




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
 www.em-consulte.com



## MISE AU POINT

# Perfusion continue des bêtalactamines : intérêts, inconvénients, modalités pratiques

*Continuous infusion of betalactam antibiotics:  
 Interests, drawbacks, practical aspects*

F. Jehl\*, D. Levêque

Laboratoire d'antibiologie, service de bactériologie, hôpitaux universitaires de Strasbourg,  
 3, rue Koeberle, 67000 Strasbourg, France

Disponible sur Internet le 15 avril 2009

### MOTS CLÉS

Bêtalactamines ;  
 Pharmacodynamie ;  
 Perfusion continue ;  
 Stabilité

**Résumé** Les données récentes de la pharmacodynamie des antibiotiques, quelles soient expérimentales ou cliniques, semblent confirmer la perfusion continue comme étant la voie d'administration à privilégier pour les bêtalactamines. Ces dernières sont des antibiotiques dont les modalités d'action sont clairement temps-dépendantes et à cet égard, le paramètre-clé revêtant un caractère prédictif de l'efficacité bactérioclinique est le temps pendant lequel les concentrations sériques sont supérieures à la CMI ( $T > CMI$ ) ou à un multiple de CMI entre deux administrations. Dans les infections sévères de réanimation, ce paramètre devient  $T > 8 CMI$  et la valeur cible est de 100%. L'objectif est donc :  $T > 8 CMI = 100\%$ , ce qui est équivalent à un quotient inhibiteur sérique résiduel égal à 8 ( $QI_{res} = 8$ ). En terme de suivi thérapeutique des bêtalactamines, cela revient à cibler une concentration résiduelle égale à 8 CMI. Si l'objectif est aisément atteint par des administrations fractionnées pour des bactéries vis-à-vis desquelles les bêtalactamines ont des CMI très basses (phénotypes sauvages), la très courte demi-vie de la majorité de ces antibiotiques prohibe l'administration fractionnée dès que les CMI augmentent ( $\geq 1-2$  mg/l) comme cela est de plus en plus souvent le cas, en particulier dans les unités de réanimation. Dans ce contexte, seule la perfusion continue permet d'atteindre l'objectif PK/PD prérequis à une efficacité bactérioclinique. Sur le plan clinique, les travaux récents confirment l'efficacité de la perfusion continue, au moins égale à l'administration fractionnée, voire supérieure dans certaines situations. Elle semble particulièrement utile dans les infections à *P. aeruginosa*, à bacilles Gram négatif à CMI supérieure à 2, chez le patient neutropénique ou le patient mucoviscidose. La perfusion continue semble également montrer sa supériorité dans sa capacité à prévenir l'émergence de mutants résistants, surtout si les concentrations atteintes au plateau sont supérieures à la concentration de prévention des mutants (CPM). Le suivi thérapeutique, limité à des dosages sériques au plateau, est le moyen incontournable à apprécier l'adéquation de la dose perfusée sur 24 heures. La dose de charge précédant une perfusion continue supprime la période infrathérapeutique du début de perfusion, limitant aussi le

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : francois.jehl@medecine.u-strasbg.fr (F. Jehl).

risque de résistance. Le problème majeur de la perfusion continue est le manque de stabilité de certaines molécules sur 24 heures aux températures ambiantes. Néanmoins, à 25 °C maximum, la majorité des bêta-lactamines (C3G, C4G, uréidopénicillines, aztréonam) semblent stables sur 24 heures. Le refroidissement des poches de perfusion apporte cependant un avantage certain. Les carbapénèmes sont totalement instables à 25 °C et ne sont pas de bons candidats à la perfusion continue dans ces conditions, sans refroidissement.

© 2009 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

Betalactams;  
Pharmacodynamics;  
PK/PD;  
Continuous infusion;  
Stability

**Summary** The recent experimental and clinical data on betalactams pharmacodynamics confirm that the continuous infusion is the best way of administration of these antibiotics. They show a time-dependant bactericidal activity and thus, the key-parameter predictive of their activity is the percent of time that serum concentrations are above the MIC ( $T > MIC$ ) or a multiple of MIC between two administrations. In severe infections, this parameter is expanded to  $T > 8 MIC = 100\%$ . This is equivalent to obtain a residual inhibitory quotient of 8 ( $IQ_{res} = 8$ ). In terms of therapeutic drug monitoring, this is equivalent to target a residual concentration equal to 8 MIC. When this target is easily obtained by intermittent administration against wild phenotype bacteria with low antibiotic MIC, the very short half-life of most betalactams prohibits the fractionated administration as soon as MIC grow up to 1 to 2 mg/l, what occurs more and more frequently, particularly in intensive care units. In this context, the continuous infusion is the only way of administration able to reach the PK/PD prerequisite. The recent clinical work confirms the efficacy of the continuous infusion, which is atleast equivalent to the fractionated administration, even superior in certain situations. It seems to be really justified in *P. aeruginosa* infections, Gram negative infection when MIC are greater than 1 to 2 mg/l, in neutropenic patients or cystic fibrosis patients. Continuous infusion also seems to be more adequate in terms of preventing the emergence of resistant mutants, particularly if steady state concentrations are above the MPC. Therapeutic drug monitoring is essential by measuring steady state concentrations to prove the adequacy of the 24h-administered dose. A loading dose before the continuous administration prevents from the infratherapeutic period from the start of infusion, limiting also the risk of resistance emergence. The main problem of continuous infusion is the lack of stability of a number of betalactams during 24h at ambient temperature. Nevertheless, at 25 °C maximum, most of betalactams antibiotics (third generation cephalosporins, aztreonam, ureidopenicillins) seem to be stable for 24h, but cooling the perfusion bags is the best way to prevent drugs from degradations. Carbapenems are totally unstable at 25 °C and therefore are not good candidates for the continuous infusion without cooling.

© 2009 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

L'intérêt de la perfusion continue pour l'administration des bêta-lactamines découle d'une meilleure connaissance de la pharmacodynamie générale des antibiotiques depuis une quinzaine d'années. La pharmacodynamie appliquée aux antibiotiques est une approche relativement récente de l'évaluation de leur activité aussi bien in vitro qu'in vivo. Elle a pour logique de considérer que l'activité potentielle d'un antibiotique n'est pas uniquement dépendante de son activité intrinsèque in vitro sur des bactéries isolées. En effet, aussi actif soit-il in vitro, un antibiotique qui n'atteint pas le site infectieux en raison d'une pharmacocinétique inadaptée n'aura pas ou peu d'effet thérapeutique in vivo. De plus, la pharmacocinétique ne peut être le seul élément d'appréciation, puisqu'un antibiotique doué d'une excellente diffusion tissulaire ne sera pas efficace pour autant s'il est doté d'une activité antibactérienne insuffisante. L'intérêt de la pharmacodynamie est donc de prendre en considération de façon concomitante les propriétés pharmacocinétiques et les propriétés

antibactériennes d'un antibiotique. Les Anglo-saxons parlent de pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD). Il s'agit en fait de la variation de l'effet bactéricide des antibiotiques au site infectieux en fonction du temps et en fonction de la concentration de l'antibiotique. Cette approche a pour origine la constatation faite depuis un certain temps que les modalités de bactéricidie dynamiques des antibiotiques ne soient pas les mêmes pour tous les antibiotiques. L'augmentation des concentrations d'un aminoside sur une souche d'*Escherichia coli* se traduit par une augmentation de la vitesse de bactéricidie et de la profondeur de bactéricidie, proportionnellement à la concentration d'antibiotique. On parle alors de bactéricidie concentration-dépendante. Elle a induit des ajustements importants sur les modalités d'utilisation des aminosides. À l'inverse, l'augmentation des concentrations d'une bêta-lactamine, la ceftazidime, n'améliore la profondeur de bactéricidie qu'à concurrence d'une concentration égale à environ une fois la CMI. Au-delà de cette valeur, l'amélioration de la profondeur de bactéricidie n'est proportionnelle qu'au temps écoulé au contact

de l'antibiotique à une valeur au moins égale une fois la CMI. Ce comportement a été qualifié de temps-dépendant et a également donné lieu à certains ajustements dans l'utilisation des familles d'antibiotiques, dont les bêta-lactamines et les glycopeptides répondant à ces modalités d'activité. Ces données ont permis, à travers de nombreuses études soit expérimentales, aussi bien in vitro qu'in vivo à l'aide de modèles animaux, soit cliniques, d'élaborer un certain nombre de paramètres dit « pharmacodynamiques », prédictifs de l'efficacité bactériocliniques des antibiotiques et/ou de leur capacité à prévenir l'émergence de résistance, à la condition qu'ils atteignent certaines valeurs seuils dont il sera question plus loin [1–6].

Ces paramètres « empruntent » à la bactériologie essentiellement la CMI et la concentration de prévention des mutations (CPM, voir définition plus loin) et à la pharmacocinétique des éléments aussi simples conceptuellement que les concentrations d'antibiotiques, sériques ou tissulaires ou les aires sous les courbes de ces concentrations en fonction du temps. Il est remarquable que, d'une part, seule la CMI intervienne pour l'élaboration de ces paramètres, alors que certains seront utiles dans les infections sévères nécessitant une activité bactéricide des antibiotiques utilisés et, d'autre part, très souvent seules les concentrations sériques permettent d'élaborer ces paramètres prédictifs de l'activité au niveau d'infections qui sont dans la grande majorité des cas tissulaires.

## Les principaux paramètres [1]

### Le $T > CMI$ : temps pendant lequel les concentrations sériques sont au-dessus de la CMI

Il convient de préférence d'utiliser la CMI de l'antibiotique vis-à-vis de la bactérie qui est supposée responsable de l'infection que l'on traite. Ce paramètre est évalué dans l'intervalle entre deux administrations de l'antibiotique et l'usage a consacré une expression en pourcentage de l'intervalle entre deux administrations, de sorte à pouvoir comparer des valeurs de  $T > CMI$  pour des antibiotiques ayant des rythmes d'administration différents.

Ce paramètre, propre aux antibiotiques temps-dépendants (bêta-lactamines, glycopeptides), est à l'origine de l'engouement pour la perfusion continue.

### L'ASIC (AUC des anglo-saxons) : rapport de l'aire sous la courbe de 24 heures des concentrations sériques sur la CMI

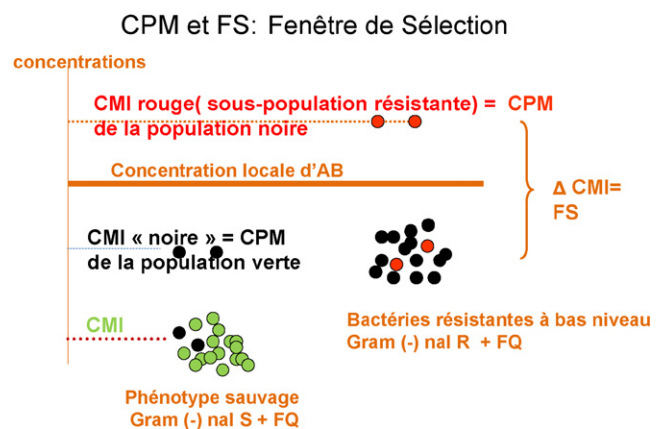
Il s'agit du rapport de l'aire sous la courbe des concentrations supérieures à la CMI, calculée sur 24 heures, divisée par la CMI. Si l'aire sous courbe est calculée sur une période de 12 heures parce que l'antibiotique est administré toutes les 12 heures, il convient alors de la multiplier par deux, par trois si elle a été calculée sur huit heures. L'idéal est de disposer de la CMI de l'antibiotique vis-à-vis de la bactérie supposée responsable de l'infection. Ce paramètre, qui tend à devenir le paramètre universel de l'évaluation des potentialités d'un antibiotique, est utilisé pour les antibiotiques temps – et concentrations – dépendants.

## Les QI : quotients inhibiteurs. Il s'agit de rapports concentrations–CMI

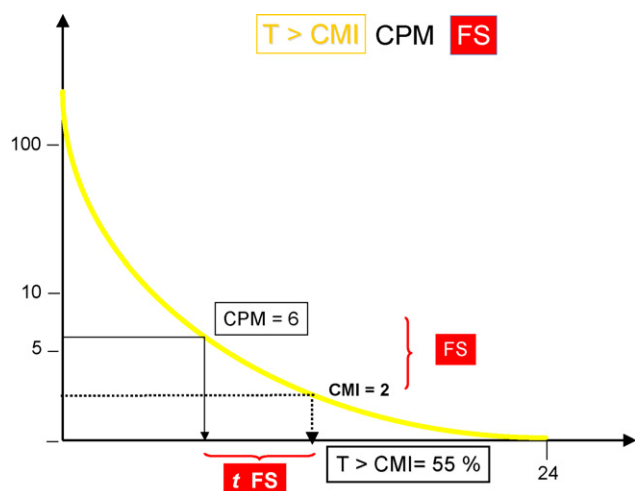
Différentes concentrations peuvent être utilisées : concentrations sériques ou tissulaires, concentrations mesurées au moment du pic (sérique ou tissulaire) ou de la résiduelle (sérique ou tissulaire). Le QI peut être utile pour les antibiotiques concentrations-dépendants (QI<sub>max</sub> ser et aminosides, par exemple) mais il est prépondérant en termes d'efficacité bactérioclinique pour les bêta-lactamines sous sa forme de QI résiduelle (QI<sub>res</sub>) et est à l'origine de la perfusion continue de cette famille d'antibiotique.

## La concentration préventive de l'apparition des mutations

Dans toute la population bactérienne, pour peu qu'elle soit suffisamment abondante, il existe spontanément des mutants résistants à un antibiotique donné, en quantité plus ou moins importante selon la taille de cette population bactérienne (Fig. 1). Cette population minoritaire spontanément résistante possède sa propre CMI, qui n'est pas mesurable par les techniques usuelles puisque celles-ci ne permettent que la mesure de la population principale. Cette sous-population résistante peut être sélectionnée si les bactéries sont mises en présence d'une concentration d'antibiotique supérieure à la CMI de la population principale sensible et inférieure à la CMI de la population minoritaire, résistante, qui aura ainsi le loisir de se développer « sans obstacle ». Seule une concentration d'antibiotique supérieure ou au moins égale à la CMI de la sous-population résistante évitera la sélection de ces mutants résistants. C'est la concentration de prévention de l'émergence des mutants [7–9]. Elle est donc généralement équivalente à



**Figure 1** Concentration de prévention des mutants résistants (CPM). La population bactérienne « verte », avec sa propre CMI « verte », possède des mutants résistants préexistants « noirs », avec leur propre CMI « noire » plus élevées. Si la population de départ, comme dans le cas présent est très sensible, la CPM (CMI des noirs) reste relativement basse. Si le niveau de « départ » se situe plus haut, comme c'est le cas de la population principale noire dans cet exemple, les mutants préexistants auront donc des CMI rouges situées à un niveau plus élevées : c'est la CPM de la population « noire ». FS : fenêtre de sélection.



**Figure 2** La fenêtre de sélection (FS). Celle-ci est représentée par l'ensemble des concentrations comprises entre la CMI et la CPM. Il lui correspond une durée (représentée en abscisse) appelée le temps dans la fenêtre de sélection (tFS).

la CMI de la sous-population résistante (Fig. 1). Selon les familles d'antibiotiques et, parfois, au sein d'une famille donnée, selon l'antibiotique lui-même et bien entendu en fonction de l'espèce bactérienne considérée, la CPM n'est pas toujours déductible de la CMI. Comme pour la CMI, elle est fonction d'un « couple antibiotique–bactérie ».

### Paramètres dérivés de la CPM

La CPM d'un couple antibiotique–bactérie peut servir à définir une fenêtre de sélection (FS), qui est représentée par l'ensemble des concentrations comprises entre la CMI et la CPM (Fig. 1 et 2). Lorsqu'une population bactérienne est en présence d'une concentration d'antibiotique dont la valeur est comprise dans cette fenêtre, le risque de sélection de mutants résistants est important.

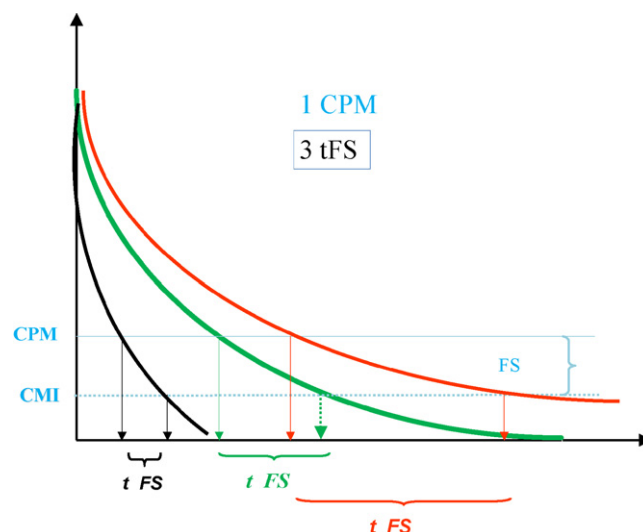
On décrit également le  $T > CPM$ , temps pendant lequel les concentrations sériques sont supérieures à la CPM, le rapport pic sérique/CPM, le rapport aire sous courbe des concentrations de 24 heures sur la CPM (ASC24 heures par CPM).

Le temps dans la fenêtre de sélection (tFS) est le temps pendant lequel les concentrations sériques sont dans les valeurs de la fenêtre de sélection FS. Plus le temps passé par les concentrations sériques dans la fenêtre de sélection est long, plus le risque de sélection de mutants résistants est élevé (Fig. 2 et 3).

## Pharmacodynamie des bêta-lactamines

### Les objectifs à atteindre

Les bêta-lactamines sont des antibiotiques temps-dépendants. Le paramètre prédictif de l'efficacité bactérioclinique est donc le  $T > CMI$ . Selon le couple antibiotique–bactérie, il doit atteindre des valeurs comprises entre 40 et 70% pour garantir des conditions optima de guérison bactérioclinique (Tableau 1). Il n'est



**Figure 3** Pour une fenêtre de sélection (FS) identique (c'est-à-dire CMI et CPM identiques), plus la demi-vie est courte, moins le temps passé par les concentrations sériques dans la fenêtre de sélection est long.

cependant pertinent que dans les infections modérées à peu sévères et semble peu utile dans un contexte de réanimation où les infections sont plus sévères, sur des terrains souvent débilisés. Dans les faits, l'objectif à atteindre est une concentration supérieure à plusieurs fois la CMI, de quatre à huit fois, selon les auteurs, et ce, pendant un temps égal à 100% de l'intervalle entre deux administrations. Donc l'objectif passe de  $T > CMI = 70\%$  à  $T > 8 CMI = 100\%$ . Cela signifie qu'à 100% de l'intervalle (c'est-à-dire au moment de la valeur résiduelle), la concentration doit être égale à 8 CMI. Traduit en termes de QI, cela est équivalent à un QI résiduel égal à 8.

Cela représente un objectif incontournable pour les bêta-lactamines dans les infections sévères:  $QI_{res} > 8$  [1,4,5,10,11].

### Comment atteindre ces objectifs ?

#### La voie intraveineuse directe

À l'exception de la ceftriaxone, la plupart de bêta-lactamines ont une demi-vie courte, de l'ordre d'une à deux heures. Le Tableau 2 donne les valeurs des concentrations résiduelles obtenues aux posologies usuelles des céphalosporines de troisième génération (C3G). À la posologie de  $3 \times 1 \text{ g}$  ou  $2 \times 2 \text{ g}$  (céfotaxime, ceftazidime, céfépime, aztréonam...), les concentrations résiduelles obtenues n'autorisent pas une CMI supérieure à 0,1 mg/l si on veut

**Tableau 1** Valeurs requises pour  $T > CMI$ .

Couple antibiotique–bactéries	$T > CMI$ pour une activité bactéricide
C3G/entérobactéries	70
C3G/ <i>Staphylococcus aureus</i>	40
C3G/pneumocoques	40
Amoxicilline/pneumocoques	50

**Tableau 2** Comparaison des valeurs résiduelles des principales C3G a demi-vie courte et des valeurs cibles à obtenir selon la CMI.

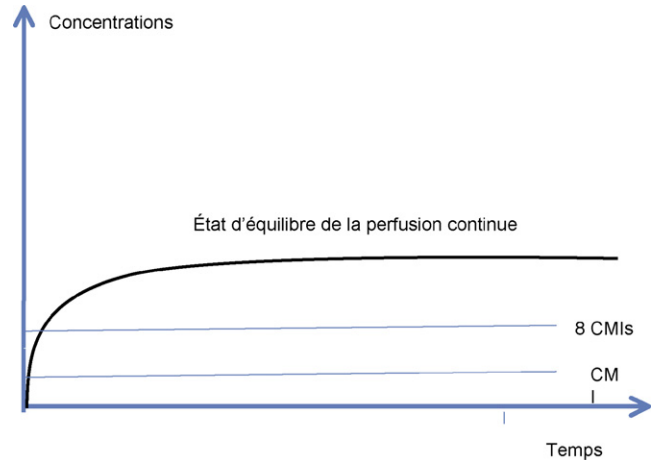
CMI	Concentrations cibles ( $8 \times \text{CMI}$ )	Concentrations résiduelles des C3G aux posologies usuelles	
		$3 \times 1 \text{ g}$	$3 \times 2 \text{ g}$
0,01	0,08		
0,1	0,8		
0,5	4	0,2–2,0	0,5–5
1	8		
4	32		

atteindre l'objectif d'un QI au moins égal à 8. Une augmentation de la posologie à  $3 \times 2 \text{ g}$  ne permet que de « couvrir », parfois avec des risques de sous-dosages, des CMI jusqu'à  $0,5 \text{ mg/l}$ . Au-delà de CMI de  $0,5 \text{ mg/l}$ , l'administration en deux ou trois fois devient illusoire. Les objectifs PK/PD à atteindre ( $8 \text{ CMI}$ ) sont trop élevés.

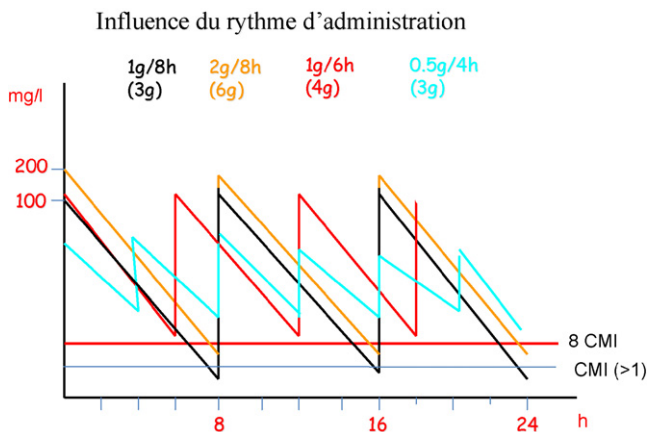
La Fig. 4 illustre le résultat d'un fractionnement plus important de la dose totale journalière et il apparaît clairement que la perfusion continue d'une dose adaptée à l'objectif  $8 \text{ CMI}$  est le seul moyen d'avoir des concentrations en résiduelles suffisamment élevées, puisqu'elles gardent théoriquement la même valeur pendant toute la durée de la perfusion (Fig. 5 et 6) [2,6,8,10,12].

**La perfusion continue**

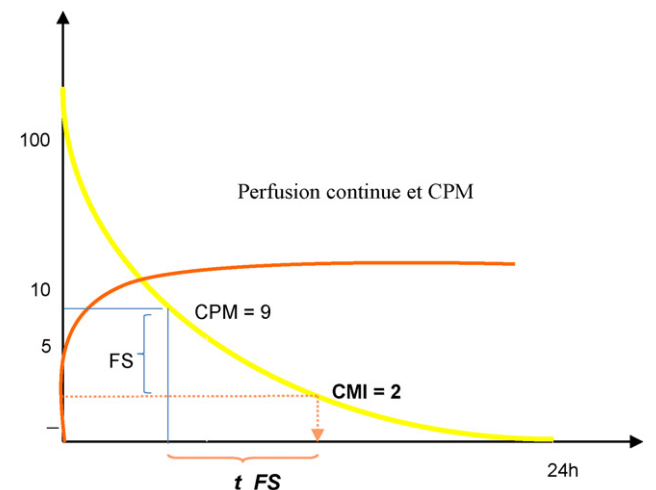
La valeur de plateau à atteindre est de  $8 \text{ CMI}$ . Lorsque celle-ci est fournie par le laboratoire de bactériologie, la cible



**Figure 5** A priori, la perfusion continue est la voie d'administration des bêta-lactamine leur permettant d'être en adéquation avec les prérequis PK/PD. Il faut pour cela que la quantité perfusée autorise des concentrations au-delà de l'objectif de  $8 \text{ CMI}$ .



**Figure 4** Influence du fractionnement de la dose totale journalière. À  $3 \times 1 \text{ g}$  par 24 heures, les résiduelles tombent sous la cible PK/PD. Le doublement de la posologie ne résout pas le problème puisqu'il ne résulte qu'en un pic deux fois supérieure; la demi restant la même, la chute des concentrations est toujours trop rapide. Une réadministration plus précoce de l'antibiotique est nécessaire. Un gramme administré toute les six heures et mieux,  $0,5 \text{ g}$  toutes les quatre heures permettent des résiduelles en adéquation avec le prérequis PK/PD. Plus on fractionne la dose totale journalière plus on augmente les chances d'atteindre ces prérequis. À noter que cela peut autoriser dans certains cas une baisse de la posologie totale journalière.



**Figure 6** Le plateau idéal à atteindre lors de l'utilisation de la perfusion continue est une concentration répondant à la fois au critère efficacité bactérioclinique ( $C = 8 \times \text{CMI}$ ) et au critère de prévention de l'émergence de résistance ( $C > \text{CPM}$ ).

**Tableau 3** Valeurs critiques des principales bêta-lactamines (d'après les recommandations du Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie, 2008).

Antibiotiques	Bactéries	Concentration critique inférieure	Concentration critique supérieure
Cefotaxime	Entérobactéries	1	2
Ceftriaxone			
Ceftazidime	Entérobactéries	1	8
Céfépime			
Cefpirome			
Ceftazidime	<i>P. aeruginosa</i>	8	8
Céfépime			
Cefpirome			
Pipéracilline/tazobactam	Entérobactéries	8	64
Pipéracilline/tazobactam	<i>P. aeruginosa</i>	16	64
Imipénème	Entérobactéries	2	8
Méropénème			
Imipénème	<i>P. aeruginosa</i>	4	8
Méropénème	<i>P. aeruginosa</i>	2	8
Ertapénème	Entérobactéries	0,5	1
Aztréonam	Entérobactéries	1	8
Aztréonam	<i>P. aeruginosa</i>	1	16

est aisée à calculer. Lorsque seul un antibiogramme de type sensible, intermédiaire, résistant (S, I, R) est disponible, il est opportun de considérer que la CMI est égale à la concentration critique inférieure de l'antibiotique (concentration la plus élevée autorisant encore à classer la bactérie dans la catégorie «sensible»). Jusqu'en 2007, la concentration critique inférieure des C3G usuelles était de 4 mg/l, débouchant sur un objectif de 32 mg/l en valeur résiduelle d'une administration discontinue ou en plateau pour la perfusion continue. Ces valeurs ont été récemment révisées (Tableau 3). Les disparités qui caractérisent ces nouvelles valeurs complexifient les données et témoignent de l'intérêt à disposer des CMI ponctuelles des bactéries isolées dans les situations critiques, aux fins d'une interprétation bactérioclinique documentée et de possibilités d'adaptation posologiques. Disposant de la CMI, la question simple qui se pose est : peut-on atteindre huit fois cette CMI même si elle se situe dans la catégorie intermédiaire? Par exemple, pour cefpirome et entérobactéries, CMI égale à 2 égale

à l'intermédiaire, faut-il se priver du cefpirome sachant qu'un plateau de 20 mg/l est possible en perfusion? Inversement, il faudrait viser  $8 \times 16 = 128$  mg/l de pipéracilline (+ tazobactam) en résiduelle ou au plateau pour un *Pseudomonas aeruginosa* sensible à 16 mg/l! Les posologies usuelles en administration discontinue de C3G et de l'aztréonam ne permettent pas d'obtenir de telles résiduelles, encore moins celles des carbapénèmes dont les valeurs résiduelles sont très basses. Pour la ceftazidime, par exemple, des résiduelles à huit heures de 4,6 mg/l pour une posologie de  $3 \times 2$  g par 24 heures ont été rapportées, alors qu'une perfusion continue de 4 g chez les mêmes patients aboutit à un plateau de 21 mg/l (ce qui est suffisant pour une CMI de près de 3 mg/l). Des résultats similaires ont été publiés pour le céfépime, avec des résiduelles à 12 heures de 3,3 mg/l ( $2 \times 2$  g par 24 heures), quand la perfusion continue sur 24 heures de 4 g aboutit à un plateau de 28 mg/l (Tableau 4), ainsi que pour de nombreuses autres bêta-lactamines [5,8,13–22].

**Tableau 4** Intérêt, en termes de concentrations, de la perfusion continue et variabilité des valeurs des concentrations de plateau.

	Doses perfusées sur 24 h (g) (sauf 1)	Concentrations à l'équilibre (sauf 2)	Écarts	Références
	6	28,4	20–30	[13]
	3	29,7	10–62	[5]
	4	21	6–36	
Ceftazidime	$3 \times 2$ g <sub>(1)</sub>	$C_{\min} = 4,6$ <sub>(2)</sub>		
	3		11–30	
	4 g		20–35	[14] Revue de la littérature
	6 g		28–44	
Céfépime	4	28	18–39	Bardin et al., communication orale RICAI 1998
	$2 \times 2$ g <sub>(1)</sub>	$C_{\min} = 3,3$ <sub>(2)</sub>		

### Quelle dose perfuser en 24 heures ?

La variabilité pharmacocinétique, aux origines multiples, chez les patients de réanimation fait qu'il est quasiment impossible de prévoir d'emblée quelle sera la dose à perfuser pour atteindre un objectif fixé. Pour la ceftazidime, par exemple, on connaît une variabilité de 10 à 20% chez le volontaire sain, de 30 à 40% chez les malades de chirurgie et jusqu'à 50 à 70% chez les patients de soins intensifs [23]. Les valeurs présentées dans le [Tableau 4](#) soulignent cette variabilité importante : des plateaux de l'ordre de 30 mg/l de ceftazidime sont obtenus avec des posologies allant du simple au double (3 g versus 6 g.), avec des écarts cependant beaucoup plus importants à 3 g par 24 heures. Cette variabilité a également été rapportée par Carlet ([Tableau 4](#)), pour des posologies de 3, 4 et 6 g perfusées en 24 heures. La conséquence directe et incontournable de cette constatation est qu'il faut impérativement doser les valeurs obtenues, bien entendu en résiduel (contrainte) lors d'administrations discontinues et viser un  $QI_{res}$  de 8, mais aussi lors de l'utilisation de la perfusion continue. Cette voie d'administration ne dispense en aucun cas du suivi thérapeutique ; elle le simplifie cependant, la mesure au plateau pouvant se faire à n'importe quel moment de la perfusion continue.

### Bêta-lactamine et prévention de l'émergence de résistance

#### Les paramètres impliqués

Le rapport ASC24 heures par CMI est lié à la prévention de l'émergence de résistance. Plus il est élevé, moins l'apparition de résistance est susceptible de se faire. Un minimum de 250 semble nécessaire [8,9,11]. Par ailleurs, il est important que les concentrations sériques restent le moins longtemps possible dans la FS, c'est-à-dire dans une fourchette de concentration comprise entre la CMI et la CPM.

#### Demi-vie courte et administration fractionnée

Pour une FS donnée (c'est-à-dire une différence CMI – CPM donnée), identique entre plusieurs molécules d'une famille plus la demi-vie est courte et plus le tFS diminue et donc le risque de sélection de mutants résistants diminue ([Fig. 2 et 3](#)). En effet, la sélection de mutants résistants augmente avec le temps passé dans la FS [9,11]. A priori, une demi-vie courte, dans le cadre d'une administration fractionnée, est donc un élément intéressant. Il est cependant clair que cela va à l'encontre de l'aspect efficacité qui réclame des résiduelles élevées.

La valeur prise par la CPM va déterminer la FS en fonction de la CMI. Ainsi, dans une famille d'antibiotique comme les bêta-lactamines, il peut être pertinent d'envisager des molécules ayant une FS plus étroite en raison des CMI plus basses, des mutants résistants préexistants. Le céfpirome ou le céfépime entrent dans cette catégorie.

#### Concentration de prévention des mutations et perfusion continue

Le plateau idéal à atteindre lors de l'utilisation de la perfusion continue est une concentration répondant à la fois au critère d'efficacité bactérioclinique ( $C = 8 \times CMI$ ) et au critère de prévention de l'émergence de résistance ( $C > CPM$ ).

Dans la bactériologie de routine et dans les situations à risques nécessitant un dialogue bactérioclinique, il peut être très utile de mesurer la CMI (automates en microdilution, dilutions en milieu liquide, Epsilon-tests). Il est en revanche impossible pour l'instant de déterminer la CPM en routine de façon aisée et rapide. Il s'avère cependant que, d'une façon générale, la CPM est de l'ordre de cinq à dix fois la CMI. Mais peu d'études donnent des valeurs pour la CPM pour les bêta-lactamines et les confirmations sont encore attendues en la matière. Ainsi, il semblerait que la CPM des carbapénèmes soit directement reliée à l'inoculum plus celui-ci étant dense, plus la CPM étant élevée [11,24].

### Perfusion continue en routine

Dans l'utilisation au quotidien de la perfusion continue, deux points sont critiques :

- quelle dose utiliser d'emblée ?
- faut-il faire une dose de charge d'emblée avant la perfusion ?

Concernant la dose à perfuser, elle est peu prévisible. Le [Tableau 4](#) confirme qu'une concentration cible donnée peut résulter de doses allant du simple au double. La variabilité est très grande. Les doses proposées dans la littérature oscillent entre 2 et 6 g par 24 heures, parfois plus. Le point essentiel est de doser le plateau obtenu trois à quatre heures suivant le début de la première perfusion et d'adapter en fonction du résultat et de l'objectif fixé (cad : 8 CMI si elle est mesurée, huit fois la concentration critiques inférieures si le résultat est uniquement « S »). Notre expérience prouve que, dans la très grande majorité des cas, la première dose, vraisemblablement pour des raisons tout à fait compréhensibles de crainte de la toxicité, est trop faible ; la seconde dose est très souvent revue à la hausse. En conséquence, il peut paraître raisonnable de privilégier d'emblée une forte dose susceptible d'être plus efficace, quitte à la diminuer le cas échéant (situation rare). Le risque encouru semble mineur en regard du risque de sous-dosage pour des posologies trop faibles. Le point crucial reste le contrôle du taux sérique obtenu qui devient le déterminant majeur de l'adaptation posologique.

Dans cette logique, il paraît donc inacceptable d'avoir une période de « latence » en début de perfusion nécessaire à l'antibiotique pour atteindre le plateau. La dose de charge, qui, répétons-le ne fait pas consensus et n'a pas encore prouvé son utilité de façon indiscutable, semble donc incontournable. Toujours dans la même logique d'efficacité d'emblée, elle devrait donc être forte, par exemple pour les C3G à demi-vie courte plutôt 2 g en IVD que 1 g.

### Efficacité de la perfusion continue

L'efficacité per se de la perfusion continue a été démontrée dans de nombreuses études, pour diverses molécules, parmi lesquelles de nombreuses bêta-lactamines. À titre d'exemples, citons la pénicilline G [15,16], la flucloxacilline [17,18], la tazocilline [19], la ceftazidime, [10,14,20,21,25] le céfépime [22].

D'une façon générale, de nombreux auteurs s'accordent à dire qu'elle prend toute son importance dans le traitement

**Tableau 5** Stabilité de la pénicilline G.

	36 °C	26 °C	20 °C
Temps nécessaire à une dégradation de 90 % (heures)	5	12	13
Dégradation en poches portées par volontaires, en 24 h (%)			
Poches contrôles (28,5 °C)	Poches refroidies par glace (18 °C)		Poches refroidies par gel (14 °C)
57	18		14

**Tableau 6** Stabilité de différentes bêta-lactamines en fonction de la température.

Durée de stabilité (heures) : dégradation &lt; 10 %

	37 °C	25 °C
Aztréonam	> 24	—
Pipéracilline	21	30
PIP + tazobactam	> 24	72
Ceftazidime	8	24
Céfépime	13	20
Cefpirome	7	23
Imipénème	3	3,5
Méropénème	1,5	5

des infections à *Pseudomonas aeruginosa* [27–31], à entérobactéries ou à staphylocoques dont les sensibilités aux bêta-lactamines ne correspondent pas à des phénotypes sauvages, mais à des phénotypes de résistances acquises se traduisant par des CMI égales ou supérieures à 2 mg/l (CMI « élevées ») [12,29], quel qu'en soit le mécanisme. Ces considérations sont faites indépendamment de la concentration critique inférieure, qui varie selon la molécule et selon la bêta-lactamine et qui décide de la sensibilité ou non sensibilité d'une souche. Dans certains cas, une CMI égale à 2 classe la souche dans la catégorie intermédiaire, dans d'autres cas, elle restera sensible et une CMI de 4 mg/l, selon l'antibiotique et la souche, peut correspondre à une pleine sensibilité ou une pleine résistance (Tableau 3).

Elle semble indiquée dans les infections chez le patient neutropénique [25,29,32], le grand brûlé [29], la mucoviscidose [13,27,29] ou toute infection sévère à CMI « élevées ». Néanmoins sa supériorité sur les voies d'administrations discontinues reste rarement démontrée. Il y a toujours au moins équivalence et il semblerait même qu'il y ait généralement moins d'échecs thérapeutiques, mais les chiffres ne sont pas toujours statistiquement significatifs. Ils le deviennent néanmoins dans les études comparatives ou la dose quo-

tidienne administrée est équivalente pour les deux voies d'administration (IVD fractionnée ou perfusion). Cela signifie qu'il faut administrer plus d'antibiotique par la voie fractionnée qu'en perfusion continue pour avoir une équivalence [29]. Cela a une incidence sur le coût [5,7,33].

Prévention de l'émergence de résistance : au-delà de cet aspect lié directement à l'efficacité bactérioclinique de la perfusion continue des bêta-lactamines, il semble se dégager un consensus sur la supériorité de cette voie d'administration en termes de prévention de l'émergence de résistance [7–29]. Néanmoins, cela implique que les taux visés au plateau de la perfusion atteignent au moins des valeurs égales à la CPM.

### Inconvénients liés à la perfusion continue

La stabilité physicochimique des antibiotiques sur 24 heures dans des atmosphères parfois délétères est très souvent rapportée comme étant le problème majeur de la perfusion continue.

La température est, à l'évidence, en cause, la stabilité des différentes molécules étant très variables selon ce paramètre. Le solvant de perfusion est également à l'origine de dégradation de certaines molécules.

Le Tableau 5, à la lumière des travaux de Vella-Brica et al. [34,35], indique clairement l'influence de la température sur la stabilité de la pénicilline G. Le port de poche réfrigérée réduit considérablement la dégradation.

Peu de bêta-lactamines sont stables 24 heures à 37 °C (Tableau 6). Seuls la pipéracilline, seule ou associée au tazobactam, et l'aztréonam restent intacts. À cette température, la dégradation des C3G et des carbapénèmes est particulièrement importante. À 25 °C, la situation s'améliore considérablement pour les C3G ainsi que pour les céphalosporines à large spectre qui restent stables sur une durée approchant 24 heures. En revanche, aucune amélioration n'est constatable pour les carbapénèmes qui restent particulièrement fragiles. Ainsi, il apparaît comme fondamental de s'assurer de la stabilité des bêta-lactamines sur

**Tableau 7** Stabilité de l'ampicilline et de l'aztréonam en fonction du solvant de perfusion.

	Pourcentage de dégradation			
	48 h à 25 °C		7 jours à 4 °C	
	Aztréonam	Ampicilline	Aztréonam	Ampicilline
NaCl 9 %	< 10	> 10	< 10	> 10
Dextrose 5 %	< 10	> 50	< 10	> 50



une durée de 24 heures à une température au moins égale à 25 °C avant de les envisager en perfusion continue.

De plus, il importe également de vérifier la compatibilité de la molécule avec les différents solvants envisageables, NaCl ou dextrose, par exemple. Le **Tableau 7** illustre ce problème. L'aztréonam est stable dans les deux solvants et aux deux conditions de conservation envisagée, alors que l'ampicilline subit des dégradations qui peuvent aller jusqu'à 50% de la concentration initiale. Les choses sont sensiblement plus complexes que cet énoncé brut des résultats dans la mesure où les auteurs constatent une forte influence de la concentration de l'antibiotique sur l'importance de la dégradation. Vraisemblablement, la concentration influence directement le pH qui est le facteur clef de la stabilité [26,34–44].

## Conclusion

L'intérêt croissant pour la perfusion continue des bêta-lactamines est lié aux progrès de la PK/PD. Son efficacité au moins équivalente à l'administration discontinuée n'est plus discutée. Sa supériorité, démontrée dans un certain nombre de situations (infections sévères à *P. aeruginosa* ou à bacilles à Gram négatif, lorsque les CMI sont supérieures ou égales à deux, neutropéniques, mucoviscidose), semble s'affirmer progressivement au fil des études.

Son impact sur la diminution des coûts des traitements est probable et enfin un des arguments ultimes plaidant en faveur de son utilisation est sa capacité supérieure à prévenir l'émergence de mutants résistants. À titre de précaution, la dose de charge semble nécessaire pour atteindre plus rapidement la cible PK/PD et pour prévenir le « trou » de concentration du début de perfusion susceptible de favoriser les mutants résistants.

## Références

- [1] Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1–12.
- [2] Craig WA, Ebert SC. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2577–83.
- [3] Ronchera-Oms CL, Gregorio S, Sanlleh N. Should continuous infusion of beta-lactams antibiotics be the first-line approach? *J Clin Pharm Ther* 1997;22:159–61.
- [4] Vondracek TG. Beta-lactam antibiotics: is continuous infusion the preferred method of administration? *Ann Pharmacother* 1995;29:415–24.
- [5] Benko AS, Cappelletty DM, Kruse JA, Rybak MJ. Continuous infusion versus intermittent administration of ceftazidime in critically ill patients with suspected Gram-negative infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:691–5.
- [6] MacGowan AP, Bowker KE. Continuous infusions of beta-lactam antibiotics. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:391–6.
- [7] Roberts JA, Paratza J, Paratza E, Krueger WA, Lipman AB. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:11–8.
- [8] Mouton JW, Vinks AA, Punt NC. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of activity of ceftazidime during continuous and intermittent infusion. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:733–8.
- [9] Olofsson SK, Geli P, Andersson DI, Cars O. Pharmacodynamic model to describe the concentration-dependent selection of cefotaxime-resistant *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:5081–91.
- [10] Alou L, Aguilar L, Sevillano D, Giménez MJ, Echeverría O, Gómez-Lus ML, et al. Is there a pharmacodynamic need for the use of continuous versus intermittent infusion with ceftazidime against *P. aeruginosa*? An in vitro pharmacodynamic model. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:209–13.
- [11] Rybak MJ. Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance. *Am J Infect Control* 2006;34:538–45.
- [12] Holenstein U, Brunner M, Mayer BX, Delacher S, Erovc B, Eichler HG, et al. Target site concentrations after continuous infusion and bolus injection of ceftiprome to healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:229–36.
- [13] Vinks AA, Brimicombe RW, Heijerman HG, Bakker W. Continuous infusion of ceftazidime in cystic fibrosis patients during home treatment: clinical outcome, microbiology and pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:125–33.
- [14] Carlet J. Intérêt clinique de l'administration intra-veineuse continue de la ceftazidime. *Antibiotiques* 2002;4:5–8.
- [15] Walton AL, Howden BP, Grayson LM, Korman TM. Continuous-infusion penicillin home-based therapy for serious infections due to penicillin-susceptible pathogens. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:544–8.
- [16] Bryan CS. Nosocomial pneumonia. *Chest* 1997;116:859–60.
- [17] Leder K, Turnidge JD, Korman TM, Grayson ML. The clinical efficacy of continuous-infusion flucloxacillin in serious staphylococcal sepsis. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:113–8.
- [18] Howden BP, Richards MJ. The efficacy of continuous infusion flucloxacillin in home therapy for serious staphylococcal infections and cellulitis. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:311–4.
- [19] Grant EM, Kuti JL, Nicolau DP, Nightingale C, Quintiliani R. Clinical efficacy and pharmacoeconomics of a continuous-infusion piperacillin-tazobactam. program in a large community teaching hospital. *Pharmacotherapy* 2002;22:471–83.
- [20] Mariat C, Venet C, Jehl F, Mwewa S, Lazarevic V, Dicone E, et al. Continuous infusion of ceftazidime in critically ill patients undergoing continuous venovenous haemodiafiltration: pharmacokinetic evaluation and dose recommendations. *Crit Care* 2006;10.
- [21] Boselli E, Breilh D, Rimmele T, Poupelin JC, Saux MC, Chassard D, et al. Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of piperacillin/tazobactam 4g/0.5g administered to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia Intensive care. *Medicine (Baltimore)* 2004;30:989–91.
- [22] Boselli E, Breilh D, Duflou FMD, Saux MC, Debon R, Chassard D, et al. Steady state plasma and intrapulmonary concentration of cefepime administered in continuous infusion in critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. *Crit Care Med* 2003;31:2102–6.
- [23] Singlas E. Pharmacocinétique et pharmacodynamie de la ceftazidime en perfusion continue. *Antibiotiques* 2002;4:14–22.
- [24] Eagye KJ, Nicolau DP, Lockhart SR, Quinn JP, Doern GV, Gallagher G, et al. A pharmacodynamic analysis of resistance trends in pathogens from patients with infection in intensive care units in the United States between 1993 and 2004. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2007;6:11–7.
- [25] Dalle JH, Magloire G, Husson MO, Lambilliotte A, Mazingue F, Nelken B. Continuous infusion of ceftazidime in the empiric treatment of febrile neutropenic children with cancer. *J Pediatr Hematol* 2002;24:9–13.
- [26] Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S. Stability of meropenem in normal saline solution after storage at room temperature. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003;34:627–9.

- [27] Manduru M, Mihm LB, White RL, Friedrich LV, Flume PA, Bosso JA. In vitro pharmacodynamics of ceftazidime against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2053–6.
- [28] Gómez CMH, Cordingly JJ, Palazzo MGA. Altered pharmacokinetics of ceftazidime in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1798–802.
- [29] Kasiakou SK, Sermaidis GJ, Michalopoulos A, Soteriades ES, Falagas E, Matthew DR. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005;5: 581–9.
- [30] Kuti JL, Nightingale CH, Knauff RF, Nicolau DP. Pharmacokinetic properties and stability of continuous-infusion meropenem in adults with cystic fibrosis. *Clin Ther* 2004;26:493–501.
- [31] Frei CR, Burgess DS. Continuous infusion beta-lactams for intensive care unit pulmonary infections. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:418–21.
- [32] Lortholary O, Le fort A, Tod M, Chomat AM, Darras-Joly C, Cordonnier C. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibacterial drugs in the management of febrile neutropenia. *Lancet Infect Dis* 2008;8:612–20.
- [33] Mc Nabb JJ, Nightingale CH, Quintiliani R, Nicolau DP. Cost-effectiveness of ceftazidime by continuous infusion versus intermittent infusion for nosocomial pneumonia. *Pharmacotherapy* 2001;21:549–55.
- [34] Vella-Brinca J, Begg E, Zhang M, Chambers S. Cooling enhances benzylpenicillin stability during continuous home intravenous administration. *Hosp Pharm* 2006;13:56–7.
- [35] Vella-Brinca JWA, Begg EJ, Gallagher K, Kirkpatrick CMJ, Zhang M, Frampton C, et al. Stability of benzylpenicillin during continuous home intravenous therapy. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:675–7.
- [36] James MJ, Riley CM. Stability of intravenous admixtures of aztreonam and ampicillin. *Am J Hosp Pharm* 1985;45:1095–100.
- [37] Viaene E, Chanteux H, Servais H, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Comparative stability studies of antipseudomonal beta-lactams for potential administration through portable elastomeric pumps (home therapy for cystic fibrosis patients) and motor operated syringes (intensive care units). *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2327–32.
- [38] DeCalbiac P, Lamoureux F, Pourrai X, Bretault L, Marchand S, Grassin J, et al. Traitement des surinfections bronchiques : stabilité des antibiotiques dans les diffuseurs portatifs. *Thérapie* 2006;61:139–44.
- [39] Arlicot N, Rochefort GY, Schlecht D, Lamoureux F, Marchand S, Antier D. Stability of antibiotics in portable pumps used for bronchial superinfections: guidelines for prescribers. *Pediatrics* 2007;120:1255–9.
- [40] Sprauten PF, Beringer PM, Louie SG, Synold TW, Gill MA. Stability and antibacterial activity of cefepime during continuous infusion. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1991–4.
- [41] Manduru M, Fariello A, White RL, Fox JL, Bosso JA. Stability of ceftazidime sodium and teicoplanin sodium in a peritoneal dialysis solution. *Am J Health Syst Pharm* 1996;53:2731–4.
- [42] Servais H, Tulkens PM. Stability and compatibility of ceftazidime administered by continuous infusion to intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2643–7.
- [43] Elwell RJ, Volino LR, Frye RF. Stability of cefepime in icodextrin peritoneal dialysis solution. *Ann Pharmacother* 2004;38: 2041–4.
- [44] Daenen D, Erjavec Z, Uges DRA, DeVries-Hospers HG, DeJonge P, Halie MR. Continuous infusion of ceftazidime in febrile neutropenic patients with acute myeloid leukemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:188–92.