



LE POINT SUR L'UTILISATION DU MÉROPÉNEM AU CHUQ

Le méropénem a été ajouté à la liste de médicaments du CHUQ en 1997, remplaçant à l'époque l'imipénem, qui était le carbapénem de choix dans l'établissement. Les prescriptions de 500 mg d'imipénem aux 6 heures devaient automatiquement être remplacées par 500 mg de méropénem aux huit heures. Une dose de départ de un gramme aux huit heures était par contre recommandée dans certaines situations cliniques, notamment en présence de :

- fièvre inexplicquée chez le patient neutropénique ;
- infection intra-abdominale chez le patient aux soins intensifs (score APACHE II \geq 10) ;
- pneumonie chez patient ventilé et/ou aux soins intensifs.

En pratique toutefois, les prescripteurs n'ont que très rarement utilisé le schéma posologique de 500 mg q8h. On prescrit plus usuellement 1 g q8h de méropénem pour l'ensemble des situations cliniques où cet antibiotique peut être employé.

Outre un impact potentiel sur l'émergence de résistance bactérienne, l'utilisation répandue du méropénem entraîne des répercussions non négligeables au niveau économique. **À titre d'information, on a dépensé au CHUQ près de 780 000 \$ en méropénem pendant les 10 premières périodes de l'année 2009-2010. En comparaison, nous avons dépensé autour de 593 000 \$ l'an dernier à pareille période, soit une augmentation de près de 200 000 \$, ceci sans fluctuation significative du prix de base du méropénem.**

Le méropénem est l'antibiotique pour lequel les dépenses sont les plus élevées au CHUQ, et le quatrième médicament le plus coûteux (après le bévacizumab, le rituximab et l'oxaliplatine) dans le budget du département de pharmacie.

Est-il nécessaire de prescrire le méropénem à raison de 1 g IV q8h ?

Les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du méropénem ont été évaluées de façon extensive. Le méropénem présente une courte demi-vie d'environ une heure et est éliminé principalement par voie rénale sous forme inchangée. Pour assurer une activité antibactérienne optimale, on a établi qu'il est nécessaire que les concentrations sériques du méropénem excèdent la concentration minimale inhibitrice (CMI) du micro-organisme visé pour au moins 33-40 % de l'intervalle posologique.

En pratique, dans le cas du méropénem administré à raison de 500 mg IV q6h (schéma posologique similaire à celui de l'imipénem), on note que la concentration sérique 2 heures (33% de l'intervalle) après la dose sera de 4 mg/l. Ce régime devrait donc en principe couvrir adéquatement toutes les bactéries ayant une CMI égale ou inférieure à 4 mg/l. Une dose de 1 g administrée aux 8 heures donnera également une concentration de 4 mg/l au tiers de l'intervalle (3 heures post-dose). En s'appuyant sur ces informations, et en tenant compte des CMI usuelles des pathogènes comme le *Pseudomonas* ou encore l'*Acinetobacter* on peut tenter de comparer l'efficacité théorique de divers schémas posologiques de méropénem (tableau 1). Une dose de 500 mg IV q8h serait toutefois inadéquate pour ces bactéries.

Serait-il approprié d'administrer le méropénem à raison de 500 mg IV q6h plutôt que 1 g IV q8h ?

Les modèles *in vitro* et les modèles de simulation PK/PD indiquent qu'une dose de 500 mg IV q6h serait au moins équivalente à 1 g IV q8h. Plusieurs hôpitaux aux États-Unis et à l'extérieur du Québec ont implanté ce schéma d'administration alternatif du méropénem. L'impact de ce changement sur l'efficacité clinique a été évalué de façon rétrospective par plusieurs de ces centres¹⁻⁴. Au Canada, The Ottawa Hospital, le Queen Elizabeth II Health Science Center de Halifax et le Sunnybrook Health Sciences Center de Toronto emploient ce schéma posologique depuis plusieurs années avec succès. Cependant, aucune étude comparative prospective n'a validé plus formellement l'efficacité clinique de ce schéma avec les doses conventionnelles de méropénem (i.e. 1 g IV q8h) ou d'imipénem (i.e. 500 mg IV q6h), en particulier chez les patients neutropéniques ou ceux admis aux soins intensifs.

Par ailleurs, des études additionnelles sont nécessaires pour évaluer les impacts à plus long terme de cette stratégie de prescription sur la flore locale et l'émergence de résistance aux carbapénems, en particulier pour le *P.aeruginosa* et certaines entérobactéries ayant le potentiel de produire des carbapénémases, enzymes dégradant les carbapénems.

Tableau 1. Pharmacodynamie du méropénem (MRM) et couverture potentielle

Antibiotique	MRM 500 mg q8h	MRM 1 g q8h ou MRM 500 mg q6h	MRM 2 g q8h
CMI limite	2 mg/l	4 mg/l	10 mg/l
Bactéries couvertes	Presque toutes les espèces et genres anaérobies et aérobies	Presque toutes les espèces et genres anaérobies et aérobies incluant <i>P.aeruginosa</i>	Presque toutes les espèces et genres anaérobies et aérobies incluant <i>P.aeruginosa</i> et <i>B. cepacia</i>
Bactéries non couvertes	<i>Acinetobacter</i> sp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>B. cepacia</i> <i>S. maltophilia</i>	<i>B. cepacia</i> <i>S. maltophilia</i>	<i>S. maltophilia</i>

N.B. Estimations faites avec la prémisse d'une CMI₉₀ 4 mg/l du méropénem vs *P.aeruginosa*
CMI limite : Concentration de l'antibiotique 2 heures post-dose (q6h) ou 3 heures post-dose (q8h), soit au tiers environ de l'intervalle posologique.

Ces données indiquent que le méropénem administré à raison de 500 mg IV q6h devrait entraîner une exposition à l'antibiotique similaire à une dose usuelle de 1 g IV q8h.

LE POINT SUR L'UTILISATION DU MÉROPÉNEM AU CHUQ

La position du Comité de surveillance de l'utilisation des antibiotiques

Le comité de surveillance de l'utilisation des antibiotiques du CHUQ a étudié la possibilité d'implanter cette stratégie d'administration (i.e. 500 mg de méropénem q6h au lieu de 1 g q8h) à l'automne dernier.

Après consultation avec les infectiologues, et compte tenu de l'absence d'étude prospective comparative chez les patients avec fièvre neutropénique avec 500 mg IV q6h, nous avons décidé de ne pas aller de l'avant avec cette stratégie.

Nous désirons toutefois rappeler aux cliniciens que plusieurs infections modérées à graves rencontrées en pratique courante ne requièrent pas toujours 1 g de méropénem à toutes les 8 heures. Le tableau 2 ci-dessous présente les schémas posologiques de méropénem appropriés pour différentes infections rencontrées couramment en clinique.

Tableau 2. Doses de méropénem recommandées selon le type d'infection

Schéma posologique recommandé	Indications
500 mg IV q8h	<ul style="list-style-type: none"> Infection gynécologique Infection uniaire compliquée Infection cutanée et des tissus mous
1 g IV q8h ou 500 mg IV q6h	<ul style="list-style-type: none"> Infection intra-abdominale compliquée
1 g IV q8h	<ul style="list-style-type: none"> Neutropénie fébrile Infection intra-abdominale chez le patient aux soins intensifs Pneumonie chez le patient aux soins intensifs Infections causées par <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ou <i>Acinetobacter</i> sp
2 g IV q8h	<ul style="list-style-type: none"> Méningite bactérienne Infection causée par <i>B.cepacia</i>

Les choix de remplacement du méropénem

Par ailleurs, plusieurs autres antibiotiques ou combinaison d'antibiotiques confèrent une couverture antimicrobienne similaire à celle offerte par le méropénem, mais à une fraction du coût de ce dernier. Le tableau 3 présente la couverture antimicrobienne du méropénem et de divers antibiotiques ou combinaison d'antibiotiques utilisés dans des situations cliniques similaires et dont l'efficacité clinique est généralement comparable à la monothérapie avec le méropénem. Le tableau 4, quant à lui, propose les coûts quotidiens associés à l'emploi des ces antibiotiques ou combinaisons, à titre informatif.

Bibliographie

- Muise T, Slayter K, Forward K. **Efficacy of meropenem utilizing different dosing strategies.** Poster présenté au Professional Practice Conference de la SCPH, Toronto, janvier 2006.
- Arnold HM, McKinnon PS, Augustin KM, et al. **Assessment of an alternative meropenem dosing strategy compared with imipenem-cilastatin or traditional meropenem dosing after cefepime failure or intolerance in adults with neutropenic fever.** *Pharmacotherapy* 2009;29:914-23.
- Kotapati S, Nicolau DP, Nightingale CH, Kuti JL. **Clinical and economic benefits of a meropenem dosage strategy based on pharmacodynamic concepts.** *AJHP* 2004;61:1264-70.
- Patel GW, Duquaine SM, McKinnon PS. **Clinical outcomes and cost minimization with an alternative dosing regimen for meropenem in a community hospital.** *Pharmacotherapy* 2004;27:1637-43.

Tableau 3. Couverture antimicrobienne du méropénem et de quelques antibiotiques ou combinaison d'antibiotiques utilisés dans des situations cliniques similaires.

Microorganismes	CEFTAZIDIME	CIPROFLOXACINE + MÉTRONIDAZOLE	ERTAPÉNEM	MÉROPÉNEM	PIPERACILLINE-TAZOBACTAM	TICARILLINE-CLAVULANATE	TIGÉCYCLINE
Gram positifs							
<i>Streptococcus</i> groupes A,B,C,G	●	■	●	●	●	●	●
<i>Enterococcus faecalis</i>	✗	✗	✗	✗	●	■	●
<i>Staph. aureus</i> sensible méthicilline/oxacilline	✗	✗	●	●	●	●	●
<i>S. aureus</i> résistant méthicilline (SARM)	✗	✗	✗	✗	✗	✗	●
Gram négatifs							
<i>Haemophilus influenzae</i>	●	●	●	●	●	●	●
<i>E. coli</i>	●	●	●	●	●	●	●
<i>Klebsiella</i> sp.	●	●	●	●	●	●	●
<i>Enterobacter</i> sp.	■	●	●	●	●	●	●
<i>Acinetobacter</i> sp.	■	■	✗	■	■	■	■
<i>Serratia marcescens</i>	■	●	●	●	●	●	●
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	●	●	✗	●	●	●	✗
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	✗	✗	✗	✗	✗	●	■
Anaérobies							
<i>B. fragilis</i>	✗	●	●	●	●	●	●

- : généralement efficace cliniquement contre ce microorganisme
- : efficacité clinique variable contre ce microorganisme
- ✗ : inefficace contre ce microorganisme

Tableau 4. Coûts quotidiens comparatifs du méropénem et de divers antibiotiques ou combinaison d'antibiotiques utilisés dans des situations cliniques similaires.

Antibiotique	Coût quotidien (\$)	
	Voie IV	Voie orale
Ceftazidime 2 g q8h	49	
Ciprofloxacine 400 mg IV q12h + Métronidazole 500 mg IV q8h	9	0,56 ¹
Ertapénem 1 g q 24h	52	
Méropénem 500 mg q8h	76	
1 g q8h	152	
Pipéracilline-tazobactam 3-0,375 g q6h	19	
4-0,5 g q8h	19	
Ticarilline-clavulanate 3-0,1 g q6h	37	
Tigécycline 50m g IV q12h	167	

¹ Ciprofloxacine 500 mg po BID + MTZ 500 mg po TID

Le méropénem est un antibiotique très utile dans l'arsenal thérapeutique, mais compte tenu de son spectre d'activité étendu et du potentiel d'émergence de résistance (en particulier des entérobactéries Gram négatif) son utilisation doit être la plus judicieuse possible. Le comité de surveillance de l'utilisation des antibiotiques accordera une attention toute particulière à cet antibiotique au cours des prochains mois.

Nous entreprendrons d'ailleurs sous peu une étude descriptive de l'utilisation du méropénem dans le CHUQ. Celle-ci nous permettra de mieux cerner le profil d'utilisation (indication, dose, durée de traitement) de cet antibiotique dans chacun des hôpitaux.