



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^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie



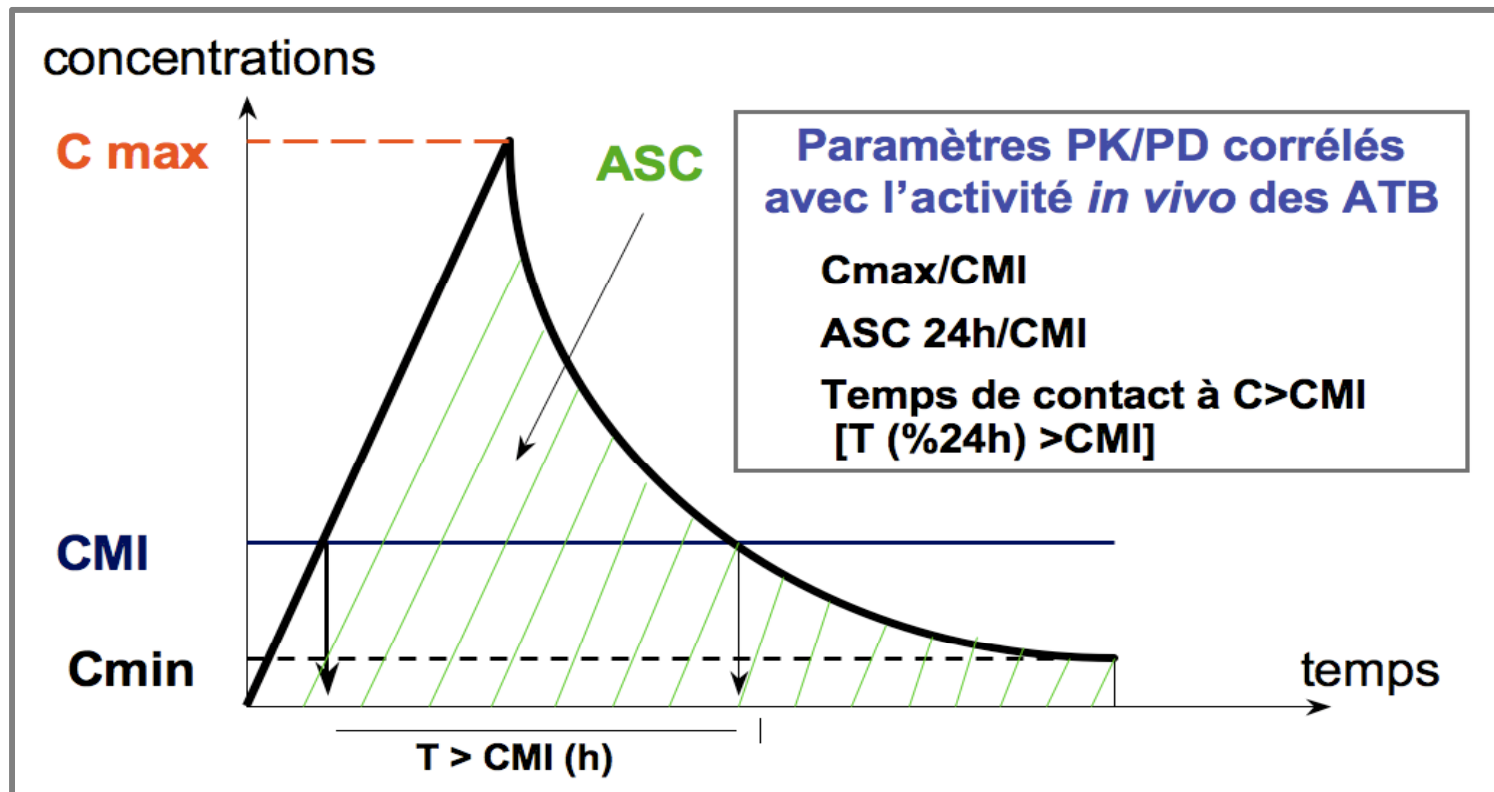
Déclaration de conflits d'intérêts de 2009 à 2011

Rémy Gauzit

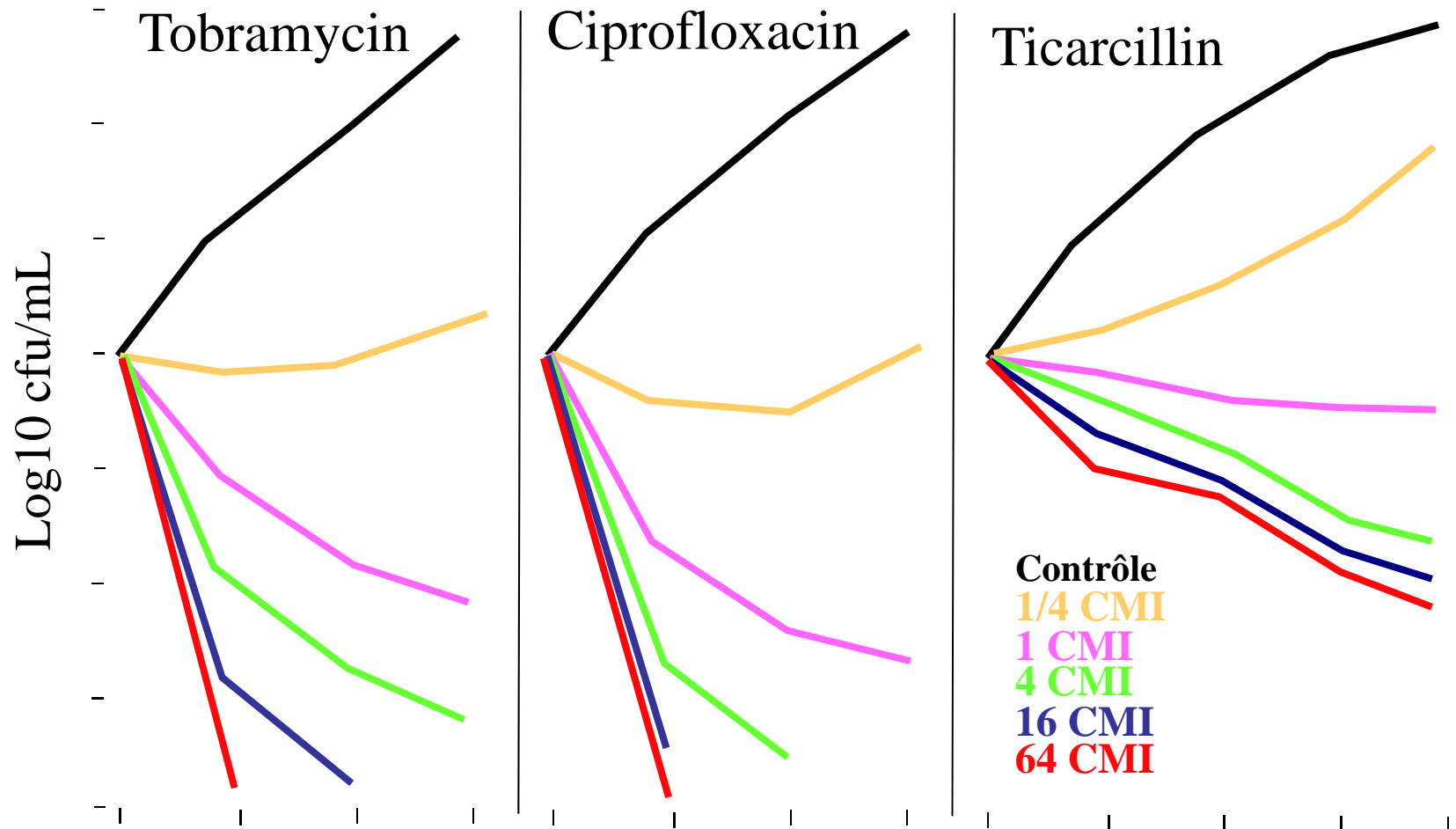
- Intervenant au titre d'orateur
Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Bayer
- Participation à des groupes de travail
Janssen-Cilag, MSD
- Invitations à des congrès ou des journées scientifiques
Janssen-Cilag, MSD, Astellas, Sanofi-Aventis

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.....)



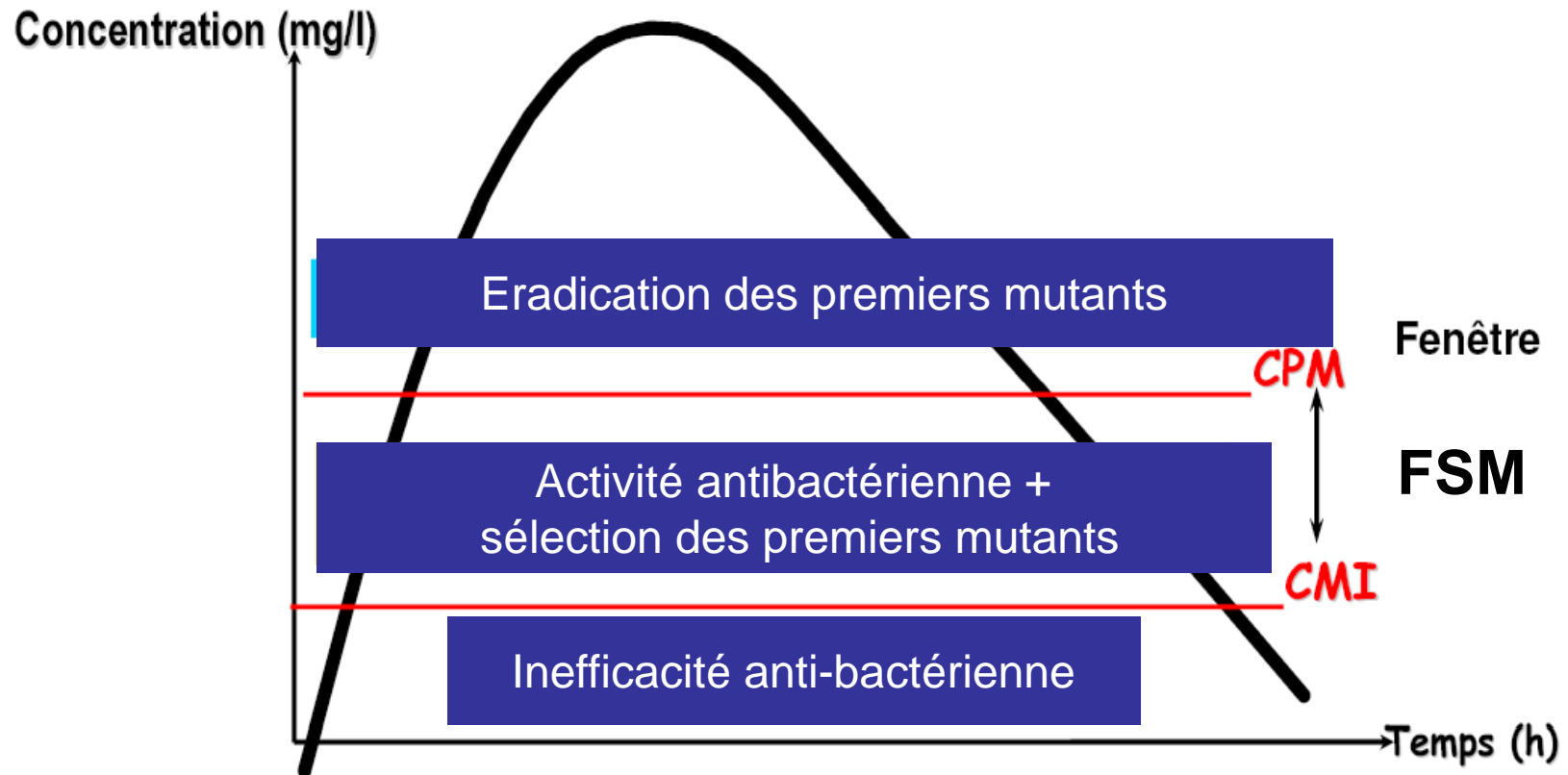
Bacterial killing : concentration-dependent vs-independent



- *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

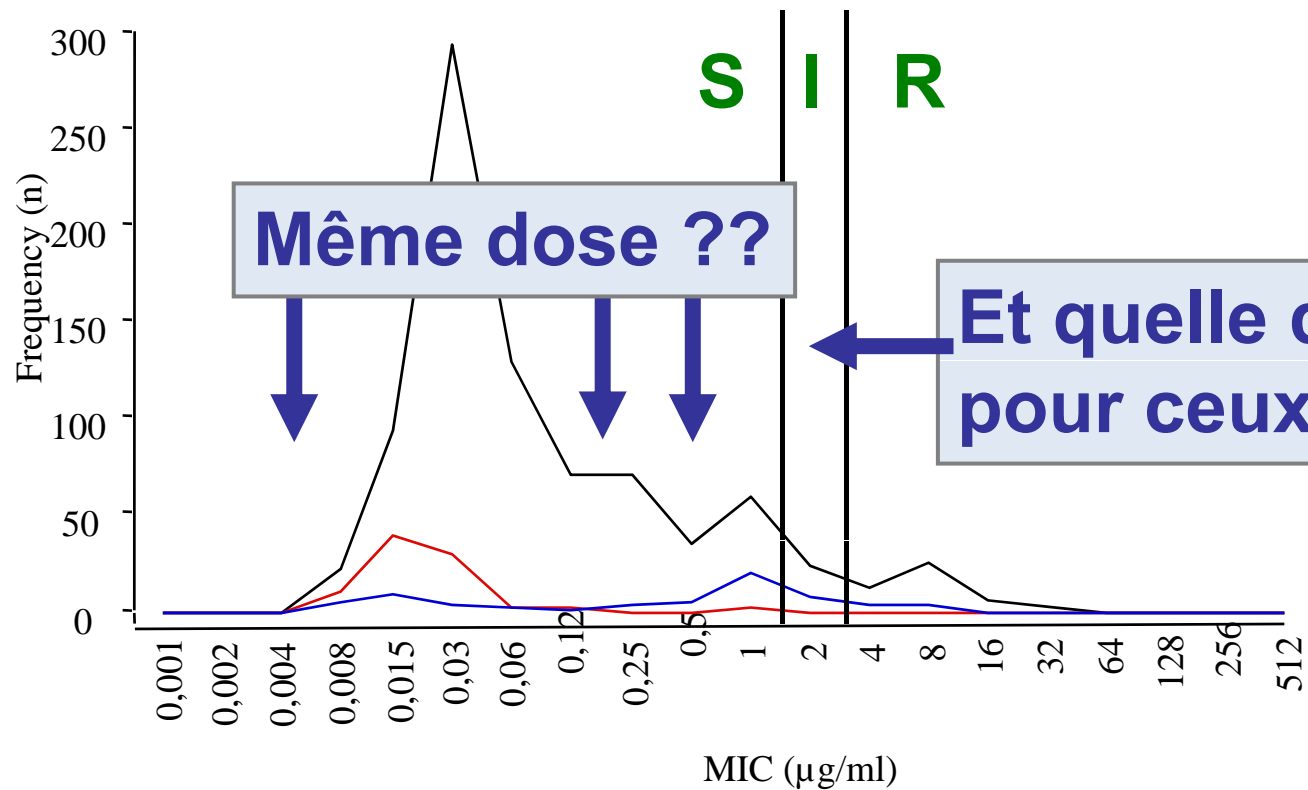


Comment mieux utiliser les ATB ... ?

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 »:

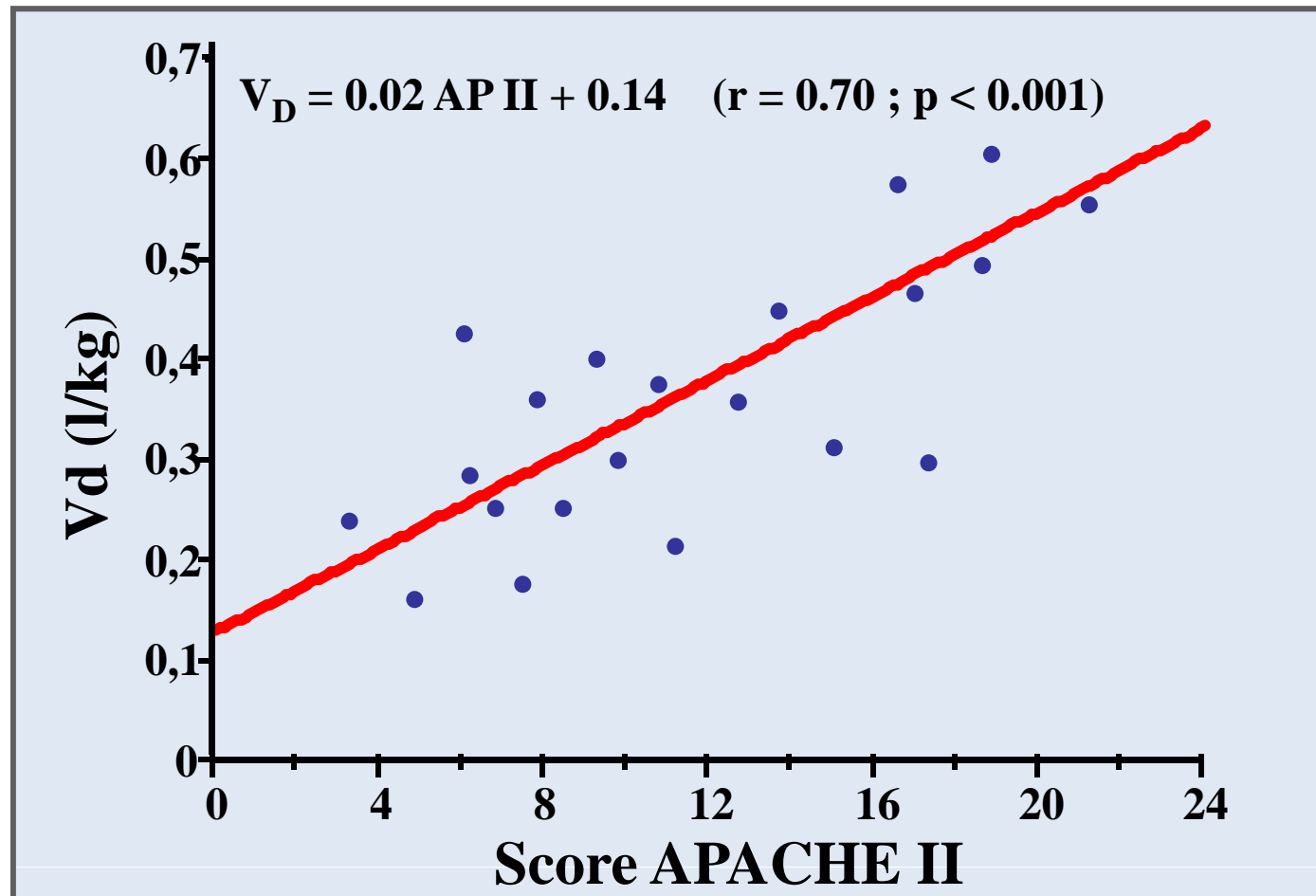
- expression de la susceptibilité génétique à l'infection
- site infecté variable, tableaux évolutifs dans le temps
- réanimation/hémato : conditions « défavorables »
 - risque d'infection avec souches de sensibilité ↘
 - immunodépression, interactions médicamenteuses
 - modifications Pk +++ → risques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

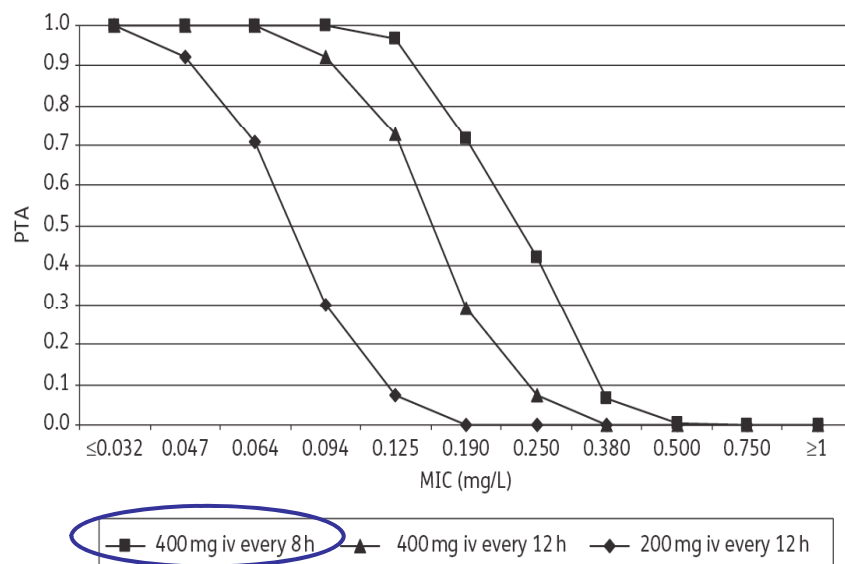
- Concentration et dose-dépendance, EPA modéré
- Pic/CMI et ASC/CMI prédictifs de l'activité
- Valeurs seuils prédictives de l'activité in vivo :
 - Pic/CMI > 10
 - ASC/CMI # 40 (125 ?) sur CG+
125 voire 250 sur BGN
- Impact majeur de toute élévation de la CMI sur la probabilité d'atteindre la cible.
- 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 AUC₂₄/MIC targets in treating Enterobacteriaceae bloodstream infection

Sheryl A. Zelenitsky^{1,2*} and Robert E. Ariano^{1,2}

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^{ère} 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 ?

- β -lactamines \Leftrightarrow activité T - dépendante
Efficacité microbio et clinique max si :
%T > CMI supérieur à 40-50 %

**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 β -lactamines : coef > 95 %)



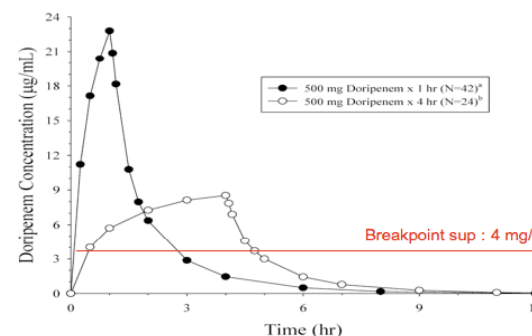
Caractéristiques des AB concentration-dépendants

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.



^a 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

^b 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 ≥ 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^{a*}, I. C. Gyssens^b, J. W. Mouton^{b,c}, A. Van Vliet^b, H. A. Verbrugh^b
and H. A. Bruining^a



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 ...
- **Pharmacocinétiquemédiocre:**
 - biodisponibilité < CIG
 - absorption linéaire et saturable → C sérique et tissulairesbasses +++
 - 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: ≤ 4 et > 32 mg/l *per os* : $\leq 1/2$ et $> 2/4$ mg/l

Activité bactérienne « gommée » par cinétique

T > CMI₉₀ 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**

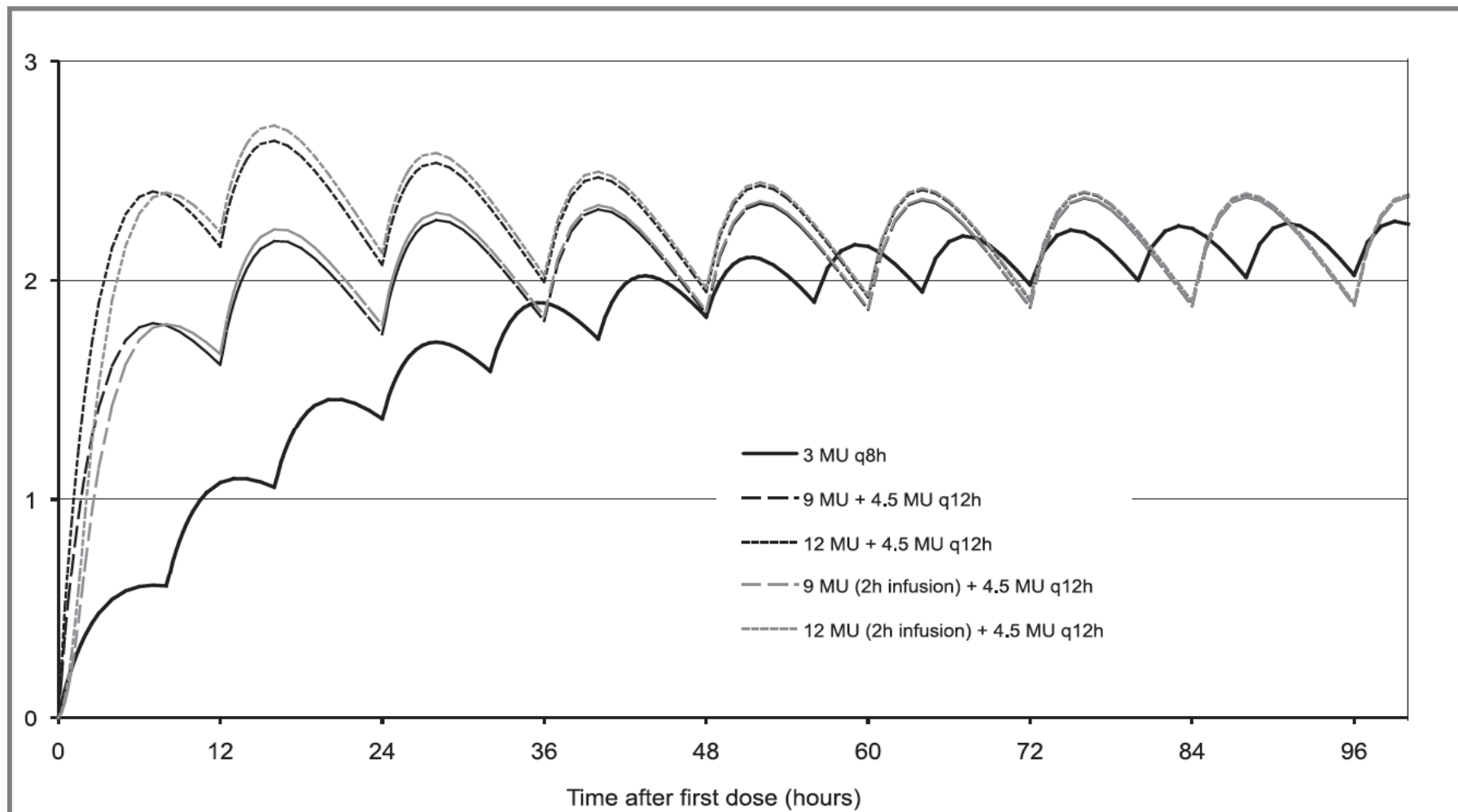
Pour des raisons similaires

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

Importance des simulations de Monté Carlo

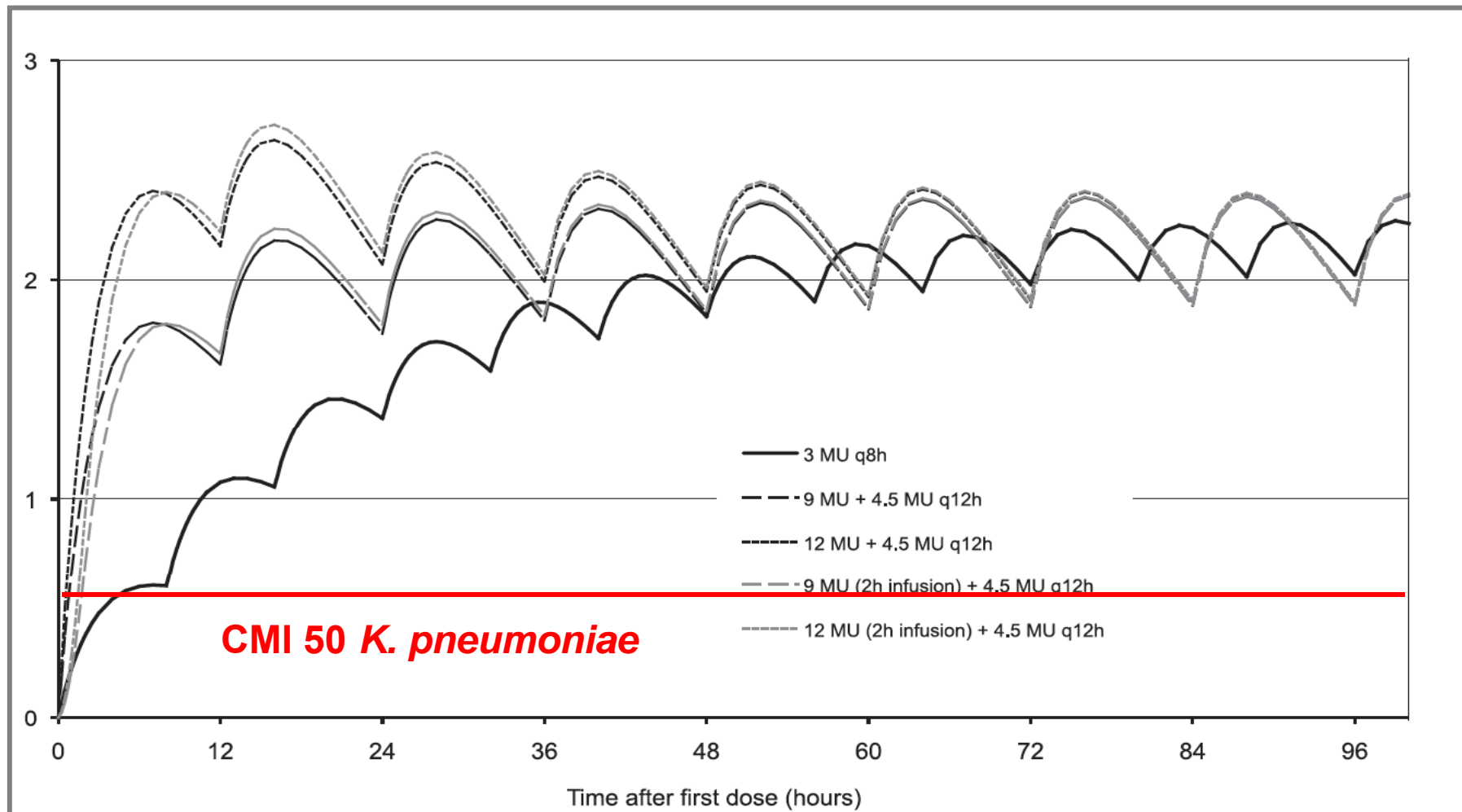
Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria^{∇†}

D. Plachouras,^{1*} M. Karvanen,² L. E. Friberg,³ E. Papadomichelakis,⁴ A. Antoniadou,¹ I. Tsangaris,⁴ I. Karaiskos,¹ G. Poulakou,¹ F. Kontopidou,¹ A. Armaganidis,⁴ O. Cars,² and H. Giamarellou¹



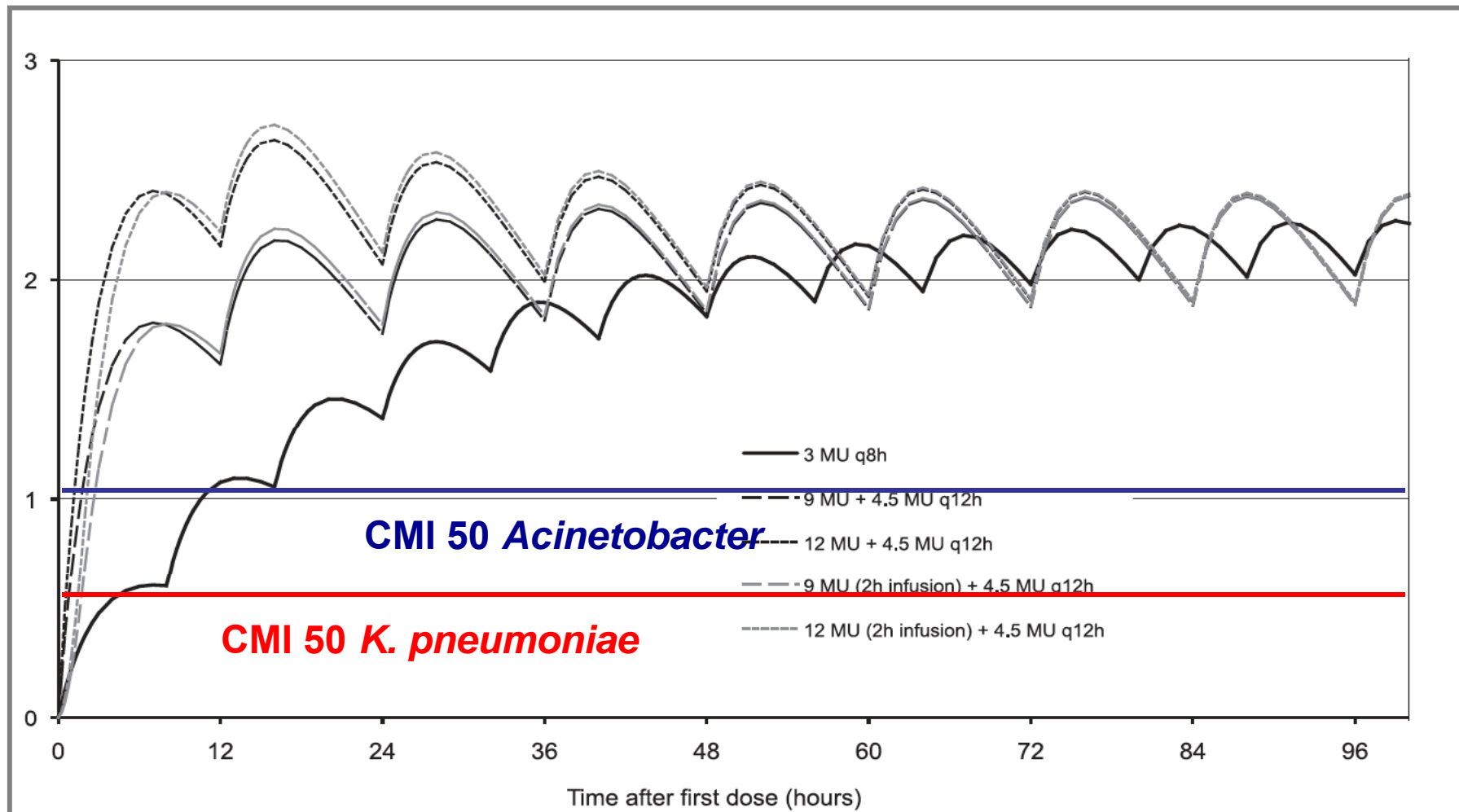
Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria^{∇†}

D. Plachouras,^{1*} M. Karvanen,² L. E. Friberg,³ E. Papadomichelakis,⁴ A. Antoniadou,¹ I. Tsangaris,⁴ I. Karaiskos,¹ G. Poulakou,¹ F. Kontopidou,¹ A. Armaganidis,⁴ O. Cars,² and H. Giamarellou¹



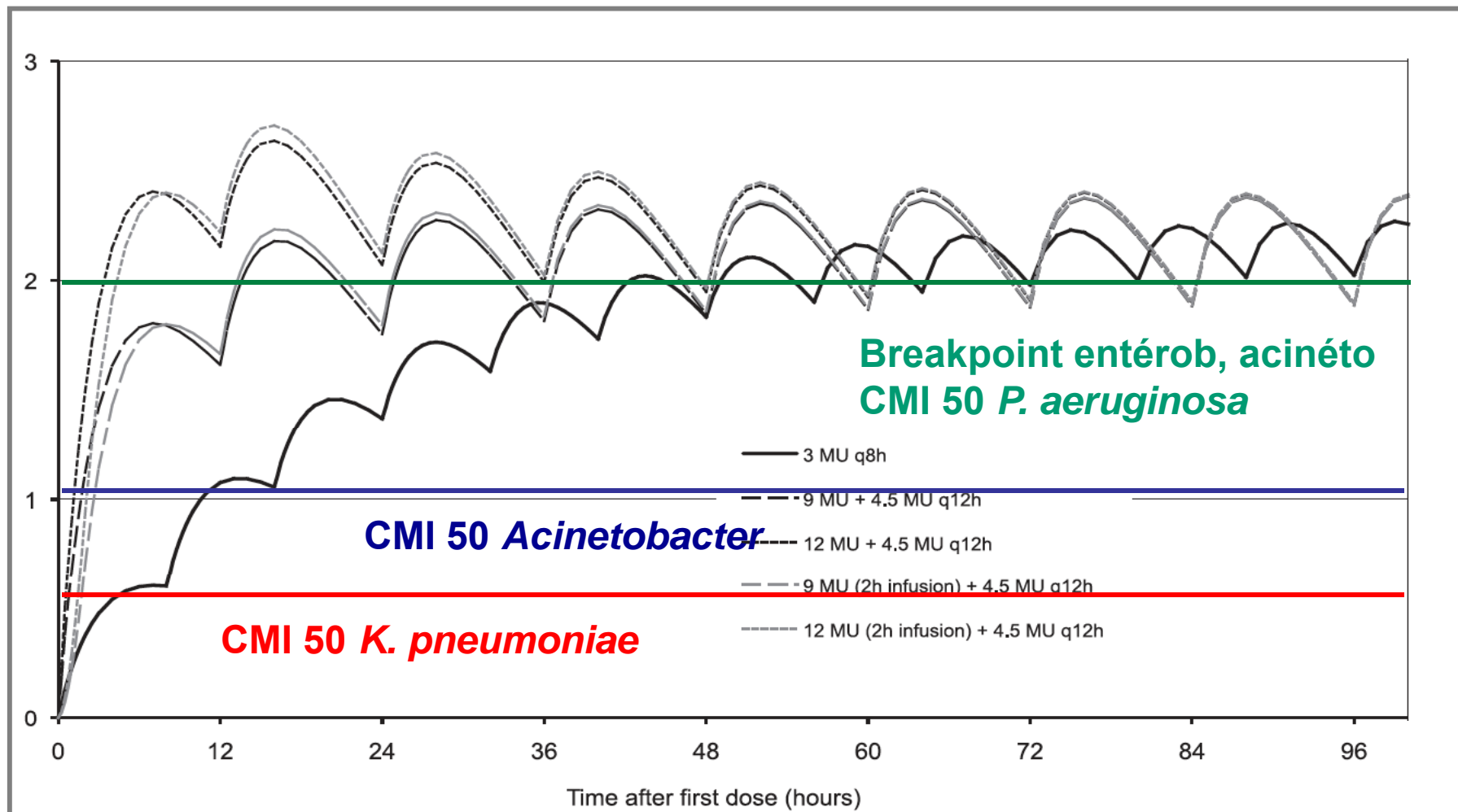
Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria^{∇†}

D. Plachouras,^{1*} M. Karvanen,² L. E. Friberg,³ E. Papadomichelakis,⁴ A. Antoniadou,¹ I. Tsangaris,⁴ I. Karaiskos,¹ G. Poulakou,¹ F. Kontopidou,¹ A. Armaganidis,⁴ O. Cars,² and H. Giamarellou¹



Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria^{∇†}

D. Plachouras,^{1*} M. Karvanen,² L. E. Friberg,³ E. Papadomichelakis,⁴ A. Antoniadou,¹ I. Tsangaris,⁴ I. Karaiskos,¹ G. Poulakou,¹ F. Kontopidou,¹ A. Armaganidis,⁴ O. Cars,² and H. Giamarellou¹

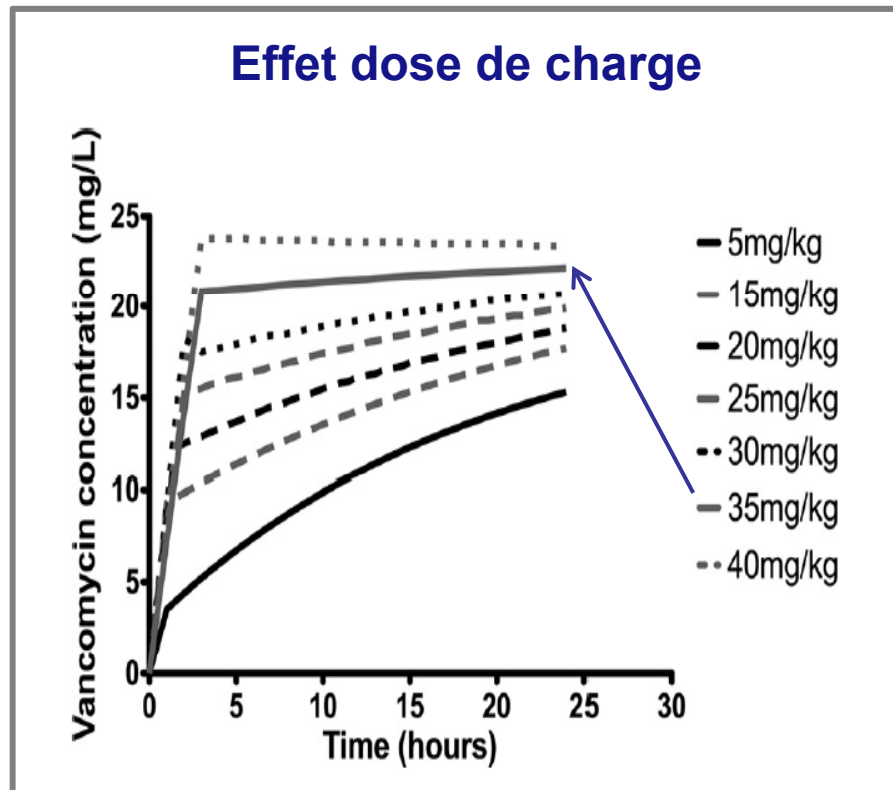


Vancomycin Dosing in Critically Ill Patients: Robust Methods for Improved Continuous-Infusion Regimens[▽]

Jason A. Roberts,^{1*} Fabio Silvio Taccone,² Andrew A. Udy,¹ Jean-Louis Vincent,²
Frédérique Jacobs,³ and Jeffrey Lipman¹

AAC 2011; 55: 2704

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



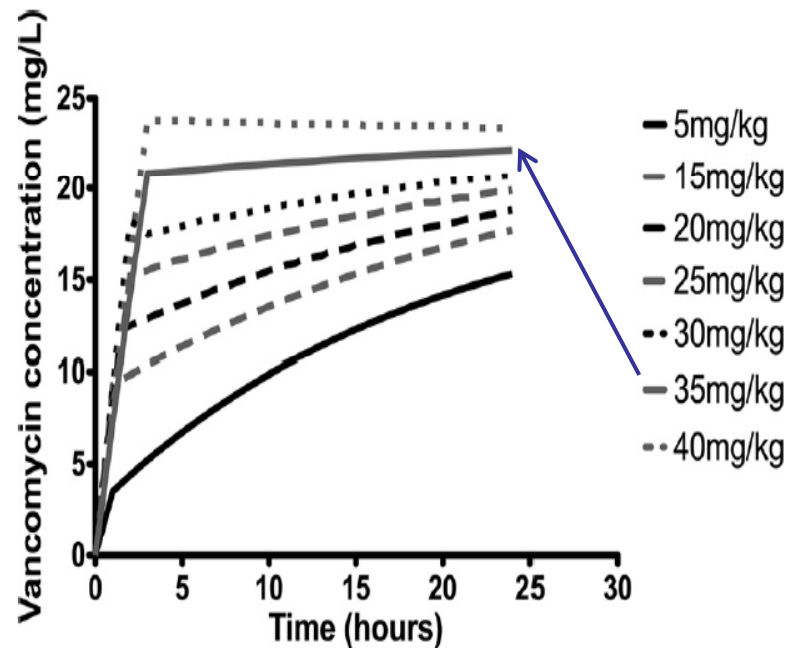
Vancomycin Dosing in Critically Ill Patients: Robust Methods for Improved Continuous-Infusion Regimens[∇]

Jason A. Roberts,^{1*} Fabio Silvio Taccone,² Andrew A. Udy,¹ Jean-Louis Vincent,²
Frédérique Jacobs,³ and Jeffrey Lipman¹

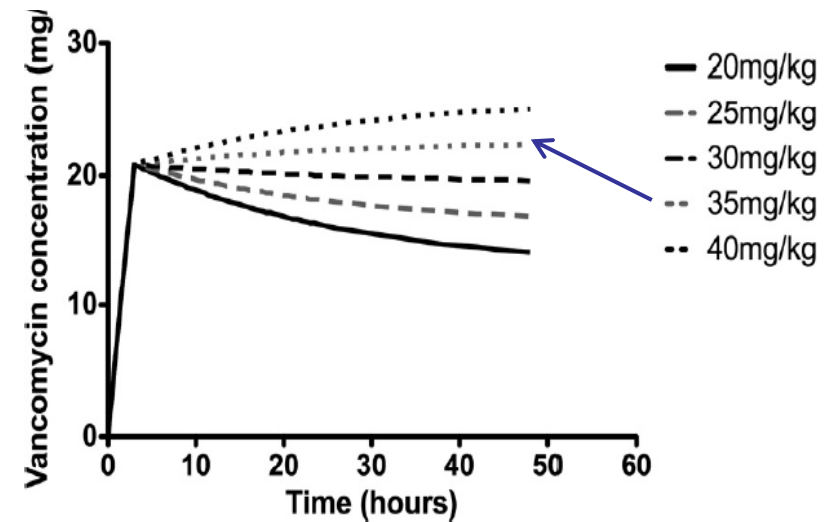
AAC 2011; 55: 2704

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

Effet dose de charge



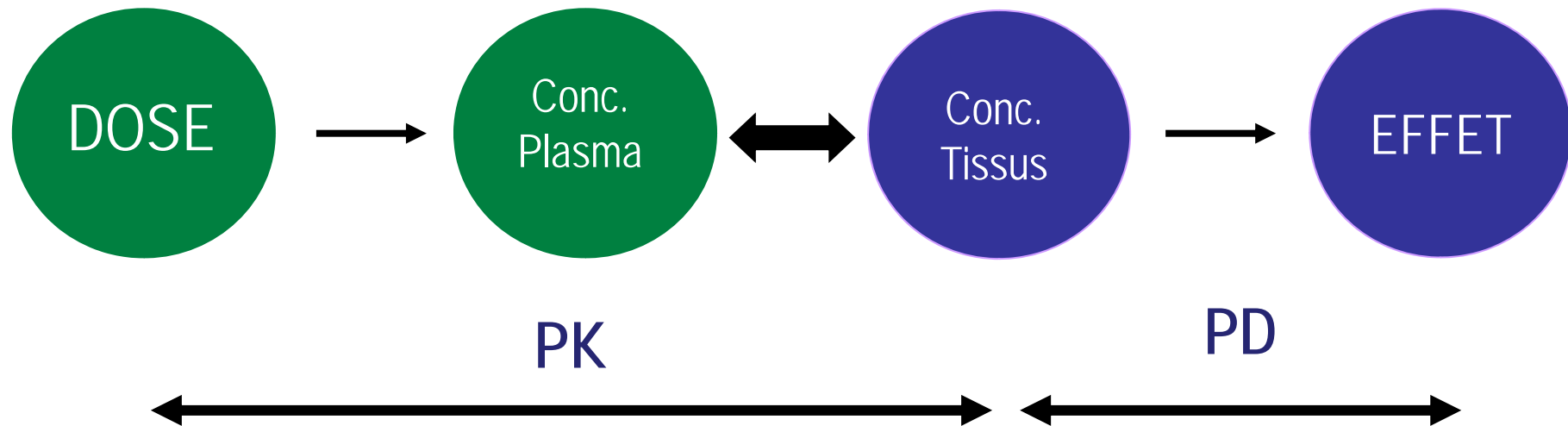
Effet posologie/24 h après dose de charge de 35 mg/kg



Pour cl. créat à 100 ml/min/1,73 m²

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**