



Hospices Civils de Lyon



**AER**  
ACTUALITÉS EN RÉANIMATION

# Optimisation de l'antibiothérapie

**Marie Simon - Maladies Infectieuses et Tropicales  
Hôpital de la Croix Rousse - Lyon**

## **Antibiothérapie en réanimation**

### **Le bon timing**

Volume de distribution

Dose de charge / Dose d'entretien

Hyperclairance rénale

Introduction au PK/PD

Perfusion continue / étendue

Therapeutic drug monitoring (TDM)

Antibiothérapie en réanimation

Le bon timing

**Volume de distribution**

**Dose de charge / Dose d'entretien**

**Hyperclairance rénale**

Introduction au PK/PD

Perfusion continue / étendue

Therapeutic drug monitoring (TDM)

Antibiothérapie en réanimation

Le bon timing

Volume de distribution

Dose de charge / Dose d'entretien

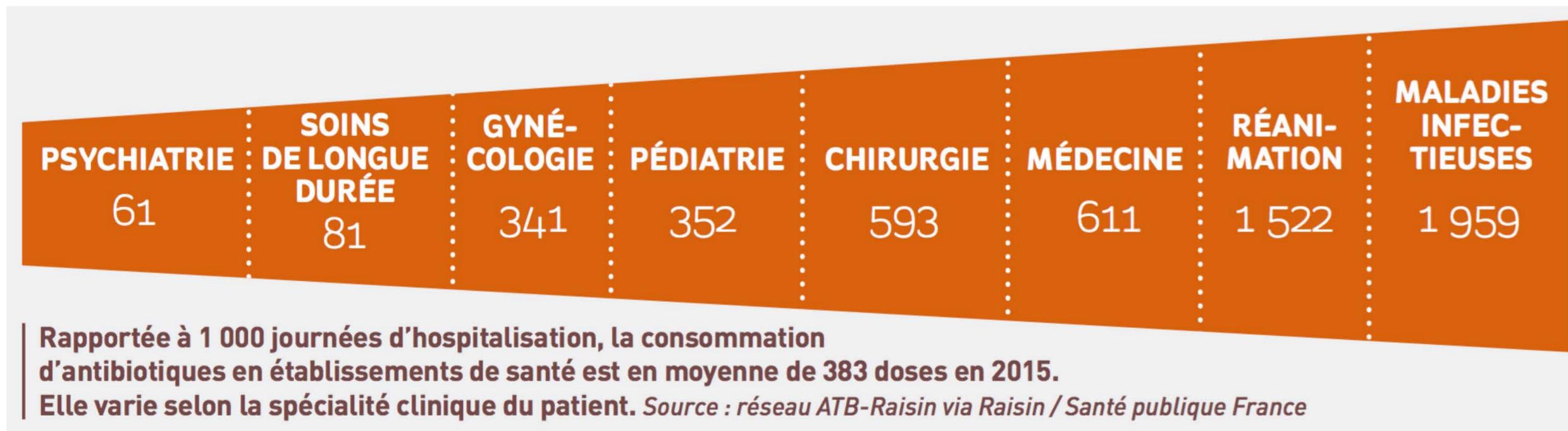
Hyperclairance rénale

**Introduction au PK/PD**

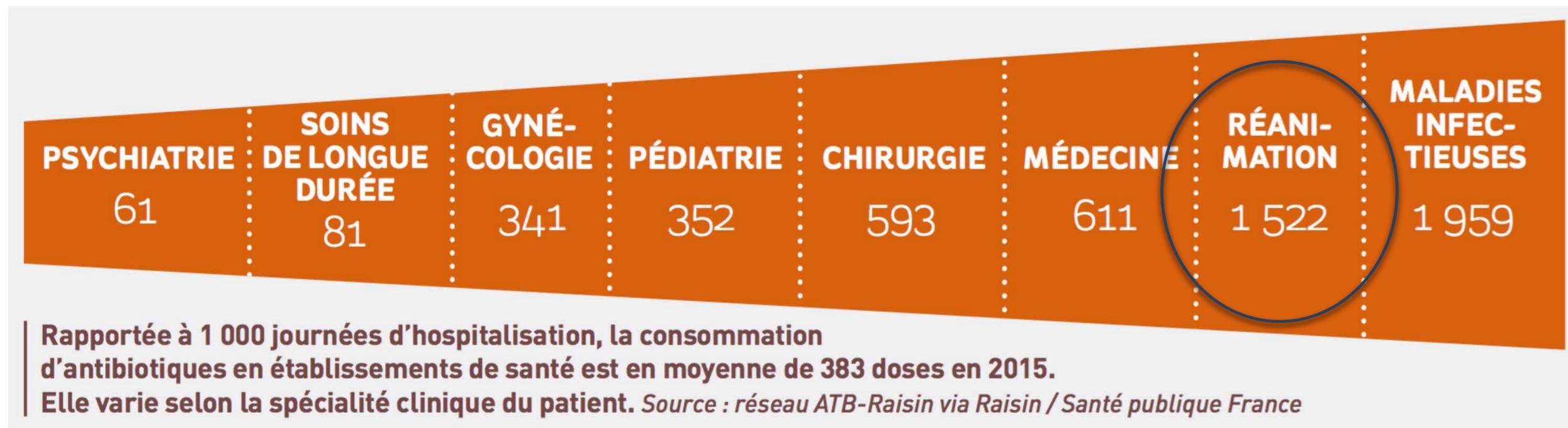
**Perfusion continue / étendue**

**Therapeutic drug monitoring (TDM)**

# La plupart des patients en réanimation vont recevoir des antibiotiques



# La plupart des patients en réanimation vont recevoir des antibiotiques



# La plupart des patients en réanimation vont recevoir des antibiotiques

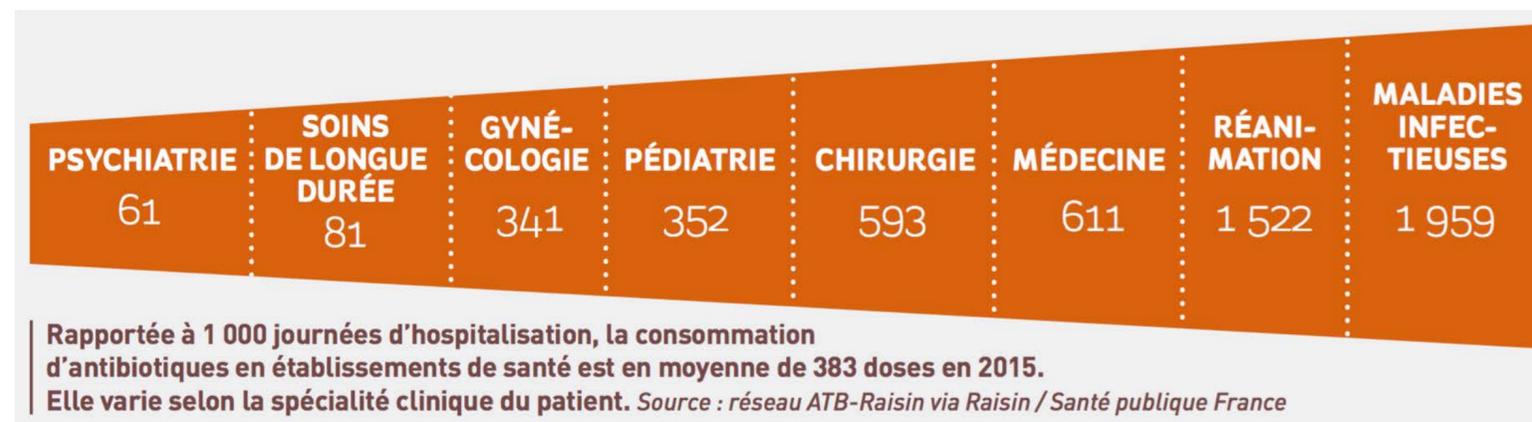
Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017

EPIC III Vincent JL et al

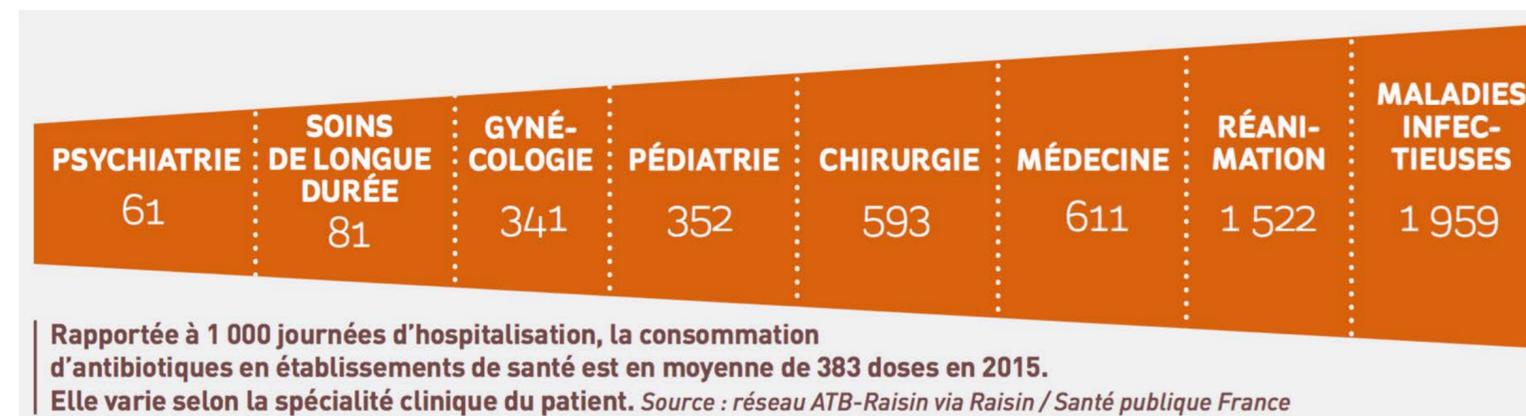
JAMA. doi:10.1001/jama.2020.2717  
Published online March 24, 2020.

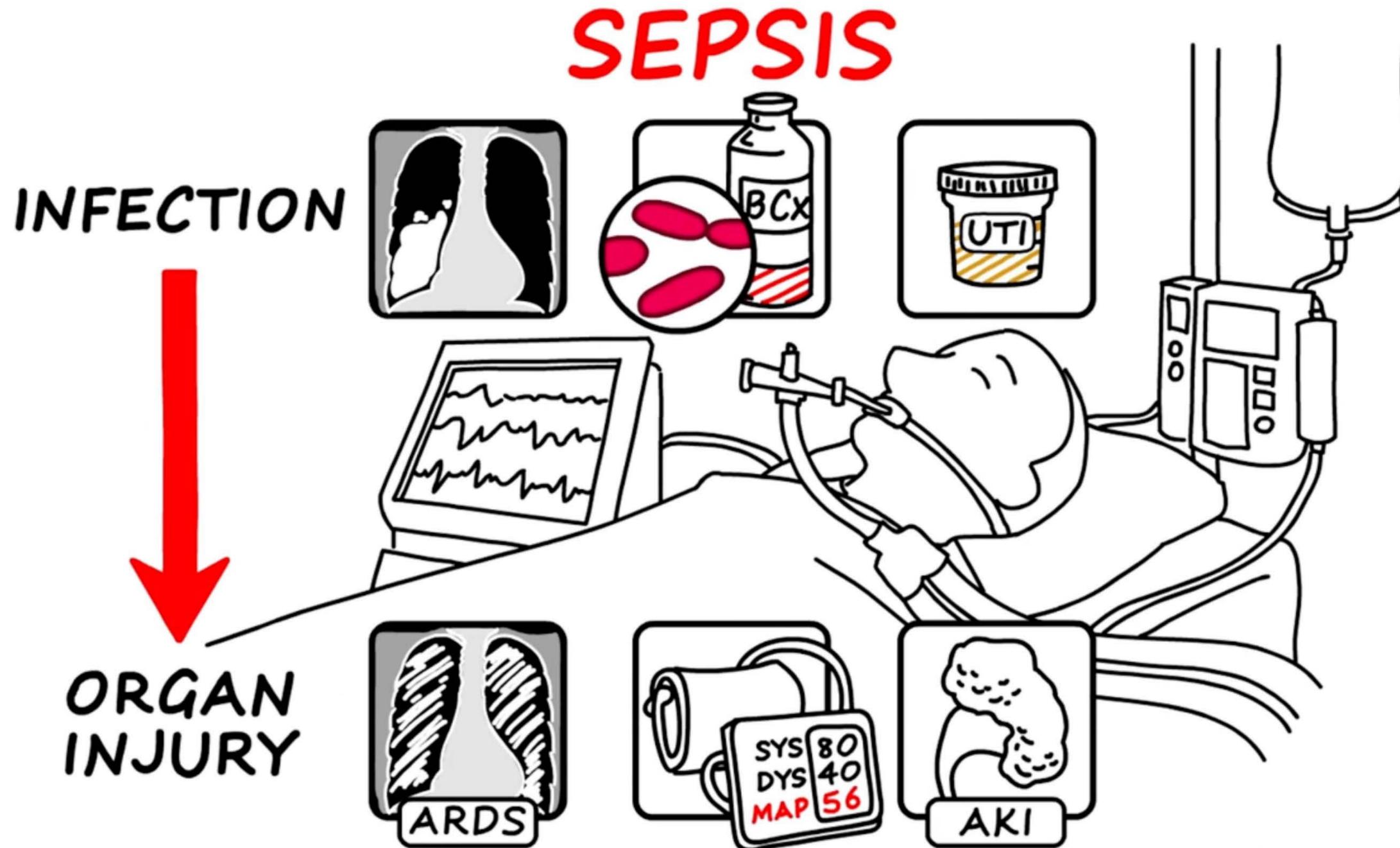


- **>15 000 patients**
- **70% reçoivent au moins 1 antibiotique**
- **54% des patients avec infection**

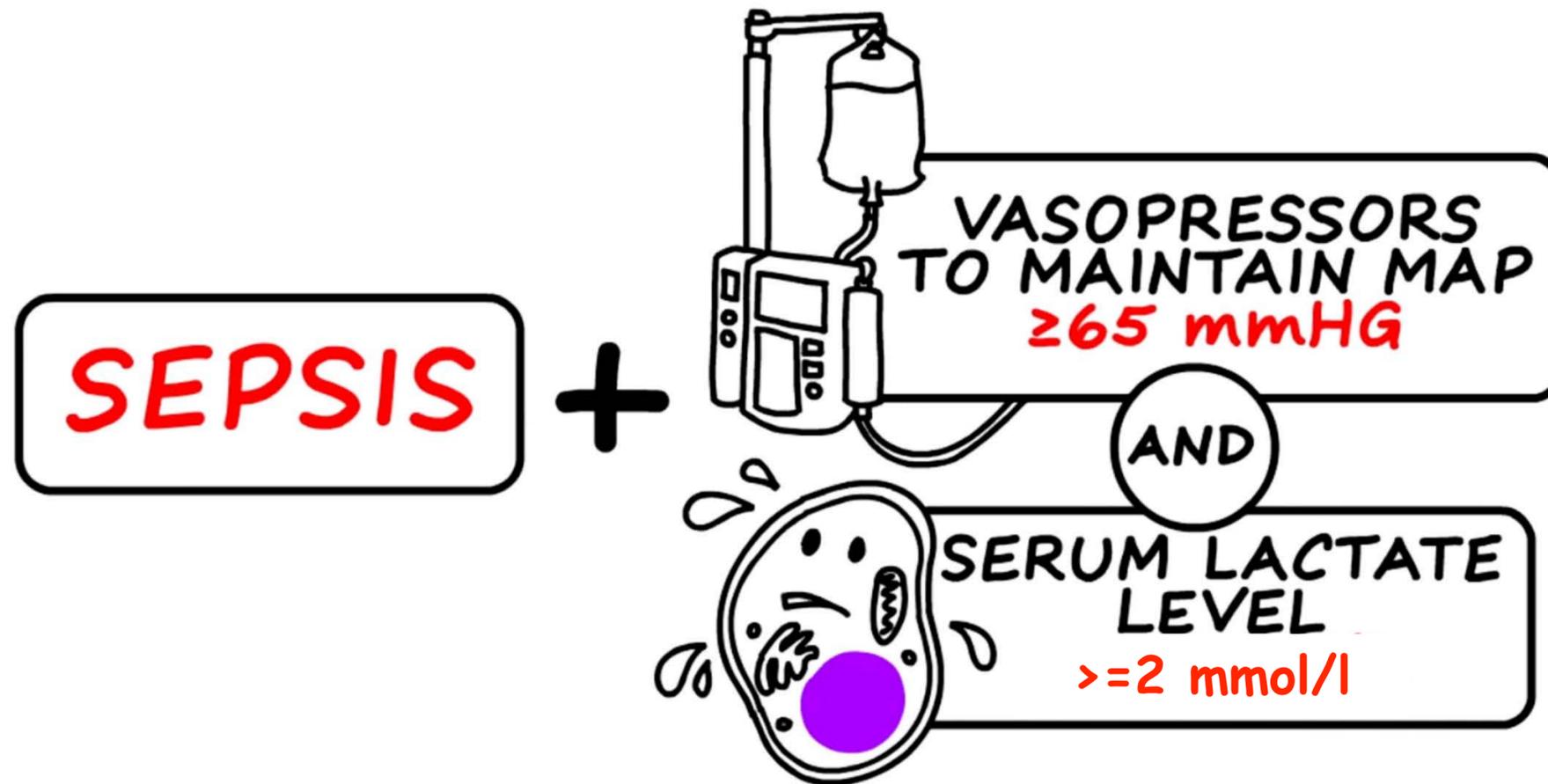


- La plupart des patients en réanimation vont recevoir des antibiotiques au cours de leur séjour
- La mortalité reste élevée dans le choc septique
- **Importance d'une antibiothérapie adaptée et précoce**





# SEPTIC SHOCK



IN THE ABSENCE OF HYPOVOLEMIA

Allez sur **wooclap.com** et utilisez le code **FBEDXX**

Vous prenez en charge un patient en choc septique, vous devez administrer la première dose d'antibiotique :

- 1 Dans l'heure ?
- 2 Dans les 3 heures ?
- 3 Dans les 6 heures ?
- 4 J'ai tout mon temps...

Cliquez sur l'écran projeté pour lancer la question

wooclap 100 % 1 / 2

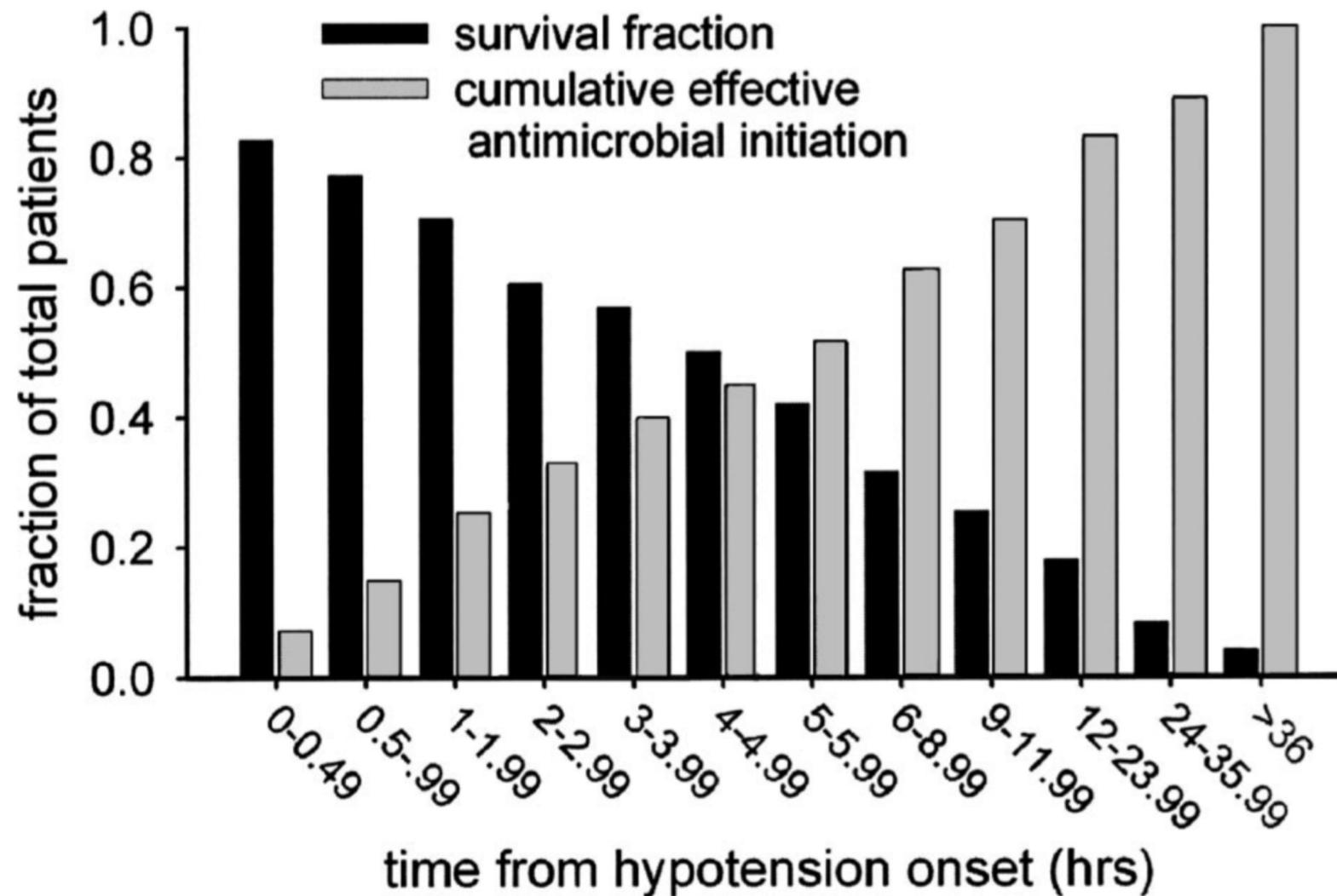
Vous prenez en charge un patient en choc septique, vous devez administrer la première dose d'antibiotique :

- Dans l'heure ?
- Dans les 3 heures ?
- Dans les 6 heures ?
- J'ai tout mon temps...

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

Etude rétrospective de cohorte  
entre 1989 et 2004  
2731 patients



### Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis

Christopher W. Seymour, M.D., Foster Gesten, M.D., Hallie C. Prescott, M.D., Marcus E. Friedrich, M.D., Theodore J. Iwashyna, M.D., Ph.D., Gary S. Phillips, M.A.S., Stanley Lemeshow, Ph.D., Tiffany Osborn, M.D., M.P.H., Kathleen M. Terry, Ph.D., and Mitchell M. Levy, M.D.

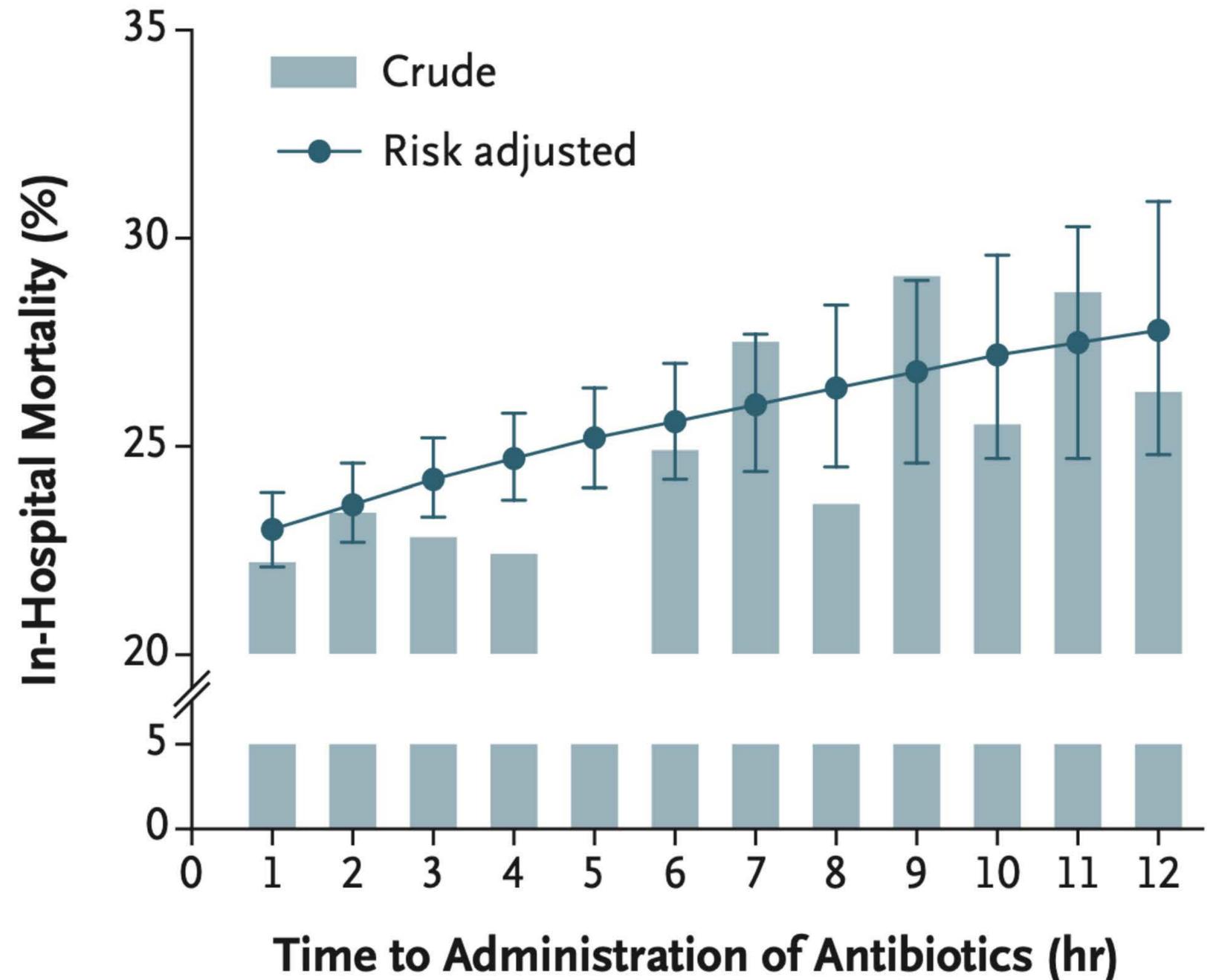
N Engl J Med 2017;376:2235-44.

Etude rétrospective

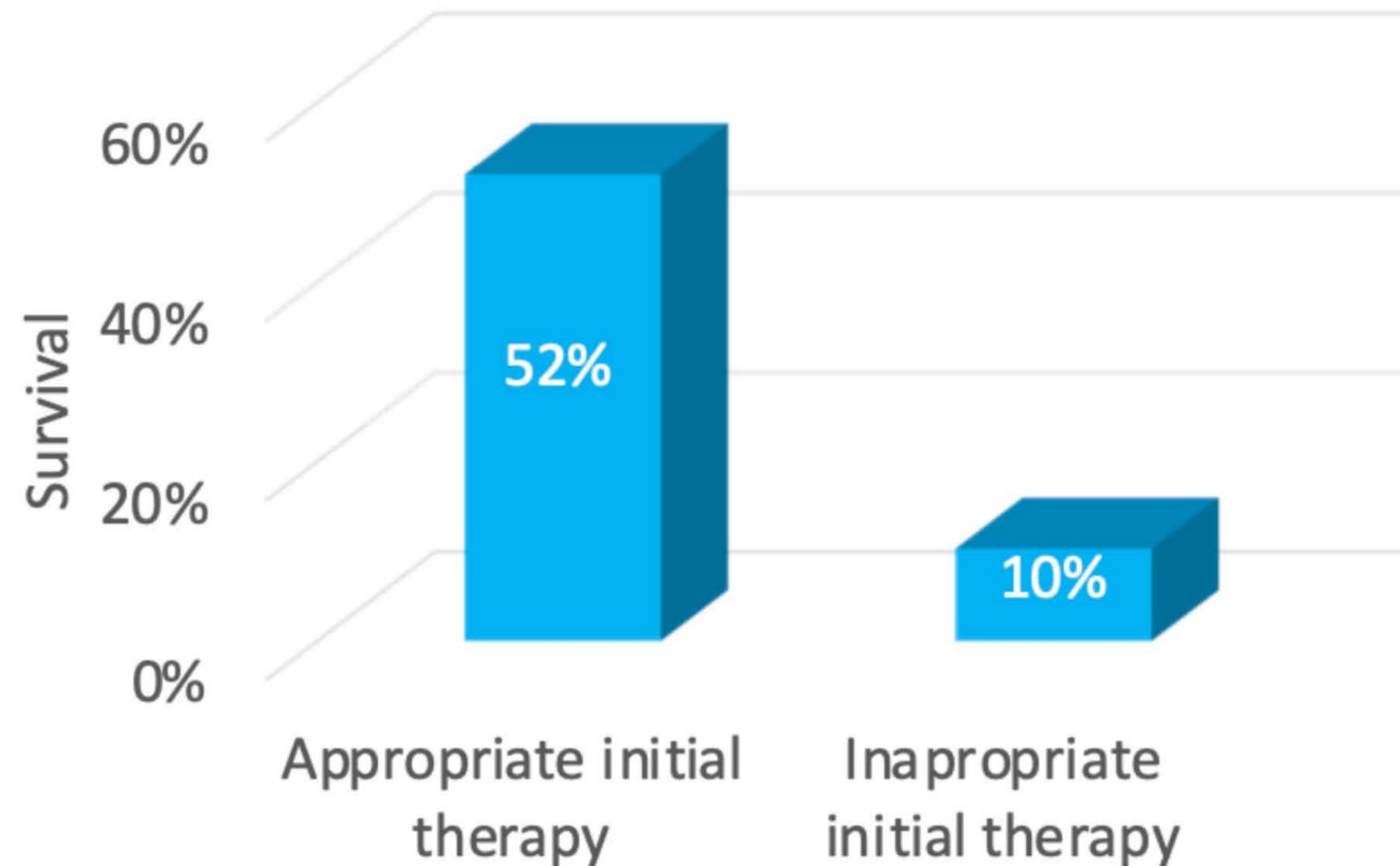
49331 patients

Hôpitaux avec protocole « 3 hours bundle »

### B Administration of Antibiotics



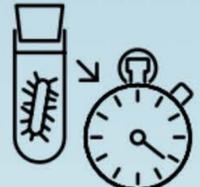
# Mais augmentation de la mortalité si antibiothérapie inappropriée



**Etude rétrospective**

**5715 patients**

Antibiothérapie appropriée  
dans 80% des cas

	 <p><b>Shock is present</b></p>	 <p><b>Shock is absent</b></p>
<p><b>Sepsis is definite or probable</b></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Administer antimicrobials <b>immediately</b>, ideally within 1 hour of recognition.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Administer antimicrobials <b>immediately</b>, ideally within 1 hour of recognition.</p>
<p><b>Sepsis is possible</b></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Administer antimicrobials <b>immediately</b>, ideally within 1 hour of recognition.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Rapid assessment* of infectious vs. noninfectious causes of acute illness.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Administer antimicrobials <b>within 3 hours</b> if concern for infection persists.</p>

*\*Rapid assessment includes history and clinical examination, tests for both infectious and noninfectious causes of acute illness, and immediate treatment of acute conditions that can mimic sepsis. Whenever possible, this should be completed within 3 hours of presentation so that a decision can be made as to the likelihood of an infectious cause of the patient's presentation and timely antimicrobial therapy provided if the likelihood is thought to be high.*

2021

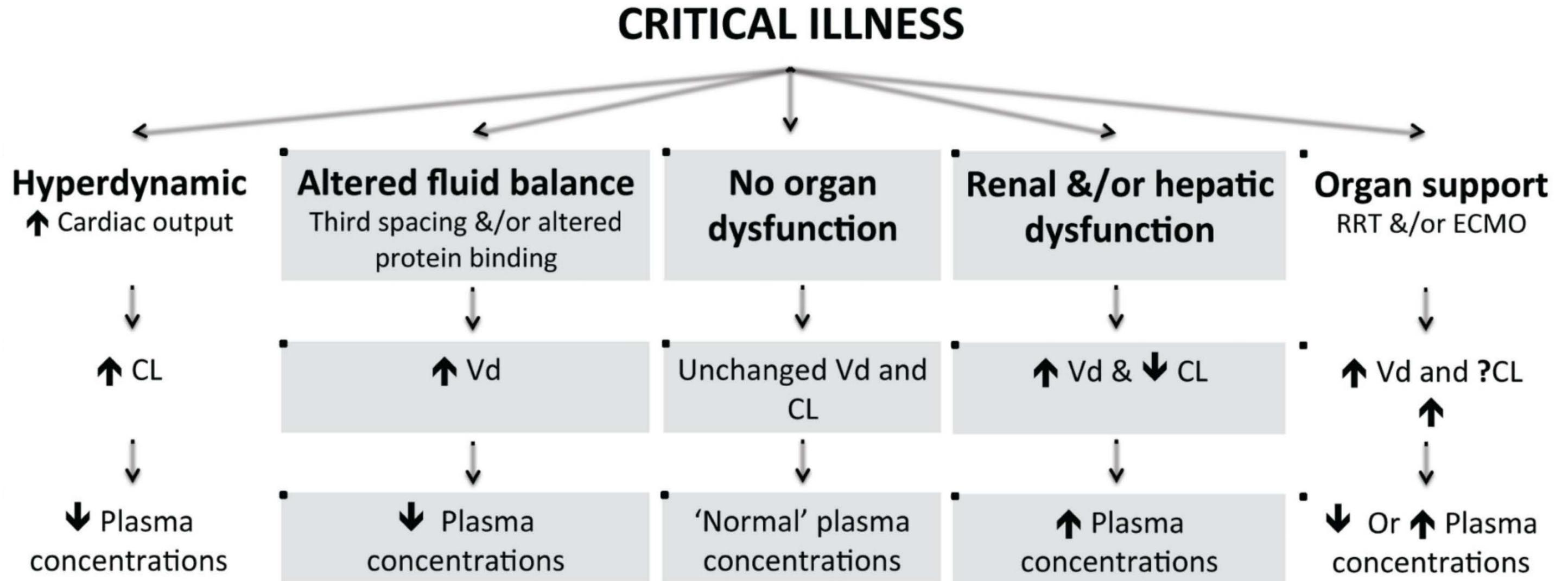
Allez sur [wooclap.com](https://wooclap.com) et utilisez le code **FBEDXX**

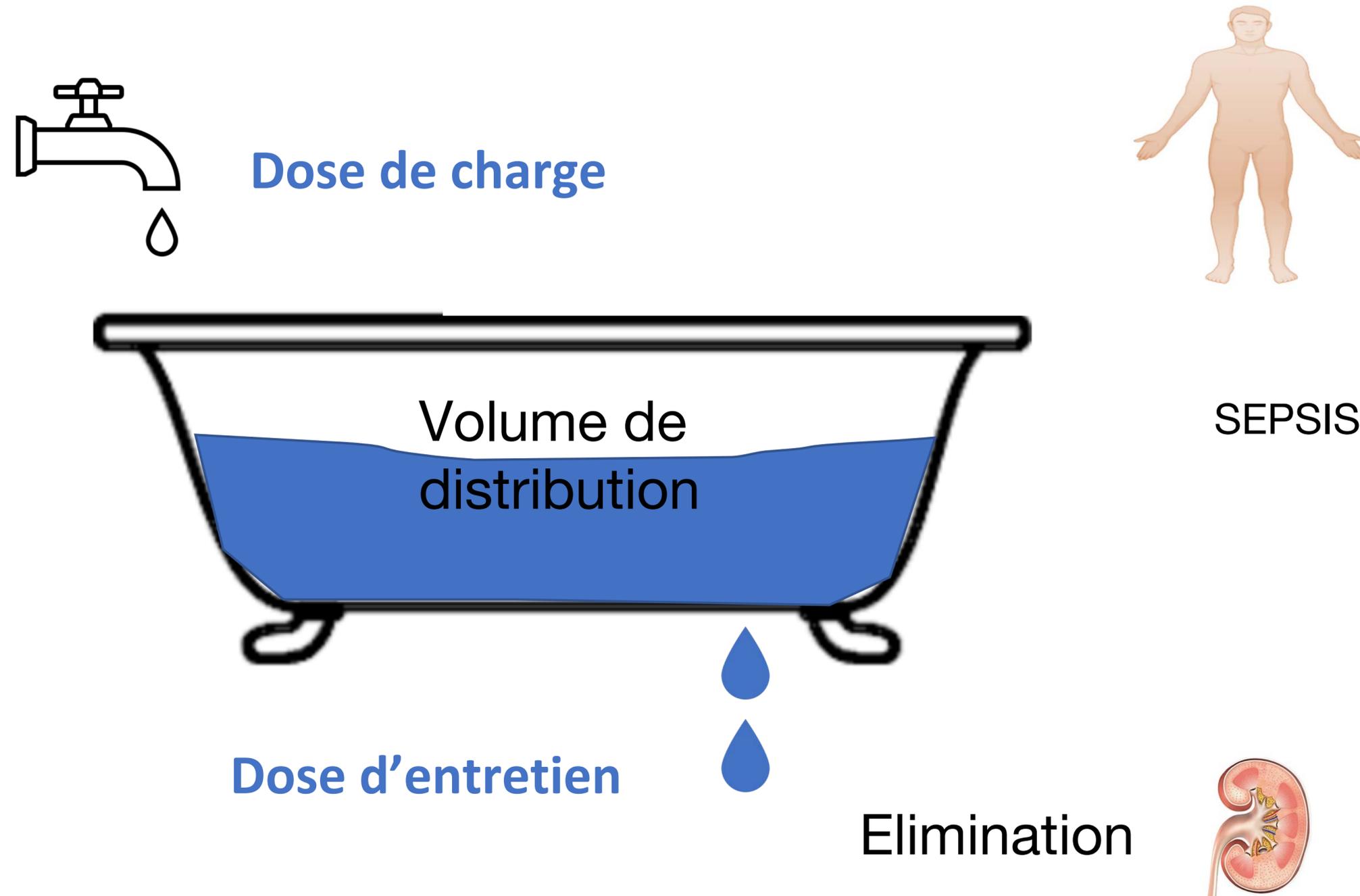
Vous devez administrer la première dose d'antibiotique pour votre patient en choc septique, mais vous recevez les résultats de la créatinine qui est augmentée à 250 micromol/l et vous le signalez au médecin:

- 1 la posologie de l'antibiotique va être diminuée
- 2 cela ne change rien
- 3 selon l'antibiotique, il faudra peut être espacer les doses
- 4 ce n'est pas votre problème

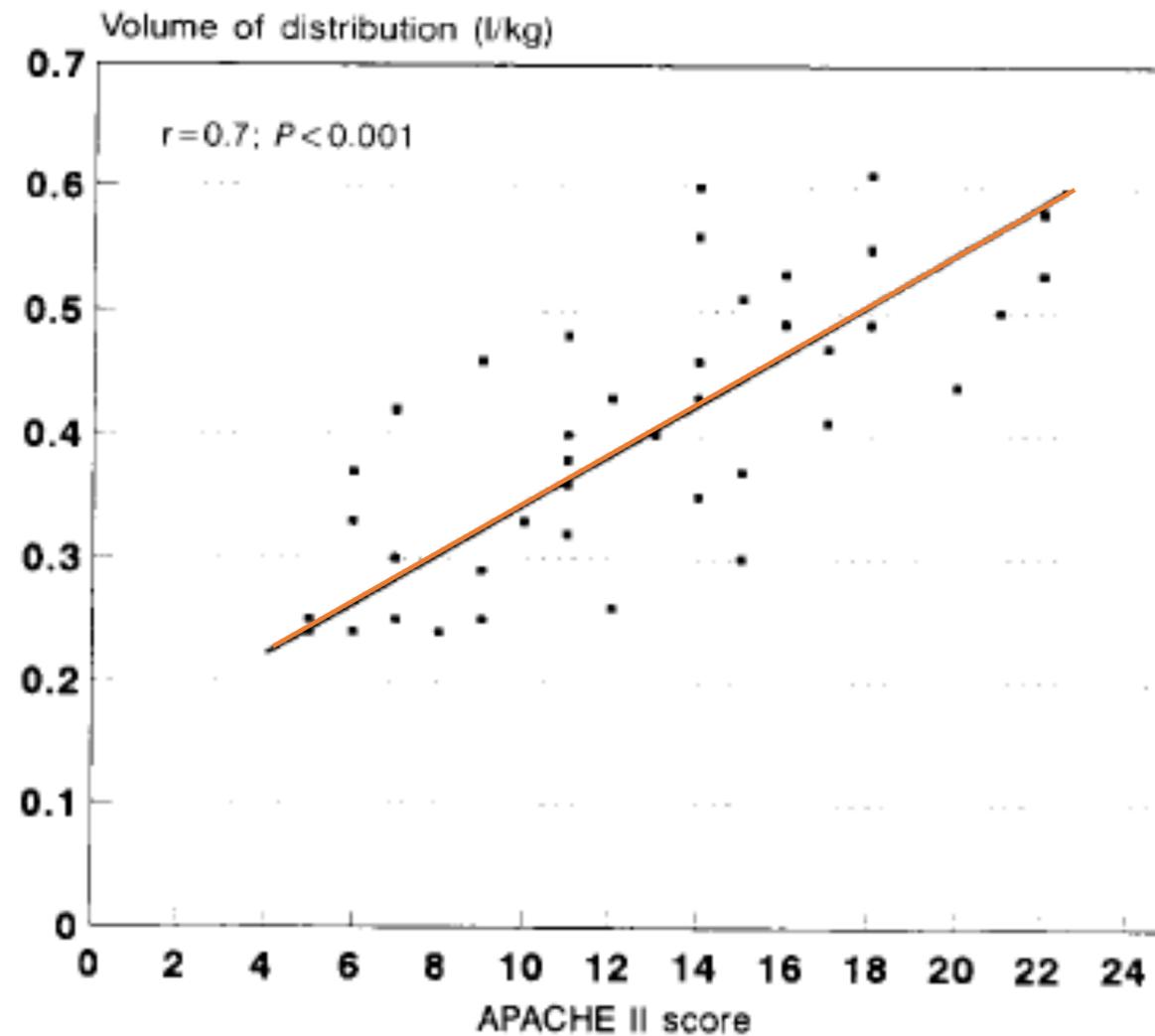
Vous devez administrer la 1<sup>o</sup> dose d'antibiotique pour votre patient en choc septique mais vous recevez les résultats de la créatinine qui est augmentée à 250 micromol/l :

- La posologie de l'antibiotique va être diminuée
- Cela ne change rien
- Selon l'antibiotique, il faudra peut être espacer les doses
- Ce n'est pas mon problème...

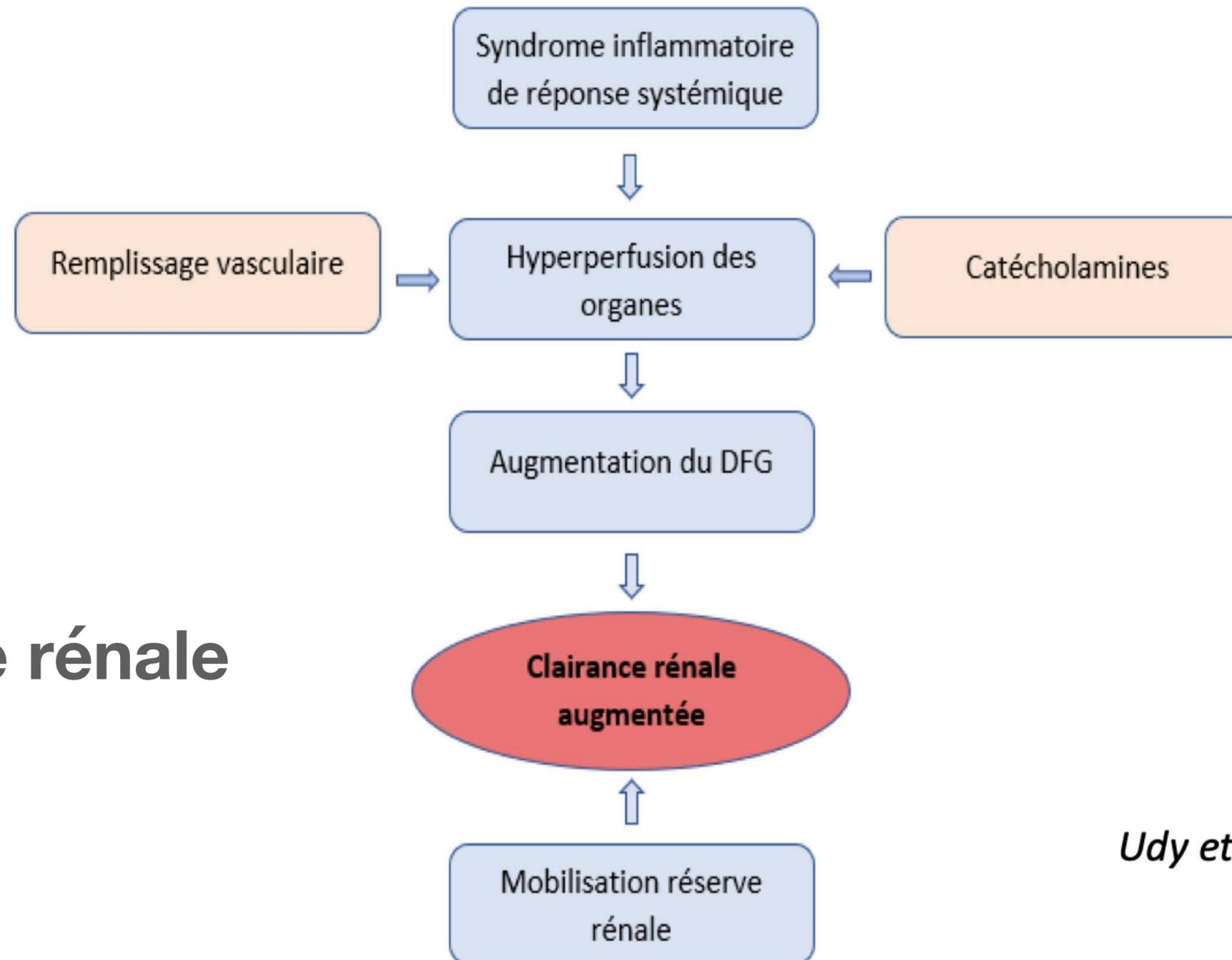




**Augmentation du volume de distribution  
= doses de charge élevées y compris en cas d'AKI**

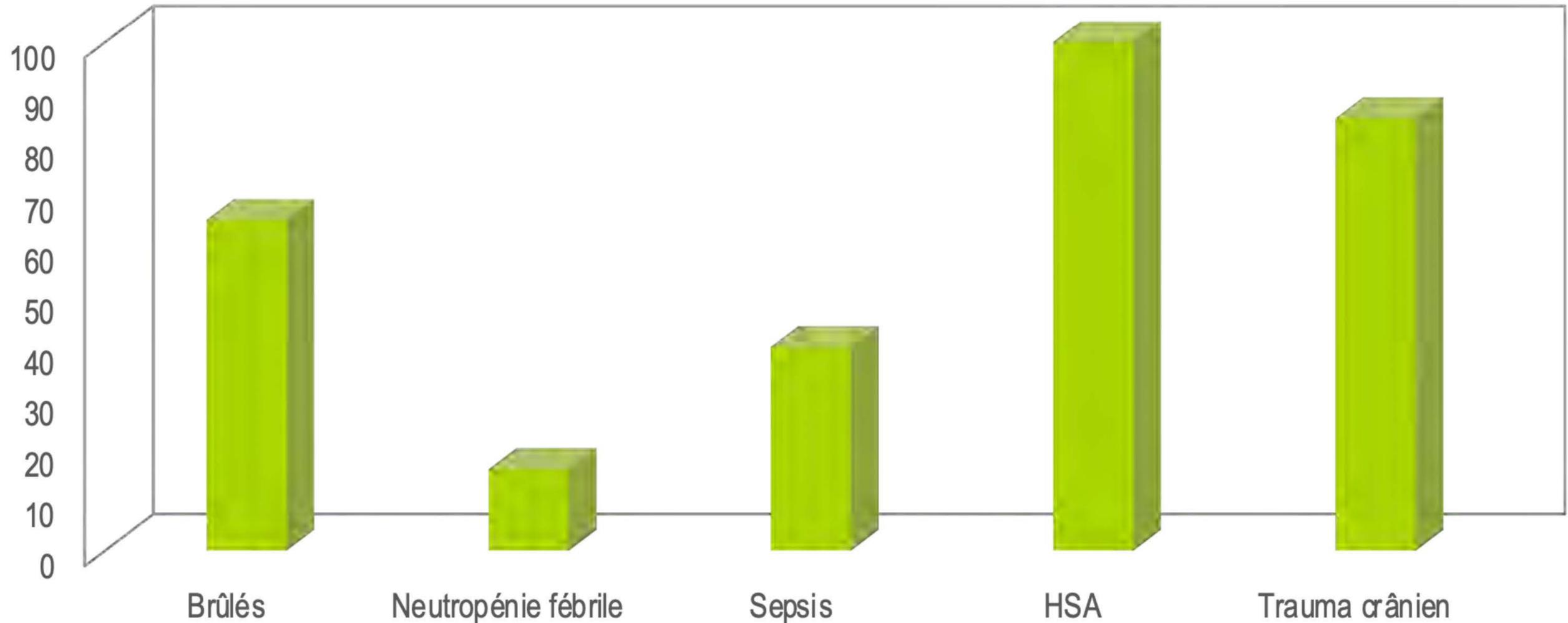


$$C_{max} = \frac{\text{dose de charge}}{Vd}$$



## Hyperclairance rénale

L'hyperclairance rénale est définie comme une clairance de la créatinine >130mL/min/1.73m<sup>2</sup>



ClCr moy (mL/min/m<sup>2</sup>)

172

157

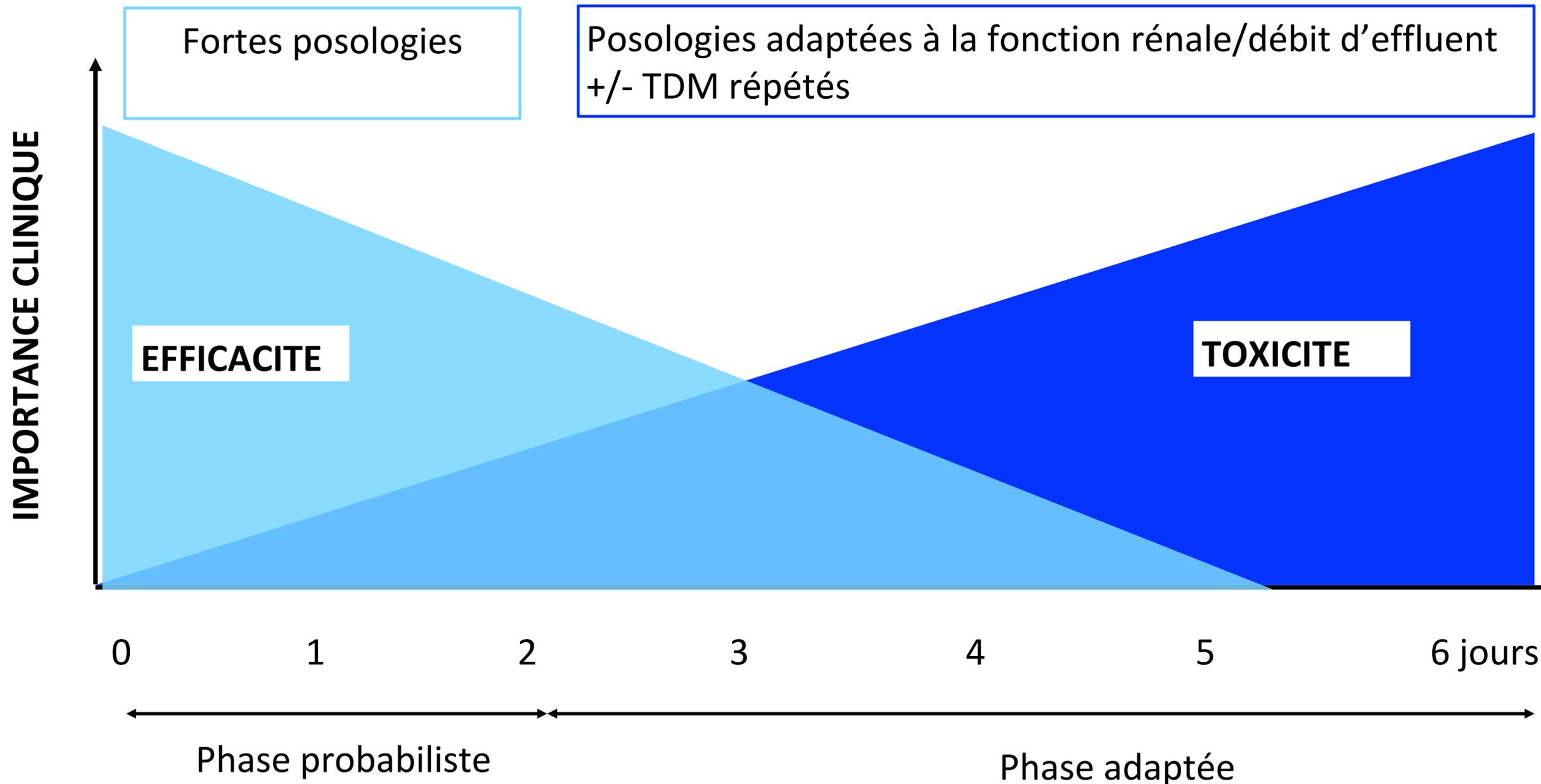
150-200

326

179

**24-48 heures = risque de sous dosage**

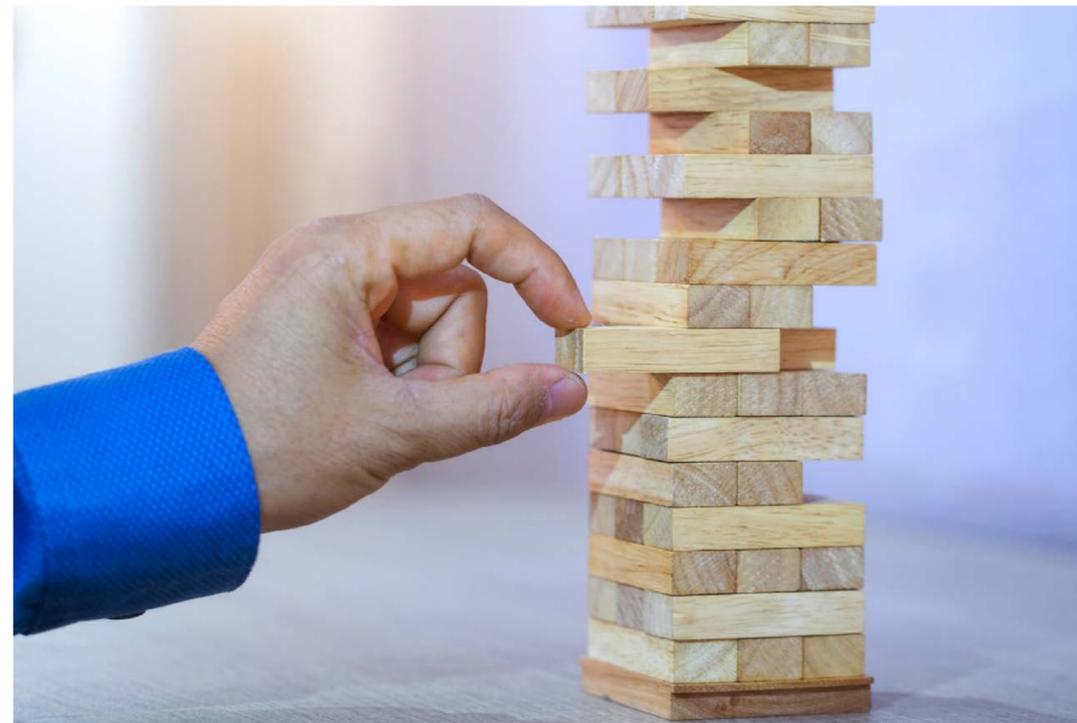
**> 48 heures = risque de toxicité**



## Pourquoi optimiser l'antibiothérapie ?

### Eviter le sous-dosage

- Risque d'échec
- Risque d'émergence de résistance



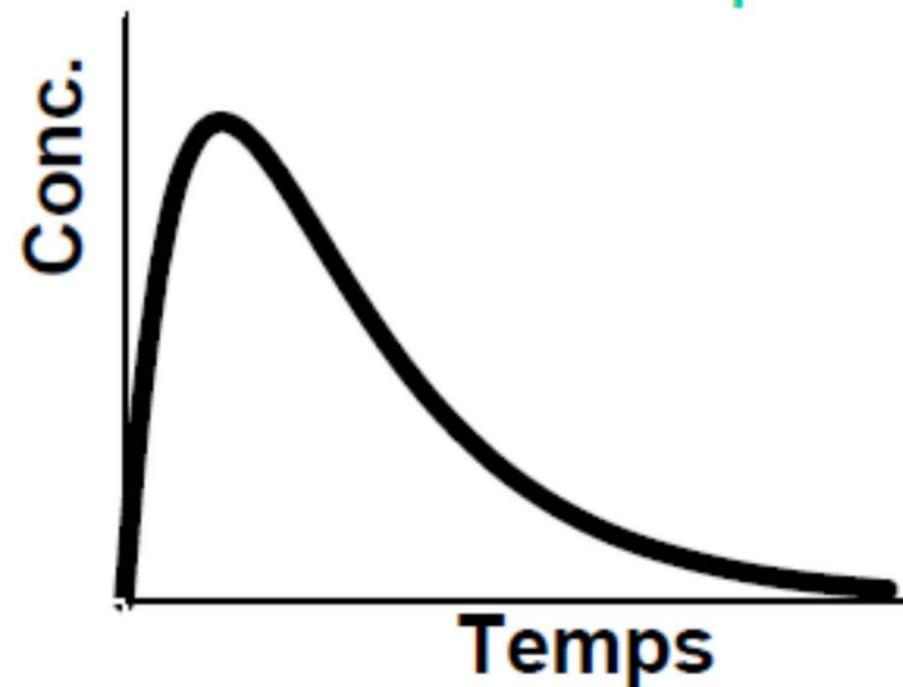
### Eviter le surdosage

- Risque de toxicité
- Insuffisance rénale
- Encéphalopathie
- ...

# PK

## Pharmacocinétique

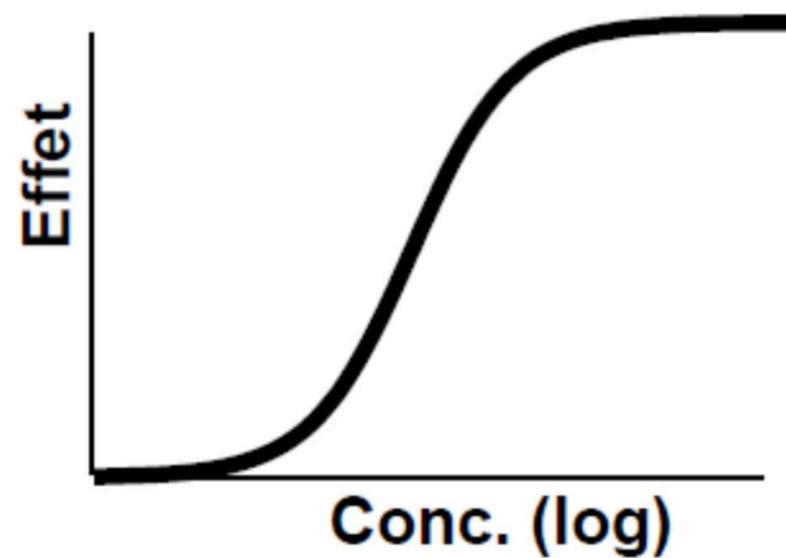
conc. vs temps



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

# PD

## Pharmacodynamie conc. vs effet



## CMI

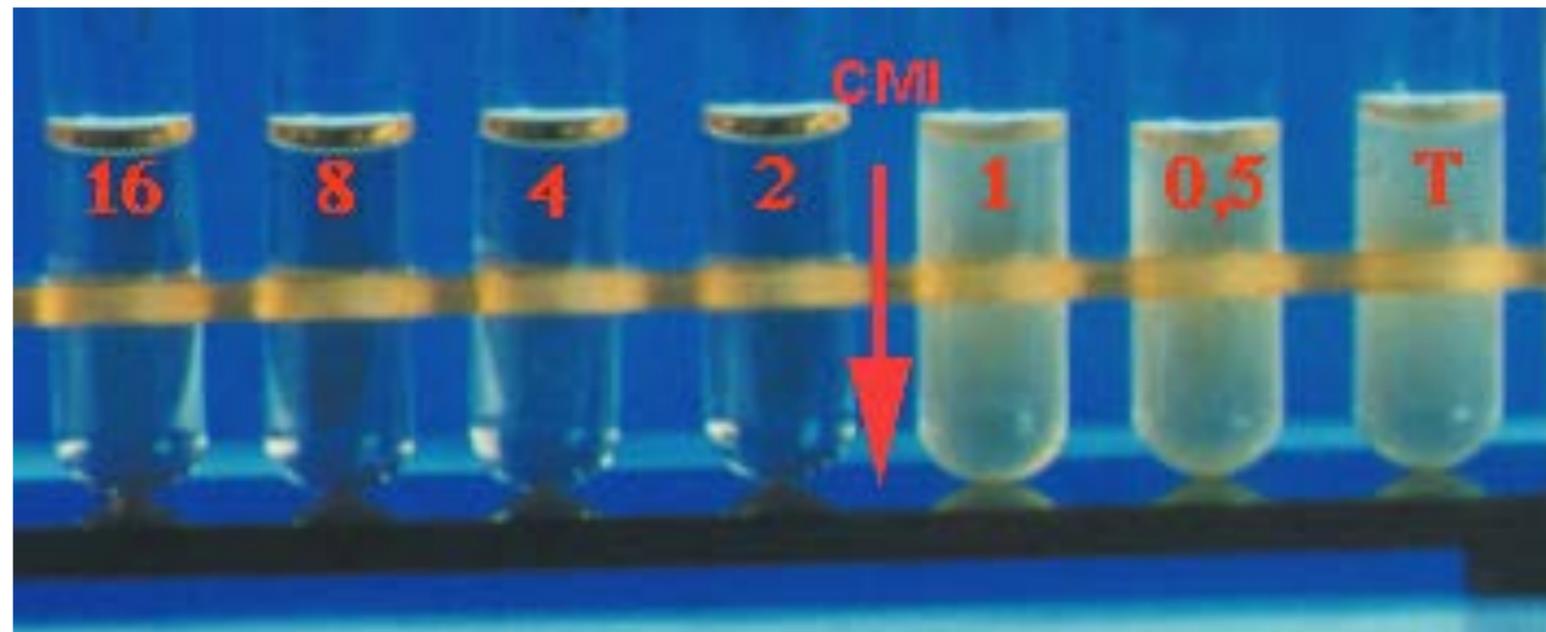


Relation entre la concentration du médicament et ses effets  
Qu'ils soient souhaités (anti-infectieux) ou non (toxicité)

## CMI

### Concentration minimale inhibitrice

= plus faible concentration d'antibiotique pour laquelle il n'y a pas de croissance visible de la souche bactérienne



La sensibilité aux antibiotiques = relation entre la CMI et la concentration atteignable

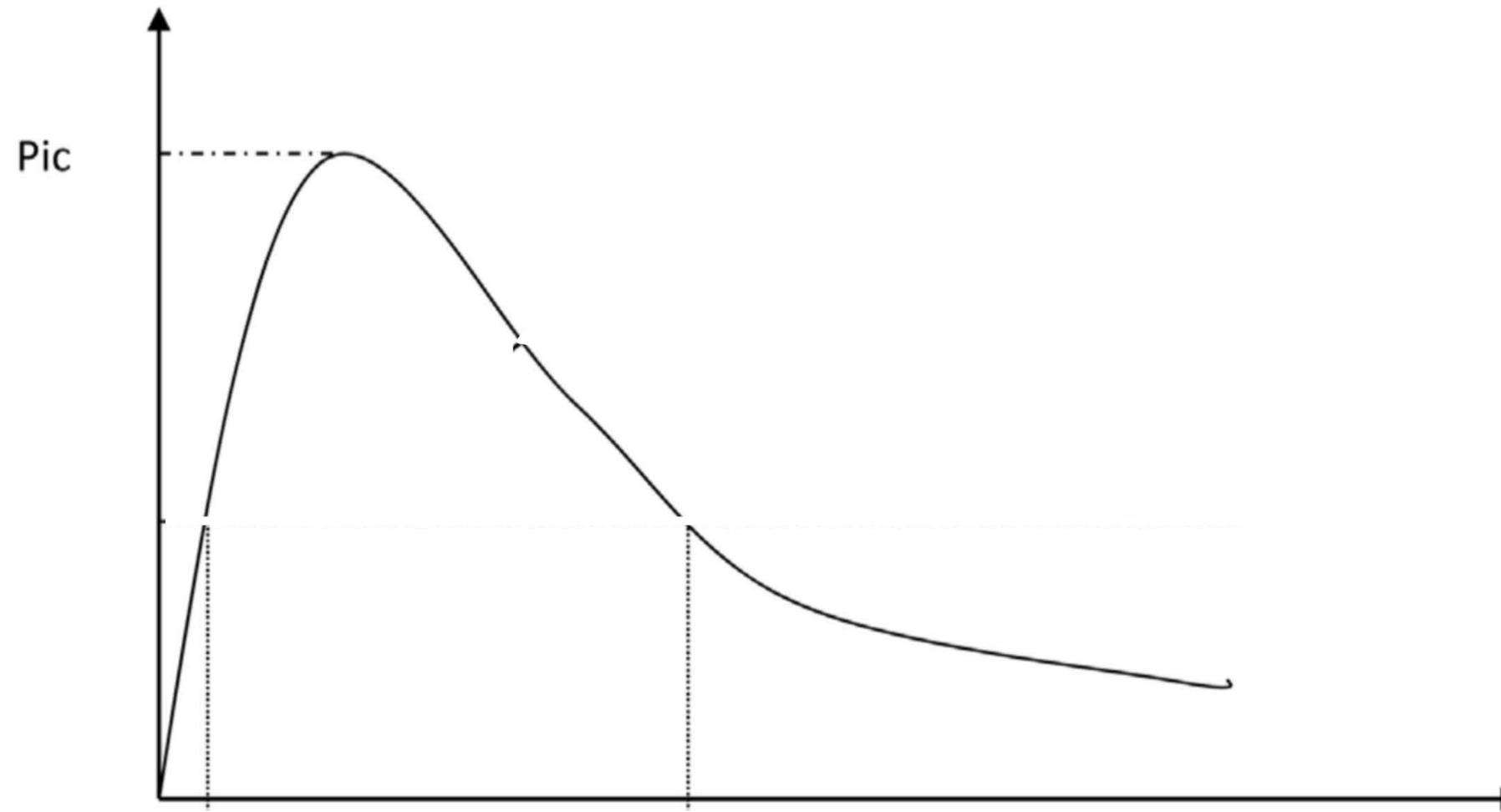
Si  $CMI < \text{concentration atteignable}$  = sensible

Si  $CMI > \text{concentration atteignable}$  = résistant

Définition de la sensibilité : différente pour chaque combinaison antibiotique/bactérie

# PK/PD

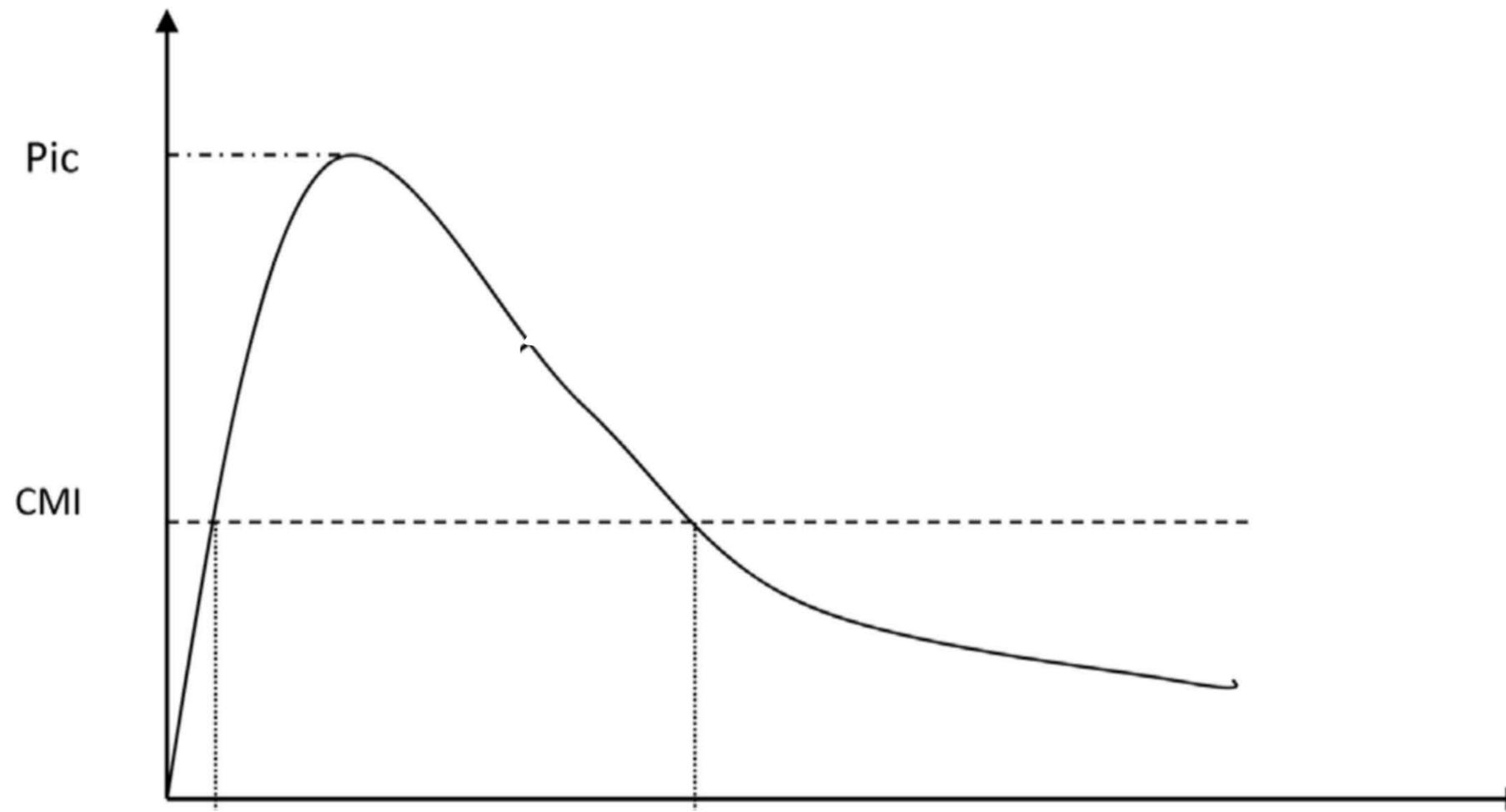
Concentrations sériques



Temps

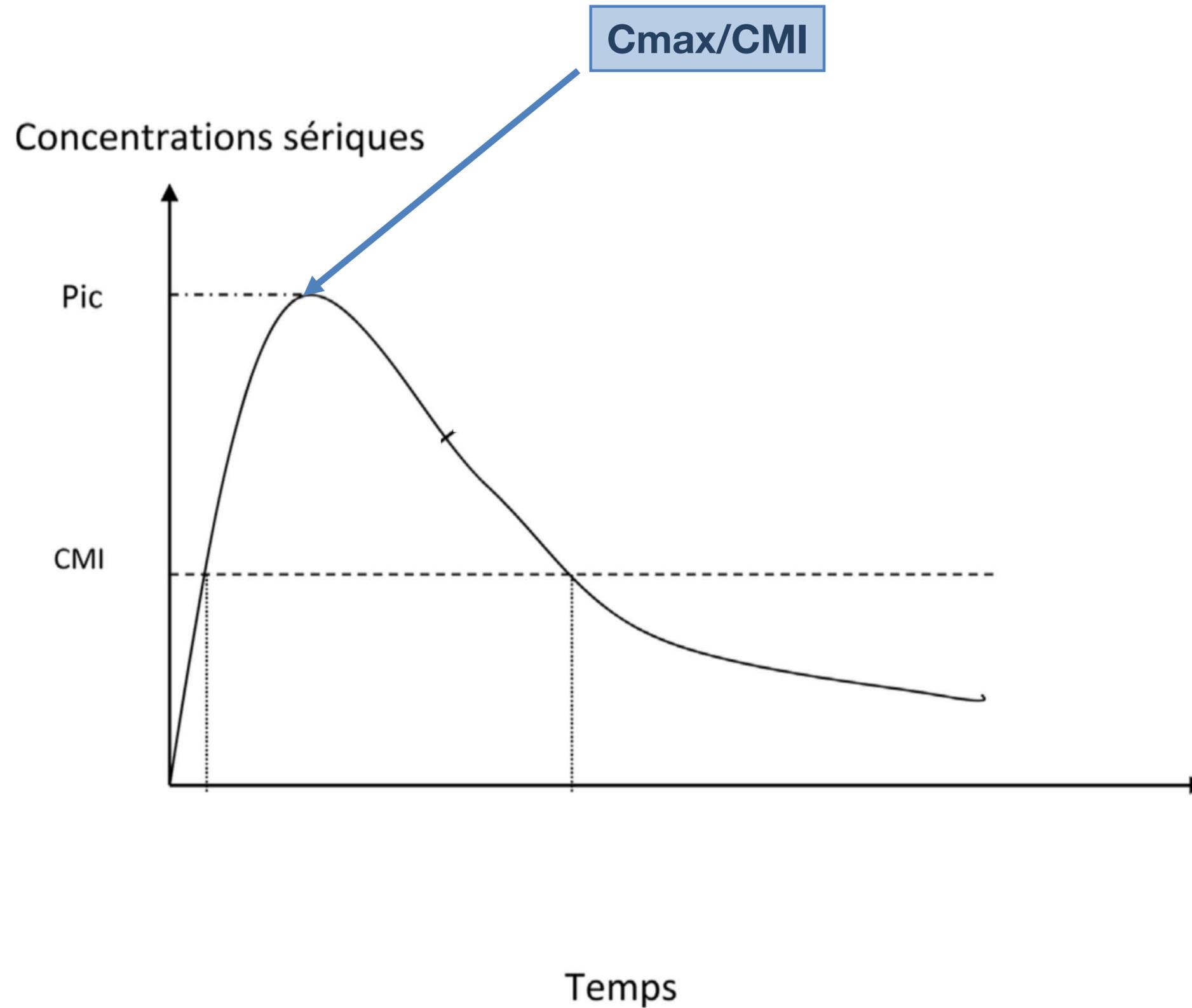
# PK/PD

Concentrations s eriques

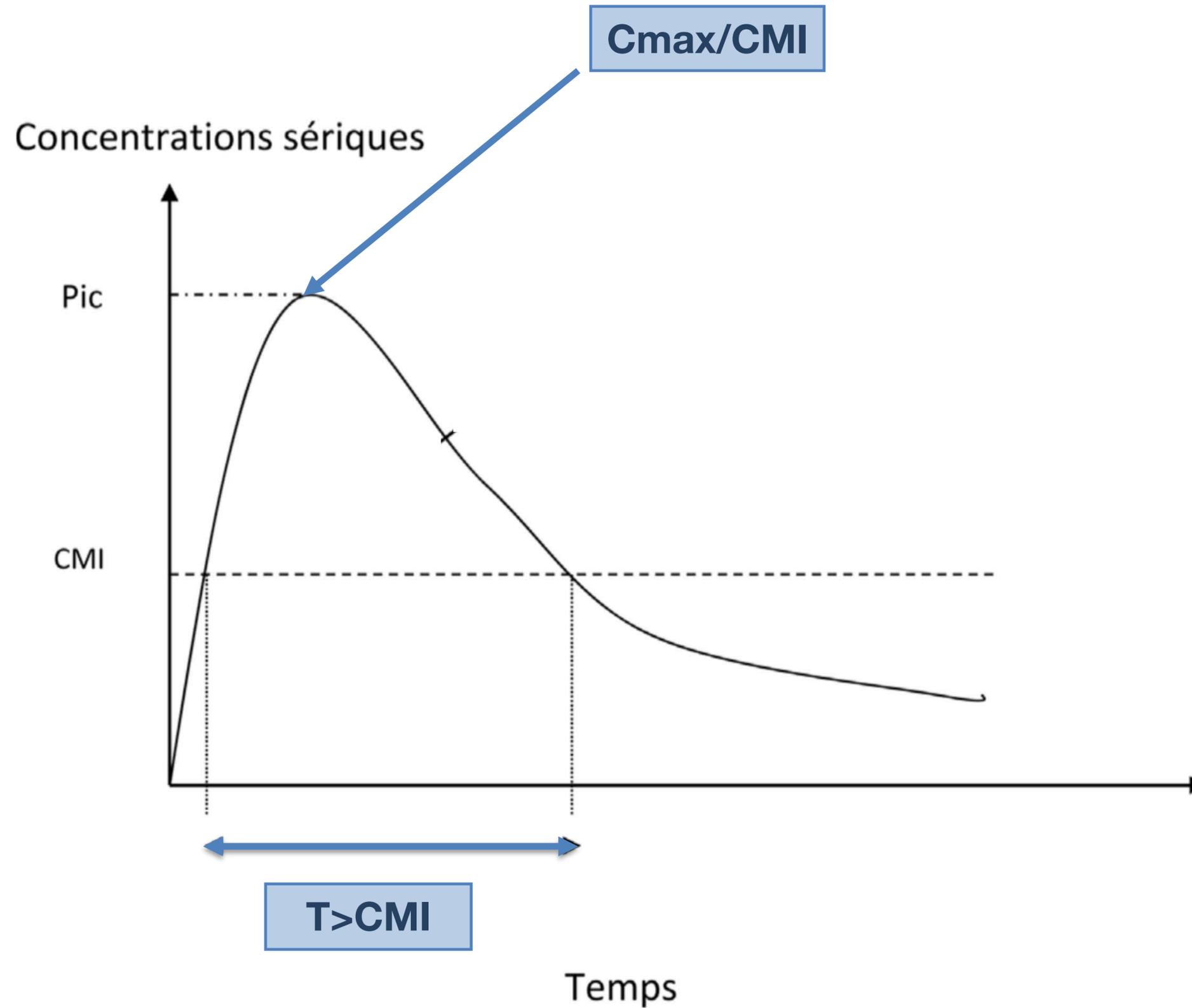


Temps

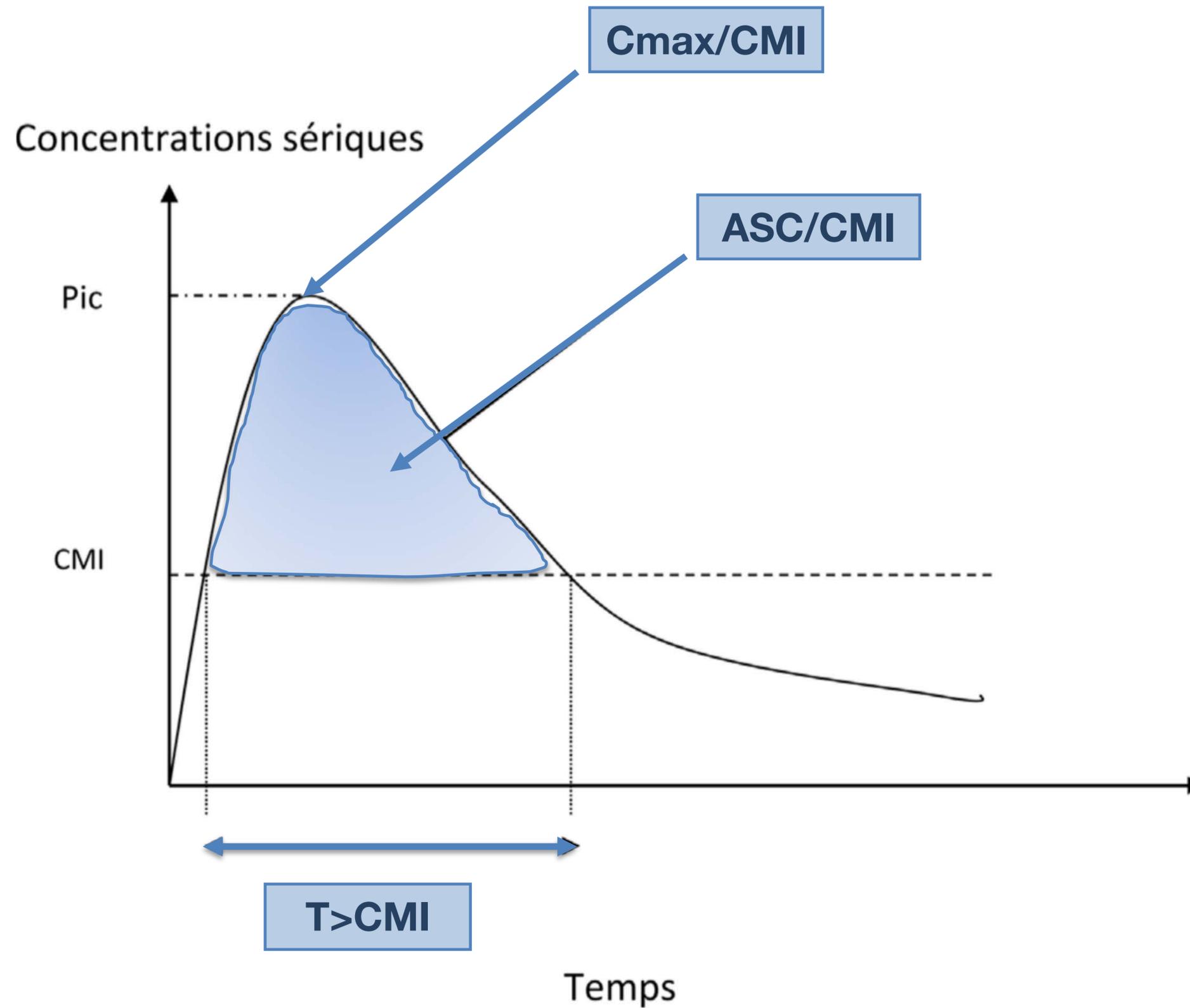
## PK/PD



## PK/PD



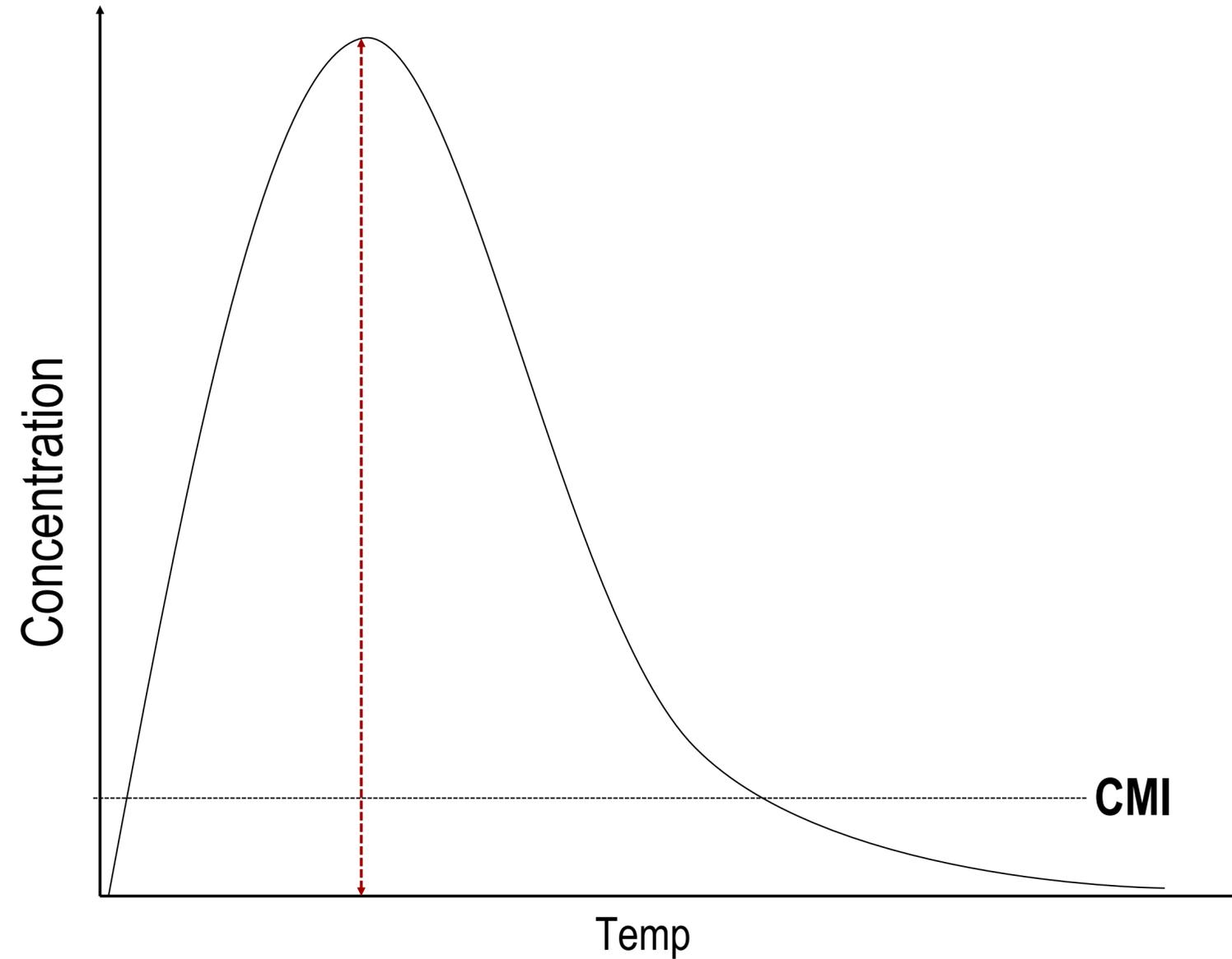
## PK/PD



**Antibiotiques  
concentration-  
dépendant**

**Aminosides**

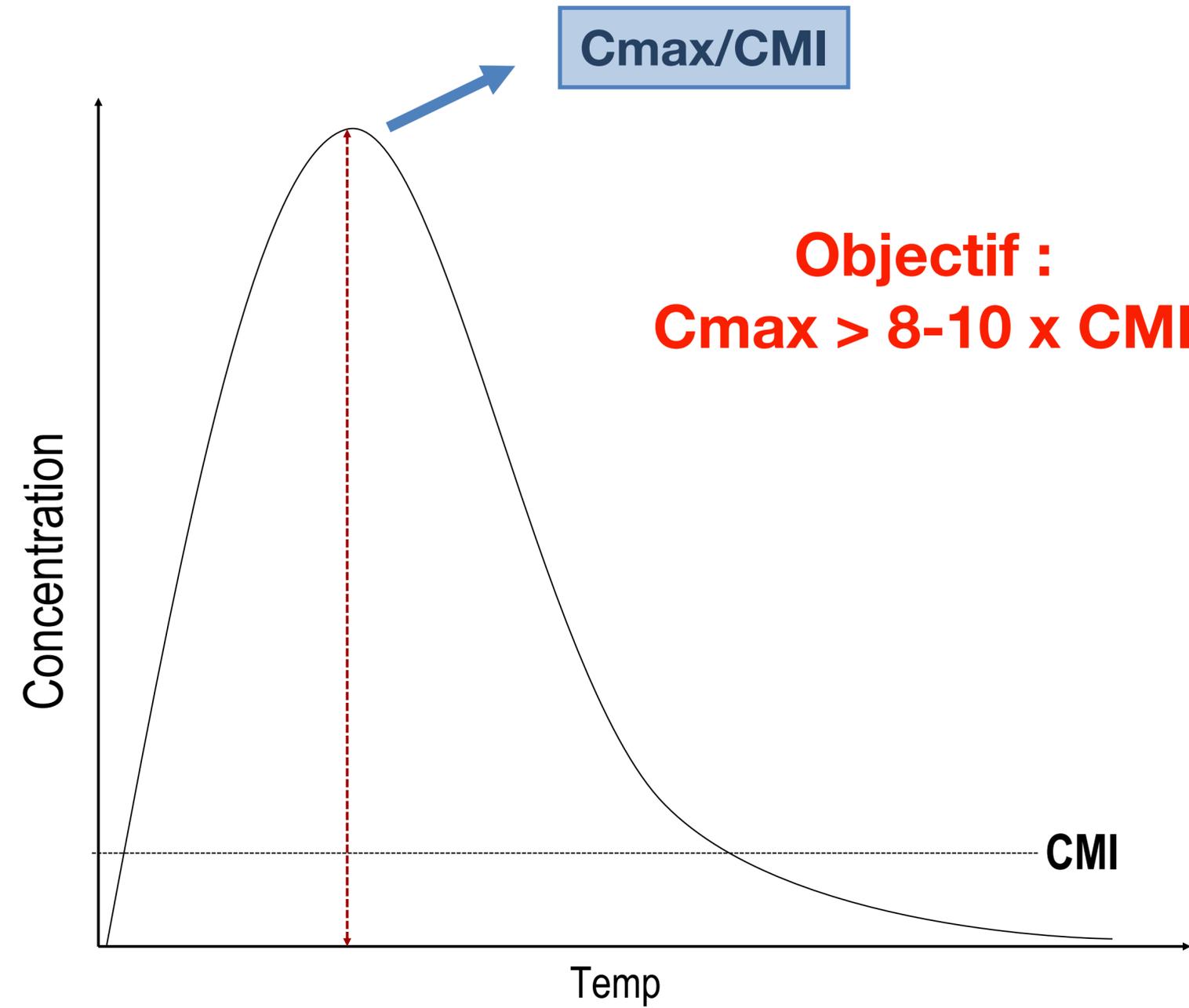
- Amikacine
- Gentamicine



**Antibiotiques  
concentration-  
dépendant**

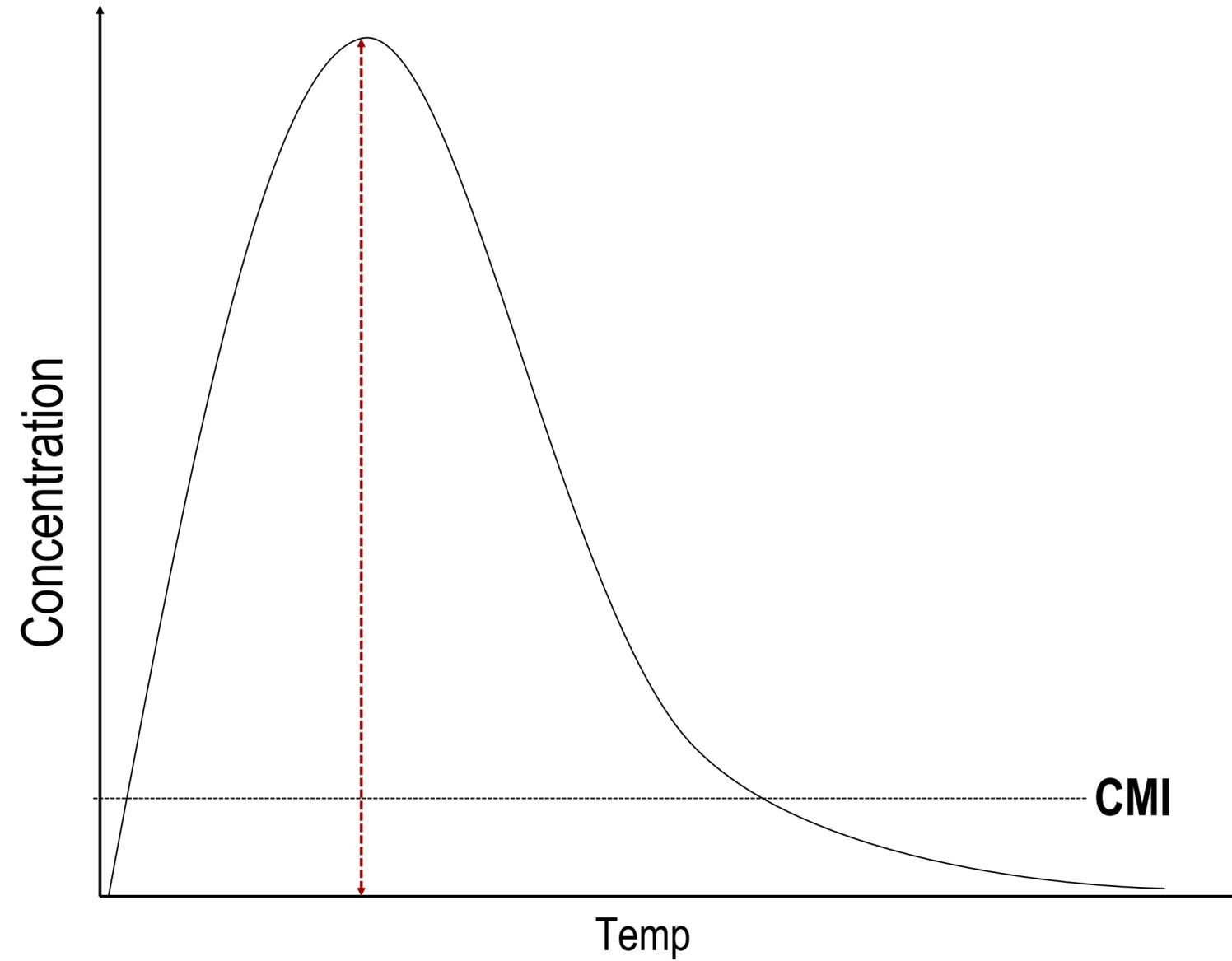
**Aminosides**

- Amikacine
- Gentamicine



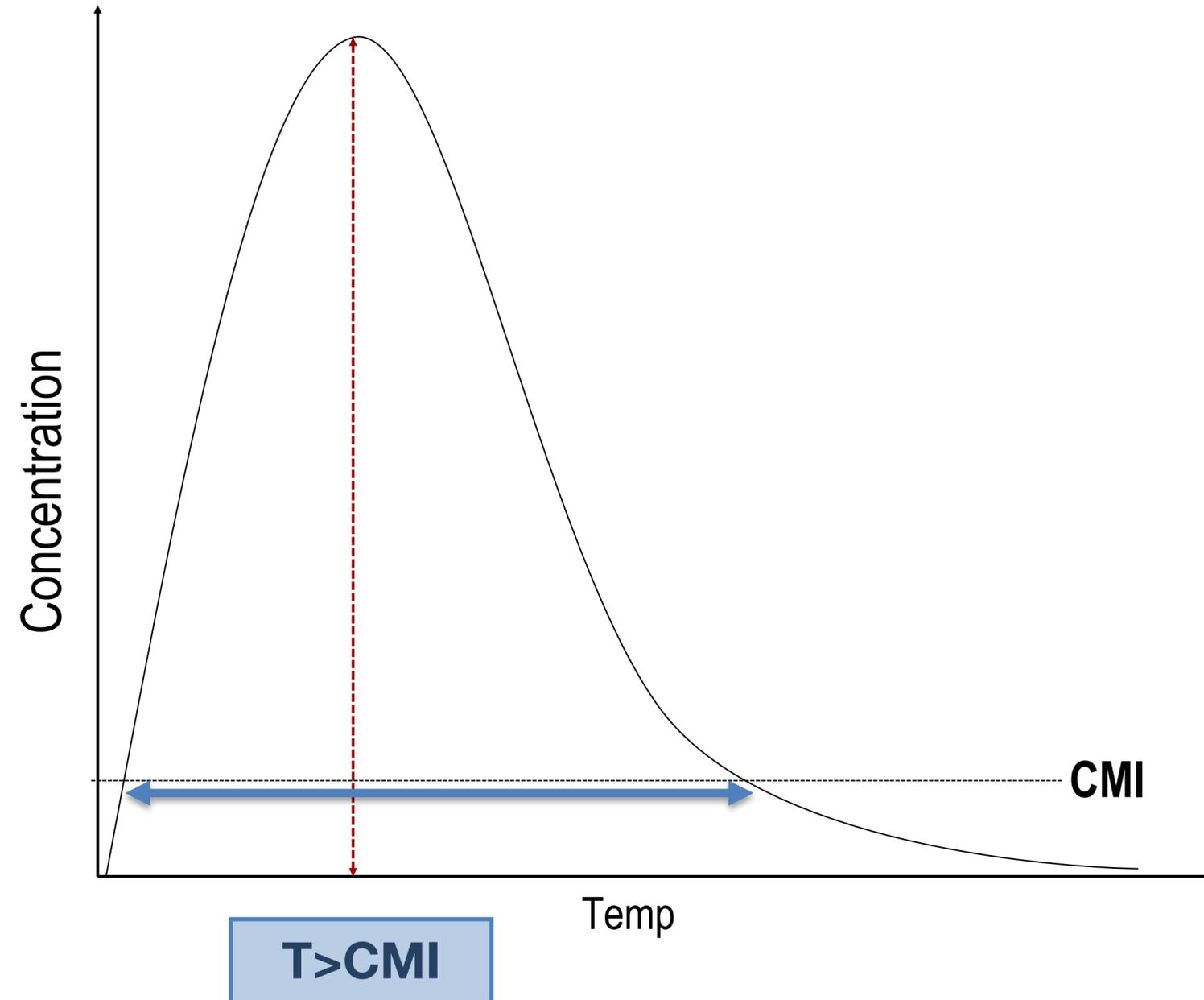
**Antibiotiques  
temps-dépendant**

**Bétalactamines**



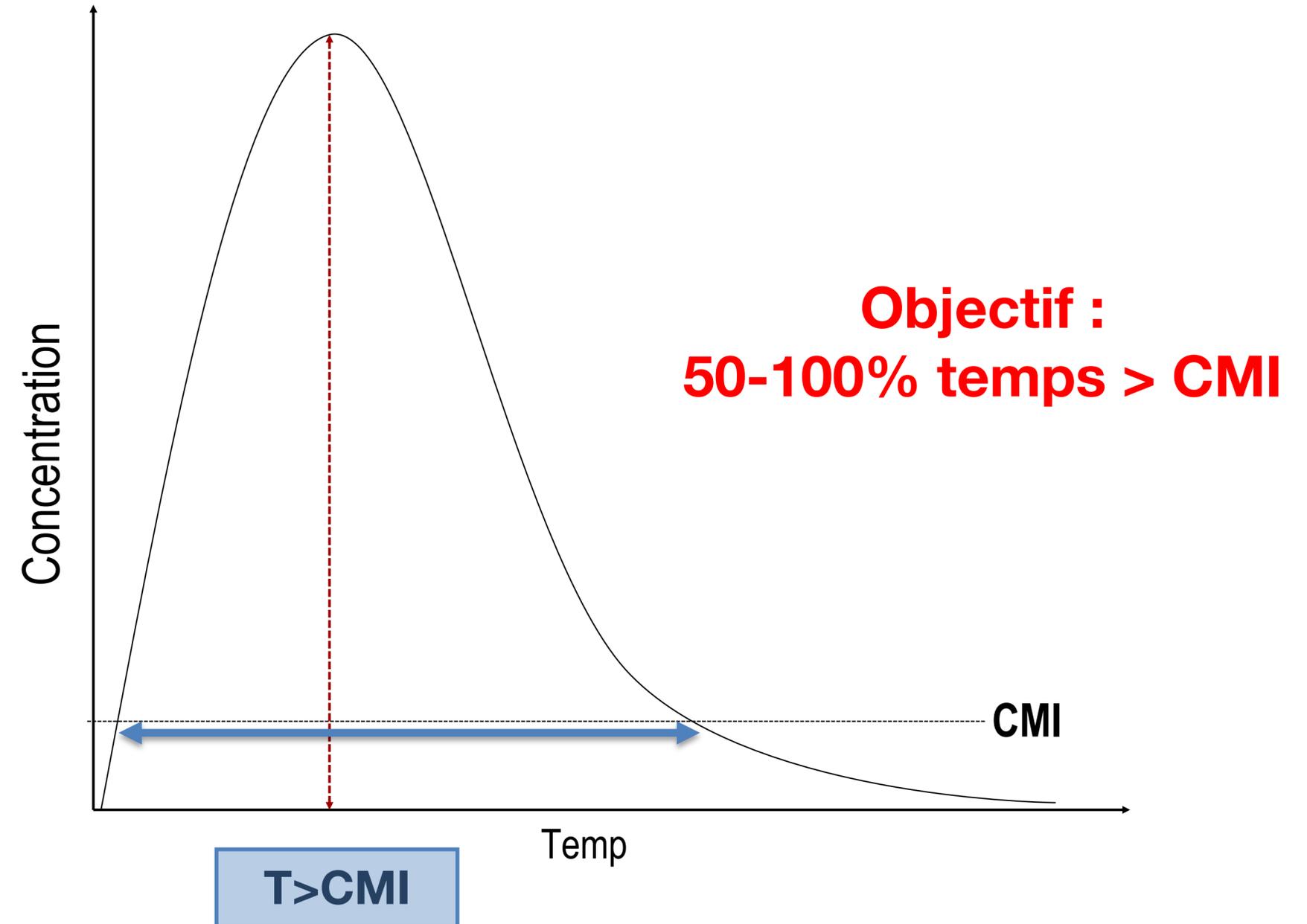
**Antibiotiques  
temps-dépendant**

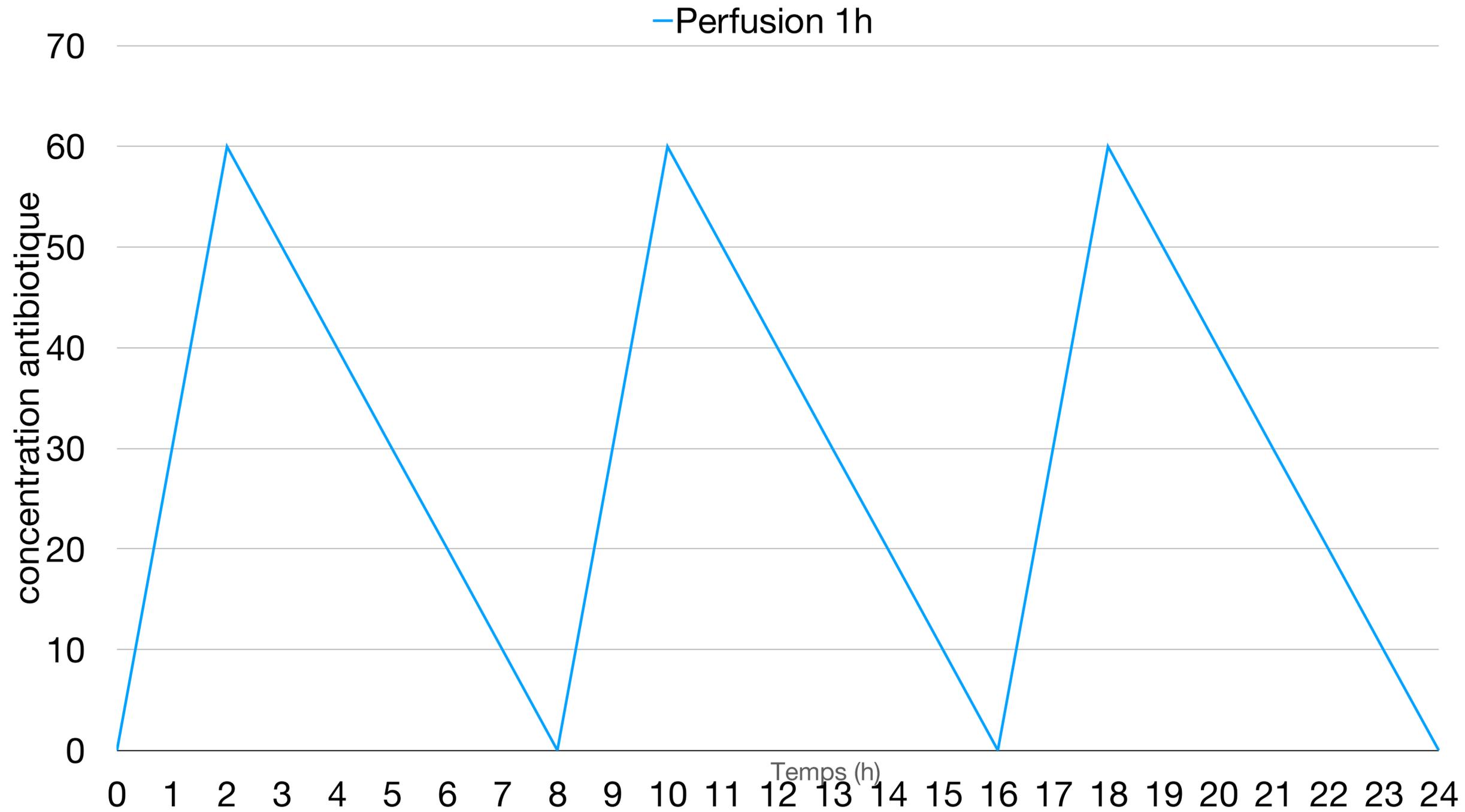
**Bétalactamines**

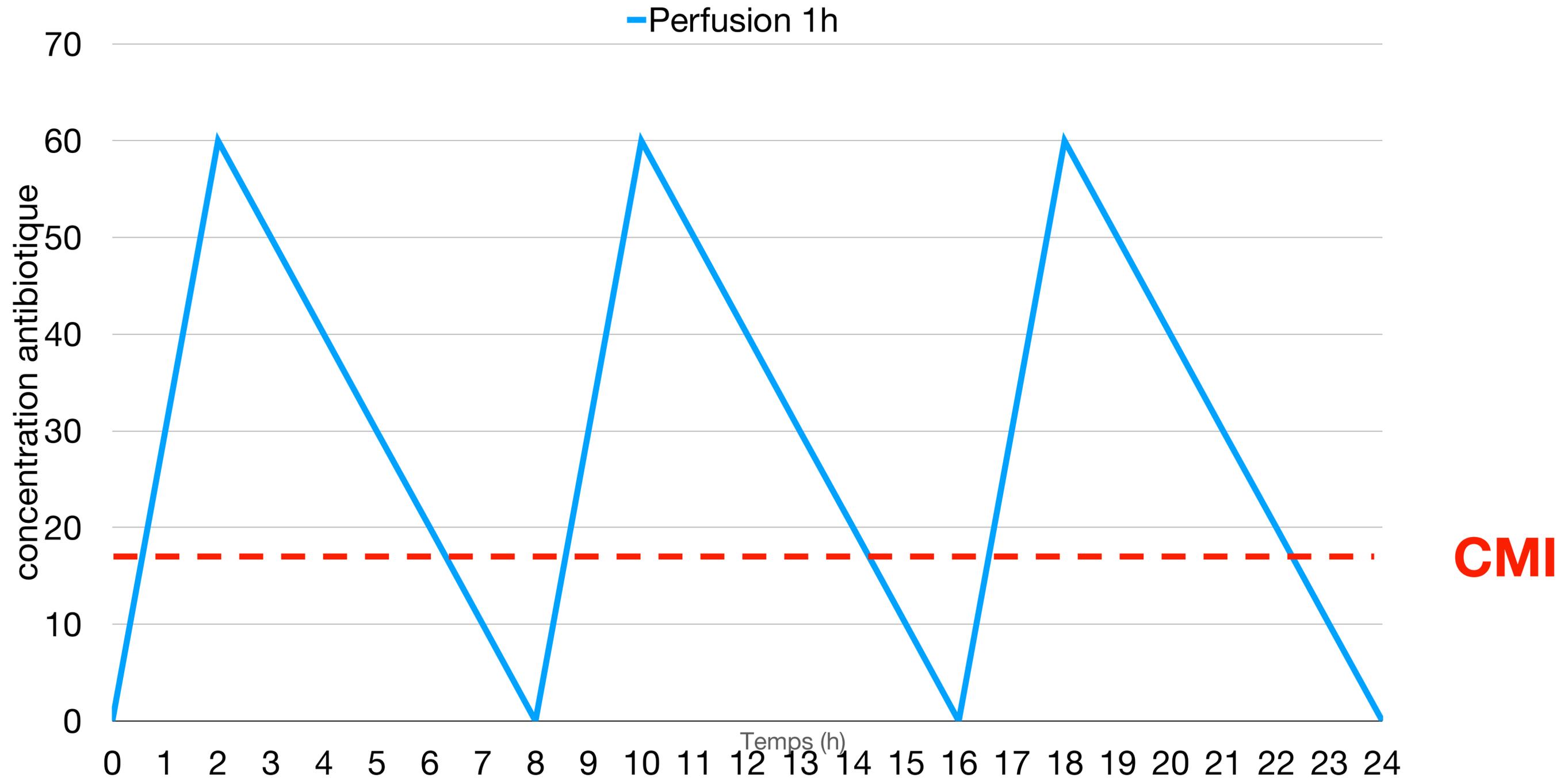


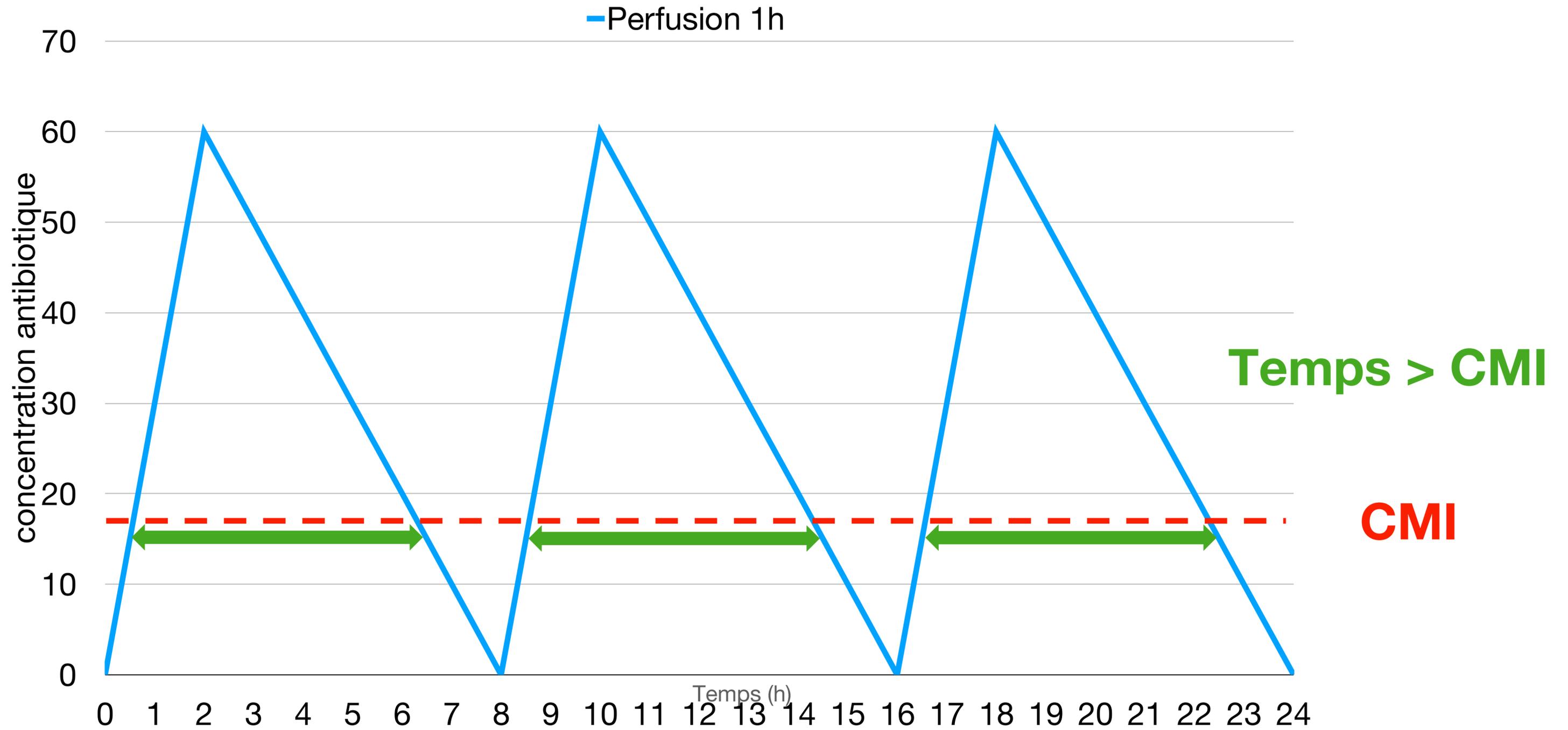
**Antibiotiques  
temps-dépendant**

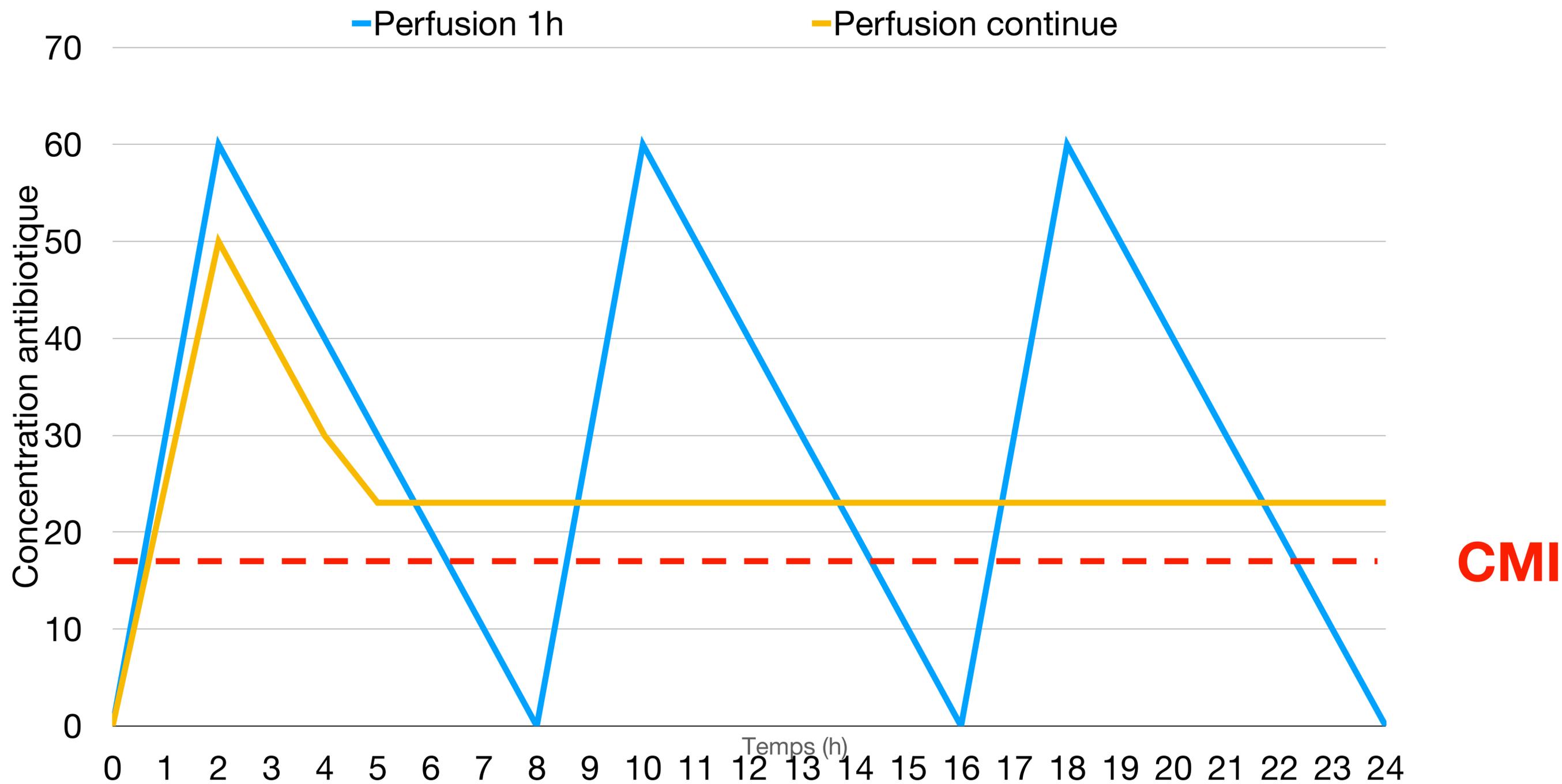
**Bétalactamines**

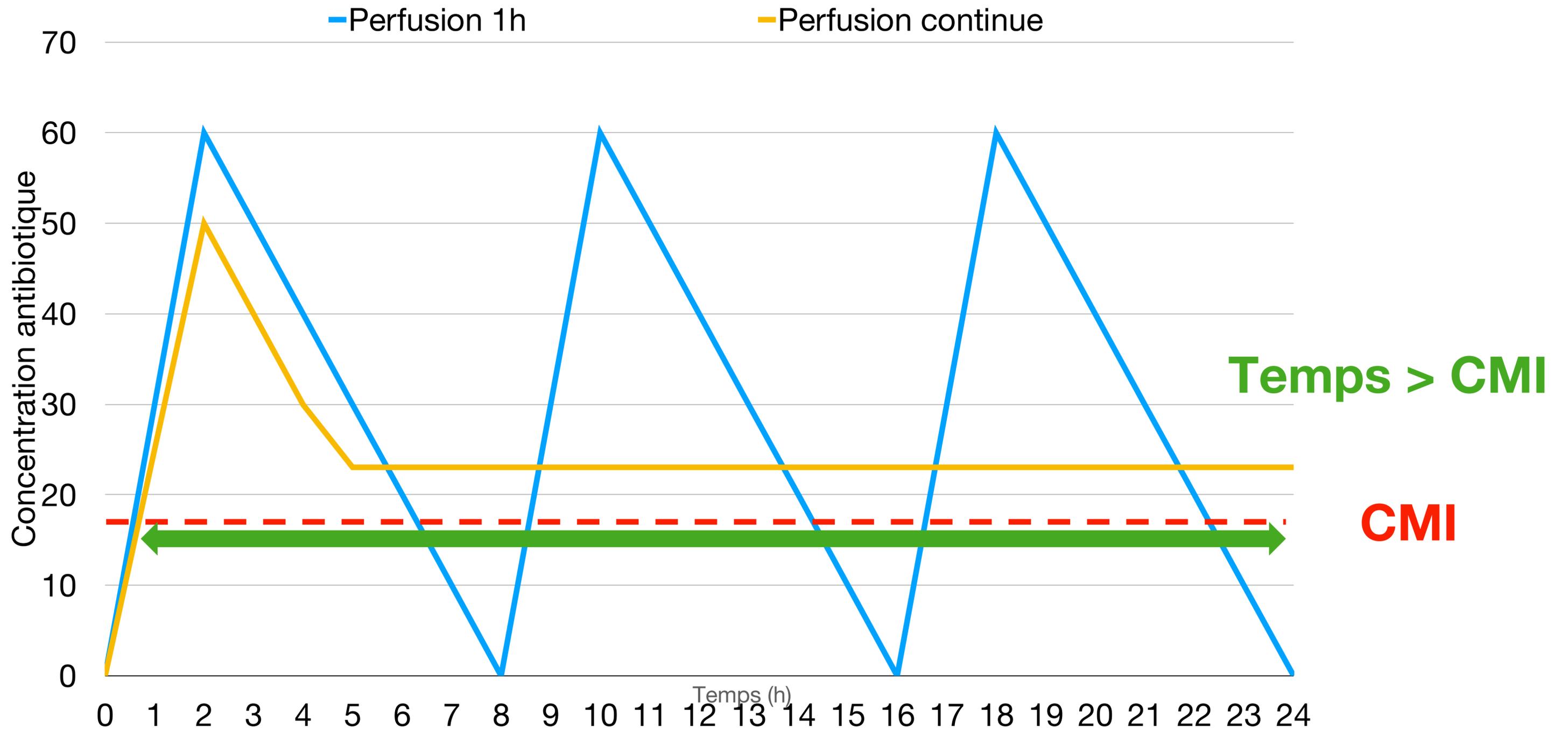


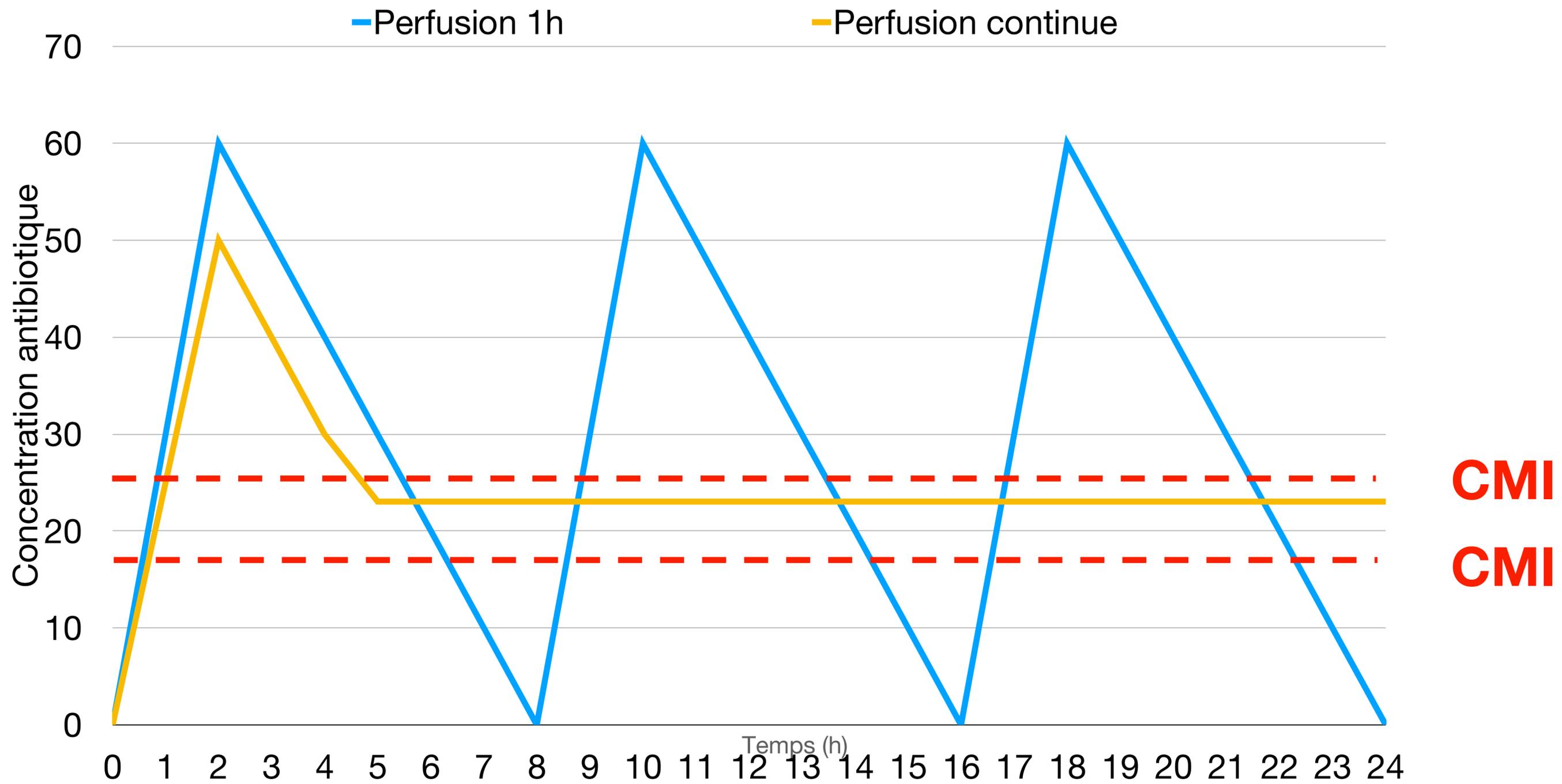


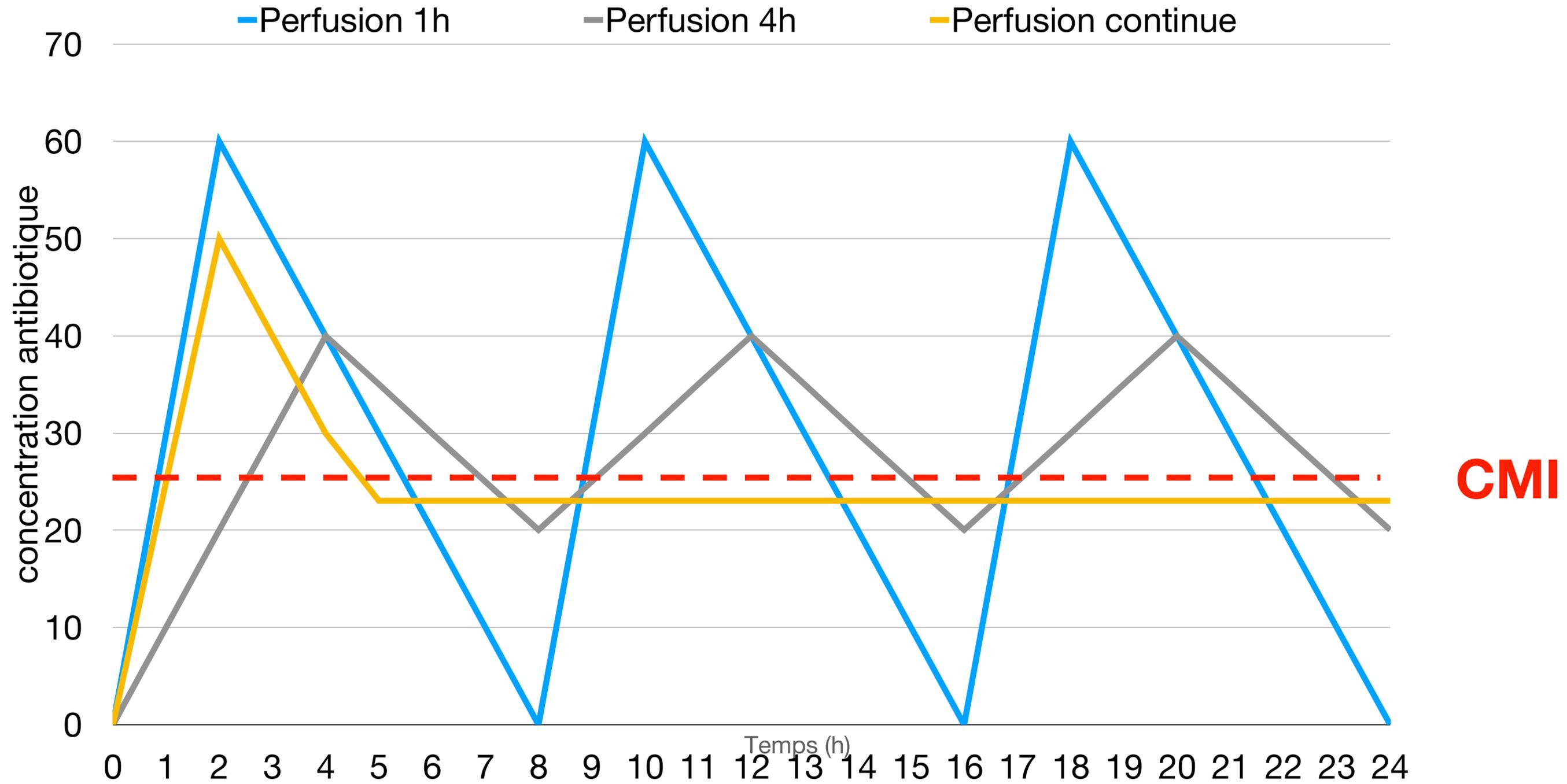


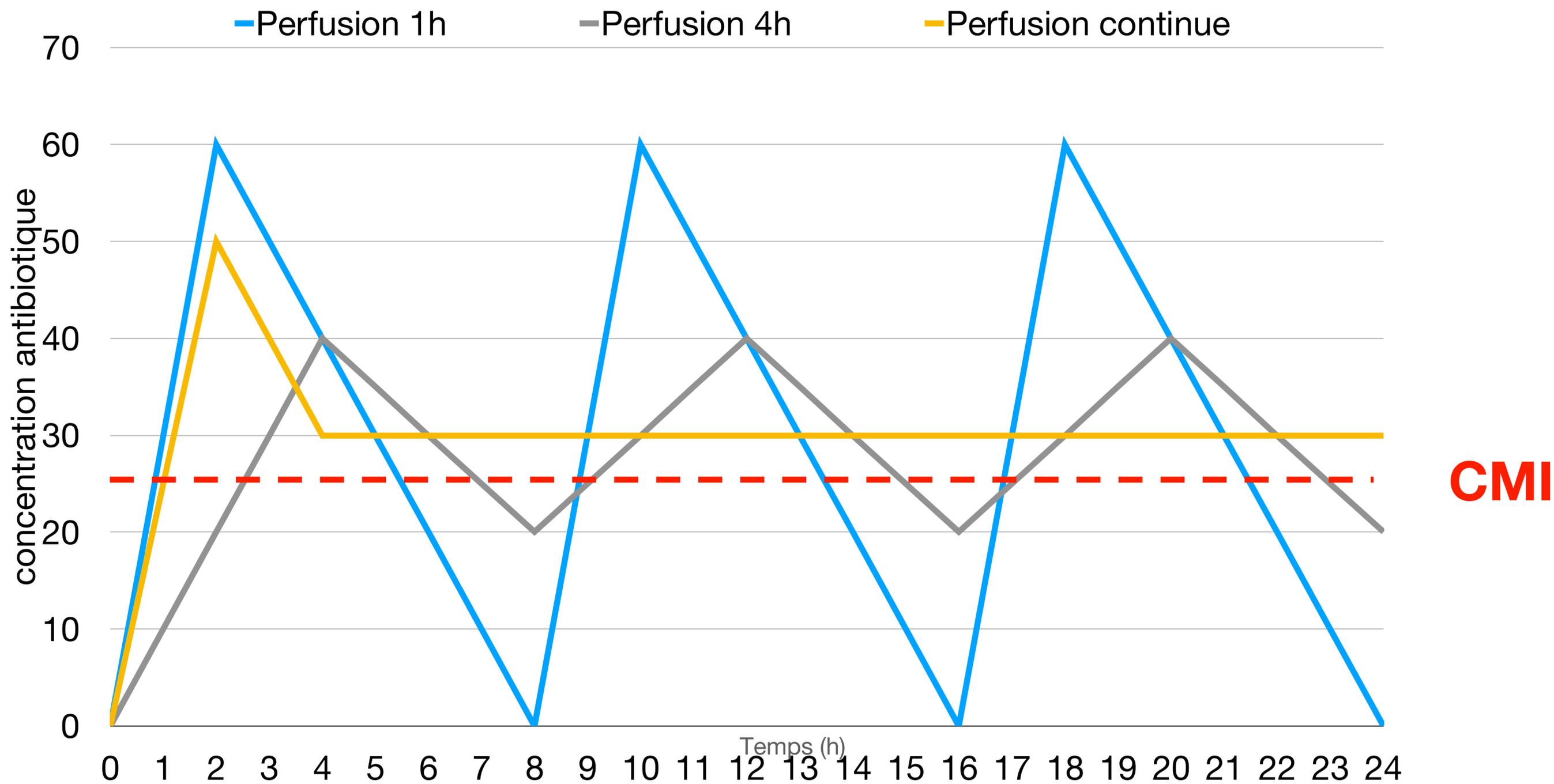










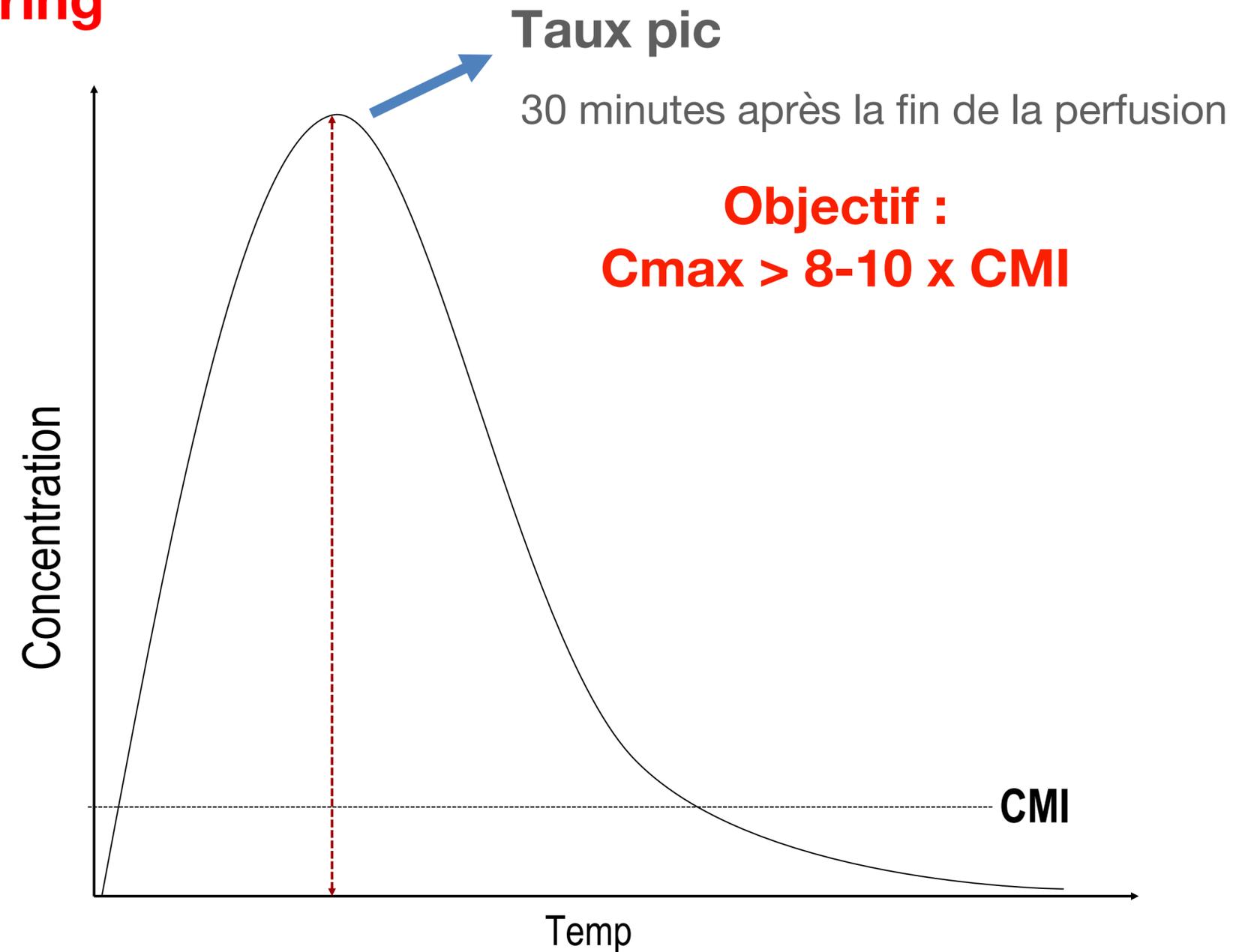


**TDM : Therapeutic Drug Monitoring**

**Antibiotiques  
concentration-  
dépendant**

**Aminosides**

Amikacine  
Gentamicine

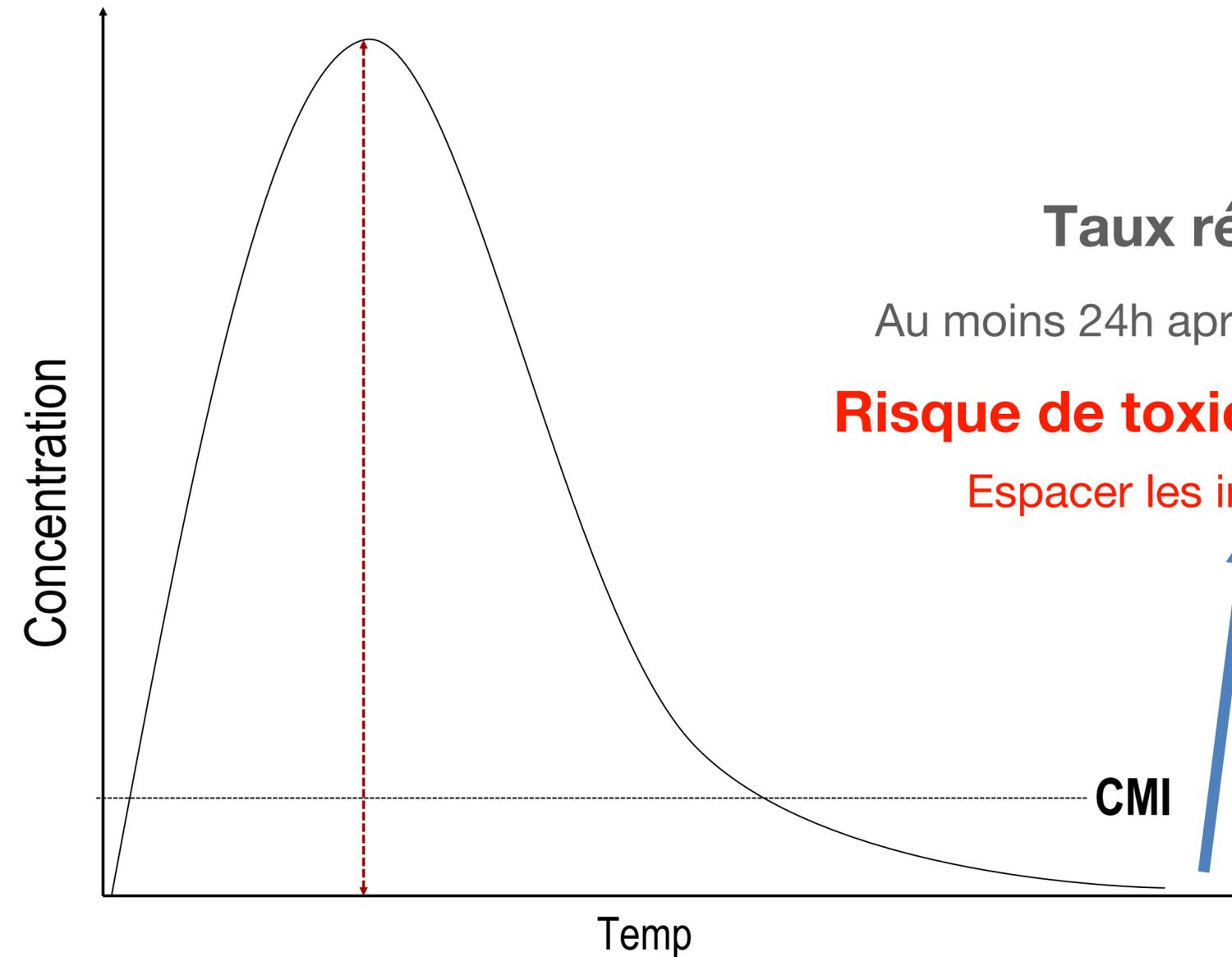


## TDM : Therapeutic Drug Monitoring

**Antibiotiques  
concentration-  
dépendant**

**Aminosides**

Amikacine  
Gentamicine



**Taux résiduel**

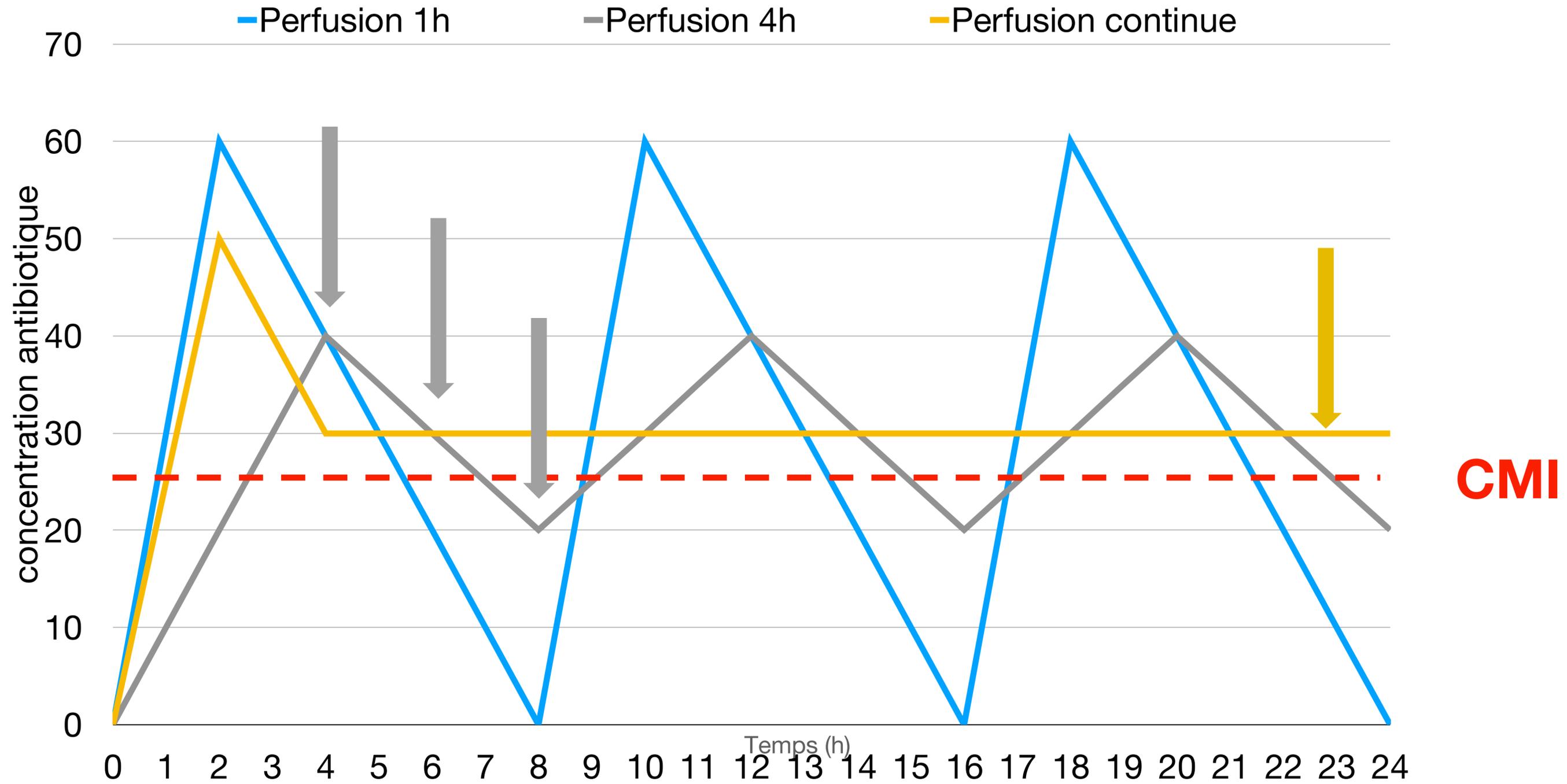
Au moins 24h après perfusion

**Risque de toxicité si élevé**

Espacer les injections

CMI

# TDM : Therapeutic Drug Monitoring



CLASSICAL TDM



USING GUIDELINES



INITIAL DOSE



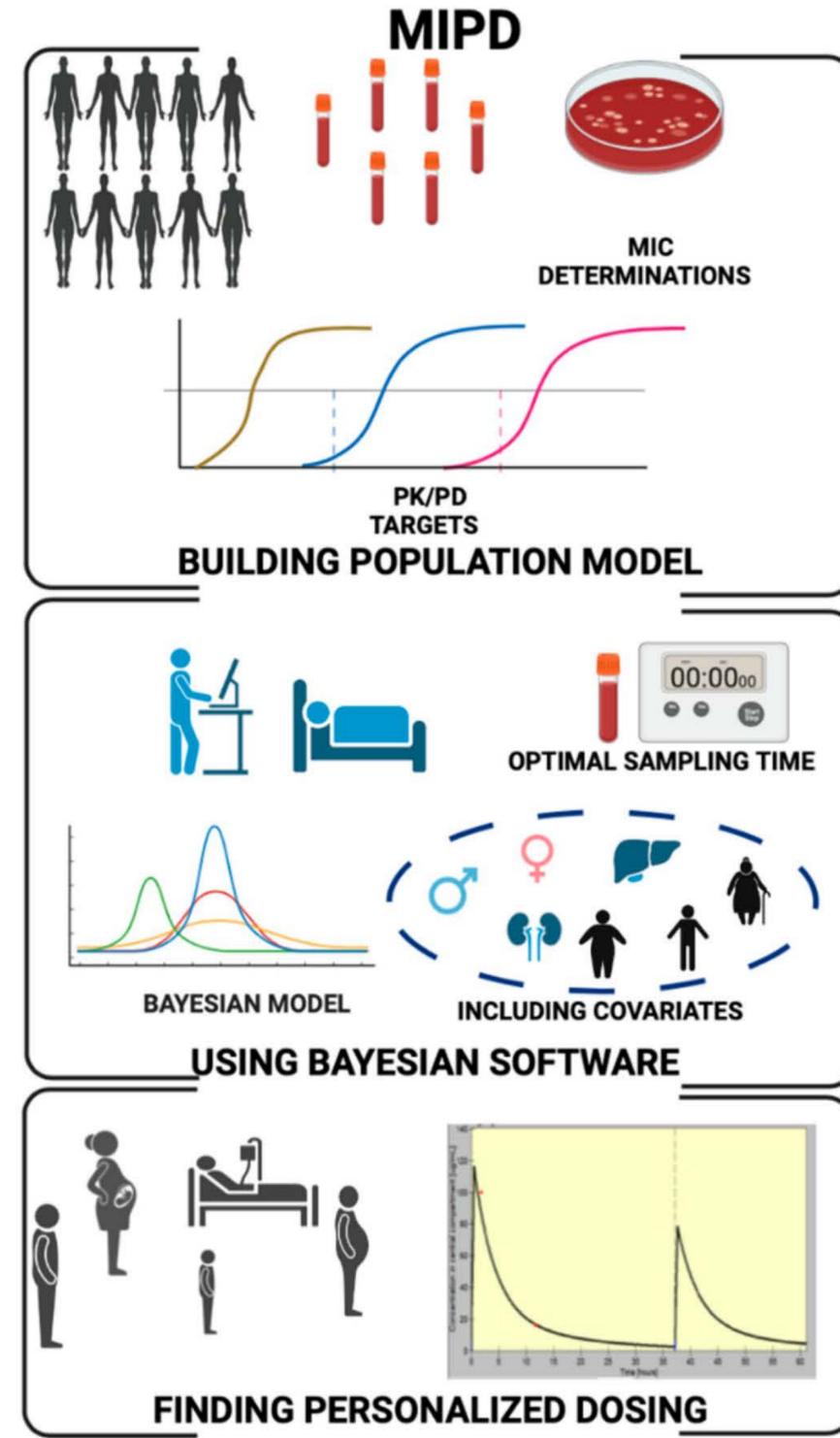
WAIT FOR STEADY STATE



DRUG CONCENTRATION

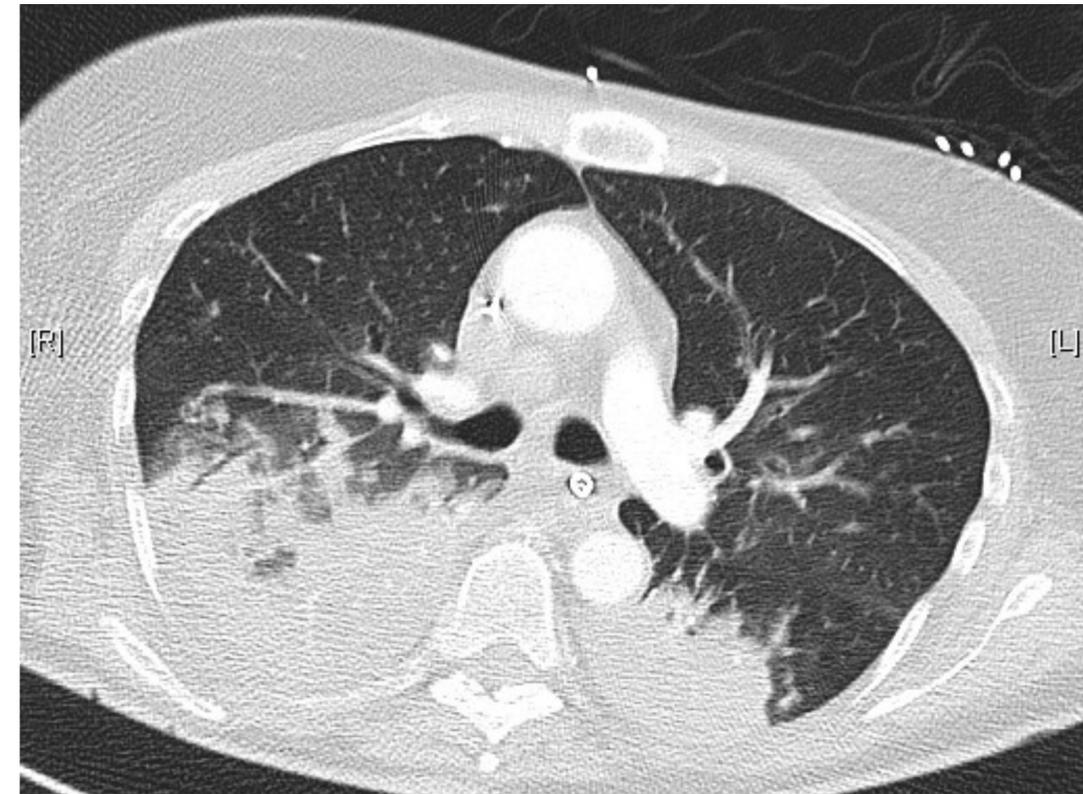


PHYSICIAN'S ADAPTATION



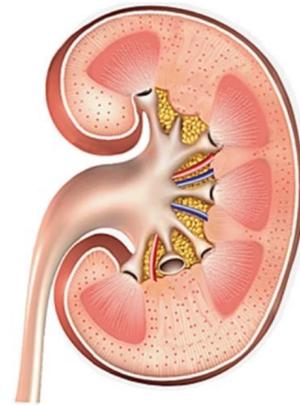
## Encore des problèmes...

- Concentration au site de l'infection
- Insuffisance rénale
- Epuration extra-rénale
- Obésité



## Encore des problèmes...

- Concentration au site de l'infection



- **Insuffisance rénale**

24-48h : pas d'adaptation

> 48h : adaptation

- Epuration extra-rénale



### Rein – Analyse d'ordonnance

#### Analyse d'ordonnance

🔍 Saisir une DCI ou un nom commercial

- Obésité

## Encore des problèmes...

- Concentration au site de l'infection

- Insuffisance rénale

- **Epuration extra-rénale**

- Obésité

Elimination de l'antibiotique :

Taille

Membranes

Débit de filtration / dialysat

...



## Encore des problèmes...

- Concentration au site de l'infection
- Insuffisance rénale
- Epuration extra-rénale



- **Obésité**



Calcul du Dosage des antibiotiques en situation d'obésité

<https://abxbmi.com/>

# Administration des anti-infectieux

 La qualité de l'administration dépend de la qualité des prescriptions

 Connaissances souvent insuffisantes des prescripteurs

 Informatisation des prescriptions médicales

 Protocoles

Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God

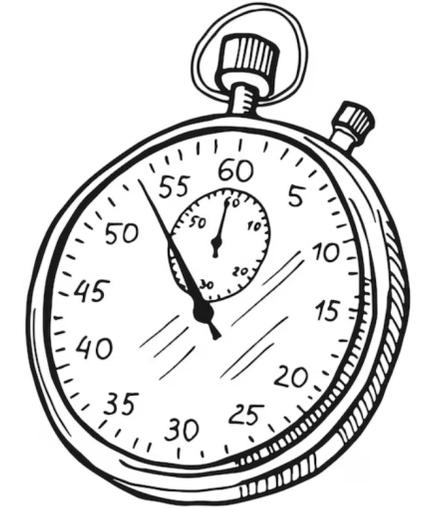
*Préparation et administration des antibiotiques par voie injectable : comment éviter de jouer à l'apprenti sorcier* <sup>◇</sup>

P. Longuet<sup>a</sup>, A.L. Lecapitaine<sup>b</sup>, B. Cassard<sup>c</sup>, R. Bastita<sup>d</sup>, R. Gauzit<sup>e,\*</sup>, P. Lesprit<sup>f</sup>, R. Haddad<sup>g</sup>,  
D. Vanjak<sup>h</sup>, S. Diamantis<sup>i</sup>, Groupe des référents en infectiologie d'Ile-de-France (GRIF)

Antibiotique	Reconstitution	PERFUSIONS INTERMITTENTES			AUTRES MODES D'ADMINISTRATION		Remarques	Ville	Référence
		Solvant	Stabilité <sup>a</sup>	Administration	(voir protocoles joints)				
DCI	Solvant, volume	Concentration finale souhaitée pour perfusion IV (Volume de dilution)			Continu IVSE ou Pompe ou Perfusion prolongée	Diffuseur		Oui/non	
amikacine <b>Amiklin®</b>  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 <b>Clamoxyl®</b>  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 <b>Augmentin®</b>  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

# CONCLUSION

- **Antibiothérapie dans l'heure en cas de choc septique**
- Grands principes :
  - 24-48h : fortes posologies
  - > 48 H : adaptation à la fonction rénale
- Perfusion prolongée ou continue
- Place des dosages et des modélisations



# CONCLUSION

- Antibiothérapie dans l'heure en cas de choc septique

- **Grands principes :**

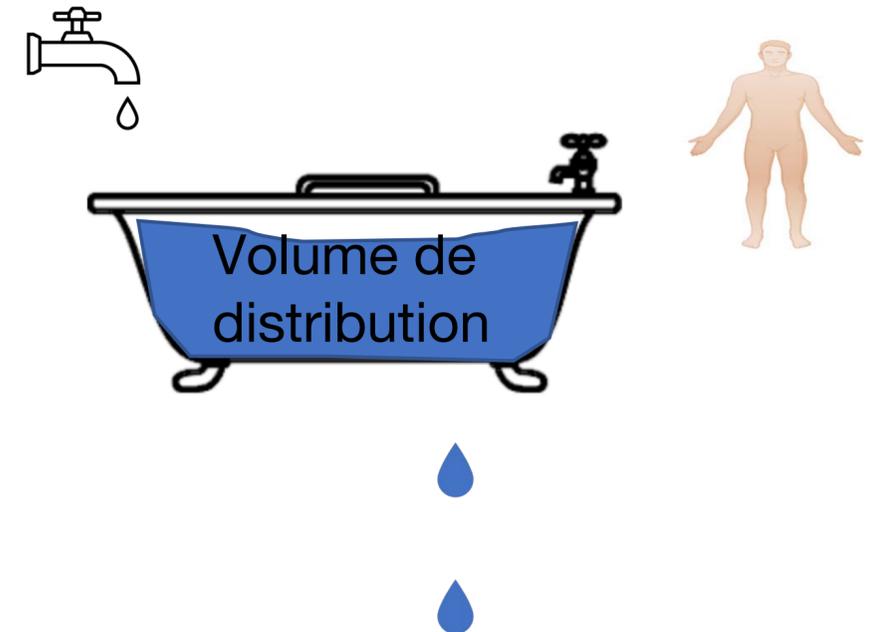
- **24-48h : fortes posologies**

- **> 48 H : adaptation à la fonction rénale**

- Perfusion prolongée ou continue

- Place des dosages et des modélisations

**Dose de charge**



**Dose d'entretien**

# CONCLUSION

- Antibiothérapie dans l'heure en cas de choc septique

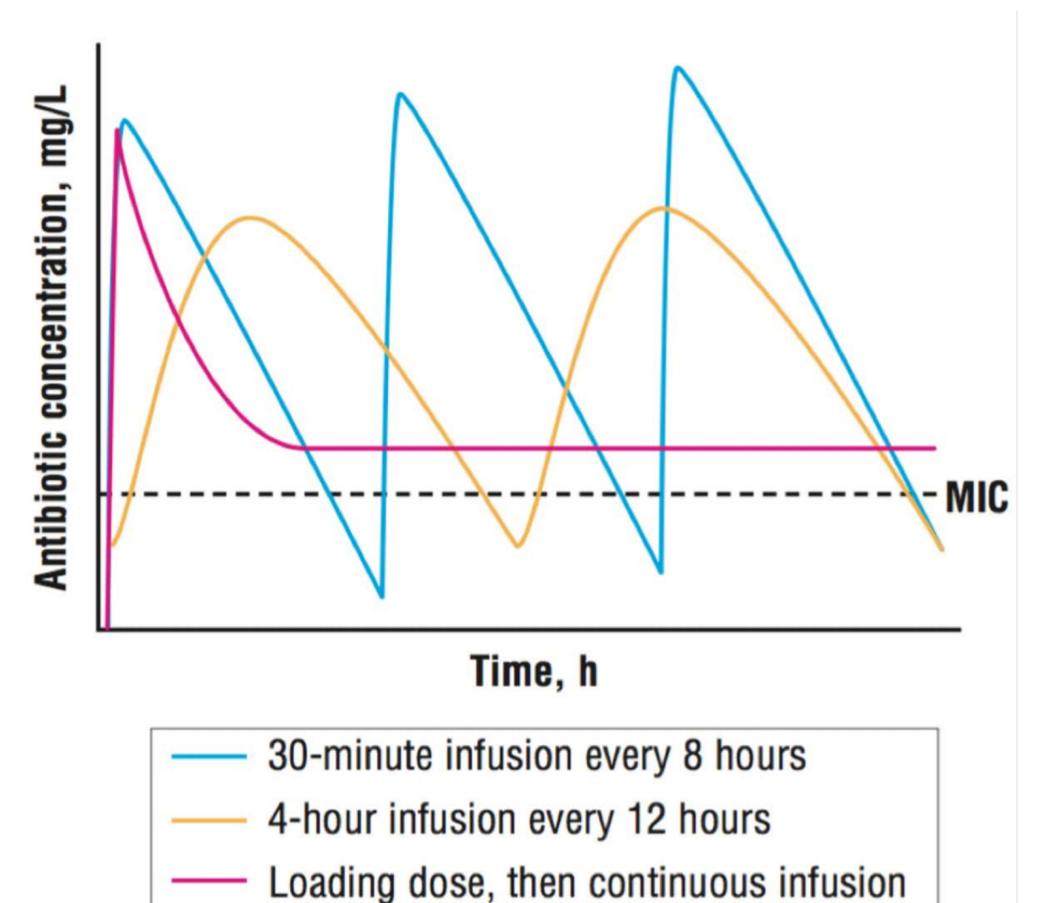
- Grands principes :

- 24-48h : fortes posologies

- > 48 H : adaptation à la fonction rénale

- **Perfusion prolongée ou continue**

- Place des dosages et des modélisations



# CONCLUSION

- Antibiothérapie dans l'heure en cas de choc septique

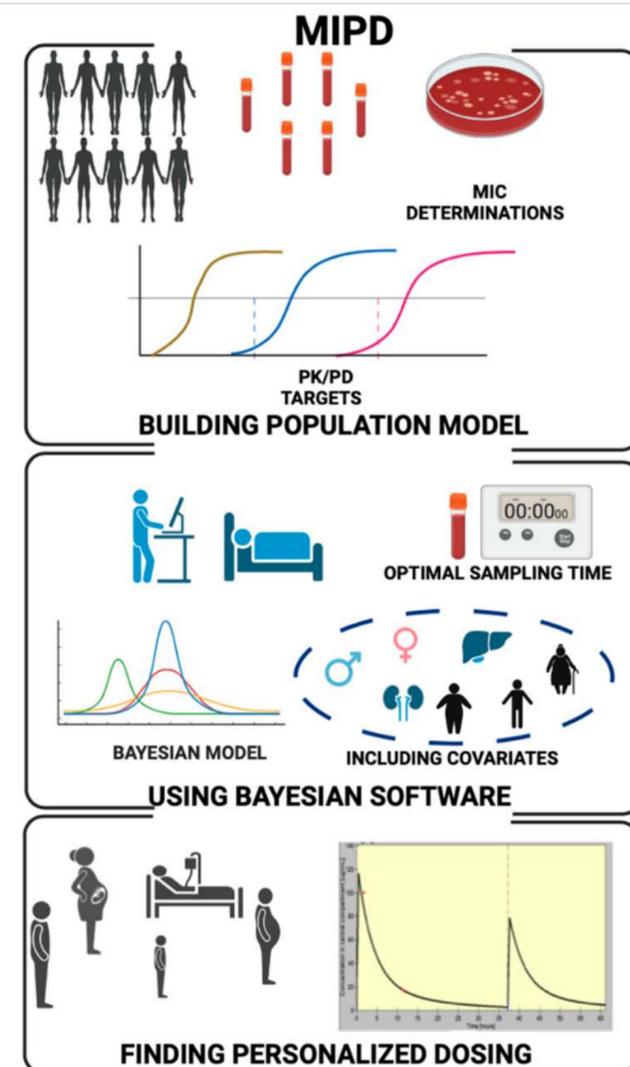
- Grands principes :

- 24-48h : fortes posologies

- > 48 H : adaptation à la fonction rénale

- Perfusion prolongée ou continue

- **Place des dosages et des modélisations**





**Merci pour votre attention**

