



Les doses de cefazoline actuellement recommandées permettent-elles d'obtenir des concentrations plasmatiques suffisantes?

v.Tolsma, JB Bru, M.Sirodot, G.Beaune, S.Cohen, S.Bland, AL Destrem, C.Janssen, E.Piet

Liens d'intérêt

- Invitation congrès : Abbvie, Eumedica, Janssen, Gilead, MSD, Pfizer
- Communications orales : BMS, Gilead

Contexte de l'étude

Rupture de pénicillines M injectables



Propositions d'alternatives à l'oxacilline ou la cloxacilline par voie IV chez l'adulte et l'enfant en contexte de rupture de stock

février 2016

Dose recommandée 80 à 100 mg/kg/j en 3 perfusions ou IVSE après bolus de 30 mg/kg

Clairance de la créatinine	Dose de charge	Dose d'entretien
50 à 20 ml/mn	500 mg	1g par jour toutes les 6 h ou 2g toutes les 12 h
20 à 10 ml/mn	500 mg	1g toutes les 12 h ou 2g toutes les 24 h
10 à 5 ml/mn	500 mg	2g toutes les 24-36 h ou 2g toutes les 48-72 h
< 5 ml/mn sujets hémodialysés	500 mg voie I.V.	500 mg toutes les 72 heures

Absence de données pharmacologiques récentes dans la littérature

Méthodologie

- Étude observationnelle de cohorte
- Prospective
- Monocentrique (CHANGE)
- Maladies infectieuses et réanimation
- 02/2016 à 01/2017
- Patients traités par Cefazoline IVSE > 24 h pour « infection sévère »
- Dilution dans NaCl à une concentration maximale de 100 mg/cc

- Dosage de la concentration plasmatique par méthode HPLC (fraction libre)

- Données recueillies

Posologie/24h

Infection et germe responsable

Poids

Clairance estimée (CKD-EPI)

CMI pour SAMS

- CMI modale = 0,5 mg/l
- CMI 90 = 1 mg/l

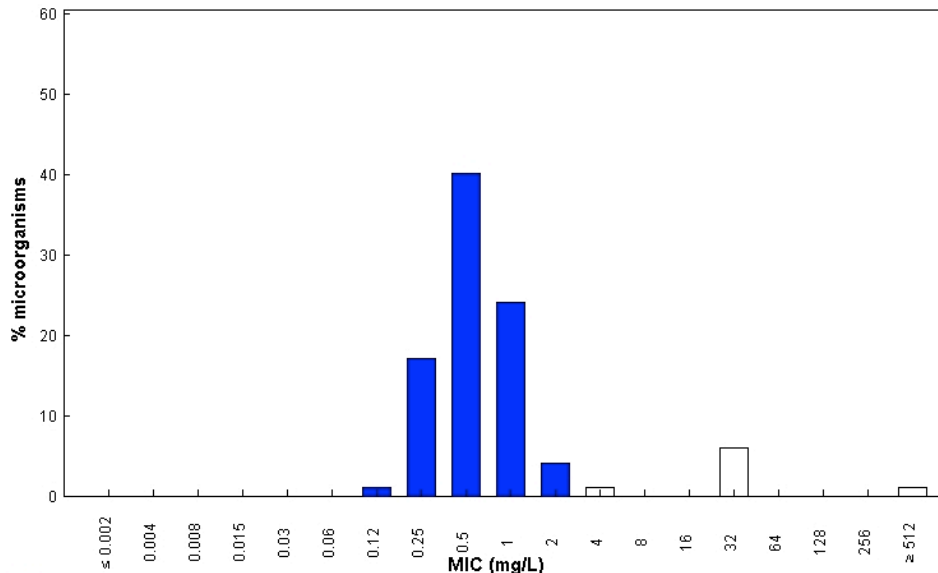
Objectifs :

20 mg/l (CMI = 1)

40 mg/l (CMI = 2)

Cefazolin / *Staphylococcus aureus*
International MIC Distribution - Reference Database 2017-06-15

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



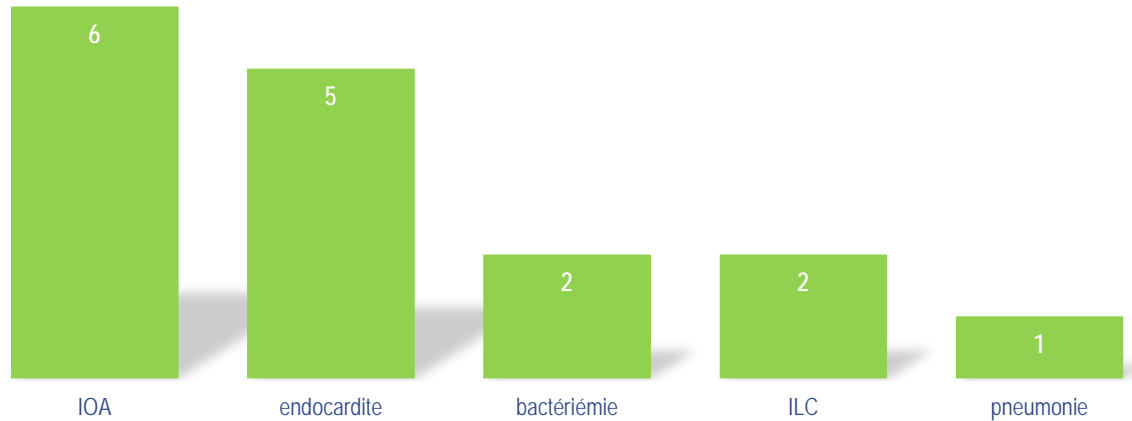
MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): 2 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 2 mg/L

19252 observations (5 data sources)

Résultats

- 20 dosages chez 16 patients
 - Âge médian = 70,5 ans (35-83)
 - 4 patients en réanimation
 - Poids moyen = 78,8 kg (47,7-106)
 - Clairance moyenne = 75,85 ml/min (13-121)
- 5 patients avec une clairance < 50 ml/min

type d'infection



documentée à SAMS = 15/16

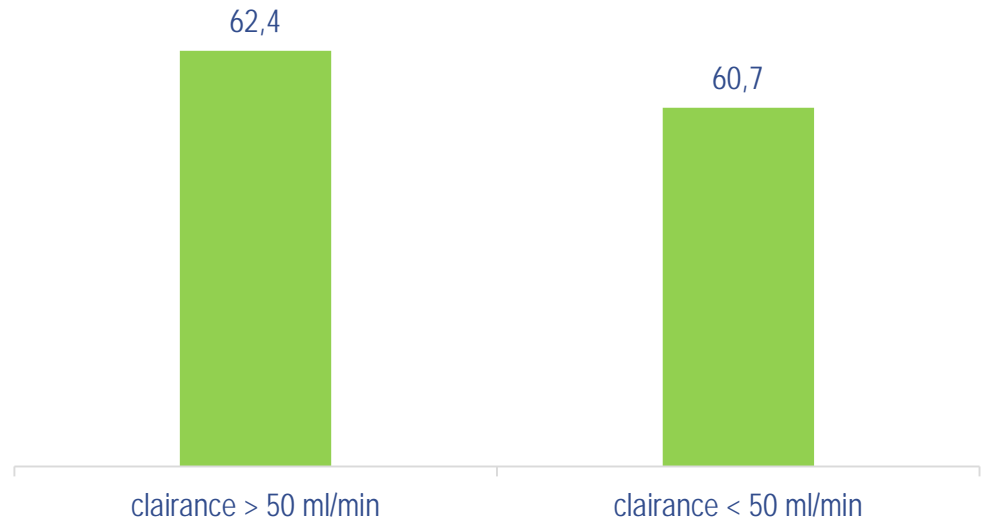
Concentration plasmatique

moyenne = 61,9 mg/l

ET = 28,9

min = 22,17

max = 135



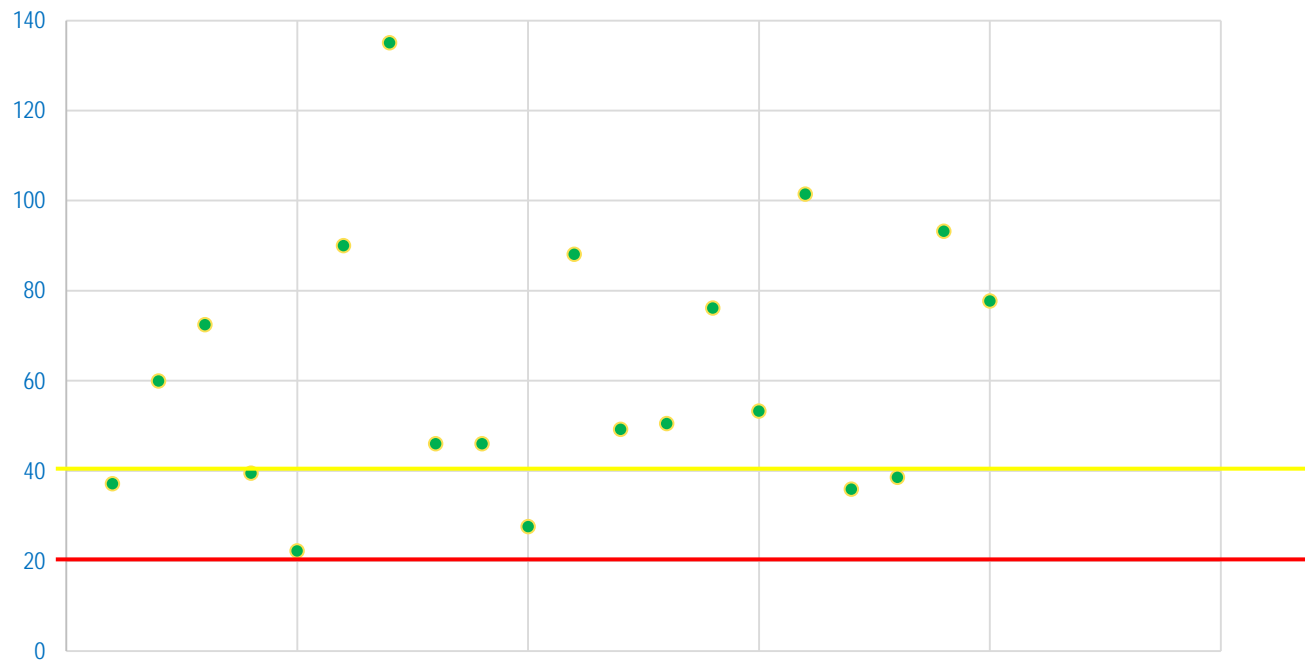
Patients avec clairance > 50 ml/min

Patient	Clairance (ml/min)	Poids (kg)	Posologie (g/24h)	Concentration (g/ml)
3	52	75	8	72,4
4	114	70	7	39,44
				22,17
5	63	70	7	89,95
				135
6	92	64,5	6	46,02
				46,02
8	56	104	8	88,06
9	109	82	8	49,22
				50,44
10	104	82	8	76,14
11	84	90	6	53,21
13	103	70	7	35,9
14	121	47,7	4,5	38,5
15	104	100,7	4	93,2

Patients avec clairance < 50 ml/min

Patient	Clairance (ml/min)	Poids (kg)	Posologie (g/24h)	Concentration (g/ml)
1	49	94	4 g	37,09
2	24	70	2 g	59,93
7	28	106	1 g	27,6
12	13	75	4 g	101,39
16	36	90	4 g	77,67

Concentrations plasmatiques (mg/l)



Discussion

- Concentrations obtenues nettement suffisantes

Doses faibles

Infections « difficiles »

- Variabilité interindividuelle

➔ Monitoring des concentrations plasmatiques

- Pas assez de données pour IR sévère / obésité / réanimation
- Absence de confrontation aux données cliniques (efficacité - tolérance)

Conclusion

- Données pharmacologiques rassurantes
- Intérêt du monitoring en « temps réel » couplé à la CMI
- Etudes à mener dans les populations particulières

Remerciements



Service de maladies infectieuses

Dr JP Bru

Dr C.Janssen

Dr E.Piet

Dr V.Vitrat

Laboratoire de biochimie

Dr G.Beaune

Dr S.Cohen (HCL)

Dr F.Lamballais

Service de réanimation

Dr D.Bougon

Dr E.Escudier

Dr M.Sirodot

Laboratoire de microbiologie

Dr S.Bland

Dr H.Petitprez

