



# Principes de pharmacocinétique et de pharmacodynamie

## *Impact de la pharmacologie sur les schémas de prescription*

**Rémy Gauzit**  
**Unité de réanimation Ste Marthe**  
**Hôtel Dieu - Paris V**



Toulouse

JNI

12<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie



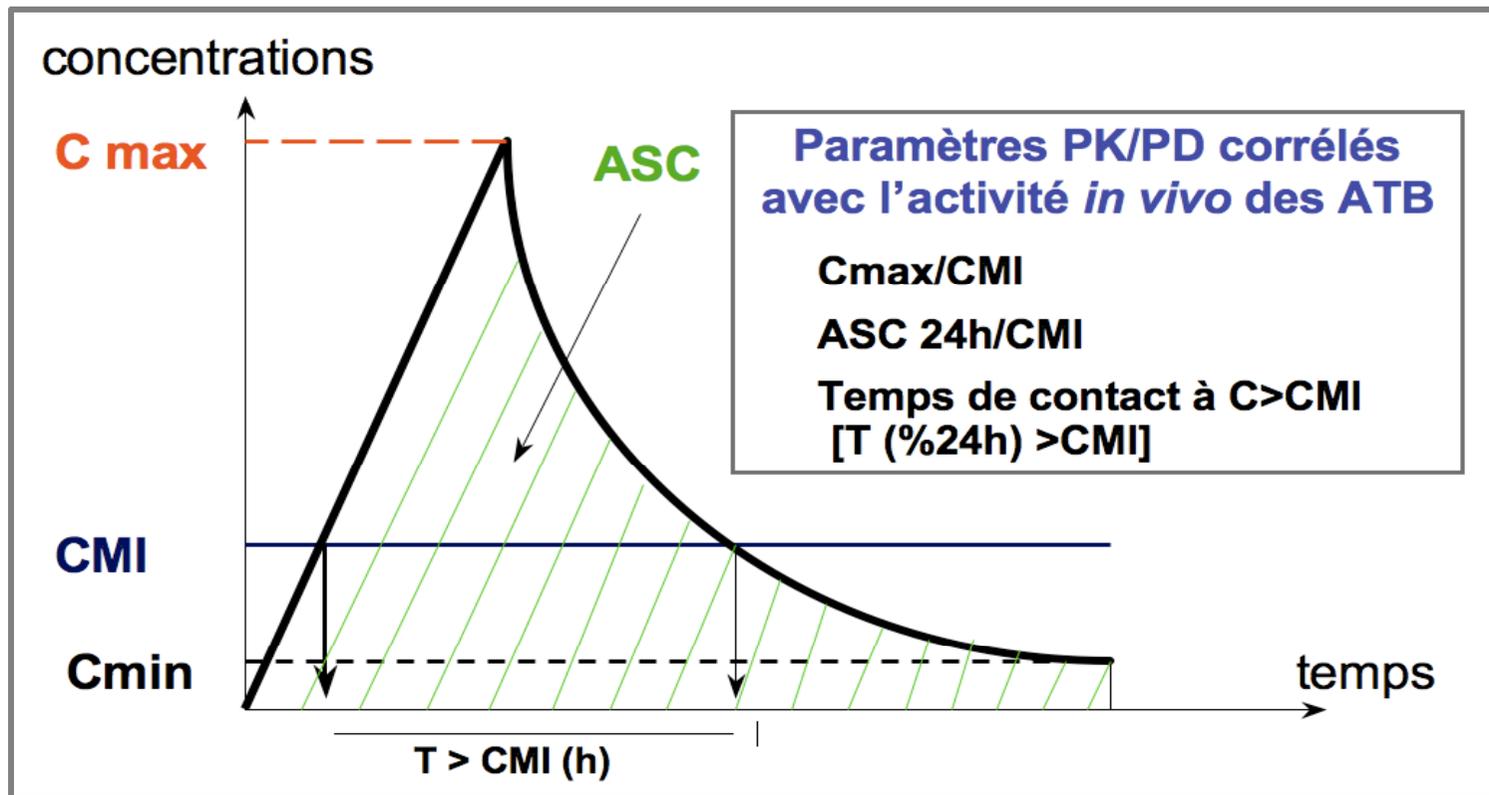
## Déclaration de conflits d'intérêts de 2009 à 2011

Rémy Gauzit

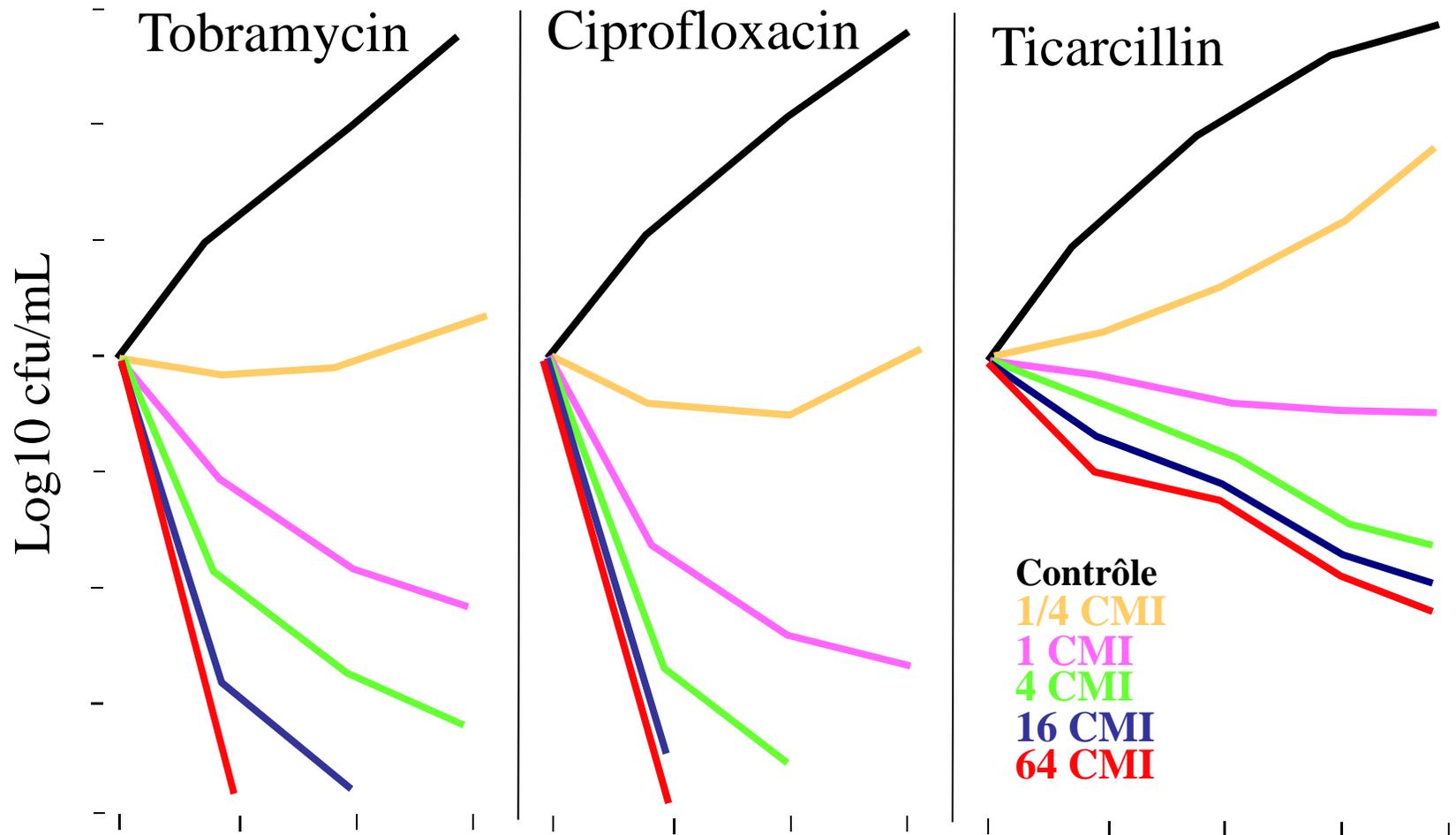
- Intervenant au titre d'orateur  
Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Bayer
- Participation à des groupes de travail  
Janssen-Cilag, MSD
- Invitations à des congrès ou des journées scientifiques  
Janssen-Cilag, MSD, Astellas, Sanofi-Aventis

# Pharmacocinétique/pharmacodynamie

- **Pk** : ce que l'hôte fait avec l'ATB (Cmax, AUC, demie vie, C résiduelle...)
- **Pd** : ce que l'ATB fait au micro-organisme (vitesse bactéricidie, EPA, résistance.....)



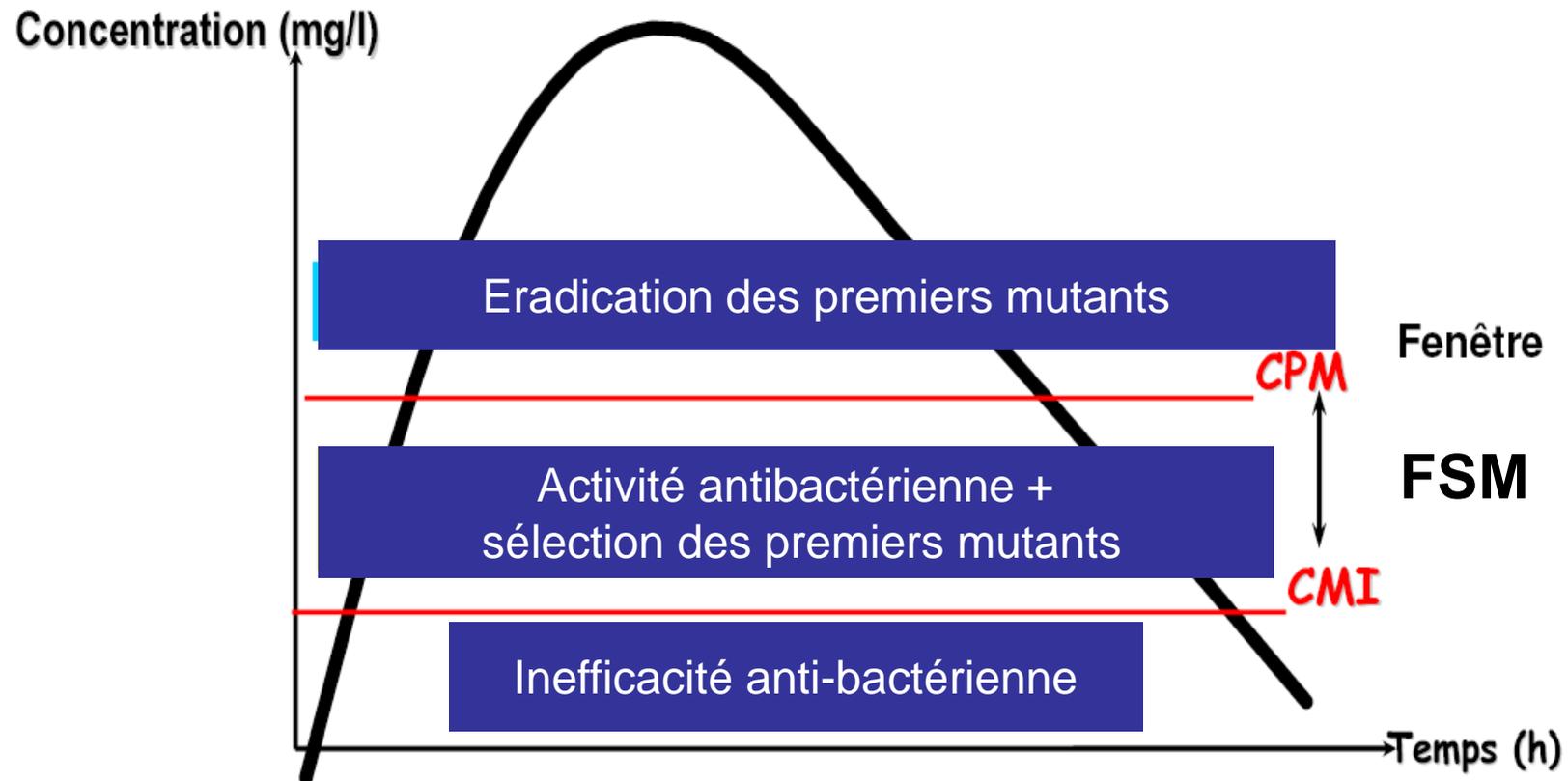
## Bacterial killing : concentration-dependent vs-independent



- *Time-kill curves of Pseudomonas aeruginosa ATCC 27 27853 with exposures to tobramycin, ciprofloxacin and ticarcillin at 0.25 to 64-times MIC R. Garraffo Nov 1999*

# Le sous-dosage favorise la sélection de souches-R

## Concentration de prévention et fenêtre de sélection de mutants-R

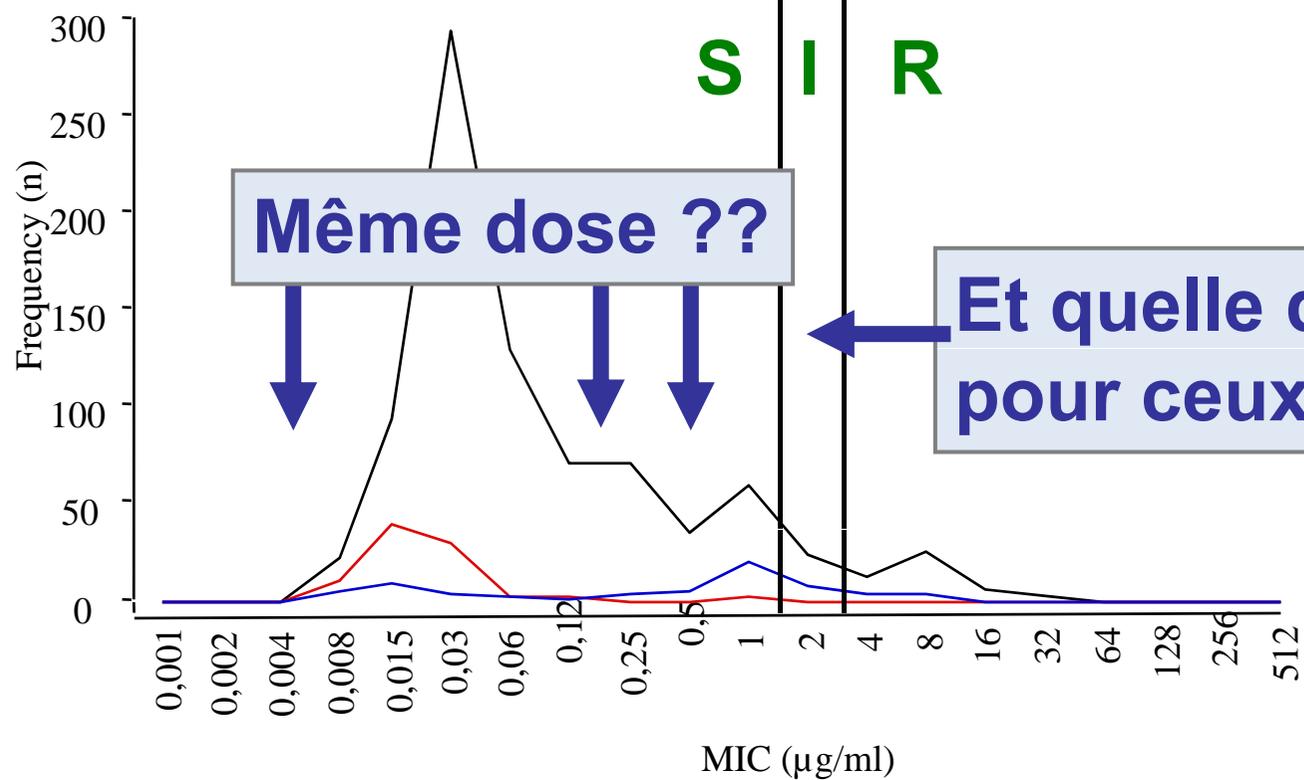


# Comment mieux utiliser les ATB ... ?

**Population bactérienne « hétérogène » :**

- sensible ... mais CMI variables

# La sensibilité des micro-organismes suit une fonction continue (potentiellement) complexe



# Comment mieux utiliser les ATB ... ?

## Population bactérienne « hétérogène » :

- sensible ... mais CMI variables
- effet inoculum
- population S, mais présence de mutants-R qui ↗ sous traitement

## Patients « hétérogènes »:

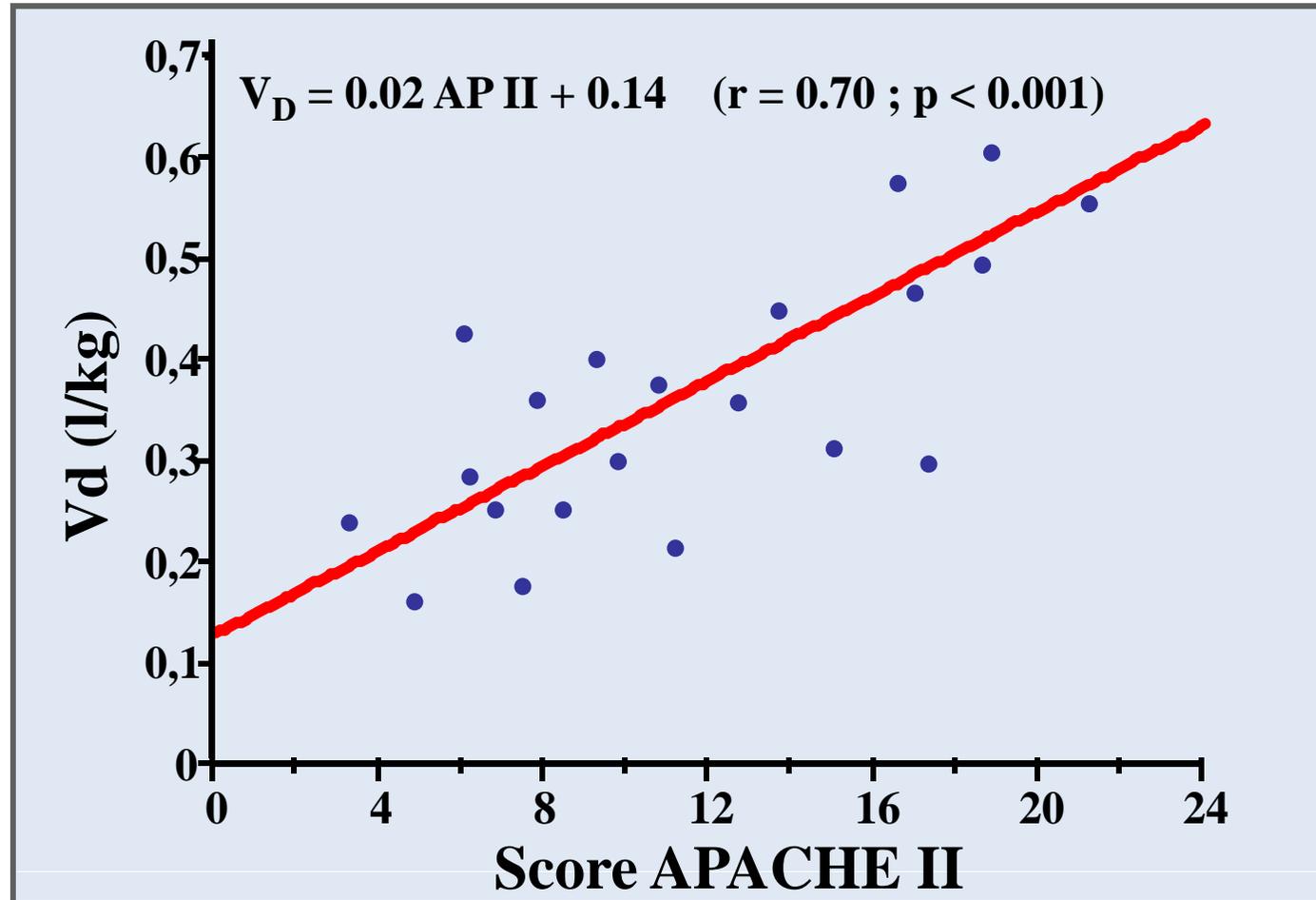
- expression de la susceptibilité génétique à l'infection
- site infecté variable, tableaux évolutifs dans le temps
- réanimation/hémato : conditions « défavorables »
  - risque d'infection avec souches de sensibilité ↘
  - immunodépression, interactions médicamenteuses
  - modifications Pk +++ → risques de sous-dosage

**Le + souvent : mêmes schémas posologiques et thérapeutiques pour tous** quelles que soit les situations

**Apprentis et sorciers**

# Pk chez les patients de réanimation

VD de l'AMK : proportionnel à la gravité



*MARIK Anaesth Intens Care, 1993*

# Intérêt des dosages pour la surveillance de l'antibiothérapie

- Leur but est de permettre :

**Contrôle de l'efficacité optimale par respect des paramètres PK/PD propres à chaque classe ATB**

- **C<sub>max</sub>/CMI : pic**

- **AUC/CMI, %T > CMI : résiduelle**

**Réduction du risque d'émergence de mutants-R**

**Plus que contrôle du risque toxique**

- **Importance +++ si infections sévères (inoculum+++ , site) et/ou bactéries ayant des CMI élevées**

# **Quelques exemples non-exhaustifs**

## Quels objectifs Pk/Pd pour les FQ ?

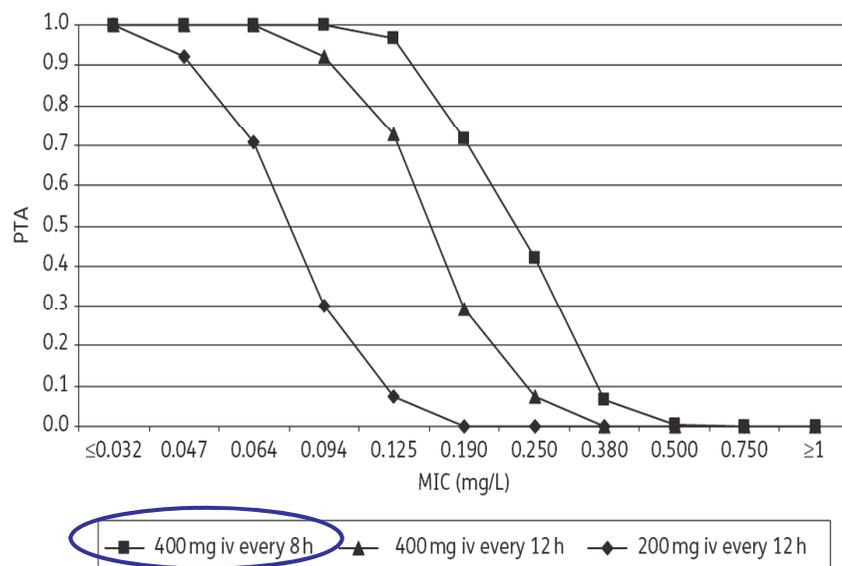
- Concentration et dose-dépendance, EPA modéré
- Pic/CMI et ASC/CMI prédictifs de l'activité
- Valeurs seuils prédictives de l'activité in vivo :
  - Pic/CMI > 10
  - ASC/CMI # 40 (125 ?) sur CG+  
125 voire 250 sur BGN
- Impact majeur de toute élévation de la CMI sur la probabilité d'atteindre la cible.
- Limitation émergence résistance sous traitement si AUC/CMI > 100

*Legett Scand J Infect Dis 1990, Forrest AAC 1993,  
Zelenitsky JAC 2003, Zelenitsky AAC 2005*

# Support for higher ciprofloxacin AUC<sub>24</sub>/MIC targets in treating Enterobacteriaceae bloodstream infection

Sheryl A. Zelenitsky<sup>1,2\*</sup> and Robert E. Ariano<sup>1,2</sup>

## Probabilités d'atteindre AUC/CMI > 250 stratifiées sur la CMI (Monte Carlo 5000 pts)



**Avec 400 mg/8 h : objectif atteint dans < 50 % des cas si CMI = 0,25**

***P.aeruginosa* :**

**CMI 50% : 0,25 mg**

**CMI 90% = 2 mg/l**

**Nécessité de mesurer la CMI (le plus souvent non fait)**

**Association indispensable**

**JAC 2010;65: 1725**

# Quels objectifs Pk/Pd pour les aminosides



**Mars 2011**  
*Version intégrale de la MAP*

**MISE AU POINT SUR LE BON USAGE DES AMINOSIDES ADMINISTRÉS PAR VOIE INJECTABLE :  
GENTAMICINE, TOBRAMYCINE, NÉTILMICINE, AMIKACINE**

**Propriétés pharmacologiques, indications, posologies et modes d'administration,  
surveillance du traitement**



- **Objectif Pk/Pd : Cmax/CMI 8 à 10**
- **Dose unique journalière :**
  - EPA prolongé
  - résistance adaptative à la 1<sup>ère</sup> dose
  - toutes les méta-analyses : ↗ efficacités clinique et microbiologique et ↘ néphrotoxicité

- Grande majorité des cas utilisation probabiliste
- Dans toutes les situations où existe un risque de Vd ↗ et/ou de souche avec une CMI ↘



**Utilisation des posologies les plus élevées**  
***Genta/tobra/netil : 7-8 mg/kg/j (pic 30 mg/l)***  
***Amikacine : 25-30 mg/kg/j (pic 60 mg/l)***

# Quels objectifs Pk/Pd pour les carbapénèmes ?

- $\beta$ -lactamines  $\Leftrightarrow$  activité T - dépendante  
Efficacité microbio et clinique max si :  
%T > CMI supérieur à 40-50 %  
(autres  $\beta$ -lactamines : plutôt 60-70 %)

Activité probablement à la fois T et C dépendants  
En jouant sur le mode d'administration, on favorise sans doute le caractère T ou C-dépendant de l'activité

*Louie IDSA 2007, Egushi ICAAC 2007, Mitropoulos ICAAC 2008*

- coefficient de corrélation efficacité/temps est de l'ordre de 70 % (autres  $\beta$ -lactamines : coef > 95 %)



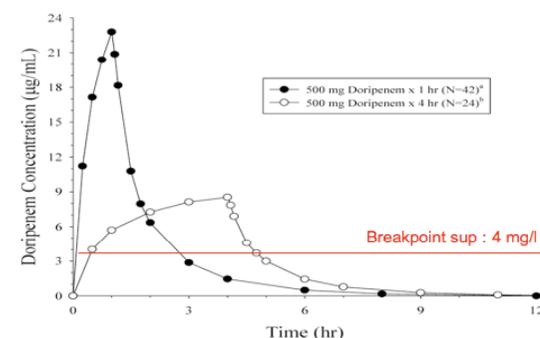
**Caractéristiques des AB concentration-dépendants**

# En pratique...?

## Augmenter la durée de perfusion

- doripénème
- méropénème ?
- imipénème (pb de stabilité)

Figure 6: Mean Doripenem Plasma Concentrations vs Time After Single Dose 500 mg Doripenem as a 1-Hour and 4-Hour Infusion.



<sup>a</sup> Data from studies DORI-NOS-1004, DORI-NOS-1005 and DORI-NOS-1006, with the exception of the 1.08 and 1.17 hour time points which contain data only from DORI-NOS-1004 and DORI-NOS-1006

<sup>b</sup> Data from study DORI-NOS-1004

## Augmenter la posologie unitaire

Probablement mieux si VD ↗

- ↘ risque sous dosage
- prévention émergence de mutants-R)
  - harmonisation RCP méropénème : 2g x 3 pour tout patient grave si suspicion *P. aeruginosa* ou *Acinetobacter*
- doripénème: étude PAVM en cours 1 g x 3 en 4 h

## Quels objectifs Pk/Pd pour une bêta-lactamine T-dépendante ?

- **% T > CMI prédictif de l'activité *in vivo***  
EPA peu marqué
- **Valeur du % T > CMI nécessaire varie en fonction de la sévérité de l'infection et du foyer :**
  - **T > CMI # 40 % : infections peu sévères**
  - **T > CMI 100% et résiduelle # 4-8xCMI au site infectieux : bactéricidie optimale, nécessaire dans infections sévères**

**Nécessité de C résiduelle  $\geq 4$  à 8 X CMI  
(50 % en interstitiel)**

- **Importance du mode d'administration +++**

# Pharmacokinetics of ceftazidime in serum and peritoneal exudate during continuous versus intermittent administration to patients with severe intra-abdominal infections



S. L. C. E. Buijk<sup>a\*</sup>, I. C. Gyssens<sup>b</sup>, J. W. Mouton<sup>b,c</sup>, A. Van Vliet<sup>b</sup>, H. A. Verbrugh<sup>b</sup>  
and H. A. Bruining<sup>a</sup>

2002; 49:121

- **12 pts, péritonites graves**  
**Ceftazidime 1 g IV suivi de :**  
**1.5 g x 3/24 h vs 4.5 g en continu**

% temps au dessus de 4 x CMI				
	Perfusion continue		Bolus intermittents	
CMI = 2mg/l	sérum	100 %	sérum	100 %
	exudat	100 %	exudat	88 %
CMI = 4mg/l	sérum	100 %	sérum	90 %
	exudat	92 %	exudat	44 %
CMI = 8mg/l	sérum	67 %	sérum	69 %
	exudat	45 %	exudat	6 %

## CII et CIIIG orales ... *in vitro* # *in vivo*

- 20 à 30% du marché de ville ...
- **Pharmacocinétique ....médiocre:**
  - biodisponibilité < CIG
  - absorption linéaire et saturable → C sérique et tissulaires ....basses +++
  - demi-vie courte 1 à 3h
  - faible Vd (0,2 à 0,4 l/kg)

Differences des valeurs critiques entre IV et *per os*

IV:  $\leq 4$  et  $> 32$  mg/l      *per os* :  $\leq 1/2$  et  $> 2/4$  mg/l

**Activité bactérienne « gommée » par cinétique ....**

# T > CMI<sub>90</sub> des Bêtalactamines et *S. pneumoniae*

	% de l'intervalle entre deux doses		
	Péni S	Péni I	Péni R
amoxicilline			
23 mg/kg bid	100	61	41
13 mg/kg bid	100	59	46
ceftriaxone	100	100	90
cefepodoxime	83	21	0
céfuroxime	75	35	0
cefaclor	60	0	0
cefixime	59	0	0

## **Révision libellé AMM en cours**

- **Suppression pneumonie**
- **Réévaluation globale de la balance bénéfice/risque**

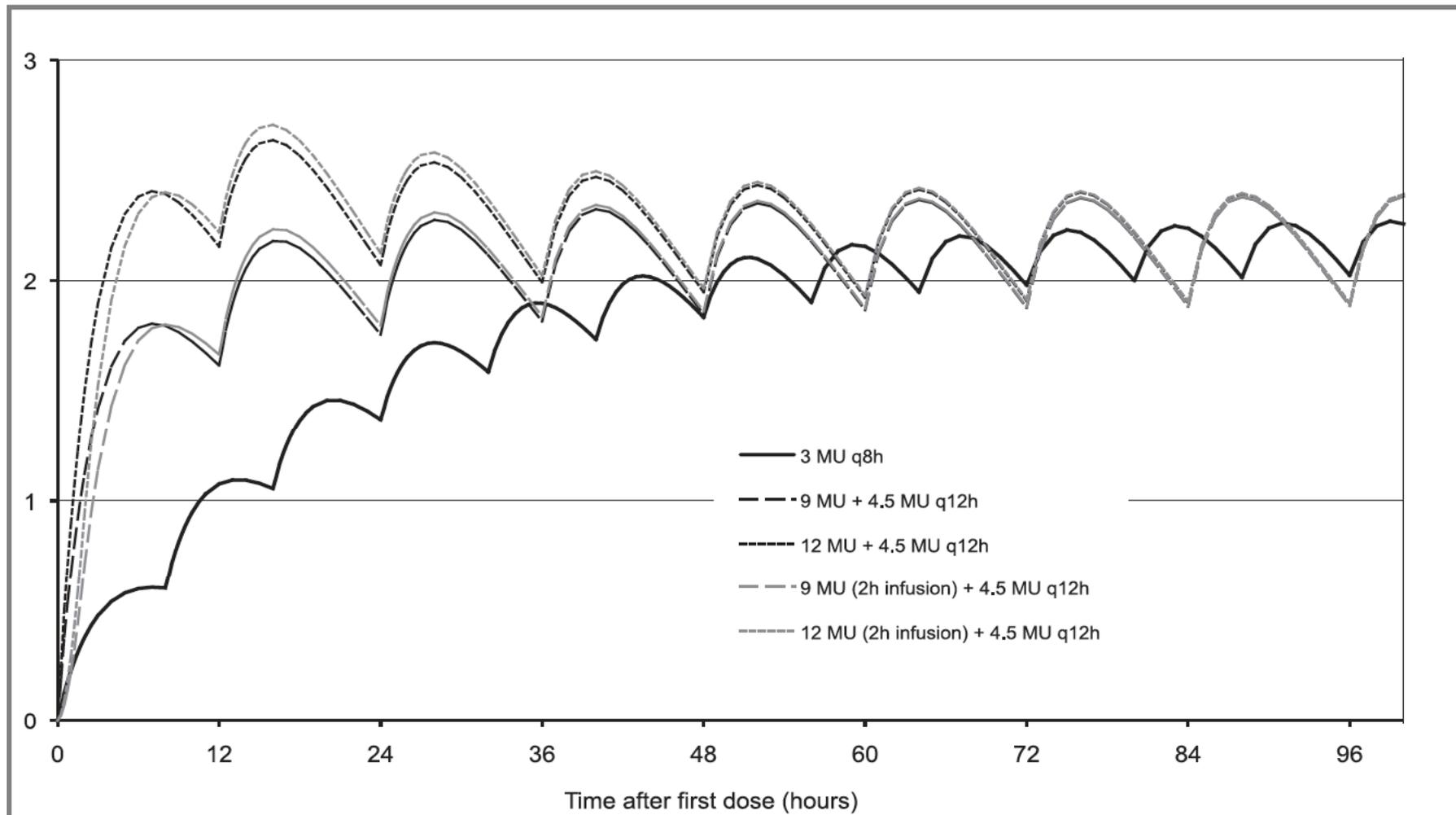
## **Pour des raisons similaires**

- **Suppression formes orales de l'oxacilline**
- **Doute +++ sur efficacité des formes orales de cloxacilline**

# **Importance des simulations de Monté Carlo**

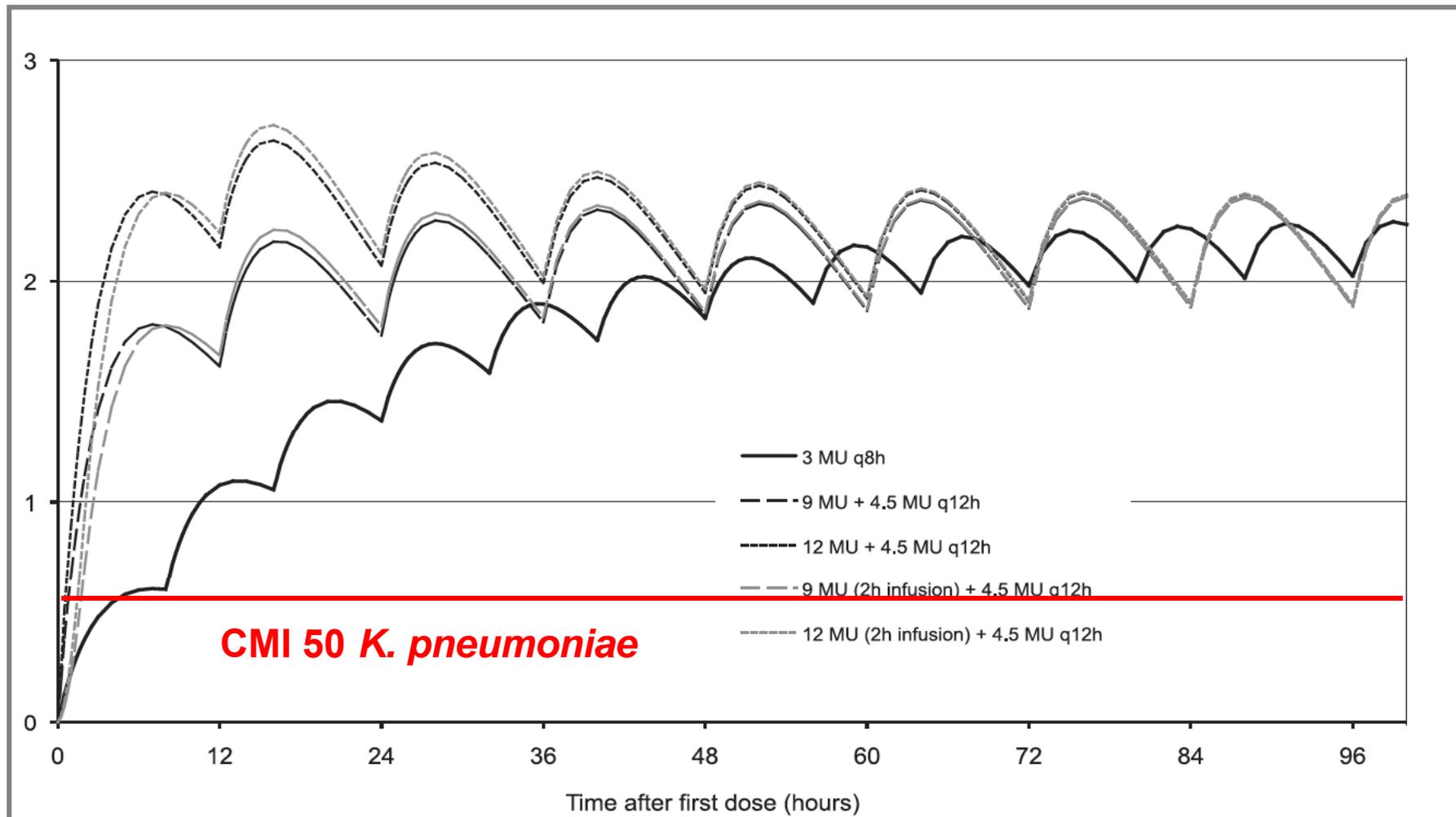
# Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria<sup>∇†</sup>

D. Plachouras,<sup>1\*</sup> M. Karvanen,<sup>2</sup> L. E. Friberg,<sup>3</sup> E. Papadomichelakis,<sup>4</sup> A. Antoniadou,<sup>1</sup> I. Tsangaris,<sup>4</sup> I. Karaiskos,<sup>1</sup> G. Poulakou,<sup>1</sup> F. Kontopidou,<sup>1</sup> A. Armaganidis,<sup>4</sup> O. Cars,<sup>2</sup> and H. Giamarellou<sup>1</sup>



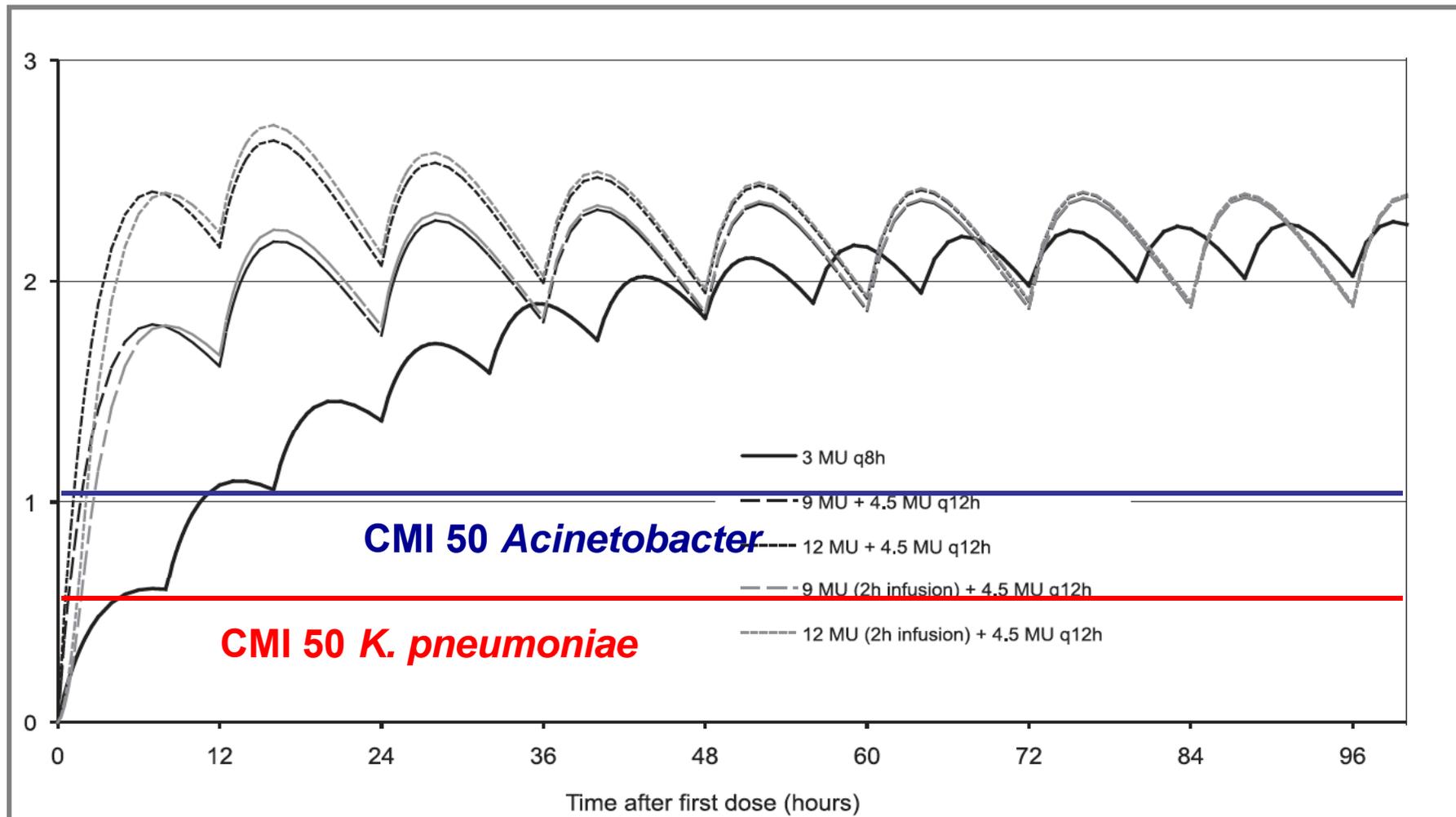
# Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria<sup>∇†</sup>

D. Plachouras,<sup>1\*</sup> M. Karvanen,<sup>2</sup> L. E. Friberg,<sup>3</sup> E. Papadomichelakis,<sup>4</sup> A. Antoniadou,<sup>1</sup> I. Tsangaris,<sup>4</sup> I. Karaiskos,<sup>1</sup> G. Poulakou,<sup>1</sup> F. Kontopidou,<sup>1</sup> A. Armaganidis,<sup>4</sup> O. Cars,<sup>2</sup> and H. Giamarellou<sup>1</sup>



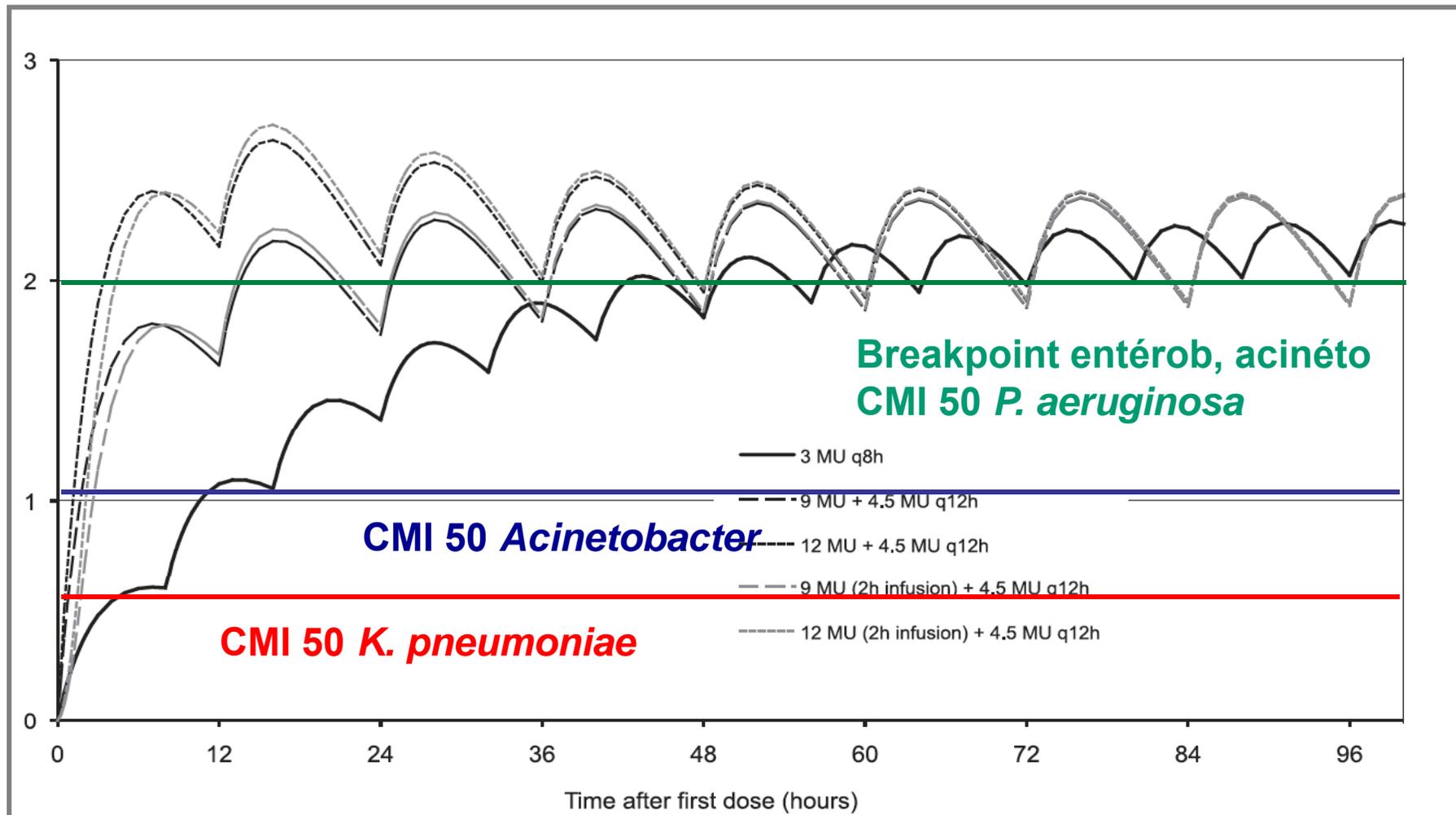
# Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria<sup>∇†</sup>

D. Plachouras,<sup>1\*</sup> M. Karvanen,<sup>2</sup> L. E. Friberg,<sup>3</sup> E. Papadomichelakis,<sup>4</sup> A. Antoniadou,<sup>1</sup> I. Tsangaris,<sup>4</sup> I. Karaiskos,<sup>1</sup> G. Poulakou,<sup>1</sup> F. Kontopidou,<sup>1</sup> A. Armaganidis,<sup>4</sup> O. Cars,<sup>2</sup> and H. Giamarellou<sup>1</sup>



# Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria<sup>∇†</sup>

D. Plachouras,<sup>1\*</sup> M. Karvanen,<sup>2</sup> L. E. Friberg,<sup>3</sup> E. Papadomichelakis,<sup>4</sup> A. Antoniadou,<sup>1</sup> I. Tsangaris,<sup>4</sup> I. Karaiskos,<sup>1</sup> G. Poulakou,<sup>1</sup> F. Kontopidou,<sup>1</sup> A. Armaganidis,<sup>4</sup> O. Cars,<sup>2</sup> and H. Giamarellou<sup>1</sup>

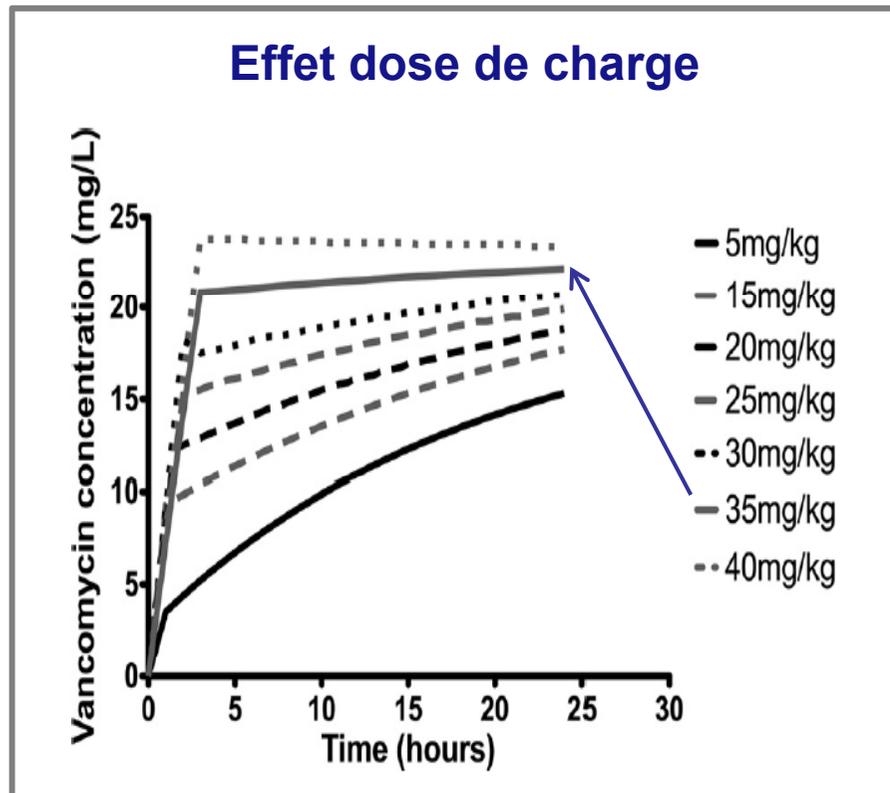


# Vancomycin Dosing in Critically Ill Patients: Robust Methods for Improved Continuous-Infusion Regimens<sup>▽</sup>

Jason A. Roberts,<sup>1\*</sup> Fabio Silvio Taccone,<sup>2</sup> Andrew A. Udy,<sup>1</sup> Jean-Louis Vincent,<sup>2</sup>  
Frédérique Jacobs,<sup>3</sup> and Jeffrey Lipman<sup>1</sup>

**AAC 2011; 55: 2704**

## Simulation Monte Carlo à partir de vancomycinémies chez 206 pts en sepsis sévère/choc septique



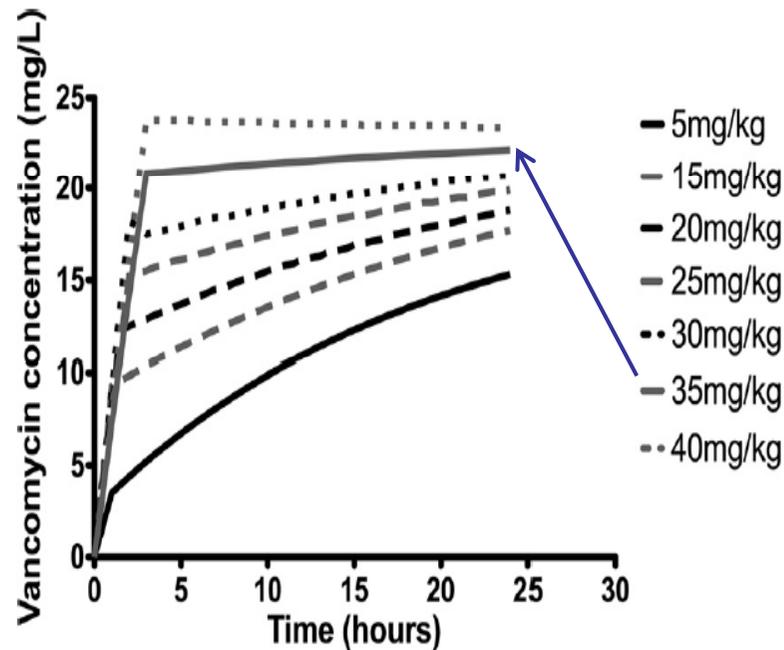
# Vancomycin Dosing in Critically Ill Patients: Robust Methods for Improved Continuous-Infusion Regimens<sup>▽</sup>

Jason A. Roberts,<sup>1\*</sup> Fabio Silvio Taccone,<sup>2</sup> Andrew A. Udy,<sup>1</sup> Jean-Louis Vincent,<sup>2</sup>  
Frédérique Jacobs,<sup>3</sup> and Jeffrey Lipman<sup>1</sup>

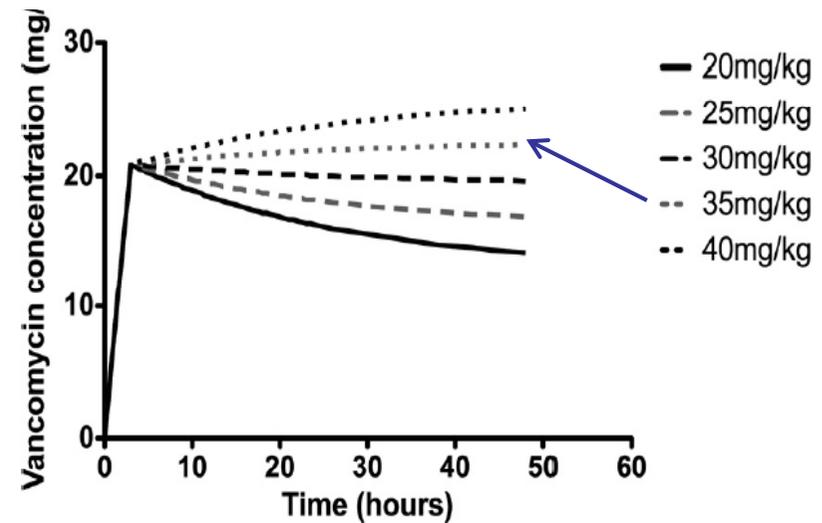
**AAC 2011; 55: 2704**

## Simulation Monte Carlo à partir de vancomycinémies chez 206 pts en sepsis sévère/choc septique

**Effet dose de charge**



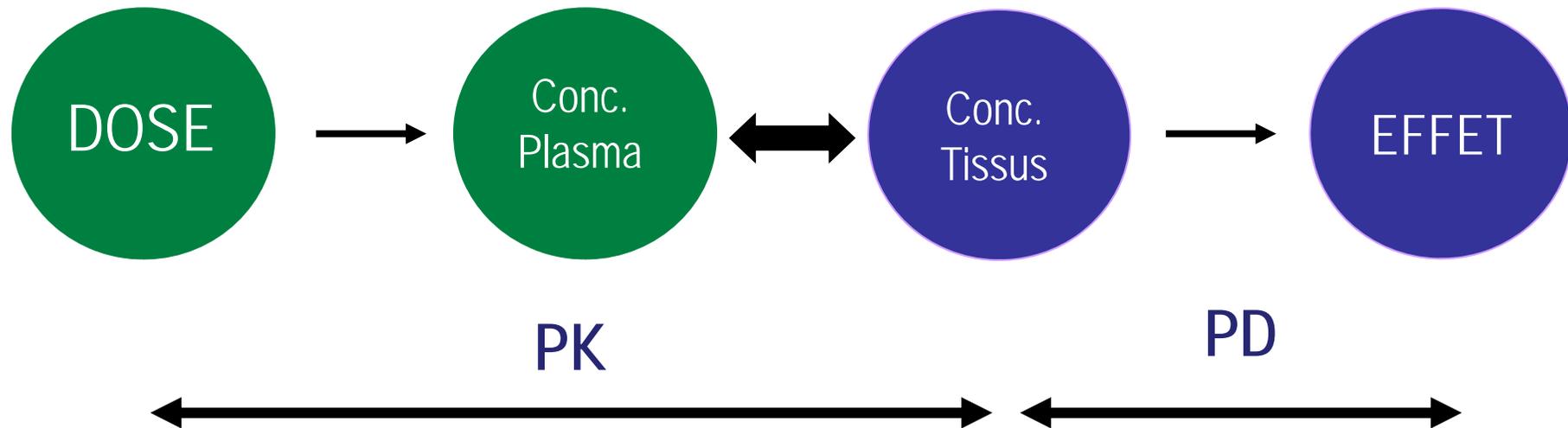
**Effet posologie/24 h  
après dose de charge de 35 mg/kg**



**Pour cl. créat à 100 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**

# Limites de la relation Pk/PD

Raisonnement basé sur C sériques  
Pas forcément exact pour infection tissulaire



- Risque de C tissulaires :
  - sous-estimées pour les ATB diffusant bien
  - sur-estimées pour les ATB diffusant mal

# Conclusion

- **Malgré des limites dans la majorité des études :**
  - critère de jugement = atteinte des objectifs Pk/Pd
  - manque de données d'efficacité clinique
- **Optimisation Pk/Pd doit faire partie du bon usage des ATB et pas uniquement en réa et en hématologie**
- **Non respect de la relation Pk/PD :**
  - explication de nombreux échecs cliniques
  - favorise l'émergence des résistances
- **Nécessité +++ de développer les dosages des concentrations plasmatiques et les mesures des CMI**
- **Se rappeler que la résistance est la conséquence de l'utilisation des ATB...et dans ce domaine il faut avoir une confiance absolue dans les bactéries**