

Guide de dosage des anti-infectieux du CHU de Bordeaux



Professeur Dominique Breilh
Docteur Fabien Xuereb

Laboratoire de Pharmacocinétique et de Pharmacie Clinique Université Victor Segalen Bordeaux 2 et Pharmacie Hôpital Haut-Lévêque CHU de Bordeaux

2^{ème} Journée Régionale d'Infectiologie d'Aquitaine
3^{ème} Journée Régionale des Référents en Infectiologie
Bordeaux 09 octobre 2009

Indications de dosage des anti-infectieux

- Optimisation des traitements anti-infectieux (assurer la meilleure efficacité, études PK/PD).
- Infections de longue durée et patients « fragilisés » (facteurs de gravité associés).
- Variabilités inter et intra-individuelle importantes :
 - Interactions médicamenteuses *drug-drug*,
 - Patients « fragilisés ».
- Risque de toxicité.

Patients « fragilisés »

- Patients de réanimation (adultes et néonatalogie)
 - Instabilité hémodynamique
 - États de choc
 - Suppléance rénale continue (CVVH, CVVHD...)
- Patients neutropéniques fébriles en état de choc ou non
- Femmes enceintes
- Brûlés
- Patients insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 30 ml/min ou dialyse/hémofiltration), insuffisants hépatocellulaires
- Patients obèses

Modifications PK chez les patients de réanimation

▪ Résorption :

- TD rarement fonctionnel (diarrhées...)
- Biodisponibilité souvent ↓ (HD, anti-H2...)
- Moins aléatoire si suspension buvable

Mimoz O *et al.* Intensive Care Med 1998;24:1047-51

→ Voie IV privilégiée

▪ Distribution :

- ↗ VD (inflammation, hypoalbuminémie...)
- Concentrations sériques et tissulaires ↓

→ Augmentation posologies

- Le volume apparent de distribution (VAD , Vd , Vd_{ss} , Vd_{β}) est souvent augmenté chez les patients de réanimation :
 - États septiques graves,
 - États hémodynamiques ou hydratation instable,
 - Neutropénies fébriles,
 - Insuffisance rénale, hépatique, cardiaque,
 - Oedèmes localisés,
 - Ventilation mécanique,
 - Brûlures étendues.

Modifications PK chez les patients de réanimation

▪ **Métabolisme :**

- Principalement hépatique
- Variable selon les AB
- Interactions (polychimiothérapies, inducteurs...)
 - ➔ Variabilité intra / inter-individuelle

▪ **Élimination :**

- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique
 - ➔ Adaptation posologique

- La demi-vie d'élimination est augmentée : insuffisance fonctionnelle de l'excrétion (risque accru d'accumulation et possible surdosage).
- La demi-vie d'élimination est diminuée suite à des modifications hémodynamiques ou à la mise en place d'une technique d'épuration avec un risque d'atteindre des concentrations infra-thérapeutiques entre deux administrations d'antibiotique.

Conséquence principale : chez les patients de réanimation, les concentrations tissulaires d'antibiotiques sont beaucoup plus faibles, par rapport aux concentrations plasmatiques, que chez un sujet sain.

Marqueurs et paramètres utilisés

- Marqueurs et paramètres pharmacocinétiques
 - C_{\max} , T_{\max} , $C_{\text{résiduelle}}$, C_{\min} , C_{ss}
 - Les concentrations mesurées sont les concentrations totales ou libres (f) plasmatiques et parfois tissulaires (sites de l'infection, notamment ELF dans les VAP, LCR pour méningites, etc...)
 - VAD, $T_{1/2}$ vie d'élimination, facteur d'accumulation (RAC), $ASC_{0 \rightarrow \tau}$
- Paramètres pharmacocinétique/pharmacodynamique
 - $QI = C_{\max}/CMI$ (AB et AF) ou $C_{\min}/IC_{50 \text{ ou } 90}$ (ARV)
 - $AUIC = ASC_{0 \rightarrow \tau}/CMI$
 - $T > CMI$

Optimisation des anti-infectieux

Famille anti-infectieux	Paramètre PK/PD utilisé pour l'optimisation	Réalisation pratique de l'optimisation
B-lactamines Glycopeptides (bactéricidie temps dépendante)	$\uparrow T > CMI$ $\uparrow AUIC$ (carbapénèmes)	Rapprocher les administrations successives ou perfusion continue
Aminoglycosides (bactéricidie concentration dépendante)	$\uparrow C_{max}/CMI$ $\uparrow AUIC$	Dose unique journalière
Fluoroquinolones (bactéricidie concentration dépendante)	$\uparrow C_{max}/CMI$ $\uparrow AUIC$	Augmentation des doses
Antirétroviraux (Inhibiteurs de la protéase – modèles concentrations dépendants)	$\uparrow C_{min}/IC_{50}$ ou 90	Augmentation des doses
Triazolés – Amphotéricine B – Echinocandines (modèles concentrations dépendants)	$\uparrow C_{max}/CMI$ $\uparrow AUIC$	Augmentation des doses Dose unique journalière (triazolés)

Dosages en pratique AB

Anti-infectieux	Routine/Recherche	Résultats
Amikacine	Routine (1 ^{ère} dose)	C _{max} > 60-80 µg/ml et C _{min} < 5 µg/ml
Gentamicine et tobramycine	Routine (1 ^{ère} dose)	C _{max} > 20-30 µg/ml et C _{min} < 2 µg/ml
Vancomycine	Routine (steady-state 36 ^{ème} heure) Perfusion continue	Fonction de la documentation bactériologique (SAMS, SAMR, coagulase négative) C _{ss} = 20-30 µg/ml
Vancomycine	Routine (steady-state 36 ^{ème} heure) Perfusion discontinue	C _{max} = 30-45 µg/ml et C _{min} = 10-15 µg/ml
Teïcoplanine	Routine (steady-state 36 ^{ème} heure) Perfusion discontinue	C _{min} = 10-15 µg/ml
Rifampicine	Routine dans les infections à staphylocoques	C _{max} = 10-20 µg/ml (prendre en compte la biodisponibilité si voie orale)

Les anti-infectieux suivants sont dosés selon une procédure de recherche clinique dans le cadre de PHRC, d'études PK/PD spécifiques ou de contrats de collaboration (D. Breilh et al) : céfépime, ceftazidime, toutes les fluoroquinolones, tous les carbapénèmes y compris ertapénème et doripénème, colimycine, pipéracilline/tazobactam, tous les antistaphylococciques (linézolide, daptomycine, fosfomycine, acide fusique), **Les études publiées permettent le dosage HPLC de l'ensemble de la famille thérapeutique : CARBAPENEMES, CEPHALOSPORINES 3G, ANTISTAPHYLOCOCCIQUES, TRIAZOLES (D. Breilh et al)**

Dosages en pratique : Inhibiteurs de la protéase du VIH

ARV	Routine/Recherche	Résultats sur concentration résiduelle
Amprénavir	Routine	Discuter en fonction du schéma d'administration en association avec RTV Cmin (12h ou 24h) = 800 – 3000 ng/ml Etude PK/PD ZEPHIR™ patients multitraités Cmin > 1300 ng/ml
Atazanavir	Routine	Toujours en association avec RTV Cmin (24h) = 200 – 1000 ng/ml Etude PK/PD REYAPHAR™ patients multitraités
Indinavir	Routine	Cmin = 150 – 800 ng/ml
Lopinavir/r	Routine	Toujours en association avec RTV Cmin (12h) = 3000 – 8000 ng/ml Etude PK/PD KALEPHAR™ multitraités Cmin > 3500 – 4000 ng/ml (complétée par des données intracellulaires)
Saquinavir	Routine	Cmin = 200 – 4000 ng/ml
Darunavir	Recherche	Toujours en association avec RTV Cmin (12h) = 3000 – 5000 ng/ml attention différent pour le schéma QD chez le patient naïf. Etude PK/PD PREDIZISTA™ patients multitraités

En début de traitement, les prélèvements doivent être réalisés à l'état d'équilibre, entre J15 et M1. La posologie adaptée doit être contrôlée 15 jours à un mois plus tard (concentrations plasmatiques).

Dosages en pratique : Inhibiteurs non nucléosidiques de la TI et autres

ARV	Routine/ Recherche	Résultats sur concentration résiduelle
Efavirenz INNTI	Routine	Métabolisation CYP2B6 dépendante – Auto-induction majeure Cmin (24h) = 1000 – 4000 ng/ml Etude PK/PD SUSTIPHAR™ patients multitraités Cmin > 1100 ng/ml
Névirapine INNTI	Routine	Métabolisation CYP2B6 dépendante – Auto-induction majeure Cmin (24h) = 4000 – 8000 ng/ml
Etravirine	Recherche	Métabolisation CYP2B6 dépendante – Auto-induction majeure Cmin = 150 – 1000 ng/ml
Raltégravir	Recherche	Toujours en association avec RTV Cmin (12h) = < 50 – 500 ng/ml Etude PK/PD ISSENP HAR™ patients multraités

En début de traitement, les prélèvements doivent être réalisés à l'état d'équilibre, entre J15 et M1.
La posologie adaptée doit être contrôlée 15 jours à un mois plus tard (concentrations plasmatiques).

Dosages en pratique AF et AV

Anti-infectieux	Routine/Recherche	Résultats
Flucytosine	Routine (steady-state)	Cmax = 30-80 µg/ml (cryptococcose) Toxicité hématologique Cmax > 100 µg/ml
Itraconazole	Routine (steady-state après dose de charge)	Voie orale Concentration totale = [itraconazole] + [OH-itraconazole] en résiduelle > 500 ng/ml
Voriconazole	Recherche	Voie injectable et voie orale Crésiduelle > 2000 ng/ml Cmax < 6000 ng/ml (toxicité)
Posaconazole	Recherche (steady-state)	Css > 1500 ng/ml à discuter en fonction de l'indication (prophylaxie ou curatif) Etude PK/PD POSAGREFFE™ en cours

Les anti-infectieux suivants sont dosés selon une procédure de recherche clinique dans le cadre de PHRC, d'études PK/PD spécifiques ou de contrats de collaboration (D. Breilh et al) : anti-viraux (anti-CMV : foscarnet, cidofovir). **Les études publiées permettent le dosage HPLC de l'ensemble de la famille thérapeutique : CARBAPENEMES, CEPHALOSPORINES 3G, ANTISTAPHYLOCOCCIQUES, TRIAZOLES (D. Breilh et al)**