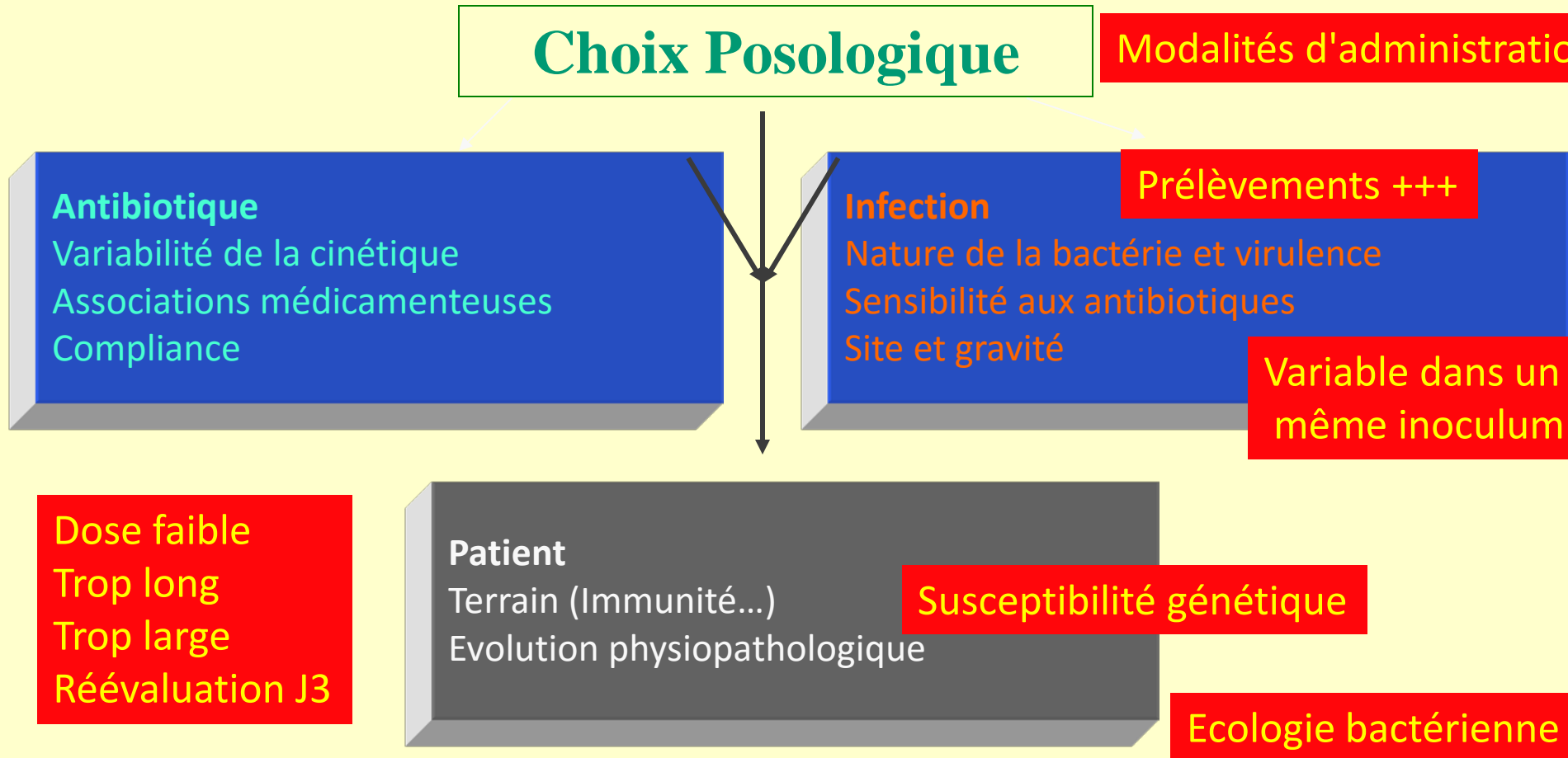


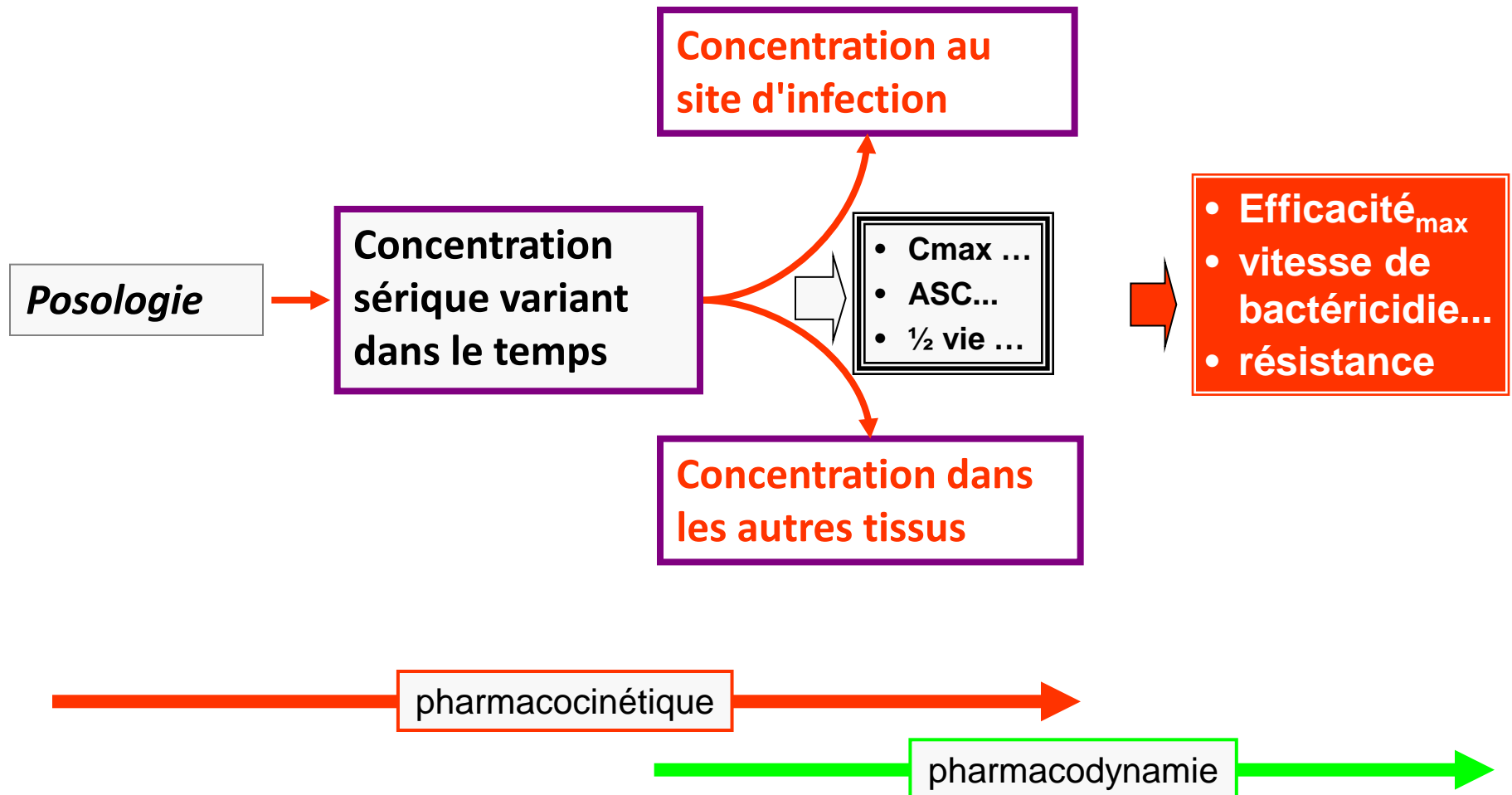
Relations Pharmacocinétique/ Pharmacodynamie en antibiothérapie

PRINCIPAUX FACTEURS LIES A L'ISSUE THERAPEUTIQUE

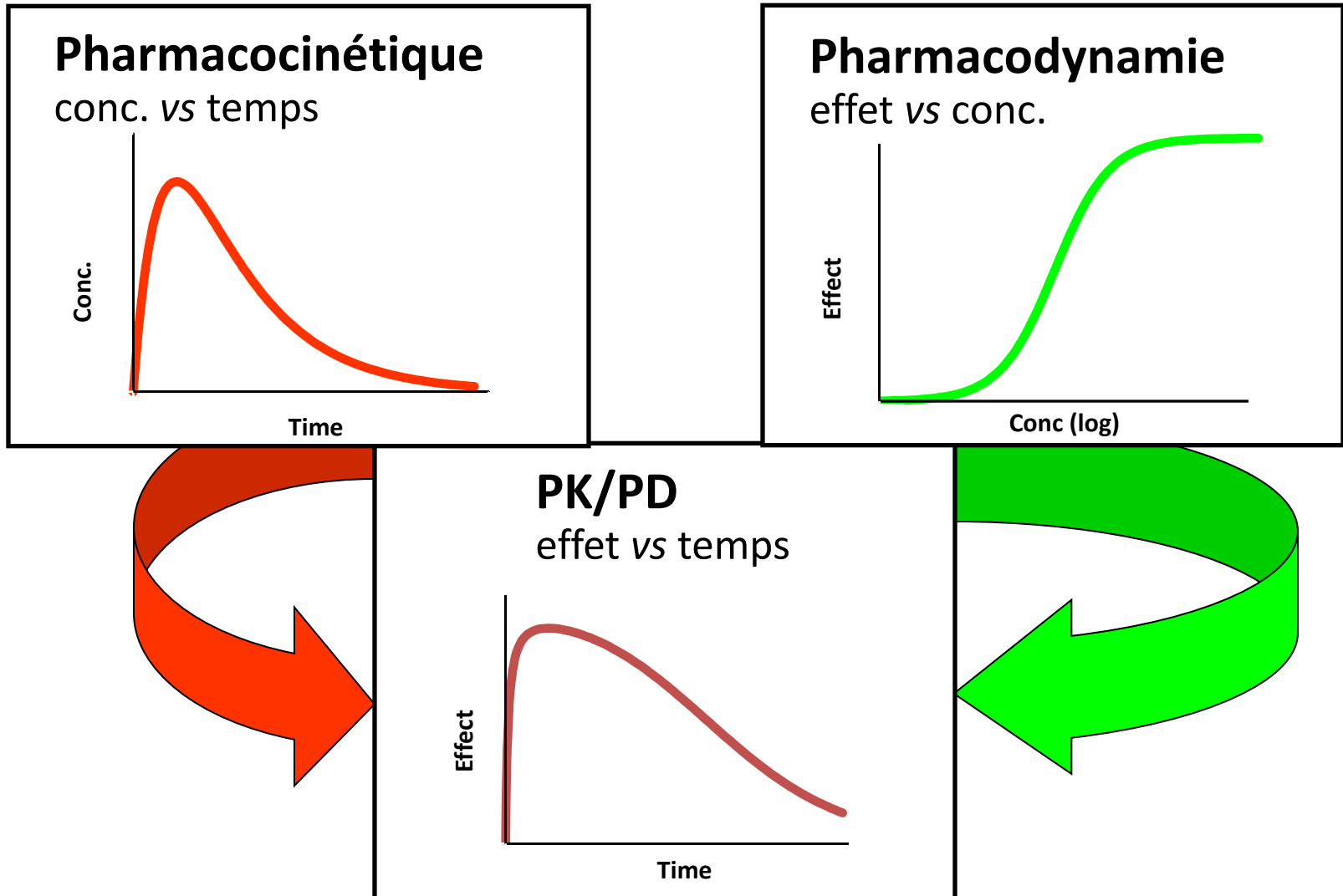


→ Recherche d'un paramètre prédictif universel de l'efficacité clinique

Pharmacocinétique/Pharmacodynamie et activité des antibiotiques

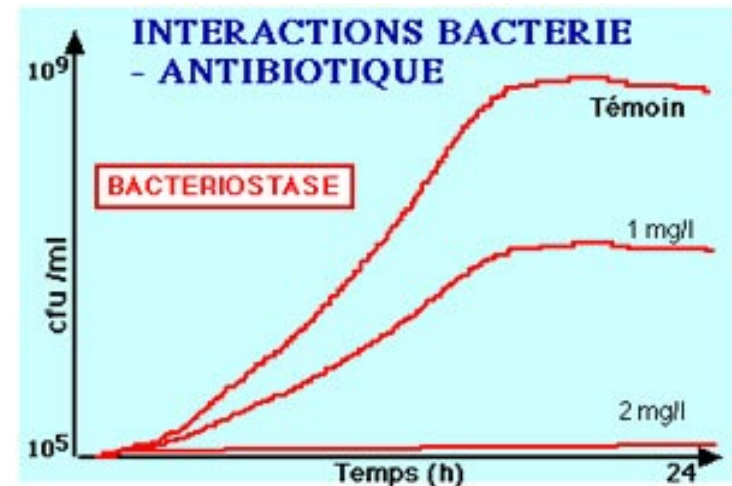


Intégration des relations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques



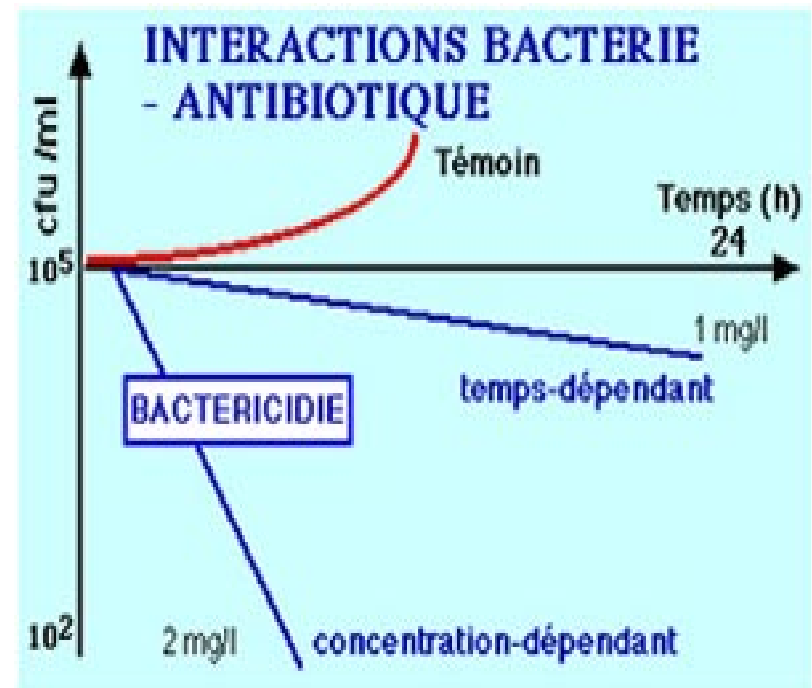
Interactions antibiotique/bactérie (I)

Bactériostase : Le nombre de bactéries viables après un temps d'incubation et de contact donné avec un antibiotique est inférieur à celui observé, en l'absence d'antibiotique (témoin), pour une culture incubée dans les mêmes conditions. Donc ralentissement ou arrêt de la croissance quantifiable en termes de CMI (concentration minima inhibitrice en mg/l)

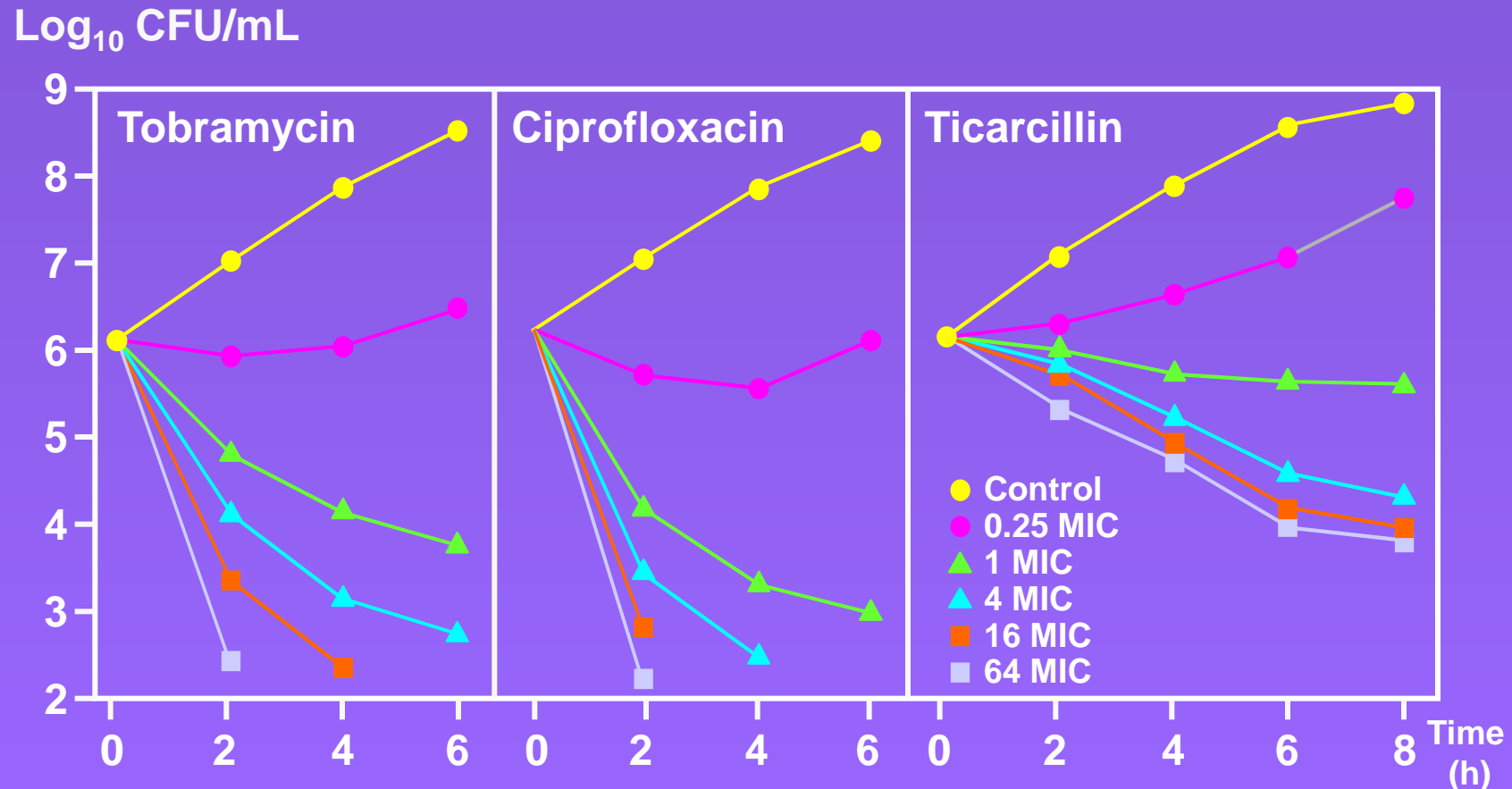


Interactions antibiotique/bactérie (II)

Bactéricidie: Le nombre de bactéries tuées après un temps d'incubation et de contact donné avec un antibiotique est inférieur à celui déterminé au temps 0. Donc arrêt de la croissance et mortalité quantifiable en termes de CMB (concentration minima inhibitrice en mg/l)



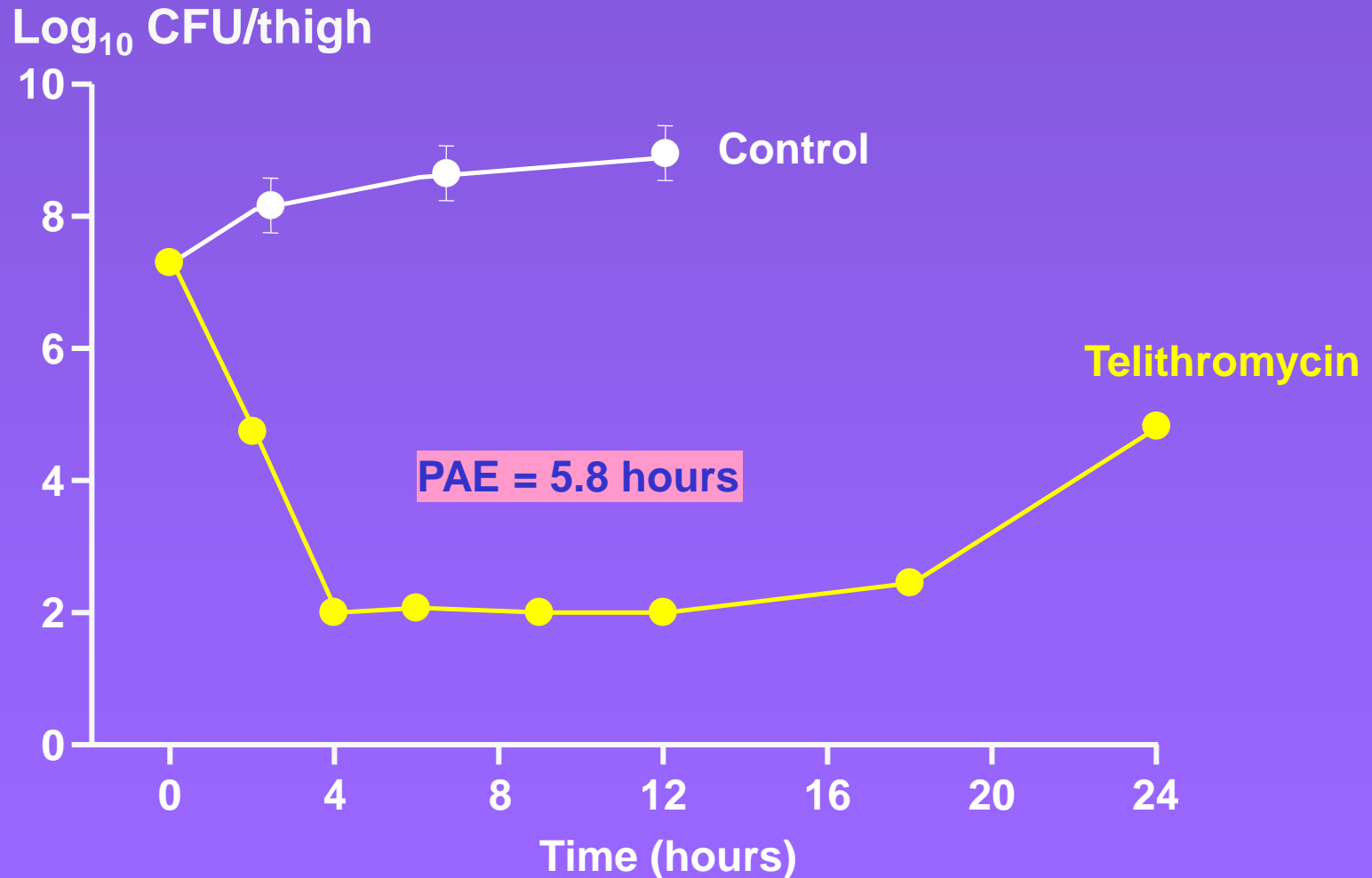
Bacterial killing: concentration-dependent vs -independent



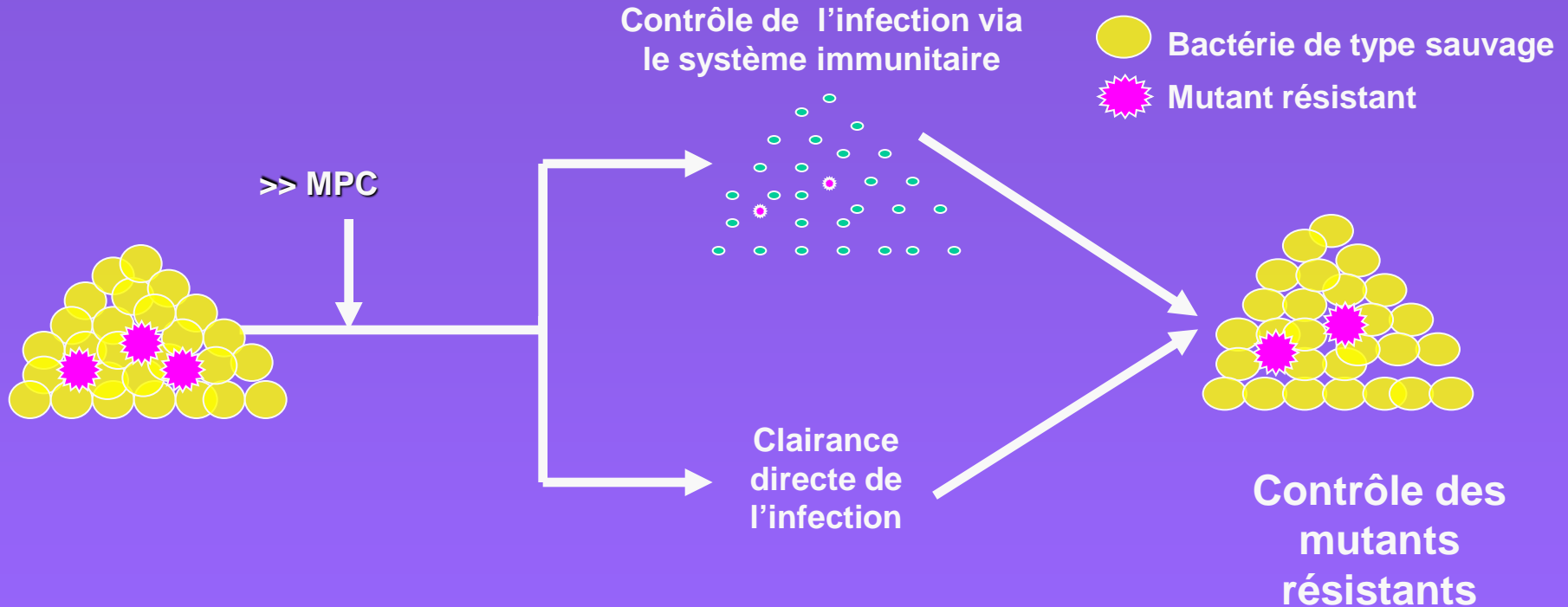
- Time-kill curves of *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 with exposures to tobramycin, ciprofloxacin and ticarcillin at 0.25 to 64-times MIC

Leggett et al. *Scand J Infect Dis (Suppl.)* 1990;74:179–

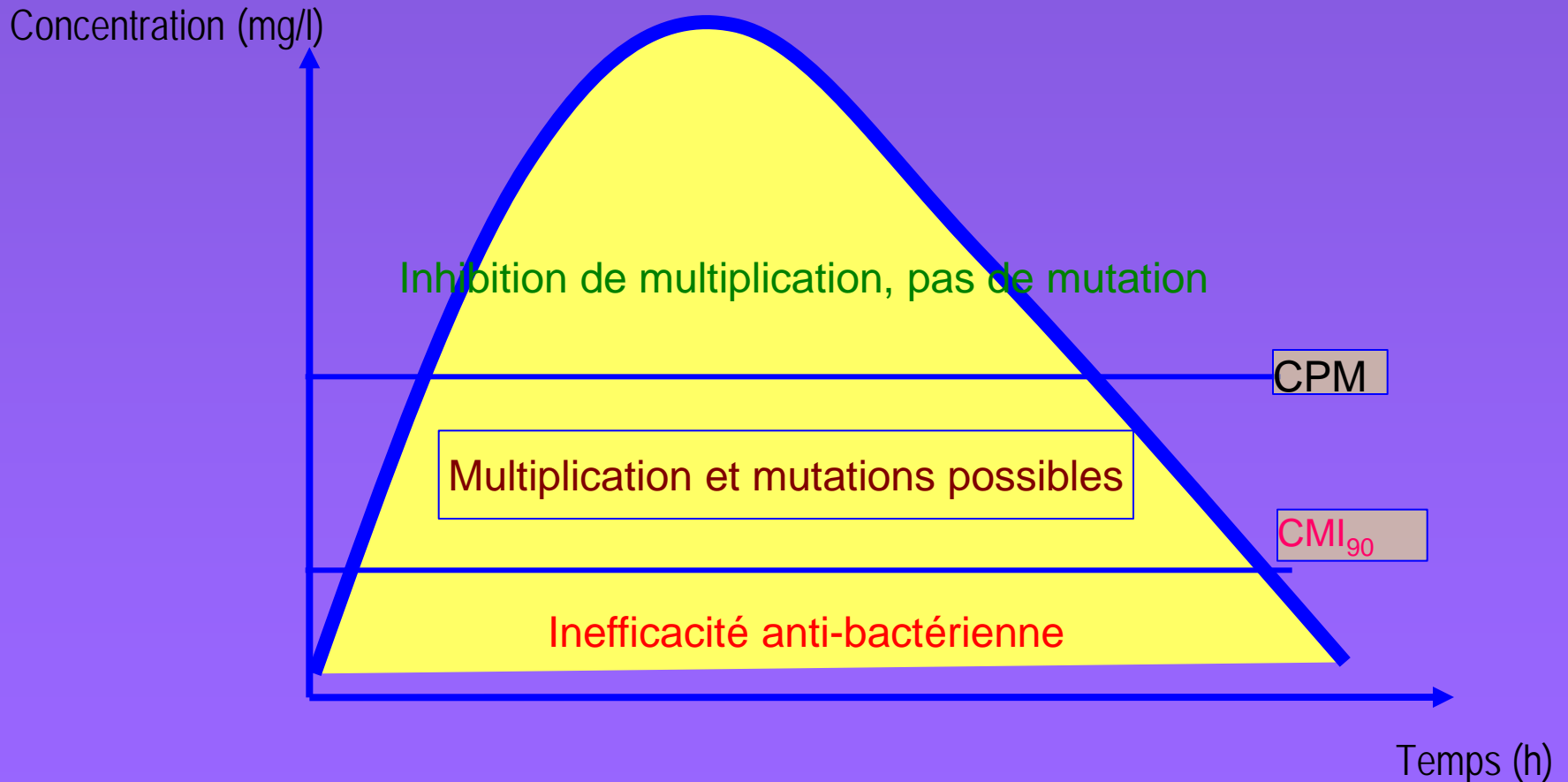
In vivo post-antibiotic effect of telithromycin 18.8 mg/kg with *S. pneumoniae* ATCC 10813



Fluoroquinolones et mutants résistants



Stratégie pour réduire le développement d'une résistance



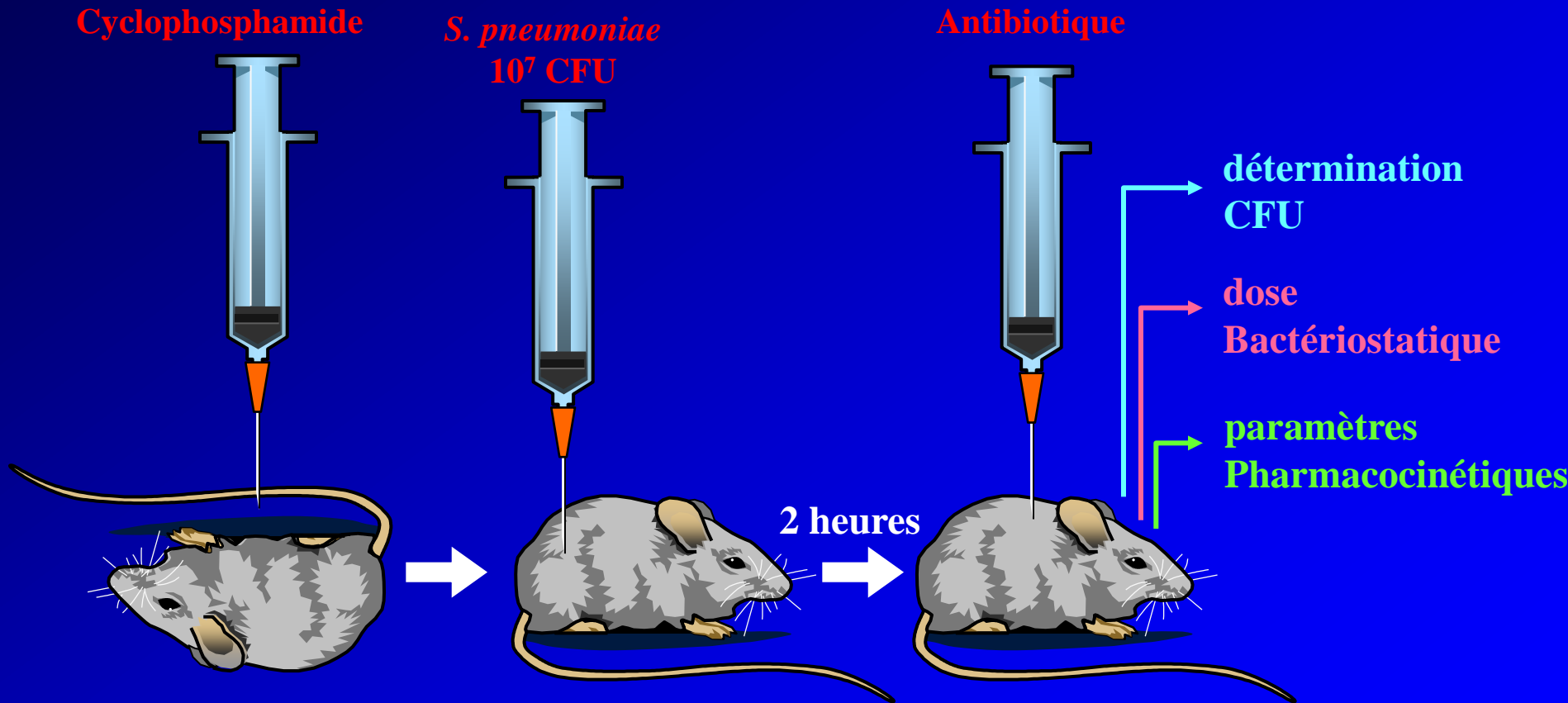
Les preuves expérimentales *in vivo* de l'efficacité des antibiotiques

- **Modèles animaux**
 - ◆ rat, souris
 - ◆ espèces cibles
- **Essais cliniques**

Update mars 2007

3-AB-1 Animal model. 3

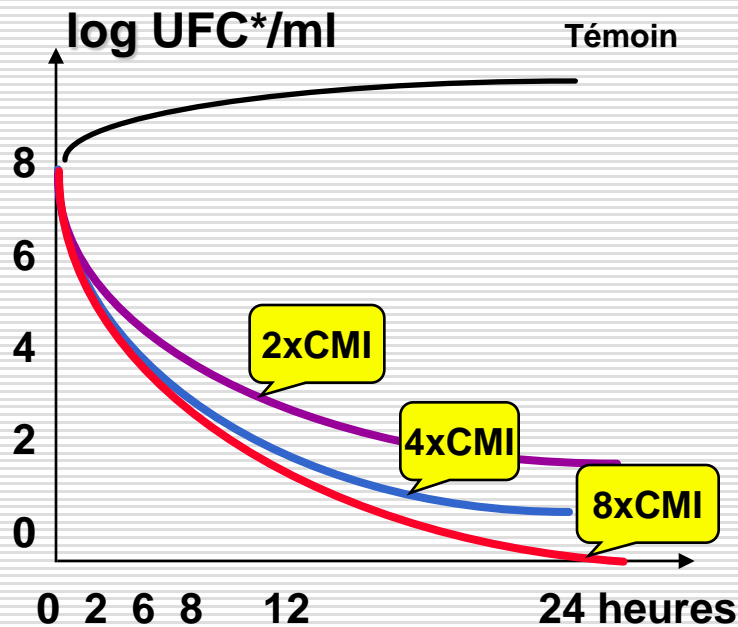
Modèle de l'infection de la cuisse de souris (*S.pneumoniae*)



R.Garraffo Mai 2010

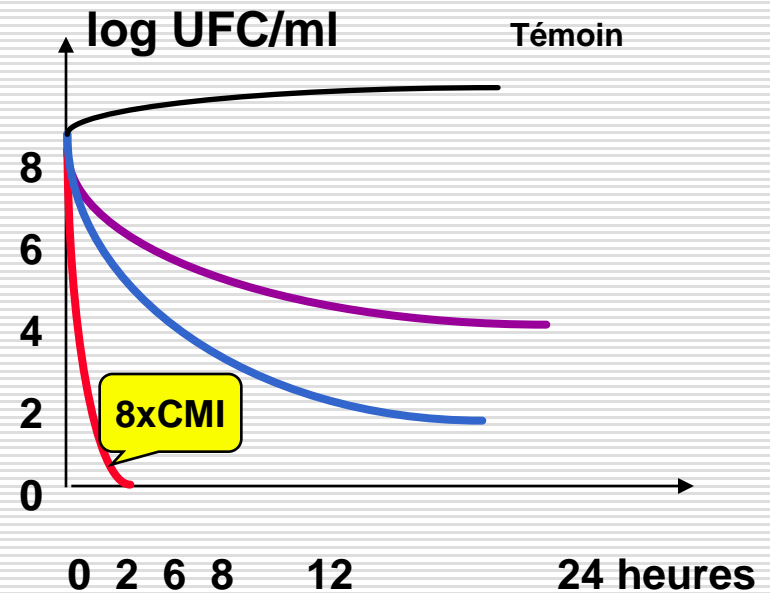
Pharmacodynamie : cinétiques de bactéricidie

Antibiotiques temps-dépendants



Bêta - lactamines

Antibiotiques concentration-dépendants



Fluoroquinolones

Aminosides

Recherche de corrélation entre les paramètres PD et l'efficacité

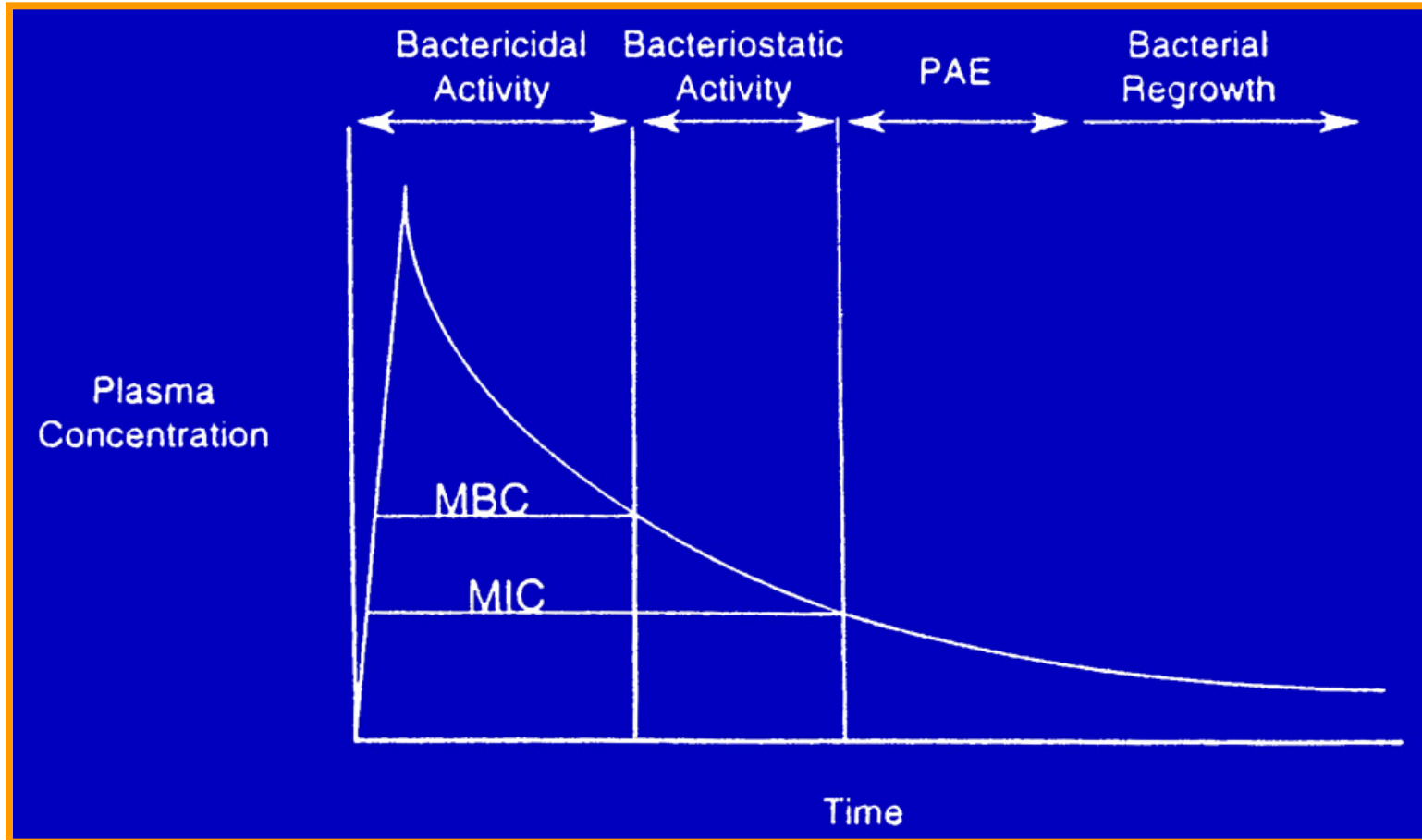
- Modèle de souris neutropénique
- Évaluation de 20 à 30 schémas posologiques différents (5 niveaux de dose et 4 à 6 intervalles de dosage différents)
- Mesure de l'efficacité en termes de Log₁₀ CFU par cuisse ou poumon après 24 h de traitement
- Recherche de corrélation entre l'efficacité et différents indices PK/PD (T>CMI, C_{max}/CMI, AUC/CMI)

3-AB-1 Animal model. 7

PK/PD

Détermination de la posologie et du rythme d'administration

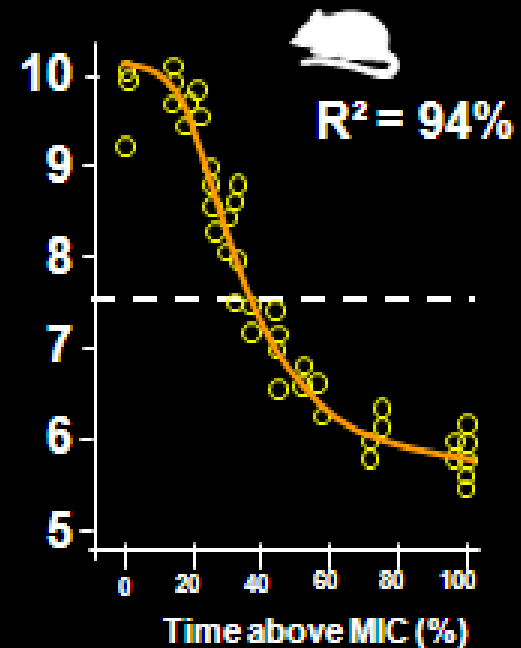
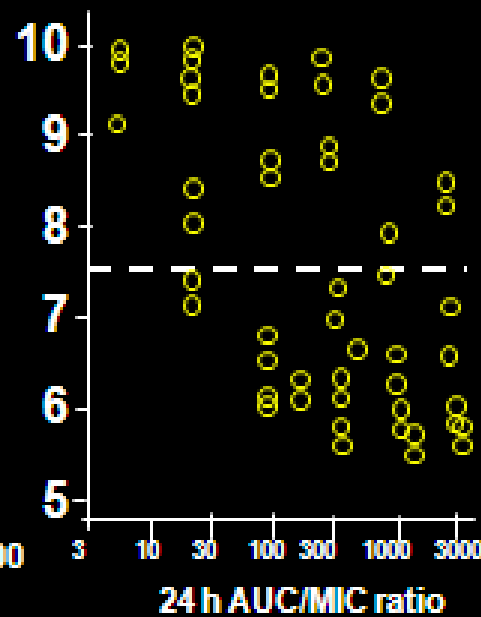
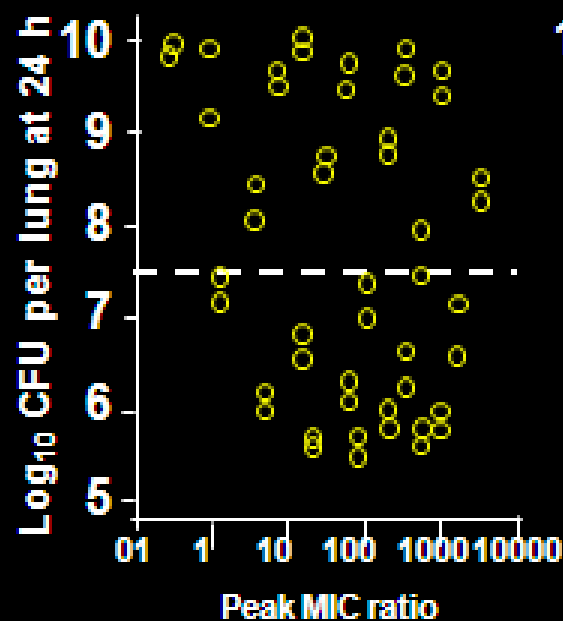
$C_p \text{ efficace} > CMI < C_p \text{ toxique}$



Facteurs PK/PD

- Pharmacocinétique/ Activité microbiologique
 - C_{max}/CMI
 - Temps au-dessus de la CMI (TCMI)
 - AUC/CMI
- Etude des paramètres
 - Appréciation des concentrations sériques / tissulaires (site de l'infection)
- Rythme d'administration / Trou thérapeutique
 - Evolution clinique en fonction des paramètres
 - Toxicité

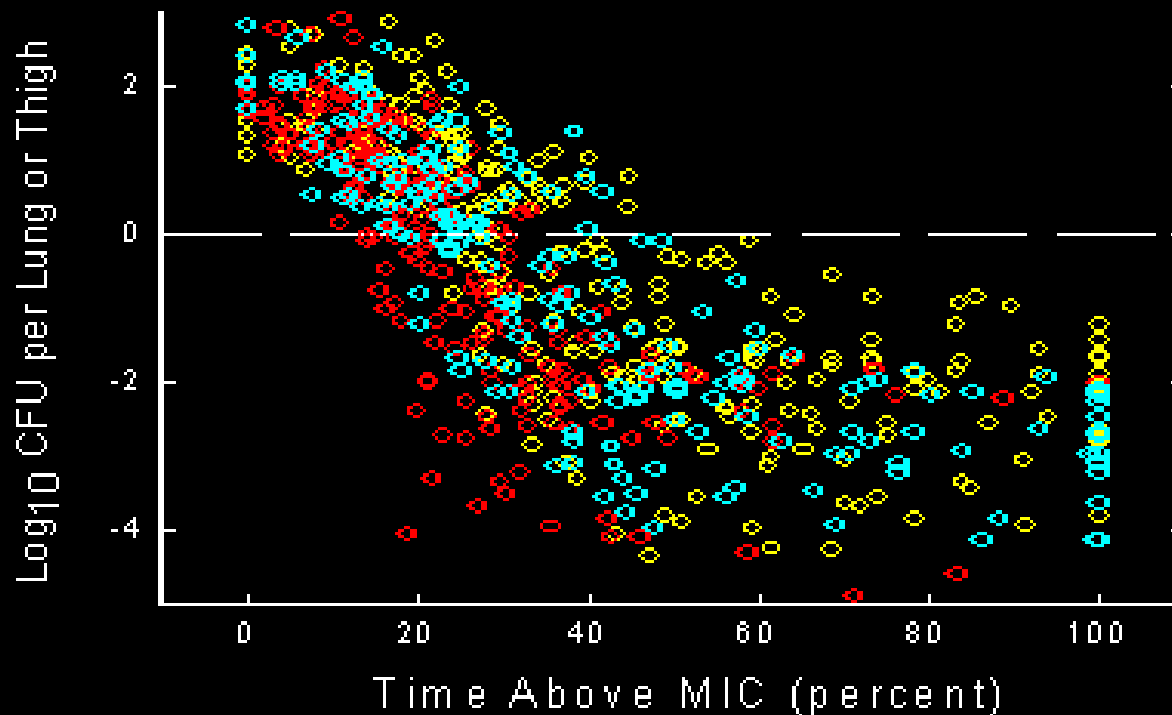
Relation entre différent indices PK/PD et les effets du Céfotaxime contre *Klebsiella pneumoniae* dans un modèle de pneumonie



Craig CID, 1998

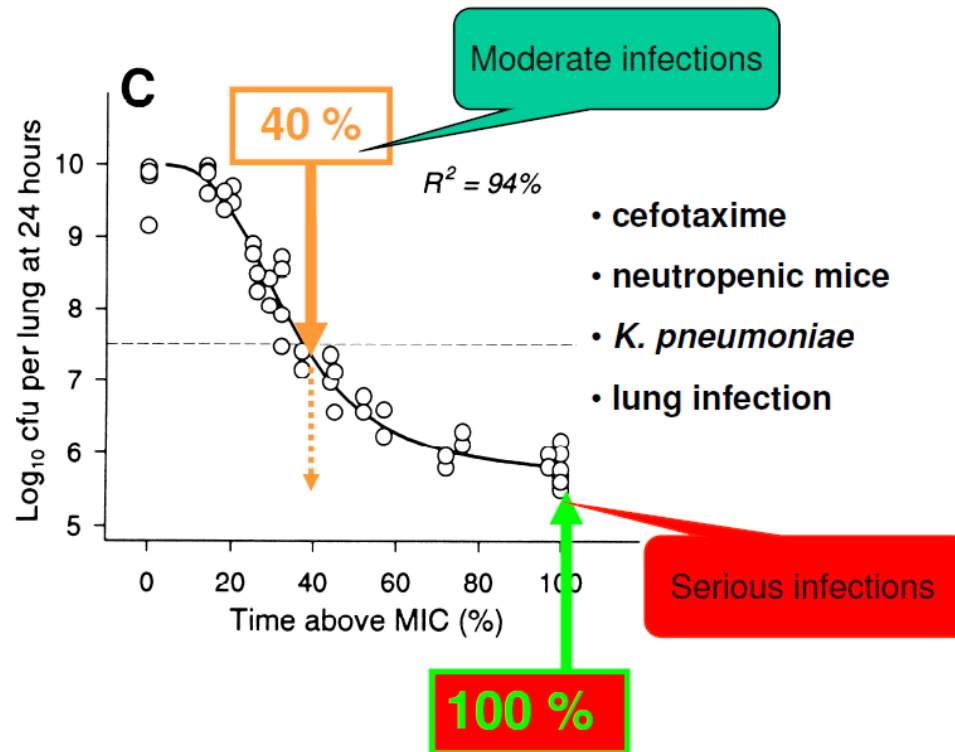
3-AB-1 Animal model. 11

Relation entre T>MIC et l'efficacité pour les Carbapénèmes (rouge), les Pénicillines (vert) et les Céphalosporines (jaune)



3-AB-1 Animal model. 13

How long should you stay above the MIC ?



Do all β -lactams have similar PK/PD properties ?...

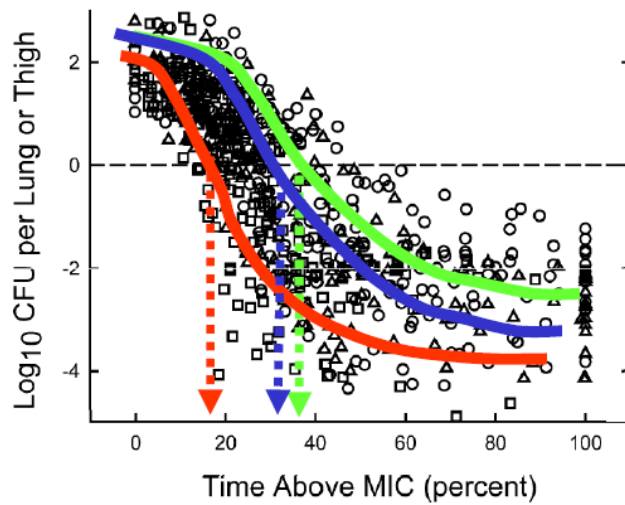


Fig. 7. Relationship between the change in \log_{10} CFU per thigh or lung for various pathogens following 24 h of therapy with different doses of penicillins (Δ), cephalosporins (\circ) and carbapenems (\square)

different pathogens

- same shape of dose response
- diff. In $T > MIC$ for a static effect (penicill. $>$ carbap.)
- diff E_{max} (penicill. $<$ carbap.)

Do all β -lactams have similar PK/PD properties ?...

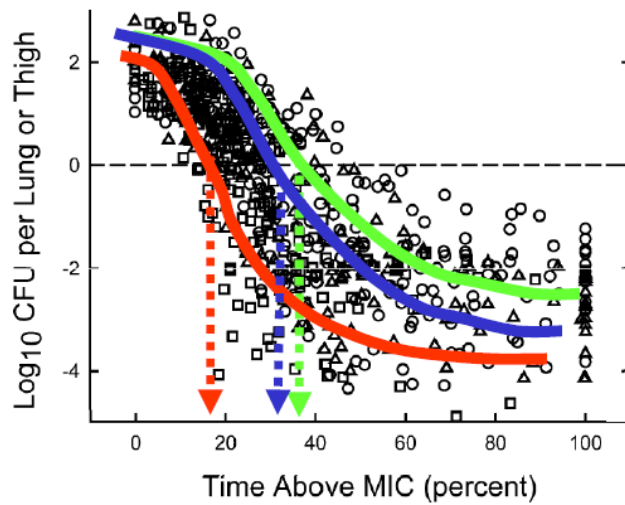
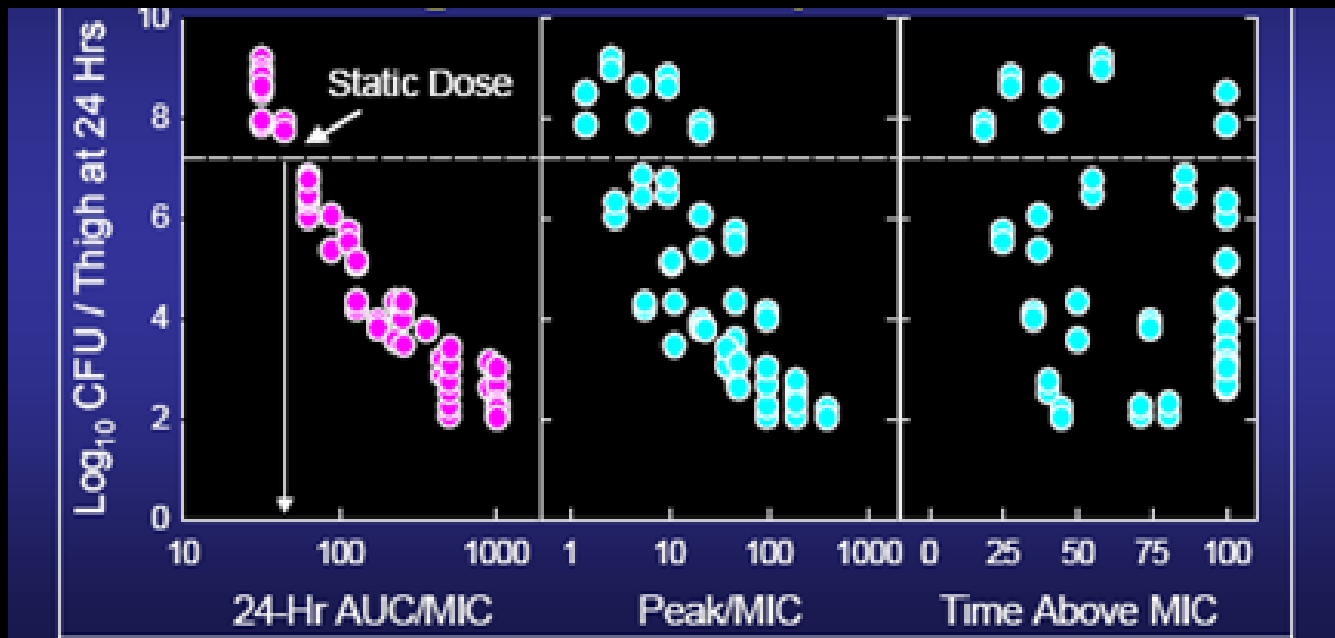


Fig. 7. Relationship between the change in \log_{10} CFU per thigh or lung for various pathogens following 24 h of therapy with different doses of penicillins (Δ), cephalosporins (\circ) and carbapenems (\square)

different pathogens

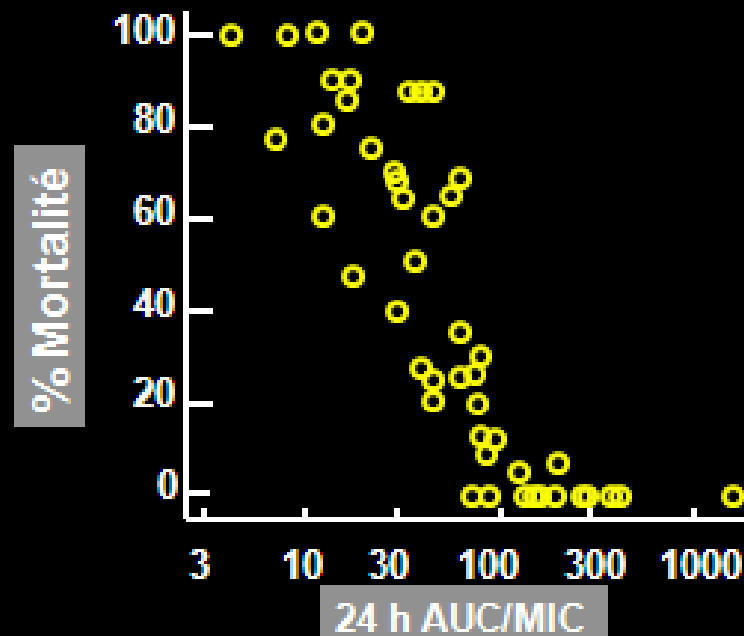
- same shape of dose response
- diff. In **T > MIC** for a static effect (penicill. > carbap.)
- diff **E_{max}** (penicill. < carbap.)

Efficacy of Levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* in thighs of neutropenic mice



3-AB-1 Animal model. 16

Relation entre AUC/MIC et la mortalité pour les fluoroquinolones contre un bacille Gram négatif

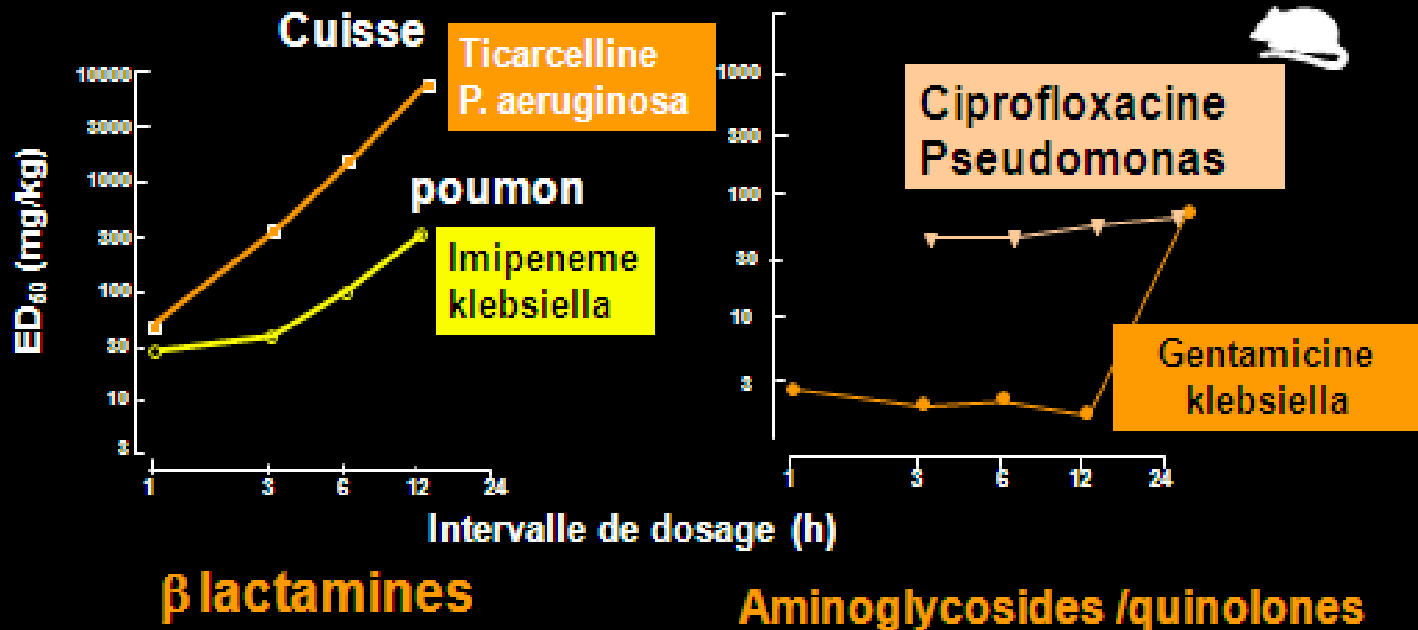


3-AB-1 Animal model. 14

Influence de l'intervalle de dosage

3-AB-1 Animal model. 17

Influence de l'intervalle de dosage sur la dose totale nécessaire pour obtenir 50% de l'efficacité maximale d'un antibiotique sur un modèle d'infection de la cuisse ou du poumon



Legget et al. 1991 Scand. J. Infect. Dis. Suppl. 74

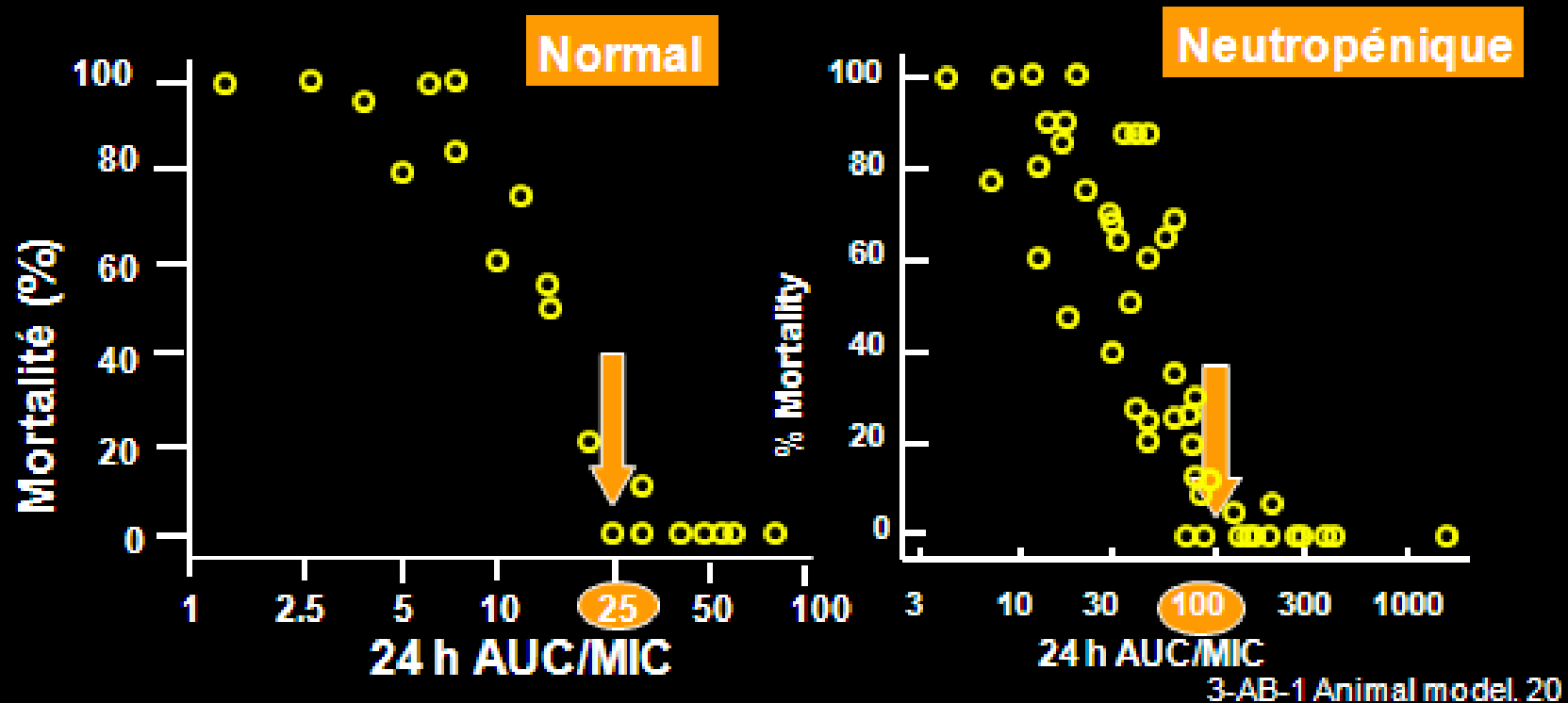
3-AB-1 Animal model. 18

Influence du statut immunitaire

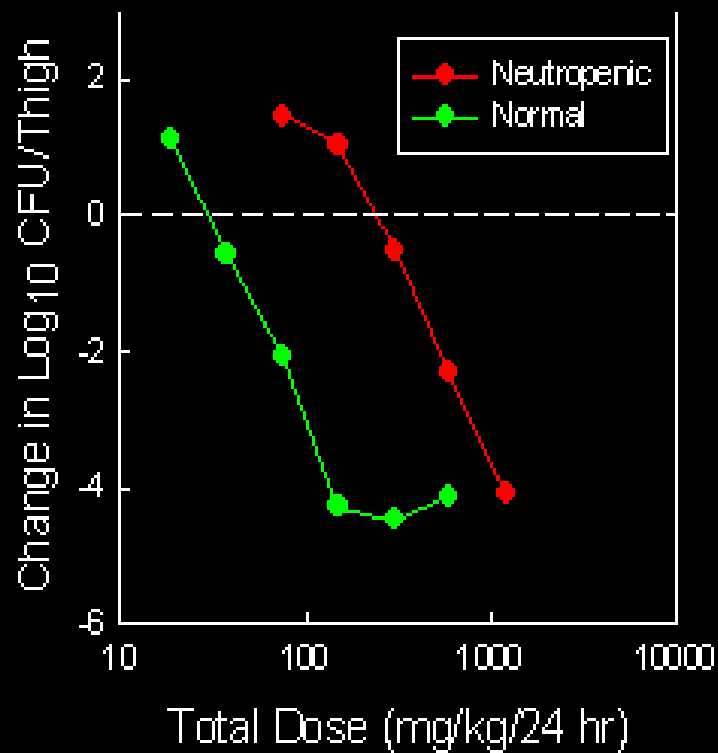
3-AB-1 Animal model. 19



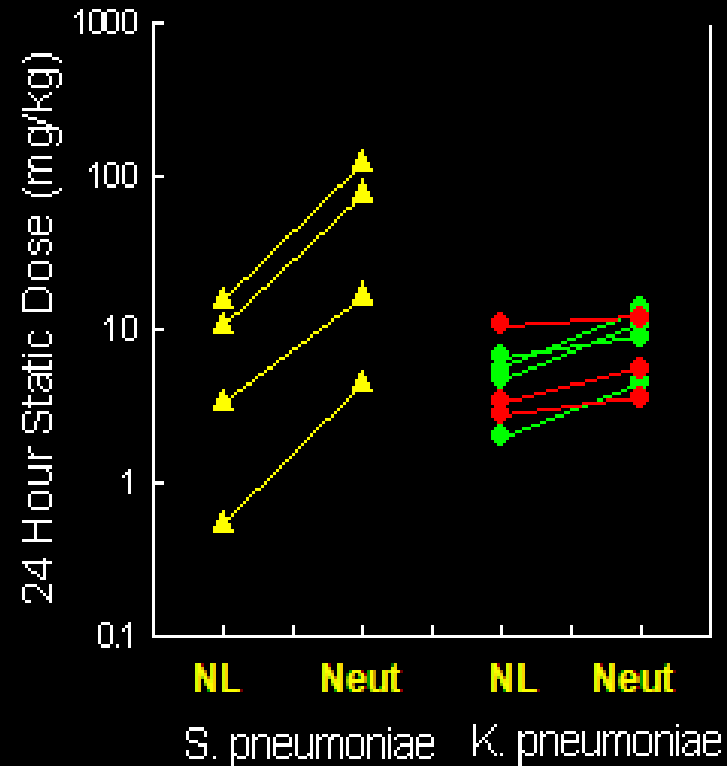
Relation entre AUC/MIC et la mortalité pour les Fluoroquinolones contre un bacille Gram négatif chez le sujet normal ou immunodéprimé



Ciprofloxacin Dose-Response Relationship Against *S. pneumoniae* in Both Normal and Neutropenic Mice



Impact of Neutrophils on the 24 hr Static Dose of Selected Quinolones Against *S. pneumoniae* and *K. pneumoniae*



3-AB-1 Animal model. 21

Paramètres PK/PD prédictifs de l'efficacité dans un modèle murin d'infection de la cuisse et du poumon

T>CMI

Penicillines

Cephalosporines

Carbapenèmes

Monobactams

Tribactams

Macrolides

Clindamycine

Oxazolidinones

Glycylcylines



AUC ou Cmax

Aminoglycosides

Fluoroquinolones

Métronidazole

Daptomycine

Ketolides

Azithromycine

Streptogramines

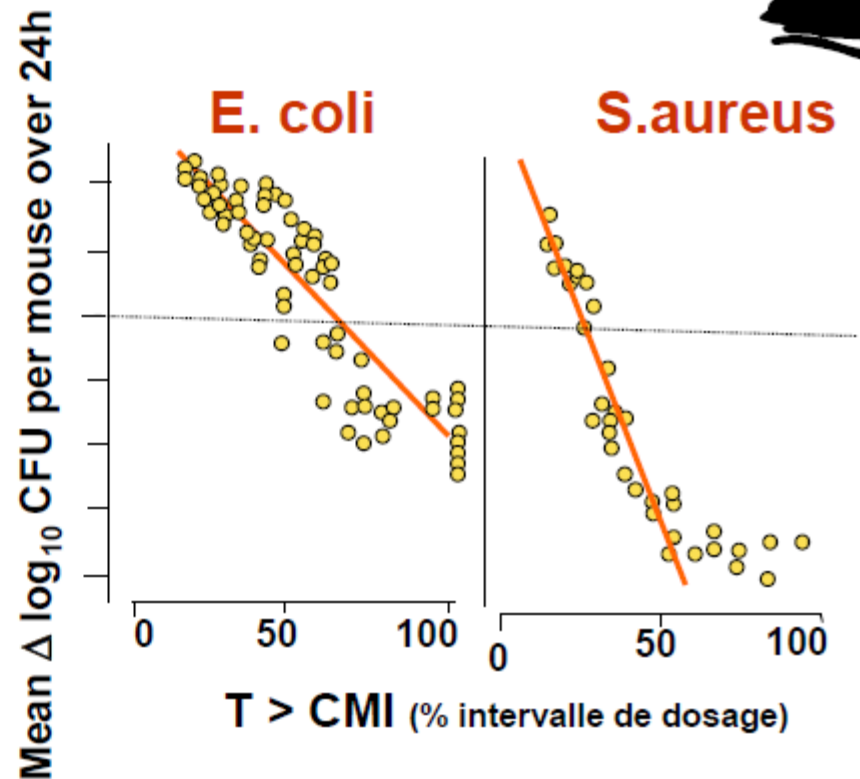
Glycopeptides

Tetracyclines

Relations entre le nombre de bactéries et T>CMI pour des pathogènes gram-positif ou gram-négatif



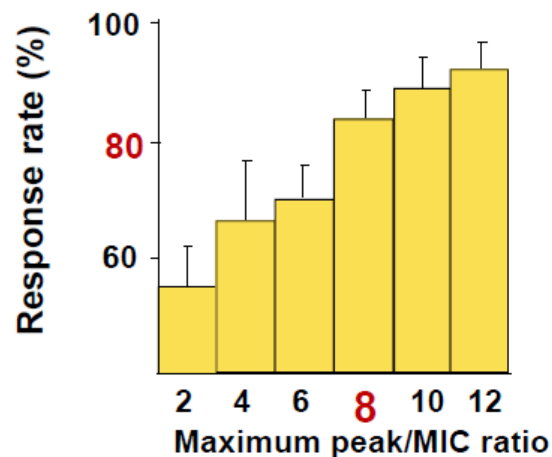
- Pour *S. aureus*, la cefazoline présente un effet post-antibiotique (EPA) et l'efficacité est maximale lorsque les concentrations plasmatiques dépassent la MIC pendant 50% de l'intervalle de dosage
- Pour *E. coli*, pas d'EPA et une efficacité maximale nécessite des concentrations supérieures à la CMI pendant plus de 80% de l'intervalle de dosage



Les indices d'efficacité : validation clinique

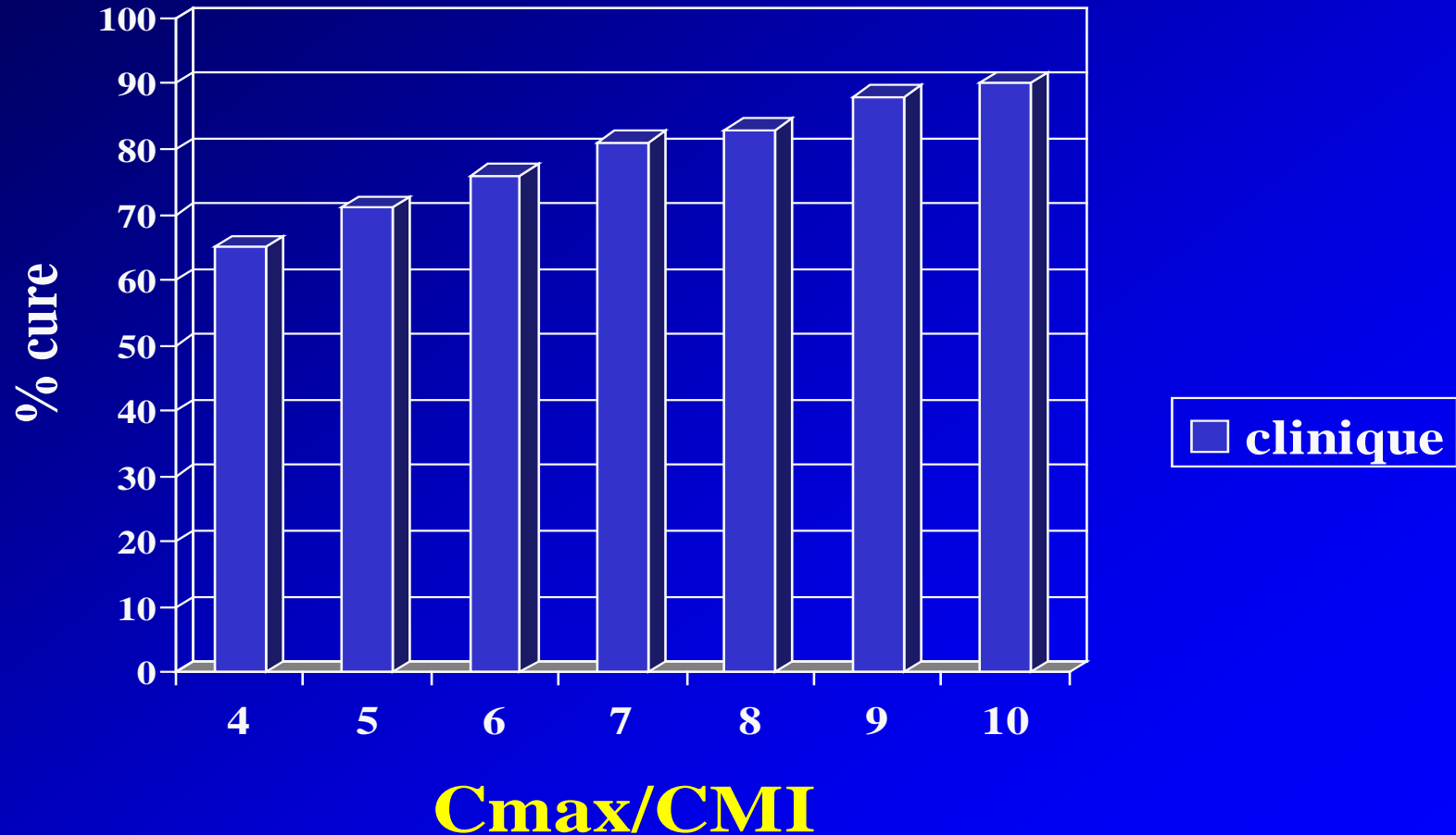
Relation entre le **rapport Cmax/CMI** et la guérison clinique chez 236 patients atteints d'infections à bactéries Gram-négatives et traités avec des **aminoglycosides** (gentamicine, tobramycine, amikacine)

« Taper fort »



Chez l'homme

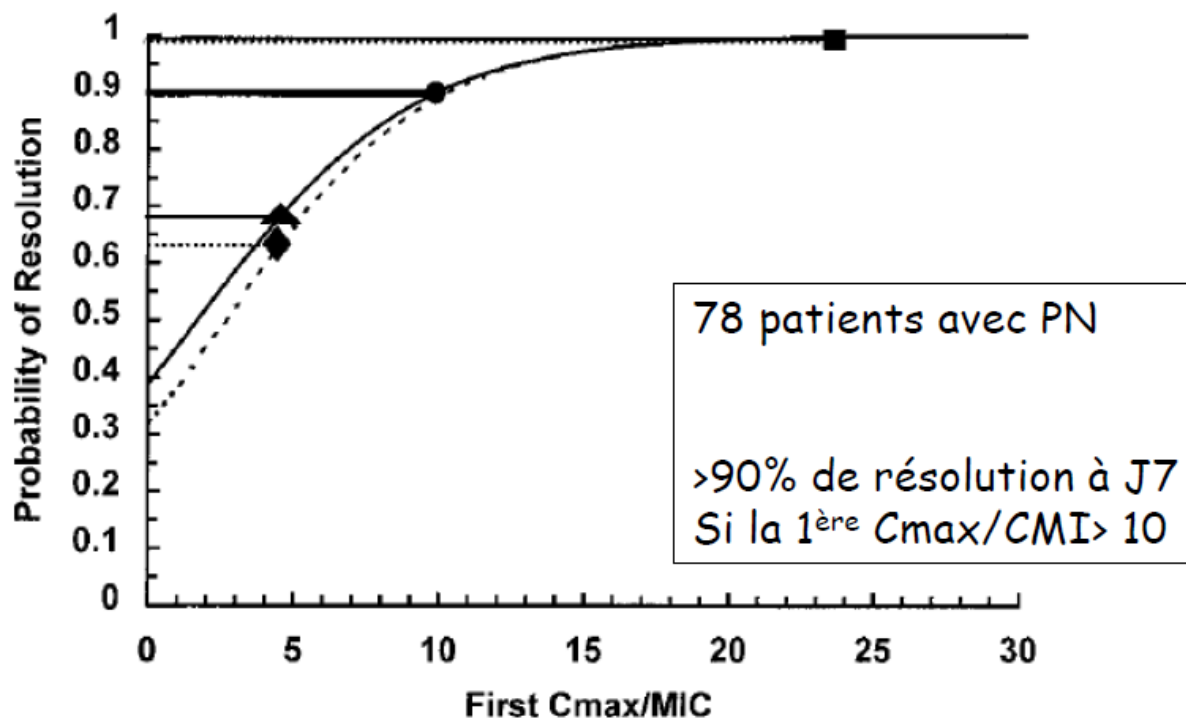
Aminosides vs Pneumonie à BGN



R.Garraffo Mai 2010

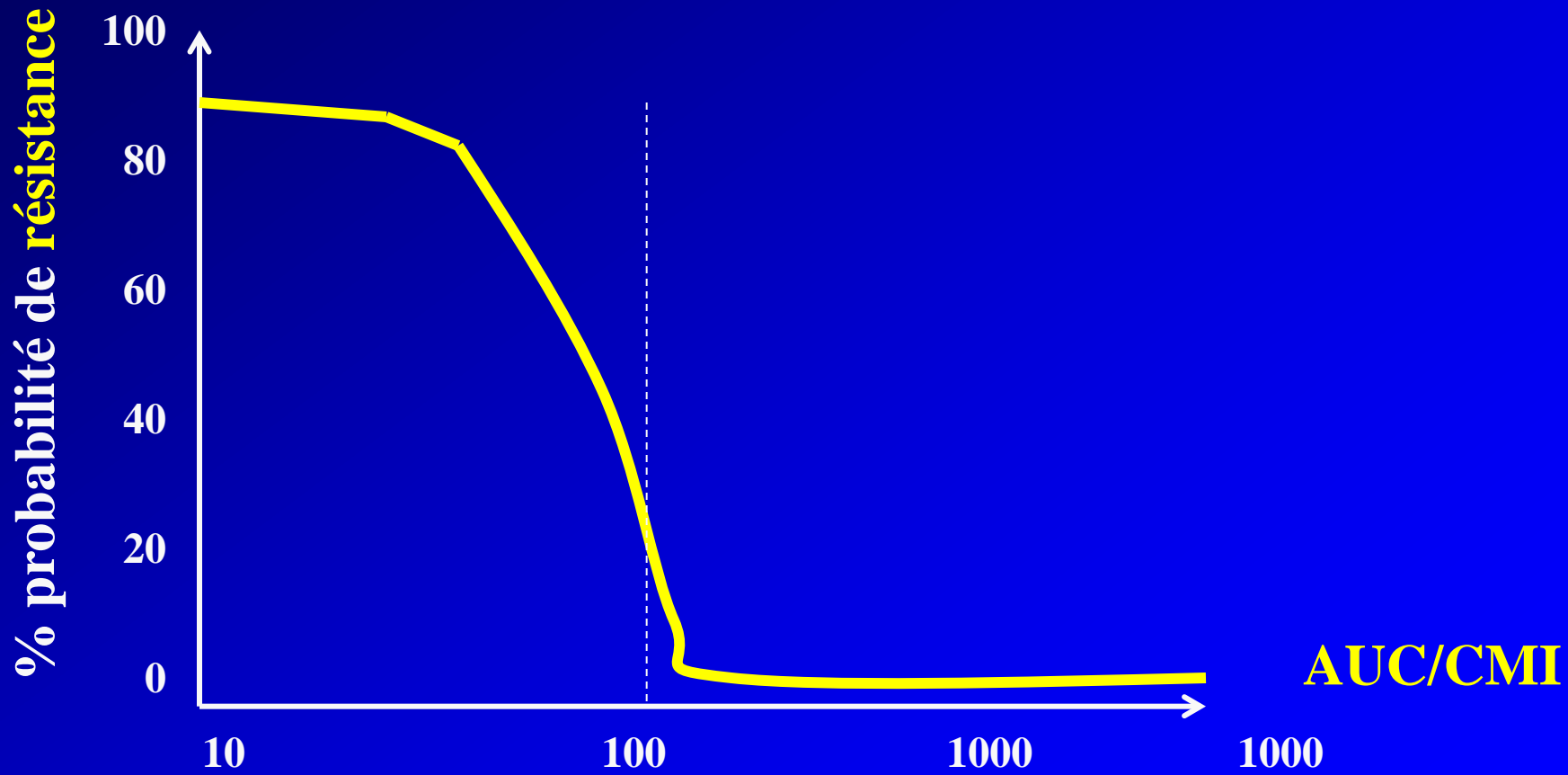
Optimizing Aminoglycoside Therapy for Nosocomial Pneumonia Caused by Gram-Negative Bacteria

ANGELA D. M. KASHUBA,^{1*} ANNE N. NAFZIGER,^{1,2} GEORGE L. DRUSANO,³
AND JOSEPH S. BERTINO, JR.^{1,2,4}



chez l'homme

Résistance pneumonie à BGN



Règles d'optimisation des traitements par Aminoglycosides

C_{max}/ CMI : efficacité, prévention des résistances

C_{min} : prévention accumulation, donc toxicité rénale

$$\mathbf{C_{max}/CMI > 10}$$

$$\mathbf{AUIC > 100}$$

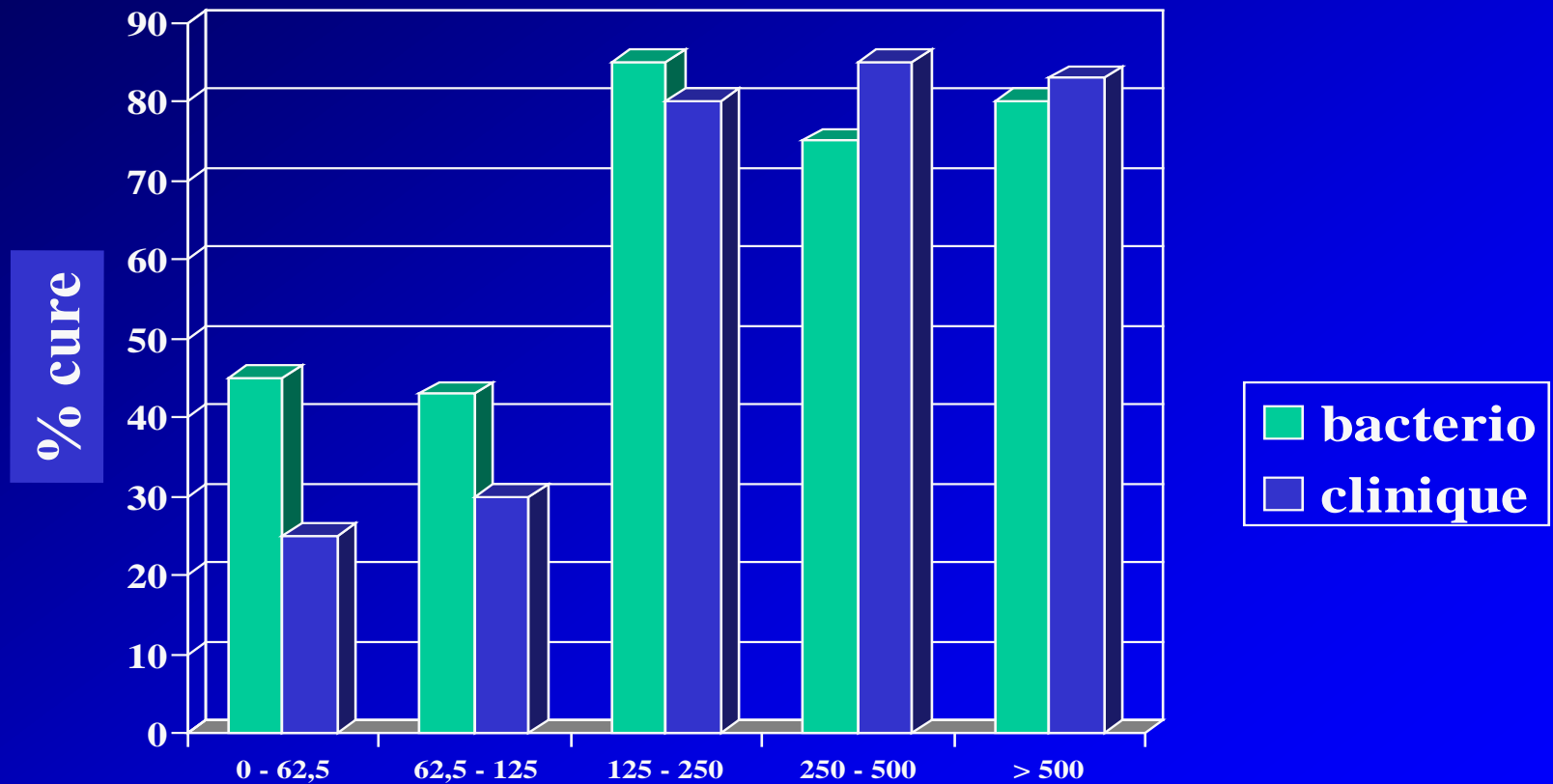
Optimisation du schéma posologique :
DUJ (efficacité ± accrue, toxicité réduite)

- Results of univariate analyses : relationship of % bacteriological and % clinical cure (*n* in parentheses) to study variables (*Preston et col, 1998*)

Parameter	% Bacteriological cure	% clinical cure
AUIC _{mp}		
0 - 50	61 (28)	70 (23)
51 - 100	50 (8)	86 (7)
101 - 200	95 (19)	85 (13)
201 - 400	84 (19)	93 (14)
401 - 800	89 (19)	100 (14)
801 - 14,765	92 (25)	94 (19)

chez l'homme

Fluoroquinolone vs Pneumonie à BGN

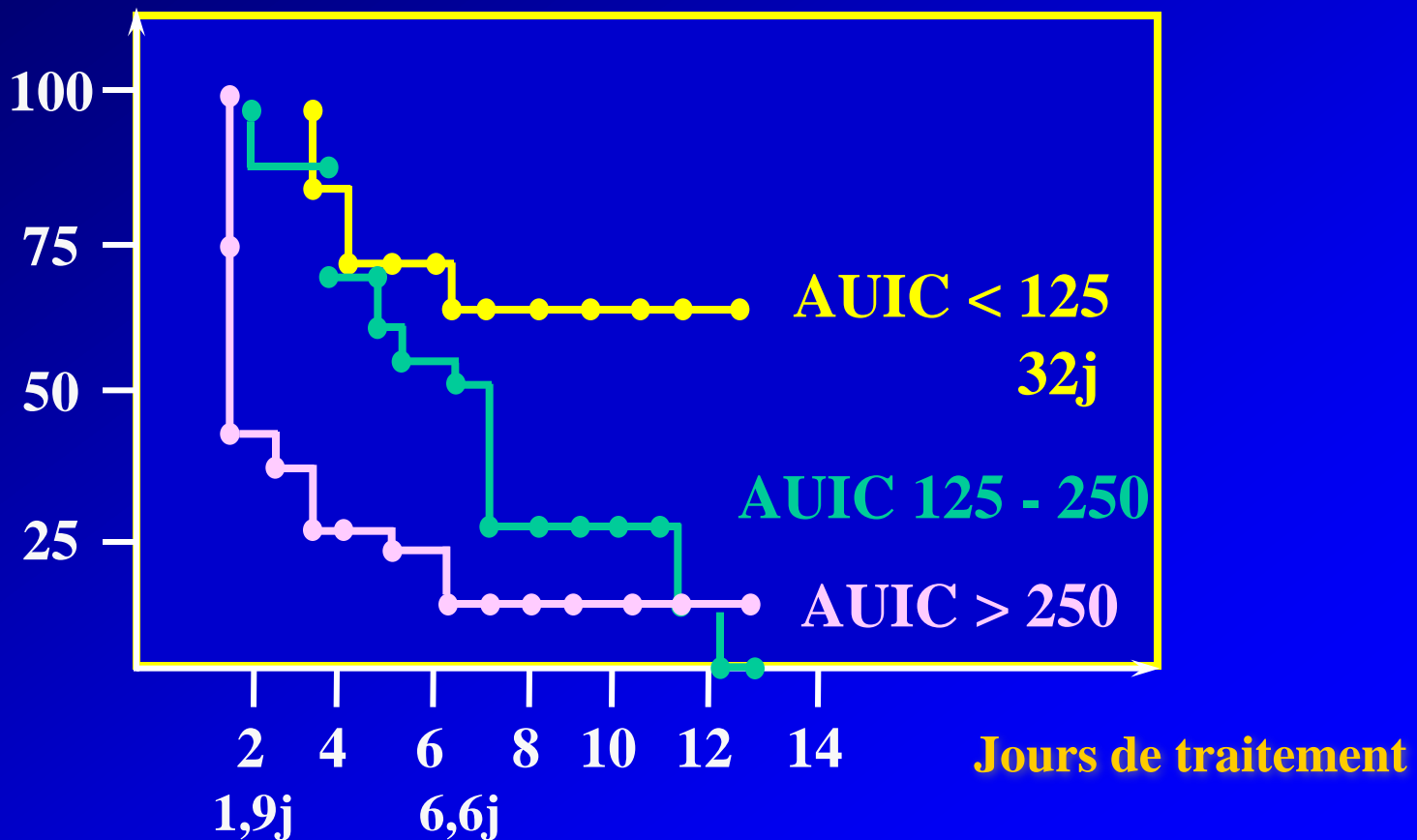


AUC/CMI

R.Garraffo Mai 2010

AUIC ET PRÉDICTIONNÉ DE L'EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE (exemple de la ciprofloxacine)

Patients avec cultures positives (%)



R.Garraffo Mai 2010

IMPORTANCE DU RAPPORT AUC_{24}/CMI

Délai médian d'éradication bactérienne

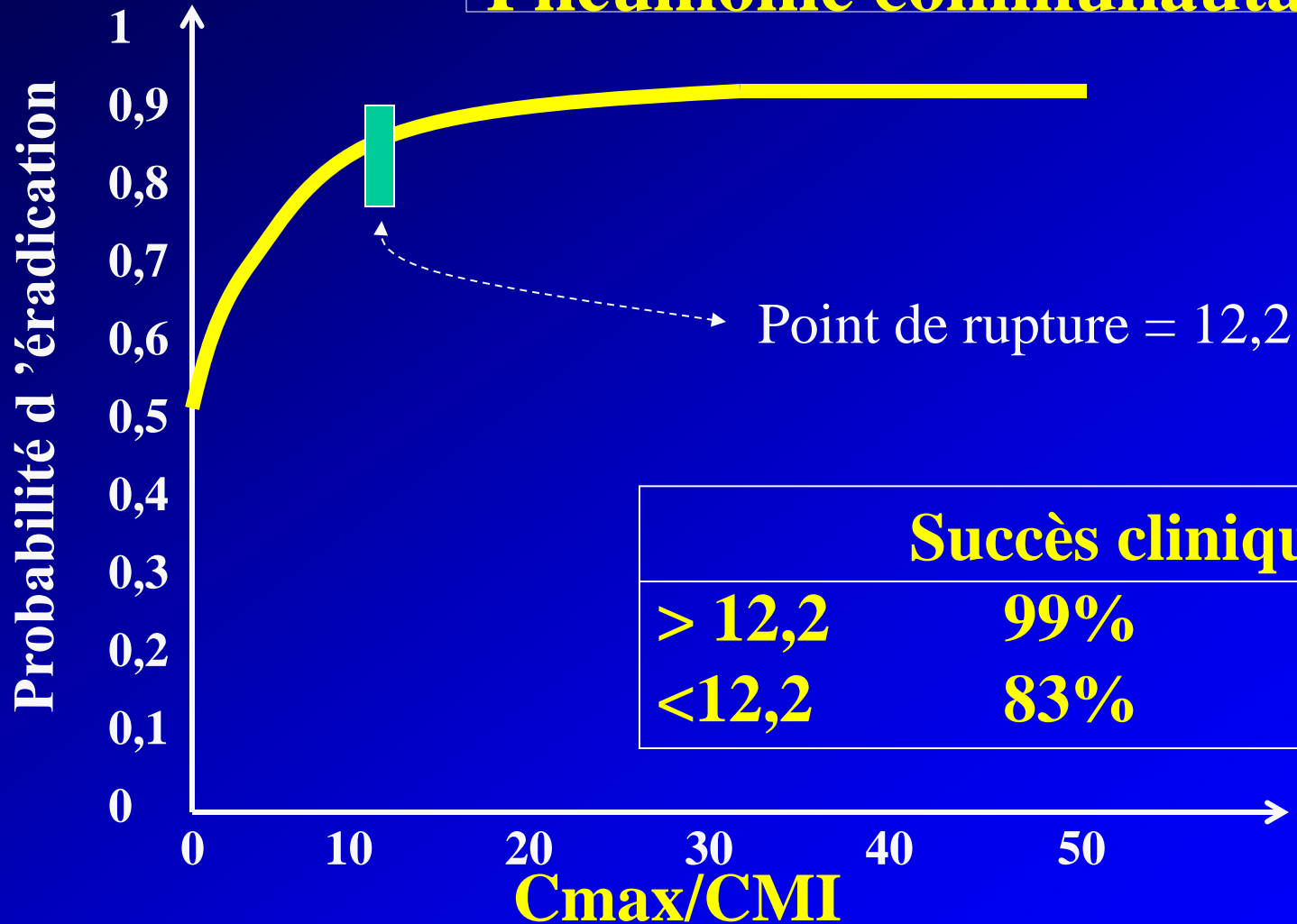
- $AUIC < 125$ 32 jours
- $AUIC 125 - 250$ 6,6 jours
- $AUIC > 250$ 1,9 jours

**$AUIC$ supérieure à 125 associée à:
Guérison clinique et bactériologique**

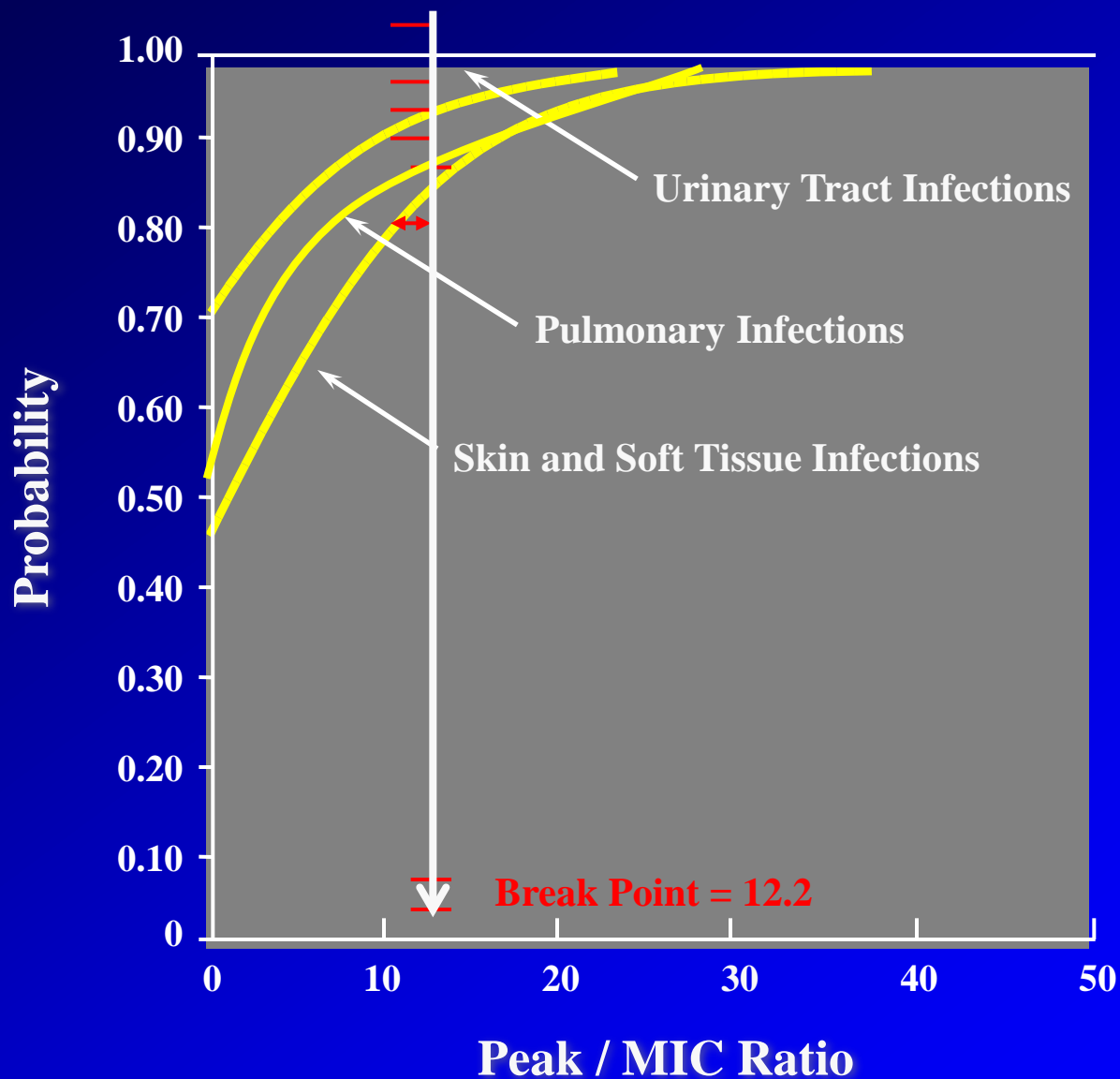
Réduction importante du délai d'éradication

chez l'homme

Fluoroquinolone vs Pneumonie communautaire



R.Garraffo Mai 2010



Règles d'optimisation des traitements par Fluoroquinolones

Efficacité thérapeutique
et
prévention des résistances

□ $C_{max} / CMI > 10$

Efficacité clinique, bactériologique,
et délais d'efficacité

→ $AUIC > 125$ (BGN)

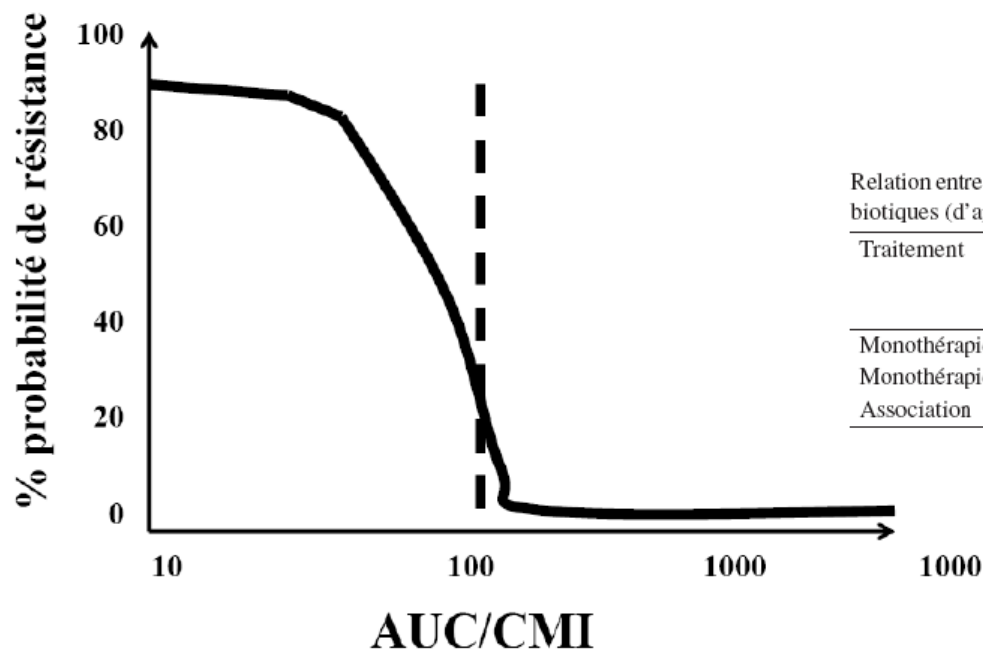
→ $AUIC > 30$ (CG +)

Toxicité dose dépendante : C_{max} dans populations à risque

Pharmacodynamic Evaluation of Factors Associated with the Development of Bacterial Resistance in Acutely Ill Patients during Therapy

JENNIFER K. THOMAS,^{1*} ALAN FORREST,^{1,2} SUJATA M. BHAVNANI,^{1,2} JUDITH M. HYATT,^{1,2}
 ANGELA CHENG,³ CHARLES H. BALLOW,^{1,2} AND JEROME J. SCHENTAG^{1,2}

107 patients, 128 souches bactériennes
 25% des souches deviennent résistantes en cours de tt



Relation entre AUC et résistance bactérienne, intérêt des associations d'antibiotiques (d'après Thomas et al.)

Traitement	Pourcentage de patients avec résistance		
	AUC	Tous patients	Ciprofloxacine β lactamine
Monothérapie	< 100	82(14/17)	71(12/17)
Monothérapie	≥ 100	20(17/84)	9(4/44)
Association	≥ 100	4(1/27)	0(0/16)

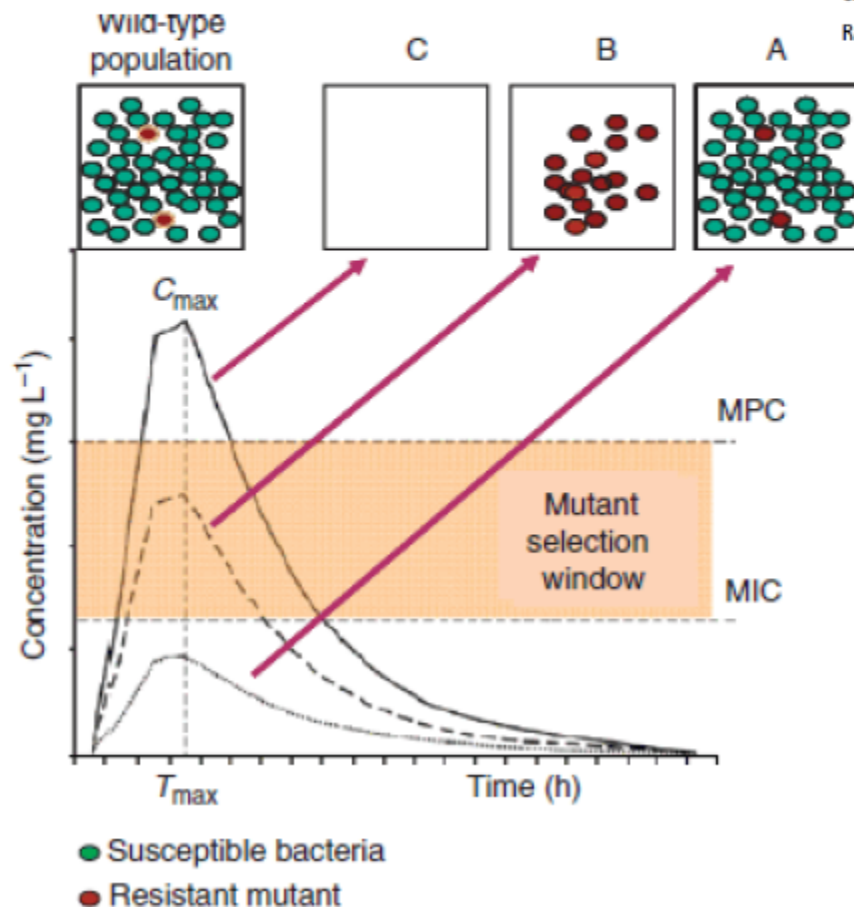
Sélection ou prévention des résistances : la notion de fenêtre de sélection



REVIEW ARTICLE

Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics

Rafael Cantón^{1,2} & María-Isabel Morosini¹

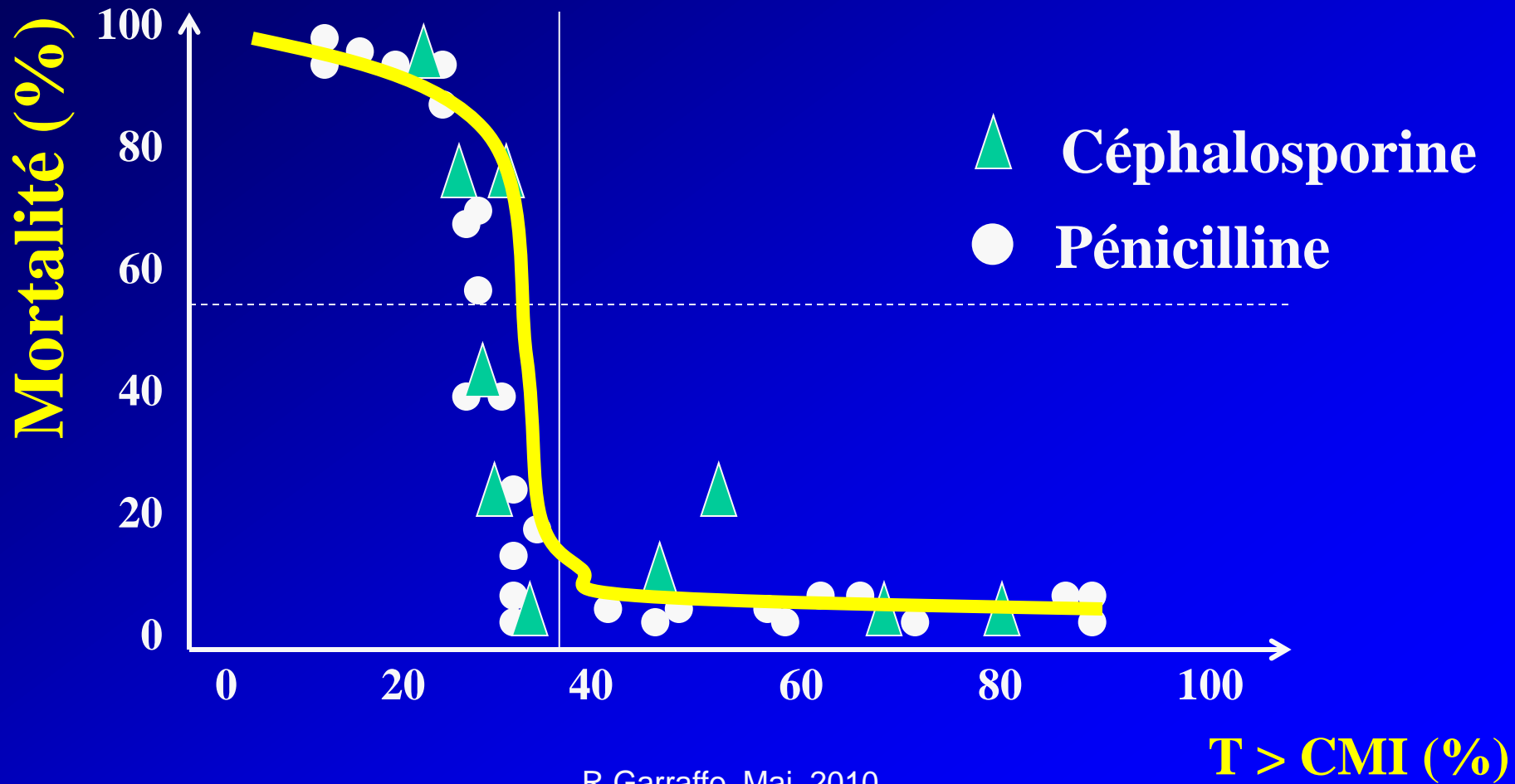


Fluoroquinolones : Résistances apparaissent par **mutation** (10^{-8} - 10^{-9}) sur les gènes codant pour les cibles des antibiotiques (gyrases, topoisomérases)

« Taper fort »

chez l'animal

Efficacité anti-bactérienne b-lactam vs *S.pneumoniae*

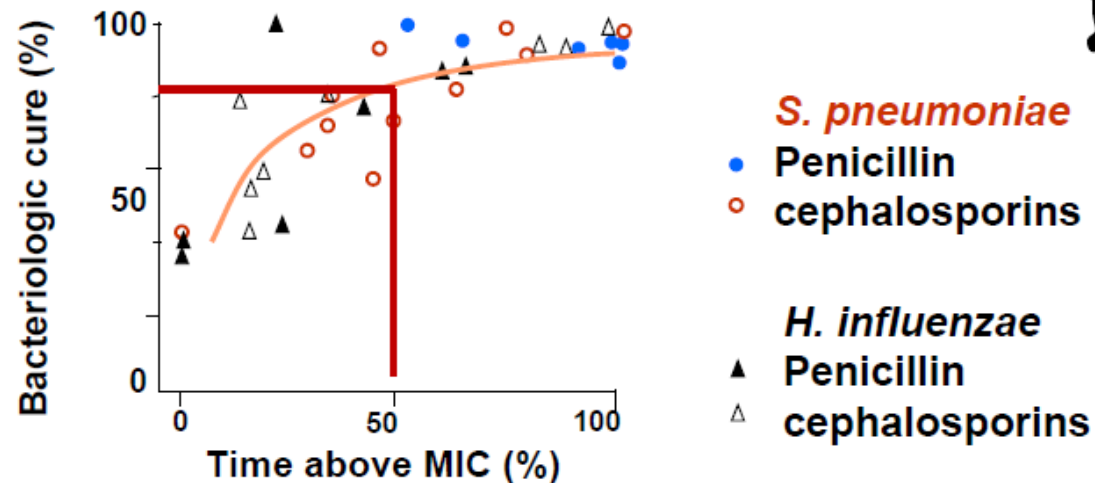


R.Garraffo Mai 2010

T > CMI (%)

Les indices d'efficacité : validation clinique

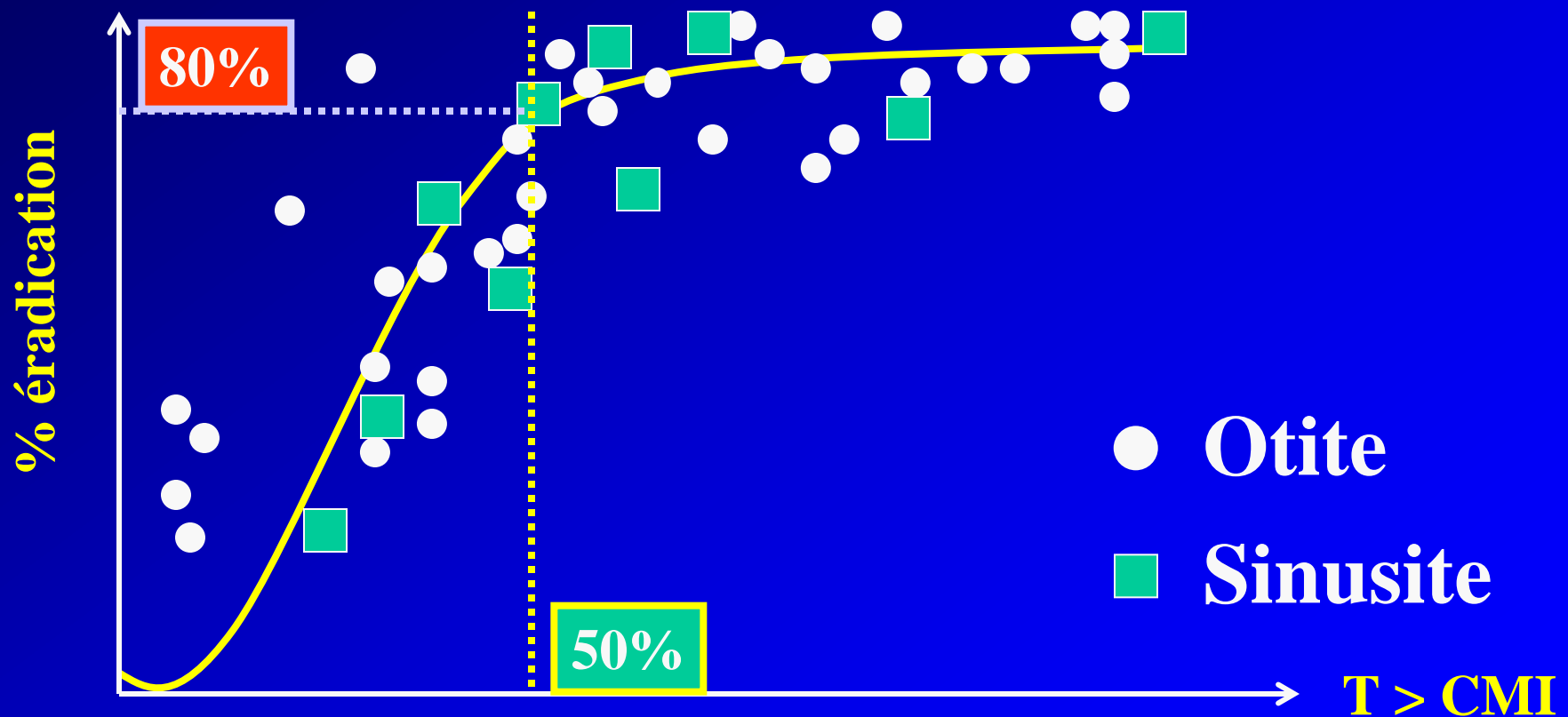
Guérison bactériologique versus Temps > CMI lors d'otites moyennes (Craig and Andes 1996)



- Les concentrations plasmatiques libres doivent dépasser la CMI du pathogène pendant **40-50% de l'intervalle de dosage** pour obtenir une guérison bactériologique chez **80% des patients**

chez l'homme

Relation $T > CMI$ et succès b-lactam, macrolides



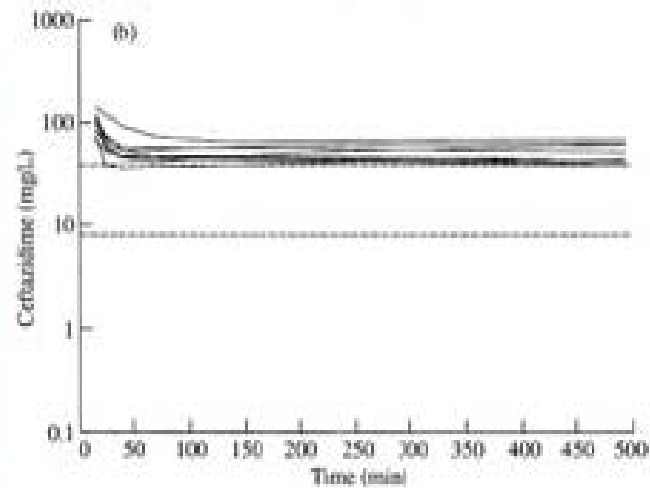
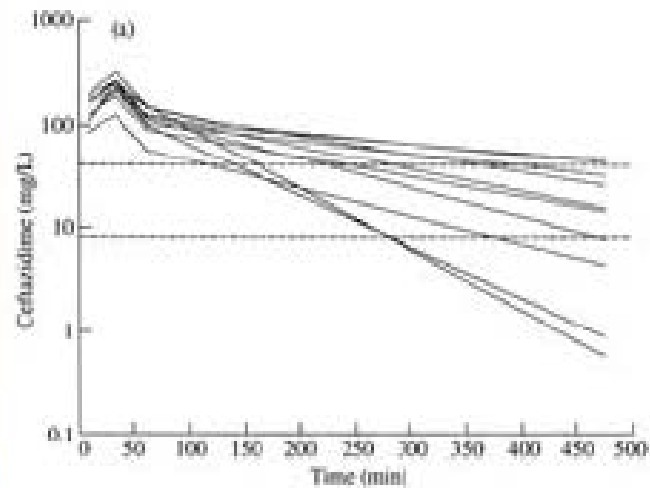
Optimisation des traitements par β lactamines

Pharmacodynamie :

- $T > CMI = 50 \text{ à } 100 \%$ selon gravité (souche, terrain...)
- $[C] / CMI = 4 \text{ à } 6$

Solution :

- Administrations quotidiennes multiples (4 fois au moins)
- Utiliser une molécule à $T_{1/2}$ longue
- Perfusion continue avec $C_{ss} / CMI > 4$

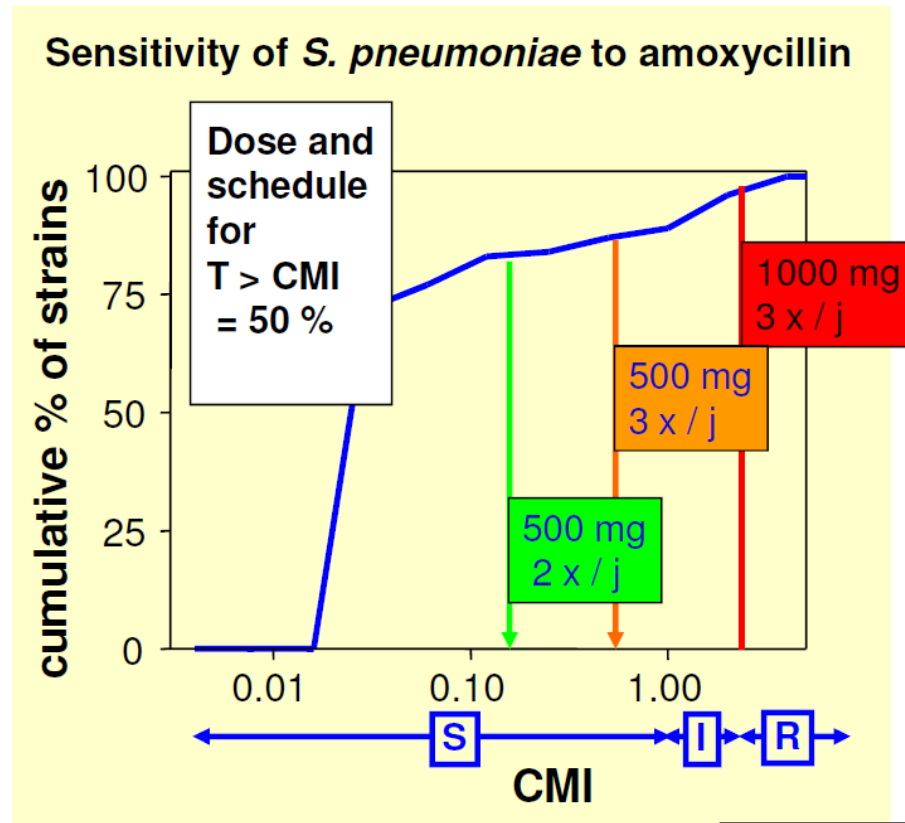


Continuous infusion of
Cefazidime in intensive
care:

Lipman

JAC (1999) 43:309-311

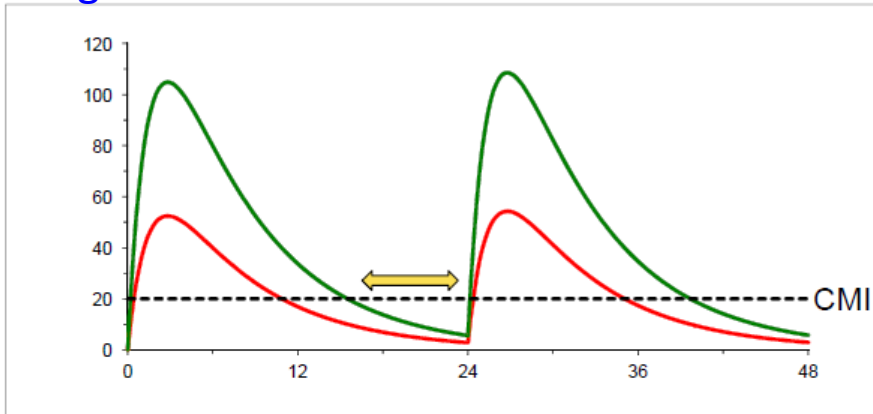
Dosing amoxicillin for respiratory tract infections in Belgium



MIC data: J. Verhaegen et al., 2001

Optimisation de la posologie des ATB temps-dépendants

Augmenter la dose unitaire

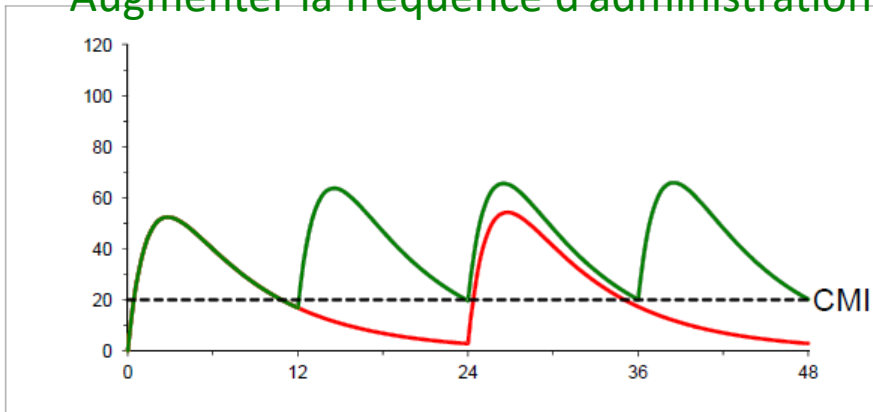


Antibiotique
Temps-dépendant
Objectif :
Maximiser $T_{>CMI}$

Dose 1 ; $\tau = 24h$

2 x Dose 1 ; $\tau = 24h$

Augmenter la fréquence d'administration



Dose 1 ; $\tau = 24h$

Dose 1 ; $\tau = 12h$

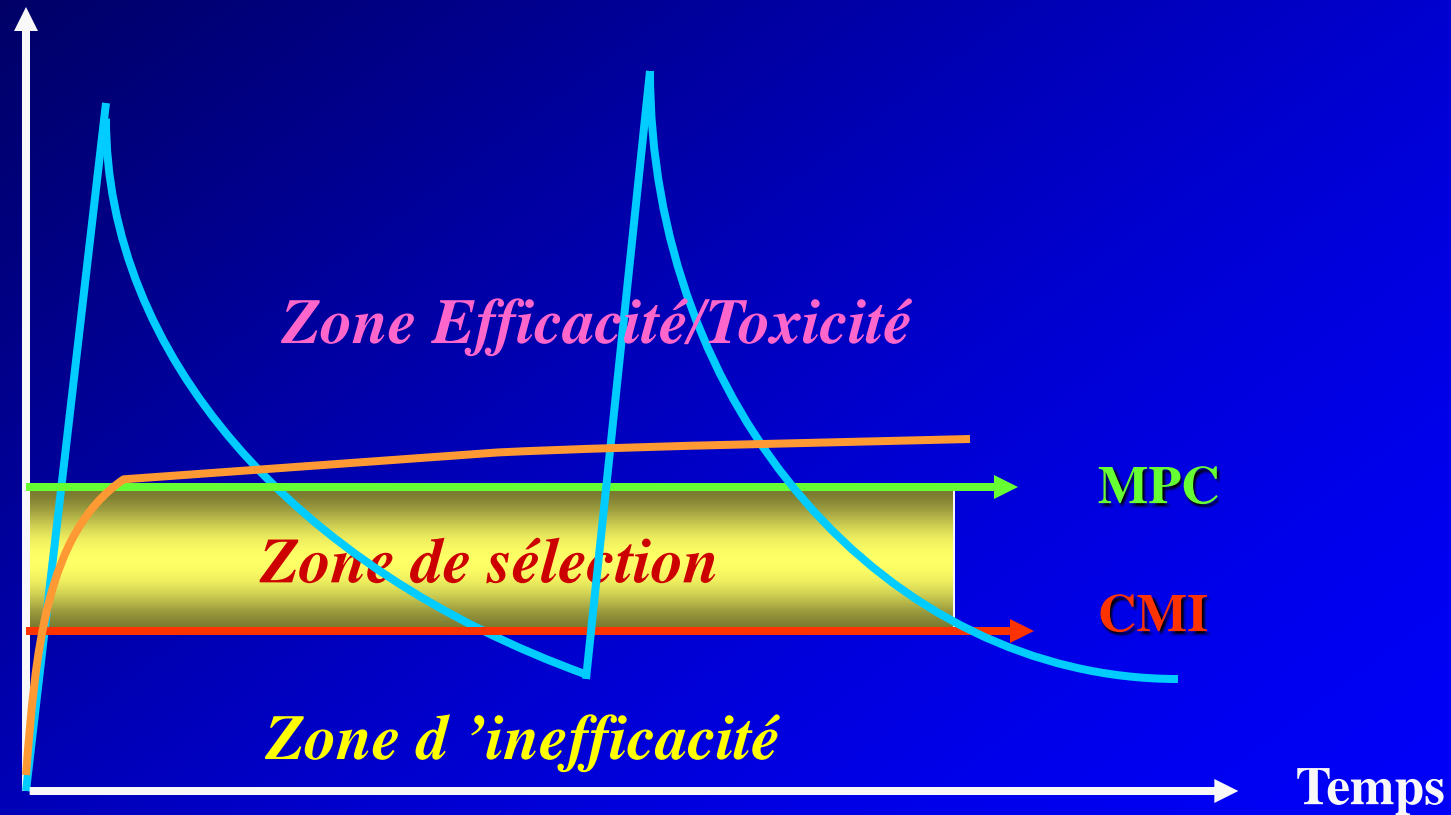
Efficacité bactérioclinique

- Objectifs à atteindre:
 - Infection modérée à peu sévère: T>CMI 40 à 70%

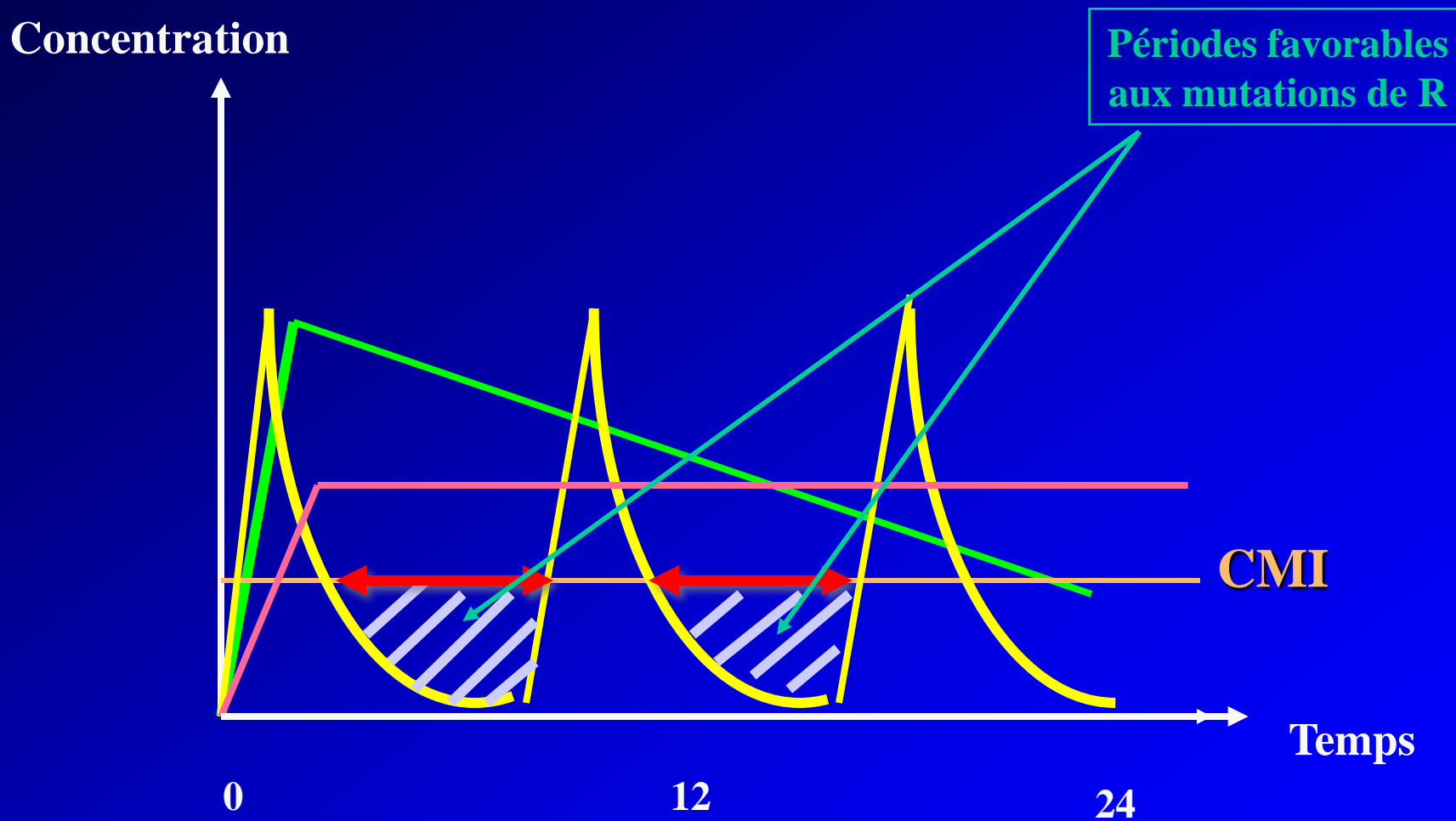
Couple antibiotique–bactéries	T > CMI pour une activité bactéricide
C3G/entérobactéries	70
C3G/ <i>Staphylococcus aureus</i>	40
C3G/pneumocoques	40
Amoxicilline/pneumocoques	50

β lactamines et sélection de résistance

Concentration

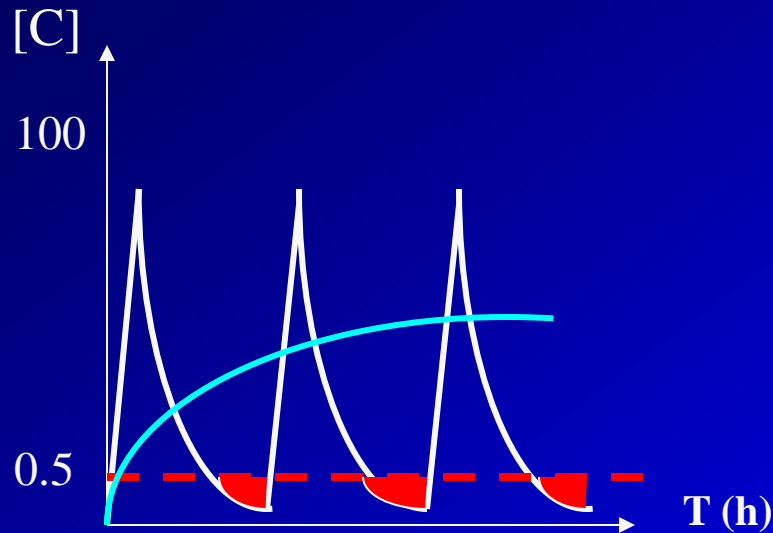


Antibiotiques temps dépendants : schéma thérapeutique et résistance bactériologique



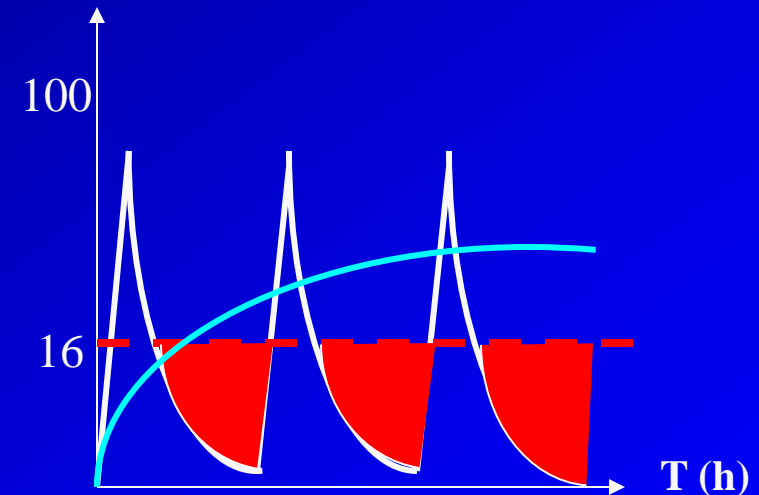
Pharmacocinétique plasmatique, administration discontinue et efficacité

E. Coli



T > CMI : IVD # PC

P. aeruginosa



T > CMI : PC >> IVD



Adapté de Carlet, 2002

Intérêt d'allonger la durée de perfusion avec la tazocilline et les carbapénèmes , succès thérapeutique

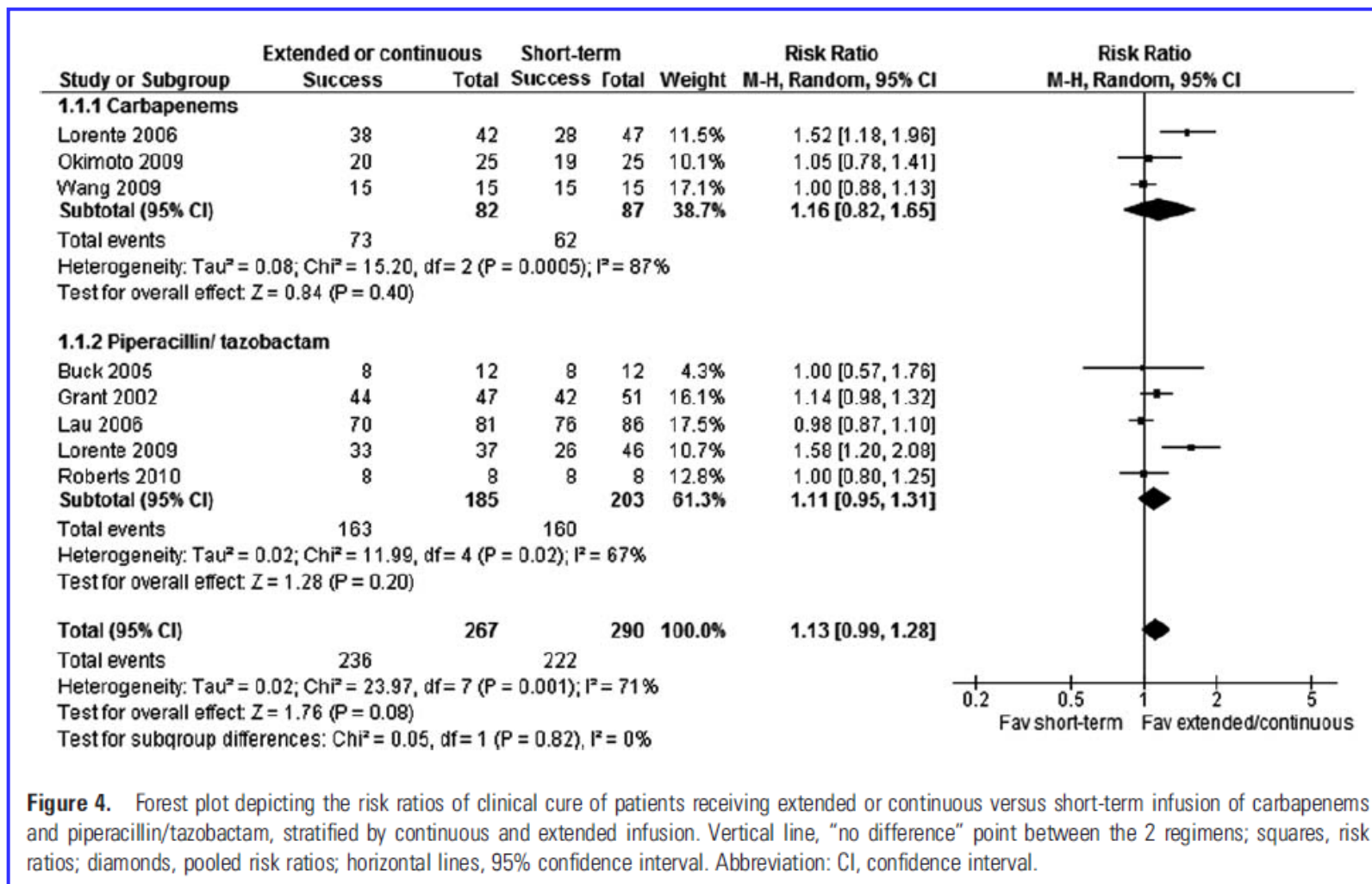


Figure 4. Forest plot depicting the risk ratios of clinical cure of patients receiving extended or continuous versus short-term infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam, stratified by continuous and extended infusion. Vertical line, “no difference” point between the 2 regimens; squares, risk ratios; diamonds, pooled risk ratios; horizontal lines, 95% confidence interval. Abbreviation: CI, confidence interval.

Intérêt d'allonger la durée de perfusion avec la tazocilline et les carbapénèmes , mortalité

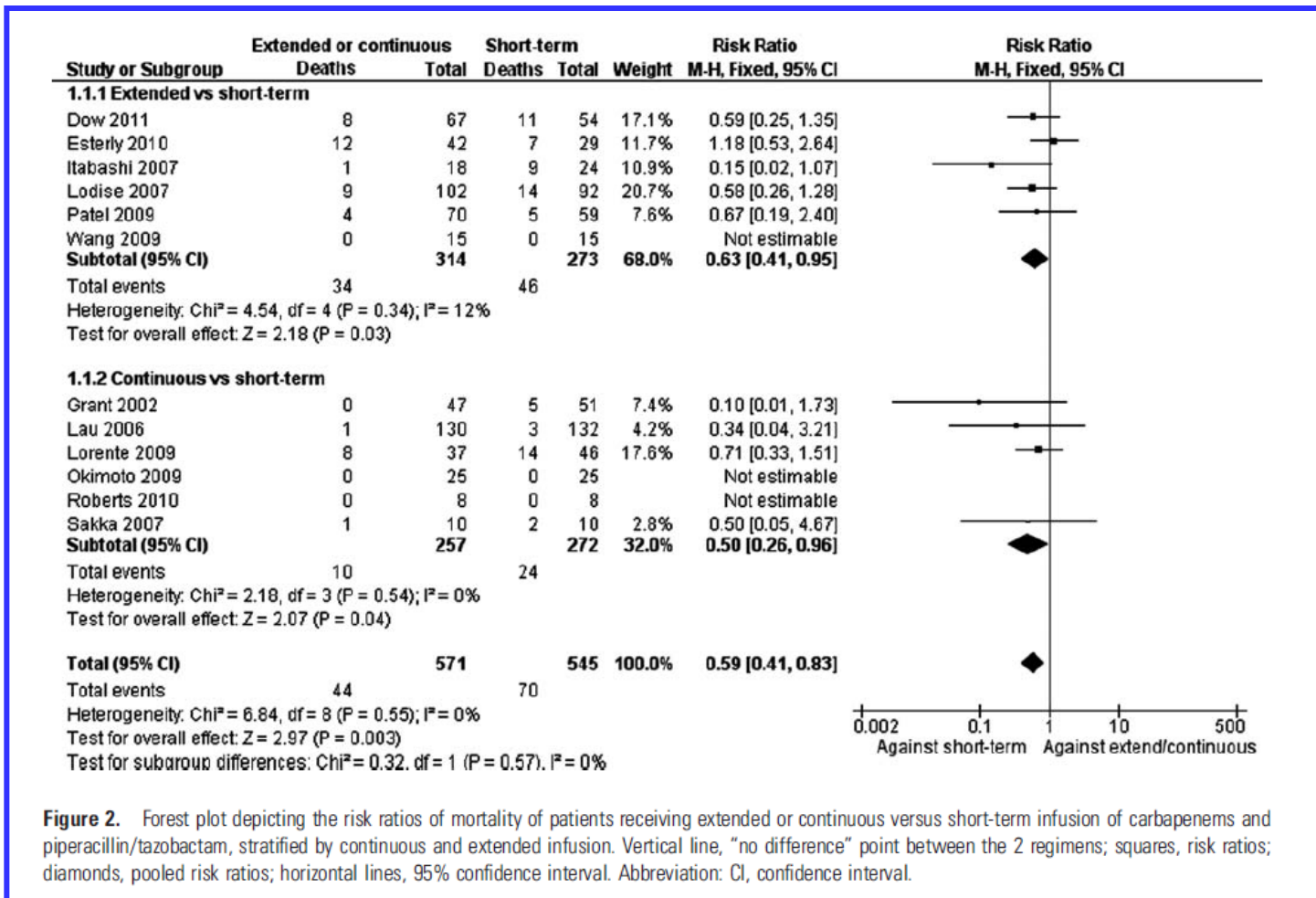
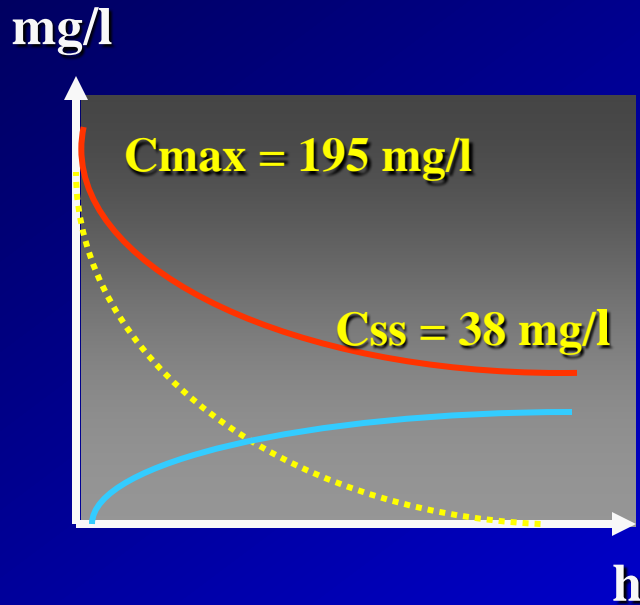


Figure 2. Forest plot depicting the risk ratios of mortality of patients receiving extended or continuous versus short-term infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam, stratified by continuous and extended infusion. Vertical line, "no difference" point between the 2 regimens; squares, risk ratios; diamonds, pooled risk ratios; horizontal lines, 95% confidence interval. Abbreviation: CI, confidence interval.

INTERET DE LA DOSE DE CHARGE



- Perfusion 250 mg/h
- Bolus 2 g
- IV 2g + perfusion

- Atteindre plus **rapidement le C_{ss}**
- Réduire le délai pour $C > CMI$
- Minimiser le risque de sous dosage si V_d augmenté
- Favoriser la **rapidité de la diffusion** extravasculaire

QUELLE VALEUR CIBLE POUR C_{ss}/CMI ?

- *In vitro*
 - vitesse de bactéricidie peu modifiée après 4 à 6 fois la CMI
(Mouton and Van den Hollander, 1994)
- *In vivo*
 - modèle d'endocardite du lapin à *P. aeruginosa* : idem
(Xiong et al, 1994)
- Chez le patient mucoviscidosique
 - *P. aeruginosa* (souches mucoïdes) C_{ss}/CMI = 10
 - " (souches non mucoïdes) C_{ss}/CMI = 50

(Manduru et al, 1997)

Bénéfice escompté : populations à risque

L'optimisation pharmacodynamique des ATB concerne en premier lieu les populations à risque :

- Neutropéniques**
- Patients de réanimation**
- Infections sévères avec souches de sensibilité réduite**

ARGUMENTS CLINIQUES : VANCOMYCINE

- 84 patients, 17 infections par un seul germe, 67 pluri-infectés
- $AUIC > 125 \rightarrow 89\%$ de succès
- $CMI < 1$: augmente succès (versus $CMI > 1$)
- $C_{min} > 10$ mg/l : vitesse d'éradication plus rapide

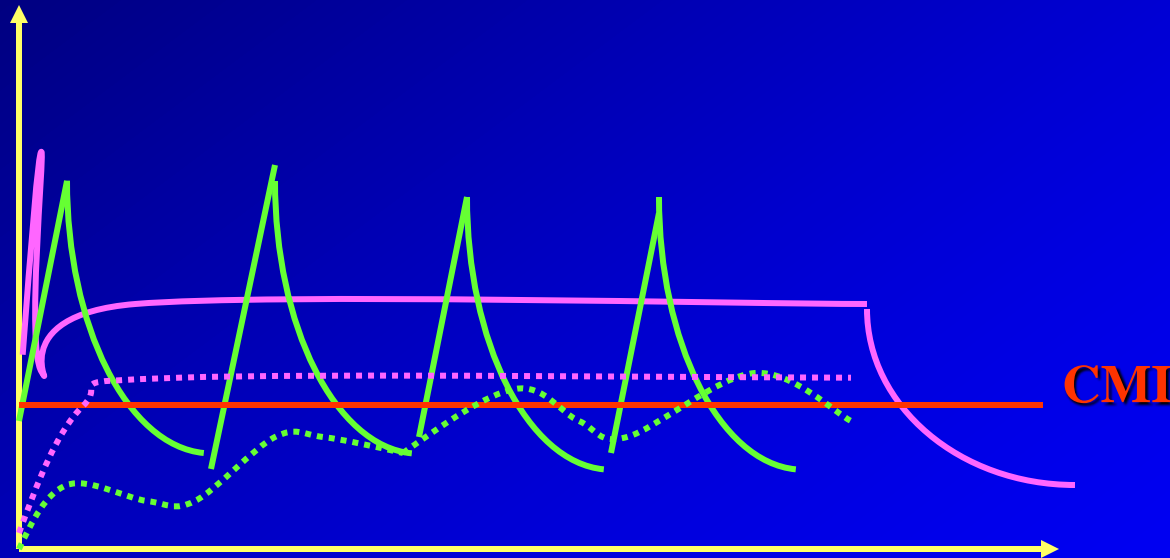
Klepser et al, 1994

Hyatt et al, 1995

Pharmacodynamie de la vancomycine

Bactéricidie lente temps dépendante:

- Injections répétées (4/Jour)
- perfusion continue : pour 25 à 35 mg/l (sérum) 4 à 7 mg/l (LCR)
- Durée pour C_{ss} 3 à 5 j Dose de Charge + association (Brinquin et col)



Règles d'optimisation des traitements par les Glycopeptides

□ **Problèmes efficacité** : souches de sensibilité réduite (*S. aureus*, Enterocoques...)

□ **Efficacité corrélée à Cmin** :

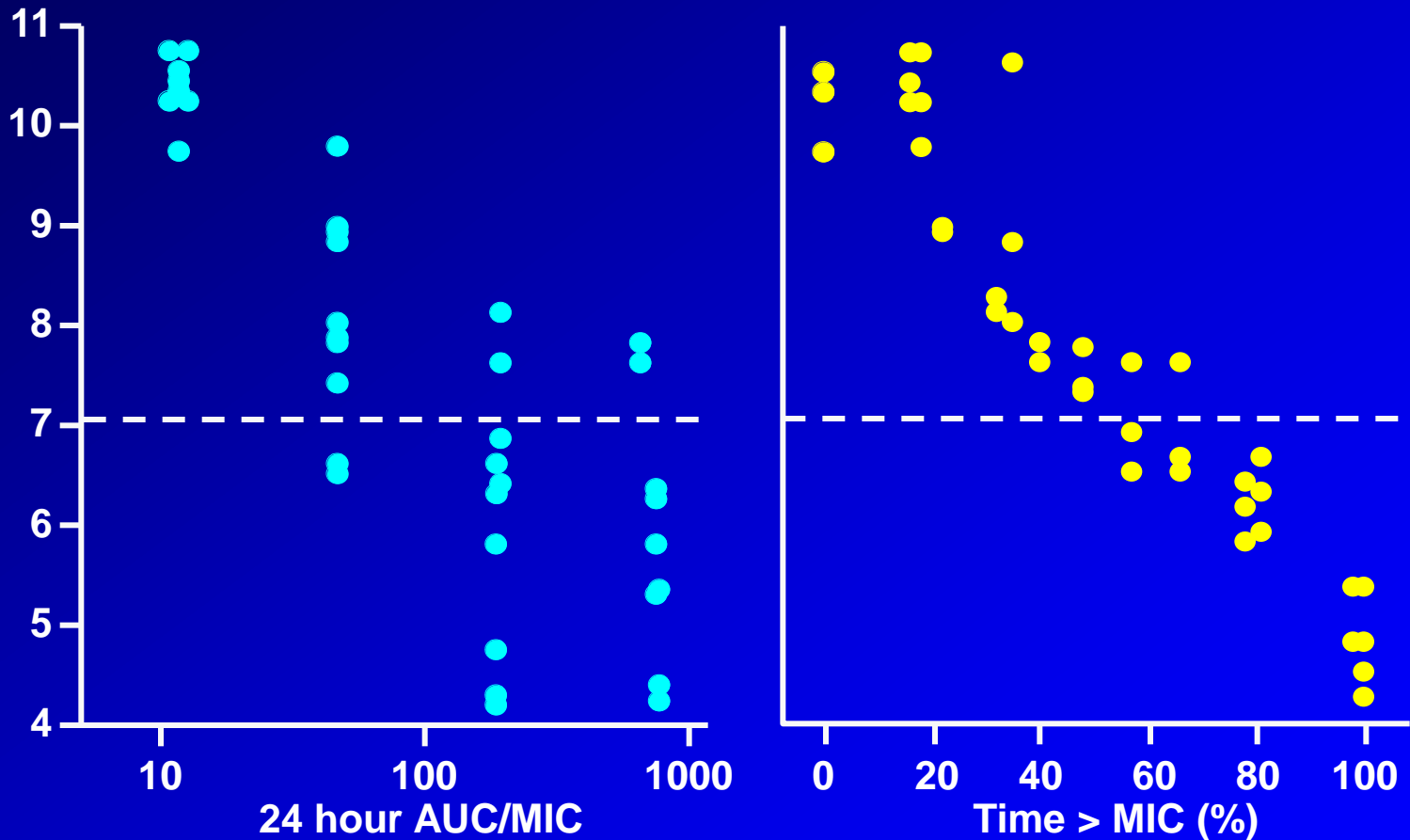
Cmin/CMI > ?

(échec pour Cmin = 20 mg/l avec Teicoplanine)

□ **Toxicité** corrélée à Cmin et/ou Cmax très élevés, mais **prévention efficace à la sélection des patients.**

Relationship between clarithromycin PD and efficacy for *S. pneumoniae*

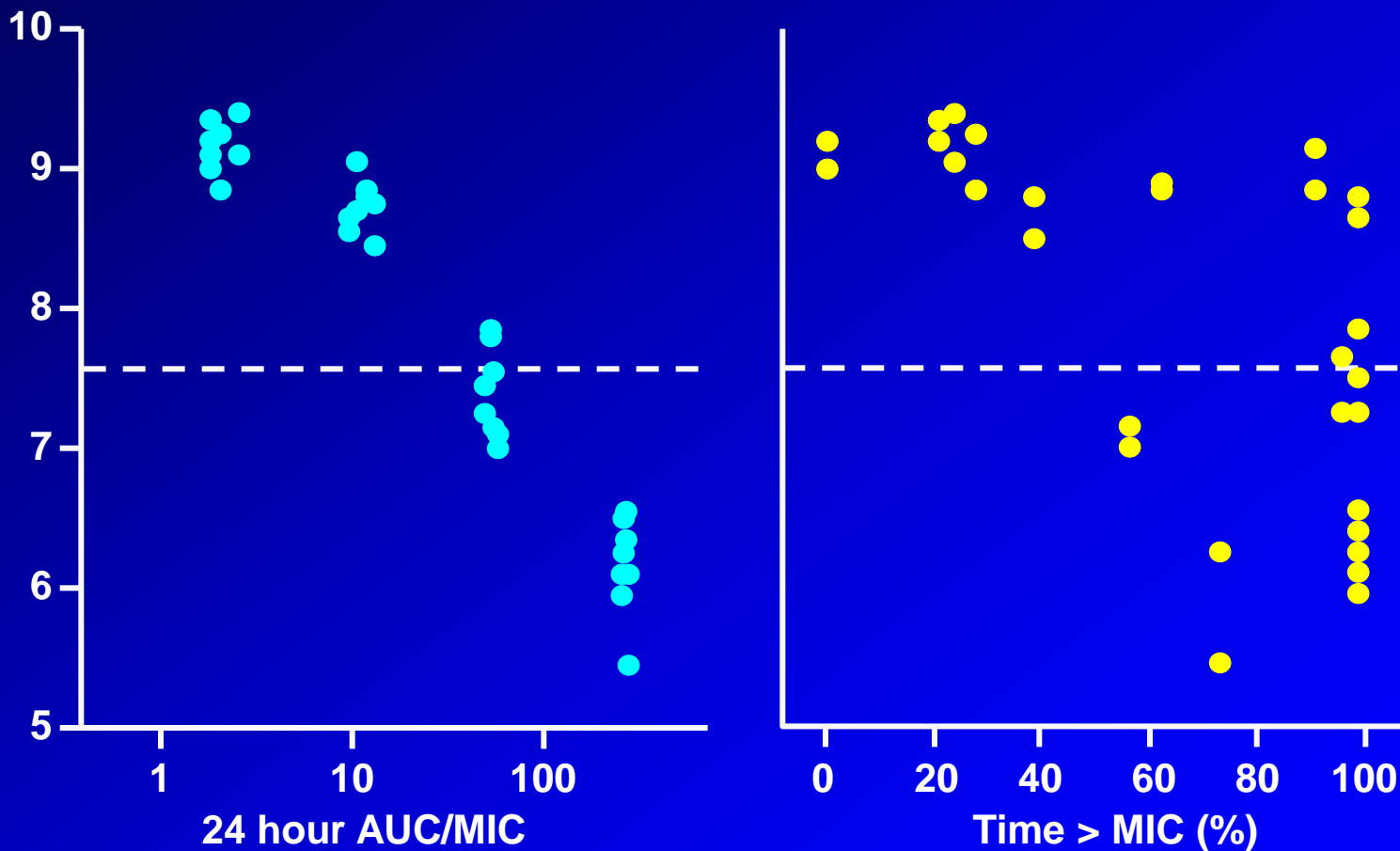
Log₁₀ CFU/thigh at 24 hours



■ Murine neutropenic pneumococcal thigh infection model

Relationship between PD and efficacy of azithromycin against *S. pneumoniae*

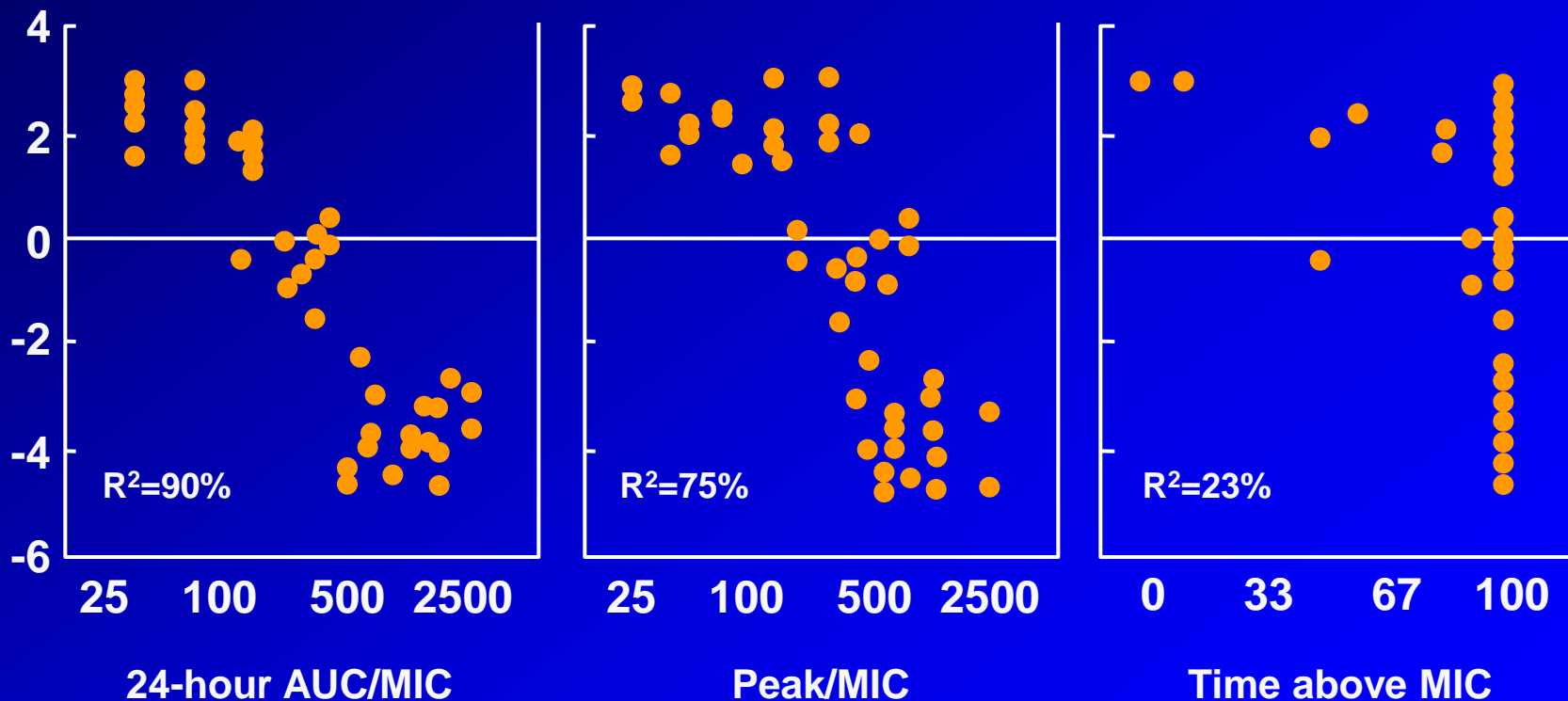
Log₁₀ CFU/thigh at 24 hours



■ Murine neutropenic pneumococcal thigh infection model

AUC/MIC — best predictor of *in vivo* efficacy of telithromycin

Change in \log_{10} CFU/thigh over 24 hours



Pharmacodynamic studies in animals: summary

	Telithromycin	Azithromycin	Clarithromycin
Concentration-dependent killing	Yes	Minimal	Minimal
Persistent effects	Moderate	Prolonged	Moderate
PK/PD parameter determining efficacy	24-hour AUC/MIC	24-hour AUC/MIC	Time above MIC

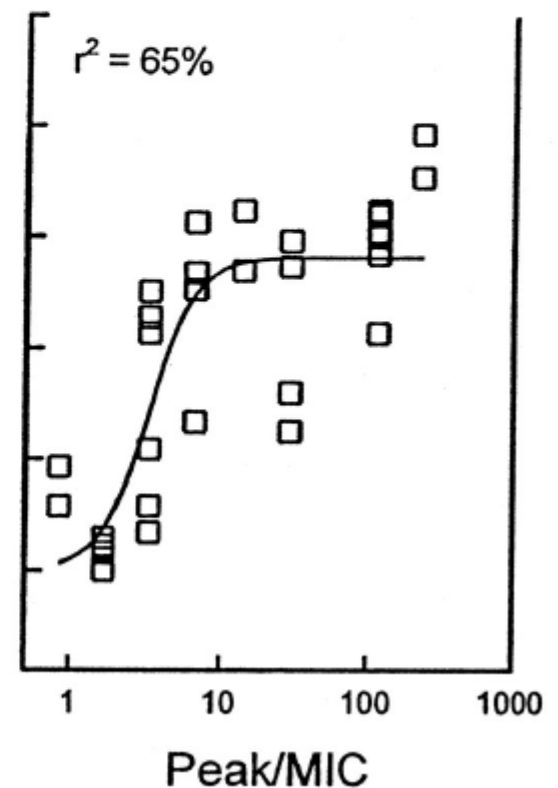
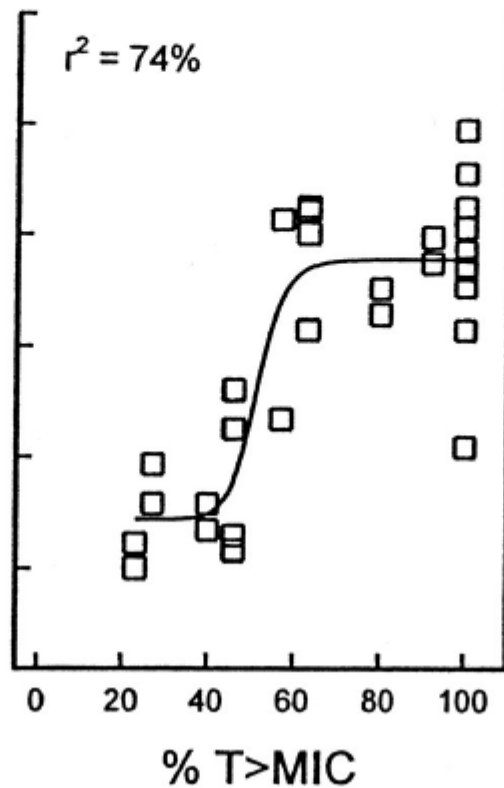
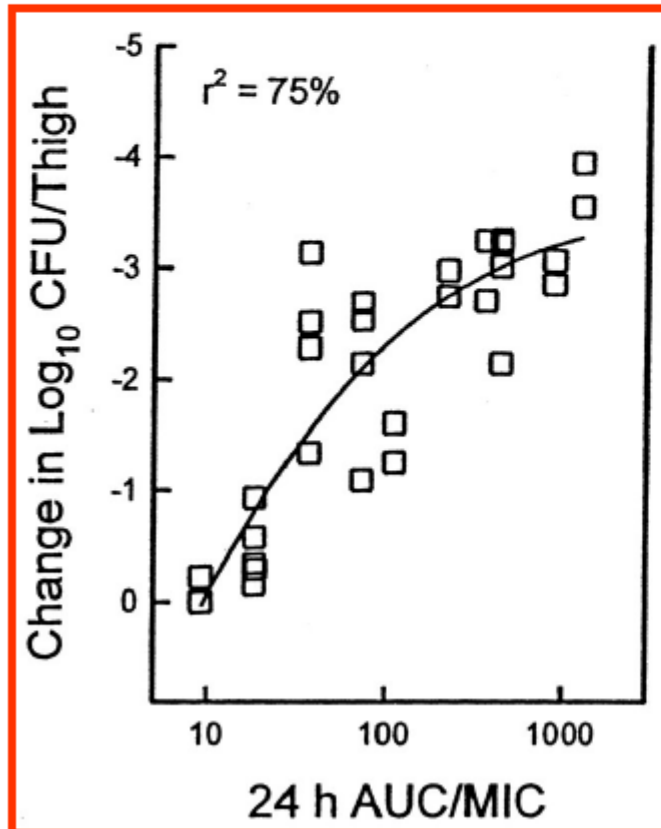
Drusano GL, et al. J Chemother. 1997;9:38-44

Drusano GL, et al. Clin Microbiol Infect. 1998;4 (suppl 2):S27-S41

Vesga A, et al. 37th ICAAC. 1997

PK/PD du linezolid - modèles animaux

Modèle d'infection de la cuisse de la souris par un MSSA



PK/PD du linezolid - application à l'homme

MIC₉₀
belge

Breakpoint
EUCAST

dose et voie d'administr.	compartiment	AUC	AUC/MIC (2 mg/L)	AUC/MIC (4 mg/L)
600 mg iv BID	serum	180	90	45
600 mg po BID (at steady state)	serum	200-270	100-135	50-68
	tissu adipeux sous-cutané	200	100	50
	muscle	235	118	59
	ELF	200...600	100...200	50...100

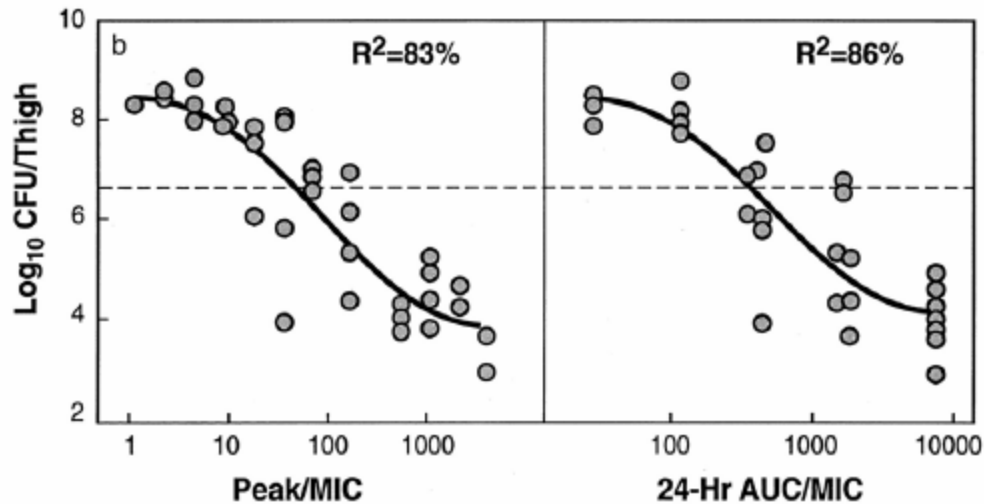
pas de modification en cas d'IR ou d'IH



AUC / MIC > 100

PK/PD de la daptomycine - modèles animaux

Modèle d'infection de la cuisse de la souris par *S. aureus*



Efficacité max pour $\text{Pic/MIC} > 60-100$
 $\text{AUC/MIC} > 400-550$ (calculé en conc. totale)

PK/PD de la daptomycine - application à l'homme

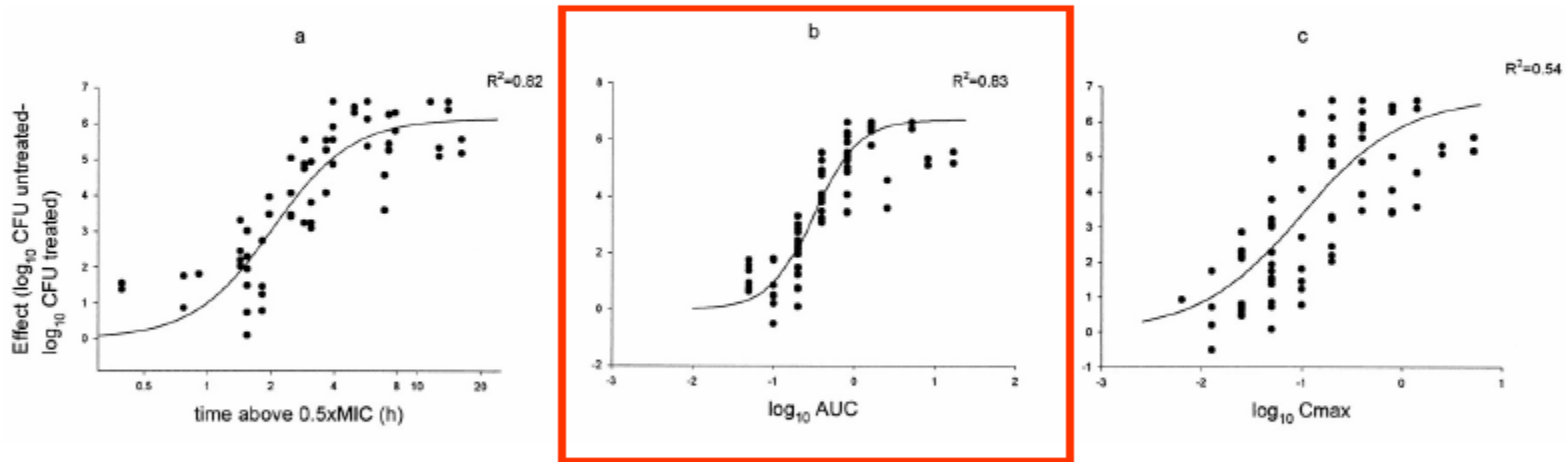
dose et voie d'administr.	compartiment	AUC	<i>MIC</i> ₉₀ belge	Breakpoint EUCAST
			AUC/MIC (0.25 mg/L)	AUC/MIC (1 mg/L)
4 mg/kg iv	serum	417	1668	417
	exsudat inflam.	318	1272	318
6 mg/kg iv	serum	747	2988	747

Ajustement de la dose
si clairance créatinine < 30 ml/min



PK/PD de la tigécycline - modèles animaux

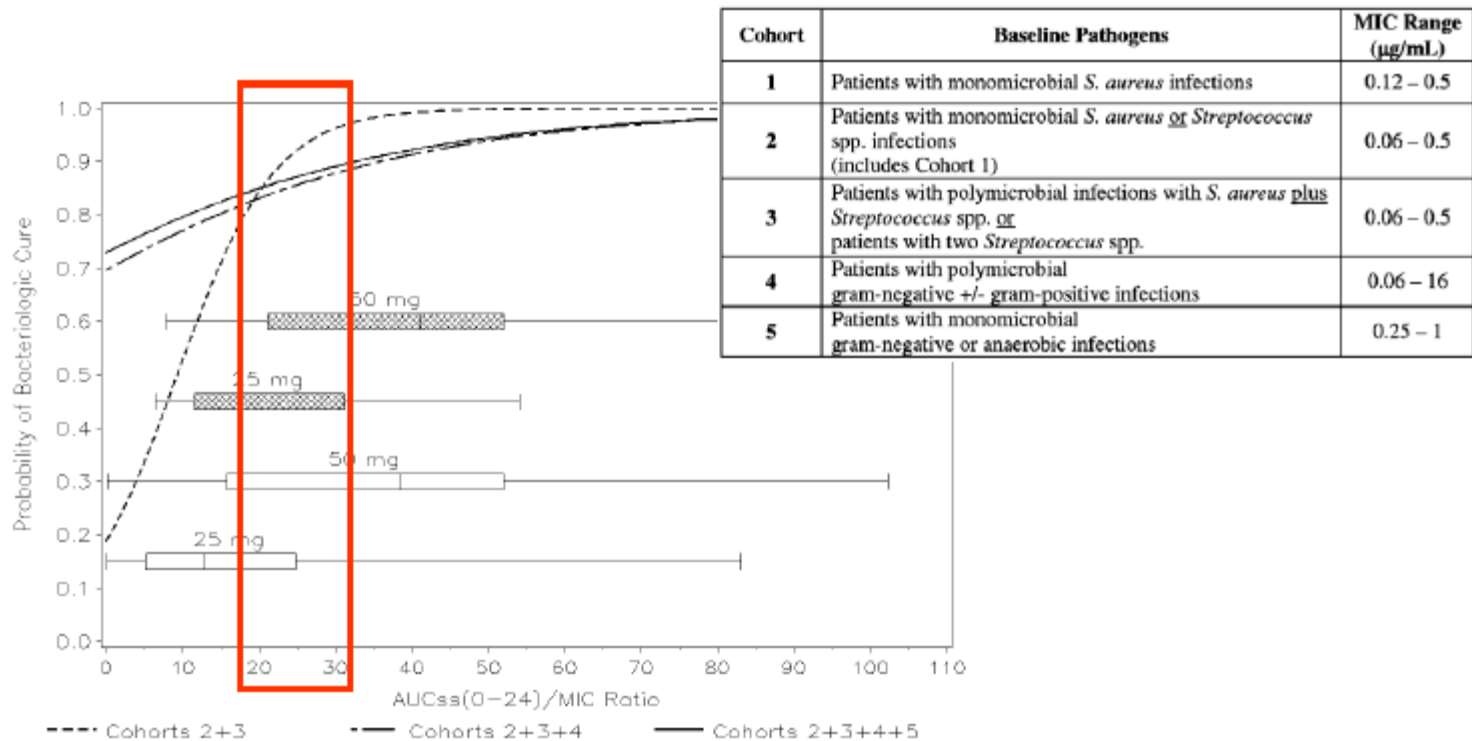
Modèle d'infection de la cuisse de la souris par un *S. pneumoniae*



Effet max
pour un AUC/MIC de 1-5 (fraction libre)
~ 10-50 (conc. totale)

PK/PD de la tigécycline- application à l'homme

Patients souffrant d'infections compliquées de la peau ou des tissus mous



Effet max
pour AUC/MIC 30

PK/PD de la tigécycline - application à l'homme

dose et voie d'administr.	compartiment	AUC	<i>MIC₉₀</i> <i>belge</i>	<i>Breakpoint</i> <i>EUCAST</i>
			AUC/MIC (0.25 mg/L)	AUC/MIC (0.5 mg/L)
100 mg iv	serum	5.2	20.8	10.4
	poumon	9.2	36.8	18.4
	os	2.1	8.4	4.2
	liquide synovial	1.7	6.8	3.4

pas de modification en cas d'IR
réduction de la dose en cas d'IH sévère



AUC / MIC > 30



Paramètres pharmacodynamiques prédictifs de l'activité des antibiotiques

Classe	Modalité de bactéricidie	Paramètre en relation avec efficacité	Optimisation de l'efficacité	Prévention des résistances
Beta-lactamines	Temps dépendant	T>CMI (AUC)	T>CMI (AUC)	T>CMI ?
Glycopeptides	Temps dépendant	T>CMI (AUC)	T>CMI AUC	T>CMI ?
Aminosides	Concentration dépendant	AUC Pic/CMI	AUC Pic/CMI	Pic/CMI
Fluoro-quinolones	Concentration dépendant	AUC Pic/CMI	AUC Pic/CMI	Pic/CMI

Paramètres PK/PD prédictifs de l'activité des antibiotiques

paramètre prédictif	classe pharmacol.	exemple	valeur minimale *
$fT > MIC$	β -lactames	pénicilline ceftriaxone méropenème	25 % (carbapenèmes) 40 % (pénicillines) 50 % (céphalosporines) 100 % pour effic. max.
AUC_{24h}/MIC	glycopeptides oxazolidinones tétracyclines	vancomycine linézolide doxycycline	100 – 400 80 – 100 non- défini
AUC_{24h}/MIC et C_{max}/MIC	fluoroquinolones ¹ aminoglycosides ²	moxifloxacine amikacine	$AUC_{24h}/MIC > 30$ (Gram +) à 125 (Gram -) $C_{max}/MIC > 8$

* utilisée par l'EUCAST (*European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing*; <http://www.eucast.org>) pour la détermination des points critiques cliniques (infections systémiques)

¹ le schéma d'administration dépend de la molécule (en partie pour des raisons de tolérance; ciprofloxacine: q8h-q12h; lévofloxacine: q12h-q24h; moxifloxacine: q24h);
un rapport $C_{max}/MIC > 8$ favorise la bactéricidie et diminue le risque de sélection de résistance

² l'administration uniquequotidienne (q24h) est systématiquement préférée afin de prévenir / diminuer la toxicité (rénale et auditive)

Dosages en pratique AB

Anti-infectieux	Routine/Recherche	Résultats
Amikacine	Routine (1 ^{ère} dose)	Cmax > 60-80 µg/ml et Cmin < 5 µg/ml
Gentamicine et tobramycine	Routine (1 ^{ère} dose)	Cmax > 20-30 µg/ml et Cmin < 2 µg/ml
Vancomycine	Routine (steady-state 36 ^{ème} heure) Perfusion continue	Fonction de la documentation bactériologique (SAMS, SAMR, coagulase négative) C _{ss} = 20-30 µg/ml
Vancomycine	Routine (steady-state 36 ^{ème} heure) Perfusion discontinue	Cmax = 30-45 µg/ml et Cmin = 10-15 µg/ml
Teïcoplanine	Routine (steady-state 36 ^{ème} heure) Perfusion discontinue	Cmin = 10-15 µg/ml
Rifampicine	Routine dans les infections à staphylocoques	Cmax = 10-20 µg/ml (prendre en compte la biodisponibilité si voie orale)

Les anti-infectieux suivants sont dosés selon une procédure de recherche clinique dans le cadre de PHRC, d'études PK/PD spécifiques ou de contrats de collaboration (D. Breilh et al) : céfépime, ceftazidime, toutes les fluoroquinolones, tous les carbapénèmes y compris ertapénème et doripénème, colimycine, pipéracilline/tazobactam, tous les antistaphylococciques (linézolide, daptomycine, fosfomycine, acide fusique). Les études publiées permettent le dosage HPLC de l'ensemble de la famille thérapeutique : CARBAPENEMES, CEPHALOSPORINES 3G, ANTISTAPHYLOCOCCIQUES, TRIAZOLES (D. Breilh et al)

Optimisation des anti-infectieux

Famille anti-infectieux	Paramètre PK/PD utilisé pour l'optimisation	Réalisation pratique de l'optimisation
B-lactamines Glycopeptides (bactéricidie temps dépendante)	$\uparrow T > CMI$ $\uparrow AUIC$ (carbapénèmes)	Rapprocher les administrations successives ou perfusion continue
Aminoglycosides (bactéricidie concentration dépendante)	$\uparrow C_{max}/CMI$ $\uparrow AUIC$	Dose unique journalière
Fluoroquinolones (bactéricidie concentration dépendante)	$\uparrow C_{max}/CMI$ $\uparrow AUIC$	Augmentation des doses
Antirétroviraux (Inhibiteurs de la protéase – modèles concentrations dépendants)	$\uparrow C_{min}/IC_{50}$ ou 90	Augmentation des doses
Triazolés – Amphotéricine B – Echinocandines (modèles concentrations dépendants)	$\uparrow C_{max}/CMI$ $\uparrow AUIC$	Augmentation des doses Dose unique journalière (triazolés)

Conclusion

- Traiter **vite et fort** pour
 - Éradiquer les bactéries
 - Prévenir la sélection de résistances au site infectieux
 - Traiter **brièvement** pour
 - Limiter la pression de sélection sur les flores commensales
- « Hit hard and fast ... then leave as soon as possible »
Clinical cornerstone 2003 S3 (S21-S28)
- « Hit hard and stop early »
Clinical Infectious Disease 2004

Antibiotiques

Bactéricidie

Paramètre PK/PD

Aminoglycosides
Métronidazole
Fluoroquinolones
Télithromycine

Conc. Dépend.

C_{max}/CMI (QI)

Fluoroquinolones
Azythromycine
Télithromycine
Tétracyclines
Glycopeptides

Conc. Dépend.
+ temps dépend.
ou EPA

AUC_{24h}/CMI

Béta lactam.
Carbapénèmes
Linézolides
Erythro, Clinda
Clarythro

Temps Dépend.

$T > CMI$