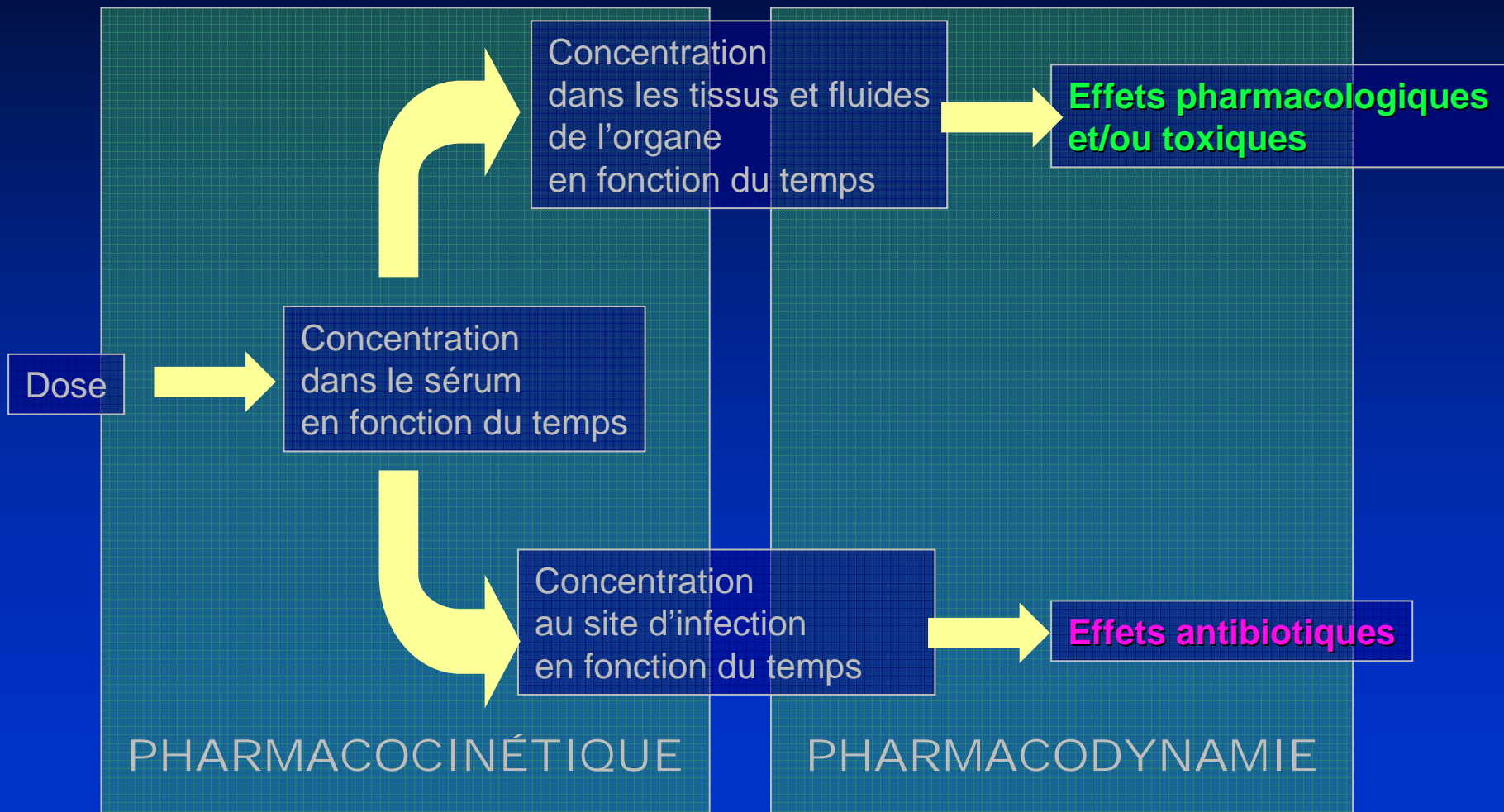


Principales causes d'échec antibiotique...

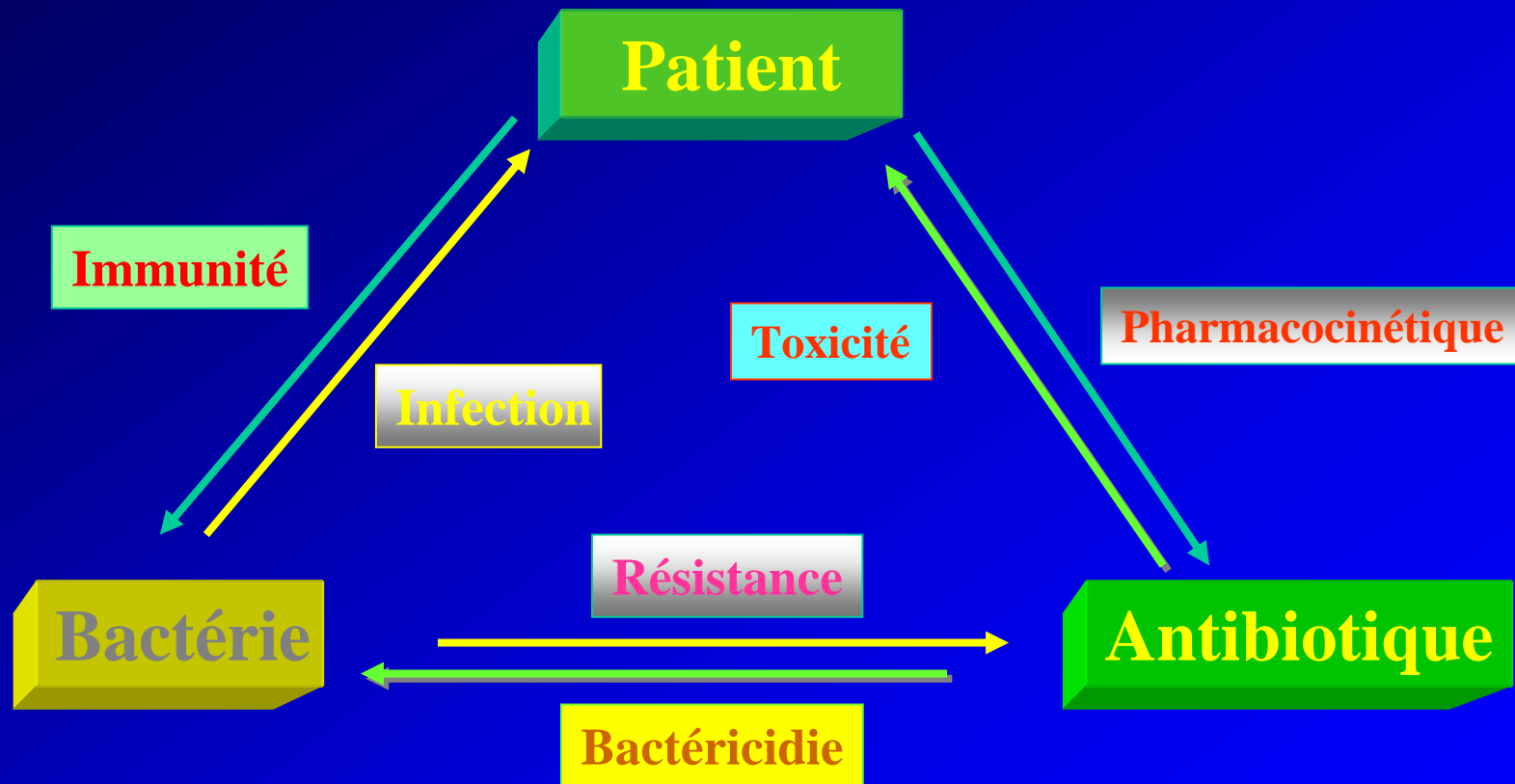
- **Faux échecs**
 - diagnostic erroné
 - maladie sous-jacente non influencée par les antibiotiques
 - manque de patience injustifié
 - inactivation de l'antibiotique
- **Echecs dus au patient**
 - observance insuffisante (au sens large)
 - voie d'administration inadaptée (au sens large)
 - sujets immunodéprimés
- **Echecs pharmacologiques**
 - **quantité insuffisante de médicament**
 - **ignorance des paramètres pharmacodynamiques**
 - inactivation *in situ* ou manque de drainage
- **Echecs liés au micro-organisme**
 - erreur sur le pathogène
 - **résistance acquise pendant le traitement**
 - **activité bactericide insuffisante**
 - **persistance bactérienne**
 - effet inoculum

Adapté de J.C. Pechère (In Schorderet et coll , 1988, 1993, 1998

PARAMÈTRES DÉTERMINANT L'ACTIVITÉ DES ANTIBIOTIQUES

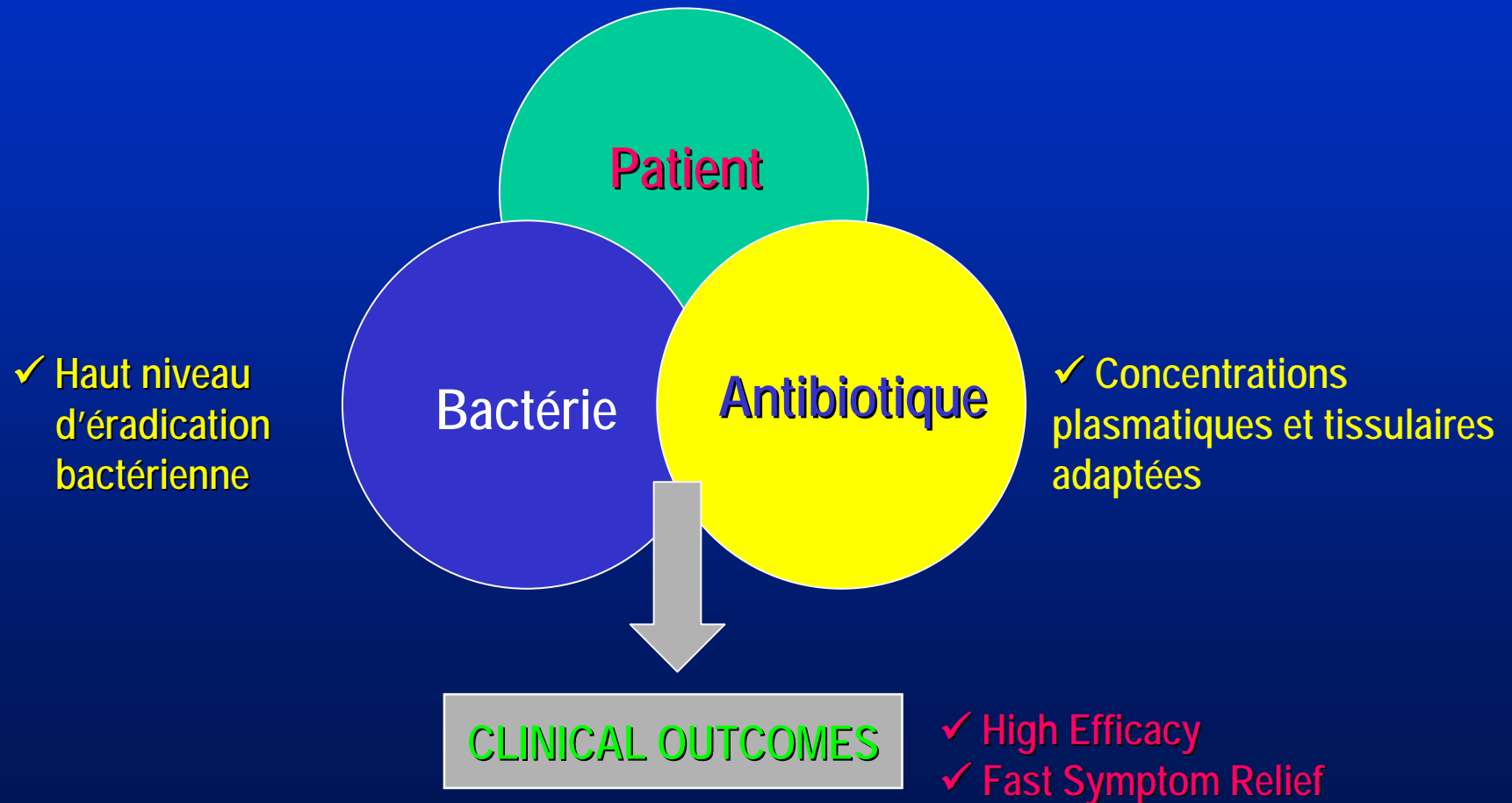


BASES DE L'OPTIMISATION THERAPEUTIQUE EN ANTIBIOTHERAPIE

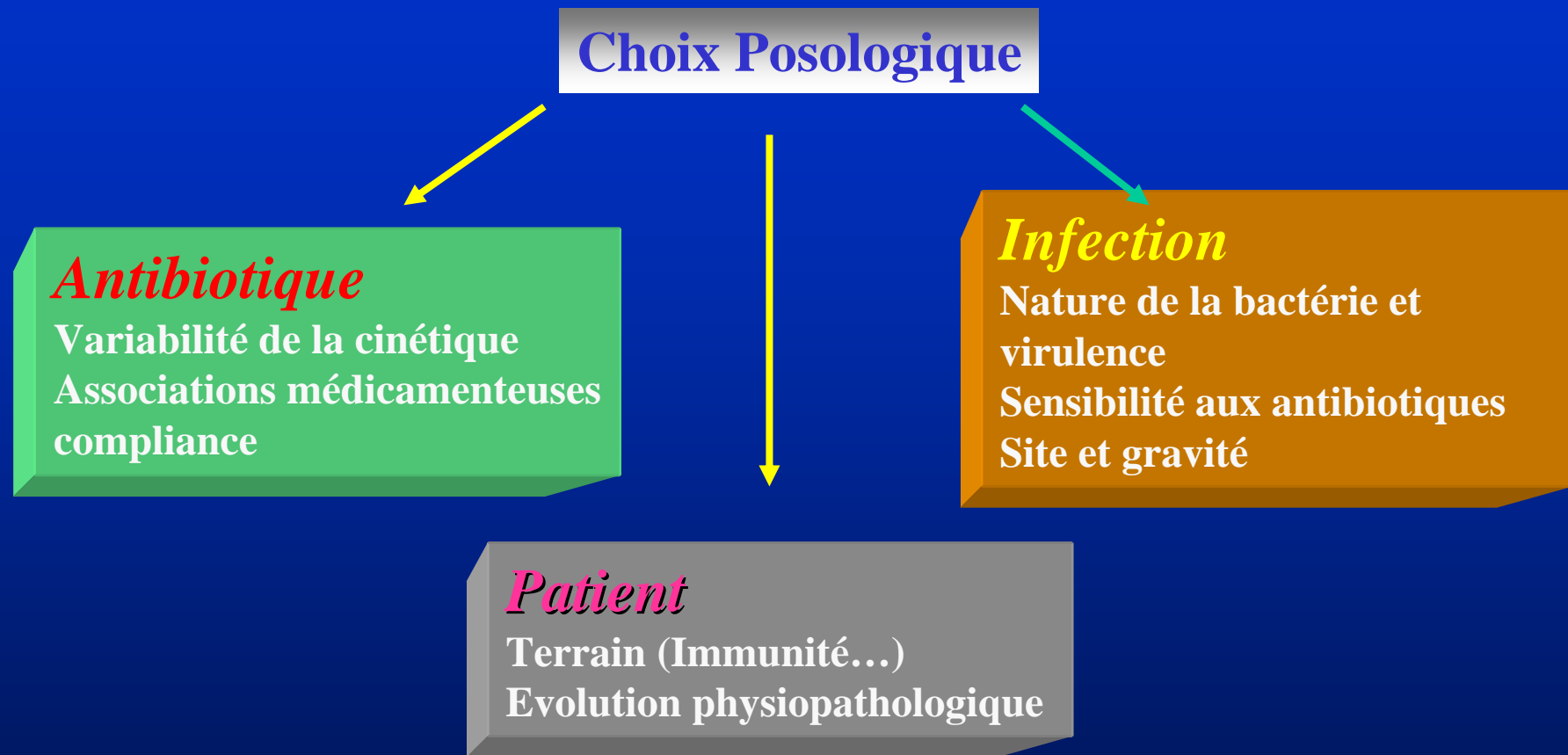


Sélection d'une posologie optimale en antibiothérapie

✓ Compliance du Patient
prise en compte du terrain



PRINCIPAUX FACTEURS LIES A L'ISSUE THERAPEUTIQUE



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

Pharmacocinétique / Pharmacodynamie des AB

- **Pharmacocinétique**

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

- absorption
- métabolisme
- élimination

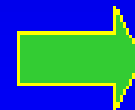


C_{max}
ASC
demi-vie

- **Pharmacodynamie**

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

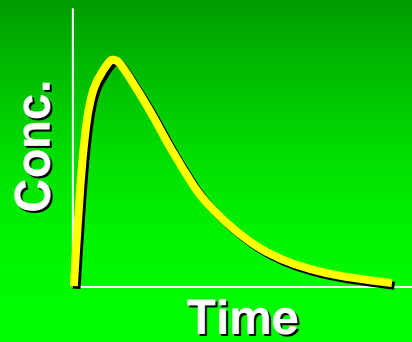
- effets directs
- effets post-exposition
- sélection / induction



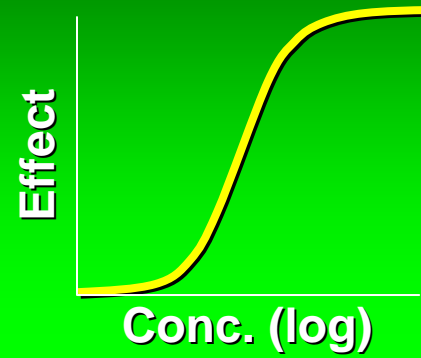
E_{max}
vitesse de bactéricidie...
PAE, PASME, ...
résistance

Adapté de H. Derendorf (2d ISAP Educational Workshop, 2000)

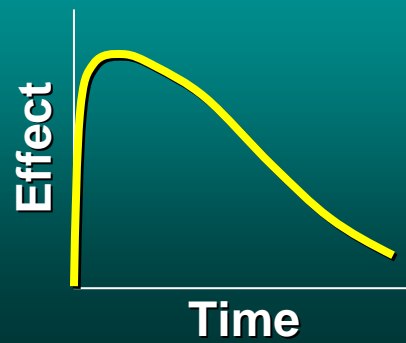
Pharmacokinetics
conc. vs time

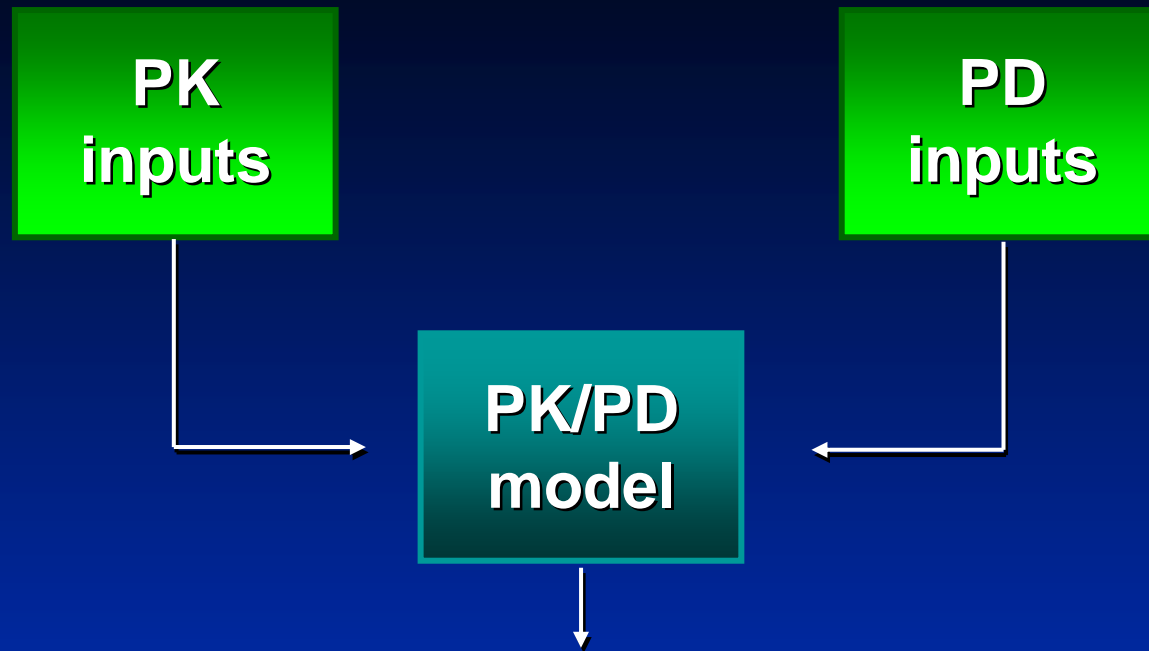


Pharmacodynamics
conc. vs effect



PK/PD
effect. vs time





Surrogates markers of efficacy prediction

- target pathogens
- dose size
- dose regimens
- breakpoints for categorical sensitivity testing
- emergence of resistance

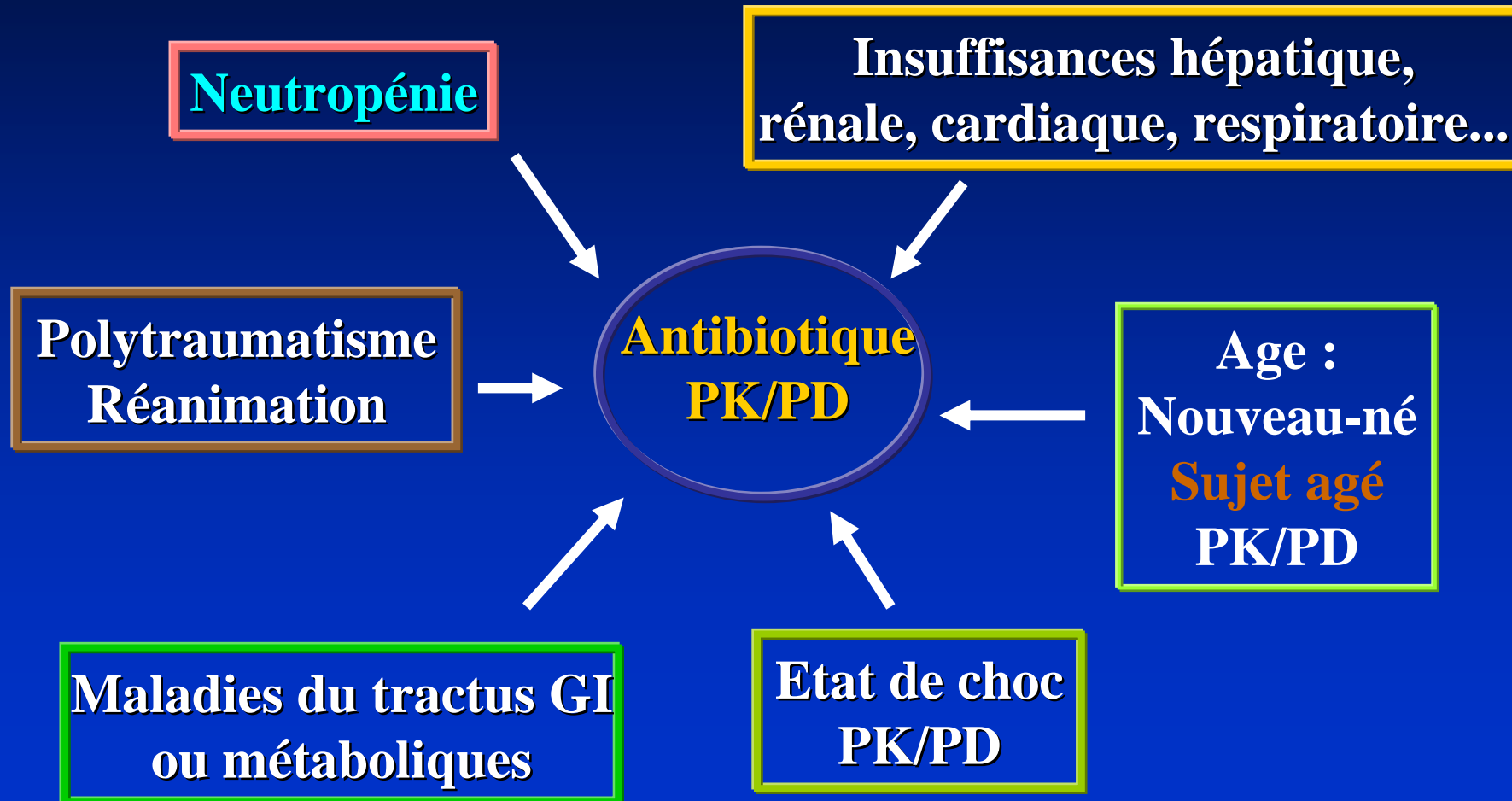
PK factors

- Absorption, excretion, metabolism and elimination.
- Distribution : tissue and cellular penetration;
- Protein binding
- Dose
- Serum concentration (C_{max} ; C_{min})
- Half-life ($T_{1/2}$) and clearance (CL/F)
- Area-under the serum concentration–time curve (AUC)

PD factors

- **Time-kill curves**
 - concentration-dependent killing
 - concentration-independent killing
- **Persistent antibiotic effects**
 - post-antibiotic effect (PAE)
 - PAE sub MIC effect
 - **Post-antibiotic leukocyte enhancement**
- **Regrowth times (RT)**
 - effective RT
 - controlled ERT
- **Sub MIC effects**
- **MIC and associated markers:**
IQ, AUIC
- **Prevention mutation concentration**

Pharmacologie et terrain



Pharmacocinétique / Pharmacodynamie dans le processus de développement et d'enregistrement du médicament

La combinaison et l'intégration des données

- des **modèles in vitro**,
- des **modèles animaux** bien conçus,
- des études **pharmacocinétiques** obtenues au cours des essais cliniques

permettent de définir de façon approfondie
quels sont les paramètres d'**exposition au médicament** qui

- sont le plus liés aux résultats thérapeutiques (**succès** autant qu'**échecs** !!)
- permettent de prédire et de quantifier les **risques de toxicité**

La Biodisponibilité (F)

La biodisponibilité désigne le pourcentage du médicament administré qui parvient dans le compartiment central. Elle est généralement mesurée en comparant les ASC obtenues après administration du même médicament par voie intraveineuse et par une autre voie qui est le plus souvent la voie buccale. Après administration intraveineuse, l'ASC obtenue correspond à une biodisponibilité qui, par définition, est de 100%; après administration buccale, l'ASC correspond à une biodisponibilité identique dans les meilleurs des cas, généralement plus faible, parfois nulle.

Pharmacocinétique, Pharmacodynamie et résultat clinique

Pharmacocinétique

Effect su l'homme

- I. Profil des concentrations sériques
- II. Concentration au site d'infection

Pharmacodynamie

Effect sur les bactéries

- III. Mécanismes bactéricides
- IV. Puissance (CMI)

Efficacité clinique

Paramètre prédictif de l'efficacité

Antimicrobial Potency

MIC

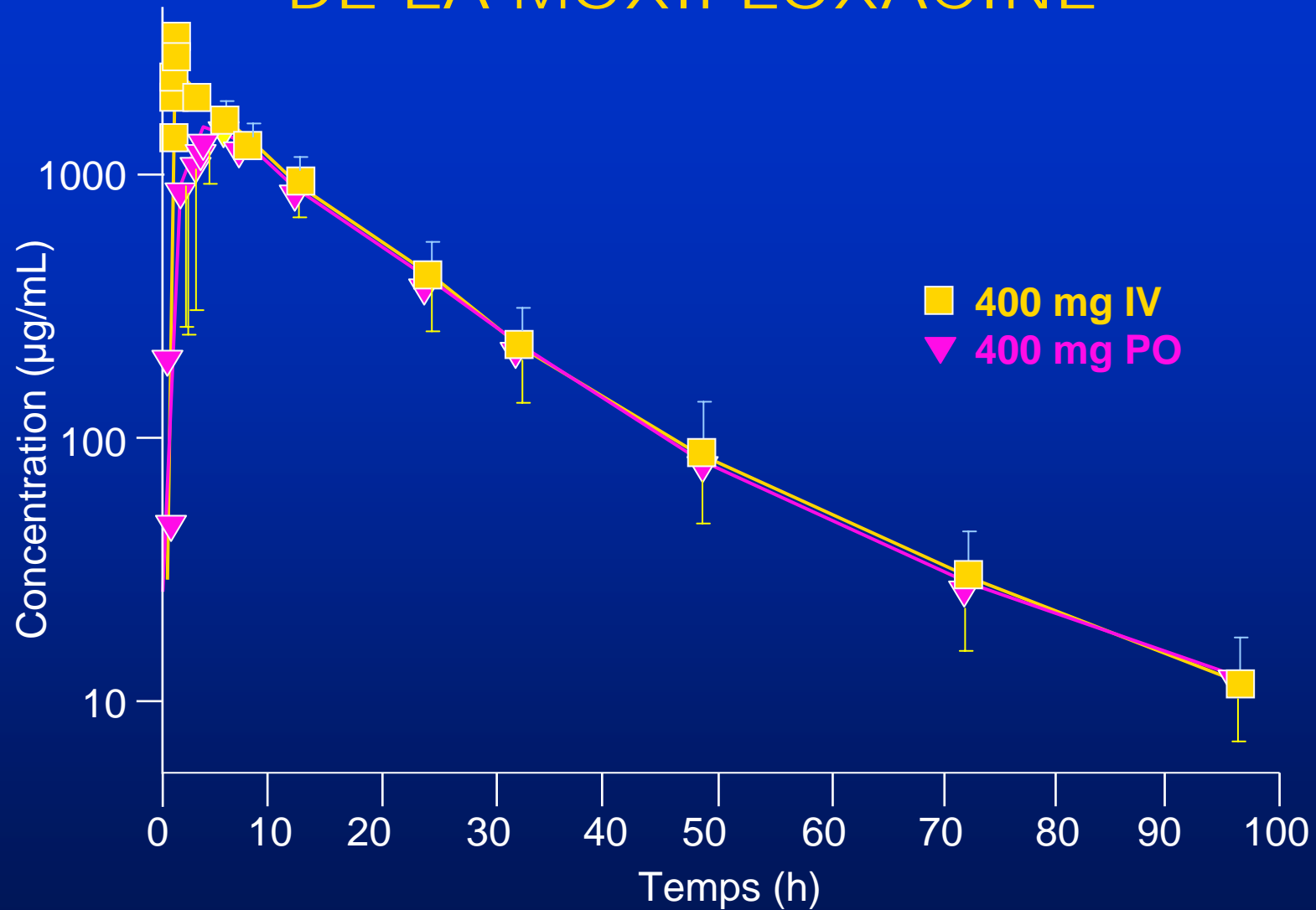
■ Antibacterial Effect

Concentration au Site Infection

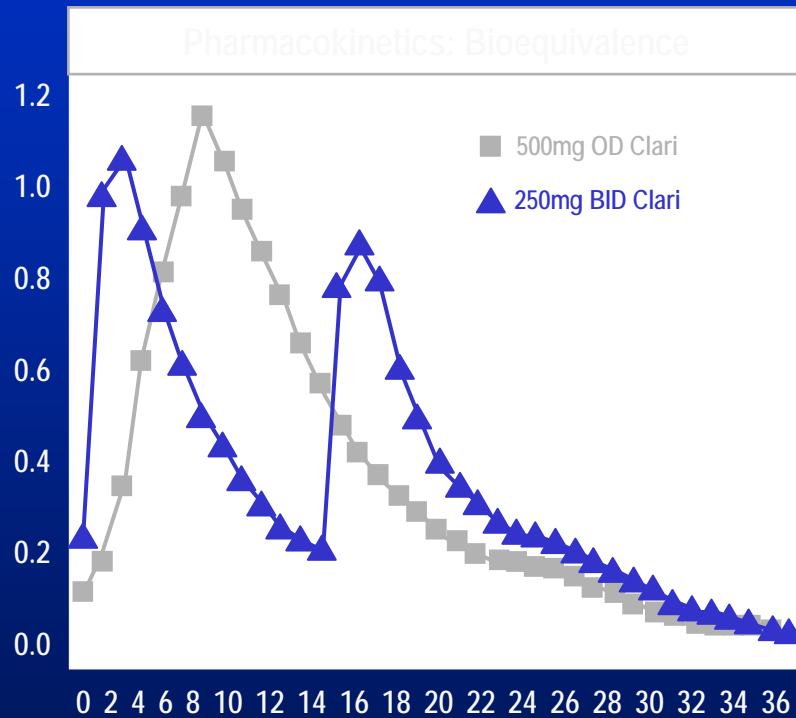
■ Pharmacocinétique

$$\text{Quotient Inhibiteur} = \frac{C_{\max}}{\text{CMI}}$$

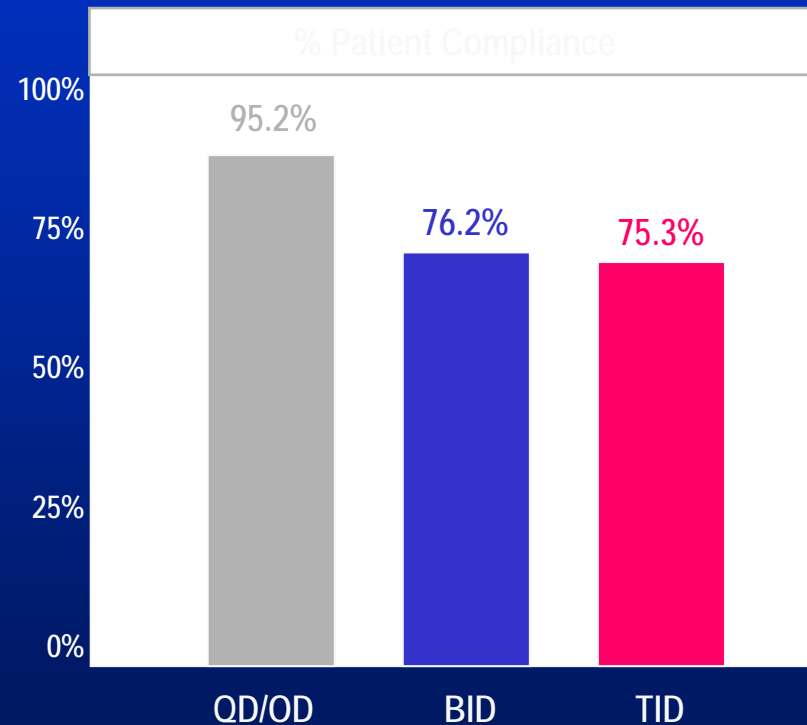
PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE LA MOXIFLOXACINE



Nouvelle approche envisagée : clarithromycine en DUJ



MacLeod CM, et al., *Adv. Ther.* 1999; 16 (1): 1 – 12



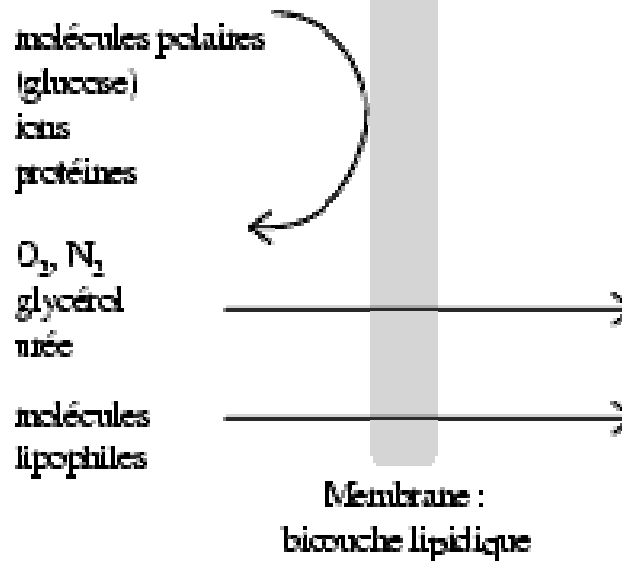
Cockburn J, et al., *BMJ.* 1987; 259: 814 - 818

Diffusion passive:

Diffusion passive à travers une bicouche lipidique

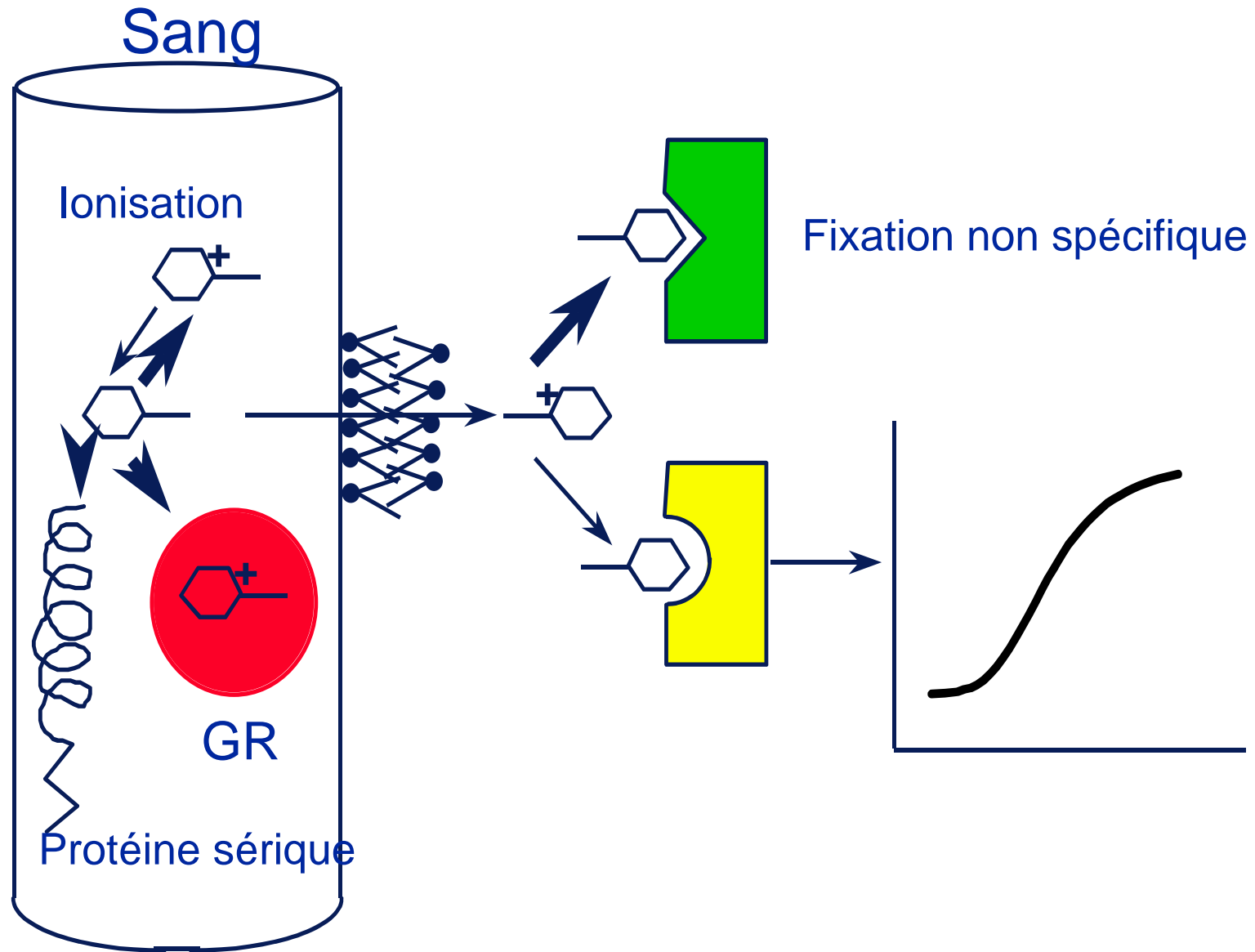
La migration à travers la membrane se fait de la solution la plus concentrée vers la solution la moins concentrée jusqu'à l'obtention d'un équilibre. La vitesse de passage dépend de *la surface S de la membrane*, des *concentrations C1 et C2* de part et d'autre de la membrane et d'une *constante de diffusion K* essentiellement liée à sa liposolubilité et à la taille de la molécule (plus elle est petite, plus le passage est aisé).

$$V = K.S. (C2 - C1)$$



Liaison aux protéines

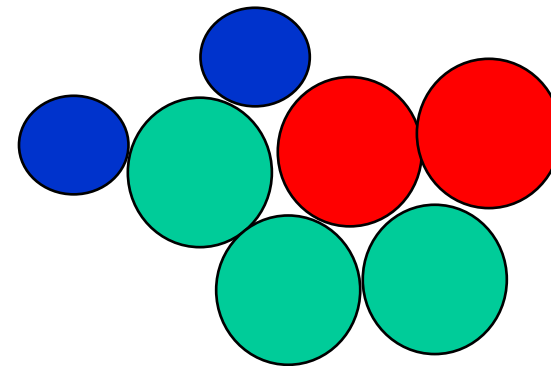
- Exemples :
 - ceftriaxone (A), teicoplanine (A), érythromycine, roxithromycine (alpha 1 gp), rifampicine : 90 %
 - aminosides : 1 %
 - intermédiaires : fluoroquinolones, Bétalactamines
- Conséquences sur V_D , passage LCR, dialyse



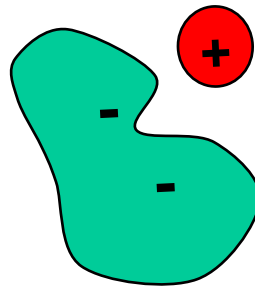
Forces impliquées dans la liaison ligand-récepteur

Tous les types de forces intermoléculaires peuvent être impliquées dans la liaison entre une substance médicamenteuse et son récepteur, par exemple :

- Forces de **van der Waals**



- Forces **ioniques**

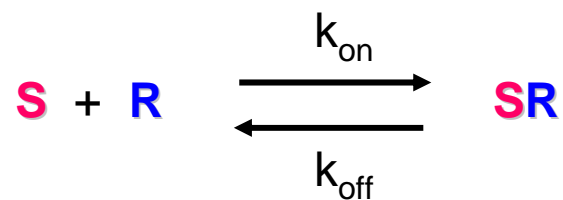
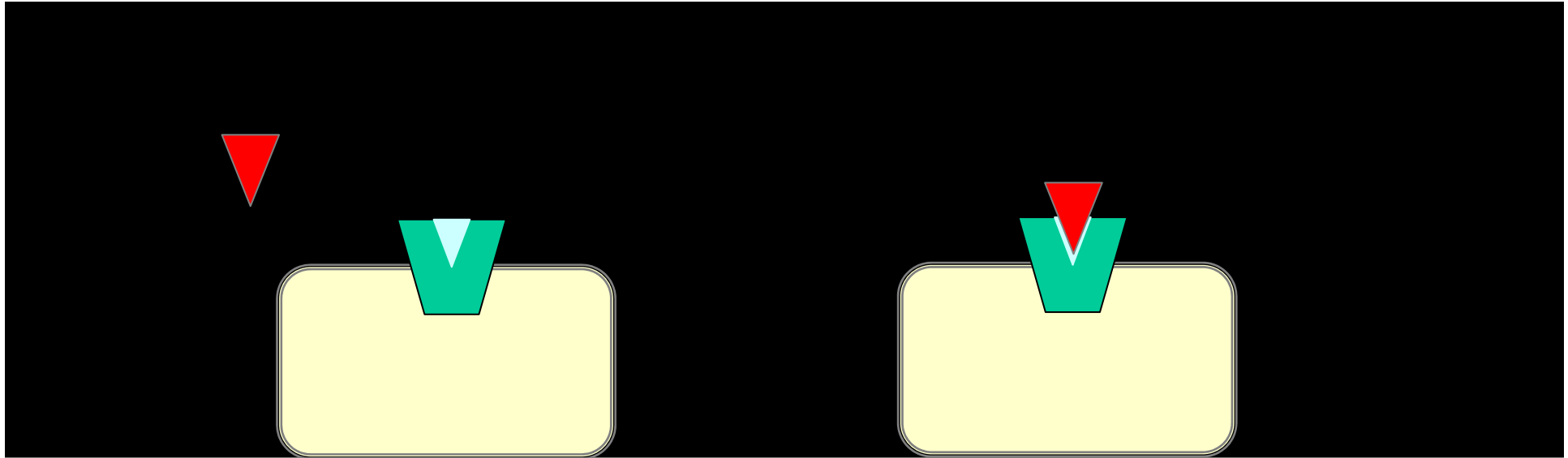


- Liaisons **hydrogènes**



- Liaisons **covalentes** $R - S=O \cdots H - S - X$ $R - S=S - X$
(en général irréversibles)

Cinétique d'association et de dissociation



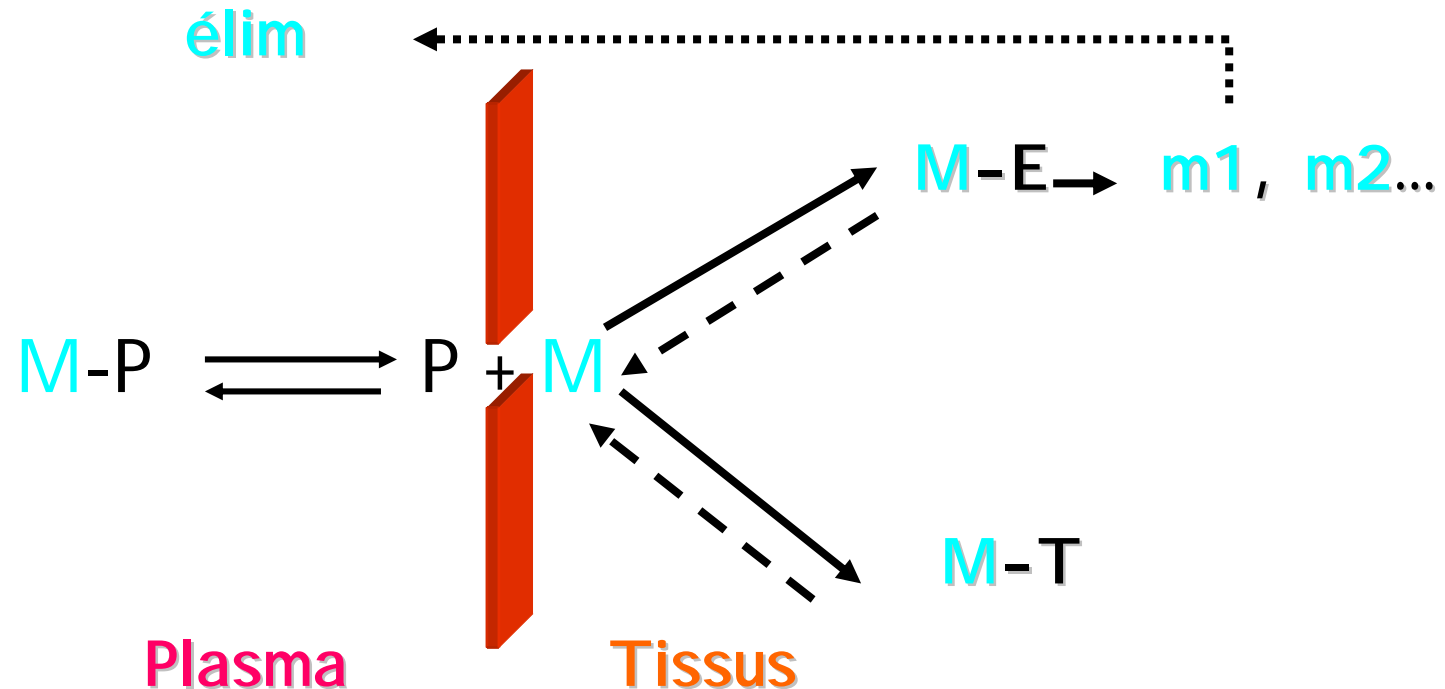
k_{on} : constante cinétique d'association [$\text{s}^{-1}\text{M}^{-1}$]

k_{off} : constante cinétique de dissociation [s^{-1}]

liaison réversible

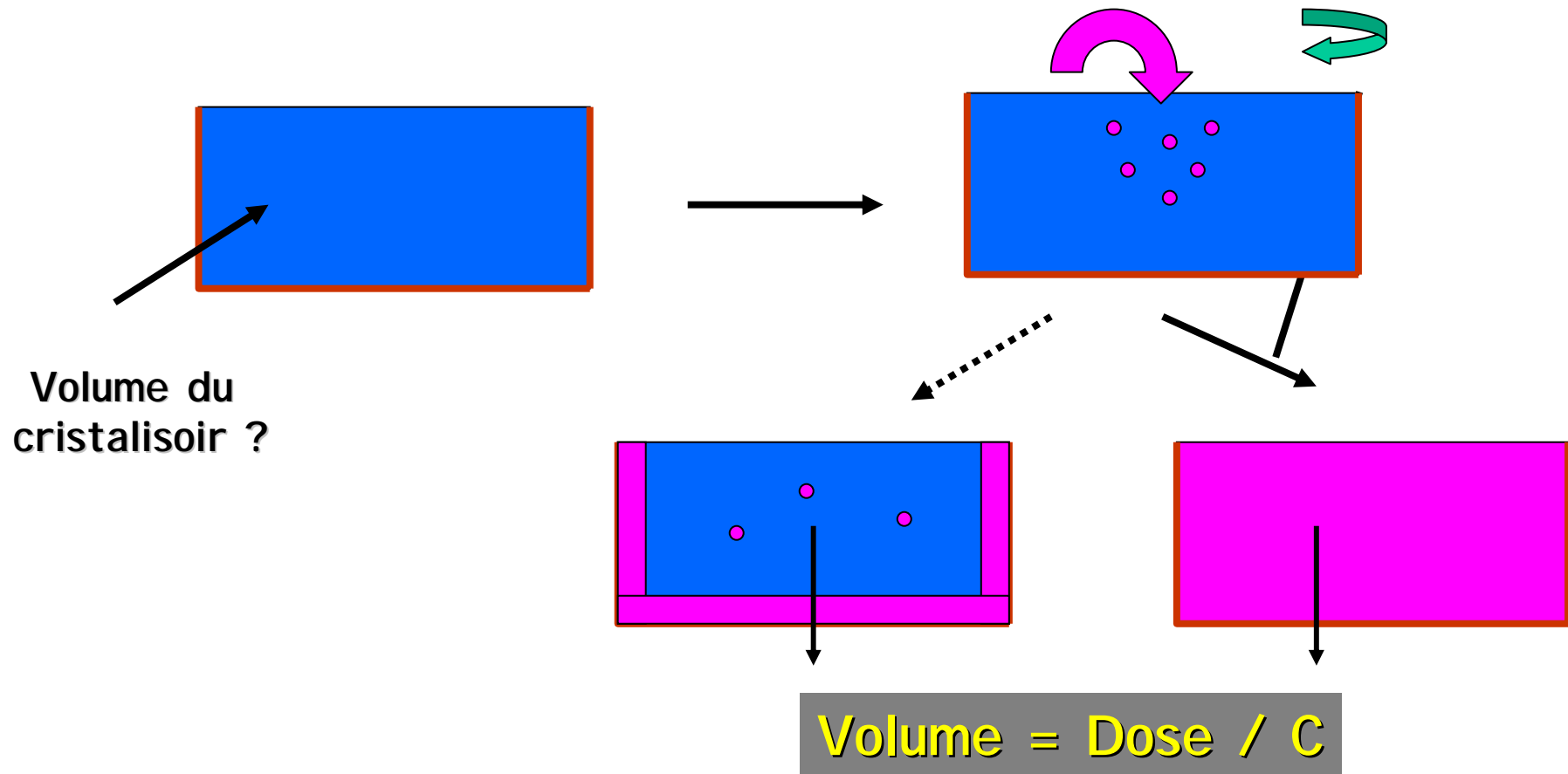
liaison irréversible : $k_{\text{off}} = 0$, le complexe ne se dissocie pas : **exceptionnel**

Liaison aux protéines tissulaires



- **Elimination/distribution non restrictive** (ex : Propranolol, affinité enz. hépatiques > protéines plasmatiques).
- **Elimination/distribution restrictive** (ex : Ac. Valproïque, affinité protéines plasmatiques > protéines tissulaires).

Volume Apparent de Distribution (Vd)



Vd : facteur reliant la Q de médt dans le corps à sa [C sanguine].

$$Vd = \text{Dose} / C_0$$

Le V_d est intéressant

- pour avoir une approche de la capacité à diffuser en extravasculaire d'un ATB (comparaison aux vol. liquidiens)
- pour calculer une dose de charge
- pour calculer une C_{max} à l'équilibre à partir d'une dose donnée
- lorsque les concentrations plasmatiques sont le reflet des concentrations au site de l'infection

Volumes apparents de distribution

Aminosides :	0,10 - 0,20	l/kg
Céphalosporines :	0,15 - 0,30	l/kg
Pénicillines :	0,20 - 0,50	l/kg
Glycopeptides :	0,4 - 0,8	l/kg
Tétracyclines :	0,8 - 1,2	l/kg
Macrolides, rifampicine :	1 - 2	l/kg
Fluoroquinolones :	1,5 - 3	l/kg

Méthodologie des études de PK tissulaire(II)

- ↓ Bien identifier le tissu où s'effectue le dosage (os spongieux, os médullaire, organites cellulaire...).
- ↓ Tenir compte de la pathologie proximale (infection, tumeur, nécrose, sain...)

Etudes de diffusion tissulaire dans le dossier d'AMM

↓ Pré-requis indispensable

↓ Au cours des études pré-cliniques :

- Estimation du risque d'accumulation, de toxicité
- Orientation des indications thérapeutiques

↓ Au cours du développement clinique :

- Aide à l'interprétation des dossiers cliniques
- Validation des indications thérapeutiques
- Aide au choix posologique
- Aide au choix des associations

↓ Méthodologie PK à respecter pour interprétation acceptable

Méthodologie des études de PK tissulaire (I)

- ↓ Comparaison point par point (Ct/Cp =coefficient de pénétration) insuffisant.
- ↓ Pratiquer une vraie pharmacocinétique tissulaire :
 - Plusieurs temps de prélèvement
 - Un prélèvement par patient et plusieurs patients par point
 - Dosage plasmatique concomittant. Comparer les AUCs
- ↓ Tenir compte de la contamination sanguine de l'échantillon tissulaire

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE LA MOXIFLOXACINE

CONCENTRATIONS TISSULAIRES EN MOXIFLOXACINE

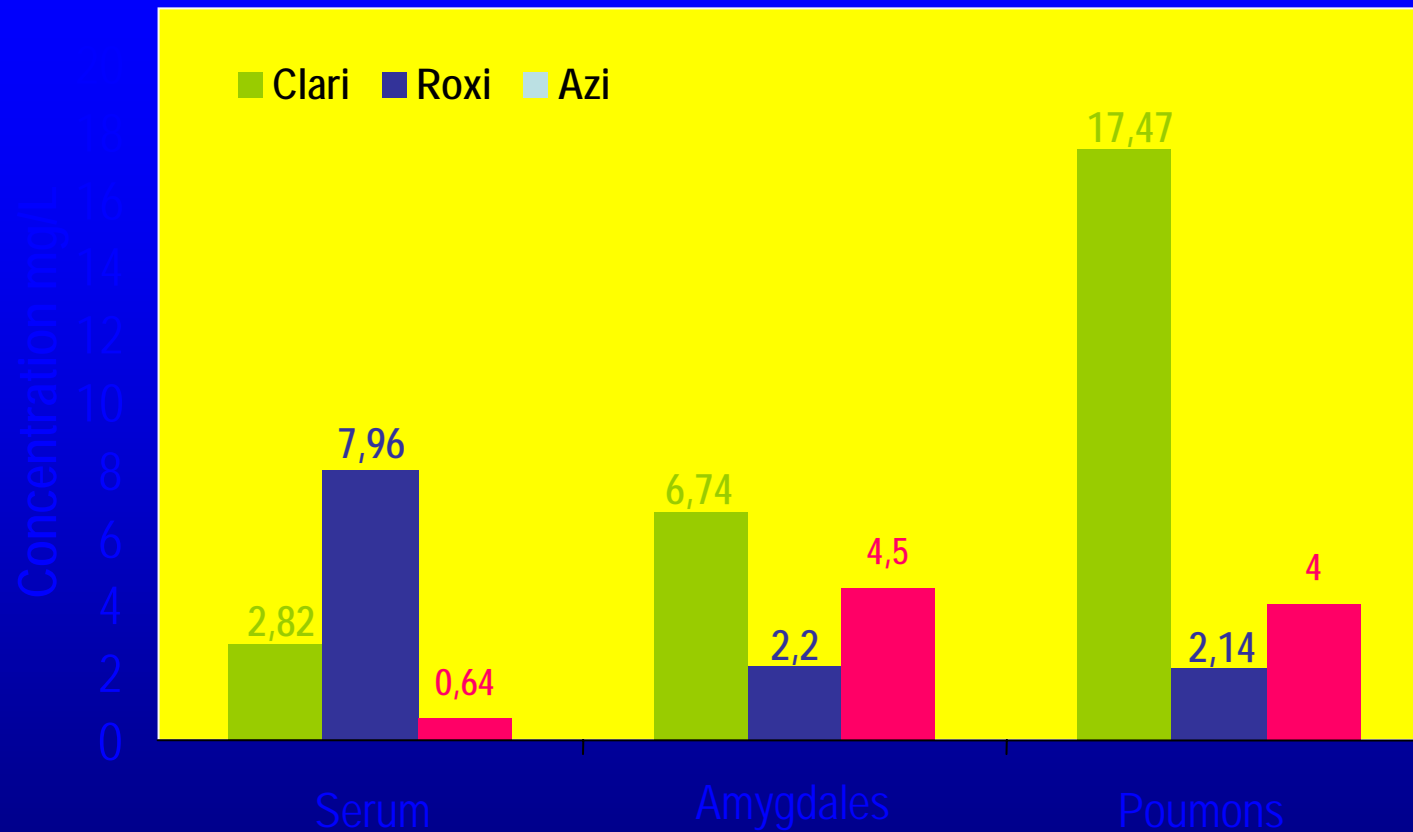
TISSUS	Concentration	Ratio de concentration site/plasma
Plasma	3,1 mg/l	-
Salive	3,6 mg/l	0,75-1,3
Muqueuse bronchique	5,4 mg/Kg	1,7-2,1
Macrophages alvéolaires	56,7 mg/Kg	18,6-70,0
Liquide alvéolaire	20,7 mg/l	5-7
Sinus maxillaire	7,5 mg/Kg	2,0
Sinus ethmoïdal	8,2 mg/Kg	2,1
Polypes nasaux	9,1 mg/Kg	2,6
Liquide interstitiel	1,0 mg/l	0,8-1,4

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE LA MOXIFLOXACINE

Comparaison avec d'autres fluoroquinolones

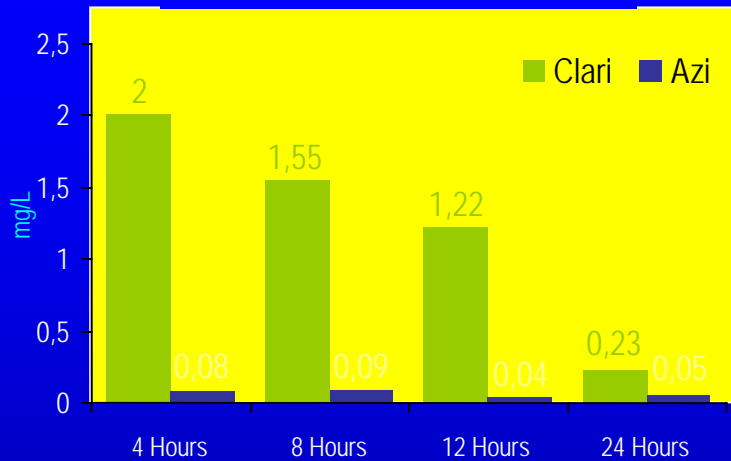
Antibiotiques (oral)	Dose (mg)	Cmax (mg/l)	Tmax (h)	T1/2 (h)	AUC ₂₄ (µg/ml.h)	Vd (l/Kg)	F (%)	LP (%)
MOXIFLOXACINE	400	4,5	1,2	12	48	1,8	95	55
LEVOFLOXACINE	500	5,7	1,1	6-8	47,5	1,2	99	23-38
GATIFLOXACINE	400	4,3	1,0	7-8	34,4	1,7	93	20

Concentrations maximales, au site d'infection, de quelques macrolides

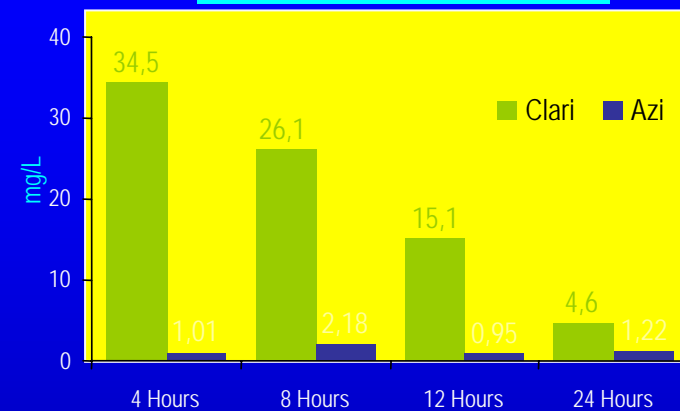


Concentrations moyennes à l'état d'équilibre de deux macrolides dans différents milieux biologiques

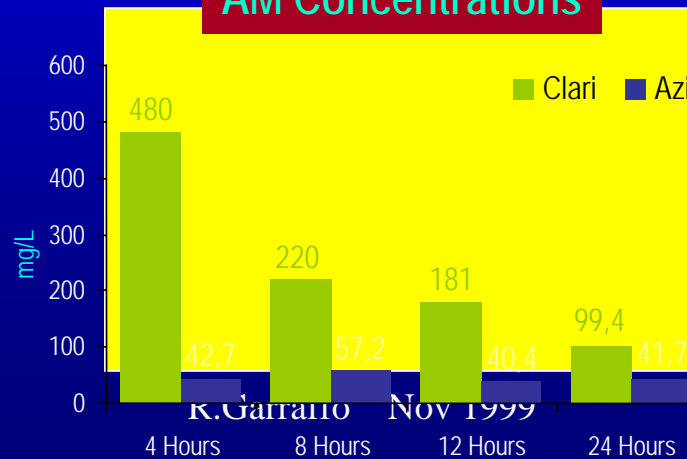
Plasma Concentrations



ELF Concentrations

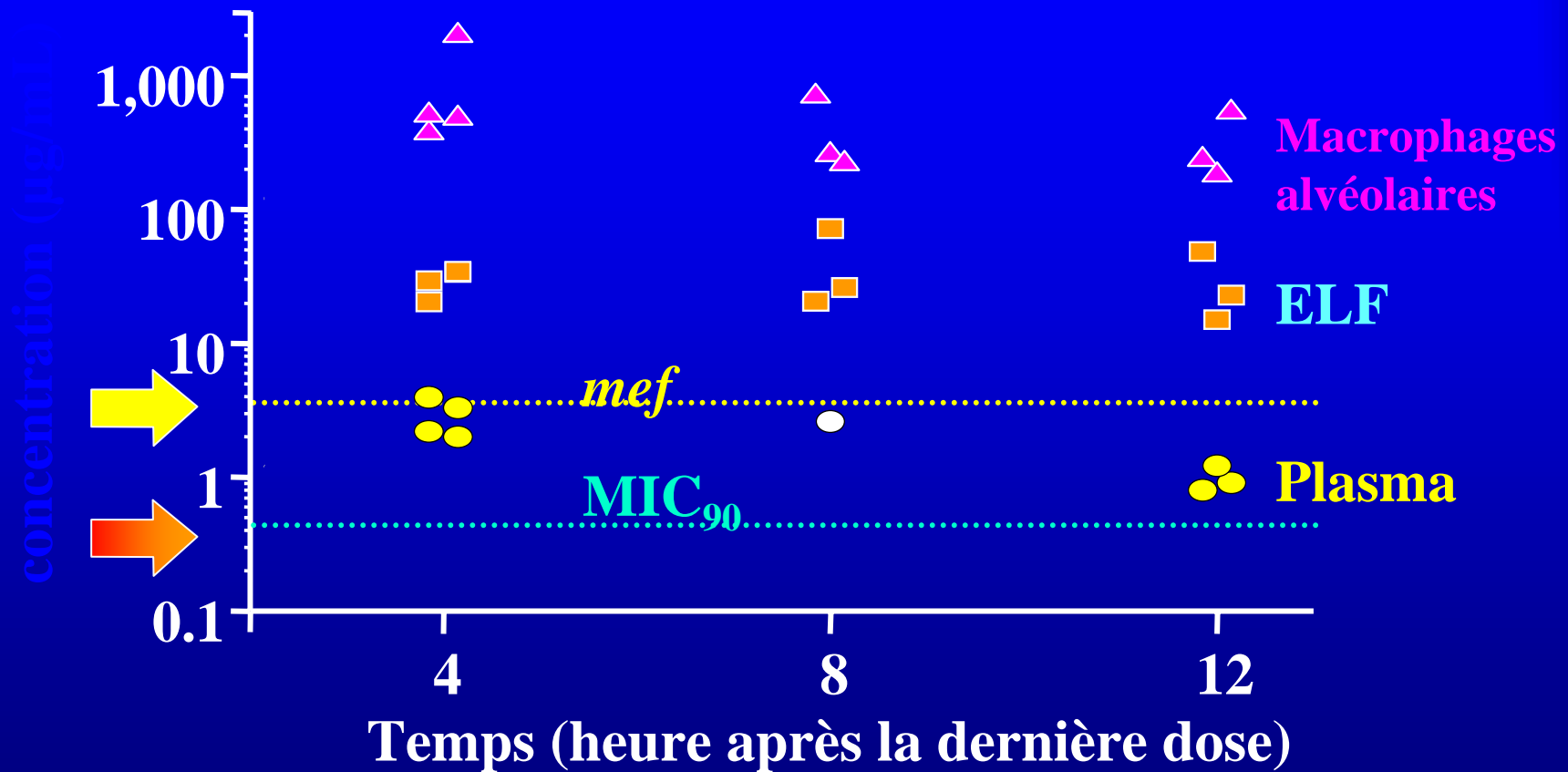


AM Concentrations



Concentrations moyennes (à l'équilibre) en Clarithromycine

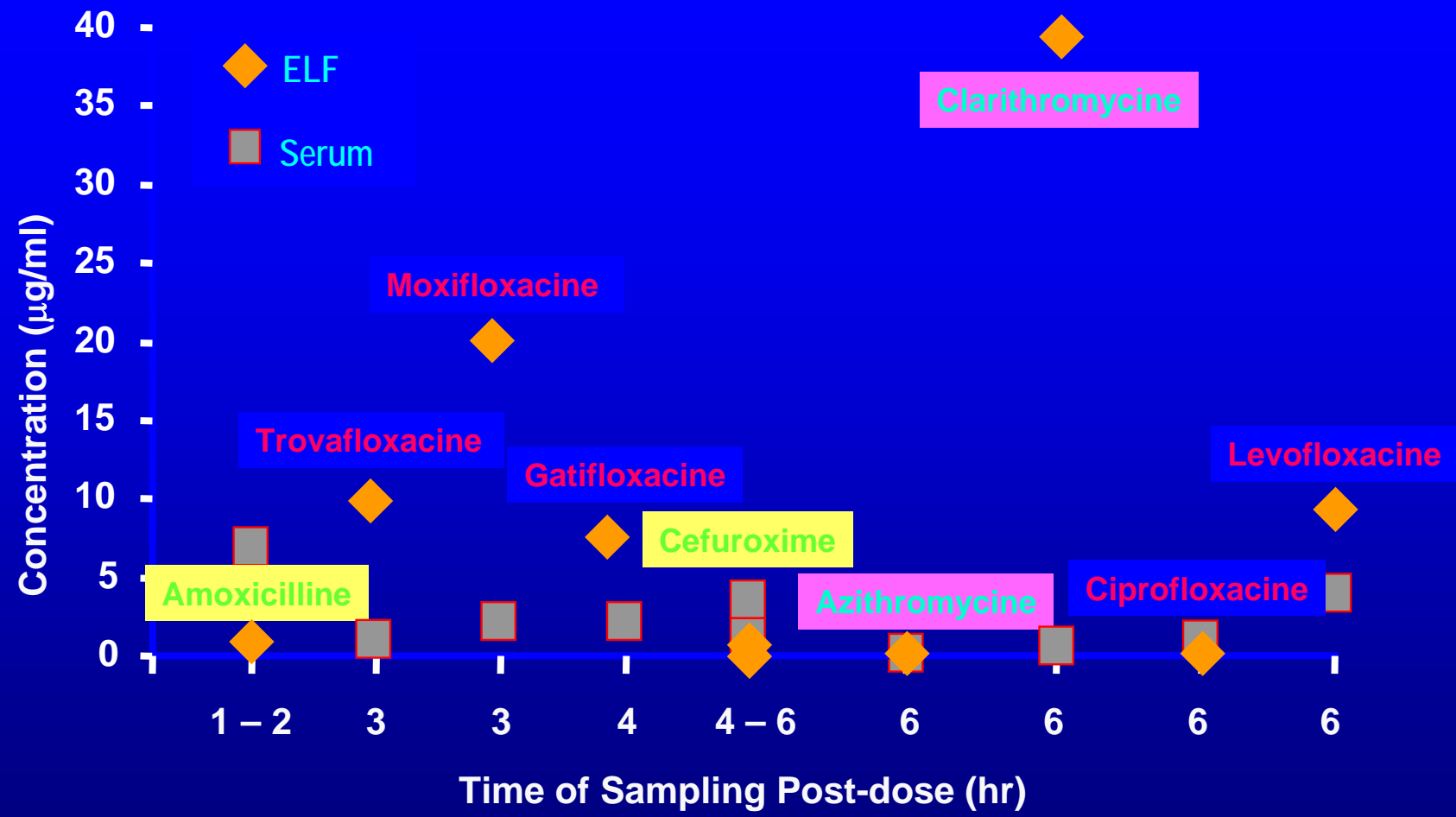
MIC₉₀ *S. pneumoniae* and *mef*



R.Garraffo Nov 1999

Bearden DT, Rodvold KA. *Infect Med* 1999

Concentrations intra-pulmonaires de différents antibiotiques après dose unique



Honeybourne, et al. *J Antimicrob Chemother.* 2001;48:63-67
 R. Garraffo Nov 1999
 Morrissey, et al. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;17:33-37

Facteurs influençant la diffusion extravasculaire d'un ATB

↓ Concernant l'antibiotique :

- Physico-chimie (PM, Pka, lipophilie...)
- Liaison aux protéines plasmatiques

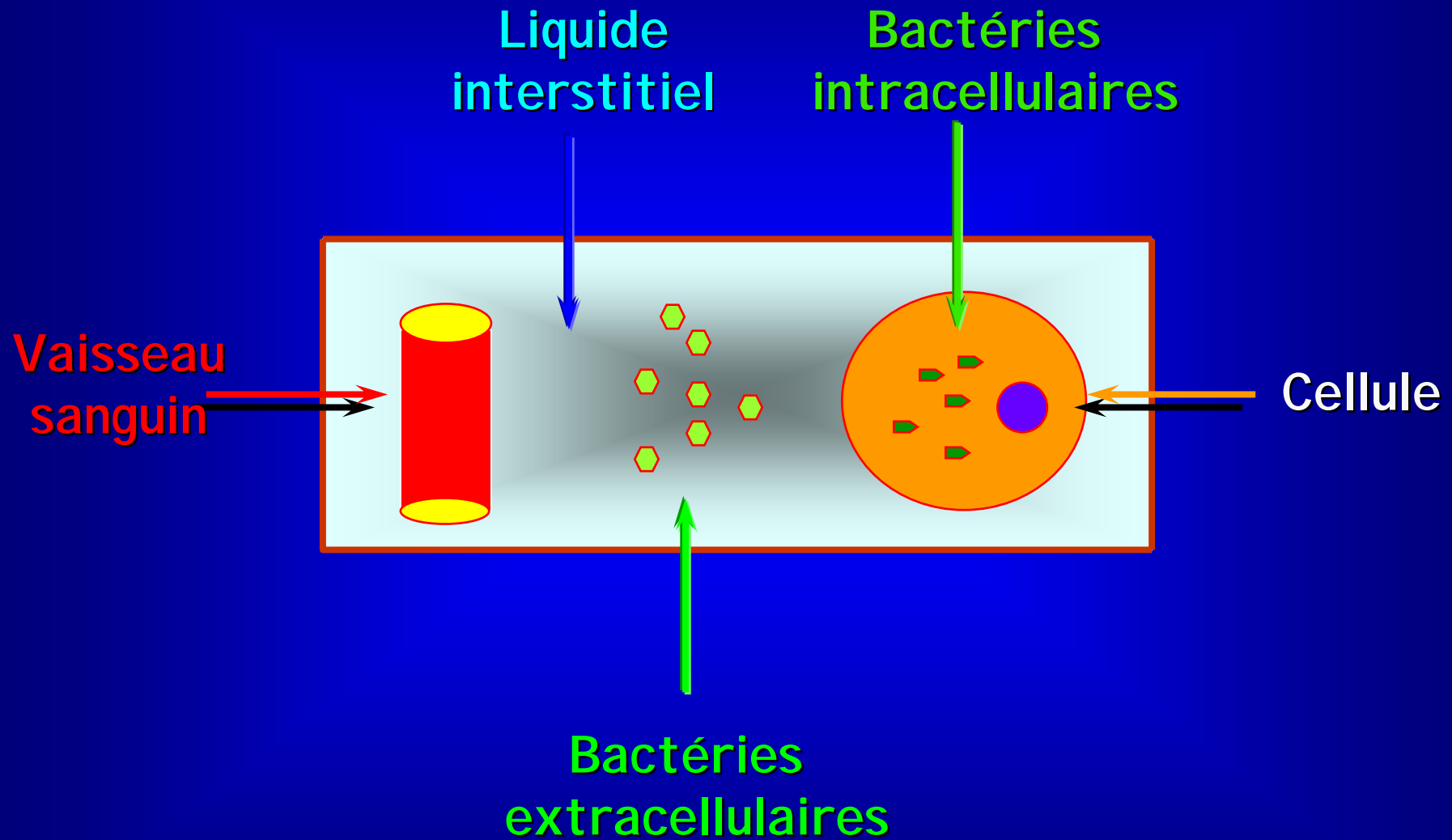
↓ Concernant la système vasculaire :

- Nature de l'endothélium vasculaire

↓ Concernant la structure du tissu :

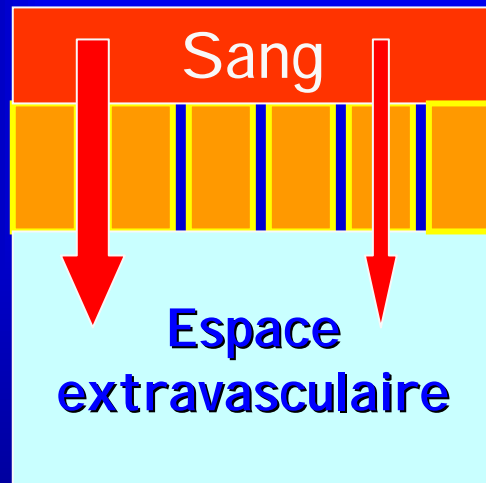
- Rapport surface d'échange/ volume de diffusion

Distribution tissulaire des antibiotiques



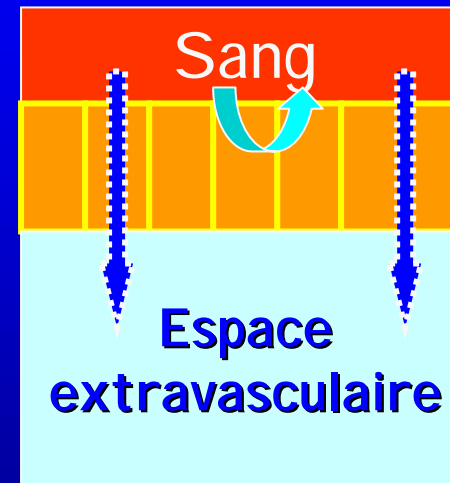
Nature de l'endothélium vasculaire

Endothélium fenestré



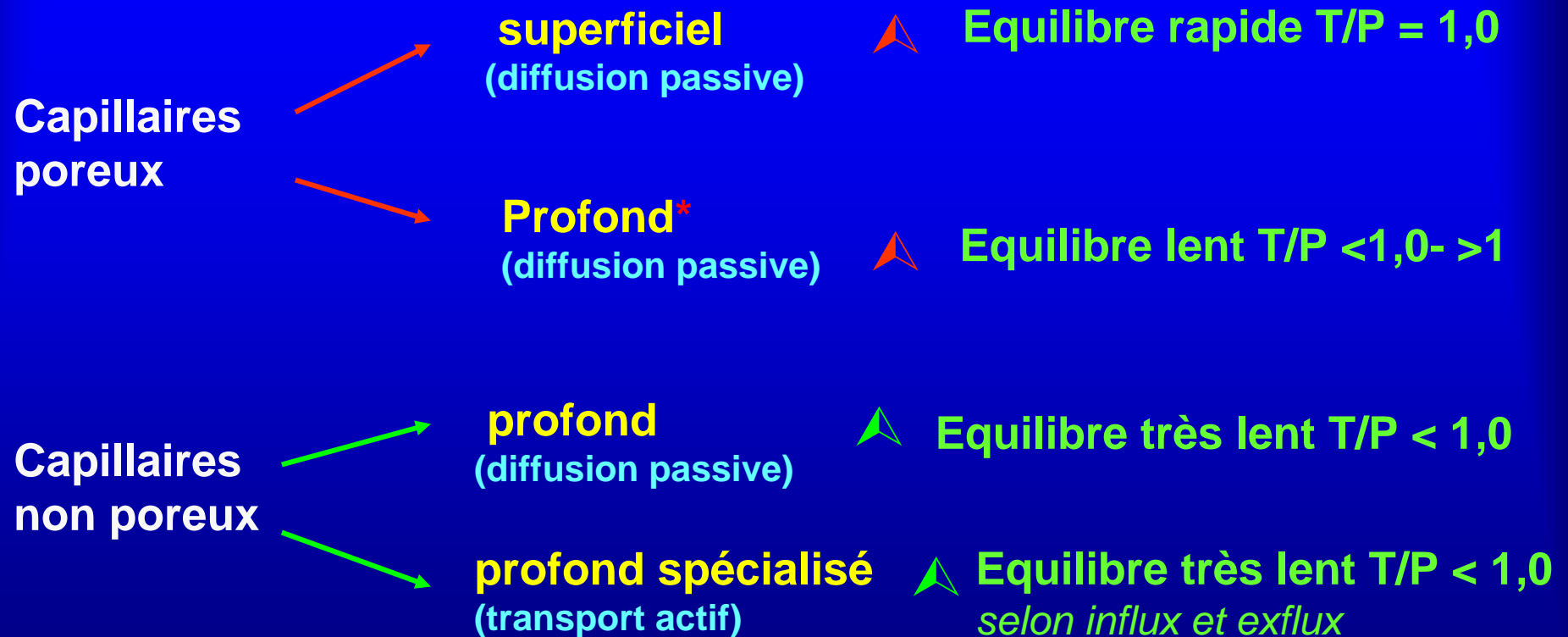
Site "ordinaire"

Endothélium avec jonctions cellulaires étroites



Site "spécialisé"

Compartiments de diffusion des antibiotiques (I)



* cas le plus proche du liquide péritonéal

Rôles de la surface d'échange et du volume de diffusion de l'antibiotique

Espace
périvasculaire

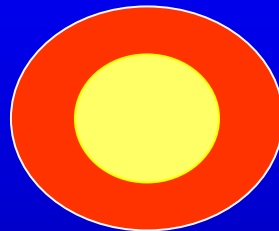


SE # VD



Equilibre rapide

Tissus richement
vascularisés

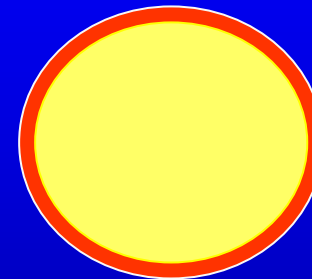


SE > VD
(SE / VD > 60)



Equilibre rapide
plasma = tissu

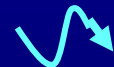
Cas du péritoine



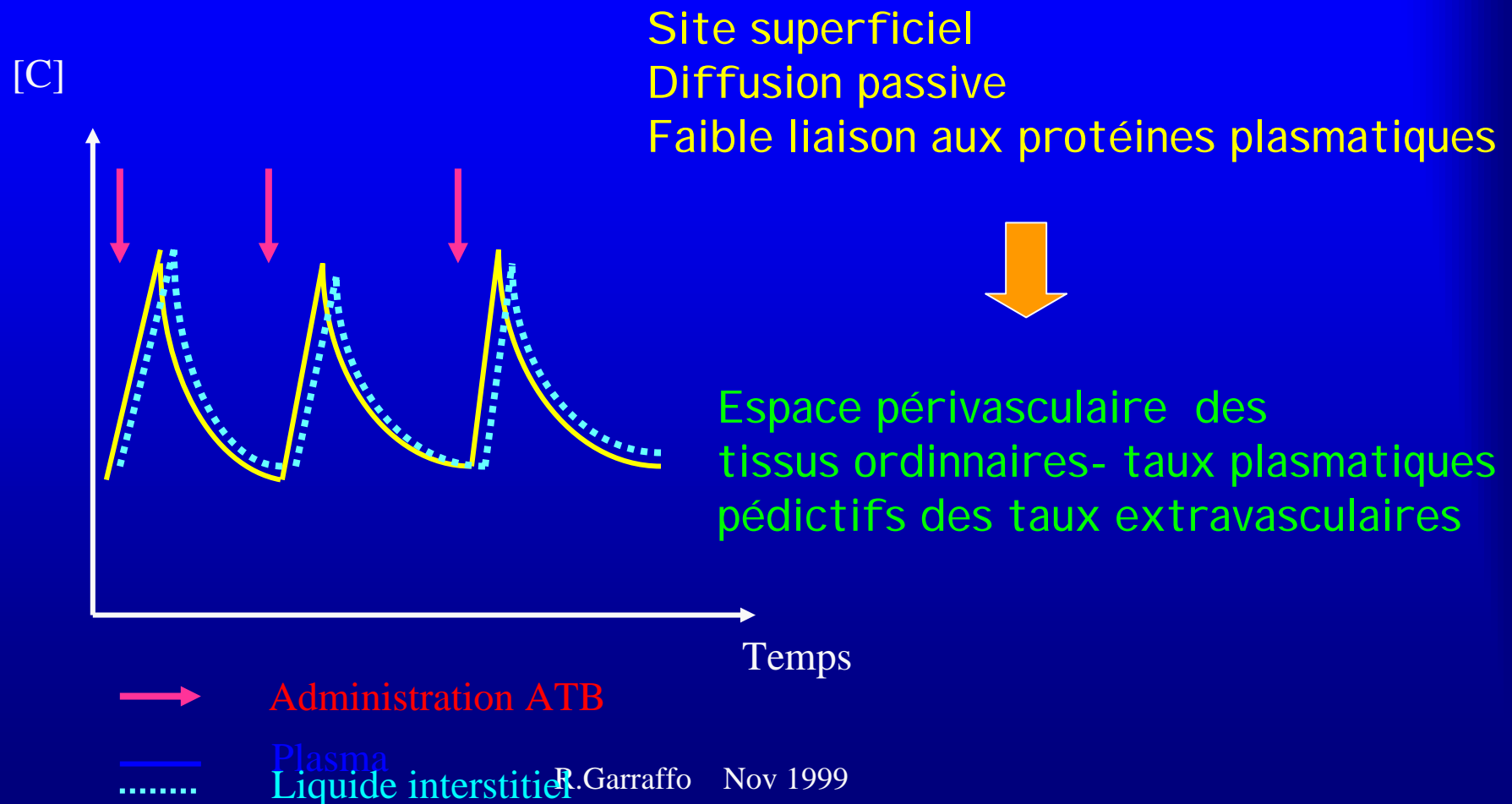
SE < VD
(SE / VD < 10)



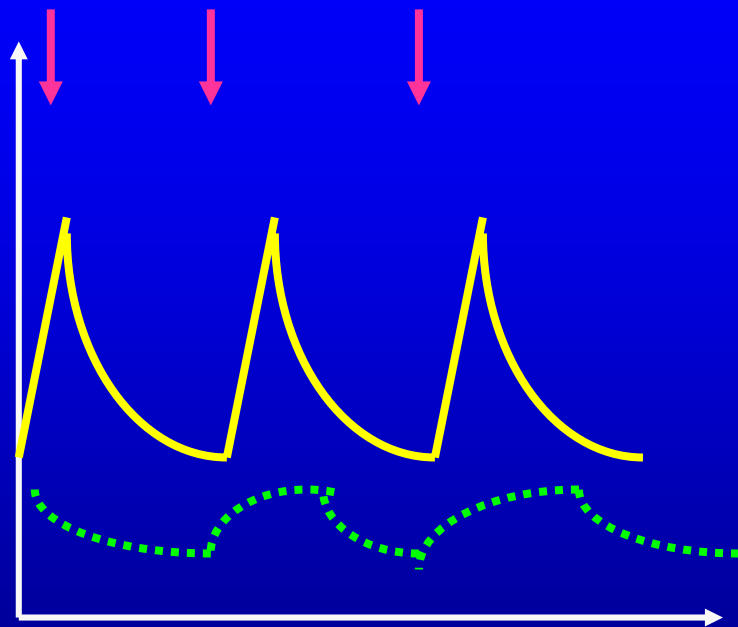
Equilibre lent
fluctuations atténuées
plasma / tissu



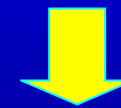
Compartiments de diffusion des antibiotiques (II)



Compartiments de diffusion des antibiotiques (III)

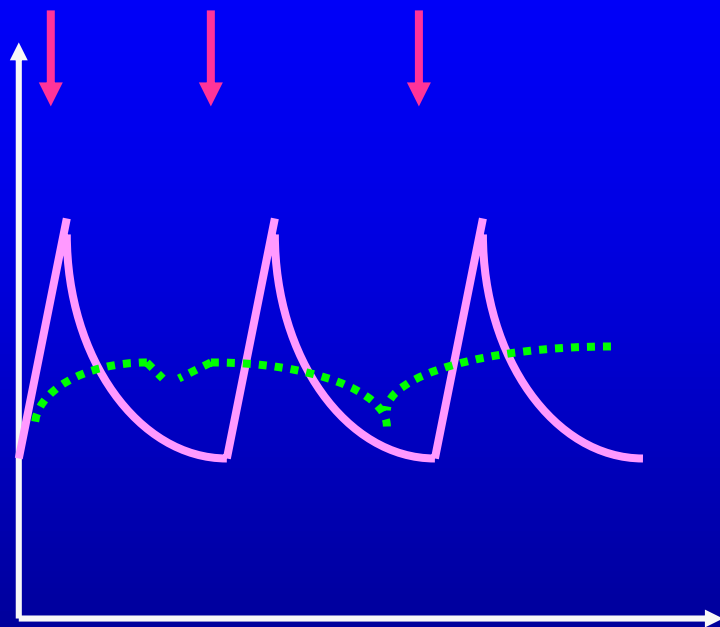


Sites "spécialisés"
Pénétration par transport actif
Endothélium non fenestré
Diffusion et équilibre lents
(SNC, Prostate, œil, abcès)

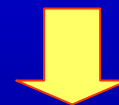


Concentrations plasmatiques
< aux tissulaires.

Compartiments de diffusion des antibiotiques (IV)

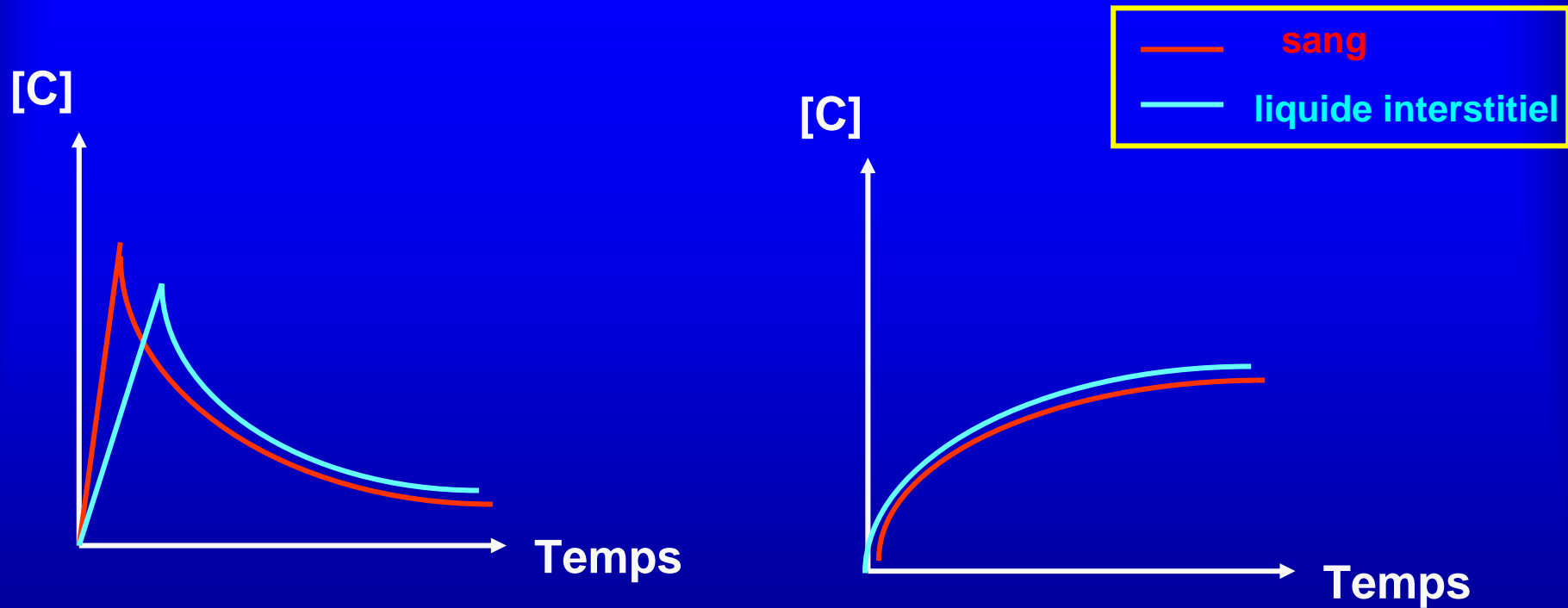


"Réservoir" large : ex. péritoine
Endothélium fenestré
Pénétration diffusion passive
Diffusion et équilibre lents,
Fluctuations réduites au C_{ss}



Cmoy tissus proche de la C plasmatiques
sauf dans sites particuliers comme abcès.

Mode d'administration et diffusion extravasculaire



Bolus IV

Perfusion continue
(ou injections répétées)

Pourquoi des Antibiotiques à diffusion cellulaire ?

& De nombreuses espèces bactériennes ont un développement intracellulaire (polynucléaires, macrophages, fibroblastes...), strict ou partiel

& Elles sont à l'origine d'infections sévères (voire léthales : légionellose) et/ou récidivantes

Intérêt des Antibiotiques à pénétration intracellulaire

- ↓ Efficacité clinique
- ↓ Amélioration des propriétés cinétiques :
 - ↙ Pénétration intracellulaire
 - ↙ Allongement de la demi-vie d'élimination
 - ↙ Ciblage «naturel» de la distribution de l'antibiotique vers le site de l'infection

Facteurs influençant la pénétration et l'activité cellulaire

- **Origine cellulaire**
- **pH intracellulaire (activité et «ion trapping»)**
- **Distribution subcellulaire**
- **Quantité biodisponible d'antibiotique intracellulaire**
- **Effet sur la morphologie bactérienne**
- **Effet post antibiotique**
- **«Activité immunomodulatrice ...»**

Sites de multiplication des bactéries à développement intracellulaire

Phagolysosome

S. aureus
S. typhi
M. leprae
Brucella
Coxiella

Phagosomes

L. pneumophila
Chlamydia
Toxoplasma
M. avium

Cytosol

Listeria
Shigella

Distribution subcellulaire des Antibiotiques

Macrolides

Lysosomes + Cytosol

Azalides

Lysosomes (>90 %) + Cytosol

Fluoroquinolones

Cytosol

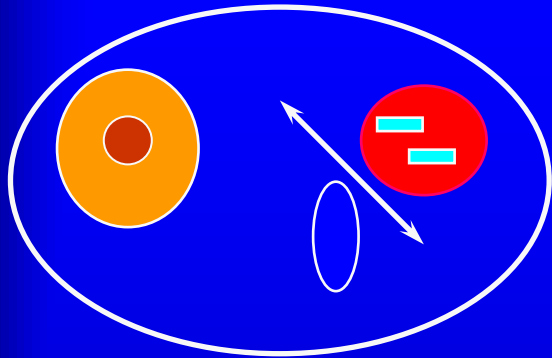
Bêta-lactamines

Cytosol

Aminoglycosides

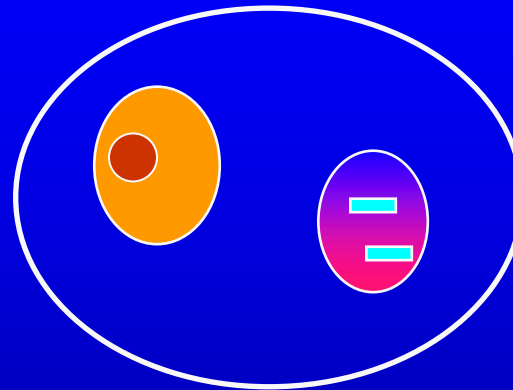
Lysosomes

Mécanismes de défense des bactéries phagocytées

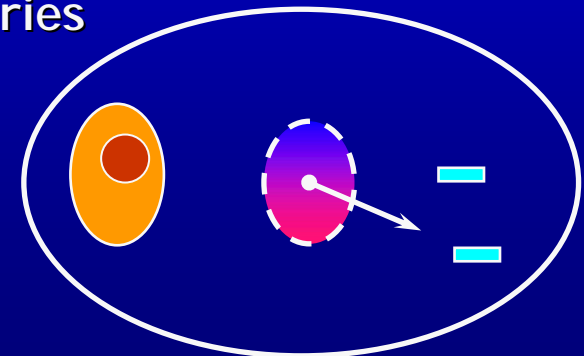


1) Bactérie inhibe la fusion entre phagosome et lysosome

2) Le phagolysosome est formé mais pas de lyse bactérienne



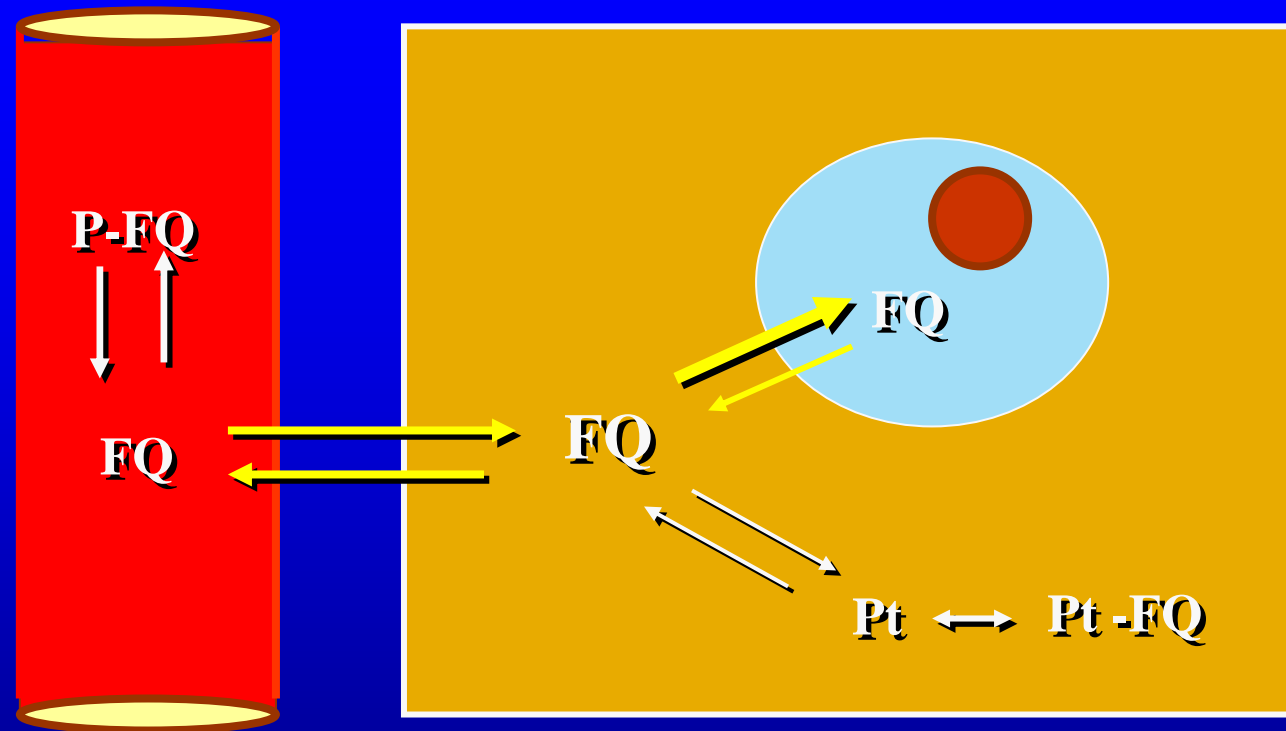
3) Les bactéries s'échappent du phagosome dans le cytosol



PARAMETRES PLASMATIQUES OU TISSULAIRES POUR LES FLUOROQUINOLONES ?

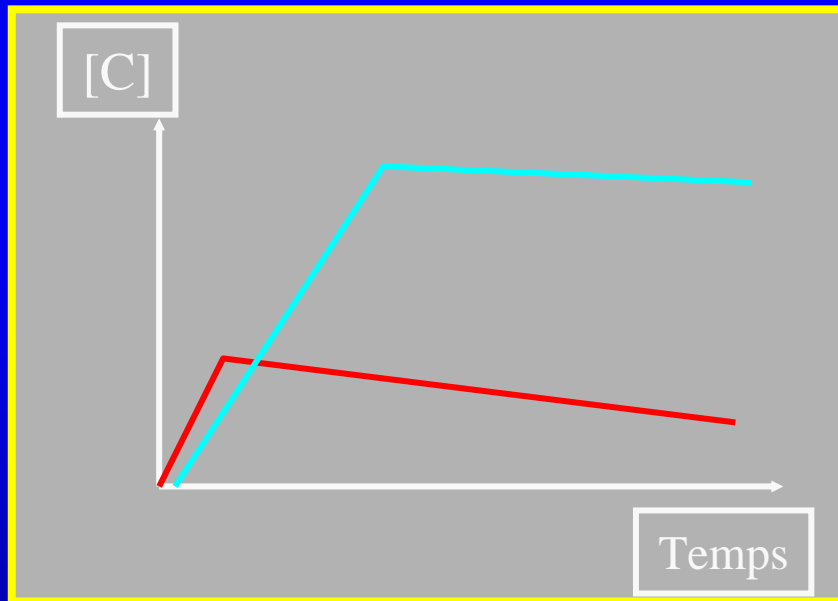
- Liaison aux protéines modérée et non restrictive
- **Concentration tissulaire > Concentration plasmatique**
- FQ bio actives dans la cellule car peu ou pas fixées aux organites intracellulaires

CINETIQUE CELLULAIRE DES FLUOROQUINOLONES



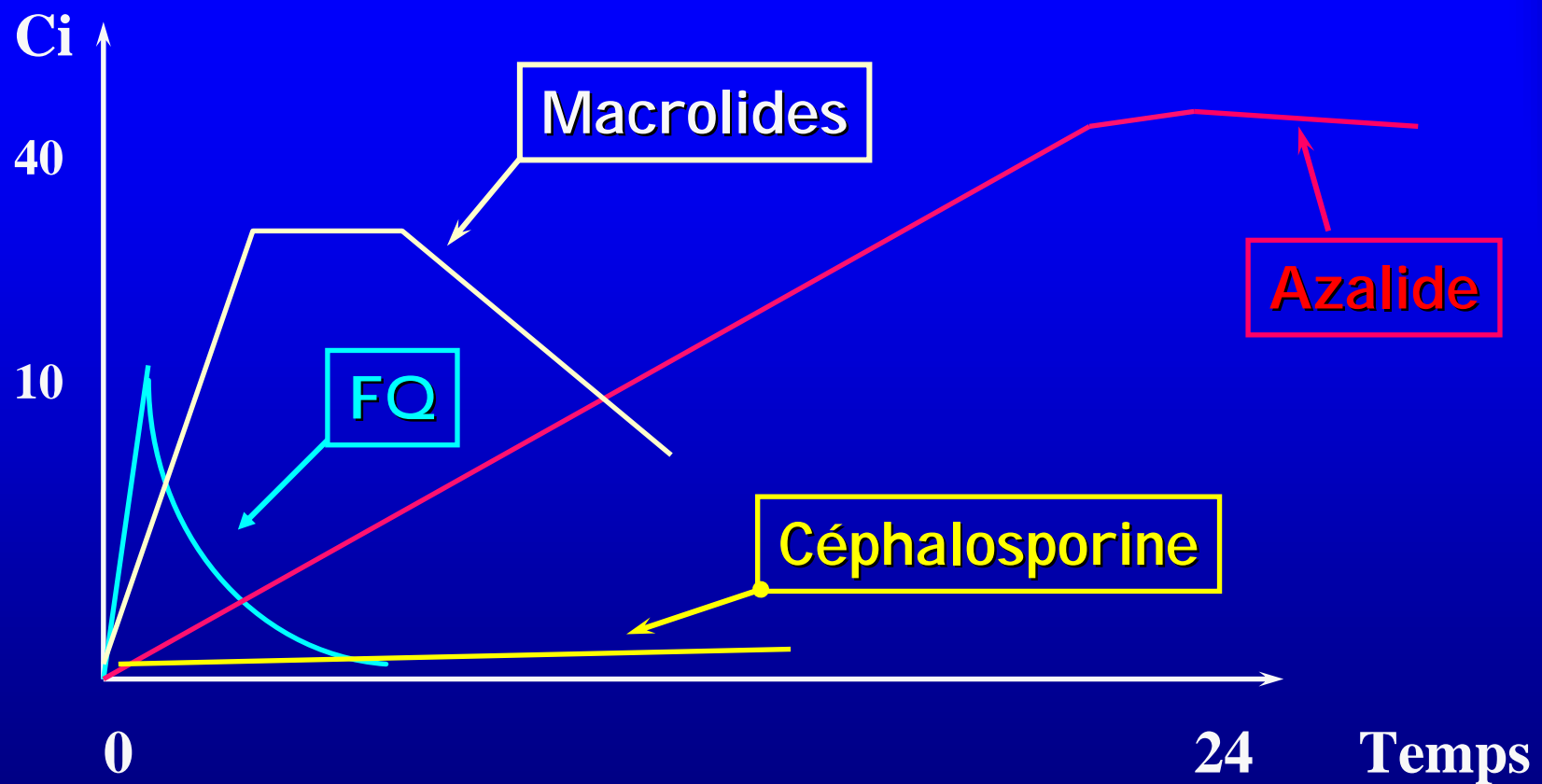
FQ intracellulaire = 4 à 60 fois FQ
plasmatique

Profil pharmacocinétique de l'Azithromycine



- Large V_d , faibles $[c]$ plasmatiques
- $R = IC / P > 100$
- Pas de métabolisme hépatique
- $T_{1/2} > 40$ h, 1 administration/j 3 à 5 j

Cinétiques de pénétration cellulaire des antibiotiques



Caractéristiques cinétiques de la pénétration cellulaire des antibiotiques

Antibiotique	Vitesse de Pénétration	Accumulation (CI / CE)	Vitesse d'efflux
Macrolides	Lente (h)	Progressive 10 à 100	Faible (jours et +)
Fluoroquinolones	Rapide	Moyenne 5 à 30	Rapide (minutes)
Bétâ-lactames	Faible	Non 1	Rapide
Aminoglycosides	Très lente (j)	Variable	Très lente (semaines)

Interprétation des dosages tissulaires d'antibiotiques

Antibiotiques	Concentration extracellulaire	Concentration intracellulaire	Concentration tissulaire
Bétalactamines	= [sérique]	faible	[C interstitielle] sous estimée
Fluoroquinolones	> ou = [sérique]	moyenne	reflet correct
Macrolides	< [sérique]	forte	[I C] sous-estimée [EC] sur-estimée

Sites de multiplication des bactéries à développement intracellulaire

Phagolysosome

S. aureus
S. typhi
M. leprae
Brucella
Coxiella

Phagosomes

L. pneumophila
Chlamydia
Toxoplasma
M. avium

Cytosol

Listeria
Shigella

Distribution subcellulaire des Antibiotiques

Macrolides

Lysosomes + Cytosol

Azalides

Lysosomes (>90 %) + Cytosol

Fluoroquinolones

Cytosol

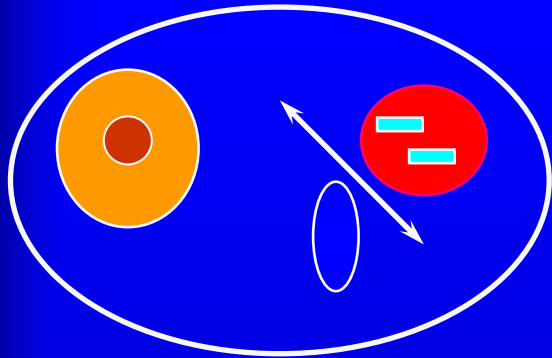
Bêta-lactamines

Cytosol

Aminoglycosides

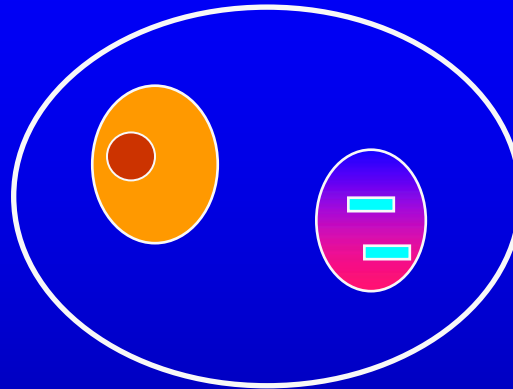
Lysosomes

Mécanismes de défense des bactéries phagocytées

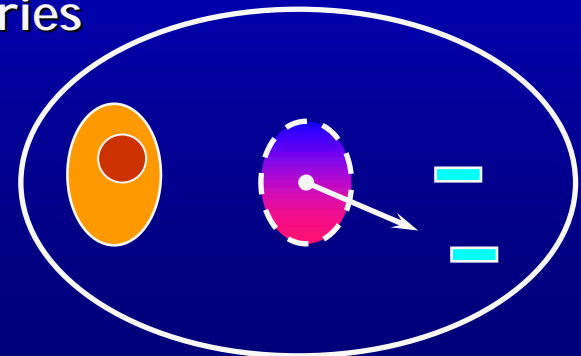


1) Bactérie inhibe la fusion entre phagosome et lysosome

2) Le phagolysosome est formé mais pas de lyse bactérienne



3) Les bactéries s'échappent du phagosome dans le cytosol



ACTIVITE INTRACELLULAIRE DES ANTI BIOTIQUES

Antibiotique	Activité Apparente ⁽¹⁾	Accumulation intracellulaire	Activité intrinsèque ⁽²⁾
Erythromycine	0.37 ± 0.01	10.6± 0.3	34.4± 1.1
Azithromycine	1.54 ± 0.07	44.3 ± 2.9	34.8± 1.2
Ciprofloxacin	1.52 ± 0.2	4.9± 0.4	310.2 ± 10.2

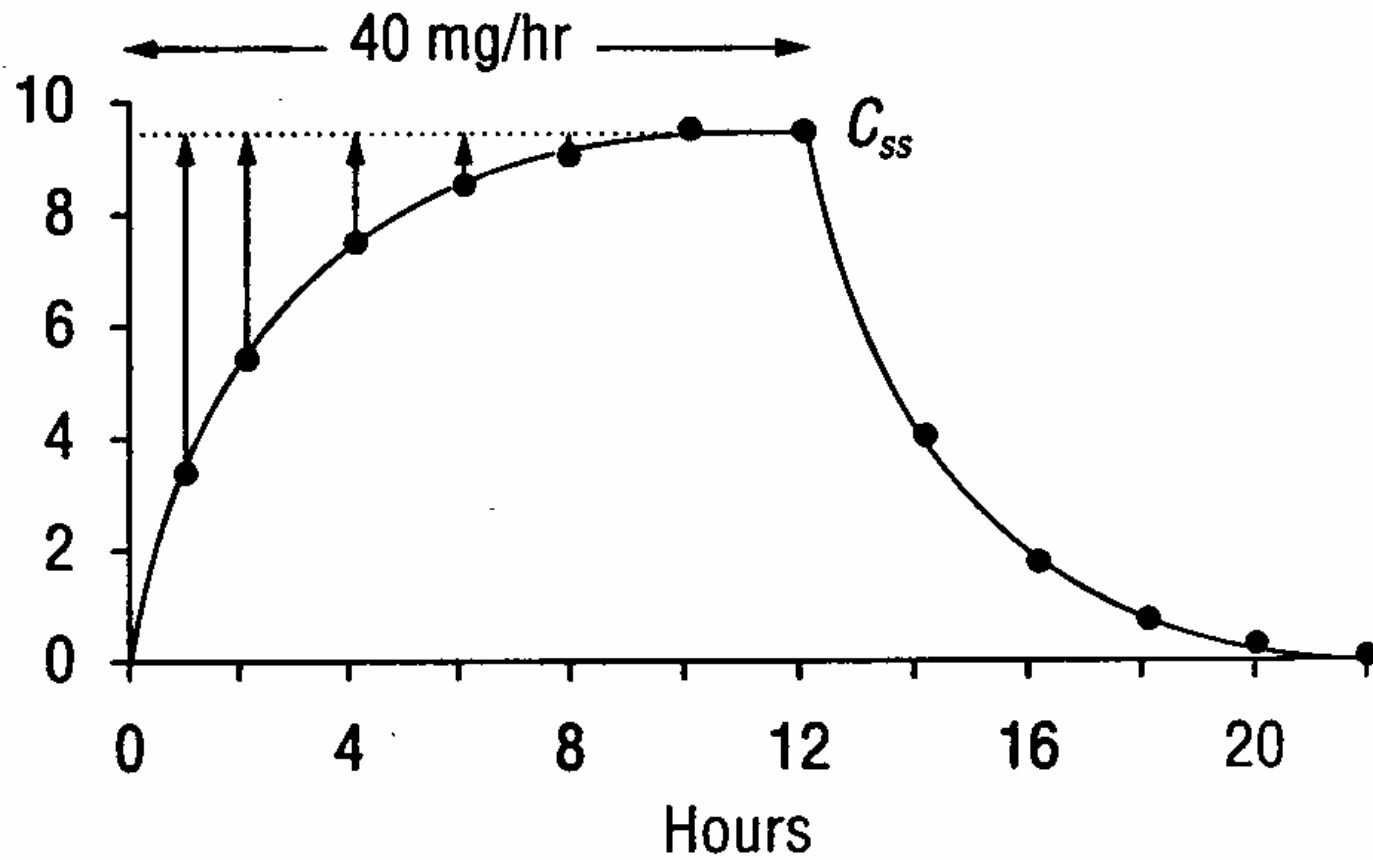
(1) = $\text{Log}^{10} \text{cfu}^{\dagger 0} / \text{Log}^{10} \text{cfu}^{\dagger}$

(2) = $\text{Log}^{10} \text{cfu}^{\dagger 0} / \text{Log}^{10} \text{cfu}^{\dagger} \cdot \text{Cc/Ce}$

Conclusion

- La connaissance de la pénétration intracellulaire est un élément indispensable de la pharmacologie d'un antibiotique
- La valeur du rapport CI /CE est utile mais insuffisante pour prédire l'efficacité thérapeutique
- Une analyse fine de sa cinétique cellulaire doit permettre d'apprécier a priori l'intérêt potentiel et les indications d'un nouvel antibiotique

Plasma Drug Concentration (mg/L)



La T 1/2 est importante en pratique

- Reflète la distribution et la clairance
($T_{1/2} = f V_d / Cl$)
- Permet de définir l'état d'équilibre
($5 T_{1/2}$) sanguin
- Permet d'indiquer l'intérêt d'une dose de charge
si $T_{1/2} > 20h$
- Permet d'adapter la posologie à la physiopathologie
et éventuellement à la pharmacodynamie

Demie vie d'élimination des principaux antibiotiques (h)

 Pénicilline G, M, aminopenicilline, ureido pénicillines

0,5 à 1

 Céphalosporine 2ème et 3ème génération

1 à 2

 Aminosides, rifampicine, érythromycine,
clarithromycine

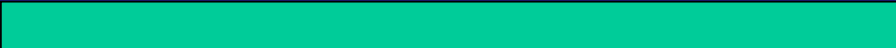
2 à 4

 Tétracycline, ceftriaxone, vancomycine,
cotrimoxazole, métronidazole

8 à 10

 Fluoroquinolones roxythromycine

6 à 12

 Doxycycline, minocycline
télithromycine

10 à 20

> 20 : teicoplanine (96), rifabutine, azithromycine

CLAIRANCE

- **Antibiotiques à clairance rénale élevée hydrophiles, non métabolisés**

- * **Petit Vd**

- aminosides
 - bétalactamines
 - glycopeptides

- * **Grand Vd**

- ofloxacin - norfloxacin

- **Antibiotiques à clairance métabolique élevée**

- macrolides
 - péfloxacin
 - rifampicine

- **Clairance biliaire :**

- ceftriaxone

- **Clairance métabolique et rénale**

- ciprofloxacine - moxifloxacine
 - linézolide

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE LA MOXIFLOXACINE

Comparaison avec d'autres fluoroquinolones

Antibiotiques (oral)	Élimination	Adaptation posologique	Selon Clairance de la créatinine	Posologie
MOXIFLOXACINE	20% rénale	NON	-	Pas d'adaptation
LEVOFLOXACINE	85% rénale	OUI	50-20 ml/min 19-10 ml/min	500-200 mg/j 500-125 mg/j
GATIFLOXACINE	80% rénale	OUI	> 30 ml/min < 30 ml/min	400 mg/j 400-200 mg/j

Pickerill et al, pharmacotherapy 2000 ; RCP (IZILOX et Levofloxacin).
Aminimanizani, Clin Pharmacokinet 2001



Données pharmacocinétiques

• *à l'équilibre*

$$C_t = \frac{C_0 e^{-kt}}{1 - e^{-k\tau}}$$

$$C_{ss \text{ max}} = \frac{C_0}{1 - e^{-k\tau}}$$

$$C_{ss \text{ min}} = C_{ss \text{ max}} \times e^{-k\tau}$$

$$R = \frac{D_c}{1 - e^{-k\tau}}$$

$$D_c = V_d \times C_{ss \text{ max}}$$

$$D_E = D_c / R$$

$$R = 2 \text{ pour } \tau = t_{1/2}$$

$$\frac{D}{\tau} = C_{ss} Clt$$

Si perfusion infinie - équilibre

au plateau $\frac{dA}{dt}$ ou $\frac{dC}{dt} = 0$, le débit d'entrée
est égal au débit de sortie

$$R_o = C_{ss} \times Clt$$

Si $t < T$

$$C_t = C_{ss} (1 - e^{-kt})$$

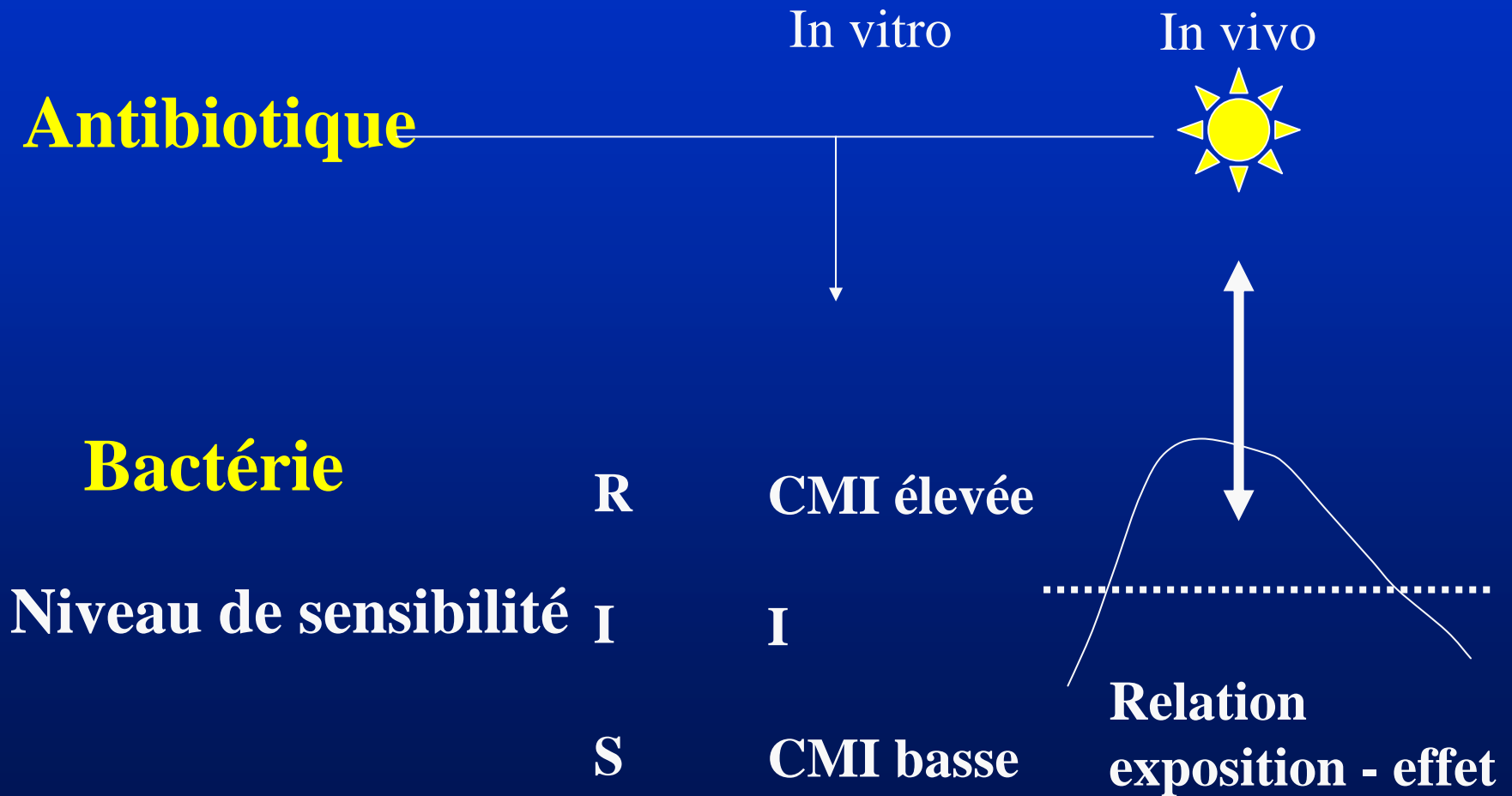
Si $t > T$ sur $t - T$: fonction d'entrée = 0

$$C_t = C_{ss} (1 - e^{-kt}) e^{-k(t-T)}$$

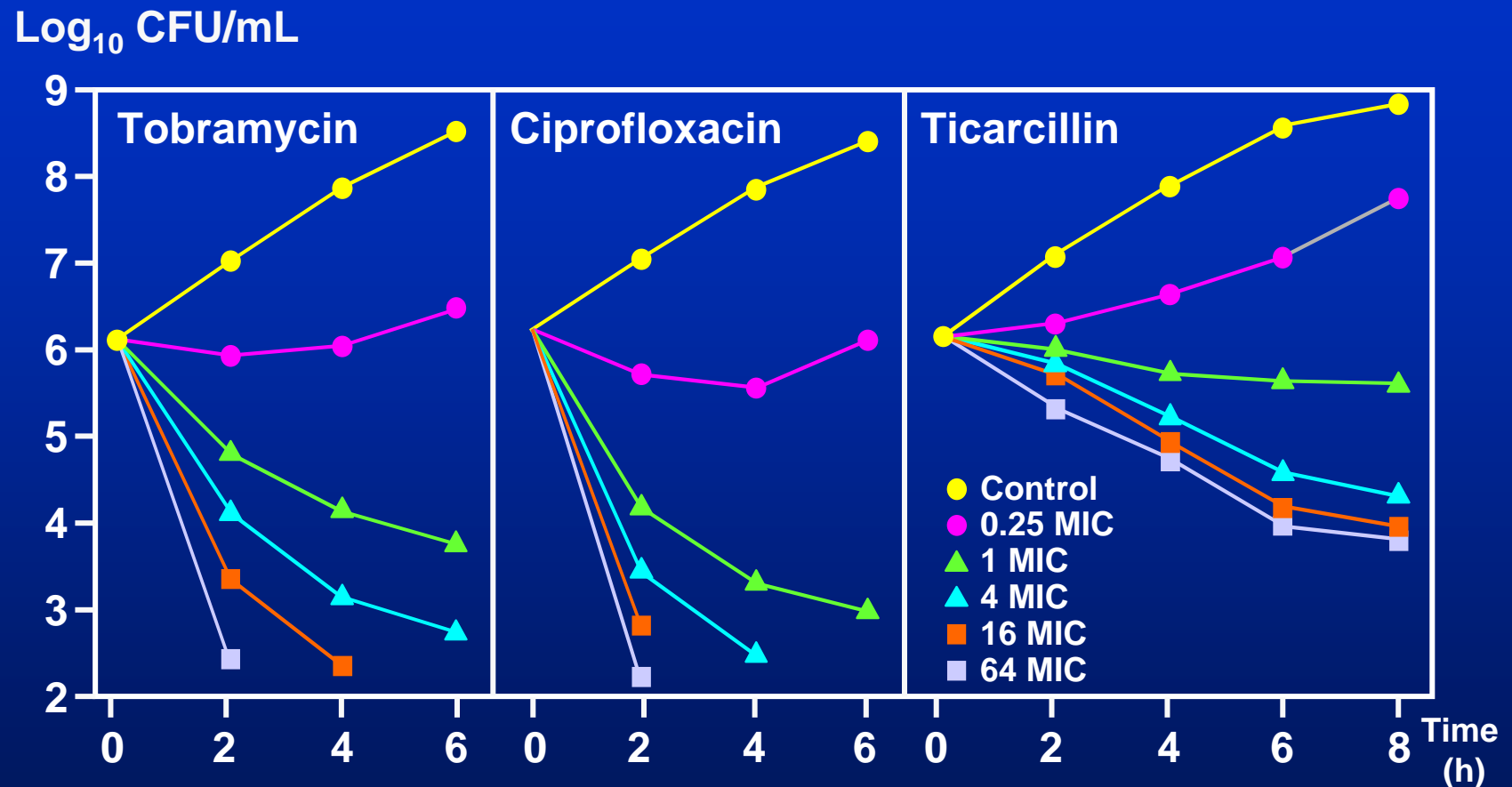
Problèmes spécifiques à l'antibiothérapie

- ✂ **La cible autonome différente des tissus de l'organisme, trt courts, importance des 48 premières heures de traitement.**
- ✂ **Problème de résistances**
- ✂ **Préservation de l'écologie bactérienne**
- ✂ **Variabilité de la pharmacocinétique des ATB + sensibilité des bactéries + accessibilité plus ou moins grande de la cible**
- ✂ **Notion de terrain particulièrement importante**

Relation concentration - effet



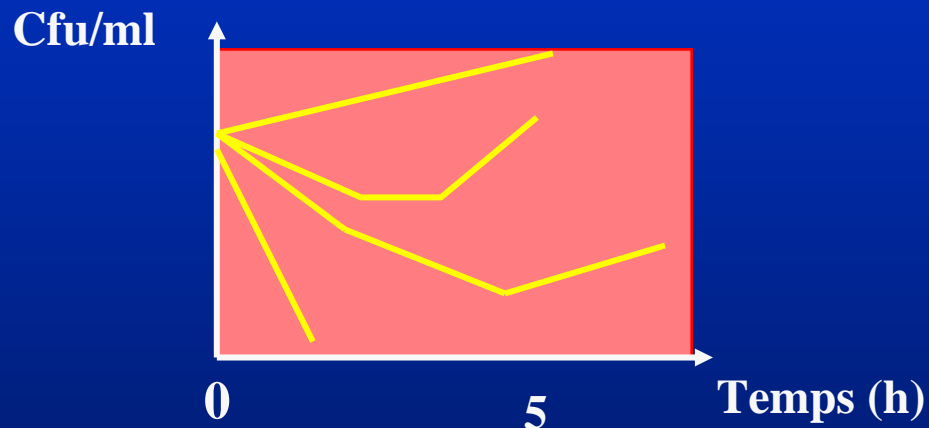
Bacterial killing: concentration-dependent vs -independent



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

RAPPELS SUR LA VITESSE DE BACTERICIDIE DES ANTIBIOTIQUES

■ Bactéricidie concentration-dépendante : AMG, FQ

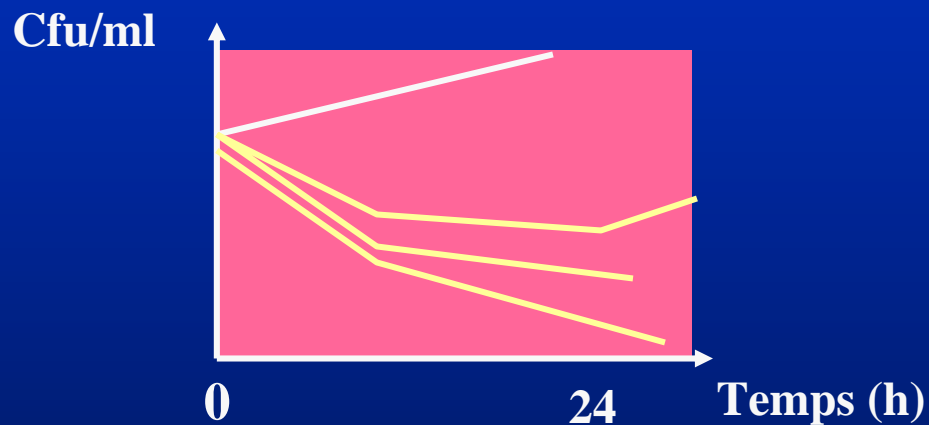


- Rapide et intense
- V augmente avec C
- Prévention repousse
- EPA

- Modèles animaux : C_{max} /CMI et log AUC prédictifs du succès
- Relations concentration/effet varient selon le couple ATB/bactérie

RAPPELS SUR LA VITESSE DE BACTERICIDIE DES ANTIBIOTIQUES

- Vitesse de bactéricidie temps - dépendante : β lact., Glycopept.



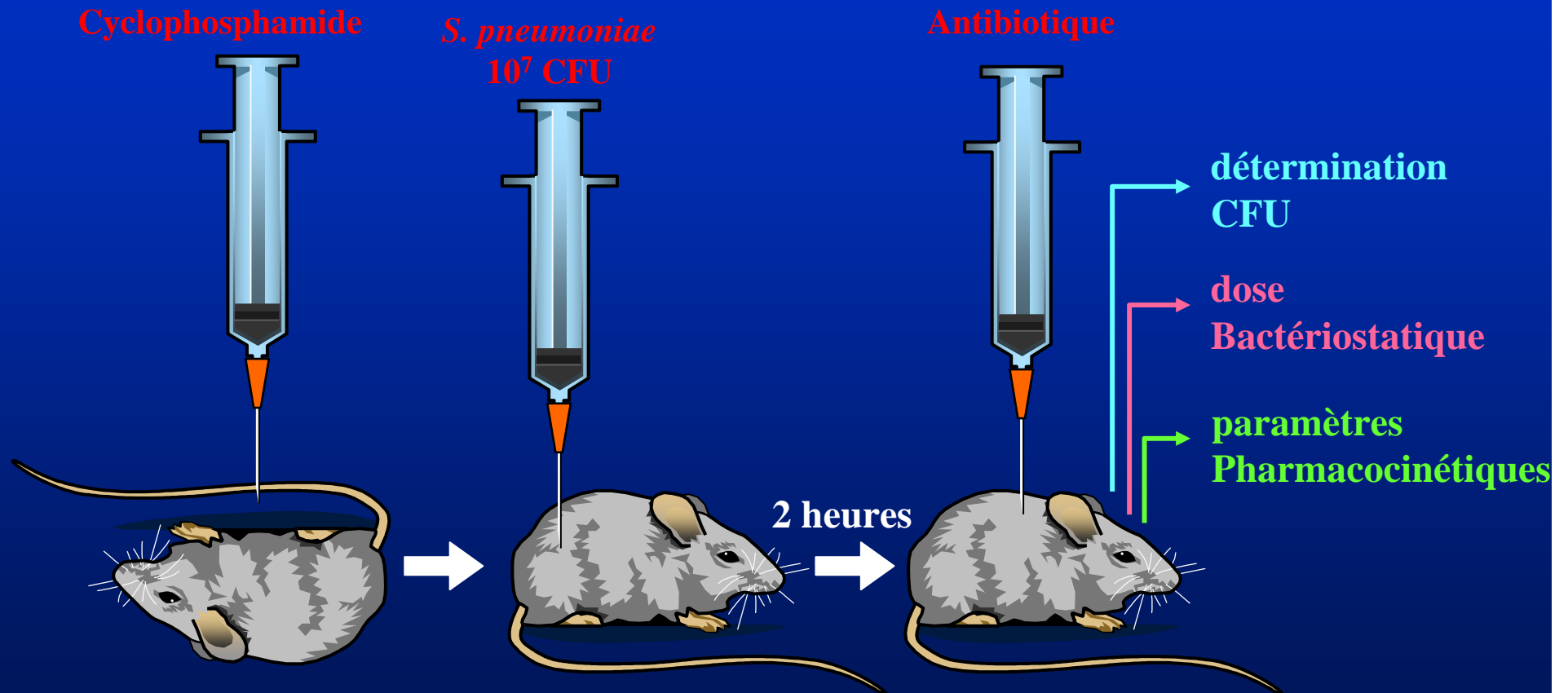
- Lente
- Intensité liée au Temps de contact
- Concentration seuil
- EPA faible

- Modèles animaux : $T > CMI$, prédictif du succès thérapeutique
- Relations concentration/effet varient selon le couple ATB/bactérie

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

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

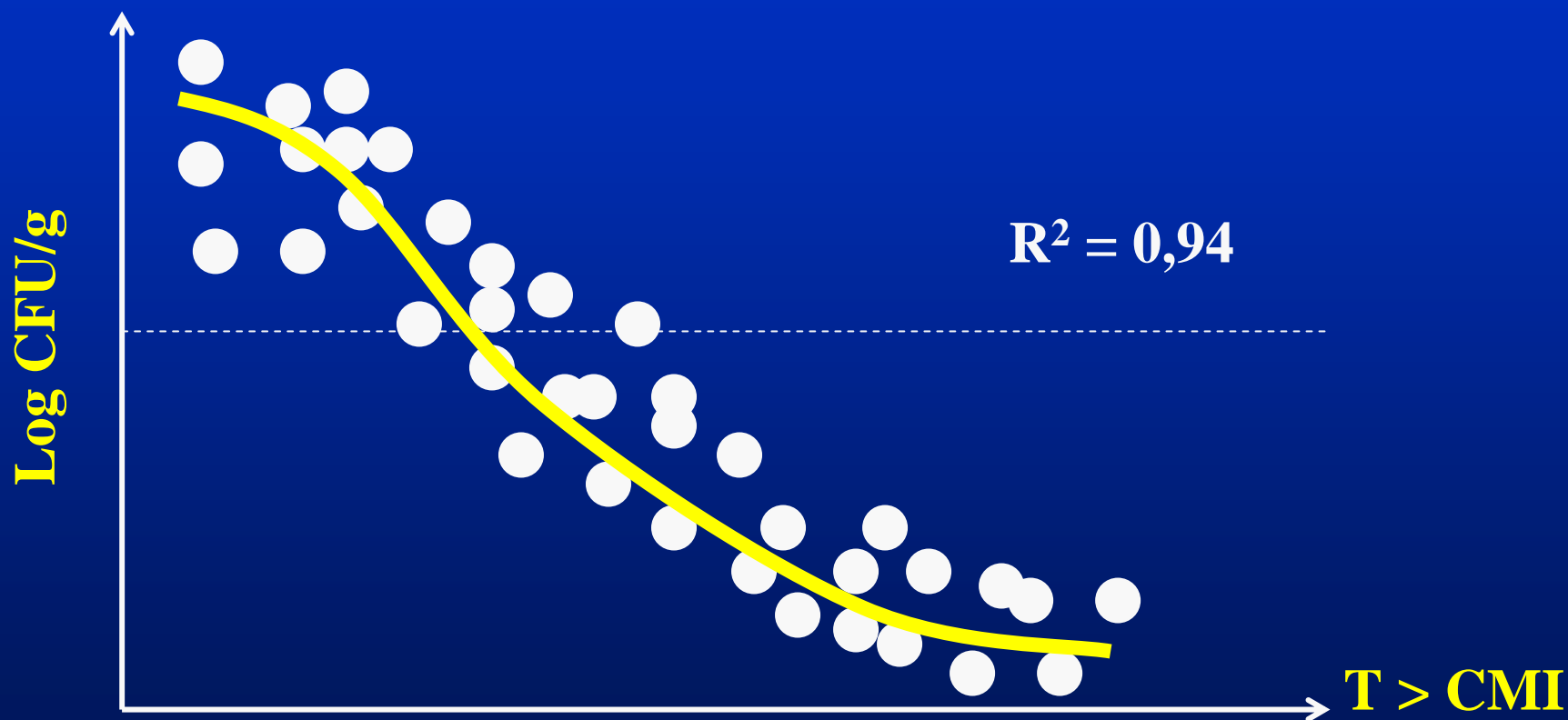


R.Garraffo Nov 1999

chez l'animal

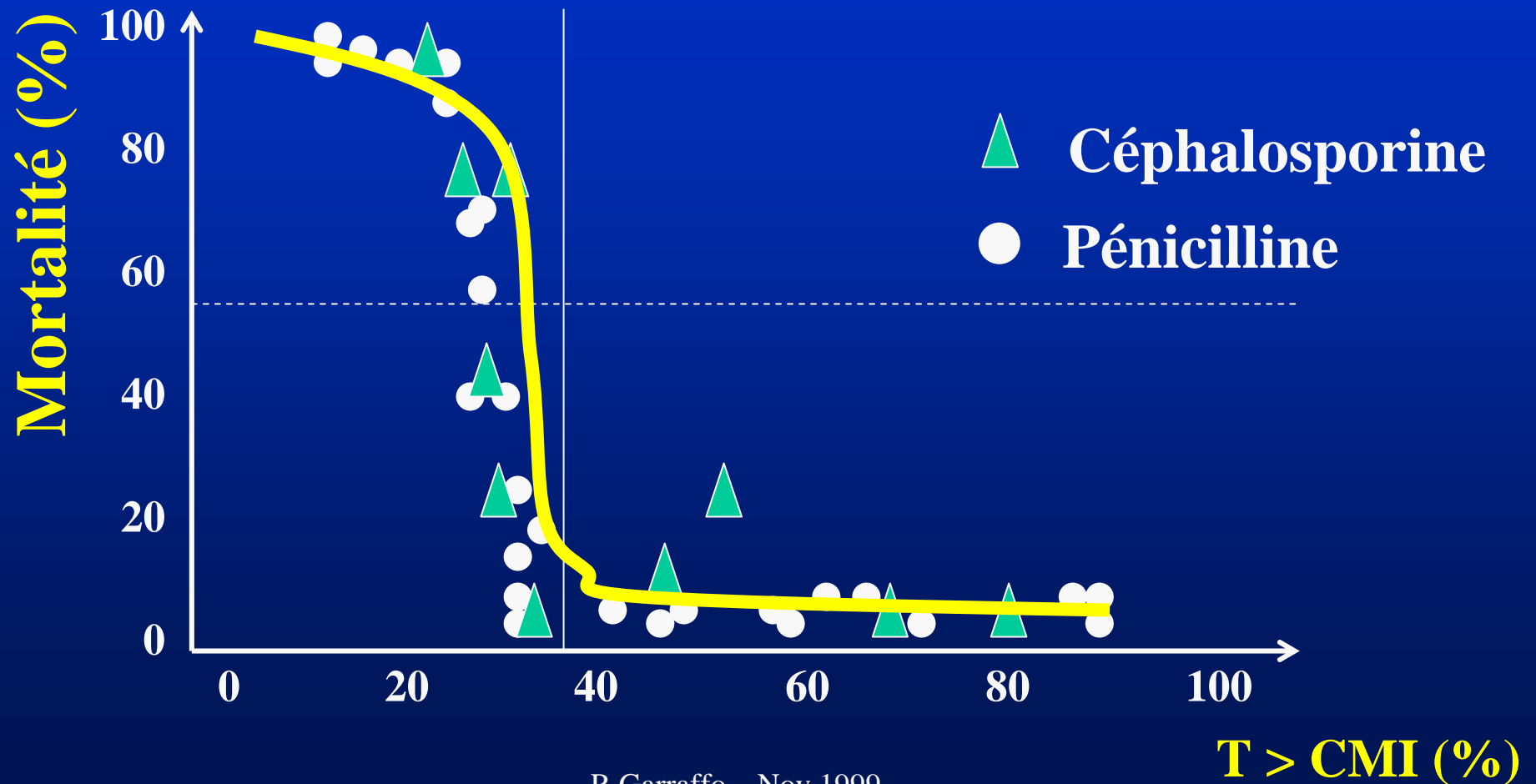
Efficacité anti-bactérienne b-lactam vs *K.pneumoniae*

-3



chez l'animal

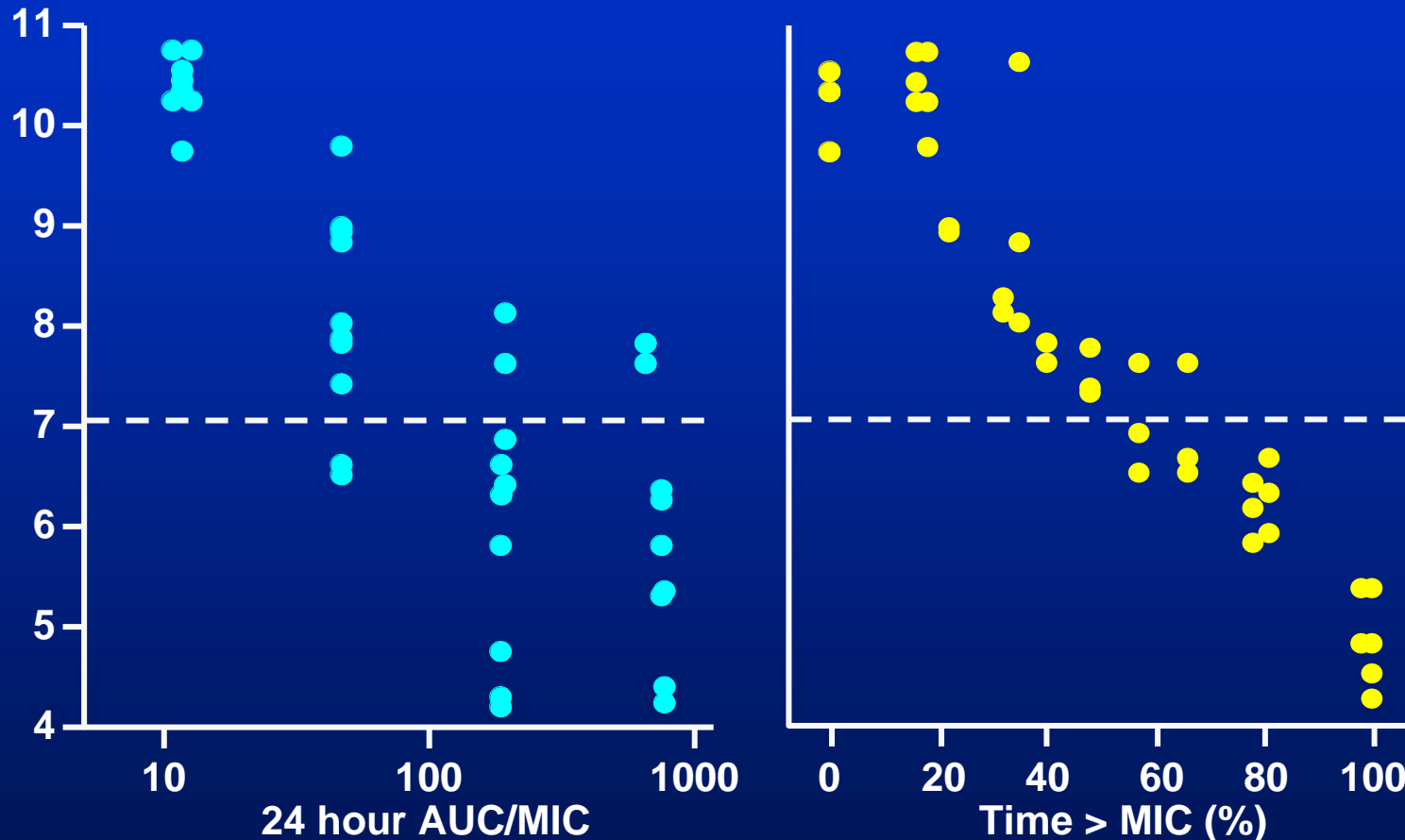
Efficacité anti-bactérienne b-lactam vs *S.pneumoniae*



R.Garraffo Nov 1999

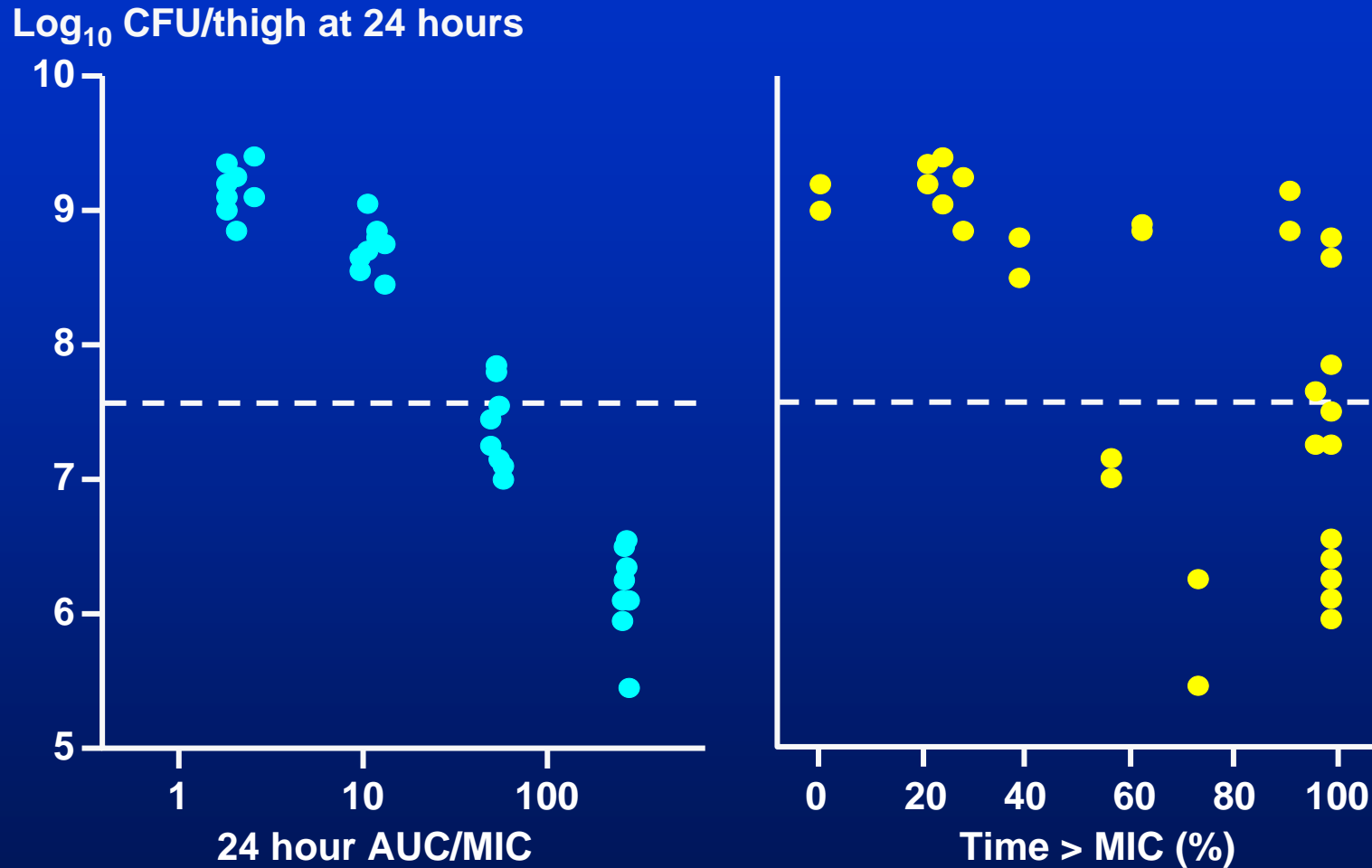
Relationship between clarithromycin PD and efficacy for *S. pneumoniae*

Log₁₀ CFU/thigh at 24 hours



■ Murine neutropenic pneumococcal thigh infection model

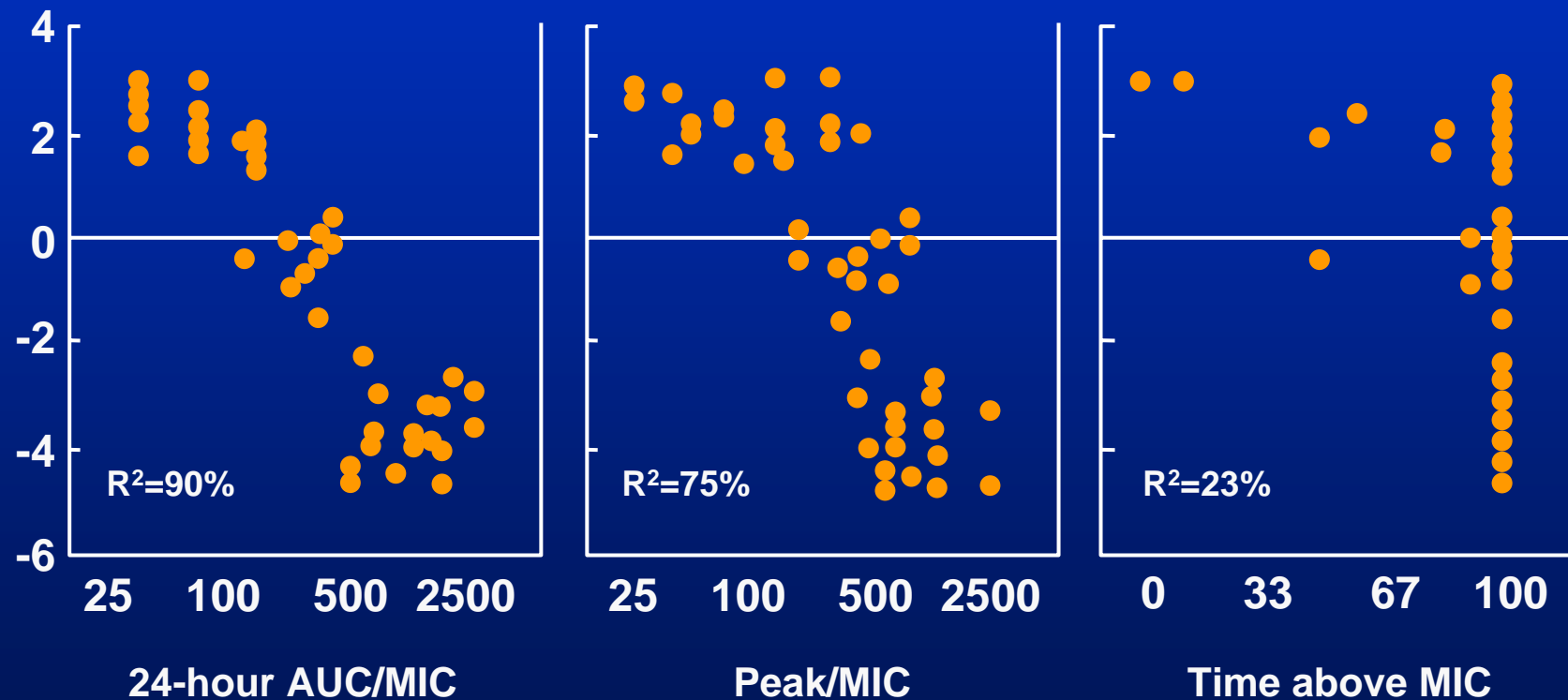
Relationship between PD and efficacy of azithromycin against *S. pneumoniae*



■ 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

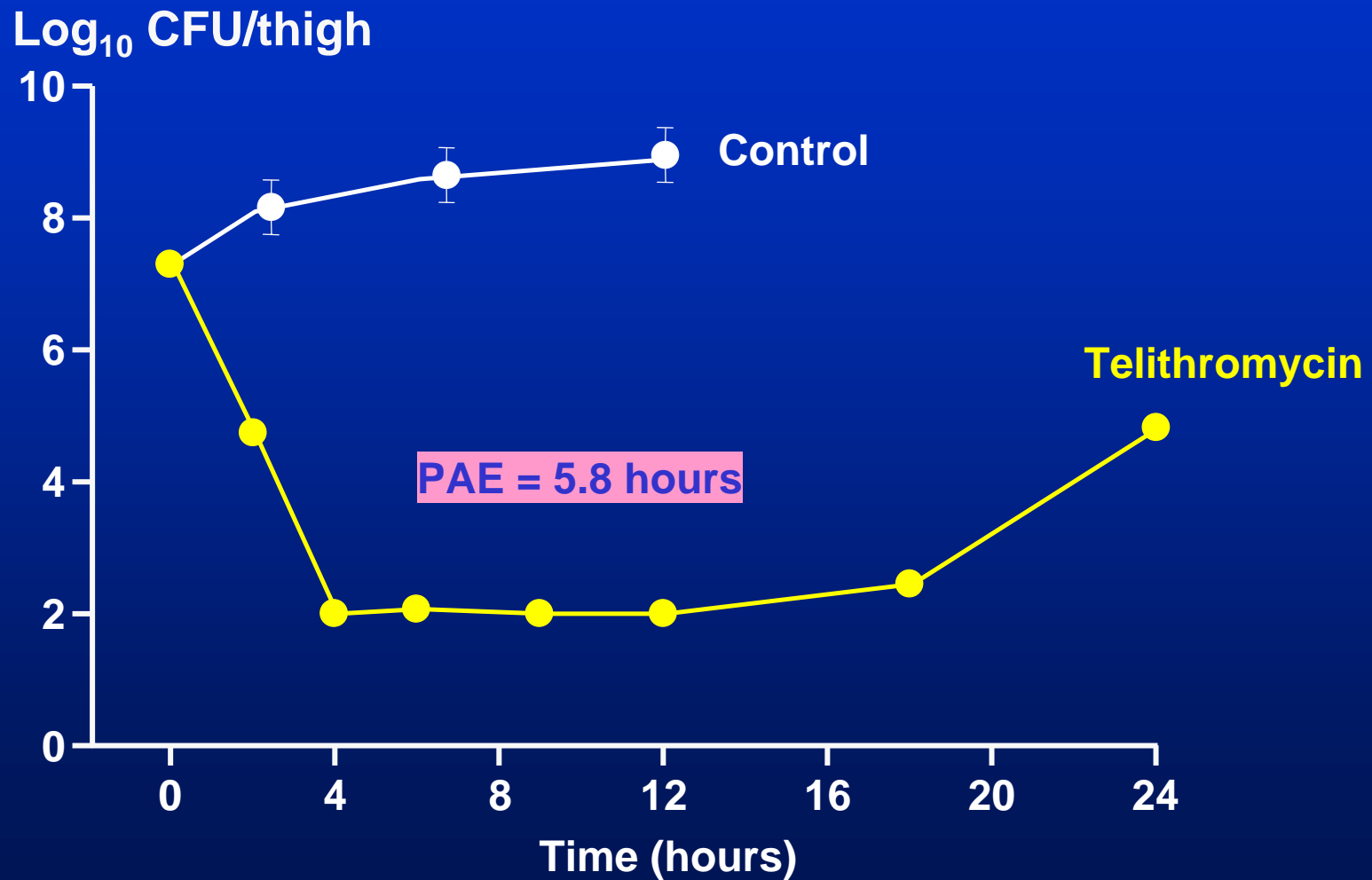
	Telithromycin	Azithromycin	Clarithromycin
Concentration-dependent killing	Yes	Minimal	Minimal
Persistent effects	Moderate	Prolonged	Moderate
PK/PD parameter determining efficacy	24-hour AUC/MIC	24-hour AUC/MIC	Time above MIC

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

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

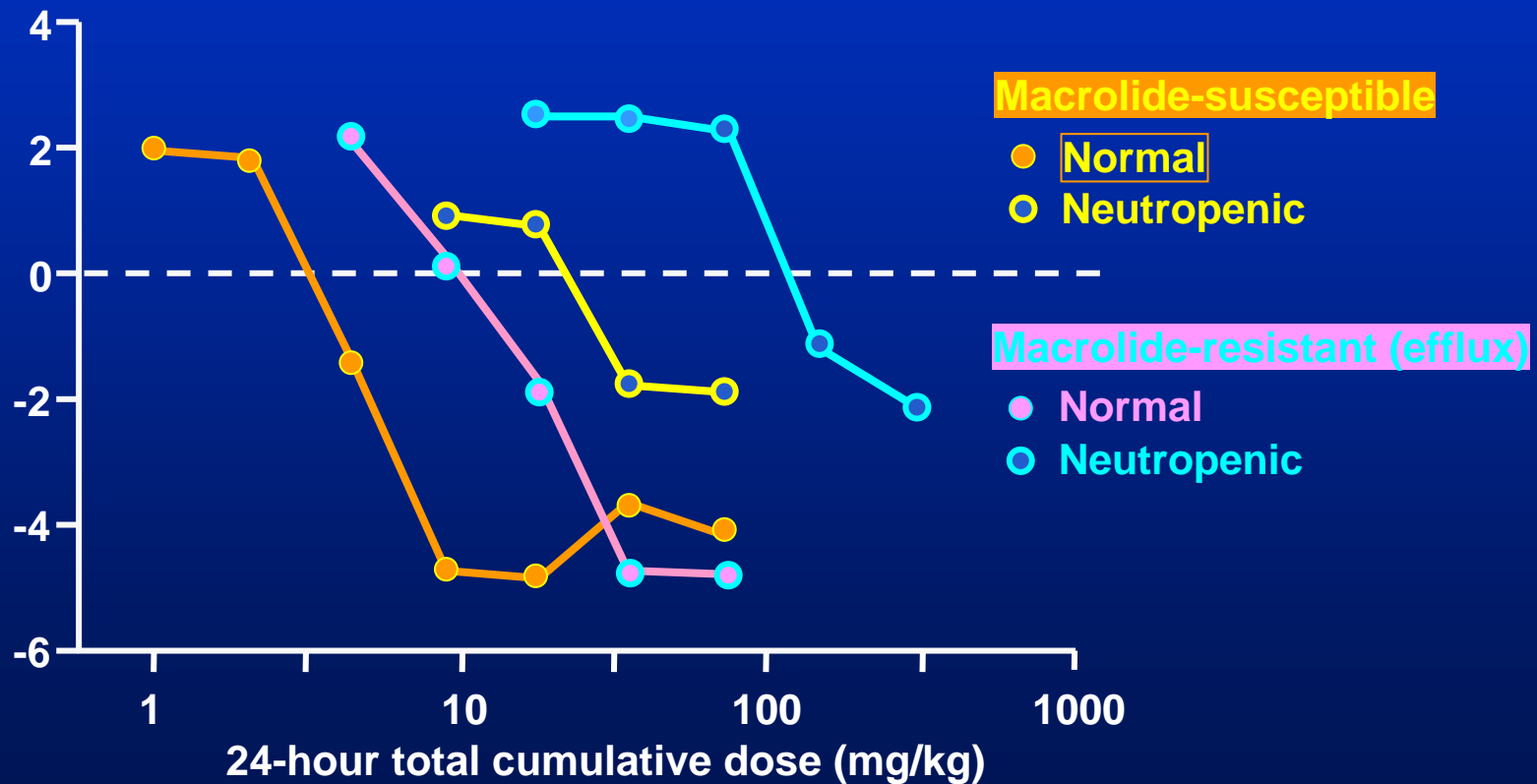


R.Garraffo Nov 1999

Neutrophils enhance *in vivo* potency of telithromycin

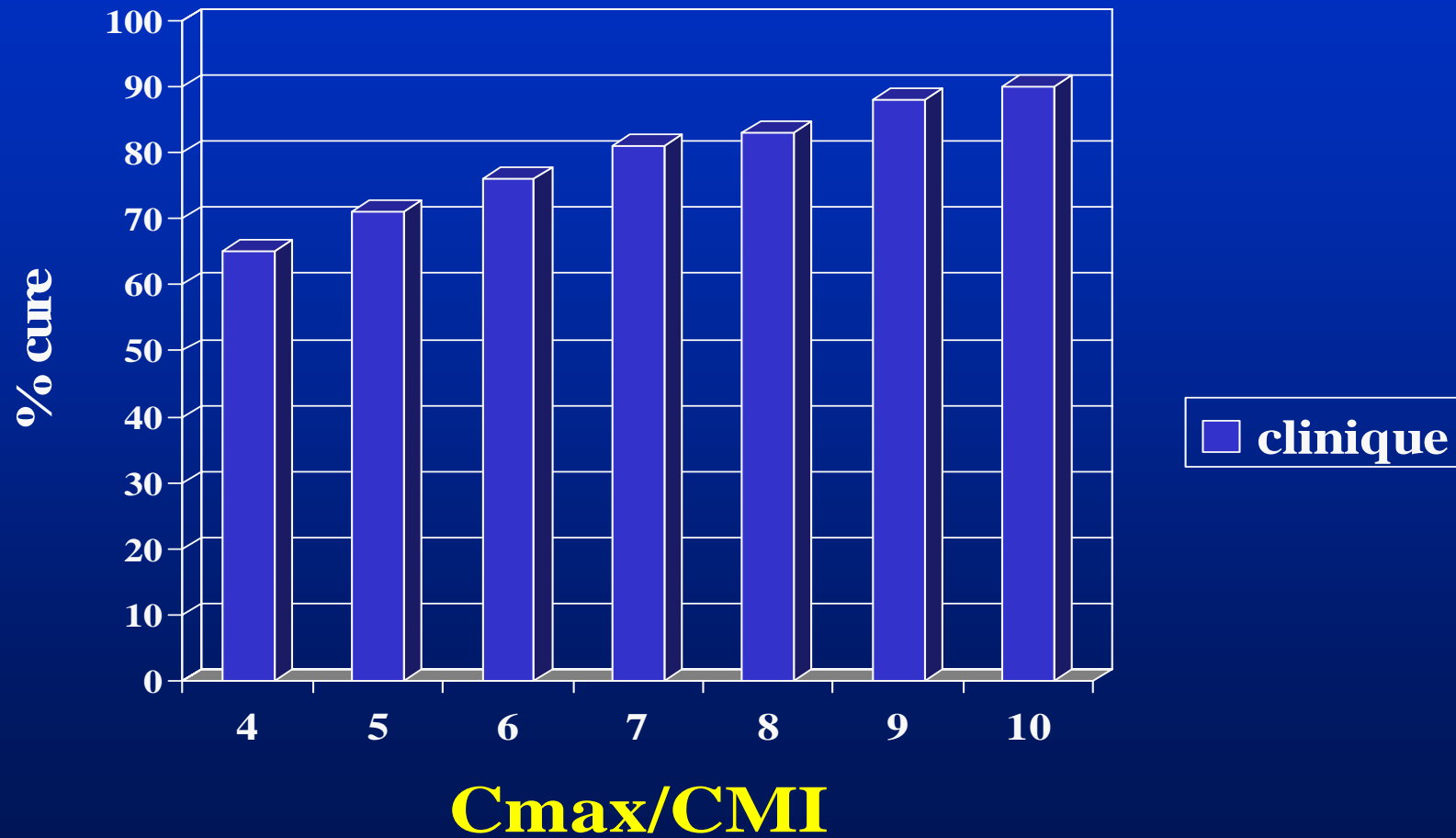
- Activity in neutropenic and non-neutropenic murine thigh infection model

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



Chez l'homme

Aminosides vs Pneumonie à BGN



R.Garraffo Nov 1999

Kashuba ADM, AAC, 1998;42:1842-44
Kashuba ADM, AAC, 1999;43:623-29

Règles d'optimisation des traitements par Aminoglycosides

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

C_{min} : prévention accumulation, donc toxicité rénale

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

$$AUIC > 100$$

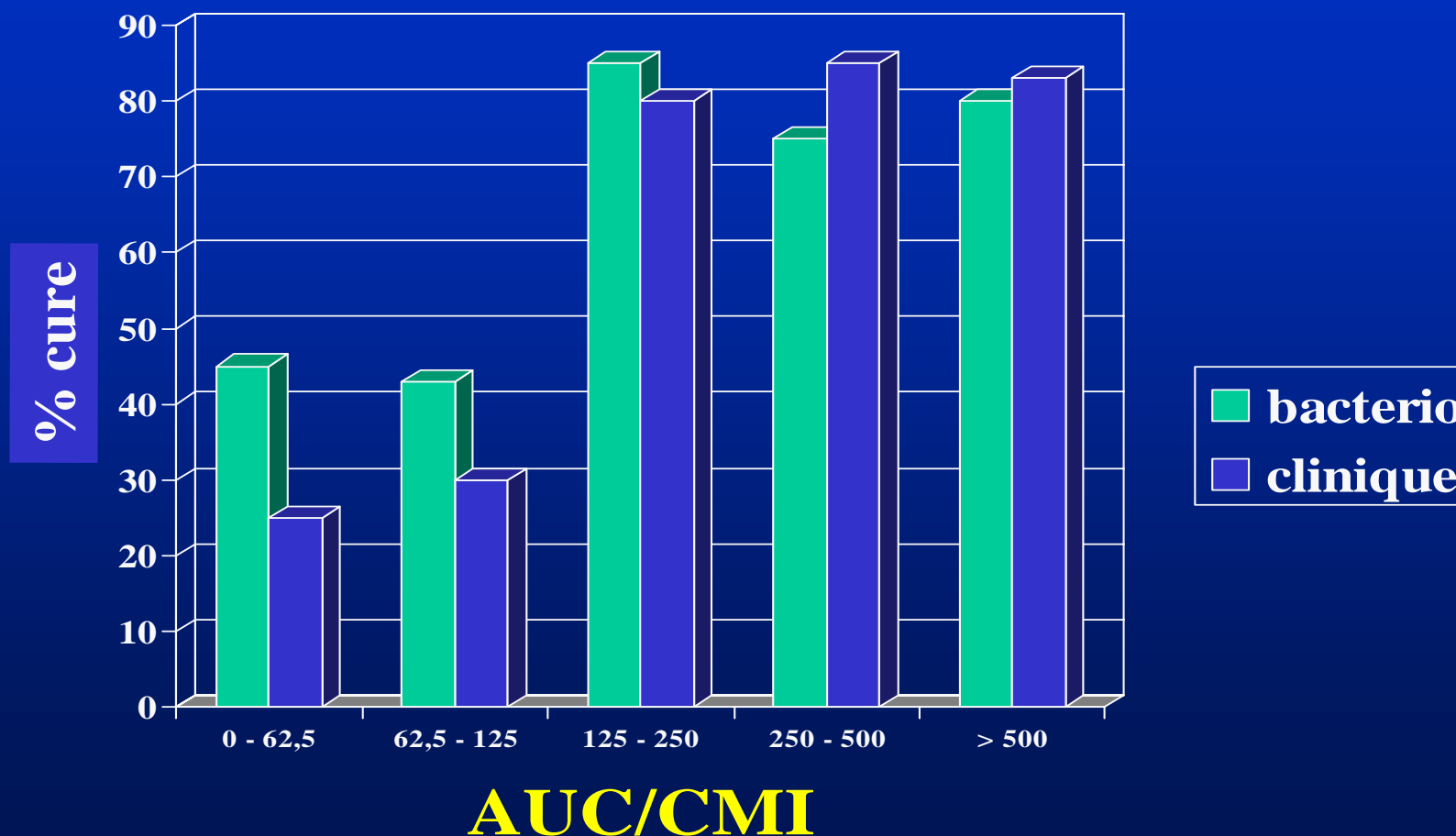
Optimisation du schéma posologique :
DUJ (efficacité ± accrue, toxicité réduite)

- 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

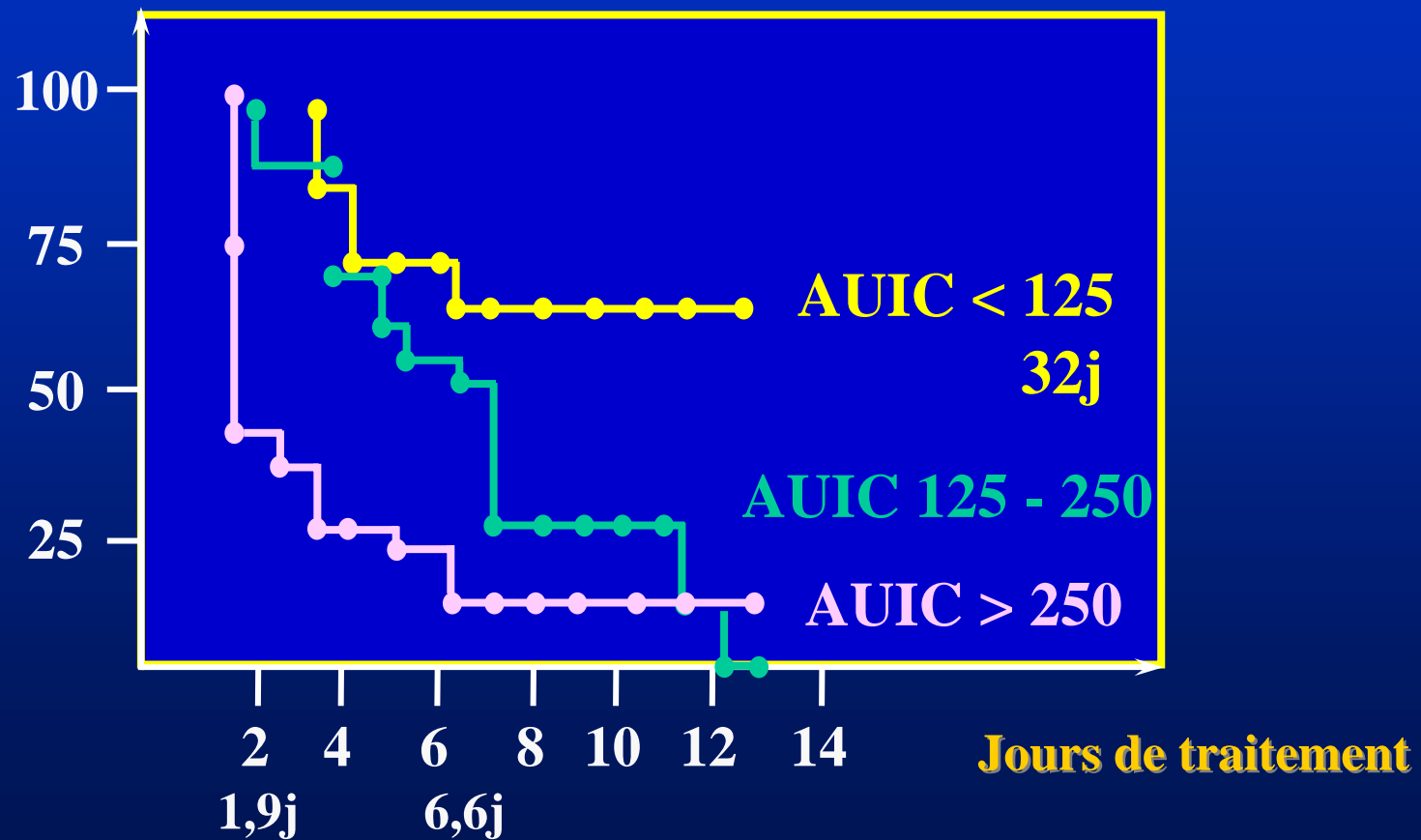


AUC/CMI

R.Garraffo Nov 1999

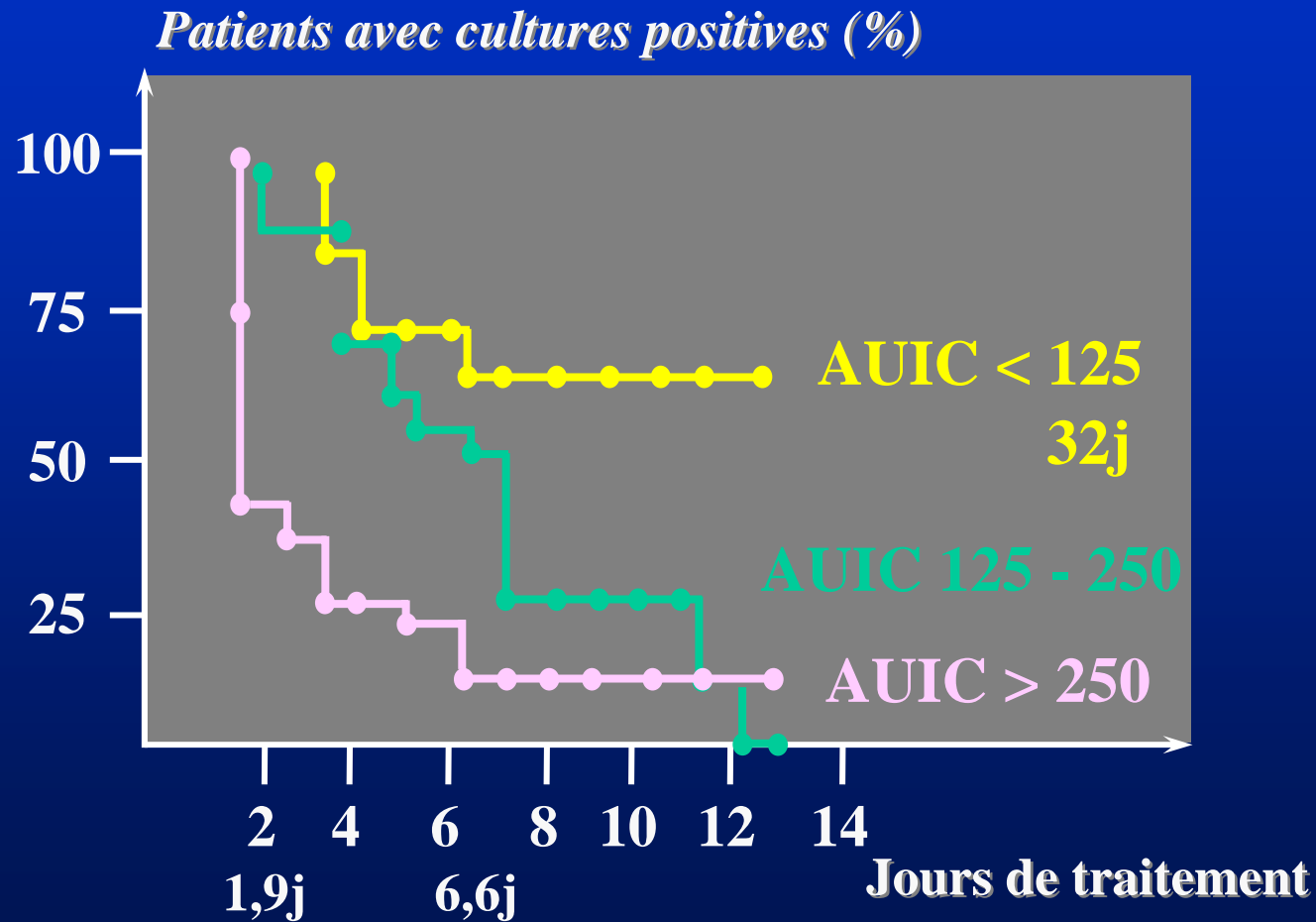
AUIC ET PRÉDICTIVITÉ DE L'EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE (exemple de la ciprofloxacine)

Patients avec cultures positives (%)



R.Garraffo Nov 1999

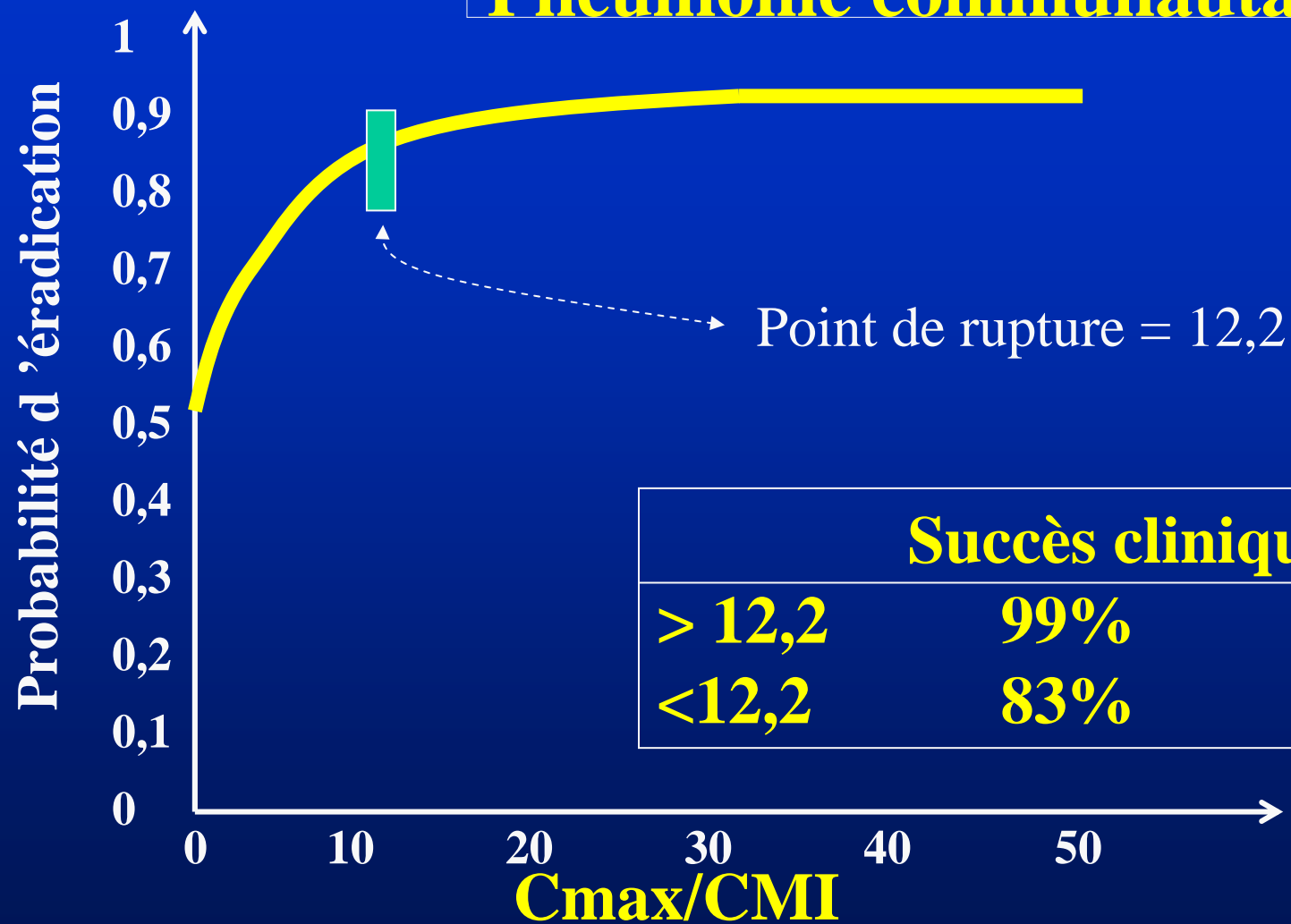
AUIC ET PRÉDICTIONNÉ DE L'EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE (exemple de la ciprofloxacine)



R.Garraffo Nov 1999

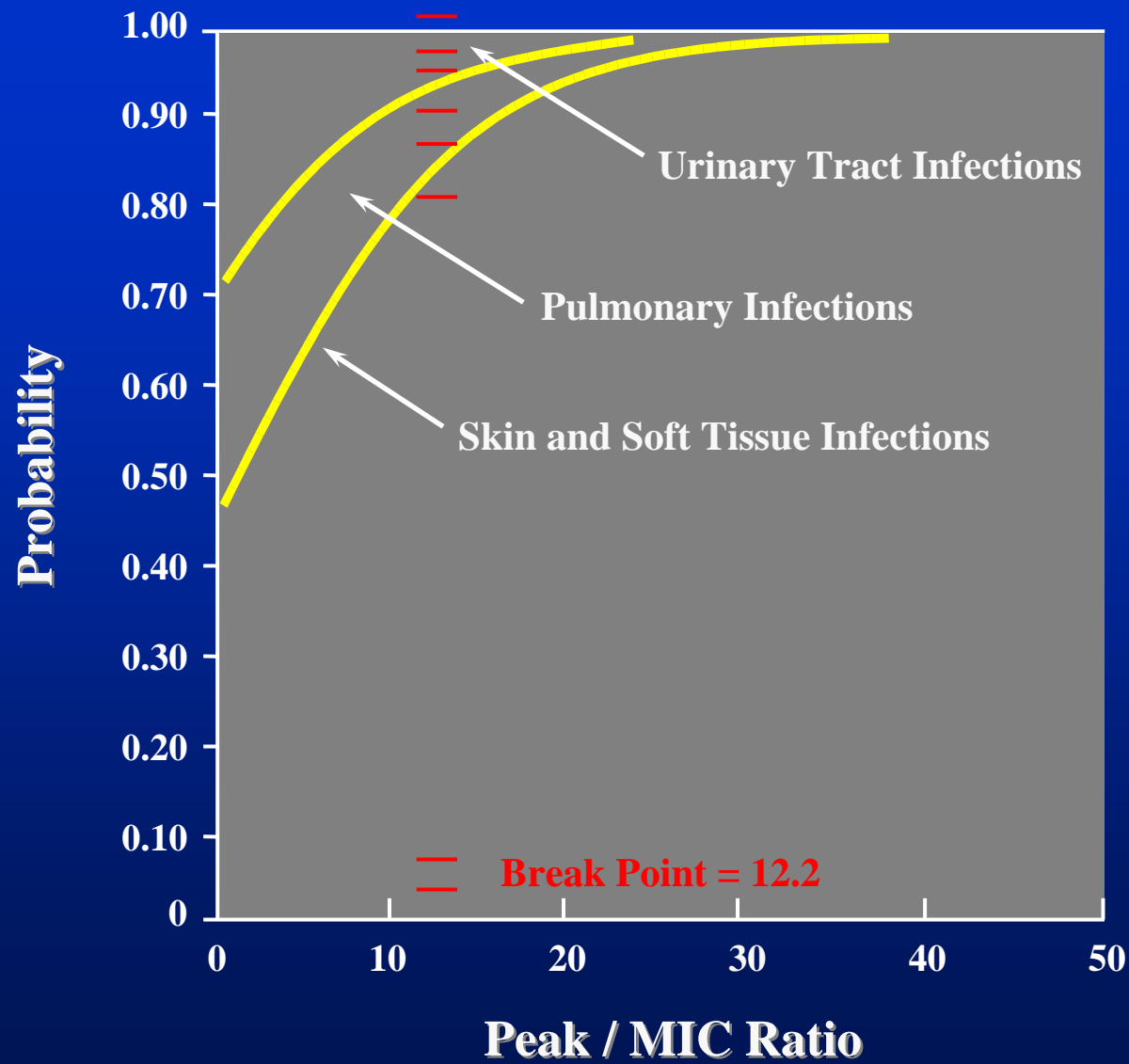
chez l'homme

Fluoroquinolone vs Pneumonie communautaire



R.Garraffo Nov 1999

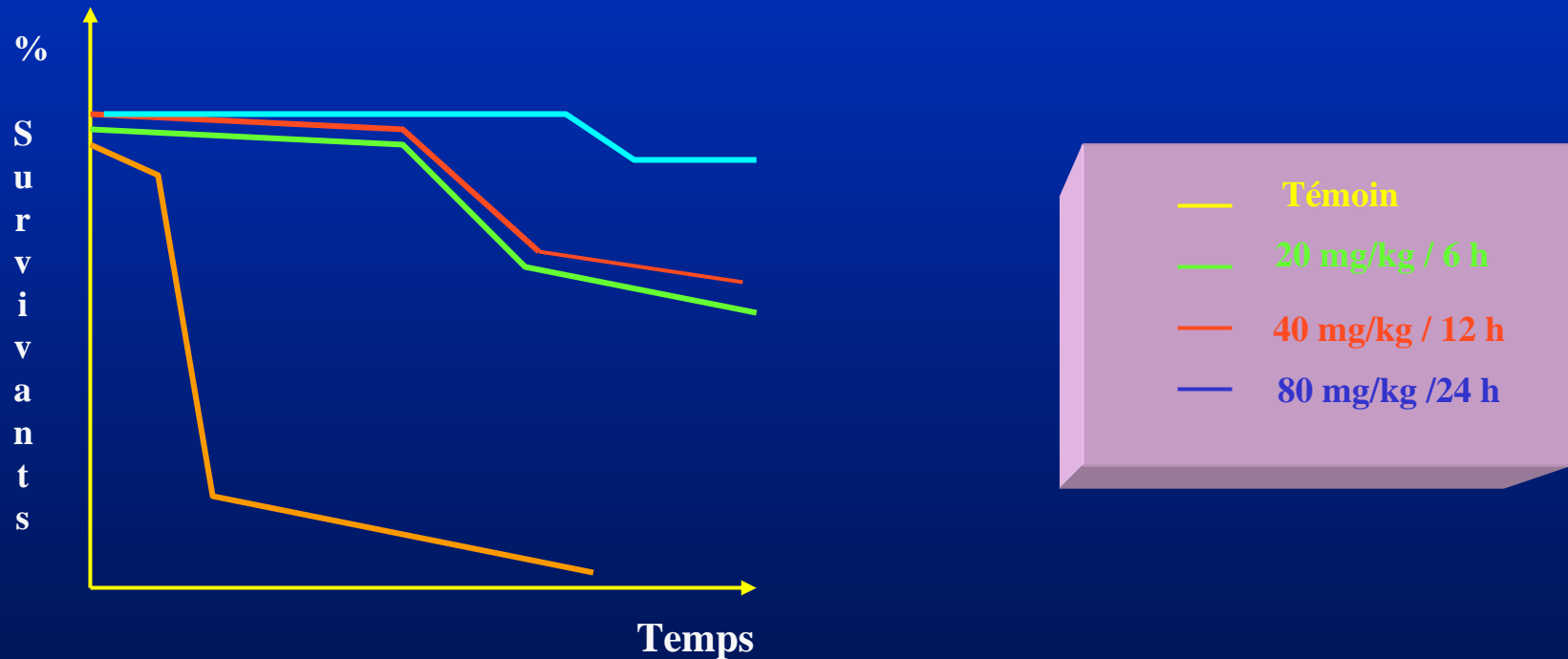
Preston SL, JAMA, 1998;279:125-9



AUIC versus QI (I)

(Drusano et col, 1993)

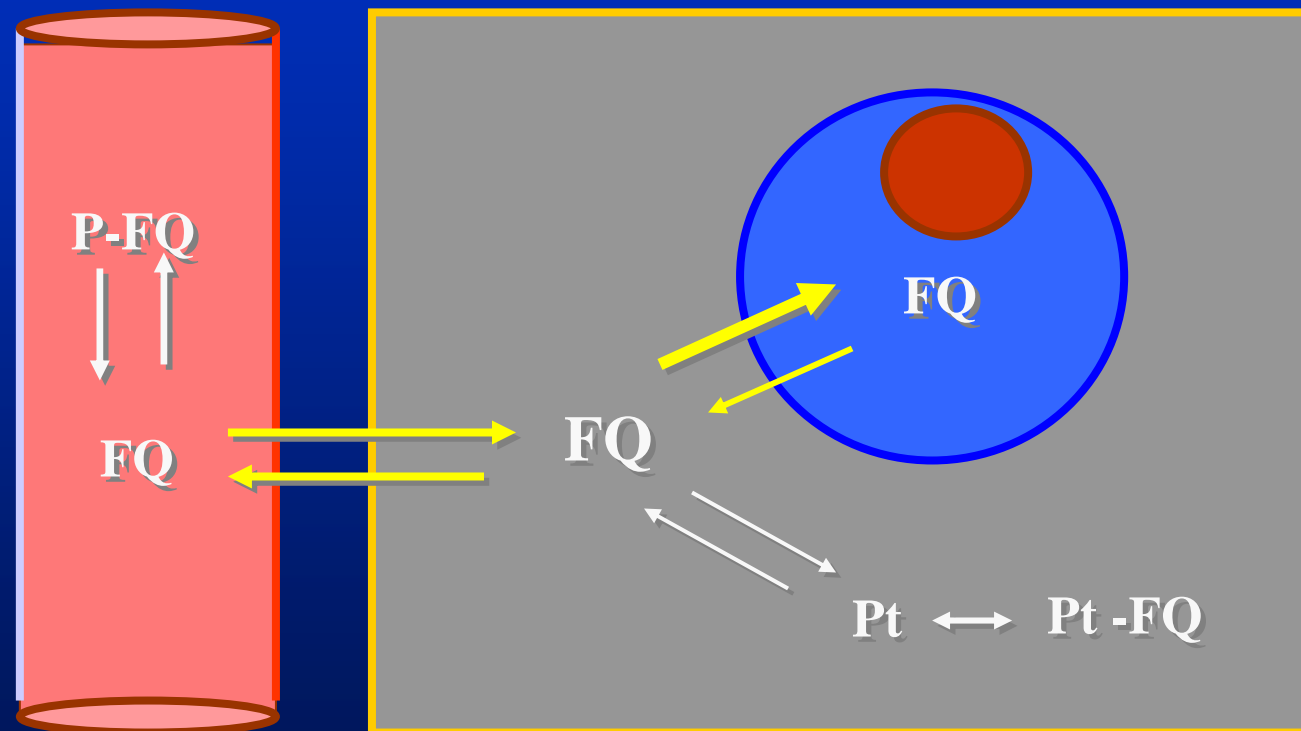
Modèle : Rat neutropénique, infection létale à *P.aeruginosa*
Dose identique, souche identique, rythme différent
AUIC inchangée, QI variable



$C_{max}/C_{MI} > AUIC$ pour l'efficacité

CINETIQUE CELLULAIRE DES FLUOROQUINOLONES

FQ intracellulaire = 4 à 60 fois FQ plasmatique



ACTIVITE INTRACELLULAIRE DES ANTIBIOTIQUES

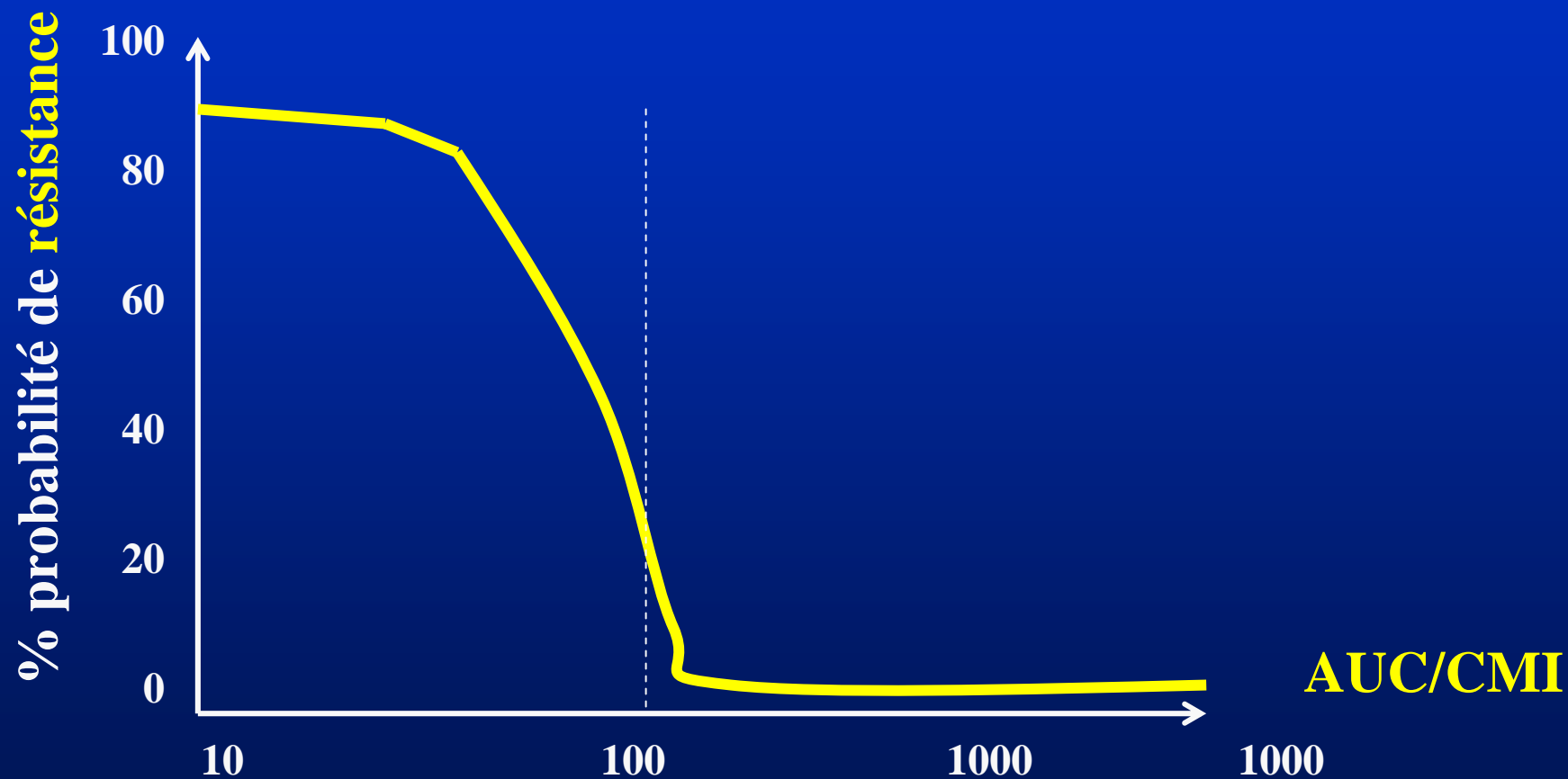
Antibiotique	Activité Apparente ⁽¹⁾	Accumulation intracellulaire	Activité intrinsèque ⁽²⁾
Erythromycine	0.37 ± 0.01	10.6 ± 0.3	34.4 ± 1.1
Azithromycine	1.54 ± 0.07	44.3 ± 2.9	34.8 ± 1.2
Ciprofloxacin	1.52 ± 0.2	4.9 ± 0.4	310.2 ± 10.2

(1) = $\text{Log}^{10} \text{cfu}^{\dagger 0} / \text{Log}^{10} \text{cfu}^{\dagger}$

(2) = $\text{Log}^{10} \text{cfu}^{\dagger 0} / \text{Log}^{10} \text{cfu}^{\dagger} \cdot Cc/Ce$

chez l'homme

Résistance pneumonie à BGN



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

Pharmacodynamie des Antibiotiques

✂ Antibiotiques à activité bactéricide temps-dépendante, sans EPA significatif (sur BGN)

↖ β lactamines et glycopeptides

✂ Optimisation efficacité thérapeutique et prévention des résistances :

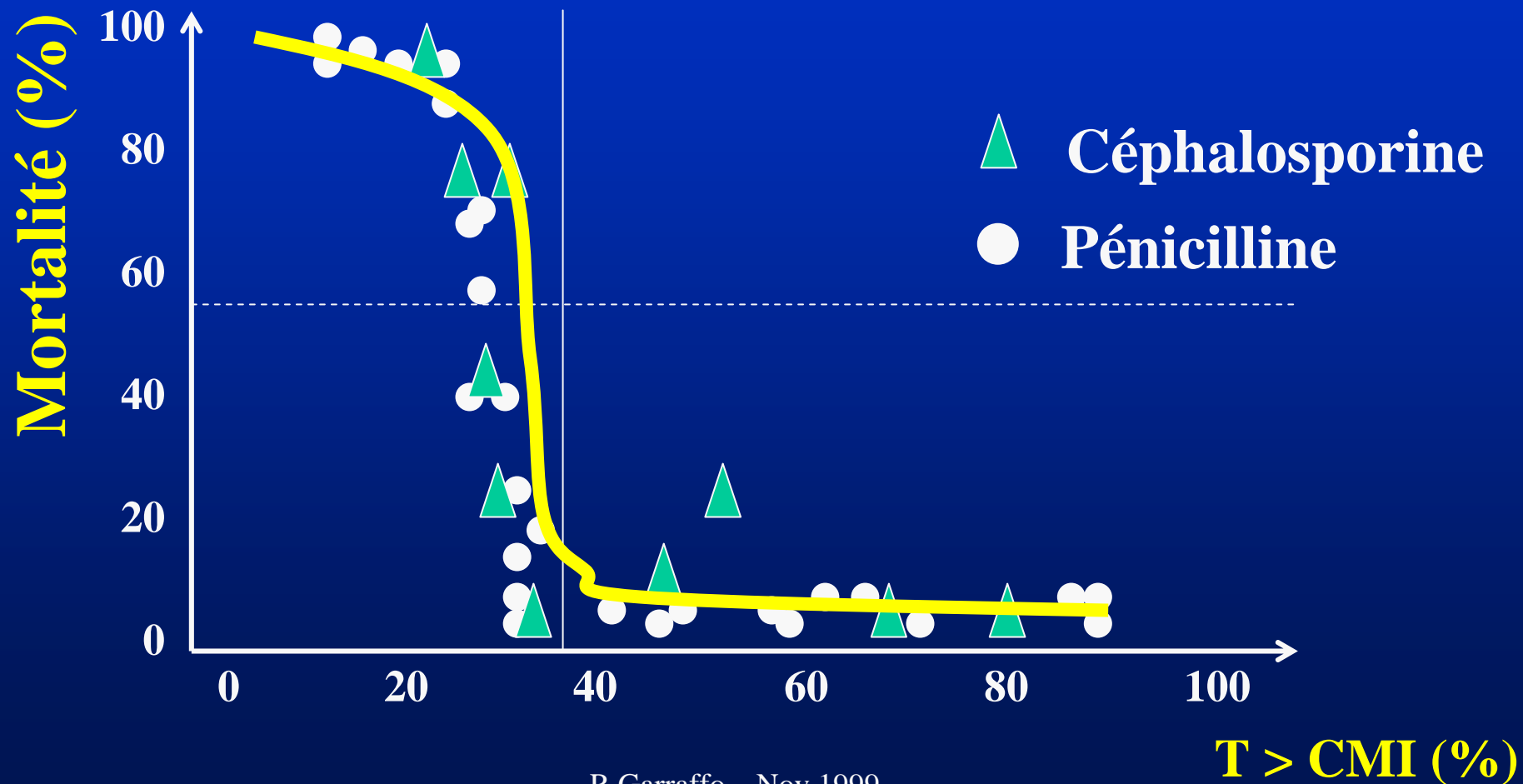
↖ $T > CMI$ et $Crés / CMI$

✂ Antibiotiques à demi-vie courte (sauf CRO) :

↖ Trous thérapeutiques ($C < CMI$) = résistances

chez l'animal

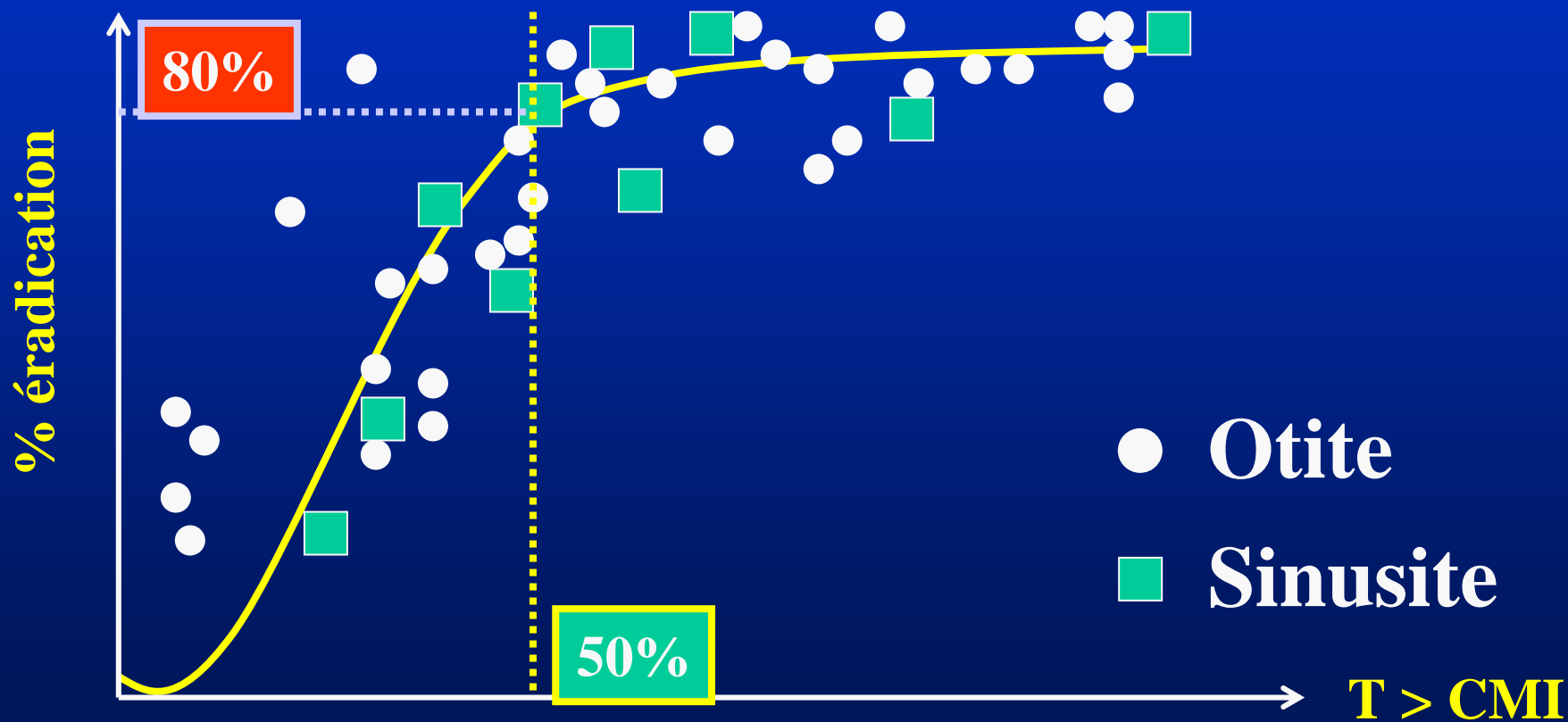
Efficacité anti-bactérienne b-lactam vs *S.pneumoniae*



R.Garraffo Nov 1999

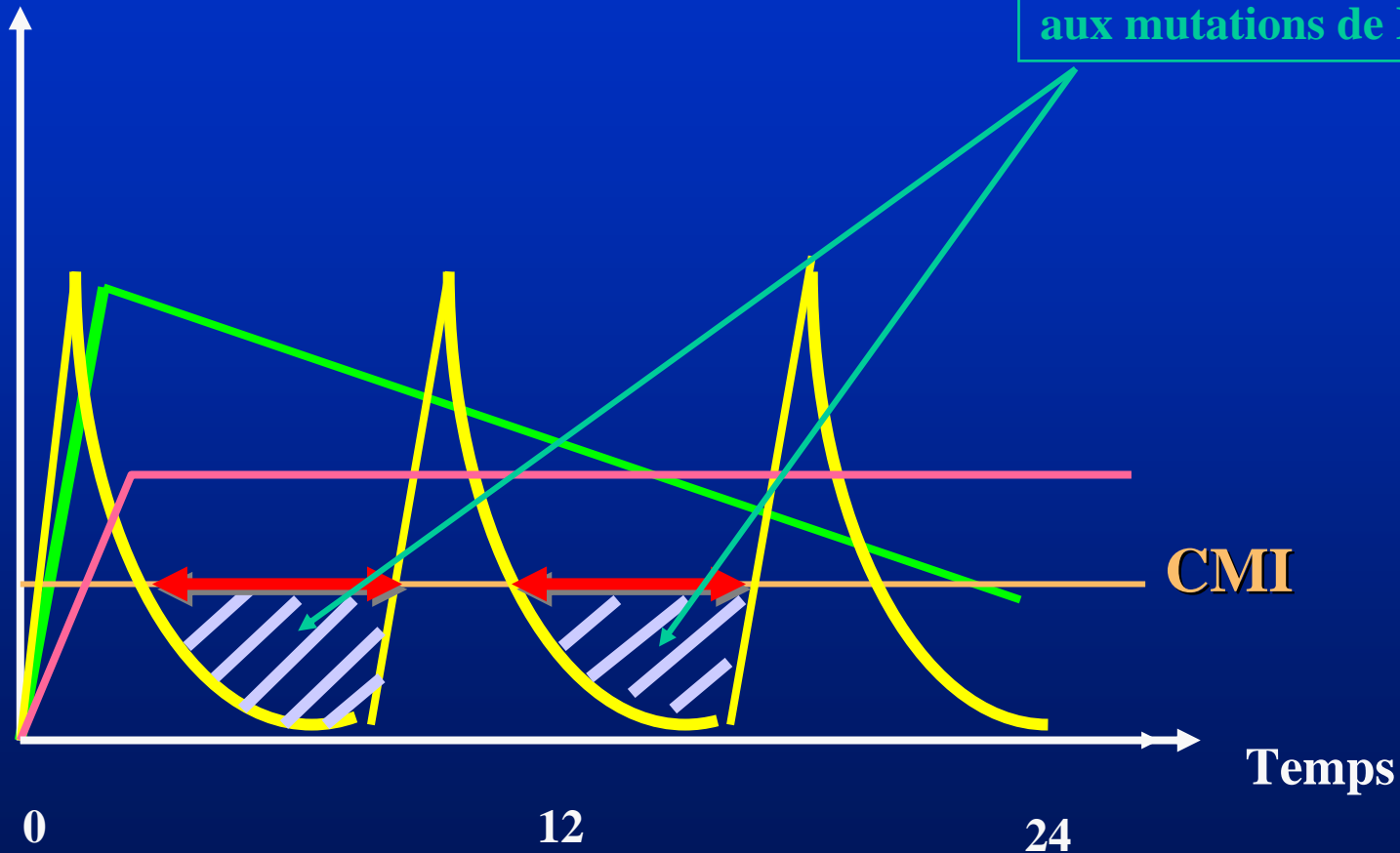
chez l'homme

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



Antibiotiques temps dépendants : schéma thérapeutique et résistance bactériologique

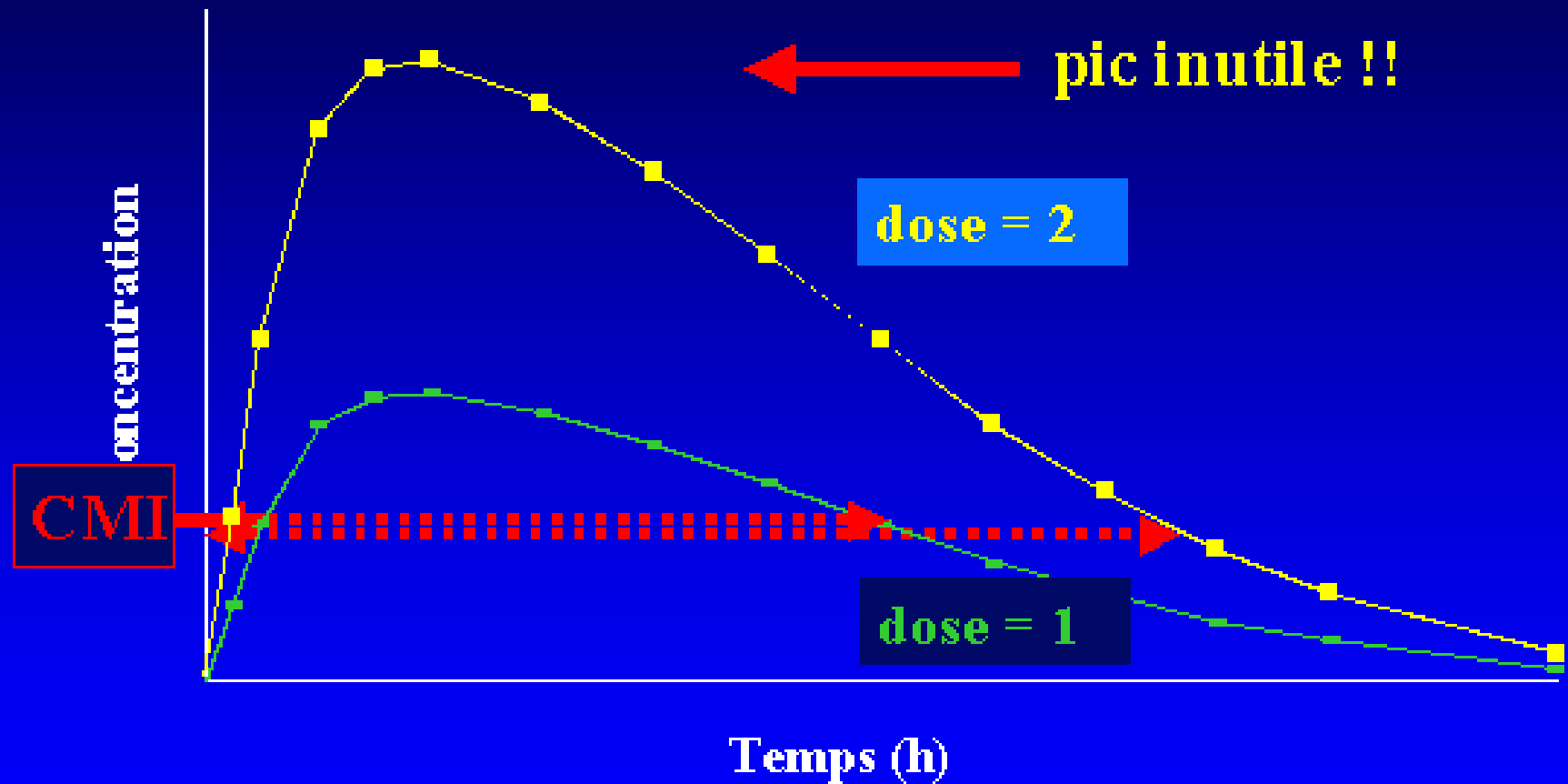
Concentration



Comment obtenir un $T > CMI$?

- Augmenter la dose unitaire ?
- Augmenter la fréquence d'administration ?

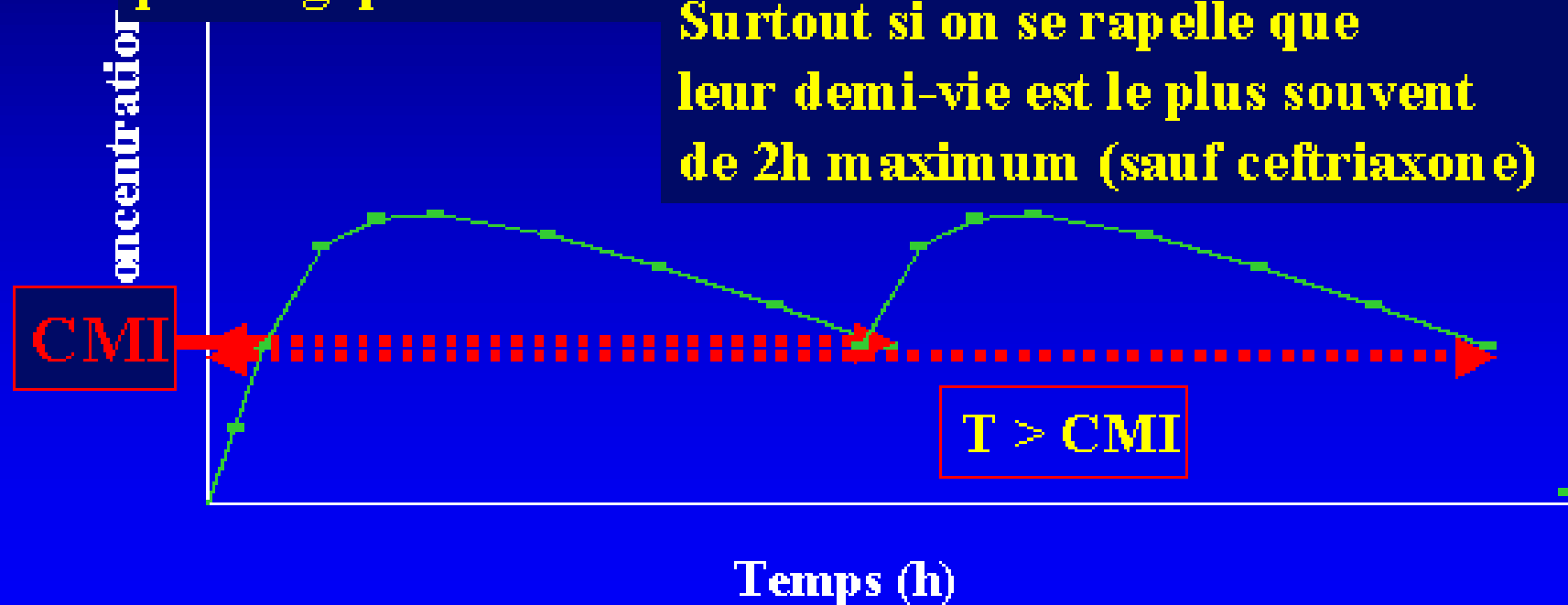
Augmenter la dose unitaire ...



Augmenter la fréquence d'administration ...

L'augmentation de la fréquence d'administration des β -lactames semble une démarche nettement plus logique ...

Surtout si on se rappelle que leur demi-vie est le plus souvent de 2h maximum (sauf ceftriaxone)



Optimisation des traitements par β lactamines

Pharmacodynamie :

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

Solution :

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

POSOLOGIE DE CEFTAZIDIME ET $T > CMI$

<i>Posologie</i>	<i>T > CMI* (%)</i>
4 g/24 h (perf. continue)	100
3 g/24 h "	100
2 g/24 h "	100
2 g/8 h (Adm. discontinue)	92
1 g/8 h "	82
1 g/12 h "	52

* *CMI = 4 mg/l*

Benko (1996), Nicoleau (1996), Houlihan (1997)

DIFFUSION TISSULAIRE DES β LACTAMINES

✉ Diffusion passive (sauf sites protégés : SNC, œil...) → effet pic

✉ Différences s'estompent à l'équilibre

✉ Modèles animaux : pas de différence (*Garraffo 97, Robeaux 97*)

✉ Chez l'homme (blister fluids) les coefficients de pénétration sont :

Perf. continue : 85 (11) % , Adm. discontinue : 102 (18) %

(*Mouton, 1990*)

✉ Dose de Charge : → réduit en partie le risque

DIFFUSION TISSULAIRE DES- β LACTAMINES

<i>Posologie</i>	<i>Temps</i>	<i>Cplasm.</i> (mg/l)	<i>Cpulm.</i> (ug/g)	<i>CP</i> (%)
1g/8h (Perea,88)	2h	26 (10)	9 (7)	32 (24)
85mg/kg/24h (Chidiac,88)	Css	46.8 (19)	11.6 (6)	27 (16)

R.Garraffo Nov 1999

Rodolphe Garraffo, 2001

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)

PERFUSION CONTINUE DE CEFTAZIDIME ET FREQUENCE DE MUTATION

<i>Souche (CMI)</i>	<i>Fréquence mutation</i>	<i>Référence</i>
<i>P. aeruginosa</i> (4mg/l)	10 ⁻⁸ si c > 16mg/l 10 ⁻⁸ à 10 ⁻⁹ si c > 32mg/l	Kitzis (<i>in vitro</i>)
<i>P. aeruginosa</i> (4mg/l)	T > CMI = 61% Pas de mutants	Endocardite lapin (Fantin, 1994)
<i>P. aeruginosa</i> (4mg/l)	100mg/kg/j Pas d'argumentation des résistances	Patients mucoviscidosiques (Vinks, 1997)

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)

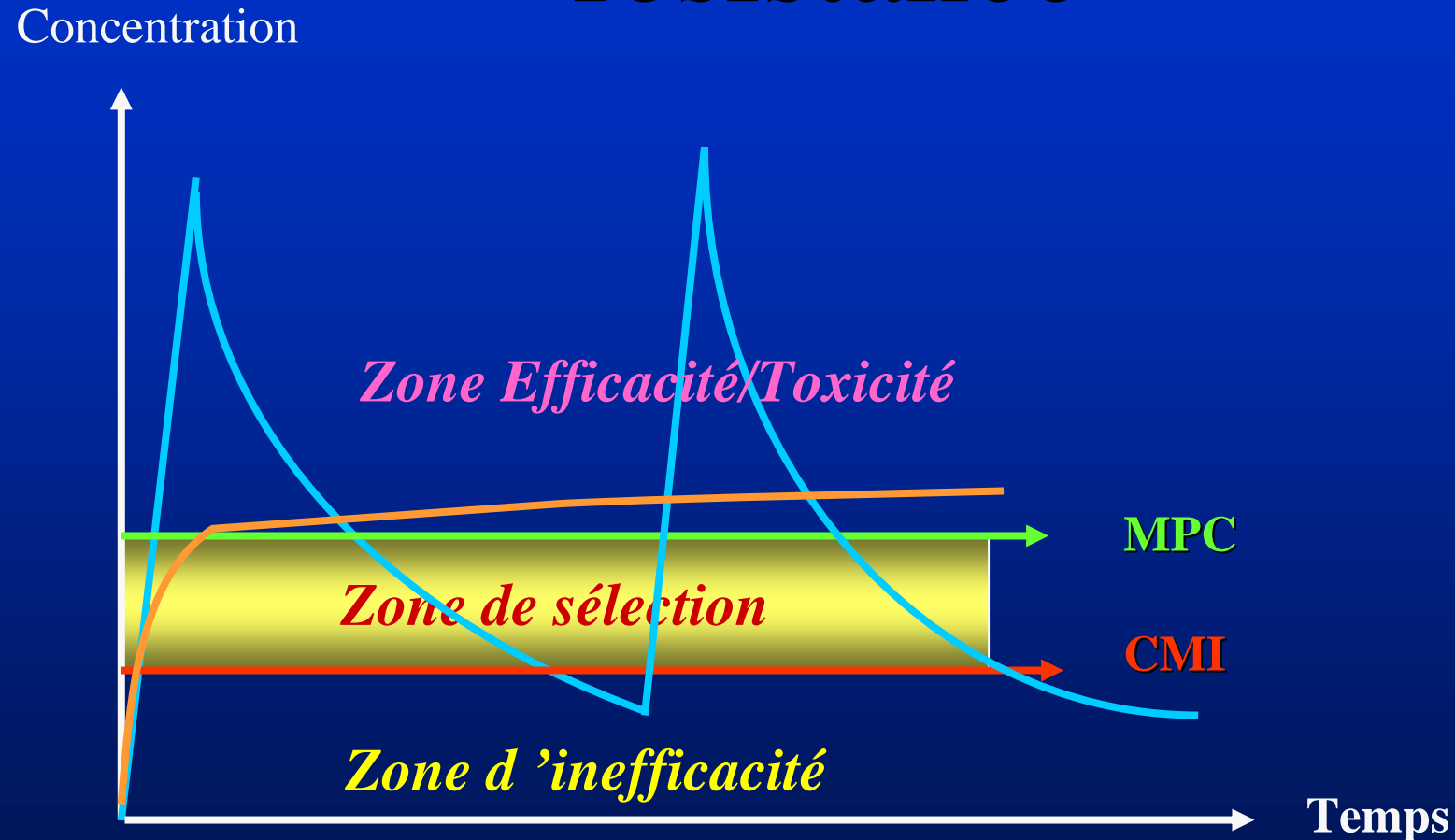
- **Chez le patient mucoviscidosique**

- *P. aeruginosa* (souches mucoïdes) $C_{ss}/CMI = 10$

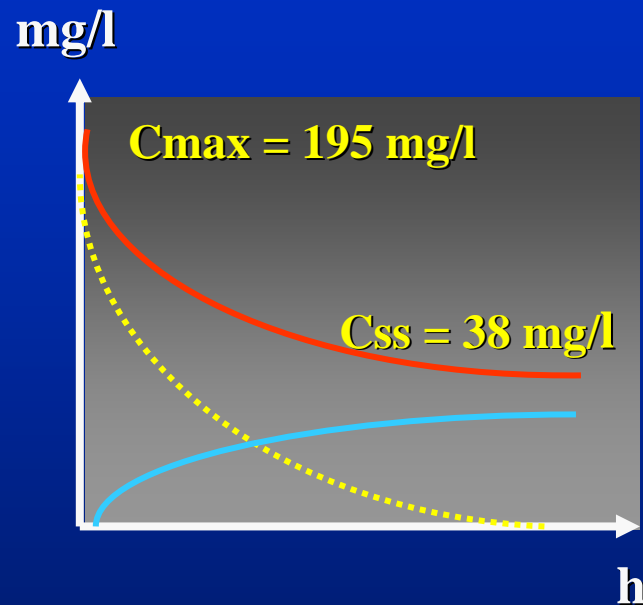
- " (souches non mucoïdes) $C_{ss}/CMI = 50$

- (Manduru et al, 1997)

β lactamines et sélection de résistance



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

Etudes cliniques

Nombreux patients traités en perf. continue mais... peu d'études exploitables

Mucoviscidose: 5 études (56 patients) dont 1 randomisée

Neutropéniques (5 études) + infections sévères en **réanimation** (4 études) dont 4 randomisées.

Etude (Patients)	Design	Résultats
CABZ-4002 (315) Fièvre, neutropénie sévère	IVD 6g/24h vs PC 4g/24h	succès ITT: 25.8% vs 27.5%
Etat infectieux grave (34) (Houlihan et al)	IVD 3 x 2g/24h vs PC 4g/24h	succès : 67% vs 87% (ns)
CAZR-0223 (30) Septicémie à BGN	IVD 3 x 2g/24h vs PC 6g/24h	Hémoc. + succès: pas de #
Pneumopathies (35) nosocomiales (Nicolau et al)	IVD 3 x 2g/24h vs PC 6g/24h	clinique: 83 vs 94% bactério: 80 vs 76%

Les travaux cliniques sont-ils clairement en faveur de la perfusion continue ?

- **Etudes exploitables peu nombreuses**, mais méthodologiquement difficiles, nécessitant beaucoup de patients.
- Les essais cliniques actuels ont principalement concerné des patients de soins intensifs, neutropéniques fébriles et grands brûlés : ils ont conclu à une **bonne tolérance et à une efficacité équivalente pour des doses journalières souvent moindres**.
- Les indications devraient se limiter **aux épisodes fébriles chez le sujet neutropénique, le patient de réanimation et la poussée de surinfection à *P. aeruginosa* chez le mucoviscidosique**.

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**

Types de propriétés PK/PD des antibiotiques (2 de 3)

(d'après WA. Craig, 2000)

2. Antibiotiques avec **effet temps-dépendent**, pas ou peu d'influence de la concentration, mais des **effets persistants prononcés**

AB	paramètre PK/PD	But
glycopeptides tétracyclines azithromycine streptogramines fluconazole	rapport ASC_{24h} / CMI	Optimiser la quantité d' AB administré

* 2d ISAP Educational Workshop,
Stockholm, Sweden, 2000

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.**

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)

