SESSION
REANIMATION
PANCREATITES

Prise en charge initiale des pancréatites

Dr Bernard Leroy
Pôle d'Anesthésie
CHRU de Lille

Diapositive 1

Antibiothérapie en Réanimation:

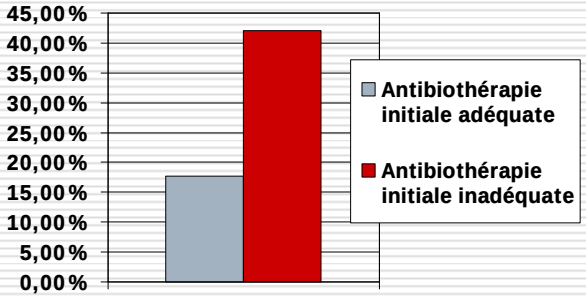
Modalités d'administration

Dr B. Leroy
Réanimation Chirurgicale
Hopital Huriez , CHRU Lille

BL,2009

Diapositive 2

Infections sévères de réanimation : mortalité



RR = 2.37

Kollef 1999

BL,2009

Diapositive 3

Les données du laboratoire ….

- Spectre de la molécule
- Concentration minimale inhibitrice (CMI)
- Concentration minimale bactéricide(CMB)

Données utiles
mais insuffisantes

BL,2009

Diapositive 4

Antibiothérapie initiale « adéquate » ?

BL,2009

Diapositive 5

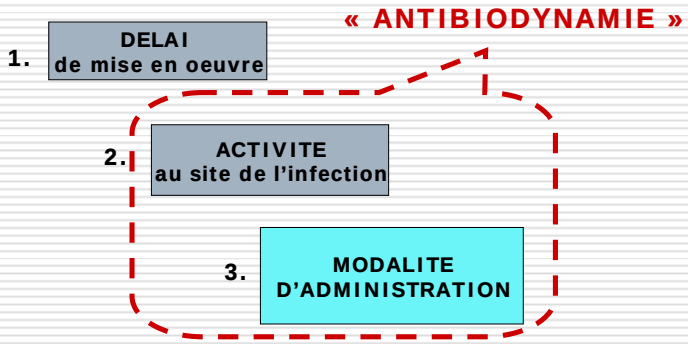
Antibiothérapie initiale « adéquate » ?

1. **DELAI de mise en oeuvre**
2. **ACTIVITE au site de l'infection**
3. **MODALITE D'ADMINISTRATION**

BL,2009

Diapositive 6

Antibiothérapie « adéquate » ?



BL,2009

Diapositive 7

De l'importance des modalités d'administration des ATB en Réanimation…

- Modification des paramètres pharmacocinétiques
- La CMI des bactéries est parfois élevée
- L'émergence de résistance est une préoccupation

BL,2009

Diapositive 8

Conditions pharmacocinétiques peu favorables…

Tissue penetration is correlated to

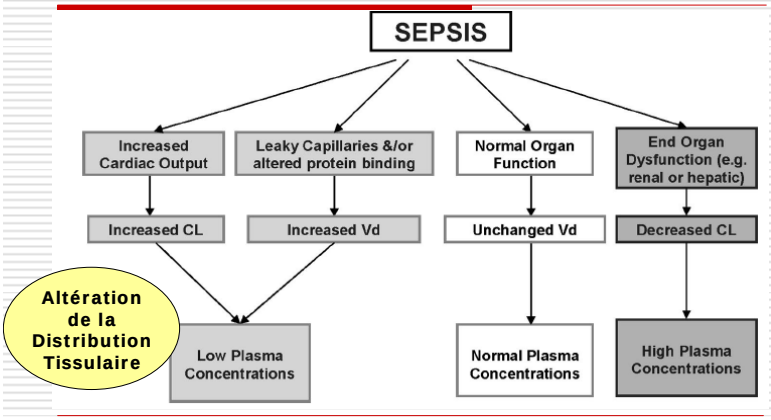
SAPS 3	r=-0.33, p=0.006
APACHE III	r=-0.27, p=0.03
SOFA	r=-0.32, p=0.01
TPP score (lactate/ norepinephrine dose/SpO2)	r=-0.52, p<0.0001

BL,2009

Zeitlinger BS et al Clin Pharmacokinet. 2007

Diapositive 9

Modification des paramètres pharmacocinétiques…

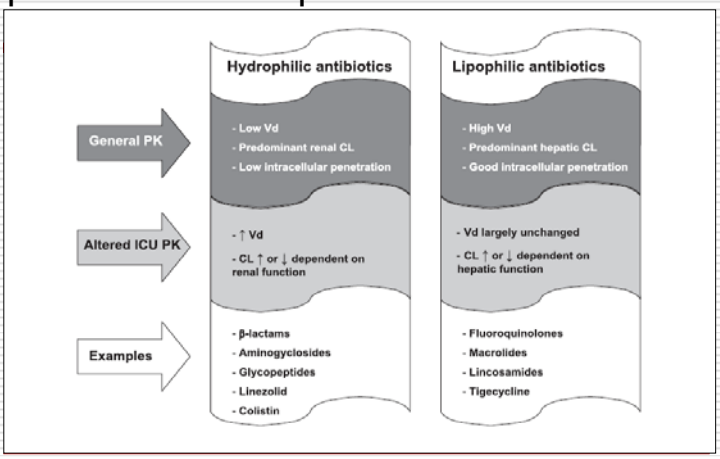


BL,2009

D' après J A Roberts modifié, 2009

Diapositive 10

Modification des paramètres pharmacocinétiques…

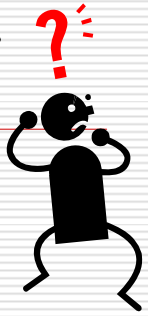


BL,2009

D' après J A Roberts 2009

Diapositive 11

Prévoir l'efficacité « *in vivo* »

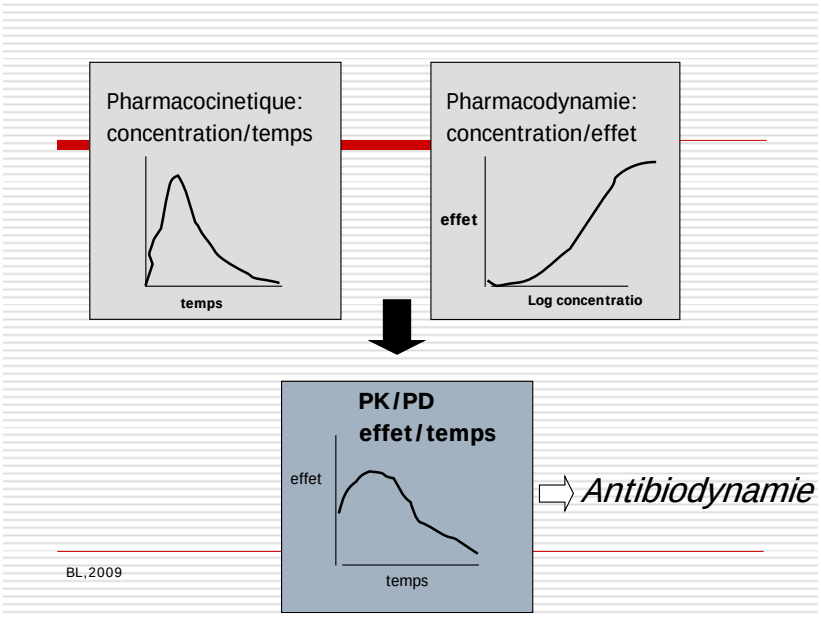


Les données du PK/PD

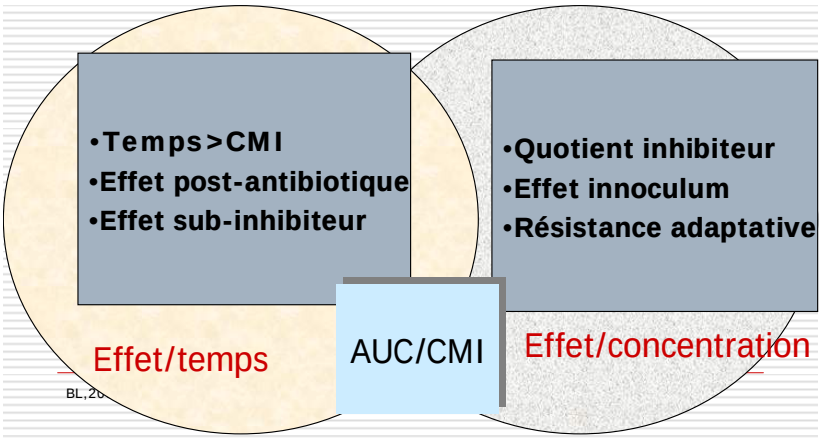
- choix de l'antibiotique
- optimalisation de l'administration

BL,2009

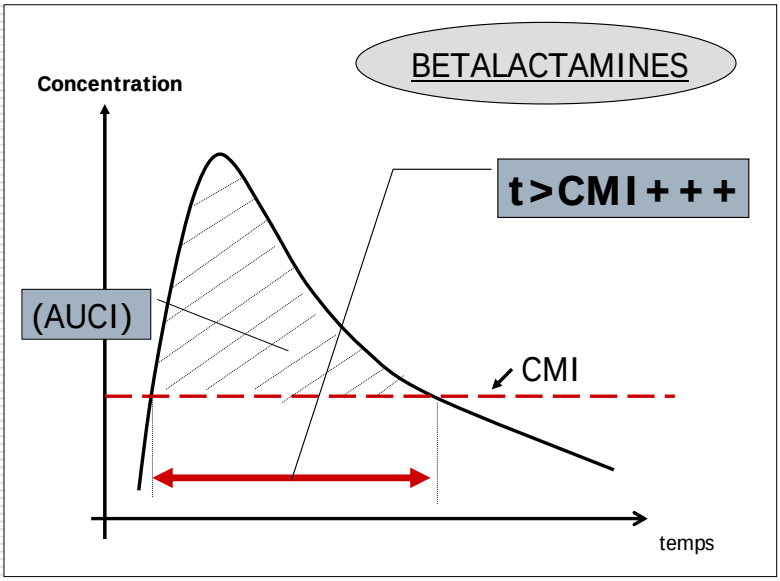
Diapositive 12



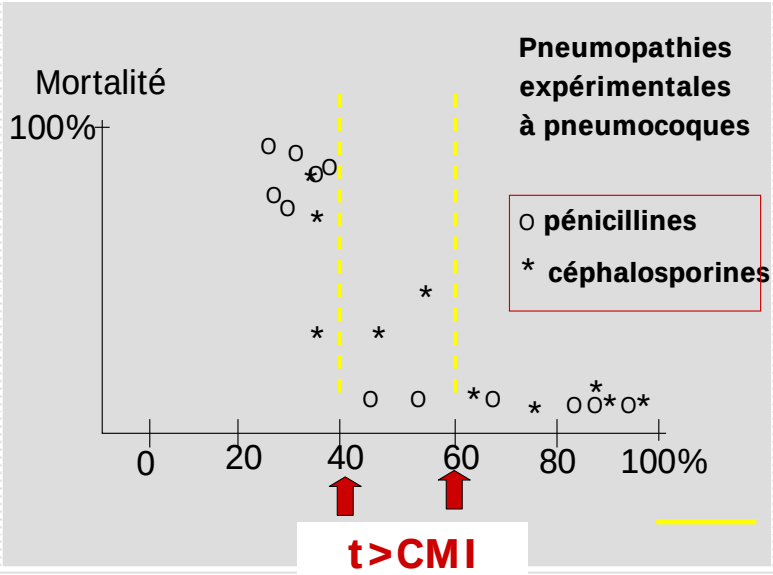
Diapositive 13



Diapositive 14



Diapositive 15



Diapositive 16

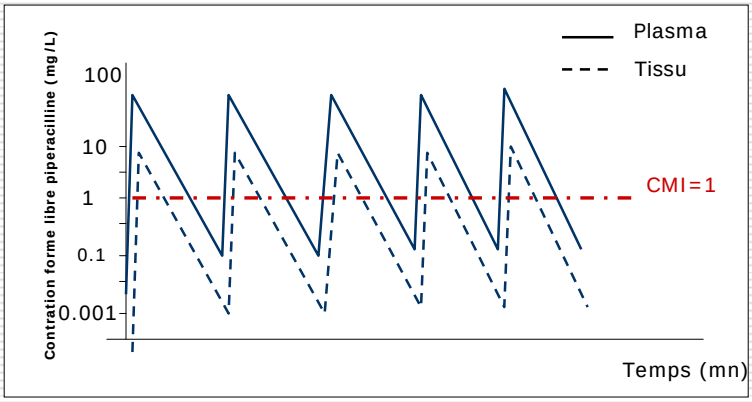
Pourcentage du T>CMI nécessaire pour les les β-lactamines, en fonction de la bactérie cible et de l'objectif recherché (bactériostase ou bactéricidie).

	Espèce bactérienne	Bactériostase %T > CM	Bactéricidie %T > CMI
Céphalosporines	Bacilles à Gram négatif	40-50	70-80
	Pneumocoque	35-40	40-50
	Staphylocoques	20-30	40-50
Pénicillines	Bacilles à Gram négatif	30-40	60-70
	Pneumocoque	25-30	35-50
	Staphylocoque	20-30	40-50
Pénèmes	Bacilles à Gram négatif	20-30	40-50
	Pneumocoque	10-20	25-40
	Staphylocoque	20-30	40-50

BL,2009

Diapositive 17

Profil concentration-temps de la forme **libre** de piperacilline

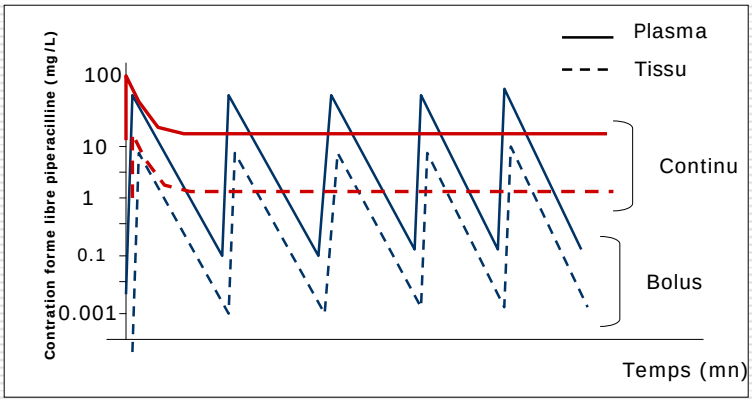


BL,2009

D'après JA Roberts Crit Care Med 2009

Diapositive 18

Profil concentration-temps de la forme **libre** de piperacilline

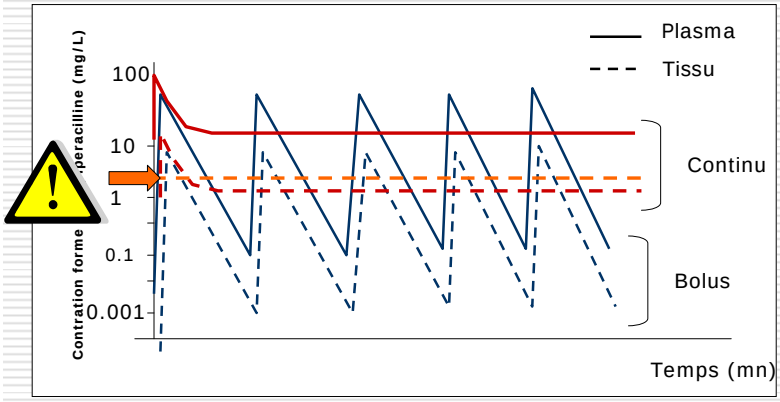


BL,2009

D'après JA Roberts Crit Care Med 2009

Diapositive 19

Profil concentration-temps de la forme **libre** de piperacilline

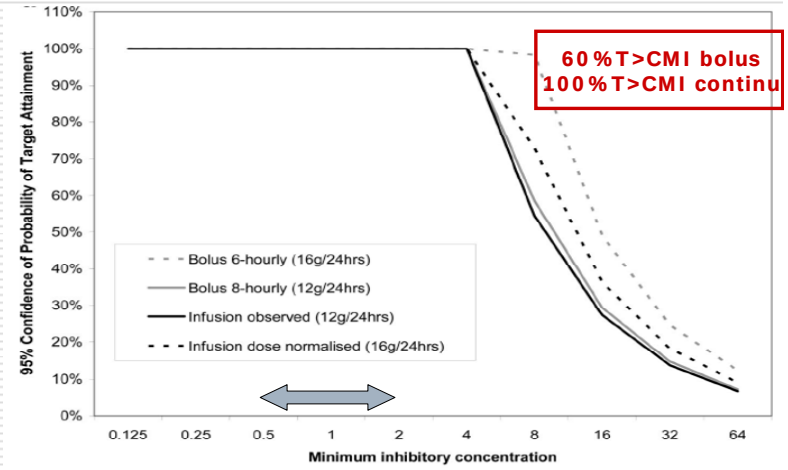


BL,2009

D'après JA Roberts Crit Care Med 2009

Diapositive 20

Piperacilline : probabilité atteindre l'objectif au niveau plasmatique

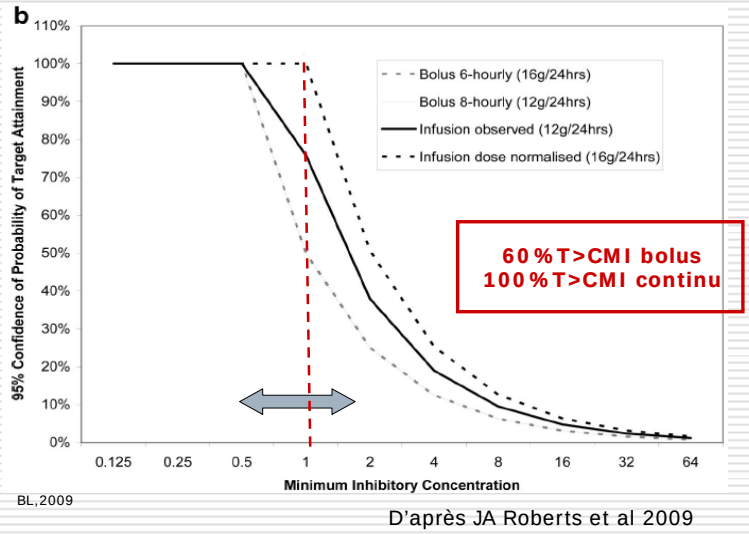


BL,2009

D'après JA Roberts et al 2009

Diapositive 21

Piperacilline : probabilité atteindre l'objectif au niveau tissulaire



BL,2009

D'après JA Roberts et al 2009

Diapositive 22

Piperacillin-Tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* Infection: Clinical Implications of an Extended-Infusion Dosing Strategy

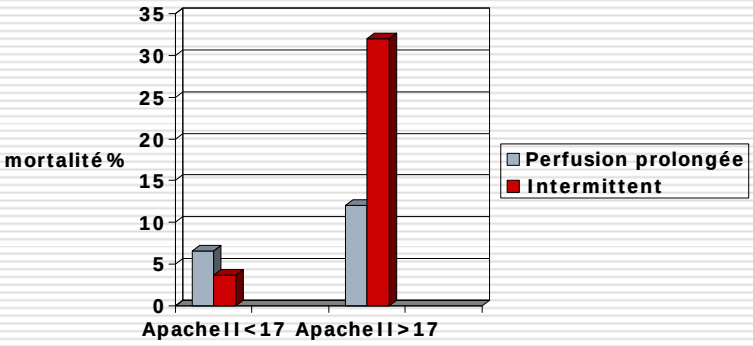
- Étude sur cohorte de 194 patients
- Deux modalités d'administration
  - 3.375g en 30 min toutes les 4 à 6 H
  - 3.375g en 4 H toutes les 8 H
- Analyse de 2 paramètres en fonction du Score ApacheII
  - Mortalité
  - Durée d'hospitalisation

BL,2009

Lodise et al , CID, 2007

Diapositive 23

Mode d'administration de la pipera-tazocilline et mortalité à J14



BL,2009

Lodise et al , CID, 2007

Diapositive 24

Cefotaxime: influence du mode d'administration
(1g/6H versus 4g SAP apres 1g iv)

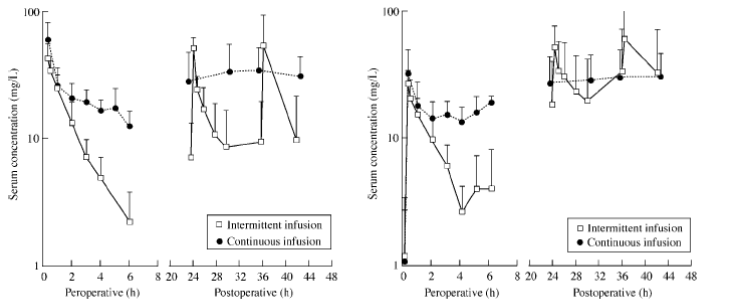


Figure 1. Serum concentrations of cefotaxime in liver transplantation patients after intermittent ($n=8$) and continuous ($n=7$) infusion.

Figure 2. Serum concentrations of desacetylcefotaxime in liver transplantation patients after intermittent ($n=8$) and continuous ($n=7$) infusion.

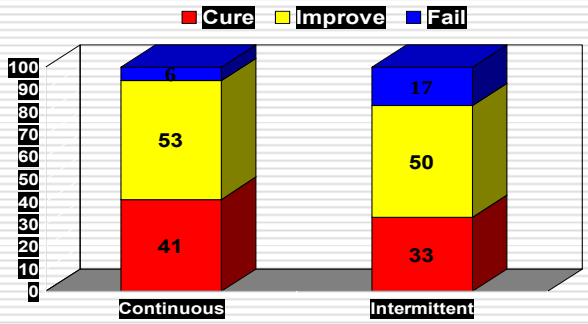
BL,2009

Buijk, JAC, 2004

Diapositive 25

Ceftazidime Nosocomial Pneumonia

(3g en continu 24h versus 2gX3)



BL,2009

N=17 N=18

Nicolau et al., IJAA 2001:17(6);497-504

Diapositive 26

Cephalosporines…

Méta-analyse (n=9) de Kasiakou et al

…plutôt en faveur de la perfusion continue

Mais…

- **Peu d'études analysables, faibles effectifs**
- **Population *hétérogène* (réa, neutropénie…)**
- **CMI des germes très variable**

BL,2009

Kasiakou S et al, *Lancet Infect Dis*, 2005

Diapositive 27

Cephalosporines de 3° génération

- Cefotaxime et ceftazidime:
  - 2 g en 10 minutes
  - puis 4 → 6 g en SAP sur 24 H
- Ceftriaxone :
  - 2 → 4 g en 30 minutes

BL,2009

Diapositive 28

Penems…

- Objectif principal:

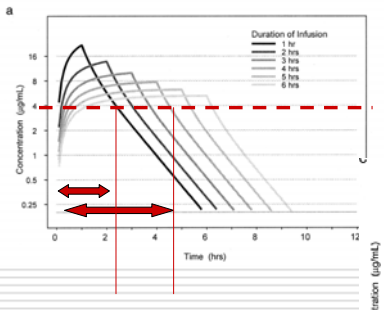
  f T > 40- 50 % CMI x 4

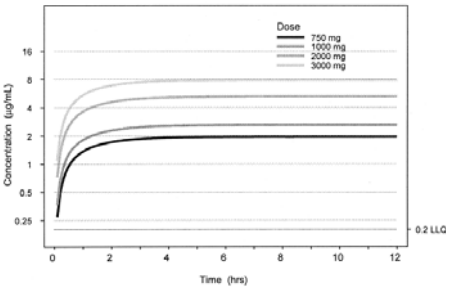
- Des arguments pour une administration prolongée discontinue..

BL,2009

Diapositive 29

Penems : influence du mode d'administration
ex: Doripenem





BL,2009

Bhavnani et al, AAC, 2009

Diapositive 30

Imipenem: influence de la modalité d'administration

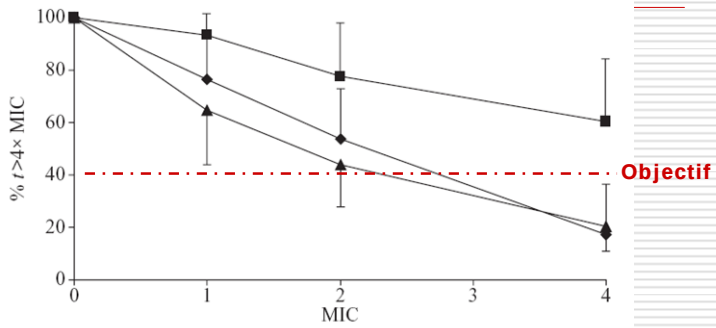
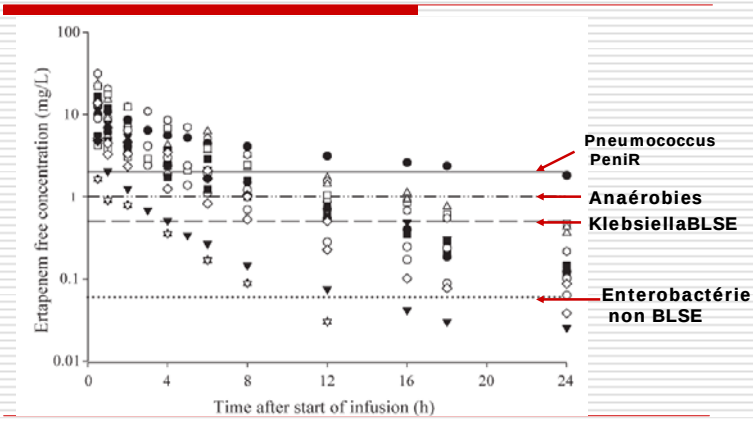


Figure 2. The percentages of the $t>4\times$MIC at specific MICs of 4, 2 and 1 mg/L of imipenem after administration of: 0.5 g, 0.5 h infusion (filled triangles); 0.5 g, 2 h infusion (filled diamonds); and 1 g, 2 h infusion (filled squares).

Jaruratanasirikul et al, JAC, 2009

Diapositive 31

Evolution de la forme libre d'Ertapenem (après 1 g IV)
Patients ventilés ayant une PNP



BL,2009

Burkhardt et al , JAC, 2007

Diapositive 32

Modalité d'administration des penems en réanimation…

- Imipenem : Dose de charge puis SAP de 2-3 H / 6 H
- Doripenem : Dose de charge puis SAP de 2-4 H / 8 H
- Meropenem : Dose de charge puis SAP de 4 H ou de 24 H
- Ertapenem :2 g puis 1g / 12 H

BL,2009

Diapositive 33

Aminosides…

- ATB avec effet « dose-dépendant »
- Objectif thérapeutique : Pic/CMI > 10
- Dose unique quotidienne
- **Risque** ➡ ***réduction de la dose initiale***
  - Insuffisance rénale
  - Réduction posologie quotidienne (3 doses>>1 dose)

BL,2009

Diapositive 34

ELSEVIER

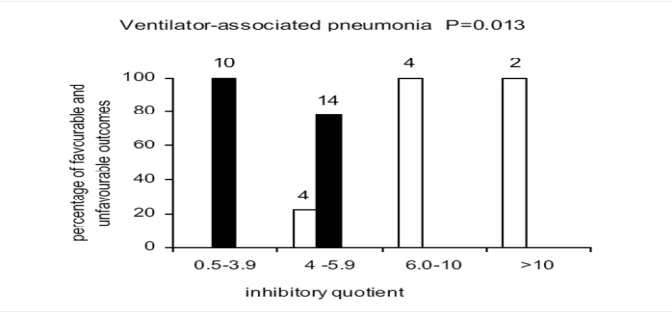
International Journal of Antimicrobial Agents 23 (2004) 120–128

Antimicrobial Agents

www.ischemo.or

Antibiotic therapy for severe bacterial infections: correlation between the inhibitory quotient and outcome

Teresa Spanu [a,*], Rosaria Santangelo [a], Felicita Andreotti [b], Giuliana Lo Cascio [a], Giuseppe Velardi [a], Giovanni Fadda [a]



BL,2009

Diapositive 35

Importance de la première dose d'aminoside

- Le QI de la première dose influence l'évolution clinique
  - Vitesse de bactéricidie
  - Durée effets persistants
  - Résistance adaptative
- Le volume de distribution des aminosides est augmenté en réanimation

BL,2009

Diapositive 36

Réduction de la Cmax en fonction du Vd de l 'amikacine

Vd de référence : 0.27 l / kg

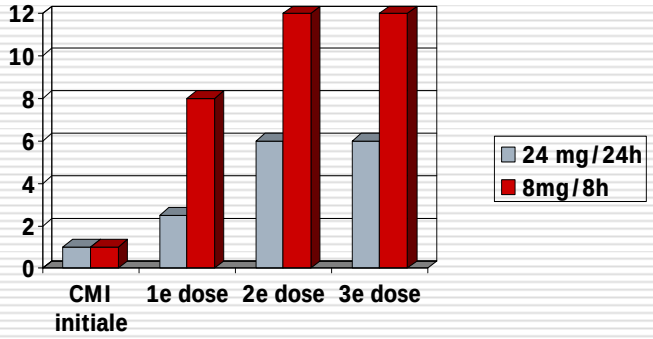
	Cmax
Vd: 0.41 l / kg	- 41%
Vd: 0.67 l / kg	- 63%

BL,2009

D 'après Zeitaney et al. 1990

Diapositive 37

Résistance adaptative
Modèle statistique concernant la CMI de P. aeruginosa et la tobramycine

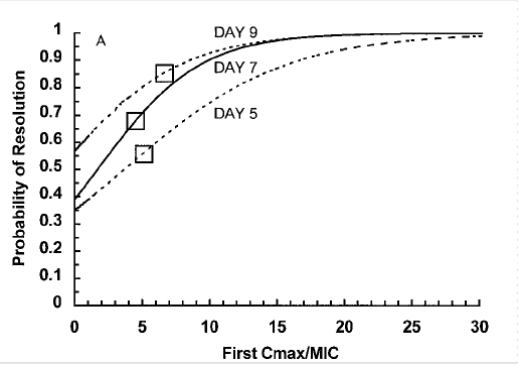


BL,2009

D'après Karlowski , 1994

Diapositive 38

Importance de la première dose d'aminoside sur l'évolution clinique



BL,2009

Kashuba et al, AAC, 1999

Diapositive 39

Dose initiale des aminosides en réanimation….

	DUJ	C Max	C min
Gentamicine	**7-8mg/Kg**	30-40	< 0.5
Netilmicine	**8-10 mg/Kg**	15-25	< 1
Amikacine	**25-30 mg/Kg**	40-60	< 2.5

Perfusette de 30 minutes

BL,2009

Diapositive 40

Vancomycine :

- Activité surtout AUC dépendante in vivo
- Concentration résiduelle nécessaire
  - Supérieure à la CMI (x 2-4)
  - Fixation protéique ≈ 50%
  - Diffusion extravasculaire ≈ 50%
  - Recommandations pour le résiduel:
    - ATS : > 15µg/ml
    - France : 20-40 µg/ml

BL,2009

Diapositive 41

Vancomycine: Variabilité de la pharmacocinétique…

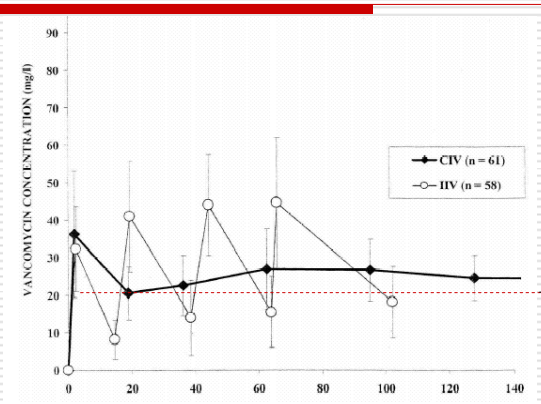
- 1g X 2 :
  Cmax: 31.44 to 87.93µg/ml
  Cmin: 2.5 à 22.4µg/ml
- 2g continu:
  Taux de 7.96 à 43 µg/ml

BL,2009

James JK et al, AAC,1996

Diapositive 42

Vancomycine: IVD ou SAP ?



Résiduel à 20µ

BL,2009

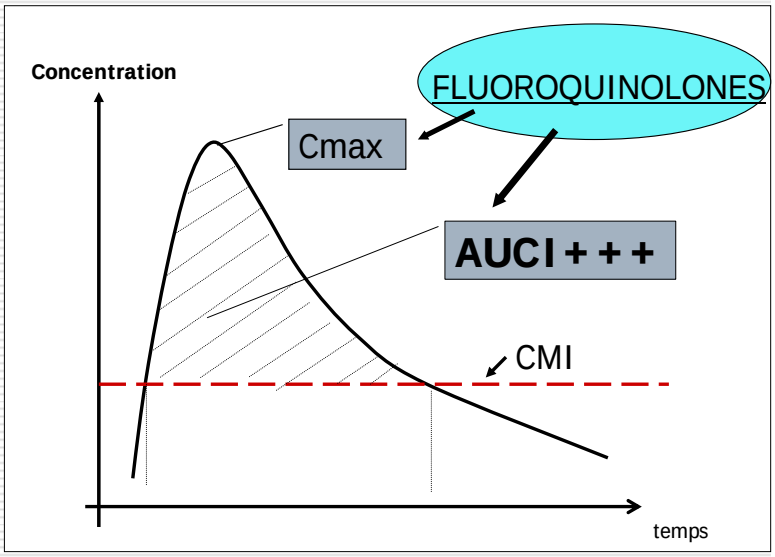
Diapositive 43

Vancomycine :

- **Arguments pour une administration continue**
  - **Objectif atteint plus rapidement (36H versus 51 H)**
  - **Variabilité inter patients plus faible**
  - **Monitorage plus facile et moins coûteux**
- **Modalité :**
  - **Bolus de 15 mg/Kg en 1 H**
  - **Puis 30 mg/Kg/J en SAP**

BL,2009

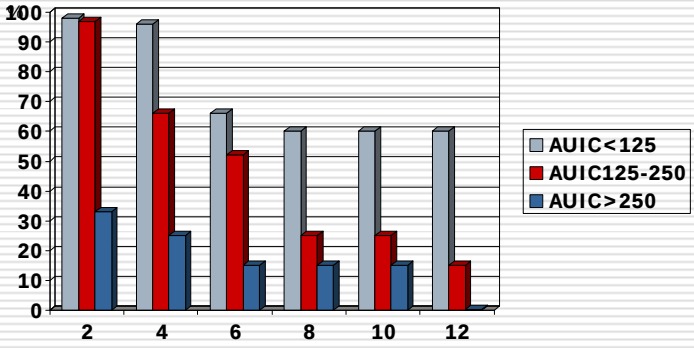
Diapositive 44



Diapositive 45

AUIC de la ciprofloxacine:
critère prédictif du succès bactériologique en cas de pneumopathies à BGN , d 'après Forest 1993

Patients avec culture +



BL,2009

Diapositive 46

Ciprofloxacine

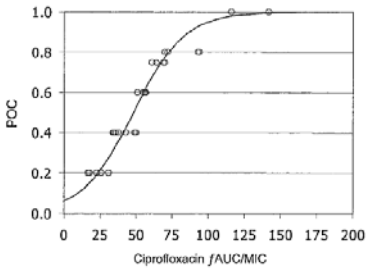


FIG. 2. Pharmacodynamic model for probability of cure (POC) in the treatment of *P. aeruginosa* infection as described by the logistic function POC = $(1/\{1 + e^{[2.74 - (0.057 \times fAUC/MIC)]}\})$ (30).

Probabilité de guérison > 90% si:

- Pic/CMI > 8

Ou

- AUC/CMI > 123

BL,2009

Zelenitzky et al,JAC, 2003

Diapositive 47

Probabilité de guérison avec la ciprofloxacine

NB: CA-SFM: CC: 1µg/ml

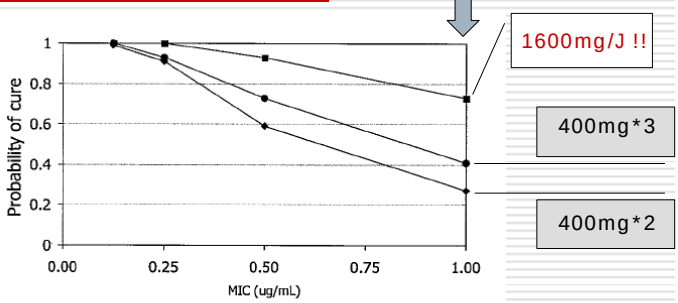


FIG. 6. Relative efficacies of ciprofloxacin dosing regimens across MIC categories using Monte Carlo simulations. ◆, recommended standard dose; ●, recommended high dose; ■, PD-targeted regimen.

BL,2009

Zelenitzky, AAC, 2005

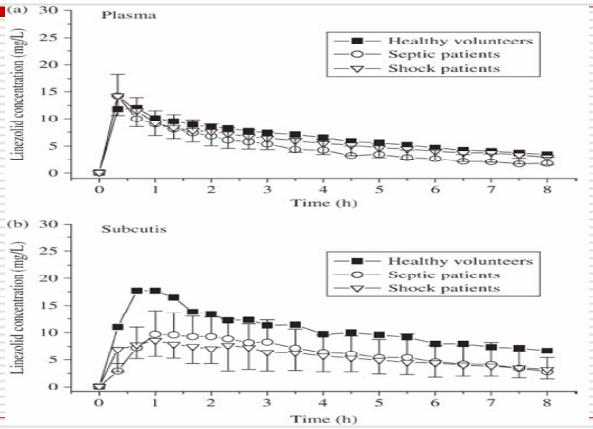
Diapositive 48

Linézolide (Zyvozid)

- Antibiotique temps dépendant
- Objectif :
  - T > CMI de 40%: bactériostatique
  - T > CMI de 75% :bactéricide (modèle endocardite)
- Posologie usuelle: 600mg en perfusette, 2 fois /J.

Diapositive 49

Linezolide en réanimation



Thallinger *et al* JAC 2008

Diapositive 50

ELSEVIER
International Journal of Antimicrobial Agents 31 (2008) 122–129
www.ischemo.org

Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion☆

Chiara Adembri[a,*], Stefania Fallani[b], Maria Iris Cassetta[b], Silvia Arrigucci[b], Alessandra Ottaviano[a], Patrizia Pecile[c], Teresita Mazzei[b], Raffaele De Gaudio[a], Andrea Novelli[b]

- Deux groupes:
  - Administration intermittente :
    - 600mg 2fois par jour
  - Administration continue :
    - J1: bolus de 300 mg puis 900mg en continu
    - J2 et suivants : 1200 mg en continu

Diapositive 51

ELSEVIER International Journal of Antimicrobial Agents 31 (2008) 122–129 www.ischemo.org

Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion☆

Chiara Adembri[a,*], Stefania Fallani[b], Maria Iris Cassetta[b], Silvia Arrigucci[b], Alessandra Ottaviano[a], Patrizia Pecile[c], Teresita Mazzei[b], Raffaele De Gaudio[a], Andrea Novelli[b]

Paramètre	Groupe Adm Inter	Groupe Adm Continue
*T*total >CMI 1 (%)	99	100
*T*total >CMI 2 (%)	94.3	100
*T*free >CMI 1 (%)	50	100
*T*free >CMI 2 (%)	40	100

BL,2009

Diapositive 52

Administration des antibiotiques par aérosols

Pour

- 50-70% dose distribuée au poumons si…
- Concentration locale élevée
- Peu de diffusion systémique

Contre

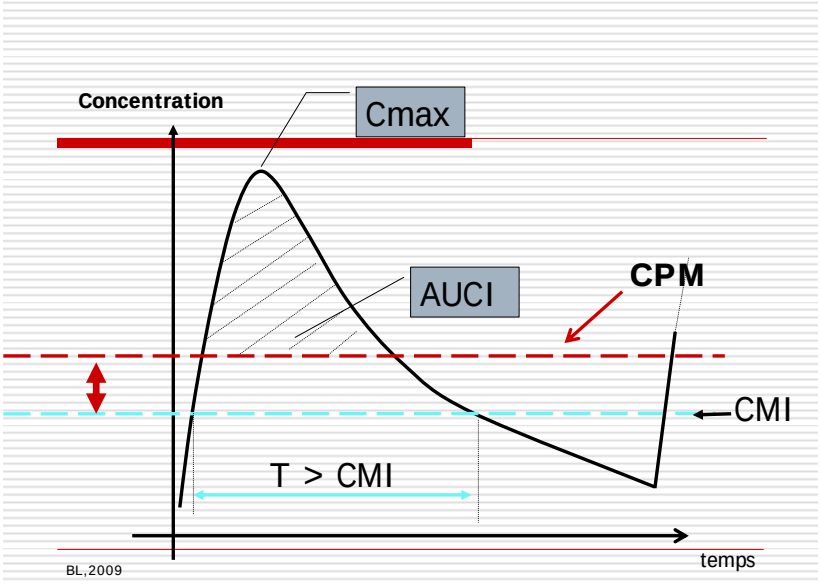
- Pénétration dans le foyer infectieux ?
- Inactivation locale ?
- Tolérance locale
- Émergence de résistance
- Technique

Etudes limitées…

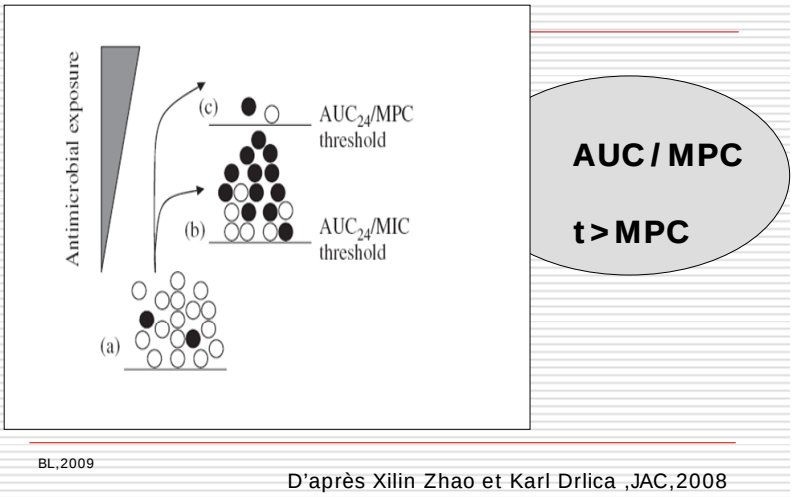
BL,2009

Diapositive 53

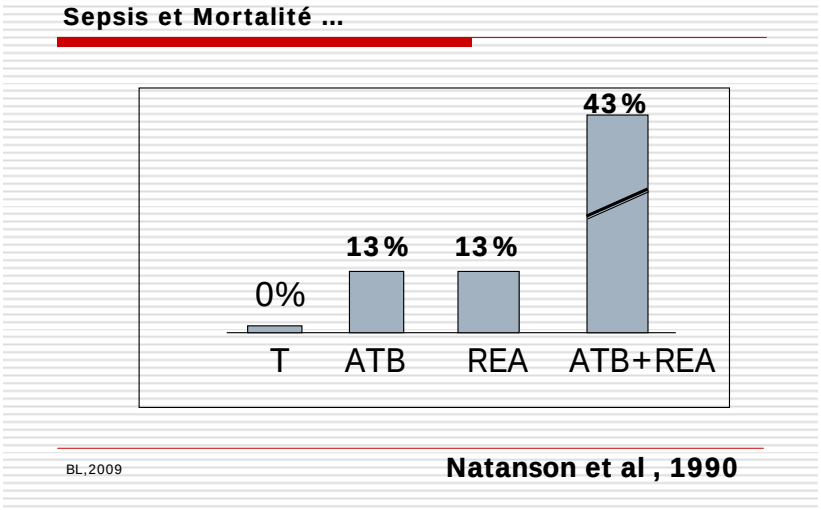
Diapositive 54



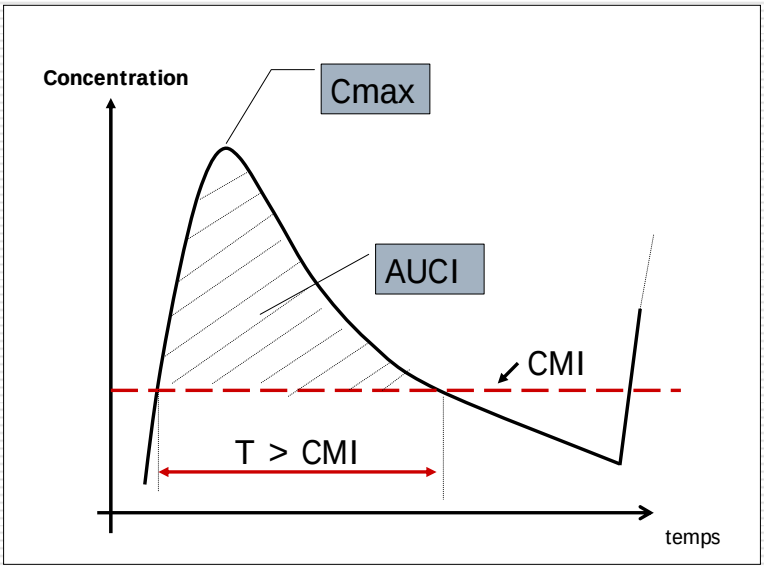
Diapositive 55



Diapositive 56



Diapositive 57



Diapositive 58

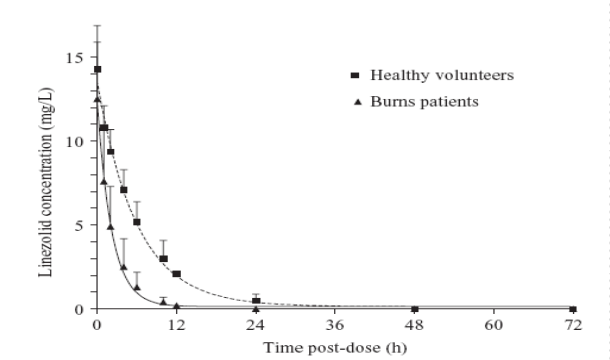
Administration des antibiotiques par aérosols

- Initialement cadre des mucoviscidoses
- Prévention des pneumopathies nosocomiales

BL,2009

Diapositive 59

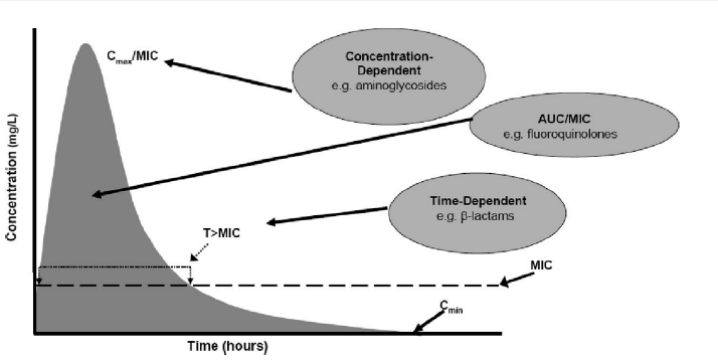
Modification pharmacocinétique du linézolide chez le brulé



BL,2009

Lovering et al 2009

Diapositive 60



BL,2009

Diapositive 61

Table 1. Pharmacodynamic properties that correlate with efficacy of selected antibiotics

Antibiotics	β-lactams Carbapenems Linezolid Erythromycin Clarithromycin Lincosamides	Aminoglycosides Metronidazole Fluoroquinolones Telithromycin Daptomycin Quinupristin/dalfopristin	Fluoroquinolones Aminoglycosides Azithromycin Tetracyclines Glycopeptides Tigecycline Quinupristin/dalfopristin Linezolid
PD kill characteristics	Time-dependent	Concentration-dependent	Concentration-dependent with time-dependence
Optimal PD parameter	T > MIC	C_{max}:MIC	AUC_{0-24}:MIC

MIC, minimum inhibitory concentration; AUC, area under curve; PD, pharmacodynamics; C_{max}, maximum concentration.

BL,2009

D' après J A Roberts 2009

Diapositive 62

AUIC observées chez les brûlés avec la ciprofloxacine : 400mg toutes les 8 ou 12h

CMI → / AUIC ↓	Nombre de patients					
	0.125		0.25		0.5	
	8h	12h	8h	12h	8h	12h
<125	0	1	3	6	8	8
125 à 250	3	6	5	2	0	0
>250	5	1	0	0	0	0

BL,2009

Diapositive 63

Cefriaxone versus Cefepime au niveau des méninges

S. pneumoniae overall PTA

	50% *T* > MIC CSF (%)	100% *T* > MIC CSF (%)	60% *fT* > MIC serum (%)
Ceftriaxone	76	65	98
Cefepime	91	82	99

BL,2009

Diapositive 64

Lodise et al, DMID, 2007

		antibiotique	PK-PD prédictif d'efficacité	minimum à atteindre	prédictif d'efficacité	clinique pour évaluer l'efficacité (si nécessaire : infection grave, CMI élevée...)
Aminosides	C° dépendant	oui	Cmax/CMI	8 à 10	AUC(0-24)/CMI	Pic
β-lactamines	T dépendant	Non Oui pour les Gram + les pénèmes	% T (0-24)>CMI	40%		Résiduel
Vancomycine	T dépendant	oui	AUC(0-24)/CMI		% T (0-24)>CMI	Résiduel
Macrolides*	T dépendant	oui	AUC(0-24/CMI)		% T (0-24)>CMI	
Telithromycine	C° dépendant	oui	AUC(0-24/CMI)	3000		
Quinolones	C° dépendant	oui	AUC(0-24/CMI)	35	Cmax/CMI	Pic
Metronidazole	C° dépendant	oui	AUC(0-24/CMI)		Cmax/CMI	
Linezolide	C° dépendant	oui	AUC(0-24)/CMI	85	% T (0-24)>CMI	Pic
Tétracyclines**	T dépendant	oui	AUC(0-24/CMI)	18	% T (0-24)>CMI	
Daptomycine	C° dépendant	oui	AUC(0-24/CMI)		Cmax/CMI	
Cotrimoxazole	T dépendant	oui	AUC(0-24/CMI)		%T (0-24)>CMI	
Colimycine	C° dépendant	oui	AUC(0-24/CMI)		Cmax/CMI	Pic
Dalbavancine	T dépendant		% T (0-24)>CMI		Cmax/CMI	

* *incluant la clindamycine*
** *incluant la tigécycline*

Diapositive 65

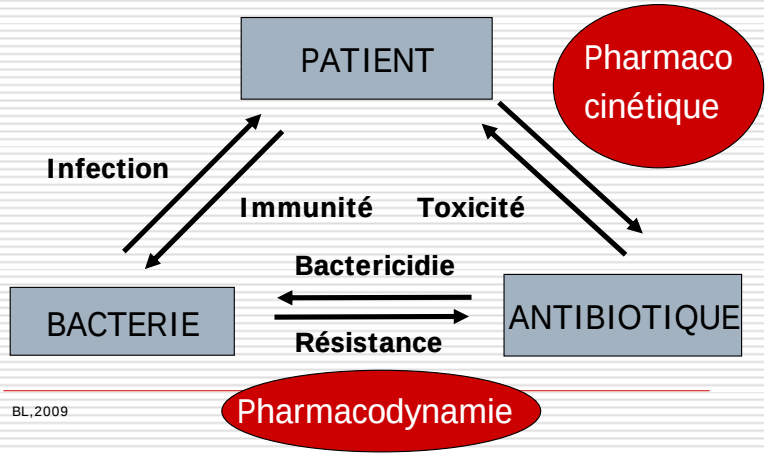
Antibiothérapie initiale « adéquate » ?

1. **DELAI de mise en oeuvre**

BL,2009

Diapositive 66

« Facteurs clés de succès … »



BL,2009