

Concentrations plasmatiques des β -lactamines dans le traitement des endocardites infectieuses, doit-on faire mieux? Plaidoyer pour le développement d'outils d'ajustement posologique *a priori*

Clarisse Delaunay¹, Ronan Bellouard¹, Matthieu Wargny¹, Anne-
Gaëlle Leroy², David Boutoille¹, Matthieu Grégoire¹, **Paul Le Turnier³**

¹CHU Nantes, ²CHU La Réunion, ³ch Cayenne

Déclaration d'intérêts de 2014 à 2022

- Intérêts financiers : aucun
- Liens durables ou permanents : aucun
- Interventions ponctuelles : Imaxio
- Intérêts indirects : aucun

Introduction

- Fortes doses de β -lactamines recommandées au cours de l'Endocardite Infectieuse
 - Amoxicilline 100-200 mg/kg/j (ESC) 12 g/j (AHA)
 - Cloxacilline 12 g/j (ESC, AHA)
 - Céfazoline 6 g/j (ESC, AHA)
- Effets secondaires liés aux surdosages
 - Neurotoxicité (Deshayes *et al.* Drug Saf. 2017, Neuville *et al.* Ann Intensive Care 2017)
 - Néphrotoxicité - cristalluries (Lavergne *et al.* IJAA 2018, Jamme *et al.* N Dial Trans 2021)
- L'ajustement à la fonction rénale est suggéré dans les recommandations ESC mais sans en préciser les modalités (non précisé pour AHA)
- Outils existants proposent des adaptations peu personnalisées



Objectifs

- Décrire les caractéristiques de l'antibiothérapie par AMX, CZ et CLO chez des patients traités pour une bactériémie suspecte d'endocardite infectieuse ayant bénéficié d'un dosage plasmatique
- Déterminer si les cibles de concentrations sont obtenues
- Déterminer les toxicités rapportées en situation de sous et surdosages

Matériels et méthodes

- Etude rétrospective
- Monocentrique CHU Nantes
- Période 2013- 2020
- Critères d'inclusion:
 - Patients adultes hospitalisés
 - Traités pour une bactériémie à CGP suspecte d'endocardite infectieuse
 - Avec dosage plasmatique fait en routine au CHU de Nantes

Données de concentrations plasmatiques ayant servi à l'élaboration de modèles prédictifs (nomogrammes) (Bellouard *et al.* AAC. 2019, Rambaud *et al.* JAC 2020, Bellouard *et al.* JAC 2023)

Matériels et méthodes

- Critères de jugement sur **la première concentration plasmatique**
 - **laire**: Fréquence d'obtention de concentration dans la cible PK
 - **llaies**: fréquence des sous et sur dosages, comparaison des posologies administrées, fonction rénale, interruption de traitements précoces, neuro et néphrotoxicité rapportées dans les dossiers médicaux
- Cibles de concentrations plasmatiques totales :
 - AMX 20 – 80 mg/L
 - CZ 40 – 80 mg/L
 - CLO 20 – 50 mg/L
 - Recommandations SFPT SFAR (Guilhaumou *et al.* Crit Care 2019)
- Méthode de dosage: chromatographie liquide + UV/spectrométrie
- Etude Hors loi Jardé – Non-opposition, CER MIT : 2022-0901

Résultats - Population d'étude

N=432 patients

Variable	AMX n=160	CZ n=160	CLO n=112
Age, années	70.1 ± 13.8	66.0 ± 17.0	64.9 ± 15.5
Sexe masculin	127/160 (79.4)	101/160 (63.1)	87/112 (77.7)
IMC, kg/m ²	26.3 ± 4.8	26.5 ± 5.6	26.4 ± 4.9

Résultats - Population d'étude

N=432 patients

Variable	AMX n=160	CZ n=160	CLO n=112
Age, années	70.1 ± 13.8	66.0 ± 17.0	64.9 ± 15.5
Sexe masculin	127/160 (79.4)	101/160 (63.1)	87/112 (77.7)
IMC, kg/m ²	26.3 ± 4.8	26.5 ± 5.6	26.4 ± 4.9
Endocardite inf.	160/160 (100)	33/160 (20.6)	112/112 (100)
Admission S. Intensifs	70/160 (43.8)	38/160 (23.8)	71/112 (63.4)
Durée bactériémie, j	2 [1 ; 3]	2 [1 ; 4]	4 [2 ; 6]
Durée de séjour, j	34.0 [21.0 ; 51.2]	29.0 [20.0 ; 43.0]	36.0 [24.8; 51.2]
Mortalité J28	15/160 (9.4)	12/159 (7.5)	17/112 (15.2)
Mortalité à 3 mois	18/159 (11.3)	19/158 (12.0)	24/112 (21.4)

Résultats - Population d'étude (2)

Variable	AMX n=159	CZ n=160	CLO n=112
DFG moyen* (mL/min)	69.4 ± 30.9	77.1 ± 34.2	61.2+/-33.2
Albuminémie (g/L)	27.5 ± 4.9	25.1 ± 6.3	24.6+/-6.6

Résultats - Population d'étude (2)

Variable	AMX n=159	CZ n=160	CLO n=112
DFG moyen* (mL/min)	69.4 ± 30.9	77.1 ± 34.2	61.2+/-33.2
Albuminémie (g/L)	27.5 ± 4.9	25.1 ± 6.3	24.6+/-6.6
ANTIBIOTHERAPIE	Antibiothérapie continue 100% des patients		
Posologie moyenne*(g/j)	12.0 ± 2.8	6.2 ± 2.2	11.3+/-3.0
Délai médian début ATB / dosage (j)	5 [3 ; 10]	3 [2; 5]	3 [2 ; 8]

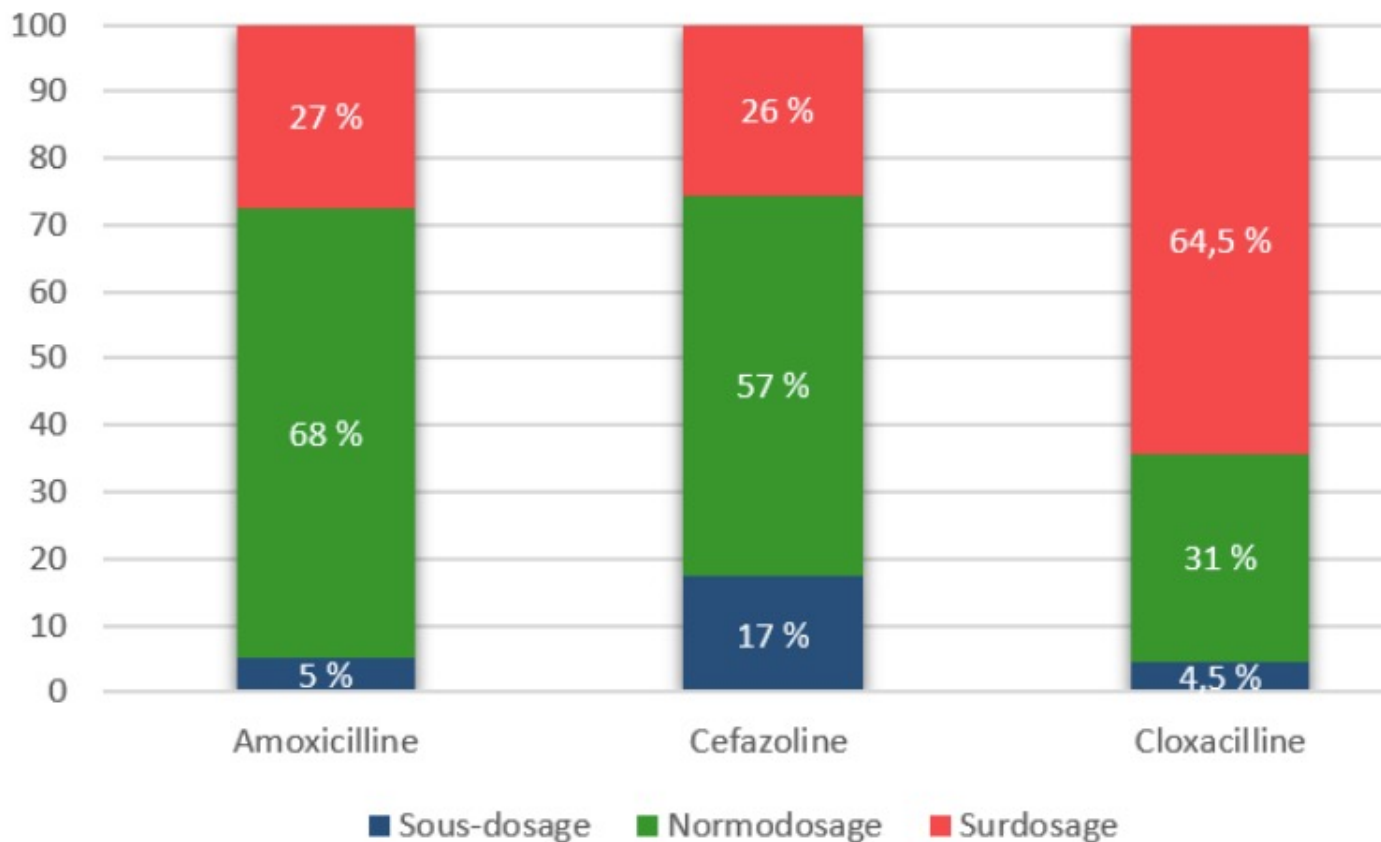
Résultats - Population d'étude (2)

Variable	AMX n=159	CZ n=160	CLO n=112
DFG moyen* (mL/min)	69.4 ± 30.9	77.1 ± 34.2	61.2+/-33.2
Albuminémie (g/L)	27.5 ± 4.9	25.1 ± 6.3	24.6+/-6.6
ANTIBIOTHERAPIE	Antibiothérapie continue 100% des patients		
Posologie moyenne*(g/j)	12.0 ± 2.8	6.2 ± 2.2	11.3+/-3.0
Délai médian début ATB / dosage (j)	5 [3 ; 10]	3 [2; 5]	3 [2 ; 8]
Concentration plasmatique med (Q1;Q3), (min-max)	53.2 [36; 81.7] (5.0 -525.0)	59.0 [46.6; 82.4] (4.3 – 283.0)	63.2 [40.0; 105.0] (0.7 - 373)

Résultats - Population d'étude (2)

Variable	AMX n=159	CZ n=160	CLO n=112
DFG moyen* (mL/min)	69.4 ± 30.9	77.1 ± 34.2	61.2+/-33.2
Albuminémie (g/L)	27.5 ± 4.9	25.1 ± 6.3	24.6+/-6.6
ANTIBIOTHERAPIE	Antibiothérapie continue 100% des patients		
Posologie moyenne*(g/j)	12.0 ± 2.8	6.2 ± 2.2	11.3+/-3.0
Délai médian début ATB / dosage (j)	5 [3 ; 10]	3 [2; 5]	3 [2 ; 8]
Concentration plasmatique med (Q1;Q3), (min-max)	53.2 [36; 81.7] (5.0 -525.0)	59.0 [46.6; 82.4] (4.3 – 283.0)	63.2 [40.0; 105.0] (0.7 - 373)
Dosage dans la cible (N, %)	107/159 (67.3)	91/160 (56.7)	35/112 (31.2)

Résultats – répartition des dosages



Population traitée par amoxicilline

Variable	Sous dosage n=8	Normodosage n=107	Surdosage n=44
Clearance rénale eGFR (mL/min/1.73m ²)	107.3 ± 33.8*	77.9 ± 24.3*	41.3 ± 25.8*
Posologie journalière (g/j)	12.25 ± 1.98	12.02 ± 2.92	11.95 ± 2.80
Concentration plasmatique totale (mg/L)	15.2 [9.8; 18.1]	43.9 [34.2; 59.9]	108 [91.6; 162.5]
Délai depuis initiation ATB (j)	4.0 [2.5-6.0]	5.0 [3.0-9.8]	6.0 [3.5-11.0]
Toxicité neurologique	0/8 (0)	8/107 (7.5)	5/44 (11.4)
Toxicité rénale	0/8 (0)	14/107 (13.1)	18/44 (40.9)*
Dialyse	0/8 (0)	1/104 (1)	7/44 (15.9)*
Arrêt de traitement précoce	0/8 (0)	1/104 (1)	7/44 (15.9)*

Population traitée par céfazoline

Variable	Sous dosage n=28	Normodosage n=91	Surdosage n=41
Clearance rénale eGFR (mL/min/1.73m ²)	94.7 ± 30.0*	86.1 ± 29.6*	48.7 ± 29*
Posologie journalière (g/j)	5.86 ± 2.44	6.33 ± 2.07	6.24 ± 2.15
Concentration plasmatique totale (mg/L)	32.2 [20.6; 35.8]	57.3 [50.0; 65.0]	117.0 [101.5; 163.0]
Délai depuis initiation ATB (j)	4.0 [3.0-5.0]	3.0 [2.0-5.8]	3.0 [1.8-4.0]
Toxicité neurologique	0/28 (0)	2/91 (2.2%)	5/41 (12.2)*
Toxicité rénale	0/28 (0)	1/91 (1.1%)	5/41 (12.2)*
Dialyse	0/28 (0)	1/88 (1.1%)	1/41 (2.4)
Arrêt de traitement précoce	0/28 (0)	0/88 (0)	6/41 (14.6)*

Population traitée par cloxacilline

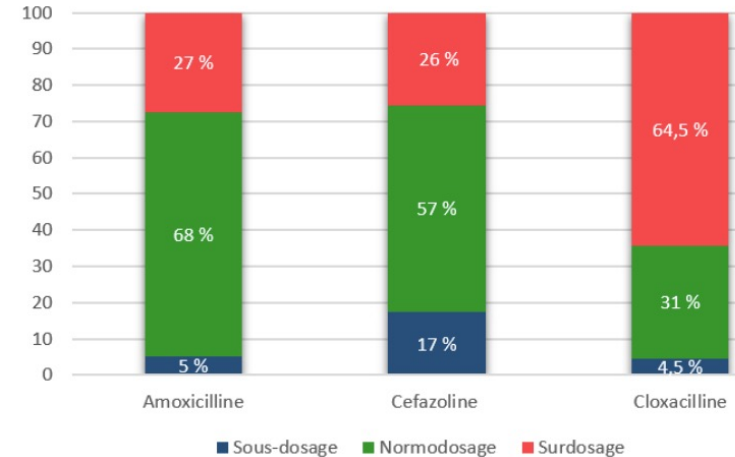
Variable	Sous dosage n=5	Normodosage n=37	Surdosage n=70
Clearance rénale eGFR (mL/min/1.73m ²)	109.1 ± 33.9*	83.7 ± 29.5*	46.0 ± 24.1*
Posologie journalière (g/j)	12.4 ± 3.9*	10.2 ± 2.9*	11.8 ± 2.8*
Concentration plasmatique totale (mg/L)	13.6 [10.4; 16.6]	37.7 [33.7; 43.3]	85.8 [68.7; 130.1]
Délai depuis initiation ATB (j)	3 [2-5]	3 [2-7]	3 [2-8]
Toxicité neurologique	1/5 (20)	5/37 (13.5)	16/70 (22.9)
Toxicité rénale	1/5 (20)	5/37 (13.5)	31/70 (44.3)*
Dialyse	0/5 (0)	3/37 (8.1)	8/69 (11.6)
Arrêt de traitement précoce	0/5 (0)	2/37 (5.4)	12/69 (17.4)

Limites de l'étude

- **Rétrospective**
 - Biais de l'évaluation des effets indésirables par les cliniciens, relecture par investigatrice plutôt concordante
- **Pas d'information disponible sur:**
 - Choix délibéré du clinicien de ne pas adapter la posologie?
 - Technique d'adaptation posologique utilisée - VIDAL, GPR, autre
- **Quelles cibles de concentrations plasmatiques dans l'EI?**
 - Concentration plasmatique = proxy intéressant pour la concentration valvulaire?
 - Diffusion d'amoxicilline 62% plasma>valve (Lalanne et al. JAC 2022)
 - Nécessité de travaux supplémentaires (Flateau *et al.* JAC 2022)

Conclusion

- Peu d'adaptation en cas d'insuffisance rénale ou d'hyperdébit
 - Surdosages très fréquents :CLO >> AMX, CZ
 - Sous dosages fréquents : CZ
- Conséquences sur la tolérance? Pronostic?
- Place pour des outils d'adaptation
 - *Limites* des outils actuels → GPR : quid hyperdébits, IR légères, effet « d'escalier »
 - STP : doser les concentrations plasmatiques *puis* adapter → délai de rendu utile
 - Optimiser les adaptations posologiques *après* dosages (approche Bayesienne)
 - **Utiliser des outils *a priori* +++**



Perspectives – Nomogrammes *a priori*

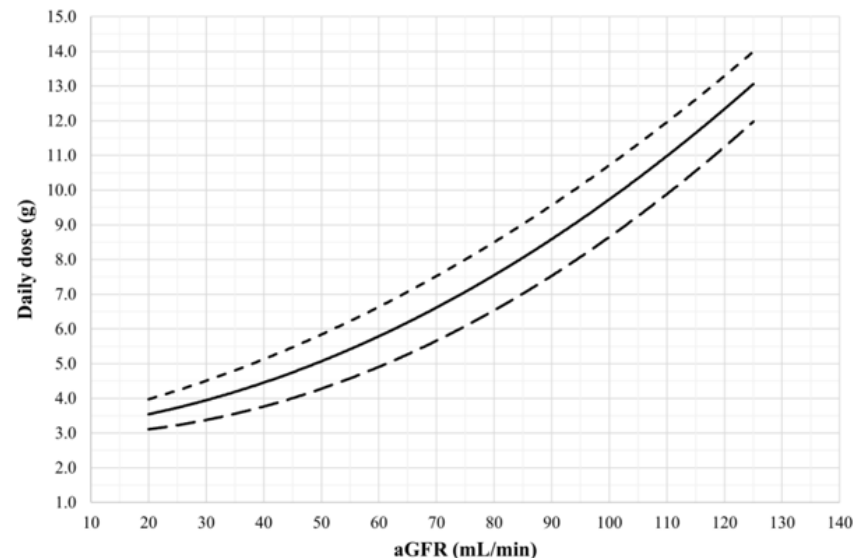
Dosages plasmatiques -> modèles PK pop -> nomogrammes.

3 nomogrammes pour 3 β lactamines d'intérêt : AMX, CZ et CLO dans le traitement des bactériémies à CGP traitées à dose d'EI.

- **PTA= 90%**

PTA = Probabilité d'obtention des cibles PK

Critères d'utilisation liées aux caractéristiques des populations utilisées pour la construction des modèles



=> L'utilisation *en vie réelle* de ces outils est à évaluer

Perspectives – Projet NOMOBA



- Etude pharmacoclinique type « avant-après »
- Comparaison des concentrations obtenues *sans* et *avec* nomogrammes
- Critères d'inclusion
 - Patient.e de plus de 18 ans hospitalisé.e avec bactériémie à CGP recevant AMX, CZ ou CLO visant à traiter une EI (suspectée ou confirmée)
 - **Antibiothérapie continue**, +/- dose de charge
 - **Réalisation d'au moins un dosage plasmatique**
- Critères de non inclusion
 - Grossesse, dialyse, CEC, Valeur extrême du DFG (CKD-EPI) (variable selon l'antibiotique), IMC extrêmes : $< 15 \text{ kg/m}^2$ ou $> 35 \text{ kg/m}^2$
- Depuis Septembre 2022 : 20 aine de centres, 180-200 patients (cible 600)
- ***Ouverture possible de nouveaux centres***



Merci de votre attention

Merci aux collaborateurs.rices du projet NOMOBA

**Angers, Auch, Bichat, Bordeaux, Brest, Chateaubriant,
Garches, La Guadeloupe, La Réunion, La Roche sur Yon, La
Rochelle, Le Mans, Limoges, Lorient, Nantes, Niort, Poitiers,
Quimper, Rennes, St Malo, St Nazaire, Tours, Vannes**