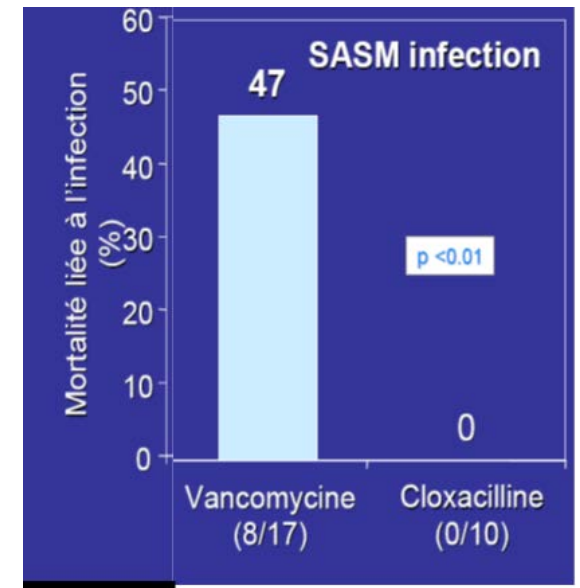
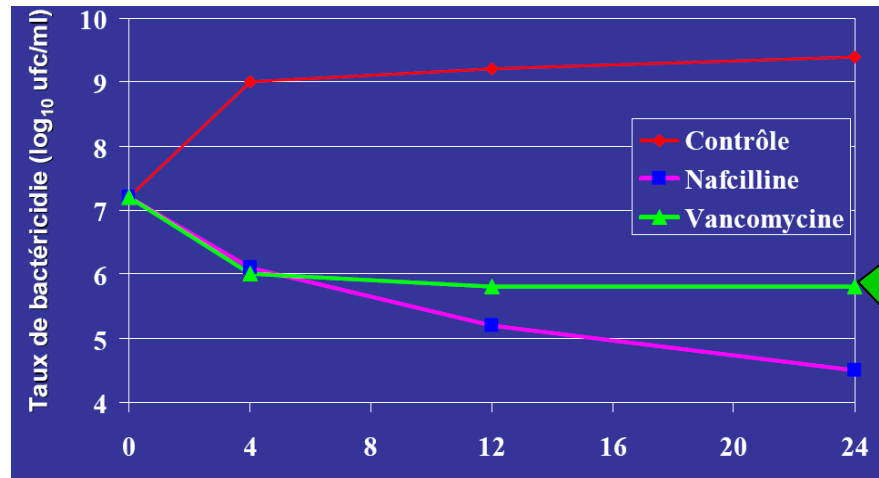
## Aminosides : les objectifs



- Dosage conseillé au pic à la 1<sup>ère</sup> injection si patient Vd variable (Choc, Réa, Neutropéniques, Obèses...)
  - 30mn après la fin perf 30mn (Efficacité,  $C_{max}/CMI > 8-10$ )
- Dosage nécessaire en résiduel si IR ou durée Tt > 5j
  - Avant la réadministration (Toxicité,  $C_{min} < 0,5 \mu\text{g/mL}$  (Genta, Tobra) <  $2,5 \mu\text{g/mL}$  (Amik))
  - Pas de nouvelle administration sans atteinte de l'objectif Tox

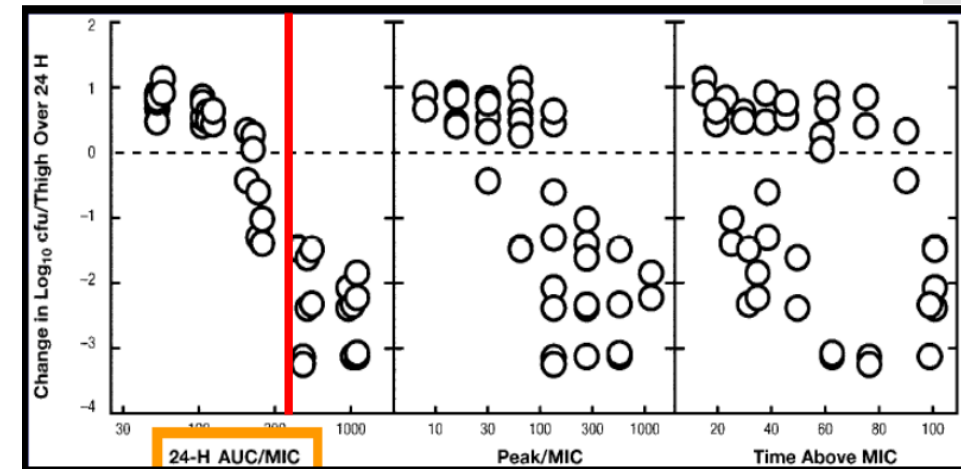
# Vancomycine

- Antibiotique concentration dépendant
- Lentement bactéricide



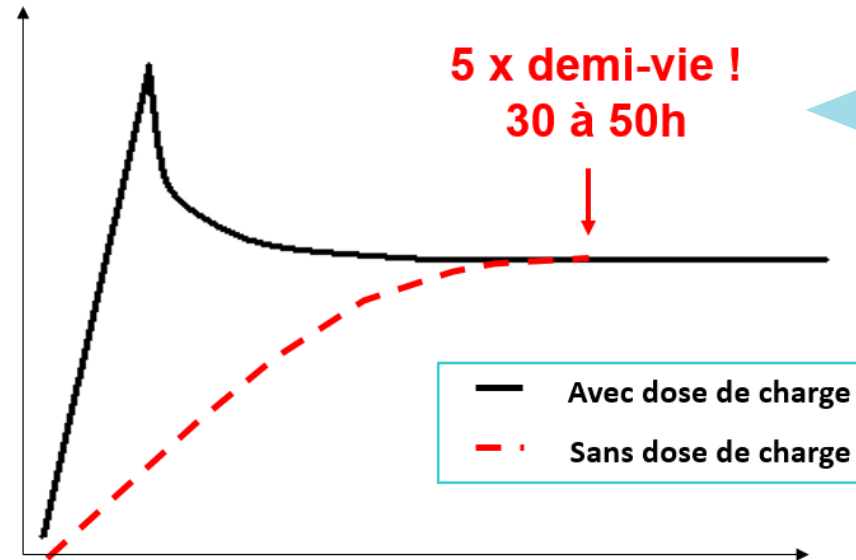
AUC/CMI : index PK/PD associé à l'efficacité

Objectif : assurer une exposition adéquate rapidement



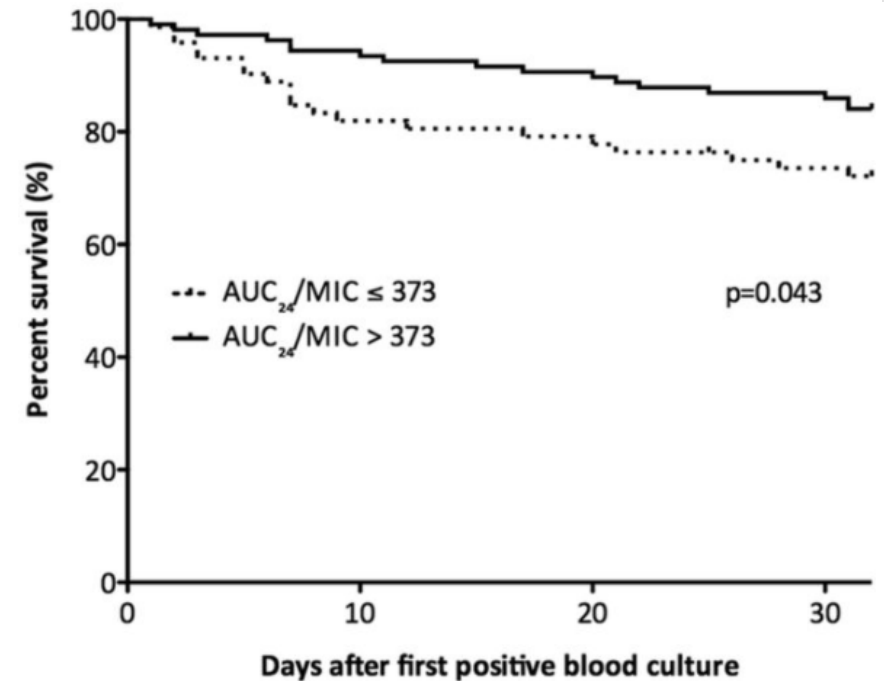
# Glycopeptides

- Comment viser juste et atteindre tôt la cible : Dose de charge et STP !



Perfusion continue :  
 $AUC = C_{ss} \times 24h$

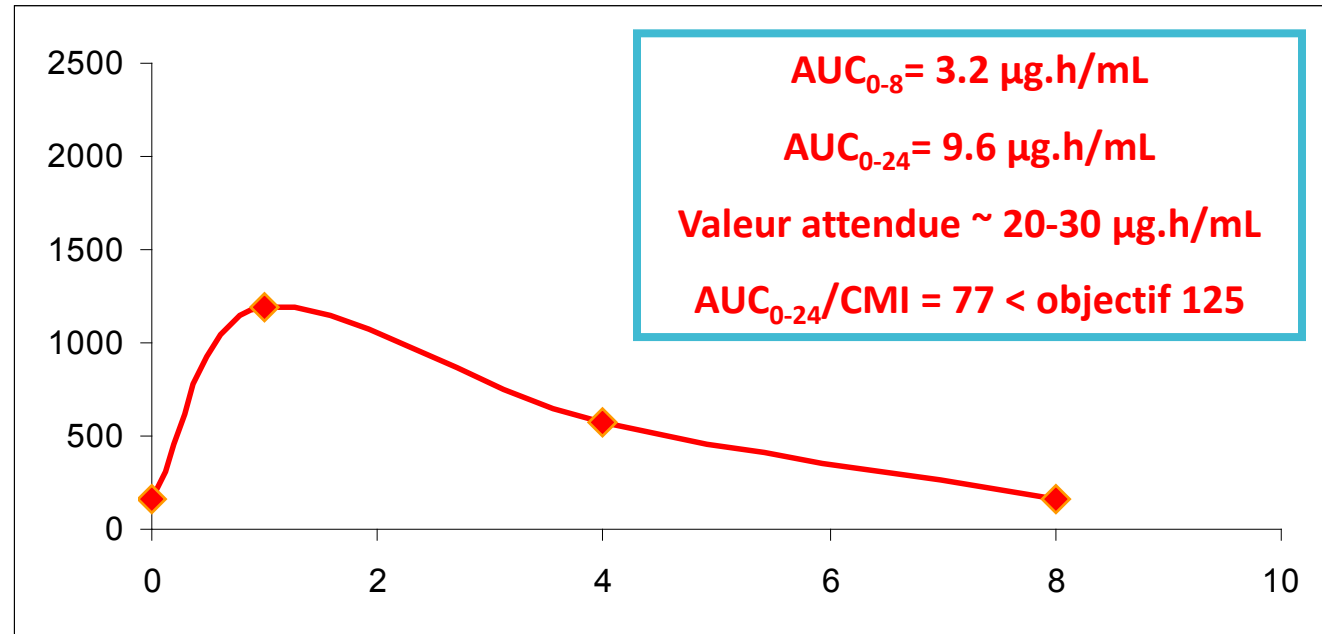
Objectif :  $AUC/CMI > 400$  le plus tôt possible



# Fluoroquinolones

- FQ et interactions médicamenteuses

Mr D. traité par Ciprofloxacine 750mg x 3/j pour une infection sur prothèse de hanche à *Pseudomonas aeruginosa* (CMI = 0,125 mg/L)

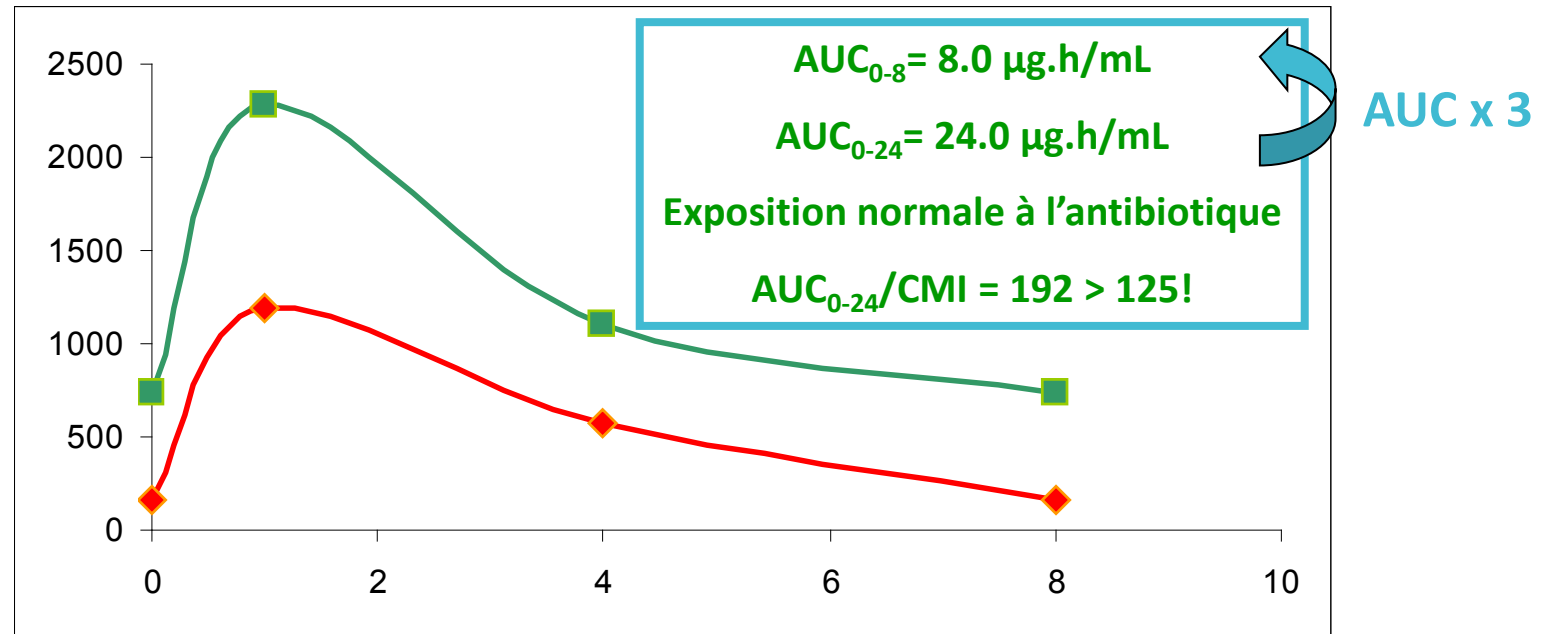


Patient traité par sels de fer !! Réduction de l'absorption des FQ par sels de fer, aluminium, calcium, magnésium... Intervalle de 2 heures entre les prises!

# Fluoroquinolones

- FQ et interactions médicamenteuses

Mr D. traité par Ciprofloxacine 750mg x 3/j pour une infection sur prothèse de hanche à *Pseudomonas aeruginosa* (CMI = 0,125 mg/L)



# Conclusion



- Antibiotiques : forte variabilité exposition
- Le STP vous aide à maîtriser cette exposition et à faire du bon usage des antibiotiques
- Importance+++ :
  - Infections complexes
  - Tissus difficilement atteignables (Os, SNC...)
  - CMI élevées
  - Sous-population PK altérée (Réa, Obèses, Brulés...)
  - Gestion des interactions médicamenteuses