



Intérêt des dosages antibiotiques

**A. Carricajo, G. Aubert
CHU Saint-Etienne**

**Journées de formation continue
Infections ostéoarticulaires
Lyon 26 novembre 2008**

Pourquoi doser? (1)

- **Grande variabilité inter et intra-individuelle** (même chez les volontaires sains)

Difficultés de prévoir les concentrations sériques

- **Variabilités physiologiques**

- Âge
- Grossesse
- Obésité

- **Grandes variabilités pathologiques**

- Insuffisance rénale, patients dialysés..
- Insuffisance hépatique
- Etat de choc, insuffisance cardiaque : diminution des clearances hépatiques et rénales
- Neutropénies profondes
- Variations du volume plasmatique : épanchements, drains, brûlures étendues

Pourquoi doser ? (2)

- **Vérifier l'absence de surdosages**
 - Traitement prolongé, fortes posologies
- **Eviter les sous dosages : obtention d'une efficacité maximale**
 - Bactéries de sensibilité diminuée : éviter la sélection de mutants résistants (ex *Pseudomonas aeruginosa* et quinolones, *S. aureus* hétéroGISA et vancomycine)
 - En cas de non réponse thérapeutique avec persistance de prélèvements positifs (problème de compliance du patient au traitement ex : mycobactéries)
 - Infections sévères : endocardites, méningites, **infections ostéoarticulaires**

Pourquoi doser les ATB dans les infections ostéoarticulaires?

Efficacité du traitement antibiotique repose sur:

- L'identification précise du ou des microorganisme (s) et l'antibiogramme
- La qualité du geste chirurgical (Importance de l'excision chirurgicale qui doit laisser des tissus vascularisés)
- Etat local et immunitaire du patient
- **Diffusion des antibiotiques dans le site articulaire et/ou osseux = point essentiel dans le choix des molécules**

Diffusion osseuse des antibiotiques

- **Élément important du succès thérapeutique**
- **Diffusion dans os infecté mal connue**
- **Beaucoup d'études anciennes et hétérogènes (méthodologie, souvent os sain, expression des résultats variable : $\mu\text{g/ml}$ ou $\mu\text{g/g}$ d'os)**
- **Dépend :**
 - **Etat de l'os (nécrose, séquestres)**
 - **Vascularisation artérielle**
 - **Interférence médicamenteuse**

Os = tissu particulier, riche en Ca^{++} , Mg^{++} ...

 - **Concentrations sériques de l'antibiotique**

Pénétration osseuse des antibiotiques

(rapport des concentrations osseuses sur les concentrations sériques)

Molécules	Concentration antibiotique os/sérum (%)
β-lactamines IV	
Pénicilines	10 à 30
Céphalosporines	10 à 30
Imipenème	Non précisé
Aztréonam	20
Glycopeptides IV	
Vancomycine	10 à 30 ou plus
Vanco IVSE*	100
Teicoplanine	10 ou plus ?
Cyclines IV/PO	
Clindamycine IV/PO	30 à 100
Clindamycine IV/PO	30 à 50
Rifampicine IV/PO	40
Ac fusidique IV/PO	50
Fosfomycine IV	15 à 20
Aminosides IV	
Aminosides IV	30
Trimethoprime PO	
Trimethoprime PO	20 à 50
Quinolones IV/PO	
Péfloxacine	30 à 250
Ciprofloxacine	30 à 50
Ofloxacine	30 à 50
Lévofloxacine	25 à 100

* Perfusion intraveineuse continue à la seringue électrique

Quelques exemples

- **Vancomycine**
- **Quinolones**
- **Ceftazidime**
- **Imipénème**

Exemple 1 : Dosage de vancomycine et Staphylocoque (1)

Ce qui est connu

* Intérêt de la perfusion continue

1 étude dans les ostéomyélites

- 23 patients en perfusion continue/21 patients en discontinue
- pas de supériorité clinique
- moins d'effets indésirables : 42.9% en discontinue/8.7% en continue – $p=0.03$
- cible atteinte plus rapidement en continue
- variation de concentration plus fréquente au cours du traitement en discontinue

Vuagnat et al. High dose vancomycine for osteomyelitis : continuous vs intermittent infusion. J Clin Pharm Ther. 2001

Exemple 1 : Dosage de vancomycine et Staphylocoque (2)

Ce qui est connu

- * Concentrations critiques (EUCAST): 4 - 8 mg/L
- * Antibiotique temps dépendant,
- * Concentration de vancomycine \geq 8 CMI

Concentration sérique cible (perfusion continue)

- pas de consensus : 25 ± 5 mg/L
 - si CMI = 4 concentration cible : 30-40 mg/L
- (Kitzis et al. CMI 2006)

Exemple 1 : Dosage de vancomycine (3)

- Patients de réanimation, clairance de la créatinine > 50ml/min
- Bolus : 30 mg/kg en 1 heure
- Perfusion continue : 30 mg/kg/24h

Taux de vancomycine	J1	J2	J3	J4	J5	J6
Nbre de patients	23	20	18	16	14	11
< 10 mg/L	2	1	0	0	0	0
10-15 mg/L	8	4	1	1	0	0
15-20 mg/L	3	5	7	4	0	1
20-25 mg/L	4	4	3	4	9	4
25-30 mg/L	3	0	3	4	4	4
30-40 mg/L	2	6	2	3	1	2
40-50 mg/L	1	0	2	0	0	0

30% [4
50% [4
93% [9

Exemple 2 : Fluoroquinolones (1)

- **Variations inter-individuelles** très importantes aussi bien par voie parentérale que per os
- **Différence de diffusion osseuse** entre les molécules: ofloxacine < lévofloxacine
- **Sélection rapide de mutants résistants, nécessité de taux résiduels corrects**
- **QI>12 : probabilité de succès clinique et microbiologique importante dans le cadre d'infections urinaires, cutanées et pulmonaires (Preston et al. JAMA 1998)**

Exemple 2 : Fluoroquinolones (2)

- **Concentration sériques moyennes de péfloxacine et ciprofloxacine dans les infections osseuses (Zeller et al. RICAI 2004)**

	Péfloxacine	Ciprofoxacine
Nombre de patients	50	36
% patients avec dosages correctes	20	21
%patients surdosés	22	8
% patients sous dosés	36	34

Exemple 3 : Dosage de ceftazidime et *Pseudomonas aeruginosa* (1)

Ce qui est connu

* Concentrations critiques ceftazidime (EUCAST):
CMI \leq 8 mg/L

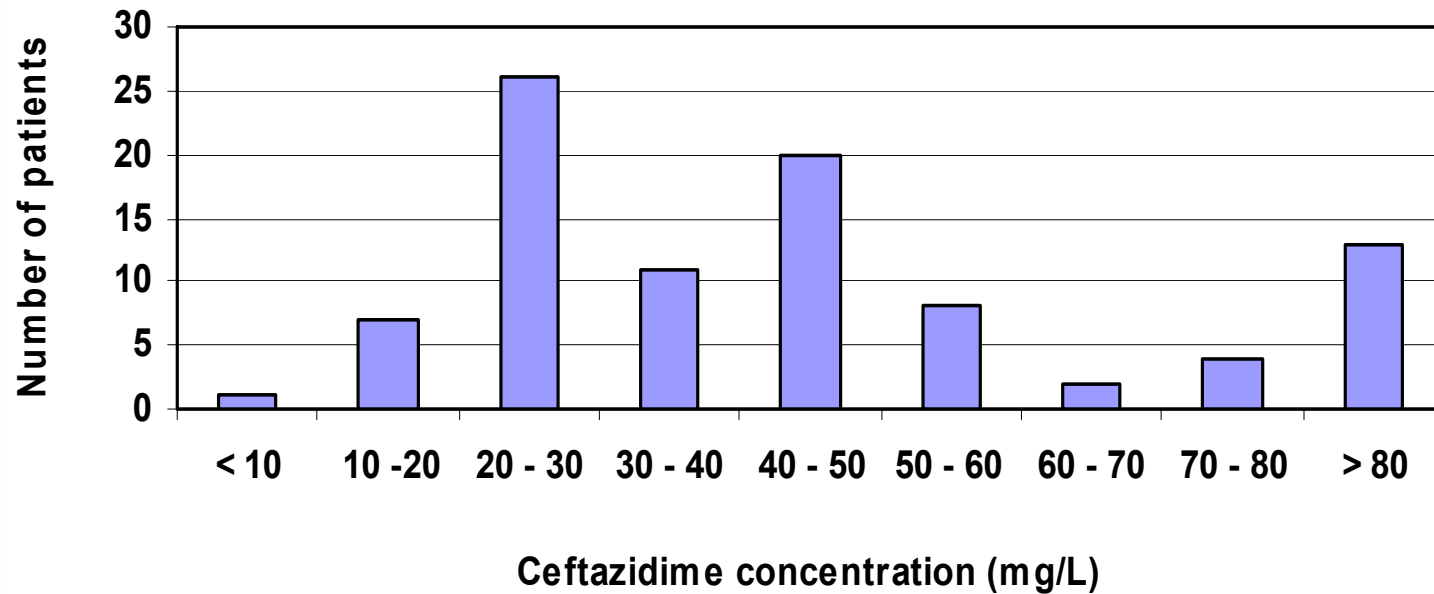
* Antibiotique temps dépendant, concentration de ceftazidime \geq 5 MIC pendant au moins 50% du temps entre 2 injections

Concentration sérique cible (perfusion continue)

40 \pm 10 mg/L (5 x 8) et un QI \geq 5

(Mueller M. et al, A. A. C. 2004, 48: 369-377; Sadaba B. et al, CMI, 2004, 10: 990-998)

Distribution of ceftazidime concentrations (perfusion continue)



< 30 mg/L
36.9%

30 - 50 mg/L
35.9%

> 50 mg/L
37.2%

Résultats Saint-Etienne : 92 patients, moyenne d'âge 66 ans (20-94), poids moyen : 73kg (33-122), posologie : 1 à 6g/24h, clearance de la créatinine moyenne 93 ml/min, concentration moyenne de ceftazidime: 46.9 mg/L

Large variation des concentrations de ceftazidime

Concentration de ceftazidime en fonction des caractéristiques des patients (median [25 to 75 percentiles])

Ceftazidime concentration	Age (years)	Weight (kg)	Dosage (g/24h)	Creatinine clearance (mL/min)
< 30 mg/L (n=34)	59.5 [50;77]	68 [61.5;80]	4 [2.5;5]	103 [70;153]
30 – 50 mg/L (n=33)	70 [57;77.5]	70 [60;84]	6 [4;6]	74 [67.6;112.2]
> 50 mg/L (n=25)	76 [69;78]	81 [63.5;90.7]	4 [4;6]	51 [34.1;92.6]

- Patients avec une concentration de ceftazidime < 30 mg/L: posologie de 4g, clearance de la créatinine normal
- Patients avec une concentration > 50 mg/L : clearance de la créatinine : 50 mL/min.

Exemple 4 : Dosage d'imipénème (1)

Ce qui est connu

- * Concentration critique (EUCAST):

- *P. aeruginosa* CMI \leq 4 mg/L
- *Enterobacteria* CMI \leq 2 mg/L

- * $\Delta t > \text{MIC}$

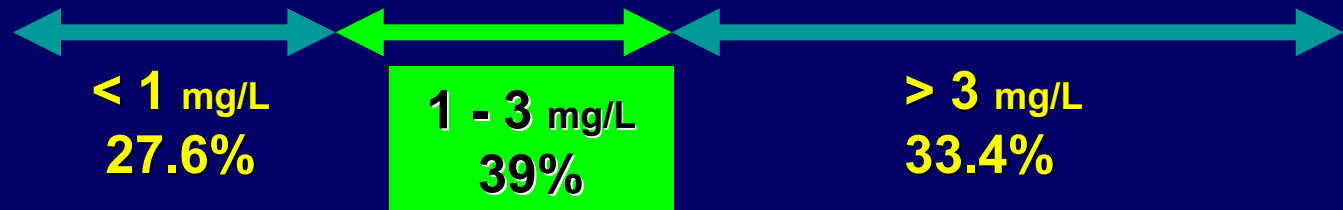
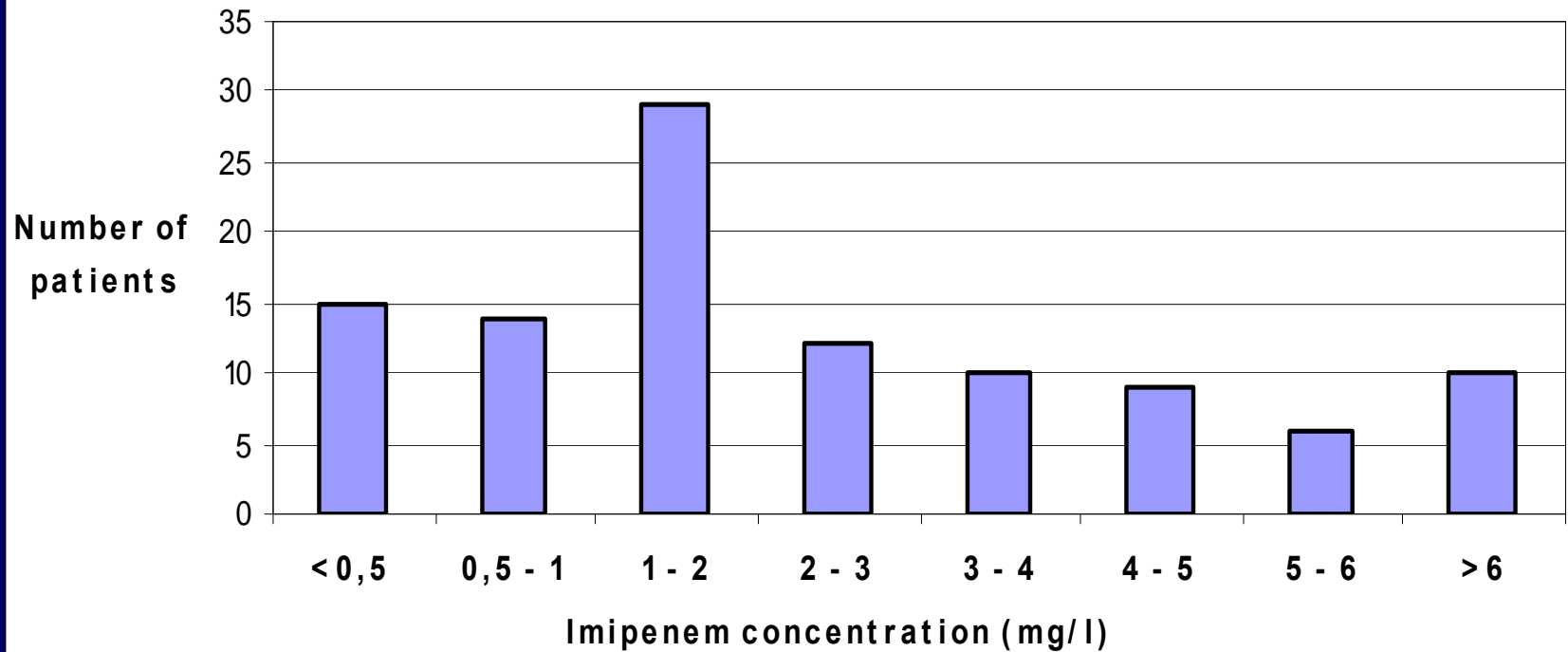
- * Pas de consensus concernant les concentrations résiduelles

Concentrations cibles

- * Concentration résiduelle = 2 ± 1 mg/L

- * Pic, intérêt ?

Distribution of trough Imipenem concentrations



Résultats Saint-Etienne : 105 patients, moyenne d'âge 65 ans (22-86), poids moyen : 76kg (40-126), posologie : 1 à 6g/24h, clearance de la créatinine moyenne 89 ml/min

Taux résiduels d'imipénème en fonction des caractéristiques des patients (median [25 to 75 percentiles])

Imipenem concentration	Age (years)	Weight (kg)	Dosage (g/24h)	Creatinine clearance (mL/min)
< 1 mg/L (n=29)	55 [45;66]	74 [60;96]	2 [1.5;3]	112 [74.9;153]
1 – 3 mg/L (n=42)	70 [61;76]	80 [64;86]	2 [1.8;3]	82.4 [59.8;112]
> 3 mg/L (n=34)	70 [62;76]	73.5 [68;85]	2 [2;3]	53.7 [30.6;98]



Chez les patients avec une Clearance de la créatinine > 110 or < 50 mL/min, les risques de surdosages ou sous dosages sont plus importants

Mode de prélèvement

Mode d'administration de l'antibiotique

– Discontinue

- résiduel : avant une injection
- Pic au bras opposé
 - IV, IM : 30 minutes après fin de l'injection
 - Per os : 1 à 3 heures après suivant les antibiotiques

– Continue : quand on veut au bras opposé

Interprétation des dosages

- **Fonction rénale** ex si dialyse date et heure
- **Technique utilisée**
ex : Teicoplanine HPLC : 20-30 mg/L / FPIA : 30-40 mg/L
- **Posologie**
- **Mode d'administration** : discontinue ou continue
- **Date et heure de la dernière administration,**
- **Date et heure du prélèvement**
- **Pathologie/CMI de l'ATB pour la bactérie**

Conclusion

- **Nécessité de fortes doses d'antibiotiques pour pénétrer dans l'os vascularisé**
- **Intérêt des dosages sériques dans les infections osseuses**
- **Malgré de nombreuses incertitudes**
 - **Peu d'études sur l'os infecté**
 - **Pas de QI spécifiques**