

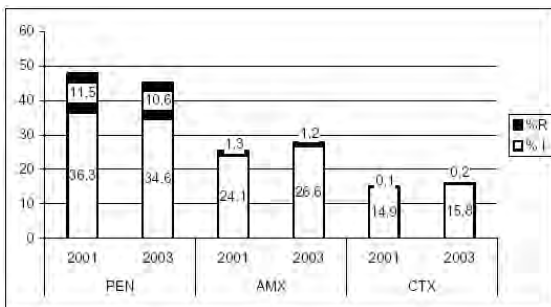
## Amoxicilline 1g x 3 /j <=> TT PLFA (2006)

DESC Maladies Infectieuses  
 P Chavanet  
 Service des Maladies Infectieuses  
 EA 562 - LQRF  
 Dijon

Peut-on valablement traiter une pneumonie à pneumocoque résistant à la pénicilline ?  
 (psdp - prp)

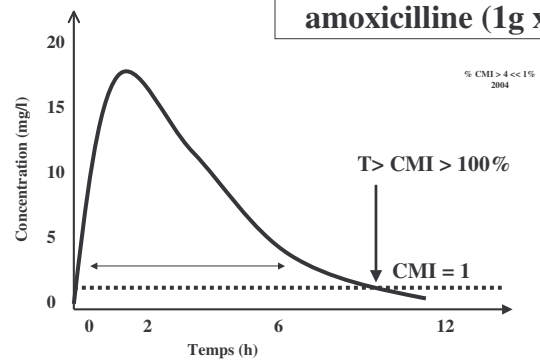
Evolution de la résistance (2001, 2003) des pneumocoques isolés d'hémocultures chez l'adulte.

(R : résistant ; I : intermédiaire ; PEN : pénicilline ; AMX : amoxicilline ; CTX : cefotaxime)



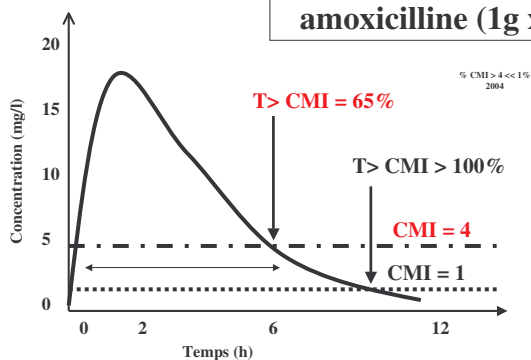
chez l'homme

Pneumonie à pneumocoque vs amoxicilline (1g x 3)



chez l'homme

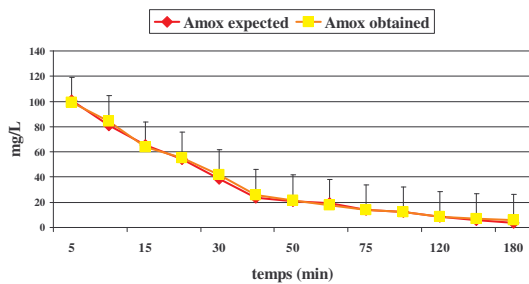
Pneumonie à pneumocoque vs amoxicilline (1g x 3)



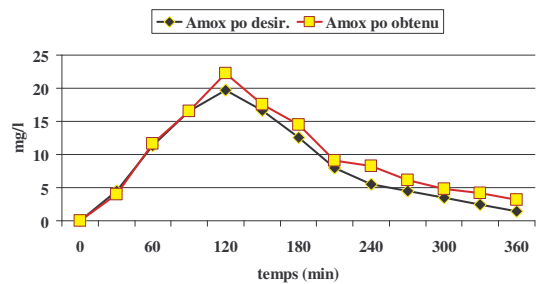
Amox 3g  
 vérification chez l'animal

- Modèle humanisé

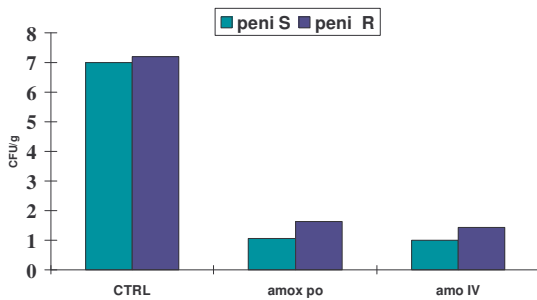
## PK amoxicillin IV



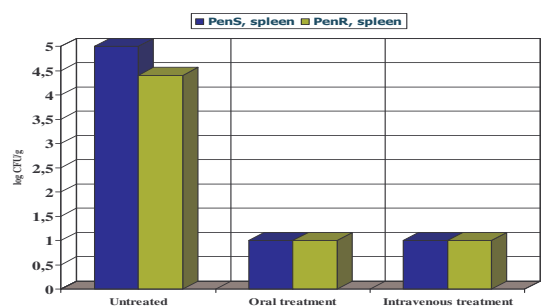
## PK amoxicillin po



## Peni S Peni R vs amox 3 gr/j poumons



## Peni S Peni R vs amox 3 gr/j rate= septicémie



## amox 3 gr/j vs ça marche ? Peni S ??=?? Peni R

- Argument PK-PD
- vérification chez l'animal
- est-ce à dire que les CMI, « ça ne veut rien dire » ?
- ou, pour des zones de sensibilité, on ne peut rien dire ?
- Votre père, votre maîtresse, votre épouse, le pape.....
  - très exposé(e) aux Abtics...
- comment peser la probabilité que « ça marche »

## Amox 3g.....

« je parie au centre »

- Estimer chaque variable à sa valeur la plus probable
  - » simulation ponctuelle
    - poids,
    - PK: VD, élimination,...
    - CMI pneumo: la plus fréquente
- => résultats déjà connus
  - faussement rassurant
  - ne renseignent pas sur les variations des variables

## Amox 3g....

Je parie aux centres et je fais les extérieurs !!

- Définition d'hypothèses haute, moyenne (médiane) et basse (scenari)
- simple
  - donne des « grosses tendances »
- ne relève que des possibilités
- ne donne pas de probabilité
  - combien de chance à le pape et ses copains de.....?

## Amox 3g.....

- Introduire des variations (quoi-si ?)(What-if ?)
  - ex: augmentation du poids ou de la créatinémie ou de la CMI..
- => révèle par étapes des conséquences possibles
- mais:
  - beaucoup de résultats inextricables
  - donne des possibles, pas de probabilités

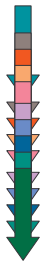
## Amox 3g

Pour le pape et...et...et..., il faut décider  
(chances+risques=1)

- Amox 3 g ça marche si  $T > CMI$  50%
  - $\Leftrightarrow$  objectif substitué (au succès)
  - $T > CMI$  50% = la cible
- Quelle est la probabilité d'atteindre la cible ?
- Cette cible dépend:

## $T > CMI > 50\%$ dépend

- Du malade
  - » poids
  - » absorption
  - » métabolisme
  - » élimination
  - » état physiologique: hydratation, obésité,.....Infection
- de la PK du médicament
  - VD, élimination.....
- De la CMI des pneumocoques possibles



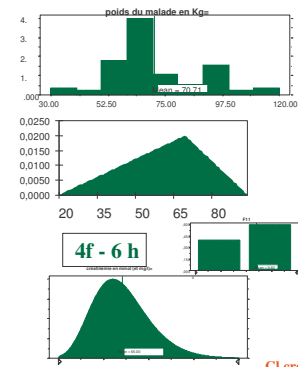
=  $T > CMI$

## $T > CMI > 50\%$ dépend

- Du malade
  - poids
  - age
  - sexe
  - absorption
  - métabolisme
  - élimination
  - état physiologique: hydratation, obésité,.....Infection

## $T > CMI > 50\%$ dépend

- Du malade
  - poids
  - age
  - sexe
  - créatinémie



CL.creat.Cockcroft

## T>CMI >50% dépend

- Du malade
  - » poids
  - » absorption
  - » métabolisme
  - » élimination
  - » état physiologique: hydratation, obésité,.....Infection
- de la PK du médicament
  - VD, élimination.....
  - $C_t = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t}$



= T>CMI

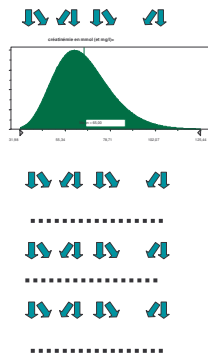
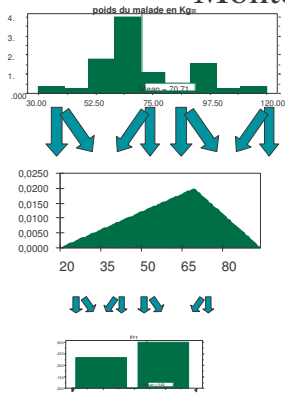
## PK: Perfusion

$$C_p = \frac{R_0}{V_c} \cdot \left( \frac{(1 - e^{-\alpha T}) \cdot (k_{21} - \alpha)}{\alpha \cdot (\alpha - \beta)} \cdot e^{-\alpha t} + \frac{(1 - e^{-\beta T}) \cdot (k_{21} - \beta)}{\beta \cdot (\beta - \alpha)} \cdot e^{-\beta t} \right)$$

Variations de:

- alpha, beta
- durée de perfusion
- Vc: si réa, hémato.....

## Monte Carlo



## T>CMI >50% dépend

- Du malade
  - » poids
  - » absorption
  - » métabolisme
  - » élimination
  - » état physiologique: hydratation, obésité,.....Infection
- de la PK du médicament
  - VD, élimination.....
  - $C_t = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t}$



= T>CMI

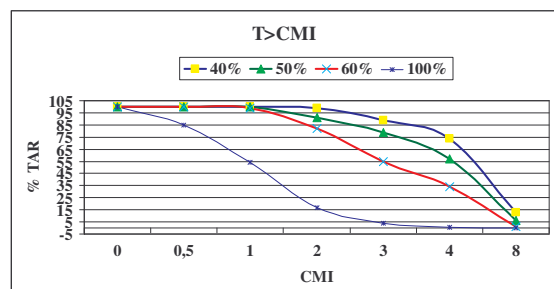
## Monte Carlo

- Le nombre de simulations
  - Tirages au sort
- « situation asymptotique »

## Amox po

1gx3/j

dose adaptée à fonction rénale



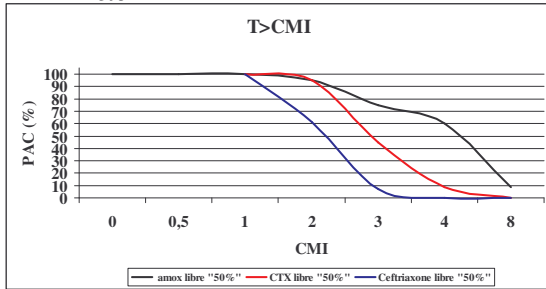
## Pourcentage d'atteinte de la cible (PAC)

cible =  $T > CMI \leq 50\%$  (fraction libre)

Amox po 3g/j

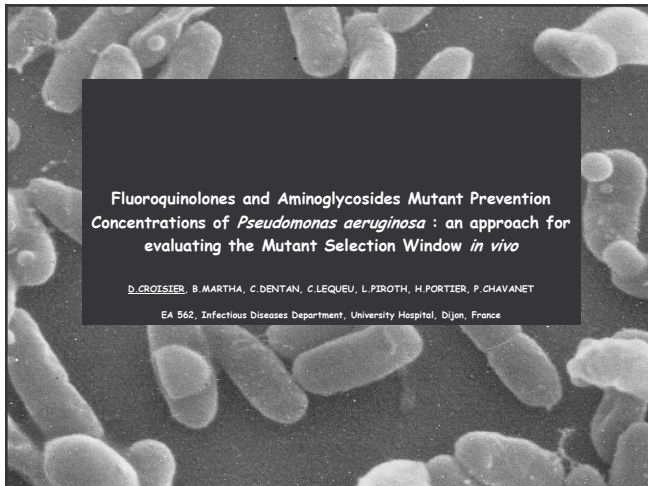
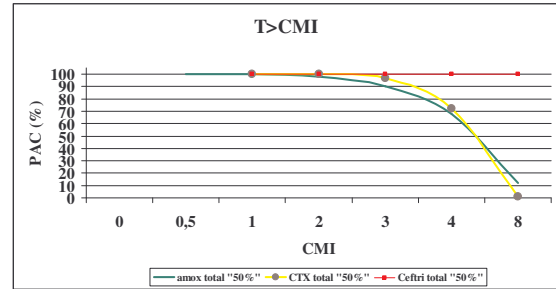
CTX 1g x 3/j perfusion 0.5h

Ceftriaxone 1g/j perfusion 1h

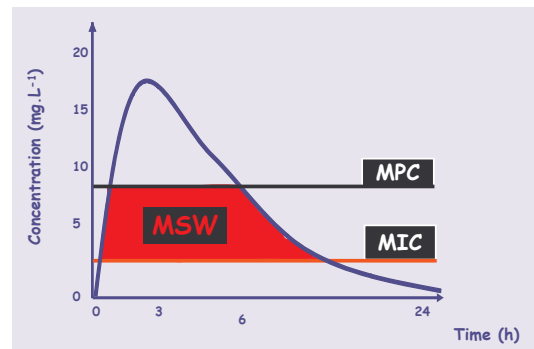


Simulation (Monte Carlo) de 10 000 patients hospitalisés

Idem pour « totale »



## Mutant Selection Window (MSW)



## Objectives

- ✓ To quantify the *in vitro* potential of FQs and AGs for resistance restriction against *Pseudomonas aeruginosa*

- o MICs and MPCs

- ✓ PK-PD efficacy : simulation of standard regimens

- o Target Attainment Rate (Clinical outcome)

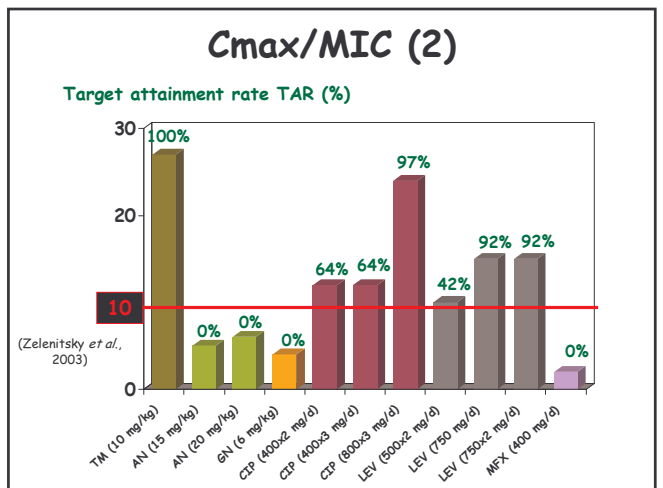
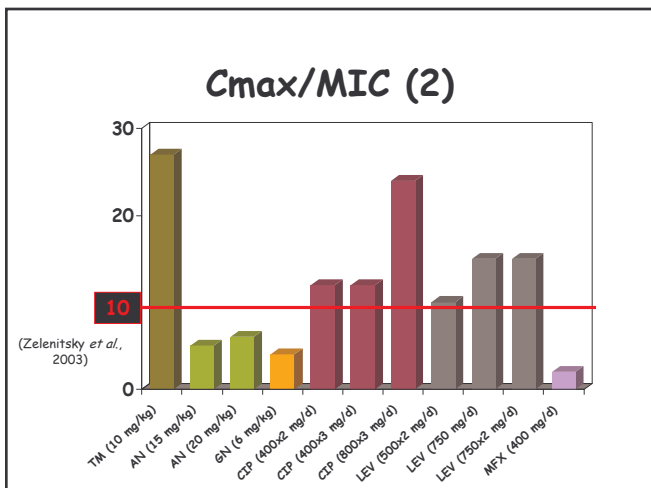
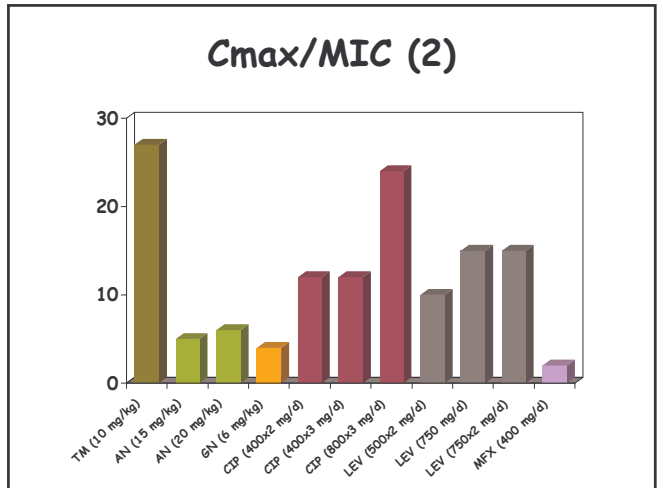
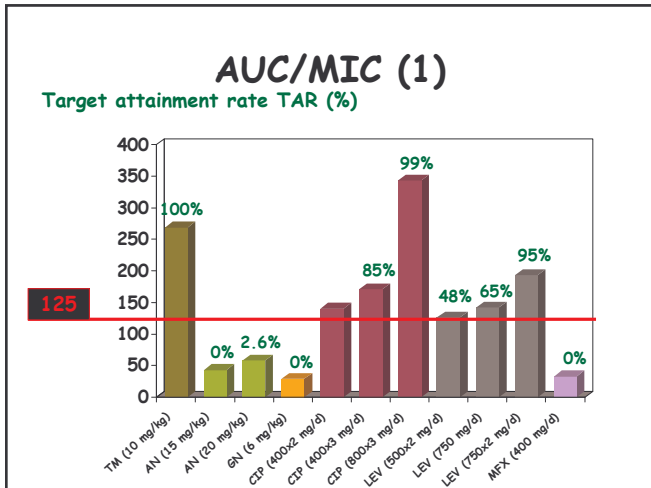
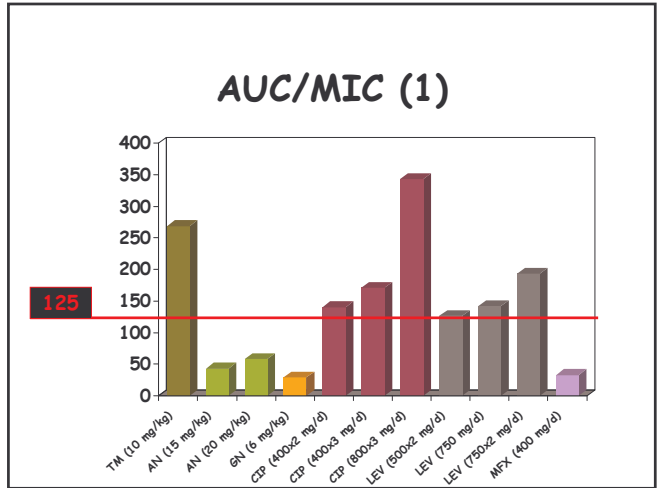
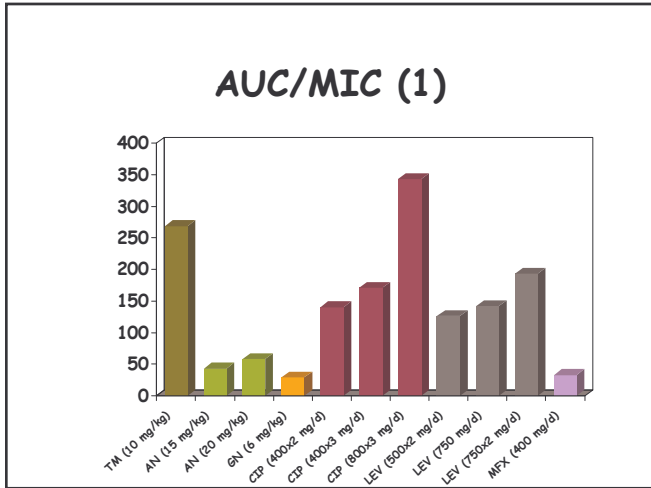
- o Mutant Selection Window (Resistance selection)

## Antimicrobial susceptibility of PAO1

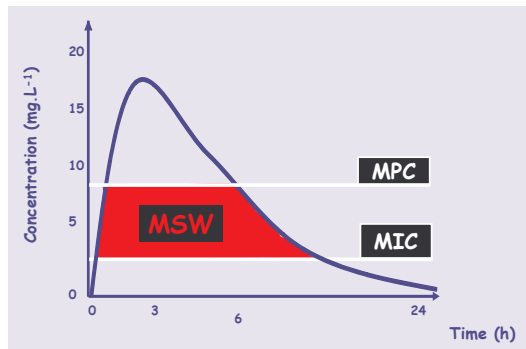
	Aminoglycosides			Fluoroquinolones		
	TM	GM	AN	CIP	LEV	MFx
MIC *	1	4	4	0.125	0.5	0.5
MPC *	32	256	512	4	8	32
SI **	32	64	128	32	16	64

\* : mg.L<sup>-1</sup>

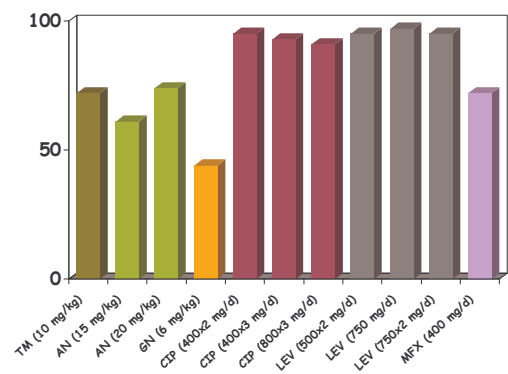
\*\* : Selection Index = MPC/MIC ratio



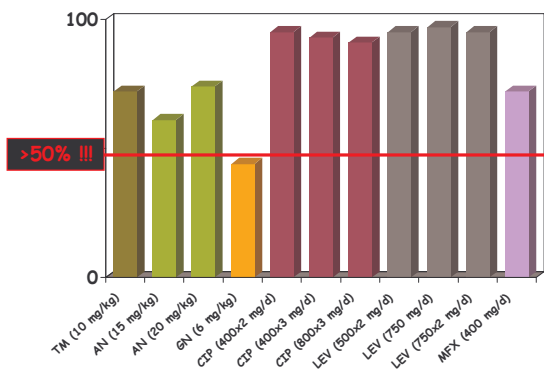
## Mutant Selection Window (MSW)



## % T<sub>MSW</sub> (4)



## % T<sub>MSW</sub> (4)



## Monte carlo

- Le réel - virtuel
- !!!! Les hypothèses !!!!
- !!!! La logique .....ne rien oublier !!!!
- Éléments d'argumentation