

# Administration des $\beta$ -lactamines en pratique

Pr Vincent Dubée

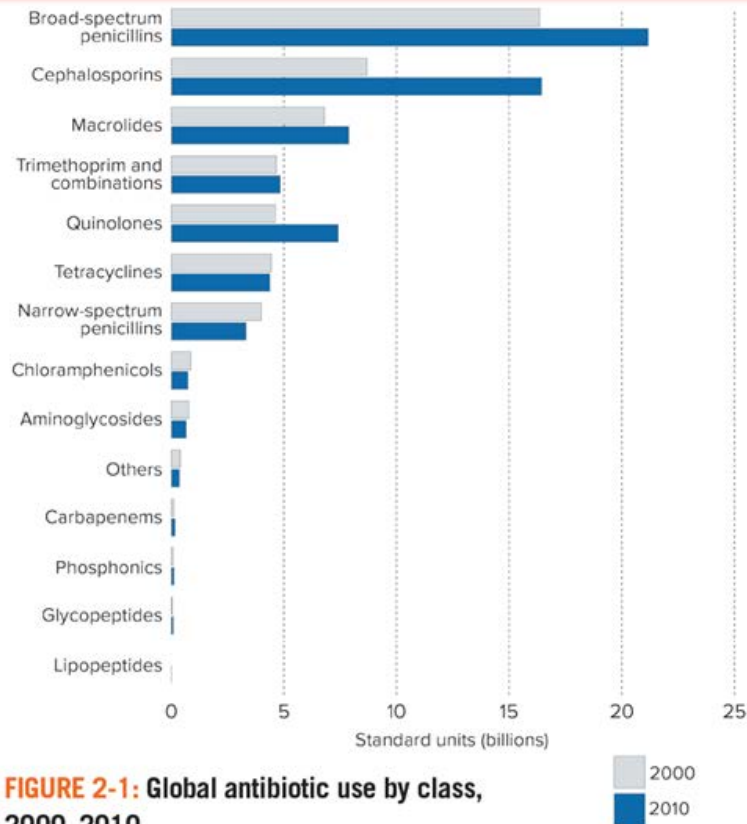
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales

CHU d'Angers

## Liens d'intérêt

Laboratoire	Nature	Montant
MSD	Congrès, repas	1700 €
Sanofi Aventis	Congrès	280 €
ViiV Healthcare	Repas	< 100 €
GSK	Repas	< 100 €
Gilead	Repas	< 100 €
Fresenius Kabi	Repas	< 100 €
Astellas	Repas	< 100 €
Novartis	Repas	< 100 €

# Les antibiotiques les plus prescrits



►Pénicillines et céphalosporines : 60% de la consommation d'antibiotiques en médecine

**FIGURE 2-1: Global antibiotic use by class, 2000–2010**

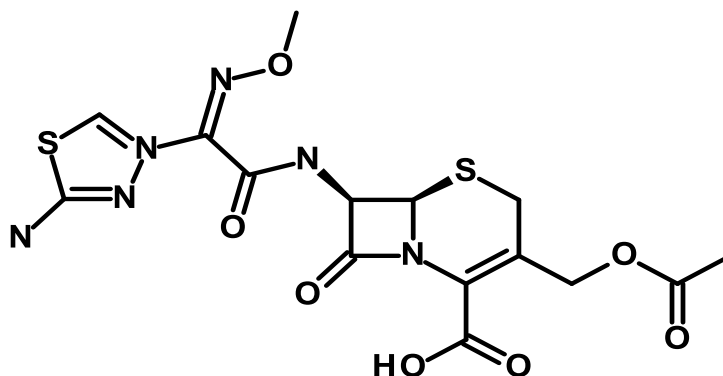
*Van Boeckel et al. 2014 (adapted; based on IMS MIDAS)*



## Ce qu'on peut déduire de la structure des $\beta$ -lactamines

### Petites molécules

→ Dialysables



### Réactivité +++

- Activité biologique
- Instabilité chimique
- Demi-vie courte

### Hydrophilie

- Solubilité (reconstitution)
- Biodisponibilité médiocre
- Augmentation Vd chez les patients oedématisés
- Adaptation chez l'obèse...

## Les points abordés

- 1- Mono ou bithérapie ?
- 2- Rythme d'administration
- 3- Adaptations posologiques
- 4- Antibiothérapie à domicile

## Mono ou bithérapie en empirique ?

Vous prenez en charge en soins intensifs un patient de 63 ans atteint d'une **BPCO stade 3**, sans autre antécédent. Il est **colonisé par *Pseudomonas aeruginosa***, avec plusieurs profils de résistance. Il vient pour fièvre et aggravation de la dyspnée, avec un tableau clinico-radiologique évoquant une **pneumopathie**. Il développe une **insuffisance circulatoire** et une **hypoxémie sévère** nécessitant de l'Optiflow. **Quelle antibiothérapie empirique ?**

- A- Méropénème
- B- Ceftolozane - tazobactam
- C- Colistine IV
- D- Colistine Aérosols
- E- Amikacine
- F- Spiramycine

Antibiogramme de 2 pyo isolés au cours de la dernière année

Antibiotique	Isolat 1	Isolat 2
Ceftazidime	S (4)	R (16)
Pipéracilline-tazobactam	S (4)	R (32)
Méropénème	S (2)	S (2)
Imipénème	R (8)	R (8)
Ciprofloxacine	R (2)	R (1)
Amikacine	S	S (4)
Colistine	S	S (1)

## Mono ou bithérapie en empirique ?

Vous prenez en charge en soins intensifs un patient de 63 ans atteint d'une **BPCO stade 3**, sans autre antécédent. Il est **colonisé par *Pseudomonas aeruginosa***, avec plusieurs profils de résistance. Il vient pour fièvre et aggravation de la dyspnée, avec un tableau clinico-radiologique évoquant une **pneumopathie**. Il développe une **insuffisance circulatoire** et une **hypoxémie sévère** nécessitant de l'Optiflow. **Quelle antibiothérapie empirique ?**

- A- Méropénème
- B- Ceftolozane - tazobactam
- C- Colistine IV
- D- Colistine Aérosols
- E- Amikacine
- F- Spiramycine

Antibiogramme de 2 pyo isolés au cours de la dernière année

Antibiotique	Isolat 1	Isolat 2
Ceftazidime	S (4)	R (16)
Pipéracilline-tazobactam	S (4)	R (32)
Méropénème	S (2)	S (2)
Imipénème	R (8)	R (8)
Ciprofloxacine	R (2)	R (1)
Amikacine	S	S (4)
Colistine	S	S (1)

# Traitement empirique

- Tableau de pneumopathie grave
  - $\beta$ -lactamine + anti-*Legionella*
- Colonisation à pyocyanique
  - C'est peut-être une infection à pyocyanique
  - Grande variabilité des profils de résistance
  - Bithérapie pour élargir le spectre !
- Ceftolozane + tazobactam
  - La  $\beta$ -lactamine la plus fréquemment active sur *P. aeruginosa*
  - Mais pas d'activité sur les Gram+



## Mono ou bithérapie en traitement documenté ?

L'ECBC et les hémocultures sont positives à *Pseudomonas aeruginosa* sensible à l'association pipéracilline + tazobactam. Vous décidez de relayer l'antibiothérapie par TAZOCILLINE. Nous sommes à J3 de traitement. **Poursuivez-vous l'aminoside ?**

- A- Oui, 5 jours au total
- B- Oui, 10 jours au total
- C- Oui, 15 jours au total
- D- Non
- E- NSP

Antibiogramme du pyo responsable de l'épisode

Antibiotique	Phénotype
Ceftazidime	R (16)
Pipéracilline-tazobactam	S (16)
Méropénème	S (2)
Imipénème	S (2)
Ciprofloxacine	R (1)
Amikacine	S (4)
Colistine	S (1)

## Mono ou bithérapie en traitement documenté ?

L'ECBC et les hémocultures sont positives à *Pseudomonas aeruginosa* sensible à l'association pipéracilline + tazobactam. Vous décidez de relayer l'antibiothérapie par TAZOCILLINE. Nous sommes à J3 de traitement. **Poursuivez-vous l'aminoside ?**

- A- Oui, 5 jours au total
- B- Oui, 10 jours au total
- C- Oui, 15 jours au total
- D- Non**
- E- NSP

Antibiogramme du pyo responsable de l'épisode

Antibiotique	Phénotype
Ceftazidime	<b>R (16)</b>
Pipéracilline-tazobactam	<b>S (16)</b>
Méropénème	<b>S (2)</b>
Imipénème	<b>S (2)</b>
Ciprofloxacine	<b>R (1)</b>
Amikacine	<b>S (4)</b>
Colistine	<b>S (1)</b>

## Mono ou bithérapie en traitement documenté ?

n	Design	Conclusion	Réf
200	Prospectif multicentrique	Mortalité combo 27% Mono 47% (P < 0,05)	Hilf 1989
410	Rétrospectif monocentrique	Mortalité combo 29% Mono 72% (P < 0,05)	Bodey, 1985
187	Rétrospectif monocentrique	RR décès combo 0,2 (P < 0,05)	Tschudin-Sutter, 2018
189	Rétrospectif monocentrique	Pas de différence de mortalité	Vidal, 1996
123	Rétrospectif monocentrique	Mortalité combo 13% Mono 14%	Siegman-Igra, 1998
<b>1721</b>	<b>Méta-analyse</b>	<b>Pas de différence de mortalité</b>	<b>Vardakas, 2013</b>

# Modalités d'administrations ?

Vous prescrivez PIPERACILLINE + TAZOBACTAM en monothérapie.  
**Quel schéma d'administration préconisez-vous ?**

- A- Injections intermittentes sur 30 min
- B- Injections intermittentes sur 4 heures
- C- Bolus sur 30 min puis injections intermittentes sur 4 heures
- D- Perfusion continue
- E- Bolus sur 30 min puis perfusion continue
- F- Bolus sur 4 heures puis perfusion continue

## Modalités d'administrations ?

Vous prescrivez PIPERACILLINE + TAZOBACTAM en monothérapie.  
Quel schéma d'administration préconisez-vous ?

A- Injections intermittentes sur 30 min

B- Injections intermittentes sur 4 heures

C- Bolus sur 30 min puis injections intermittentes sur 4 heures

D- Perfusion continue

E- Bolus sur 30 min puis perfusion continue

F- Bolus sur 4 heures puis perfusion continue

# Perfusion courte, prolongée ou continue

Paramètre PK/PD prédictif de l'activité in vivo des  $\beta$ -lactamines

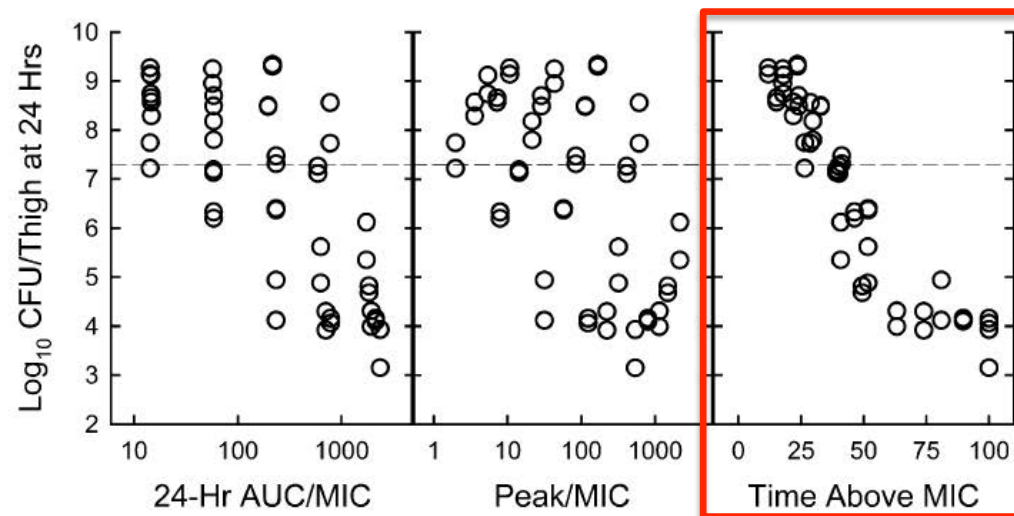


Fig. 6. Relationship among PK/PD indices for ceftazidime and log<sub>10</sub> CFU per lung of *K. pneumoniae* after 24 h of therapy.

# Perfusion courte, prolongée ou continue

## Les cibles pour avoir une activité bactéricide maximale

Couple bactérie/ATB	T > CMI pour activité bactéricide max
Entérobactéries/C3G	70%
Pseudomonas/Pipé-tazo ou cefta	50 à 100%
<i>Staphylococcus aureus</i> /C2G	40%
Pneumocoque/C3G	40%
Pneumocoque/Amox	50%

Paramètre supplémentaire à prendre en compte : **diffusion au site de l'infection !**

Craig, ICAAC 1993 ; Pediatric Inf. Dis. J. 1996 ; Diagn. Microb. Infect. Dis. 1993 Nightingale : ICAAC 1993  
Cités par Jehl, DU antibiothérapie 2014

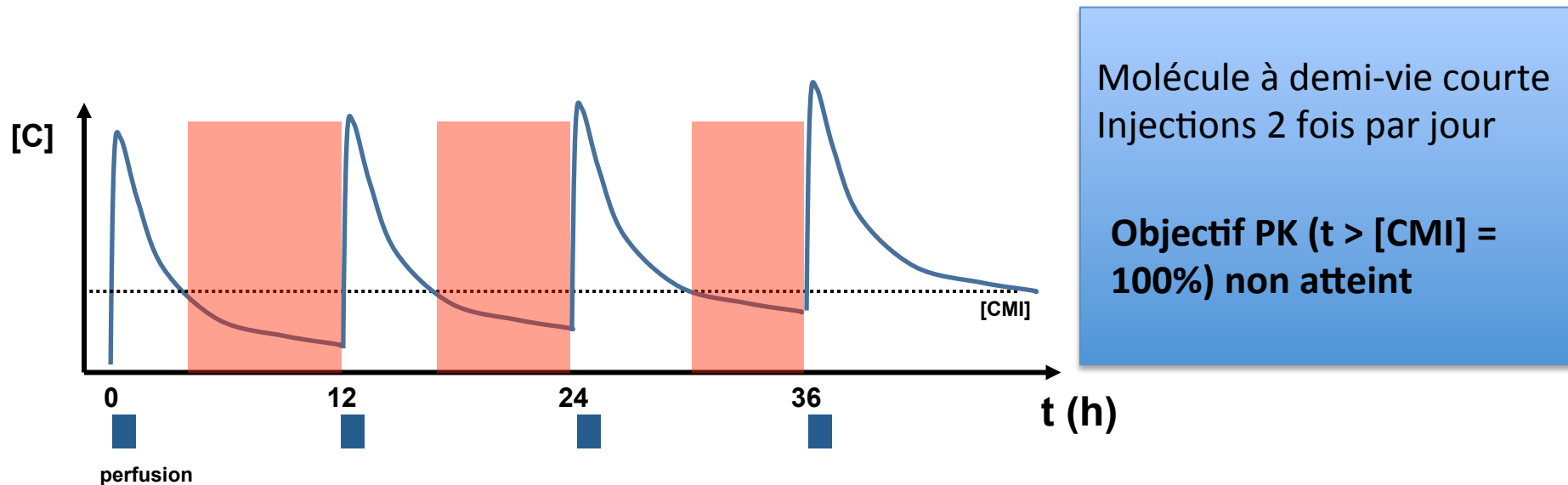
# Perfusion courte, prolongée ou continue

- Éléments ayant un impact sur  $f_{T>CMI}$  :
  - Dose d'antibiotique : plafonnée
  - Clairance de l'antibiotique : non modifiable
  - CMI de l'antibiotique vis-à-vis de la bactérie considérée
  - **Modalités d'administration de l'antibiotique +++**



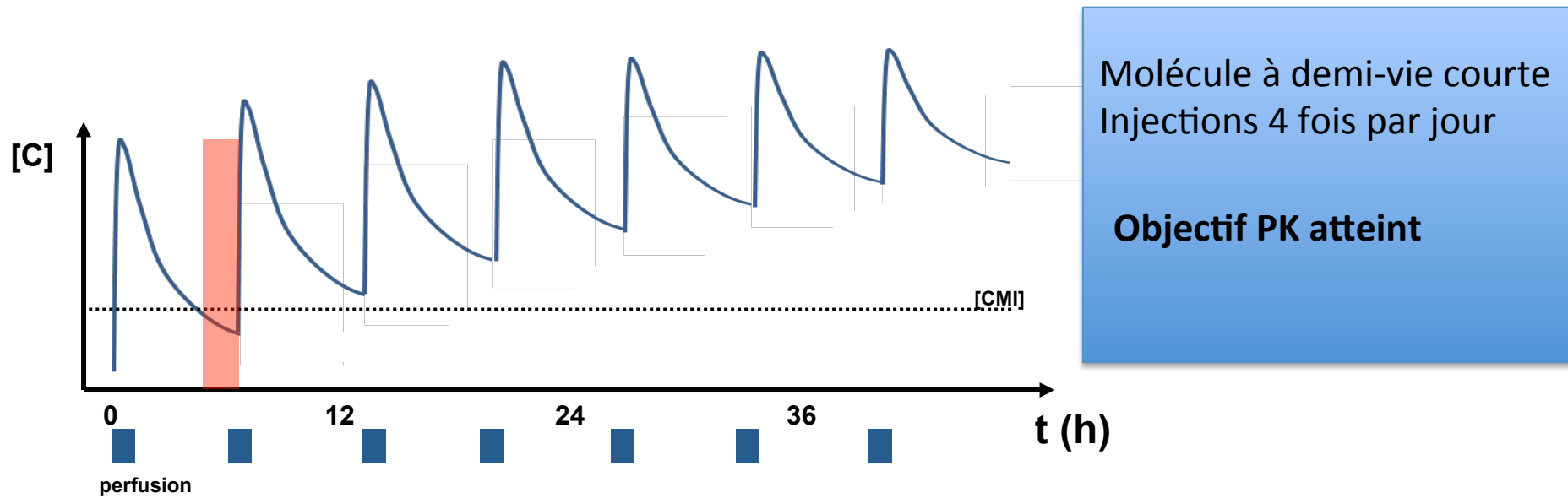
# Perfusion courte, prolongée ou continue

Comment maximiser les chances de remplir l'objectif pharmacocinétique ?



# Perfusion courte, prolongée ou continue

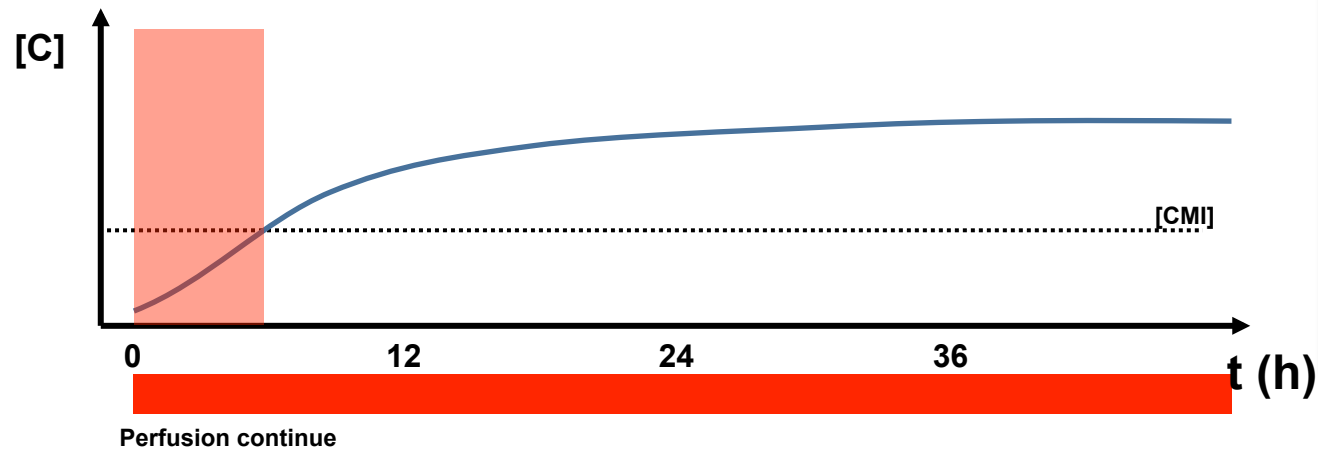
Comment maximiser les chances de remplir l'objectif pharmacocinétique ?



Rapprocher les injections

# Perfusion courte, prolongée ou continue

Comment maximiser les chances de remplir l'objectif pharmacocinétique ?



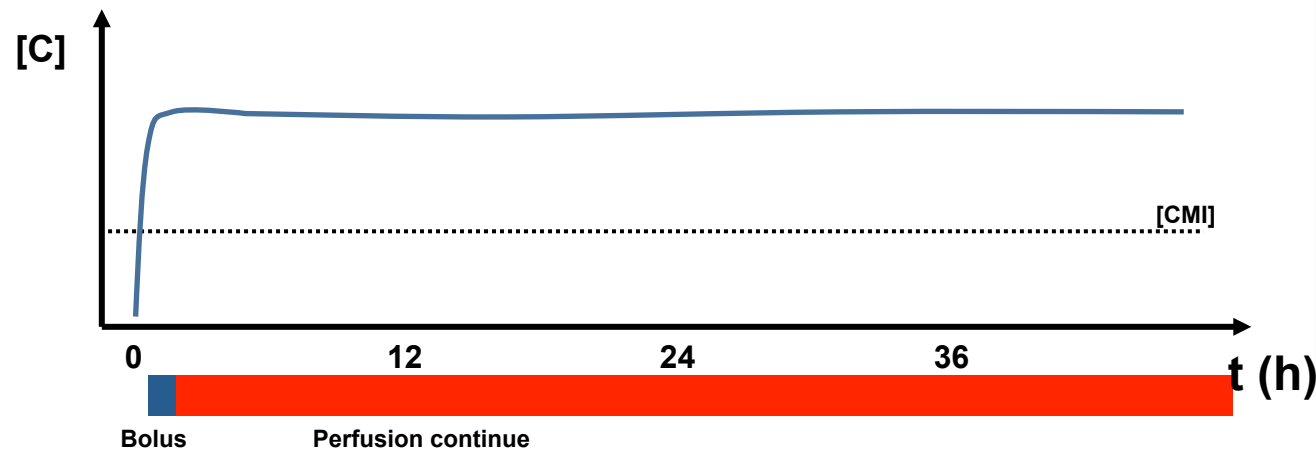
Molécule à demi-vie courte  
IVSE sans dose de charge

**Objectif PK non atteint  
dans les 24 premières  
heures**

Perfusion continue

# Perfusion courte, prolongée ou continue

Comment maximiser les chances de remplir l'objectif pharmacocinétique ?

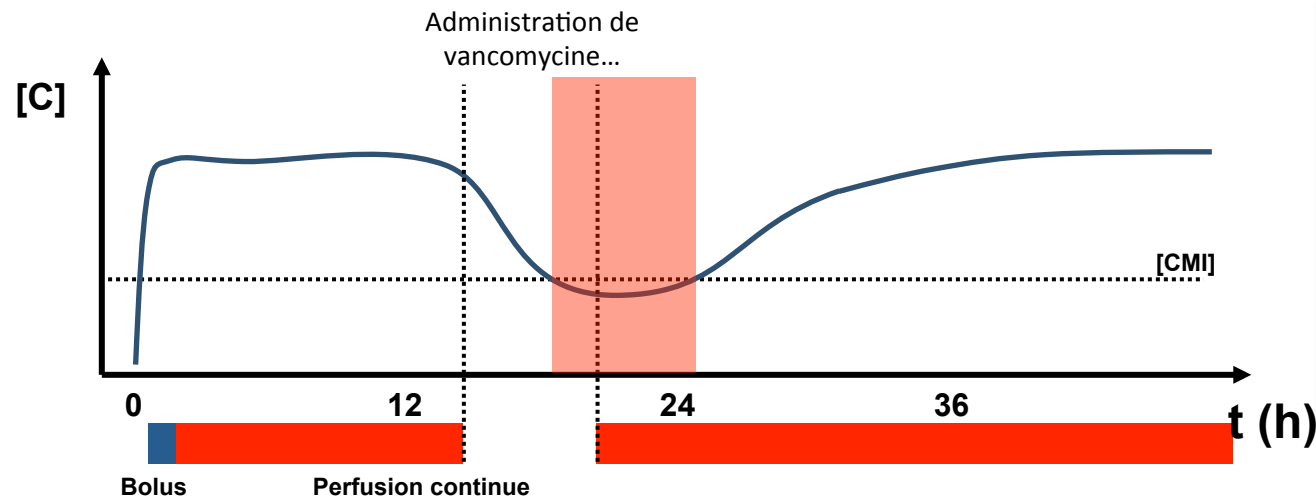


Molécule à demi-vie courte  
IVSE avec dose de charge

**Objectif PK atteint  
immédiatement**

# Perfusion courte, prolongée ou continue

Ne pas interrompre une IV continue !

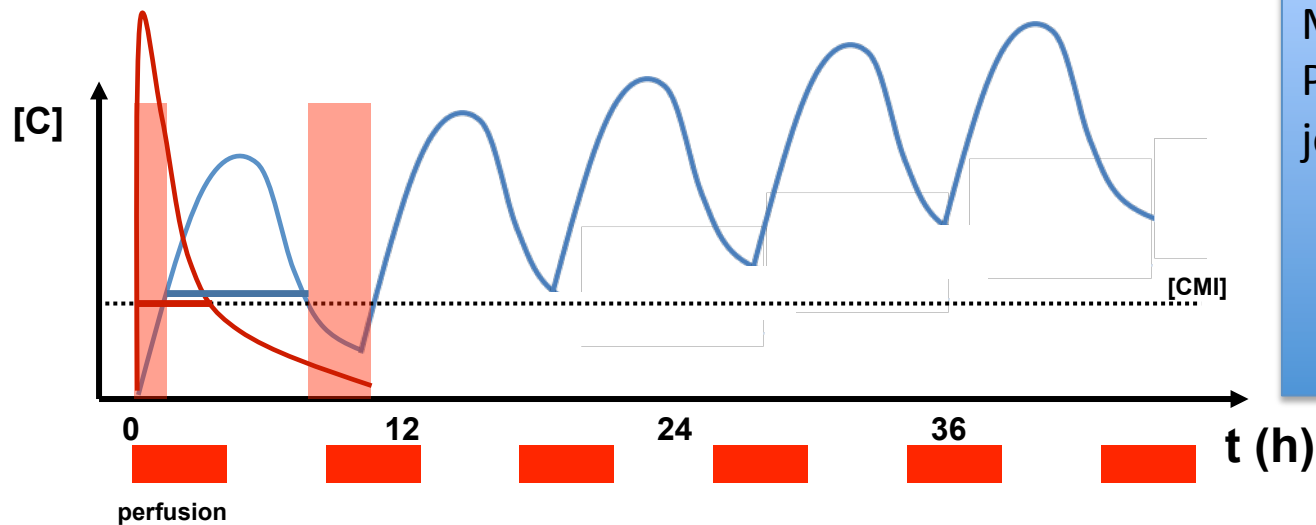


Molécule à demi-vie courte  
IVSE avec dose de charge

Importance des voies  
d'abord !

# Perfusion courte, prolongée ou continue

Comment maximiser les chances de remplir l'objectif pharmacocinétique ?



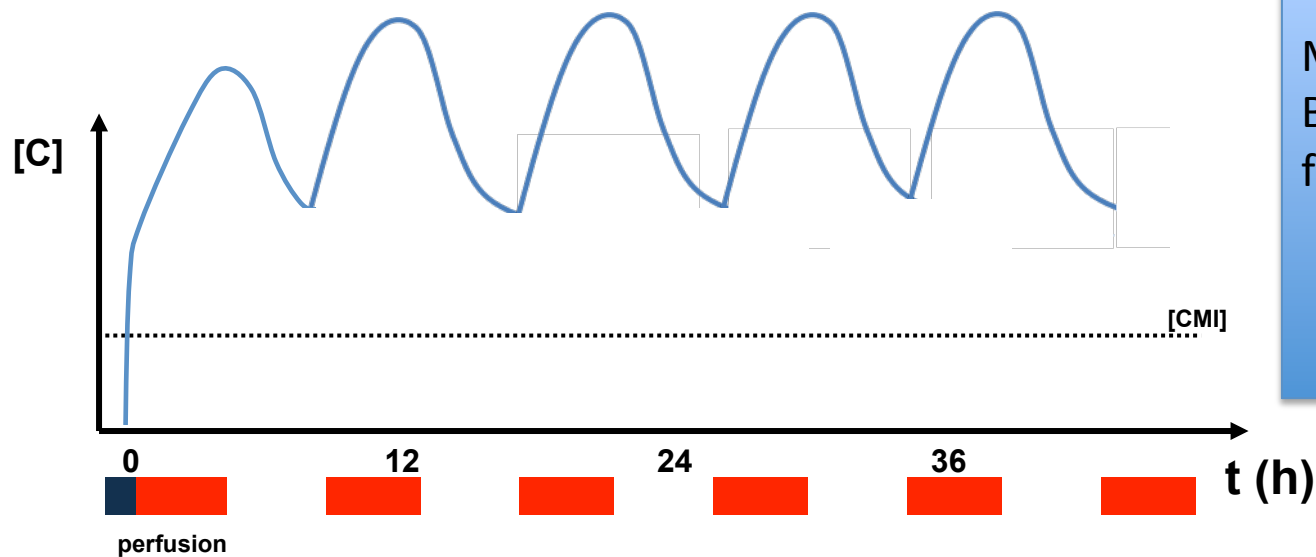
Molécule à demi-vie courte  
Perf prolongée 3 fois par jour

Objectif PK atteint, de manière retardée

**Prolonger les temps de perfusion**

# Perfusion courte, prolongée ou continue

Comment maximiser les chances de remplir l'objectif pharmacocinétique ?



Molécule à demi-vie courte  
Bolus puis perf prolongée 3  
fois par jour

**Objectif PK atteint  
immédiatement**

**Prolonger les temps de perfusion**

# Perfusion courte, prolongée ou continue

## Conséquences cliniques ?

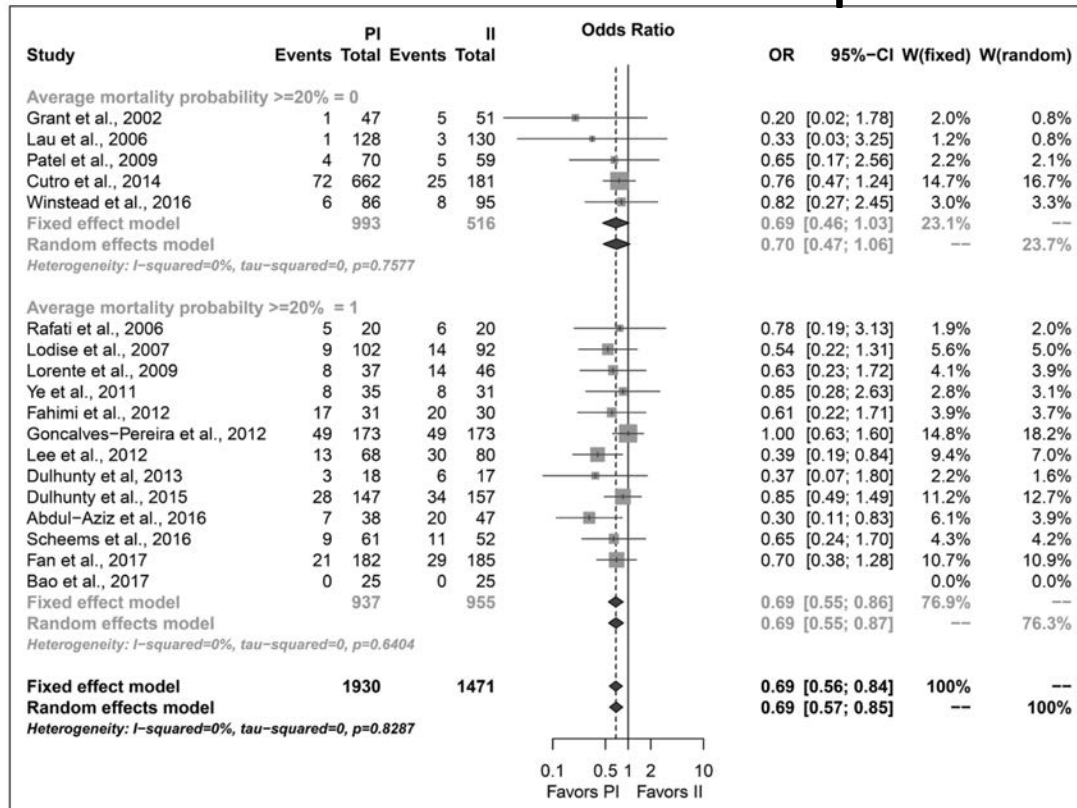


Figure 2. Meta-analyses of mortality benefit of piperacillin-tazobactam infusion scheme. II = intermittent infusion, OR = odds ratio, PI = prolonged infusion,  $\tau^2$  = between-study variance estimate, W = study weight in fixed- or random-effects model.

Rhodes NJ *et al*, Crit Care Med 2018

Méta-analyse

18 études

3401 patients

Pipéracilline - tazobactam

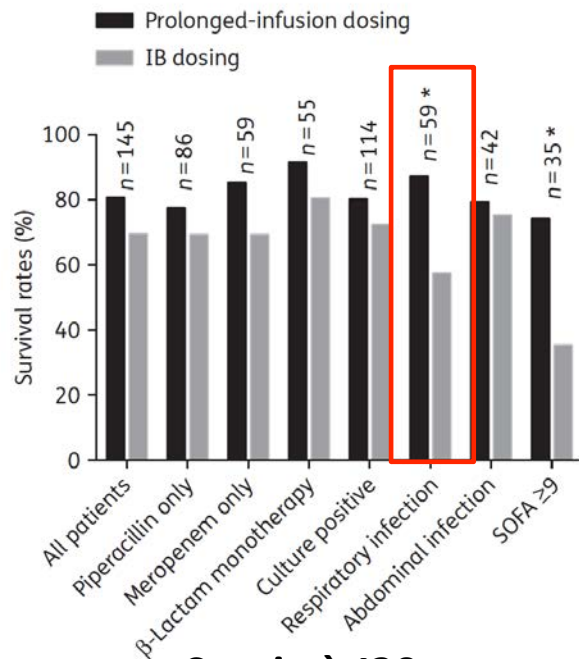
**Bénéfice de la perfusion prolongée**

- Mortalité
- Taux de guérison



# Perfusion courte, prolongée ou continue

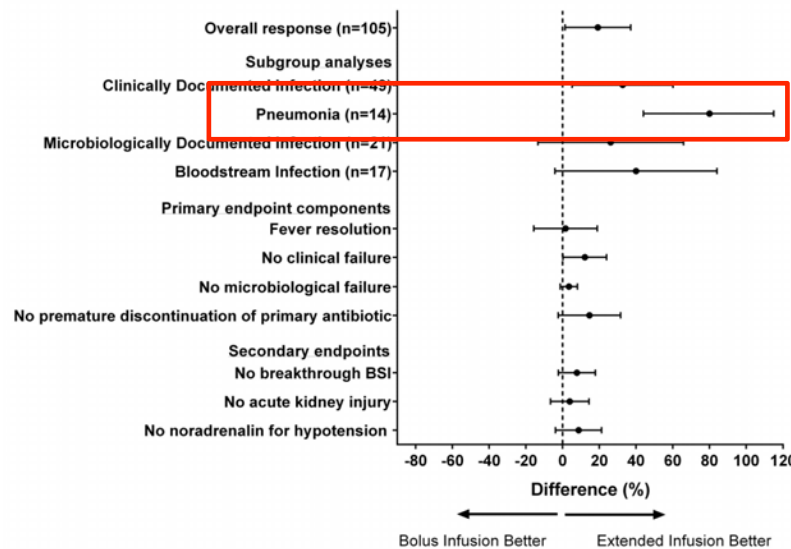
## Conséquences cliniques ?



Survie à J30

25 Abdul-Aziz MH *et al*, JAC 2015

Essai prospectif sur 105 neutropénies fébriles  
 Comparaison 4 heures vs 30 min  
 CJP : évolution à J4



**Intérêt surtout chez**

- patients sévères
- Infections respiratoires
- Germe avec CMI élevée

Ram *et al*, CID 2018

# Administration en continu pour toutes les BL ?

Administreriez-vous en continu les  $\beta$ -lactamines suivantes ?

A- Ceftriaxone

B- Imipénème

C- Ceftazidime

D- Amoxicilline

E- Ertapénème

# Administration en continu pour toutes les BL ?

Administreriez-vous en continu les  $\beta$ -lactamines suivantes ?

A- Ceftriaxone

B- Imipénème

C- Ceftazidime

D- Amoxicilline

E- Ertapénème

Demi-vie d'élimination longue, une ou deux injections quotidiennes suffisent

# Administration en continu pour toutes les BL ?

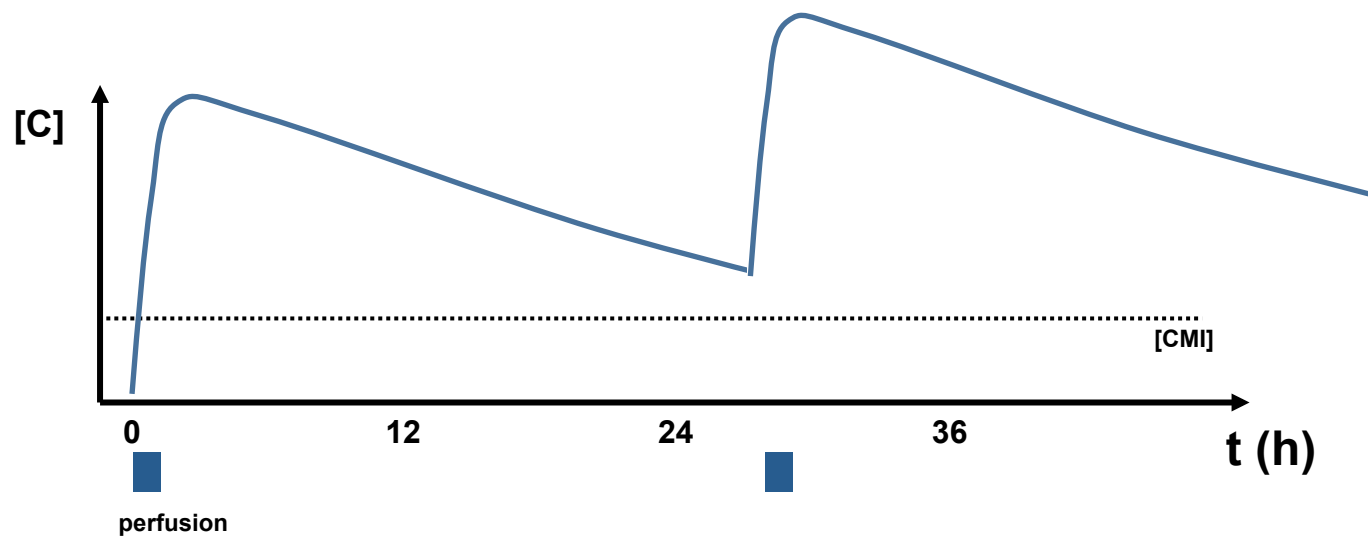
## Est-ce que ça a un intérêt ?

- ▶ Non pour les molécules concentration-dépendantes
- ▶ Peu d'intérêt pour les molécules à demi-vie longue
- ▶ Oui pour les molécules temps-dépendantes à demi-vie courte

Molécule	½ vie d'élimination
Amoxicilline	1 heure
Pipéracilline	1 heure
Ceftriaxone	7 heures
Ceftazidime	2 heures
Céfépime	2 heures
Imipénème	1 heure
Meropénème	1 heure
Ertapénème	4 heures

# Administration en continu pour toutes les BL ?

Injections séquentielles d'une molécule à demi-vie d'élimination longue  
Exemples : Ceftriaxone, molécule à élimination rénale chez un insuffisant rénal



Objectif PK ( $t > [CMI] > 100\%$ ) facilement atteint

# Administration en continu pour toutes les BL ?

Administreriez-vous en continu les  $\beta$ -lactamines suivantes ?

A- Ceftriaxone

B- Imipénème



Instabilité chimique

Dégradation dans la seringue électrique

C- Ceftazidime

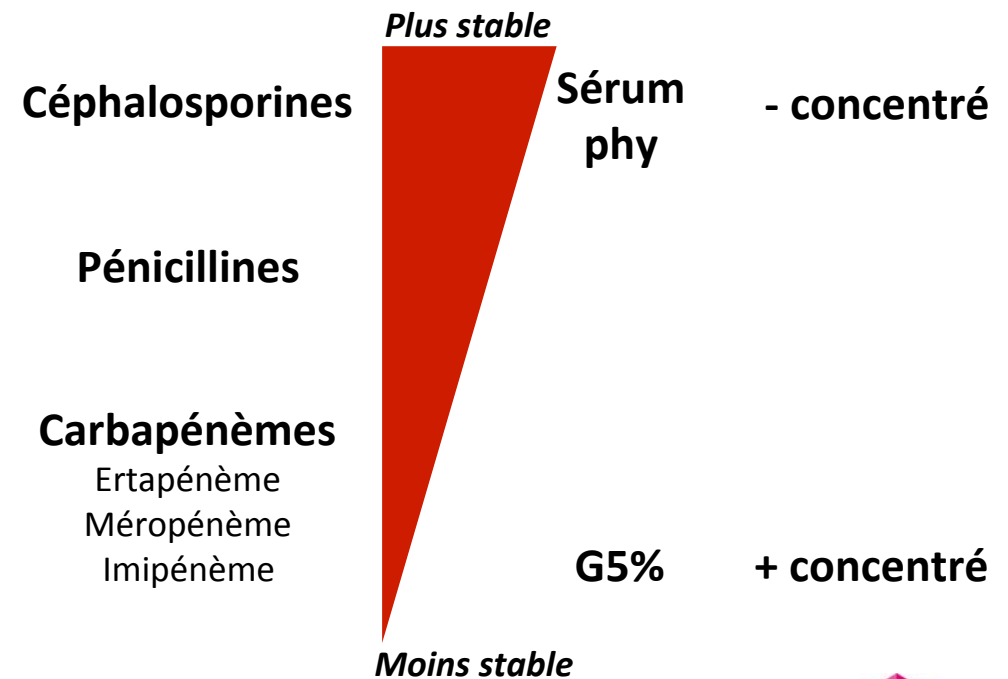
D- Amoxicilline

E- Ertapénème

# Administration en continu pour toutes les BL ?

## Est-ce que c'est possible ?

- ▶ Non pour les molécules chimiquement instables en solution aqueuse
- ▶ Dépend de la concentration de la molécule et du diluant
- ▶ Importance du nombre de changement quotidien de seringue +++



# Adaptations posologiques

Vous prescrivez PIPERACILLINE + TAZOBACTAM en monothérapie.  
La créatininémie est à 48  $\mu\text{mol/L}$ , le patient pèse 120 kg pour 1,70 m.  
**Quelle posologie quotidienne préconisez-vous ? (sans compter le bolus)**

- A- 8 g de pipéracilline / 1 g de tazobactam
- B- 12 g de pipéracilline / 1,5 g de tazobactam
- C- 16 g de pipéracilline / 2 g de tazobactam
- D- 20 g de pipéracilline / 2,5 g de tazobactam
- E- 24 g de pipéracilline / 2,5 g de tazobactam



# Adaptations posologiques

Vous prescrivez PIPERACILLINE + TAZOBACTAM en monothérapie.  
La créatininémie est à 48  $\mu\text{mol/L}$ , le patient pèse 120 kg pour 1,70 m.  
**Quelle posologie quotidienne préconisez-vous ? (sans compter le bolus)**

A- 8 g de pipéracilline / 1 g de tazobactam

B- 12 g de pipéracilline / 1,5 g de tazobactam

C- 16 g de pipéracilline / 2 g de tazobactam

D- 20 g de pipéracilline / 2,5 g de tazobactam

E- 24 g de pipéracilline / 2,5 g de tazobactam

# Ce que dit le VIDAL

## VIDAL 2018 Médicaments

Mise à jour du 15/01/2018

### **TAZOCILLINE®** pipéracilline, tazobactam

#### **DC** POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION (début page)

##### Posologie :

La dose et la fréquence d'administration de Tazocilline dépendent de la sévérité et du site de l'infection et des agents pathogènes attendus.

##### Patients adultes et adolescents :

###### Infections :

La dose habituelle est de 4 g de pipéracilline/0,5 g de tazobactam donnée toutes les 8 heures.

Pour les pneumonies nosocomiales et les infections bactériennes chez les patients neutropéniques, la dose recommandée est de 4 g de pipéracilline/0,5 g de tazobactam administrée toutes les 6 heures. Cette posologie peut aussi être utilisée pour traiter des patients avec d'autres infections indiquées quand elles sont particulièrement sévères.

Le tableau suivant résume la fréquence d'administration du traitement et la dose recommandée pour les patients adultes et adolescents par indication ou affection :

Fréquence d'administration du traitement	Tazocilline 4 g/0,5 g
Toutes les 6 heures	Pneumonies sévères
	Adultes neutropéniques avec fièvre susceptible d'être liée à une infection bactérienne
Toutes les 8 heures	Infections urinaires compliquées (y compris pyélonéphrites)
	Infections intra-abdominales compliquées
	Infections compliquées de la peau et des tissus mous (y compris infections du pied chez les patients diabétiques)

##### Patients atteints d'insuffisance rénale :

La dose intraveineuse doit être ajustée comme suit en fonction du degré réel d'insuffisance rénale (chaque patient doit être surveillé attentivement pour des signes de toxicité du produit, la dose du médicament et l'intervalle d'administration doivent être ajustés en conséquence) :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Tazocilline (dose recommandée)
> 40	Pas d'ajustement de dose nécessaire
20-40	Dose maximale suggérée : 4 g/0,5 g toutes les 8 heures
< 20	Dose maximale suggérée : 4 g/0,5 g toutes les 12 heures

16 g/j

# Adaptations posologiques

## Impact de l'obésité ?

Augmentation Vd  
Impact variable sur la clairance  
Risque de sous-dosage ?  
Posologie habituelle ?  
Dose-poids ?

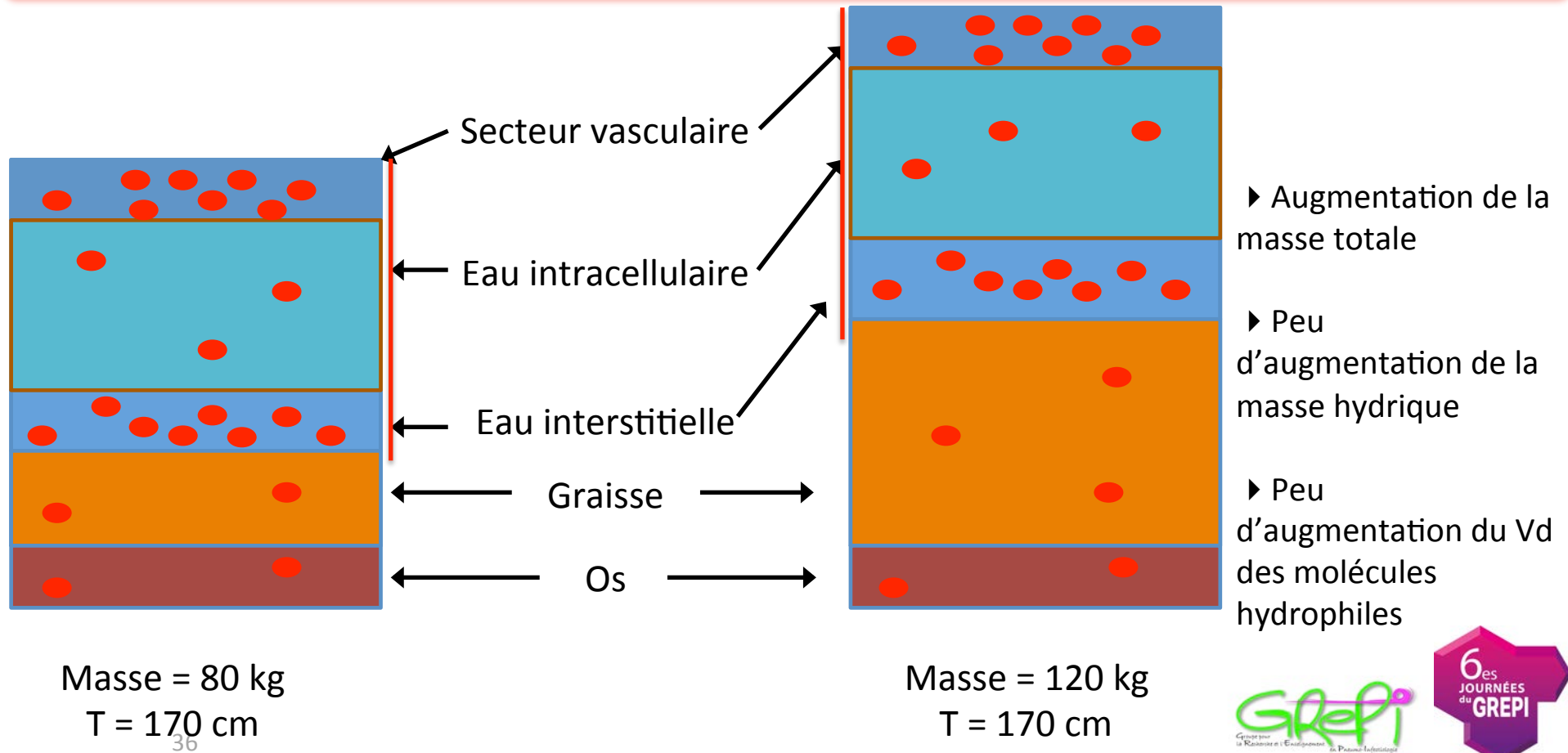
## Augmentation du DFG ?

MDRD = 162... Faire UV/P +++  
30 à 65% des patients de soins intensifs  
Probable !

## Autres éléments à prendre en compte

Mucoviscidose (↗ clairance)  
Expansion volémique, oedèmes (↗ Vd)  
Autres drogues (MTX...)

# Impact de l'obésité sur le volume de distribution



# Impact de l'obésité sur le volume de distribution

→ Adaptation de la dose de  $\beta$ -lactamines chez l'obèse :

▶ Utiliser le poids ajusté

▶ **Poids ajusté = poids idéal + 0,3 x (poids mesuré – poids idéal)**

Poids idéal : différentes formules (Lorentz...)

Ex : poids idéal pour un homme de 170 cm = 65 kg

Poids ajusté = 65 + 0,3 x (120-65) = 81.5 kg

Dose Amoxicilline pour endocardite (200 mg/kg) : 16 g/j

Et non 24 g/j avec le poids mesuré

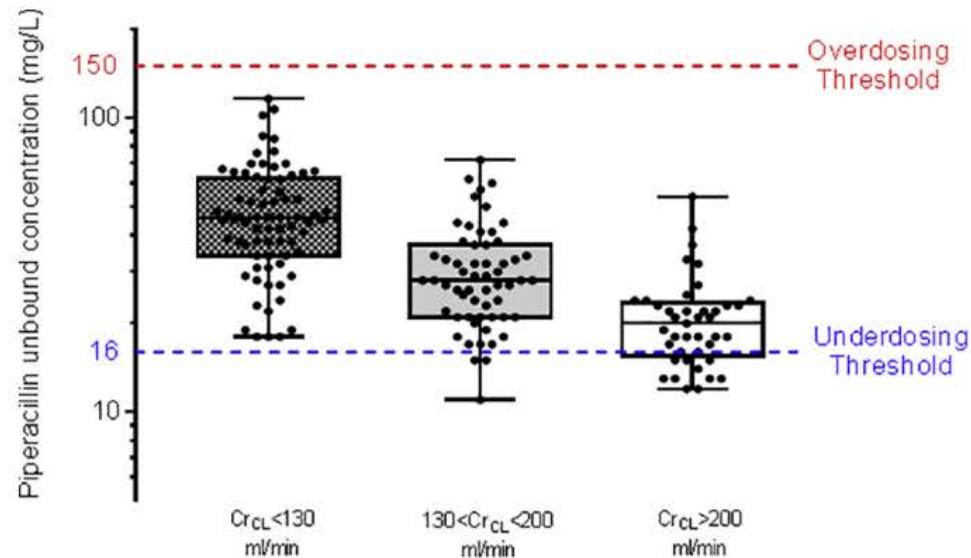
Meng *et al*, Pharmacotherapy 2017

Alobaid *et al*, IJAA 2016



# Impact de l'augmentation du DFG

Impact du DFG sur le taux résiduel de pipéracilline (4 g x 4/j) chez 59 patients de réanimation



31% des patients ayant un DFG > 130 ml/min ne remplissent pas l'objectif pharmacocinétique ( $f_{T > CMI} = 100\%$ )

Optimisation modalités d'administration  
Augmentation de la posologie

# Importance des dosages

- Grande variabilité inter-individuelle
  - Intérêt des **dosages**
  - Taux basal ou résiduel à interpréter en fonction de la CMI
- Mais pas toujours disponibles
- Délais de rendu des résultats

**Importance de bien connaître les éléments prédictifs de taux adaptés**

## A la sortie

Votre patient va beaucoup mieux et refuse de rester une journée de plus à l'hôpital. Il reste 6 jours de traitement. Que pouvez-vous lui proposer ?

A- Pas possible, les antibiotiques actifs ne sont pas rétrocédables

B- HAD pour perfusion de Méropénème

C- Prestataire de service à domicile pour perfusion continue de pipé-tazo

D- Une injection quotidienne d'amikacine par IDE à domicile

E- Rien, je ne céderai pas

Antibiogramme du pyo responsable de l'épisode

Antibiotique	Phénotype
Ceftazidime	<b>R (16)</b>
Pipéracilline-tazobactam	<b>S (16)</b>
Méropénème	<b>S (2)</b>
Imipénème	<b>S (2)</b>
Ciprofloxacine	<b>R (1)</b>
Amikacine	<b>S (4)</b>
Colistine	<b>S (1)</b>



# A la sortie

Votre patient va beaucoup mieux et refuse de rester une journée de plus à l'hôpital. Il reste 6 jours de traitement. Que pouvez-vous lui proposer ?

A- Pas possible, les antibiotiques actifs ne sont pas rétrocédables

B- HAD pour perfusion de Méropénème

C- Prestataire de service à domicile pour perfusion continue de pipé-tazo

D- Une injection quotidienne d'amikacine par IDE à domicile

E- Rien, je ne céderai pas

Antibiogramme du pyo responsable de l'épisode

Antibiotique	Phénotype
Ceftazidime	R (16)
Pipéracilline-tazobactam	S (16)
Méropénème	S (2)
Imipénème	S (2)
Ciprofloxacine	R (1)
Amikacine	S (4)
Colistine	S (1)

# A la sortie



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)

**Médecine et  
maladies infectieuses**

Médecine et maladies infectieuses xxx (2016) xxx–xxx

Recommendation/Recommandations

## Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God

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

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

<sup>a</sup> Équipe mobile d'antibiothérapie, centre hospitalier V. Dupouy, Argenteuil, France

<sup>b</sup> Service de médecine interne et maladies infectieuses, hôpital Robert-Ballanger, Aulnay-sous-Bois, France

<sup>c</sup> Service de pharmacie, hôpital de Melun, Melun, France

<sup>d</sup> Service de pharmacie, hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France

<sup>e</sup> Service de réanimation thoracique, hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France

<sup>f</sup> Service de biologie clinique, hôpital Foch, Suresnes, France

<sup>g</sup> Service de pharmacie, hôpital Antoine-Béclère, AP-HP, Clamart, France

<sup>h</sup> Unité de contrôle de l'infection, institut Curie, Paris, France

<sup>i</sup> Service de médecine interne et maladies infectieuses, hôpital de Melun, Melun, France

Received 20 November 2015; accepted 29 January 2016

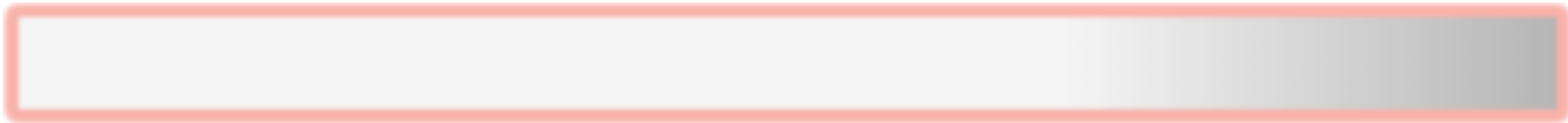
# A la sortie

Longuet *et al*, MMI 2016

MOLECULE	CONCENTRATION MAXIMALE SOUHAITÉE	SOLUTE DE DILUTION	STABILITE	NOMBRES DE PASSAGES PAR JOUR NÉCESSAIRES SELON POSOLOGIE JOURNALIÈRE	DISPONIBILITE DE L'ANTIBIOTIQUE
PÉNICILLINE G	200 000 U/ml	NaCl	12h à 25°	2 passages/jour	H
AMOXICILLINE*	20 mg/ml	NaCl	8h à 25°	2 à 3 passages/jour	H
CLOXACILLINE	50 mg/ml	G5	24h à 23°	2 passages/jour en l'absence de données au-delà de 23° en HAD	H
TICARCILLINE	100 mg/ml	NaCl	24h à 24°	Possibilité un seul passage par jour	O
TÉMOCILLINE	80 mg/ml	Eau PPI**	24h à 25° 24h à 37°	Possibilité un seul passage par jour, en HAD	H
PIPÉRACILLINE	80 mg/ml	NaCl ou G5	24h à 24° 21h à 37°	Possibilité un seul passage par jour, en HAD	H
PIPÉRACILLINE + TAZOBACTAM	80 mg/ml + 10 mg/ml	NaCl ou G5	24h à 25° 24h à 37°	Possibilité un seul passage par jour	O
CÉFAZOLINE	100 mg/ml	NaCl ou G5	24h à 24°	Possibilité un seul passage par jour, en HAD	H
CÉFOXITINE	40 mg/ml	NaCl	24h à 37°	1 à 2 passages/jour,	R

## *Take Home Messages*

- Monothérapie adaptée probablement suffisante en documenté
  - Si gravité, bithérapie large en empirique... désescalade après documentation !
- Adaptation posologique
  - Fonction rénale (y compris augmentée), obésité, réa, muco...
- Mode d'administration
  - Privilégier continu ou prolongé si infection sévère, CMI limite
  - Conditions de réalisation à respecter (bolus, concentration...)
  - Possibilité d'antibiothérapie à domicile même pour les  $\beta$ -lactamines parentérales



**Merci pour votre attention !**