

*Suivi thérapeutique des aminosides (AG): les  
recommandations de l'AFSSAPS de mars 2011*

*Olivier PETITJEAN*

*Centre de recherche en  
Pathologie Infectieuse et Tropicale (CREPIT 93)  
UFR SMBH Léonard de Vinci – 93000 – Bobigny*

*Ex-membre du GTA à l'AFSSAPS  
Co-rédacteur de la "mise au pt sur le bon usage des AG"*

*Paris, 15 décembre 2011*

## Conflits d'intérêt:

- rédaction de - *"les aminosides en DUJ"* -  
(laboratoires BMS, 104 p., 1996)

- depuis, l'Amiklin<sup>®</sup> n'est plus commercialisé  
et l'ensemble des AG ont été génériqués

## 1 – Opposabilité des textes

En France, la question du bon choix thérapeutique est dominée par le principe souverain de la liberté de prescription inscrit ds le code de déontologie, article 8 :

*« dans les limites fixées par la loi, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance » (R. 4127-8, CSP)*

tout en rappelant que:

*« le médecin doit s'interdire, dans les investigations et interventions qu'il pratique comme dans les thérapeutiques qu'il prescrit, de faire courir au patient un risque injustifié » (article R. 4127-40, CSP)*

**Pour cela, le praticien n'est autorisé qu'à administrer:**

*« des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées »* (article L. 1110-5 du CSP), *"à la date des soins"* (Cass., 1<sup>ère</sup> civ., 6 juin 2000)

[avérées = reconnues vraies = "données acquises de la science"]  
(cf. arrêt Mercier, 1936)

Et la référence en matière de traitement médicamenteux est l'AMM qui a valeur légale et est donc opposable, le statut du médicament étant défini au livre V du Code de la Santé Publique.

**Toutefois, l'AMM ne saurait fournir en matière de connaissance médicale que ce qui est avéré à la date de son ampliation:**

	<b>Genta</b>	<b>Tobra</b>	<b>Nétil</b>	<b>Amika</b>	<b>Isépa</b>
<b>AMM</b>	<b>1967</b>	<b>1974</b>	<b>1981</b>	<b>1976</b>	<b>1995</b>

**C'est pour cela que la Cour de cassation accepte que soit fait référence aux « avis unanimes exprimés par les auteurs des manuels, traités ou articles » ( Cass., 1<sup>ère</sup> civ., 23 mars 1997; Cass., 1<sup>ère</sup> civ., 4 janvier 2005).**

## 2 – Des AMM obsolètes

Historique: en 2009, demande de révision partielle pour G/N

- mise en garde & préc. d'emploi
- interactions médicamenteuses
- effets indésirables

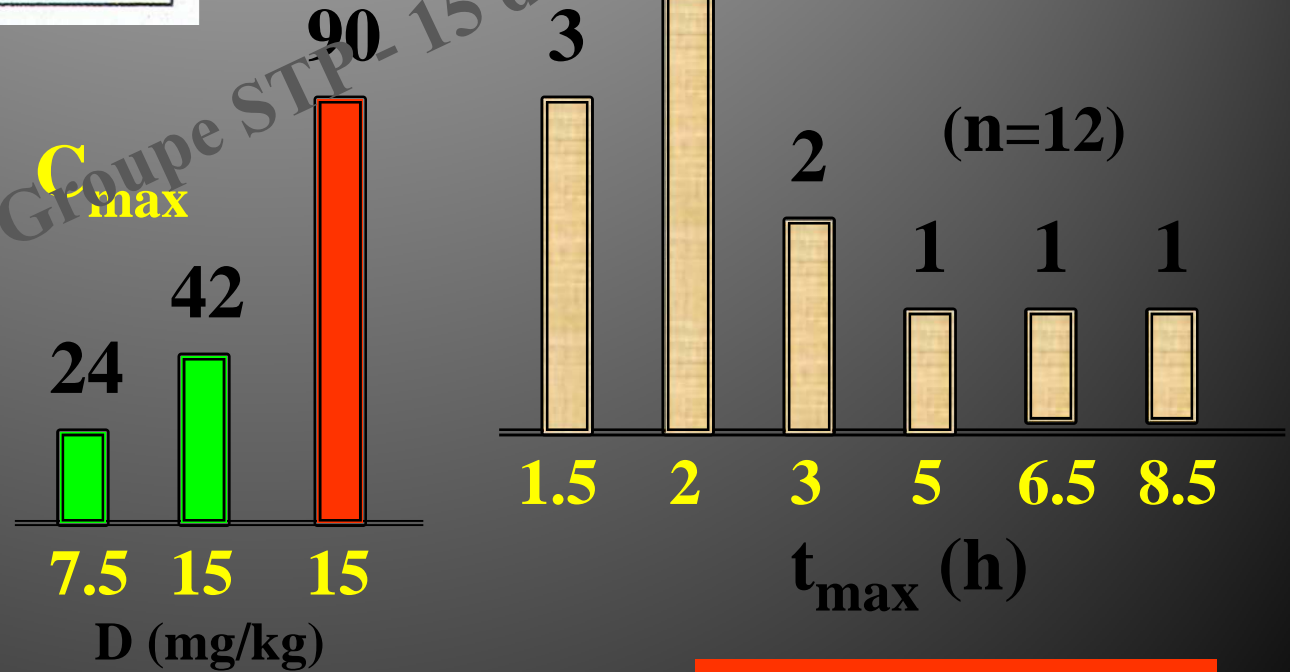
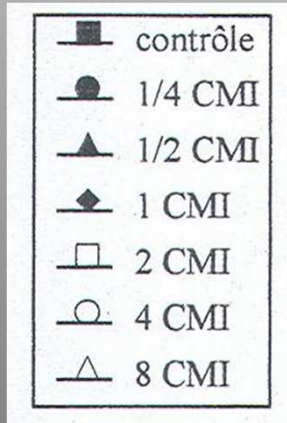
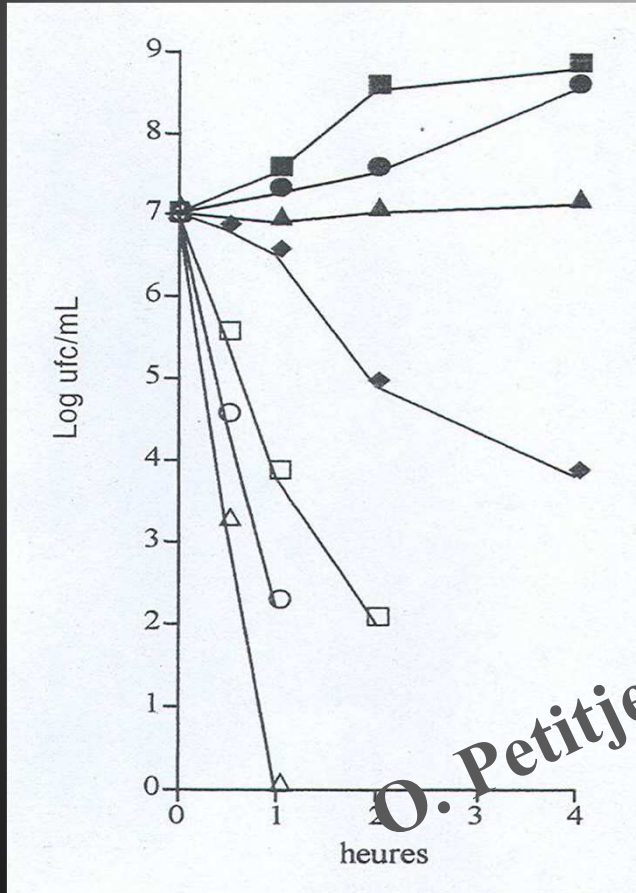
: un rapiécage de plus

**ex.** : “depuis la mise à disposition des AG, il a été montré qu’il était possible (...) de réduire le nb d’administrations (...) en général à 2, voire une seule inj.” [RCP, G/T/N/A]

« une lecture des AMM en vigueur a conclu à une inadéquation de l’information; (...); il a été considéré qu’une actualisation de l’information sur les AG devait être engagée / l’AFSSAPS »  
(compte rendu du GTA du 3 octobre 2011)

Ainsi, alors que les AG st des **ATB "conc.-dépendts"**,

le RCP de la Genta: "**la voie IM** est la **voie élective**. Elle doit tjs être utilisée lorsqu'elle est accessible"



**Nétilmicine / E. Coli ATCC 25922**

*D'après CRAIG et al, J Drug Dev, 1988*

**Isépacicine**

IM  
perf 30'

**Amikacine IM chez 12 IR**

“A défaut, la perfusion discontinue de durée comprise entre 0.5 et 2 h est possible” (RCP nétilmicine)

De même, les recommandations d'adaptation **chez l'IR**:

- soit, ↗  $\tau$  et maintenir **D**
- soit, ↘ **D** et maintenir  $\tau$  (RCP G/T/N/A)

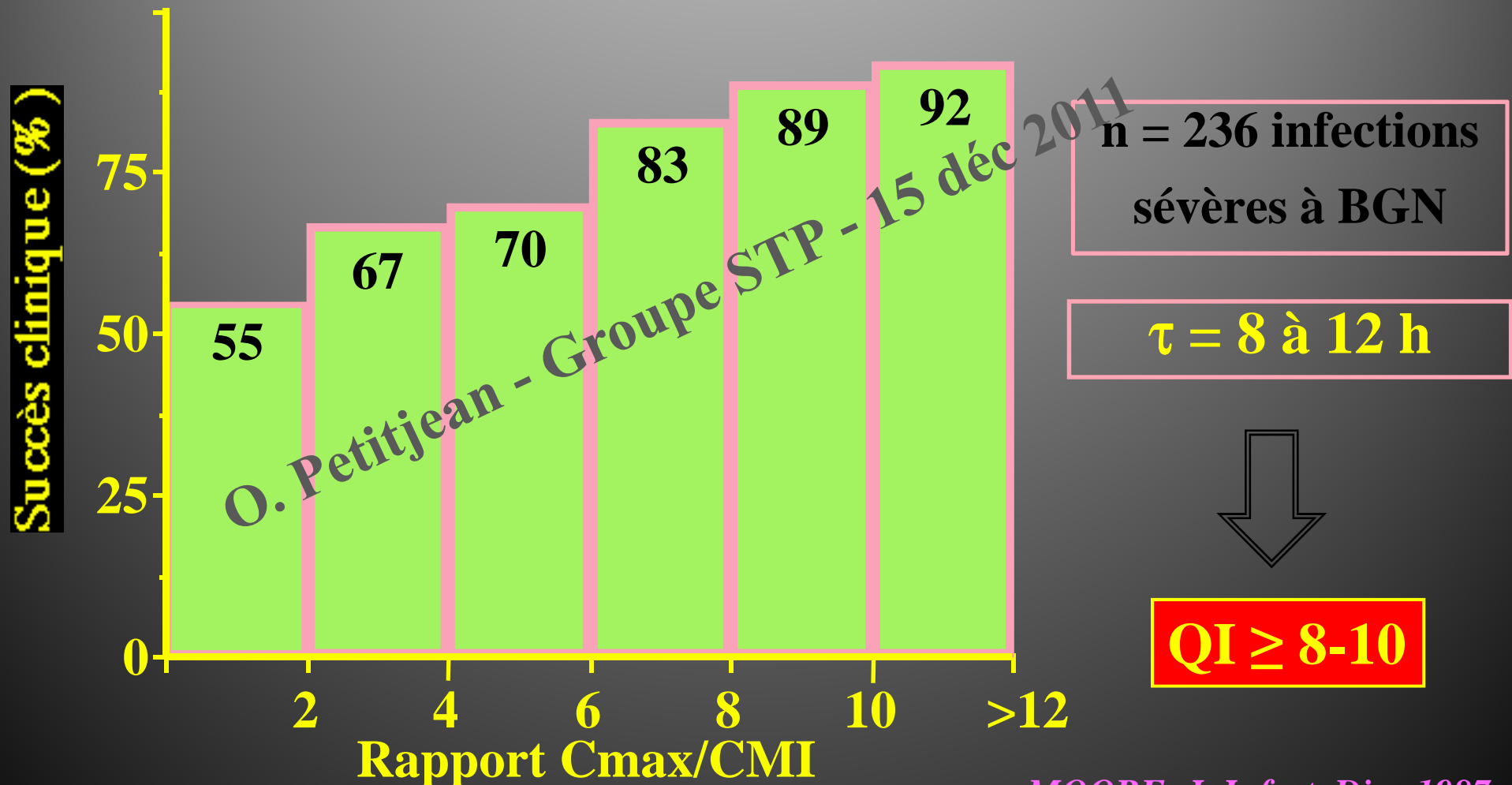
« Pour cela, il a été décidé de mener une action en 2 temps:

- élaboration d'une mise au pt sur le bon usage des AG (été 2010 ⇒ mars 2011)
- élaboration de schémas communs pour la révision des AMM des AG »

(Compte rendu du GTA du 3 octobre 2011)

### 3 – DUJ et cibles pharmacologiques

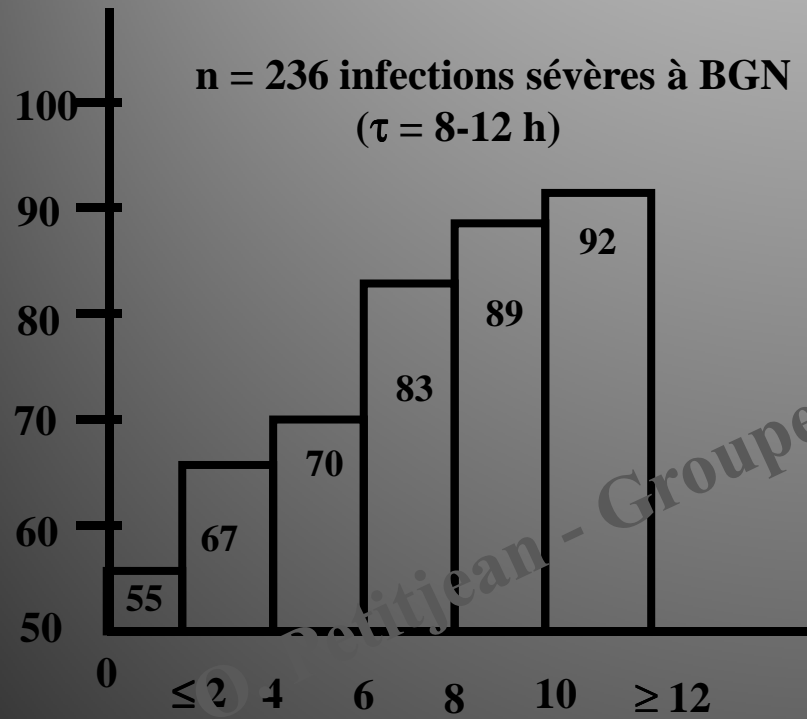
- Relation « Dose – Effet » et optimisation du mode d'administr.



MOORE, J. Infect. Dis., 1987

# Cibles plasmatiques à atteindre (suite)

% succès clinique

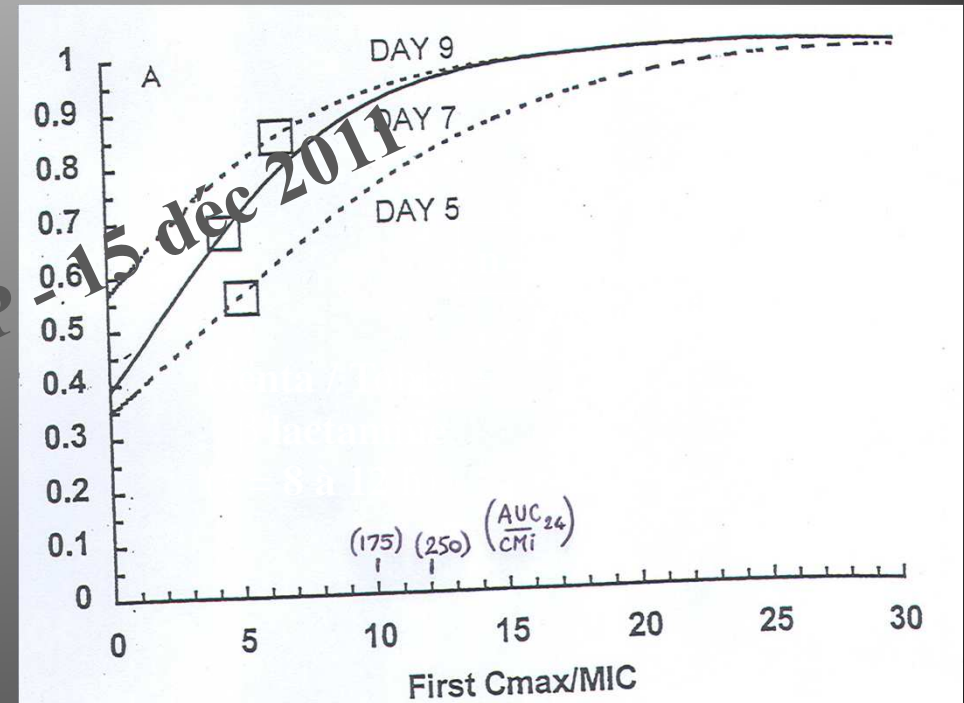


Moore, JID, 1987

$$QI = \frac{C_{\max}}{CMI}$$

$$QI = \frac{C_{\max}}{CMI} \geq 8-10$$

% succès clinique



Kashuba, AAC, 1999

$$\frac{AUC_{24}}{CMI} \geq 175$$

ou

## C<sub>max</sub> plasmatiques à atteindre (suite)

$$QI = \frac{C_{\max}}{CMI} \geq 8-10$$

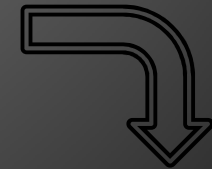


$$C_{\max} \text{ cible} = 8-10 \times CMI$$

AG	[C] <sub>crit</sub> (mg/l)	C <sub>max</sub> cible (mg/l)
Genta/Tobra/Nétil	4 [P.a.]	32-40
Amika/Isépa*	8 [P.a.]	64-80

OR,

AG [D usuelles]	C <sub>max</sub> (mg/l)	QI
Genta/Tobra/Nétil [τ=8h]	6-10	≤ 2
Amika/Isépa* [τ=12h]	20-30	≤ 4



DUJ

[ t<sub>1/2</sub> = 2-3h ] !!

**A.** La DUJ est **possible** grâce à un fort **EPA**

EPA = 2 à 4h (*in vitro*), 4 à 10 fois + *in vivo*  
[modèle statique]

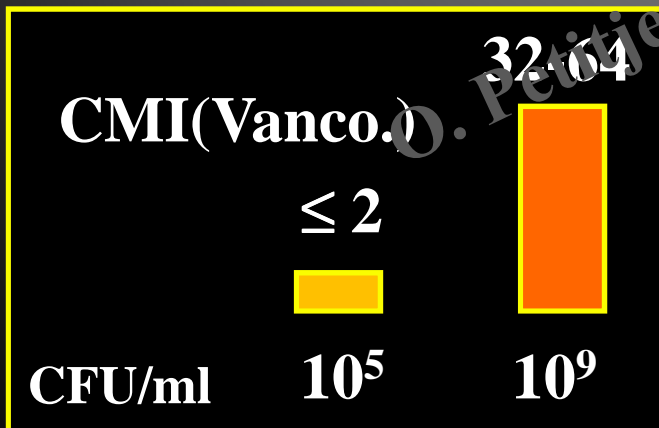
- rôle des **PN**
- [C] subinhib.

**B.** La DUJ est porteuse de nbx **avantages potentiels**

- **µbio-cliniques** / 1 chute rapide de l'inoculum bactérien:



- ↓ risque de sélection de mutants R
- restaure l'activité du partenaire associé



CMI90	<i>E. coli</i> (Ampi R)		<i>K. pneumoniae</i>	
	10 <sup>5</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>8</sup>
Aztréonam	≤ 0.06	> 128	≤ 0.06	64
Pip-Tazo	8	> 128	4	> 128



Ceci autorise des ttt courts:

« le plus svt, (...) 48 à 72h (...), **maximum 5 jours** »

**Etude Isépamicine** et pneumonies nosocomiales de réa (n = 204)

SAPS I = 13.0 (médiane)

• Isépa +  $\beta$  lact. Antipyo

15 mg/kg [ $\pm D_i$ ] pd 5 j

VS

15 mg/kg [ $\pm D_i$ ] pd 10 j

( $\pm$  glycopeptide)

*Beaucaire, ICAAC, 1997*

% succès (en intention de tter)

63.9 %

**5 jours**

(n = 97)

60.7 %

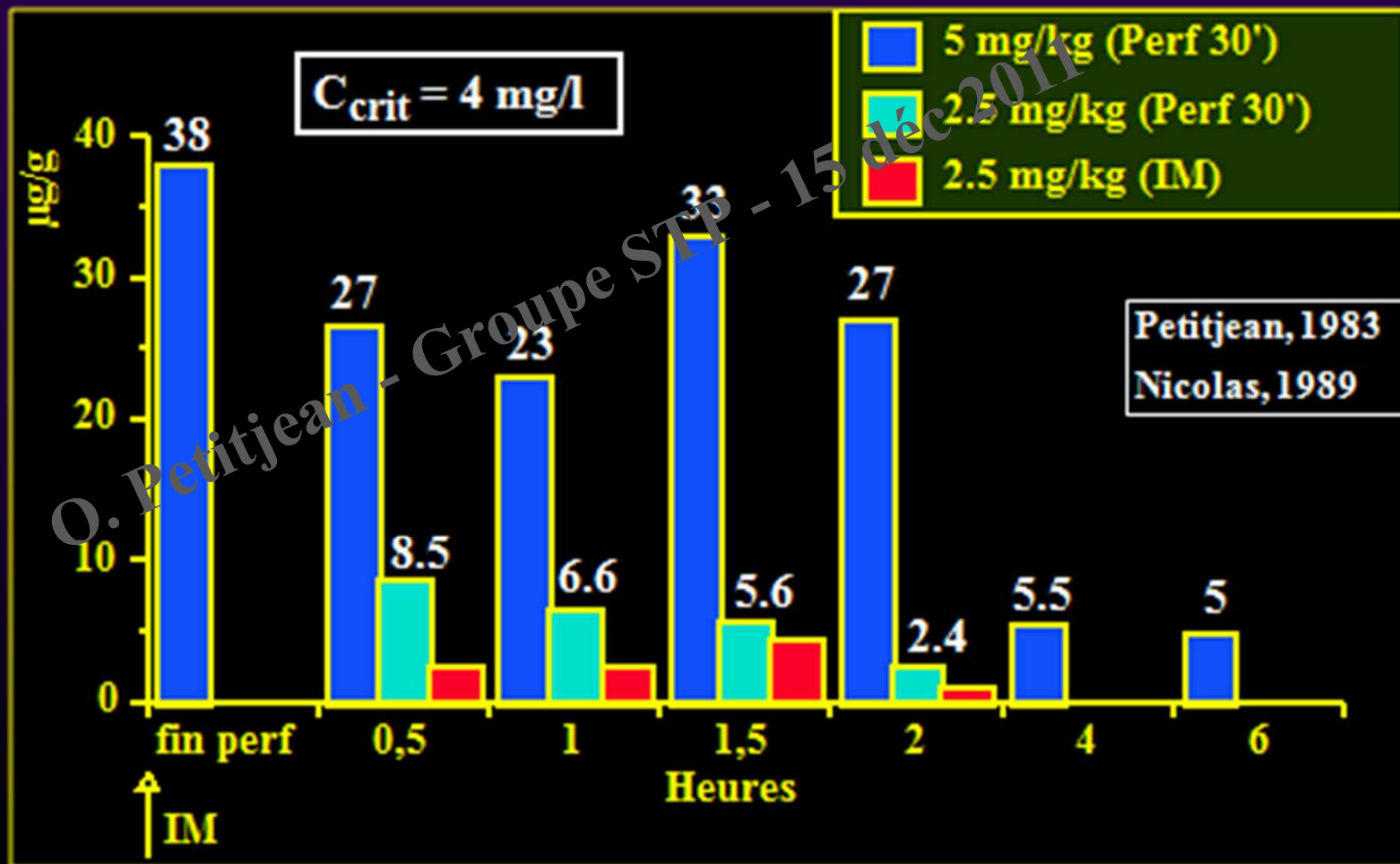
**10 jours**

(n = 107)

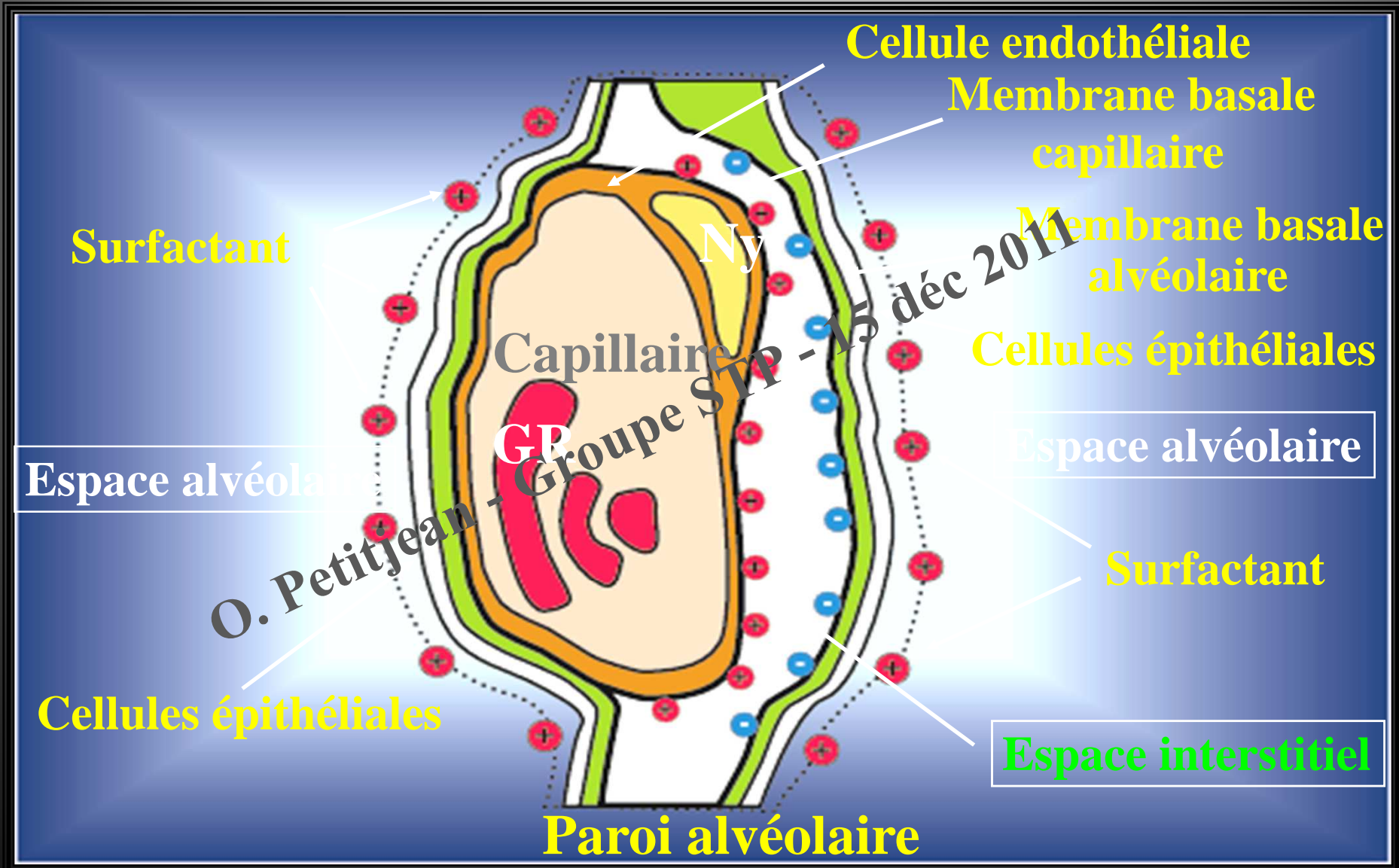
**Fin de ttt  
+ 7 j**

- avantages cinétiques: « la DUJ favorise les passages tissulaires »

### Pénétration pulmonaire de la Gentamicine

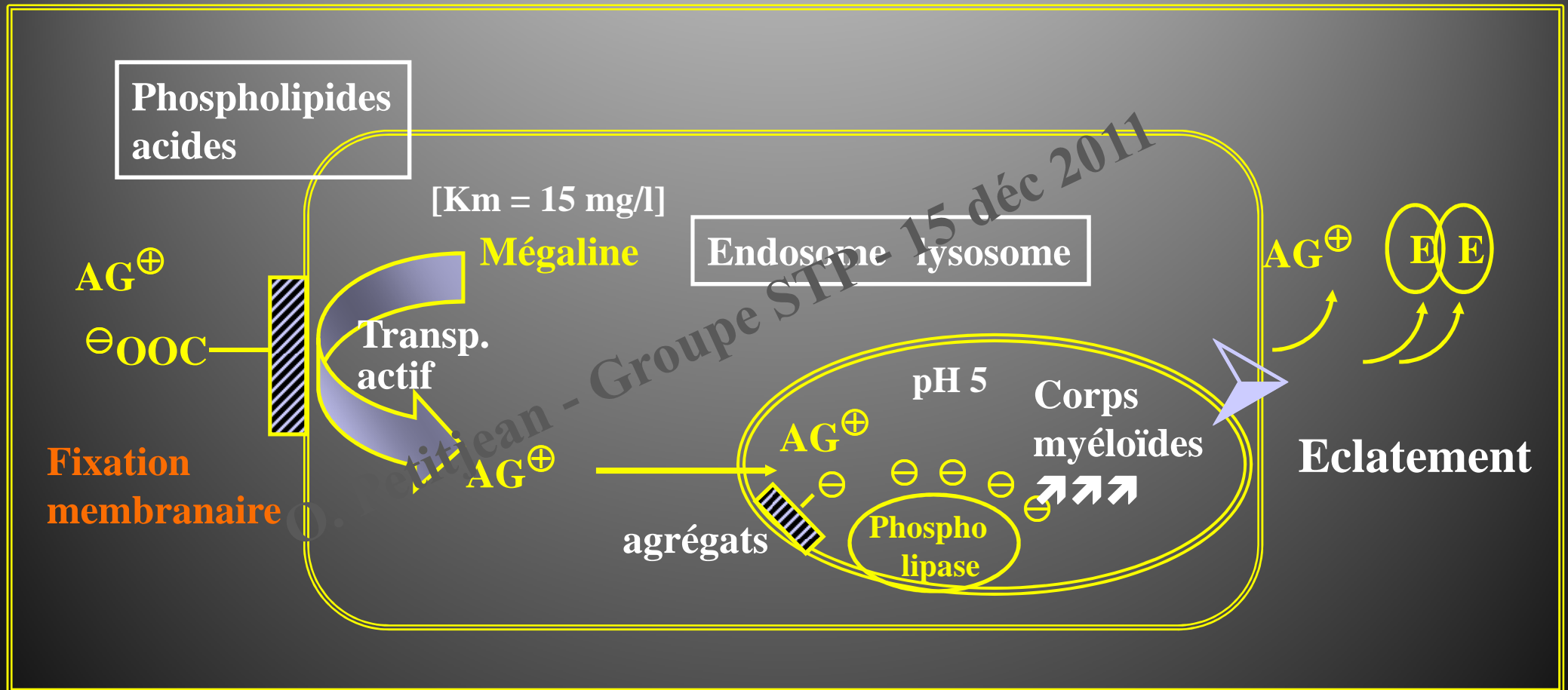


# Coupe transversale d'un capillaire alvéolaire



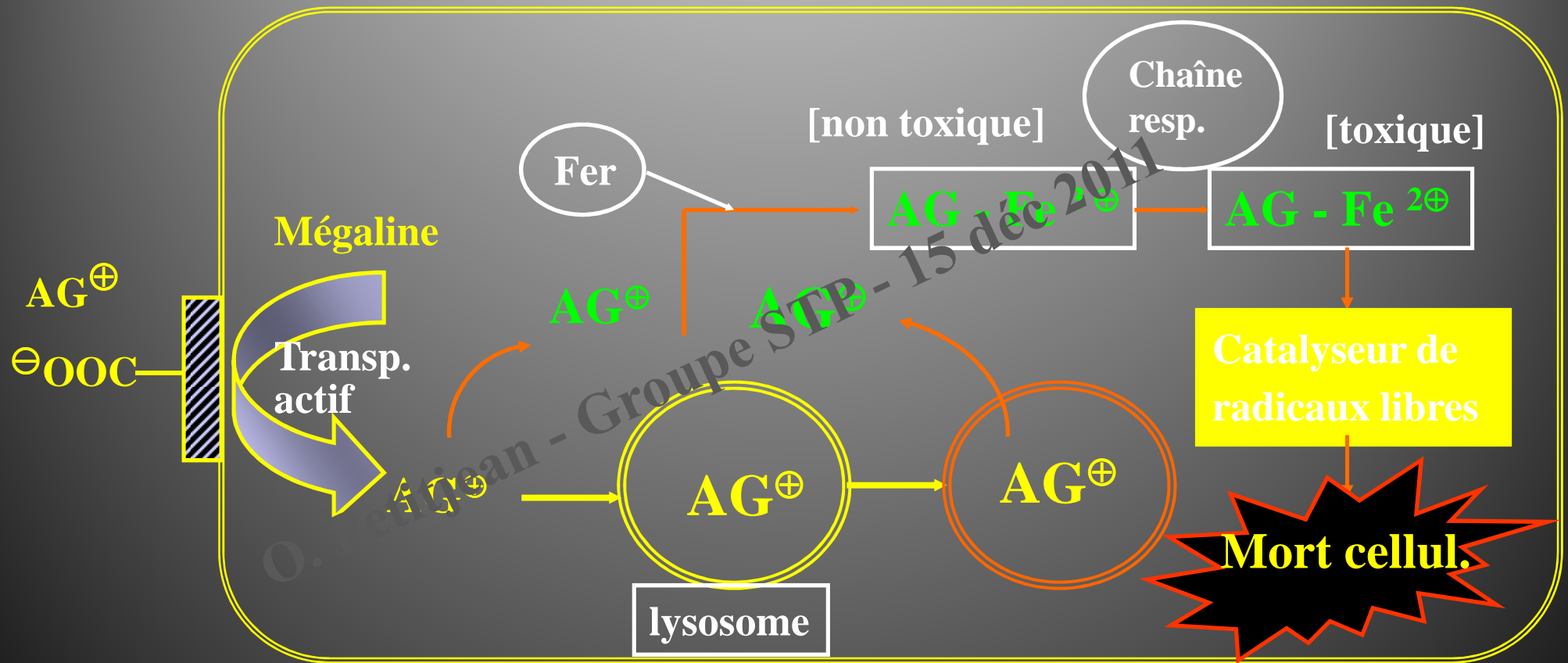
Brody, Circ. Res., 1984 ; Barrowcliffe, Thorax, 1987

**-une tolérance améliorée:** «les [C] élevées saturent la mégaline ce qui augmente le délai d'apparition des effets indésirables »



- cellules tubulaire rénales
- cellules cochléaires + épithélium rétinien

*MINGEOT-LECLERC, AAC, 1999*

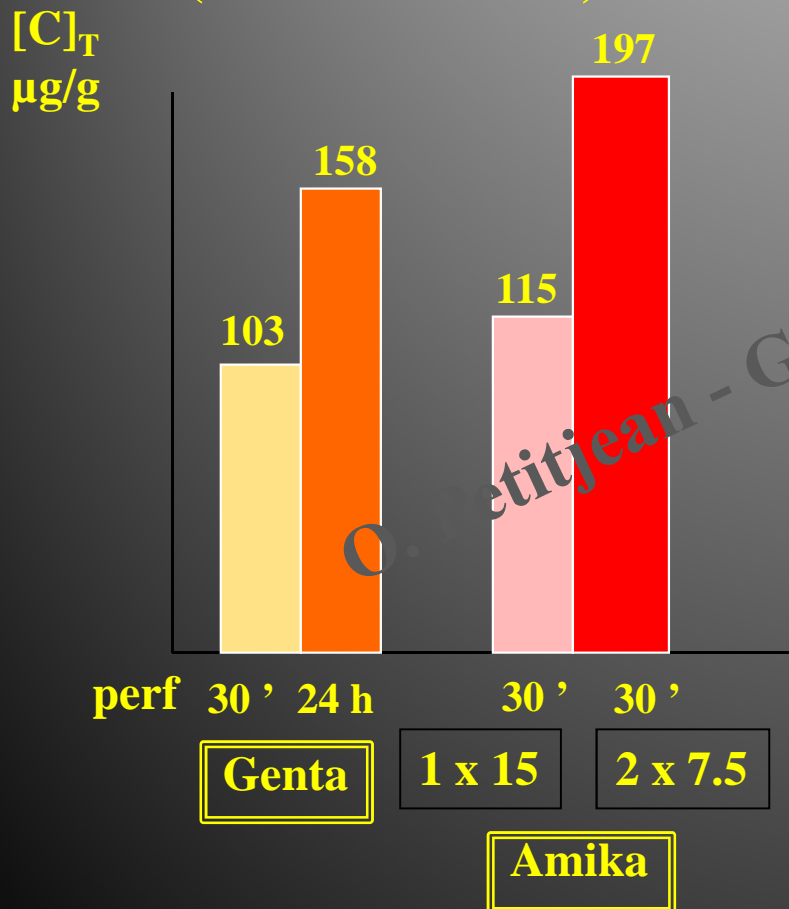


- cellules tubulaire rénales
- cellules cochléaires + épithélium rétinien

*CRANN, 1992, 1995, PRINSKA, 1995, SHA, 1999 1 et 2*

## Tolérance améliorée

### Capture des aminosides par le cortex rénal (mesure à 24 h)



Mégaline (f. âge)

début saturation # 15 mg/l

## Tolérance auditive

- organe de corti genta (rat)  
[Tran Ba Huy, 1986, 88]
- Nétilmicine vs amikacine  
2 x 19 infections pelviennes  
évaluées à J7 [Tulkens, JAC, 1991]

Verpooten, CPT, 1989 ; De Broe, JAC, 1991

## Tolérance améliorée

- $t_{1/2}$  (AG) rénale = 100 - 200 h - Schentag, 1977

	IATCG - EORTC, 1993	Prins, 1994	Ter Braak, 1990	
DUJ $\tau = 8 - 12$ h	10 <b>7</b>	12	12 <b>9</b>	$\Delta = 3j$
	Amika	Genta	Nétil	

Tableau - Délai moyen d'apparition d'une atteinte rénale sous AG (j)

- Etude **PRINS**, *Lancet, 1993* - Genta 4 mg/kg/j

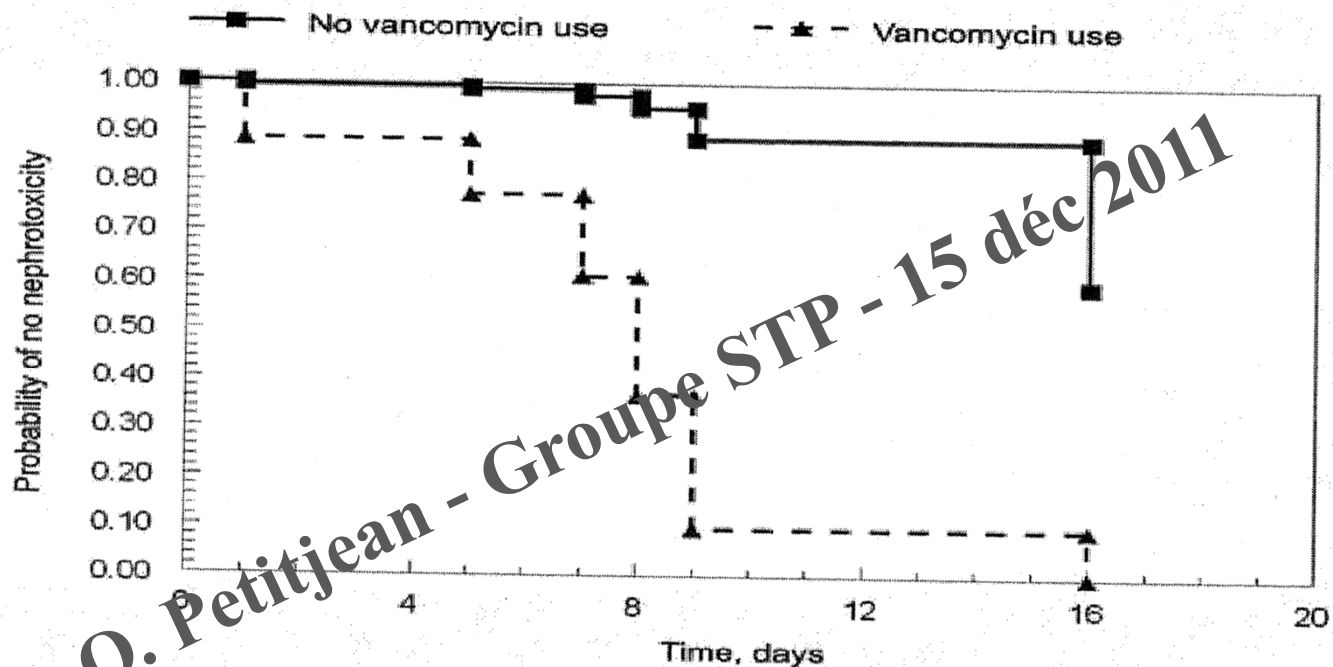
[Age = 59 ans - Apache II = 10 - Durée traitement = 7 j]

**DUJ - 2/40 (5 %)  $\tau = 8$  h - 11 / 45 (24 %)**

# BACK to the Future: Using Aminoglycosides Again and How to Dose Them Optimally

Sept 2007

George L. Drusano, Paul G. Ambrose, Sujata M. Bhavnani, Joseph S. Bertino, Ann N. Nafziger, and Arnold Louie



**Figure 2.** Effect of concurrent vancomycin use on the time to the occurrence of nephrotoxicity in patients receiving a twice-daily aminoglycoside regimen.

**En résumé**, on retiendra que la DUJ s'impose à tous;  
et que ceci implique:

- un ttt court, 3 à 5j, avec relais / le partenaire associé
- un double objectif Pho:
  - en matière d'efficacité, un  $C_{\max} = 8-10 \times \text{CMI}$ , c. à d.:

AG	$[C]_{\text{crit}}$ (mg/l)	$C_{\max}$ cible (mg/l)
Genta/Tobra/Nétil	4 [P.a.]	32-40
Amika/Isépa*	8 [P.a.]	64-80

- en matière de **tolérance**, une résiduelle la + basse possible:  
la toxicité étant corrélée au  $C_{\min}$  et non pas au  $C_{\max}$

cf. étude Ter Braak (Am J Med, 1990): ttt de infections sévères  
à BGN par l'association Nétilmicine + ceftriaxone en DUJ:

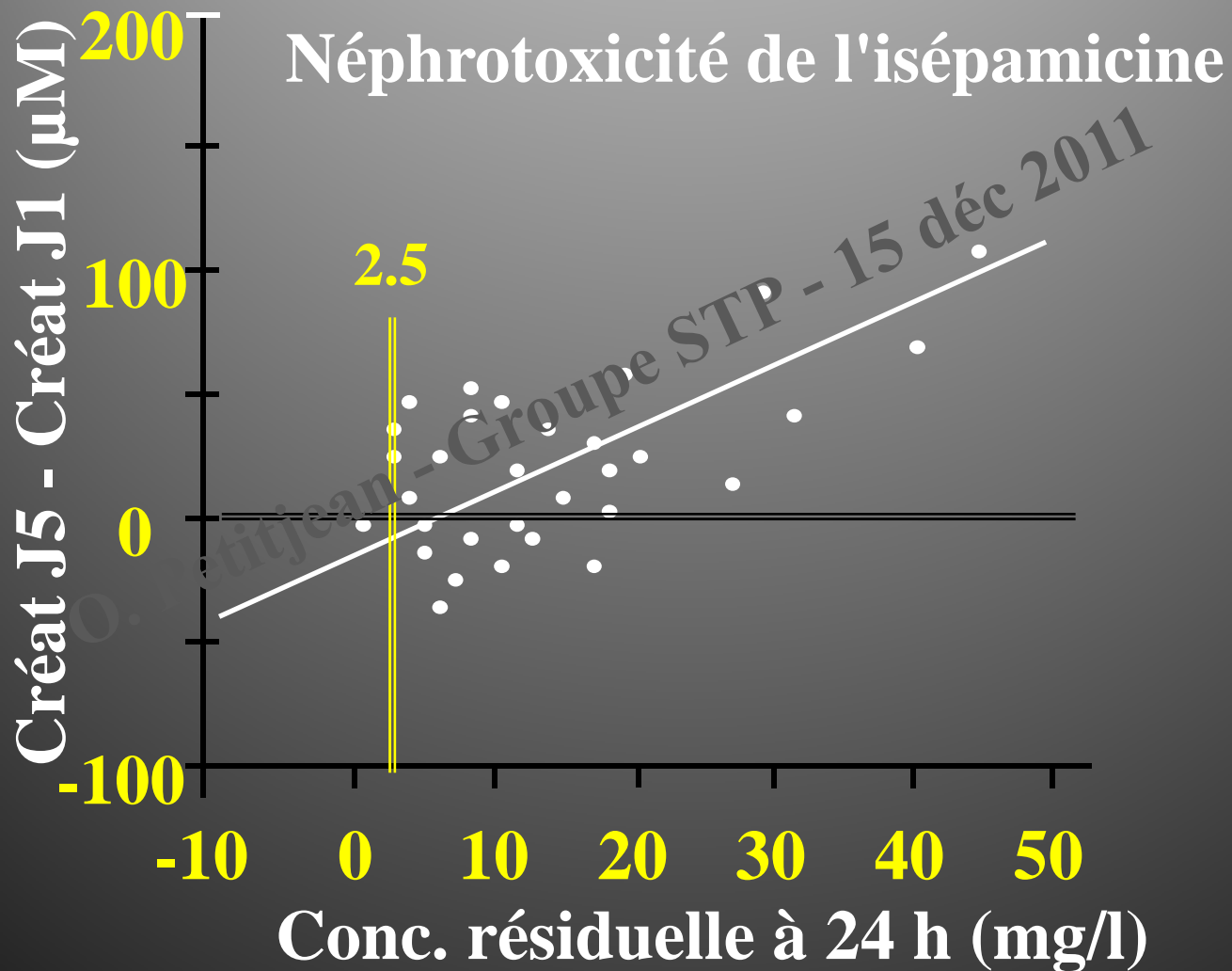
	atteinte rénale (+)	autres patients
$C_{\min}$ observée	2.8 (n= )	1.1



Objectifs de concentrations, **AFSSAPS**, mars 2011:

	$C_{\max}$	$C_{\min}$
G, T, N	30 à 40	< 0.5
A	60 à 80	< 2.5

## Corrélation concentration-toxicité



*TOD M., 1997*

## 4 – Importance de la première dose

### La Résistance adaptative:

#### (effet de la première dose)

- Augmentation des CMI
- Baisse de la vitesse de bactéricidie
  - Diminution de l'EPA
- Elle est minorée par un allongement de l'intervalle de prise ( $\tau$ ) tant *in vitro* qu' *in vivo*

*P. aeruginosa* ATCC 27853, CMI = 1 mg/l

**R. adaptative**

D(mg/l)	$\tau$ (h)	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>
8	8	8.9	2.7	2.4
24	DUJ	26.7	8	6.2

Concept validé  
sur un modèle  
d'endocardite  
chez le lapin

Evolution du **QI** de tobramycine au fil des doses, étude *in vitro* (Karlowsky, JAC, 1994)

Xiong, AAC, 1997

Conséquence clinique: - septicémies à BGN -

	C <sub>max</sub> 24-48h satisfais <sup>t</sup>	C <sub>max</sub> > 48h satisfais <sup>t</sup>	C <sub>max</sub> moyen infrathérap.
% DCD	2.4 (1/41)*	8.3 (5/60)**	20.8 (5/24)

Moore, J. Infect. Dis, 1984, 149 : 443-448

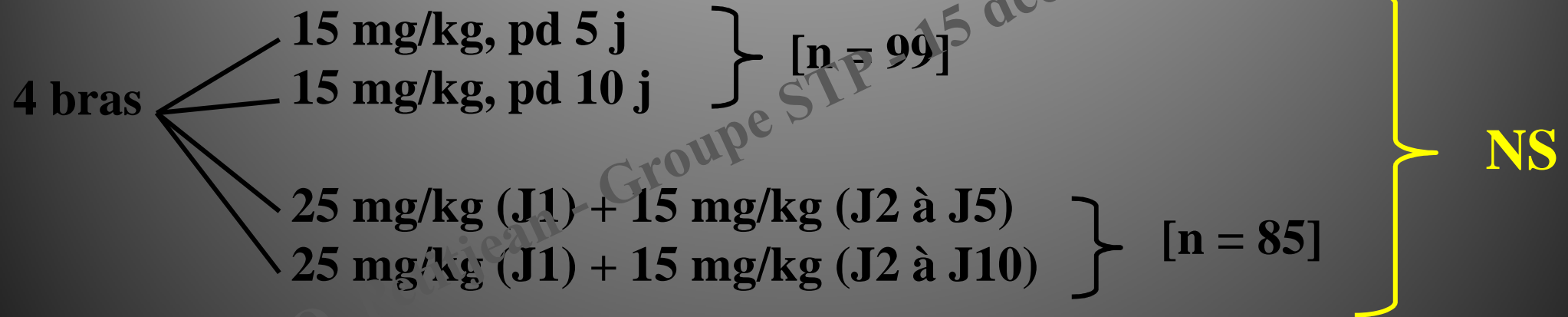
\* p < 0.01

\*\*p < 0.11

## Etude Isépacamicine ds la pneumonie nosoco. de réa

[n = 204, SAPS I = 13 (5-48), Clcr = 93 (22->150)]

### Dose de charge et durée de traitement



+ 1 céphalo anti Pseudomonas ou Imipénème  
± glycopeptide

*TOD, JAC, 1999, 44 : 99-108*

## Objectifs à atteindre (résumé) :

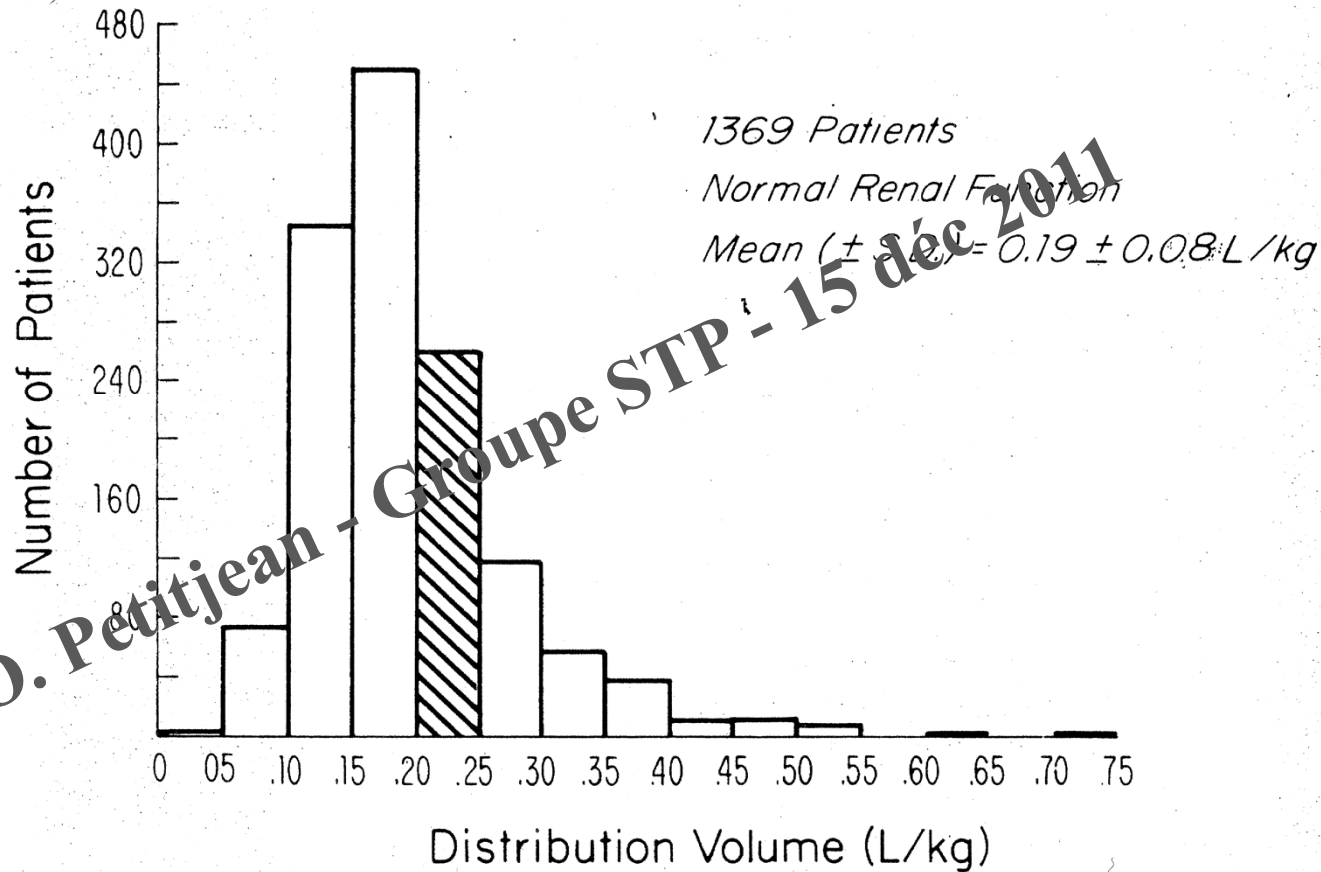
- $[C]_{\text{effet max}} = 8 \text{ à } 10 \times \text{CMI}$
- $8 \text{ à } 10 \times [C]_{\text{crit}} = 64$  si Amikacine  
ou = 32 si Genta, Tobra ou nétilmicine
- Dans un délai court (effet 1<sup>ère</sup> dose)
- Malgré une forte variabilité interindividuelle  
(majorée par la pathologie)

$t_{\max}$  = fin de la distribution



$$Q_{t_{\max}} = C_{\max} \times V_d$$

Gentamicin Distribution Volume



Patients  
non sévères

+

DUJ  
et pas de  
risque de  
*P. a.*



pas de suivi si PK *a priori* Nale et durée de  $t_{tt} \leq 3j$  (Reco. 2011)

Zaske,

## 5 – La variabilité, fondement du suivi thérapeutique

«Un dosage du pic plasmatique est conseillé chez tous les patients sévères, surtout si des modif. des paramètres PK sont probables (↑Vd et/ou ↓diffusion tissulaire).

choc septique, brûlés, neutropénie fébrile, patients de réa sous ventilation mécanique, obésité morbide, polytraumatisés, mucoviscidose ... »

(Mise au point sur le bon usage des AG administrés par voie injectable – AFSSAPS, mars 2011)

De telles modifications pourront nécessiter des augmentations posologiques parfois considérables rendant nécessaire le suivi thérapeutique.

# Quelques exemples

1 – d'augmentation de  $V_d$

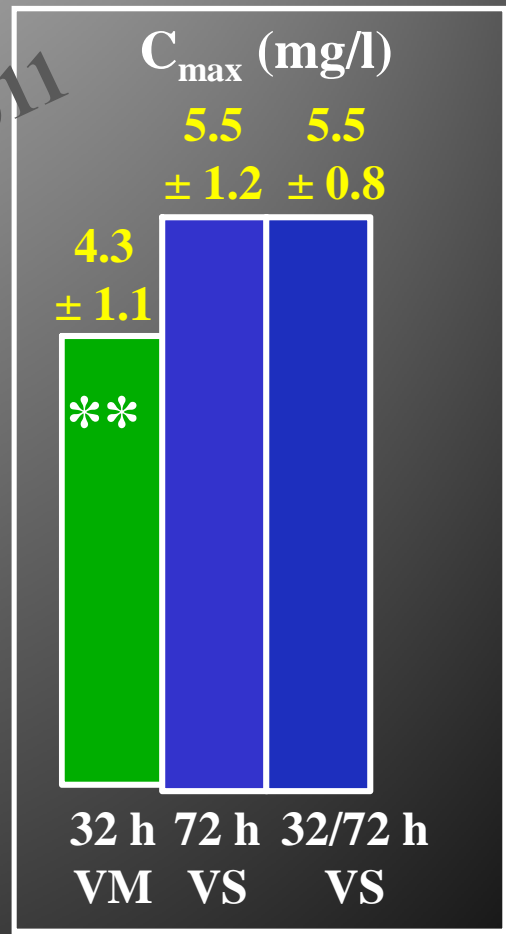
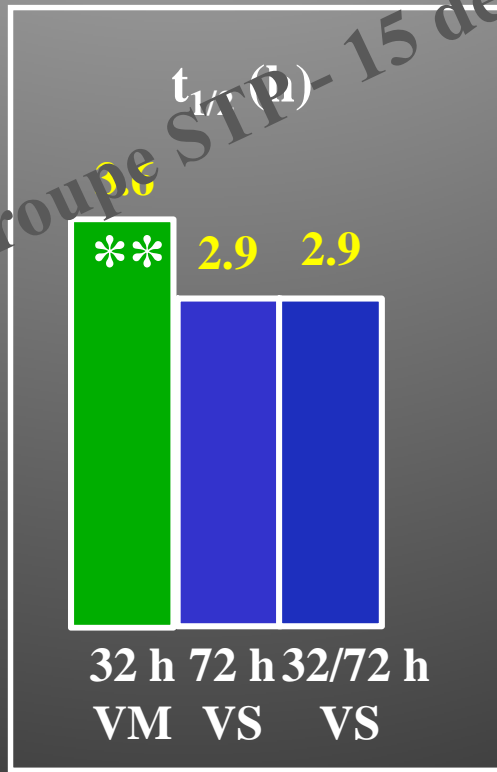
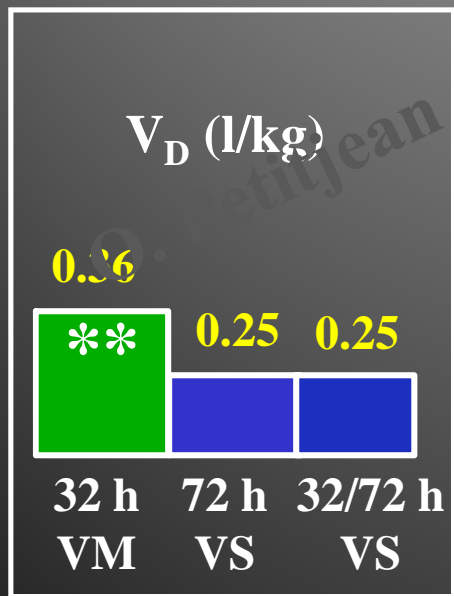


La ventilation mécanique

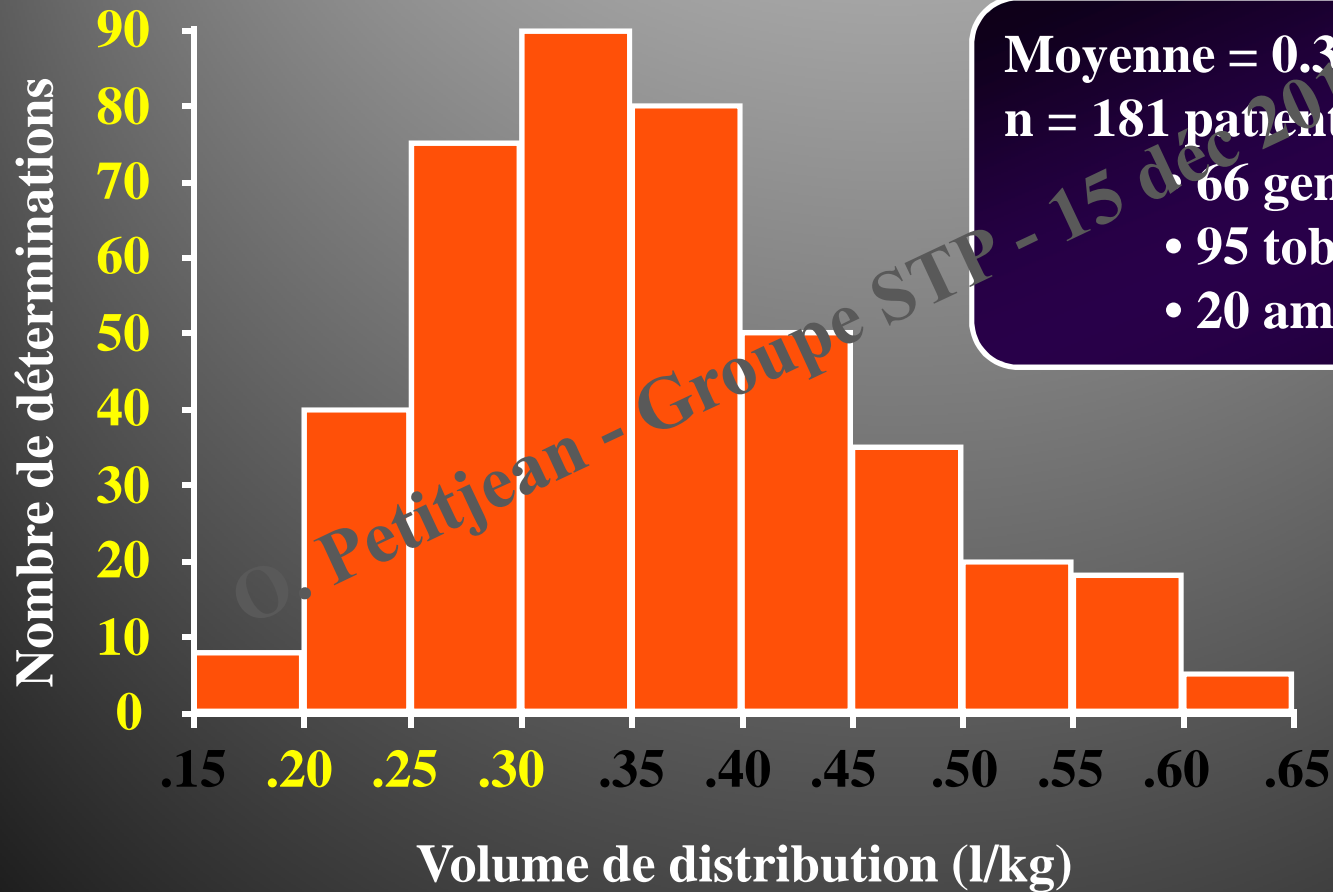
Gentamicine 3.5 mg/kg/j (perf. 30 min)

■ Patients,  $Cl_{cr} = 61$  ml/min  
■ Contrôles,  $Cl_{cr} = 71$  ml/min

\*\*  $p < 0.001$



## VD des aminosides en réanimation chirurgicale



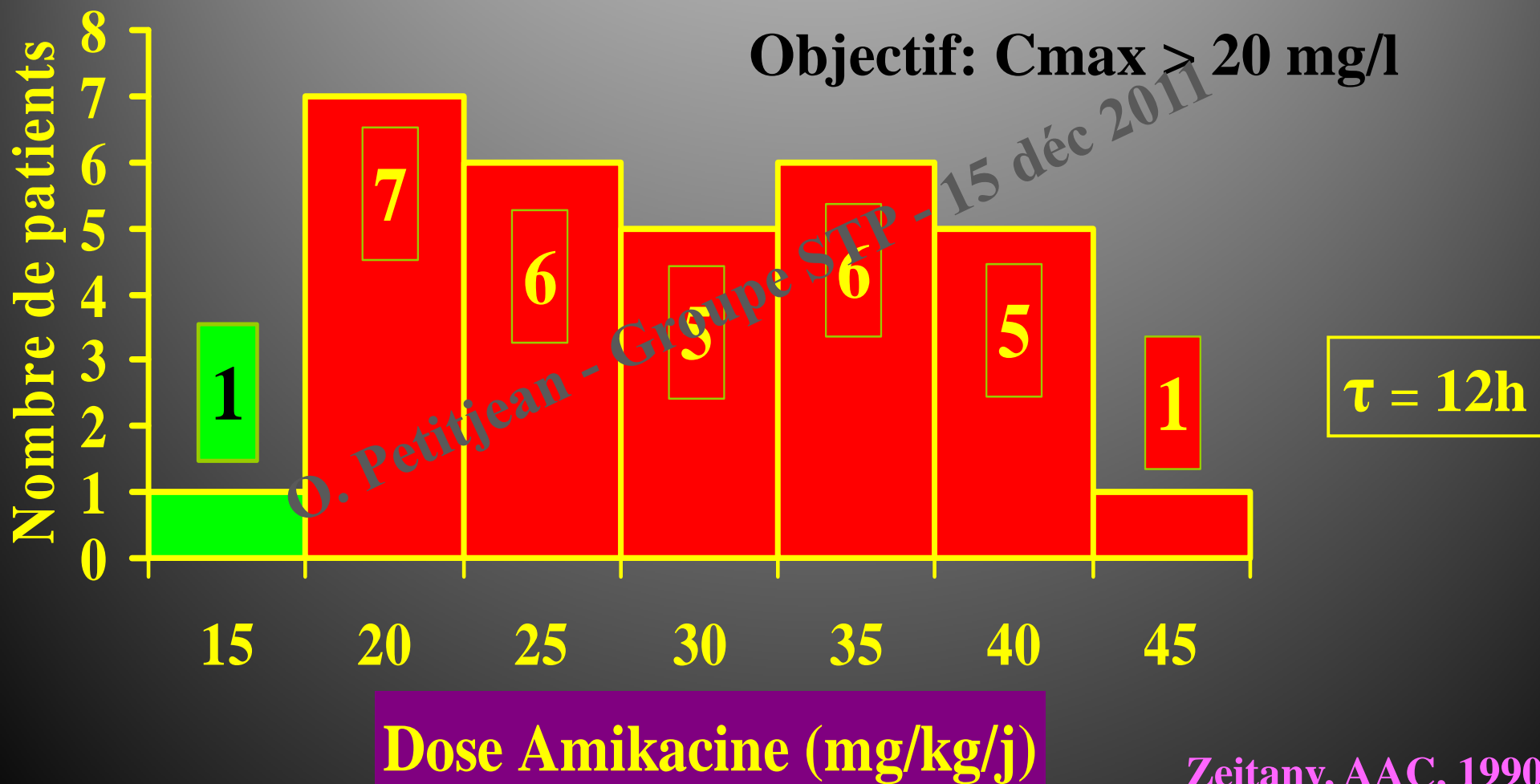
Moyenne =  $0.36 \pm 0.10$  l/kg  
n = 181 patients, 369 déterminations

- 66 genta.
- 95 tobra.
- 20 amika.

# Posologie de l'amikacine chez le neutropénique

(n = 31 hémopathies malignes)

Objectif:  $C_{max} > 20 \text{ mg/l}$



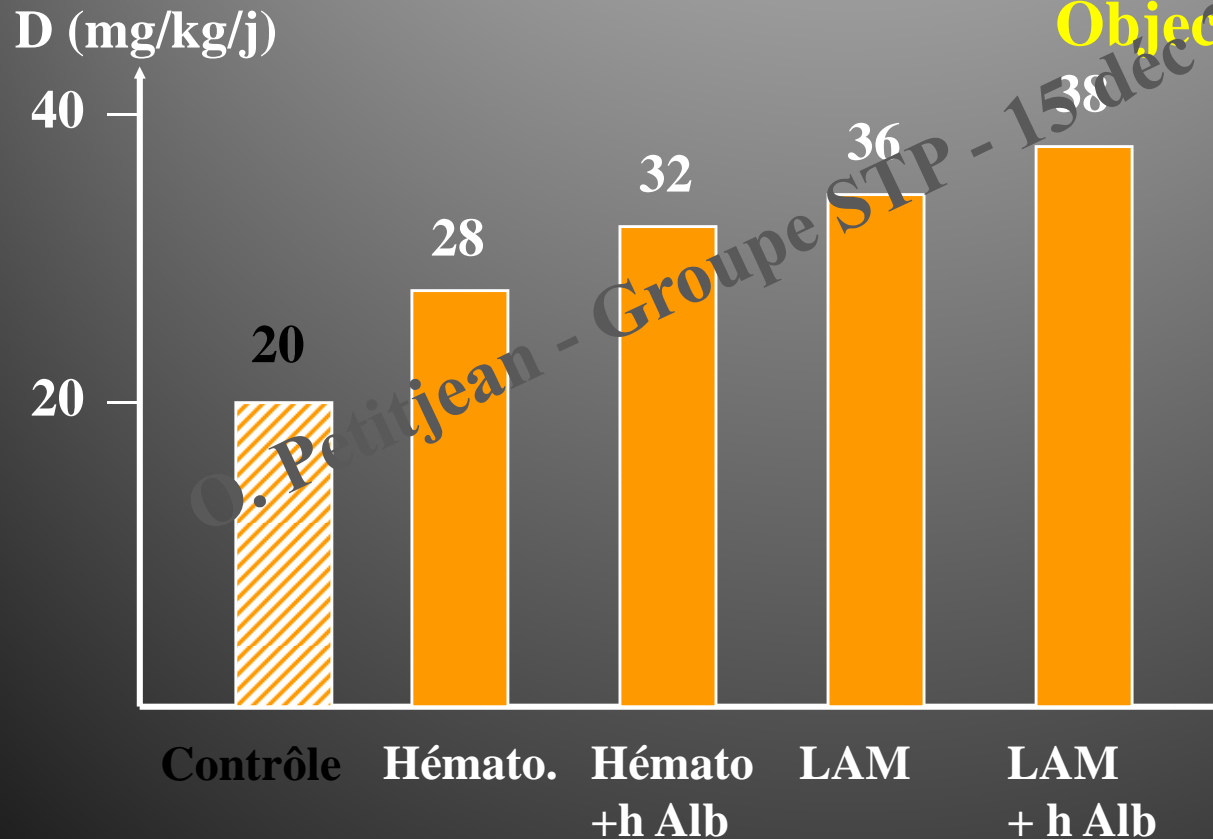
Zeitany, AAC, 1990

# PK de population de l'amikacine en hématologie (n = 207)



## Histogramme des doses journalières nécessaires

covariables



Objectifs :

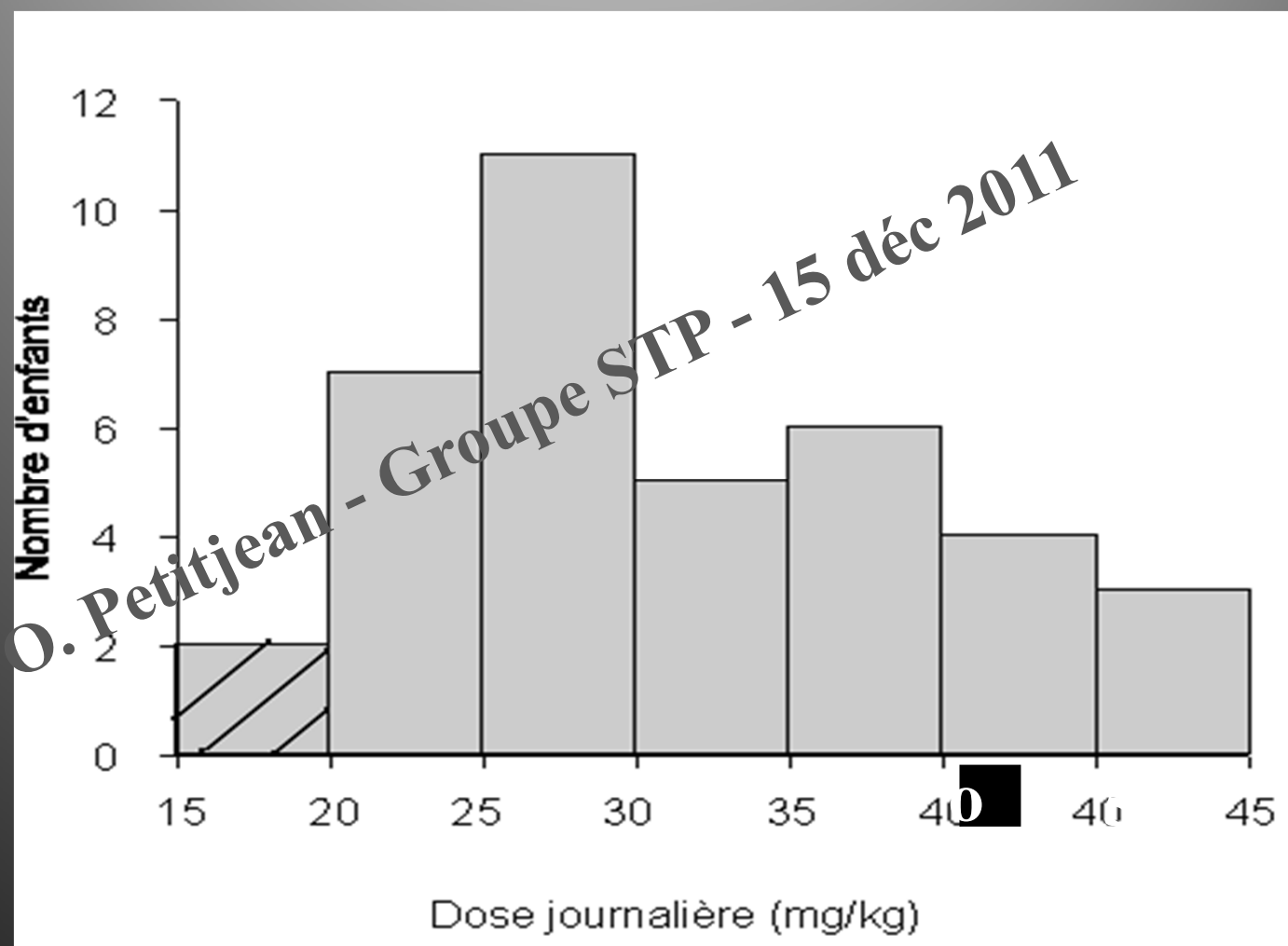
$$C_{\max} = 25 \text{ mg/l}$$

$$C_{\min} = 2 \text{ mg/l}$$

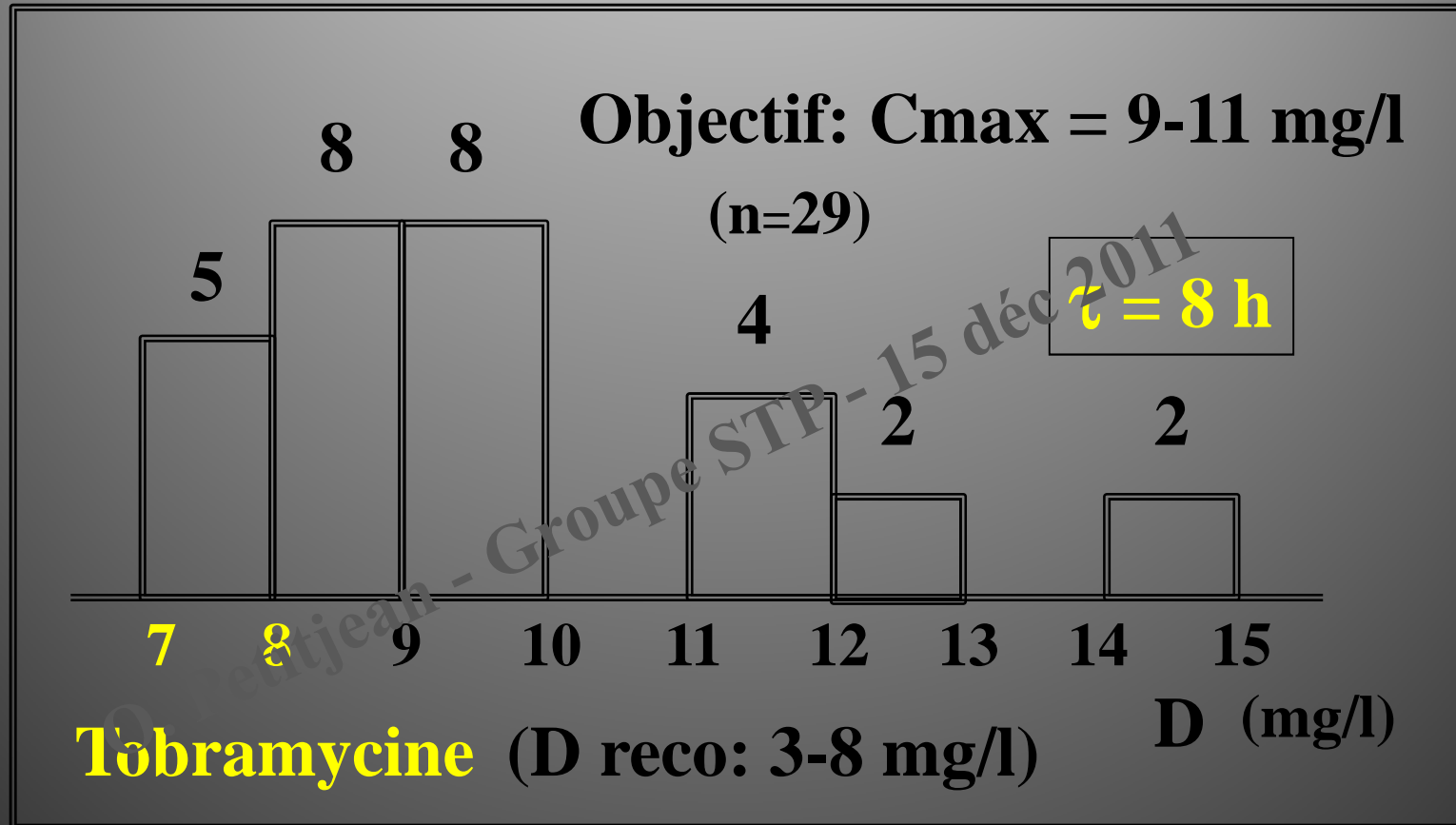
$$\tau = 12 \text{ h}$$

ROMANO, JAC,  
1999, 44 : 235-242

# Posologie d'amikacine nécessaire chez l'enfant brûlé pour atteindre un $C_{\max}$ de 25-30 mg/l avec $\tau = 12$ h



## AG et mucoviscidose

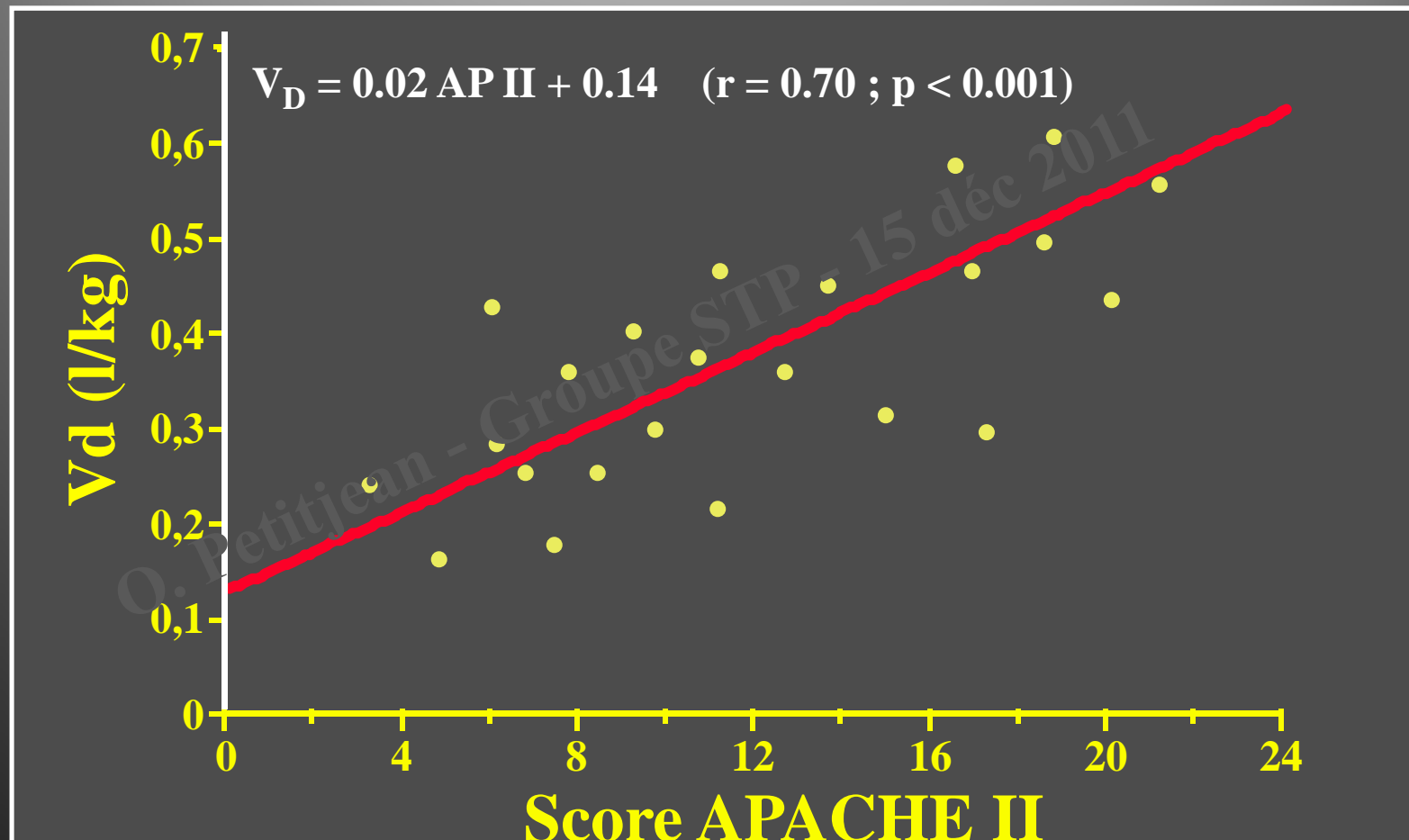


*Touw, Ther Drug Monit, 1993*

+ Mendelman Am Rev Resp Dis, 1985

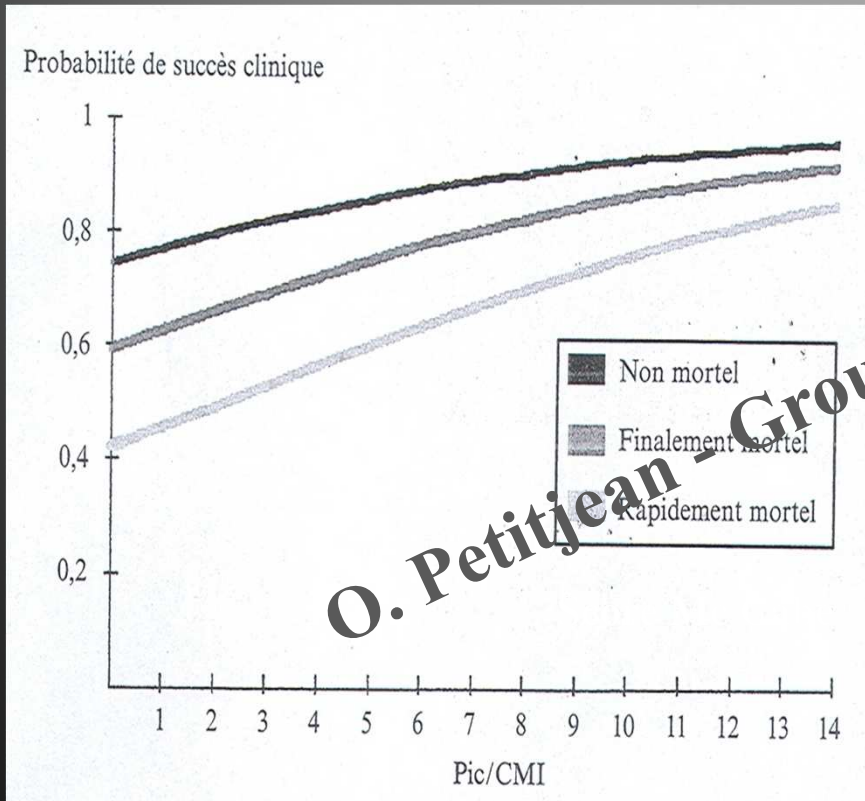
+ Vic, Thèse médecine, Lille, 1994 (DUJ)

## Vd de l'Amikacine et score de gravité



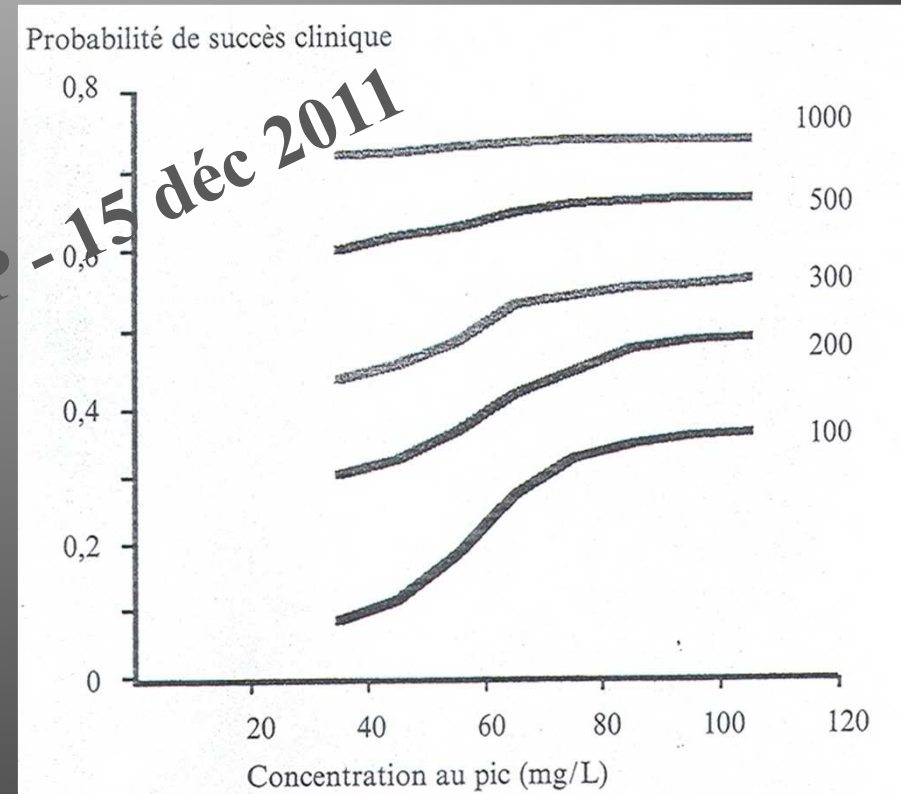
*MARIK, Anaesth. intens. Care, 1993*

# Impact du suivi thérapeutique selon le niveau de gravité



Tod, 1997

Moore, 1987



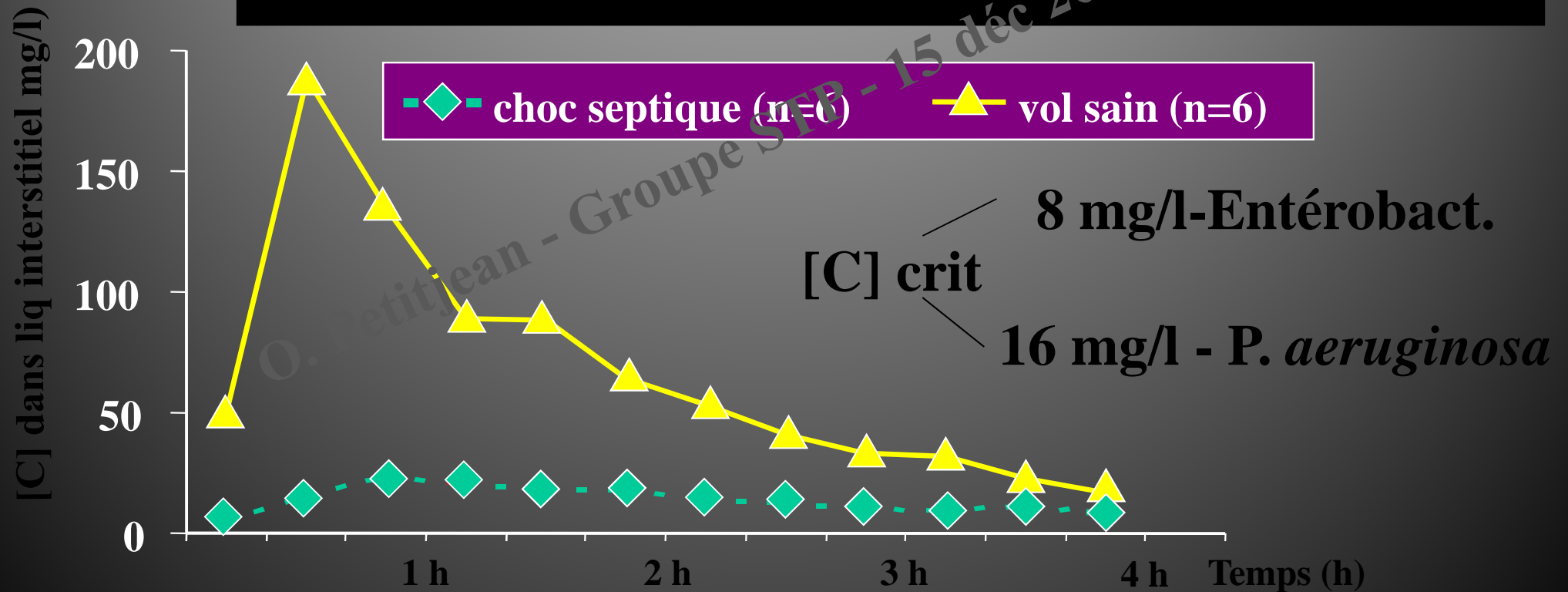
Tod, JAC, 1997, 44 : 99-108

O. Petitjean - Groupe STP - 15 déc 2011

## Quelques exemples

### 2 – de réduction de la diffusion tissulaire

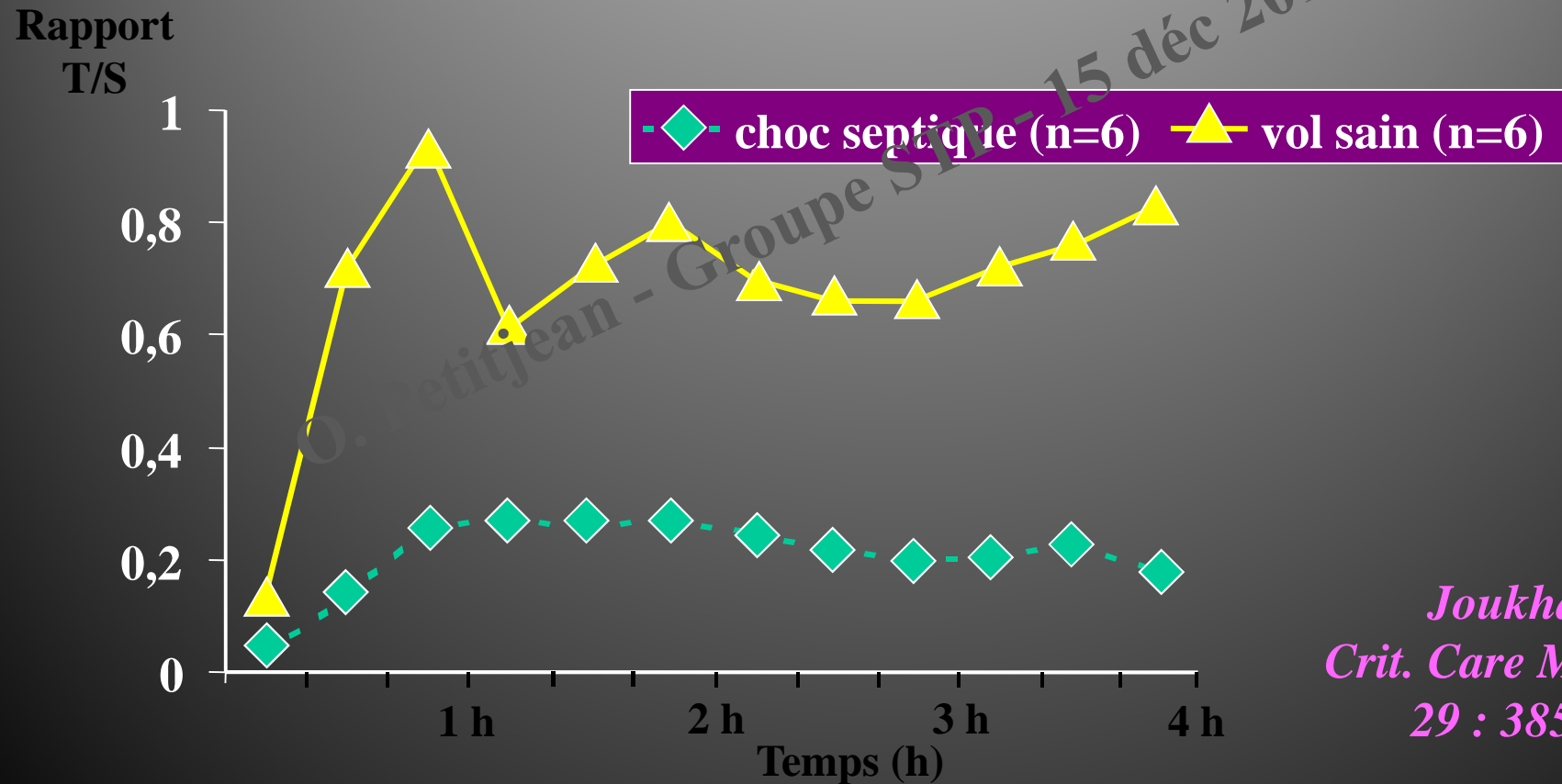
PK pipér. dans le liq interstitiel chez le patient en choc septique



[liq d'un m. de la cuisse]

*Joukhadar, Crit. Care Med, 2001, 29 : 385-391*

# Cinétique de la pipéracilline dans le liquide interstitiel musculaire (cuisse) chez le patient en choc septique (rapport T/S)



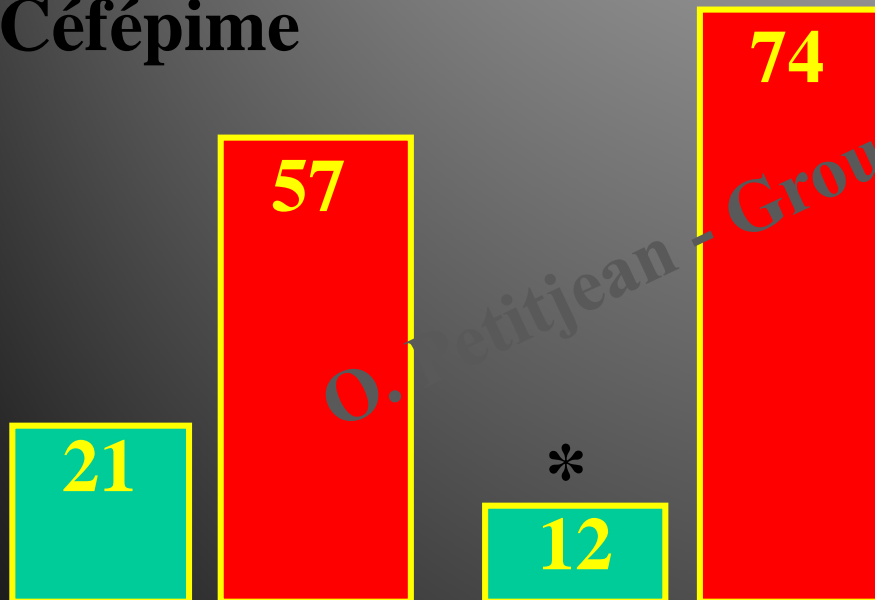
*Joukhadar,  
Crit. Care Med, 2001,  
29 : 385-391*

# Concentrations plasmatiques et pulmonaires de Céfépime et d'Amikacine chez le rat sain et le rat SIRS

(SIRS = syndrome inflammatoire généralisé obtenu par inj. IP de Zymosan 0.05 mg/g) [Mimoz, AAC, 1996]

■ Plasma (mg/l)  
■ Poumon (µg/g) \* : p < 0.05

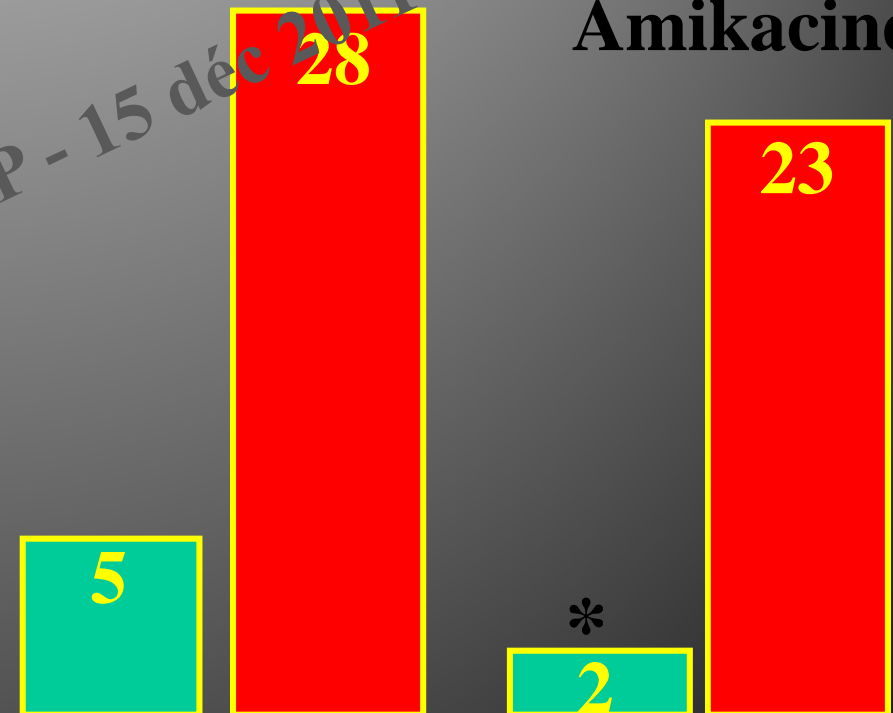
## Céfépime



Rat sain

Rat SIRS

## Amikacine



Rat sain

Rat SIRS

**Cette conjonction:**

- d'un effet 1<sup>ère</sup> dose potentiellement délétère
- et d'une variabilité parfois extrême

doit nous conduire **d'emblée** à mettre en œuvre **des doses élevées** ce qu'autorise par ailleurs la saturabilité de la mégaline tubulaire (effet protecteur rénal)

« **Dans toutes les situations sévères où il existe un risque d'augmentation du Vd et/ou un risque d'infection avec une souche ayant une CMI augmentée, il faut utiliser les posologies les plus élevées, surtout en début de ttt** (sous-entendu qu'un suivi thérapeutique guidera la future attitude à adopter) » (Reco AFSSAPS, mars 2011)

## Exemple d'application au patient de réanimation

De quels éléments factuels disposons – nous?

1 – du travail de *Galvez et al.* (*Int J Antimicrob Agents, 2011*)  
qui indique en f. (D) la proba d'atteindre  $C_{max} \geq 60$ , qd **APII=25**

$D_{amikacine}$ (mg/kg)	15 (n = 33)	25 (n = 33)	<b>30</b> (n = 33)
APACHE II	25 (5)	23 (5)	23 (9)
$C_{max}$ (mg/l)	35.2 (9.4)	57.4 (9.8)	72.1 (18.4)
$C_{max} \geq 60$ [%]	0	39	<b>76</b>

2 – de la relation de *Marik* (*Anaesth Intensive Care, 1993*)

$$Vd = 0.02 \times APII + 0.14$$



$$D = f. (APII)$$

APACHE II	25	30	36	41
Vd calculé (l/kg)	0.64	0.74	0.86	0.96
D (mg/kg)	30	35	40	45

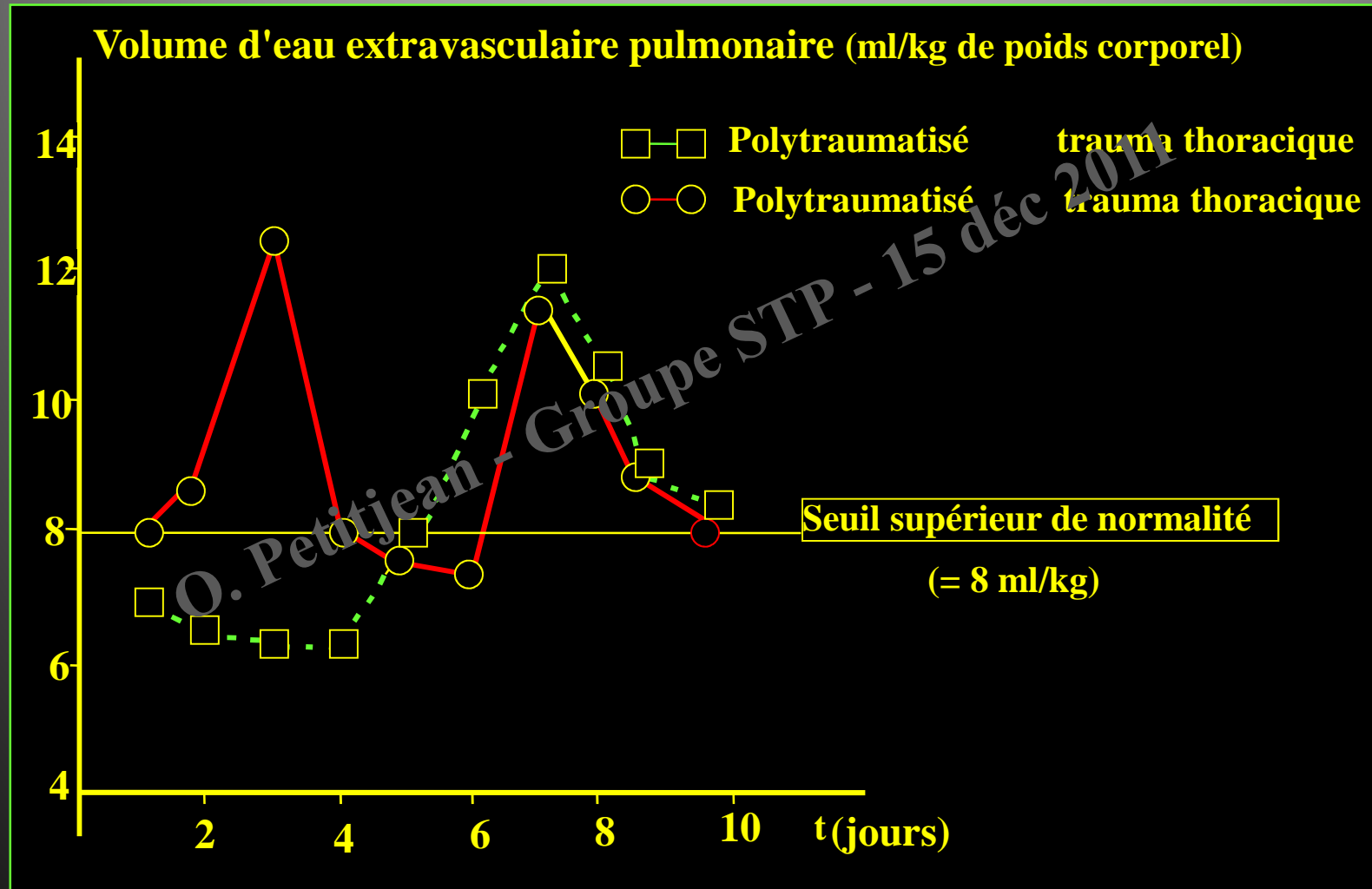
Tableau – Dose d'amikacine recommandée selon le score APACHE II

**6 -- Et au-delà de la première dose?**

Ici, se trouve posé le pb de la variabilité intra-individuelle

- instabilité hémodynamique
- brûlures étendues
- ...

# Modification du volume d'eau extravasculaire pulmonaire chez le Patient polytraumatisé



Mutz,  
1993

## Cas particulier de l'insuffisant rénal

Partant du principe que le  $C_{max}$  à attendre est essentiellement fonction du  $V_d$  du sujet traité,

« la posologie de la 1<sup>ère</sup> injection est identique à celle du sujet avec une fonction rénale normale, quel que soit le degré d'IR (incluant ttes les situations d'épuration extra-rénale) [...]

S'il est décidé de faire pls injections: ttes les réinjections sont faites avec la même posologie que celle de la 1<sup>ère</sup> injection (sauf si un dosage du pic montre la nécessité d'une adaptation de la posologie unitaire) » (Reco AFSSAFS, mars 2011)

## 7 – Mesure de la résiduelle et évaluation de l'intervalle $\tau$

### Rappel :

- le niveau de  $C_{\min}$  est prédictif de la toxicité
- le risque rénal ne se manifeste qu'au-delà de J5



Les recommandations du groupe de travail de l'AFSSAPS:

« Un dosage de la concentration résiduelle est nécessaire:

- **uniquement** si la durée de ttt est  $> 5j$  (dosage à effectuer après 48h de ttt)
- **ou en cas d'insuffisance rénale**

**ce dosage doit être répété 2 fois par semaine et s'accompagner d'une surveillance de la fonction rénale »**

## Rappel des objectifs:



### Objectifs de concentrations, **AFSSAPS**, mars 2011:

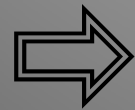
	$C_{\max}$	$C_{\min}$
G, T, N	30 à 40	< 0.5
A	60 à 80	< 2.5

« aucune réinjection n'est effectuée tant que le taux résiduel est supérieur au seuil de toxicité » (Reco AFSSAPS, 2011)

## Proposition de calcul de l'intervalle $\tau$ en cas de $C_{\min}$ élevé

$$k_e = 0.0025 Cl_{\text{créat}} + 0.02$$

$$C_{\min} = C_{\max} \cdot e^{-k_e \cdot \Delta t}$$



$$\tau = t_{\max} \text{ (ici, 1h) } + \Delta t$$

ou

$$C_{\min 2} = C_{\min 1} \cdot e^{-k_e \cdot \Delta t'}$$

**Sinon:**

$$\tau_2 = \tau_1 + \Delta t'$$

$Cl_{cr}$ (ml/min)	$\tau$ (h)
90-60	24
60-40	36
40-20	48
< 20	dosage $C_{\min}$

## 8 – Situations où la DUJ est discutée

« Une concentration plasmatique non mesurable à la 12<sup>ème</sup> heure peut conduire à proposer une injection équivalente à la dose journalière, toutes les 12 heures » (Reco AFSSAPS, mars 2011)

Ce sujet est évoqué à propos de la **mucoviscidose** ( $t^{1/2}$  fortement Réduite). Mais, concerne également:

- ts les sujets hypermétaboliques (brûlés, obésité morbide ...)
- les patients d'hématologie présentant une neutropénie profonde (ce d'autant que EPA réduit)

Pour l'ensemble de ces patients la mesure d'un  $C_{12h}$  pourrait s'avérer utile

## 9 – Quelques cas particuliers

9.1. Le patient obèse

9.2. Le sujet âgé

9.3. Les infections à *P. aeruginosa*

9.4. Les infections à *Serratia*

### 9.1. Le patient obèse

**Poids corrigé** = poids idéal + 0.43 x surcharge pondérale

*Traynor, AAC, 1995*

(Surcharge pondérale [SP] = poids total [ $P_{tot}$ ] – poids idéal [PI])

**Poids utile** = Pds corrigé x [Vd (patient) / Vd (Réf)]

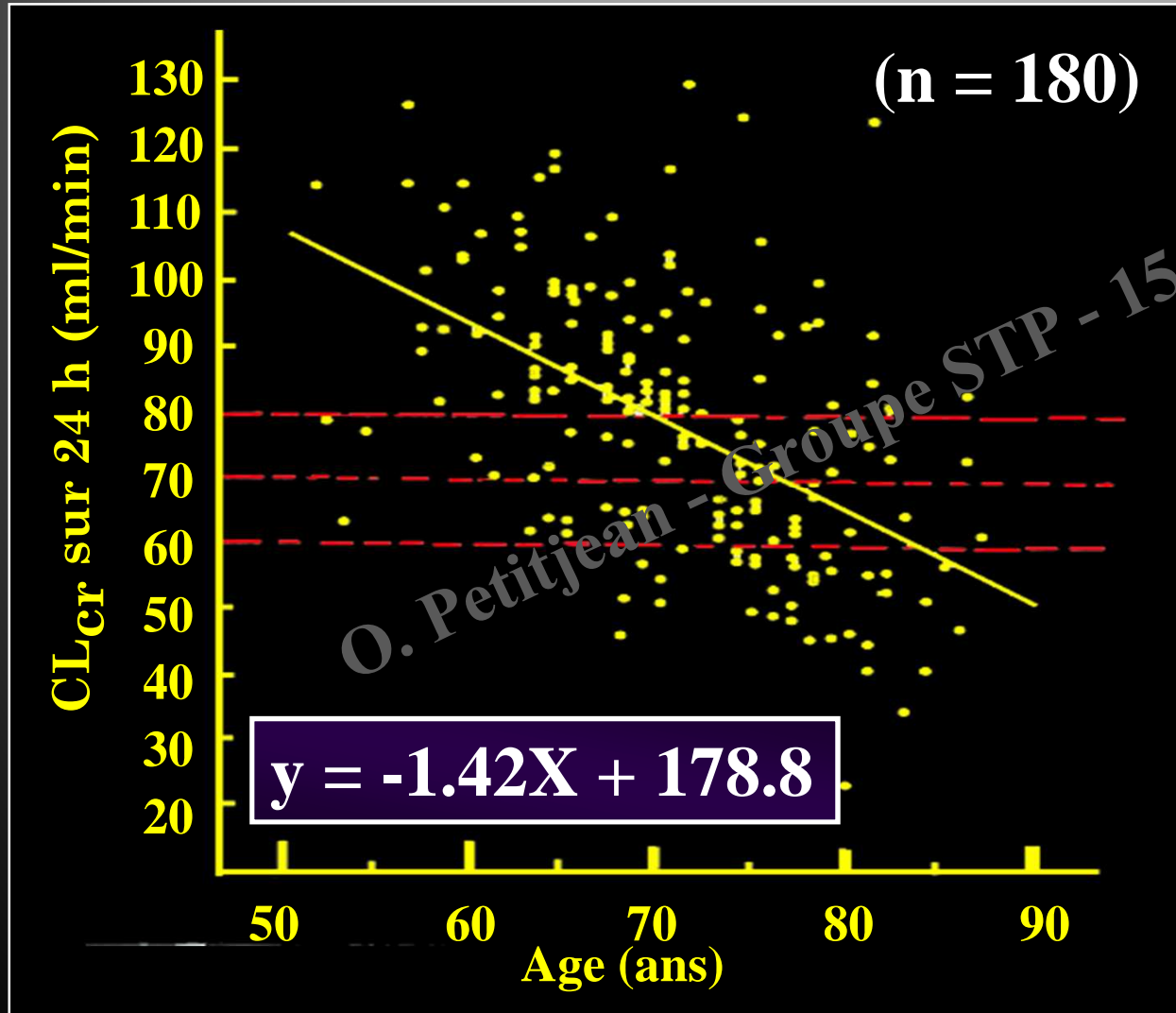
Vd (Réf) = 0.25 l/kg

le calcul du **poids idéal** s'effectue de la manière suivante :

- Pds idéal (♂) =  $(9.27 \times 10^3 \times \text{Pds total}) / (6.68 \times 10^3 + 216 \times \text{IMC})$
  - Pds idéal (♀) =  $(9.27 \times 10^3 \times \text{Pds total}) / (8.78 \times 10^3 + 244 \times \text{IMC})$
- avec, **IMC** =  $\text{Pds total (kg)} / [\text{taille (m)}]^2$

## 9.2. Le sujet âgé (« les sujets âgés de + de 75 ans »)

« aucun schéma posologique en fonction de l'âge n'est justifié, la fonction rénale étant très variable d'un individu à l'autre »



Clairance amikacine:  
distribution bi-modale  
(1/3 Nales + 2/3 ↓ ées)

Age = 79 (59-92), n=50

*MAIRE, Act Pharm Biol Clin, 1995*

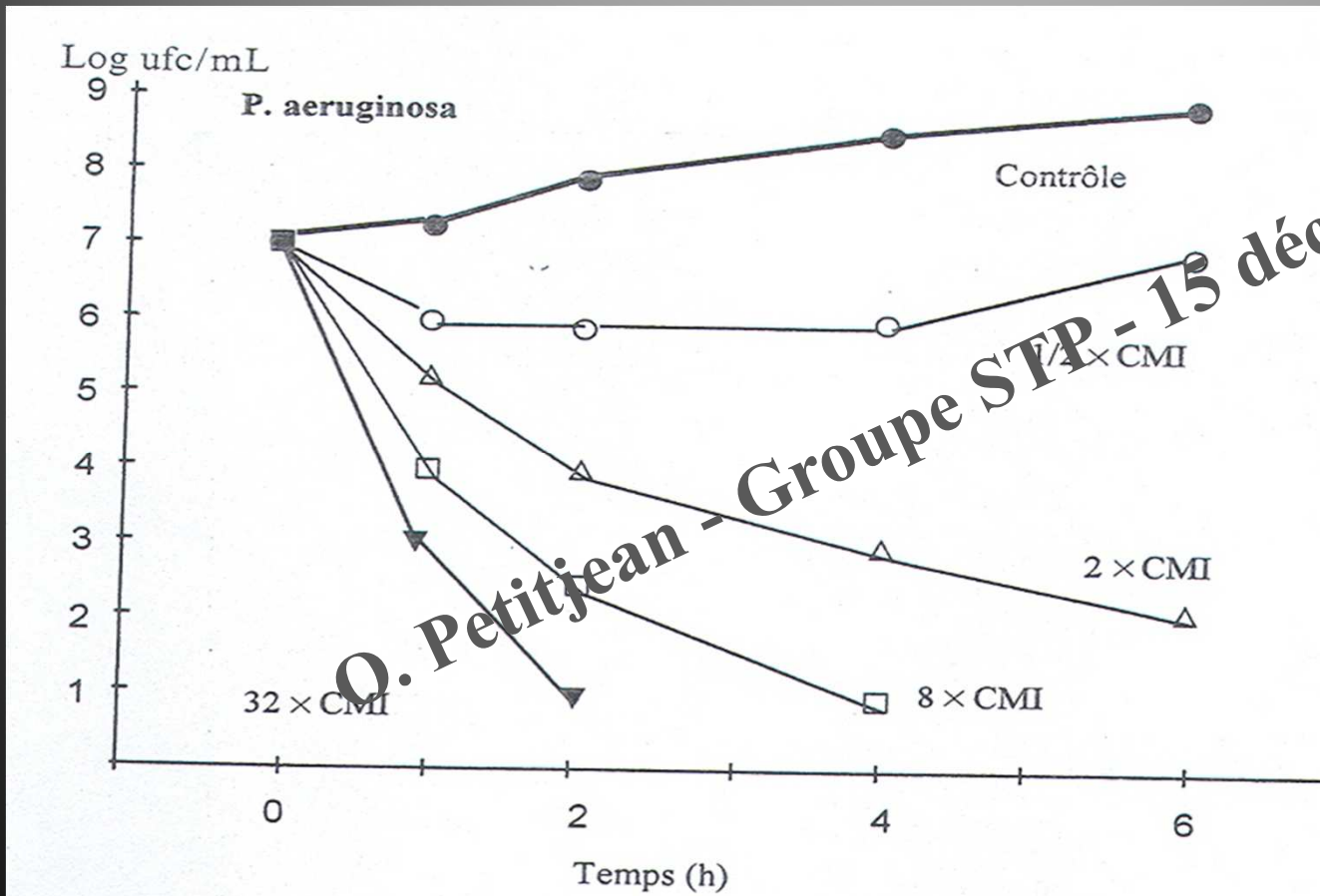
Age =  $70.6 \pm 7.7$   
(51 à 87 ans),

sans ATCD  
hépatique ou rénal

*MORITA,  
J Int Med Res, 1993*

## 9.3. Les infections à *P. aeruginosa*

### Exemple de l'isépamicine



**EPA majeur**  
**- R adaptative marquée**  
**+**  
**risque élevé de sélection de mutants R**

# Aminoglycosides et DUJ dans les infections à *P. aeruginosa*

n = 290, infections graves de réanimation (132 E + 158 A)

Amikacine +  $\beta$ -lactamines

**DUJ**

**B.I.D**

→ 31 bactériémies à *P. aeruginosa*

Taux d'échec

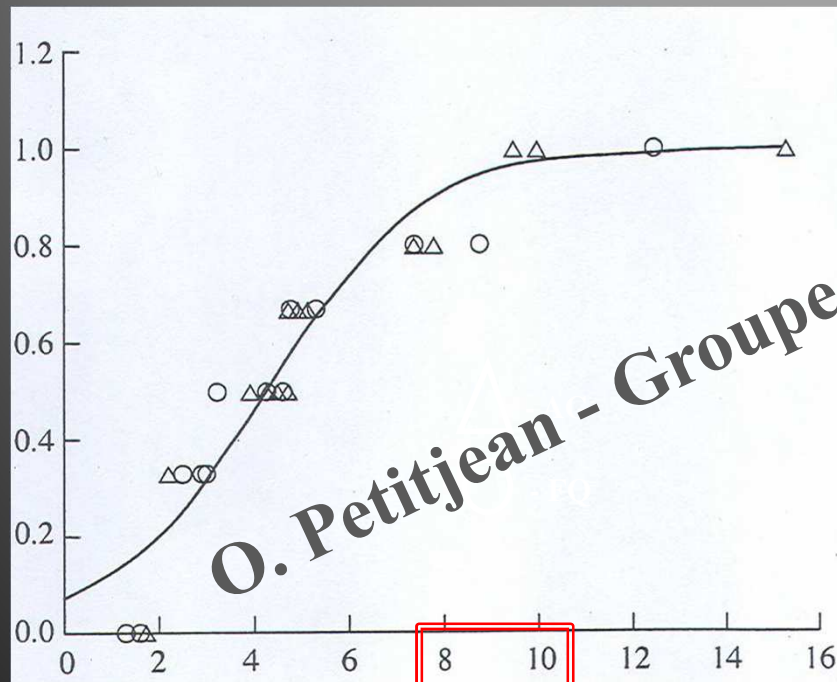
41% (7/17)

78% (11/14)

MARICK,  
JAC, 1991

# Etude clinique rétrospective portant sur 38 bactériémies à *P. a*

% succès clinique



Zelenitsky, JAC, 2003

QI

Effet maximal pour:  
QI = 8-10



DUJ

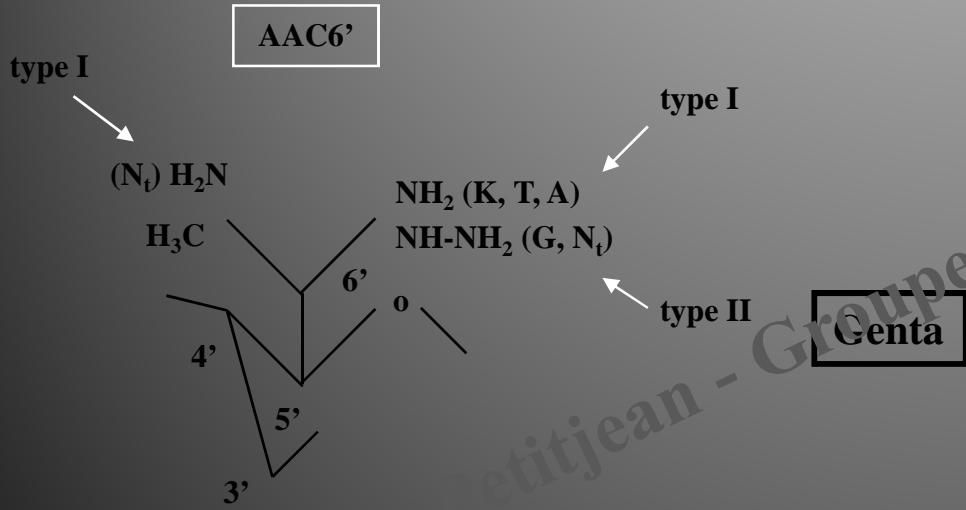
Traitement:

tobra / genta  
ou cipro

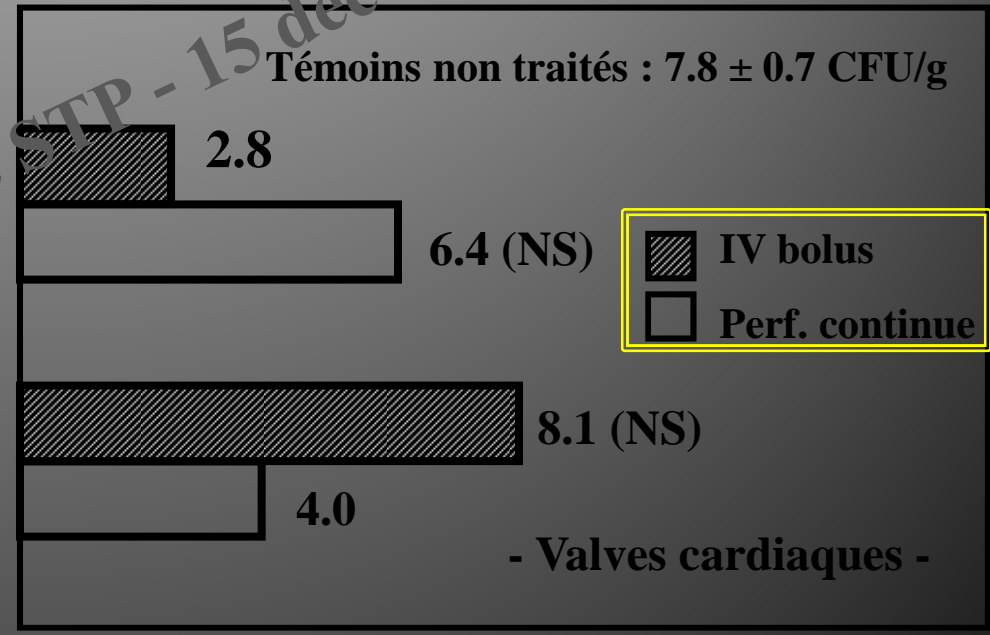
+

ceftazidime  
ou pip - tazo

# De la concentration à la temps dépendance : pfs, juste un problème d'enzyme



AAC<sub>6'</sub> (I) inactive T, N<sub>t</sub> (↓↓↓ Φ)  
inactive partiellement A (faible ↓ Φ)



Potel, AAC, 1991, 35 : 111-116

Endocardites à *S. marcescens* de type I chez le lapin  
D = 48 mg/kg, 1 dose. Sacrifice à 24 h

## 10 – Modalités pratiques

« Il est primordial que les dosages du pic soient effectués 30 min après la fin de la perfusion (dont la durée doit également être de 30 minutes) » (Reco AFSSAPS, mars 2011)

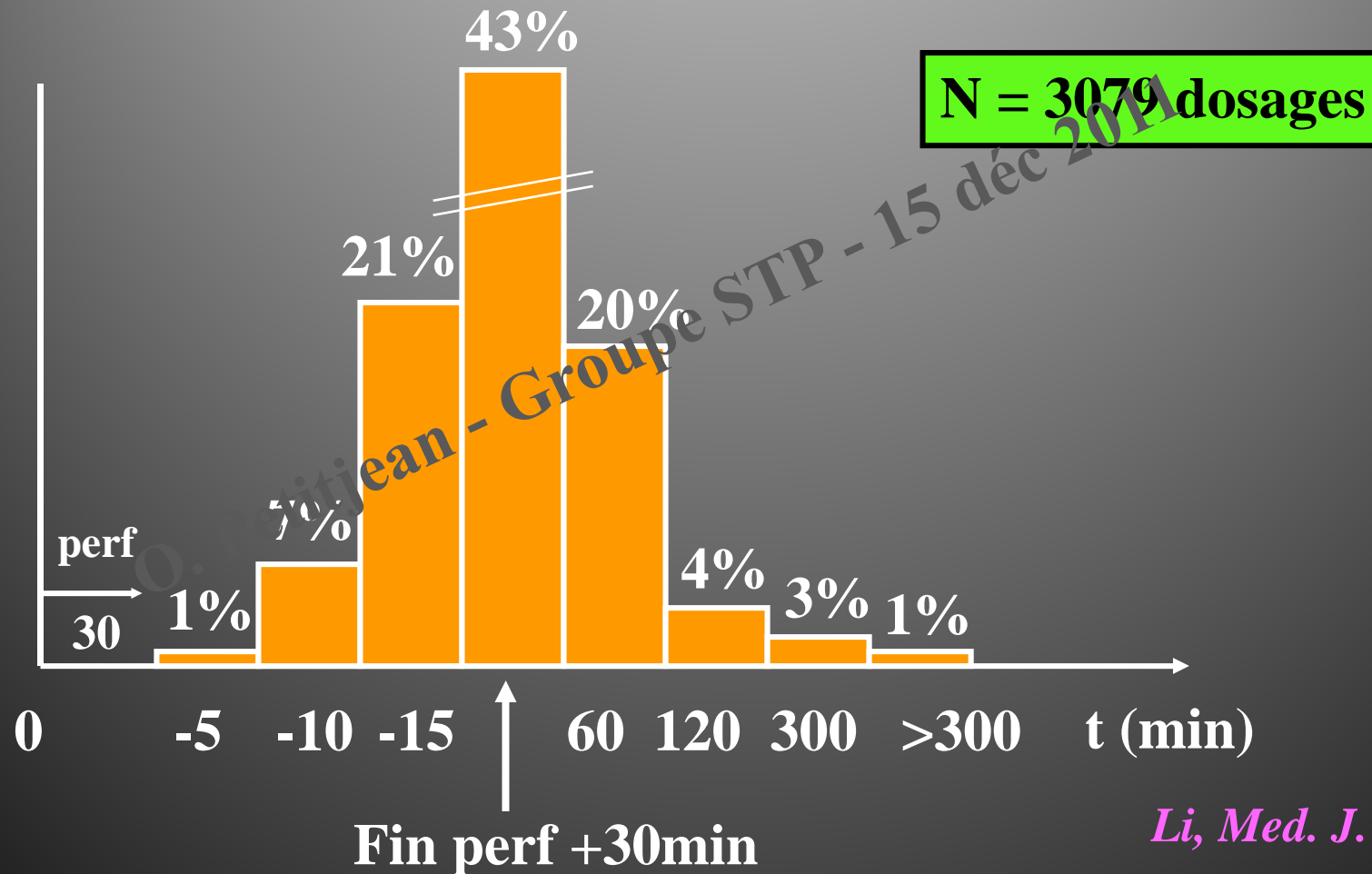
Pour quelles raisons?

- toute la littérature “dose-efficacité” pertinente fait référence à un pic prélevé 30 min après une perf de 30 min; et toutes nos cibles PK-PD en sont issues
- un choix historique qui postulait que ce moment marquait la fin de la phase de distribution

Or,

$$t_{1/2}^{\text{distrib}} = 15 - 20 \text{ min}$$

## Suivi thérapeutique des AG: distribution des horaires de prélèvement



## Mode de perfusion et dose délivrée

Les volumes résiduels (contenant + tubulure) varient de **1.2ml** (seringue électrique) à **12 ml** (perfusion par gravité)

 pertes allant de **2.2 à 25.5 %** *Laurent, RICA, 1995, abstr. 326/C20*

	Perfusion par gravité			Seringue électrique
	≤ 50 ml	100 ml	250 ml	de 50 ml
% perte	<b>25.5</b>	<b>10.3</b>	<b>4.7</b>	<b>2.2</b>

« Les faibles volumes perfusés à des [C] élevées nécessitent de rincer la tubulure après chaque administ., ds le but de diminuer les risques de sous-dosages et de suivi thérapeutique chaotique » (Reco AFSSAPS, 2011)

## Conclusion

A survey on the use of gentamicin in infective endocarditis

G. Béraud et al., CHU de Poitiers

N = 137 réponses (sur 595 mb de la SPIIF contactés /courrier)

	Cmin (régul <sup>†</sup> )	Cmax (jamais)	
Demande (%)	80	33	
	Staph	Entéroco	Strepto
DUJ (%)	59	42	67

*Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 29 octobre 2011 (on line)*

O. Petitjean - Groupe STP - 15 déc 2011