

Colloque post-gradué SMIA

Importance du TDM des anti-infectieux chez les patients brûlés

Anne Henry, Pharmacienne Clinicienne

Dr. Yok Ai Que, MD, PhD,

Service de Pharmacie

Service de Médecine Intensive Adulte

CHUV, Lausanne

TDM DES ANTI-INFECTIEUX & BRULES

Plan de la Présentation

- 1. Importance du sepsis chez les patients brûlés**
- 2. Pharmacocinétique des Médicaments**
 - Caractéristiques particulières des brûlés
 - Concepts de base de pharmacocinétique
- 3. Pharmacodynamie des Antibiotiques**
 - Pic ou résiduel ?
 - Utilisation du TDM au SMIA
- 4. Utilisation des antibiotiques au Centre des Brûlés**
 - Prescription et Posologie 2001 - 2011
- 5. Impact du TDM sur la prescription des carbapénèmes**
- 6. Perspectives : Etude prospective**
 - Rationnel de l'étude / Design de l'étude
- 7. Conclusions**

TDM DES ANTI-INFECTIEUX & BRULES

Plan de la Présentation

- 1. Importance du sepsis chez les patients brûlés**
- 2. Pharmacocinétique des Médicaments**
 - Caractéristiques particulières des brûlés
 - Concepts de base de pharmacocinétique
- 3. Pharmacodynamie des Antibiotiques**
 - Pic ou résiduel ?
 - Utilisation du TDM au SMIA
- 4. Utilisation des antibiotiques au Centre des Brûlés**
 - Prescription et Posologie 2001 - 2011
- 5. Impact du TDM sur la prescription des carbapenems**
- 6. Perspectives : Etude prospective**
 - Rationnel de l'étude / Design de l'étude
- 7. Conclusions**

TDM DES ANTI-INFECTIEUX & BRULES

Plan de la Présentation

1. Importance du sepsis chez les patients brûlés
2. Pharmacocinétique des Médicaments
 - Caractéristiques particulières des brûlés
 - Concepts de base de pharmacocinétique
3. **Pharmacodynamie des Antibiotiques**
 - Pic ou résiduel ?
 - Utilisation du TDM au SMIA
4. **Utilisation des antibiotiques au Centre des Brûlés**
 - Prescription et Posologie 2001 - 2011
5. **Impact du TDM sur la prescription des carbapenems**
6. **Perspectives : Etude prospective**
 - Rationnel de l'étude / Design de l'étude
7. **Conclusions**

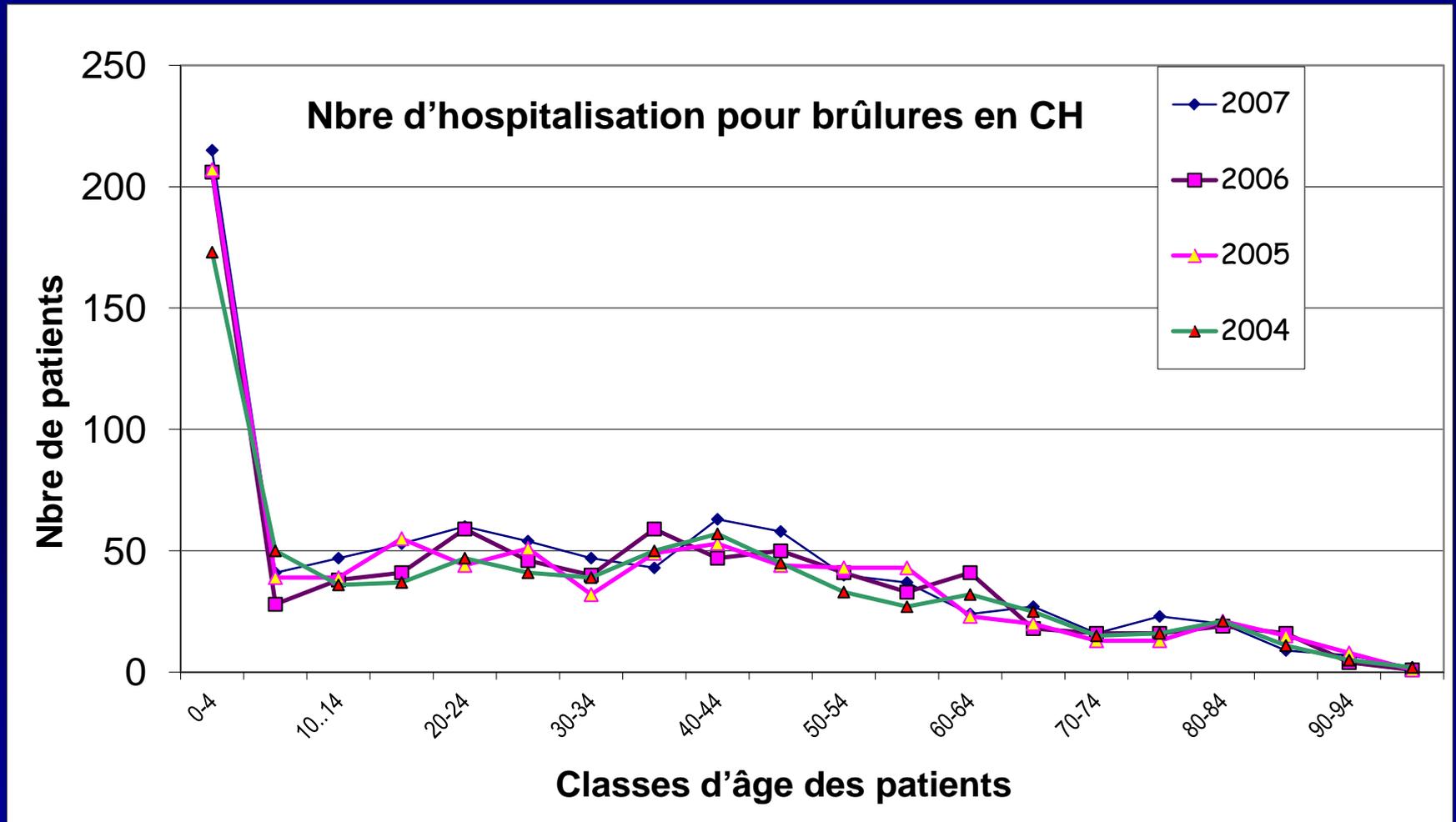
TDM DES ANTI-INFECTIEUX & BRULES

Plan de la Présentation

- 1. Importance du sepsis chez les patients brûlés**
- 2. Pharmacocinétique des Médicaments**
 - Caractéristiques particulières des brûlés
 - Concepts de base de pharmacocinétique
- 3. Pharmacodynamie des Antibiotiques**
 - Pic ou résiduel ?
 - Utilisation du TDM au SMIA
- 4. Utilisation des antibiotiques au Centre des Brûlés**
 - Prescription et Posologie 2001 - 2011
- 5. Impact du TDM sur la prescription des carbapenems**
- 6. Perspectives : Etude prospective**
 - Rationnel de l'étude / Design de l'étude
- 7. Conclusions**

INTRODUCTION

Statistiques brûlés Suisses



INTRODUCTION

Statistiques brûlés CHUV - CB

Indicateurs de prestations	Résultats				
	2006	2007	2008	2009	2010
Brûlés					
Nbre de patients (yc. Réadmissions)	42	41	39	36	45
Prestations - patients CB					
Interventions chirurgicales	71	94	86	68	83
Douches	285	315	271	249	306
Pansements	570	657	600	532	695
Journées de traitement	606	733	704	709	773

BRULURES ET SEPSIS

Morbidité - Mortalité

Table 3 – Causes of death following burn in the Rotterdam Burn Centre from 1996 to 2006

Cause of death	Number	Percentage of total
Multisystem organ failure	61	64.9
Cardiac arrest	4	4.3
Burn shock	3	3.2
Haemorrhage	1	1.1
Pneumonia	2	2.1
Aspiration	4	4.3
Cerebral stroke	3	3.2
Neurological deterioration	5	5.3
Toxic shock syndrome	2	2.1
Carbon monoxide intoxication	1	1.1
Crush syndrome	1	1.1
Treatment refusal	2	2.1
Unknown	5	5.3
Subtotal	89	94.7
Total	94	100

Centre des Brûlés Rotterdam 1996-2006

1905 patients

Mortalité 94 / 1905 = 4.9%

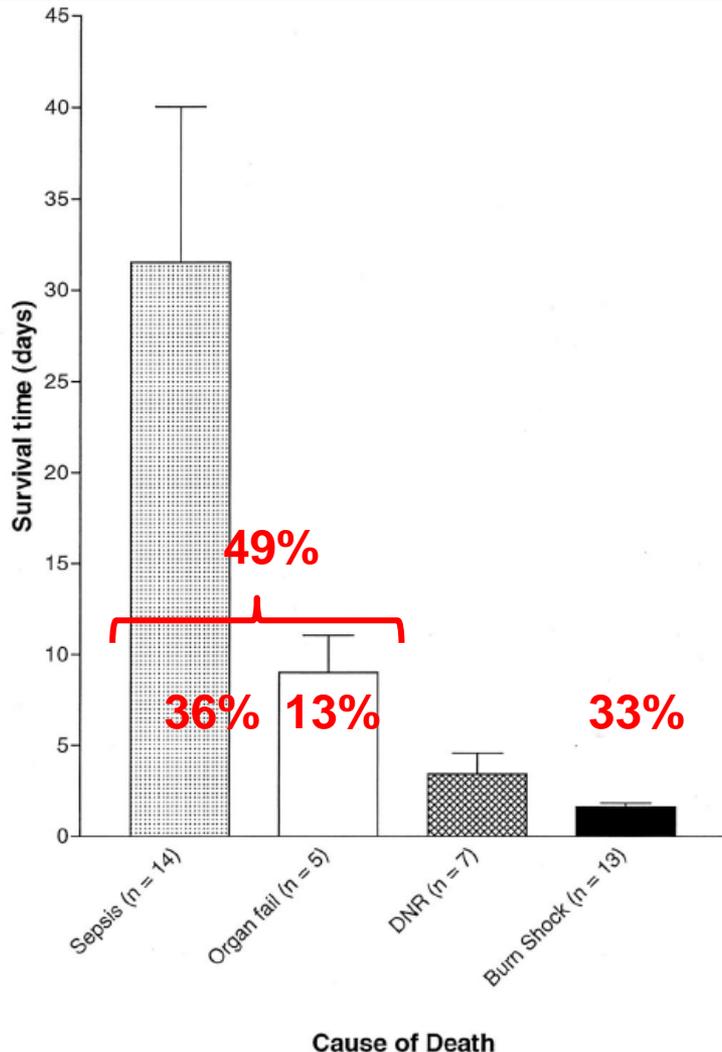
65% avec MOF

Dont 98% SIRS

Et 46% sepsis prouvée

BRULURES ET SEPSIS

Morbidité - Mortalité



CRITERES D'INCLUSION

- Dallas, TX
- 1998 – 2000
- TBSA > 20%

Table 3 Demographic Data (n = 175)^a

Age	40 (31–52) yr
Male sex (%)	143 (82)
Percent TBSA	32 (24–48)
Percent full-thickness burn	15 (0–39)
Inhalation injury (%)	31 (18)
Died (%)	39 (22)
ICU length of stay	4 (1–22) days
Duration of mechanical ventilation	3 (0–17) days

^a Continuous data are presented as medians and interquartile ranges (25th–75th percentiles) and categorical data are presented as number of patients (%).

BRULURES ET SEPSIS

Facteurs de risque du sepsis chez les brûlés

Table 6 Risk of Severe MOD, Complicated Sepsis, and Death According to Number of Risk Factors^a

	No Risk Factors (n = 75) (%)	One Risk Factor (n = 64) (%)	Two to Three Risk Factors (n = 36) (%)
Severe MOD	5 (7)	20 (31)	22 (61)
Complicated sepsis	4 (5)	11 (17)	15 (42)
Died	2 (3)	17 (27)	20 (56)

^a On the basis of the results of the multivariate analysis, the three strongest risk factors for severe MOD were age ≥ 50 yr, inhalation injury, and full-thickness burn size $\geq 30\%$ TBSA. The risk for severe MOD or death when none of these were present was low. This risk progressively increased with the number of risk factors ($p < 0.001$, by χ^2 test for trend for severe MOD, severe sepsis, and death).

FACTEURS DE RISQUE :

1. AGE > 50 ans
2. Inhalation
3. TBSA > 30%

BRULURES ET SEPSIS

Taux d'infections nosocomiales

Patients	Age, Years	Burn Size, Percent	Length of Stay, Days*	Mortality, No. (%)	No. Patients With Comorbidities (%)	No. Operative Interventions (%)	No. Devices (%)
All patients (n = 157)	38.4 ± 22.1	13.4 ± 15.4	11.8 ± 16.3	9 (5.7)	84 (53.5)	84 (53.5)	4 (53.5)
Patients with NIs, per ICC (n = 42)	43.7 ± 20.1**	22.8 ± 19.4††	10.8 ± 15.7‡‡	3 (7.1)	31 (73.8)§§	37 (88.1)	40 (95.2)¶¶
Patients without NIs per ICC (n = 115)	36.5 ± 22.5**	9.9 ± 12.0††	6.2 ± 6.7‡‡	6 (5.2)	53 (46.1)§§	47 (40.9)	44 (38.3)¶¶

Taux d'infections nosocomiales : 32.4 par 1000 j patient

- J7 : 30.5 %
- J 14 : 39.2%
- J 21 : 65.1%

Types d'infections nosocomiales

- Plaies brûlées : 22.78 par 1000 j patient
- Cathéter : 5.8 par 1000 j cathéter
- VAP : 2.3 par 100 j ventilateurs

BRULURES ET SEPSIS

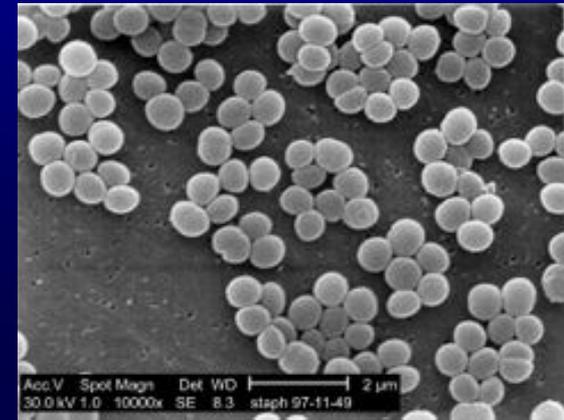
Microbiologie

Table 4. Bacteria and fungi that constituted 1830 isolates recovered from 1234 burn wound infections: National Nosocomial Infections Study System, Centers for Disease Control and Prevention, 1980–1998.

Pathogen	No. (%) of isolates
<i>Staphylococcus aureus</i>	420 (23.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	353 (19.3)
Enterococci	202 (11.0)
<i>Enterobacter</i> species	176 (9.6)
<i>Escherichia coli</i>	131 (7.2)
Coagulase-negative staphylococci	78 (4.3)
<i>Candida albicans</i>	64 (3.5)
<i>Serratia marcescens</i>	64 (3.5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	48 (2.6)
Others	294 (16.0)

NOTE. Data from R. P. Gaynes (Centers for Disease Control and Prevention, personal communication, 1998).

Mayhall CG., CID 37:543, 2003



Staphylococcus aureus



Pseudomonas aeruginosa

BRULURES ET SEPSIS

Microbiologie

J1 – J2

Plaie stérile

J2 – J7

Germes cutanés

Staphylocoques

J5 – J7

Germes digestifs

**Entérobactéries
Entérocoques**

J7 – J14 ...

Germes hospitaliers
Germes multi-résistants

***P. aeruginosa*
S. aureus
VRE**

BRULURES ET SEPSIS

Take Home Messages

- **Le sepsis est la cause majeure de :**
 - MOF chez les patients sévèrement brûlés
 - mortalité chez les patients sévèrement brûlés
 - De décès après un long séjour en réanimation
 - Responsable d'une augmentation de la LOS
- **Les infections les plus fréquentes sont :**
 - Les infections de plaies
 - Les infections de cathéters

Cause actuelle majeure de morbidité et de mortalité
Stratégies spécifiques sont nécessaires

TDM DES ANTI-INFECTIEUX & BRULES

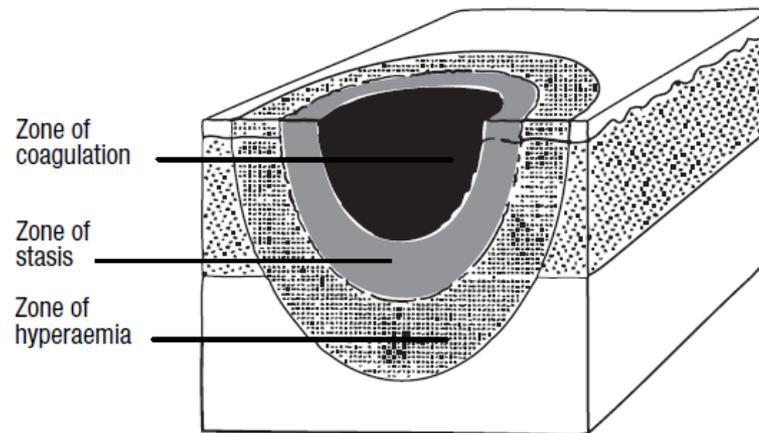
Plan de la Présentation

1. Importance du sepsis chez les patients brûlés
- 2. Pharmacocinétique des Médicaments**
 - Caractéristiques particulières des brûlés
 - Concepts de base de pharmacocinétique
- 3. Pharmacodynamie des Antibiotiques**
 - Pic ou résiduel ?
 - Utilisation du TDM au SMIA
- 4. Utilisation des antibiotiques au Centre des Brûlés**
 - Prescription et Posologie 2001 - 2011
- 5. Impact du TDM sur la prescription des carbapenems**
- 6. Perspectives : Etude prospective**
 - Rationnel de l'étude / Design de l'étude
- 7. Conclusions**

PHARMACOCINETIQUE

Particularité de la brûlure

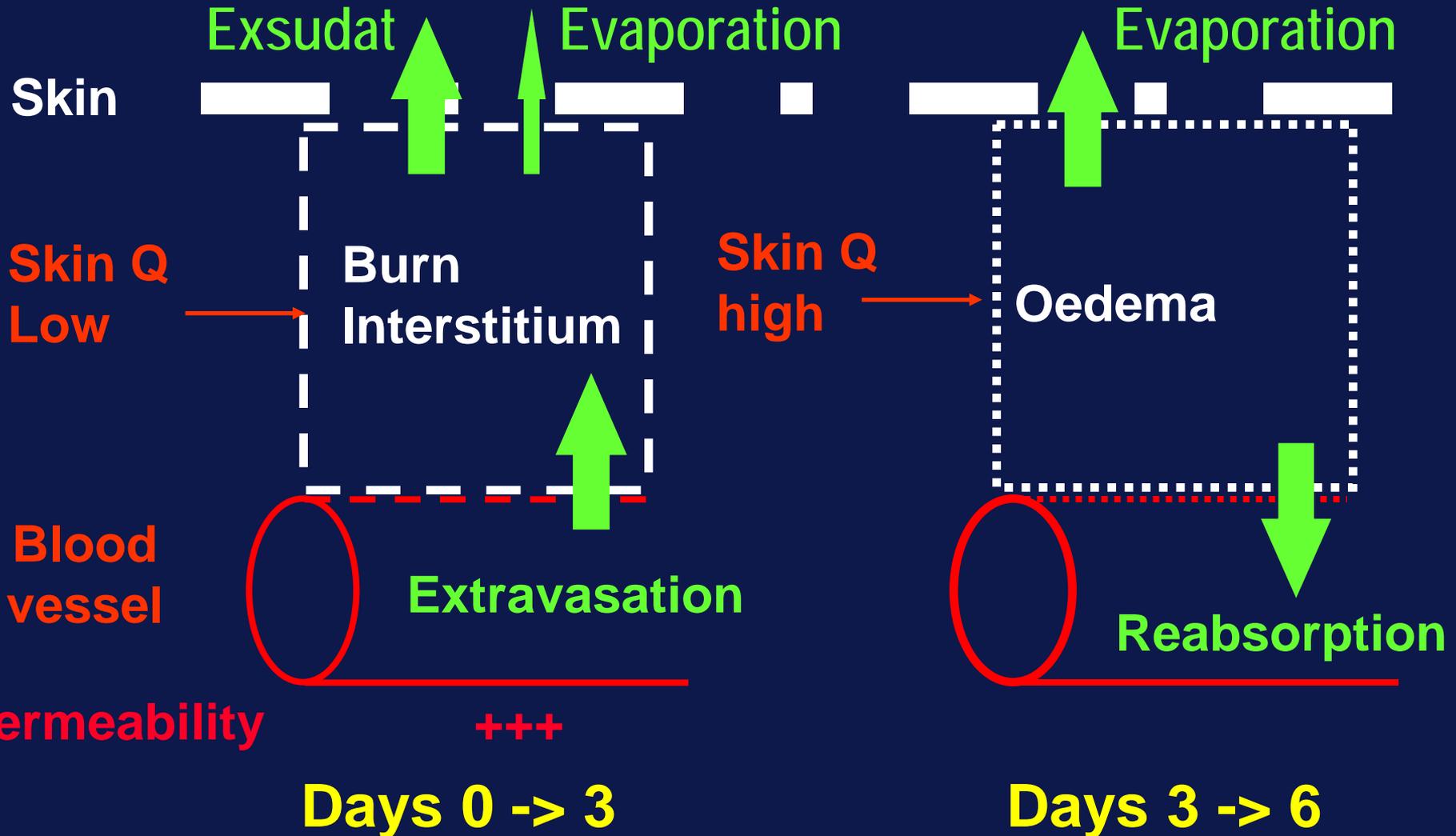
Jackson's Burn Wound Model



zone of coagulation	cell death and immediate coagulation of cellular proteins
zone of stasis	damage in microcirculation resulting in compromised circulation, untreated it will lead to necrosis
zone of hyperaemia	damage causing production of inflammatory mediators leading to dilatation of blood vessels

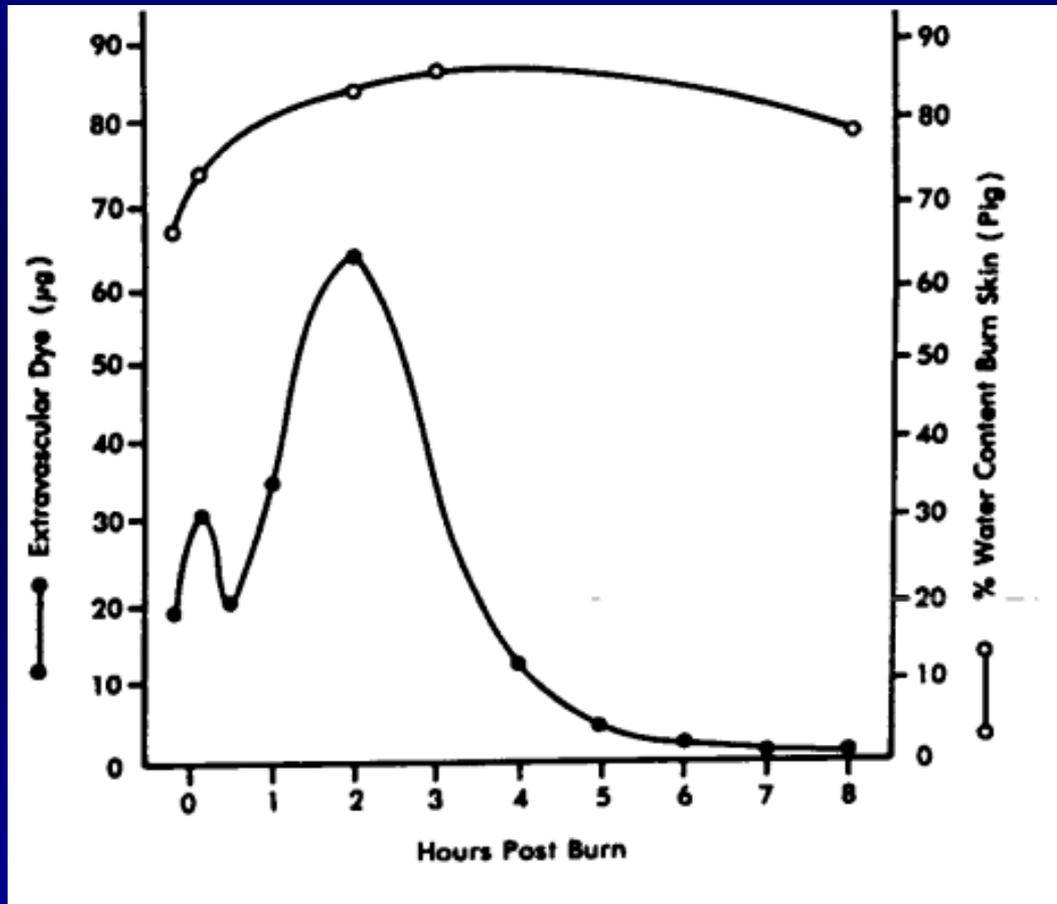
PHARMACOCINETIQUE

Modification de la perméabilité des capillaires



PHARMACOCINETIQUE

Modification de la perméabilité des capillaires



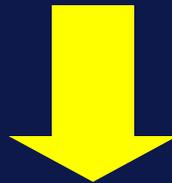
PHARMACOCINETIQUE

Modification de la perméabilité des capillaires

Tissue oedema

Exsudation

Evaporation

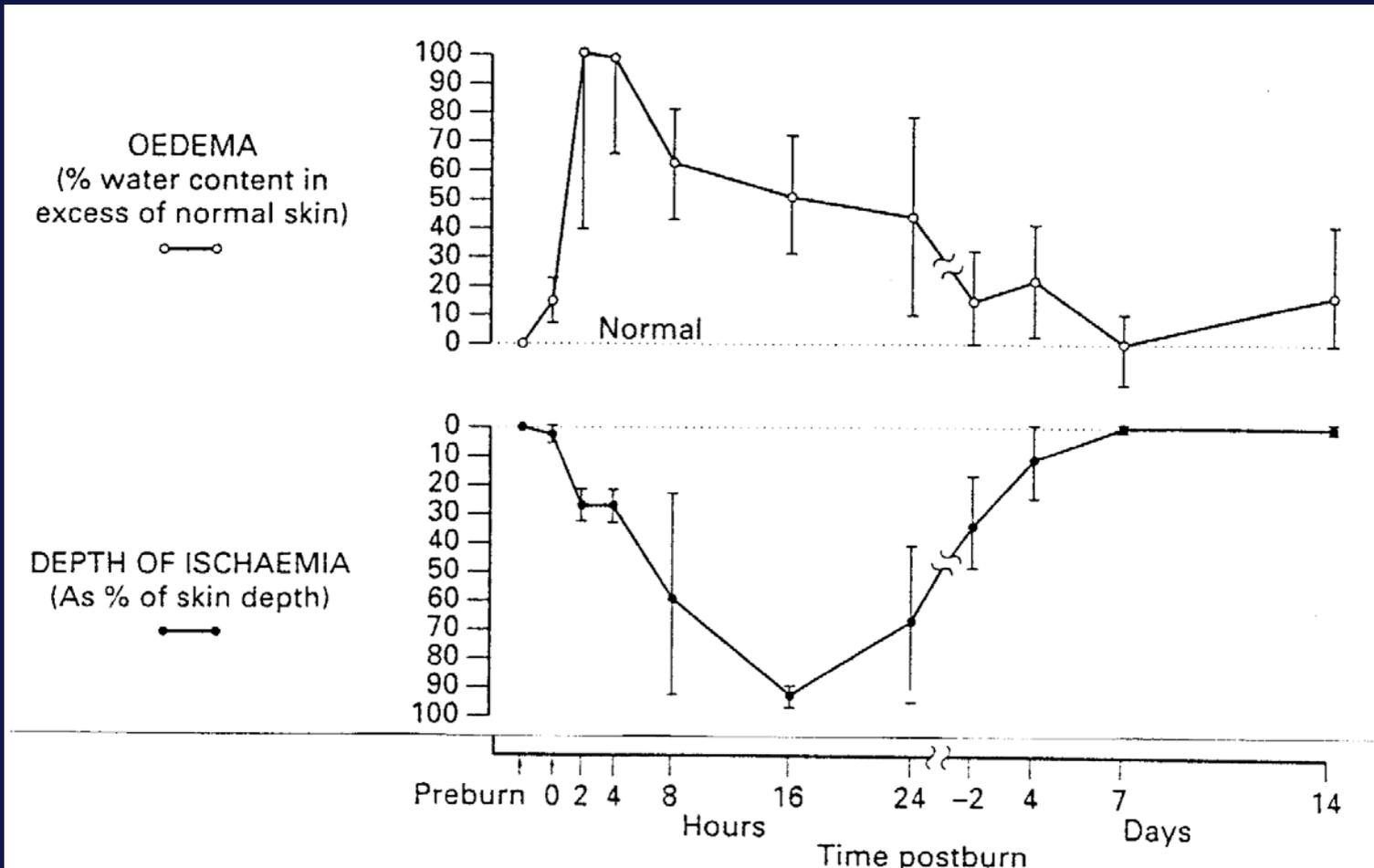


Hypovolemia

Hemoconcentration

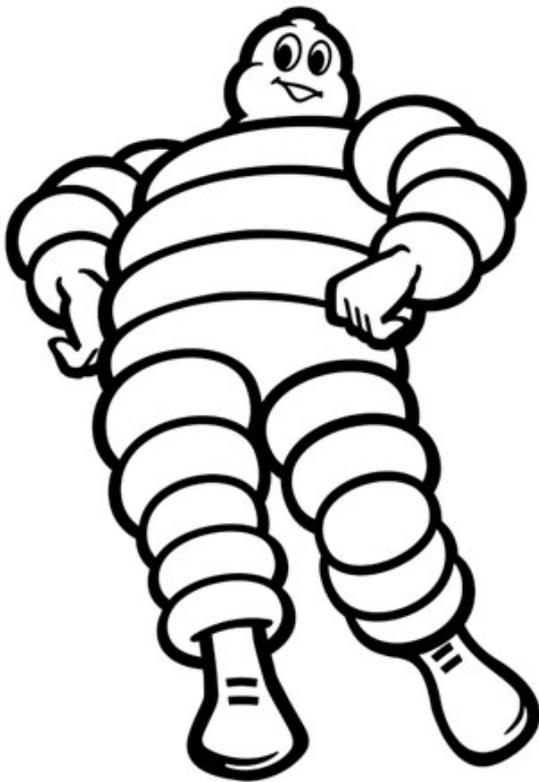
PHARMACOCINETIQUE

Oedemes et altérations de la perfusion locale



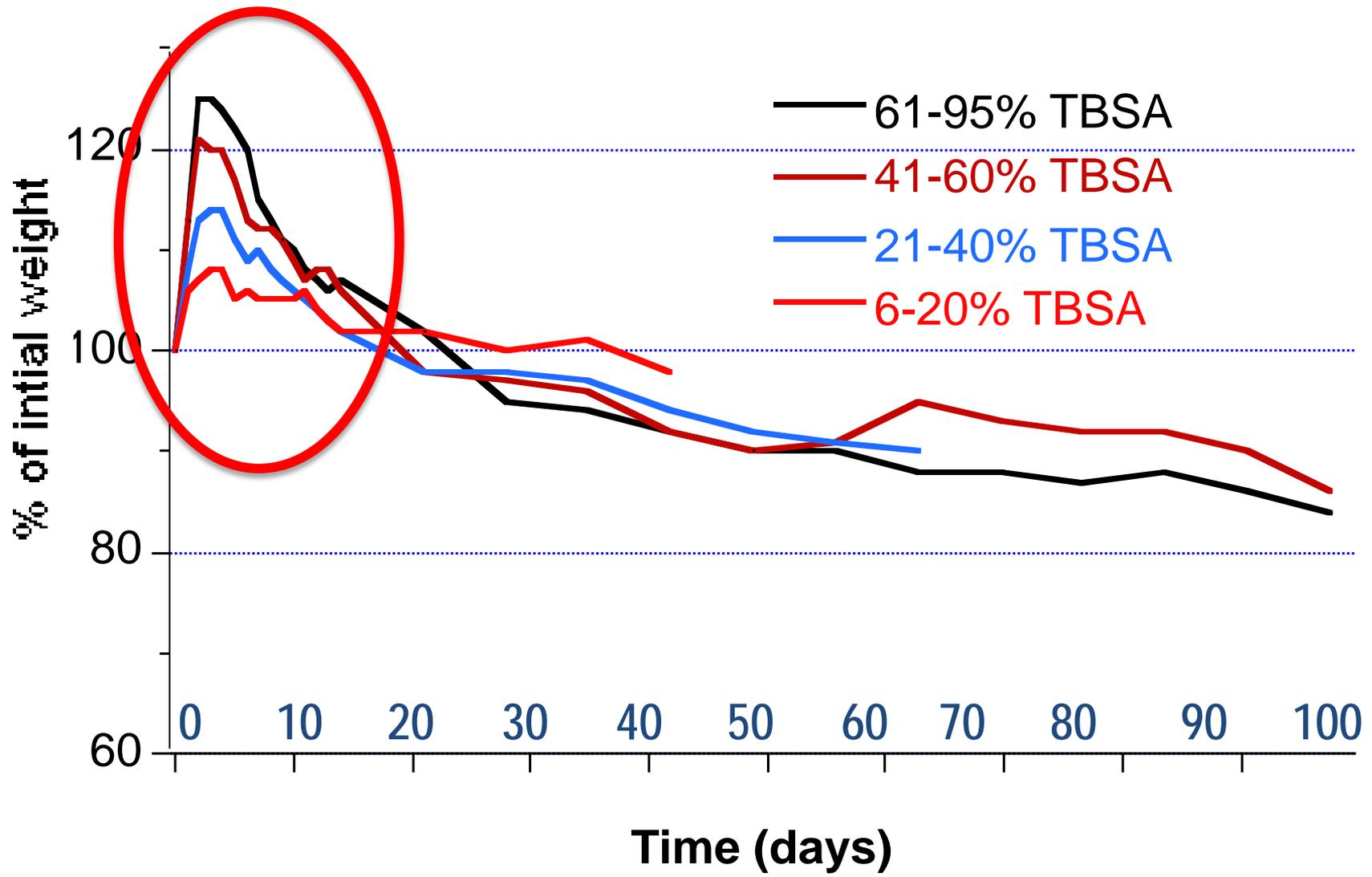
PHARMACOCINETIQUE

Modification de la perméabilité des capillaires



Volume de distribution

Weight curves CHUV - N= 174 > 10 days



TDM DES ANTI-INFECTIEUX & BRULES

Plan de la Présentation

1. Importance du sepsis chez les patients brûlés
- 2. Pharmacocinétique des Médicaments**
 - Caractéristiques particulières des brûlés
 - Concepts de base de pharmacocinétique
3. Pharmacodynamie des Antibiotiques
 - Pic ou résiduel ?
 - Utilisation du TDM au SMIA
4. Utilisation des antibiotiques au Centre des Brûlés
 - Prescription et Posologie 2001 - 2011
5. Impact du TDM sur la prescription des carbapenems
6. Perspectives : Etude prospective
 - Rationnel de l'étude / Design de l'étude
7. Conclusions

PHARMACOCINETIQUE (PK)

Concepts

A : Absorption

D : Distribution

M: Métabolisme

E : Elimination

- ❖ Biodisponibilité
 - ❖ Vitesse d'absorption
 - ❖ Effets liés au **médicament** (taille, pKa, liposolubilité, ...) et au **patient** (pH gastr., vitesse vidange gastr., motilité intest., ...)
- } → effets
- **variabilité intra et interindividuelle**

A

❖ Propriétés physicochimiques

❖ Liaisons protéiques

- Albumine (anions)
- α 1-glycoprotéine acide (cations)

❖ $V_D = \text{Qtité médicament organisme} / C_{\text{plasm}}$

D

❖ → Biotransformation

❖ Réactions

- phase I (oxydation)
- phase II (conjugaison)

M

❖ Élimination rénale = voie principale

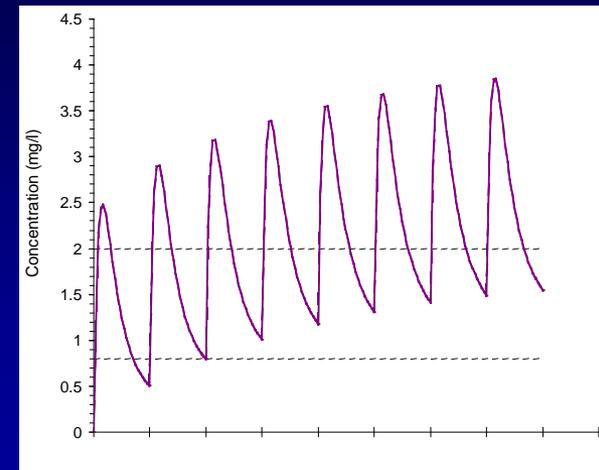
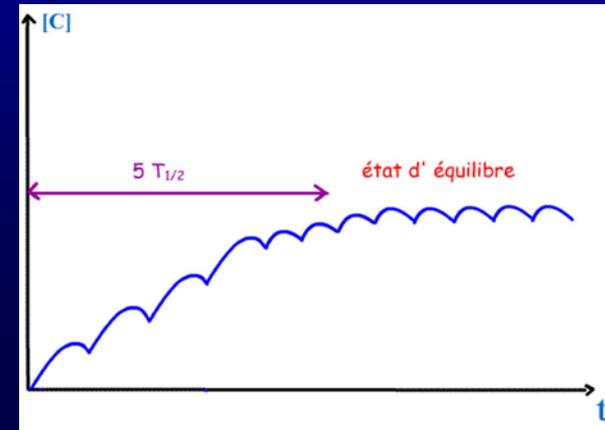
- Filtration / sécrétion/ réabsorption glomérulaire

E

PHARMACOCINETIQUE (PK)

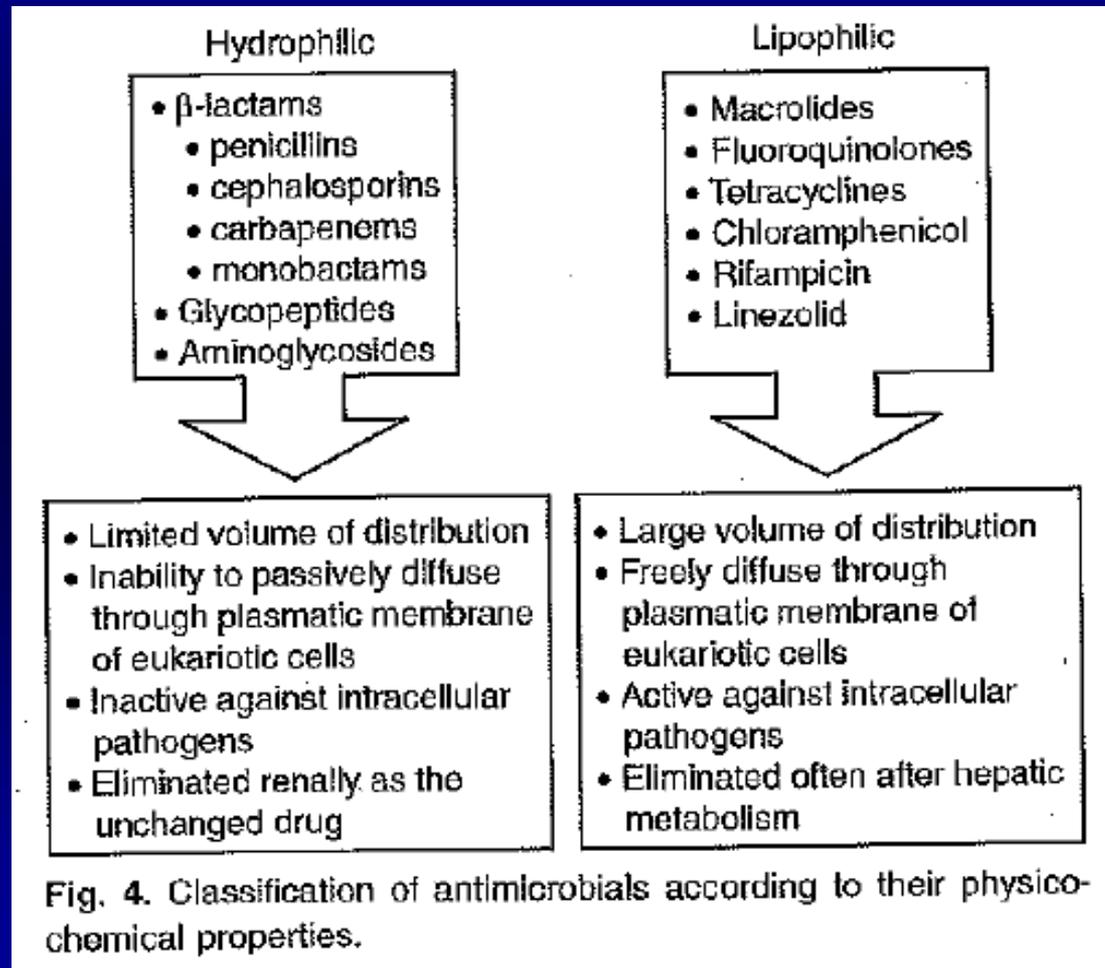
Concepts

- ❖ **Steady-state** (C_{ss}): atteint après ~ 4-5 demi-vies ($T_{1/2}$) → état d'équilibre
- ❖ **Taux d'accumulation:**
 - Administration d'une nouvelle dose alors qu'une fraction de la dose précédente est encore dans l'organisme
 - Dépend seulement du rapport $\tau / T_{1/2}$ (intervalle posologique / demi-vie)
- ❖ À une dose donnée, la **concentration au pic** (C_{max}) dépend surtout du volume de distribution (V_d) et de la *vitesse d'absorption*
- ❖ À une dose et à un intervalle donnés, la **concentration résiduelle** (C_{min}) dépend surtout de la *clairance* (CL) et de la *biodisponibilité*



PHARMACOCINETIQUE (PK)

Particularité des Antibiotiques



TDM DES ANTI-INFECTIEUX & BRULES

Plan de la Présentation

1. Importance du sepsis chez les patients brûlés
2. Pharmacocinétique des Médicaments
 - Caractéristiques particulières des brûlés
 - Concepts de base de pharmacocinétique
3. **Pharmacodynamie des Antibiotiques**
 - Pic ou résiduel ?
 - Utilisation du TDM au SMIA
4. Utilisation des antibiotiques au Centre des Brûlés
 - Prescription et Posologie 2001 - 2011
5. Impact du TDM sur la prescription des carbapenems
6. Perspectives : Etude prospective
 - Rationnel de l'étude / Design de l'étude
7. Conclusions

3. PHARMACODYNAMIE (PD)

Antibiotiques (AB)

Différentes classes d'AB:

1. AB « concentrations – dépendants »
2. AB « temps – dépendants »

Table 1. Pharmacodynamic properties that correlate with efficacy of selected antibiotics

Antibiotics	β-lactams Carbapenems Linezolid Erythromycin Clarithromycin Lincosamides	Aminoglycosides Metronidazole Fluoroquinolones Telithromycin Daptomycin Quinupristin/dalfopristin	Fluoroquinolones Aminoglycosides Azithromycin Tetracyclines Glycopeptides Tigecycline Quinupristin/dalfopristin Linezolid
PD kill characteristics	Time-dependent	Concentration-dependent	Concentration-dependent with time-dependence
Optimal PD parameter	T > MIC	C _{max} :MIC	AUC ₀₋₂₄ :MIC

MIC, minimum inhibitory concentration; AUC, area under curve; PD, pharmacodynamics; C_{max}, maximum concentration.

PHARMACODYNAMIE (PD)

Antibiotiques « concentration-dépendants »

- ❖ Bactéricidie proportionnelle à la concentration obtenue
- ❖ Objectif: concentration la plus élevée possible (taux pic > 10x CMI)
- ❖ Taux:
 - Pic → efficacité du traitement
 - Résiduel → toxicité
- ❖ Administration discontinue
- ❖ Intervalle → $T_{1/2}$

Classes	Molécules	C_{max} / CMI AUC / CMI
Aminoglycosides		
Fluoroquinolones		
Autres	Métronidazole	
	Daptomycine	
	Fosfomycine	

PHARMACODYNAMIE (PD)

Antibiotiques « concentration-dépendants »

- ❖ Rapide
- ❖ Activité concentration - dépendante

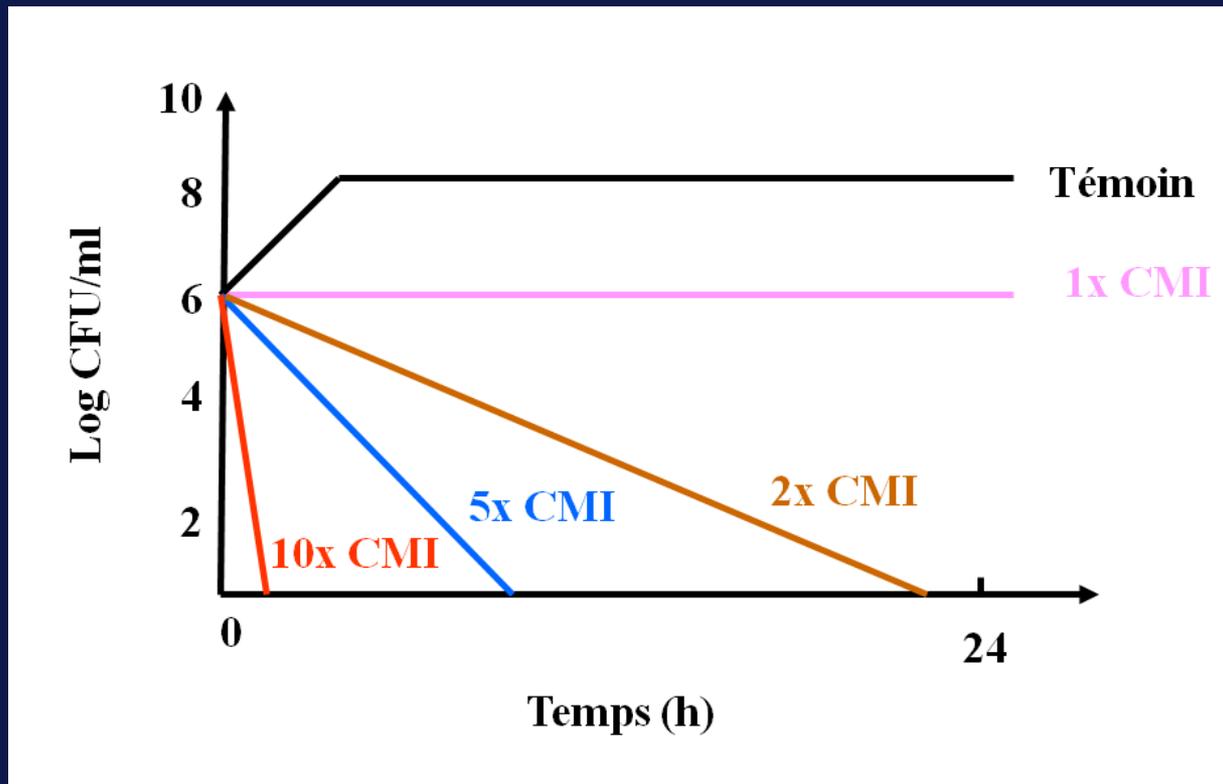


Figure 1: Effet bactéricide des aminoglycosides

PHARMACODYNAMIE (PD)

Antibiotiques « temps-dépendants »

- ❖ La V bactéricidie \uparrow avec la dose mais atteint un plateau
- ❖ Élément déterminant = $T > CMI$
- ❖ But = 100% $T > CMI$
- ❖ Recommandations:

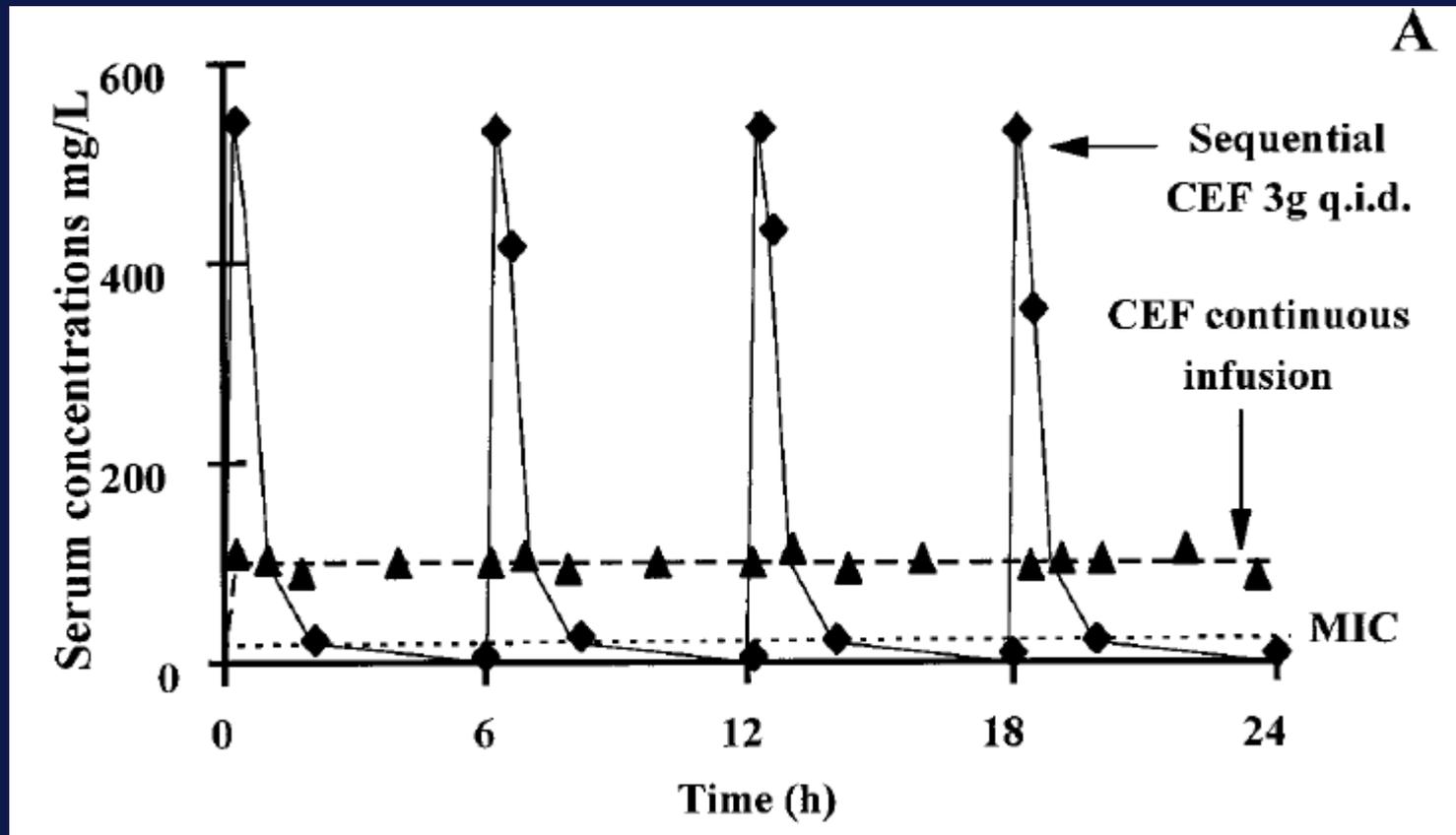
- 1) Perfusion continue (+ dose de charge)
- 2) $C_{ss} = 4-5x$ la CMI

Classes	Molécules	
Betalactamines		T > CMI
Glycopeptides	vancomycine, teicoplanine	
Autres	Linezolide	

- Durée avec $C_{efficaces} > CMI$ (\neq ratio C_{max}/CMI ou AUC/CMI)
- Taux résiduels
- Activité bactéricide relativement lente → associations synergiques

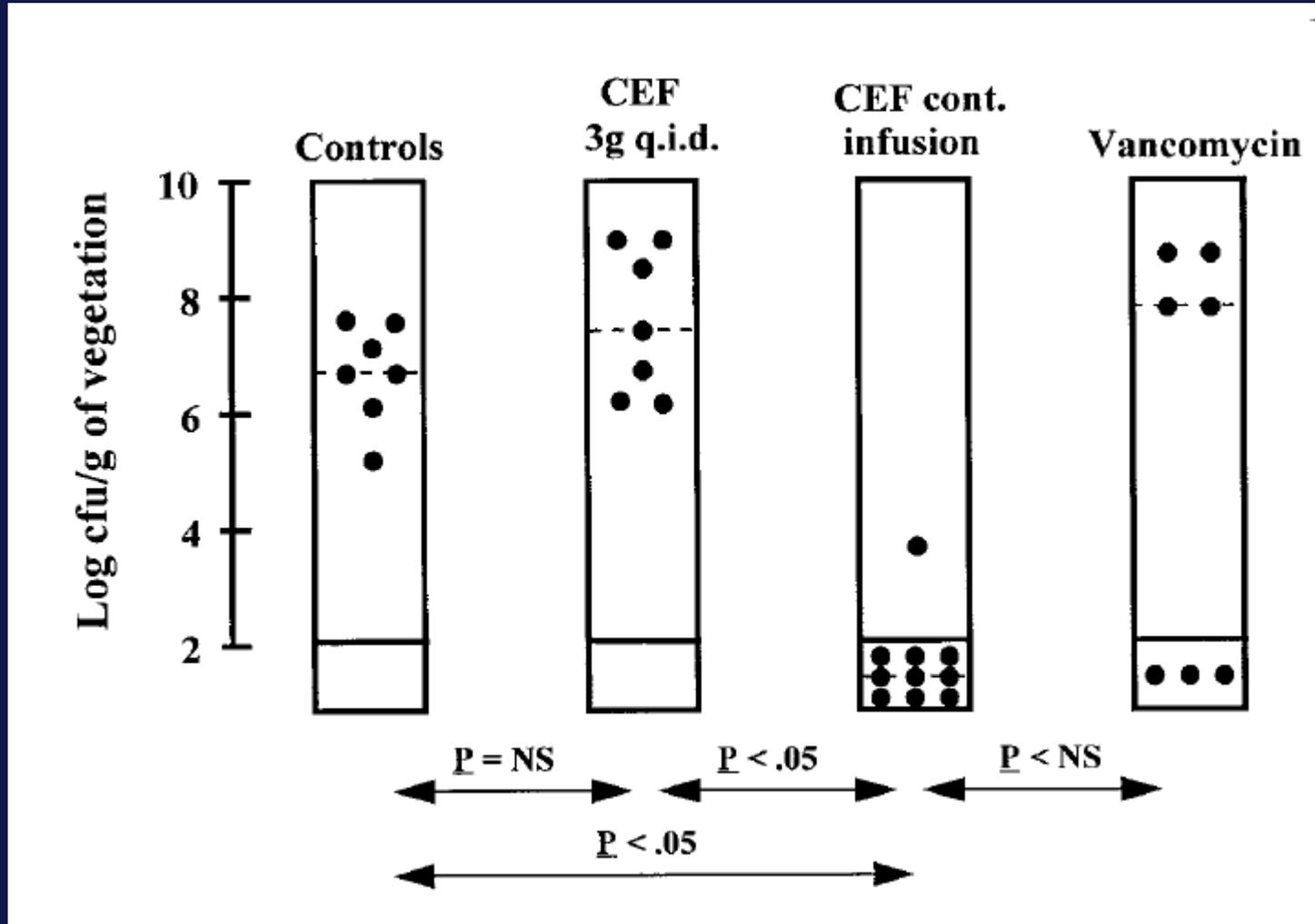
PHARMACODYNAMIE (PD)

Antibiotiques « temps-dépendants »



PHARMACODYNAMIE (PD)

Antibiotiques « temps-dépendants »



TDM DES ANTI-INFECTIEUX & BRULES

Plan de la Présentation

1. Importance du sepsis chez les patients brûlés
2. Pharmacocinétique des Médicaments
 - Caractéristiques particulières des brûlés
 - Concepts de base de pharmacocinétique
3. **Pharmacodynamie des Antibiotiques**
 - Pic ou résiduel ?
 - Utilisation du TDM au SMIA
4. Utilisation des antibiotiques au Centre des Brûlés
 - Prescription et Posologie 2001 - 2011
5. Impact du TDM sur la prescription des carbapenems
6. Perspectives : Etude prospective
 - Rationnel de l'étude / Design de l'étude
7. Conclusions

Therapeutic Drug Monitoring (TDM)

Principes généraux

- ❖ Mesures des concentrations plasmatiques sous traitement
- ❖ Individualisation de la dose basée sur les taux plasmatiques en visant un intervalle prédéfini (↔ méthode)
 - ↑ la probabilité d'atteindre des taux thérapeutiques
 - ↓ risque de toxicité
- ❖ Médicaments « candidats »
 - Administration sur le long terme (pathologies chroniques)
 - Administration à des patients gravement malades avec options thérapeutiques limitées (→ SMIA)
 - Variabilité PK inter-patient significative
 - Variabilité PK intra-patient basse
 - Relations concentration – efficacité / toxicité reproductibles

Tableau 1. Caractéristiques des principaux anti-infectieux dosés en Suisse romande (labos hospitaliers ou privés)

Médicament	Technique de dosage	Recommandation de TDM	Délai d'équilibration	Moment(s) de prélèvement	Intervalle thérapeutique
Antibactériens					
Amikacine ^{a,2,30}	Immunoessais	<ul style="list-style-type: none"> Lors d'utilisation <i>traditionnelle</i>: en routine, 1 à 2 fois par semaine Lors d'administration en doses journalières uniques: TDM utile lors d'insuffisance rénale 	<ul style="list-style-type: none"> • 24 h (ou dès 3^e dose) • 24 h (ou dès 3^e dose) 	Résiduel ^b	≤ 4 mg/l ^b
Gentamicine ^{a,2,30} Nétilmicine ^{a,2,30} Tobramycine ^{a,2,30}				Pic (1 h après début de perfusion)	24-32 mg/l ^b
				Résiduel ^b	≤ 1 (2) mg/l ^{b,c}
				Pic ^b (1 h après début de perfusion)	6-10 mg/l ^b
Vancomycine ^{a,2,5,30,3}		<ul style="list-style-type: none"> • Soins intensifs • Insuffisance rénale • Neutropénie prolongée • Sepsis sévère • Infections à staphylocoque méthicilline-résistant (MRSA) 	24 h (ou dès 3 ^e dose)	Résiduel	<ul style="list-style-type: none"> • 5-10 mg/l • 10-15 mg/l (si MRSA)
				Pic ^d (4 h après début de perfusion)	< 30 mg/l ^d
				Perfusion continue	15-25 mg/l (à court terme)
Pénicillines à large spectre combinées à des inhibiteurs de β-lactamase Carbapénèmes Céphalosporines de quatrième génération	Le TDM de certains de ces antibiotiques (exemple : imipénem, méropénem, céfépime, pipéracilline-tazobactam) est disponible pour des patients qui présentent des infections sévères et/ou avec une sensibilité in vitro diminuée, une fonction rénale altérée, ou une suspicion de toxicité neurologique				
Antifongiques					
Itraconazole ⁸	HPLC-UV	<ul style="list-style-type: none"> • Doute sur l'absorption orale • Interactions • Echec thérapeutique • Toxicité sévère 	7-10 jours	<ul style="list-style-type: none"> • Résiduel • Pic (2 h postdose) 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 0,25 mg/l (résiduel) ≥ 1,0 mg/l (pic)
Voriconazole ⁹			2 jours	Résiduel	1-5,5 mg/l
Caspofungine Fluconazole Posaconazole	Le TDM de ces antifongiques est disponible pour des patients avec infections sévères répondant de manière insuffisante au traitement, des infections dues à des germes avec une sensibilité in vitro diminuée, ou une suspicion de toxicité				



Document TDM SMIA



Le Suivi thérapeutique des médicaments aux soins intensifs

Le suivi thérapeutique des médicaments (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) par dosages sanguins représente un moyen d'augmenter la sécurité et l'efficacité de certains traitements, quand l'adaptation des posologies est délicate (marge thérapeutique étroite, effets difficilement mesurables). Cette approche ne remplace pas la surveillance clinique, mais peut la compléter par des données objectives.

Au CHUV, les recommandations générales « TDM, Suivi thérapeutique des médicaments » édictées par la Commission permanente des médicaments (CPM) constituent le document de référence. Il est disponible sur intranet (à l'adresse <http://intranet/cpm/>, puis sous : *Recommandations de prescription > Thèmes particuliers*).

1. Le TDM aux soins intensifs

L'élimination des médicaments (clairance) est souvent réduite ou exagérément variable chez les patients de soins intensifs en raison des défaillances d'organe (foie et reins surtout). Ainsi, le suivi des médicaments à marge thérapeutique étroite est particulièrement important dans ce contexte. De plus, l'hypoalbuminémie observée fréquemment chez ces patients peut induire une discordance entre taux totaux de médicaments (mesurés habituellement) et taux libres (pharmacologiquement actifs). Enfin, la polymédication est à risque d'interactions.

2. Pour quels médicaments ? Pour quels patients ?

Les principaux médicaments suivis par dosages sanguin dans le cadre des soins intensifs du CHUV sont :

Médicaments	Dosage	Soutien à l'interprétation clinique	Situation clinique intensives	Fréquence de dosage (situation intensive)
Immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus surtout)	Laboratoire de Chimie clinique (LCC ; 44 121)	Pharmacologie clinique (PCL ; 42 500)	Patients nouvellement ou anciennement greffés	Post-tx immédiate : chaque 2-3 jours Premiers mois post-tx : 1-2 fois par semaine
Aminoglycosides			Toutes situations	
Vancomycine			Insuffisance rénale, neutropénie, MRSA, etc.	~2 fois par semaine
β-lactames (imipénem, méropénem surtout)	Labo PCL (44 271)	Maladies infectieuses (MIN ; 82 347)	Suspicion clinique de dosage inadapté	1-2 fois par semaine
Antifongiques (voriconazole, caspofungine surtout)			Toutes situations	
Antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, valproate surtout)	LCC (44 121 ; onc. <u>totales</u>)	PCL (42 500)	Suspicion de taux insuffisants à l'admission et en cas d'états de mal	~2 fois par semaine (moins pour le phénobarbital)
	Lavigny (onc. <u>libres</u>)	∅	Hypoalbuminémie, insuffisance rénale, présence d'autres médicaments fortement liés à l'albumine (déplaceurs)	Dans les situations ci-contre, un taux libre peut être utile (à ne pas répéter sauf changement majeur de la situation !)
Digoxine	LCC (44 121)	PCL (42 500)	Toutes situations	1-2 fois par semaine

∅ = résultats bruts fournis par le laboratoire externe => interprétation par PCL seulement sur demande.

3. Quand effectuer un prélèvement ?

- En principe, effectuer un dosage à l'équilibre (i.e. >3 fois le temps de demi-vie estimé chez le patient après le début du traitement ou le dernier changement posologique ; exceptions possibles, cf. § 6).
- Prélever dans la phase d'élimination tardive par rapport à la dernière prise de médicament, pour déterminer le taux « résiduel » (i.e. juste avant prochaine dose). Pour les aminoglycosides, une mesure supplémentaire du taux « au pic » est demandée (1h après début de l'injection).
- La réception des prélèvements s'effectue 24h/24 au desk BH18, mais les dosages sont effectués du lundi au vendredi pour les antiépileptiques et digoxine (8h -> 15h30), et 7j/7 pour les aminoglycosides et vancomycine (8h -> 15h30). Pour les immunosuppresseurs, β-lactames et antifongiques, se référer au § 6.

Sous intranet SMIA

- Soins
- Directives SMIA
- Pharmacologie et médicaments
- Taux de médicaments au SMIA

TDM DES ANTI-INFECTIEUX & BRULES

Plan de la Présentation

1. Importance du sepsis chez les patients brûlés
2. Pharmacocinétique des Médicaments
 - Caractéristiques particulières des brûlés
 - Concepts de base de pharmacocinétique
3. Pharmacodynamie des Antibiotiques
 - Pic ou résiduel ?
 - Utilisation du TDM au SMIA
4. **Utilisation des antibiotiques au Centre des Brûlés**
 - Prescription et Posologie 2001 - 2011
5. Impact du TDM sur la prescription des carbapenems
6. Perspectives : Etude prospective
 - Rationnel de l'étude / Design de l'étude
7. Conclusions

UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES AU CB

Etude rétrospective

Méthode

- Patients brûlés
- AB systémiques à visée thérapeutique
- Période 2001-2011

Samples

Query Wizard: Samples

Data Field:	Operator:	Value:
Sample Name	contains	Standard
Data Field:	Operator:	Value:
Sample Status	=	Finished
Data Field:	Operator:	Value:
Data Field:	Operator:	Value:

< Back Finish Cancel Help

-
1. Nb doses
 2. Nb jours ttt
 3. Dose cumulée [g]
 4. Nb cures

UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES AU CB

Buts de l'étude

1. Evolution de l'utilisation des anti-infectieux

➤ **Consommation**

= Données rapportées au nb total de patients brûlés par année

2. Traitement des patients

➤ **Posologies**

= Données rapportées au nombre de patients traités par molécule

Année	Nb patients
2001	26
2002	23
2003	26
2004	32
2005	41
2006	36
2007	41
2008	33
2009	35
2010	38
2011	35

UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES AU CB

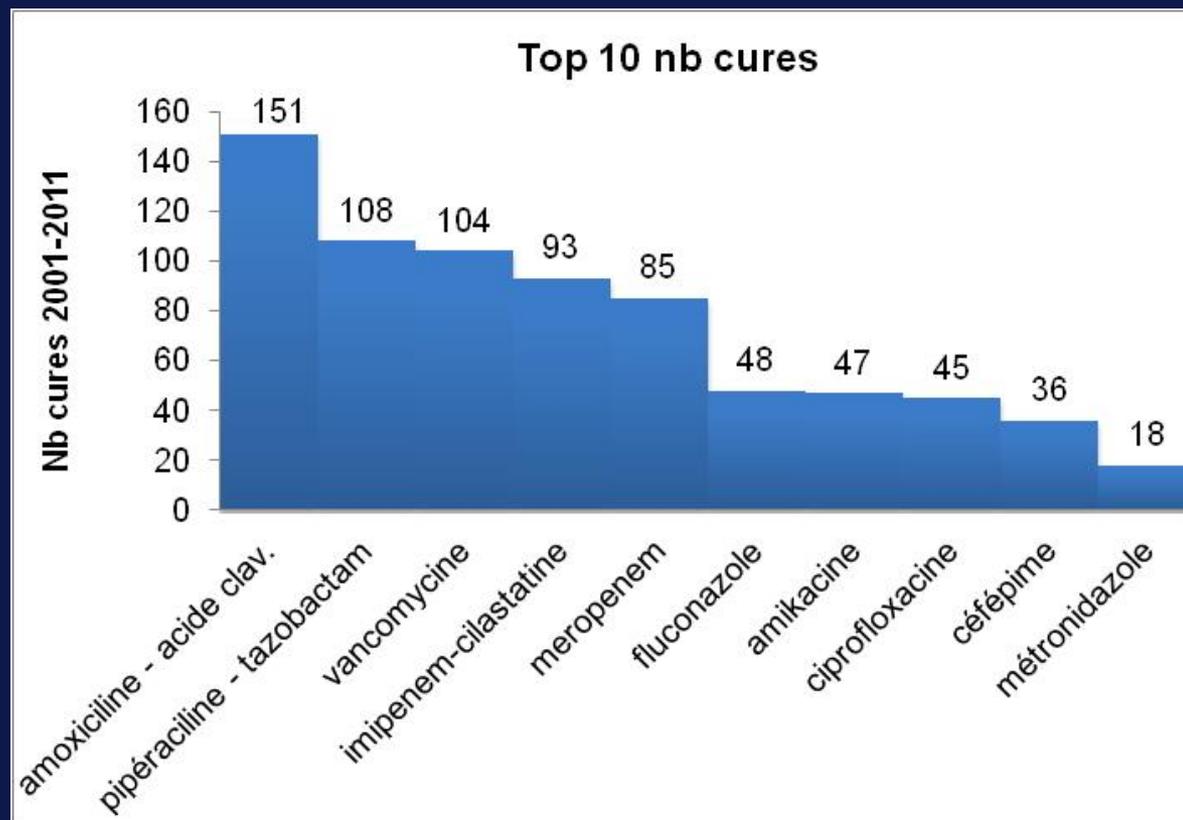
Démographie 2001 – 2011 (n=366)

Characteristics		
Gender	Male, n(%)	242 (66.1)
Age	Mean ± SD	44.9 ± 19.8 yrs
TBSA	< 20%, n (%)	199 (54)
	20-40% , n (%)	104 (28)
	40-60%, n (%)	34 (9)
	> 60%, n (%)	29 (8)
	Mean ± SD	24.5 ± 21.3 %
	Min (%)	0.0
	Max (%)	98.0
Anti-infective agents therapy		230.0 (62.8)
Outcome	Alive, n (%)	331.0 (90.4)
Length of stay in ICU	Mean ± SD	20.2 ± 36.7 days
	Min	1.0
	Max	385.0

UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES AU CB (1)

Molécules les plus utilisées

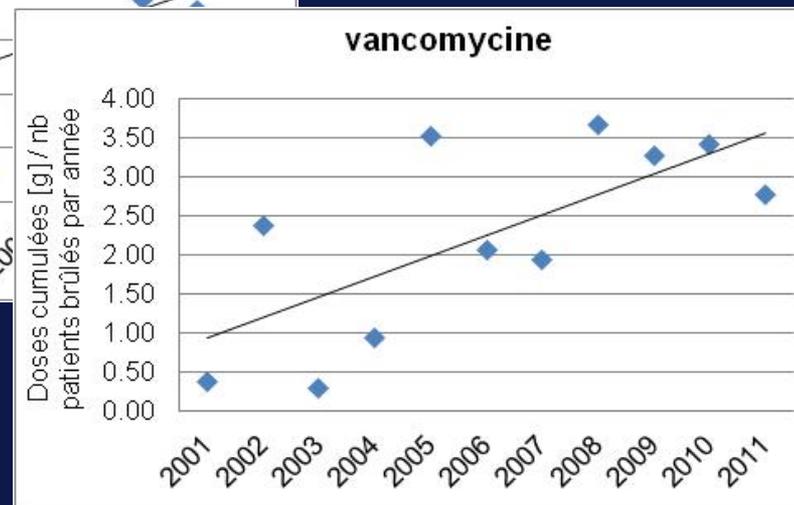
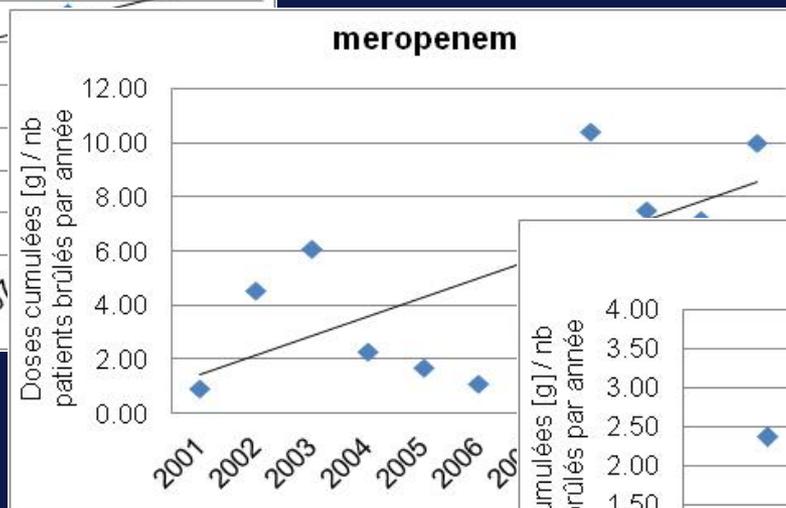
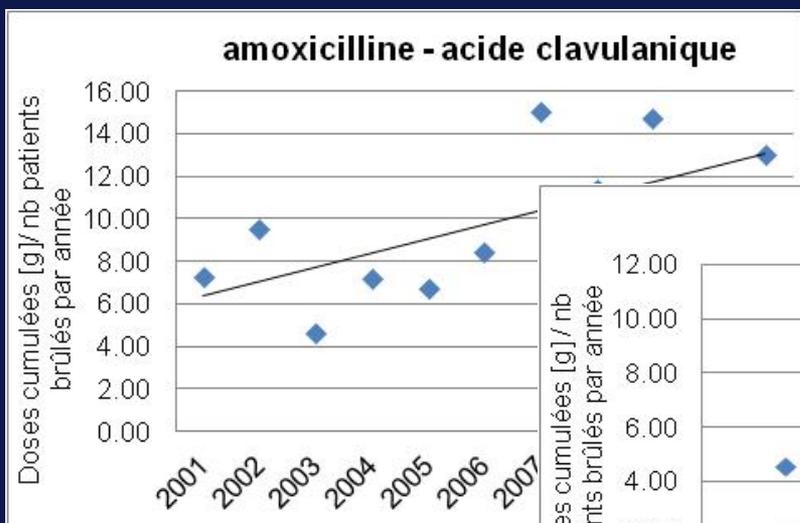
	Molécules	Nb cures 2001-2011
1	Amoxicilline / acide clav.	151
2	Pipéracilline / tazobactam	108
3	Vancomycine	104
4	Imipenem/ Cilastatine	93
5	Meropenem	85
6	Fluconazole	48
7	Amikacine	47
8	Ciprofloxacine	45
9	Céfépime	36
10	Métronidazole	18



UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES AU CB (1)

Utilisation des anti-infectieux chez patients brûlés

Anti-infectieux dont l'utilisation augmente

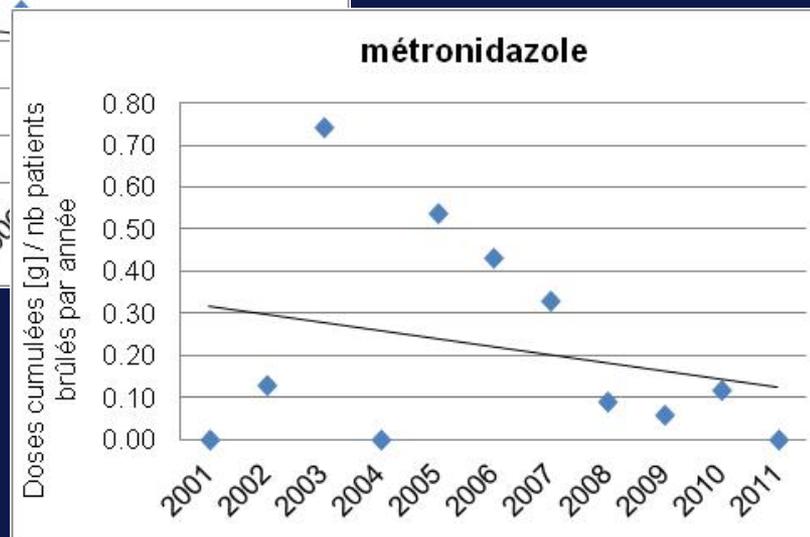
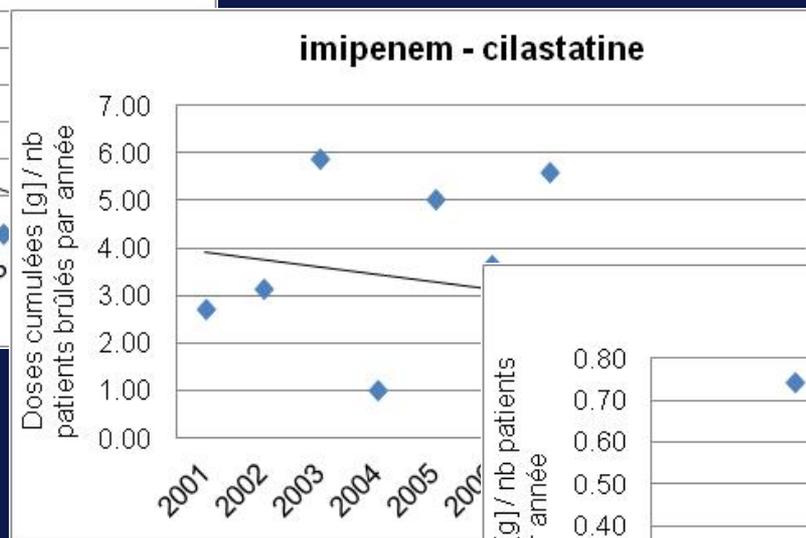
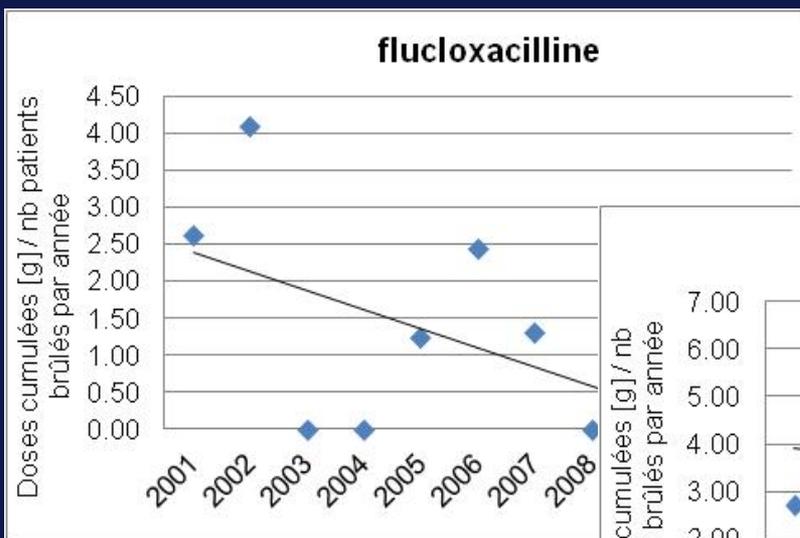


Doses cumulées [g] /
nb patients brûlés par année

UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES AU CB (1)

Utilisation des anti-infectieux chez patients brûlés

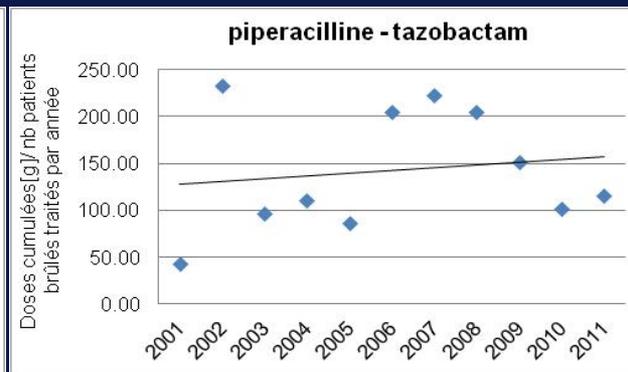
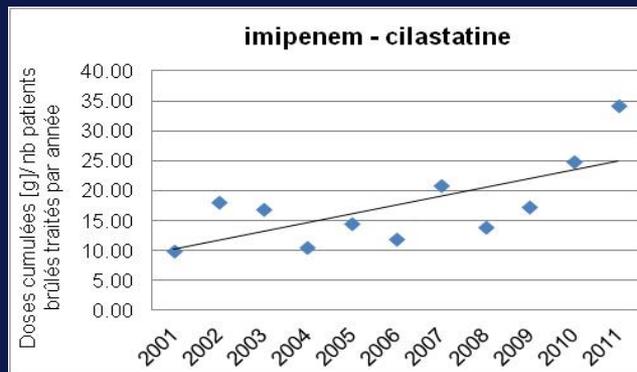
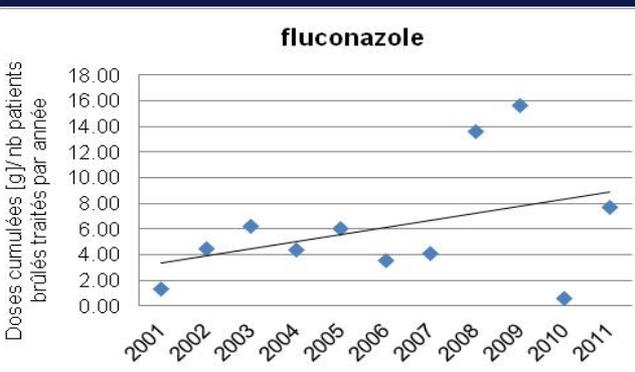
Anti-infectieux dont l'utilisation diminue



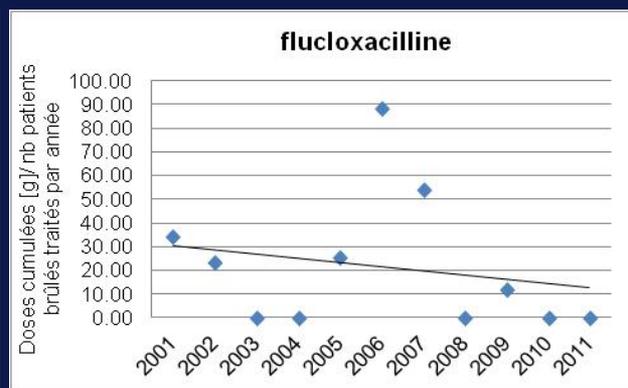
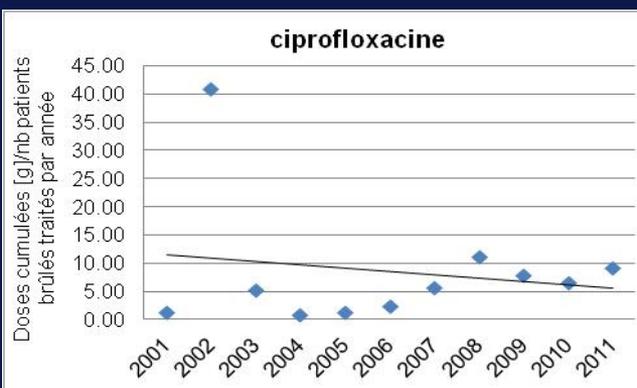
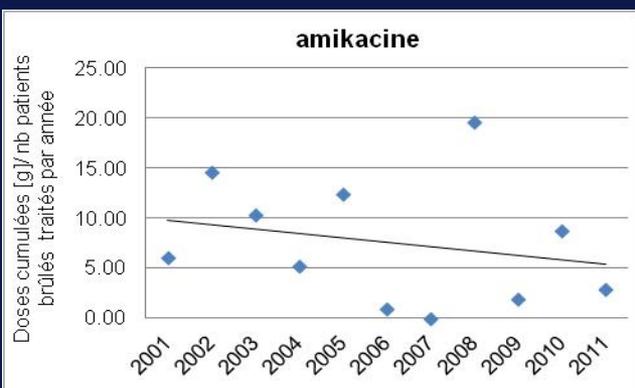
UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES AU CB (2)

Utilisation des anti-infectieux chez patients brûlés

Anti-infectieux dont la posologie ↑



Anti-infectieux dont la posologie ↓

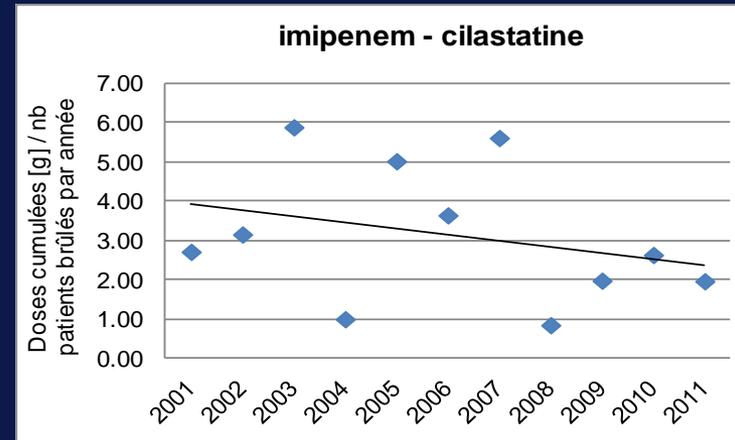
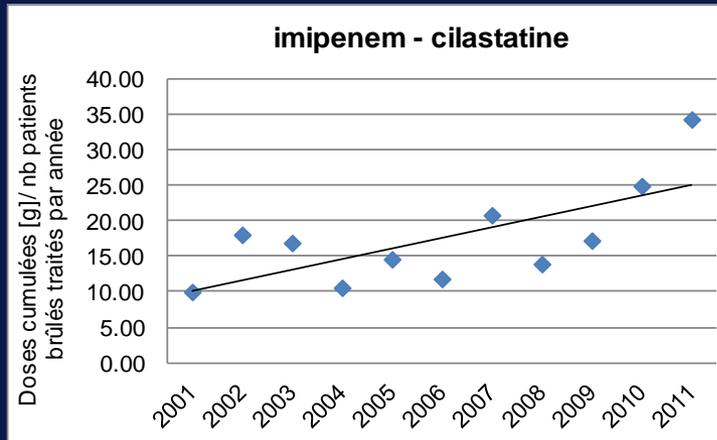


Doses cumulées [g] /
nb patients traités par année

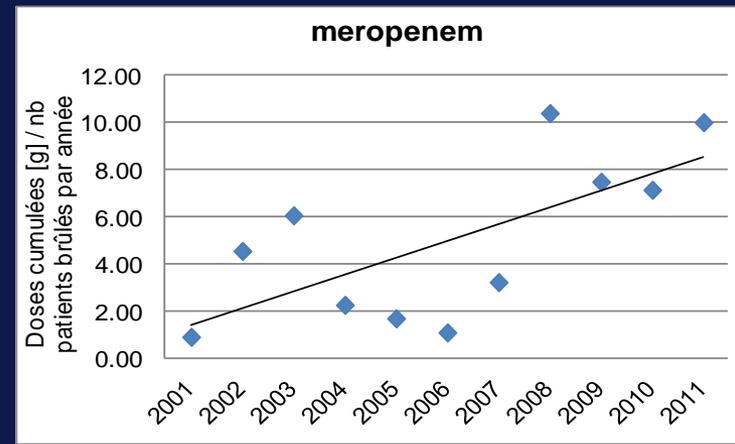
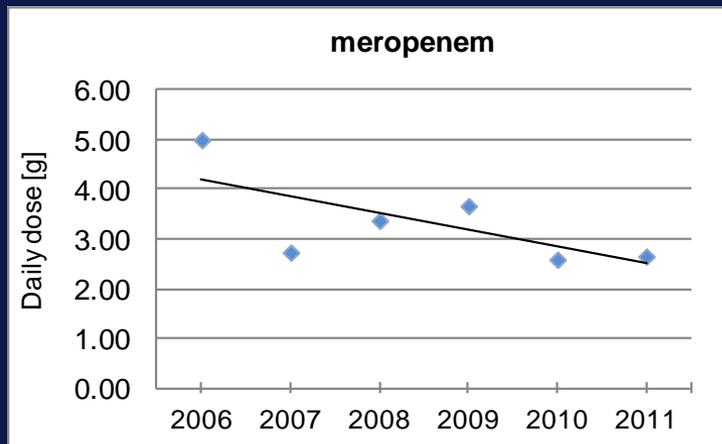
UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES AU CB

Conclusions

Anti-infectieux dont la posologie ↑ mais la prescription ↓



Anti-infectieux dont la posologie ↓ mais la prescription ↑



TDM DES ANTI-INFECTIEUX & BRULES

Plan de la Présentation

1. Importance du sepsis chez les patients brûlés
2. Pharmacocinétique des Médicaments
 - Caractéristiques particulières des brûlés
 - Concepts de base de pharmacocinétique
3. Pharmacodynamie des Antibiotiques
 - Pic ou résiduel ?
 - Utilisation du TDM au SMIA
4. Utilisation des antibiotiques au Centre des Brûlés
 - Prescription et Posologie 2001 - 2011
5. Impact du TDM sur la prescription des carbapenems
6. Perspectives : Etude prospective
 - Rationnel de l'étude / Design de l'étude
7. Conclusions

IMPACT DU TDM SUR LES CARBAPENEMS

Disponibilité du TDM au CHUV

- Fréquence

- ❖ < 2007: 2 jours de délai

- ❖ Juin 2007: 1 jour / sem (HPLC)

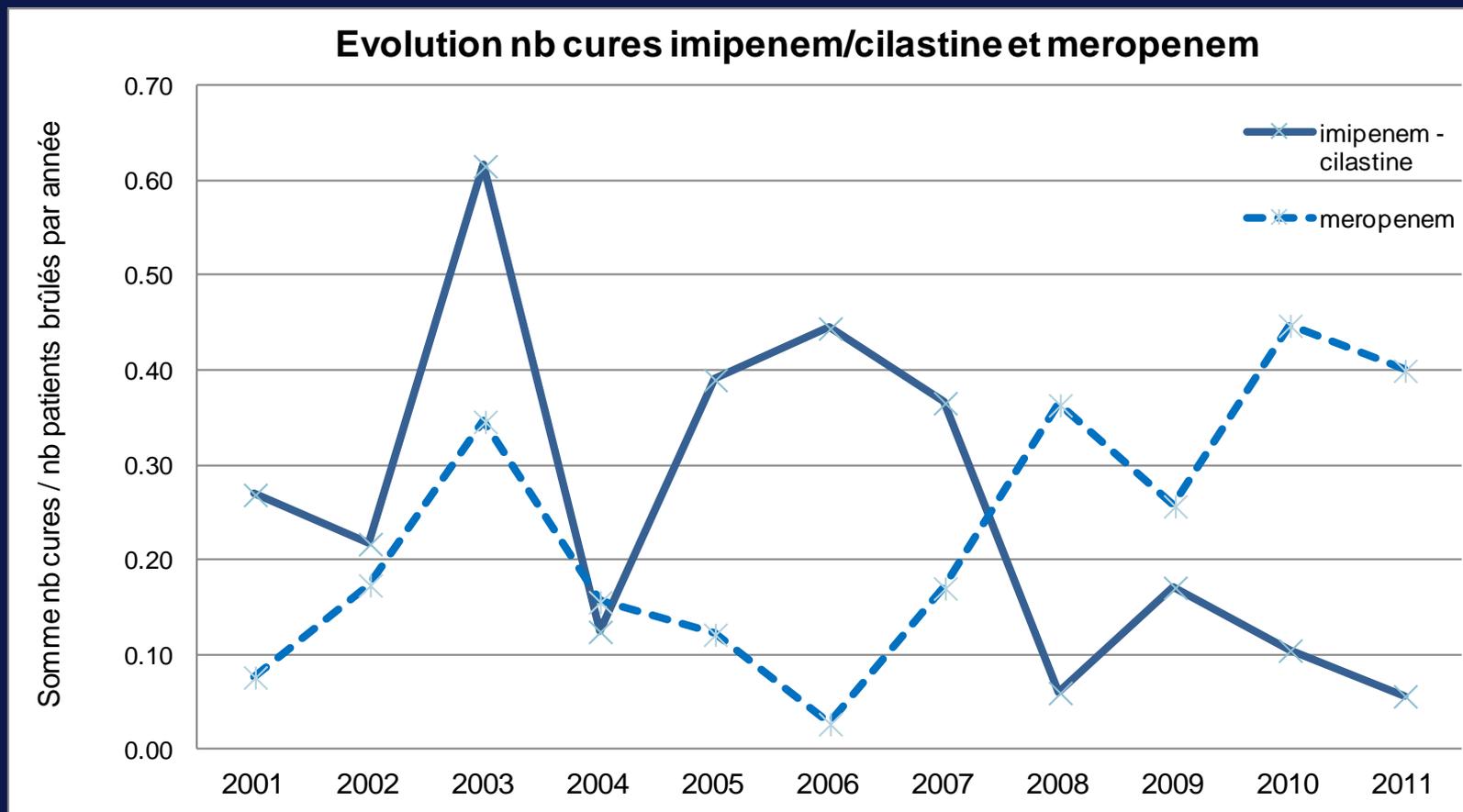
- ❖ 2010: 4 jours / sem (HPLC – MS)

} TDM en tps réel

- → Question : Impact sur la prescription ?

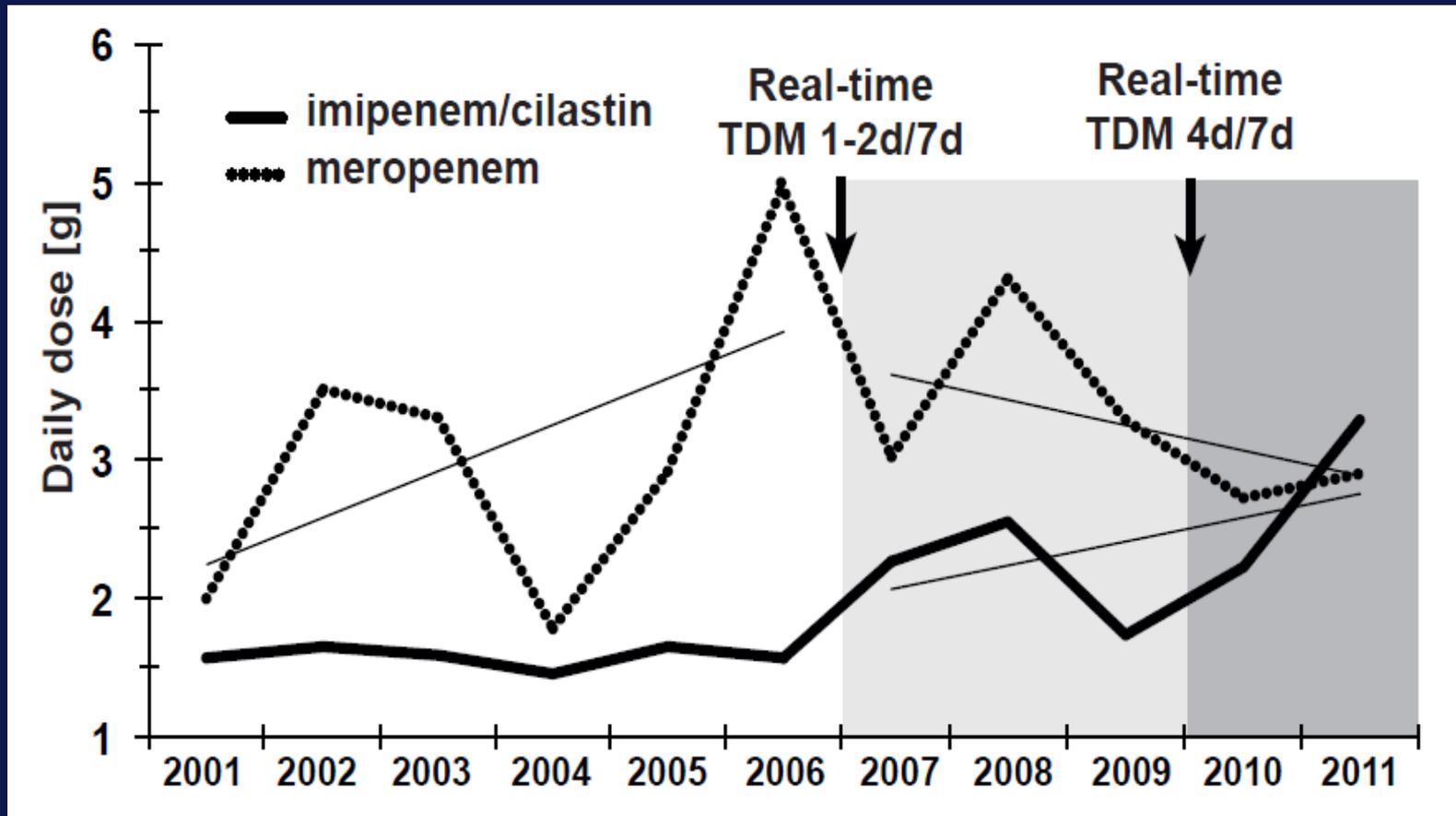
IMPACT DU TDM SUR LES CARBAPENEMS

Modifications de la prescription



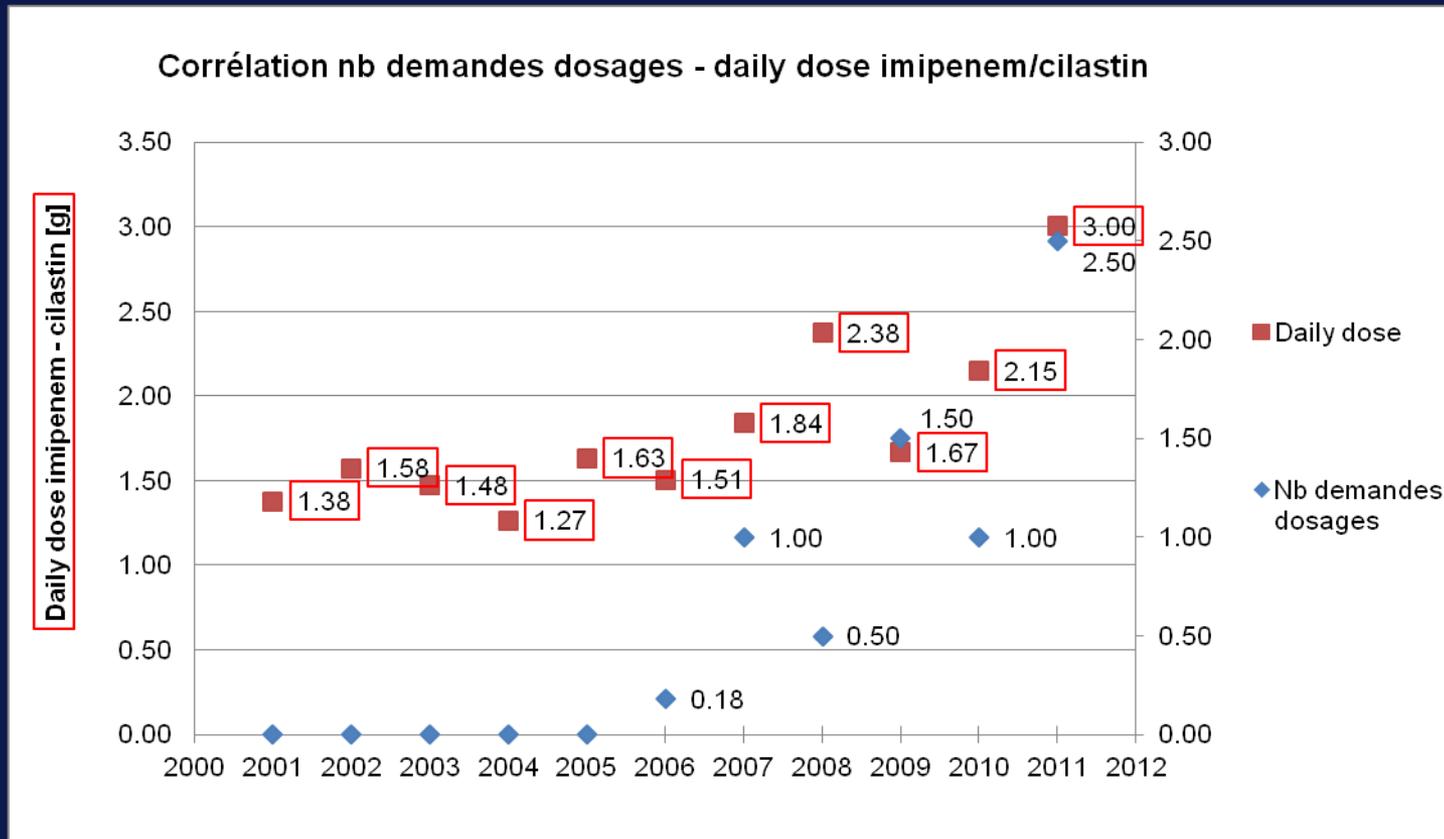
IMPACT DU TDM SUR LES CARBAPENEMS

Modifications de la posologie



IMPACT DU TDM SUR LES CARBAPENEMS

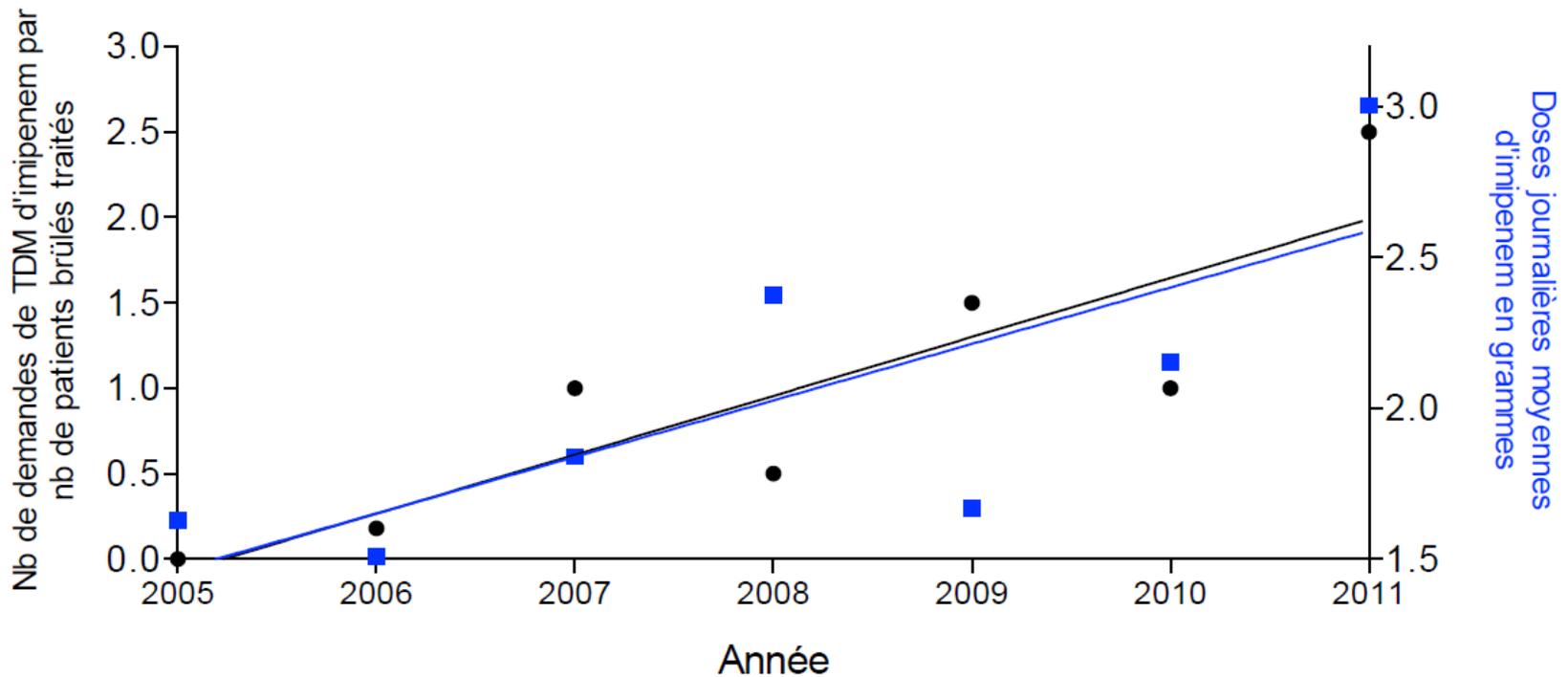
Modifications de la posologie de l'imipenem/cilastin



IMPACT DU TDM SUR LES CARBAPENEMS

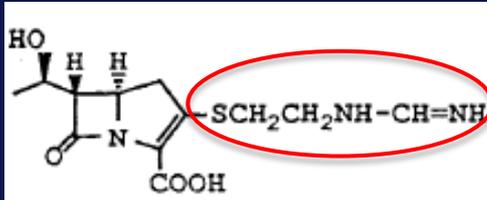
Modifications de la posologie de l'imipenem/cilastin

Lien entre nb de TDM et doses journalières moyennes d'imipenem au CB

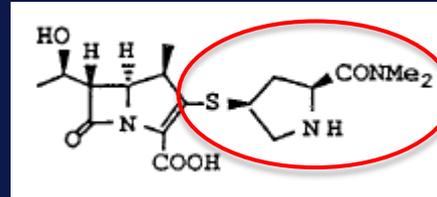


IMPACT DU TDM SUR LES CARBAPENEMS

Autres causes ?



Imipenem



Meropenem

[Pharmacotherapy](#), 2011 Apr;31(4):408-23.

Epileptogenic potential of carbapenem agents: mechanism of action, seizure rates, and clinical considerations.

[Miller AD](#), [Ball AM](#), [Bookstaver PB](#), [Dornblaser EK](#), [Bennett CL](#).

Department of Clinical Pharmacy and Outcomes Sciences, South Carolina College of Pharmacy, University of South Carolina, Columbia, South Carolina 29208, USA. millerad@sccp.sc.edu

Abstract

Antimicrobials are the most frequently implicated class of drugs in drug-induced seizure, with β -lactams being the class of antimicrobials most often implicated. The seizure-inducing potential of the carbapenem subclass may be directly related to their β -lactam ring structure. Data on individual carbapenems and seizure rates are limited. We conducted a literature search (PubMed, Embase, and Scopus, up to May 2010) database related to their binding to GABA receptors and seizure rates. However, as their use is increasing, especially in patient activity. Although some studies have shown that benzodiazepines, for example, should be vigilant re-

[Burns](#), 2005 Nov;31(7):866-9. Epub 2005 Jul 21.

Effect of systematic empiric treatment with imipenem on the bacterial ecology in a burns unit.

[Le Floch R](#), [Arnould JF](#), [Pilorget A](#).

Anaesthesiology and Reanimations, Pr M. PINAUD, CHU Nantes, Bd Jean Monnet, 44093 Nantes Cedex 01, France. ronan.lefloch@chu-nantes.fr

Abstract

This study took place over 18 months and was divided into three 6 month periods. During the first and third periods, the bacterial ecology of the unit was reviewed, including the observation of bacteria which were isolated and led us to prescribe general antimicrobial therapy, and record the subsequent antibiograms that became available. During the second 6 month period, any patient developing an infection due (or possibly due) to a "Gram negative" strain received imipenem (as beta lactam antimicrobial agent), usually combined with tobramycin. The comparison between bacteria and antibiograms isolated during the first and the third periods did not show any increase in multiple resistant bacteria or imipenem resistant strains, including methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). During the third period, in comparison with the first, the number of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* strains was lower; however, the number of *Enterobacter* and *Klebsiella* had increased. There was an increase of overall resistance to ticarcillin, but there was no increase in resistance to the other antimicrobials concerned in the study. Therefore, we concluded that wide use of imipenem did not impair the bacterial ecology of the unit, if used with precautions such as high dose regimen, de-escalation, and both pharmacokinetics and ecology monitoring.

PMID: 21449829 [PubMed]

TDM DES ANTI-INFECTIEUX & BRULES

Plan de la Présentation

1. Importance du sepsis chez les patients brûlés
2. Pharmacocinétique des Médicaments
 - Caractéristiques particulières des brûlés
 - Concepts de base de pharmacocinétique
3. Pharmacodynamie des Antibiotiques
 - Pic ou résiduel ?
 - Utilisation du TDM au SMIA
4. Utilisation des antibiotiques au Centre des Brûlés
 - Prescription et Posologie 2001 - 2011
5. Impact du TDM sur la prescription des carbapenems
6. **Perspectives : Etude prospective**
 - Rationnel de l'étude / Design de l'étude
7. Conclusions

PERSPECTIVES

Démarrage d'une Etude prospective

- ❖ Quel impact du TDM systématisé chez les patients brûlés ?
Peu de littérature, pas de recommandations au CB
- ❖ Hypothèse:
Patients brûlés traités par des doses d'anti-infectieux souvent inadaptées
- ❖ Buts:
 - Analyse prospective de l'impact de l'utilisation systématique du TDM sur la prescription des anti-infectieux
 - Améliorer la pharmacothérapie chez cette population
 - Rédaction et mise en place de recommandations posologiques pour les anti-infectieux

TDM DES ANTI-INFECTIEUX & BRULES

Plan de la Présentation

1. Importance du sepsis chez les patients brûlés
2. Pharmacocinétique des Médicaments
 - Caractéristiques particulières des brûlés
 - Concepts de base de pharmacocinétique
3. Pharmacodynamie des Antibiotiques
 - Pic ou résiduel ?
 - Utilisation du TDM au SMIA
4. Utilisation des antibiotiques au Centre des Brûlés
 - Prescription et Posologie 2001 - 2011
5. Impact du TDM sur la prescription des carbapenems
6. Perspectives : Etude prospective
 - Rationnel de l'étude / Design de l'étude
7. **Conclusions**

CONCLUSIONS

Le TDM chez les patients brûlés

❖ Prescription des anti-infectieux évolue

- Profil de résistances
- Changement de pratiques locales
- Raisons économiques
- ...



- **Résistance aux AB ↑**
- **Paramètres PK particuliers des brûlés → TDM**
- **Transposition de la population brûlée → population générale ?**

CONCLUSIONS

Remerciements

- **Pharmacie:**
 - Dr. Pierre Voirol
 - Pr. André Pannatier
- **Centre des Brûlés:**
 - Pr. Mette Berger
 - Dr. Philippe Eggimann
- **Pharmacologie Clinique:**
 - Dr. Laurent Decosterd
- **Maladies Infectieuses:**
 - Pr. Oscar Marchetti