HAL
open science

# Optimisation du traitement par colimycine® chez le patient de réanimation

Ioana Pinzar

## To cite this version:

Ioana Pinzar. Optimisation du traitement par colimycine® chez le patient de réanimation. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02982143

**HAL Id: dumas-02982143**

**https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02982143v1**

Submitted on 28 Oct 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE
OPTION PHARMACIE HOSPITALIÈRE – PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 28 octobre 2020

Par Mme PINZAR Ioana
Né(e) le 4 avril 1991 à Gura Humorului

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 4 octobre 1988,

tenant lieu de

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE :**
----oOo----

# OPTIMISATION DU TRAITEMENT PAR COLIMYCINE® CHEZ LE PATIENT DE RÉANIMATION

----oOo----

Directeur(s) de Thèse :
Romain GUILHAUMOU, Charléric BORNET

**JURY :**

Président : Monsieur le Professeur Pascal RATHELOT

Membres : Monsieur le Docteur Romain GUILHAUMOU
Monsieur le Docteur Charléric BORNET
Madame la Docteure Hélène PEYRIERE

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

*Doyen :* Mme Françoise DIGNAT-GEORGE

*Vice-Doyens :* M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT

*Chargés de Mission :* Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI

*Conseiller du Doyen :* M. Patrice VANELLE

*Doyens honoraires :* M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE

*Professeurs émérites :* M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL

*Professeurs honoraires :* M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean- Claude SARI

*Chef des Services Administratifs :* Mme Florence GAUREL

*Chef de Cabinet :* Mme Aurélie BELENGUER

*Responsable de la Scolarité :* Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

## PROFESSEURS

| | |
|---|---|
| BIOPHYSIQUE | M. Vincent PEYROT<br>M. Hervé KOVACIC |
| GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE | M. Christophe DUBOIS |
| PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE | M. Philippe PICCERELLE |

## MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|---|---|
| BIOPHYSIQUE | M. Robert GILLI<br>Mme Odile RIMET-GASPARINI<br>Mme Pascale BARBIER<br>M. François DEVRED<br>Mme Manon CARRE<br>M. Gilles BREUZARD<br>Mme Alessandra PAGANO |
| GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE | M. Eric SEREE-PACHA<br>Mme Véronique REY-BOURGAREL |
| PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE | M. Pascal PRINDERRE<br>M. Emmanuel CAUTURE<br>Mme Véronique ANDRIEU<br>Mme Marie-Pierre SAVELLI |
| NUTRITION ET DIETETIQUE | M. Léopold TCHIAKPE |

## A.H.U

| | |
|---|---|
| THERAPIE CELLULAIRE | M. Jérémy MAGALON |

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

| | |
|---|---|
| ANGLAIS | Mme Angélique GOODWIN |

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**
Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

## PROFESSEURS

| | |
|---|---|
| BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE | M. Philippe CHARPIOT |
| BIOLOGIE CELLULAIRE | M. Jean-Paul BORG |
| HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE | Mme Françoise DIGNAT-GEORGE<br>Mme Laurence CAMOIN-JAU<br>Mme Florence SABATIER-MALATERRE<br>Mme Nathalie BARDIN |
| MICROBIOLOGIE | M. Jean-Marc ROLAIN<br>M. Philippe COLSON |
| PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE | Mme Nadine AZAS-KREDER |

## MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|---|---|
| BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE | Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI<br>M. Thierry AUGIER<br>M. Edouard LAMY<br>Mme Alexandrine BERTAUD<br>Mme Claire CERINI<br>Mme Edwige TELLIER<br>M. Stéphane POITEVIN |
| HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE | Mme Aurélie LEROYER<br>M. Romaric LACROIX<br>Mme Sylvie COINTE |
| MICROBIOLOGIE | Mme Michèle LAGET<br>M. Michel DE MEO<br>Mme Anne DAVIN-REGLI<br>Mme Véronique ROUX<br>M. Fadi BITTAR<br>Mme Isabelle PAGNIER<br>Mme Sophie EDOUARD<br>M. Seydina Mouhamadou DIENE |
| PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE | Mme Carole DI GIORGIO<br>M. Aurélien DUMETRE<br>Mme Magali CASANOVA<br>Mme Anita COHEN |
| BIOLOGIE CELLULAIRE | Mme Anne-Catherine LOUHMEAU |

## A.H.U

| | |
|---|---|
| HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE | M. Maxime LOYENS |

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

| | |
|---|---|
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION | Mme Catherine BADENS |
| CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES | M. Philippe GALLICE |
| CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE | M. Pascal RATHELOT<br>M. Maxime CROZET |
| CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE | M. Patrice VANELLE<br>M. Thierry TERME |
| PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE | Mme Evelyne OLLIVIER |

## MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|---|---|
| BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE | Mme Anne FAVEL<br>Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT |
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION | Mme Catherine DEFOORT<br>M. Alain NICOLAY<br>Mme Estelle WOLFF<br>Mme Elise LOMBARD<br>Mme Camille DESGROUAS |
| CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES | M. David BERGE-LEFRANC<br>M. Pierre REBOUILLON |
| CHIMIE THERAPEUTIQUE | Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT<br>Mme Caroline DUCROS<br>M. Marc MONTANA<br>Mme Manon ROCHE |
| CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE<br>HYDROLOGIE | M. Armand GELLIS<br>M. Christophe CURTI<br>Mme Julie BROGGI<br>M. Nicolas PRIMAS<br>M. Cédric SPITZ<br>M. Sébastien REDON |

| | |
|---|---|
| PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE | M. Riad ELIAS<br>Mme Valérie MAHIOU-LEDDET<br>Mme Sok Siya BUN<br>Mme Béatrice BAGHDIKIAN |

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

| | |
|---|---|
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION | Mme Anne-Marie PENET-LOREC |
| CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES | M. Cyril PUJOL |
| DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE | M. Marc LAMBERT |
| GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC | Mme Félicia FERRERA |

**A.H.U**

| | |
|---|---|
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION | M. Mathieu CERINO |

**ATER**

| | |
|---|---|
| CHIMIE ANALYTIQUE | M. Charles DESMARCHELIER |
| CHIMIE THERAPEUTIQUE | Mme Fanny MATHIAS |

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

## PROFESSEURS

| | |
|---|---|
| PHARMACIE CLINIQUE | Mme Diane BRAGUER<br>M. Stéphane HONORÉ |
| PHARMACODYNAMIE | M. Benjamin GUILLET |
| TOXICOLOGIE GENERALE | M. Bruno LACARELLE |
| TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT | Mme Frédérique GRIMALDI |

## MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|---|---|
| PHARMACODYNAMIE | M. Guillaume HACHE<br>Mme Ahlem BOUHLEL<br>M. Philippe GARRIGUE |
| PHYSIOLOGIE | Mme Sylviane LORTET<br>Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL |
| TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE | M. Joseph CICCOLINI<br>Mme Raphaëlle FANCIULLINO<br>Mme Florence GATTACECCA |
| TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE | M. Pierre-Henri VILLARD<br>Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU<br>Mme Marie-Anne ESTEVE |

## A.H.U

| | |
|---|---|
| PHARMACIE CLINIQUE | M. Florian CORREARD |
| PHARMACOCINETIQUE | Mme Nadège NEANT |

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

# REMERCIEMENTS

**A Monsieur le Professeur Pascal Rathelot**

Je vous remercie d'avoir accepté d'être mon Président de thèse et pour l'intérêt porté à ce travail. Merci pour les enseignements à la faculté et au laboratoire. Je vous exprime toute ma gratitude et mon profond respect.

**A Monsieur le Docteur Romain Guilhaumou**

Je vous remercie de m'avoir confié ce travail sur un sujet si intéressant. Merci pour votre soutien, vos encouragements, vos conseils et le temps que vous avez consacré à superviser cette thèse. Votre compétence, rigueur et dynamisme m'inspirent le plus grand respect. Soyez assuré de ma plus grande considération et sincère reconnaissance.

**A Monsieur le Docteur Charléric Bornet**

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger au sein du jury de cette thèse et pour l'intérêt montré à ce travail. Merci pour vos conseils et la bibliographie fournie qui m'ont aidé à la rédaction de ma thèse. Je vous prie de trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

**A Madame la Docteure Martine Charbit**

Je vous remercie pour votre accueil au sein de votre service. Merci pour votre gentillesse et bienveillance. Veuillez trouver ici l'expression de mon sincère respect et de mon admiration.

**A Monsieur le Professeur Patrice Vanelle**

Je vous remercie pour votre accueil au sein de votre laboratoire. Merci pour votre gentillesse, votre compréhension, et votre soutien dans toutes mes démarches. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

**A Monsieur le Docteur Nicolas Coste**

Je vous remercie de m'avoir encadré durant mon stage à la Timone, où j'ai beaucoup appris et pour le congrès de la SNPHPU. Cela a été un plaisir de travailler avec vous.

**A Monsieur le Docteur Christophe Curti**

Je vous remercie pour votre gentillesse et tous les projets passionnants que vous nous avez confié tout au long du stage au laboratoire et les cours dispensés à la faculté.

**A Monsieur le Docteur Eddine Tehhani**

Je vous remercie pour votre accueil au sein du service de la Stérilisation. Merci pour votre gentillesse, votre bienveillance et votre disponibilité.

**A Madame la Docteure Annie Cilia**

Je vous remercie pour votre accueil à la Stérilisation et votre disponibilité. Merci pour votre soutien dans les moments les plus difficiles.

**A Madame la Docteure Sophie Gensollen**

Je vous remercie pour votre accueil a sein de votre service. Merci pour votre gentillesse, votre disponibilité et votre précieuse aide en garde. Soyez assurée de ma plus grande considération.

**A Madame la Docteure Nathalie Martin**

Je vous remercie sincèrement pour votre implication dans notre formation pendant le stage passé aux dispositifs médicaux et pour tout ce que vous m'avez transmis. J'ai adoré monter au bloc et dans les services, rencontrer les délégués médicaux et participer à l'Europharmat. Merci infiniment pour tout, vous êtes une personne exceptionnelle que j'ai eu la chance de rencontrer.

**A Madame la Docteure Laurence Villano**

Je vous remercie pour votre accueil, pour votre gentillesse et vos conseils avisées.

**A Monsieur le Docteur Bertrand Pourroy**

Je vous remercie pour votre disponibilité, votre compréhension et votre soutien. Votre amour pour la cancérologie et compassion envers les malades m'inspirent le plus grand respect.

**A Monsieur le Docteur Guillaume Sicard**

Le plus gentil des assistants. Merci pour tout ce que tu nous apportes au quotidien, pour ta disponibilité, tes connaissances et tes conseils que tu partages avec plaisir. Merci pour tes encouragements et ton soutien.

**A toute l'équipe de la PUI de Bastia**

Je vous remercie de m'avoir fait découvrir la pharmacie hospitalière. Merci pour votre hospitalité, je vous garderai pour toujours dans mon cœur.

**A Monsieur le Docteur Florent Amatore**

Le plus brillant et attentionné des médecins, qui s'est si gentiment occupé de moi pendant les moments un peu difficiles pour moi et qui a répondu à mes mails même pendant ses vacances.

**A ma maman**

Pour l'amour inconditionnel que tu me portes. Sans toi je ne serais pas là aujourd'hui. Parce que tu m'as appris à travailler dur pour devenir une femme forte et indépendante. Merci de m'avoir soutenue dans tous mes combats. Cette thèse t'est dédiée.

**A Camille**

Merci pour tout ce que tu m'as apporté et appris. Je te suis profondément reconnaissante. Merci de m'avoir appris à bien parler le français, pour tes corrections et ton soutien durant ces longues années. Merci pour la relecture de cette thèse. Parce que j'aurais aimé que tu sois là le jour de ma soutenance, je te souhaite un prompt rétablissement.

**A Itou**

Ma brillante binôme, merci pour tous les bons moments passés ensemble, à la faculté comme à l'extérieur. Merci pour ta relecture attentive et ton soutien durant cette année. Tu comptes beaucoup pour moi.

**A Sophie et Sarah**

Vous êtes des modèles de gentillesse et de beauté. Merci pour votre soutien inconditionnel et tous les bons souvenirs. Vous êtes plus que des amies.

**A Eve, Dalila et Camille**

Mes plus belles rencontres durant l'internat. Merci pour votre soutient et encouragements. Pour tous les bons souvenirs et ceux qui restent à venir.

**A toutes les merveilleuses personnes que j'ai rencontré durant l'internat.**

***« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.»***

**TABLES DES MATIERES**

**INTRODUCTION** ..... 18

PARTIE 1 : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE ..... 19

1) La Colimycine® ..... 19

A. Généralités ..... 19

B. Structure chimique ..... 19

C. Pharmacocinétique ..... 20

D. Mécanisme d'action ..... 22

E. Spectre d'activité et indications ..... 23

2) Emergence de bactéries multirésistantes ..... 25

A. Antibiorésistance ..... 25

B. Résistances à la colistine ..... 26

3) Optimisation du traitement par Colimycine® chez le patient de réanimation ..... 27

A. Variabilité pharmacocinétique des polymyxines ..... 27

B. Objectifs PK/PD de la colistine ..... 28

C. Optimisation des schémas d'administration ..... 30

D. Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) de la Colimycine® ..... 32

PARTIE 2 : ETUDE REALISEE ..... 34

1) Objectifs ..... 34

2) Matériel et méthode ..... 34

3) Résultats - Discussion ..... 36

A. Population étudiée ..... 36

B. Prescriptions de Colimycine® ..... 38

a) Indications ..... 38

b) Posologies ..... 39

c) Durée de traitement et antibiotiques associés ..... 39

C. Bactéries impliquées ..... 42

a) Types de bactéries ..... 42

b) CMI ECOFF/CMI vraies ..... 43

D. Suivi thérapeutique pharmacologique ..... 45

a) Concentrations observées ..... 45

b) Adaptation posologies ..... 46

E. Efficacité ..... 46

a) Antibioprophylaxie efficace ..... 46

b) Guérison clinique ..... 47

c) Echec au traitement ..... 47

d) Décès ..... 48

F. Tolérance ..... 48

a) Néphrotoxicité ..... 48

**CONCLUSION** ..... 49

**BIBLIOGRAPHIE** ..... 51

## LISTE DES ABBREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AUC : Area Under the Curve

BGN : Bacilles à Gram Négatif

BGP : Bacile à Gram Positif

BHR : Bactérie hautement résistante

BHRe : Bactérie hautement résistante émergente

BLSE : Bêta-lactamase à spectre élargi

BMR : Bactérie multirésistante

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CIVD : Coagulation intra vasculaire disséminée

CL : Clairance

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CMS : Colistine méthane sulfonate sodium

DDS : Décontamination Digestive Sélective

DRIS : Détresses Respiratoires – Infections Sévères

ECOFF : Epidemiological Cut off

EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

IRA : Insuffisance rénale aigüe

IRC : Insuffisance rénale chronique

IV : Intraveineuse

LC- MS/MS : Liquid Chromatography coupled to tandem Mass Spectrometry

LPS : Lipopolysaccharide

MCR : Mediated Colistin Resistance

NA : Non analysé ND : Non déterminé

NDH-2 : Nicotinamide adenine dinucleotide deshydrogénase

NTA : Nécrose tubulaire aigüe

PAVM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

PD : Pharmacodynamique

PK : Pharmacocinétique

STP : Suivi Thérapeutique Pharmacologique

VD : Volume de Distribution

## LISTE DES TABLES ET FIGURES

**FIGURES :**

**Figure 1.** Structure chimique des polymyxines, exemple de la polymyxine B1 (d'après Velkov et al., Springer Nature, 2019) .....20
**Figure 2.** Schéma des voies d'élimination du CMS et de la colistine (d'après Couet et al., Clin Microbiol Infect, 2012) .....21
**Figure 3.** Mécanisme d'action de la colistine (d'après Martis et al., J. Infection, 2014) .....22
**Figure 4.** : Inhibition de la NDH-2 (d'après Deris et al., Bioconjugate Chem, 2014).....22
**Figure 5.** Répartition des CMI du P. aeruginosa pour la colistine selon l'ECOFF (d'après l'EUCAST 2020).....24
**Figure 6.** Relation PK/PD des antibiotiques concentration dépendants .....28
**Figure 7.** Modélisation pharmacocinétique de la colistine, intérêt de l'utilisation d'une dose de charge d'après Plachouras et al. Antimicrob Agent Chemoth, 2009.....30
**Figure 8.** Antibiotiques utilisés en association à la colisitne.....40
**Figure 9.** Répartition des bactéries isolées .....42
**Figure 10.** Répartition des concentrations en colistine.....45
**Figure 11.** Comparaison des CMI et des concentrations résiduelles chez des patients sous-dosés .....46

**TABLEAUX :**

**Tableau 1 .** Concentrations critiques établies par l'EUCAST (2020) pour la colistine .....23
**Tableau 2.** Valeurs cible de l'objectif fAUC/CMI de la colistine.....29
**Tableau 3.** Adaptation posologique de la Colimycine® à la fonction rénale .....32
**Tableau 4.** Caractéristiques cliniques des patients traités par colistine .....37
**Tableau 5.** Indications du traitement par colistine selon le site géographique.....38
**Tableau 6.** Antibiotiques utilisés en association au traitement par colistine .....41
**Tableau 7.** Comparaison CMI observées *vs*. CMI ECOFF.....44

# INTRODUCTION

La colistine est un antibiotique peptidique cyclique appartenant à la famille des polymyxines du groupe E. Les polymyxines, d'origine initialement naturelle, étaient obtenues à partir des souches de *Bacillus polymyxa.* Elles ont été découvertes au Japon en 1947 et font partie des premiers antibiotiques utilisés dans le traitement des infections à bacilles Gram négatif (BGN). Leur utilisation fut interrompue dans les années 1970 à cause de leur présumée toxicité neurologique et rénale et la découverte de nouveaux antibiotiques. Cependant, au cours des dernières décennies, l'émergence des bactéries à Gram négatif multirésistantes en milieu hospitalier a emmené à reconsidérer la place d'anciens antibiotiques tels que la colistine dans la stratégie thérapeutique. La Colimycine® injectable fut mise sur le marché en 1982 en France, sous la forme de colistiméthate sodique, précurseur de la colistine, celle-ci étant son métabolite actif. Elle était indiquée dans le traitement d'infections sévères résistantes aux autres antibiotiques.

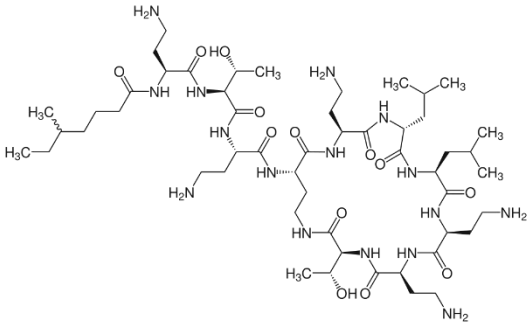
En unité de soins intensifs (USI), on assiste à l'apparition de souches de *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumanii* résistantes aux carbapénèmes, responsables d'infections nosocomiales difficiles à traiter et à l'origine d'une mortalité importante. La colistine suscite un regain d'intérêt pour le traitement de ces infections. Malgré le manque d'études pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) de référence, il est essentiel d'optimiser son administration afin d'obtenir des concentrations d'antibiotique efficaces et de diminuer le risque d'effets indésirables(1).

Les conditions physiopathologiques des patients de réanimation sont à l'origine de grandes variabilités pharmacocinétiques inter et intra-individuelles. Ainsi, le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) apparaît comme un outil indispensable permettant une individualisation de la posologie propre au patient, et aux bactéries responsables de l'infection. La colistine est un antibiotique bactéricide concentration dépendant, dont l'objectif PK/PD à atteindre est le rapport aire sous la courbe (AUC) sur la concentration minimale inhibitrice (CMI) > 50 à 65(2).

L'objectif de ce travail consiste à analyser les prescriptions de Colimycine® ainsi que les données microbiologiques, pharmacologiques et cliniques afin d'évaluer l'impact de l'optimisation du traitement par colistine chez le patient de réanimation.

## PARTIE 1 : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

### 1) La Colimycine®



#### A. Généralités

La colistine est un antibiotique bactéricide rapide concentration dépendant qui agit en altérant la membrane cellulaire externe des BGN. In vivo, on observe un effet post-antibiotique marqué vis-à-vis de certaines bactéries tels que *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter spp* mais absent chez *Klebsiella pneumoniae.*

La Colimycine® par voie parentérale est indiquée dans le traitement des infections graves à BGN documentées microbiologiquement en dernière intention lorsque les autres antibiotiques ne sont pas appropriés(3). En aérosol, elle est utilisée dans le traitement d'infections des voies respiratoires à germes sensibles notamment chez le patient atteint de mucoviscidose.

Au vu de l'augmentation actuelle des résistances aux traitements antibiotiques, notamment chez les entérobactéries, la colistine peut être considérée comme une alternative thérapeutique dans la prise en charge des infections à BGN.

#### B. Structure chimique

La Colimycine® est un polypeptide cationique résultant d'un mélange complexe de 30 composés dont les 2 principaux sont la colistine A (polymyxine E1) et la colistine B (polymyxine E2). La colistine A et B sont des molécules volumineuses ayant une masse molaire respectivement de 1169 et 1155 g/mol,(4). Elles sont formées d'un acide gras hydrophobe, d'une chaîne latérale tripeptidique et d'un cycle hydrophile de 7 acides aminés. Le coté amphiphile de ces molécules est essentiel à l'interaction avec la membrane cellulaire des bactéries et donc à l'activité antibiotique.

La Colimycine® diffère de la polymyxine B (Figure 1) par un seul acide aminé en position 6, la D-phénylalanine de la polymyxine B étant remplacée par la D-leucine chez la Colimycine(5). Contrairement à la polymyxine B qui est administrée sous sa forme active, la Colimycine® est administrée sous forme de prodrogue inactive, la colistine méthane sulfonate sodique (CMS).

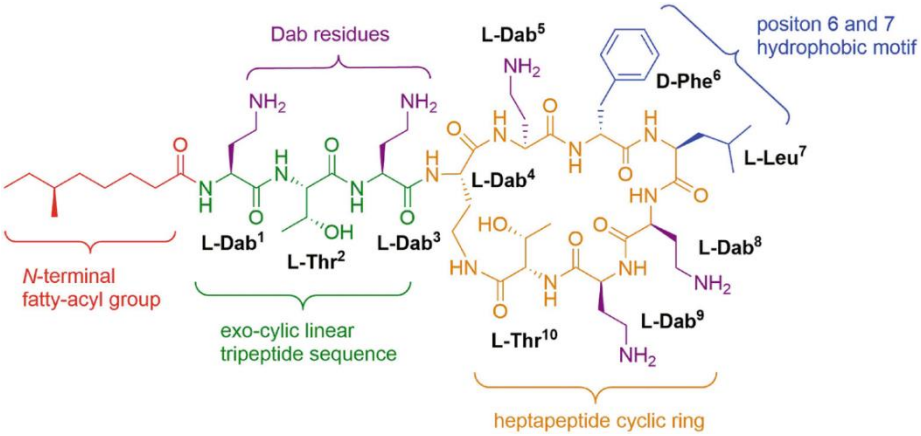



**Figure 1.** Structure chimique des polymyxines, exemple de la polymyxine B1 (d'après Velkov et al., Springer Nature, 2019)

Les cinq caractéristiques structurales contribuant à la relation structure activité des polymyxines : (Rouge) la chaîne hydrophobe d'acide gras N-terminal, (Vert) la chaîne latérale tripeptidique, (Violet) cinq groupements amino libres des acides diaminobutyriques chargés positivement à pH physiologique, (Orange) le cycle heptapeptidique, (Bleu) acides aminés hydrophobes en position 6,7.

## C. Pharmacocinétique

Les données concernant la pharmacocinétique du colistiméthate sodique et de la colistine chez l'homme sont limitées et diffèrent selon : la population étudiée, la voie d'administration et la méthode de dosage utilisée.

### Distribution

Le volume de distribution (VD) est faible chez le sujet sain mais très augmenté chez le patient de réanimation. La colistine présente une liaison aux protéines plasmatiques modérée et un faible passage de la barrière hémato-encéphalique mais augmentant avec l'inflammation des

méninges. Le CMS et la colistine suivent une pharmacocinétique linéaire dans un intervalle de doses cliniquement pertinent.

Les administrations doivent être discontinues et se répartissent en 2 à 3 perfusions par jour.

L'administration d'une dose de charge permettrait d'obtenir l'état d'équilibre et des concentrations sériques efficaces plus rapidement(6).

**Elimination**

Après administration par voie parentérale, chez le sujet sain, 60 à 70 % de la dose de CMS est éliminée sous forme inchangée dans les urines et 30% est hydrolysée en différents dérivés sulfo-méthylés et en colistine base active.

Chez le patient insuffisant rénal sévère, on observe une augmentation de la transformation du CMS avec 60 à 70% de la dose transformée en colistine. Celle-ci est réabsorbée au niveau des tubules rénaux et peut être éliminée par voie non rénale ou subir un métabolisme et une accumulation rénale.

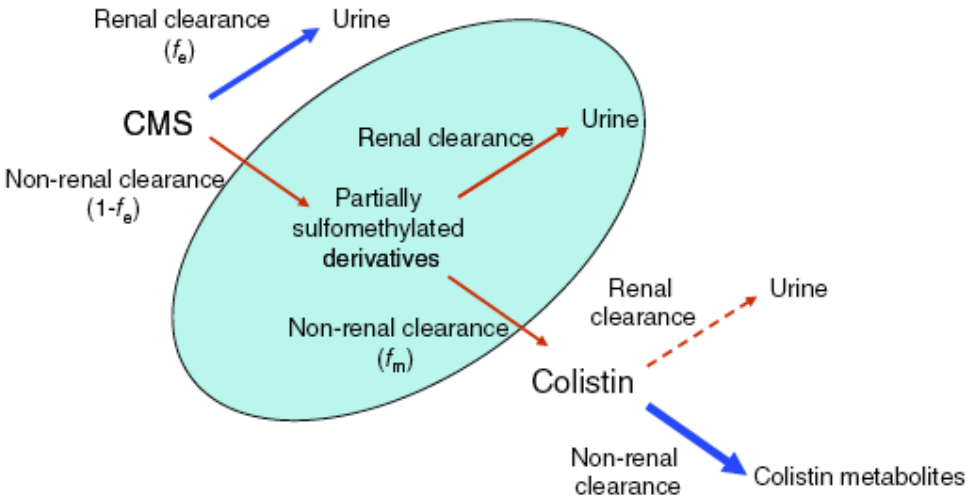



**Figure 2.** Schéma des voies d'élimination du CMS et de la colistine (d'après Couet et al., Clin Microbiol Infect, 2012)

## D. Mécanisme d'action

La cible de la colistine est le lipopolysaccharide (LPS), un des composants de la membrane cellulaire des BGN. Son mécanisme d'action s'explique par une interaction électrostatique entre le polypeptide cationique et le LPS anionique. La colistine étant chargée positivement, interagit avec la membrane bactérienne externe chargée négativement et déplace par compétition les ions calcium ($Ca^{2+}$) et magnésium ($Mg^{2+}$) des groupes phosphate des LPS. Cela entraîne une augmentation de la perméabilité membranaire avec fuite du contenu cytoplasmique conduisant à la mort bactérienne(7).

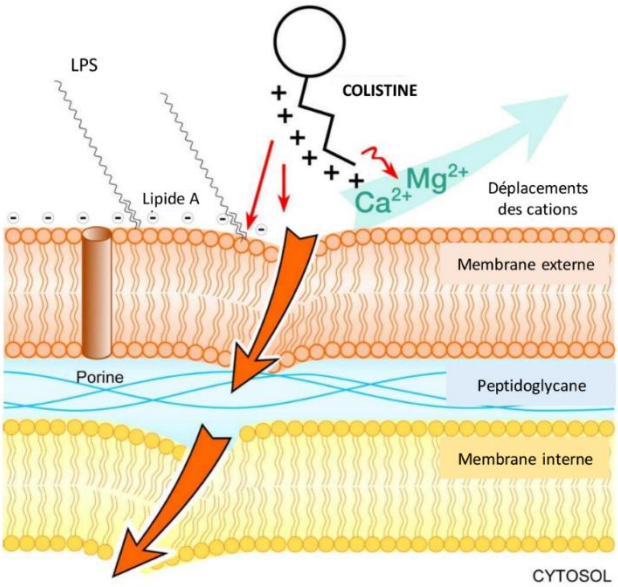



**Figure 3.** Mécanisme d'action de la colistine (d'après Martis et al., J. Infection, 2014)

D'autres mécanismes d'action ont été décrits tels que l'activité antiendotoxinique,(8) et l'inhibition de l'enzyme nicotinamide adenine dinucléotide deshydrogénase 2 (NDH-2) présente au niveau de la chaîne respiratoire de la membrane interne(9).

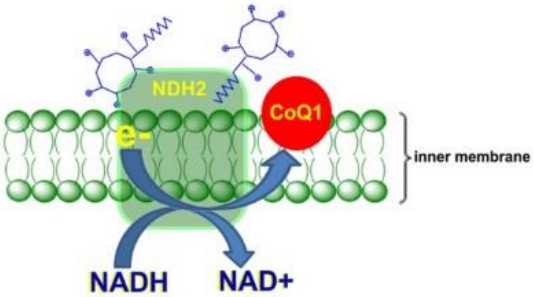



**Figure 4.** : Inhibition de la NDH-2 (d'après Deris et al., Bioconjugate Chem, 2014)

## E. Spectre d'activité et indications

### Spectre d'activité

Le spectre d'activité comprend essentiellement les bactéries à Gram négatif.
Parmi les espèces sensibles, on compte les aérobies à Gram négatif dont : *Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella sp., Escherichia coli, Acinétobacter sp., Citrobacter freundii.* Certaines espèces telles que *Stenotrophomonas maltophilia* et *Enterobacter sp.* peuvent présenter des résistances acquises. La colistine est inactive contre les bactéries à Gram positif et certaines à Gram négatif dont : *Burkholderia cepacia, Campylobacter sp., Morganella morganii, Serratia sp, Proteus mirabilis.* Cette inefficacité s'explique par l'absence de la principale cible, le lipopolysaccharide au niveau de la paroi des bactéries à Gram positif.
Les concentrations critiques pour la colistine en fonction des espèces incriminées sont présentées dans le Tableau 1.

**Tableau 1 .** Concentrations critiques établies par l'EUCAST (2020) pour la colistine

| Espèce | Concentrations critiques (g/L) | | |
|---|---|---|---|
| | S | R | ZIT |
| *Acinetobacter spp.* | 2 | 2 | |
| *Entérobactérales* | 2 | 2 | |
| *Pseudomonas spp.* | 2 | 2 | 4 |

ZIT : Zone d'incertitude technique. La ZIT concerne les diamètres d'inhibition et la CMI. C'est une zone où la reproductibilité des résultats n'est pas bonne soit par mauvaise corrélation diamètre-CMI, soit par souci de reproductibilité. Elle est définie pour certains couples particuliers bactérie/antibiotique. Elle est liée à la pratique et aux problèmes de lecture mais est indépendante de la technicité du laboratoire.(10)

L'ECOFF (Eucast Epidemiological Cut off) est la valeur de CMI critique supérieure qui sépare les souches « sauvages » (Wild type) des souches « non sauvages » (Non wild type) d'une même espèce. Un micro-organisme est défini comme sauvage par l'absence d'acquisition de résistance vis-à-vis d'un anti-infectieux donné. L'ECOFF est un outil sensible de prédiction d'émergence de résistance.

En ce qui concerne le couple bactérie/antibiotique *P. aeruginosa*/colistine, la valeur de l'ECOFF est de 4 mg/L, cependant nous remarquons que la majorité des CMI observées sont ≤ à 2 mg/L.

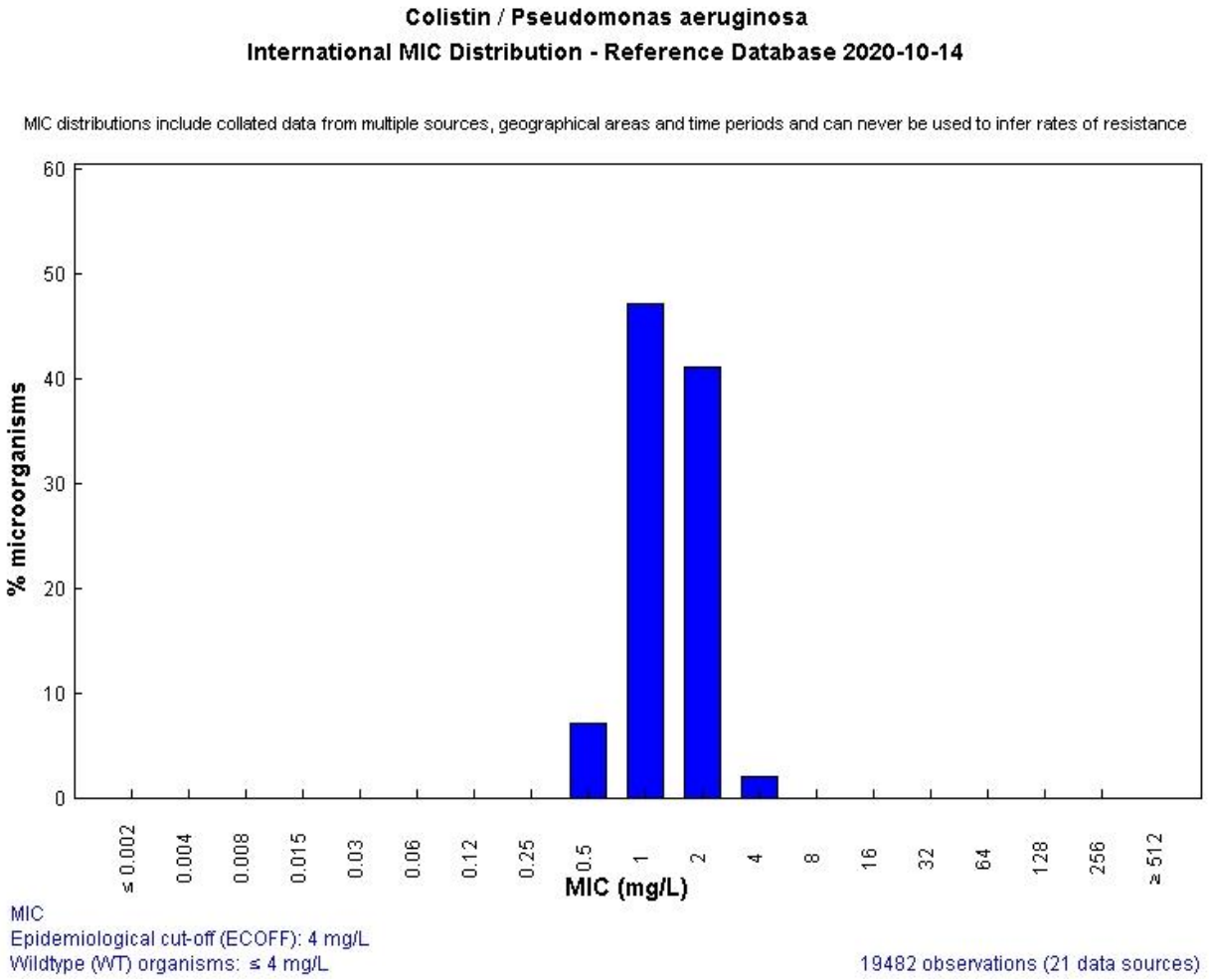



**Figure 5.** Répartition des CMI du P. aeruginosa pour la colistine selon l'ECOFF (d'après l'EUCAST 2020)

**Indications :**

La Colimycine® injectable a été mise sur le marché en 1982 en France. Elle était indiquée dans le traitement d'infections rénales, urogénitales, septicémies et infections méningées à germes sensibles. Elle pouvait aussi être utilisée en application locale pour le traitement des ulcères de jambes ainsi que des surinfections de plaies et des brûlures superficielles.
En 1982, la forme comprimé a obtenu son AMM pour le traitement des diarrhées aigües d'origine infectieuse et la décontamination intestinale sélective lors d'aplasies médullaires.
Plus tardivement, en 2004, une nouvelle forme de Colimycine® pour inhalation a été commercialisée. Celle-ci était indiquée chez les patients atteints de mucoviscidose, dans le traitement d'infections à germes sensibles tels que les infections pulmonaires chroniques à *P. aeruginosa.*
Des modifications de l'indication et de l'AMM ont eu lieu depuis, l'utilisation en dermatologie et de la forme comprimé ayant été abandonnée. Actuellement, une préparation hospitalière buvable indiquée dans la décontamination digestive sélective (DDS) remplace la Colymicine® sous forme de comprimé. Celle-ci associe la colistine à un autre antibiotique, tel que la gentamicine, et un antifongique, l'amphotéricine B. Selon l'avis de la Commission de Transparence de 2015, la Colimycine® IV doit être utilisée en dernier recours, dans le traitement d'infections sévères à BGN résistant aux autres antibiotiques. Il est conseillé de l'utiliser en association après documentation bactériologique afin de potentialiser son action et éviter l'émergence de résistances. Par ailleurs, la Colimycine® pour inhalation est indiquée dans la prise en charge d'infections pulmonaires chroniques dues à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose. Ces patients nécessitent des adaptations de posologie, celles-ci seront décrites par la suite.

## 2) Emergence de bactéries multirésistantes

### A. Antibiorésistance

Les antibiotiques furent la grande révolution médicale du 20$^{éme}$ siècle, avec la découverte des pénicillines en 1928 par Alexander Fleming. De nombreuses maladies considérées comme incurables furent alors guéries grâce au développement des antibiotiques. Cependant, les premières résistances aux traitements sont apparues rapidement après leur mise sur le marché.

L'antibiorésistance se définit par la capacité d'une bactérie à développer des mécanismes de défense lui permettant de résister aux antibiotiques en rendant leur action inefficace.
C'est un problème majeur de santé publique dû en partie à l'utilisation massive d'antibiotiques dans l'élevage et en médecine humaine avec des prescriptions de trop courte durée, mal dosées, et rarement adaptées à l'antibiogramme. Chaque année, 700 000 personnes meurent dans le monde à cause d'infections dues à des bactéries résistantes dont, 5543 en France(11). L'émergence de souches multirésistantes à l'hôpital mais aussi en ville, et l'absence de découverte de nouvelles molécules font craindre l'apparition d'infections graves, difficiles à traiter, à l'origine de possibles impasses thérapeutiques.
En réanimation, un regain d'intérêt de l'utilisation de la Colimycine® a été observé ces dernières années dans le traitement des infections à BGN multirésistantes tels que *P. aeruginosa* et *A. baumanii*(12).

### B. Résistances à la colistine

Comme pour tout antibiotique, la colistine n'échappe pas à l'émergence des résistances bactériennes, plus particulièrement chez les entérobactéries, le bacille pyocyanique et *A. baumanii*. La résistance naturelle est due à l'absence du LPS chez les bactéries à gram positif, mais aussi à l'ajout de groupements cationiques sur le lipide A chez *Proteus mirabilis* et *Serratia marcescens* diminuant ainsi l'affinité des polymyxines. La résistance acquise semble être liée à un effet inoculum important et à l'utilisation de la colistine en monothérapie, à des doses non optimales favorisant la pression de sélection.
Cette résistance acquise peut être due à des mutations chromosomiques entraînant des modifications de charge du LPS ou la perte du LPS, à des modifications de la capsule polysaccharidique empêchant la fixation de la colistine et la surexpression de certaines pompes à efflux(5). De même, il a été découvert un mécanisme de résistance plasmidique chez les entérobactéries productrices du gène mcr-1 (*plasmid-mediated colistin resistance*) provoquant une baisse de l'affinité de la colistine pour le LPS(13).

## 3) Optimisation du traitement par Colimycine® chez le patient de réanimation

### A. Variabilité pharmacocinétique des polymyxines

Plusieurs études ont montré que la pharmacocinétique de la colistine différerait selon le profil et les caractéristiques du patient(4)(14).

Les patients hospitalisés en réanimation sont des sujets particulièrement fragilisés de par la gravité de leur état et sont fréquemment exposés aux infections bactériennes résistantes aux traitements. Les conditions physiopathologiques de ces patients et les soins reçus, sont susceptibles d'entraîner des modifications de la pharmacocinétique des antibiotiques et d'augmenter la variabilité de leurs concentrations sériques. Lors de la prescription d'antibiotiques chez les patients de réanimation, il est nécessaire de tenir compte de ces nombreuses sources de variabilités pharmacocinétiques et plus particulièrement lors de l'utilisation des médicaments à marge thérapeutique étroite.

Parmi les principaux éléments à l'origine de cette variabilité on dénombre : l'augmentation du volume de distribution, l'altération de la liaison aux protéines plasmatiques, l'hypoalbuminémie, l'augmentation de la clairance rénale ou au contraire l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique, le polytraumatisme, le syndrome de réponse inflammatoire associé au sepsis, l'altération de la barrière cutanée (plaies, brûlures, cathéters) et la défaillance hémodynamique. Par ailleurs, les saignements, la présence de drains ainsi que le remplissage vasculaire et l'épuration extrarénale sont à l'origine de diminutions des concentrations en antibiotiques. L'altération de la fonction rénale et hépatique peut au contraire provoquer une accumulation des médicaments dans le plasma et donc des concentrations plus élevées(15).

Les travaux de Roberts *et al.* et Reeds *et al.* ont montré que le VD de la colistine était plus élevé chez les patients de soins intensifs que chez les patients atteints de mucoviscidose (0,09L/kg vs 1,5 L/kg). En ce qui concerne la clairance, une variabilité en fonction des études et des profils de patients a été observée. Chez le volontaire sain, la CL du CMS était de 148 mL/min et celle de la colistine de 48 mL/min avec des CL rénales respectivement de 100 et 1,9 mL/min (dû à une forte réabsorption tubulaire de la colistine)(16). Chez le patient de réanimation, une forte variabilité interindividuelle a été observée, la CL du CMS et de la colistine dépendant de la CL de la créatinine (3 à 169 ml/min/1.73m²)(14). Chez le patient hémodialysé, la CL du CMS et de la colistine étaient respectivement comprises entre 17-95 mL/min et 57-134 mL/min. Le CMS étant peu excrété dans les urines, une plus grande fraction de la dose était métabolisée en

colistine(4). Enfin, la CL de la colistine était supérieure chez le patient atteint de mucoviscidose que chez les autres patients(17).

### B. Objectifs PK/PD de la colistine

La relation PK/PD d'un antibiotique permet d'évaluer la pertinence de la posologie et de prédire l'efficacité du traitement tout en prenant en compte le risque de sélection de bactéries multirésistantes.

La plupart des études in vitro ont montré que la colistine est un antibiotique concentration dépendant avec un effet post-antibiotique vis-à-vis de certaines espèces pour des concentrations élevées(18).

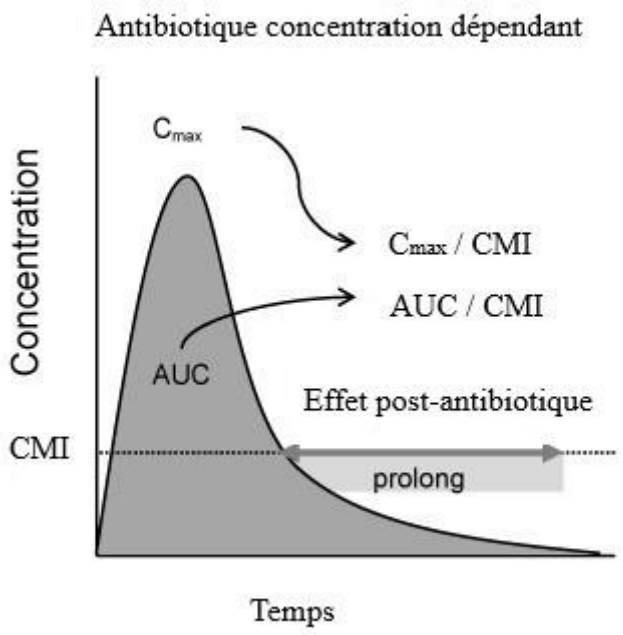



**Figure 6.** Relation PK/PD des antibiotiques concentration dépendants

Les modèles murins ont démontré que le ratio de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique de la forme libre (*f*) sur la concentration minimale inhibitrice (*fAUC/CMI*) est le meilleur index prédictif de l'activité antibiotique(19).

Le rapport *f*AUC/CMI combine une information à caractère PK et une information à caractère PD : la concentration au site de l'infection à l'origine d'effets thérapeutiques et la concentration dans les autres tissus à l'origine d'effets toxiques.

Les travaux de Cheah *et al.* et Dudhani *et al*. sur des souris neutropéniques infectées par 3 souches différentes de *P.aeruginosa et A. baumanii* ont permis de définir des valeurs cibles de l'objectif *f*AUC/CMI pour lequels il était observé une réduction de 2 $\log_{10}$ (99%) de la charge bactérienne (Tableau 2) (19) (20) (2).

**Tableau 2.** Valeurs cibles de l'objectif fAUC/CMI de la colistine

| Infection | Bactérie | Dudhani *et al.* | Cheah *et al.* |
|---|---|---|---|
| Cuisse | *P. aeruginosa* | 27,6 à 36,1 | 7,4 à 13,7 |
| | *A. baumanii* | 17,5 à 43 | 7,4 à 17,6 |
| Poumon | *P. aeruginosa* | 36,9 à 45,9 | 51,8 à 105 |
| | *A. baumanii* | 22,5 à 95 | 36,8 |

Par ailleurs, ils rappellent le fait que la fraction non liée de la colistine est 6 fois plus élevée chez l'homme que chez la souris, avec une fixation aux protéines plasmatiques de 50%, notamment chez les patients de réanimation. (19)

D'après l'étude de Nation *et al.* il existe une bonne corrélation entre l'*f*AUC et la concentration résiduelle à l'état d'équilibre, cette dernière étant comprise entre 1 et 4 mg/L pour une CMI à 1 mg/L (21). De plus, selon les différentes études vues précédemment, l'objectif PK/PD est atteint quand (*f*AUC/CMI) > 50 (tableau 2).

Cependant, il a été montré que le risque de néphrotoxicité augmentait avec la concertation plasmatique de colistine, surtout lorsque la concentration résiduelle dépassait la valeur de 2,5 mg/L(22).

Les cas de néphrotoxicité décrits dans la littérature étaient dus à une nécrose tubulaire aiguë survenant les premiers jours de traitement chez environ 30% des patients sous colistine.

La plupart des cas de néphrotoxicité étaient réversibles et survenaient chez des patients ayant reçu des traitements prolongés, à une forte posologie.

Un autre facteur de risque était l'administration concomitante d'autres médicaments néphrotoxiques tels que la vancomycine, les aminosides, l'amphotéricine B, les vasopresseurs, les diurétiques, les produits de contraste IV (23).

Par conséquent, la colistine fait partie des molécules à marge thérapeutique étroite pour lesquels les concentrations toxiques sont proches des concentrations efficaces(21).

Ces études avaient pour but de valider l'objectif PK/PD en prenant en compte l'AUC et la concentration résiduelle.

### C. Optimisation des schémas d'administration

Les études de cette dernière décennie ont montré la présence d'une grande variabilité interindividuelle chez les patients présentant un état sévère (14) et soulignent la nécessité d'optimiser les schémas posologiques afin d'atteindre l'objectif PK-PD et de prévenir l'émergence de résistances bactériennes.

L'étude de Plachouras *et al.* compare des schémas thérapeutiques utilisant ou non une dose de charge (DC). Dans cette étude, on simule l'administration d'une DC de 9 ou 12 MUI, permettant d'obtenir l'état d'équilibre et une concentration en colistine > 2 mg/L dès la première dose, suivie de l'administration de 4,5 MUI toutes les 12 h. Avec le schéma d'administration de 3 MUI toutes les 8 h sans DC, l'équilibre est atteint au bout de 48 h seulement.

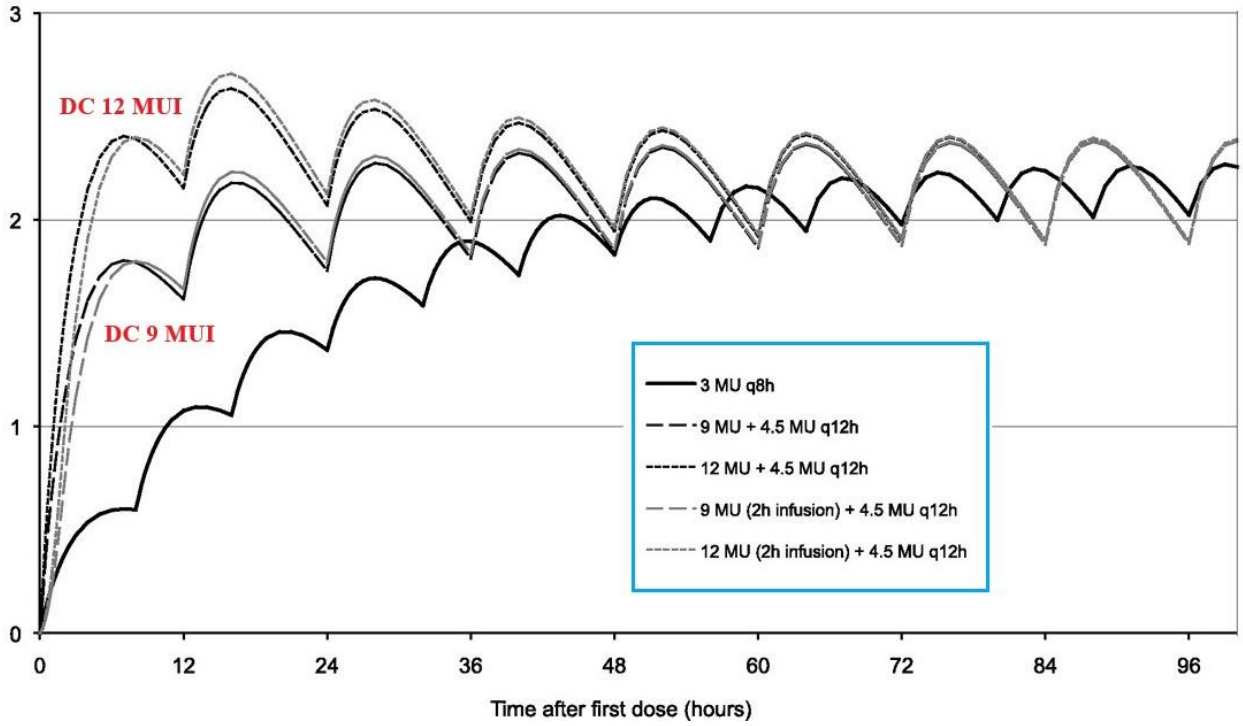



**Figure 7.** Modélisation pharmacocinétique de la colistine, intérêt de l'utilisation d'une dose de charge d'après Plachouras et al. Antimicrob Agent Chemoth, 2009

Cette étude montre la difficulté à atteindre l'état d'équilibre et des concentrations efficaces. Cela peut être un problème en réanimation où les infections à germes dont les CMI sont élevées (Enterobactéries, *P. aeruginosa*) sont fréquentes, pouvant entraîner la sélection de bactéries résistantes.

Dalfino *et al.* ont cherché à savoir si administrer des hautes doses de Colimycine® en espaçant les prises était une bonne stratégie. Dans leur étude, portant sur des patients ayant une infection nosocomiale sévère de type septicémie ou pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) à BMR, ont été administrées une DC de 9 MUI et une dose d'entretien de 4,5 MUI tous les 12 h. Chez 82% des patients il a été observé une guérison clinique et 17% ont présenté une insuffisance rénale aiguë, spontanément résolutive 10 jours après l'arrêt du traitement(24).

La Colimycine® IV ayant un index thérapeutique étroit, Nation *et al.* ont voulu développer un algorithme permettant d'obtenir la concentration cible de 2 mg/L pour laquelle on observait la meilleure activité antibactérienne et le risque le plus faible de néphrotoxicité. Cet algorithme était basé sur la relation entre la dose reçue et la clairance de la créatinine. Pour cela, ils ont analysé les valeurs des concentrations plasmatiques de 214 patients de réanimation dont 29 étaient sous épuration extrarénale (EER). Ils ont montré que chez plus de 80% des patients ayant une clairance de la créatinine < 80 mL/min ou subissant une EER, la concentration cible de 2 mg/L était atteinte. Cependant, seulement 40% des patients ayant une clairance rénale > 80 mL/min atteignaient cette cible. Moins de 30% des patients avaient des taux sériques de colistine > 4 mg/L, seuil qu'ils avaient défini comme potentiellement toxique lors de l'étude(25).

Cette étude a mis en évidence la <u>difficulté d'obtenir des concentrations efficaces</u> chez les patients ayant une bonne fonction rénale ou présentant une hyper clairance ainsi que l'importance de l'utilisation de la Colimycine® en <u>association à un autre antibiotique</u>.

En France, des modifications de l'AMM de la Colimycine® parentérale ont eu lieu ces dernières années, le groupe de travail des médicaments anti-infectieux établissant des recommandations sur les modalités d'administration et les posologies.

Ainsi, le groupe d'experts préconise **l'administration de fortes doses** réparties en 2 à 3 prises sans dépasser la <u>dose maximale</u> journalière de **12 MUI** par jour chez les adultes y compris les patients de réanimation. Ils recommandent également l'utilisation d'une **dose de charge** (DC) de **9 à 12 MUI** qui permettrait <u>d'atteindre plus rapidement l'état d'équilibre</u> et des concentrations plasmatiques supérieures aux CMI critiques définies par l'EUCAST.

En cas d'insuffisance rénale, il est conseillé d'adapter les posologies chez les patients avec une clairance de la créatinine < 50 ml/min et réaliser une surveillance de la fonction rénale et des taux plasmatiques en colistine. La dose doit être répartie en deux administrations journalières (Tableau 3).

**Tableau 3.** Adaptation posologique de la Colimycine® à la fonction rénale

| Clairance de la créatinine (ml/min) | Dose quotidienne |
|---|---|
| < 50-30 | 5,5-7,5 MUI |
| < 30-10 | 4,5-5,5 MUI |
| < 10 | 3,5 MUI |

La Colimycine® étant dialysable, les posologies à administrer sont 2,25 MUI les jours sans hémodialyse et 3 MUI/jour, les jours d'hémodialyse, à la fin de la séance.
Chez les enfants ayant un poids supérieur à 40 kg, la posologie recommandée est celle des adultes, alors que chez les enfants de moins de 40 kg, la posologie est de 75 000 à 150 000 UI/kg/jour, mais celle-ci peut être supérieure chez les enfants atteints de mucoviscidose (26).

## D. Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) de la Colimycine®

Compte tenu des caractéristiques du patient de réanimation, de la sévérité des infections et de la présence de bactéries ayant un haut niveau de résistance, le STP est un excellent outil ayant pour but de proposer des schémas posologiques individualisés, afin obtenir le meilleur rapport bénéfice/risque notamment dans le cas de médicaments à index thérapeutique étroit. (27)
Le STP se définit comme la mesure de la concentration sanguine d'un médicament et l'adaptation de la posologie afin que cette concentration soit située dans les valeurs thérapeutiques attendues. Cet intervalle de concentrations correspond à la plus haute probabilité d'efficacité associée à la plus faible probabilité de survenue d'effets indésirables(28). La détermination des concentrations cibles repose sur la connaissance de la relation PK/PD du médicament.
En pratique, le dosage de la Colimycine® (colistine A et B) repose sur la technique de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). Le prélèvement sanguin doit être réalisé sur un tube hépariné sans gel une fois l'état d'équilibre

atteint, soit 48 h après le début du traitement ou 24 h si administration d'une dose de charge. Il doit être effectué en période résiduelle, juste avant une nouvelle administration afin de ne pas surestimer la concentration de colistine. Le dosage est réalisé au Laboratoire de Pharmacologie Clinique du Professeur Olivier BLIN à Marseille. Le délai de rendu des résultats est de 48 h. La concentration cible résiduelle se situe dans l'intervalle **[2000-2500 ng/mL]**. Une adaptation de cet intervalle thérapeutique à la CMI vraie du germe est à envisager lorsque celle-ci est disponible afin de diminuer le risque de survenue de résistance à la colistine pouvant mener à une impasse thérapeutique et à des infections difficiles à traiter.

## PARTIE 2 : ETUDE REALISEE

### 1) Objectifs

L'émergence des bactéries résistantes en milieu hospitalier, a entraîné un regain d'intérêt pour l'utilisation de la Colimycine® particulièrement dans les unités de soins critiques.
Au vu des nombreuses particularités physiopathologiques et des soins reçus, les patients de réanimation présentent une grande variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique. En raison de la marge thérapeutique étroite de la colistine, cela les expose à un risque de sous-dosage avec pour conséquence une inefficacité du traitement antibactérien ou de surdosage avec un risque de toxicité. Le peu de données disponibles sur la pharmacocinétique et pharmacodynamie chez l'homme ainsi que la complexité de la prise en charge du patient en réanimation ont motivé la réalisation de notre étude.
L'objectif de cette étude est d'évaluer le bon usage de la Colimycine® en analysant la pertinence des prescriptions, les résultats des concentrations plasmatiques en antibiotique, l'adaptation des posologies suite à ces dosages et à la documentation microbiologique ainsi que l'évolution clinico-biologique des patients.

### 2) Matériel et méthode

#### Design de l'étude et recueil de données

Cette étude descriptive rétrospective, multicentrique a été conduite sur la période de juin 2010 à novembre 2019 dans 2 unités de soins critiques, le service de Réanimation des Urgences et Médicale de l'Hôpital de la Timone et le service de Réanimation Détresses Respiratoires et Infections Sévères (DRIS) de l'Hôpital Nord de l'AP-HM à Marseille, France.
Nous avons inclus l'ensemble des patients hospitalisés dans les 2 services de réanimation pour lesquels un traitement par Colimycine® IV avait été prescrit (prescriptions manuscrites et informatisées). A partir des logiciels Pharma® et DarNord ainsi que des archives des dossiers patients, nous avons extrait les prescriptions de CMS injectable et les traitements antibiotiques associés. Les données clinico-biologiques des patients ont été obtenues grâce au dossier patient informatisé (Axigate, VisualPatient). Chaque patient a été inclus une ou plusieurs fois en

fonction du nombre de cures de CMS reçues. Grâce au logiciel Nextlab® nous avons recueilli les informations concernant le suivi thérapeutique pharmacologique comprenant le temps de prélèvement, la dose administrée et les résultats des concentrations sériques en colistine. En plus de l'âge, du sexe, des périodes d'hospitalisation, les antécédents cliniques les comorbidités suivantes ont été relevées : la transplantation pulmonaire, l'insuffisance respiratoire, la mucoviscidose, l'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque, le diabète sucré. Le recours à la ventilation mécanique et à l'hémodialyse a également été pris en compte.

Au niveau bactériologique, nous avons extrait les informations concernant les bactéries à l'origine des infections ainsi que leurs CMI, si disponibles. Des recherches des potentielles résistances à la colistine ont été effectuées. Au laboratoire de microbiologie, après mise en culture des différents prélèvements (aspirations bronchiques, crachats, hémoculture) les germes ont été isolés et identifiés. L'identification des isolats a été réalisée par la technique de spectrométrie de masse MALDI-TOF (MatrixAssisted Laser Desorption Ionisation-Time of flight). Les tests de sensibilité à la colistine ont été réalisés selon les recommandations de l'EUCAST par la méthode des disques sur gélose Mueller-Hinton à l'aide de disques d'antibiotiques disponibles dans le commerce. Entre 2014 et fin 2016, la CMI de la colistine a été déterminée par la méthode des E-tests. Depuis 2017, la CMI de la colistine est réalisée par la méthode en microdilution selon les recommandations de l'EUCAST, les E-test pouvant entraîner une sous-estimation de la CMI.(29)

L'évolution clinique des patients a été décrite selon trois critères :

- L'efficacité de l'antibioprophylaxie (paramètre décrit uniquement dans la population traitée en prophylaxie).
- La guérison clinique : définie comme une amélioration clinique, biologique et microbiologique des signes de l'infection, ainsi que l'absence de rechute de l'infection (paramètre décrit uniquement dans la population traitée en curatif).
- L'échec au traitement : défini comme la persistance de signes d'infection ou la survenue d'une infection malgré l'antibiothérapie dans les 15 jours de traitement. Il s'applique à tous les patients de notre étude ayant reçu un traitement par colistine que ce soit en prophylaxie ou en curatif.
- Le décès : décès toutes causes confondues, dans un délai de 15 jours, 1 mois et > 1 mois après l'instauration de l'antibiothérapie.

## 3) Résultats - Discussion

### A. Population étudiée

Au total 86 patients ont été inclus dans notre étude. Soixante-dix d'entre eux avaient été hospitalisés dans le service de réanimation respiratoire de l'hôpital Nord entre juin 2010 et décembre 2019 et 16 dans le service de réanimation polyvalente adulte de l'hôpital de la Timone entre septembre 2012 et novembre 2019. L'âge médian des patients était de 35 ans (min 17 ans, max 79 ans) de sexe majoritairement masculin (Sex ratio H/F=1,4).

Parmi eux, 38 patients (44%) ont présenté une insuffisance rénale dont 6 (7%) chronique et 14 (16%) dialysés, 35 (41%) étaient diabétiques et 3 (3,5%) étaient insuffisants cardiaques.

Au plan respiratoire, 65 patients (76%) avaient une insuffisance respiratoire aigüe ou chronique, 44 (51%) étaient atteints de mucoviscidose et 19 (22%) avaient une autre pathologie respiratoire dont :

- 12 (14%) une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO),
- 3 (3,5%) une fibrose pulmonaire idiopathique,
- 1 (1,2%) une fibrose pulmonaire due à une sclérodermie,
- 1 (1,2%) une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) primitive,
- 1 (1,2%) une bronchectasie.

La durée médiane d'hospitalisation était de 46 jours (6 ; 218) et la médiane de séjour en réanimation de 31 jours (3 ; 152).

Pour au moins 66 patients il a été nécessaire d'avoir recours à la ventilation mécanique. Les patients hospitalisés sur le site de la Timone présentaient à l'entrée un état plus sévère (polytraumatisme, état de choc) que ceux de l'hôpital Nord qui étaient suivis pour des pathologies respiratoires. Au moins 66 patients (77%) ont nécessité une ventilation mécanique pour une durée médiane de 24 jours (1 ; 150)

**Tableau 4.** Caractéristiques cliniques des patients traités par colistine

| **Caractéristiques** | **Effectifs (n=86)** | **Proportion (%)** |
|---|---|---|
| **Âge (médiane années)** | 35 (17 ; 76) | - |
| **Sexe** | | |
| Masculin | 50 | 58% |
| Féminin | 36 | 42% |
| **Durée d'hospitalisation (médiane jours)** | 46 (6 ; 218) | - |
| **Durée séjour réanimation (médiane jours)** | 31 (3 ; 152) | - |
| **Comorbidités** | | |
| Insuffisance rénale | 36 | 42% |
| Hémodialyse | 15 | 17% |
| Insuffisance cardiaque | 3 | 3% |
| Insuffisance respiratoire | 65 | 76 % |
| Mucoviscidose | 44 | 51% |
| Autre pathologie respiratoire | 19 | 22% |
| Transplantation pulmonaire | 47 | 55% |
| Ventilation mécanique | 66 | 77% |
| Durée ventilation mécanique (médiane jours) | 24 (1 ; 150) | - |
| Diabète | 35 | 41% |

## B. Prescriptions de Colimycine®

### a) Indications

Quatre-vingt-dix-neuf traitements par CMS ont été prescrits en association à d'autres antibiotiques chez 86 patients, pour une durée moyenne d'administration de 10 jours (+/-8).
Le CMS était indiqué dans l'antibiothérapie préventive post greffes pulmonaires (33% des cas), dans les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (33% des cas), dans les pneumonies nosocomiales ou communautaires (respectivement 16% et 10% des cas), dans les bactériémies (6% des cas). Il a également été observé une prescription pour bronchite et un cas où l'indication n'était pas connue.
Dans le service de réanimation polyvalente des urgences adultes de la Timone, le CMS était essentiellement indiqué dans les PAVM alors que dans le service de réanimation DRIS de l'hôpital Nord, les indications du CMS étaient majoritairement l'antibiothérapie préventive des greffes pulmonies, les PAVM et les pneumonies (Tableau 5).

**Tableau 5.** Indications du traitement par colistine selon le site géographique

| **Indications thérapeutiques Colimycine®** | **Réanimation DRIS n=82** | **Réanimation Polyvalente n=17** | **Total n=99** |
|---|---|---|---|
| PAVM | 19 | 13 | 32 |
| Antibioprophylaxie greffe pulmonaire | 32 | 0 | 32 |
| Pneumonie nosocomiale | 16 | 0 | 16 |
| Pneumonie communautaire | 9 | 1 | 10 |
| Bactériémie primaire | 4 | 0 | 4 |
| Bactériémie secondaire | 0 | 2 | 2 |
| Bactériémie sur cathéter | 1 | 0 | 1 |
| Bronchite | 1 | 0 | 1 |
| Non connue | 0 | 1 | 1 |

### b) Posologies

Plusieurs études ont affirmé la nécessité de l'utilisation d'une dose de charge ainsi que l'utilisation de fortes doses afin d'atteindre et maintenir des concentrations efficaces rapidement.(6)

Dans notre étude, la prescription d'une dose de charge était retrouvée pour 18% des traitements. Nous supposons que cette valeur est sous-estimée. En effet, ces services prenant en charge des urgences vitales, des prescriptions papier ont pu être effectuées sans que nous en puissions retrouver la traçabilité.

Lorsque nous avions l'information de l'utilisation d'une dose de charge, celle-ci était de 6 MUI pour un patient, de 9 MUI pour 12 patients, de 8 MUI pour 4 patients et enfin de 12 MUI pour un patient. Les recommandations de l'AMM étaient respectées dans la majorité des cas.

En ce qui concerne la dose totale journalière, celle-ci était comprise entre 9 à 12 MUI pour plus de la moitié des traitements soit 58%, entre 6 à 9 MUI pour 21% d'entre eux, inférieure à 6 MUI pour 16% d'entre eux et 5% étaient des doses supérieures à la dose maximale journalière recommandée de 12 MUI.

Pour deux tiers des prescriptions (63%) la Colimycine® était administrée en 3 prises journalières, pour presque un tiers (29%) en 2 prises par jour, et plus rarement (5% des cas) en 4 prises journalières.

### c) Durée de traitement et antibiotiques associés

Dans notre étude, les traitements par CMS étaient prescrits pour une durée moyenne de 10 (+/- 8) jours. Environ 44% des traitements étaient prescrits pour moins de 7 jours, 40 % pour une durée de 7 à 14 jours, 7% pour une durée de 15 à 21 jours et 9% des prescriptions dépassaient 21 jours de traitement.

Le CMS était utilisé en association à d'autres antibiotiques dans 99% des cas et dans 59% des cas une administration concomitante de la forme aérosol était également réalisée.

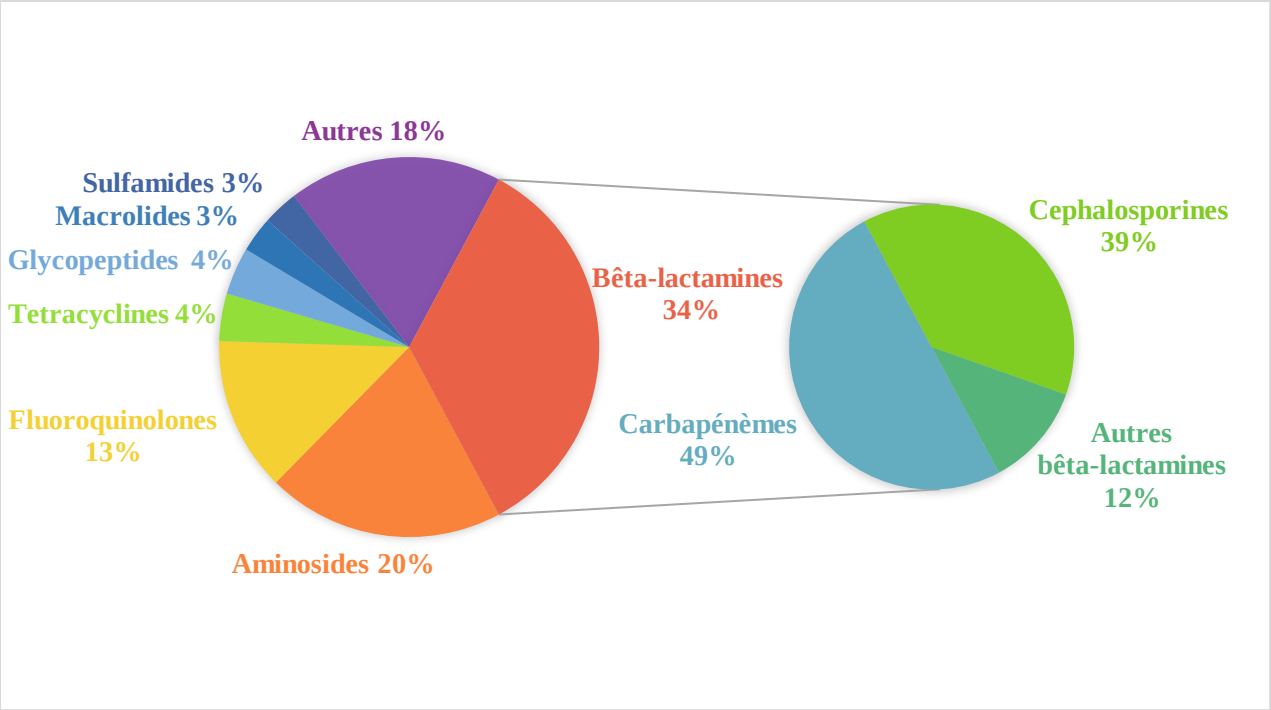



**Figure 8.** Antibiotiques utilisés en association à la colisitne

Devant l'activité bactéricide rapide mais avec un effet post-antibiotique peu marqué vis-à-vis de certaines espèces tels que *Klebsiella pneumoniae*, une association apparaît indispensable afin d'obtenir une synergie de l'association de ces antibiotiques et d'augmenter son activité, tout en limitant le risque d'émergence de mutants résistants, notamment par un mécanisme d'imperméabilité.(30)

**Tableau 6.** Antibiotiques utilisés en association au traitement par colistine

| Famille antibiotique | Nom antibiotique | N prescriptions | Total |
|---|---|---|---|
| **Bêta-lactamines** | | | |
| Pénicillines | Amoxicilline | 1 | 85 |
| Uréïdopénicillines | Tazocilline | 6 | |
| Carboxypénicillines | Ticarcilline/acide clavulanique | 1 | |
| Céphalosporines | Céfotaxime | 1 | |
| | Céfépime | 6 | |
| | Ceftazidime | 20 | |
| | Ceftazidime/avibactam | 1 | |
| | Ceftolozane/tazobactam | 5 | |
| Monobactames | Aztréonam | 2 | |
| Carbapénèmes | Méropèneme | 18 | |
| | Imipénème | 24 | |
| **Aminosides** | | | |
| | Amikacine | 28 | 48 |
| | Gentamycine | 4 | |
| | Tobramycine | 16 | |
| **Fluoroquinolones** | | | |
| | Ciprofloxacine | 29 | 31 |
| | Levofloxacine | 2 | |
| **Tetracyclines** | | | |
| | Doxycycline | 1 | 10 |
| | Tigécycline | 9 | |
| **Macrolides** | | | |
| | Azithromycine | 6 | 8 |
| | Erythromycine | 2 | |
| **Antituberculeux** | | | |
| | Rifampicine | 4 | 6 |
| | Isoniazide | 1 | |
| | Ethambutol | 1 | |
| **Autres antibactériens** | | | |
| | Linezolide | 26 | 38 |
| | Fosfomycine | 12 | |
| **Glycopeptides** | | | |
| | Vancomycine | 9 | 9 |
| **Sulfamides antibactériens** | | | |
| | Sulfaméthoxazole/trimethoprime | 8 | 8 |
| **Total antibiotiques associés prescrits** | | | **243** |

## C. Bactéries impliquées

### a) Types de bactéries

Une documentation bactériologique a été retrouvée chez 97% des patients. La bactérie la plus fréquemment retrouvée est le *Pseudomonas aeruginosa* dans plus de 57% des cas (Figure 8)
Ce bacille à gram négatif est un pathogène nosocomial majeur et touche particulièrement les patients atteints de mucoviscidose. En effet, dans notre étude le germe était présent chez 93% (n=41) des patients atteints de la maladie.

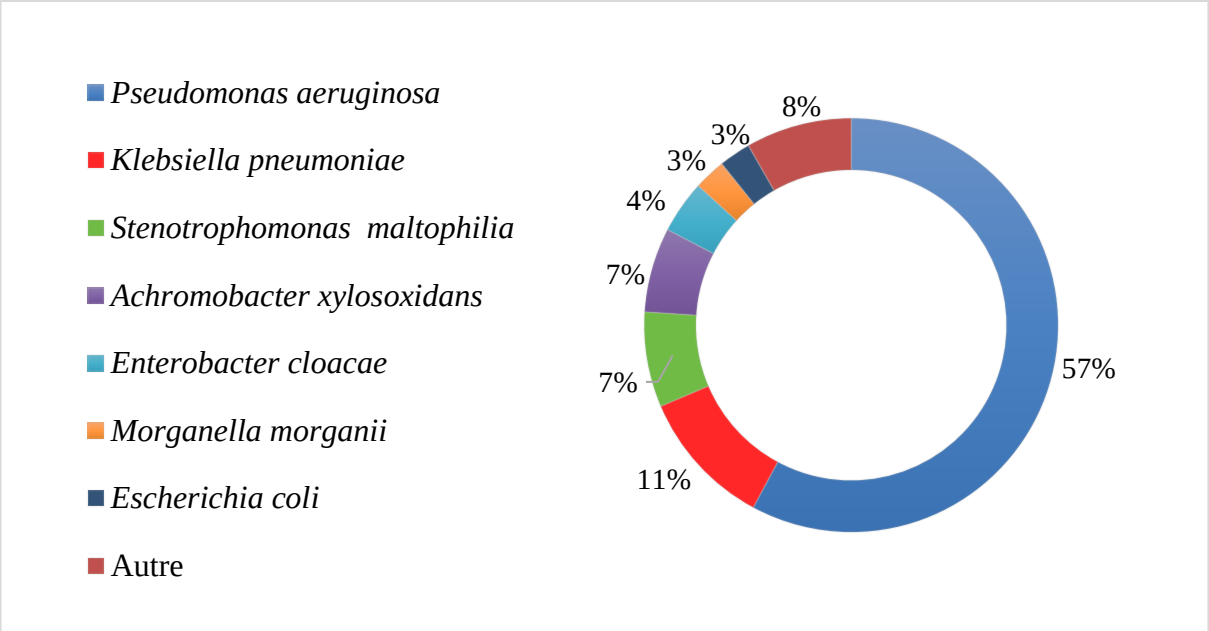



**Figure 9.** Répartition des bactéries isolées

Par ailleurs, on assiste à une augmentation de l'incidence des souches de *P. aeruginosa* résistantes aux antibiotiques, la colistine restant toutefois active sur la majorité de ces souches. L'émergence des souches résistantes à colistine est rare mais non inexistante.
Dans notre échantillon, plus de la moitié (41/70) des souches de *P. aeruginosa* étaient des bactéries multirésistantes (BMR), 3 étaient des bactéries hautement résistantes (BHR) et 3 des bactéries pan-résistantes (pan R).

Les experts proposent les définitions suivantes concernant les résistances aux antibiotiques :

- BMR : résistance acquise à plus de 1 molécule appartenant à plus de 3 familles différentes d'antibiotique

- BHR : résistance acquise à plus de 1 molécule appartenant à toutes les familles d'antibiotique sauf 1 ou 2

- pan R : résistance acquise à tous les agents de toutes les familles d' antibiotique(31).

Parmi les autres bactéries le plus souvent isolées, on retrouve : les entérobactéries dans 22% des cas avec *Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae, Morganella, morganii, Escherichia coli,* ainsi que d'autres germes détaillés par la suite (tableau 7).

La majorité des souches de *K. pneumoniae* (10/13) étaient des bactéries résistantes aux antibiotiques : 5 étaient des bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe), 3 produisaient des bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE), 1 était multirésistante et 1 était pan-résistante.

- Les BHRe sont des bactéries commensales du tube digestif qui sont résistantes aux nombreux antibiotiques et qui ont un mécanisme de résistance plasmidique transférable entre bactéries. Les entérobactéries productrices des carbapénèmases en font partie.

- Les BLSE sont des enzymes développées par les entérobactéries afin d'échapper à l'action des bêta-lactamines.

Suite au traitement par colistine 3 souches de *K. pneumoniae* et 1 souche de *P. aeruginosa* sont devenus résistantes.

### b) CMI ECOFF/CMI vraies

Nous avons relevé les valeurs des CMI critiques des bactéries isolées dans notre étude dans le Tableau 7. Dans certains cas, plusieurs CMI ont pu être déterminées pour une même bactérie.

**Tableau 7.** Comparaison CMI observées *vs.* CMI ECOFF

| Nom de l'agent pathogène | Nombre de bactéries N (%) | CMI observée (mg/L) Médiane (min/max) | Nombre de CMI/bactérie (n) | ECOFF (mg/L) |
|---|---|---|---|---|
| *Pseudomonas aeruginosa* | 70 (57,9%) | 0,5 (0,002 ; 16) | 75 | 4 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 13 (10,7%) | 0,5 (0,125 ; 8) | 17 | 2 |
| *Stenotrophomonas maltophilia* | 9 (7,4%) | NA | NA | ND |
| *Achromobacter xylosoxidans* | 8 (6,6%) | 2 (0,06 ; 4) | 3 | ND |
| *Enterobacter cloacae* | 5 (4,1%) | 0,19 (0,094 ; 0,75) | 3 | 2 |
| *Morganella morganii* | 3 (2,5%) | NA | NA | ND |
| *Escherichia coli* | 3 (2,5%) | NA | NA | 2 |
| *Burkholderia cenocepacia* | 2 (1,7%) | NA | NA | ND |
| *Pandoarea pulmonicola* | 2 (1,7%) | NA | NA | ND |
| *Acinetobacter pitii* | 2 (1,7%) | 0,125 | 1 | ND |
| *Pseudomonas putida* | 2 (1,7%) | 0,125 | 1 | ND |
| *Acinetobacter baumanii* | 1 (0,8%) | 0,125 (0,016 ; 0,252) | 5 | 2 |
| *Serratia liquefaciens* | 1 (0,8%) | NA | NA | ND |

Pour l'ensemble des bactéries isolées, la médiane des CMI observées dans notre étude était inférieure à la CMI prédite par l'ECOFF.

## D. Suivi thérapeutique pharmacologique

### a) Concentrations observées

Les valeurs thérapeutiques cibles de la colistine au Laboratoire de Pharmacologie de Marseille se situaient dans l'intervalle [2000 – 2500 ng/mL].

Au moins un dosage de colistine a été réalisé chez 72 patients (84%). Au total 191 dosages ont été analysés, 62% (n=118) étaient des sous-dosages, 8% (n=15) étaient compris dans les valeurs thérapeutiques attendues, 16 % (n=30) étaient des surdosages et 14% (n=28) étaient non interprétables (prélèvement incorrect).

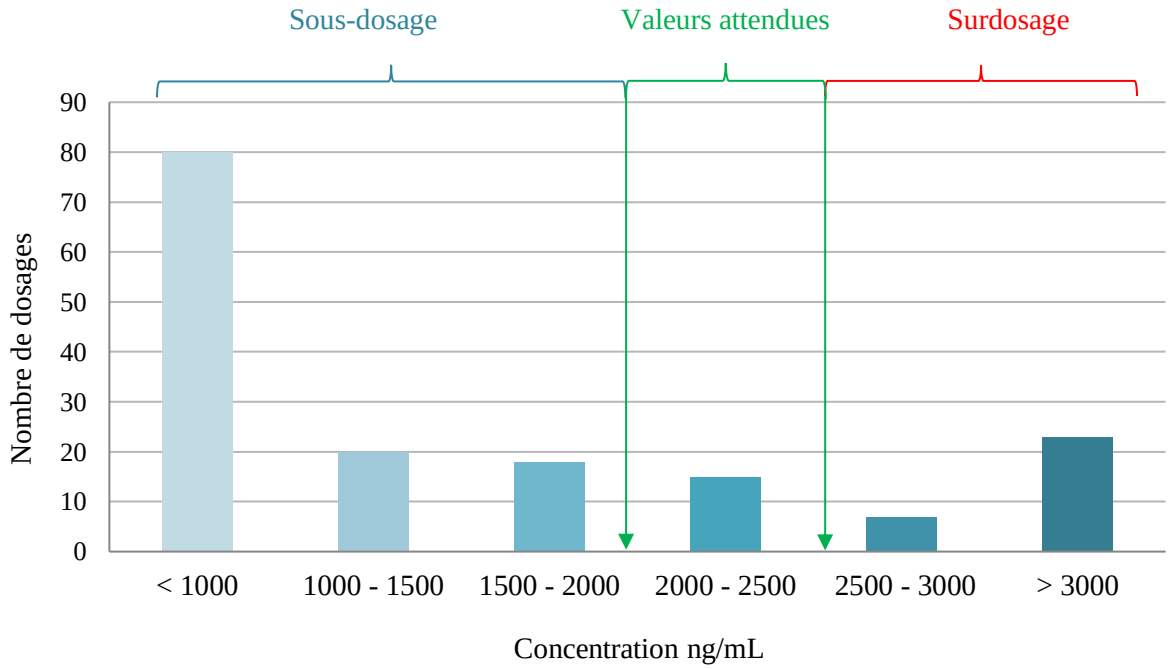



**Figure 10.** Répartition des concentrations en colistine

Parmi 33 patients qui avaient eu au moins un sous-dosage et dont nous avions les CMI des bactéries, 11 avaient un rapport $Concentration\ résiduelle/CMI$ < 1, 9 compris entre 1 et 2 et 13 >2.

Chez 22 patients, malgré un sous-dosage, les concentrations résiduelles étaient efficaces comme le montre le graphique de la Figure 10.

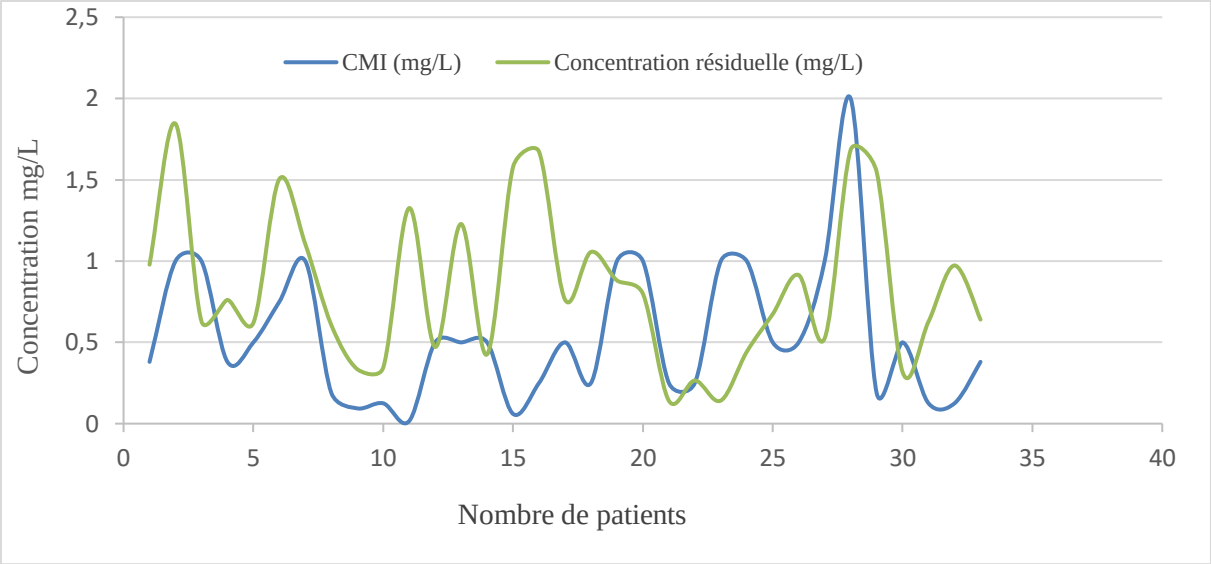



**Figure 11.** Comparaison des CMI et des concentrations résiduelles chez des patients sous-dosés

### b) Adaptation posologies

Chez 51% des patients (n=44) la posologie de CMS a été adaptée. Parmi 52 adaptations de posologie, 39 étaient des augmentations de posologie suite à des sous-dosages et 13 des diminutions de posologie suite à des surdosages. La proportion d'adaptation des posologies était supérieure lors d'un surdosage (43%) que lors d'un sous-dosage (33%).
Le faible taux d'adaptation de posologie lors d'un sous-dosage peut s'expliquer par le fait que même lorsque la concentration sanguine en colistine est inférieure aux valeurs cible attendues, celle-ci peut rester efficace si la CMI du germe incriminé est basse. Par ailleurs, plus d'adaptations étaient réalisées lors d'un surdosage par crainte d'effets toxiques de la molécule.

## E. Efficacité

### a) Antibioprophylaxie efficace

L'infection est la première cause de morbidité et mortalité suite à une transplantation pulmonaire. Parmi les facteurs favorisant les infections, on retrouve : l'immunosuppression qui induit une diminution des mécanismes de défense, le fait que le poumon greffé soit en relation

directe avec l'environnement extérieur, le maintien de la ventilation mécanique invasive et la colonisation des voies aériennes du donneur et du receveur.(32)
Afin de prévenir ces infections, notamment nosocomiales, une antibiothérapie systématique péri-opératoire et post greffe pulmonaire est mise en place.
Dans notre échantillon, parmi 32 patients qui ont subi une intervention de transplantation pulmonaire, 27 étaient atteints de mucoviscidose, 4 de BPCO et un avait une dilatation des bronches. Chez 90% (n=29) d'entre eux la prophylaxie s'est révélée efficace. Chez 1 patient celle-ci n'était pas suffisante, il a présenté un sepsis non contrôlé et des prélèvements respiratoires positifs à *P.aeruginosa*. Enfin, 2 patients sont décédés des suites de la transplantation de causes non infectieuses : tableau de CIVD accompagné d'hémorragies à la fois intra-pulmonaires mais aussi intra-cérébrales à l'origine du décès ; syndrome de défaillance multi-viscérale.

### b) Guérison clinique

Dans le groupe de patients traités pour une infection (PAVM, pneumonie, bactériémie), 55 patients ont reçu un traitement curatif par CMS. Nous considérons la guérison comme l'amélioration clinique du patient prenant en compte : la disparition des signes de l'infection (hyperthermie, difficultés respiratoires), le sevrage de la ventilation mécanique, la négativation microbiologique des prélèvements, l'absence de changement de classe thérapeutique et l'absence de rechute de l'infection.
Parmi 55 patients recevant un traitement curatif par CMS, une guérison clinique a été observée chez 23 patients (42%). Chez les 32 autres patients (58%), le traitement n'a soit pas permis de guérison, soit les patients sont décédés d'une autre cause que l'infection.

### c) Echec au traitement

La notion d'échec au traitement s'applique à tous les patients de notre échantillon qu'il s'agisse de patients ayant une prophylaxie lors d'une greffe pulmonaire ou de patients ayant une infection traitée par CMS. Nous avons défini l'échec au traitement comme la persistance de signes d'infection ou la survenue d'une infection malgré l'antibiothérapie dans les 15 jours de traitement.

Un échec au traitement a été observé pour 25 cures d'antibiothérapie (18 patients) et une absence d'échec pour 73 d'entre elles (68 patients).

#### d) Décès

En ce qui concerne les décès, nous nous sommes intéressés aux décès toutes causes confondues et nous avons regardé l'intervalle entre le début de l'antibiothérapie et le décès.
Ainsi, 40 patients (47%) sont décédés au total dont 26 dans les 2 semaines après le début de l'antibiothérapie (7 dans les 48 h après l'instauration du traitement), 7 dans le mois, et 7 autres après 1 mois. Les causes de décès étant multifactorielles et difficilement imputables à une absence d'efficacité de l'antibiothérapie, on ne peut pas conclure à une inefficacité du traitement chez ces patients.

### F. Tolérance

#### a) Néphrotoxicité

La néphrotoxicité est un des effets secondaires connus de la colistine, qui se manifeste par une néphropathie tubulaire aigue à l'origine d'une diminution de la clairance de la créatinine(1).
Durant notre étude, 38 patients ont présenté une insuffisance rénale, toutes causes confondues, avec 14 patients dialysés et au moins 6 insuffisants rénaux chroniques (IRC). Parmi eux, 28 patients ont présenté une insuffisance rénale aigue (IRA) dont au moins 6 étaient d'origine fonctionnelle, 5 d'origine organique avec 4 cas de nécrose tubulaire aigue (NTA) et 1 cas d'origine obstructive. Par ailleurs, 2 patients IRC ont eu une IRA.
Nous nous sommes intéressés à l'évolution du taux de créatinine avant et pendant le traitement par colistine. Nous avons observé une augmentation du taux de créatinine chez 27 patients. La médiane de l'augmentation de la créatinine était de 65 µmol/L (19 ; 244).
Parmi eux, 19 avaient une administration concomitante d'un autre médicament néphrotoxique (aminosides, glycopeptides et sulfamides) et 13 ont présenté un surdosage en colistine. Chez ces 13 patients surdosés, 8 avaient une administration concomitante d'un autre néphrotoxique.
Deux patients ayant eu une augmentation de la créatinine, ont présenté une NTA qui était imputée à la colistine. Ces 2 patients n'ont pas présenté de surdosage. L'un était IRC et avait une néphropathie diabétique, et l'autre avait reçu un autre médicament néphrotoxique.

## CONCLUSION

Avec l'émergence des bactéries multirésistantes et le manque de découverte de nouveaux anti-infectieux, l'utilisation d'anciens antibiotiques tels que la colistine semble être un critère de choix. Ainsi, la colistine détient une place importante dans la stratégie thérapeutique notamment chez les patients de réanimation atteints de pathologies respiratoires graves à BGN. Celle-ci doit être utilisée en association à d'autres antibiotiques pour une synergie d'action et prévenir l'apparition d'une pan-résistance qui pourrait mener à une absence d'alternative thérapeutique et entrainer le décès du patient. Chez le patient de réanimation, il est important d'optimiser le schéma posologique initial, au vu de la variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique observée. En effet, cette variabilité venant des modifications physiopathologiques dues à leur maladie mais aussi aux soins thérapeutiques reçus peut perturber la pharmacocinétique des médicaments notamment ceux ayant une marge thérapeutique étroite comme la colistine.

Dans notre étude nous avons observé une forte tendance au sous-dosage pour une grande majorité des patients. Cela peut s'expliquer par le fait que le patient de réanimation présente un volume de distribution augmenté, mais aussi la présence d'une hyper-clairance chez certains patients. Notre échantillon compte une grande proportion de patients atteint de mucoviscidose chez qui nous savons que la clairance est augmentée et qui sera à l'origine de nombreux sous-dosages (17). Chez ces patients en particulier, la forme aérosol y est associée afin d'augmenter l'exposition des bactéries aux antibiotiques et de prévenir l'évolution d'une colonisation bactérienne vers une infection sévère.

Les résultats présentés dans cette étude sont en cohérence avec ceux de la littérature, qui montrent la difficulté pour les patients de réanimation à atteindre des concentrations comprises dans les valeurs thérapeutiques, notamment chez ceux présentant une fonction rénale normale ou une hyper clairance (25). Cette forte proportion de patients sous-dosés confirme l'importance du suivi thérapeutique pharmacologique afin d'optimiser l'exposition à la colistine des patients de réanimations, malgré une dose de charge et des posologies élevées. Le suivi thérapeutique pharmacologique semble par ailleurs utile dans la prévention du risque de sous-dosage mais aussi de surdosage et de néphrotoxicité associé à la colistine, plus particulièrement en cas d'association à d'autres néphrotoxiques. Notre étude montre que le risque de néphrotoxicité peut être présent même pour de faibles concentrations en colistine, en présence de plusieurs facteurs de risque associés (sepsis, déshydratation, néphropathie préalable, utilisation de plusieurs néphrotoxiques).

Les résultats présentés dans ce travail sont aussi intéressants d'un point de vu PK/PD. En effet, une forte proportion de patients sous-dosés en concentration résiduelle, présentait un ratio Cmin/CMI correct, en prenant en compte les CMI vraies. La détermination des CMI vraies présente donc un réel intérêt et permet une adaptation personnalisée de la posologie et du traitement.

La prise en compte des différents éléments : prescriptions, dosages, données cliniques, biologiques et microbiologiques est nécessaire dans la prise en charge globale du patient de réanimation et dans l'optimisation de son traitement par colistine, afin d'avoir la meilleure balance bénéfice/risque et de limiter l'apparition de résistances bactériennes.

Pour compléter notre travail, une étude statistique reste à réaliser afin d'apporter des nouveaux éléments concernant l'impact du STP dans la prise en charge des patients de réanimation et regarder l'influence des sous-dosages et surdosages sur la guérison, préciser le lien entre surdosage et apparition d'une néphrotoxicité, et confirmer l'importance de la détermination des CMI vraies des bactéries dans l'optimisation du traitement antibiotique.

## BIBLIOGRAPHIE


1. Frasca D, Dahyot-Fizelier C, Mimoz O. La colistine en réanimation. Réanimation. 1 mai 2008;17(3):251-8.

2. Dudhani RV, Turnidge JD, Coulthard K, Milne RW, Rayner CR, Li J, et al. Elucidation of the Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Determinant of Colistin Activity against Pseudomonas aeruginosa in Murine Thigh and Lung Infection Models. Antimicrob Agents Chemother. mars 2010;54(3):1117-24.

3. Notice patient - COLIMYCINE 1.000.000 U.I., poudre et solvant pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62867040&typedoc=N

4. Grégoire N, Aranzana-Climent V, Magréault S, Marchand S, Couet W. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Colistin. Clin Pharmacokinet. 2017;56(12):1441-60.

5. Dortet L, Bonnin R, Jousset A, Gauthier L, Naas T. Émergence de la résistance à la colistine chez les entérobactéries : une brèche dans le dernier rempart contre la pan-résistance ! J Anti-Infect. 1 déc 2016;18(4):139-59.

6. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Tsangaris I, et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. Antimicrob Agents Chemother. août 2009;53(8):3430-6.

7. Velkov T, Thompson PE, Nation RL, Li J. Structure—Activity Relationships of Polymyxin Antibiotics. J Med Chem. 11 mars 2010;53(5):1898-916.

8. Martis N, Leroy S, Blanc V. Colistin in multi-drug resistant Pseudomonas aeruginosa blood-stream infections: A narrative review for the clinician. J Infect. 1 juill 2014;69(1):1-12.

9. Deris ZZ, Swarbrick JD, Roberts KD, Azad MAK, Akter J, Horne AS, et al. Probing the penetration of antimicrobial polymyxin lipopeptides into gram-negative bacteria. Bioconjug Chem. 16 avr 2014;25(4):750-60.

10. Biologiste Infos N.105 [Internet]. [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: http://online.fliphtml5.com/huvk/uwre/#p=28

11. DGS_Céline.M, DGS_Céline.M. L'antibiorésistance : pourquoi est-ce si grave ? [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 14 août 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/l-antibioresistance-pourquoi-est-ce-si-grave

12. Masson E. La colistine en réanimation [Internet]. EM-Consulte. [cité 15 août 2020]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/158035/figures/la-colistine-en-reanimation

13. Liu Y-Y, Wang Y, Walsh TR, Yi L-X, Zhang R, Spencer J, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. Lancet Infect Dis. 1 févr 2016;16(2):161-8.

14. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Paterson DL, Shoham S, Jacob J, et al. Population Pharmacokinetics of Colistin Methanesulfonate and Formed Colistin in Critically Ill Patients from a Multicenter Study Provide Dosing Suggestions for Various Categories of Patients. Antimicrob Agents Chemother. juill 2011;55(7):3284-94.

15. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother. mai 2015;21(5):319-29.

16. Couet W, Grégoire N, Gobin P, Saulnier PJ, Frasca D, Marchand S, et al. Pharmacokinetics of colistin and colistimethate sodium after a single 80-mg intravenous dose of CMS in young healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther. juin 2011;89(6):875-9.

17. Magréault S, Mankikian J, Marchand S, Diot P, Couet W, Flament T, et al. Pharmacokinetics of colistin after nebulization or intravenous administration of colistin methanesulphonate (Colimycin®) to cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros. 1 mai 2020;19(3):421-6.

18. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. Lancet Infect Dis. sept 2006;6(9):589-601.

19. Cheah S-E, Wang J, Nguyen VTT, Turnidge JD, Li J, Nation RL. New pharmacokinetic/pharmacodynamic studies of systemically administered colistin against Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii in mouse thigh and lung infection models: smaller response in lung infection. J Antimicrob Chemother. 1 déc 2015;70(12):3291-7.

20. Dudhani RV, Turnidge JD, Nation RL, Li J. fAUC/MIC is the most predictive pharmacokinetic/pharmacodynamic index of colistin against Acinetobacter baumannii in murine thigh and lung infection models. J Antimicrob Chemother. sept 2010;65(9):1984-90.

21. Nation RL, Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Paterson DL, et al. Updated US and European Dose Recommendations for Intravenous Colistin: How Do They Perform? Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 mars 2016;62(5):552-8.

22. Forrest A, Garonzik SM, Thamlikitkul V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Paterson DL, Li J, et al. Pharmacokinetic/Toxicodynamic Analysis of Colistin-Associated Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 24 oct 2017

23. Doshi NM, Mount KL, Murphy CV. Nephrotoxicity Associated with Intravenous Colistin in Critically Ill Patients. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther. 2011;31(12):1257-64.

24. Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, Monno R, Spada ML, Coppolecchia S, et al. High-Dose, Extended-Interval Colistin Administration in Critically Ill Patients: Is This the Right

Dosing Strategy? A Preliminary Study. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 juin 2012;54(12):1720-6.

25. Nation RL, Garonzik SM, Thamlikitkul V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Forrest A, Paterson DL, et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 01 2017;64(5):565-71.

26. Résumé des caractéristiques du produit - COLIMYCINE 1.000.000 U.I., poudre et solvant pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 sept 2020]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62867040&typedoc=R

27. Garraffo R, Lavrut T. Signification clinique des corrélations pharmacocinétique/pharmacodynamie des antibiotiques chez les patients de réanimation. Réanimation. juin 2005;14(4):264-75.

28. Jullien V. Suivi thérapeutique pharmacologique des antifongiques : de l'intérêt des dosages. Mise Au Point. :5.

29. Baron S. Mécanismes de la résistance à la colistine chez les bactéries à gram négatif. 8 sept 2017;124.

30. CT-16386_COLIMYCINE_PIS_RI_Avis2_CT16386.pdf [Internet]. [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16386_COLIMYCINE_PIS_RI_Avis2_CT16386.pdf

31. Figueiredo S, Leblanc P-E. BACTÉRIES HAUTEMENT RÉSISTANTES (BHR) : QUELLES CONSÉQUENCES POUR L'ANESTHÉSISTE-RÉANIMATEUR ? :10.

32. Mal H, Thabut G. Prise en charge de la transplantation pulmonaire en réanimation. Réanimation. févr 2008;17(1):50-6.

# *SERMENT DE GALIEN*

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*

**RÉSUMÉ :**

L'émergence de bactéries à Gram négatif multirésistantes en milieu hospitalier a emmené à reconsidérer la place d'anciens antibiotiques tels que la colistine dans la stratégie thérapeutique. En réanimation, un regain d'intérêt de l'utilisation de la colistine a été observé ces dernières années. Lors de la prescription d'antibiotiques chez les patients de réanimation, il est nécessaire de tenir compte des nombreuses sources de variabilité pharmacocinétique et plus particulièrement lors de l'utilisation de médicaments à marge thérapeutique étroite. Chez ces patients, il est donc nécessaire d'optimiser les schémas posologiques afin d'atteindre l'objectif PK-PD : fAUC/CMI > 50 et prévenir l'émergence de résistances bactériennes. L'objectif de cette étude a été d'évaluer le bon usage de la colistine en analysant la pertinence des prescriptions, les résultats des concentrations plasmatiques en antibiotique, l'adaptation de posologie suite à ces dosages et à la documentation microbiologique ainsi que l'évolution clinico-biologique des patients. Notre étude a montré que près de deux tiers des patients étaient sous-dosés et une faible proportion avaient des concentrations comprises dans les valeurs thérapeutiques attendues. Une adaptation de posologie de posologie a été réalisée chez la moitié des patients et concernait surtout les patients surdosés par crainte des effets toxiques de la molécule. Par ailleurs, une forte proportion de patients sous-dosés en concentration résiduelle, présentait un ratio Cmin/CMI correct, en prenant en compte les CMI vraies. Un tiers des patients a présenté une augmentation de la créatinine durant le traitement, la majorité ayant un autre médicament néphrotoxique associé.

Ce travail nous a permis d'évaluer le bon usage de la colistine en réanimation. L'optimisation du traitement par le suivi thérapeutique pharmacologique et l'adaptation de posologie, la surveillance de la fonction rénale durant le traitement et la détermination des CMI vraies des bactéries participent à l'amélioration de la prise en charge du patient de soins critiques traité par colistine.

**Mots clés : colistine, réanimation, suivi thérapeutique pharmacologique, sousdosage, bacille Gram négatif, résistance**