

Comment je prends en charge…en réanimation

ATB pratique en reanimation

Dr Charlotte Arbelot
Réanimation Chirurgicale Polyvalente
Hôpital Pitié Salpêtrière, Université Pierre et Marie Curie (UPMC) Paris 6

Grands principes

- Trouver des germes n'est pas diagnostiquer une infection chez mon patient (multiplier les examens = multiplier risque faux +…)
- Valeur médiocre PCT dans le service en dehors SAU SAMU
- Savoir desecalader
- Connaitre la bacterio et les ATB au moins un minimum = travail personnel…

Plan

- Bactériémie ou Fongémie
- IU
- PAVM/PAC
- Péritonite/infection Intraabdominale
- Infection de prothèse
- Adaptation posologies



UNE BACTERIEMIE OU UNE FONGEMIE

Une bacteriemie ou une fongemie

- Savoir suspecter une souillure (plusieurs staph blancs dans la même Hc, corynebactéries…)
- Savoir limiter les Hcs systématiques
- Vérifier la mise en place d'une antibiothérapie adaptée dès notion d'une hémoculture positive
- Vérifier la désescalade éventuelle l(ou l'arrêt) ors du retour de l'antibiogramme
- Evaluer la durée du traitement
- Savoir bilanter (négatif dans 60-70% des cas)

SUSPISCION INFECTION SUR CATHETER

- GERMES EN CAUSE = SCN/S. aureus/BGN/Candida
- Retrait du cathéter si infection manifeste Vancomycine recommandée
- Linézolide non recommandé
- Si signes cliniques sévères, neutropénie, Cathéter fémoral : couvrir BGN = rajout Cefta OU carbap OU Pip-taz ±Aminosides
- Si porteur de BMR - couverture

SUSPISCION INFECTION SUR CATHETER

- **Colonisation** =culture KT < 10.3, pas de signe infectieux ou pas de regression de signe inf au retrait
- **Infection** = Culture > 10.3 et regression signes inf dans les 48H
- **Bactériémie sur KT** = culture et Hcs identiques (48H), ou rapport quantitatif 5 /periph ou temps de pousse >2H en faveur KT

Bactériemie a SAMS

- **Oxacilline 2g / 6h OU cefazoline 2g/8h OU Vanco (diffusion…)**
- **Durée 2 semaines** (dernière Hc +) si:
- Cathéter retiré si responsable
- Hémoculture à 48 négative
- ETO/ETT sans greffe
- Absence de thrombophlébite suppurée
- Absence de matériel prothétique articulaire ou vasculaire suspect de colonisation
- Absence de métastases septiques

Bactériemie a SARM

- **Non compliquée = Vancomycine OU Daptomycine (matériel?) 2S**
- Compliquée Vancomycine OU Daptomycine doses > 4-6S au moins
- Addition de Gentamicine ou de rifampicine non recommandée
- Bilan idem

Bacteriemie a SCN

- 12 à 25% sont des bactériémies significatives
- La majorité des infections sont en rapport avec la présence de matériel étranger
- Résistance à la methicilline dans 80% des cas

Bacteriemie a BGN

- Pas de durée prolongée en cas de BLSE si non compliqué et en pratique pas d'intérêt > 8 J après dernière Hc + (penser à en demander qd même!)
- Bactériémie sine materia
- B associée à une pyélonéphrite/UI
- B associée à infection intra abdominale (durée trt = celle de l'IIA)
- B associée à une pneumonie (pathologie majoritaire dans les essais)

Bacteriemie a Entérocoque

- R naturelle C3G (et C4G)
- Ampi 2g/ 4 h ± aminoG (restaurée si I comme GlycoPep) / Activité Pipéracilline identique à ampicilline, Imipénème activité variable.
- **Vancomycine**
- **LNZ Dapto - LNZ > Dapto sur bactériémie à VRE**

Short-term central venous catheter (CVC) or arterial catheter (AC) infection – related bloodstream infection

- Complicated
  - Suppurative thrombophlebitis, endocarditis or osteomyelitis , etc
    - Remove catheter & treat with systemic antibiotic for 4-6 weeks; 6-8 weeks for osteomyelitis
  - Coagulase-negative staphylococci
    - Remove catheter & treat with systemic antibiotic for 5-7 days
    - If catheter is retained, treat with systemic antibiotic + antibiotic lock therapy for 10-14 days
  - *Staphylococcus aureus*
    - Remove catheter & treat with systemic antibiotic for ≥14 days
  - *Enterococcus*
    - Remove catheter & treat with systemic antibiotic for 7-14 days
  - Gram-negative bacilli
    - Remove catheter & treat with systemic antibiotic for 7-14 days
  - *Candida* spp.
    - Remove catheter & treat with antifungal therapy for 14 days after the first negative blood culture
- Uncomplicated (bloodstream infection and fever resolves within 72 hours in a patient without an active malignancy or immunosuppression who has no intravascular hardware and no evidence of endocarditis or suppurative thrombophlebitis)

Leonard A. Mermel, Michael Allon, Emilio Bouza, Donald E. Craven, Patricia Flynn, Naomi P. O'Grady, Issam I. Raad6, Bart J. A. Rijnders, Robert J. Sherertz7, and David K. Warren Clin Infect Dis. 2009 July 1; 49(1): 1–45

Endocardite

- Traiter selon recommandations précises (2009)
- Savoir répéter l'Echo à J7
- FDR motivant ETO…
- Présence de matériel intracardiaque Hémoculture + à J4
- Hémodialyse
- Infection spinale (spondylodiscite, épidurite)
  Ostéomyélite

Antibiotics: *Empirical treatment*

Antibiotic	Dosage & route	Duration	Comments	Level of evidence	
Native valves					
Ampicillin-Sulbactam *or*	12 g/day i.v. in 4 doses	4-6 weeks	Patients with blood-culture negative should be treated in consultation with an infectious disease specialist	IIb	C
Amoxicillin-Clavulanate *with*	12 g/day i.v. in 4 doses	4-6 weeks		IIb	C
Gentamicin	3 mg/kg/day i.v or i.m. in 2 or 3 doses	4-6 weeks			
Vancomycin *with*	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses	4-6 weeks	For patients unable to tolerate β-lactams	IIb	C
Gentamicin *with*	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 2 or 3 doses	4-6 weeks			
Ciprofloxacin	1000 mg/day orally in 2 doses or 800 mg/day i.v. in 2 doses	4-6 weeks	Ciprofloxacim is not uniformly active on Bartonella spp.. Addition of Doxycycline is an option if Bartonella spp. is likely		
Prosthetic valves (early <12 months post surgery)					
Vancomycin *with*	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses	6 weeks	If no clinical response,surgery and perhaps extension of the antibiotic spectrum to gram-negative pathogens must be considered	IIb	C
Gentamicin with	3 mg/kg/day i.v or i.m. in 2 or 3 doses	2 weeks			
Rifampin	1200 mg/day i.v. or orally in 2 doses				
Prosthetic valves (late >12 months post surgery)					
Same as Native valves					

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

Antibiotics:
oral & group *D Streptococci*

Antibiotic	Dosage & route	Duration	Level of evidence	
Penicilline susceptible (MIC < 0.125 mg/L) oral & group *D streptococci*				
	Standard treatment			
Penicilline G or	12-18 millions U/day in IV in 6 doses	4 weeks	I	B
Amoxicilline or	100-200 mg/kg/day in 4-6 doses	4 weeks	I	B
Ceftriaxone	2 g/day i.v or i.m. in 1 dose			
	Pediatric doses – Penicillin G 200,000 U/kg/day i.v. in 4-6 divided doses – Amoxicilline 300 mg/kg/day i.v. in 4-6 equally divided doses – Ceftriaxone 100 mg/lg/day i.v. or i.m. in one dose	4 weeks	I	B

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

Antibiotics: oral & group *D Streptococci*

Antibiotic	Dosage & route	Duration	Level of evidence	
Penicilline susceptible (MIC < 0.125 mg/L) oral & group *D streptococci*				
Two-week treatment				
Penicilline G or	12-18 millions U/day in IV in 6 doses	2 weeks	I	B
Amoxicilline or	100-200 mg/kg/day in 4-6 doses	2 weeks	I	B
Ceftriaxone with	2 g/day i.v or i.m. in 1 dose	2 weeks		
Gentamycin or Netilmicin	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose 4-5 mg/day	2 weeks 2 weeks	I	B
	Pediatric doses: – Penicillin, Amoxicillin and Ceftriaxone as above – Gentamycin 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in one dose or 3 equally divided doses		I	B
In-beta-lactam allergic patients patients				
Vancomycin	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses		I	C
	Pediatric doses: – 40 mg/kg/day i.v. in 2-3 equally divided doses			

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

Antibiotics:
oral & group *D Streptococci*

Antibiotic	Dosage & route	Duration	Level of evidence	
Strains relatively resistant to Penicillin (MIC 0.125-2 mg/L)				
Standard treatment				
Penicilline G or	24 million U/day in IV in 6 doses	4 weeks	I	B
Amoxicilline or *with* Gentamycin	200 mg/kg/day in 4-6 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	4 weeks 2 weeks	I	B
In-beta-lactam allergic patients patients				
Vancomycin *with* Gentamycin	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses *(same for pediatric doses)* 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	4 weeks 2 weeks	I	C

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

Antibiotics:
Enterococcus spp.

Antibiotic	Dosage & route	Duration	Level of evidence	
Beta-lactam and Gentamicin suceptible strain				
Amoxicillin *with* Gentamicin	200 mg/kg/day i.v. in 4-6 doses 3 mg/kg/day i.v. in 2 or 3 doses	4-6 weeks	I I	B B
or				
Ampicillin *with* Gentamicin	200 mg/kg/day i.v. in 4-6 doses 3 mg/kg/day i.v. in 2 or 3 doses	4-6 weeks	I	C
or				
Vancomycin [a] *with* Gentamicin	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 2 or 3 doses	6 weeks	I	C

[a] = for patients unable to tolerate beta-lactams

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

Antibiotics:
Staphylococcus spp. Native valves

Antibiotic	Dosage & route	Duration	Level of evidence	
Native valves				
Methicillin susceptible Staphylococci				
(Flu) cloxacillin or	12 g/day i.v. in 4-6 doses	4-6 weeks	I	B
Oxacillin *with*		4 weeks	I	B
Gentamicin	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 2 or 3 doses	3-5 days		
	Pediatric doses – Oxacillin or (Flu)cloxacillin 200 mg/kg/day i.v. in 4-6 equally divided doses – Gentamicin 3mg/kg/day i.v. or i.m. in 3 equally divided doses			
Penicillin-allergic patients or Methicillin-resistant *Staphylococci*				
Vancomycin *with*	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses	4-6 weeks	I	C
Gentamicin	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 2 or 3 doses	3-5 days		

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

Antibiotics: *Staphylococcus spp.* Prosthetic valves

Antibiotic	Dosage & route	Duration	Level of evidence	
Prosthetic valves				
Methicillin-susceptible Staphylococci				
(Flu)cloxacillin or Oxacillin *with*	12 g/day i.v. in 4-6 doses	≥ 6 weeks	I	B
Rifampin and Gentalmicin	1200 mg/day i.v. or orally in 2 doses 3 mg/kg/day i.v or i.m. in 2 or 3 doses	≥ 6 weeks 2 weeks		
	Pediatric doses – Oxacillin and (Flu)cloxacillin as above – Rifampicin 20 mg/kg/day i.v. or orally in 3 equally divided doses			
Penicillin-allergic patients and Methicillin-resistant Staphylococci				
Vancomycin *with* Rifampin and Gentamicin	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses 1200 mg/day i.v. or orally in 2 doses 3 mg/kg/day i.v or i.m. in 2 or 3 doses	4-6 weeks 3-5 days	I	B
	Pediatric doses as above			

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

Antibiotics: *Empirical treatment*

Antibiotic	Dosage & route	Duration	Comments	Level of evidence	
Native valves					
Ampicillin-Sulbactam *or*	12 g/day i.v. in 4 doses	4-6 weeks	Patients with blood-culture negative should be treated in consultation with an infectious disease specialist	IIb	C
Amoxicillin-Clavulanate *with*	12 g/day i.v. in 4 doses	4-6 weeks		IIb	C
Gentamicin	3 mg/kg/day i.v or i.m. in 2 or 3 doses	4-6 weeks			
Vancomycin *with*	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses	4-6 weeks	For patients unable to tolerate β-lactams	IIb	C
Gentamicin *with*	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 2 or 3 doses	4-6 weeks			
Ciprofloxacin	1000 mg/day orally in 2 doses or 800 mg/day i.v. in 2 doses	4-6 weeks	Ciprofloxacim is not uniformly active on Bartonella spp.. Addition of Doxycycline is an option if Bartonella spp. is likely		
Prosthetic valves (early <12 months post surgery)					
Vancomycin *with*	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses	6 weeks	If no clinical response,surgery and perhaps extension of the antibiotic spectrum to gram-negative pathogens must be considered	IIb	C
Gentamicin with	3 mg/kg/day i.v or i.m. in 2 or 3 doses	2 weeks			
Rifampin	1200 mg/day i.v. or orally in 2 doses				
Prosthetic valves (late >12 months post surgery)					
Same as Native valves					

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®



UNE INFECTION URINAIRE

Des concepts de base

- IU grave (souvent en réa)
- La **colonisation urinaire**– (bactériurie asymptomatique) – est la présence d'un micro-organisme dans les urines sans manifestations cliniques associées. Il n'y a pas de seuil de bactériurie, sauf chez la femme enceinte, où un seuil de bactériurie à 105 UFC /ml est classiquement retenu. La leucocyturie n'intervient pas dans la définition.

Des concepts de base

- Il est recommandé de ne pas faire d'ECBU de contrôle dans le suivi des IU masculines et des PNA si l'évolution clinique est satisfaisante.
- Le seuil de **leucocyturie > 10.4 /ml.**
- Le seuil de bactériurie significative dépend de l'espèce bactérienne en cause et du sexe du patient. Pour la femme, il n'y a plus de distinction de seuil selon qu'il s'agit d'une cystite ou d'une PNA.
- Chez un patient symptomatique avec leucocyturie > 104 UFC/ml, les seuils de bactériurie sont différents selon les germes

Espèces bactériennes	**Seuil de significativité**	**Sexe**
E. coli, S. saprophyticus	10^3 UFC/ml	Homme ou femme
Entérobactéries autres que *E.coli,* entérocoque, *C. urealyticum, P. aeruginosa, S. aureus*	10^3 UFC/ml	Homme
	10^4 UFC/ml	Femme

* *E. coli :* responsable de 90 % des IU communautaires

***P. aeruginosa, S. aureus :* rarement responsables d'IU communautaires.

PNA grave

↓

Traitement probabiliste

- C3G IV (céfotaxime ou ceftriaxone) + amikacine

- si allergie :
  - aztréonam + amikacine

- si antécédent de BLSE (IU ou colonisation urinaire < 6 mois)
  - carbapénème (imipénème, méropénème) + amikacine
  - en cas d'allergie aux carbapénèmes : aztréonam + amikacine

- si choc septique, ET présence d'au moins un facteur de risque d'EBLSE*
  - carbapénème (imipénème, méropénème) + amikacine
  - en cas d'allergie aux carbapénèmes : aztréonam + amikacine

↓

Relais par voie orale adapté aux résultats de l'antibiogramme (hors BLSE ; si BLSE : cf tableau *ad hoc*) : par ordre alphabétique

- amoxicilline (à privilégier sur souche sensible)
- amoxicilline-acide clavulanique
- céfixime
- fluoroquinolone (ciprofloxacine ou ofloxacine ou lévofloxacine)
- TMP-SMX

Durée totale de traitement

- 10 – 14 jours

* Facteurs de risque d'EBLSE : colonisation urinaire ou IU à EBLSE < 6 mois, antibiothérapie par pénicilline+inhibiteur, céphalosporine de 2ème ou 3ème génération, ou fluoroquinolone< 6 mois, voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE, hospitalisation < 3 mois, vie en long-séjour



UNE PNEUMOPATHIE
PAC OU PAVM (PRECOCE
48H A 5J OU TARDIVE)

SMART-COP

A tool for predicting which patients with community-acquired pneumonia (CAP) are likely to require intensive respiratory or vasopressor support (IRVS).

CAP confirmed on CXR

↓

S	Systolic BP <90 mmHg	☐ (2 points)
M	Multilobar CXR involvement	☐ (1 point)
A	Albumin <3.5 g/dL*	☐ (1 point)
R	Respiratory rate – age-adjusted cut-offs	☐ (1 point)

Age	≤50 yo	>50 yo
RR	≥25 br/min	≥30 br/min

T	Tachycardia ≥125 bpm	☐ (1 point)
C	Confusion (new onset)	☐ (1 point)
O	Oxygen low – age-adjusted cut-offs	☐ (2 points)

Age	≤50 yo	>50 yo
PaO_2*	<70 mmHg	<60 mmHg
or: O_2 Saturation	≤93%	≤90%
or (if on O_2): PaO_2/FiO_2*	<333	<250

P	Arterial pH <7.35*	☐ (2 points)

0 – 2 points	Low risk of needing IRVS
3 – 4 points	Moderate risk (1 in 8) of needing IRVS
5 – 6 points	High risk (1 in 3) of needing IRVS
≥7 points	Very high risk (2 in 3) of needing IRVS

PAC

Sujet jeune, sujet âgé, sujet avec co-morbidité(s)	C3G (céfotaxime IV ou ceftriaxone IV) + macrolide IV ou FQAP (lévofloxacine)[1]
Facteurs de risques de *Pseudomonas* : bronchectasies, mucoviscidose, antécédents d'exacerbations de BPCO dues à *P. aeruginosa*	Bêta-lactamine anti-*Pseudomonas* [2] : - pipéracilline/tazobactam - ou céfépime - ou carbapénème [3] : - *imipénème/cilastatine* - *ou méropénème* - *ou doripénème* + aminoside (amikacine ou tobramycine) au maximum 5 jours + antibiotique actif sur les bactéries intracellulaires : macrolide IV ou FQAP IV (lévofloxacine)[1]

Azithromycine

- Arrêt spira./lévo. si agU légionelle négative.
- Relais : selon bactériologie
- Se discute 10 à 14 j si Pseudomonas confirmé. sinon, 7 j et désescalade rapide. monothérapie à J3. Idiapason

PAVM précoce

- Empirique C3G / Aminoside
- Metronidazole si FDR inhalation

40% - 50% Pyo chez polytraumatisé
! Pyo SSR

PAVM tardive

- Couverture pyo > Tazo Amk
- ! Aérosols
- ! BMR



UNE INFECTION INTRAABDOMINALE

ATB précoce

ANTIBIOTHÉRAPIE CURATIVE EN CHIRURGIE DIGESTIVE

SITUATION INITIALE
Appendicite simple
Appendicite gangréneuse Abcès appendiculaire Phlegmon appendiculaire
Péritonite communautaire localisée
Péritonites communautaires généralisées
Péritonite nosocomiale *(réintervention et persistance d'un syndrome inflammatoire malgré une 1ère ATB)*
Abcès de paroi

ANTIBIOTHÉRAPIE CURATIVE EN CHIRURGIE DIGESTIVE

ANTIBIOTHÉRAPIE/TRAITEMENT	DURÉE
Aucune hors 1 dose antibioprophylaxie	
Amoxicilline/Clavulanate 80mg/kg/j en 3 prises **ou** *(Si allergie : Métronidazole 0,5g/8h* ***et** Gentamicine 7mg/kg/j)*	*2 jours* *1 jour*
Amoxicilline/Clavulanate 80mg/kg/j ***et*** *Gentamicine 7mg/kg* ***ou** (Ceftriaxone 1g/j IV + Métronidazole 0,5g/8h)* ***et** Gentamicine 7mg/kg/j*	*2 jours* *2 jours*
Ceftriaxone 2g J1, puis 1g/j ***et*** *Gentamicine 7mg/kg/j*	*5 jours* *2 jours*
Pipéra/Tazo 200mg/kg/j ***et*** *Amikacine 20mg/kg/j (antifongique à discuter)*	*7 jours* *± 1 à 3 jours*
Aucune, soins locaux	

Anesth Reanim. 2015; 1: 75–99

FDR BMR

- **2** parmi 1) **traitement antérieur par céphalosporine de 3ième génération ou fluoroquinolone (dont monodose) dans les 3 mois** ; (2) **portage d'une entérobactérie porteuse d'une bêta-lactamase à spectre élargie, ou Pseudomonas aeruginosa résistant à la ceftazidime, sur un prélèvement de moins de 3 mois, quel que soit le site** ; (3) **hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois précédents** ; (4) **patient vivant en EHPAD médicalisé ou soins de longue durée ET porteur d'une sonde à demeure et/ou d'une gastrotomie** ; (5) **echec de traitement par une antibiothérapie à large spectre par céphalosporine de 3ième génération ou fluoroquinolone ou pipéracilline–tazobactam** ; (6) **récidive précoce (< 15 jours) d'une infection traitée par pipéracilline–tazobactam pendant au moins 3 jours**

FDR CANDIDA

- **au moins 3** des critères parmi les éléments suivants sont retrouvés : **défaillance hémodynamique**, **sexe féminin**, **chirurgie sus-mésocolique**, **antibiothérapie depuis plus de 48 heures.**

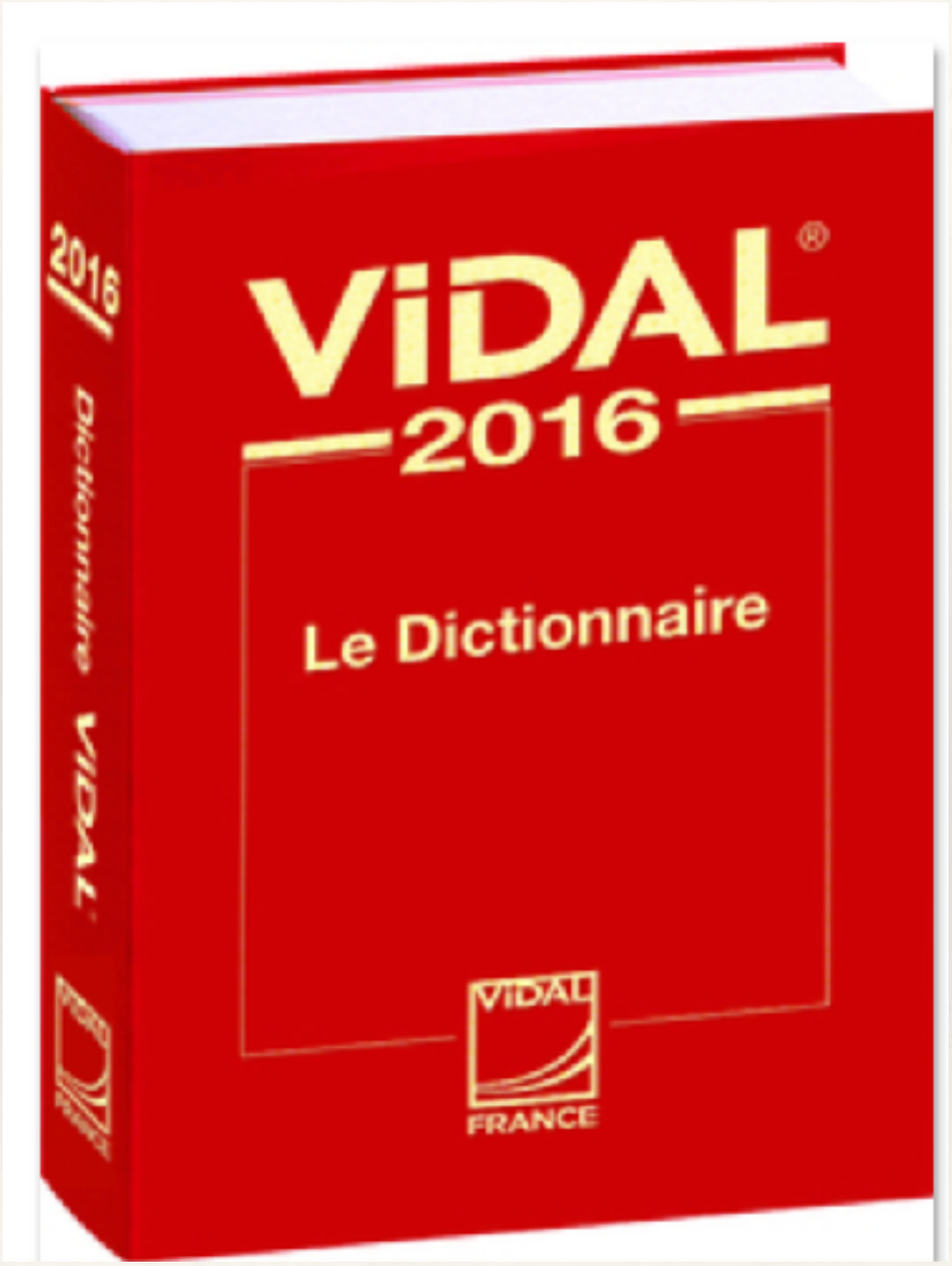


UNE INFECTION DE PROTHESE VASCULAIRE

Prothese en place?? allogreffe

- Aortites - germes rares (listeria, fièvreQ…)
- Bactériémie souvent oriente mais attention parfois peropératoire différent
- Durée??? si prothèse retirée 8-15J sinon…4-6 semaines

Comment j'adapte les posologies?



- Chez le patient « standard » de réanimation
- Chez l'obèse
- Chez le patient sous EER
- Chez le patient sous ECMO
- Et..s'il est insuffisant rénal, hépatique…???

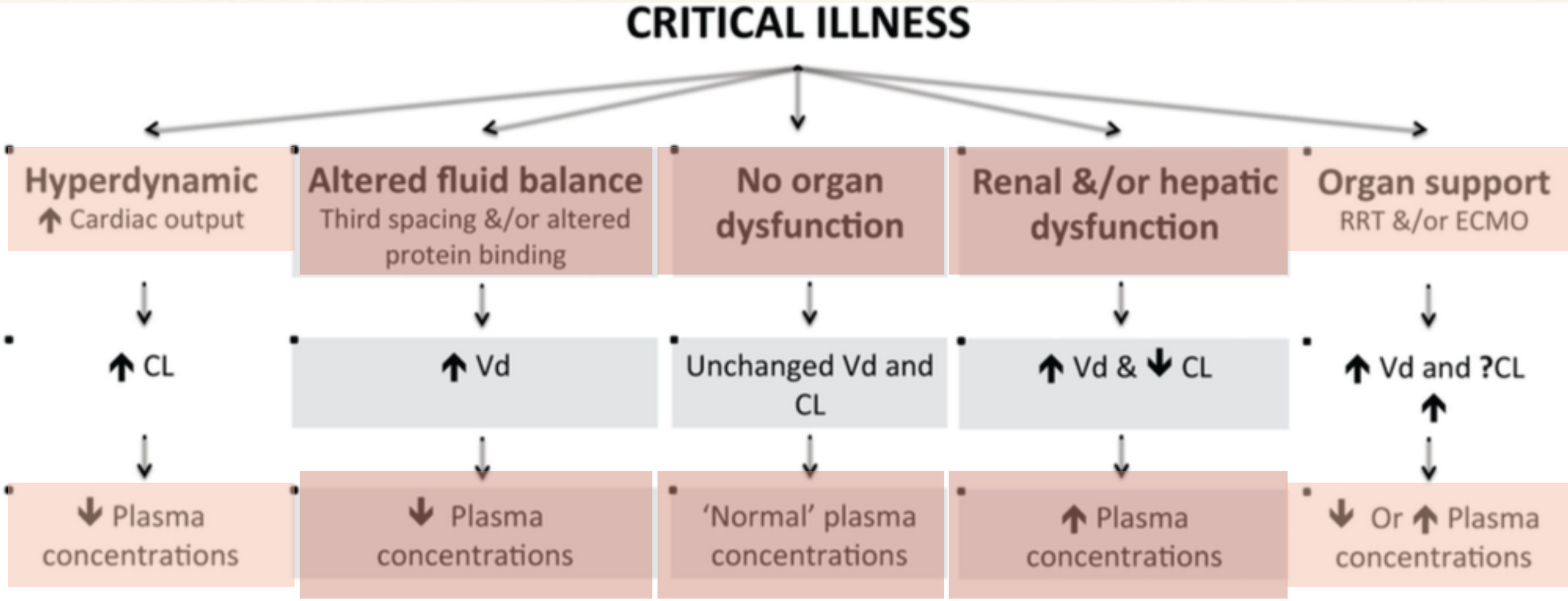


Figure 1.
The spectrum of critical illness-related altered pathophysiology and its effects on drug concentrations.
Legend: CL – clearance; Vd volume of distribution; RRT – renal replacement therapy; ECMO – extracorporeal membrane oxygenation

Roberts et al. Lancet Infect Dis. 2014 June ; 14(6): 498–509

Et en plus…

- **Hypoalbuminémie** : influence sur ATB fortement liés P (ceftriaxone, ertapenem, daptomycine) - mieux pour les C° dépendants moins pour les Tps dépendants
- **Perfusion tissulaire** avec diminution des concentrations au site d'action d'autant plus que le patient est sous amines VC (cefpirome, fosfomycine, piperacilline, et levofloxacine par exemple)
  - Joukhadar C, Frossard M, Mayer BX, et al. Impaired target site penetration of beta-lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock. Crit Care Med. 2001; 29(2):385–91.
- **C° pulmonaire** - intérêt ATB inhalés (coli aminosides)
- **Volume de distribution** : influence ATB hydrophiles (BL (Goncalves-Pereira J, Povoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams. Crit Care. 2011; 15(5):R206.) mais pas les lipophiles (fluoroquinolones and macrolides) (Gous A, Lipman J, Scribante J, et al. Fluid shifts have no influence on ciprofloxacin pharmacokinetics in intensive care patients with intra-abdominal sepsis. Int J Antimicrob Agents. 2005; 26(1):50–5)

Table 1

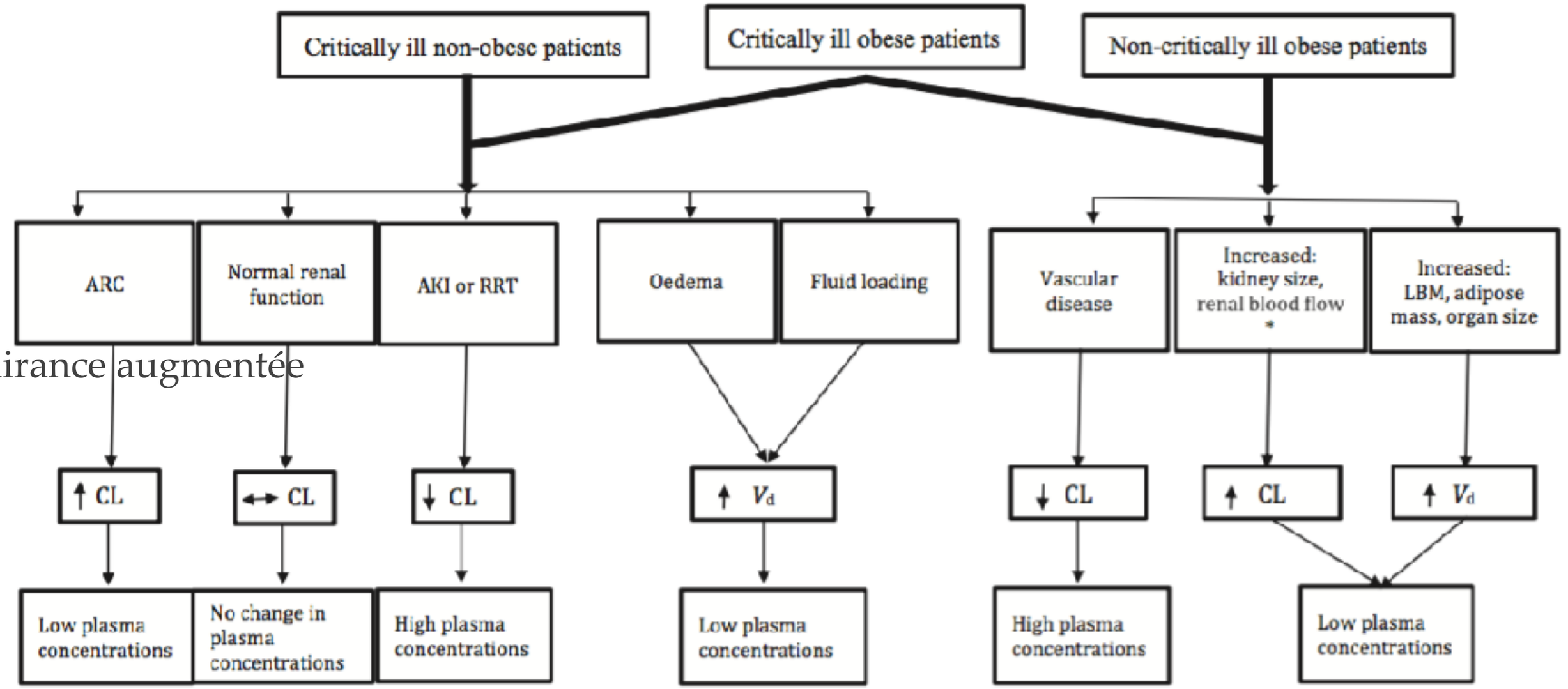
Studies reporting PK/PD indices from pre-clinical and clinical evaluations

	Antibiotic classifications	Optimal PK/PD indices*					
		Pre-clinical studies			Clinical studies		
Concentration-dependent	Aminoglycosides	Maximal killing	AUC_{0-24}/MIC 80-100	43	Clinical Cure	C_{max}/MIC 8-10 AUC/MIC >70	82-86
		Resistance suppression	C_{max}/MIC 10-30	87	Microbiological Cure	-	
Time-dependent	Carbapenems	Maximal killing	40% $T_{>MIC}$	88	Clinical Cure	75% $T_{>MIC}$ C_{min}/MIC 5	89
		Resistance suppression	16 × MIC C_{min}/MIC >6.2	90 91	Microbiological Cure	54% $T_{>MIC}$	17
	Cephalosporins	Maximal killing	60-70% $T_{>MIC}$	11	Clinical Cure	100% $T_{>MIC}$	92
		Resistance suppression	-		Microbiological Cure	60-100% $T_{>MIC}$ 95% $T_{>4.3\times MIC}$	16 93
	Penicillins	Maximal killing	40-50% $T_{>MIC}$	11	Clinical Cure	-	
		Resistance suppression	40-50% $T_{>MIC}$	94	Microbiological Cure	40-50% $T_{>MIC}$	95
Concentration with time-dependence	Fluoroquinolones	Maximal killing	AUC_{0-24}/MIC >30-100	11, 96	Clinical Cure	AUC_{0-24}/MIC ≥125-250 C_{max}/MIC ≥8	15, 86, 96 86, 97, 98
		Resistance suppression	AUC_{0-24}/MIC >160 AUC_{0-24}/MPC ≥22	99, 100 101	Microbiological Cure	AUC_{0-24}/MIC ≥34-125 C_{max}/MIC ≥8	14, 102 86
	Vancomycin	Maximal killing	AUC_{0-24}/MIC 86–460	103	Clinical Cure	AUC_{0-24}/MIC ≥400-450	20, 21
		Resistance suppression	AUC_{0-24}/MIC >200	104	Microbiological Cure	AUC_{0-24}/MIC ≥400	20
	Linezolid	Maximal killing	-		Clinical Cure	AUC_{0-24}/MIC ≥85 85% $T_{>MIC}$	22
		Resistance suppression	-		Microbiological Cure	AUC_{0-24}/MIC 80-120 85% $T_{>MIC}$	22
	Tigecycline	Maximal killing	50% $T_{>MIC}$	105	Clinical Cure	AUC_{0-24}/MIC >12.8-17.9 *f* AUC_{0-24}/MIC ≥0.9	106, 107 108
		Resistance suppression	-		Microbiological Cure	AUC_{0-24}/MIC 6.9-17.9	109, 110
	Daptomycin	Maximal killing	AUC_{0-24}/MIC 38–442	111, 112	Clinical Cure	-	
		Resistance suppression	AUC_{0-24}/MIC >200	104	Microbiological Cure	-	
	Colistin	Maximal killing	AUC_{0-24}/MIC 7-23	113, 114	Clinical Cure	-	

Roberts et al. Lancet Infect Dis. 2014 June ; 14(6): 498–509


and??

Chez le patient obèse



clairance augmentée

Chez le patient obèse

Adaptation posologique

Aminosides	ABW = IBW + 0,4 x (TBW–IBW)
Glycopeptides	TBW
BL	ABW = IBW + 0,3 x (TBW–IBW)
FQ	ABW = IBW + 0,45 x (TBW–IBW)
Ertapénème	augmenter poso
Meropénème	pas de modif
Daptomycine	TBW
Linézolide	augmenter poso
Rifampicine	IBW

C. Lloret-Linares et L. Hachon
Réanimation,2015 24 4 (2015) 367-378

Dysfonction rénale

Stage	SCr	UO
1	↑ SCr ≥26.5 µmol/L (≥0.3 mg/dL) or ↑SCr ≥150 a 200% (1.5 a 2×)	<0.5 mL/kg/h (>6 h)
2	↑ SCr >200 a 300% (>2 a 3×)	<0.5 mL/kg/h (>12 h)
3[b]	↑ SCr >300% (>3×) or if baseline SCr ≥353.6 µmol/L (≥4 mg/dL) ↑SCr ≥44.2 µmol/L (≥0.5 mg/dL)	<0.3 mL/kg/h (24 h) oranuria (12 h)

[a] SCr, serum creatinine; UO, urine output.

[b] Stage 3 also includes patients requiring RRT independent of the stage (defined by SCr and/or UO) they are in at the moment they initiate RRT.

Choi G, Gomersall CD, Tian Q, Joynt GM, Freebairn R, Lipman J. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. Crit Care Med. 2009; 37(7):2268–82.

EER

Tableau 4 Adaptation posologique des médicaments lors d'EERT [13,34,33].

Médicaments	Volume distribution (l/kg)	Liaison protéine (%)	Coefficient partage	Poids moléculaire (PM) (Da)	Demi-vie plasmatique (normal) (h)	Demi-vie plasmatique (IRT) (h)	Méthode dosage	Dosage EERC dosage/intervalle
Aciclovir	0,7	10	0,9	225	3	20	D & I	5 mg/kg 1 × par jour (en cas d'encéphalite herpétique la dose doit être augmentée à

Méthode de la Dose :

BAISSE de la dose unitaire et maintien de l'intervalle

Cas des ATB TEMPS-DEPENDANTS : Pénicillines et Glycopeptides

Bactéricidie liée au temps de contact

Méthode de l'intervalle :

AUGMENTATION de l'intervalle entre 2 administrations

Cas des ATB CONCENTRATION-DEPENDANTS :

Aminosides et Fluoroquinolones

Bactéricidie intense et rapide, liée au pic

								jour)
triméthoprime	1,0–2,2	30–50	0,9	290	11	20–50	D & I	100–200 mg 2 × par jour
Vancomycine	0,47	55	0,8	?	6	200–250	I	1 g 1 × par jour à 1 × par 4 jours (taux résiduel ciblé à 10–15 mg/l est recommandé. Des taux résiduels plus élevés [jusqu'à 20 mg/l] sont fortement recommandés dans certains cas [p.e., méningite, pneumonie, ostéite]. Dans ces cas, une perfusion de vancomycine en continu est préférable)

l/kg : litre par kilogramme ; Da : Dalton ; h : heure ; IRT : insuffisance rénale terminale ; EERC : épuration extrarénale continue : D : dosage ; I : intervalle ; GFR : taux filtration glomérulaire ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; ad : jusqu'à ; p.e : par exemple.

Bouquin Nephrologie & Therapeutique (2009) 5, 533—541

EER

Antibiotiques
TEMPS DEPENDANTS :
B lactamines et glycopeptides

Dosage des résiduelles

Attention à l'effet rebond après la séance de dialyse et à l'adsorption sur la membrane

Ex de la Vancomycine : sur les 3–6 heures suivant la séance : rebond des concentrations de 16–36% : phase de redistribution → dosage plasmatique avant la séance suivante!

Vandecasteele SJ. Semin Dial 2011

Antibiotiques
CONCENTRATION DEPENDANTS :
Aminosides et Fluoroquinololes

Dosage du pic

Attention à la marge thérapeutique

Aminosides : toxicité liée à l'AUC

ECMO

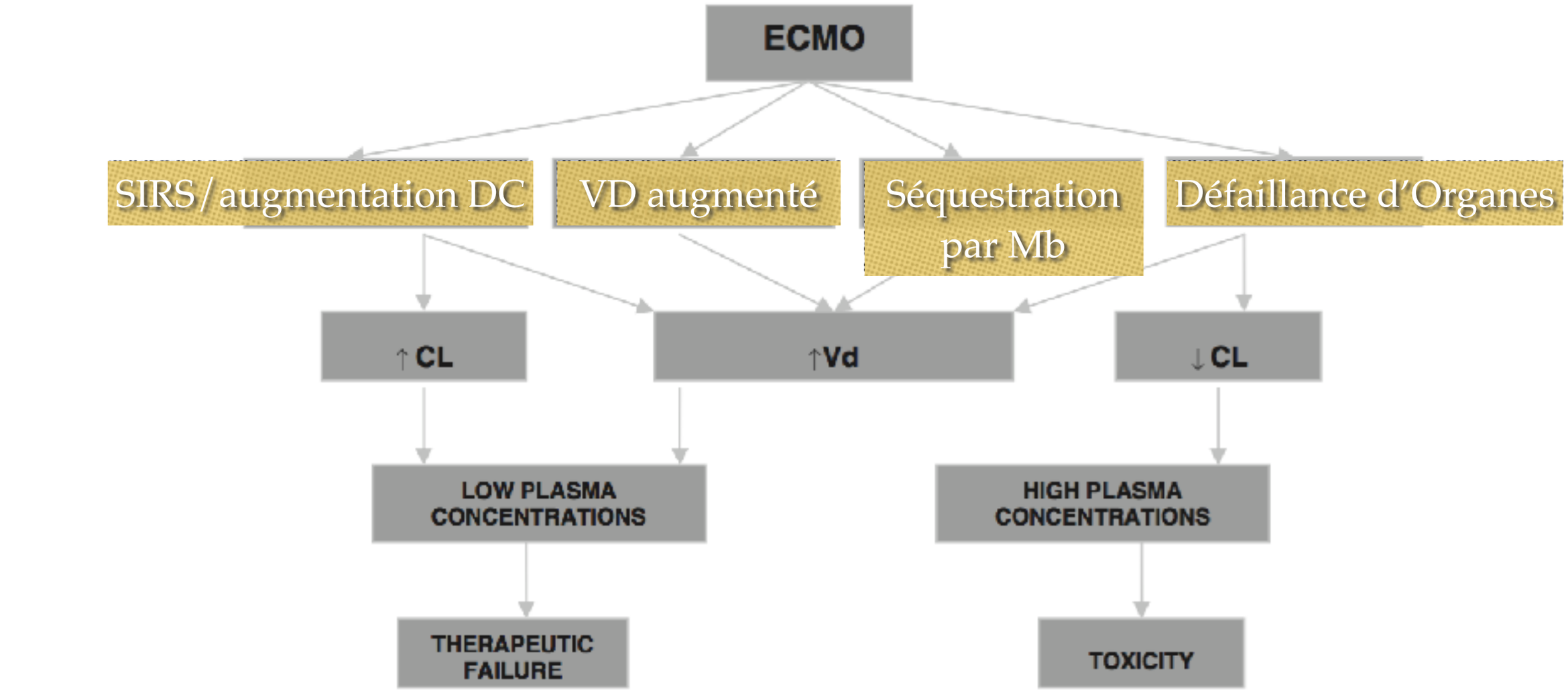


Fig. 2 Impact of critical illness, inflammation, and ECMO on drug PK. SIRS indicates systemic inflammatory syndrome; CO, cardiac output.

Shekar et al. Journal of Critical Care (2012) 27, 741.e9–741.e18

ECMO

Table 2 Summary of PK changes during ECMO and their clinical implications

	Changes in PK	Therapeutic implication	Drugs affected
Priming/transfusion			
Hemodilution	↑ Vd ↓ Cmax	↑ Loading dose	Hydrophilic drugs, eg, β-lactams and aminoglycosides
	↑ Free drug concentrations	↑ Loading dose ↑ Frequency	Highly protein-bound drugs, eg, teicoplanin and ceftriaxone
Circuit-related factors			
Drug sequestration	↑ Vd ↓ Cmax	↑ Loading dose	Lipophilic drugs, eg, fluoroquinolones fentanyl, and midazolam
Drug inactivation	↑ CL ↓ Bioavailability	↑ Frequency regarding dose with circuit changes	
Patient factors			
Systemic inflammation/sepsis	↑ Vd ↓ Cmax ↑ CL	↑ Loading dose	Hydrophilic drugs, eg, β-lactams and glycopeptides
Organ failures	↓ CL ↑ Vd	↓ Frequency	Renally or hepatically excreted drugs
Drug factors			
Hydrophilicity	↑ Vd ↓ Cmax ↑↓ CL (dependent on renal function)	↑ Loading dose ↑↓ Frequency	For example, β-lactams aminoglycosides
Lipophilicity	Vd largely unchanged ↑ Circuit sequestration ↓↑ CL (dependent on hepatic function)	↑ Loading dose ↑ Frequency	For example, fluoroquinolones, macrolides, and propofol

Cmax indicates peak concentrations.

Shekar et al. Journal of Critical Care (2012) 27, 741.e9–741.e18

Comment j'adapte les posologies?



POURQUOI?

Prophylaxie…NON

Probabiliste…NON sauf…

<u>1 Neutropénie fébrile</u> + col/inf BLSE ou HCASE < 12m
<u>2 Sepsis sévère/choc S</u> + col/inf BLSE ou HCASE < 12m
ou inf EB gr 3 (*Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter freundii*, *Morganella*) ss toute béta-lactamine < 1M

Inf.DOC

<u>1 IU basse</u>
> Fosfomycine/trométamol : 3 g, prise unique
> Nitrofurantoïne : 100 mg x 3/jour, 5 jours
> Amoxiclav : 1 g x 3/jour, 3 jours
> Cotrimoxazole forte : 1 cp x 2/jour, 5 jours
> Pivmecillinam* : 400 mg x 2/jour, 5 jours
> Fluoroquinolones : Ciflox 500, Oflocet 400
*** touché par BLSE, stable en cas de Hcase**
<u>2 Inf grave</u>

Alternatives non β lactamine

ATB	Posologies	Indications	Restriction	Surveillance
FQ	Max : à préciser pour chaque molécule	**TOUTES**	Si ac. nal S	Peau, tendons
SMX/TMP	Selon site	cutanée/urinaire/osseuse		
Aminosides	1 injection/j Amika 15-30 ; genta/tobra 3-8 Formule chez l'obèse	Toutes, mais pas monothérapie		
Fosfomycine	4 g/6 à 8h Sur 4h	cutanée/urinaire/osseuse	*Klebsiella* (sauf IU) / après contact labo +/- CMI	Apport de 1g sel/g produit Surcharge/kaliémie/ veinite
Phénicolés	30 à 50 mg/kg/j	neuroméningée		NFS
Tigécycline	100 mg puis 50 mg x 2/j	dernier recours	après mesure CMI	

Aminosides et obésité: poids corrigé=poids idéal + 0.43 x surcharge pondérale

Alternatives β lactamines (1)

Béta-lactamines	Posologie	Indications	Restriction d'utilisation
Piperacilline/ tazobactam*	4g x 3 à 4/jour IVL voire IVSE	toutes*	*** aucune si CMI ≤ CMI = 0.25 mg/**
Amoxiclav	1 à 2 g x 3/jour	IU, autres ?	
Céfoxitine	2 g/8h?	IU	
C3G S *:	6 g/jour IVSE	toutes*	
- ceftazidime	6 g/jour IVSE		
-autre C3G : atm, cefotax, ceftriaxone	Selon molécule		
- céfépime	6 g/jour		

Réévaluer à 48/72h

le moins longtemps possible: 7 à 10 jours (sauf raretés)

Ertapenème : 1 g/jour IV/SC/IM
Meropénème : 1 à 2 g/8h
Imipénème : 1 g/8h

Alternatives β lactamines (2)

Béta-lactamines	Posologie	Indications	Restriction : CMI « max »*
Piperacilline/ tazobactam	4g x 3 à 4/jour IVL voire IVSE	toutes	4 mg/l$
Amoxiclav	1 à 2 g x 3/jour	IU, autres ?	
Céfoxitine	2 g/8h?	IU	
C3G S :	6 g/jour IVSE	toutes	
- ceftazidime	6 g/jour IVSE		1 mg/L
-autre C3G : atm, cefotax, ceftriaxone	Selon molécule		1 mg/L
- céfépime	6 g/jour		1 mg/L

***CMI au-delà de laquelle le **succès thérapeutique** de la béta-lactamine est **très incertain (utiliser de préférence une autre molécule)**
Pour les germes dont la CMI est comprise entre 0,25 mg/l et la CMI max indiquée dans le tableau : la béta-lactamine doit être réservée aux indications peu graves (ex : infections urinaires)

Retamar, AAC, 2013($2mg/l) ; Rodriguez-Bano, CID, 2012

Merci!

