



# 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**

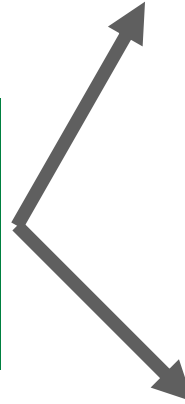
# Pharmacocinétique

**Posologie**



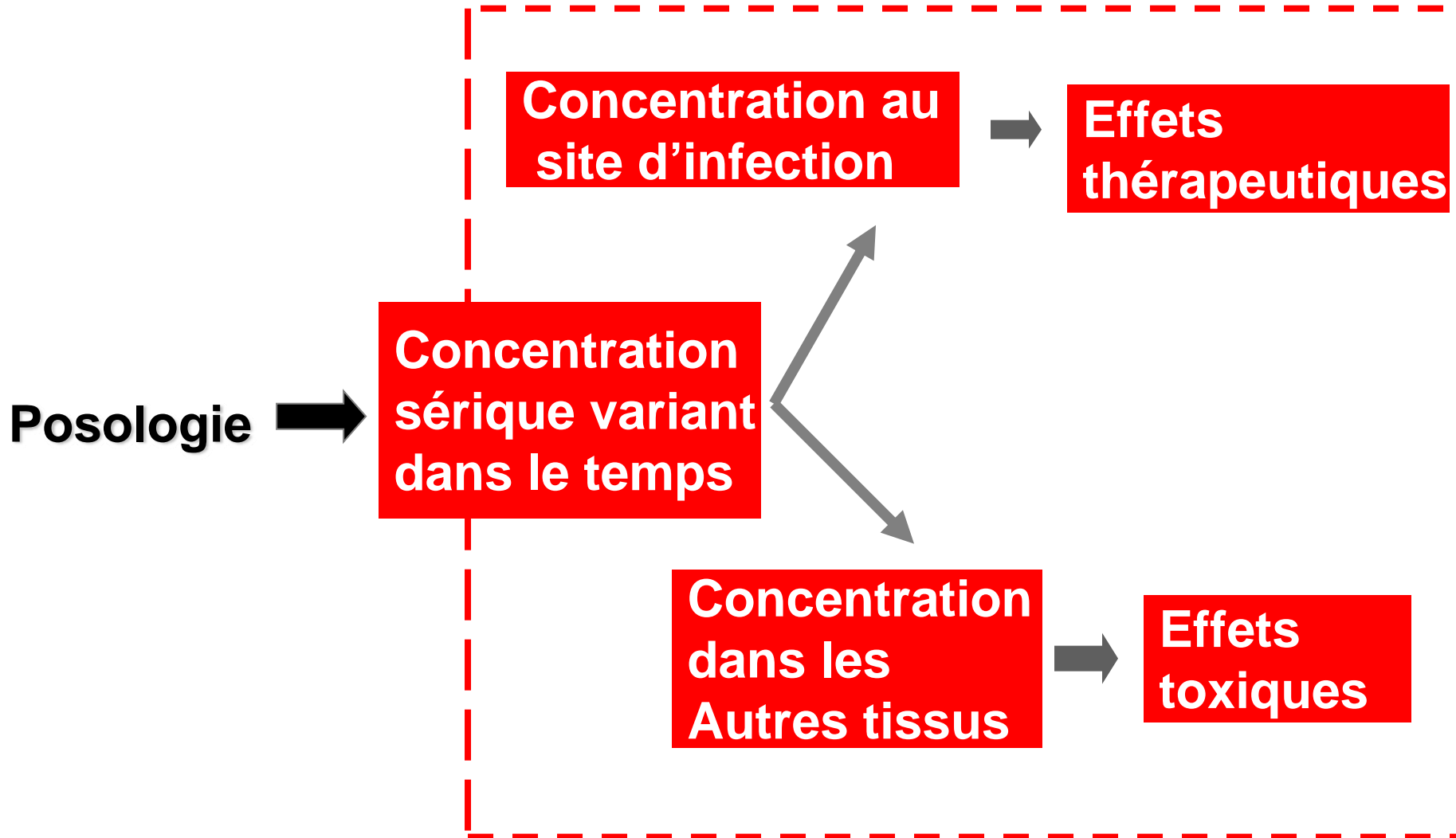
**Concentration  
sérique variant  
dans le temps**

**Concentration au  
site d'infection**



**Concentration  
dans les autres  
tissus**

# Pharmacodynamie



**Buts de l'optimisation thérapeutique**

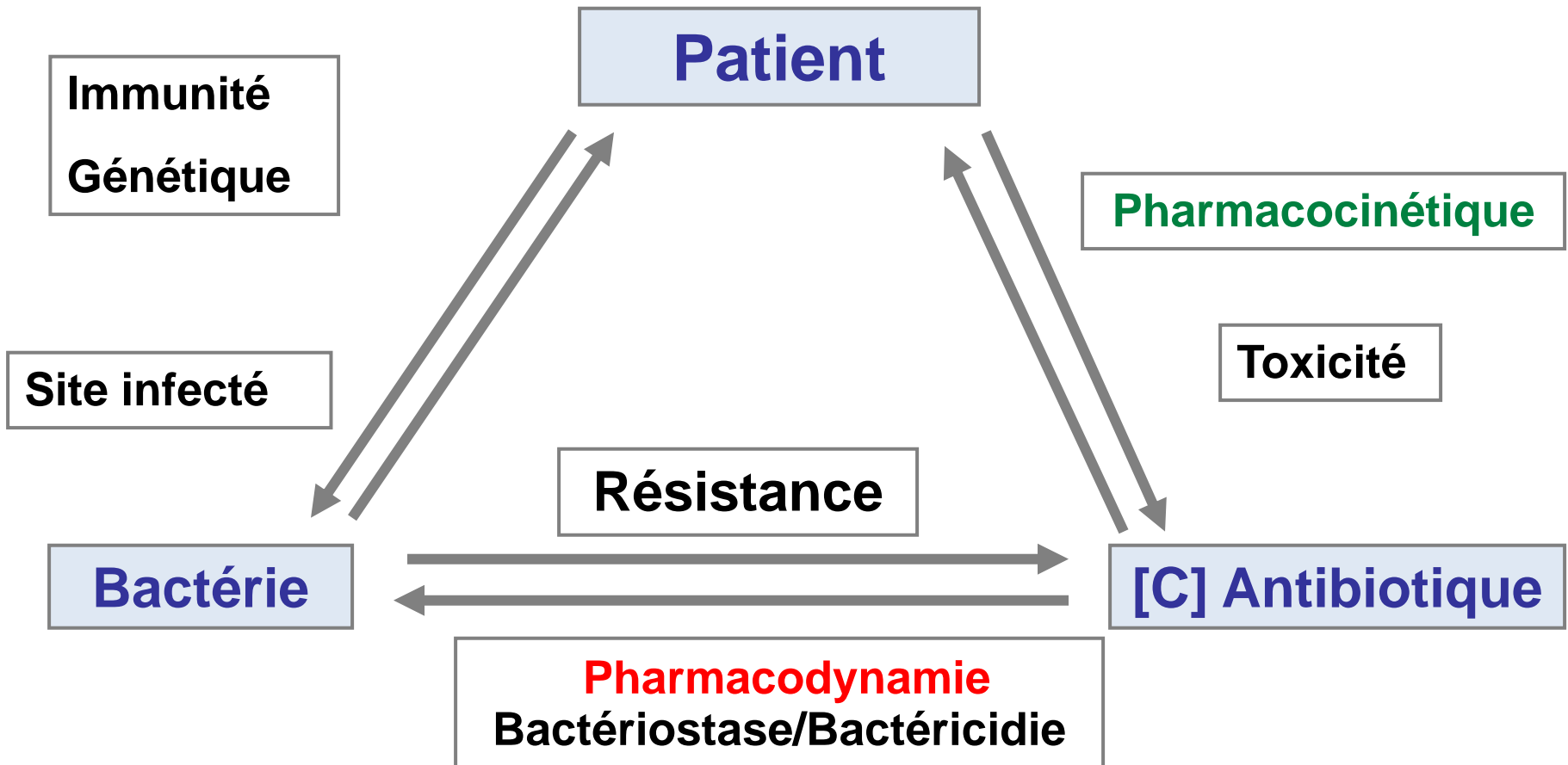


**Pas : d'échec, de résistance, de toxicité**

# Buts de l'optimisation thérapeutique



Pas : d'échec, de résistance, de toxicité

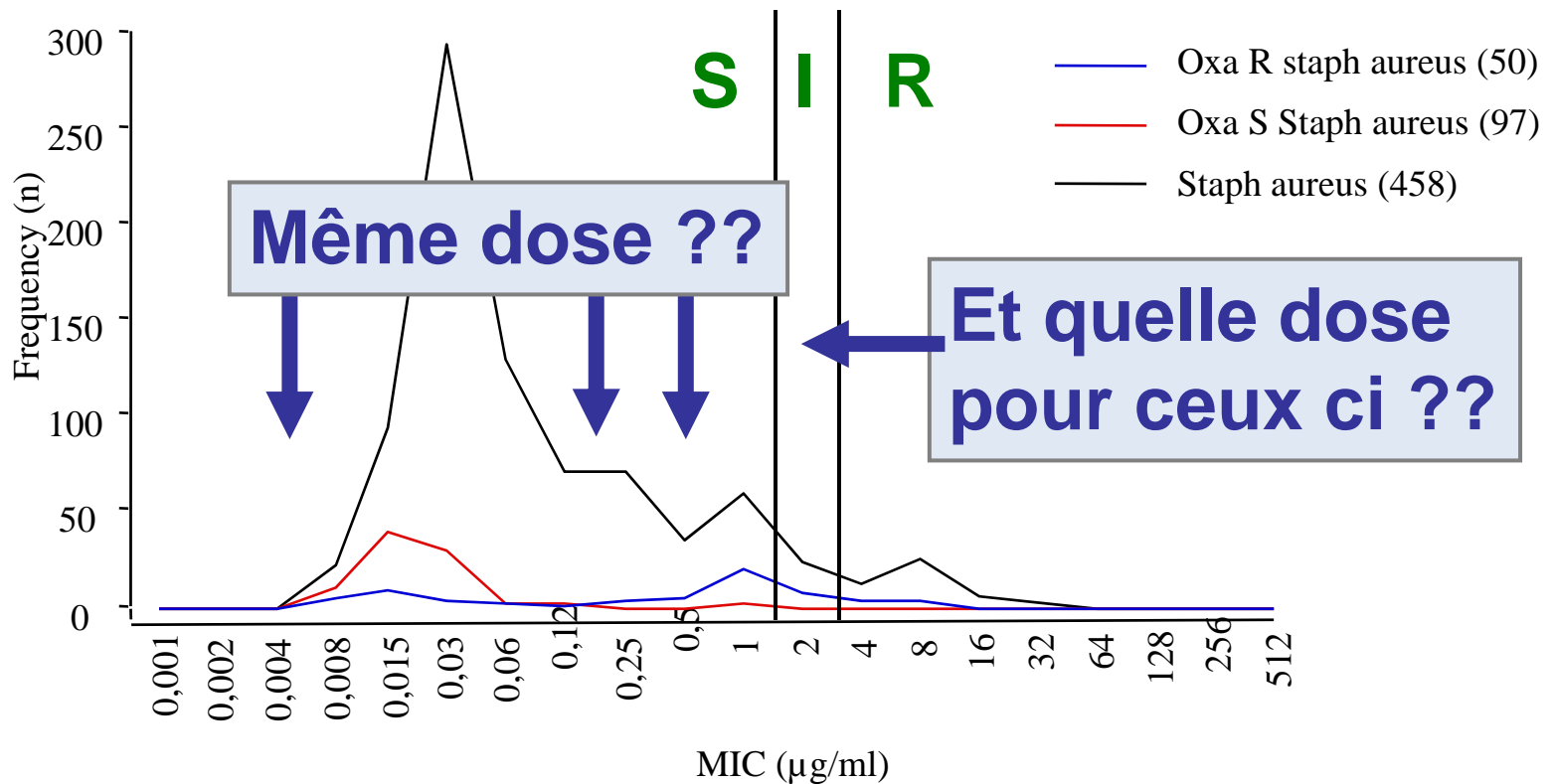


# Comment mieux utiliser les ATB ...?

**Population bactérienne « hétérogène » :**  
- sensible ... mais CMI variables

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

Trovafloxacin vs Staphylococcus aureus (n=458)



# 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 susceptibilité génétique infection
- immunodépression
- site infecté variable, tableaux évolutifs dans le temps
- délai de mise en route du traitement AB

**Mêmes schémas posologiques et thérapeutique  
pour tous quelque soit les situations  
Apprentis et sorciers**

# Pharmacocinétique/pharmacodynamie


- **Pharmacocinétique**

Ce que l'hôte fait avec le médicament....

- |               |  |          |
|---------------|--|----------|
| - absorption  |  | Cmax     |
| - métabolisme |  | AUC      |
| - élimination |  | demi-vie |

- **Pharmacodynamie**

Ce que le médicament fait au micro-organisme....

- |                          |  |                         |
|--------------------------|--|-------------------------|
| - effets directs         |  | vitesse de bactéricidie |
| - effets post-exposition |  | EPA...                  |
| - sélection / induction  |  | résistance              |

# Effet post-antibiotique

**Absence de recroissance bactérienne alors que l'AB n'est plus ou quasiment plus dans le milieu (correspond à l'intervalle entre 2 administrations)**

- **Temps nécessaire à la bactérie pour réparer la cible touchée par l'ATB OU délai nécessaire à l'ATB pour quitter sa cible**
  - $\beta$ -lactamines sur strepto/staphylo/pneumo
  - aminosides, FQ, imipénème, céfepime sur BGN
  - flagyl et anaérobies
- **Lien entre rapidité de la bactéricidie et l'EPA**
- **EPA 1 à 4h *in vitro*, x 2 à 10 *in vivo***  
**Sensibilité maintenue à l'effet des polynucléaires**
- **pH acide, inoculum lourd diminuent l'EPA**

# Effet inoculum

## Augmentation +++ des CMI avec l'inoculum

- Observé à des concentrations  $> 5 \times 10^7$  bactéries
- Toutes les  $\beta$ -lactamines touchées sauf imipénème
- Justifie les 2 à 5 j d'aminosides (non sensible à l'effet inoculum) associés à la  $\beta$ -lactamine dans les 1<sup>ers</sup> jours de traitement

# Optimisation des paramètres PK/PD

concentrations

**C max**

**ASC**

**CMI**

**Cmin**

temps

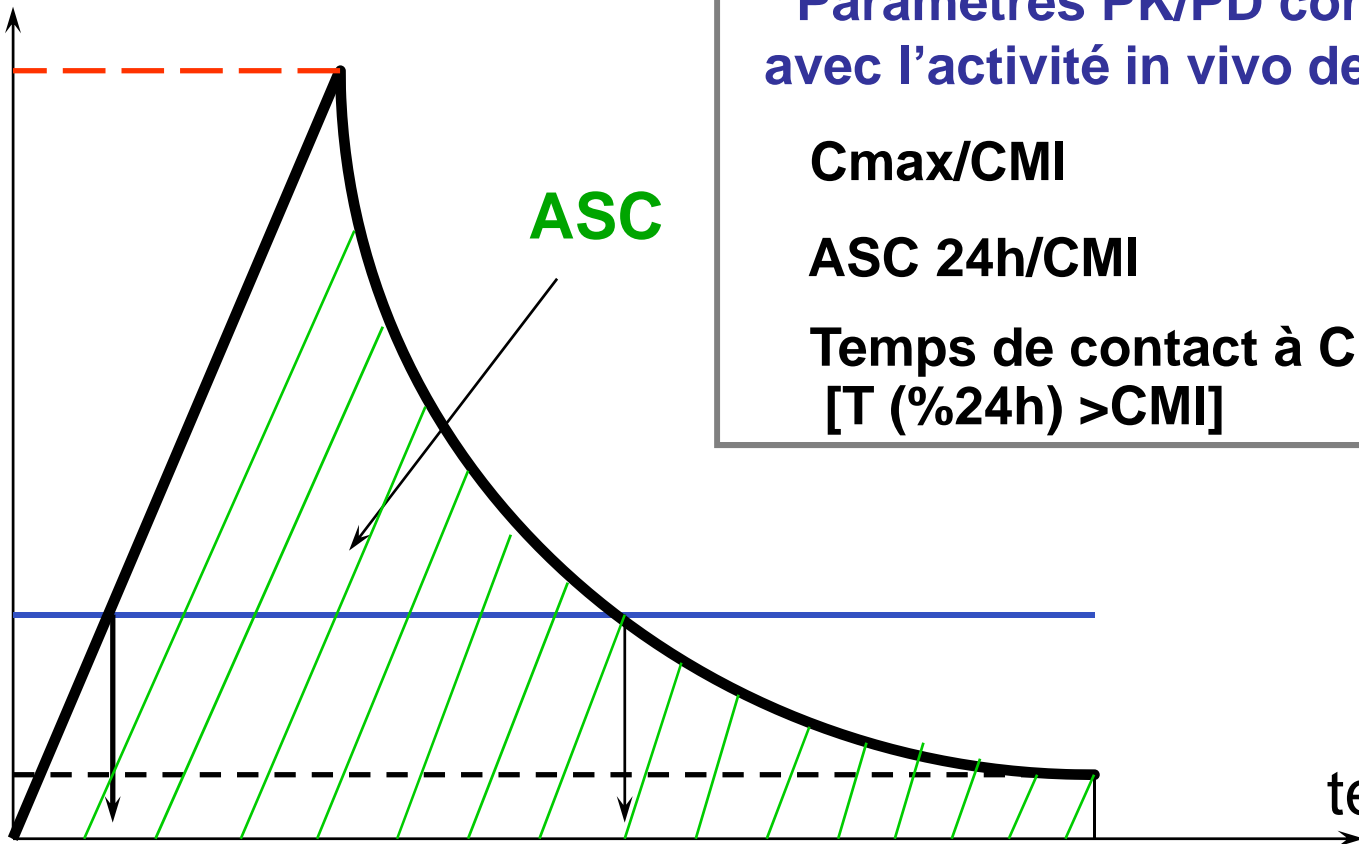
**T > CMI (h)**

Paramètres PK/PD corrélés  
avec l'activité in vivo des ATB

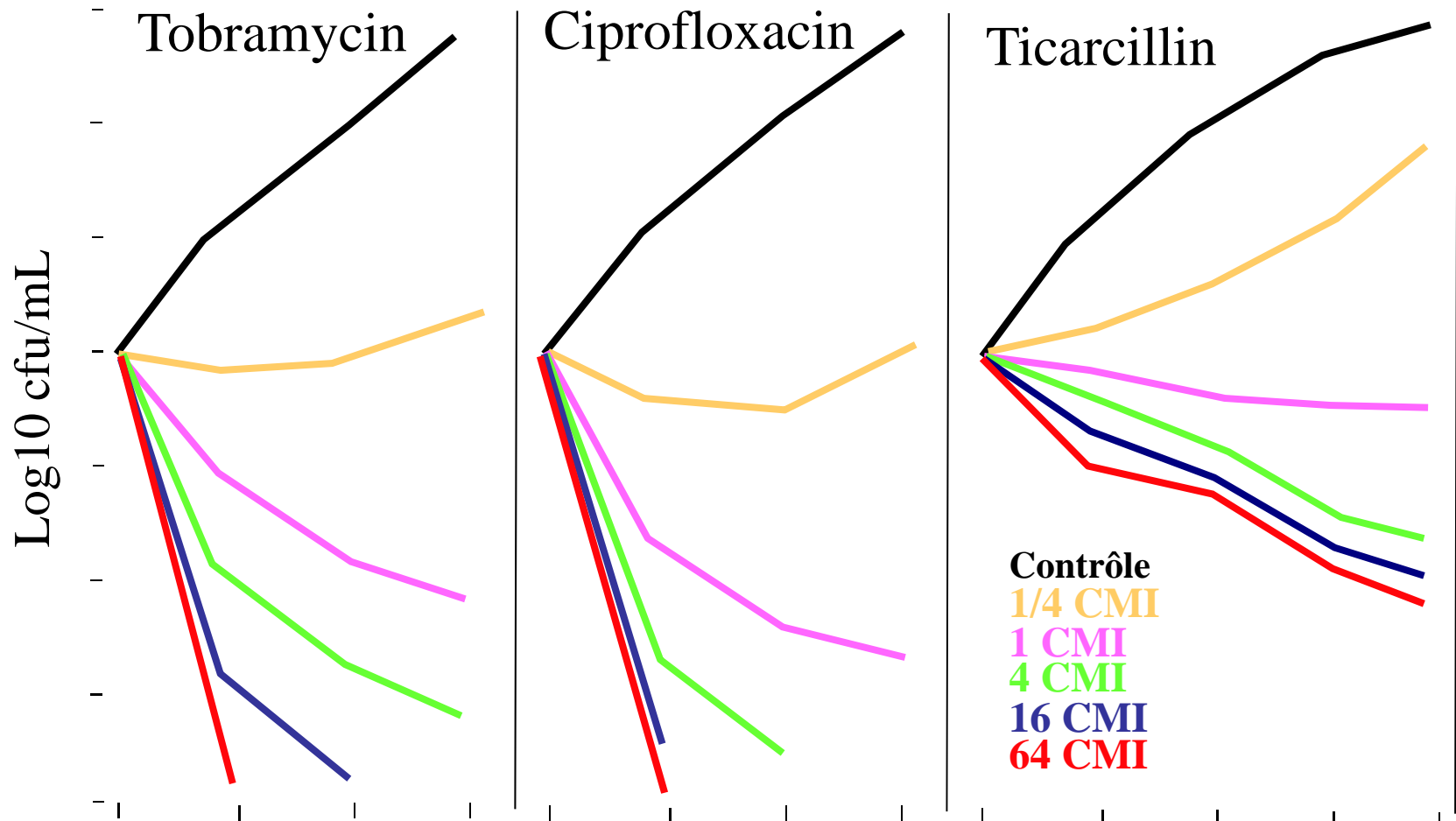
**Cmax/CMI**

**ASC 24h/CMI**

**Temps de contact à C > CMI**  
**[T (%24h) >CMI]**



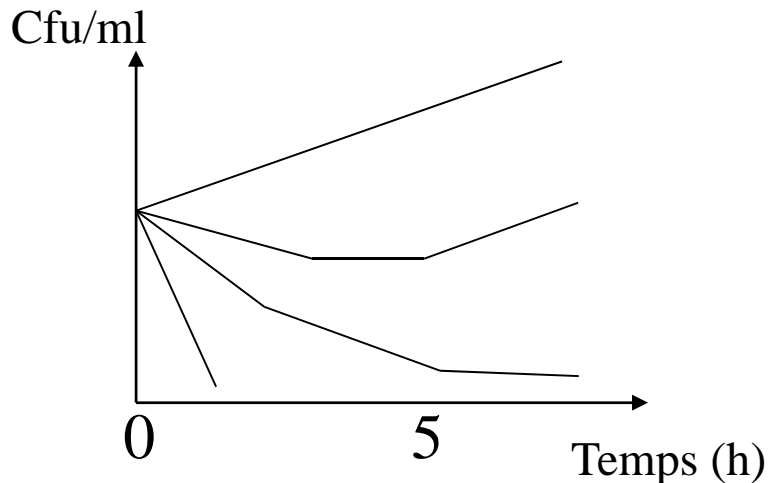
# Bacterial killing : concentration-dependent vs-independent



- *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*

# Vitesse de bactéricidie des ATB

**Bactéricidie concentration-dépendante :  
aminoglycosides, fluoroquinolones**

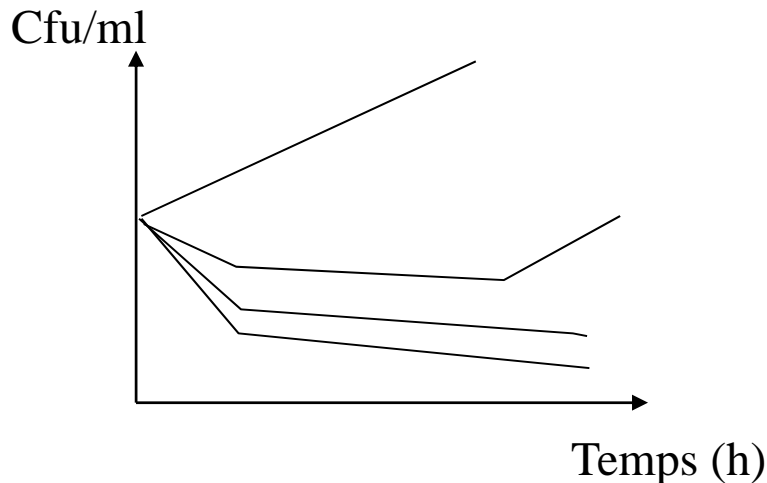


- Rapide et intense
- V augmente avec C
- Préviend la repousse bactérienne
- EPA variable A >>> FQ

- **Modèles animaux : C<sub>max</sub>/CMI et AUC/CMI prédictifs du succès**
- **Relations concentration/effet varient selon le couple ATB/bactérie**
- **Dosage de la concentration au PIC +++**

# Vitesse de bactéricidie des ATB

**Bactéricidie temps -dépendante :**  
 **$\beta$  lactamines, Glycopeptides**



- Lente
- Intensité liée au temps de contact
- Concentration seuil
- EPA faible

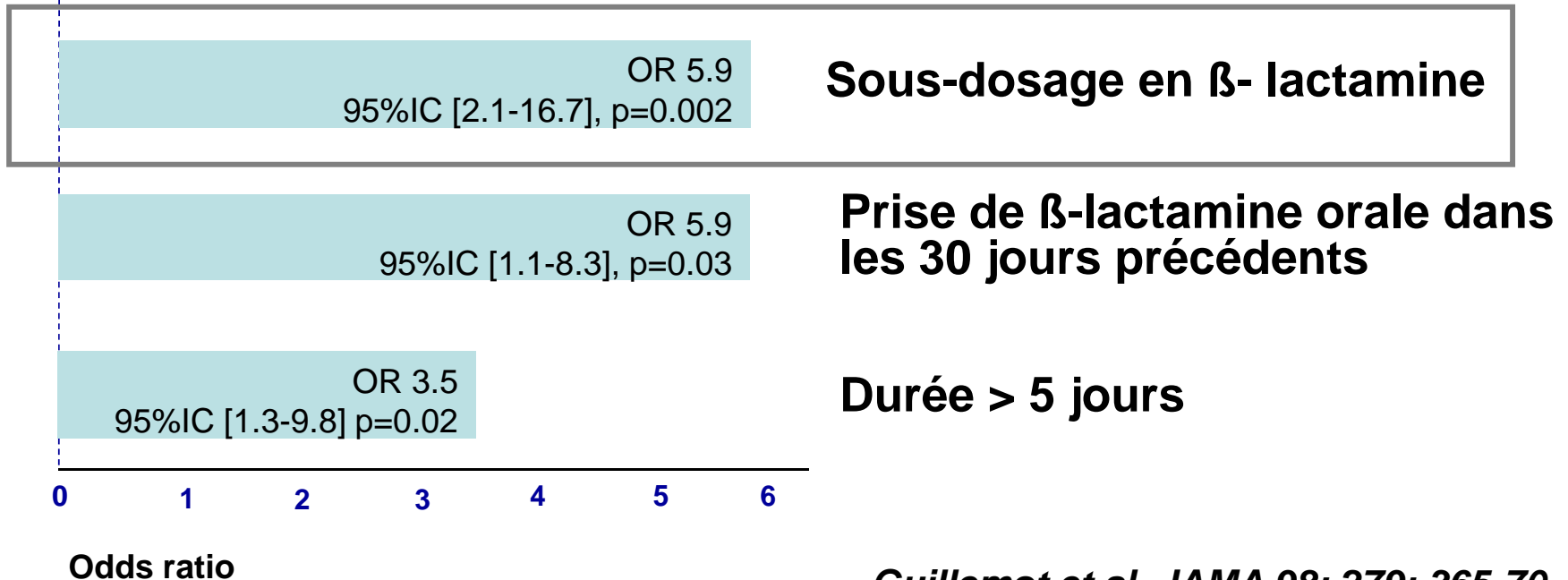
- **Modèles animaux :  $T > CMI$  prédictif du succès**
- **Relations concentration/effet varient selon le couple ATB/bactérie**
- **Dosage de la concentration en RESIDUELLE +++**

# Modalités d'administration

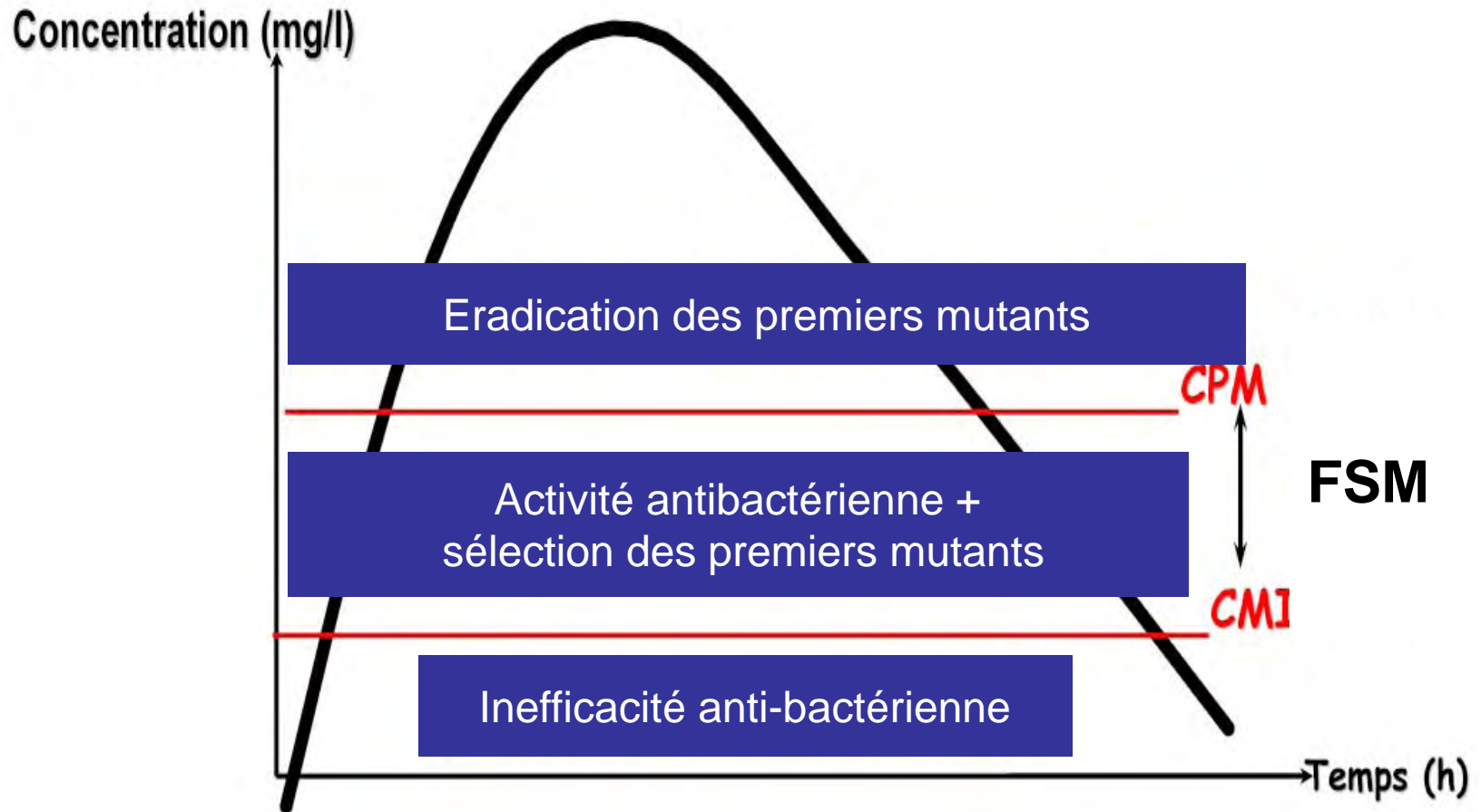
## Le sous-dosage favorise la sélection de souches résistantes

- Etude du portage de pneumocoque résistant à la pénicilline (PRP) chez 941 enfants de 3 à 6 ans

### Augmentation du risque de portage de PRP avec



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



# Optimisation Pk/Pd

## Réanimation, hématologie : conditions défavorables

- Risque d'infections avec souches de sensibilité ↘
- Patients « particuliers »
  - sepsis, choc, ventilation mécanique, oedèmes
  - dysfonction rénale, hépatique, hypo albuminémie
  - interactions médicamenteuses...



- Diffusion tissulaire altérée
- Modifications Pk

- Vd ↗ (x 2 à 4) → Cmax diminuée
- demie-vie ↗ (x 2 à 3) → Crésiduelle augmentée
- clearance rénale ↗ si sepsis ou ↘ si ins rénale

→ Risque de sous dosage

### Variabilités +++

- inter patients
- intra patient au cours du temps, suivant l'évolution clinique

# Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient

Jason A. Roberts, B Pharm (Hons); Jeffrey Lipman FJFICM, MD

Mars 2009

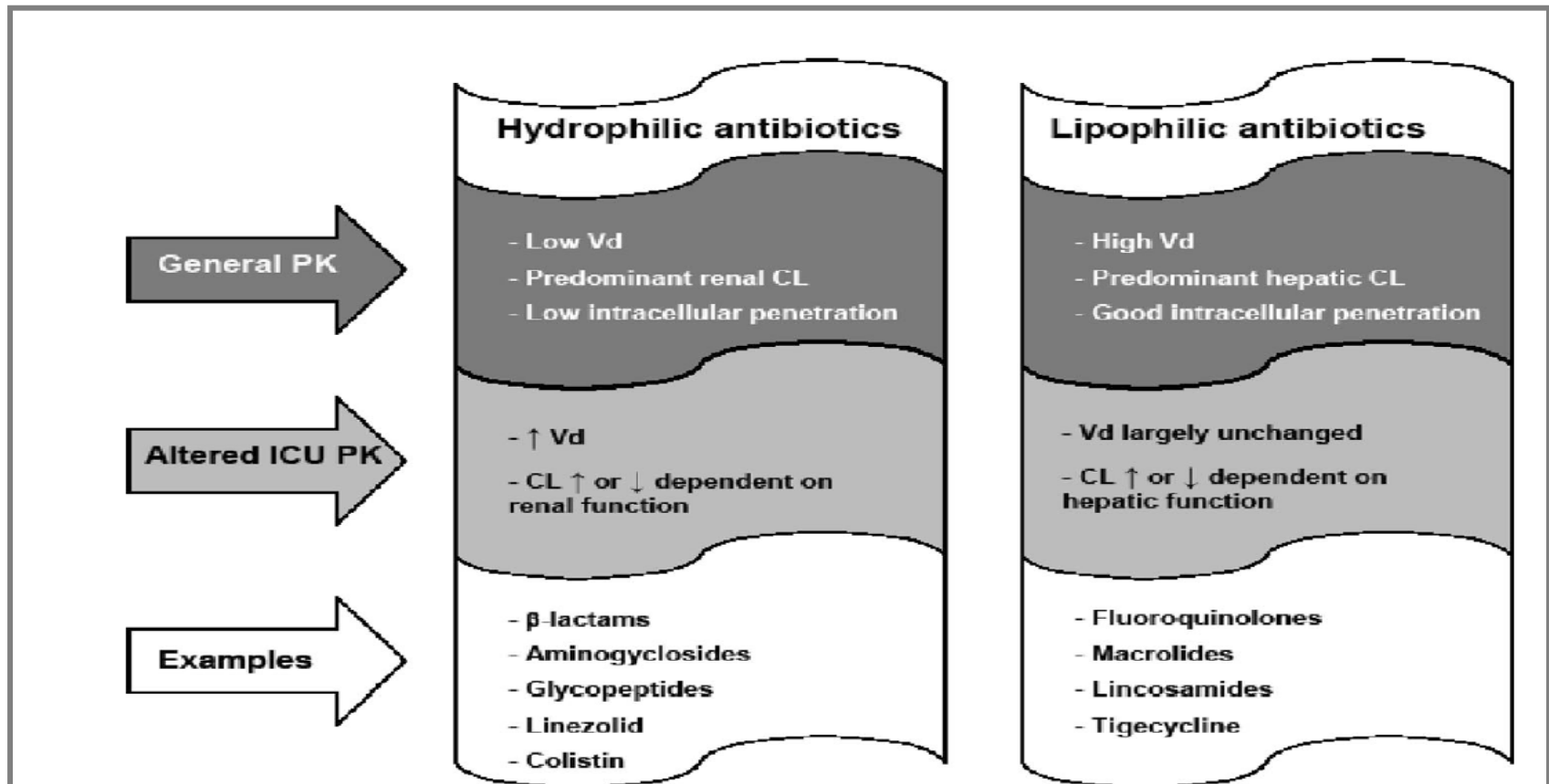
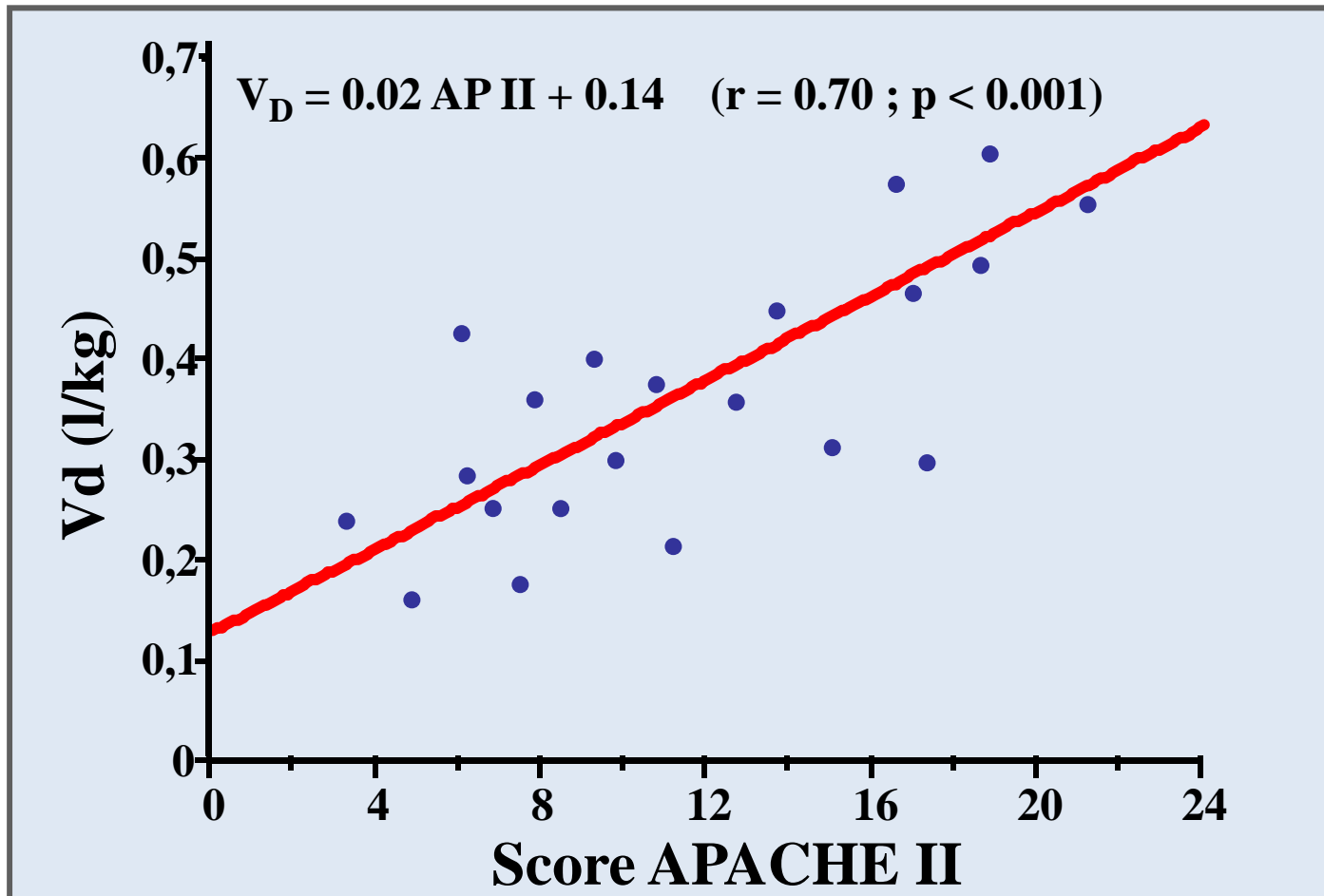


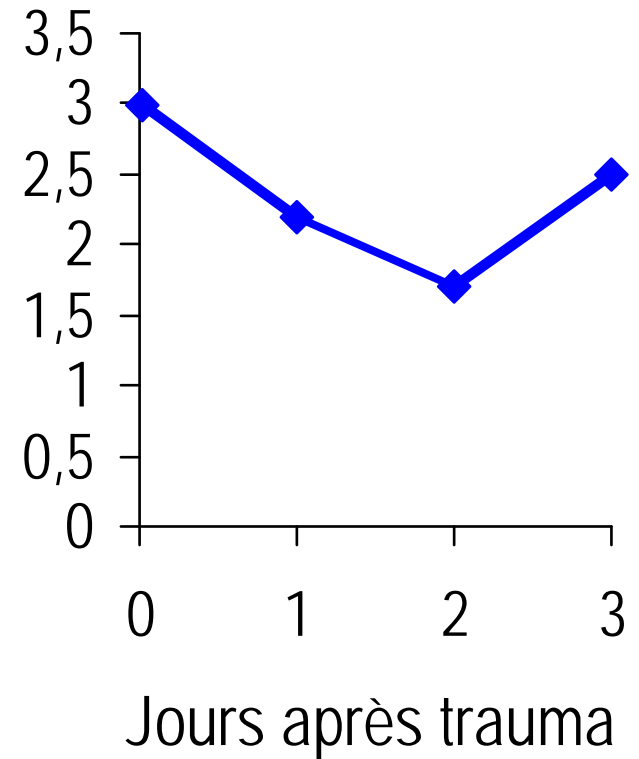
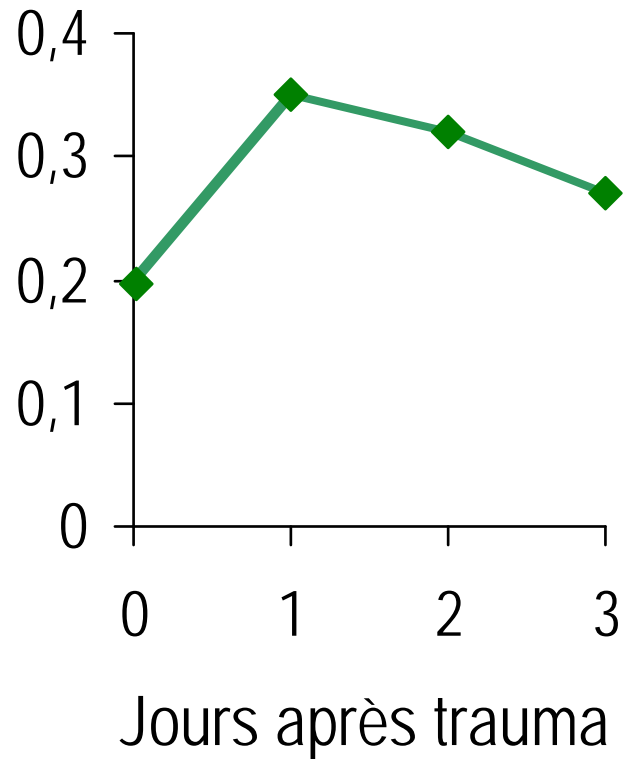
Figure 2. The interrelationship of hydrophilicity and lipophilicity of antibiotic molecules on the pharmacokinetic characteristics in general ward patients (General pharmacokinetic [PK]) and the altered pharmacokinetics observed in critically ill patients in intensive care unit (ICU) (Altered ICU PK). *CL*, clearance; *Vd*, volume of distribution.

# Pk chez les patients de réanimation

VD de l'AMK : proportionnel à la gravité



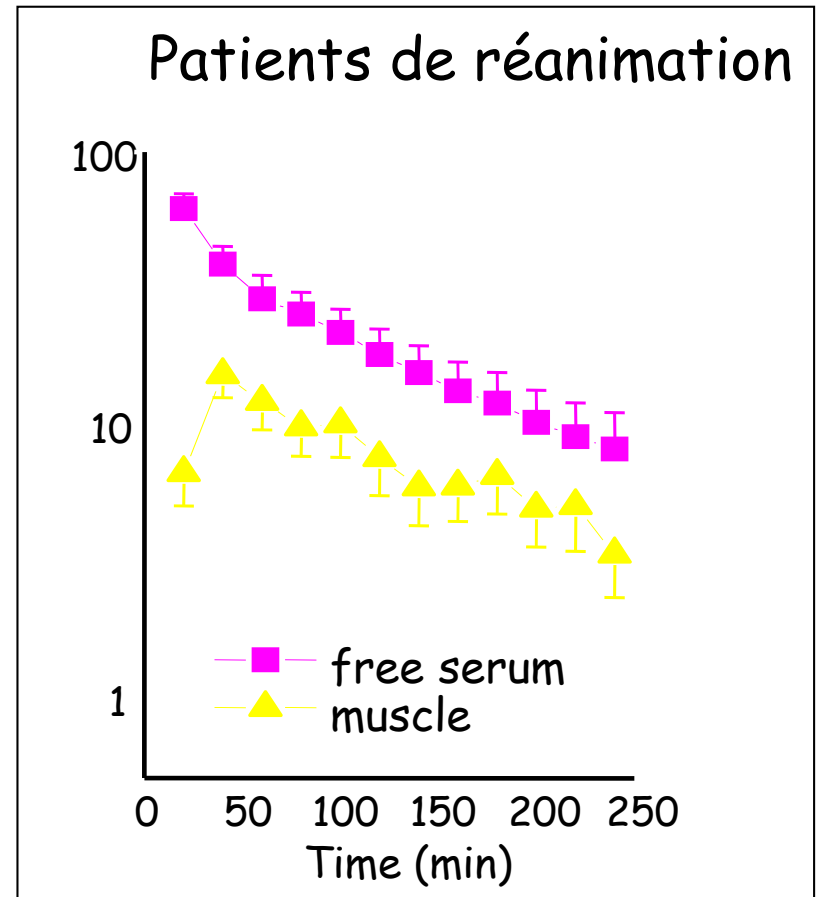
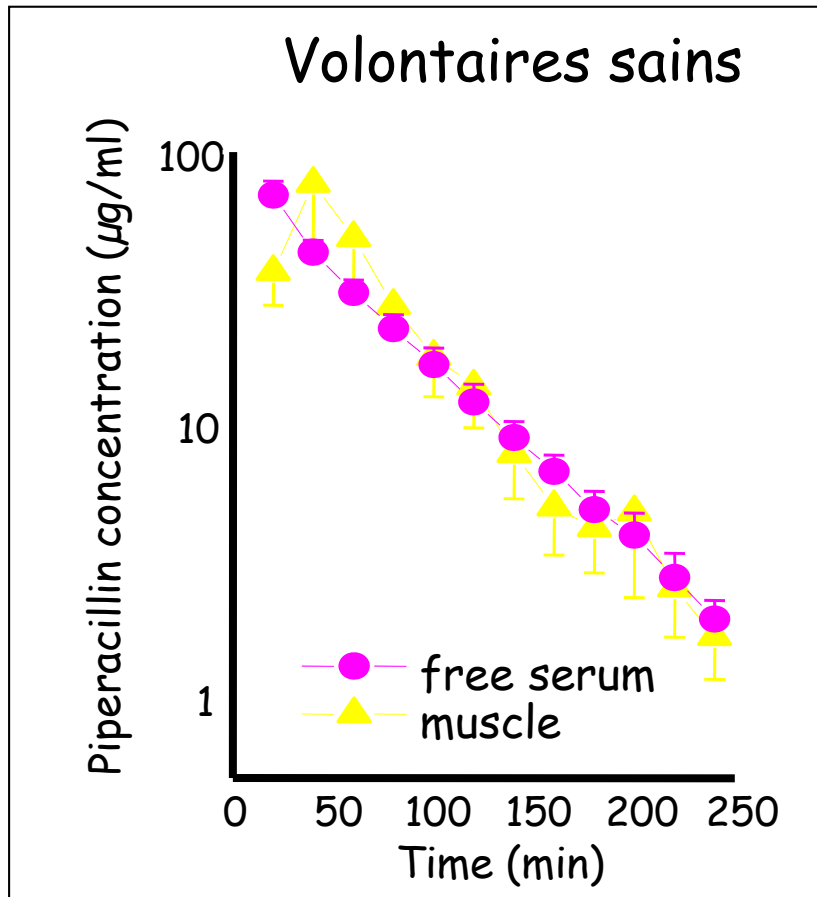
# PK amikacine chez le traumatisé



*Reed RD et al, J Trauma 1992*

# Pk chez les patients de réanimation

## Diffusion de la pipéracilline



# 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**

**De l'intérêt, dans la « vraie vie »,  
de tout ce qui a été dit jusqu'à  
maintenant...**

## **Mr C, 74 ans**

- **BPCO, ancien fumeur sevré**
- **HTA**
- **IDM 1987, récurrence 2001**
- **Endartériectomies carotidiennes en 2004**
- **Artériopathie oblitérante des membres inf  
→ stent en 2006**
- **Traitement : Kardégic, Sintrom, Detensiel**
- **Néphropathie hypertensive avec insuffisance rénale à 130  $\mu\text{mol/l}$  de créatinine**

## Episode actuel

- **Surinfection bronchique depuis 3 mois**
  - **clamoxyll (7j)**
  - **puis augmentin (10 j)**
  - **puis ketek (10 j)**
- **Arrêt ATB il y a 15 j**
- **Occlusion sur bride (appendicite il y a 25 ans)**
- **Inextubable en post opératoire → réanimation**

### J2

- **Fièvre à 39° C, sécrétions « très sales »**
- **GB 17 000/mm<sup>3</sup>, hypoxémie**
- **Image de pneumopathie du lobe moyen**

- **LBA**
  - **direct : nbx polynucléaires**  
**nbx BGN**  
**> 4 % cellules infectées**

**Antibiothérapie ?**

**Pipéracilline/tazobactam : 4 g x 4**  
**Ciprofloxacin : 800 mg puis 400mg x 3**

# Comment administrer la ciprofloxacine ?

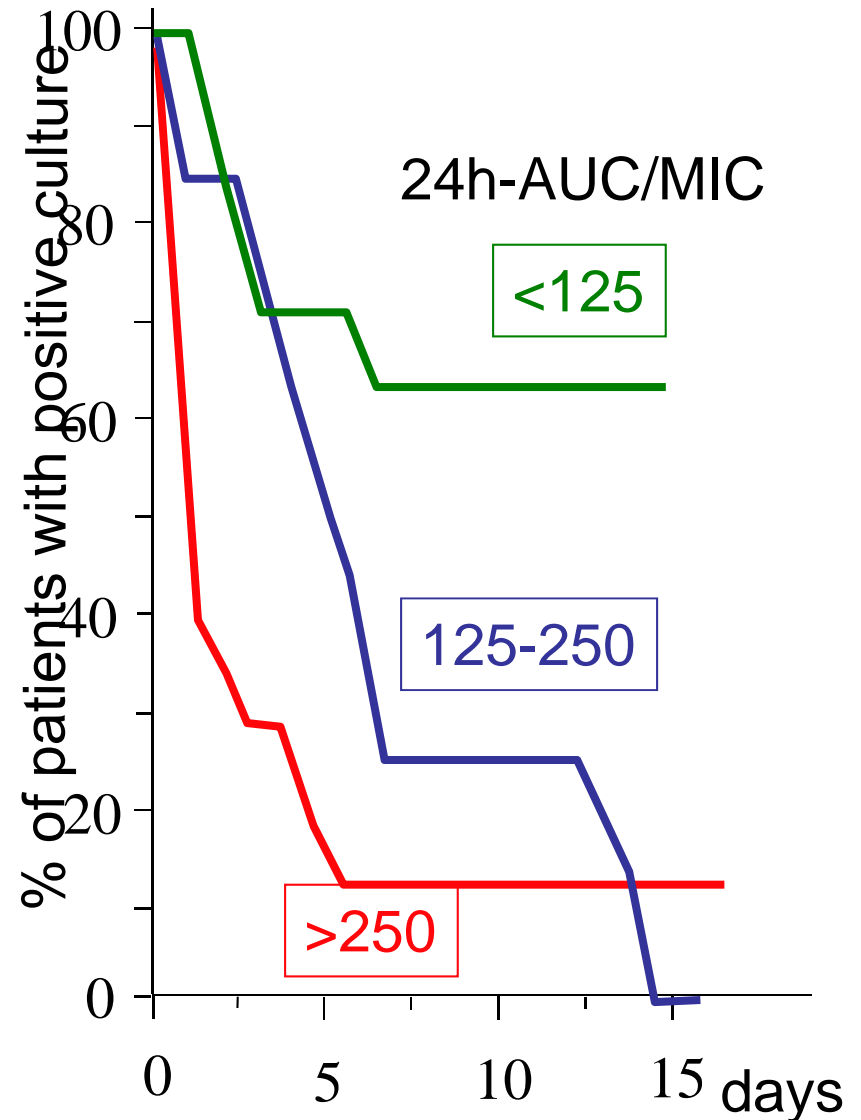
**Bactéricidie AUC-dépendante**

**EPA modéré**

- **Objectifs Pk/Pd :  $AUC/CMI \geq 250$  et  $pic/CMI \geq 8$**

# Ciprofloxacin in hospital-acquired pneumonia

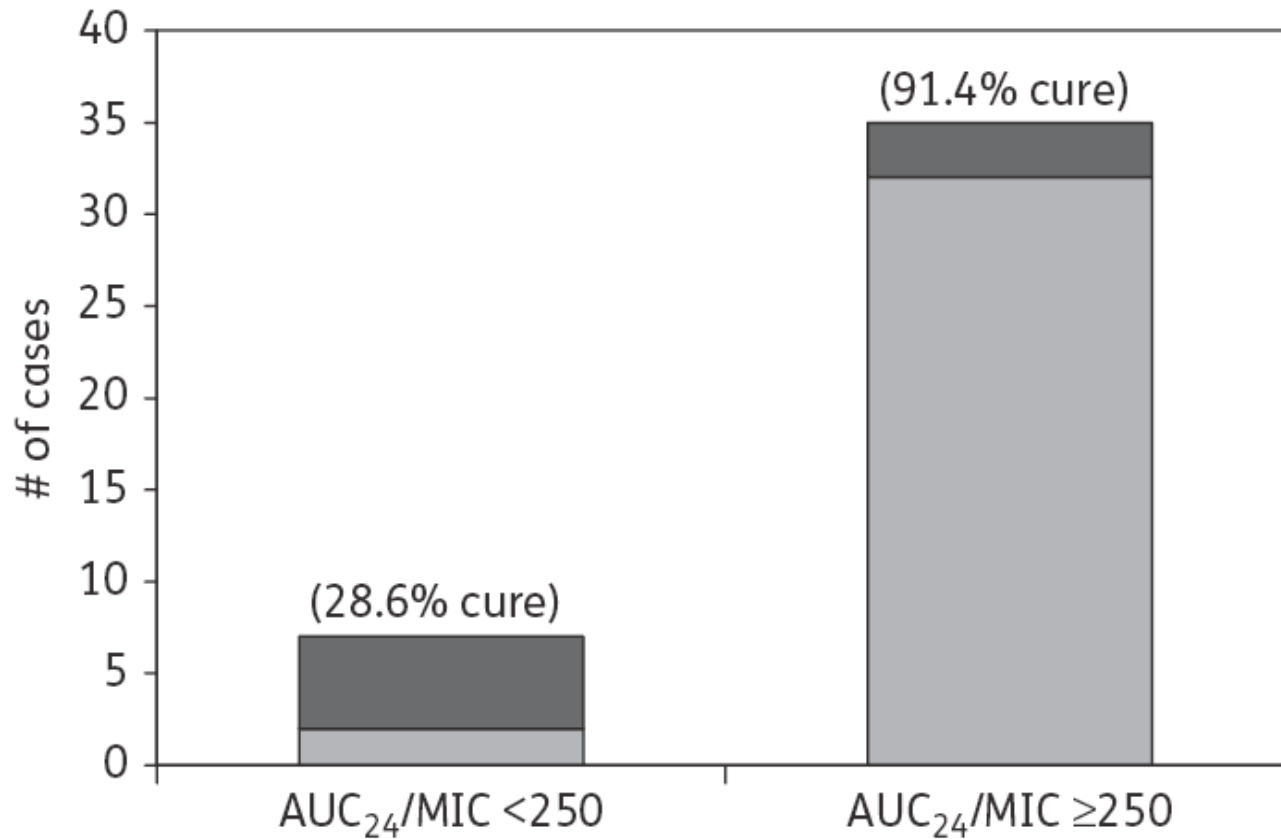
Démonstration clinique  
du rôle du rapport  
 $ASC_{24h}/CMI$



Forrest et al., AAC, 1993

# Support for higher ciprofloxacin $AUC_{24}/MIC$ targets in treating Enterobacteriaceae bloodstream infection

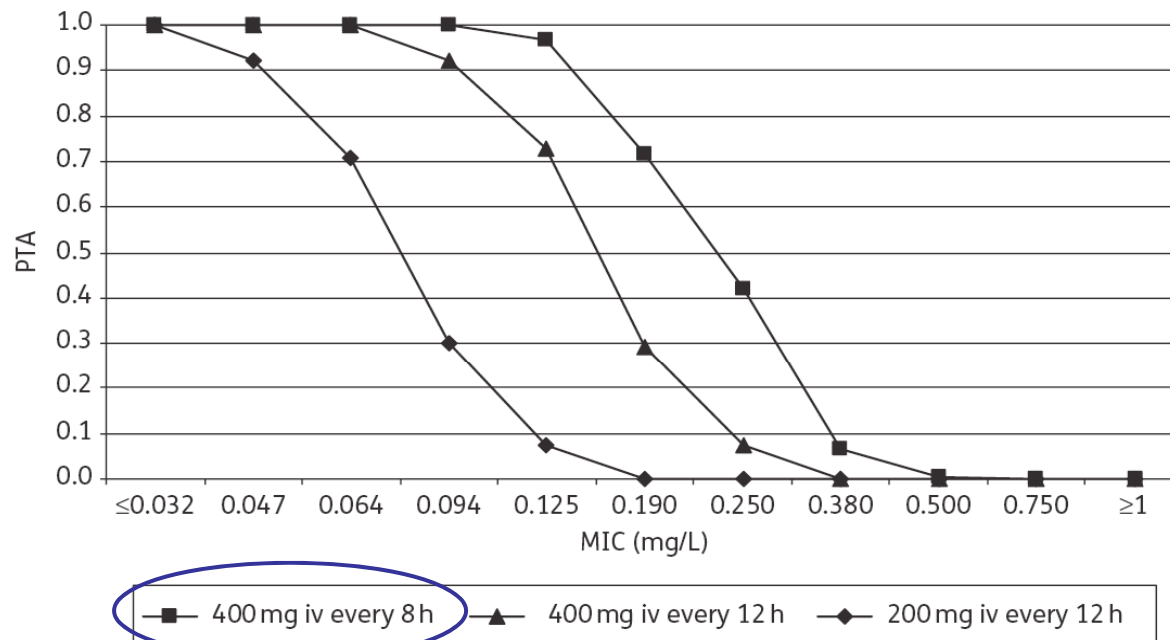
Sheryl A. Zelenitsky<sup>1,2\*</sup> and Robert E. Ariano<sup>1,2</sup>



# Support for higher ciprofloxacin $AUC_{24}/MIC$ 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)



**Figure 4.** Probability of attaining an  $AUC_{24}/MIC \geq 250$  in Monte Carlo simulations of 5000 study subjects with Enterobacteriaceae BSI stratified according to MIC.

# Comment administrer la ciprofloxacine ?

Bactéricidie AUC-dépendante

EPA modéré

- Objectifs Pk/Pd :  $AUC/CMI \geq 250$  et  $pic/CMI \geq 8$
- Avec la posologie maximale de 400 mg/8h IV, il faut que la CMI d'un *P.aeruginosa* soit  $\leq 0,25$  mg/l pour atteindre ces objectifs  
(*P.aeruginosa* : CMI 50% = 0,25 et CMI 90% = 2 mg/l)

**Association indispensable**

**Mesure de la CMI par le labo  
(le plus souvent non fait !!!)**

# Comment administrer pipéracille/tazo ?

- **Bactéricidie temps-dépendante, effet inoculum, pas d'EPA → 4g/ 6h minimum (pour PAVM)**

- **Perfusion continue : probablement non**

*Reese AAC 2005*

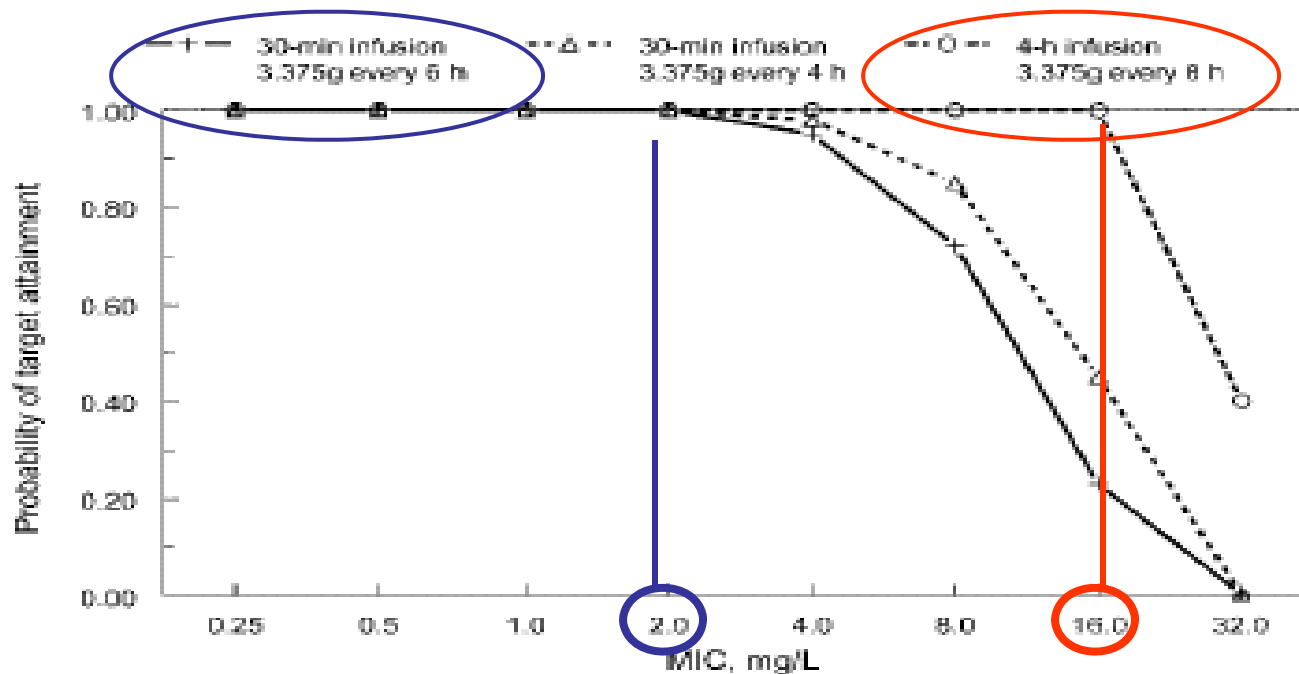
- **Perfusion prolongée de 4 h : peut-être...**

*Lodise CID 2007*

# Piperacillin-Tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* Infection: Clinical Implications of an Extended-Infusion Dosing Strategy

Thomas P. Lodise, Jr.,<sup>1,2</sup> Ben Lomaestro,<sup>3</sup> and George L. Drusano<sup>2</sup>

- Etude de cohorte de 194 pts, infection à *P. aeruginosa*
- Deux périodes d'étude:
  - 2000-2002: 3.375 g iv en 30 min toutes les 4 à 6 h
  - 2002-2004: 3.375 g iv en 4h toutes les 8 h



Cible : 50% T > CMI

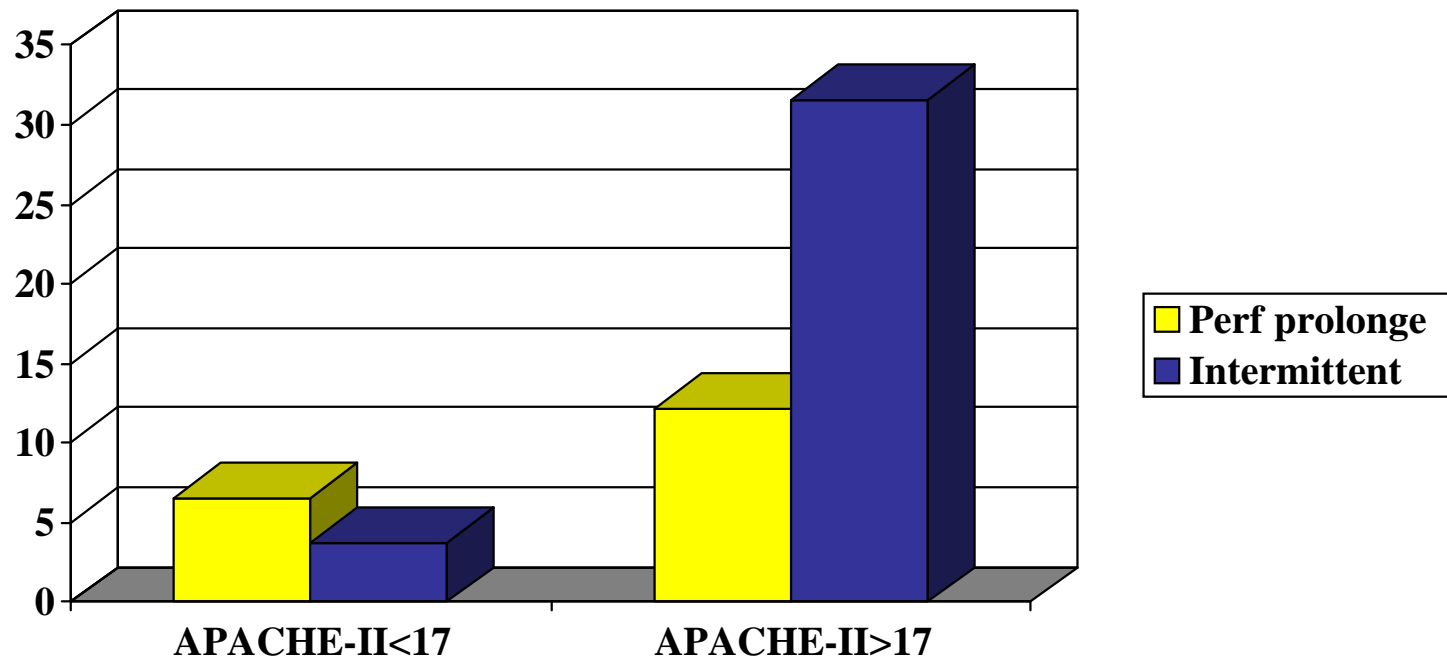
# Piperacillin-Tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* Infection: Clinical Implications of an Extended-Infusion Dosing Strategy

Clinical Infectious Diseases

2007; 44: 357

Thomas P. Lodise, Jr.,<sup>1,2</sup> Ben Lomaestro,<sup>3</sup> and George L. Drusano<sup>2</sup>

## Mortalité à 14 j (%)



## J4

- **Résultat LBA : *P. aeruginosa* multi-S**
  - **relais ticarcilline (désescalade +++)**  
**+  
ciprofloxacine (association 2-5 j)**

## J5

- **Toujours intubation/ventilation**
- **Pose CVC (difficulté d'abord vasculaire)**

## J12

- **Arrêt des antibiotiques**
- **Sevrage de ventilation mécanique en cours**

## **J14**

- **Choc septique (remplissage, noradrénaline)**

- **Epanchement pleural G**

**Nouvelle image radio**

**Détérioration gazométrique**

- **LBA**

**- direct : nbx polynucléaires**

**nbx BGN**

**> 3 % cellules infectées**

- **Hémocultures**

**Antibiothérapie ?**

**J14**

**méropénème 2 g x 3/24 h**

**+**

**tobramycine 8 mg/kg x 1/24 h**

**J15**

- **Identification germes LBA**  
***P. aeruginosa***

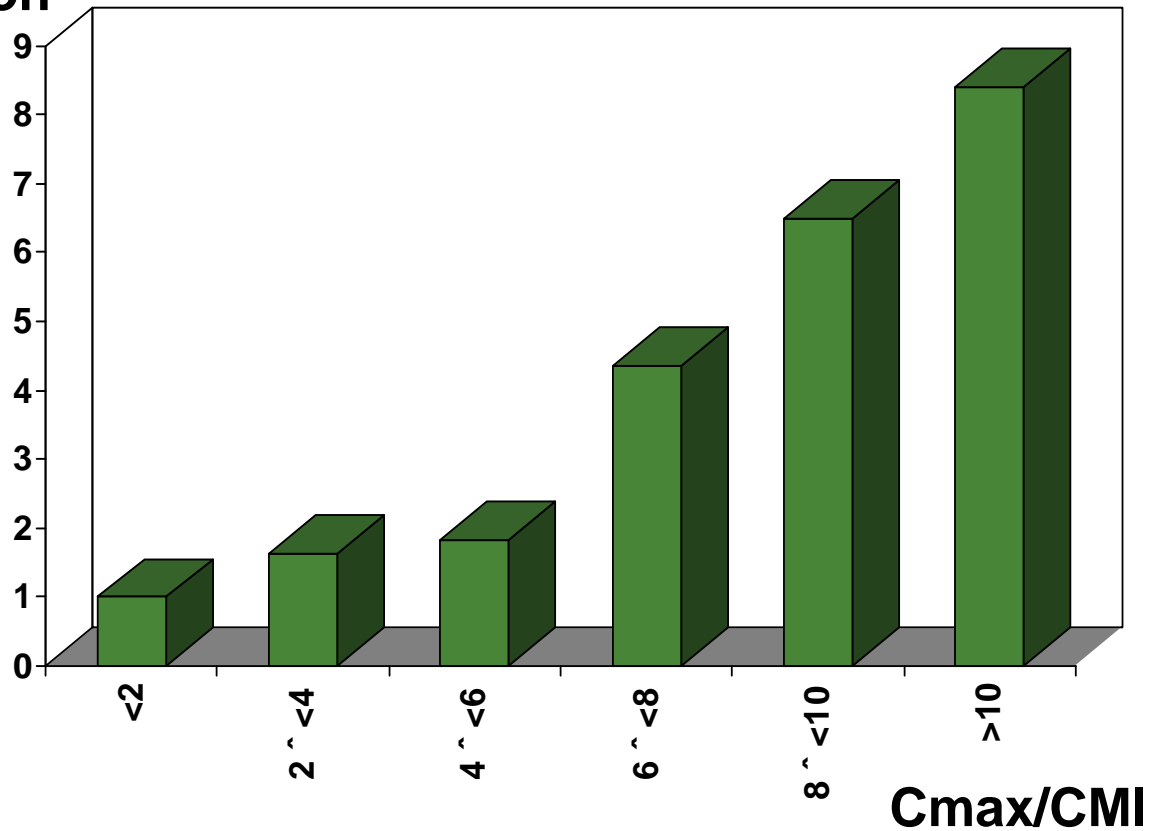
**Poursuite méropénème  
+  
tobramycine**

## Quels objectifs Pk/Pd pour les aminosides ?

- **Bactéricidie conc-dépendante (même sur pyo en croissance lente) →  $\text{pic/CMI} = 8 \text{ à } 10$**

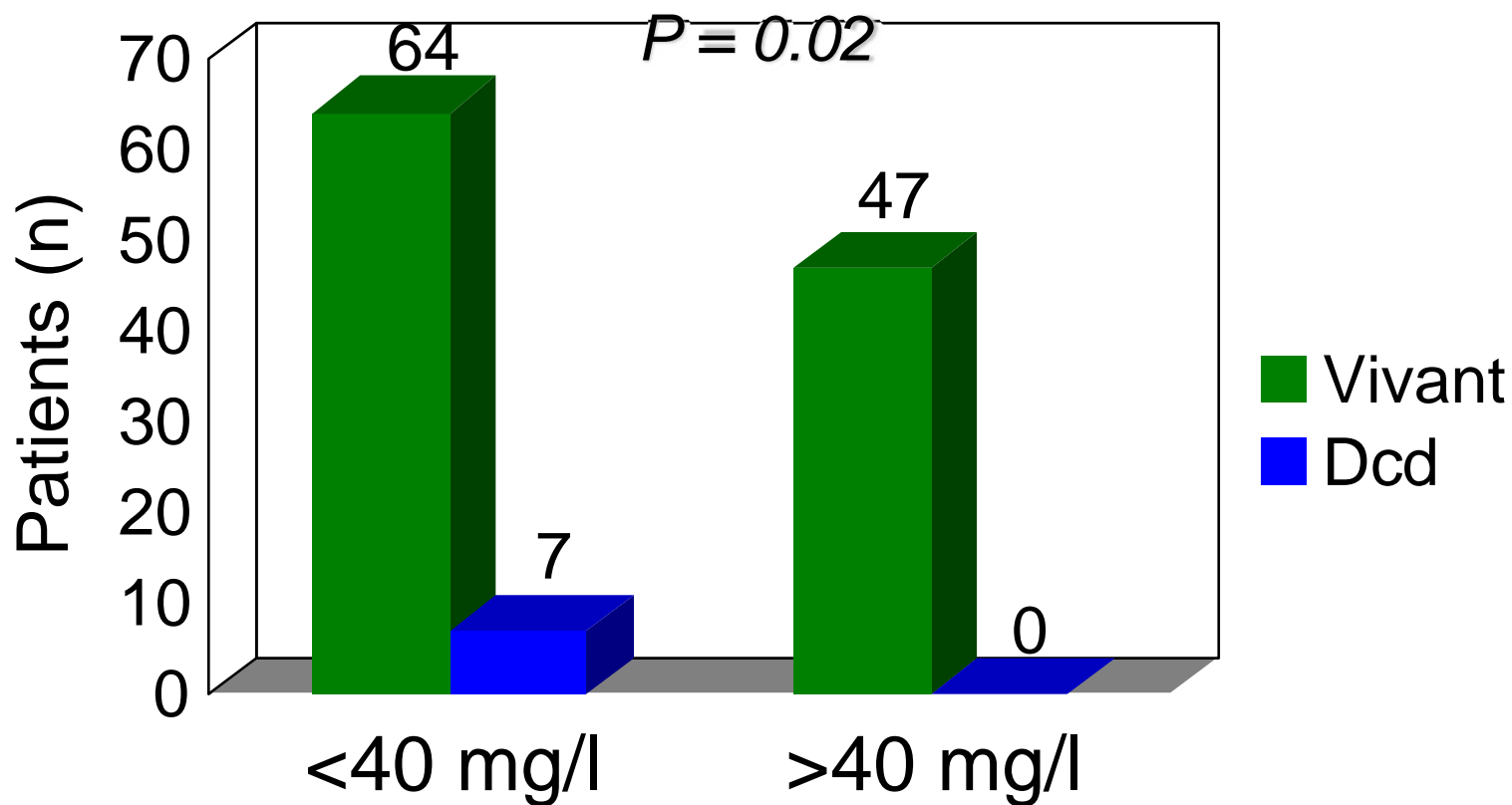
# Aminosides : relation Cmax/CMI et guérison clinique

RR de guérison  
clinique



*Moore JID 1987; 155 : 93-99*

# Pic sérique d'amikacine et mortalité



119 patients de Réanimation

Beaucaire 1991

## Quels objectifs Pk/Pd pour les aminosides ?

- Bactéricidie conc-dépendante (même sur pyo en croissance lente) →  $\text{pic/CMI} = 8 \text{ à } 10$
- EPA (temps entre le moment où Cser devient inférieure à la CMI et la recroissance bactérienne)  
*2 à 4 h in vitro, x 2 à 10 in vivo*

## Quels objectifs Pk/Pd pour les aminosides ?

- Bactéricidie conc-dépendante (même sur pyo en croissance lente) →  $\text{pic/CMI} = 8 \text{ à } 10$
- EPA (temps entre le moment où Cser devient inférieure à la CMI et la recroissance bactérienne)  
 $2 \text{ à } 4 \text{ h } \textit{in vitro}$ ,  $\times 2 \text{ à } 10 \textit{ in vivo}$
- **Phénomène de résistance adaptative à la 1<sup>ère</sup> dose (réduction vitesse de bactéricidie et EPA)**

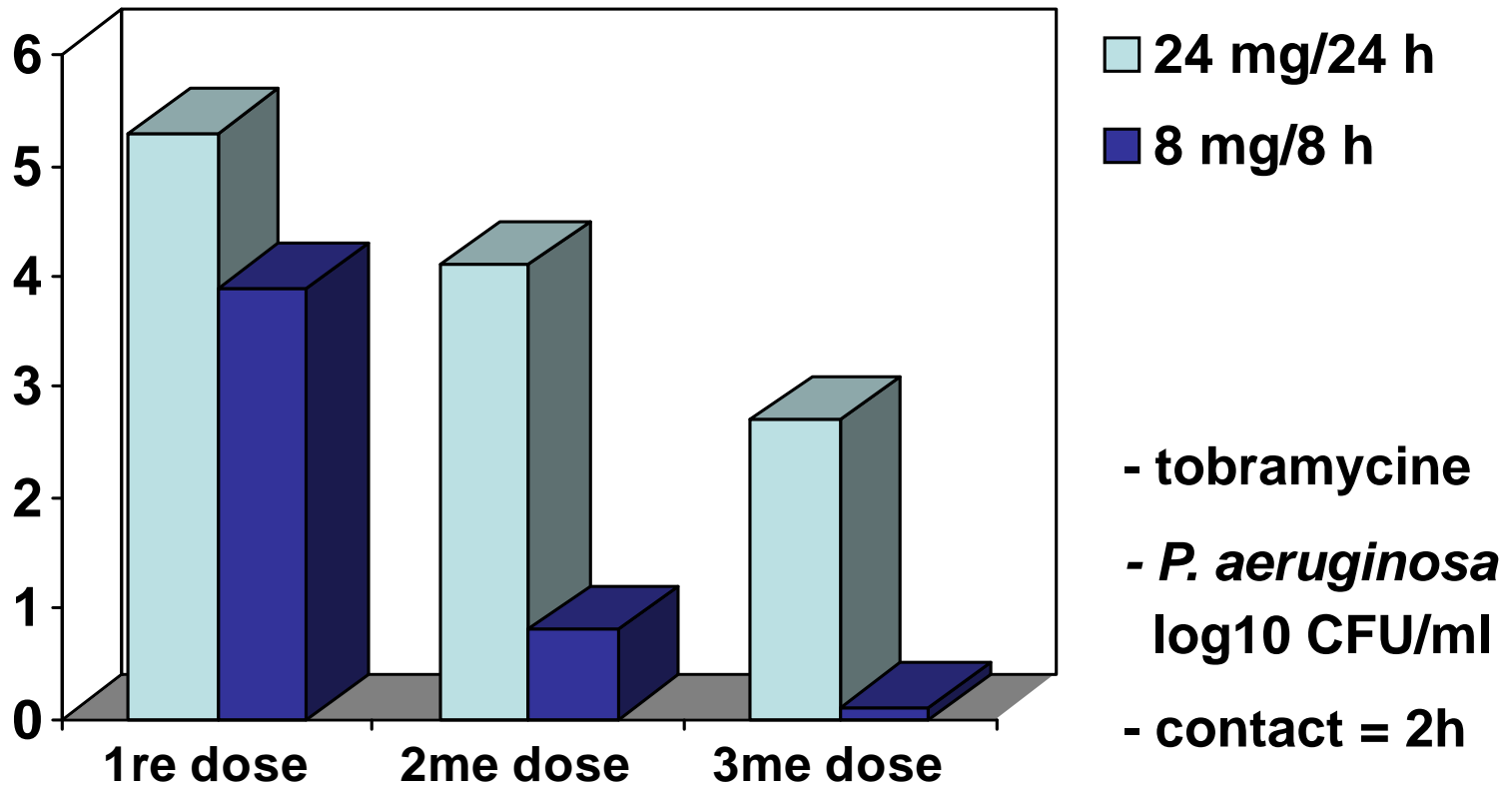
# Résistance adaptative et aminoside (effet 1<sup>er</sup> dose)

«Down régulation» du transport entre l'aminoside et sa cible ribosomiale chez les bactéries survivantes après la 1<sup>er</sup> dose d'aminoside

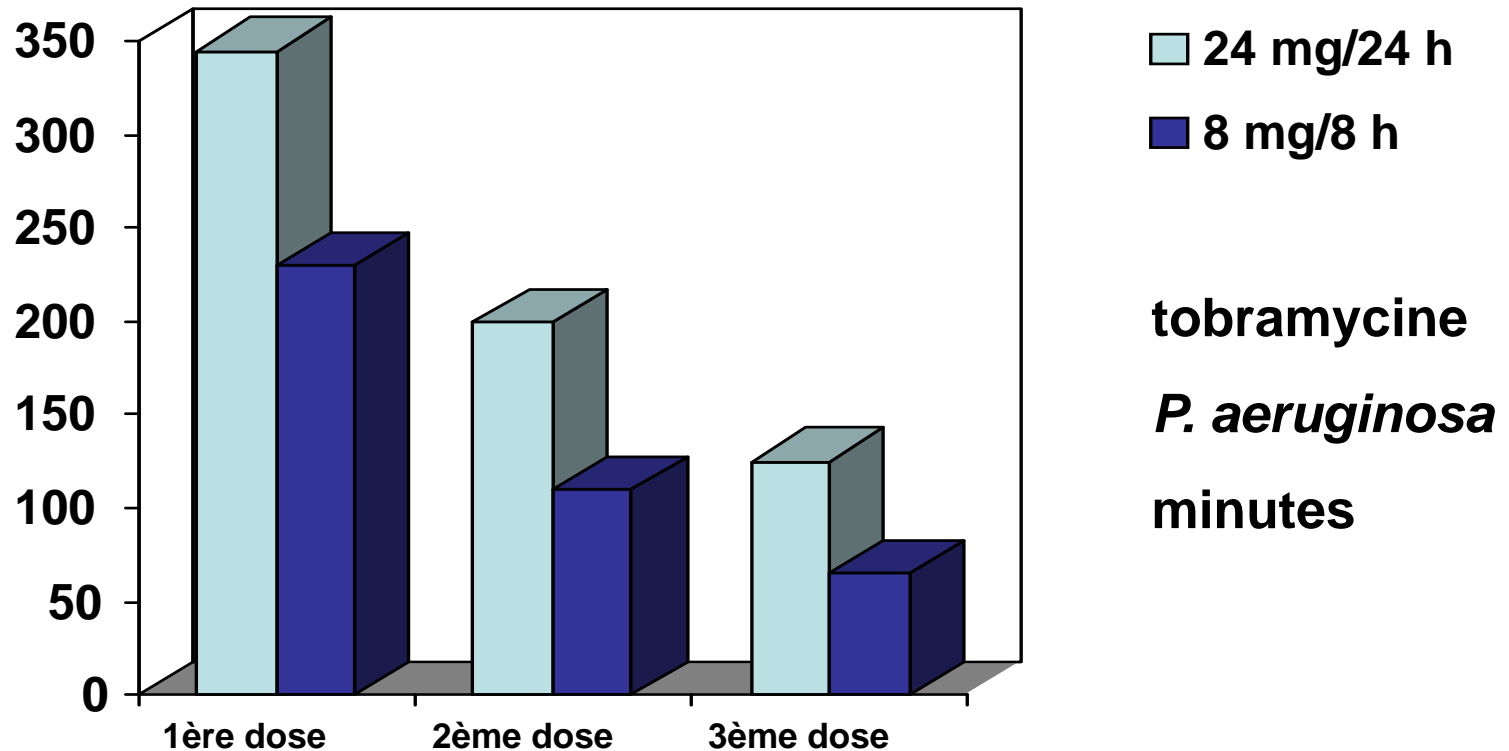
## Conséquences

- CMI augmente
- ↘ de la vitesse de la bactéricidie et de l'EPA
- Réversible après 24h
- Implique principalement Pyocyanique et *E coli*

# Résistance adaptative : bactéricidie



# Résistance adaptative : EPA



## Quels objectifs Pk/Pd pour les aminosides ?

- Bactéricidie conc-dépendante (même sur pyo en croissance lente) →  $\text{pic/CMI} = 8 \text{ à } 10$
- EPA (temps entre le moment où Cser devient inférieure à la CMI et la recroissance bactérienne)  
 $2 \text{ à } 4 \text{ h } \textit{in vitro}$ ,  $\times 2 \text{ à } 10 \textit{ in vivo}$
- Phénomène de résistance adaptative à la 1<sup>ère</sup> dose (réduction vitesse de bactéricidie et EPA)
- Risque +++ de mutants-R →  $\text{pic/CMI} = 8 \text{ à } 10$   
*Nilsson JAC 1987, Blaser AAC 1987*

# Comment administrer un aminoside ?

- Tous ces arguments sont en faveur de la DUJ
- Bénéfice en terme d'efficacité difficile à démontrer par les essais cliniques
- DUJ et tolérance ?

**Toxicité rénale :**  
**« cutt-off » si traitement > 7 j, quelque soit le mode de prescriptions**

- Tolérance :
  - ↳ néphrotoxicité avec la DUJ (7 méta-analyses/9)
  - Pas d'influence DUJ sur toxicité cochléaire ?
- Absence d'informations sur la mortalité et la toxicité vestibulaire

**Tableau 2. Objectif : assurer une antibiothérapie curative conforme aux bonnes pratiques**

N°	Critères	Source	Oui	Non	NA	Commentaires
1	L'origine bactérienne documentée ou probable de l'infection est identifiable dans le dossier	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
2	L'antibiothérapie prescrite est conforme au protocole utilisé dans le service ou aux recommandations de la spécialité	DP Ordonnance nominative Protocoles antibiotiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Présent dans ICATB
3	L'antibiothérapie tient compte des résultats microbiologiques	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4	Si l'hypothèse diagnostique à l'admission est celle de choc septique, l'antibiothérapie est débutée dans la 1 <sup>re</sup> heure après le début du choc septique	DP Feuille de surveillance journalière	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5	Si lors de la réévaluation à la 48 <sup>e</sup> heure-72 <sup>e</sup> heure, la poursuite de l'antibiothérapie est décidée, la durée prévisionnelle de l'antibiothérapie est précisée	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
6	La durée d'une antibiothérapie ne dépasse pas une semaine sans justification	Ordonnance DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7	En cas d'association d'antibiotiques, la prolongation de cette association au-delà de 3 jours est justifiée dans le dossier	DP Feuille de surveillance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
8	Lorsqu'une désescalade est possible, elle a été réalisée	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
9	Lorsqu'une désescalade est possible et n'a pas été réalisée, la justification de la décision est précisée	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

DP : dossier patient

# Posologies

**Variables en fonction de la gravité du tableau clinique, du terrain et du germe identifié ou suspecté**

**Gentamicine/tobramycine/netilmicine**

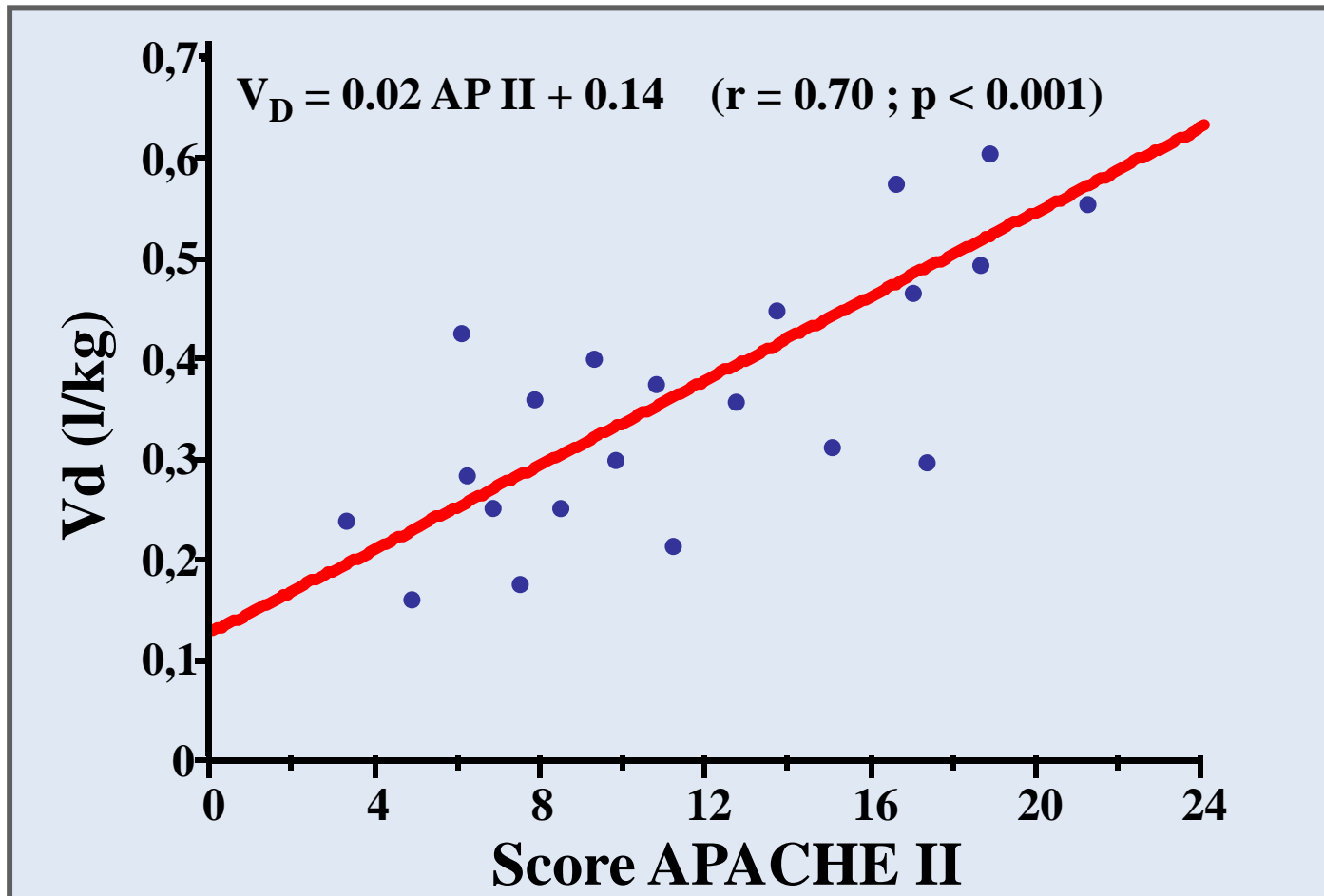
**3-5 mg/kg/j → 7-8 mg/kg/j**

**Amikacine**

**15-20 mg/kg/j → 25-30 mg/kg/j**

**Perfusion de 30 min +++**

# Pk chez les patients de réanimation



# En pratique

- **Gande majorité des prescriptions = probabiliste**
- **Dans toutes les situations où existe un risque de :**
  - **augmentation du Vd**
  - **souche avec une CMI augmentée**



**Utilisation des posologies les plus élevées**

**Gentamicine/tobramycine/netilmicine : 7-8 mg/kg/j**

**Amikacine : 25-30 mg/kg/j**

## Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock

*Crit Care 2010, 14:R53*

Fabio Silvio Taccone<sup>1</sup>, Pierre-François Laterre<sup>2</sup>, Herbert Spapen<sup>3</sup>, Thierry Dugernier<sup>4</sup>,  
Isabelle Delattre<sup>5</sup>, Brice Layeux<sup>6</sup>, Daniel De Backer<sup>1</sup>, Xavier Wittebole<sup>2</sup>, Pierre  
Wallemacq<sup>5</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>1</sup>, Frédérique Jacobs<sup>6,\*</sup>

- 74 pts ICU, sepsis sévère ou choc septique
- AMK 25 mg/kg en 30 min **calculé sur poids total**
- Pic 30 min après fin perfusion

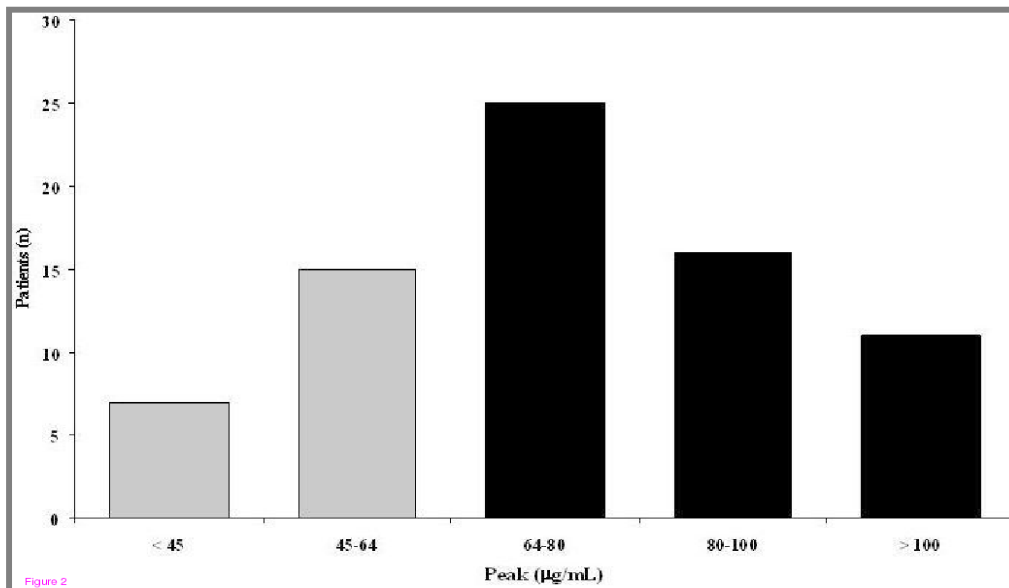


Figure 2

**Seuls 70 % des pts  
C<sub>max</sub> ≥ 64 mg/l  
(8 x breakpoint sup)**

**Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock**

*Crit Care 2010, 14:R53*

Fabio Silvio Taccone<sup>1</sup>, Pierre-François Laterre<sup>2</sup>, Herbert Spapen<sup>3</sup>, Thierry Dugernier<sup>4</sup>,  
Isabelle Delattre<sup>5</sup>, Brice Layeux<sup>6</sup>, Daniel De Backer<sup>1</sup>, Xavier Wittebole<sup>2</sup>, Pierre  
Wallemacq<sup>5</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>1</sup>, Frédérique Jacobs<sup>6,\*</sup>

**Suivant le mode de calcul utilisé/déterminer la posologie  
si objectif = pic  $\geq$  60 mg/l**

**Poids total  
Objectif atteint**

**54 % si BMI < 20**

**64 % si BMI 20-25**

**89 % si BMI > 30**

**Simulation/poids idéal**



**Objectif atteint  
seulement chez 47 % des pts**

**Si on utilise le poids corrigé  
(poids idéal + 0.43 x surcharge)**



**Persistance du risque de sous dosage**

# Surveillance

- **Durée < 3 jours**
  - **Aucun dosage même si insuffisance rénale**
- **Patient sévère**
  - **Dosage du 1<sup>er</sup> pic plasmatique**

# Probabilité de réponse thérapeutique en fonction du premier $C_{max}/MIC$

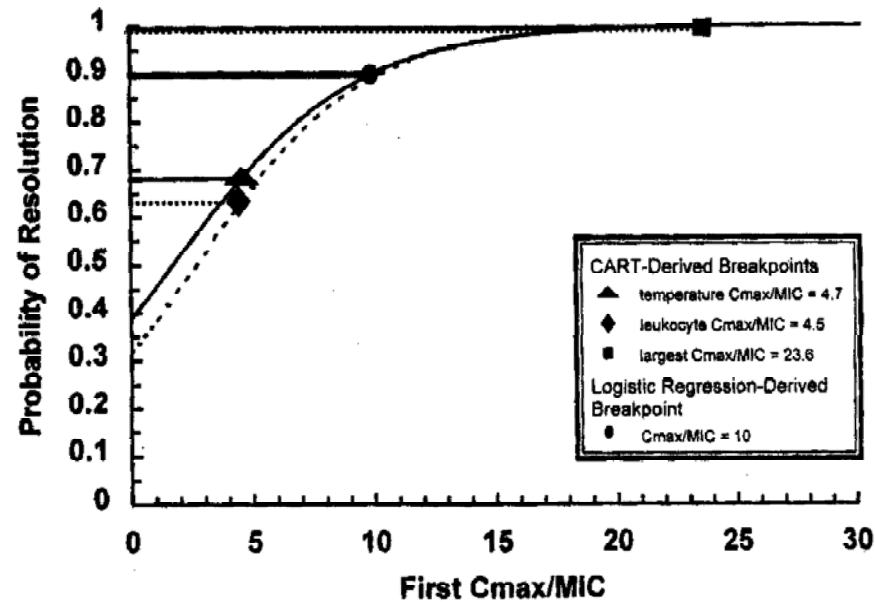


FIG. 3. Probability of therapeutic response by day 7 of aminoglycoside therapy by using first  $C_{max}/MIC$  as the predictor variable: comparison of logistic regression- and CART-derived breakpoints. —, temperature resolution data; ---, leukocyte count resolution data; ———, temperature resolution and leukocyte count resolution probability as determined by logistic regression analysis.

# Surveillance

- **Durée < 3 jours**

**Aucun dosage même si insuffisance rénale**

- **Patient sévère**

**Dosage du 1<sup>er</sup> pic plasmatique**

- **Durée > 5 jours**

**Dosage de résiduelle après 48h puis deux fois/semaine**

**Surveillance fonction rénale**

	Pic (mg/L)	Résiduelle (mg/L)
<b>Genta, Tobra, Netil</b>	<b>30-40</b>	<b>&lt;0.5</b>
<b>Amika</b>	<b>60-80</b>	<b>&lt;2.5</b>

# Comment prescrire 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*

**l'ordre de 70 % (autres  $\beta$ -lactamines : coef > 95 %)**



**Caractéristiques des AB concentration-dépendants**

# Diffusion tissulaire

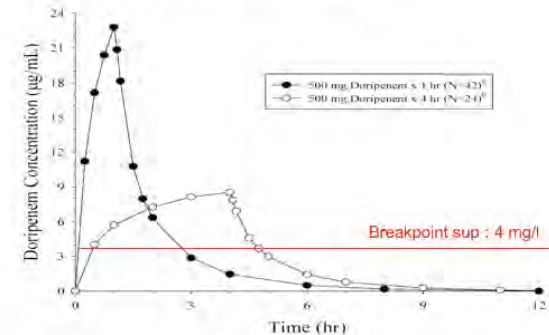
- **Adéquat dans la majorité des organes...**
- **MAIS :**
  - **variations individuelles +++**
  - **concentrations tissulaires variables selon les études**
  -  **si CMI > 1 mg/l : risques concentrations tissulaires insuffisantes, tout en restant en dessous des concentrations critiques (donc bactérie considérée comme S)**

# 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

# J16 : antibiogramme du *P. aeruginosa*

	J14 LBA			
Germe	<i>P aeruginosa</i>			
Ticar/Pipé	S			
Pipéra/Tazo	S			
Cefta	S			
Céfépime	S			
Imipéneme	R			
Tobramycine	S			
Amikacine	S			
Cipro	R			
Coli				
Fosfo	R			
Rifampicine	S			

**Ceftazidime**  
+  
**poursuite tobramycine**

**Antibiothérapie ?**

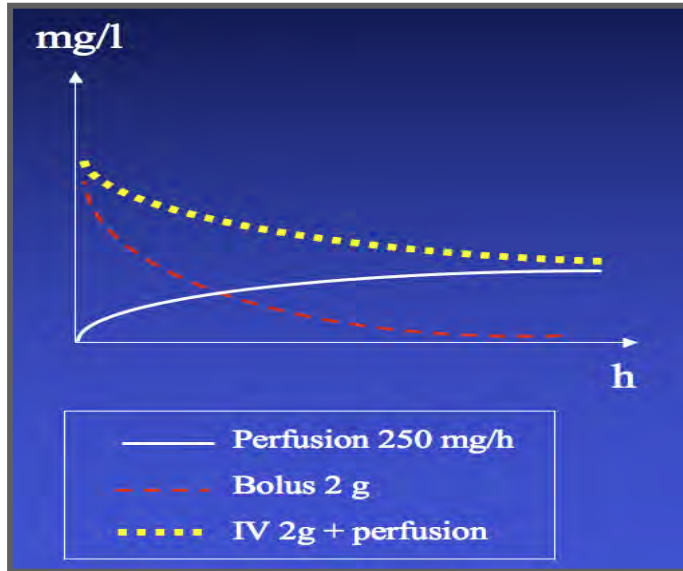
## Quels objectifs Pk/Pd pour une bêta-lactamine T-dépendante ?

- Temps > 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 % : effet bactériostatique
  - T > CMI 100% et résiduelle # 4-5xCMI au site infectieux : bactéricidie optimale nécessaire dans infections sévères

**Nécessité de C résiduelle  $\geq 4$  à 5 X CMI  
(50 % en interstitiel)**

- Importance du mode d'administration +++

# Comment obtenir cet objectif avec la ceftazidime ?



## Injection continue avec dose de charge

- C plat atteinte + rapidement
- ⚡ délai nécessaire pour C ser > CMI
- ⚡ risque de sous dosage si VD ⬆
- ⬆ rapidité diffusion extravasculaire

- **Equivalence clinique et Pk/Pd entre 2 g/8 h vs 4 g/24 h**  
C res = C plat = 25 à 30 mg/l  
Si CMI à 2 ou à 4 mg/l → posologie OK

**Si CMI à 8 mg/l → seuls 6 g/24 h permettent d'atteindre C plat = 40 mg/l = 5 x CMI**

- **Importance du dosage sérique**

**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**

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

**Arrêt tobramycine après 3 injections**

**Poursuite ceftazidime 6 g/24 h**

**Ceftazidémie = 32 mg/l**

# Suite de l'histoire...

## J15-J20

- Aucune amélioration
  - Ponction pleurale à J20 : pus franc, drainage
- Pas de modification ATB

## J20- J30

- Bactériologie pleurale : même germe
- Amélioration progressive
- Arrêt ATB à J29 (13 j ceftazidime)
- Patient inextirpable de la VM

# Suite de l'histoire...

**J33**

- **Détérioration clinique, radiologique et gazométrique**

**→ LBA : nbx leuco**

**BGN au direct**

**Antibiothérapie ?**

**Céfépime 2g x 3**

**+**

**AMK 30 mg/kg x 1**

# *P. aeruginosa*

	J14 LBA	J33 LBA		
Germe	<i>P aeruginosa</i>	<i>P aeruginosa</i>		
Ticar/Pipé	S	R		
Tazo	S	R		
Cefta	S	R		
Céfépime	S	I		
Imipéneme	R	R		
Tobra	S	S		
Amiklin	S	S		
Cipro	S	S		
Coli		E-test : S		
Fosfo	R	R		

**Case hyperproduite  $\pm$  pénicillinase**  
**Résistance non enzymatique à l'imipénème**

# *P. aeruginosa*

	J14 LBA	J33 LBA		
Germe	<i>P aeruginosa</i>	<i>P aeruginosa</i>		
Ticar/Pipé	S	R		
Tazo	S	R		
Cefta	S	R		
Céfépime	S	I		
Imipénème	R	R		
Tobra	S	S		
Amiklin	S	S		
Cipro	S	R		
Coli		E-test : S		
Fosfo	R	R		
Rifampicine	S	S		

**Antibiothérapie ?**

**Case hyperproduite ± pénicillinase  
Résistance non enzymatique à l'imipénème**

**CMI céfépime : 12**

## **Dosage**

**- Céfépime**

**pic : 136 mg/l**

**résiduelle : 18 mg/l**

**- AMK**

**pic (1<sup>ère</sup> dose) : 60 mg/l**

**résiduelle (3<sup>ème</sup> dose) : 1,8 mg/l**

**Céfépime 8 g en continu  
Amiklin 30 mg/Kg x1**

**Dosage céfépime 51 mg/l**

# Céfépime en continu ?

***Georges B Int J Clin Pharmacol 2005; 43: 360***

- **50 VAP ou bactériémies à BGN**  
**2g /12h                    vs                    bolus de 2g + 4g en continu**

**Si CMI = 4 mg/l (breakpoint français)**

# Céfépime en continu ?

*Georges B Int J Clin Pharmacol 2005; 43: 360*

- 50 VAP ou bactériémies à BGN

2g /12h

vs

bolus de 2g + 4g en continu

Si CMI = 4 mg/l (breakpoint français)

T > CMI = 72 %

T > CMI = 100 %

**Efficacité clinique idem**

# Pharmacokinetic-pharmacodynamic rationale for cefepime dosing regimens in intensive care units



Juliana F. Roos<sup>1\*</sup>, Jurgen Bulitta<sup>2</sup>, Jeffrey Lipman<sup>3</sup> and Carl M. J. Kirkpatrick<sup>1</sup>

2006; 58:987

**Table 3.** Expected probabilities of target attainment (PTA expectation values) for intermittent administration versus continuous infusion of cefepime in ICU patients (the target chosen was 65% of unbound concentration above the MIC)

Dosing regimens	PTA expectation values (%)			
	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>
<b>Intermittent administration</b>				
1 g every 4 h (6 g/day)	95.3	95.3	82.6	57.9
2 g every 8 h (6 g/day)	95.8	95.8	84.9	61.1
1 g every 6 h (4 g/day)	91.9	91.9	69.5	41.5
2 g every 12 h (4 g/day)	78.9	78.9	53.6	28.2
1 g every 12 h (2 g/day)	66.1	66.1	35.5	11.6
<b>Continuous infusion with loading dose (0.5 g)</b>				
2 g/day	95.2	95.2	81.3	56.3
4 g/day	96.9	96.9	91.7	68.5
6 g/day	97.9	97.9	94.8	74.6

Alors que cible n'est que 65 % T > CMI

# Suite et fin (?) de l'histoire

- Disparition fièvre en 3 jours
- LBA de contrôle après 5 j de traitement : stérile
- Poursuite ATB :
  - AMK jusqu'à J43 (10 j)  
(surveillance +++ des dosages)
  - Céfépime jusqu'à J48 (15 j)  
Dosage après 5 j : 54 mg/l  
(pas de convulsions)

**J45** : extubation

**J50** : transfert en pneumo

# J60 : le retour

- **Tableau de sepsis grave**  
**GB 28 000/mm<sup>3</sup>**  
**Dégradation respiratoire**  
**Intubation/ventilation mécanique**
- **LBA : nbx leuco**  
**BGN au direct, > 4 % cellules infectées**

**Antibiothérapie ?**

**Colimycine 9 MU x 1**

**Puis 4,5 MU x 2**

**+**

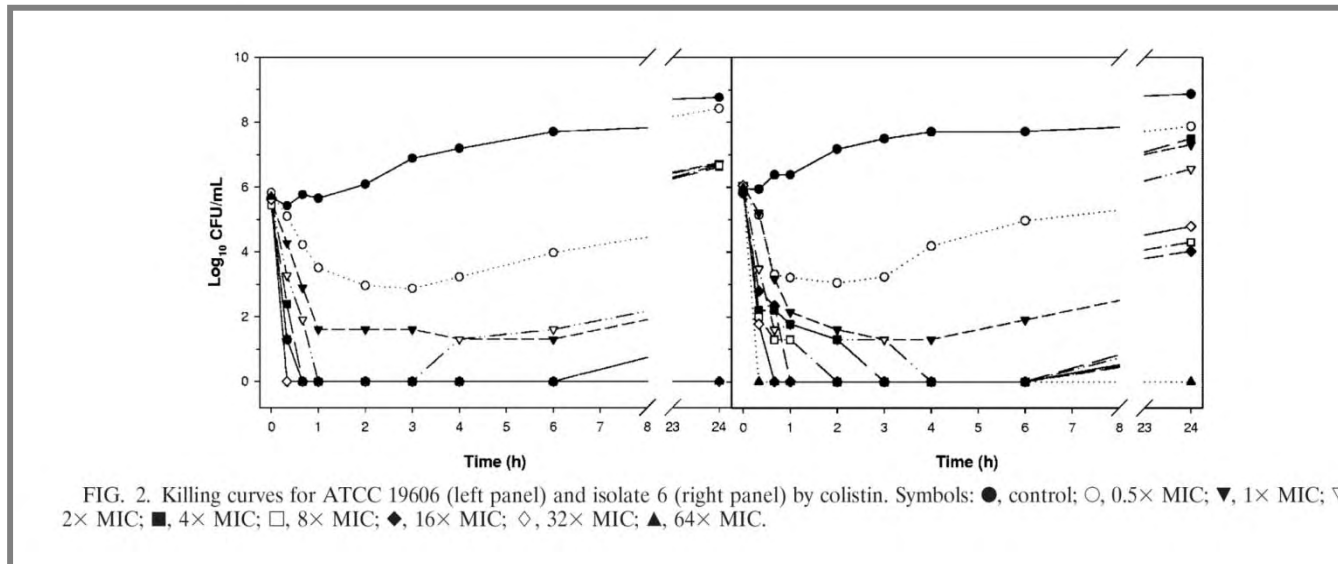
**AMK 30 mg/kg x 1**

# Colistine : activité microbiologique

- **Bactéricidie très rapide, conc. dépendante**

# Colistine : activité microbiologique

- Bactéricidie initiale très rapide avec diminution des UFC/ml après 5 min d'exposition



- Puis, une repousse survient...

# Colistine : activité microbiologique

... puis, une repousse survient :

- les bactéries survivantes ont une CMI ↗
- cette ↗ de CMI est stable dans le temps

*Poudyal JAC 2008*

- Mécanisme ?
  - induction de résistance
  - sélection d'une sous-population
- Phénomène non détectable par les tests standards

**Mesure de la sensibilité : mesure CMI ou E-test  
Pas de monothérapie...si possible**

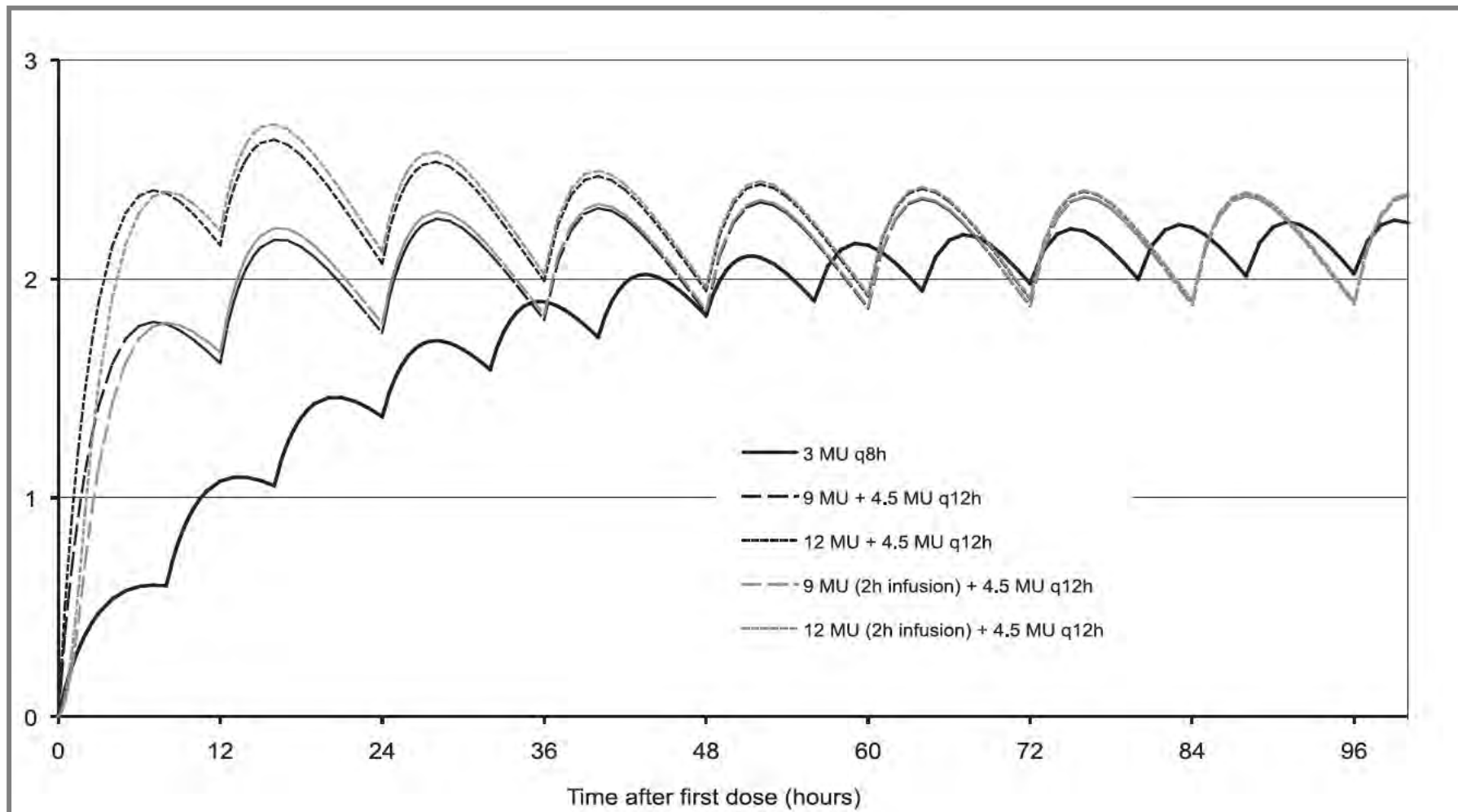
# Colistine : activité microbiologique

- Bactéricidie très rapide, conc. dépendante
- Pk/PD : C<sub>max</sub>/CMI  
ou plutôt AUC/CMI (*Durdhani AAC 2010*)
- EPA (?) :
  - peu marqué voire inexistant sur *K. pneumoniae*
  - prolongé (*in vivo* +++) sur *P. aeruginosa*  
*Acinetobacter spp*
- Effet inoculum : net pour *P. aeruginosa*
- Taux de mutation élevé 10<sup>-6</sup>- 10<sup>-7</sup>

*Li JAC 2001, Gunderson AAC 2003*  
*Dudhani ICAAC 2007, Bergen JAC 2008*  
*Bulitta AAC 2010*

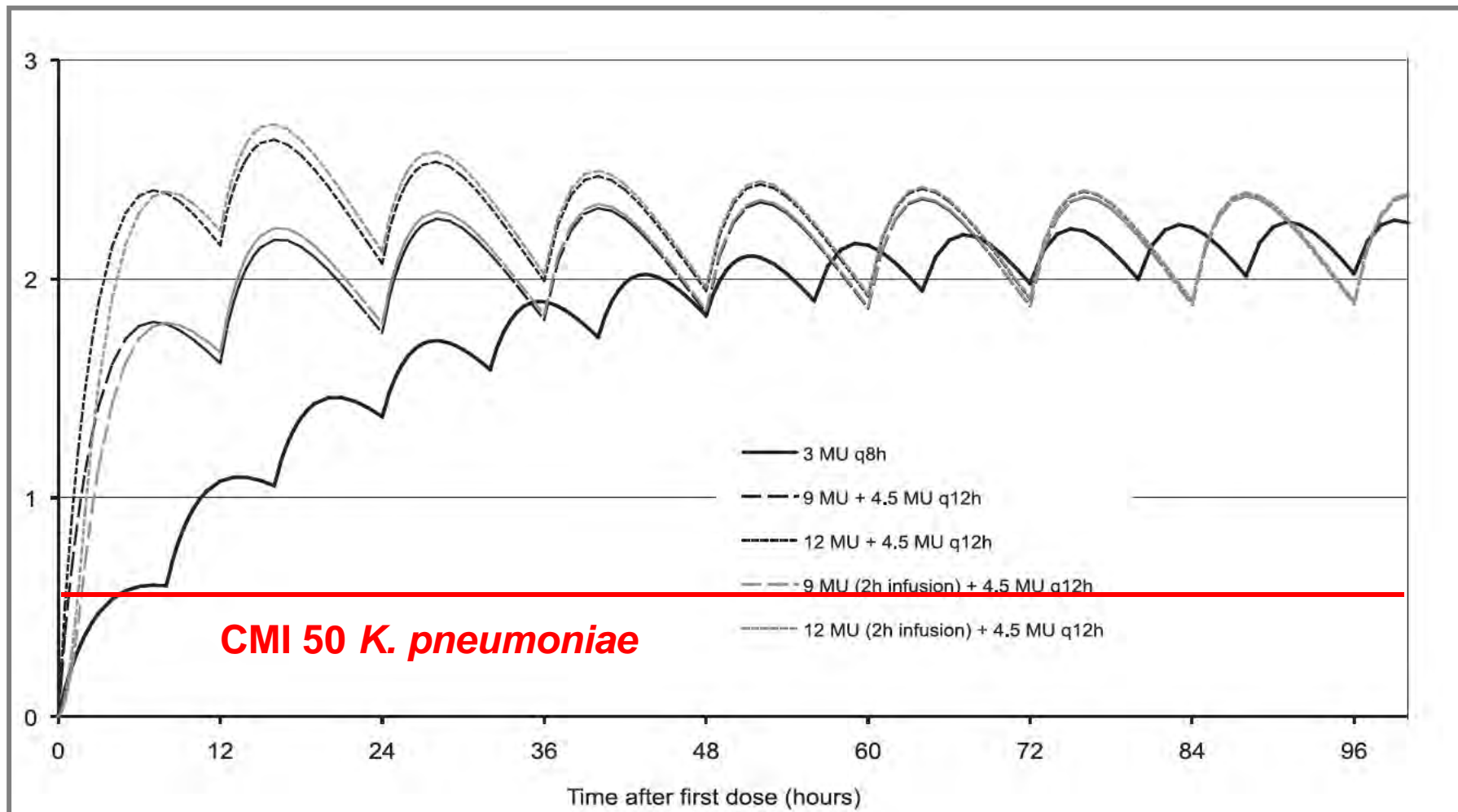
# Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria<sup>∇†</sup>

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. Karaikos,<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>



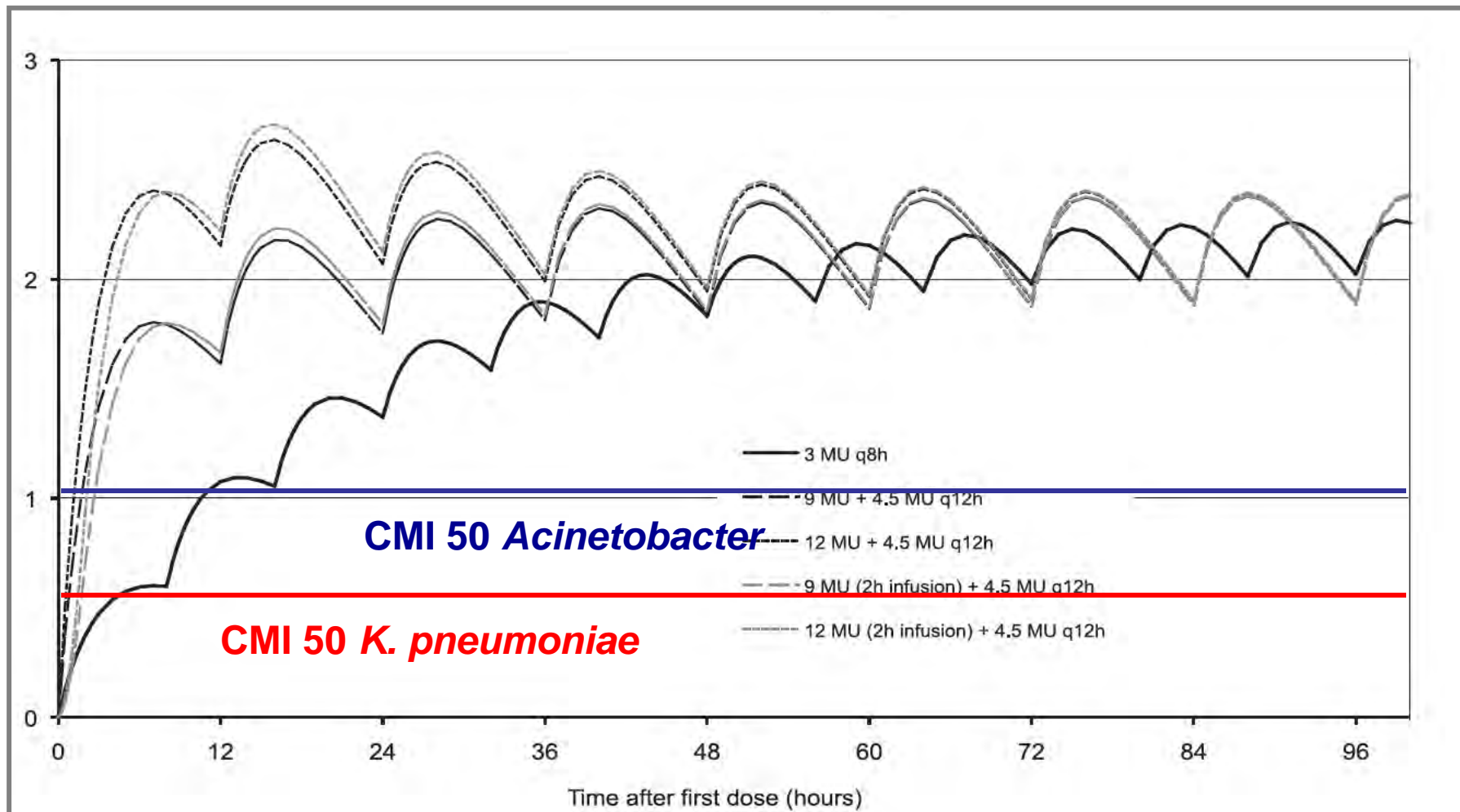
# Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria<sup>∇†</sup>

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>



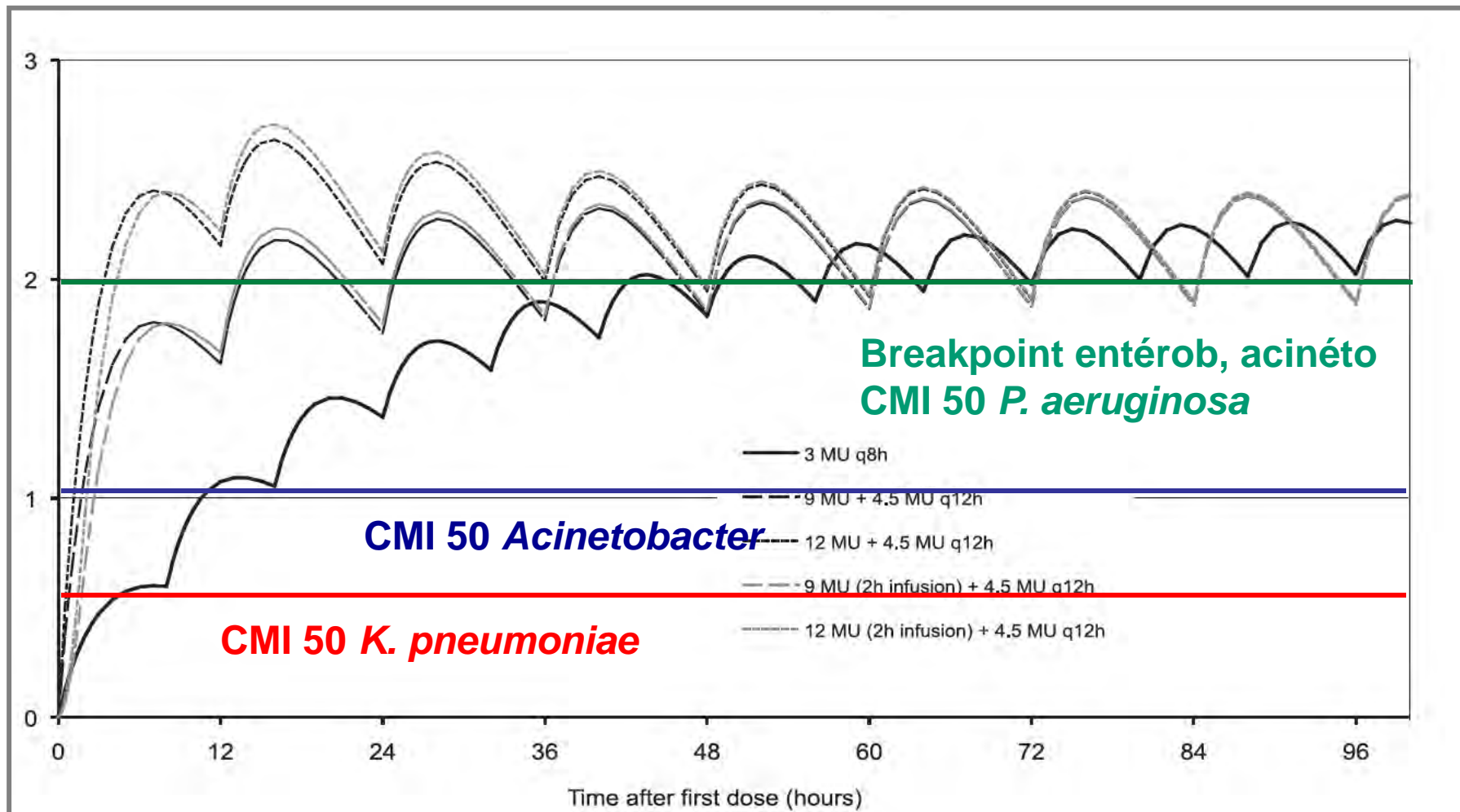
# Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria<sup>∇†</sup>

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. Karaikos,<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>



# *A. baumannii* + *P. aeruginosa*

R	J14 LBA	J33 LBA	J61 Hémoc	J60 LBA
Germe	<i>P aeruginosa</i>	<i>P aeruginosa</i>	<i>A baumannii</i>	<i>P aeruginosa</i> + ( <i>A baumannii</i> )
Ticar/Pipé	S	R	R	R
Tazo	S	R	R	R
Cefta	S	R	R	R
Céfépime	S	I	R	R
Impénème	R	R	R	R
Tobra	S	S	R	R
Amiklin	S	S	R	R
Cipro	S	R	R	R
Coli		E test S	E test S	E test S
Rifampicine			S	S
Tigecycline			E test S	

**Antibiothérapie ?**

**Poursuite colimycine  
+  
Rifampicine 10 mg/kg x 2**

## **Suite et fin de l'histoire**

- **Aggravation progressive**
  - détérioration paramètres respiratoires
  - apparition instabilité hémodynamique
- **J69 : décès**

# Quels objectifs Pk/Pd pour la vancomycine ?

## Pas de paramètre Pk/Pd clairement identifié

- En fonction des études :
  - pas de relation concentration/succès
  - pas de relation AUC ou résiduelle et survie
  - relation AUC/CMI > 400 et succès clinique
  - facteurs d'échec clinique
    - APACHE II élevé
    - CMI  $\geq$  2 mg/l
    - pas la concentration résiduelle

*Rybak ICCAC 1997*

*Drew ICAAC 2004*

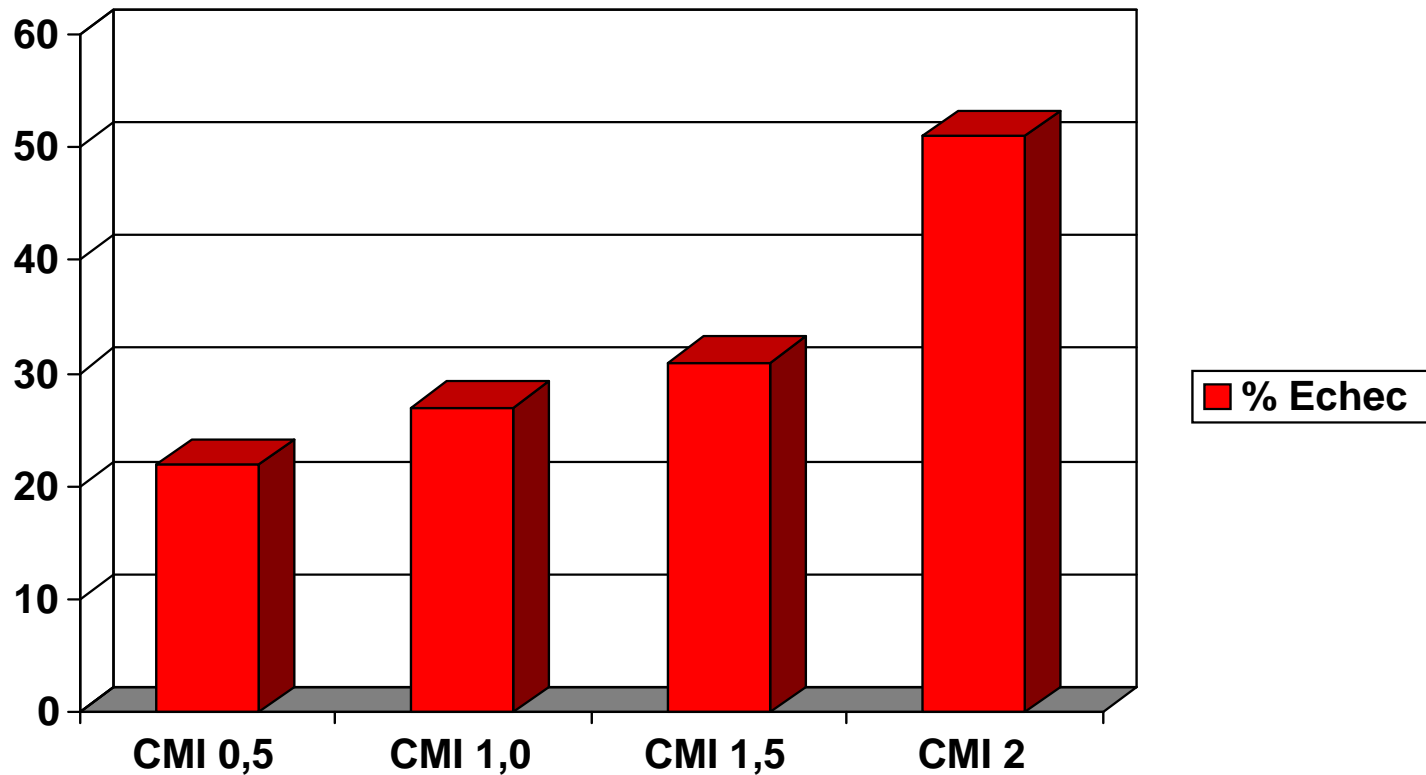
*Jeffres Chest 2006*

*Moise-Broder Pharmacokinet 2004*

*Hidayat Arch Intern Med 2006*

# Relation CMI/échec clinique

**87 patients infectés à SARM**



Continuous versus Intermittent Infusion of Vancomycin in Severe Staphylococcal Infections: Prospective Multicenter Randomized Study

MARC WYSOCKI,<sup>1\*</sup> FREDERIQUE DELATOUR,<sup>2</sup> FRANÇOIS FAURISSON,<sup>2</sup> ALAIN RAUSS, YVES PEAN,<sup>4</sup> BENOIT MISSET,<sup>5</sup> FRANK THOMAS,<sup>6</sup> JEAN-FRANÇOIS TIMSIT,<sup>7</sup> THOMAS SIMILOWSKI,<sup>8</sup> HERVE MENTEC,<sup>9</sup> LAURENCE MIER,<sup>10</sup> DIDIER DREYFUSS,<sup>10</sup> AND THE STUDY GROUP†

- **160 pts, 119 patients évaluable avec SARM**
  - **15 mg/kg en 60 min, puis 30 mg/kg/j**  
**objectif : plateau 20-25 mg/l**
  - **15 mg/kg en 60 min x 2/j**  
**objectif : résiduelle 10-15 mg/l**

- **Efficacité comparable**
- **Toxicité comparable**
- **Avec perfusion continue :**
  - **objectif de concentration atteint + vite**
  - **variabilité inter-patients + faible**
  - **monitorage + facile et - coûteux**

# Vancomycine: quelle résiduelle ?

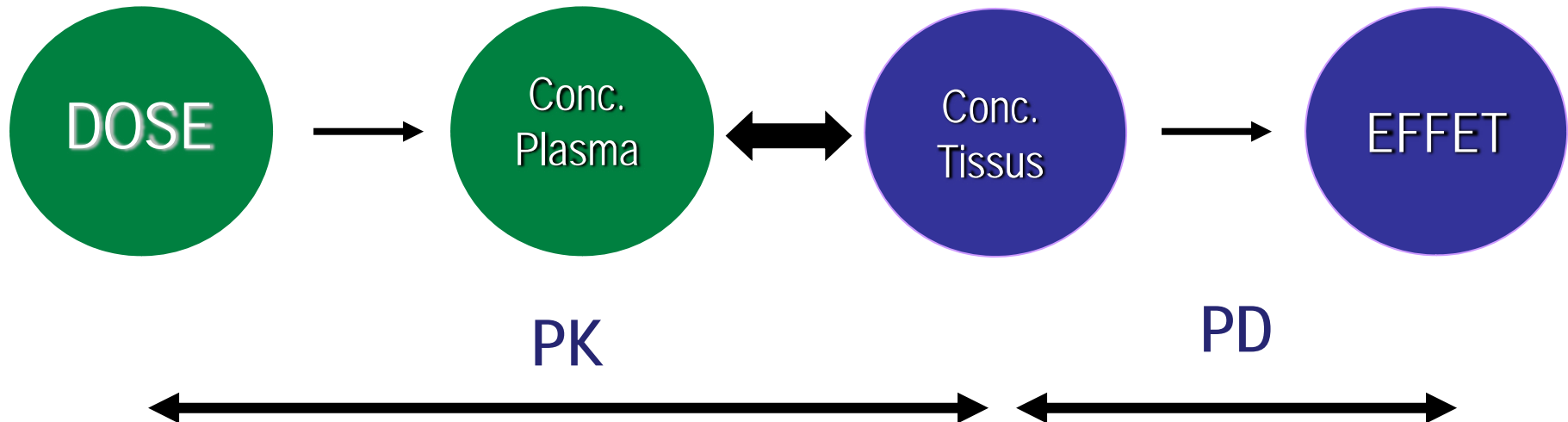
- **Activité surtout ASC-dépendante *in vivo***  
**Évaluée par la résiduelle**
- **Recherche de résiduelle optimales :**
  - **Supérieures à la CMI (x 2-4)**
  - **CMI90: 1 µg/ml (SENTRY, Jones CID 2006)**
  - **Fixation protéique: # 50%**
  - **Diffusion extra-vasculaire # 50%**

**Recommandation ATS:**  
**résiduelle > 15 µg/ml ...sans preuve**

*Stevens CID 2006, Kollef CID 2007*

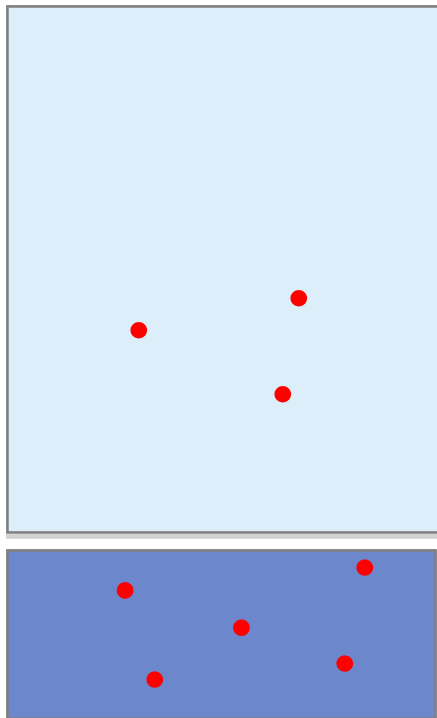
# Limites de la relation Pk/PD

Raisonnement basé sur C sériques  
Pas forcément exact pour infection tissulaire



# Relation concentrations extracellulaire et intracellulaire

AB diffusant mal



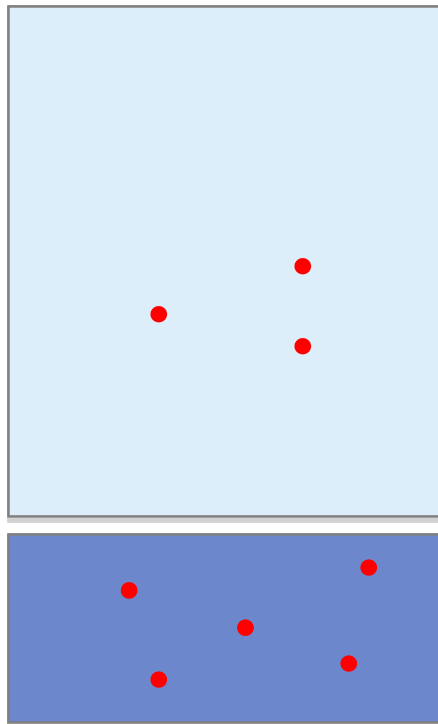
Secteur intracellulaire  
lieu de l'infection

Secteur extracellulaire  
valeur mesurée

Sur-estimation de  
la C. tissulaire

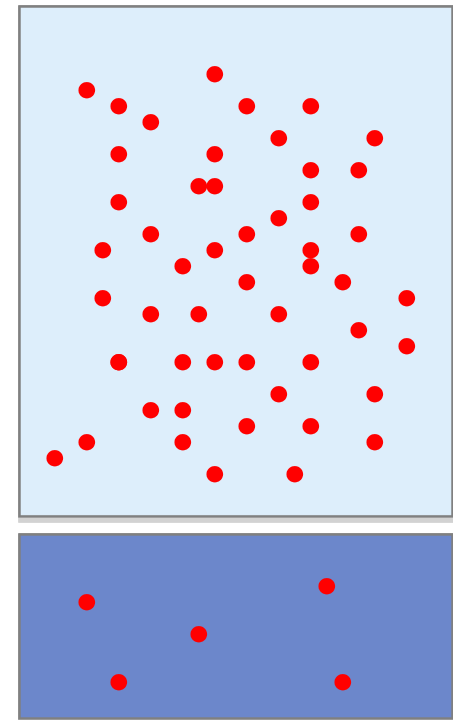
# Relation concentrations extracellulaire et intracellulaire

AB diffusant mal



Sur-estimation de la C. tissulaire

AB diffusant bien

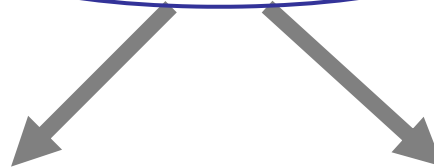


Sous-estimation de la C tissulaire

Secteur Intracellulaire  
lieu de l'infection

Secteur extracellulaire

valeur mesurée



# Beaucoup d'études ont une méthodologie ± bonne (hétérogénéité, puissance ↘, AB concomittant...)

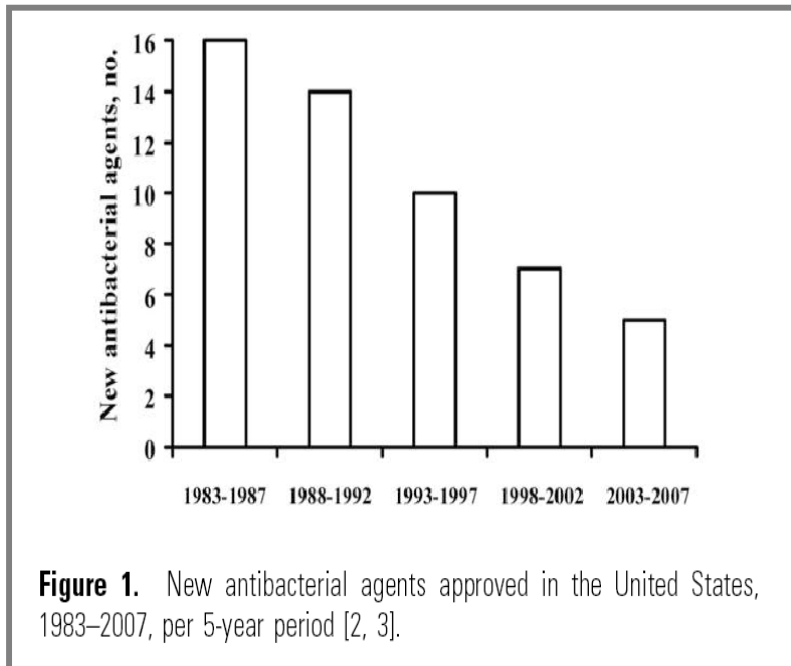
**Table 1 Randomized controlled studies comparing outcome during continuous infusion and intermittent administration**

Study	Drug <sup>a</sup>	Regimen <sup>b</sup>	No. CI/No. Int. <sup>c</sup>	Indication	Outcome	Remarks
Bodey <i>et al.</i> [7]	Cefamandole (+carbenicillin 5g every 6h)	12g CI versus 3g every 6h	74/92 <sup>d</sup>	FUO in neutropenic patients	NS	<i>P</i> =0.03 in favour of CI for infections in patients with persistent neutropenia
Nicolau <i>et al.</i> [27]	Ceftazidime (+tobramycin 7mg/kg daily)	3g CI versus 2g every 8h	17/18	Nosocomial pneumonia	NS	Lower dose during CI
Georgas <i>et al.</i> [28]	Cefepime (+amikacin 15mg/kg daily)	4g CI versus 2g every 12h	26/24	Critically ill	NS	
Hanes <i>et al.</i> [29]	Ceftazidime	60mg/kg CI versus 2g every 8h	17/15	Nosocomial pneumonia	NS	Lower dose during CI
Van Zanten <i>et al.</i> [30*]	Cefotaxime	2g CI versus 1g every 8h	47/46	COPD exacerbation	NS	Lower dose during CI
Lau <i>et al.</i> [31]	Piperacillin/tazobactam	12/1.5g CI versus 3/0.375g every 6h	130/132	Complicated intraabdominal	NS	
Roberts <i>et al.</i> [32*]	Ceftriaxone (+undefined other antibiotics)	2g CI versus 2g every 24h	29/28	Intensive care	NS	<i>P</i> =0.008 in favor of CI in a priori analysis after logistic regression <i>P</i> =0.02 in favor of CI for proven bacterial eradication
Buijk <i>et al.</i> [33]	Ceftazidime	4.5g CI versus 1.5g every 8h	12/6	Intensive care	NS	

# Conclusion

- Explication de nombreux échecs cliniques, malgré les limites des études :
  - biais méthodologiques
  - critère de jugement = atteinte des objectifs Pk/Pd
  - manque de données d'efficacité clinique
- **Données « robustes »**
  - ceftazidime, vancomycine et aminosides DUJ
  - doripénème en perfusion prolongée (?)
  - pipéra/tazocilline en perfusion prolongée (?)
  - céfépime en continue (? ?)
- Autres molécules ???????
- **Importance des dosages plasmatiques +++**
- **Perfusion continue : ligne « dédiée » : incompatibilité, interactions**

# ATB nouvelles AMM



**Boucher CID 2009;48:1-12**

Développement en cours  
13 molécules

Arrêt de développement  
2008-2010

Dalbavancine (?)

Ceftobiprole (?)

Télavancine

Oritavancine

Iclaprim

Garénofloxacine

Gémifloxacine

Gatifloxacine