

Recommandations de Pratiques Professionnelles

communes à la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (Groupe
Suivi Thérapeutique Pharmacologique et Personnalisation des Traitements)
et à la Société Française d'Anesthésie et Réanimation



OPTIMISATION DU TRAITEMENT PAR BETA-LACTAMINES CHEZ LE PATIENT DE SOINS CRITIQUES

2018

Auteurs et groupe d'Experts :

SFPT : Romain Guilhaumou (Marseille), Florian Lemaitre (Rennes), Sihem Benaboud (Paris), Eric Dailly (Nantes), Sylvain Goutelle (Lyon), Sandrine Lefevre (Orléans), Youssef Bennis (Amiens), Peggy Gandia (Toulouse), Julien Scala Bertola (Nancy), Guillaume Deslandes (Nantes), Ronan Bellouard (Nantes), Matthieu Grégoire (Nantes), Clément Boidin (Lyon), Parastou Moshiri (Orléans), Sandra Bodeau (Amiens).

SFAR : Marc Garnier (Paris), Claire Dahyot-Fizelier (Poitiers), Claire Roger (Nîmes), Nicolas Mongardon (Créteil).

Organisation et coordination :

SFPT : Romain Guilhaumou, Florian Lemaitre, Sihem Benaboud (*groupe STP/PT*).

SFAR : Marc Garnier (*Comité des Référentiels Cliniques*).

Auteurs pour correspondance :

Dr Romain Guilhaumou – Service de Pharmacologie Clinique - CHU de Marseille – Hôpital de la Timone - Romain.GUILHAUMOU@ap-hm.fr

Dr Marc Garnier – Département d'Anesthésie et Réanimation – CHU Paris Est – Hôpital Tenon – marc.garnier@aphp.fr

Groupes de Lecture :

Groupe STP/PT de la SFPT : Romain Guilhaumou (Président), Stéphane Bouchet (Vice-Président), Damien Montange (Secrétaire), Fabien Lamoureux, Elodie Gautier.

Comité des Référentiels clinique de la SFAR : Lionel Velly (Président), Marc Garnier (Secrétaire), Julien Amour, Alice Blet, Gérald Chanques, Vincent Compère, Philippe Cuvillon, Fabien Espitalier, Etienne Gayat, Hervé Quintard, Bertrand Rozec, Emmanuel Weiss.

Comité Scientifique de la SFPT : Véronique Leblais, Patrick Rossignol, Caroline Victorri-Vigneau, Régis Bordet, Laurence Daulhac Terrail, Françoise Stanke Labesque, Pierre-Olivier Girodet.

Comité Réanimation de la SFAR : Marc Leone (Président), Sébastien Mirek (Secrétaire), Yazine Mahjoub, Antoine Virat, Antoine Roquilly, Laurent Muller, Matthieu Legrand, Caroline Duracher Gout, Christophe Quesnel, Olivier Joannes Boyau, Arnaud Friggeri, Ségolène Mrozek, Claire Dahyot-Fizelier, Olivier Langeron, Jean-Michel Constantin, Jean-Christophe Orban.

Conseils d'administration :

SFPT : Silvy Laporte (Président), Stéphane Mouly (Vice-Président), Sébastien Faure, Mathieu Molimard, Véronique Lamarque-Garnier, Antoine Pariente, Luc Zimmer, Chantal Barin-Le Guellec, Jean-Sébastien Hulot, Claire Le Jeunne

SFAR : Xavier Capdevila (Président), Hervé Bouaziz (Vice-Président), Laurent Delaunay (Vice-Président), Pierre Albaladejo, Jean-Michel Constantin, Marie-Laure Cittanova Pansard, Bassam, Marc Leone, Al Nasser, Valérie Billard, Francis Bonnet, Julien Cabaton, Marie-Paule Chariot, Isabelle Constant, Alain Delbos, Claude Ecoffey, Jean-Pierre Estèbe, Marc Gentili, Olivier Langeron, Pierre Lanot, Luc Mercadal, Karine Nouette-Gaulain, Jean-Christian Sleth, Eric Viel, Paul Zetlaoui.

Texte validé par le Conseil d'Administration de la SFAR (21/06/2018) et de la SFPT (04/07/18)

Liens d'intérêts des experts SFPT au cours des cinq années précédant la date de validation par le CA de la SFPT.

- Romain Guilhaumou. Frais de déplacement à la charge de MSD, Sanofi et Pfizer.
- Florian Lemaître. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RPP.
- Sihem Benaboud. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RPP.
- Eric Dailly. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RPP.
- Sylvain Goutelle. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RPP.
- Sandrine Lefevre. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RPP.
- Youssef Bennis. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RPP.
- Peggy Gandia. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RPP.
- Julien Scala Bertola. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RPP.
- Guillaume Deslandes. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RPP.
- Ronan Bellouard. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RPP.
- Matthieu Grégoire. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RPP.
- Clément Boidin. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RPP.
- Parastou Moshiri. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RPP.

Liens d'intérêts des experts SFAR au cours des cinq années précédant la date de validation par le CA de la SFAR.

- Marc Garnier. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RPP.
- Claire Dahyot-Fizelier. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RPP.
- Nicolas Mongardon. Pas de lien d'intérêts en rapport avec le thème de la présente RPP.
- Claire Roger. Frais de déplacement à la charge de MSD et Pfizer.

RESUME

OBJECTIF. Les bêta-lactamines sont les antibiotiques les plus consommés à l'hôpital, notamment en unités de soins critiques. Les patients de soins critiques présentent de nombreuses particularités physiopathologiques à l'origine de spécificités pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) les exposant notamment à un risque de sous-dosage en bêta-lactamines. La Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique (SFPT) et la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) se sont associées pour proposer un référentiel sur l'optimisation du traitement par bêta-lactamines chez les patients en soins critiques.

METHODOLOGIE. Dix-huit experts francophones sélectionnés les deux sociétés savantes ont eu pour mission de produire un référentiel couvrant quatre champs : (i) variabilité pharmacocinétique, (ii) relation PK-PD, (iii) modalités d'administration et (iv) modalités du suivi thérapeutique pharmacologique des bêta-lactamines chez le patient de soins critiques. Une liste de questions formulées selon le modèle PICO (Population, Intervention, Comparaison, et Outcomes) a été dressée par les experts, puis deux experts bibliographiques par champ ont analysé la littérature publiée depuis janvier 2000 sur le domaine en utilisant des mots-clés prédéfinis selon les recommandations PRISMA. La qualité des données de la littérature identifiées a été évaluée par la méthode GRADE®. Du fait de la très faible quantité d'études permettant de répondre avec la puissance nécessaire au critère de jugement majeur d'importance la plus élevée (i.e. la mortalité), il a été décidé, en amont de la rédaction des recommandations, d'adopter un format de Recommandations pour la Pratique Professionnelle (RPP) plutôt qu'un format de Recommandations Formalisées d'Experts (RFE).

RESULTATS. Le travail de synthèse des experts a abouti à 21 recommandations et un protocole de soins récapitulatif. Après deux tours de cotation et un amendement, un accord fort a été obtenu pour l'ensemble des recommandations et le protocole.

CONCLUSION. Un accord substantiel a été trouvé au sein d'une large cohorte d'experts de deux sociétés savantes afin de formuler plusieurs recommandations visant à optimiser le traitement par bêta-lactamines des patients en soins critiques.

ABSTRACT

OBJECTIVE. Beta-lactam antibiotics are the most commonly used antibiotics in French hospitals, particularly in intensive care unit (ICU). ICU patients present many pathophysiological features that cause pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) specificities, leading notably to the risk of beta-lactam underdosage. The Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique (SFPT) and the Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) have joined forces to provide guidelines on the optimization of beta-lactam treatment in critical care patients.

DESIGN. A consensus committee of 18 experts from the two learned societies had the mission of producing guidelines covering four fields: (i) pharmacokinetic variability, (ii) PK-PD relationship, (iii) administration modalities and (iv) modalities of the pharmacological therapeutic follow-up of beta-lactamines in ICU patient. A formal conflict-of-interest policy was developed at the onset of the process and enforced throughout. The entire guidelines process was conducted independent of any industry funding. A list of questions formulated according to the PICO model (Population, Intervention, Comparison, and Outcomes) was drawn up by the experts. Then, two bibliographic experts per field analysed the literature published since January 2000 using predefined keywords according to PRISMA recommendations. The quality of the data identified from the literature was assessed using the GRADE® methodology. Due to the lack of powerful studies having used mortality as major judgement criteria, it was decided, before drafting the recommendations, to formulate the recommendations as expert opinions.

RESULTS. The SFPT-SFAR guideline panel provided 21 statements dealing with optimization of beta-lactam treatment in ICU patients and a recapitulative algorithm for care. After two rounds of rating and one amendment, strong agreement was reached for all the recommendations.

CONCLUSIONS. Substantial agreement exists among experts regarding many recommendations aiming to improve beta-lactam efficiency and safety in critically ill patients.

LISTE DES ABBRÉVIATIONS UTILISÉES

APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
BLSE	Bêta-Lactamase à Spectre Etendu
Cmin	Concentration minimale
Cl _{créatinine}	Clairance de la créatinine
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
CVVH	Continuous Veno-Venous Hemofiltration
CVVHDF	Continuous Veno-Venous HemoDiaFiltration
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
ECOFF	EUCAST epidemiological Cut-OFF
LCS	Liquide Cérébro-Spinal
OR	Odds Ratio
PAVM	Pneumonie Acquise sous Ventilation Mécanique
PD	Pharmacodynamie
PK	Pharmacocinétique
PTA	Probability of Target Attainment
RR	Risque Relatif
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SOFA	Sequential Organ Failure Assement
STP	Suivi Thérapeutique Pharmacologique
Vd	Volume de distribution
95%CI	Intervalle de confiance à 95%

INTRODUCTION

L'usage des antibiotiques en soins critiques est très fréquent. Une large étude multicentrique Européenne a rapporté l'utilisation d'antibiotique chez 64% des patients durant leur séjour en unité de soins critiques (Vincent *et al.*, Crit Care Med 2006). Les unités de soins critiques représentent en France, avec les services de maladies infectieuses, les deux plus gros prescripteurs d'antibiotique à l'hôpital (>1500 Doses Délivrées Journalières/1000 Journées d'Hospitalisation) (ATB-RAISIN, 2017). Les bêta-lactamines sont la classe antibiotique la plus utilisée en soins critiques, représentant 69% des antibiotiques consommés (ATB-RAISIN, 2017). La sévérité des infections, le caractère plus fréquemment résistant des bactéries rencontrées, ainsi que les nombreuses modifications physiopathologiques présentées par les malades en soins critiques, rendent complexes la conduite du traitement par bêta-lactamines chez le patient de soins critiques. Pourtant, et en raison des éléments précités, il s'agit d'une situation nécessitant l'administration rapide de la bonne molécule, à la bonne posologie. En effet, de nombreux travaux ont montré que le retard à l'administration d'une antibiothérapie adaptée en cas de sepsis grave et de choc septique était associé à une surmortalité des patients (Leone *et al.*, Crit Care 2003; Iregui *et al.*, Chest 2002 ; Kumar *et al.* Crit Care Med 2006). Le risque d'échec thérapeutique apparait donc à la fois comme plus élevé et plus grave que pour d'autres sous-populations hors soins critiques, notamment du fait de l'imprédictibilité de l'exposition des patients de soins critiques aux bêta-lactamines pour une dose donnée. Dans ce contexte le suivi thérapeutique pharmacologique des bêta-lactamines pourrait apporter une plus-value à la prise en charge du patient en permettant une adaptation posologique précoce. L'atteinte de cibles de concentrations spécifiques guidée par le suivi thérapeutique pharmacologique dans les quelques heures suivant l'initiation de l'antibiothérapie pourrait ainsi permettre de maximiser l'effet du traitement tout en limitant le risque de survenue d'effets indésirables. Ainsi, à l'ère de la médecine personnalisée, l'individualisation des posologies de bêta-lactamines semblent, plus qu'ailleurs, une nécessité en soins critiques. Pour autant, en dépit de ces arguments théoriques plaidant pour un large recours au suivi thérapeutique pharmacologique des bêta-lactamines en soins critiques, les preuves de l'impact clinique de cette approche dans la littérature scientifique sont le plus souvent indirectes et il n'existe pas, à l'heure actuelle, de positionnement des sociétés savantes sur ce sujet.

OBJECTIF DES RECOMMANDATIONS

L'objectif de ces Recommandations pour la Pratique Professionnelle (RPP) est de produire un cadre facilitant la prise de décision pour la prescription et le suivi d'un traitement par bêta-lactamines pour les médecins exerçant dans une structure de soins critiques. Le groupe s'est efforcé de produire un nombre minimal de recommandations afin de mettre en exergue les points forts à retenir dans les quatre champs prédéfinis. Les règles de base des bonnes pratiques médicales universelles en soins critiques étant considérées connues ont été exclues des recommandations. Le public visé est large puisque correspondant à tous les professionnels médicaux exerçant en soins critiques et en laboratoire de pharmacologie.

METHODE

Organisation générale

Ces recommandations sont le résultat du travail d'un groupe d'experts réunis par la SFPT et la SFAR. Chaque expert a rempli une déclaration de conflits d'intérêts avant de débuter le travail d'analyse. Dans un premier temps, le comité d'organisation a défini les objectifs de ces recommandations et la méthodologie utilisée. Les différents champs d'application de ces RPP et les questions à traiter ont ensuite été défini par le comité d'organisation, puis modifiés et validé par les experts.

Les questions ont été formulées selon un format PICO (Patients – Intervention - Comparaison Outcome) chaque fois que possible. La population faisant l'objet de ces recommandations (le « P » du PICO) est pour l'ensemble des recommandations les patients de soins critiques, et n'est alors pas rappelée dans chaque recommandation.

Champs des recommandations

Les recommandations formulées concernent quatre champs :

- La variabilité pharmacocinétique des bêta-lactamines chez le patient de soins critiques
- La relation PK-PD des bêta-lactamines chez le patient de soins critiques
- Les modalités d'administration des bêta-lactamines chez le patient de soins critiques
- Le suivi pharmacologique thérapeutique des bêta-lactamines chez le patient de soins critiques.

Une recherche bibliographique extensive depuis janvier 2000 à janvier 2018 a été réalisée à partir des bases de données PubMed™, Tripdatabase (www.tripdatabase.com), Prospero (www.crd.york.ac.uk/PROSPERO) et www.clinicaltrials.gov, par 2 experts pour chaque champ d'application, selon la méthodologie PRISMA pour les revues systématiques.

Les mots clés utilisés pour la recherche bibliographique ont été :

- De façon commune aux 4 champs : « critically ill patient » OR « critical care » OR « intensive care unit ».
- Pour le champ 1 : « Pharmacokinetics » AND « variability » AND « critically ill patient » ; « Beta lactam » AND « variability » AND « critically ill patient » ; « Beta lactam » AND « concentration » AND « critically ill patient » ; « Beta lactam » AND « pharmacokinetics » AND « critically ill patient ».
- Pour le champ 2 : « Beta lactam » AND « continuous infusion » ; « Beta lactam » AND « intermittent infusion » ; « Beta lactam » AND « prolonged infusion » ; « Beta lactam » AND « loading dose »
- Pour le champ 3 : « Beta lactam » AND « Pharmacokinetic/Pharmacodynamic » AND « critically ill patient » ; « Beta lactam » AND « Pharmacokinetic/Pharmacodynamic » ; « Beta lactam » AND « neurotoxicity » AND « critically ill patient » ; « Beta lactam » AND « toxicity » AND « critically ill patient » ; « Beta lactam » AND « adverse drug reaction » AND « critically ill patient » ; « Beta lactam » AND « efficacy » AND « critically ill patient » ; « Beta lactam » AND « outcome » AND « critically ill patient ».
- Pour le champ 4 : « Beta lactam » AND « therapeutic drug monitoring » AND « critically ill patient » ; « Beta lactam » AND « therapeutic drug monitoring » ; « Beta lactam » AND

« modeling » AND « critically ill patient » ; « Beta lactam » AND « population pharmacokinetic » AND « critically ill patient » ; « Beta lactam » AND « Bayesian » AND « critically ill patient »

Ont été inclus dans l'analyse :

- 1) les méta-analyses, essais contrôlés randomisés, essais prospectifs non randomisés, cohortes rétrospectives, séries de cas et case-report ;
- 2) conduites chez des patients de soins critiques ;
- 3) traitant d'un traitement par bêta-lactamines intraveineux ;
- 4) publiées en langue anglaises ou française.

L'analyse de la littérature a ensuite été conduite selon la méthodologie GRADE (Grade of Recommendation Assessment, Development and Evaluation). Les critères de jugement ont été définis en amont de la façon suivante : critères de jugement majeurs : mortalité (importance 9) et atteinte de l'objectif PK-PD (importance 5) ; critères de jugement secondaires : succès ou guérison clinique (importance 8), succès ou guérison microbiologique (importance 6), durée sans ventilation mécanique (importance 7), durée de séjour en unité de soins critiques (importance 7), incidence d'effets secondaires (importance 7).

Du fait de la très faible quantité d'études répondant avec la puissance nécessaire au critère de jugement majeur d'importance la plus élevée (i.e. la mortalité), il a été décidé, en amont de la rédaction des recommandations, d'adopter un format de Recommandations pour la Pratique Professionnelle (RPP) plutôt qu'un format de Recommandations Formalisées d'Experts (RFE). La méthodologie GRADE a toutefois été appliquée pour l'analyse de la littérature et la rédaction des tableaux récapitulatifs des données de la littérature. Un niveau de preuve a donc été défini pour chacune des références bibliographiques citées en fonction du type de l'étude. Ce niveau de preuve pouvait être ré-évalué en tenant compte de la qualité méthodologique de l'étude, de la cohérence des résultats entre les différentes études, du caractère direct ou non des preuves, de l'analyse de coût et de l'importance du bénéfice.

Les recommandations ont ensuite été rédigées en utilisant la terminologie des RPP de la SFAR « les experts suggèrent de faire » ou « les experts suggèrent de ne pas faire ». Les propositions de recommandations ont été présentées et discutées une à une. Le but n'était pas d'aboutir obligatoirement à un avis unique et convergent des experts sur l'ensemble des propositions, mais de dégager les points de concordance et les points de divergence ou d'indécision. Chaque recommandation a alors été évaluée par chacun des experts et soumise à une cotation individuelle à l'aide d'une échelle allant de 1 (désaccord complet) à 9 (accord complet). La cotation collective était établie selon une méthodologie GRADE grid. Pour valider une recommandation, au moins 70 % des experts devaient exprimer une opinion qui allait globalement dans la même direction, tandis que moins de 20 % d'entre eux exprimaient une opinion contraire. En l'absence de validation d'une ou de plusieurs recommandation(s), celle(s)-ci étais(en)t reformulées et, de nouveau, soumises à cotation dans l'objectif d'aboutir à un consensus.

Synthèse des résultats

Le travail de synthèse des experts et l'application de la méthode GRADE ont abouti à 21 recommandations et un schéma récapitulatif. Après deux tours de cotation et un amendement, un accord fort a été obtenu pour l'ensemble des recommandations et pour le schéma.

La SFAR et le groupe STP/PT de la SFPT incite les praticiens exerçant en unité de soins critiques et les biologistes de pharmacologie à se conformer à ces RPP pour assurer une qualité des soins dispensés aux patients. Cependant, dans l'application de ces recommandations, chaque praticien doit exercer son jugement, prenant en compte son expertise et les spécificités de son établissement, pour déterminer la méthode d'intervention la mieux adaptée à l'état du patient dont il a la charge.

CHAMP 1 - VARIABILITE PHARMACOCINETIQUE DES BETA-LACTAMINES

Question 1. Quelle est l'étendue de la variabilité pharmacocinétique (PK) des bêta-lactamines chez le patient de soins critiques ?

R1.1. Les experts suggèrent de tenir systématiquement et quotidiennement compte des nombreuses sources de variabilité pharmacocinétique lors de la prescription de bêta-lactamines chez un patient de soins critiques.

L'utilisation des antibiotiques en unité de soins critiques est rendue complexe par l'importance de la variabilité des paramètres pharmacocinétiques (PK) et les multiples sources de cette variabilité.

Le syndrome de réponse inflammatoire généralisée associé au sepsis, le remplissage vasculaire, l'utilisation de catécholamines, certains types de lésions (brûlures, médiastinite, etc.), l'existence de défaillance(s) d'organe(s) (état de choc, dysfonction rénale, dysfonction hépatique, etc.) et l'usage de certaines techniques de suppléance d'organe(s) (ventilation mécanique, circulation extracorporelle pour oxygénation (ECMO), épuration extra-rénale, etc.) modifient la PK des antibiotiques en soins critiques (1,2). L'étude multicentrique internationale DALI menée chez 361 patients a mis en évidence cette variabilité (3). Une variabilité considérable des concentrations mesurées chez les patients a été observée pour les 8 bêta-lactamines étudiées (amoxicilline, ampicilline, céfazoline, céfèpime, ceftriaxone, doripénème, méropénème et pipéracilline) avec des concentrations à un temps donné variant d'un facteur supérieur à 100 entre les patients. Cette étude a également montré l'influence de cette variabilité sur la réponse clinique. Les patients ayant une concentration plasmatique infra-thérapeutique avaient une probabilité réduite de guérison clinique. De façon générale, on constate une importante variabilité des paramètres PK pour une même bêta-lactamine, à la fois entre différents patients (variation inter-individuelle) mais aussi pour un même patient au cours du temps (variation intra-individuelle). Ceci illustre l'hétérogénéité des patients de soins critiques.

Parmi les principales causes de variabilité PK observées chez le patient de soins critiques, les modifications du volume de distribution (Vd) des bêta-lactamines et de leur clairance rénale occupent une place importante. La figure 1 compare les valeurs de volume de distribution du céfèpime et de sa clairance chez les patients de soins critiques et chez l'adulte sain. Ceci illustre l'importante variabilité observée *in vivo* pour une même posologie administrée. De plus, la pathologie du patient affecte également la PK. Par exemple, Isla *et al.* ont rapporté un Vd et une clairance du Méropénème plus élevés chez les patients traumatisés que chez les patients septiques (Vd 69,5 L vs 15,7 L et Clairance 54 L/h vs 8 L/h) (4). Ainsi, des données sur la variabilité du Vd et de la clairance du médicament ont été rapportées dans la littérature pour la quasi intégralité des bêta-lactamines et des inhibiteurs de bêta-lactamases (amoxicilline, pipéracilline, témocilline, tazobactam, sulbactam, céfèpime, cefpirome, ceftazidime, ceftriaxone, céfuroxime, doripénème, ertapénème, imipénème, méropénème).

Pour la prise en charge de patients obèses, l'administration de doses de bêta-lactamines calculées en fonction du poids réel peut conduire à des surdosages. L'utilisation de plusieurs valeurs dérivées du poids (poids ajusté, poids idéal, masse maigre) apparaît plus adaptée pour calculer la dose de charge et/ou la dose d'entretien pour certaines molécules. La posologie

devra ensuite être ajustée sur la base du suivi thérapeutique pharmacologique (STP). Des revues de la littérature sont disponibles sur cette question (5-6).

Enfin, il convient de garder à l'esprit que l'état du patient évolue constamment. Les paramètres PK des bêta-lactamines évoluent donc quotidiennement chez un même patient.

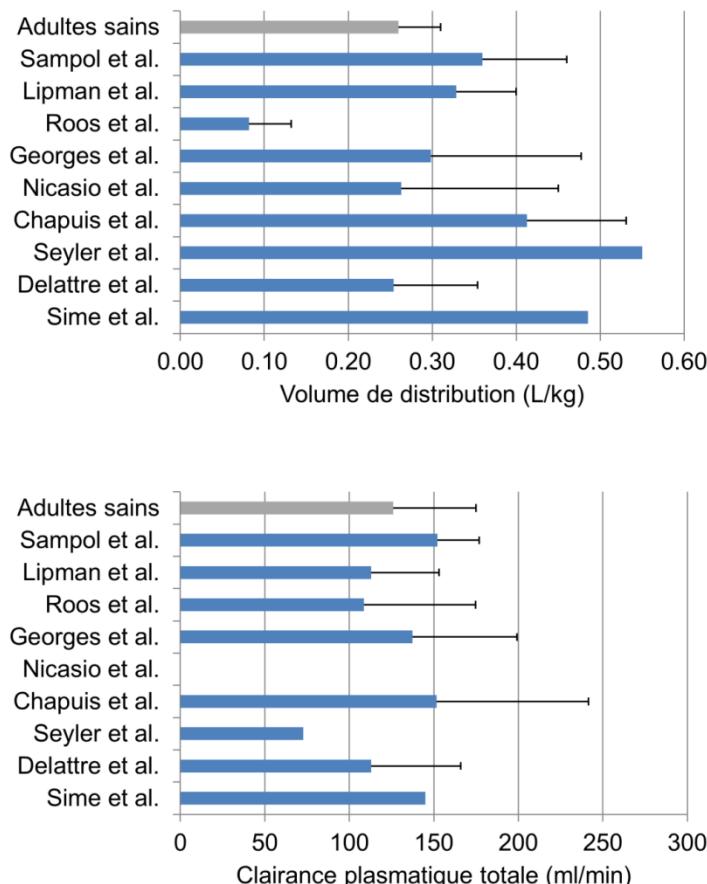


Figure 1. Valeurs du volume de distribution (haut) et de la clairance (bas) du Céfèpime chez des patients de soins critiques et chez l'adulte sain. Chaque barre horizontale représente la moyenne ou la médiane de chaque étude. Les barres d'erreur représentent un écart-type (si rapporté dans l'étude). Les valeurs ont été calculées pour un patient de 70 kg lorsque l'unité d'origine le nécessitait. Les données chez l'adulte sain sont celles rapportées dans Goodman Gilman's - The Pharmacological Basis of Therapeutics (2011) et correspondent pour la clairance à la médiane (maximum) de 16 études à dose unique et pour le volume de distribution à la médiane (maximum) de 6 études à dose unique.

Références :

- Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient--concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014 Nov;77(11):3-11.
- Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, Hope WW, Farkas A, Neely MN, Schentag JJ, Drusano G, Frey OR, Theuretzbacher U, Kuti JL. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* 2014 Jun;14(6):498-509.
- Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Kouleni D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J; DALI Study. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam

- antibiotic doses sufficient for critically ill patients? Clin Infect Dis. 2014 Apr;58(8):1072-83.
4. Isla A, Rodríguez-Gascón A, Trocóniz IF, Bueno L, Solinis MA, Maynar J, Sánchez-Izquierdo JA, Pedraz JL. Population pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. Clin Pharmacokinet. 2008;47(3):173-80.
 5. Alabaid AS, Hites M, Lipman J, Taccone FS, Roberts JA. Effect of obesity on the pharmacokinetics of antimicrobials in critically ill patients: A structured review. Int J Antimicrob Agents. 2016 Apr;47(4):259-68.
 6. Payne KD, Hall RG. Dosing of antibacterial agents in obese adults: does one size fit all? Expert Rev Anti Infect Ther. 2014 Jul;12(7):829-54.

Question 2. Quelles sont les sources de variabilité pharmacocinétique identifiées chez le patient de soins critiques et quelles en sont les conséquences sur les concentrations plasmatiques de bêta-lactamines ?

R1.2.1 Les experts suggèrent d'estimer le débit de filtration glomérulaire par le calcul de la clairance de la créatinine selon la formule UxV/P au début du traitement par bêta-lactamines, et lors de toute modification significative de l'état clinique et/ou de la fonction rénale du patient.

R1.2.2 Les experts suggèrent d'estimer le débit de filtration glomérulaire par le calcul de la clairance de la créatinine selon la formule UxV/P lors de la réalisation d'un dosage des bêta-lactamines pour aider à l'interprétation du résultat.

Peu d'études ont fait une analyse rigoureuse des co-variables influençant la variabilité PK des bêta-lactamines en soins critiques. D'après les résultats disponibles, la fonction rénale et les caractéristiques des techniques d'épuration extra-rénale sont les co-variables les plus souvent identifiées comme influençant la clairance des bêta-lactamines.

Les patients de soins critiques développent fréquemment un syndrome de réponse inflammatoire systémique, caractérisé par une augmentation des débits sanguins cardiaque et rénal et du débit de filtration glomérulaire (DFG), en l'absence d'insuffisance rénale aiguë associée (1). L'administration de solutés de remplissage et d'agent inotropes positifs contribuent également à l'augmentation du DFG. Ces facteurs entraînent une augmentation de la clairance (Cl) et une diminution de la demi-vie d'élimination des médicaments à élimination rénale. Ce phénomène est défini par une valeur de la $\text{Cl}_{\text{créatinine}} > 130 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$ (2,3). Les bêta-lactamines sont des antibiotiques hydrophiles éliminés majoritairement par le rein. L'augmentation de leur clairance rénale conduit généralement à des concentrations plasmatiques plus faibles (4-6). Des algorithmes d'adaptation posologique en fonction de la $\text{Cl}_{\text{creatine}}$ ont été proposés et testés avec plus ou moins de succès sur le plan pharmacodynamique (7,8). De plus, l'hypoalbuminémie fréquente chez les patients de soins critiques, conduit à une augmentation de la fraction libre de certaines bêta-lactamines fortement liées aux protéines plasmatiques, entraînant alors une hausse de leur Vd, du passage tissulaire et une élimination accrue de la molécule par filtration glomérulaire et/ou clairance métabolique (9). Cette augmentation de clairance en cas d'hypoalbuminémie est particulièrement marquée pour les bêta-lactamines fortement liées aux protéines plasmatiques comme la ceftriaxone ou l'ertapénème (9,10).

A l'inverse, en cas d'insuffisance rénale aiguë, la clairance rénale et la clairance plasmatique totale des bêta-lactamines sont réduites (11,12). Si un risque de surexposition n'est pas à

exclure et doit être surveillé, des études ont suggéré que cette situation pouvait finalement compenser les autres facteurs de sous-exposition et augmenter la probabilité d'atteindre les cibles de concentrations des bêta-lactamines (13).

Concernant la méthode d'évaluation de la fonction rénale à utiliser en soins critiques, des recommandations spécifiques ont été publiées en 2016, celles-ci recommandant le calcul de la clairance de la créatinine par la formule $U_{creat} \times V / P_{creat}$ à partir de la créatininémie (P_{creat}) et de la créatininurie (U_{creat}) dosée sur un échantillon d'urines recueillies sur au moins une heure (V : volume des urines recueillies) (1).

Références :

1. Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B, Armando F, Canet E, Clec'h C, Constantin JM, Darmon M, Duranteau J, Gaillot T, Garnier A, Jacob L, Joannes-Boyau O, Juillard L, Journois D, Lautrette A, Muller L, Legrand M, Lerolle N, Rimmelé T, Rondeau E, Tamion F, Walrave Y, Velly L; Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR); Société de réanimation de langue française (SRLF); Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques (GFRUP); Société française de néphrologie (SFN). Acute kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies). *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2016 Apr;35(2):151-65.
2. Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, Paterson DL, Lipman J. Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet.* 2010 Jan;49(1):1-16.
3. Sime FB, Udy AA, Roberts JA. Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for beta-lactam dose optimization. *Curr Opin Pharmacol.* 2015 Oct;24(10):1-6.
4. Huttner A, Von Dach E, Renzoni A, Huttner BD, Affaticati M, Pagani L, Daali Y, Pugin J, Karmime A, Fathi M, Lew D, Harbarth S. Augmented renal clearance, low beta-lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: an observational prospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents.* 2015 Apr;45(4):385-92.
5. Udy AA, Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SAR, Bellomo R, Gomersall C, Shirwadkar C, Eastwood GM, Myburgh J, Paterson DL, Starr T, Paul SK, Lipman J. Association between augmented renal clearance and clinical outcomes in patients receiving beta-lactam antibiotic therapy by continuous or intermittent infusion: a nested cohort study of the BLING-II randomised, placebo-controlled, clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2017 May;49(5):624-630.
6. Woksepp H, Hallgren A, Borgstrom S, Kullberg F, Wimmerstedt A, Oscarsson A, Nordlund P, Lindholm ML, Bonnedahl J, Brudin L, Carlsson B, Schon T. High target attainment for beta-lactam antibiotics in intensive care unit patients when actual minimum inhibitory concentrations are applied. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017 Mar;36(3):553-563.
7. Carlier M, Noe M, Roberts JA, Stove V, Verstraete AG, Lipman J, De Waele JJ. Population pharmacokinetics and dosing simulations of cefuroxime in critically ill patients: non-standard dosing approaches are required to achieve therapeutic exposures. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Oct;69(10):2797-803.
8. Pea F, Viale P, Cojutti P, Furlanet M. Dosing nomograms for attaining optimum concentrations of meropenem by continuous infusion in critically ill patients with severe gram-negative infections: a pharmacokinetics/pharmacodynamics-based approach. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Dec;56(12):6343-8.
9. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet.* 2011 Feb;50(2):99-110.
10. Roberts JA, Pea F, Lipman J. The clinical relevance of plasma protein binding changes. *Clin Pharmacokinet.* 2013 Jan;52(1):1-8.
11. Kitzes-Cohen R, Farin D, Piva G, De Myttenaere-Bursztein SA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2002

Feb;19(2):105-10.

12. Arzuaga A, Maynar J, Gascón AR, Isla A, Corral E, Fonseca F, Sánchez-Izquierdo JA, Rello J, Canut A, Pedraz JL. Influence of renal function on the pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in intensive care unit patients during continuous venovenous hemofiltration. *J Clin Pharmacol*. 2005 Feb;45(2):168-76.
13. Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, De Backer D, Layeux B, Wallemacq P, Vincent JL, Jacobs F, Insufficient beta-lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2010 14(4):R126.

R1.3. Les experts suggèrent d'effectuer un suivi thérapeutique pharmacologique des bêta-lactamines chez les patients de soins critiques traités par épuration extra-rénale.

Environ 40 % des patients de soins critiques présentent une insuffisance rénale aiguë, avec nécessité de recours à une épuration extra-rénale dans 1 cas sur 5 (1). L'épuration extra-rénale modifie de façon importante la PK des bêta-lactamines.

Il existe trois techniques principales d'épuration extra-rénale : l'hémodialyse veino-veineuse continue (CVVHD) (basée sur le principe de la diffusion à travers une membrane semi-perméable entraînée par un gradient de concentration), l'hémofiltration veino-veineuse continue (CVVH) (basée sur le principe de convection des solutés et du solvant à travers une membrane filtrante) et l'hémodiafiltration veino-veineuse continue (CVVHDF) (combinaison entre les deux techniques précédentes). La technique et les débits utilisés influencent directement l'élimination des bêta-lactamines dialysables, mais l'efficacité d'épuration pour chaque technique varie d'une molécule à l'autre. Ceci est illustré par l'étude de Valtonen *et al.* qui ont comparé la PK de la pipéracilline/tazobactam chez 6 patients soumis durant 3 périodes successives à trois techniques d'épuration extra-rénale (2). Cette étude a montré que la demi-vie d'élimination de la pipéracilline et du tazobactam était différente en fonction du mode d'épuration extra-rénale utilisé ($6,1 \pm 2,0$ h et $7,7 \pm 2,3$ h pour la pipéracilline ; $9,4 \pm 2,4$ h et $13,9 \pm 3,9$ h pour le tazobactam en CVVHDF et CVVH respectivement). Ces différences influaient sur la fraction de la dose de pipéracilline et de tazobactam éliminée après 12 h d'épuration extra-rénale. De plus, le débit de CVVHDF avait une influence notable sur la fraction de la dose épurée. Ainsi, la clairance plasmatique totale de la pipéracilline en CVVHDF était de $5,5 \pm 2,1$ L/h, ce qui représente une diminution d'environ 50 % par rapport à la clairance observée chez des adultes sains (3).

En plus des variations de concentrations dépendant du degré d'extraction de l'antibiotique, les propriétés physico-chimiques de la molécule et les interactions avec la membrane filtrante interviennent. Seule la fraction libre de l'antibiotique (i.e. non liée aux protéines plasmatiques) est capable de traverser les membranes filtrantes et donc d'être éliminée. L'effet de l'hypoalbuminémie sur la PK des antibiotiques chez les patients de soins critiques à fonction rénale conservée a été décrit (4). Cependant, très peu d'études ont exploré son impact chez les patients sous épuration extra-rénale. Seule une étude a exploré les concentrations libres d'ertapénème par la technique de microdialyse, indiquant une clairance augmentée de la molécule en cas d'hypoalbuminémie, mais sans impact pharmacodynamique notable (5).

La fonction rénale résiduelle du patient est variable et reste difficile à évaluer. Elle est rarement considérée lors du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) en dépit de sa

contribution potentielle dans la clairance de l'antibiotique. La participation d'une élimination rénale résiduelle sous épuration extrarénale a ainsi été décrite pour la piperacilline (6,7), le méropénème (8) et le doripénème (9). Ainsi, la clairance de la pipéracilline était triplée chez les patients avec une $\text{Cl}_{\text{créatinine}}$ résiduelle $> 50 \text{ mL/min}$ par rapport aux patients avec $\text{Cl}_{\text{créatinine}}$ résiduelle $< 10 \text{ mL/min}$ (6). Enfin, il convient de garder à l'esprit que l'état du patient évoluant tout au long de son hospitalisation, les paramètres PK sont donc variables durant cette période.

En conclusion, l'épuration extra-rénale, de part la multitude des paramètres influençant l'élimination des bêta-lactamines complexifie le choix de la posologie ou de ses ajustements. En conséquence, un STP individualisé est recommandé.

Références :

1. Vinsonneau C, Allain-Launay E, Blayau C, Darmon M, Ducheyron D, Gaillot T, Honore PM, Javouhey E, Krummel T, Lahoche A, Letacon S, Legrand M, Monchi M, Ridet C, Robert R, Schortgen F, Souweine B, Vaillant P, Velly L, Osman D, Van Vong L. Renal replacement therapy in adult and pediatric intensive care: Recommendations by an expert panel from the French Intensive Care Society (SRLF) with the French Society of Anesthesia Intensive Care (SFAR), French Group for Pediatric Intensive Care Emergencies (GFRUP), the French Dialysis Society (SFD). *Ann Intensive Care*. 2015 Dec;5(1):58.
2. Valtonen M, Tiula E, Takkunen O, Backman JT, Neuvonen PJ. Elimination of the piperacillin/tazobactam combination during continuous venovenous haemofiltration and haemodiafiltration in patients with acute renal failure. *J Antimicrob Chemother*. 2001 Dec;48(6):881-5.
3. Bulitta JB, Duffull SB, Kinzig-Schippers M, Holzgrabe U, Stephan U, Drusano GL, Sörgel F. Systematic comparison of the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin in cystic fibrosis patients and healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Jul;51(7):2497-507.
4. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet*. 2011 Feb;50(2):99-110.
5. Eyler RF, Vilay AM, Nader AM, Heung M, Pleva M, Sowinski KM, DePestel DD, Sörgel F, Kinzig M, Mueller BA. Pharmacokinetics of ertapenem in critically ill patients receiving continuous venovenous hemodialysis or hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(3):1320-6.
6. Arzuaga A, Maynar J, Gascón AR, Isla A, Corral E, Fonseca F, Sánchez-Izquierdo JA, Rello J, Canut A, Pedraz JL. Influence of renal function on the pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in intensive care unit patients during continuous venovenous hemofiltration. *J Clin Pharmacol*. 2005 Feb;45(2):168-76.
7. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Trocóniz IF, Soraluce A, Maynar J, Sánchez-Izquierdo JA, Isla A. Population pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy: application to pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Jan;69(1):180-9.
8. Varghese JM, Jarrett P, Wallis SC, Boots RJ, Kirkpatrick CM, Lipman J, Roberts JA. Are interstitial fluid concentrations of meropenem equivalent to plasma concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy? *J Antimicrob Chemother*. 2015 Feb;70(2):528-33.
9. Roberts JA, Udy AA, Bulitta JB, Stuart J, Jarrett P, Starr T, Lassig-Smith M, Roberts NA, Dunlop R, Hayashi Y, Wallis SC, and Lipman J. Doripenem population pharmacokinetics and dosing requirements for critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Sep;69(9):2508-16.

R1.4.1. Les experts suggèrent de doser l'albuminémie (et à défaut la protidémie) au moins une fois au début du traitement par bêta-lactamines pour évaluer le degré d'hypoalbuminémie et guider la prescription.

R1.4.2. Les experts suggèrent de doser l'albuminémie, et à défaut la protidémie, lors de la réalisation d'un dosage des bêta-lactamines pour aider à l'interprétation du résultat.

Chez les patients de soins critiques, le volume de distribution (Vd) est souvent augmenté, exposant à un risque de concentration infra-thérapeutique de bêta-lactamines si elles sont utilisées aux posologies habituelles. Chez le patient sain, les antibiotiques hydrophiles comme les carbapénèmes, les céphalosporines et autres bêta-lactamines ont un faible Vd. Ce Vd peut toutefois être considérablement augmenté chez les patients de soins critiques, notamment du fait d'une augmentation de la perméabilité capillaire consécutive à la réponse inflammatoire à l'agression ; à une hypoalbuminémie consécutive à une hémorragie, une hémodilution associé au remplissage vasculaire, à une malnutrition, une insuffisance hépatique, une fuite urinaire ou cutanée par brûlure ; et à la création d'un secteur interstitiel à forte pression oncotique.

La liaison des bêta-lactamines à l'albumine et aux protéines plasmatiques détermine la fraction libre qui est la fraction biologiquement active, diffusible à travers les membranes biologiques vers les tissus, et éliminable de l'organisme. En cas d'hypoprotidémie, la capacité de liaison aux protéines plasmatiques diminue, entraînant alors une augmentation de la fraction libre et du Vd. Les études réalisées par Wong *et al.* et Liebchen *et al.* montrent que la liaison des bêta-lactamines aux protéines plasmatiques chez les patients de soins critiques est très variable. Elle est d'autant plus impactée que l'antibiotique est fortement lié aux protéines plasmatiques en condition d'homéostasie, comme pour la ceftriaxone, la céfazoline ou l'ertapénème (1,2). Une corrélation entre fraction libre et albuminémie a été démontrée pour certaines bêta-lactamines comme la flucloxacilline, mais n'est pas applicable pour l'ensemble de la classe. De plus, la présence fréquente d'autres médicaments fortement liés aux protéines dans le plasma des patients de soins critiques (par exemple certains sédatifs) pourraient interagir dans la liaison entre albumine et bêta-lactamines. Enfin, des changements de conformation de l'albumine chez les patients de soins critiques ont été décrits résultant en une variation de la liaison protéique (3). En conséquence, les concentrations plasmatiques totales de bêta-lactamines peuvent être beaucoup plus faibles avec une variabilité inter- et intra-individuelle accrue chez le patient hypoalbuminémique, si elles sont utilisées à la même dose que chez le patient hors soins critiques.

Références :

1. Liebchen U, Kratzer A, Wicha SG, Kees F, Kloft C, Kees MG. Unbound fraction of ertapenem in intensive care unit patients. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Nov;69(11):3108-11
2. Wong G, Briscoe S, Adnan S, McWhinney B, Ungerer J, Lipman J, Roberts JA. Protein binding of β -lactam antibiotics in critically ill patients: can we successfully predict unbound concentrations? *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Dec;57(12):6165-70.
3. Zeitlinger MA, Derendorf H, Mouton JW, Cars O, Craig WA, Andes D, and Theuretzbacher U. Protein binding: do we ever learn? *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Jul;55(7):3067-74.

R1.5. Dans l'attente du résultat du suivi thérapeutique pharmacologique, les experts suggèrent d'administrer à l'initiation du traitement une posologie journalière de bêta-lactamines plus élevée que celle administrée chez le patient hors soins critiques, a fortiori chez les patients les plus graves et à fonction rénale conservée.

De nombreuses études ont montré que les concentrations cibles de bêta-lactamines étaient difficiles à atteindre pour les patients de soins critiques aux posologies usuelles. Dans l'étude d'Aubert *et al.*, 37 % des patients avaient un sous-dosage en ceftazidime pour une posologie allant de 1 à 6 g par jour, ajustée à la fonction rénale (1). Dans une étude sur 80 patients de soins critiques en phase précoce de sepsis sévère et de choc septique, Taccone *et al.* ont observé que les objectifs PK-PD étaient atteints chez seulement 28 %, 16 % et 44 % des patients traités par ceftazidime, céfèpime et pipéracilline, respectivement (2). Des résultats comparables ont été observés pour le méropénème et la pipéracilline (3). Ces études confirment que chez le patient de soins critiques à fonction rénale conservée, l'augmentation de la clairance et du Vd est responsable de concentrations plasmatiques faibles.

Dans ce contexte, certaines études de modélisation PK ont proposé à partir de simulations des posologies supérieures aux concentrations habituelles. Dans l'étude de Roos *et al.*, des posologies de céfèpime supérieures à 4g sont nécessaires pour atteindre les objectifs PK-PD pour les bactéries les moins sensibles comme *P. aeruginosa* (4). De même, chez le patient de soins critiques avec une Cl_{créatinine} augmentée, des posologies de 12 g de ceftazidime et de 24 g de pipéracilline ont été proposées (5, 6). Des études supplémentaires paraissent néanmoins essentielles pour définir les posologies initiales dans cette population, prenant en compte les facteurs de variabilité précédemment décrits.

L'hypoperfusion tissulaire due aux états de choc ou liée aux traitements (solutés de remplissage ou/et vasoconstricteurs) est susceptible de modifier la cinétique tissulaire des antibiotiques, provoquant un allongement du temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre entre les compartiments plasmatique et tissulaires. Enfin, l'existence de transporteurs d'efflux constituant une barrière entre l'organe cible et le sang et une possible dégradation tissulaire des antibiotiques a également été évoquée comme diminuant la concentration des antibiotiques au niveau de certains tissus (7-9).

Références :

1. Aubert G, Carricajo A, Coudrot M, Guyomarc'h S, Auboyer C, Zeni F. Prospective determination of serum ceftazidime concentrations in intensive care units. Ther Drug Monit. 2010 Aug;32(4):517-9.
2. Seyler L, Cotton F, Taccone FS, De Backer D, Macours P, Vincent JL, Jacobs F. Recommended β-lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. Crit Care. 2011;15(3):R137
3. Petersson J, Giske CG, Eliasson E. Standard dosing of piperacillin and meropenem fail to achieve adequate plasma concentrations in ICU patients. Acta Anaesthesiol Scand. 2016 Nov;60(10):1425-1436.
4. Roos JF, Bulitta J, Lipman J, Kirkpatrick CM. Pharmacokinetic-pharmacodynamic rationale for cefepime dosing regimens in intensive care units. J Antimicrob Chemother. 2006 Nov;58(5):987-93
5. Georges B, Conil JM, Ruiz S, Seguin T, Cougot P, Fourcade O, Houin G, Saivin S. Ceftazidime dosage regimen in intensive care unit patients: from a population pharmacokinetic approach to clinical practice via Monte Carlo simulations. Br J Clin Pharmacol. 2012 Apr ;73(4) :588-96.

6. Dhaese SAM, Roberts JA, Carlier M, Verstraete AG, Stove V, De Waele JJ. Population pharmacokinetics of continuous infusion of piperacillin in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Apr;51(4).
7. Abdul-Aziz MH, McDonald C, McWhinney B, Ungerer JP, Lipman J, and Roberts JA. Low flucloxacillin concentrations in a patient with central nervous system infection: the need for plasma and cerebrospinal fluid drug monitoring in the ICU. *Ann Pharmacother*. 2014 Oct;48(10):1380-4.
8. Dahyot-Fizelier C, Lefevre S, Laksiri L, Marchand S, Sawchuk RJ, Couet W, and Mimoz O. Kinetics of imipenem distribution into the peritoneal fluid of patients with severe peritonitis studied by microdialysis. *Clin Pharmacokinet*. 2010 May;49(5):323-34.
9. Varghese JM, Jarrett P, Wallis SC, Boots RJ, Kirkpatrick CM, Lipman J, and Roberts JA. Are interstitial fluid concentrations of meropenem equivalent to plasma concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy? *J Antimicrob Chemother*. 2015 Feb;70(2):528-33.

CHAMP 2 - RELATION PK/PD DES BÉTA-LACTAMINES

Question 1. Quels sont les objectifs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK-PD) des bêta-lactamines au cours de la prise en charge des infections chez le patient de soins critiques ?

R2.1. Les experts suggèrent de considérer le paramètre pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD) de l'intervalle de temps pendant lequel la concentration plasmatique libre de bêta-lactamines est supérieure à un multiple de la CMI de la bactérie incriminée ($\%fT > k \times CMI$) comme cible thérapeutique des bêta-lactamines.

Dans la grande majorité des modèles animaux étudiés, le paramètre PK-PD des bêta-lactamines le mieux corrélé à la bactéricidie *in vivo* est le temps au cours duquel la concentration plasmatique reste supérieure à la CMI ou à un multiple de la CMI, exprimé en pourcentage de l'intervalle du temps entre deux administrations ($\%T > k \times CMI$) (1,2). Seule la fraction libre de l'antibiotique, c'est-à-dire non liée aux protéines plasmatiques, diffuse et éventuellement exerce son action antimicrobienne. Le paramètre PK-PD est donc exprimé en pourcentage de temps pendant lequel la concentration plasmatique de la forme libre («*f*» pour « free ») de bêta-lactamines est supérieure à un multiple de la CMI ($\%fT > k \times CMI$ au lieu de $\%T > k \times CMI$).

La CMI de la bactérie identifiée comme cause de l'infection déterminée au laboratoire de microbiologie est le paramètre pharmacodynamique de référence pour estimer la relation PK-PD d'un antibiotique. Lorsqu'elle n'est pas déterminée spécifiquement pour la souche isolée, l'utilisation d'une CMI critique épidémiologique permet de couvrir l'ensemble des CMI des souches de phénotype sauvage. Il s'agit en Europe de l'ECOFF (« *EUCAST epidemiological Cut-OFF* ») correspondant à la CMI la plus élevée des souches sans mécanisme de résistance phénotypiquement exprimé. L'ECOFF est donc à distinguer des *breakpoints* cliniques définissant le caractère « sensible », « intermédiaire » ou « résistant » d'une souche, qui tiennent compte de l'ECOFF mais aussi des paramètres PK atteignables chez les patients et des objectifs pharmacodynamiques. La considération de l'ECOFF comme valeur de CMI est donc plus appropriée que l'utilisation des *breakpoints* cliniques pour la définition de l'objectif PK-PD des bêta-lactamines. Enfin, cette valeur « théorique » de CMI retenue en l'absence de la CMI réelle de la souche incriminée, peut être modulée par les données de l'écologie locale spécifique à chaque centre.

Références :

1. Gerber AU, Craig WA, Brugger HP, Feller C, Vastola AP, Brandel J. Impact of dosing intervals on activity of gentamicin and ticarcillin against *Pseudomonas aeruginosa* in granulocytopenic mice. *J Infect Dis.* 1983 May;147(5):910-7.
2. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis.* 1998 Jan;26(1):1-10.

R2.2. Les experts suggèrent de cibler une concentration plasmatique libre de bêta-lactamines entre 4 et 8 fois la CMI de la bactérie incriminée pendant 100 % de

L'intervalle de dose ($\%fT \geq 4$ à $8 \times CMI$ à 100 %) pour optimiser les chances de guérison clinique dans les infections graves.

Les données *in vitro* obtenues à partir des courbes de bactéricidie ont mis en évidence pour différentes bêta-lactamines (ceftazidime, céfèpime, méropénème) : 1) un effet bactéricide minimal pour une concentration comprise entre 1 et 2 fois la CMI (concentration minimale bactéricide, CMB, proche de la CMI) ; 2) un effet bactéricide maximal pour une concentration comprise entre 4 et 8 fois la CMI (1-4).

In vivo dans les modèles animaux, un effet bactéricide des bêta-lactamines associé à la survie des animaux est globalement constaté pour une valeur minimale de $\%fT > CMI$ de 50 % pour les pénicillines, 60-70 % pour les céphalosporines et 40 % pour les carbapénèmes (5,6). Toutefois, les données cliniques portant sur les patients de soins critiques ont montré une évolution clinique favorable pour des cibles PK-PD plus élevées. Dans une étude multicentrique portant sur une large cohorte de patients de soins critiques, un $\%fT > CMI$ de 100 % était associé à une plus grande probabilité de guérison clinique qu'un $\%fT > CMI$ de 50 % (OR 1,56 - 95%CI 1,15-2,13 vs. 1,02 - 95%CI 1,01–1,04) (7). Plusieurs études prospectives ont retrouvé la valeur de 100% $fT > CMI$ comme facteur associé à une évolution clinico-bactériologique favorable chez les patients de soins critiques traités par céfèpime ou ceftazidime (8,9).

Toutefois, au niveau microbiologique, les données issues de modèles animaux ou de modèles *in vitro* d'infection ont permis d'identifier qu'un rapport de concentrations entre la concentration résiduelle avant ré-injection et la CMI (C_{min}/CMI) supérieur à 3,8 (pour le céfèpime et la ceftazidime vis-à-vis de différentes souches de *K. pneumoniae* et de *P. aeruginosa*) et à 6,2 (pour le méropénème vis-à-vis de souches de *P. aeruginosa*) prévenait la sélection de sous-populations résistantes (10,11). Une analyse par régression de type CART a mis en évidence qu'un ratio de C_{min}/CMI supérieur à 7,6 était associé à une éradication bactérienne chez 100 % des patients ayant une infection des voies aériennes supérieures à entérobactéries, dont des souches BLSE, traitée par céfèpime (12). A l'inverse, 33 % des souches étaient éradiquées en cas de $C_{min}/CMI \leq 7,6$. De plus, plusieurs auteurs ont rapporté que le pourcentage de guérison clinique chez les patients de soins critiques était conditionné à des concentrations circulantes en bêta-lactamines correspondant à 4-6 fois la CMI (13,14).

Ainsi, si la cible PK-PD de $\%fT \geq CMI$ à 100 % apparaît comme un minimum pour obtenir une efficacité clinique, il semble raisonnable de proposer une cible PK-PD de C_{min} au moins supérieure à 4 fois la CMI (i.e. 100% $fT \geq 4 \times CMI$) pour obtenir une efficacité clinique optimale tout en prévenant l'émergence de résistances bactériennes. Cette marge de sécurité par rapport à une cible fixée à une fois la CMI se justifie également par : 1) l'imprécision dans la détermination de la CMI (15) ; 2) l'imprécision dans la mesure des concentrations plasmatiques de bêta-lactamines pouvant atteindre $\pm 15\%$; 3) la variabilité de la diffusion des bêta-lactamines vers le tissu cible, particulièrement dans des infections telles que les endocardites, médiastinites, infections neuro-méningées ou infections sur matériel prothétique ; et 4) pour avoir une vitesse de bactéricidie maximale (16).

Références :

1. Turnidge JD. The pharmacodynamics of beta-lactams. Clin Infect Dis. 1998 Jul;27(1):10-22.
2. Craig WA, Ebert SC. Killing and regrowth of bacteria *in vitro*: a review. Scand J Infect Dis

Suppl. 1990;74:63-70.

3. Manduru M, Mihm LB, White RL, Friedrich LV, Flume PA, Bosso JA. In vitro pharmacodynamics of ceftazidime against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997 Sep;41(9):2053-6.
4. Mouton JW, den Hollander JG. Killing of *Pseudomonas aeruginosa* during continuous and intermittent infusion of ceftazidime in an in vitro pharmacokinetic model. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994 May;38(5):931-6.
5. Sinnollareddy MG, Roberts MS, Lipman J, Roberts JA. beta-lactam pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients and strategies for dose optimization: a structured review. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2012 Jun;39(6):489-96.
6. Craig WA. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1995 May-Jun;22(1-2):89-96.
7. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis*. 2014 Apr;58(8):1072-83.
8. Muller AE, Punt N, Mouton JW. Optimal exposures of ceftazidime predict the probability of microbiological and clinical outcome in the treatment of nosocomial pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Apr;68(4):900-6.
9. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUIC) and time above the minimum inhibitory concentration ($T \geq MIC$) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Apr;31(4):345-51.
10. Tam VH, Schilling AN, Poole K, Nikolaou M. Mathematical modelling response of *Pseudomonas aeruginosa* to meropenem. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Dec;60(6):1302-9.
11. Tam VH, Schilling AN, Neshat S, Poole K, Melnick DA, Coyle EA. Optimization of meropenem minimum concentration/MIC ratio to suppress in vitro resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Dec;49(12):4920-7.
12. Lee SY, Kuti JL, Nicolau DP. Cefepime pharmacodynamics in patients with extended spectrum beta-lactamase (ESBL) and non-ESBL infections. *J Infect*. 2007 May;54(5):463-8.
13. Li C, Du X, Kuti JL, Nicolau DP. Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 May;51(5):1725-30.
14. Mohr JF, Wanger A, Rex JH. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling can help guide targeted antimicrobial therapy for nosocomial gram-negative infections in critically ill patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004 Feb;48(2):125-30.
15. Mouton JW, Muller AE, Canton R, Giske CG, Kahlmeter G, Turnidge J. MIC-based dose adjustment: facts and fables. *J Antimicrob Chemother*. 2017. [Epub ahead of print] doi: 10.1093/jac/dkx427.
16. Mouton JW, Punt N, Vinks AA. Concentration-effect relationship of ceftazidime explains why the time above the MIC is 40 percent for a static effect in vivo. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:3449-51.

R2.3. Pour les molécules pour lesquelles on ne dispose pas de seuil toxique validé, les expert suggèrent qu'il est inutile, voire dangereux, de dépasser une concentration plasmatique de bêta-lactamines supérieure à 8 fois la CMI de la bactérie incriminée.

Une forte corrélation entre la survenue de crises convulsives et la dose de bêta-lactamines directement administrée dans les ventricules cérébraux a été rapportée dans des modèles animaux (1). De plus, la neurotoxicité des bêta-lactamines a été confirmée dans de nombreuses séries de cas de patients présentant des troubles neurologiques à type de syndrome confusionnel, d'encéphalopathie, de myoclonies, de convulsions et d'état de mal

épileptique, avec parfois une issue fatale (2,3). Le principal facteur de risque mis en évidence est l'insuffisance rénale, à l'origine d'une accumulation rapide et importante de bêta-lactamines en l'absence d'ajustement posologique. Certaines molécules telles que le céfèpime ou la céfazoline ont un seuil de neurotoxicité plus bas que les autres bêta-lactamines (*Tableau 1*) (2-4). Une revue de littérature incluant 37 études représentant 135 patients a ainsi mis en évidence que la neurotoxicité du céfèpime survenait lors de surdosage dans 48 % des cas, mais aussi lors de dosages en zone thérapeutique dans 26 % des cas (5).

bêta-lactamine	Puissance relative (référence: pénicilline G=100)
Céfazoline	294
Céfèpime	160
Pénicilline G	100
Imipénème	71
Aztreonam	42
Ampiciliné	21
Ceftazidime	17
Méropéném	16
Ceftriaxone	12
Pipéracilline	11
Cefotaxime	8,8
Cefoxitine	1,8

Tableau 1. Propriétés pro-convulsivantes des différentes bétalactamines comparées à la pénicilline G, d'après (1,5).

Quelques études se sont intéressées à la relation concentration-neurotoxicité des bêta-lactamines en soins critiques. Ainsi, une concentration plasmatique résiduelle de céfèpime supérieure à 22 mg/L ou une concentration à l'équilibre supérieure à 35mg/L dans le cadre de perfusion continue seraient associées à une neurotoxicité dans 50% des cas. A titre de comparaison, le même risque a été rapporté pour des concentrations résiduelles en cas d'administration discontinue supérieures à 64 mg/L pour le méropénème, 125 mg/L pour la flucloxacilline, et 360 mg/L pour la pipéracilline (utilisée sans tazobactam) (6-8). Associée au tazobactam, une concentration plasmatique à l'équilibre de pipéracilline supérieure à 157 mg/L en cas de perfusion continue est prédictive de troubles neurologiques en soins critiques avec une spécificité de 97 % et une sensibilité de 52 % (9). Enfin, un rapport fC_{min}/CMI supérieur à 8 a été rapporté comme associé à une détérioration significative du statut neurologique chez environ la moitié des patients traités par pipéracilline/tazobactam et chez environ deux-tiers des patients traités par méropénème (10). Par conséquent, la balance bénéfice-risque diminue très probablement lorsque fC_{min} devient supérieure à $8 \times CMI$.

Références :

1. De Sarro A, Ammendola D, Zappala M, Grasso S, De Sarro GB. Relationship between structure and convulsant properties of some beta-lactam antibiotics following

- intracerebroventricular microinjection in rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995 Jan;39(1):232-7.
- 2. Fugate JE, Kalimullah EA, Hocker SE, Clark SL, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Cefepime neurotoxicity in the intensive care unit: a cause of severe, underappreciated encephalopathy. *Crit Care.* 2013 Nov 7;17(6):R264.
 - 3. Deshayes S, Coquerel A, Verdon R. Neurological Adverse Effects Attributable to beta-Lactam Antibiotics: A Literature Review. *Drug Saf.* 2017 Dec;40(12):1171-98.
 - 4. Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T, Yamazaki S, Hatano K, Ikeda F, et al. Evidence for the involvement of GABA(A) receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins. *Neuropharmacology.* 2003 Sep;45(3):304-14.
 - 5. Payne LE, Gagnon DJ, Riker RR, Seder DB, Glisic EK, Morris JG, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review. *Crit Care.* 2017 Nov 14;21(1):276.
 - 6. Lamoth F, Buclin T, Pascual A, Vora S, Bolay S, Decosterd LA, et al. High cefepime plasma concentrations and neurological toxicity in febrile neutropenic patients with mild impairment of renal function. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Oct;54(10):4360-7.
 - 7. Huwyler T, Lenggenhager L, Abbas M, Ing Lorenzini K, Hughes S, Huttner B, et al. Cefepime plasma concentrations and clinical toxicity: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2017 Jul;23(7):454-9.
 - 8. Imani S, Buscher H, Marriott D, Gentili S, Sandaradura I. Too much of a good thing: a retrospective study of beta-lactam concentration-toxicity relationships. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Oct 1;72(10):2891-7.
 - 9. Quinton MC, Bodeau S, Kontar L, Zerbib Y, Maizel J, Slama M, et al. Neurotoxic Concentration of Piperacillin during Continuous Infusion in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Sep;61(9).
 - 10. Beumier M, Casu GS, Hites M, Wolff F, Cotton F, Vincent JL, et al. Elevated beta-lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients. *Minerva Anestesiol.* 2015 May;81(5):497-506.

CHAMP 3. MODALITES D'ADMINISTRATION DES BETA-LACTAMINES

Question 1. Quelle est la place de l'administration prolongée ou continue des bêta-lactamines pour le traitement des patients de soins critiques ?

R3.1. Les experts suggèrent d'administrer les bêta-lactamines en perfusion prolongée ou continue en cas de CMI élevée de la bactérie responsable de l'infection pour augmenter les chances d'atteindre l'objectif PK-PD.

Parmi tous les articles publiés entre 2000 et 2018 ayant pour critère de jugement principal le temps passé au-dessus de la CMI ($\%T \geq CMI$), cinq études ont été menées selon une méthodologie suffisamment robuste pour évaluer la pertinence de la perfusion continue par rapport à une administration discontinue dans le cadre d'infections dues à des bactéries de CMI élevées.

Pour quatre d'entre elles (1-4), la méthodologie a été similaire et subdivisée de façon systématique en trois étapes :

- 1) La première a consisté à créer et valider un modèle de PK de population (PK POP) à partir des concentrations plasmatiques/sériques mesurées chez des volontaires (sains ou patients) selon les schémas d'administration usuels.
- 2) A partir du modèle de PK POP, c'est-à-dire des paramètres PK moyens associés à leur variabilité intra- et inter-individuelles, 10000 profils cinétiques ont été simulés (simulations de Monte Carlo) selon différents schémas d'administration (perfusion continue + dose de charge vs perfusion discontinue) et différentes posologies.
- 3) Les auteurs ont ensuite calculé le pourcentage de profils simulés atteignant un certain pourcentage de temps au-dessus de la CMI (par exemple $50\%T > CMI$), nommé « *Probability of Target Attainment* » ou « PTA », et ce pour une gamme étendue de valeurs de CMI (par exemple de 0,01 à 40 mg/L). La CMI « limite » à partir de laquelle le schéma d'administration testé (i.e. dose 1 vs dose 2 ; fréquence d'administration 1 vs fréquence d'administration 2 ; ou ici administration continue/prolongée vs discontinue) n'est plus jugé « pharmacologiquement » efficace, est définie comme la CMI pour laquelle le PTA est inférieur à 90 % ou 95 % (PTA_{90%}, PTA_{95%}) pour un objectif de $\%T \geq CMI$ donné (Figure 1).

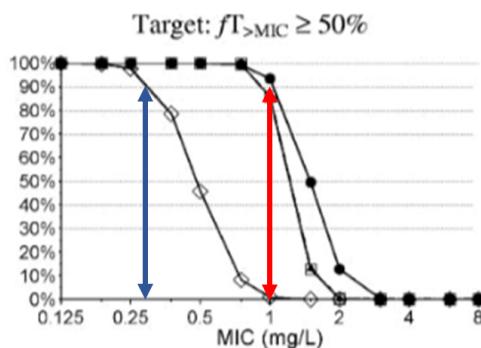


Figure 1. Pourcentage de profils simulés (en ordonnée) avec des concentrations libres supérieures à la CMI (en abscisse) pendant plus de 50% de l'intervalle de temps entre deux administrations ($50\%fT > CMI$), selon différents schémas d'administration. Le schéma correspondant à la courbe la plus à droite de la figure (cercles noir) permet de traiter des patients avec des $CMI \leq 1 \text{ mg/L}$ (flèche rouge), tandis que celui le plus à gauche (losanges blanc) permet de traiter des patients avec des $CMI < 0,375 \text{ mg/L}$.

Dans l'étude de Krueger et al. (1), l'administration continue de méropénème permettait d'atteindre l'objectif de $40\%fT \geq CMI$ pour des bactéries ayant des $CMI \leq 4 \text{ mg/L}$ (à la dose de 3g/j) et $\leq 2 \text{ mg/L}$ (à la dose de 1,5g/j), tandis que l'administration discontinue ne permettait d'atteindre l'objectif que pour des bactéries ayant des $CMI \leq 0,5 \text{ mg/L}$ (3g/j) et $\leq 0,25 \text{ mg/L}$ (1,5g/j). Des résultats similaires ont été retrouvés pour l'imipénème, pour lequel l'administration continue de 2g/j permettait d'atteindre l'objectif de $40\%fT \geq CMI$ pour des bactéries ayant des $CMI < 4 \text{ mg/L}$, tandis que l'administration discontinue de 1g x3/j n'atteignait l'objectif que pour des bactéries de CMI plus basses ($< 2 \text{ mg/L}$) (3). Dans l'étude de Landersdorfer et al. (2), l'administration continue ou prolongée sur 4 h de 6 g/j de flucloxacilline permettait d'obtenir $50\%fT \geq CMI$ pour des bactéries ayant des $CMI < 1 \text{ mg/L}$ tandis que l'administration de la même dose en perfusions de 30 min ne permettait d'atteindre l'objectif que pour des $CMI < 0,375 \text{ mg/L}$. Dans l'étude de De Jongh *et al.* (4), le PTA_{95%} pour un objectif de $40\%fT \geq CMI$ était atteint pour des bactéries ayant des $CMI \leq 16 \text{ mg/L}$ (*breakpoint* de *P. aeruginosa*) avec une perfusion continue de 4g/j de témocilline, alors qu'il n'était atteint que pour des bactéries ayant des $CMI \leq 8 \text{ mg/L}$ avec des perfusions de 2 g x2/j sur 30 minutes. Enfin, dans une étude randomisée ayant comparé administration continue vs. discontinue de pipéracilline/tazobactam, la totalité des patients ayant bénéficié de dosages présentaient une concentration libre en pipéracilline intégralement située au-dessus de la CMI la plus élevée rencontrée (i.e. $100\%T \geq CMI$) avec une perfusion continue de 13,5g/24h, tandis que la perfusion discontinue de 3,375g/6h ne permettait d'obtenir une concentration $\geq CMI$ que pendant 50% du temps (5).

Bien qu'il n'y ait pas de consensus pour définir une CMI « élevée » d'une CMI « non élevée », il paraît raisonnable de considérer comme « élevée » une valeur de CMI supérieure à la $CMI_{50\%}$ pour l'espèce (i.e. une valeur de CMI supérieure à la médiane des valeurs de CMI des bactéries considérées comme sensibles pour la bêta-lactamine considérée). On obtient ainsi, par exemple, une $CMI > 0,125 \text{ mg/L}$ au céfotaxime et $> 2 \text{ mg/L}$ à la pipéracilline/tazobactam pour *E. coli* et une $CMI > 2 \text{ mg/L}$ à la ceftazidime et $> 4 \text{ mg/L}$ à la pipéracilline/tazobactam pour *P. aeruginosa*.

Références :

1. Krueger WA, Bulitta J, Kinzig-Schippers M, Landersdorfer C, Holzgrabe U, Naber KG, et al. Evaluation by monte carlo simulation of the pharmacokinetics of two doses of meropenem administered intermittently or as a continuous infusion in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 May;49(5):1881–9.
2. Landersdorfer CB, Kirkpatrick CMJ, Kinzig-Schippers M, Bulitta JB, Holzgrabe U, Drusano GL, et al. Population pharmacokinetics at two dose levels and pharmacodynamic profiling of flucloxacillin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Sep;51(9):3290–7.
3. Sakka SG, Glauner AK, Bulitta JB, Kinzig-Schippers M, Pfister W, Drusano GL, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous versus short-term

- infusion of imipenem-cilastatin in critically ill patients in a randomized, controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Sep;51(9):3304–10.
4. De Jongh R, Hens R, Basma V, Mouton JW, Tulkens PM, Carryn S. Continuous versus intermittent infusion of temocillin, a directed spectrum penicillin for intensive care patients with nosocomial pneumonia: stability, compatibility, population pharmacokinetic studies and breakpoint selection. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Feb;61(2):382–8.
 5. Li C, Kuti JL, Nightingale CH, Mansfield DL, Dana A, Nicolau DP. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam in patients with complicated intra-abdominal infection. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Aug;56(2):388–95.

R3.2. Les experts suggèrent d'administrer les bêta-lactamines en perfusion prolongée ou continue chez les patients en état de choc et/ou dont le score de gravité est élevé afin d'améliorer le taux de guérison clinique.

La méta-analyse la plus récente incluant 13 études contrôlées randomisées et évaluant l'impact d'une administration continue ou discontinue des bêta-lactamines chez des patients de soins critiques a montré une amélioration de la guérison clinique des patients septiques (RR 1,194 ; 95%CI 1,015–1,405) et des patients à haut risque de mortalité (APACHE II score ≥ 20 ou SAPS II score ≥ 52) (RR 1,162 ; 95%CI 1,042–1,296) chez les patients traités par perfusion continue (1), sans qu'une différence n'ait pu être mis en évidence sur la mortalité (patients septiques : RR 0,85; 95%CI 0,644–1,123 ; patients à haut risque de mortalité : RR 0,807; 95%CI 0,604–1,077). Des résultats similaires ont été retrouvés dans la méta-analyse de Lal *et al.* relative à l'utilisation des bêta-lactamines dans le traitement des pneumopathies nosocomiales à bactérie à Gram négatif (2). Si aucune différence de mortalité n'a été constatée chez les patients traités avec une perfusion continue par rapport à ceux traités avec des perfusions discontinues, un taux de guérison clinique significativement plus élevé a été observé chez les patients avec un score APACHE II > 15 (OR 3,45; 95%CI 1,08–11,01). De même, la comparaison de l'administration continue vs. discontinue en fonction du score APACHE II dans la méta-analyse de Roberts *et al.* a montré une amélioration significative du taux de guérison clinique chez les patients traité par perfusion continue ayant un score APACHE II ≥ 22 (RR 1,40; 95%CI 1,05–1,87) (3). S'il n'existe pas de différence significative entre les deux modalités d'administration pour la mortalité en unité de soins critiques (RR 0,79; 95%CI 0,53–1,17), il existait en revanche une forte tendance à la réduction de la mortalité hospitalière à 30 jours en cas d'administration continue (RR 0,74; 95%CI 0,53–1,01 ; p=0,06).

Dans l'étude prospective randomisée monocentrique conduite en ouvert par Fan *et al.* chez des patients de soins critiques ayant une infection traitée par pipéracilline/tazobactam la mortalité globale à J14 était identique entre le groupe « administration prolongée (4h) » et le groupe « administration discontinue (30 min) » (11,5% vs 15,7%, p=0,29). En revanche, il existait une mortalité plus basse chez les patients traités par perfusion continue ayant un score APACHE II $\geq 29,5$ et pour lesquels les pathogènes en cause étaient identifiés (12,9% vs 40.5%, p=0,01) (4). L'étude de cohorte rétrospective menée par Winstead *et al.* relative à l'utilisation de l'association pipéracilline/tazobactam pour le traitement des infections à bactéries à Gram négatif retrouve également une diminution significative de la mortalité hospitalière et du taux de readmission à 30 jours chez les patients de soins critiques avec un score APACHE II ≥ 17 traités par perfusion continue (OR ajusté 11,91; 95%CI 3,56–39,79)

(5). L'analyse *post-hoc* réalisée par Abdul-Aziz *et al.* sur la cohorte DALI confirme un taux de guérison clinique (administration prolongée 73 % vs. discontinue 35 % ; p=0,035) et une survie à 30 jours (73% vs 25% ; p=0,025) plus élevés chez les patients traités par perfusion continue de pipéracilline/tazobactam ou de méropénème ayant un score SOFA ≥ 9 (6). Dans une étude prospective randomisée comparant l'administration continue vs. discontinue de méropénème, pipéracilline/tazobactam et ticarcilline/acide clavulanique chez des patients avec un sepsis sévère, l'administration continue était associée à une amélioration du taux de guérison clinique (70 % vs 43 % ; p=0,037), mais pas de la mortalité à 90 jours (90 % vs 80 % ; p=0,47) (7). Enfin, dans l'étude de Lodise *et al.* comparant l'administration prolongée sur 4h vs. discontinue de pipéracilline/tazobactam chez les patients de soins critiques ayant une infection à *P. aeruginosa*, une diminution significative de mortalité était rapportée avec l'administration prolongée dans le sous-groupe de patients les plus sévères avec un score APACHE II ≥ 17 (12,2% vs 31,6% ; p=0,04) (8).

L'ensemble de ces résultats démontrent, au minimum, une amélioration du taux de guérison clinique avec l'administration continue des bêta-lactamines chez les patients les plus graves. Toutefois, la disparité dans la littérature des scores de gravité utilisés et des valeurs seuil définissant la gravité, rend impossible à ce jour la préconisation d'une valeur numérique unique au delà de laquelle appliquer cette recommandation.

Références :

1. Lee YR, Miller PD, Alzghari SK, Blanco DD, Hager JD, Kuntz KS. Continuous Infusion Versus Intermittent Bolus of Beta-Lactams in Critically Ill Patients with Respiratory Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2018 Apr;43(2):155-170.
2. Lal A, Jaoude P, El-Solh AA. Prolonged versus Intermittent Infusion of β -Lactams for the Treatment of Nosocomial Pneumonia: A Meta-Analysis. Infect Chemother. 2016 Jun;48(2):81-90.
3. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, 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 Sep 15;194(6):681-91.
4. Fan SY, Shum HP, Cheng WY, Chan YH, Leung SM, Yan WW. Clinical Outcomes of Extended Versus Intermittent Infusion of Piperacillin/Tazobactam in Critically Ill Patients: A Prospective Clinical Trial. Pharmacotherapy. 2017 Jan;37(1):109-119.
5. Winstead EM, Ratliff PD, Hickson RP, Mueller JE, Judd WR. Evaluation of an alternative extended-infusion piperacillin-tazobactam dosing strategy for the treatment of gram-negative infections. Int J Clin Pharm. 2016 Oct;38(5):1087-93.
6. Abdul-Aziz MH, Lipman J, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Dulhunty J, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Roberts JA; 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 Jan;71(1):196-207.
7. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, Shirwadkar C, Eastwood GM, Myburgh J, Paterson DL, Lipman J. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. Clin Infect Dis. 2013 Jan;56(2):236-44.
8. Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. Clin

R3.3. Les experts suggèrent d'administrer les bêta-lactamines en perfusion prolongée ou continue chez les patients de soins critiques avec une infection respiratoire basse afin d'améliorer le taux de guérison clinique.

Deux méta-analyses retrouvent une amélioration significative du taux de guérison clinique chez les patients souffrant d'infections respiratoires basses traités par bêta-lactamines administrées de façon continue par rapport à des administrations discontinues [RR 1,177; 95%CI 1,065–1,300 - patients souffrant d'infections respiratoires basses (1) ; et OR 2,45; 95%CI 1,12-5,37 - pneumopathies nosocomiales (2)]. En revanche, aucune différence significative n'était retrouvée pour la mortalité.

L'étude prospective bi-centrique randomisée BLISS menée par Abdul-Aziz *et al.* chez des patients en sepsis sévère retrouve une amélioration du taux de guérison clinique des patients atteints de pneumonie (59% vs 33%, p=0,022) et du nombre de jours sans ventilation mécanique à J28 (22 [0-24] vs 14 [0-24], p=0,043) (3). Concernant la mortalité, l'étude prospective randomisée monocentrique conduite en ouvert par Fan *et al.* a montré une diminution significative de la mortalité à J14 dans le sous-groupe de patients avec une pneumonie et traités par pipéracilline/tazobactam en administration prolongée sur 4 heures en comparaison à ceux traités par administration discontinue en bolus de 30 minutes (8.9% vs 18.7% ; p=0.02) (4). Enfin, l'analyse *post-hoc* réalisée par Abdul-Aziz *et al.* sur la cohorte DALI retrouve un taux de survie à 30 jours plus important dans le sous-groupe de patients ayant des infections respiratoires basses traités par perfusion prolongée de bêta-lactamines par rapport au groupe de patients recevant une administration discontinue (86% vs 57% ; p=0,012) (5).

Références :

1. Lee YR, Miller PD, Alzghari SK, Blanco DD, Hager JD, Kuntz KS. Continuous Infusion Versus Intermittent Bolus of Beta-Lactams in Critically Ill Patients with Respiratory Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2018 Apr;43(2):155-170.
2. Lal A, Jaoude P, El-Solh AA. Prolonged versus Intermittent Infusion of β -Lactams for the Treatment of Nosocomial Pneumonia: A Meta-Analysis. Infect Chemother. 2016 Jun;48(2):81-90.
3. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, Rai V, Wong KK, Hasan MS, Abd Rahman AN, Jamal JA, Wallis SC, Lipman J, Staatz CE, Roberts JA. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. Intensive Care Med. 2016 Oct;42(10):1535-1545.
4. Fan SY, Shum HP, Cheng WY, Chan YH, Leung SM, Yan WW. Clinical Outcomes of Extended Versus Intermittent Infusion of Piperacillin/Tazobactam in Critically Ill Patients: A Prospective Clinical Trial. Pharmacotherapy. 2017 Jan;37(1):109-119.
5. Abdul-Aziz MH, Lipman J, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Dulhunty J, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Roberts JA; 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 Jan;71(1):196-207.

R3.4. Les experts suggèrent d'administrer les bêta-lactamines en perfusion prolongée ou continue chez les patients de soins critiques ayant une infection à bactéries à Gram négatif non-fermentant pour améliorer le taux de guérison clinique.

Dans la méta-analyse de Roberts *et al.* effectuée à partir des données individuelles de 632 patients de soins critiques en sepsis sévère issus de 3 études contrôlés randomisés (BLING I, BLING II et BLISS), les bactéries à Gram négatif représentaient plus de 2/3 des bactéries identifiées (1). Les entérobactéries *E. coli* et *K. pneumoniae*, et les bactéries à Gram négatif non-fermentant (*A. baumannii* et *P. aeruginosa*) constituaient plus de 80 % des espèces de bactéries à Gram négatif identifiées. Dans cette méta-analyse, il existait une association très nette entre les infections causées par des bactéries à Gram négatif non-fermentant et la mortalité hospitalière à 30 jours (OR 2,72; 95%CI 1,32-5,62). Une association négative entre la présence de bactéries à Gram négatif et (i) la guérison clinique ($p=0,036$) et (ii) la survie à 30 jours ($p=0,039$) a également été retrouvée dans l'étude DALI (2). A l'issue de leur méta-analyse, Roberts *et al.* rapportent un bénéfice plus important de l'administration continue des bêta-lactamines pour le traitement des infections à bactéries à Gram négatif non-fermentant. L'intérêt PK/PD d'une administration continue des bêta-lactamines est par ailleurs retrouvé dans les méta-analyses conduites par Lee *et al.* (3) et Lal *et al.* (4) relatives à l'utilisation des bêta-lactamines dans les infections respiratoires, où les bactéries à Gram négatif étaient très largement majoritaires. De plus, les 4 études rétrospectives incluses dans la méta-analyse par Lal *et al.* (4) ou reprises dans un paragraphe de revue systématique à l'issue de la méta-analyse portant uniquement sur les essais randomisés par Lee *et al.* (3) montrent également une différence significative du taux de guérison clinique d'autant plus importante que la CMI des bactéries à Gram négatif était élevée (5-8).

Concernant plus spécifiquement *P. aeruginosa*, les études menées par Fan *et al.*, Abdul-Aziz *et al.* et Lodise *et al.* suggèrent un bénéfice en faveur d'une administration prolongée ou continue des bêta-lactamines anti-pyocyanique chez les patients de soins critiques. En effet, la mortalité à J14 rapportée par Fan *et al.* pour le sous-groupe des patients infectés par *P. aeruginosa* était de 10 % pour les patients traités par pipéracilline/tazobactam en perfusion prolongée sur 4 h contre 26 % ($p=0,17$) pour les patients traités par bolus de 30 minutes (9). Abdul-Aziz *et al.* retrouvaient quant à eux dans l'étude BLISS un taux de guérison clinique plus important à la limite de la significativité chez les patients infectés par *P. aeruginosa* traités en continue par bêta-lactamines (52 % contre 25 % pour les patients traités par bolus de 30 minutes ($p=0,052$)) (10). Enfin, la même tendance était retrouvée dans l'étude de Lodise *et al.* avec une mortalité de 8,8 % chez les patients traités de façon prolongée vs 15,2% chez les patients traités par bolus discontinu ($p=0,17$), différence devenant significative chez les patients les plus sévères ayant un APACHE II ≥ 17 (12,2 % vs 31,6 % ; $p=0,04$) (11).

Références :

1. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, 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 Sep 15;194(6):681-91.
2. Abdul-Aziz MH, Lipman J, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Dulhunty J,

- Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Roberts JA; 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 Jan;71(1):196-207.
3. Lee YR, Miller PD, Alzghari SK, Blanco DD, Hager JD, Kuntz KS. Continuous Infusion Versus Intermittent Bolus of Beta-Lactams in Critically Ill Patients with Respiratory Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2018 Apr;43(2):155-170.
 4. Lal A, Jaoude P, El-Sohi AA. Prolonged versus Intermittent Infusion of β -Lactams for the Treatment of Nosocomial Pneumonia: A Meta-Analysis. *Infect Chemother.* 2016 Jun;48(2):81-90.
 5. Lorente L, Lorenzo L, Martín MM, Jiménez A, Mora ML. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *Ann Pharmacother.* 2006 Feb;40(2):219-23.
 6. Lorente L, Jiménez A, Palmero S, Jiménez JJ, Iribarren JL, Santana M, Martín MM, Mora ML. Comparison of clinical cure rates in adults with ventilator-associated pneumonia treated with intravenous ceftazidime administered by continuous or intermittent infusion: a retrospective, nonrandomized, open-label, historical chart review. *Clin Ther.* 2007 Nov;29(11):2433-9.
 7. Lorente L, Jiménez A, Martín MM, Iribarren JL, Jiménez JJ, Mora ML. Clinical cure of ventilator-associated pneumonia treated with piperacillin/tazobactam administered by continuous or intermittent infusion. *Int J Antimicrob Agents.* 2009 May;33(5):464-8.
 8. Gonçalves-Pereira J, Oliveira BS, Janeiro S, Estilita J, Monteiro C, Salgueiro A, Vieira A, Gouveia J, Paulino C, Bento L, Póvoa P. Continuous infusion of piperacillin/tazobactam in septic critically ill patients--a multicenter propensity matched analysis. *PLoS One.* 2012;7(11):e49845.
 9. Fan SY, Shum HP, Cheng WY, Chan YH, Leung SM, Yan WW. Clinical Outcomes of Extended Versus Intermittent Infusion of Piperacillin/Tazobactam in Critically Ill Patients: A Prospective Clinical Trial. *Pharmacotherapy.* 2017 Jan;37(1):109-119.
 10. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, Rai V, Wong KK, Hasan MS, Abd Rahman AN, Jamal JA, Wallis SC, Lipman J, Staatz CE, Roberts JA. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2016 Oct;42(10):1535-1545.
 11. Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis.* 2007 Feb 1;44(3):357-63.

R3.5. Les experts suggèrent de précéder l'administration continue ou prolongée de bêta-lactamines par l'administration d'une dose de charge en bolus intraveineux lent au début du traitement.

La simulation des profils cinétiques obtenus selon différents schémas d'administration (dose, durée de la perfusion, fréquence si administration discontinue), à l'aide de modèles de PK de population, démontrent l'intérêt d'administrer une dose de charge de bêta-lactamine avant de débuter la perfusion continue, afin d'atteindre le plus rapidement possible une concentration efficace et de couvrir ainsi le laps de temps nécessaire pour atteindre la concentration à l'état d'équilibre (Figure 1).

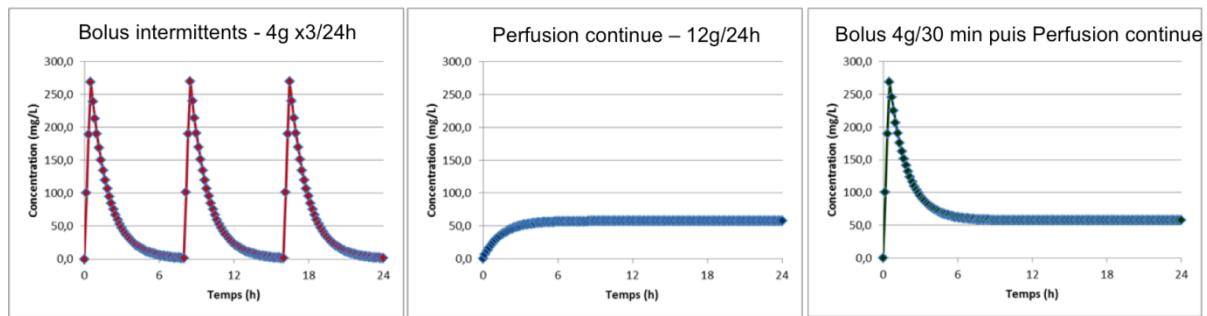


Figure 1. Modélisation des concentrations plasmatiques obtenues après administration de 12g/j de Pipéracilline en bolus discontinu (à gauche) ou en perfusion continue sans (au milieu) ou avec dose de charge (à droite). La perfusion continue précédée d'une dose unitaire en bolus est le schéma d'administration permettant d'obtenir le plus grand %fT \geq CMI. La concentration résiduelle avant l'injection suivante redescend sous la CMI dans le schéma d'administration discontinu (à gauche), tandis que la concentration peut rester inférieure à la CMI pendant plusieurs heures en cas d'administration continue sans dose de charge (milieu).

De façon complémentaire, la quasi-totalité des études cliniques et/ou pharmacocinétiques relatives à l'administration continue des bêta-lactamines ont utilisé une dose de charge avant l'administration de bêta-lactamines en perfusion continue. A l'inverse, l'étude de Kollef *et al.* comparant l'administration de doripénème 1 g x3/j en perfusion prolongée de 4 h sans dose de charge vs imipénème 1 g x3/j discontinue en traitement des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) a été interrompue prématurément du fait d'une tendance à une moindre efficacité clinique et à une mortalité augmentée à J28 avec le traitement par doripénème, en particulier pour les PAVM due à *Pseudomonas aeruginosa* (1). Sans pouvoir conclure formellement à la part d'imputabilité de l'absence de dose de charge dans ces résultats, il apparaît probable que le délai supérieur pour atteindre des concentrations efficaces ait joué un rôle (1,2).

S'il n'existe à l'heure actuelle aucun consensus quant à la dose d'antibiotique à utiliser pour la dose de charge, il semble raisonnable et pragmatique de proposer d'administrer une dose unitaire de bêta-lactamines identique à celle utilisée en cas d'administration discontinue, suivie du début immédiat de la perfusion continue.

Références :

1. Kollef MH, Chastre J, Clavel M, Restrepo MI, Michiels B, Kaniga K, Cirillo I, Kimko H, Redman R. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. Crit Care. 2012 Nov 13;16(6):R218.
2. Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams. Crit Care. 2011;15(5):R206.

ADDENDA AU CHAMP 3

- 1) Concernant le profil de sécurité, les études cliniques n'ont pas mis en évidence de différence significative de fréquence de survenue (exemple : diarrhée, rash cutané, phlébite...) ou de gravité (exemple : niveau d'insuffisance rénale) des effets indésirables attribuable aux bêta-lactamines entre les schémas d'administration continue ou prolongée et discontinue.
- 2) Si la perfusion continue ou prolongée de bêta-lactamines peut être à privilégier dans certaines indications, ce mode d'administration doit cependant tenir compte de la stabilité de ces antibiotiques

dans le temps (Longuet et al. *Med Mal Infect.* 2016). Ce point est particulièrement important pour les carbapénèmes présentant des durées de stabilité de quelques heures (Imipénème/Cilastatine : 2-3h ; Ertapénème et Méropénème: 6h et jusqu'à 12h en fonction de la concentration de reconstitution) à 25°C dans le NaCl 0.9% (solvant de reconstitution pour la préparation injectable) (Longuet et al. *Med Mal Infect.* 2016 ; Carlier et al. *Minerva Anestesiol.* 2015) imposant une administration fractionnée de ces antibiotiques en plusieurs seringues par jour.

CHAMP 4 - SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DES BÉTA-LACTAMINES

Question 1. Quelles sont les modalités du suivi thérapeutique pharmacologique des bêta-lactamines chez le patient de soins critiques ?

R4.1. Les experts suggèrent que le suivi thérapeutique pharmacologique des bêta-lactamines soit réalisé chez l'ensemble des patients de soins critiques pour lesquels une variabilité pharmacocinétique est attendue et/ou ceux présentant des signes cliniques évocateurs d'une toxicité aux bêta-lactamines.

Peu d'études ont évalué de manière comparative l'impact du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) des bêta-lactamines chez le patient de soins critiques et aucune de ces études n'a montré un impact sur l'évolution clinique. Cependant, ces études ont montré que le STP améliore l'exposition à l'antibiotique et l'obtention des objectifs PK-PD. Compte tenu de la forte variabilité PK observée chez les patients de soins critiques (cf. Champ 1), le STP est donc un outil important pour éviter les situations de sous- et sur-dosage.

R4.2. Les experts suggèrent que le suivi thérapeutique pharmacologique des bêta-lactamines soit réalisé par un dosage plasmatique de la concentration résiduelle en cas d'administration discontinue et un dosage de la concentration à l'équilibre en cas d'administration continue.

R4.3. Les experts suggèrent que le suivi thérapeutique pharmacologique des bêta-lactamines soit réalisé 24 h à 48 h après l'initiation du traitement, après toute modification de posologie, et en cas de modification importante de l'état clinique.

Pour évaluer le pourcentage de temps pendant lequel la concentration plasmatique libre des bêta-lactamines est au-dessus de la CMI, il est proposé de mesurer des concentrations plasmatiques résiduelles pour les administrations discontinues, et à l'équilibre pour les administrations en perfusion continue. L'état d'équilibre est atteint après 5 demi-vies, soit globalement 24 à 48 h après l'initiation du traitement pour les bêta-lactamines, et même plus précocement en cas d'administration d'une dose de charge. Toute modification importante des fonctions circulatoires, rénales, hépatiques, ou de l'état inflammatoire du patient, ainsi que toute intervention susceptible de modifier significativement la PK des bêta-lactamines (expansion volémique, administration d'albumine, introduction de catécholamines, instauration d'une épuration extra-rénale, etc.) devraient également conduire au contrôle des concentrations plasmatiques.

R4.4. Les experts suggèrent qu'en cas d'infection neuro-méningée, le suivi thérapeutique

pharmacologique soit réalisé si possible par un dosage des bêta-lactamines sur des échantillons sanguin et de liquide cérébro-spinal prélevés de manière contemporaine.

Dans les cas particuliers d'infections neuro-méningées (méningite, abcès cérébraux, infections sur dérivation ventriculaire...), le prélèvement de choix est le liquide cérébro-spinal afin de vérifier la bonne diffusion de l'antibiotique dans ces tissus, en visant une concentration supérieure à la CMI. La majorité des bêta-lactamines diffusent peu à travers la barrière hémato-encéphalique à l'état physiologique (1). Si en présence d'une inflammation méningée la diffusion de ces molécules à travers la barrière hémato-encéphalique est fortement augmentée, la concentration atteinte dans le liquide cérébro-spinal (LCS) est toutefois peu prévisible. Une forte variabilité du rapport $C_{LCS}/C_{\text{plasma}}$ est donc observée chez le patient de soins critiques traitée pour infection neuro-méningée (2,3), justifiant la détermination de la concentration de bêta-lactamines dans le liquide cérébro-spinal 24 à 48h après le début du traitement pour s'assurer d'une concentration efficace.

Il est toutefois précisé que le suivi thérapeutique pharmacologique dans le LCS ne justifie pas la réalisation d'une ponction lombaire dans le seul but d'y déterminer la concentration de bêta-lactamines. Un prélèvement dédié de LCS peut sans doute s'envisager chez le patient porteur d'une dérivation ventriculaire externe. En revanche, en cas de réalisation d'une ponction lombaire de contrôle, notamment du fait d'une évolution clinique non favorable ou de méningite à bactérie « non classique » (*Staphylocoque*, *Pseudomonas*, etc.) ou à CMI élevée, il convient alors de réserver une partie du LCS prélevé pour un dosage concomitant des concentrations de bêta-lactamines au niveau plasmatique et du liquide cérébro-spinal.

Références :

1. Lutsar I, Friedland IR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cephalosporins in cerebrospinal fluid. Clin Pharmacokinet 2000; Nov;39(5):335-43.
2. Zhang Y, Zhang J, Chen Y, Yu J, Cao G, Wu X, Chen M, Wu J, Zhao X. Evaluation of Meropenem Penetration into Cerebrospinal Fluid in Patients with Meningitis After Neurosurgery. Crit Care Resusc. 2012 Dec;14(4):312-5.
3. Smith NL, Freebairn RC, Park MA, Wallis SC, Roberts JA, Lipman J. Therapeutic drug monitoring when using cefepime in continuous renal replacement therapy: seizures associated with cefepime. World Neurosurg. 2017 Feb;98:525-531.

R4.5. Les experts suggèrent de réaliser le dosage des bêta-lactamines selon une technique chromatographique validée, avec un rendu des résultats au clinicien le plus rapide possible pour pouvoir réellement impacter la prise en charge thérapeutique.

Une méthode chromatographique validée selon les exigences de l'European Medical Agency (1) couplée à une détection en spectrométrie masse ou en barrette de diodes est à privilégier (2,3), avec un objectif de rendu des résultats le plus rapide possible, de façon à permettre un ajustement posologique par le clinicien en cas de sous- ou de sur-dosage. Les délais de rendus de résultats pour le dosage des bêta-lactamines, majoritairement de plusieurs jours actuellement dans la plupart des centres, n'ont parfois qu'un intérêt rétrospectif et ne permettent probablement pas d'impacter significativement l'évolution clinique du patient. Disposer d'un rendu des résultats dans un délai idéalement inférieur à 24 heures (comme pour le dosage des aminosides ou de la vancomycine) serait sans doute un objectif vers

lequel tendre.

Références :

1. Guideline on bioanalytical method validation, 21 July 2011 EMEA/CHMP/EWP/192217/2009, Committee for Medicinal Products for Human Use.
2. Verdier MC, Tribut O, Tattevin P, Le Tulzo Y, Michelet C, Bentué-Ferrer D. Simultaneous determination of 12 beta-lactam antibiotics in human plasma by high-performance liquid chromatography with UV detection: application to therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Oct;55(10):4873-9.
3. Lefevre S, Bois-Maublanc J, Hocqueloux L, Bret L, Francia T, Eleout-Da Violante C, Billaud EM, Barbier F, Got L. A simple ultra-high-performance liquid chromatography-high resolution mass spectrometry assay for the simultaneous quantification of 15 antibiotics in plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2017 Oct 15;1065-1066:50-58.

Question 2. Quelles sont les cibles thérapeutiques pour les concentrations plasmatiques mesurées ?

R4.6. Les experts suggèrent de considérer comme cibles thérapeutiques les concentrations plasmatiques indiquées dans le tableau ci-dessous.

Fraction libre %	Concentrations cibles recommandées [#]		CMI seuil considérée ^f (5)	Réf.	
	Infection documentée	Infection non documentée			
Amoxicilline	≈80%	Cmin _L ou Céq _L ≥ 4x CMI Cmin ou Céq < 80 mg/L	Cmin : 40 [*] -80 ^{**} mg/L [§] Céq : 40-80 mg/L	8 mg/L (<i>E. coli</i>)	(12)
Céfazoline	≈15-20%	Cmin _L ou Céq _L ≥ 4x CMI Cmin ou Céq < 80 mg/L	Cmin : 40-80 mg/L [§] Céq : 40-80 mg/L	2 mg/L (<i>S. aureus</i>)	(13)
Céfèpime	80%	Cmin _L ou Céq _L ≥ 4x CMI Cmin <20mg/L Céq <35 mg/L	Cmin : 5-20 mg/L Céq : 5-35 mg/L	1 mg/L (Enterobactéries) ^{§§}	(6,7,14)
Céfotaxime	≈60-80%	Cmin _L ou Céq _L ≥ 4x CMI Cmin ou Céq < 60 mg/L	Cmin : 25-60 mg/L Céq : 25-60 mg/L	4 mg/L (<i>S. aureus</i>)	(15)
Ceftazidime	≈90%	Cmin _L ou Céq _L ≥ 4x CMI Cmin ou Céq < 80 mg/L	Cmin : 35-80 mg/L [§] Céq : 35-80 mg/L	8 mg/L (<i>P. aeruginosa</i>)	(16)
Ceftriaxone	≈10%	Cmin _L ≥ 4x CMI Cmin <100 mg/L	Cmin : 20-100 mg/L	0,5 mg/L (<i>E. cloacae</i>)	(8)
Cloxacilline	≈10%	Cmin _L ou Céq _L ≥ 4x CMI Cmin ou Céq < 50 mg/L	Cmin : 20 -50 mg/L [§] Céq : 20-50 mg/L	0,5 mg/L (<i>S. aureus</i>)	(12)
Ertapénème	≈10%	Cmin _L ou Céq _L ≥ 4x CMI Cmin < 10 mg/L	Cmin : 5-10mg/L	0,125 mg/L (<i>H. influenzae</i>) ^{¶¶¶}	

Imipénème	≈80%	Cmin _L ≥ 4x CMI Cmin < 5 mg/L	Cmin : 2,5-5 mg/L	0,5 mg/L (<i>E. coli</i>)	(17)
Méropénème	≈100%	Cmin _L ou Céq _L ≥ 4x CMI Cmin ou Céq < 16 mg/L	Cmin : 8-16 mg/L [§] Céq : 8-16 mg/L	2 mg/L (<i>P. aeruginosa</i>)	(18)
Pipéracilline	≈80%	Cmin _L ou Céq _L ≥ 4x CMI Céq < 160 mg/L	Céq : 80-160 mg/L	16 mg/L (<i>P. aeruginosa</i>)	(9)

Tableau 1. Cibles pour la concentration résiduelle plasmatique totale (Cmin) ou libre (Cmin_L) en cas d'administration discontinue, et pour la concentration plasmatique totale (Céq) ou libre (Céq_L) à l'équilibre en cas d'administration continue, pour les principales bêta-lactamines utilisées en soins critiques.

£ La CMI seuil considérée a été choisie en considérant le traitement par bêta-lactamines soit durant sa phase probabiliste, soit en cas de non documentation microbiologique, lorsque la molécule administrée a fait l'objet d'un pari clinique pour couvrir un maximum de pathogènes habituellement identifiés dans l'infection considérée.

Pour les infections des tissus avec une mauvaise diffusion des bêta-lactamines (endocardites, infections sur matériel prothétique, médiastinite, etc.), les valeurs hautes de la cible sont à privilégier.

* 40 mg/L soit une concentration libre estimée à 32 mg/L sachant que le pourcentage de fraction liée est de 20 %, 32 mg/L représentant 4 fois la concentration de la CMI seuil fixée à 8 mg/L.

** 80 mg/L soit une concentration libre estimée à 64 mg/L sachant que le pourcentage de fraction liée est de 20 %, 64 mg/L représentant 8 fois la concentration de la CMI seuil fixée à 8 mg/L.

§ La concentration résiduelle cible minimale est difficilement atteignable par administration discontinue suggérant de choisir une administration par voie continue pour atteindre cette cible.

§§ La CMI seuil épidémiologique la plus élevée (ECOFF = 8 mg/L pour *P. aeruginosa*) n'a pas été retenue car les concentrations cibles calculées ne seraient pas compatibles avec les seuils toxiques définis par les données cliniques. Pour être cohérente avec les concentrations décrites dans la littérature (6,14), la CMI seuil clinique égale à 1 mg/L (Entérobactéries), supérieure aux « CMI seuil épidémiologiques » (ECOFF) en dehors de celle de *P. aeruginosa*, a été retenue.

§§§ La CMI seuil épidémiologique la plus élevée (ECOFF = 1 mg/L pour *S. aureus*) n'a pas été retenue car les concentrations cibles calculées ne seraient pas compatibles avec les concentrations habituellement observées dans la littérature. Pour être cohérent avec les concentrations décrites dans la littérature, la CMI seuil clinique égale à 0,125 mg/L (*H. influenzae*), supérieure aux « CMI seuil épidémiologiques » (ECOFF) en dehors de celle de *S. aureus*, a été retenue.

L'étude DALI suggère que la cible PK-PD doit être une concentration plasmatique résiduelle libre supérieure à la CMI (1) (cf. R2.2). Etant donné la gravité des patients en soins critiques, une cible fixée pour la concentration plasmatique résiduelle libre pour l'administration discontinue, ou à l'équilibre pour la perfusion continue, entre 4 et 8 fois la CMI de la bactérie identifiée est raisonnable (2) (Cf. R2.3). Cette marge de sécurité par rapport à une cible fixée à une fois la CMI se justifie par 1) l'imprécision dans la détermination de la CMI (3) ; 2) la variabilité de la diffusion des bêta-lactamines vers le tissu cible, particulièrement dans des infections telles que les endocardites, médiastinites, infections neuro-méningées ou infections sur matériel prothétique ; 3) pour prévenir le risque de sélection de mutants résistants (4) ; 4) pour avoir une vitesse de bactéricidie maximale (2). Dans le cas d'une prescription probabiliste (i.e. documentation bactériologique non encore disponible) ou en cas d'infections non documentées (i.e. absence de prélèvement microbiologique ou prélèvement non contributif), la valeur de l'ECOFF définie par l'EUCAST (5) la plus élevée pour les principales bactéries habituellement incriminées dans l'infection considérée est à utiliser. Dans le cas d'une infection documentée, mais avec une CMI de la bactérie identifiée en

culture non disponible, l'ECOFF pour cette espèce bactérienne est à considérer.

La concentration maximale cible pour limiter le risque de toxicité est définie à partir des données mettant en évidence une relation concentration / toxicité et des seuils toxiques pour les concentrations résiduelles ou à l'équilibre. Ces données existent pour le Céfèpime (6,7), la ceftriaxone (8) et la pipéracilline (9). Lorsque ces données n'existent pas, une concentration libre résiduelle égale à 8 fois la CMI a été retenue comme seuil à ne pas dépasser, car des concentrations supérieures ne semblent pas améliorer l'efficacité (10), et augmentent le risque de toxicité neurologique (11) (Cf. R2.4).

Références :

1. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J; DALI Study DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis.* 2014 Apr;58(8):1072-83
2. Mouton JW, Punt N, Vinks AA. Concentration-effect relationship of ceftazidime explains why the time above the MIC is 40 percent for a static effect in vivo. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:3449-51.
3. Mouton JW, Muller AE, Canton R, Giske CG, Kahlmeter G, Turnidge J. MIC-based dose adjustment: facts and fables. *J Antimicrob Chemother.* 2017 . doi: 10.1093/jac/dkx427.
4. Goessens WH, Mouton JW, ten Kate MT, Bijl AJ, Ott A, Bakker-Woudenberg IA. Role of ceftazidime dose regimen on the selection of resistant *Enterobacter cloacae* in the intestinal flora of rats treated for an experimental pulmonary infection. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59:507-16
5. <http://www.eucast.org>. (accès le 22/05/2018)
6. Lamoth F, Buclin T, Pascual A, Vora S, Bolay S, Decosterd LA, Calandra T, Marchetti O High cefepime plasma concentrations and neurological toxicity in febrile neutropenic patients with mild impairment of renal function *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 ;54:4360-7
7. Huwyler T, Lenggenhager L1, Abbas M, Ing Lorenzini K, Hughes S, Huttner B, Karmime A, Uçkay I, von Dach E, Lescuyer P, Harbarth S, Huttner A. Cefepime plasma concentrations and clinical toxicity: a retrospective cohort study *Clin Microbiol Infect.* 2017 ;23:454-459.
8. Le Turnier P, Navas D, Dalichampt M, Dailly E, Garot D, Guimard T, Bernard L, Tattevin P, Vandamme YM, Hoff J, Chiffolleau A, Leclair L, Sebille V, Asseray N. Is there a concentration threshold for ceftriaxone toxicity? Preliminary results of "High-Dose Ceftriaxone in Central Nervous System Infections", a prospective multicenter cohort study. 27th. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 26-27th April 2017, Vienne, Autriche.
9. Quinton MC, Bodeau S, Kontar L, Zerbib Y, Maizel J, Slama M, Masmoudi K, Lemaire-Hurtel AS, Bennis Y. Neurotoxic Concentration of Piperacillin during Continuous Infusion in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 24;61.
10. Manduru M, Mihm LB, White RL, Friedrich LV, Flume PA, Bosso JA. In vitro pharmacodynamics of ceftazidime against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:2053-6.
11. Beumier M, Casu GS, Hites M, Wolff F, Cotton F, Vincent JL, Jacobs F, Taccone FS. Elevated β -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients. *Minerva Anestesiol.* 2015;81:497-506.
12. Tattevin P, Tribut O, Arvieux C, Dupont M, Flicoteaux R, Desbordes L, Le Tulzo Y, Michelet C. Use of high-performance liquid chromatography (HPLC) to monitor beta-lactam plasma concentrations during the treatment of endocarditis. *Clin Microbiol Infect.* 2005 Jan;11(1):76-9.
13. Zeller V, Durand F, Kitzis MD, Lhotellier L, Ziza JM, Mamoudy P, Desplaces N Continuous cefazolin infusion to treat bone and joint infections: clinical efficacy, feasibility, safety, and serum and bone concentrations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:883-7
14. Chapuis TM, Giannoni E, Majcherczyk PA, Chioléro R, Schaller MD, Berger MM, Bolay S,

- Décosterd LA, Bugnon D, Moreillon P. Prospective monitoring of cefepime in intensive care unit adult patients. Crit Care. 2010;14:R51.
15. Seguin P, Verdier MC, Chanavaz C, Engrand C, Laviolle B, Donnio PY, Mallédant Y. Plasma and peritoneal concentration following continuous infusion of cefotaxime in patients with secondary peritonitis. J Antimicrob Chemother. 2009;63:564-7.
 16. Aubert G, Carricajo A, Coudrot M, Guyomarc'h S, Auboyer C, Zeni F. Prospective determination of serum ceftazidime concentrations in intensive care units. Ther Drug Monit. 2010;32:517-9.
 17. Lipš M, Siller M, Strojil J, Urbánek K, Balík M, Suchánková H. Int J Antimicrob Agents. Pharmacokinetics of imipenem in critically ill patients during empirical treatment of nosocomial pneumonia: a comparison of 0.5-h and 3-h infusions. 2014;44:358-62.
 18. Alabaid AS, Brinkmann A, Frey OR, Roehr AC, Luque S, Grau S, Wong G, Abdul-Aziz MH, Roberts MS, Lipman J, Roberts JA. What is the effect of obesity on piperacillin and meropenem trough concentrations in critically ill patients? J Antimicrob Chemother. 2016;71:696-702.

Question 3. Quelles sont les stratégies d'adaptation du traitement par bêta-lactamine en cas de sous- ou surdosage ?

R4.7.1. Les experts suggèrent en cas de non-obtention de la concentration plasmatique cible de bêta-lactamines chez le patient de soins critiques, d'en première intention :

- Soit d'augmenter la fréquence d'administration (i.e. fractionner davantage la dose) ou de passer à une perfusion continue, tout en conservant la même dose journalière ;
- Soit d'augmenter la dose unitaire administrée de façon discontinue de 25 à 50 % en conservant la même fréquence d'administration, avec au besoin un bolus complémentaire.

R4.7.2. Les experts suggèrent en cas de persistance d'une concentration plasmatique inférieure à la concentration cible après application d'une des mesures précédentes, de passer à une administration de la bêta-lactamine en perfusion continue ou prolongée associée à une augmentation de la dose journalière administrée.

R4.8.1. Les experts suggèrent en cas de concentration plasmatique de bêta-lactamine supra-thérapeutique chez le patient de soins critiques, de diminuer en première intention la dose unitaire administrée de façon discontinue de 25 à 50 % en conservant la fréquence d'administration, ou de diminuer la dose journalière en cas d'administration continue.

R4.8.2. Les experts suggèrent en cas d'accumulation importante et/ou de signes évocateur de toxicité compatibles avec un surdosage en bêta-lactamines, de suspendre l'administration avec une reprise du traitement sous surveillance de la décroissance des concentrations.

R4.8.3. Les experts suggèrent d'envisager l'instauration d'une épuration extra-rénale si une insuffisance rénale aiguë est au moins en partie à l'origine d'un surdosage symptomatique en bêta-lactamines.

En cas de sous-dosage et au vu du caractère temps dépendant des bêta-lactamines, il est

légitime dans un premier temps d'augmenter soit la fréquence d'administration (voire de passer à une perfusion continue), soit la dose journalière administrée. En cas de persistance du sous-dosage, il convient alors de combiner les deux mesures précédentes en augmentant la dose journalière qui sera administrée en continu.

Pour la même raison, il est légitime de privilégier la diminution de dose administrée tout en conservant la fréquence d'administration en cas de surdosage sans accumulation importante et/ou de signes toxiques. En cas d'accumulation importante et/ou de signes cliniques de toxicité en rapport avec un surdosage, l'administration doit être interrompue et ne sera reprise à plus faible dose qu'après un contrôle de la concentration plasmatique en zone thérapeutique. Si au moins une part du surdosage peut être imputée à une insuffisance rénale aiguë, il convient d'envisager la mise en œuvre d'une épuration extra rénale chez le patient, celle-ci permettant de faciliter l'élimination des bêta-lactamines dialysables et de diminuer la demi-vie d'élimination de la molécule.

Il est rappelé que les règles de bonnes pratiques imposent de déclarer tous signes évocateurs de toxicité aux bêta-lactamines à la pharmacovigilance.

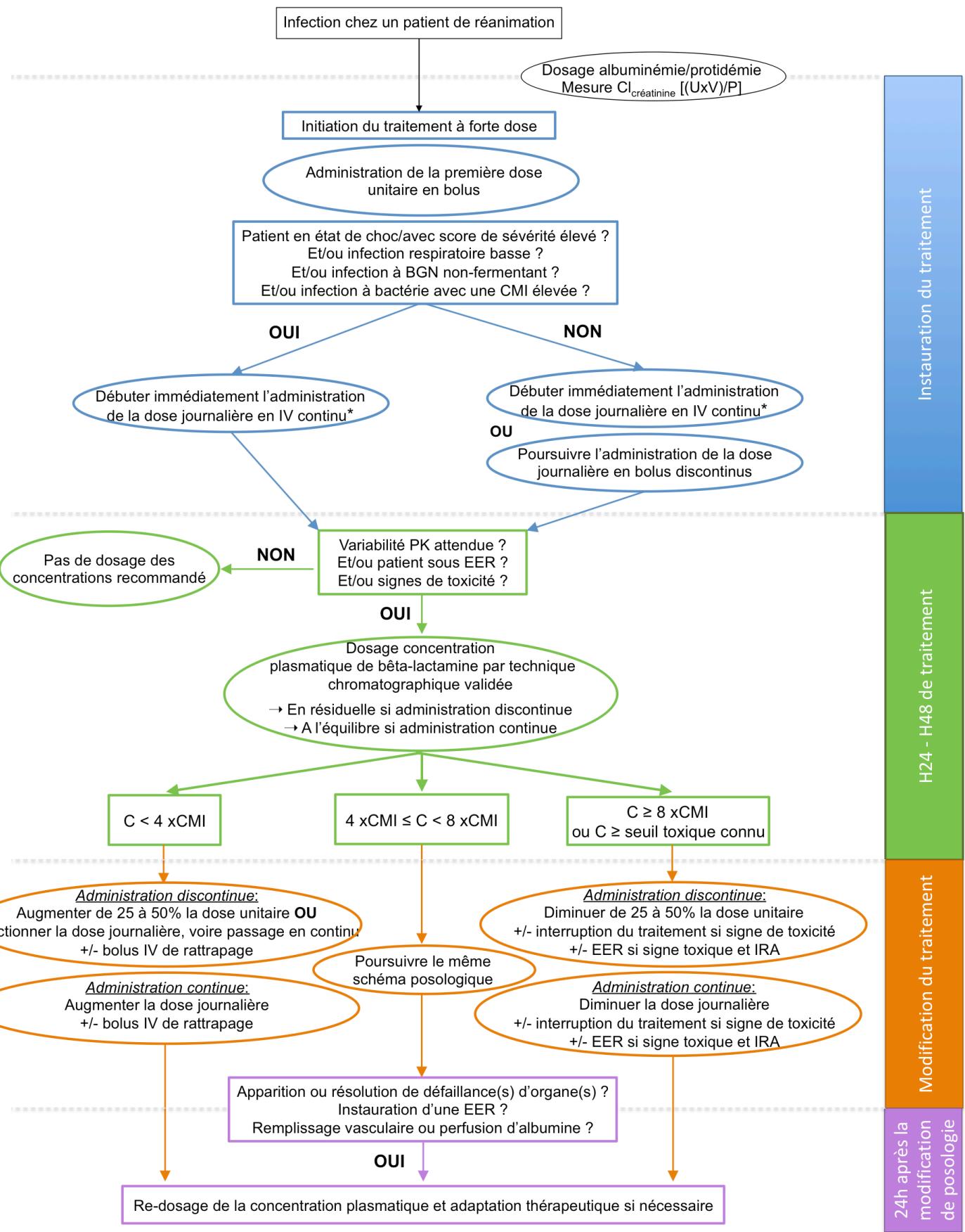


Figure 1. Protocole de soins résumé sur l'optimisation du traitement par bêta-lactamines (*Accord fort*)

* en tenant compte de la stabilité en solution de la bêta-lactamine administrée, i.e. en plusieurs seringues IV continues par jour