Optimisation du traitement par bêtalactamines chez le patient de soins critiques

Recommandations communes à la Société française de pharmacologie et de thérapeutique (SFPT) et à la Société française d'anesthésie et réanimation (SFAR)

Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients

Guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR)

R. Guilhaumou

R. Guilhaumou*, M. Garnier**

L'usage des antibiotiques chez les patients de soins critiques est très fréquent, et les bêtalactamines sont la classe antibiotique la plus utilisée, représentant 69 % des antibiotiques consommés dans cette population (données du réseau de surveillance ATB-RAISIN, 2017). La sévérité des infections, le caractère plus fréquemment résistant des bactéries rencontrées, ainsi que les nombreuses modifications physiopathologiques présentées par ces patients rendent complexe la conduite du traitement par bêtalactamines. Pourtant, de nombreux travaux ont montré que le retard de l'administration d'une antibiothérapie adaptée en cas de sepsis grave ou de choc septique était associé à une surmortalité. Le risque d'échec thérapeutique apparaît donc à la fois comme plus élevé et plus grave que pour d'autres sous-populations hors soins critiques, notamment du fait de l'imprédictibilité de l'exposition de ces patients aux bêtalactamines pour une dose donnée. Dans ce contexte, le suivi thérapeutique pharmacologique des bêtalactamines pourrait apporter une plus-value en permettant une adaptation posologique précoce. Pour autant, en dépit de ces arguments théoriques, les preuves de l'impact clinique de cette approche dans la littérature scientifique sont le plus souvent indirectes, et il n'existe pas, à l'heure actuelle, de positionnement des sociétés savantes sur ce sujet. Dans ce contexte, des experts de la Société française d'anesthésie et réanimation (SFAR) et de la Société française de pharmacologie et thérapeutique (SFPT) ont produit des recommandations pour la pratique professionnelle aidant à la prescription et au suivi d'un traitement par bêtalactamines pour les médecins exerçant en soins critiques *[1]*. Cet article en propose une synthèse, l'ensemble des recommandations étant disponible en libre accès en version française ou anglaise[1].

Variabilité pharmacocinétique des bêtalactamines

Les experts suggèrent de tenir systématiquement et quotidiennement compte des nombreuses sources de variabilité pharmacocinétique lors de la prescription de bêtalactamines chez un patient de soins critiques, et plus précisément :

- d'estimer le débit de filtration glomérulaire par le calcul de la clairance de la créatinine selon la formule U × V/P au moins 1 fois au début du traitement et lors de la réalisation d'un dosage des bêtalactamines ;
- de doser l'albuminémie (ou, à défaut, la protidémie) au moins 1 fois au début du traitement et lors de la réalisation d'un dosage des bêtalactamines.

* *Service de pharmacologie clinique, hôpital de la Timone, CHU de Marseille.*

** *Service d'anesthésie-réanimation et médecine périopératoire, hôpital Tenon, hôpitaux universitaires Est parisien, AP-HP, Paris.*

1. https://sfar.org/optimisation-du-traitement-par-beta-lactamines-chez-le-patient-de-soins-critiques/ ; https://pharmacol-fr.org/groupes-de-travail/stp-personnalisation-des-traitements.

Points forts ++

» Afin d'optimiser le traitement par bêtalactamines chez le patient de soins critiques, il est proposé :
- de prendre en compte les multiples sources de variabilité pharmacocinétique dans cette population ;
- de considérer comme cible thérapeutique une concentration plasmatique libre de bêtalactamines d'entre 4 et 8 fois la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la bactérie incriminée pendant 100 % de l'intervalle de dose (% fT ≥ 4 à 8 × CMI à 100 %) ;
- d'utiliser la perfusion continue ou prolongée chez les patients les plus sévèrement atteints, en cas de CMI élevée de la bactérie incriminée ou d'infection à bacilles à Gram négatif non fermentants, et/ou en cas d'infection respiratoire basse ;
- d'utiliser le suivi thérapeutique pharmacologique afin d'améliorer l'atteinte de l'objectif PK-PD.

Mots-clés

Bêtalactamines
Variabilité pharmacocinétique
Relation PK-PD
Perfusion prolongée
Suivi thérapeutique pharmacologique

Les patients de soins critiques développent très fréquemment un syndrome de réponse inflammatoire systémique, qui cause une augmentation du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire (DFG), en l'absence d'insuffisance rénale aiguë associée *[2]*. L'administration de solutés de remplissage et d'agents inotropes positifs contribue également à l'augmentation du DFG. Ces facteurs entraînent une augmentation de la clairance et une diminution de la demi-vie d'élimination des médicaments à élimination rénale. Les bêtalactamines sont des antibiotiques hydrophiles éliminés majoritairement par le rein, et l'augmentation de leur clairance rénale conduit généralement à des concentrations plasmatiques plus faibles *[3]*. À l'inverse, en cas d'insuffisance rénale aiguë, la clairance rénale et la clairance plasmatique des bêtalactamines sont réduites. Si un risque de surexposition n'est pas à exclure et doit être surveillé, des études ont suggéré que cette situation pouvait finalement compenser les autres facteurs de risque de sous-exposition et augmenter la probabilité d'atteindre les cibles de concentration des bêtalactamines chez le patient de soins critiques. Chez ces patients, le volume de distribution (Vd) est souvent augmenté, ce qui expose à un risque de concentration infrathérapeutique des bêtalactamines si elles sont utilisées aux posologies habituelles. Les principales causes de cette augmentation du Vd sont :

➤ l'augmentation de la perméabilité capillaire consécutive à la réponse inflammatoire à l'agression ;
➤ une fréquente hypoalbuminémie consécutive à une hémorragie, à une hémodilution associée au remplissage vasculaire, à une malnutrition, à une insuffisance hépatique, à une fuite urinaire ou cutanée par brûlure ;
➤ la création d'un secteur interstitiel à forte pression oncotique.

À titre d'illustration, la ***figure 1*** compare les valeurs du Vd et de la clairance du céfépime chez les patients de soins critiques et chez l'adulte sain. Enfin, il convient de garder à l'esprit que l'état du patient évolue constamment. Les paramètres pharmacocinétiques des bêtalactamines évoluent donc quotidiennement chez un même patient.

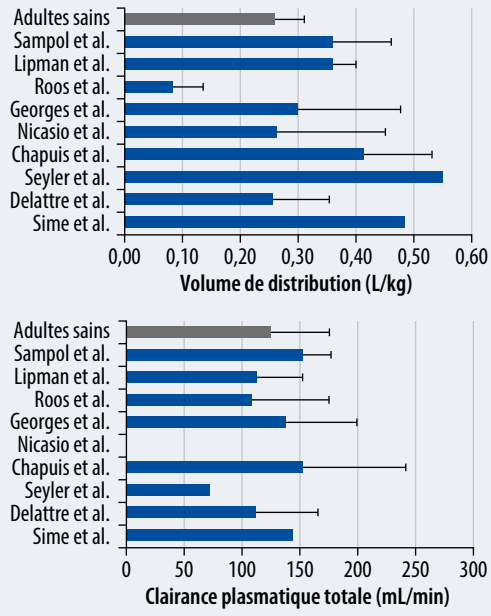


Figure 1. Valeurs du volume de distribution (en haut) et de la clairance (en bas) du céfépime chez des patients de soins critiques et chez l'adulte sain. Chaque barre horizontale représente la moyenne ou la médiane de chaque étude. Les barres d'erreur représentent l'écart type (lorsqu'il est rapporté dans l'étude).

Relation pharmacocinétique-pharmacodynamique des bêtalactamines

Les experts suggèrent de considérer le paramètre pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD) de l'intervalle de temps pendant lequel la concentration plasmatique libre de bêtalactamines est supérieure à un multiple de la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour la bactérie incriminée (% fT > k × CMI) comme cible thérapeutique des bêtalactamines, et :

➤ de cibler une concentration plasmatique libre de bêtalactamines d'entre 4 et 8 fois la CMI pour la bactérie incriminée pendant 100 % de l'intervalle de dose (% fT ≥ 4 à 8 × CMI à 100 %) pour optimiser les chances de guérison clinique dans les infections graves ;
➤ de ne pas dépasser une concentration plasmatique libre de bêtalactamines supérieure à 8 fois

Highlights

» *In order to optimize the beta-lactam antibiotic treatment in critically ill patients, the most important recommendations are:*
- To consider the numerous sources of PK variability in this population;
- To define a free plasma concentration between 4 and 8 times the minimal inhibitory concentration (MIC) of the causative bacteria for 100 % of the dosing interval as the PK-PD target in order to maximize bacteriological and clinical responses;
- To use continuous or prolonged infusion of beta-lactam antibiotics in the most severe cases, in case of high MIC bacteria (including non-fermenting Gram-negative bacteria), and of lower respiratory tract infection, in order to improve clinical cure;
- To use therapeutic drug monitoring to improve PK-PD target achievement.

Keywords

Betalactams
Pharmacokinetic variability
PK-PD target
Extended infusion
Therapeutic drug monitoring

la CMI pour la bactérie incriminée, pour les molécules pour lesquelles on ne dispose pas de seuil toxique validé.

Dans la grande majorité des modèles in vitro et in vivo étudiés, le paramètre PK-PD des bêtalactamines le mieux corrélé à la bactéricidie est le temps au cours duquel la concentration plasmatique reste supérieure à la CMI ou à un multiple de la CMI, exprimé en pourcentage de l'intervalle du temps entre 2 administrations (% T > k × CMI) *[4]*. Seule la fraction libre de l'antibiotique, c'est-à-dire non liée aux protéines plasmatiques, diffuse dans les tissus et y exerce son action antibactérienne. Le paramètre PK-PD est donc exprimé en pourcentage de temps pendant lequel la concentration plasmatique de la forme libre ("f" pour *free*) de bêtalactamine est supérieure à un multiple de la CMI (% fT > k × CMI au lieu de % T > k × CMI).

Les données cliniques portant sur les patients de soins critiques ont montré une évolution clinique favorable lorsque des cibles PK-PD élevées étaient atteintes, soit pour % fT > CMI de 100 %. Ainsi, si la cible PK-PD de % fT ≥ CMI à 100 % apparaît comme un minimum pour obtenir une efficacité clinique, il semble raisonnable de proposer une cible PK-PD de C_{min} au moins supérieure à 4 fois la CMI (c'est-à-dire 100 % fT ≥ 4 × CMI) pour obtenir une efficacité clinique optimale, tout en prévenant l'émergence de résistances bactériennes. Cette marge de sécurité par rapport à une cible fixée à 1 × CMI se justifie également par :

- l'imprécision dans la détermination de la CMI ;
- l'imprécision dans la mesure des concentrations plasmatiques de bêtalactamines, qui peut atteindre ± 15 % ;
- la variabilité de la diffusion des bêtalactamines vers le tissu cible, particulièrement dans des infections telles que les endocardites, les médiastinites, les infections neuroméningées ou les infections sur matériel prothétique ;
- la recherche d'une vitesse de bactéricidie maximale.

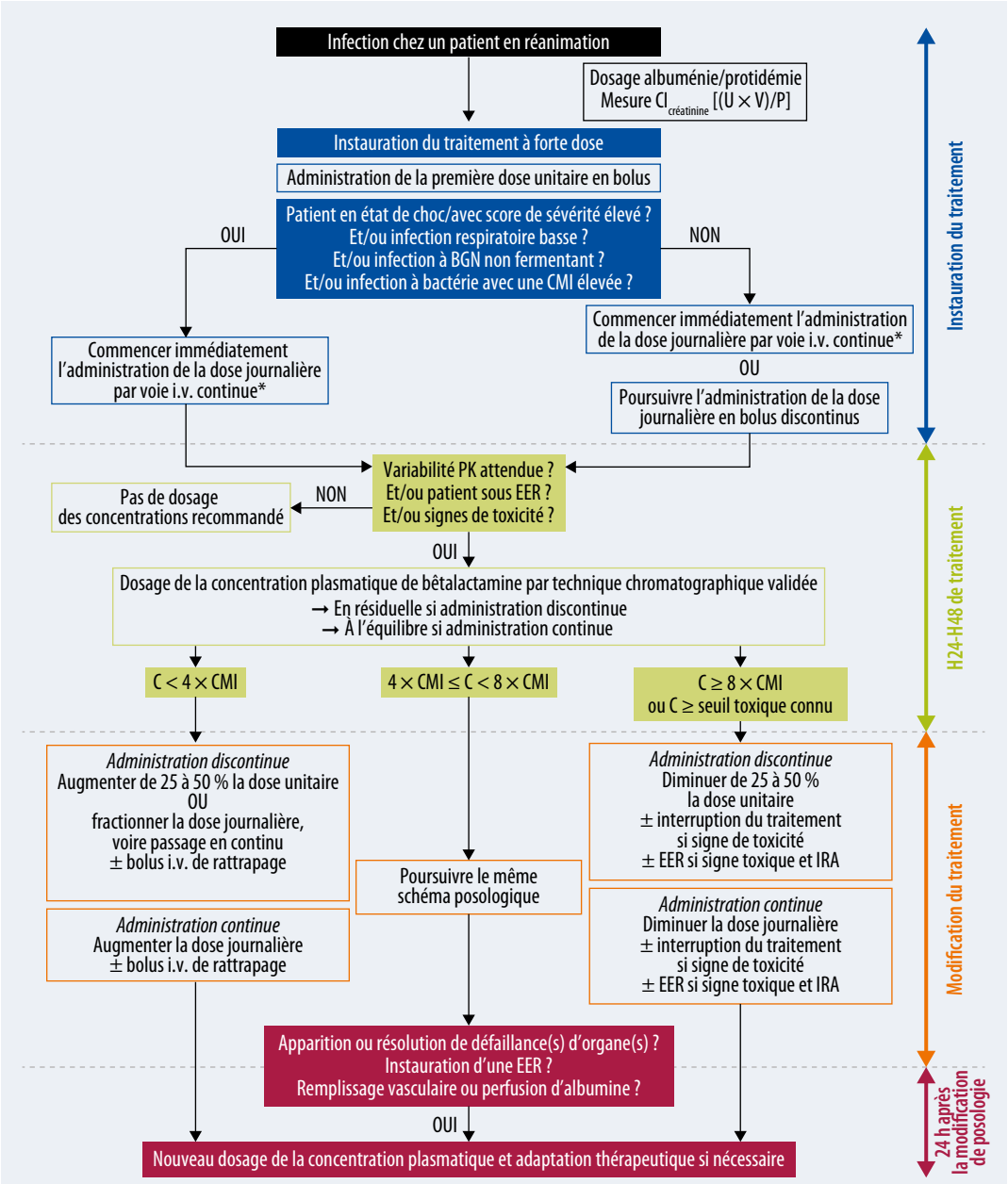
Une forte corrélation entre la survenue de crises convulsives et la dose de bêtalactamines directement administrée dans les ventricules cérébraux a été rapportée dans des modèles animaux. De plus, la neurotoxicité des bêtalactamines a été confirmée dans de nombreuses séries de cas de patients présentant des troubles neurologiques à type de syndrome confusionnel, d'encéphalopathie, de myoclonies, de convulsions et d'état de mal épileptique, avec parfois une issue fatale *[5]*. Le principal facteur de risque de toxicité neurologique des bêtalactamines est l'insuffisance rénale, à l'origine d'une accumulation rapide et importante de la molécule en l'absence d'ajustement posologique. Quelques études se sont intéressées à la relation concentration-neurotoxicité des bêtalactamines en soins critiques et ont permis de déterminer des seuils de concentrations considérées comme toxiques pour certaines bêtalactamines. De plus, un rapport f C_{min}/CMI supérieur à 8 a été rapporté comme associé à une détérioration significative du statut neurologique chez environ la moitié des patients traités par pipéracilline/tazobactam et chez environ deux tiers des patients traités par méropénem *[6]*. Ainsi, en l'absence de seuil toxique validé, la balance bénéfice/risque diminue très probablement lorsque f C_{min} devient supérieure à 8 × CMI.

Modalités d'administration des bêtalactamines

Afin d'optimiser l'atteinte de l'objectif PK-PD et d'améliorer le taux de guérison clinique chez les patient de soins critiques, les experts suggèrent :

- d'administrer à l'instauration du traitement une posologie journalière de bêtalactamines plus élevée que celle administrée chez le patient hors soins critiques, a fortiori chez les patients les plus gravement atteints mais dont la fonction rénale est conservée ;
- d'administrer les bêtalactamines en perfusion prolongée ou continue, précédée par l'administration d'une dose de charge en bolus intraveineux lent :
  - en cas de CMI élevée pour la bactérie responsable de l'infection (ce qui inclut donc les bacilles à Gram négatif non fermentants) ;
  - chez les patients les plus sévèrement atteints et en état de choc ou dont le score de gravité est élevé ;
  - chez les patients ayant une infection respiratoire basse ***(figure 2)***.

De nombreuses études ont montré que les concentrations cibles de bêtalactamines étaient difficiles à atteindre chez les patients de soins critiques en recourant à des posologies usuelles *[7]*. Ces études confirment que, chez le patient de soins critiques dont la fonction rénale est conservée, les augmentations de la clairance et du Vd sont responsables de concentrations plasmatiques en bêtalactamines faibles. Plusieurs études de modélisation PK ont montré que des posologies supérieures à celles habituellement utilisées en dehors des soins critiques étaient nécessaires pour atteindre les objectifs PK-PD. Toutefois, des études supplé-



** En tenant compte de la stabilité en solution de la bêtalactamine administrée, c'est-à-dire en plusieurs seringues par voie i.v. continue par jour.*
EER : épuration extrarénale ; IRA : insuffisance rénale aiguë.

Figure 2. Protocole de soins résumé pour l'optimisation du traitement par bêtalactamines.

mentaires sont nécessaires pour définir les posologies initiales optimales à administrer aux patients de soins critiques, prenant en compte les facteurs de variabilité précédemment décrits.

Parmi tous les articles publiés entre 2000 et 2018 ayant pour critère de jugement principal le temps passé au-dessus de la CMI (% T ≥ CMI), 5 études ont été menées selon une méthodologie suffisamment robuste pour évaluer la pertinence de la perfusion continue par rapport à une administration discontinue dans le cadre d'infections dues à des bactéries pour lesquelles les CMI sont élevées, et l'ensemble de ces études est en faveur de l'utilisation de la perfusion continue. C'est le cas, par exemple, de l'étude de W.A. Krueger et al. *[8]*. Bien qu'il n'y ait pas de consensus pour distinguer une CMI "élevée" d'une CMI "non élevée", il paraît raisonnable de considérer comme "élevée" une valeur de CMI supé-

rieure à la CMI 50 % pour l'espèce (c'est-à-dire une valeur de CMI supérieure à la médiane des valeurs de CMI pour les bactéries considérées comme sensibles pour la bêtalactamine considérée). On obtient ainsi, par exemple, une CMI > 0,125 mg/L pour le céfotaxime et > 2 mg/L pour l'association pipéracilline/tazobactam pour *Escherichia coli*. De même, la CMI des bacilles à Gram négatif (BGN) non fermentants aux bêtalactamines étant plus élevée que pour les autres BGN, ces bactéries non fermentantes (*Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, etc.) doivent probablement être considérées comme faisant partie du groupe des bactéries à "CMI élevée". En effet, à titre d'exemple, les CMI 50 % de la pipéracilline/tazobactam pour *E. coli* et pour *P. aeruginosa* sont, respectivement, de 2 et 4 mg/L (soit CMI 50 % pour *P. aeruginosa* = CMI 95 % pour *E. coli*) ; et les CMI 50 % du méropénem sont de 0,016 et 0,5 mg/L (soit CMI 50 % pour *P. aeruginosa* > *epidemiological cut-off* (ECOFF) pour *E. coli*). Cela se traduit cliniquement par un bénéfice plus important de l'administration continue des bêtalactamines pour le traitement des infections à BGN non fermentants dans la méta-analyse de J.A. Roberts et al. *[9]* et par un bénéfice de l'administration continue dans les infections à *P. aeruginosa* chez les patients de soins critiques dans les études de S.Y. Fan et al. *[10]*, M.H. Abdul-Aziz et al. *[11]* et T.P. Lodise et al. *[12]*.

Concernant le mode d'administration chez les patients de soins critiques les plus sévèrement atteints, la méta-analyse la plus récente, qui a inclus 13 études contrôlées randomisées, a montré une amélioration du taux de guérison clinique des patients septiques (RR = 1,19 ; IC_{95} : 1,02-1,41) et des patients à haut risque de mortalité (scores APACHE II ≥ 20 ou SAPS II ≥ 52) (RR = 1,16 ; IC_{95} : 1,04-1,30) chez les patients traités par perfusion continue par rapport à une administration discontinue, sans qu'une différence ait pu être mise en évidence sur la mortalité (patients septiques : RR = 0,85 ; IC_{95} : 0,64-1,12 ; patients à haut risque de mortalité : RR = 0,81 ; IC_{95} : 0,60-1,08) *[13]*. La disparité dans la littérature des scores de gravité utilisés et des valeurs seuils définissant la gravité rend impossible à ce jour la préconisation d'une valeur unique au-delà de laquelle un patient de soins critiques est à considérer comme gravement atteint, cette évaluation restant à l'appréciation du praticien chargé du patient.

Enfin, 2 méta-analyses retrouvent une amélioration significative du taux de guérison clinique chez les patients souffrant d'infections respiratoires basses traités par bêtalactamines administrées de façon continue, par rapport à des administrations discontinues *[13, 14]*. En revanche, aucune différence significative n'était retrouvée pour la mortalité.

Si la perfusion continue ou prolongée de bêtalactamines semble donc devoir être privilégiée dans certaines indications, il faut cependant tenir compte de la stabilité des antibiotiques reconstitués dans le temps. Ce point est particulièrement important pour les carbapénèmes présentant des durées de stabilité de quelques heures (imipénem/cilastatine : 2-3 h ; ertapénem et méropénem : de 6 à 12 h en fonction de la concentration de reconstitution et de la température), imposant une administration fractionnée de ces antibiotiques en plusieurs seringues par jour.

Suivi thérapeutique pharmacologique des bêtalactamines

Les experts suggèrent que le suivi thérapeutique pharmacologique des bêtalactamines soit réalisé chez les patients de soins critiques dans les cas suivants :

- lorsqu'une variabilité pharmacocinétique est attendue ;
- devant des signes cliniques évocateurs d'une toxicité aux bêtalactamines ;
- s'il y a un traitement par épuration extrarénale.

Peu d'études ont évalué de manière comparative l'impact du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) des bêtalactamines chez le patient de soins critiques, et aucune d'entre elles n'a rapporté à ce jour d'impact sur l'évolution clinique. Cependant, ces études ont montré que le STP améliore l'exposition à l'antibiotique et l'atteinte des objectifs PK-PD. Compte tenu de la forte variabilité PK observée chez les patients de soins critiques, le STP est donc un outil important pour éviter les situations de sous- et surdosage.

Environ 40 % des patients de soins critiques présentent une insuffisance rénale aiguë, qui impose le recours à une épuration extrarénale dans 1 cas sur 5. L'épuration extrarénale modifie de façon importante la PK des bêtalactamines. La technique d'épuration extrarénale (hémodialyse, hémofiltration, etc.), les débits utilisés et l'existence d'une diurèse résiduelle constituent des facteurs supplémentaires de variabilité de l'élimination des bêtalactamines. L'épuration extrarénale complexifie donc le choix de la posologie ou de ses ajustements. En conséquence, un STP individualisé est recommandé chez ces patients.

En pratique, il est proposé de réaliser le STP des bêtalactamines 24 à 48 h après l'instauration du traitement, par un dosage plasmatique de la concentration résiduelle en cas d'administration discontinue et un dosage de la concentration à l'équilibre en cas d'administration continue. Le dosage sera renouvelé après toute modification de posologie et en cas de modification importante de l'état clinique. En cas d'infection neuroméningée, le suivi thérapeutique pharmacologique doit aussi être réalisé si possible par un dosage sur un échantillon de liquide cérébrospinal (LCS) prélevé de manière contemporaine au plasma, sans toutefois réaliser une ponction lombaire dans le seul but de déterminer la concentration de bêtalactamines dans le LCS.

Le dosage des bêtalactamines sera réalisé par une technique chromatographique validée, avec un objectif de rendu des résultats au clinicien le plus rapide possible pour pouvoir réellement impacter la prise en charge thérapeutique. Les délais de rendu des résultats actuellement observés dans la plupart des centres, de l'ordre de quelques jours, n'ont le plus souvent qu'un intérêt rétrospectif et ne permettent probablement pas de modifier significativement l'évolution clinique du patient. Disposer de ces résultats dans un délai idéalement inférieur à 24 heures (comme pour le dosage des aminosides ou de la vancomycine) est un objectif vers lequel il faut tendre.

Concernant les concentrations cibles, il a été précédemment expliqué pourquoi une concentration plasmatique résiduelle libre pour l'administration discontinue, ou à l'équilibre pour la perfusion continue, d'entre 4 et 8 fois la CMI pour la bactérie identifiée, était un objectif souhaitable. Dans le cas d'une prescription probabiliste (quand la documentation bactériologique n'est pas encore disponible) ou en cas d'infections non documentées (c'est-à-dire en l'absence de prélèvement microbiologique ou quand le prélèvement est non contributif), la valeur de CMI n'étant pas disponible, il convient de considérer l'ECOFF définie par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) la plus élevée pour les principales bactéries habituellement incriminées dans l'infection considérée. Lorsque l'infection est documentée, mais que la CMI pour la bactérie identifiée en culture n'est pas disponible, l'ECOFF pour cette espèce bactérienne est à prendre en compte. La concentration maximale cible pour limiter le risque de toxicité est définie à partir des données de concentration/toxicité et des seuils toxiques validés dans les études. De telles données existent pour le céfépime, la ceftriaxone et la pipéracilline. Pour les autres bêtalactamines, une concentration libre résiduelle égale à 8 fois la CMI a été retenue comme seuil à ne pas dépasser, car des concentrations supérieures ne semblent pas améliorer l'efficacité tout en augmentant le risque de toxicité neurologique *[6, 15]* (cf. plus haut).

Tableau. Cibles pour la concentration résiduelle plasmatique totale (C_{min}) ou libre ($C_{min\,L}$) en cas d'administration discontinue, et pour la concentration plasmatique totale ($C_{éq}$) ou libre ($C_{éq\,L}$) à l'équilibre en cas d'administration continue, pour les principales bêtalactamines utilisées en soins critiques.

	Fraction libre (%)	Concentrations cibles recommandées[1]		CMI seuil considérée[2] *[5]*
		Infection documentée	Infection non documentée	
Amoxicilline	≈ 80	$C_{min\,L}$ ou $C_{éq\,L} \geq 4 \times$ CMI C_{min} ou $C_{éq} < 80$ mg/L	C_{min} : 40[3]-80[4] mg/L[5] $C_{éq}$: 40-80 mg/L	8 mg/L *(E. coli)*
Céfazoline	≈ 15-20	$C_{min\,L}$ ou $C_{éq\,L} \geq 4 \times$ CMI C_{min} ou $C_{éq} < 80$ mg/L	C_{min} : 40-80 mg/L[5] $C_{éq}$: 40-80 mg/L	2 mg/L *(S. aureus)*
Céfépime	80	$C_{min\,L}$ ou $C_{éq\,L} \geq 4 \times$ CMI $C_{min} < 20$ mg/L $C_{éq} < 35$ mg/L	C_{min} : 5-20 mg/L $C_{éq}$: 5-35 mg/L	1 mg/L (entérobactéries)[6]
Céfotaxime	≈ 60-80	$C_{min\,L}$ ou $C_{éq\,L} \geq 4 \times$ CMI C_{min} ou $C_{éq} < 60$ mg/L	C_{min} : 25-60 mg/L $C_{éq}$: 25-60 mg/L	4 mg/L *(S. aureus)*
Ceftazidime	≈ 90	$C_{min\,L}$ ou $C_{éq\,L} \geq 4 \times$ CMI C_{min} ou $C_{éq} < 80$ mg/L	C_{min} : 35-80 mg/L[5] $C_{éq}$: 35-80 mg/L	8 mg/L *(P. aeruginosa)*
Ceftriaxone	≈ 10	$C_{min\,L} \geq 4 \times$ CMI $C_{min} < 100$ mg/L	C_{min} : 20-100 mg/L	0,5 mg/L *(E. cloacae)*
Cloxacilline	≈ 10	$C_{min\,L}$ ou $C_{éq\,L} \geq 4 \times$ CMI C_{min} ou $C_{éq} < 50$ mg/L	C_{min} : 20-50 mg/L[5] $C_{éq}$: 20-50 mg/L	0,5 mg/L *(S. aureus)*
Ertapénem	≈ 10	$C_{min\,L}$ ou $C_{éq\,L} \geq 4 \times$ CMI $C_{min} < 10$ mg/L	C_{min} : 5-10 mg/L	0,125 mg/L *(H. influenzae)*[7]
Imipénem	≈ 80	$C_{min\,L} \geq 4 \times$ CMI $C_{min} < 5$ mg/L	C_{min} : 2,5-5 mg/L	0,5 mg/L *(E. coli)*
Méropénem	≈ 100	$C_{min\,L}$ ou $C_{éq\,L} \geq 4 \times$ CMI C_{min} ou $C_{éq} < 16$ mg/L	C_{min} : 8-16 mg/L[5] $C_{éq}$: 8-16 mg/L	2 mg/L *(P. aeruginosa)*
Pipéracilline	≈ 80	$C_{min\,L}$ ou $C_{éq\,L} \geq 4 \times$ CMI $C_{éq} < 160$ mg/L	$C_{éq}$: 80-160 mg/L	16 mg/L *(P. aeruginosa)*

[1] Pour les infections des tissus présentant une mauvaise diffusion des bêtalactamines (endocardites, infections sur matériel prothétique, médiastinite, etc.), les valeurs hautes de la cible sont à privilégier.

[2] La CMI seuil a été choisie en considérant le traitement par bêtalactamines soit durant sa phase probabiliste, soit en cas de non-documentation microbiologique, lorsque la molécule administrée a fait l'objet d'un pari clinique pour couvrir un maximum de pathogènes habituellement identifiés dans cette infection.

[3] 40 mg/L, soit une concentration libre estimée à 32 mg/L, sachant que le pourcentage de fraction liée est de 20 %, 32 mg/L représentant 4 fois la concentration de la CMI seuil fixée à 8 mg/L.

[4] 80 mg/L, soit une concentration libre estimée à 64 mg/L, sachant que le pourcentage de fraction liée est de 20 %, 64 mg/L représentant 8 fois la concentration de la CMI seuil fixée à 8 mg/L.

[5] La concentration résiduelle cible minimale est difficilement atteignable par administration discontinue, suggérant de choisir une administration par voie continue pour atteindre cette cible.

[6] La CMI seuil épidémiologique la plus élevée (ECOFF = 8 mg/L pour P. aeruginosa*) n'a pas été retenue, car les concentrations cibles calculées ne seraient pas compatibles avec les seuils toxiques définis par les données cliniques. Pour être cohérente avec les concentrations décrites dans la littérature [6, 14], la CMI seuil clinique égale à 1 mg/L (entérobactéries), supérieure aux "CMI seuils épidémiologiques" (ECOFF) en dehors de celle de* P. aeruginosa*, a été retenue.*

[7] La CMI seuil épidémiologique la plus élevée (ECOFF = 1 mg/L pour S.aureus*) n'a pas été retenue, car les concentrations cibles calculées ne seraient pas compatibles avec les concentrations habituellement observées dans la littérature. Pour être cohérent avec les concentrations décrites dans la littérature, la CMI seuil clinique égale à 0,125 mg/L* (H. influenzae)*, supérieure aux "CMI seuils épidémiologiques" (ECOFF) en dehors de celle de* S. aureus*, a été retenue.*

Les experts suggèrent donc de considérer comme cibles thérapeutiques les concentrations plasmatiques indiquées dans le *tableau, p. 29*.

Conclusion

Les recommandations de pratiques professionnelles émises par la SFPT et la SFAR, comportant au total 21 recommandations ayant obtenu un accord fort entre experts, permettent d'aider le praticien dans la prescription et le suivi d'un traitement par bêtalactamines en soins critiques. Les points clés de ces recommandations concernent :

- la prise en compte des nombreuses sources de variations de la pharmacocinétique des bêtalactamines chez le patient de soins critiques ;
- la définition d'une concentration libre en bêtalactamines d'entre 4 et 8 fois la CMI de la bactérie incriminée pendant 100 % de l'intervalle de dose comme objectif PK-PD du traitement pour maximiser la guérison clinique et microbiologique ;
- l'utilisation en perfusion prolongée ou continue des bêtalactamines chez les patients les plus sévèrement atteints, en cas de CMI élevées ou en cas d'infection respiratoire basse pour améliorer la guérison clinique ;
- l'utilisation du suivi thérapeutique personnalisé pour améliorer l'atteinte de l'objectif PK-PD et diminuer l'incidence de sous- et surdosage en bêtalactamines. ■

R. Guilhaumou déclare avoir des liens d'intérêts avec MSD, Sanofi et Pfizer (frais de déplacement).

M. Garnier déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec l'article.

Remerciements :
Les auteurs de cette synthèse ont coordonné le travail de l'ensemble des experts ayant participé à la rédaction des recommandations de pratiques professionnelles SFPT/SFAR. Ils remercient ici chaleureusement ces experts : S. Benaboud, Y. Bennis, C. Dahyot-Fizelier, E. Dailly, P. Gandia, S. Goutelle, S. Lefeuvre, N. Mongardon, C. Roger, J. Scala-Bertola et F. Lemaitre.

Références bibliographiques

1. *Guilhaumou R et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients–guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société française de pharmacologie et thérapeutique–SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société française d'anesthésie et réanimation–SFAR). Crit Care 2019;23(1):104.*

2. *Ichai C et al. Acute kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies). Anaesth Crit Care Pain Med 2016;35(2):151-65.*

3. *Udy AA et al. Association between augmented renal clearance and clinical outcomes in patients receiving β-lactam antibiotic therapy by continuous or intermittent infusion: a nested cohort study of the BLING-II randomised, placebo-controlled, clinical trial. Int J Antimicrob Agents 2017;49(5):624-30.*

4. *Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998;26(1):1-10; quiz 11-2.*

5. *Deshayes S et al. Neurological adverse effects attributable to β-lactam antibiotics: a literature review. Drug Saf 2017;40(12):1171-98.*

6. *Beumier M et al. Elevated β-lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients. Minerva Anestesiol 2015;81(5):497-506.*

7. *Taccone FS et al. Insufficient β-lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. Crit Care 2010;14(4):R126.*

8. *Krueger WA et al. Evaluation by Monte-Carlo simulation of the pharmacokinetics of two doses of meropenem administered intermittently or as a continuous infusion in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2005;49(5):1881-9.*

9. *Roberts JA et al. Continuous versus intermittent β-lactam infusion in severe sepsis. A meta-analysis of individual patient data from randomized trials. Am J Respir Crit Care Med 2016;194(6):681-91.*

10. *Fan SY et al. Clinical outcomes of extended versus intermittent infusion of piperacillin/tazobactam in critically ill patients: a prospective clinical trial. Pharmacotherapy 2017;37(1):109-19.*

11. *Abdul-Aziz MH et al. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. Intensive Care Med 2016;42(10):1535-45.*

12. *Lodise TP et al. Piperacillin-tazobactam for Pseudomonas aeruginosa infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. Clin Infect Dis 2007;44(3):357-63.*

13. *Lee YR et al. Continuous infusion versus intermittent bolus of beta-lactams in critically ill patients with respiratory infections: a systematic review and meta-analysis. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2018;43(2):155-70.*

14. *Lal A et al. Prolonged versus intermittent infusion of β-lactams for the treatment of nosocomial pneumonia: a meta-analysis. Infect Chemother 2016;48(2):81-90.*

15. *Manduru M et al. In vitro pharmacodynamics of ceftazidime against Pseudomonas aeruginosa isolates from cystic fibrosis patients. Antimicrob Agents Chemother 1997;41(9):2053-6.*