



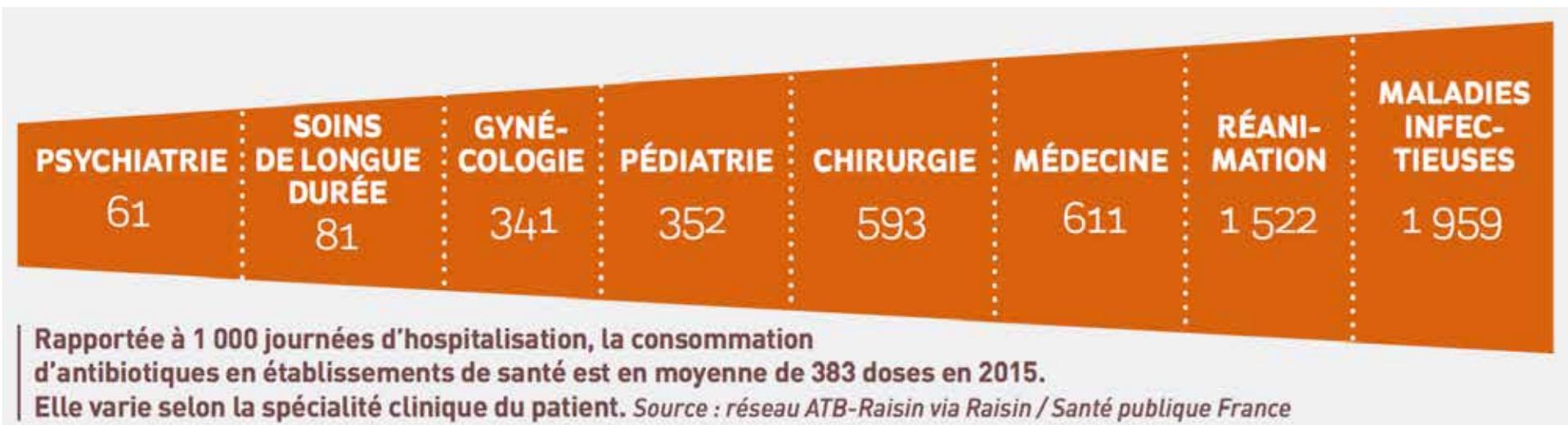
Principes d'administration des anti-infectieux

AER LYON 2017

Marie Simon

Introduction

- La plupart des patients en réanimation vont recevoir des antibiotiques au cours de leur séjour



Introduction

- La plupart des patients en réanimation vont recevoir des antibiotiques au cours de leur séjour

International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units



> 70% des patients

JAMA. 2009;302(21):2323-2329



Rapportée à 1 000 journées d'hospitalisation, la consommation d'antibiotiques en établissements de santé est en moyenne de 383 doses en 2015.

Elle varie selon la spécialité clinique du patient. Source : réseau ATB-Raisin via Raisin / Santé publique France

Introduction

- La plupart des patients en réanimation vont recevoir des antibiotiques au cours de leur séjour

International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units



> 70% des patients

JAMA. 2009;302(21):2323-2329

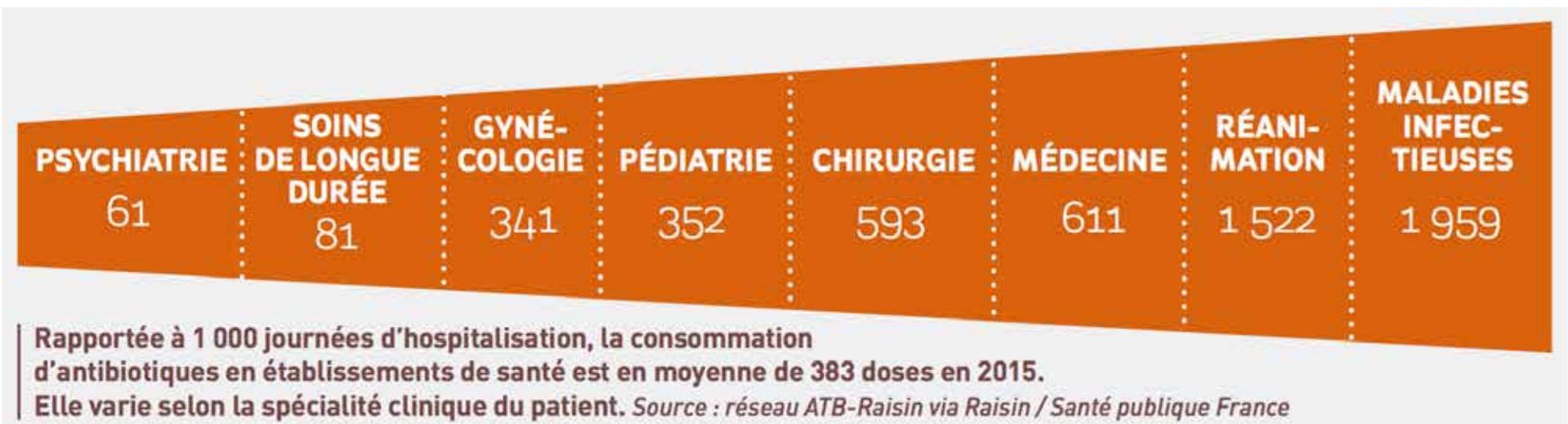


Rapportée à 1 000 journées d'hospitalisation, la consommation d'antibiotiques en établissements de santé est en moyenne de 383 doses en 2015.

Elle varie selon la spécialité clinique du patient. Source : réseau ATB-Raisin via Raisin / Santé publique France

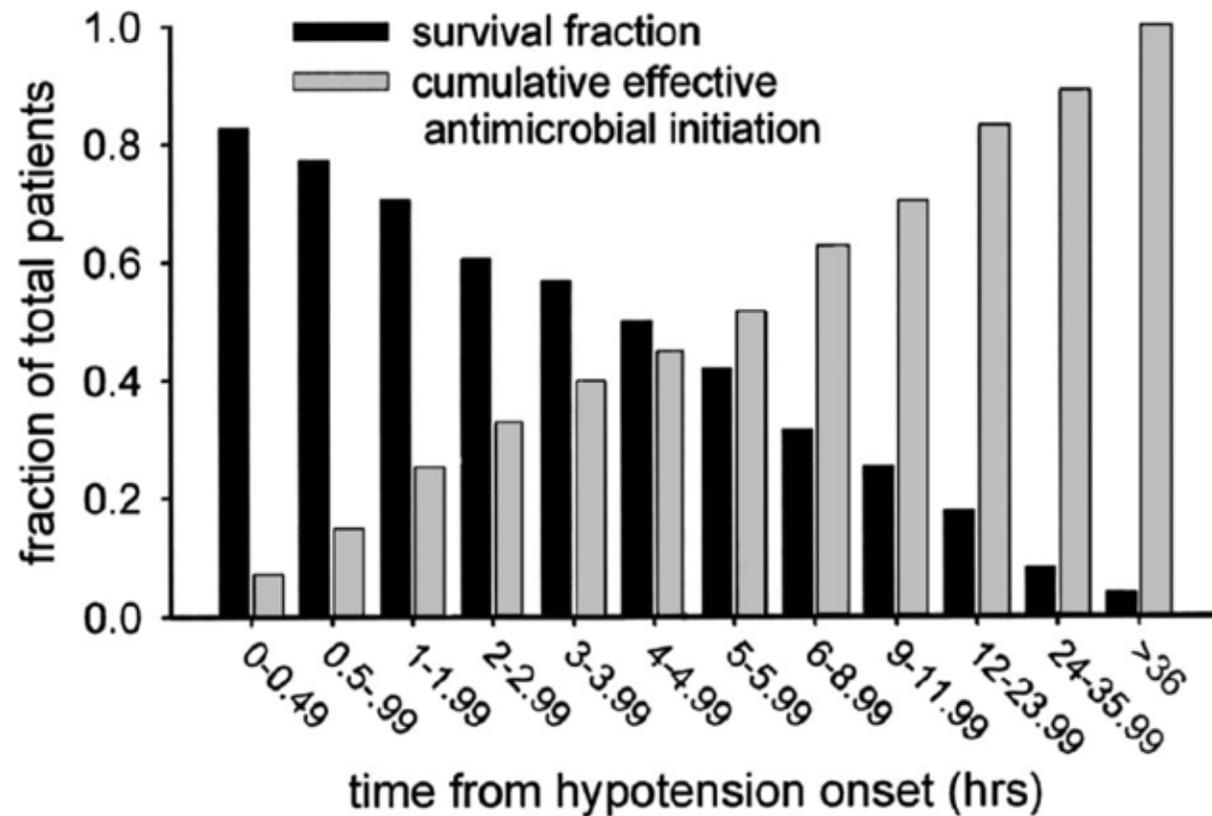
Introduction

- La plupart des patients en réanimation vont recevoir des antibiotiques au cours de leur séjour
- **La mortalité reste élevée dans le choc septique**
- **Importance d'une antibiothérapie adaptée et précoce**



Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*

Anand Kumar, MD; Daniel Roberts, MD; Kenneth E. Wood, DO; Bruce Light, MD; Joseph E. Parrillo, MD; Satendra Sharma, MD; Robert Suppes, BSc; Daniel Feinstein, MD; Sergio Zanotti, MD; Leo Taiberg, MD; David Gurka, MD; Aseem Kumar, PhD; Mary Cheang, MSc



(Crit Care Med 2006; 34:1589–1596)



THE

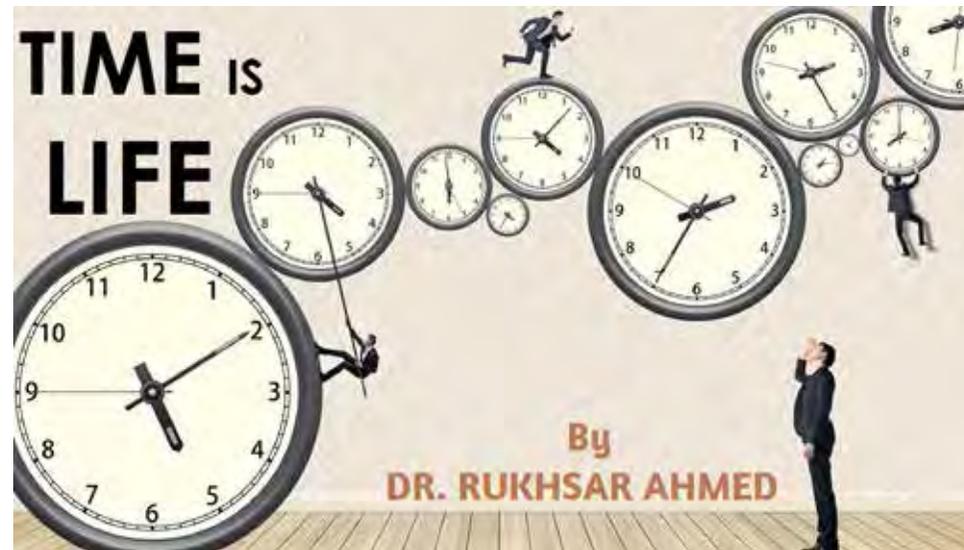
TAKE-HOME MESSAGE



THE

TAKE-HOME MESSAGE

LES ANTIBIOTIQUES DANS LE CHOC SEPTIQUE C'EST TOUT DE SUITE





THE

TAKE-HOME MESSAGE

LES ANTIBIOTIQUES DANS LE CHOC SEPTIQUE C'EST TOUT DE SUITE

D. ANTIMICROBIAL THERAPY

1. We recommend that administration of IV antimicrobials should be initiated as soon as possible after recognition and within one hour for both sepsis and septic shock (strong recommendation, moderate quality of evidence).
2. We recommend empiric broad-spectrum therapy with one or more antimicrobials for patients presenting with sepsis or septic shock to cover all likely pathogens (including bacterial and potentially fungal or viral coverage) (strong recommendation, moderate quality of evidence).
3. We recommend that empiric antimicrobial therapy be narrowed once pathogen identification and sensitivities are established and/or adequate clinical improvement is noted (BPS).
4. We recommend against sustained systemic antimicrobial prophylaxis in patients with severe inflammatory states of noninfectious origin (e.g., severe pancreatitis, burn injury) (BPS).
5. We recommend that dosing strategies of antimicrobials be optimized based on accepted pharmacokinetic/pharmacodynamic principles and specific drug properties in patients with sepsis or septic shock

Pourquoi optimiser l'administration des anti-infectieux ?

Améliorer l'efficacité

**Diminuer les effets
secondaires**

**Limiter l'émergence de
souches résistantes**

Optimisation de l'administration des anti-infectieux

Rôle primordial des infirmiers



Améliorer l'efficacité

**Diminuer les effets
secondaires**

**Limiter l'émergence de
souches résistantes**



PHARMACOCINETIQUE = PK

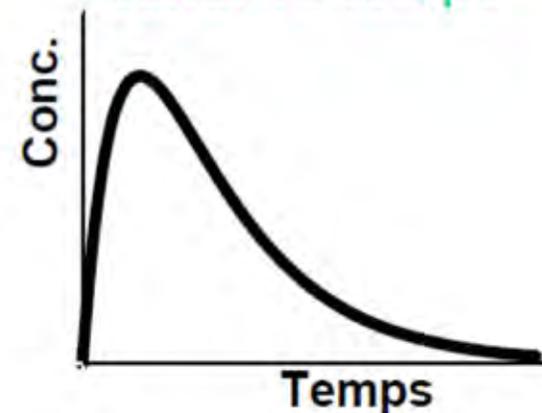
évolution de la concentration du médicament dans l'organisme en fonction du temps

= effets de l'organisme sur l'antibiotique

Dépend de 4 phénomènes principaux :

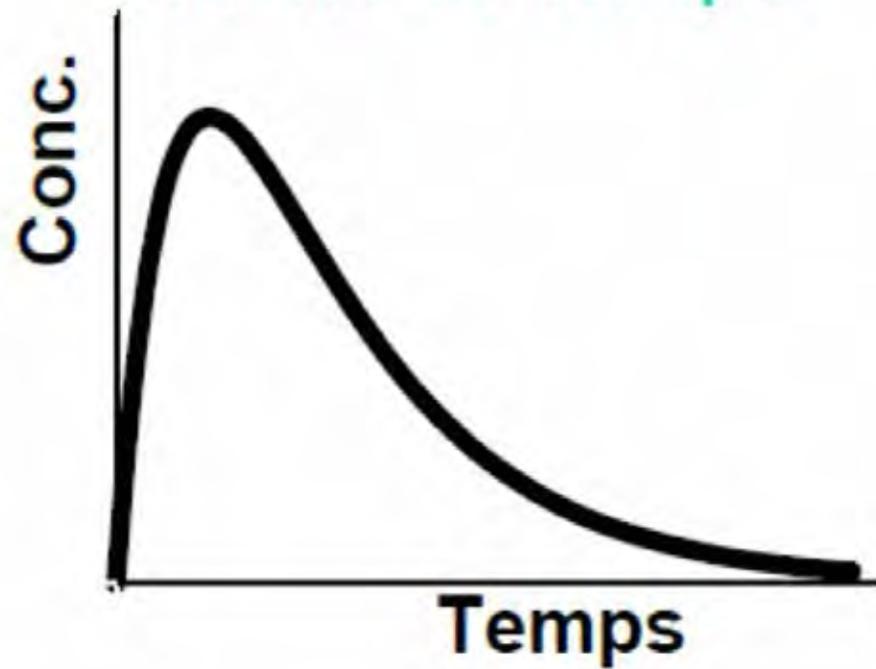
- Absorption
- Distribution
- Métabolisme
- Excrétion

Pharmacocinétique conc. vs temps



Pharmacocinétique

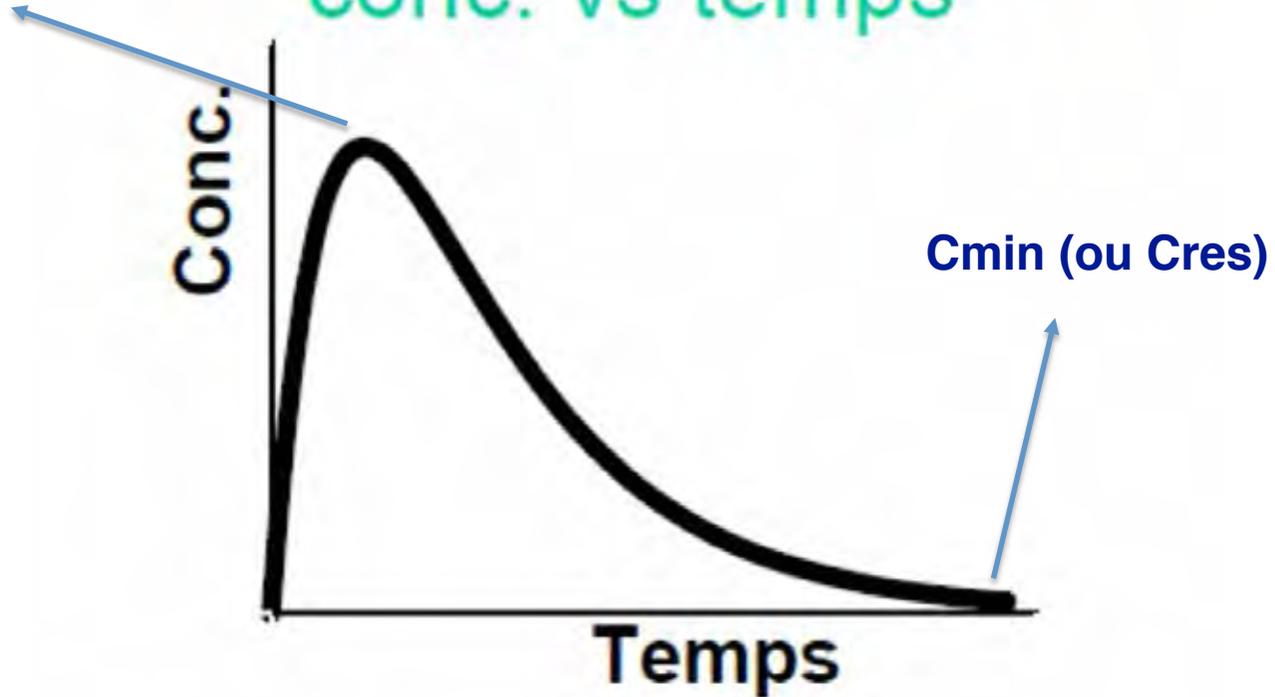
conc. vs temps



Pharmacocinétique

conc. vs temps

C_{max}



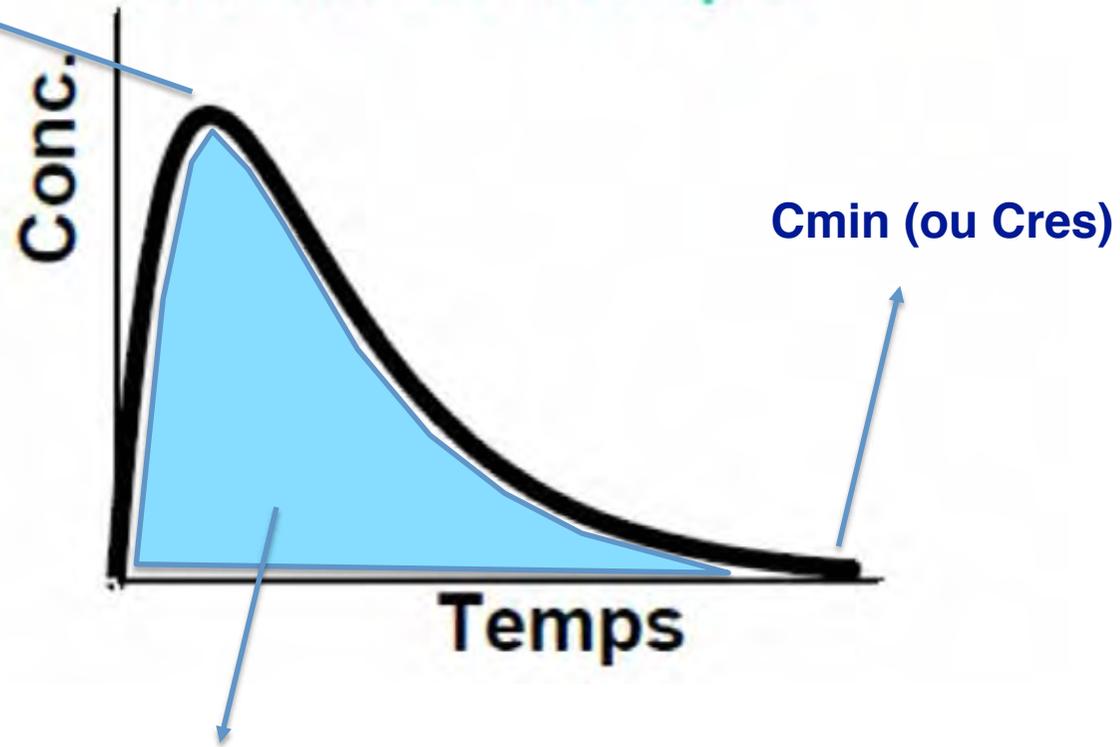
C_{min} (ou C_{res})

Temps

Pharmacocinétique

conc. vs temps

C_{max}



ASC = aire sous la courbe

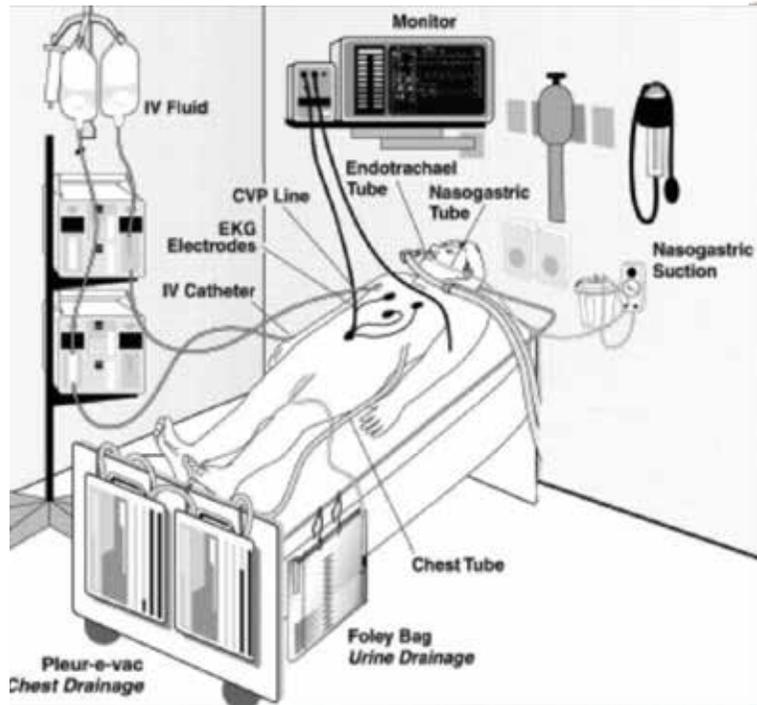
Pharmacocinétique



- **Vd = volume de distribution** : volume théorique dans lequel le médicament devrait se distribuer pour être à la même concentration que le plasma
- **Clairance** : quantité de plasma totalement épurée d'une molécule par unité de temps

Now I know why they call it ICU!





Spécificité des patients de réanimation

Paramètres PK	Modifications en réanimation
Vd	Augmenté : fuite capillaire, 3° secteur
Clairance	Augmenté : hypermétabolisme, interactions médicamenteuses Diminué : altération des fonctions rénale et/ou hépatique, interactions médicamenteuses
Cmax	Diminuée : Vd augmenté, hypermétabolisme, diminution absorption digestive (PO)
Cmin	Augmentée : altération des fonctions rénale et/ou hépatique
ASC	Diminué : Vd augmenté, hypermétabolisme Augmenté : altération des fonctions rénale et/ou hépatique

Spécificité des patients de réanimation

Paramètres PK	Modifications en réanimation
Vd	Augmenté : fuite capillaire, 3° secteur
Clairance	Augmenté : hypermétabolisme, interactions médicamenteuses Diminué : altération des fonctions rénale et/ou hépatique, interactions médicamenteuses
Cmax	Diminuée : Vd augmenté, hypermétabolisme, diminution absorption digestive (PO)
Cmin	Augmentée : altération des fonctions rénale et/ou hépatique
ASC	Diminué : Vd augmenté, hypermétabolisme Augmenté : altération des fonctions rénale et/ou hépatique

Variation de 40 à 60% des volumes de distribution et des clairances selon les patients



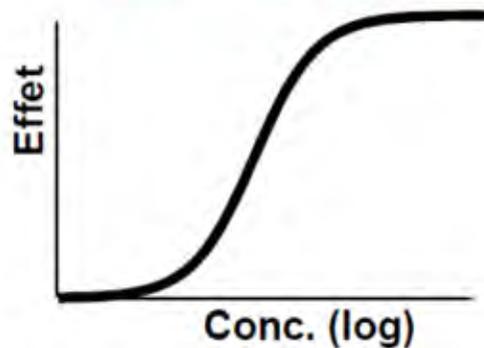
PHARMACODYNAMIE = PD

relation entre la concentration du médicament et ses effets qu'ils soient souhaités (anti-infectieux) ou non (toxicité)

= effets de l'antibiotique sur le micro-organisme et l'organisme

Pharmacodynamie

conc. vs effet



Pharmacodynamie



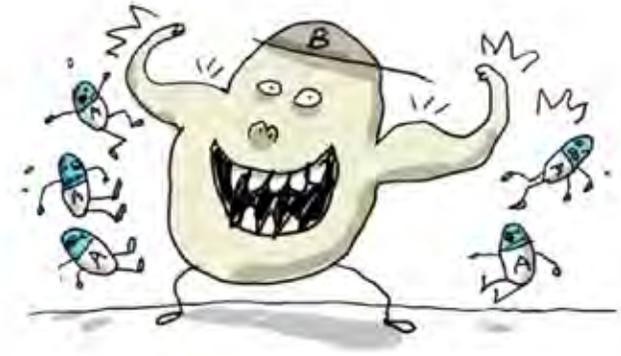
CMI = concentration minimale inhibitrice

Concentration minimum nécessaire pour inhiber la croissance visible de la population pathogène in vitro

CMB = concentration minimale bactéricide

concentration minimum pour laisser moins de 0,01% de bactéries survivantes



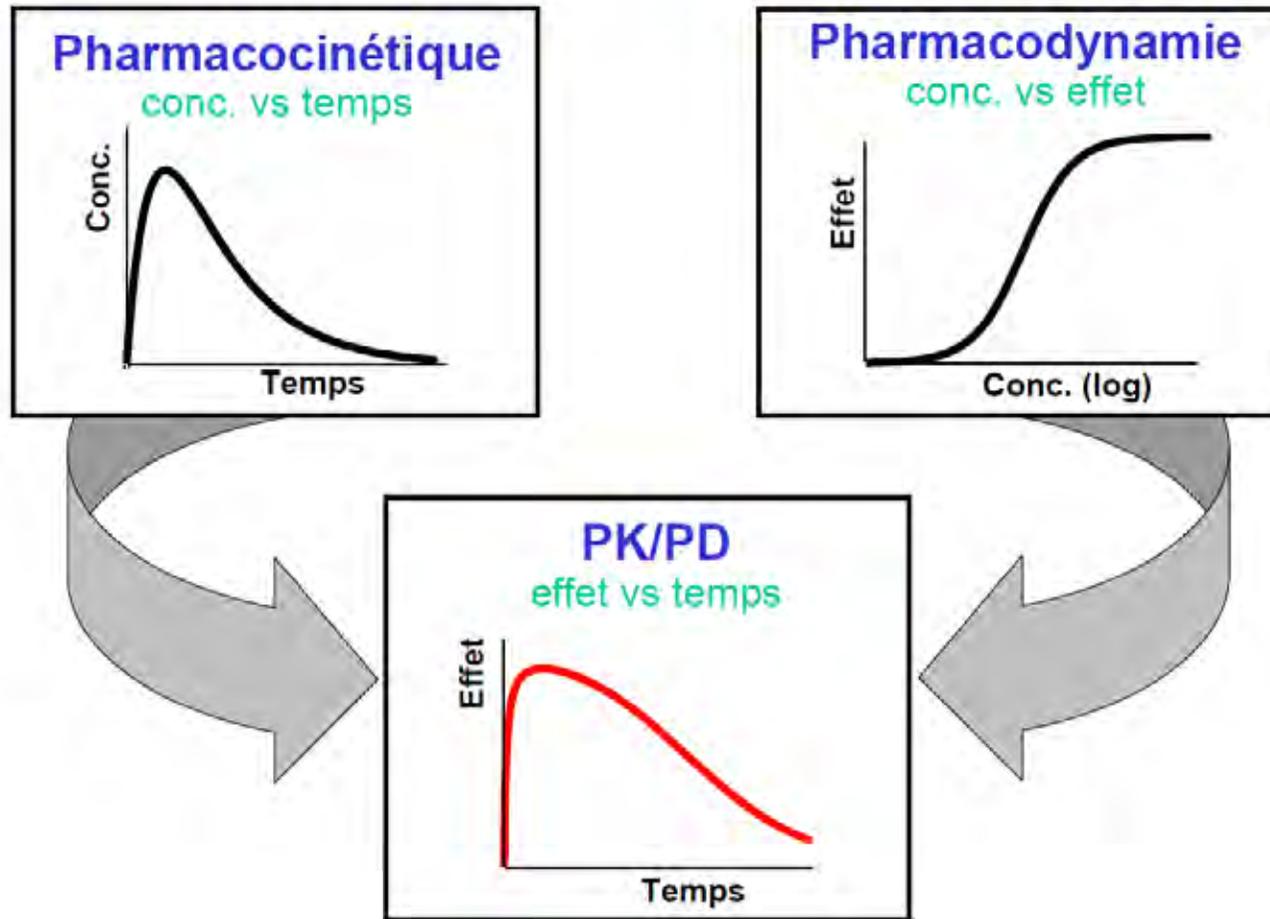


La **sensibilité aux antibiotiques** est définie par la relation entre la CMI et la concentration atteignable sans risque :

- si la CMI < concentration atteignable = **SENSIBLE**
- si la CMI > concentration atteignable = **RESISTANT**

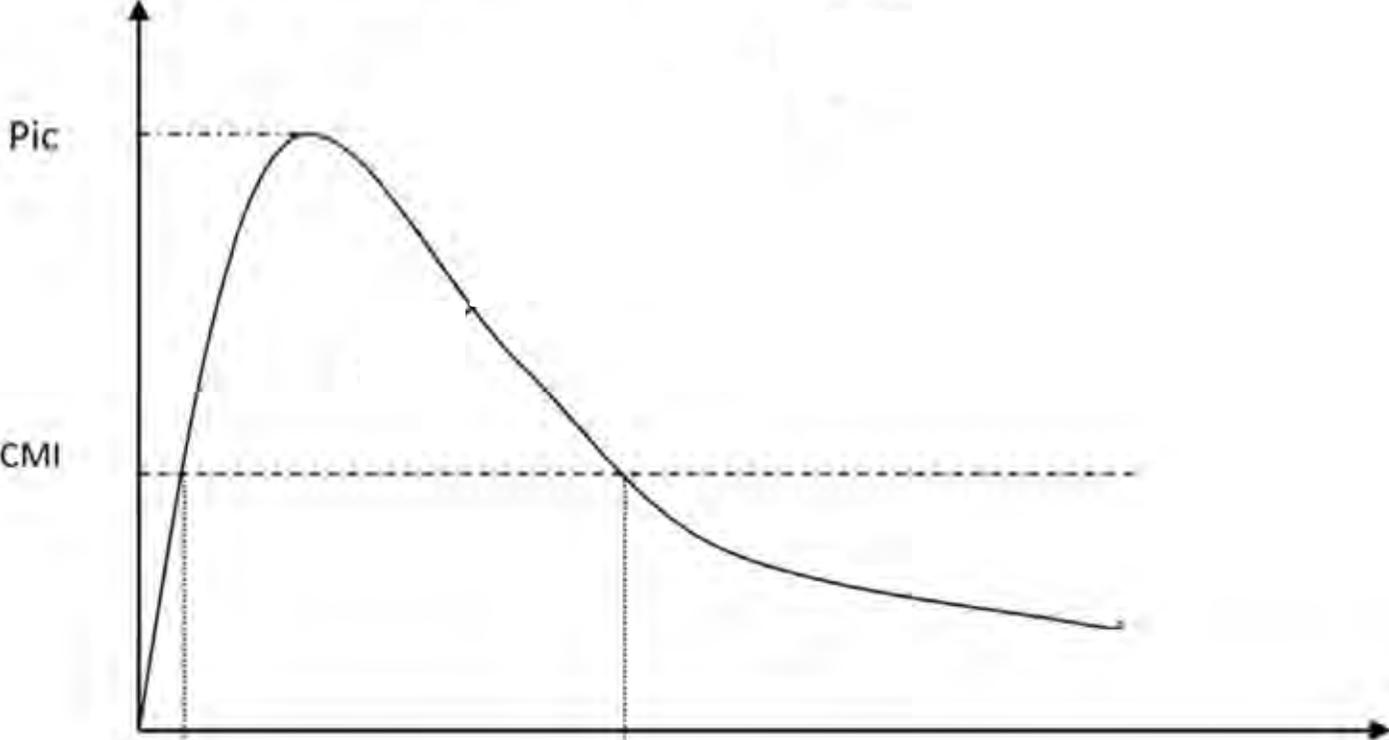
Chaque combinaison antibiotique/pathogène à des seuils différents pour définir la sensibilité

Pharmacocinétique / Pharmacodynamie



Incorporation des informations de pharmacocinétique à la pharmacodynamie pour savoir si un antibiotique donné, à une concentration donnée va permettre de tuer le pathogène et prédire une évolution favorable

Concentrations sériques

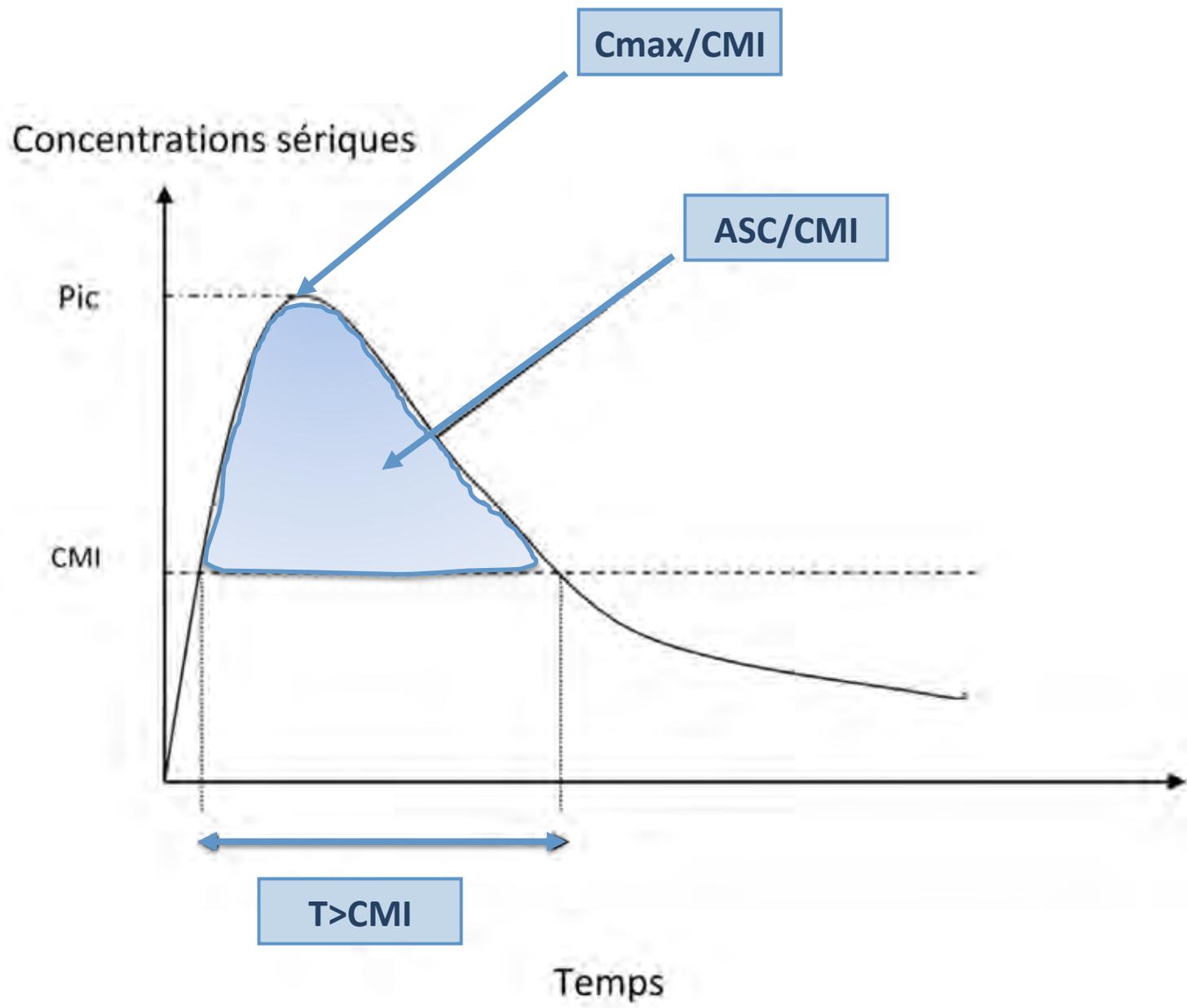


Temps



Paramètres de PK/PD

- **C_{max} / CMI** = rapport entre la concentration maximale obtenue après une dose et la CMI
- **$T > CMI$** = pourcentage de temps passé à une concentration supérieure à la CMI sur une période de 24 heures
- **ASC / CMI** = aire sous la courbe de concentration/temps en dessus de la CMI sur une période de 24 heures



ANTIBIOTIQUE CONCENTRATION-DEPENDANT

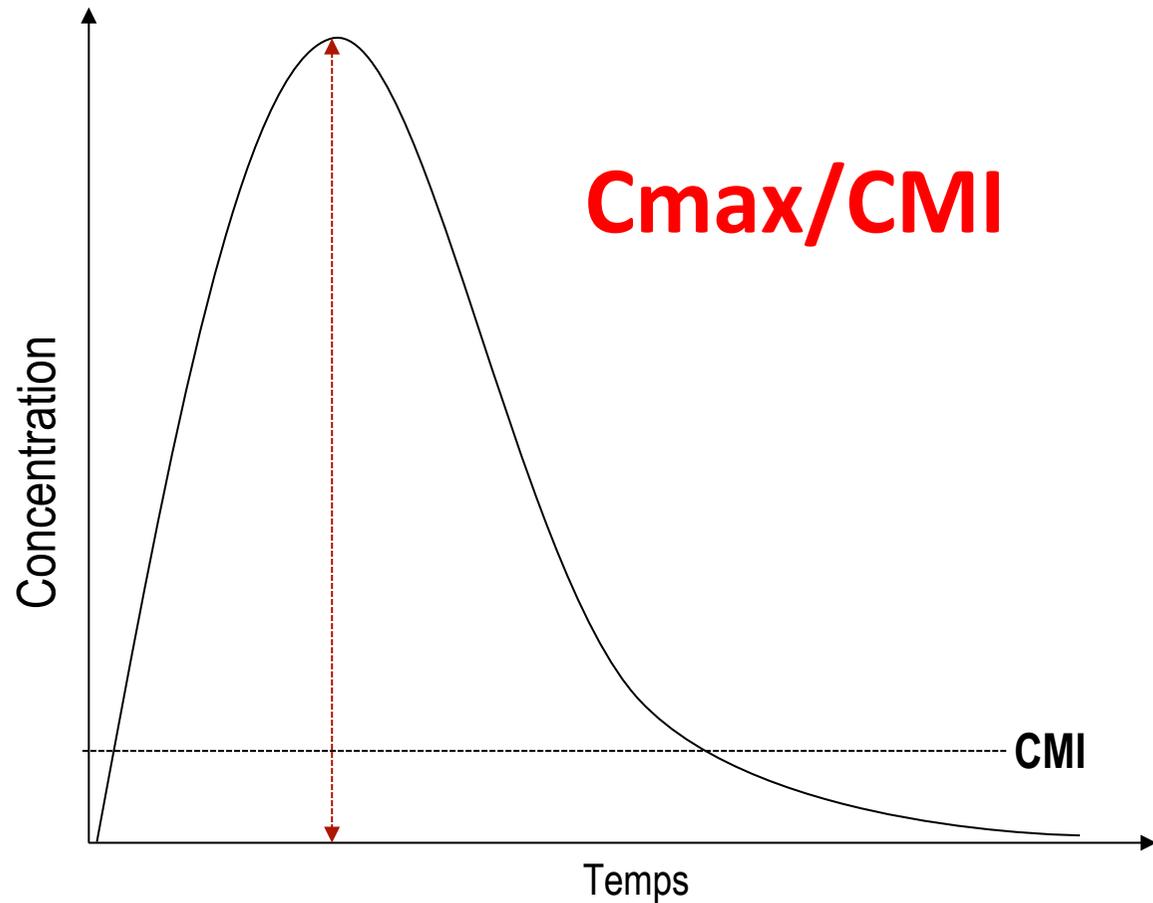
AMINOSIDES

AMIKACINE

GENTAMICINE

TOBRAMYCINE

NETILMICINE



AMINOSIDES

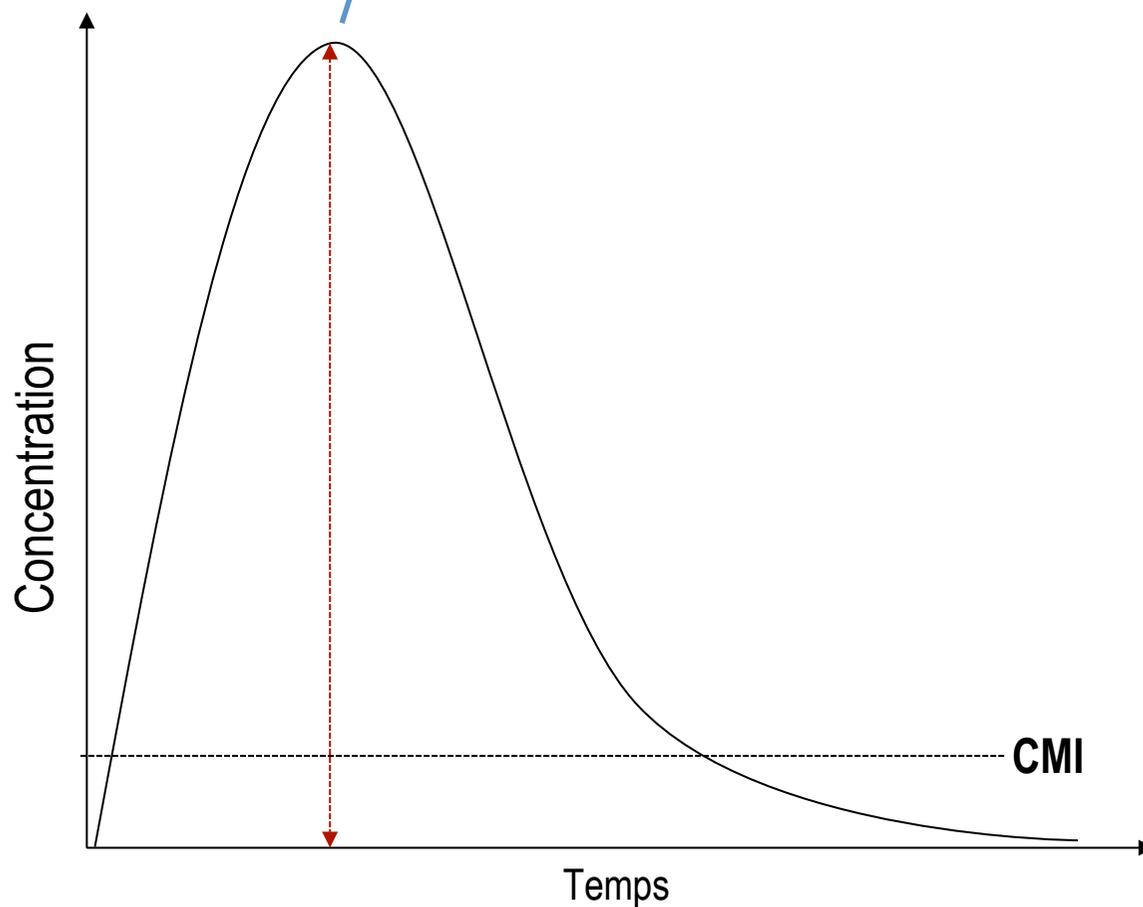
CONCENTRATION-DEPENDANT

- AMIKACINE
- GENTAMICINE
- TOBRAMYCINE
- NETILMICINE

Taux pic : 30 minutes après fin perfusion

$C_{max}/CMI > 8-10$

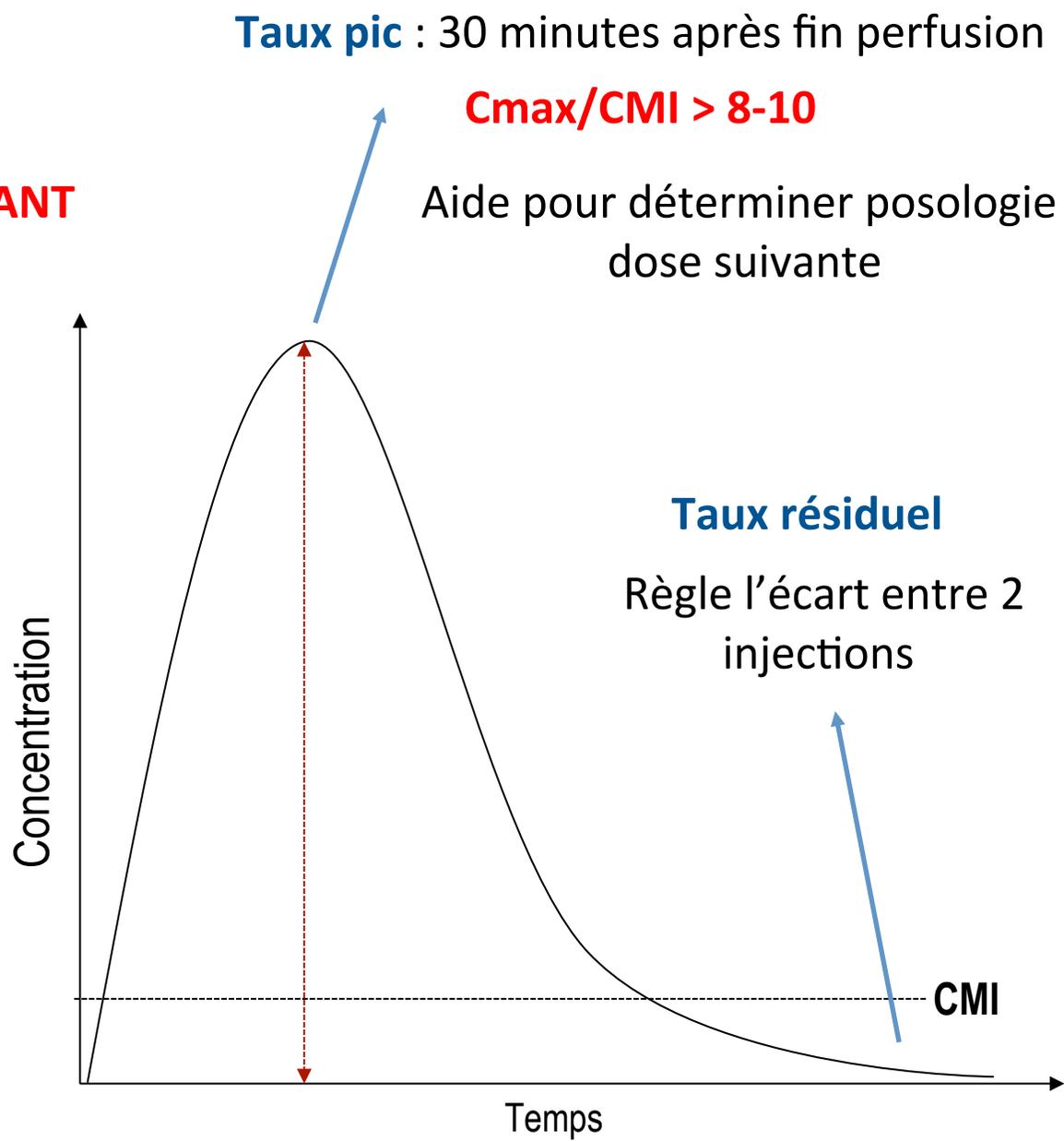
Aide pour déterminer posologie
dose suivante



AMINOSIDES

CONCENTRATION-DEPENDANT

- AMIKACINE
- GENTAMICINE
- TOBRAMYCINE
- NETILMICINE



β -Lactamines

Pénicillines

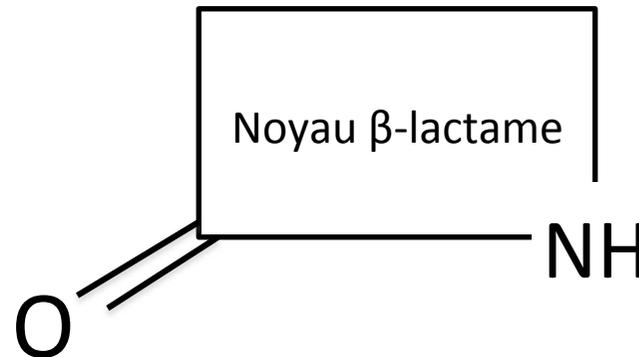
A
M
G, V
Carboxy
Ureido

Céphalosporines

1^{ère} génération
2^{ème} génération
3^{ème} génération

Monobactames

Carbapénèmes



Inhibiteurs de β -lactamases

Acide clavulanique
Tazobactam

ANTIBIOTIQUE TEMPS-DEPENDANT

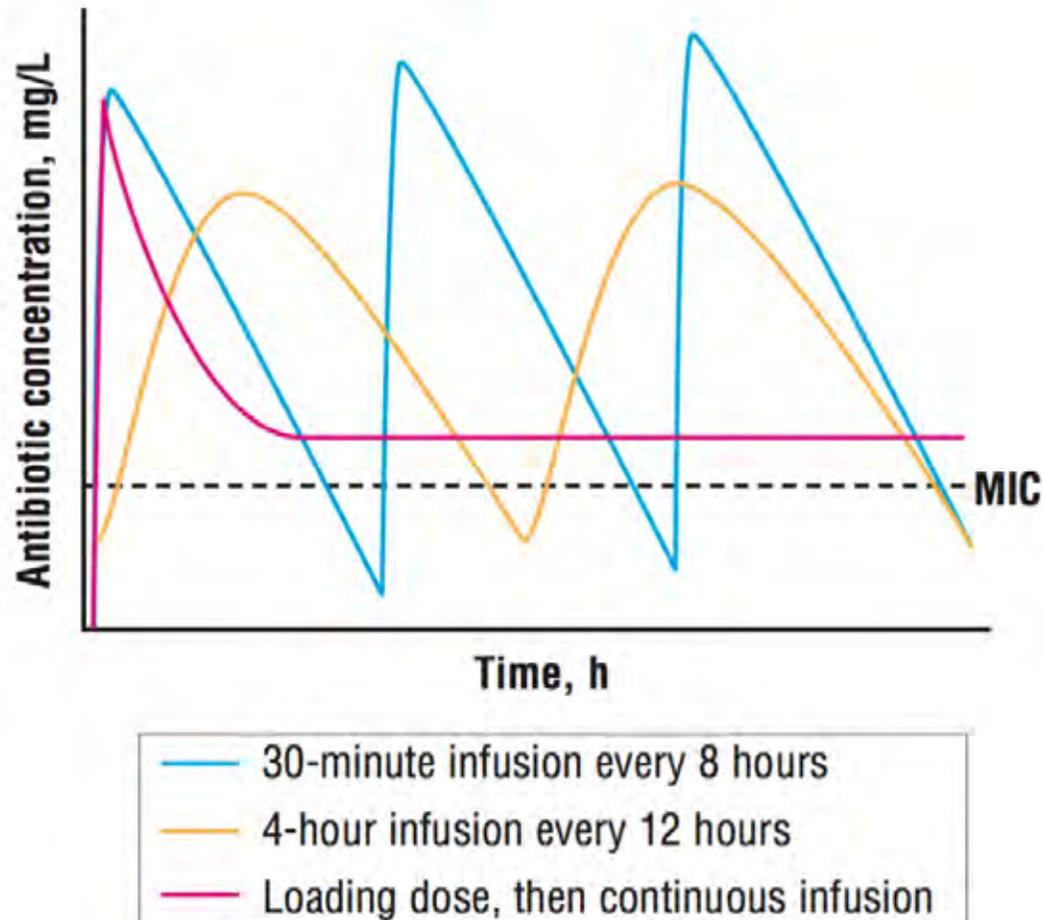
- **T > CMI**
- Ce qui prédit le mieux la bactéricidie = maintien d'une concentration au dessus de la CMI pour une durée de temps définie
 - $\geq 60-70\%$ pour céphalosporines
 - $\geq 50\%$ pour pénicillines
 - $\geq 40\%$ pour carbapénèmes

1- Pour des infections sévères, chez des patients de réanimation, il faut probablement maintenir les concentrations plasmatiques de bêta-lactamines pendant au moins 70% du temps supérieures à la CMI pour garantir le succès thérapeutique (*Accord faible*).

2- Il faut probablement atteindre un objectif plus élevé ($C_{\min}/CMI > 4$ à 6) (*Accord fort*).

ANTIBIOTIQUE TEMPS-DEPENDANT

Optimiser la durée d'exposition



ANTIBIOTIQUE TEMPS ET CONCENTRATION DEPENDANT

- **ASC/CMI**
- Glycopeptides notamment VANCOMYCINE
- Fluoroquinolones
- Optimiser la quantité et la concentration
- Flexibilité dans l'administration de l'antibiotique car selon modification de la dose ou de la fréquence, on atteint les même valeurs de ASC/CMI

Vancomycine

- Dosage utile ++
- ASC/CMI trop difficile à obtenir
- Remplacée par :
 - C_{min} = Crériduelle si administration discontinue
 - Céquilibre si administration continue
- Objectif dosage de l'ordre de 20 mg/l
- Importance d'une dose de charge

Un exemple

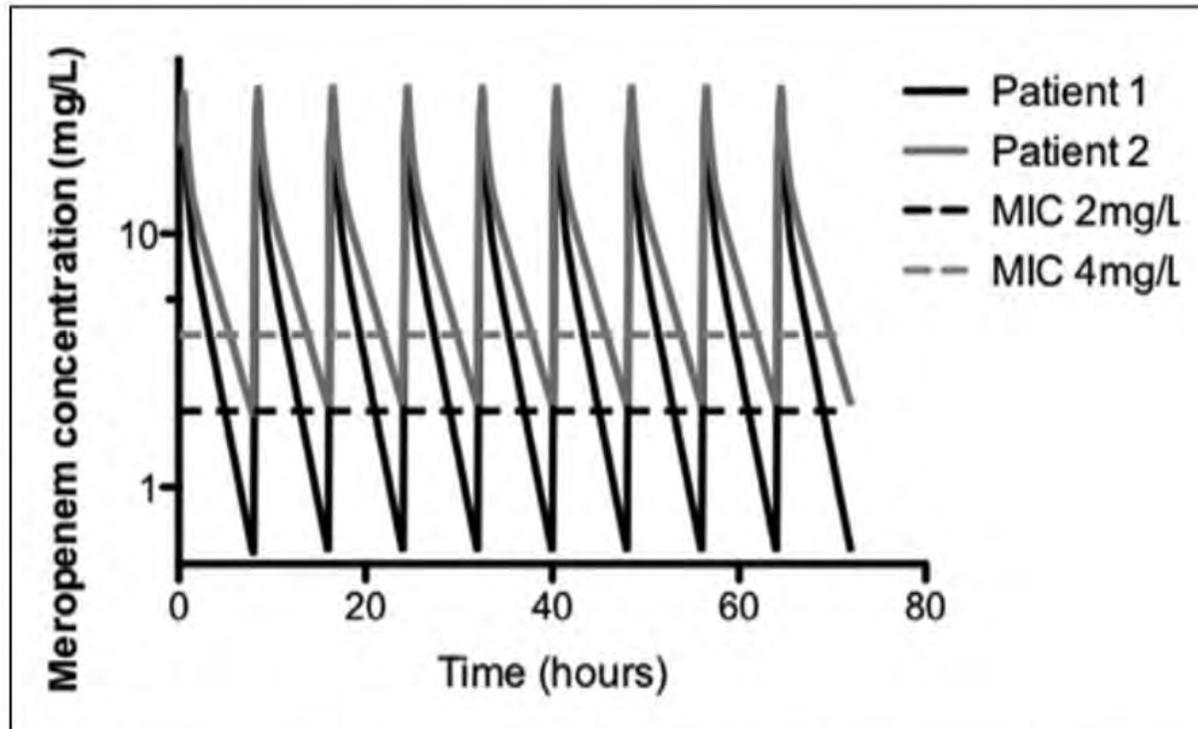


Figure 1. Simulated meropenem concentrations in two patients of different age, weight, sex, and renal function. Patient 1—105-kg, 19-yr-old male with a serum creatinine concentration of 55 $\mu\text{mol/L}$; patient 2—55-kg, 72-yr-old female with a serum creatinine concentration of 95 $\mu\text{mol/L}$. MIC, minimum inhibitory concentration.



Administration des anti-infectieux

- La qualité de l'administration des anti-infectieux dépend de la qualité des prescriptions
- Progrès avec informatisation des prescriptions médicales
- Connaissances souvent insuffisantes des prescripteurs sur les modalités de préparation et les données de stabilité

Mais comment tout connaître !!

- **Stabilité** = capacité d'une solution à conserver au moins 90% de la concentration initiale en principe actif
 - ex: imipeneme non stable, perd 30% de son activité en 8 heures
- **Concentration** = quantité de soluté dissous dans un solvant
- **Solubilité** = quantité maximale de soluté qu'il est possible de dissoudre par partie de solvant
- **Incompatibilité** entre médicaments :
 - visible ou non visible
 - inefficacité ou toxicité
 - Ex: vancomycine
- **Osmolarité** si possible isotonique
- Risque de **contamination** microbiologique



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. Diamantis ⁱ, Groupe des référents en infectiologie d'Ile-de-France (GRIF)



Antibiotique DCI	Reconstitution	PERFUSIONS INTERMITTENTES			AUTRES MODES D'ADMINISTRATION (voir protocoles joints)		Remarques	Ville Oui/non	Référence
		Solvant Concentration finale souhaitée pour perfusion IV (Volume de dilution)	Stabilité ^a	Administration	Continu IVSE ou Pompe ou Perfusion prolongée	Diffuseur			
amikacine Amiklin® 50/250/500/1000 mg	EPPI 1ml/50mg 2ml/250mg 4ml/500mg 5ml/1000mg	NaCl 0,9%, G5% 20 mg/ml max (500mg dans 25 ml)	24h à 25°C Administration immédiate	Perfusion de 30mn Pas d'IVD ni de SC IM possibles, à éviter	pas d'intérêt	OUI Si perfusion de 30 min	Pic 30mn après fin perfusion Résiduelle si durée > 5j ou insuffisance rénale Néphrotoxicité, ototoxicité	OUI	8,9
amoxicilline Clamoxyl® 500mg/1/2g	EPPI 20ml/1g si IV 5ml/1gr si IM	NaCl 0,9% Max 20 mg/ml (1g dans 50 ml)	NaCl 0,9% à 25°C 20mg/ml : 8 h	IVD (3-4mn) : max 1g IVL (30-60mn) : max 2 g chez adulte 50mg/kg chez enfant IM possible	IV continu à la pompe sur 8h x3/j	NON Non rétrocédable	Hyperhydratation si > 2g/perf (cristallurie) Stabilité altérée par le G5%	NON	12,13,18
amoxicilline + acide clavulanique Augmentin® 500mg-50mg 1g/100mg 1g/200mg 2g/200mg	EPPI NaCl 0,9% 20ml/g	NaCl 0,9% uniquement Max 20mg/ml (1g/200mg dans 50ml)	Administration immédiate	IVD (3-4mn) : max 1g/injection adulte 25mg/kg/injection enfant IVL (30-60mn) : max 2g/injection adulte 50mg/kg/injection chez enfant Terminer la perfusion au max 60mn après la dilution	Non pour problème de stabilité	OUI Si perfusion de 30 min	Dose max acide clavulanique chez adulte 200mg/injection soit 1200mg/j Si perfusion de solution glucosée, clamber la perfusion avant injection de l'antibiotique	OUI	8,12,13

MOLECULE IVSE /POMPE	CONCENTRATION MAXIMALE APRES DILUTION	SOLUTE DE DILUTION	DOSE JOURNALIERE PRESCRITE	DILUTION ET ADMINISTRATION	COMMENTAIRES
PENICILLINE G POMPE en continu	100 000 U /ml	NaCl	20 MU	2 perfusions de 10 MU dans 100 cc sur 12h	Stable 12h à 25°
	100 000 U/ml	NaCl	30 MU	2 perfusions de 15 MU dans 150 cc sur 12h	Stable 12h à 25°
	100 000 U /ml	NaCl	40 MU	2 perfusions de 20 MU dans 200 cc sur 24h	Stable 12h à 25°
AMOXICILLINE* POMPE en continu	20 mg/ml	NaCl	6 g	3 perfusions de 2 g dans 100 cc sur 8h, Soit 2 g dans 100 cc sur 8h x 3/j	Stable 8h à 25°
	20 mg/ml	NaCl	9 g	3 perfusions de 3 g dans 150 cc sur 8h, Soit 3 g dans 150 cc sur 8h x 3/j	Stable 8h à 25°
	20 mg/ml	NaCl	12 g	3 perfusions de 4 g dans 200 cc sur 8h, Soit 4 g dans 200 cc sur 8h x 3/j	Stable 8h à 25°
CLOXACILLINE POMPE en continu	50 mg/ml	G5	6 g	1 perfusion de 6 g dans 120 cc sur 24h, Soit 6 g dans 120 cc sur 24h	Stable 24h à 23°
	50 mg/ml	G5	8 g	1 perfusion de 8 g dans 160 cc sur 24h, Soit 8 g dans 160 cc sur 24h	Stable 24h à 23°
	50 mg/ml	G5	10 g	1 perfusion de 10 g dans 200 cc sur 24h, Soit 10 g dans 200 cc sur 24h	Stable 24 h à 23°
	50 mg/ml	G5	12 g	1 perfusion de 12 g dans 240 cc sur 24h, Soit 12 g dans 240 cc sur 24h	Stable 24h à 23°
TEMOCILLINE IVSE continue	80 mg/ml	Eau PPI**	6 g	1 seringue de 6 g sur 24 h Soit 6 g dans une seringue de 48 cc, sur 24h	Stable 24h à température ambiante
TICARCILLINE IVSE continue	100 mg/ml	NaCl	15 g	3 seringues de 5 g sur 8h Soit 5 g dans chaque seringue de 48 cc, sur 8h x 3/j	Stable 24h à 24°
PIPERACILLINE IVSE continue	80 mg/ml	NaCl ou G5	12 g	3 seringues de 4 g sur 8h Soit 4 g dans chaque seringue de 48 cc, sur 8h x 3/j	Stable 24h à 24°
	80 mg/ml	NaCl ou G5	16 g	4 seringues de 4 g sur 6h Soit 4 g dans chaque seringue de 48cc, sur 6h x 4/j	Stable 24h à 24°
PIPERACILLINE + TAZOACTAM IVSE continue	80 mg/ml + 10 mg/ml	NaCl ou G5	12 g + 1,5 g	3 seringues de 4 g sur 8h Soit 4 g dans chaque seringue de 48 cc sur 8h x 3/j	Stable 24h à 25°
	80 mg/ml + 10 mg/ml	NaCl ou G5	16 g + 2 g	4 seringues de 4 g sur 6h Soit 4 g dans chaque seringue de 48cc, sur 6h x 4/j	Stable 24h à 25°



THE

TAKE-HOME MESSAGE

- 1. Antibiotiques dans l'heure pour le sepsis et choc septique**
2. Spécificité des patients de réanimation
3. Optimisation de l'administration des anti-infectieux grâce à l'étude du PK/PD
4. Importance des dosages
5. Connaissances sur :
 - Modalités de préparation
 - Modalités d'administration
 - Conservation



THE

TAKE-HOME MESSAGE

- 1. Antibiotiques dans l'heure pour le sepsis et choc septique**
- 2. Spécificité des patients de réanimation**
3. Optimisation de l'administration des anti-infectieux grâce à l'étude du PK/PD
4. Importance des dosages
5. Connaissances sur :
 - Modalités de préparation
 - Modalités d'administration
 - Conservation



THE

TAKE-HOME MESSAGE

- 1. Antibiotiques dans l'heure pour le sepsis et choc septique**
- 2. Spécificité des patients de réanimation**
- 3. Optimisation de l'administration des anti-infectieux grâce à l'étude du PK/PD**
4. Importance des dosages
5. Connaissances sur :
 - Modalités de préparation
 - Modalités d'administration
 - Conservation



THE

TAKE-HOME MESSAGE

- 1. Antibiotiques dans l'heure pour le sepsis et choc septique**
- 2. Spécificité des patients de réanimation**
- 3. Optimisation de l'administration des anti-infectieux grâce à l'étude du PK/PD**
- 4. Importance des dosages**
5. Connaissances sur :
 - Modalités de préparation
 - Modalités d'administration
 - Conservation



THE

TAKE-HOME MESSAGE

- 1. Antibiotiques dans l'heure pour le sepsis et choc septique**
- 2. Spécificité des patients de réanimation**
- 3. Optimisation de l'administration des anti-infectieux grâce à l'étude du PK/PD**
- 4. Importance des dosages**
- 5. Connaissances sur :**
 - Modalités de préparation**
 - Modalités d'administration**
 - Conservation**



When life gives you

MOLD,

make



PENICILLIN