

Pharmacocinétique et pharmacodynamie

Agnès Lefort
Service de Médecine Interne
Hôpital Beaujon
agnes.lefort@bjn.aphp.fr

Plan

1. Données générales: définitions, paramètres PK/PD

2. Caractéristiques PK/PD des principales familles d'antibiotiques:

β -lactamines

Glycopeptides

Aminosides

Fluoroquinolones

Données générales

Définitions

Pharmacocinétique

relation dose administrée / concentrations sériques ou tissulaires

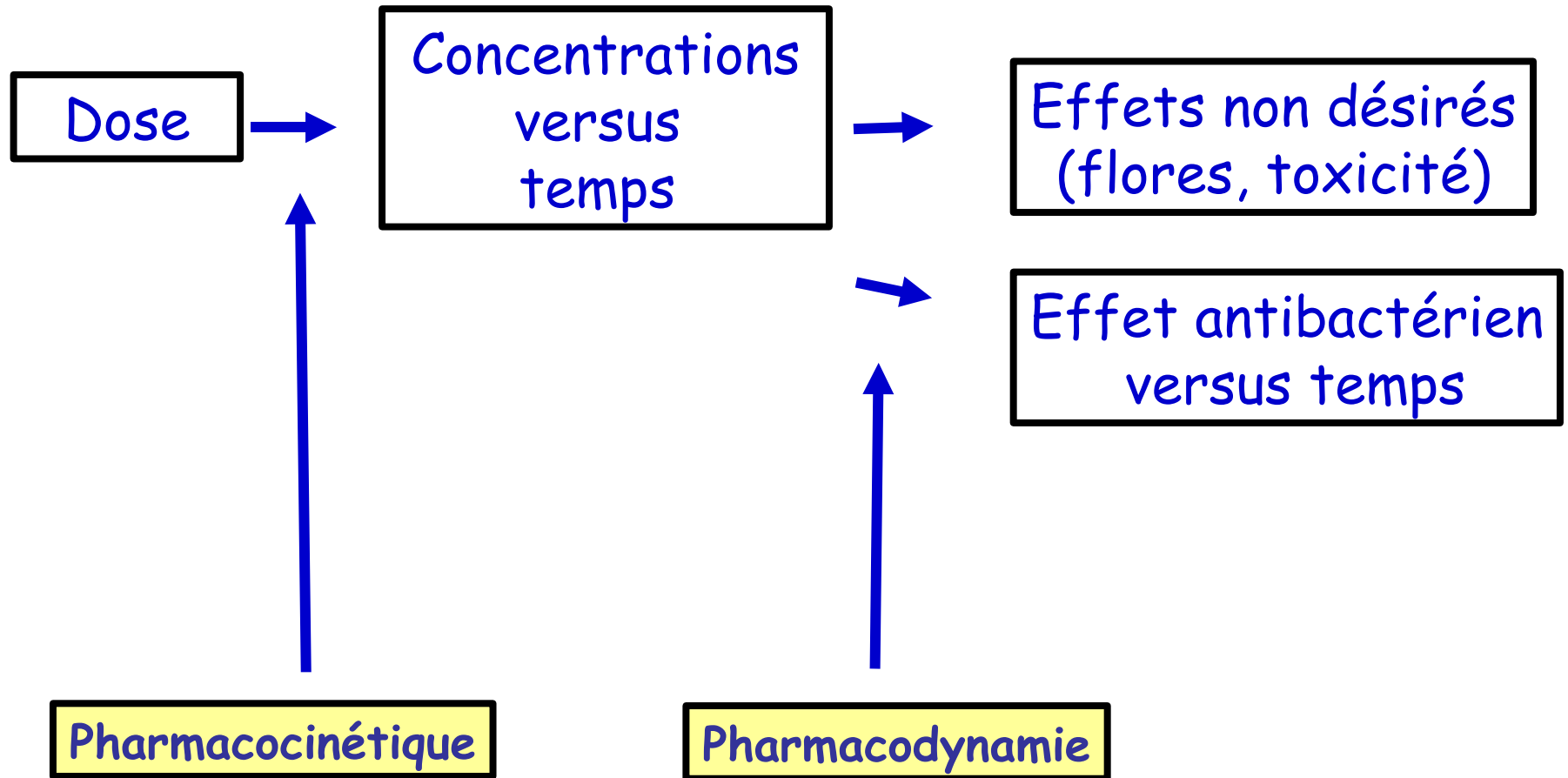
- comporte: absorption
 distribution
 élimination
- variable en fonction du temps

Pharmacodynamie

relation concentrations / effets du médicament

- Effets pharmacologiques
- Effets toxiques

Définitions



Activité d'un AB: résultante de l'interrelation PK et PD

Pharmacodynamie : modèles d'étude

- **In vitro: approche initiale incontournable**

CMI

CMB

CPM

Courbes de bactéricidie: profil de bactéricidie

- **Homme: très peu d'études**

effet quantifiable = guérison, mortalité, amélioration
Seuls quelques régimes thérapeutiques évaluables

- **Modèles animaux: très utilisés**

approche quantitative fiable

Dosages antibiotiques

Numérations bactériennes aux foyers infectieux

.....

Etudes chez l'animal

Avantages

- Infection proche de l'infection humaine (AB, bactéries, facteurs de l'hôte...)
- Maniabilité
-

Inconvénients

- Espèces différentes de l'homme
Ex: sérum de rat potentialise l'action de la vancomycine
pas le sérum de lapin ni humain (*Gold, JID 1991*)
Ex: demi-vie souris 6-9x plus courte que chez l'homme
- Quelques souches sélectionnées testées, quelques doses
- Effectifs limités, expériences uniques (considérations éthiques)

Garder l'esprit critique

Profil de bactéricidie in vitro

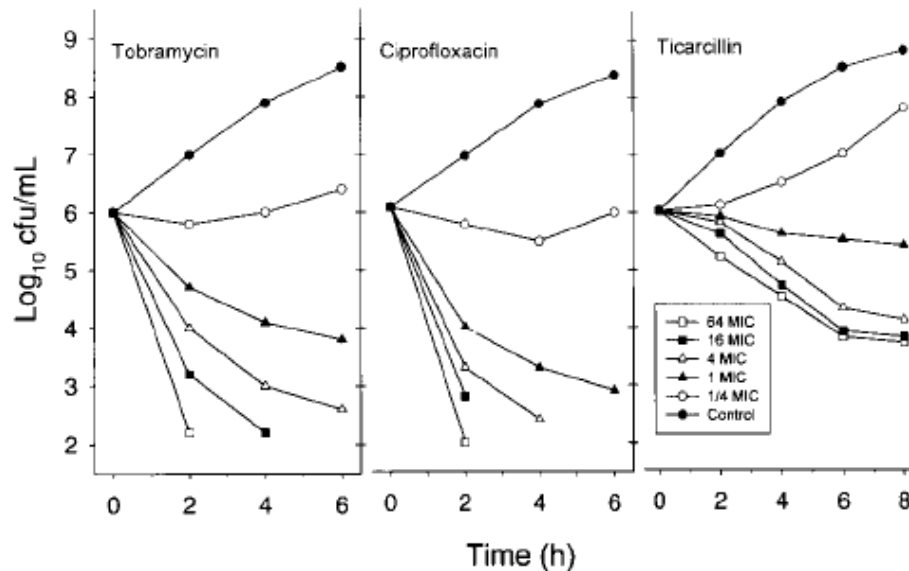
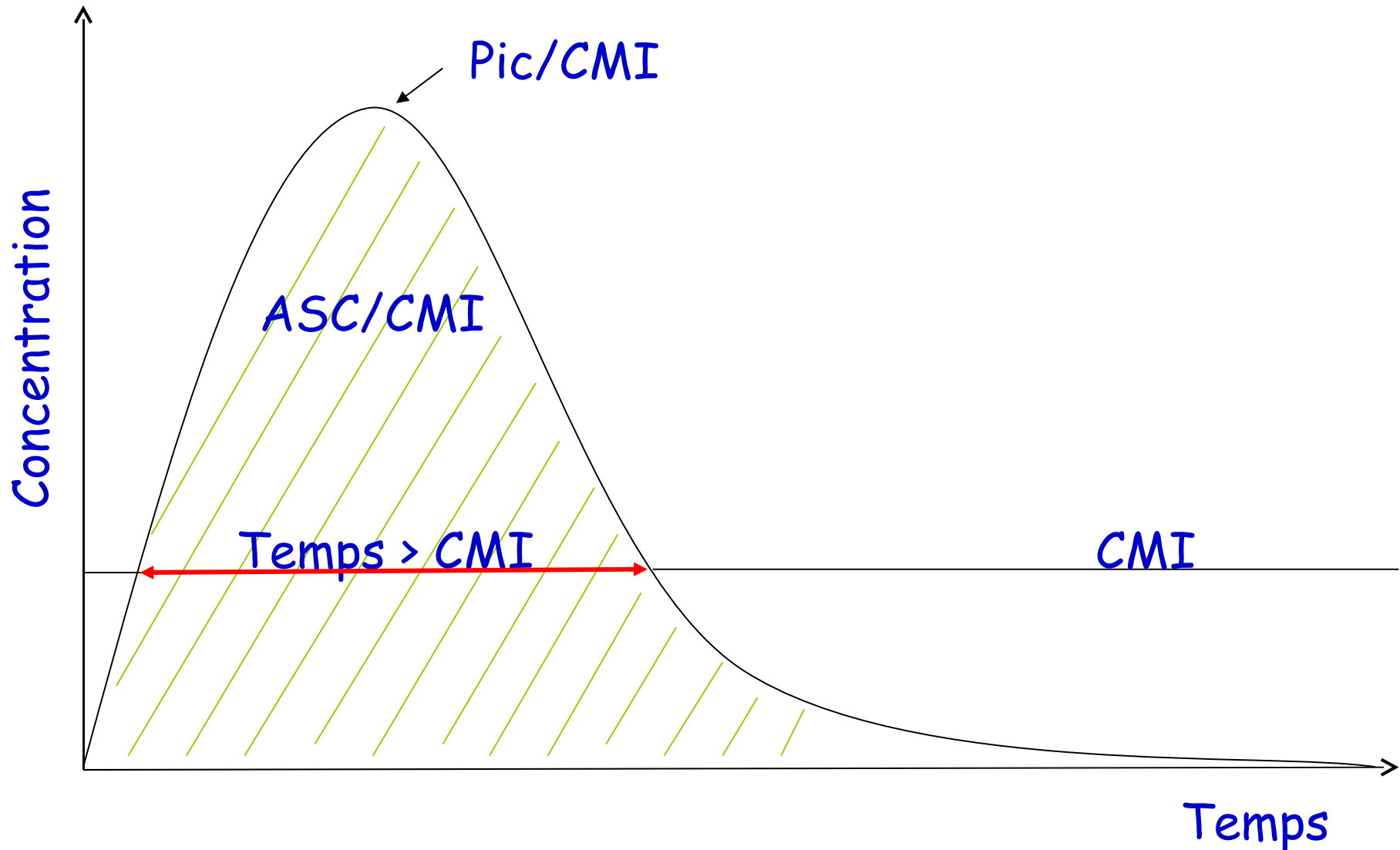


Figure 2. Time-kill curves for *Pseudomonas aeruginosa* ATCC (American Type Culture Collection) 27853 with exposure to tobramycin, ciprofloxacin, and ticarcillin at concentrations from one-fourth to 64 times the MIC. Reprinted with permission from *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* [3].

Antibiotiques temps-dépendants: importance de la durée d'exposition à l'AB
saturation bactéricidie à 4-5 CMI
ex: β -lactamines, glycopeptides

Antibiotiques concentration-dépendants: importance de la concentration
pas de saturation
ex: fluoroquinolones, aminosides

Paramètres PK/PD prédictifs de l'activité des AB in vivo



Comment déterminer les paramètres PK/PD prédictifs de l'activité in vivo d'un AB

Ex: télithromycine

1^{ère} étape chez l'animal: infection de cuisse de souris neutropénique

10^7 UFC *S. pneumoniae* dans cuisse de souris

2h après: Télithromycine, différentes modalités d'administration

Compte des UFC à 24h

Indice de concordance (R^2)

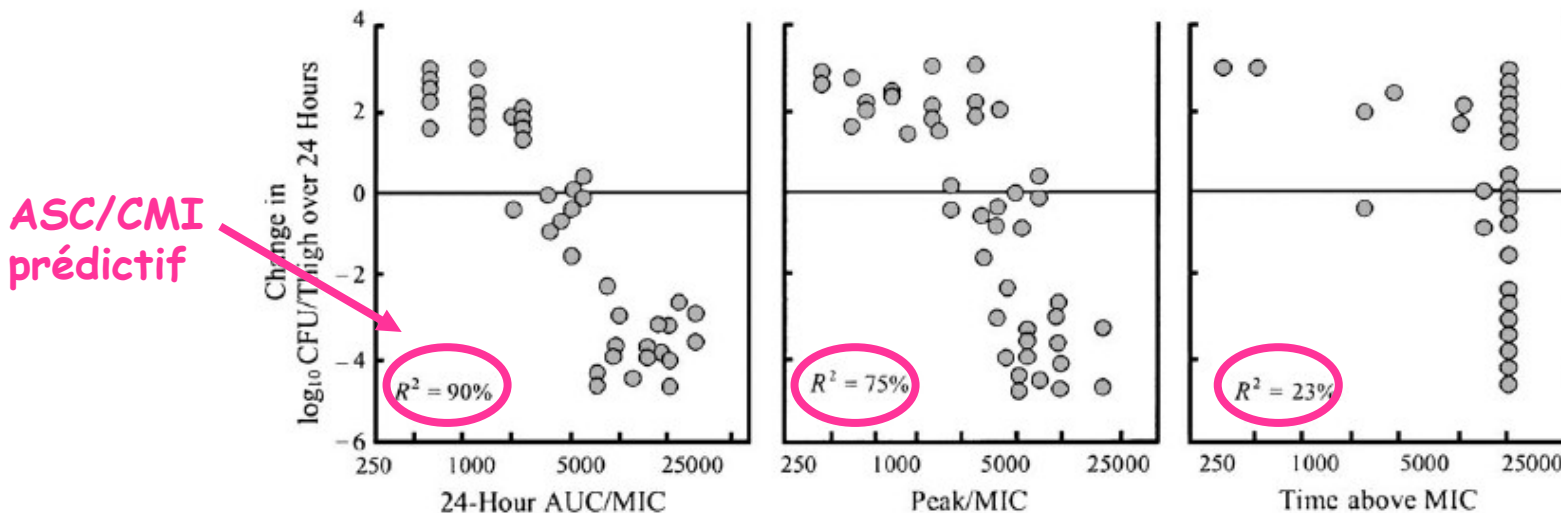


Fig 2. The area under the concentration–time curve (AUC)/minimum inhibitory concentration (MIC) for *Streptococcus pneumoniae*. CFU = colony-forming units. (Reprinted with permission from the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy [ICAAC].¹⁰)

Comment déterminer les paramètres PK/PD prédictifs de l'activité in vivo

Ex: télithromycine

2^{ème} étape: étude clinique

Télithromycine 800 mg/j 7-10j, 115 pneumopathies communautaires

Calcul ASC/CMI pour chaque patient

Pronostic (clinique et éradication bactérienne) en fonction de l'ASC/CMI

Telithromycin pharmacodynamics: Microbiological outcome and AUC/MIC breakpoint

	Eradication	Persistence
AUC/MIC \geq 3.375	89	9
AUC/MIC < 3.375	13	4

$P = 0.1$, univariate logistic regression, odds ratio = 3.04 (95% CI 0.82–11.32). The following refer to an outcome of eradication: positive predictive value = $89/98 = 90.8\%$; negative predictive value = $4/17 = 23.5\%$; sensitivity = $89/102 = 87.2\%$; specificity = $4/13 = 30.8\%$.

Paramètres PK/PD prédictifs de l'activité des AB in vivo

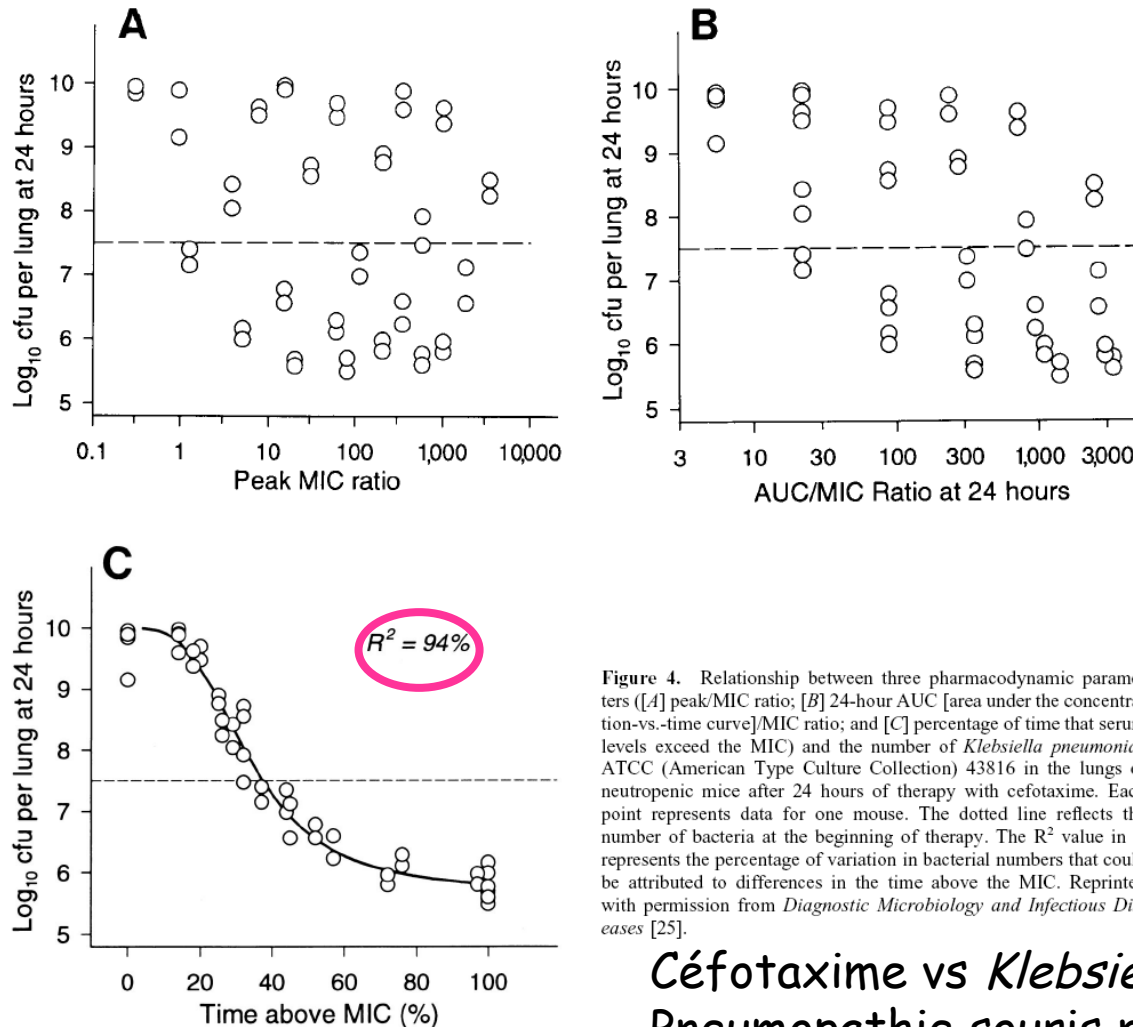
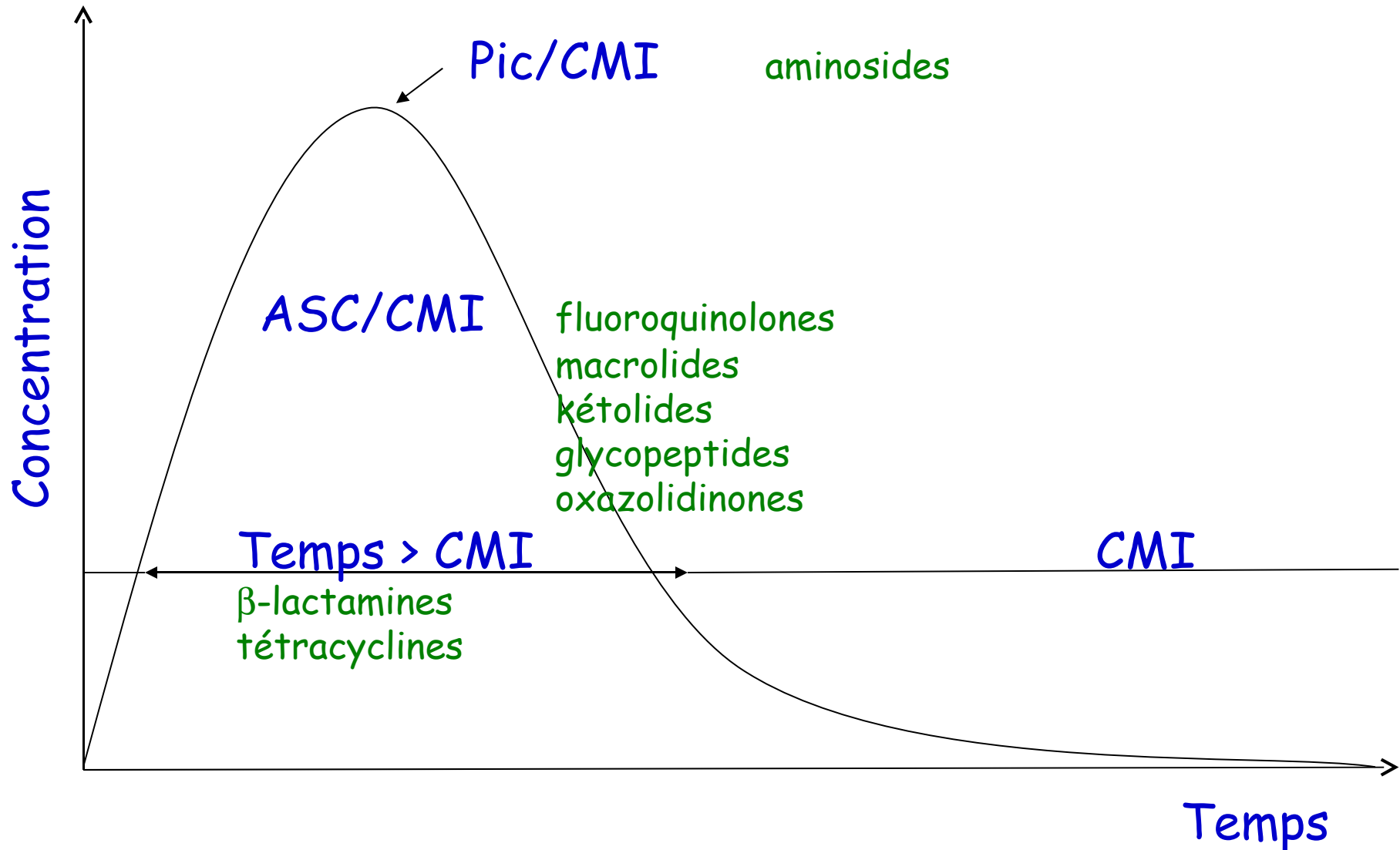


Figure 4. Relationship between three pharmacodynamic parameters ([A] peak/MIC ratio; [B] 24-hour AUC [area under the concentration-vs.-time curve]/MIC ratio; and [C] percentage of time that serum levels exceed the MIC) and the number of *Klebsiella pneumoniae* ATCC (American Type Culture Collection) 43816 in the lungs of neutropenic mice after 24 hours of therapy with cefotaxime. Each point represents data for one mouse. The dotted line reflects the number of bacteria at the beginning of therapy. The R^2 value in C represents the percentage of variation in bacterial numbers that could be attributed to differences in the time above the MIC. Reprinted with permission from *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases* [25].

Céfotaxime vs *Klebsiella pneumoniae*
Pneumopathie souris neutropénique

Craig, *Diag Microbiol Infect Dis* 1995

Paramètres PK/PD prédictifs de l'activité des AB in vivo



Concordance paramètres PK/PD animal et études cliniques

Table 2. Pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) targets derived from animal infection models and clinical data.

Disease state, drug	Clinically-derived PK-PD target [reference(s)]	Animal infection model; organism studied	Animal-derived PK-PD target [reference(s)]
Hospital-acquired pneumonia			
Quinolones	$fAUC_{0-24}$:MIC ratio, 62–75 [11, 12]	Neutropenic mouse thigh; gram-negative bacilli	$fAUC_{0-24}$:MIC ratio, 70–90 for 90% animal survival or 2 log-unit kill [13, 14]
Community-acquired respiratory tract infections			
Quinolones	$fAUC_{0-24}$:MIC ratio, 34 [22]	Immunocompetent mouse thigh; <i>Streptococcus pneumoniae</i>	$fAUC_{0-24}$:MIC ratio, 25–34 for 90% animal survival or 2 log-unit kill [23]
β -Lactams	$T > MIC$, 40% of the dosing interval [14]	Immunocompetent mouse thigh; <i>S. pneumoniae</i>	$T > MIC$, 30–40% of the dosing interval for 90% animal survival [14]
Telithromycin	AUC_{0-24} :MIC ratio, 3.375 [20]	Neutropenic mouse thigh; <i>S. pneumoniae</i>	AUC_{0-24} :MIC ratio, 1000 for stasis [24]
Bacteremia			
Oritavancin	$fT > MIC$, 22% of the dosing interval for <i>Staphylococcus aureus</i> [25]	Neutropenic mouse thigh; <i>S. aureus</i>	$fT > MIC$, 20% of the dosing interval for a 0.5 log-unit kill [26]
Linezolid	AUC_{0-24} :MIC ratio, 85 for <i>S. aureus</i> or <i>Enterococcus faecium</i> [27]	Neutropenic mouse thigh; <i>S. aureus</i>	AUC_{0-24} :MIC ratio, 83 for stasis [33]
Complicated skin and skin structure infections			
Tigecycline	AUC_{0-24} :MIC ratio, 17.9 [28]	Neutropenic mouse thigh; <i>S. aureus</i>	AUC_{0-24} :MIC ratio, 15–20 for stasis [29]
Linezolid	AUC_{0-24} :MIC ratio, 110 [27]	Neutropenic mouse thigh; <i>S. aureus</i>	AUC_{0-24} :MIC ratio, 83 for stasis [33]

NOTE. AUC_{0-24} :MIC, the ratio of the area under the concentration-time curve at 24 h to the MIC; C_{max} :MIC, the ratio of the maximal drug concentration to the MIC; $T > MIC$, duration of time a drug concentration remains above the MIC.

Paramètres PK/PD prédictifs de l'activité des AB in vivo

Table 1. Pattern of bactericidal activity in vitro and pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) measures correlating with efficacy.

Antimicrobial agent	Bactericidal pattern of in vitro activity	Modèles animaux PK-PD measure(s)
Aminoglycosides	Concentration dependent	AUC ₀₋₂₄ :MIC, C _{max} :MIC
<i>β</i> -Lactams		
Penicillins	Time dependent	T>MIC
Cephalosporins	Time dependent	T>MIC
Carbapenems	Time dependent	T>MIC
Monobactams	Time dependent	T>MIC
Clindamycin	Time dependent	AUC ₀₋₂₄ :MIC
Glycopeptides/lipopeptides		
Daptomycin	Concentration dependent	AUC ₀₋₂₄ :MIC, C _{max} :MIC
Oritavancin	Concentration dependent	T>MIC, C _{max} :MIC
Vancomycin	Time dependent	AUC ₀₋₂₄ :MIC
Macrolides and clindamycin		
Azithromycin	Time dependent	AUC ₀₋₂₄ :MIC
Clarithromycin	Time dependent	AUC ₀₋₂₄ :MIC
Teilithromycin	Concentration dependent	AUC ₀₋₂₄ :MIC
Metronidazole	Concentration dependent	AUC ₀₋₂₄ :MIC, C _{max} :MIC
Oxazolidinones		
Linezolid	Time dependent	AUC ₀₋₂₄ :MIC
Quinolones	Concentration dependent	AUC ₀₋₂₄ :MIC, C _{max} :MIC
Tetracyclines		
Doxycycline	Time dependent	AUC ₀₋₂₄ :MIC
Tigecycline	Time dependent	AUC ₀₋₂₄ :MIC

NOTE. AUC₀₋₂₄:MIC, the ratio of the area under the concentration-time curve at 24 h to the MIC; C_{max}:MIC, the ratio of the maximal drug concentration to the MIC; T>MIC, duration of time a drug concentration remains above the MIC.

Pas de corrélation évidente entre profil de bactéricidie in vitro et paramètre PK/PD prédictif in vivo

Ambrose, CID 2007

Paramètres pharmacodynamiques des AB in vivo

Paramètres PK/PD corrélés à l'efficacité dépendent de:

- profil d'activité bactéricide de l'AB vis-à-vis du microorganisme
- effet post-antibiotique
- sélection de mutants résistants

Effet post-antibiotique

Suppression persistante de la croissance bactérienne après exposition à l'antibiotique

= durée nécessaire à une bactérie pour reprendre sa croissance après exposition à un antibiotique (lorsque la concentration d'antibiotique est inférieure à la CMI)

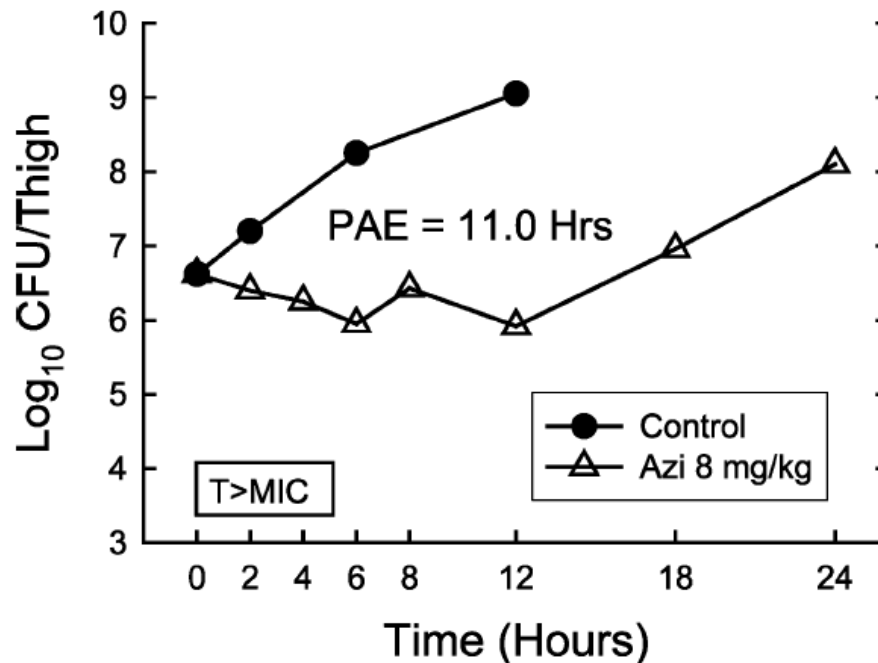


Fig. 3. In vivo postantibiotic effect with azithromycin at 8 mg/kg against *S. pneumoniae* ATCC 10813 in the thighs of neutropenic mice.

Effet post-antibiotique

In vitro PAES for Various Drug-Organism Combinations

Drug	Staphylococci Streptococci	Enterobacteriaceae	Pseudomonas
Penicillins	++	0	0
Cephalosporins	++	0	0
Carbapenems	++	+ / +++	++
Aminoglycosides	+	+ / +++	++
Quinolones	++	++	++
Rifampin	+++	+++	+++
Glycopeptides	++	-	-
MLS	+++	-	-

0: < 0.5 h +: 0.5 - 1.5 h ++: 1.5 - 3 h +++: > 3 h

Effet post-antibiotique + profil bactéricide

- AB concentration-dépendant et EPA prolongé: espacer les injections
Ex: aminosides et Gram -
fluoroquinolones
kétolides
daptomycine
- AB temps-dépendant et pas ou peu d'EPA: administration fractionnée
Ex: β -lactamines
- AB temps-dépendant et EPA prolongé: augmenter les doses ($\uparrow t > CMI$)
et espacer les injections
Ex: tétracyclines, glycylicyclines

Sélection de mutants-résistants sous traitement

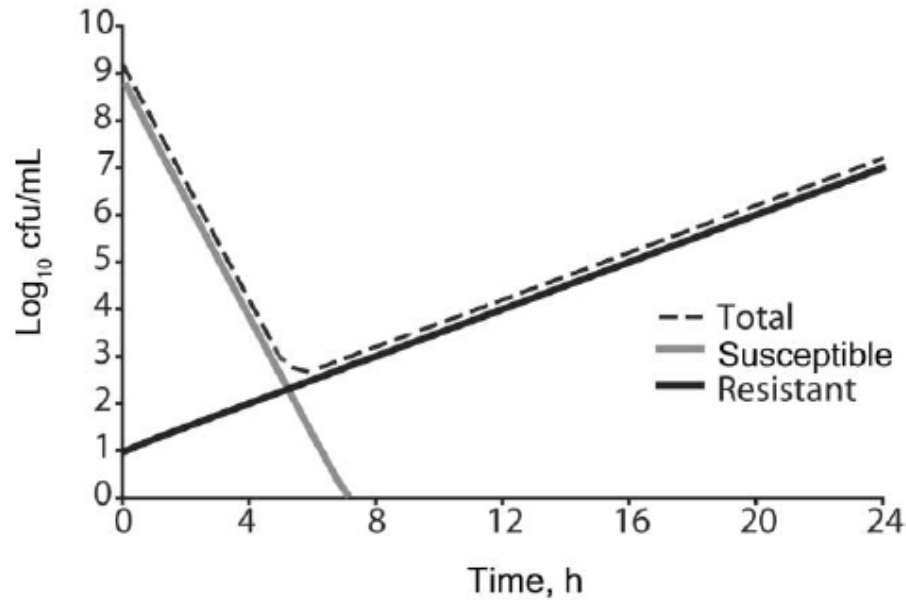


Figure 2. Emergence of resistance. The susceptible (wild-type) population is readily killed after drug exposure, whereas the resistant (mutant) population may be amplified. The total population is explained by the changes in the 2 different populations. Adapted from Drusano [32], with permission from the Nature Publishing Group.

Sélection de mutants-résistants sous traitement

Emergence de la résistance dépend de:

- **germe considéré**: taux de mutation (hypermutateurs...), taux de transmission de la R., coût de la R. (fitness: impact sur croissance, transmissibilité, survie...)
ex: *E. coli* fosfo-R: rare car gros impact sur croissance bactérienne
- **facteurs environnementaux de dissémination de la R.** (densité de malades, hygiène...)
- **caractéristiques du foyer infectieux** (biofilms, phase de croissance, inoculum...)
- **antibiotique utilisé et modalités d'utilisation** (doses suboptimales, durée de traitement...)

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:
 - Sous-dosage en β - lactamine : OR 5.9, 95%IC [2.1-16.7], p=0.002
 - Durée > 5 jours: OR 3.5, 95%IC [1.3-9.8] p=0.02
 - Prise de β -lactamine orale dans les 30 jours précédents
OR 5.9, 95%IC [1.1-8.3], p=0.03 *(Guillemot, JAMA 1998)*

Facteurs prédictifs PK/PD = CPM et FSM *(Negri et Baquero, 2000, Olofsson, AAC 2005)*

Sélection de mutants-résistants sous traitement

- Peu prise en compte auparavant
- Très peu d'études, surtout rétrospectives

- Analyse rétrospective à partir de 4 études:

107 patients, infections respiratoires basses nosocomiales documentées,

128 germes aérobies classés en 4 groupes,

Traitement: cefménoxime, ciprofloxacine +/-pipéracilline, imipénème, ceftazidime +/- tobramycine, au moins 48h

TABLE 4. Selected resistance rates by organism grouping and treatment

Group ^a	No. of isolates	% R ^b (n)	Rate of resistance development ^c (%) for indicated treatment				
			CIP	CEFMNX	CAZ	CIP/PIP	CAZ/TOB
1	39	46.1 (18)	66.7 (12/18)	55.5 (5/9)	0 (0/3)	0 (0/7)	50 (1/2)
2	37	27 (10)	6.7 (1/15)	70 (7/10)	50 (2/4)	0 (0/3)	0 (0/5)
3	40	10 (4)	17.6 (3/17)	0 (0/9)	20 (1/5)	0 (0/5)	0 (0/4)
4	12	0 (0)	0 (0/8)	ND	0 (0/3)	0 (0/1)	ND
All organisms	131	25 (32)	27.6 (16/58)	42.9 (12/28)	20 (3/15)	0 (0/16)	9.1 (1/11)

- 1: *Pseudomonas* spp.
- 2: BG- Case+
- 3: *Kleb.*, *E. coli*, *P. mir*
- 4: *H. infl*, *Staph.*, *Pneumo*

^a For a description of organisms in each group, see Materials and Methods.

^b R, overall rate of resistance development.

^c CIP, ciprofloxacin; CEFMNX, cefmenoxime; CAZ, ceftazidime; CIP/PIP, ciprofloxacin plus piperacillin; CAZ/TOB, ceftazidime plus tobramycin; ND, not done. The numbers in parentheses are numbers of resistant isolates/total numbers of isolates.

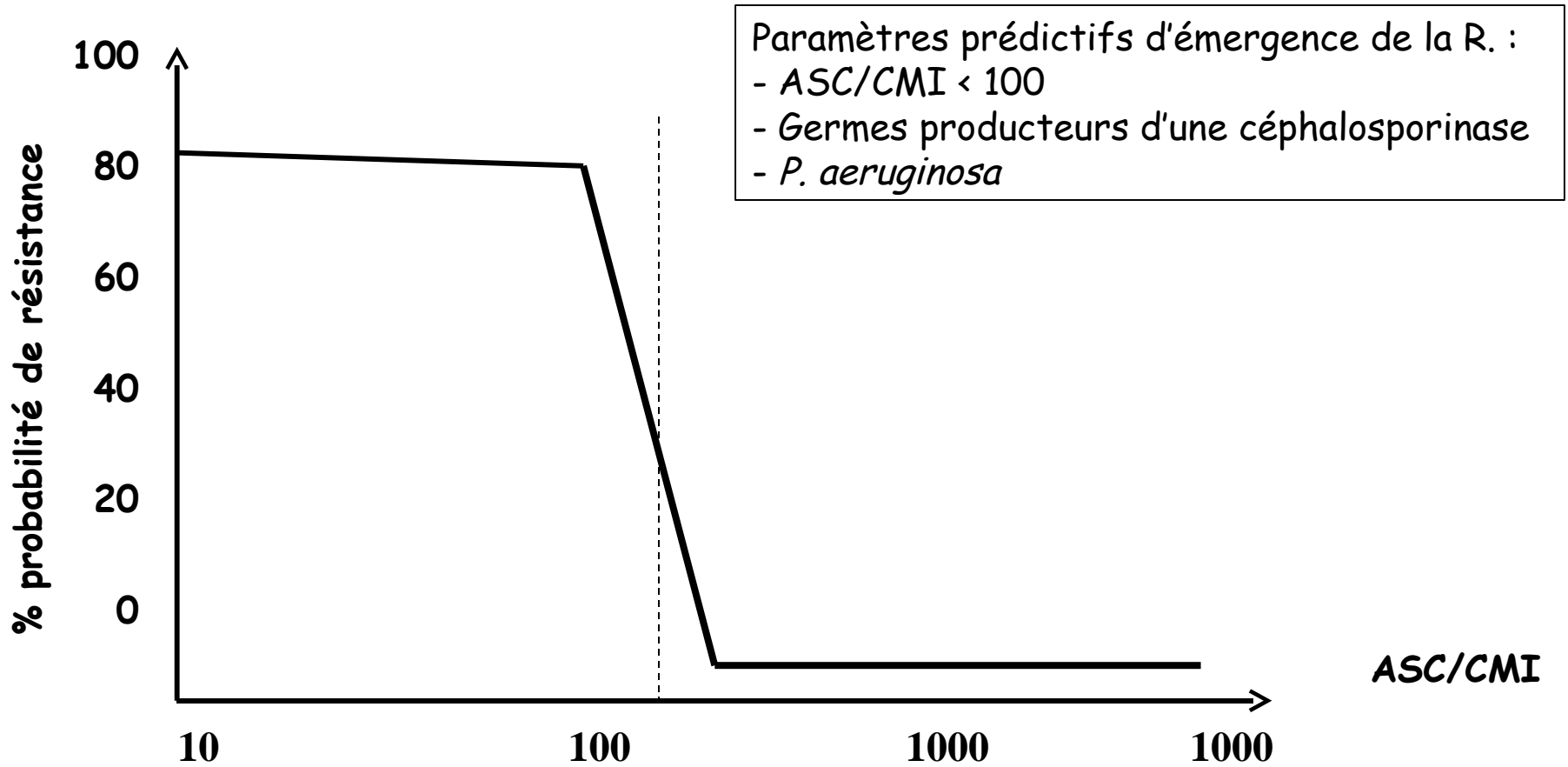
TABLE 6. Summary statistics for AUC₀₋₂₄/MIC ratios by organism groups and by treatment groups

Organism or treatment group ^a	AUC ₀₋₂₄ /MIC		
	Median	Mean (SD)	Range
Organism group			
1			
Susceptible	274	735 (1,501)	73-6,967
Resistant	74	145 (190)	15-733
2			
Susceptible	667	1,604 (1,720)	33-5,541
Resistant	693	3,517 (5,042)	217-14,190
3			
Susceptible	2,396	4,849 (8,510)	169-45,263
Resistant	290	379 (399)	48-887
4			
Susceptible	843	5,937 (15,970)	130-56,423

% d'émergence de résistance par groupe de germe

ASC/CMI pour chq patient en fonction du Ttt administré

Paramètres prédictifs de l'émergence de la résistance



Critiques: 4 études différentes 1984-1991, différents antibiotiques

Thomas, AAC 1998

Sélection de mutants-résistants sous traitement

CPM = Concentration prévenant les mutants de 1^{er} niveau
= CMI des mutants de 1^{er} niveau les plus résistants

FSM = Fenêtre de sélection des mutants : entre la CMI et la CPM

Détermination *in vitro* = pas de croissance bactérienne pour inoculum très important (10^{10})

Surtout étudié pour les **fluoroquinolones**

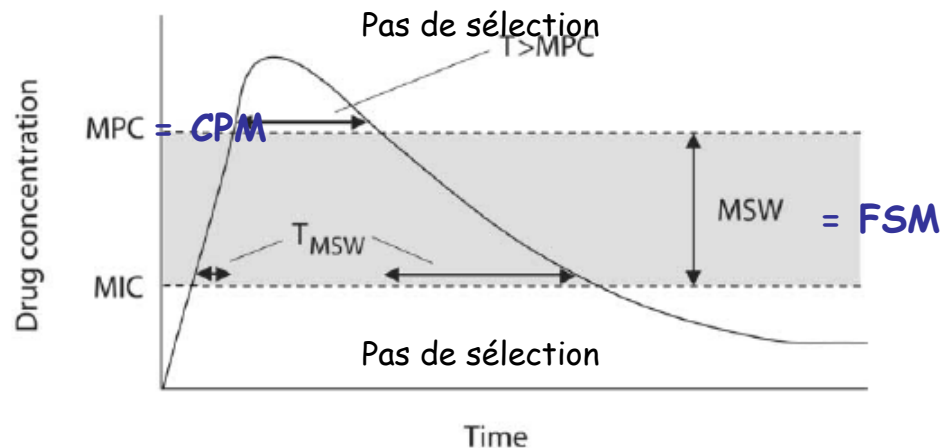
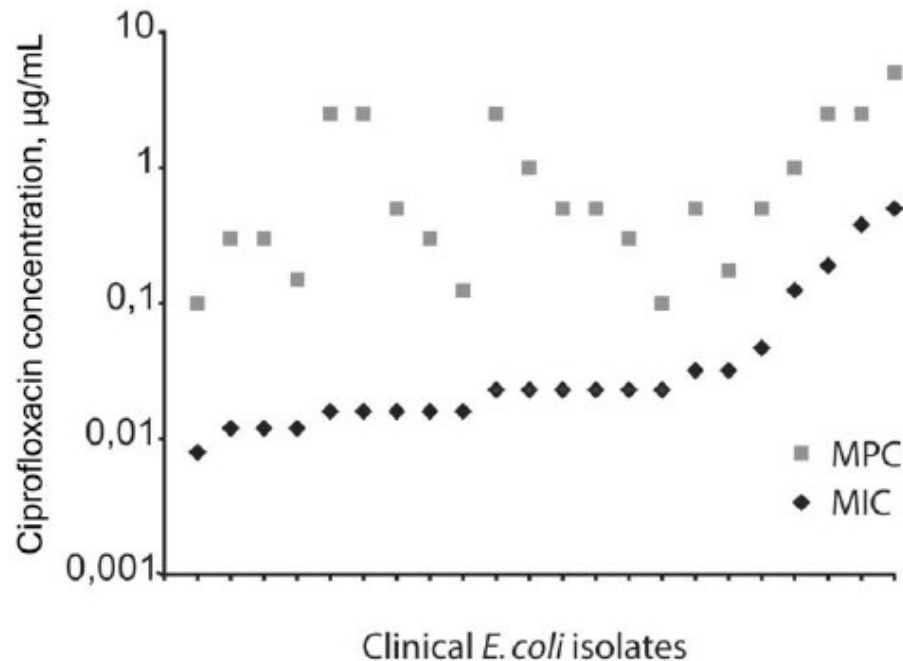


Figure 3. Illustration of the drug concentration over time and the concept of the mutant selection window (MSW). The hypothesis is that selection of resistant mutants occurs when drug concentrations are within the MSW (*shaded area*)—that is, between the MIC and the mutant prevention concentration (MPC). $T > MPC$, time above the MPC; T_{MSW} , time within the MSW.

Sélection de mutants-résistants sous traitement

Pas de corrélation très nette CMI-CPM



Olofsson, CID 2007

Figure 4. MICs and mutant prevention concentrations (MPCs) of ciprofloxacin for 22 clinical urinary tract infection *Escherichia coli* isolates [52].

- On ne peut prédire la CPM à partir de la CMI initiale de la souche
- Détermination individuelle, difficile en routine

Sélection de mutants-résistants sous traitement

Limites de la CPM:

- En faveur de l'utilisation de doses fortes d'AB ($>$ CPM), pas toujours atteignables en clinique (toxicité)
- concept non dynamique: calcul de CPM avec concentrations fixes

→ Intégrer CPM dans les paramètres PK/PD:

Temps dans la FSM? ASC/CPM? Pic/CPM?

Sélection de mutants-résistants sous traitement

Streptococcus pneumoniae / Moxifloxacin

Modèle dynamique in vitro

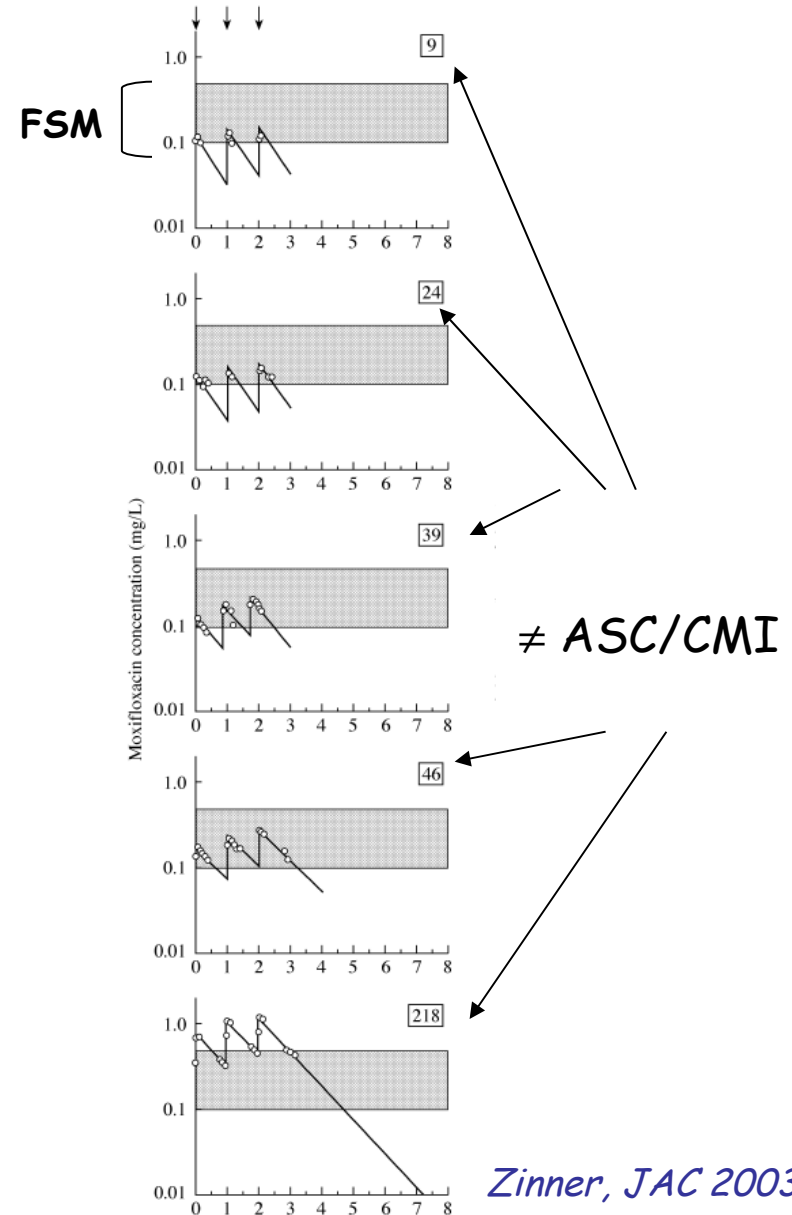
Exposition de *S. pneumoniae* pendant 3 jours
à des doses variables de moxifloxacin,

Faisant varier ASC/CMI

→ durée de concentration dans la FSM

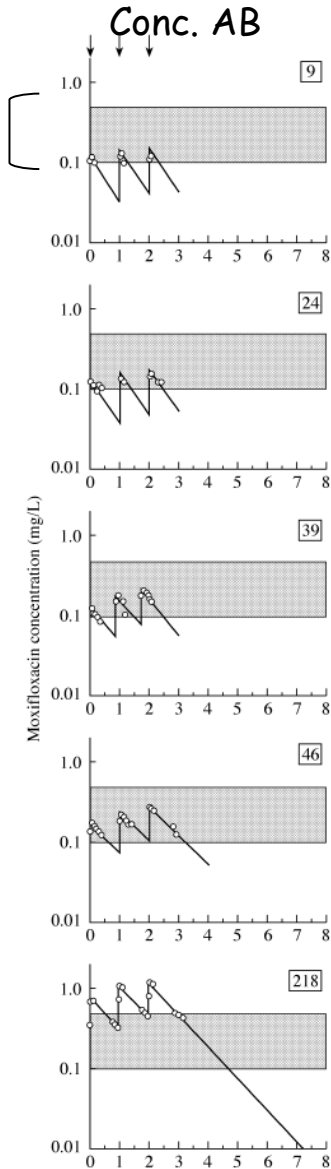
Impact sur:

- Survie bactérienne?
- Emergence de mutants-résistants?

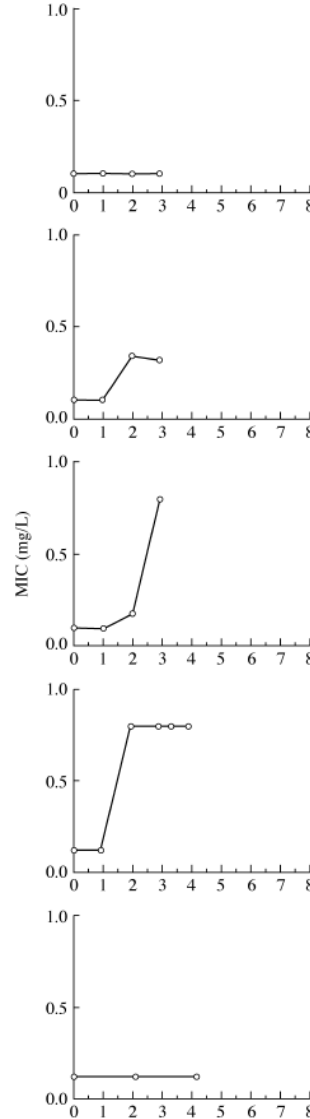
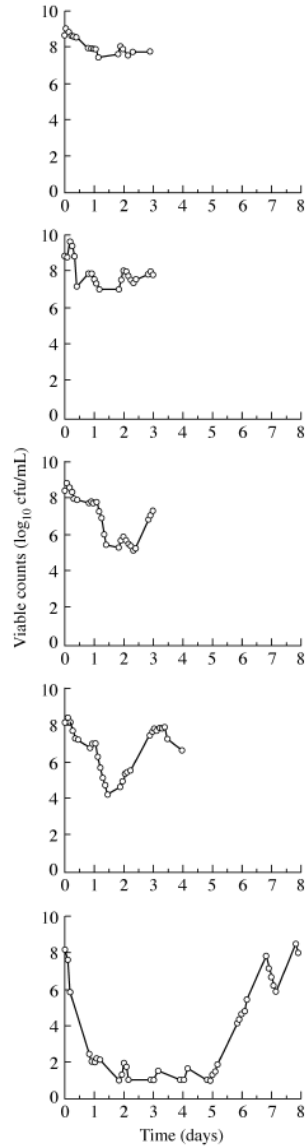


Sélection de mutants-résistants sous traitement

FSM



Survie bactérienne Emergence de mutants



Pas de sélection pour
ASC/CMI < 10h ou > 100h
(= temps dans la FSM < 20%)

Sélection de mutants-résistants sous traitement

Escherichia coli / ciprofloxacine

Modèle dynamique in vitro

2 isolats cliniques de *E. coli* sauvages

Variations C_{\max} , ASC/CPM et $t > CPM$

Ni C_{\max} ni $t > CPM$ ne sont prédictifs

ASC/CPM ≥ 22 prévient l'émergence de la R.

Olofsson, JAC 2006

Staphylococcus aureus / fluoroquinolones

Modèle dynamique in vitro

2 isolats cliniques: SASM et SARM

Ciprofloxacine, gatifloxacine, gémifloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine

Effets de concentrations sub- et supra-CPM sur l'émergence de la R

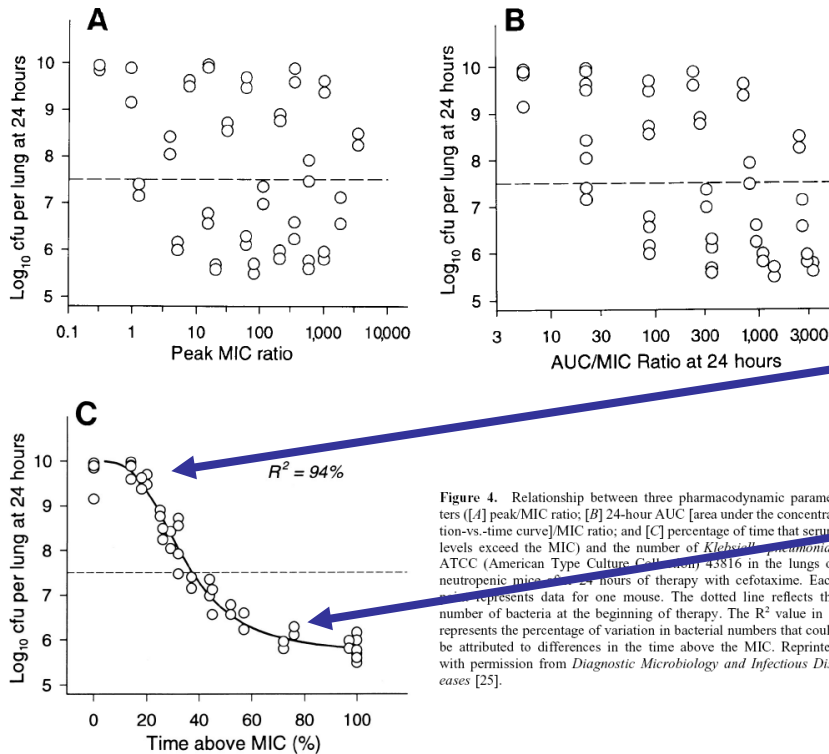
Seul paramètre corrélé à l'émergence de la R.: ASC/CPM

Allen, Int J Antimicrob Agents, 2004

**Propriétés PK/PD
des principales familles d'AB**

Les β -lactamines

- Bactéricidie temps-dépendante in vitro
- EPA vis-à-vis des BG- limité voire inexistant
- Temps / CMI prédictif de l'activité in vivo



Modèles animaux

Effet bactéricide pour $t > \text{CMI} > 20\%$

Effet bactéricide max. pour $t > \text{CMI} > 60-70\%$

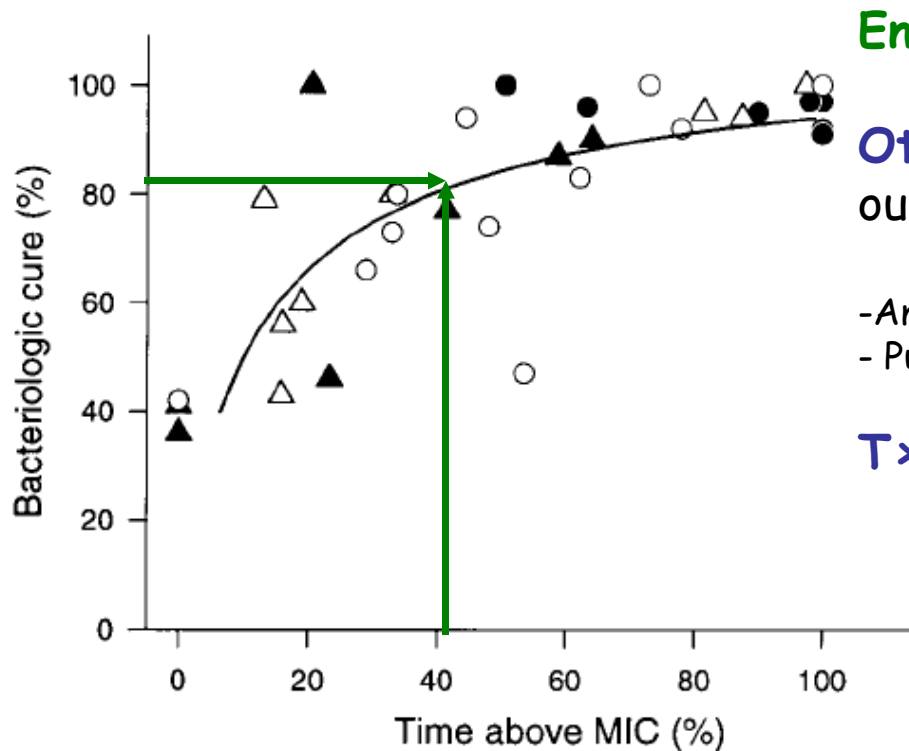
Figure 4. Relationship between three pharmacodynamic parameters ([A] peak/MIC ratio; [B] 24-hour AUC [area under the concentration-vs.-time curve]/MIC ratio; and [C] percentage of time that serum levels exceed the MIC) and the number of *Klebsiella pneumoniae* ATCC (American Type Culture Collection) 43816 in the lungs of neutropenic mice after 24 hours of therapy with cefotaxime. Each point represents data for one mouse. The dotted line reflects the number of bacteria at the beginning of therapy. The R^2 value in C represents the percentage of variation in bacterial numbers that could be attributed to differences in the time above the MIC. Reprinted with permission from *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases* [25].

Céfotaxime vs *Klebsiella pneumoniae*
Pneumopathie souris neutropénique
Craig, *Diag Microbiol Infect Dis* 1995

- Valeur du Temps $> \text{CMI}$ nécessaire au succès clinique/bactériologique ?

Les β -lactamines

-Valeur du Temps > CMI nécessaire au succès clinique/bactériologique :



En clinique:

Otite moyenne aiguë à pneumocoque
ou *H. influenzae*

-Antibiothérapie

- Puis paracentèse 2-7j après : cure microbiologique?

T > CMI \geq 40%: 85-100% cure microbio

Figure 6. Relationship between the time above the MIC and bacteriologic cure for various β -lactams against *S. pneumoniae* (\circ) and *H. influenzae* (Δ) in patients with otitis media. The solid and open symbols represent data obtained with penicillins and cephalosporins, respectively. Reprinted with permission from *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases* [38].

Les β -lactamines

- Valeur du Temps $>$ CMI nécessaire au succès clinique/bactériologique **dépend de la sévérité de l'infection, du terrain et du foyer :**

- $t >$ CMI #40 %: suffisant pour le succès clinique des infections ORL et respiratoires

Amoxicilline 1g \times 3/j Cefotaxime 1g \times 3/j Ceftriaxone 1g/j	} suffisants pour traiter une PNP à pneumocoque, même I ou R
--	---

- $t >$ CMI #100% et résiduelle # 10 \times CMI:
effet optimal nécessaire dans infections sévères (méningite, endocardite)

- Neutropéniques traités par méropénème, bactériémies à Gram+ ou Gram-:
 $t >$ CMI supérieur à 75%: 80% évolution favorable
 $t >$ CMI inférieur à 50%: 36% évolution favorable
(p = 0,001)

Les β -lactamines

- Optimisation du $t > CMI$:

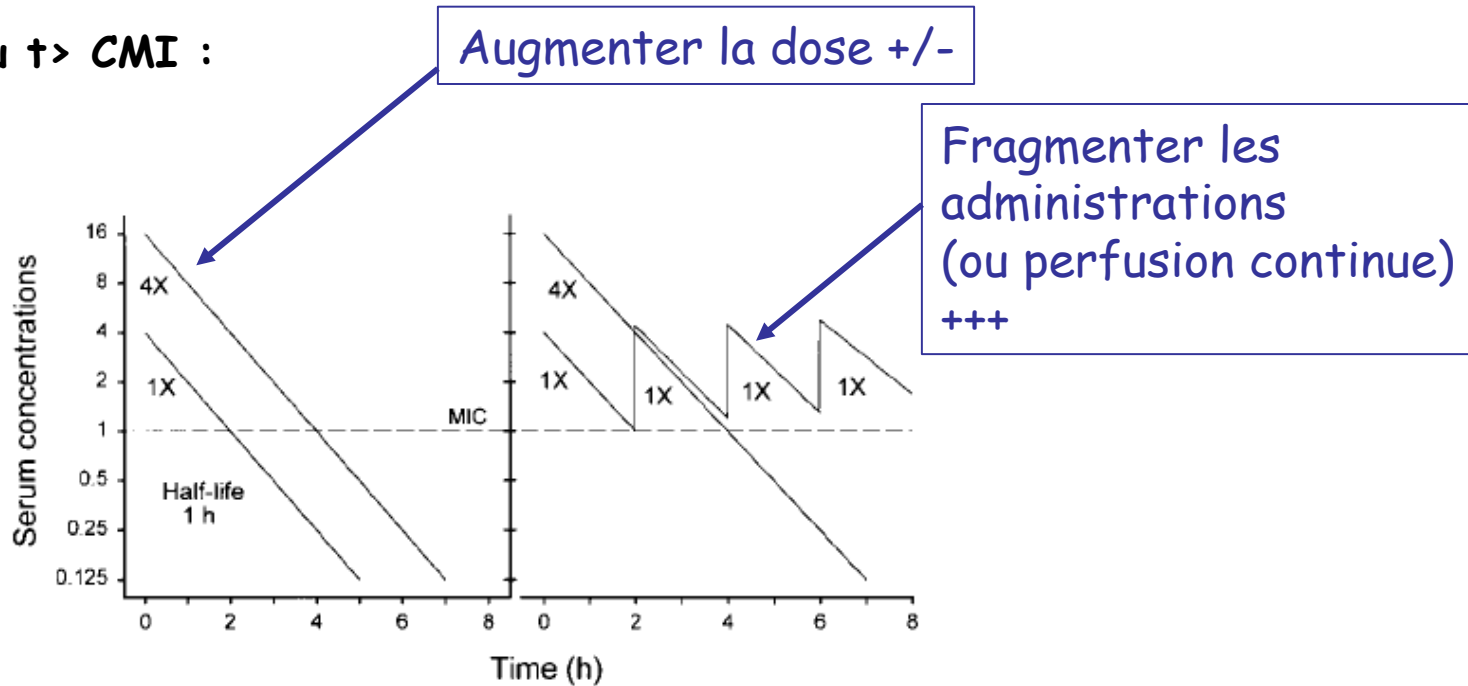


Figure 3. Effect of increasing the dose or changing the dosing regimen of a hypothetical drug on peak/MIC ratio, AUC (area under the concentration-vs.-time curve)/MIC ratio, and duration of time that serum levels exceed the MIC. Reprinted with permission from *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases* [25].

Les β -lactamines

- Perfusion continue : réelle supériorité clinique???

Perfusion prolongée de Pipéracilline-Tazobactam / infections à *P. aeruginosa*

- Etude rétrospective de cohorte, 194 patients avec infection à *P. aeruginosa*
- Deux périodes d'étude:
 - 2000-2002: 3.375 iv pdt 30 min toutes les 4 à 6 h / **t>CMI \leq 50%**
 - 2002-2004: 3.375 g iv pdt 4h toutes les 8 h / **t>CMI \geq 50%**
- Analyse en fonction du score APACHE-II de 2 paramètres:
 - Mortalité
 - Durée d'hospitalisation après le diagnostic microbiologique

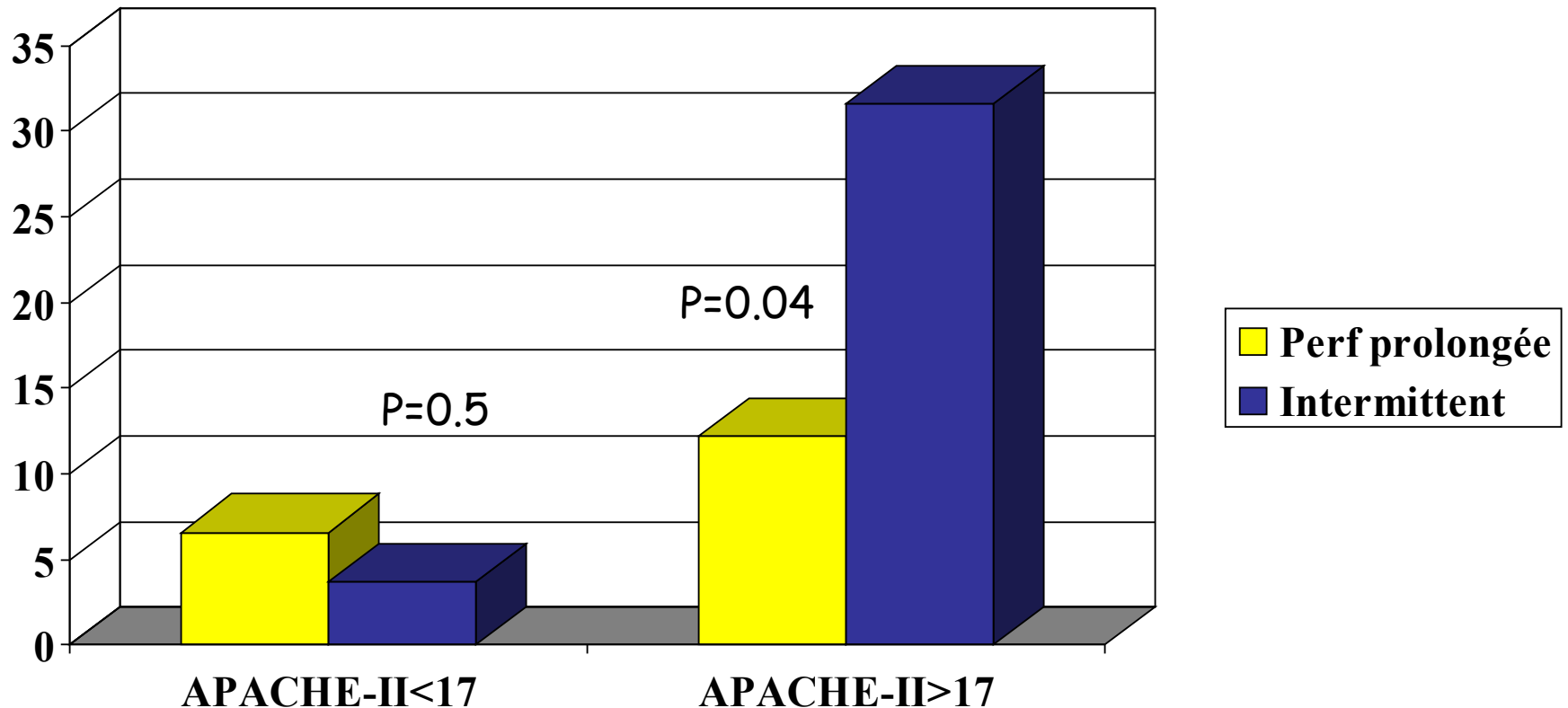
Les β -lactamines

- Perfusion continue : réelle supériorité clinique???

Perfusion prolongée de Pipéracilline-Tazobactam / infections à *P. aeruginosa*

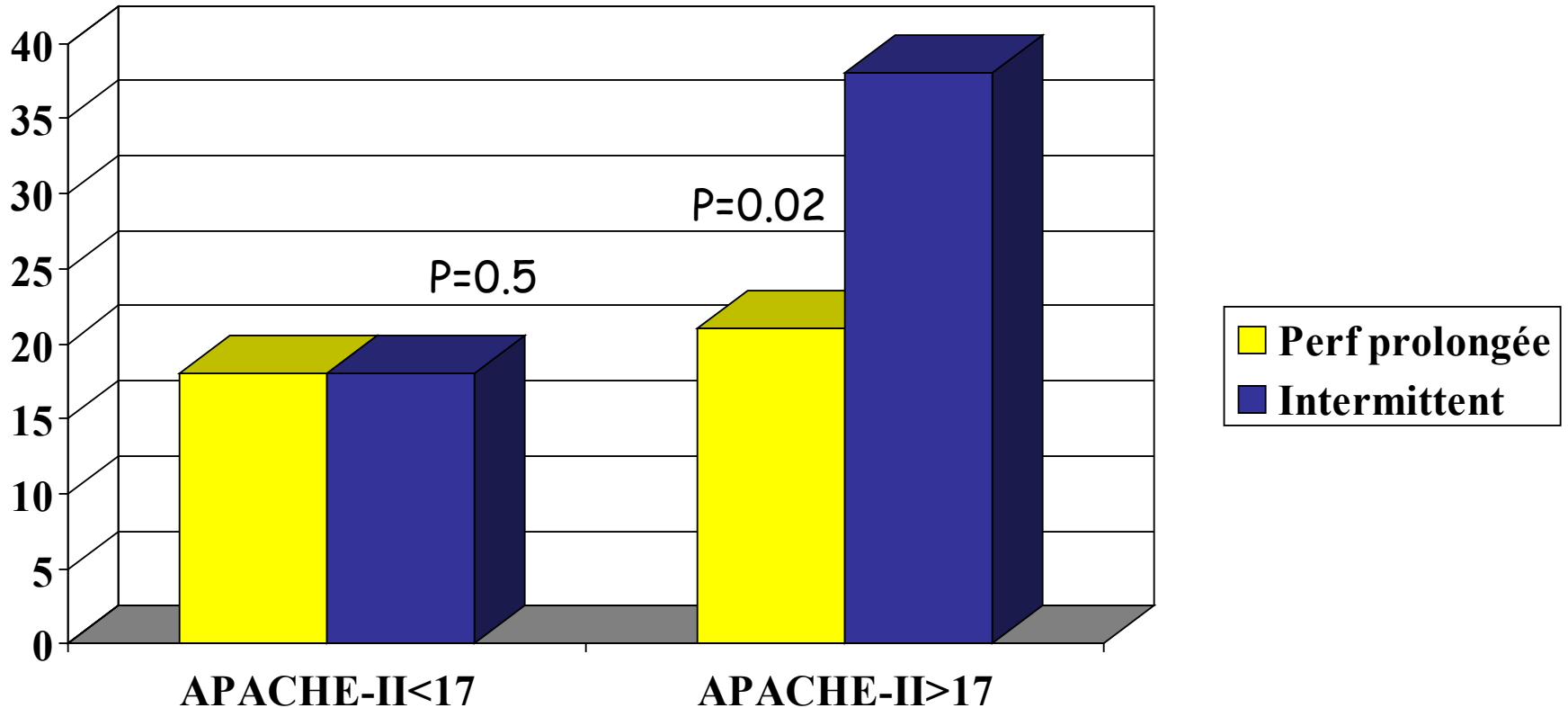
- Age moyen 63 ans
- 65% en USI au moment de l'inclusion
- 56% ventilés au moment du prélèvement bactériologique
- Diabète: 29%
- Association avec aminoside: 24%
- Association avec fluoroquinolone: 8%

Mortalité à 14 jours (%)



Bénéfice de la perfusion prolongée chez les patients les plus graves

Durée de séjour (jours)



Bénéfice de la perfusion prolongée chez les patients les plus graves

Les glycopeptides

- Bactéricidie temps-dépendante (vancomycine et teicoplanine)
concentration-dépendante (nouveaux glycopeptides)
- EPA significatif vs Gram+
- ASC/CMI prédictif de l'activité in vivo (vancomycine) vs SASM, SARM et VISA

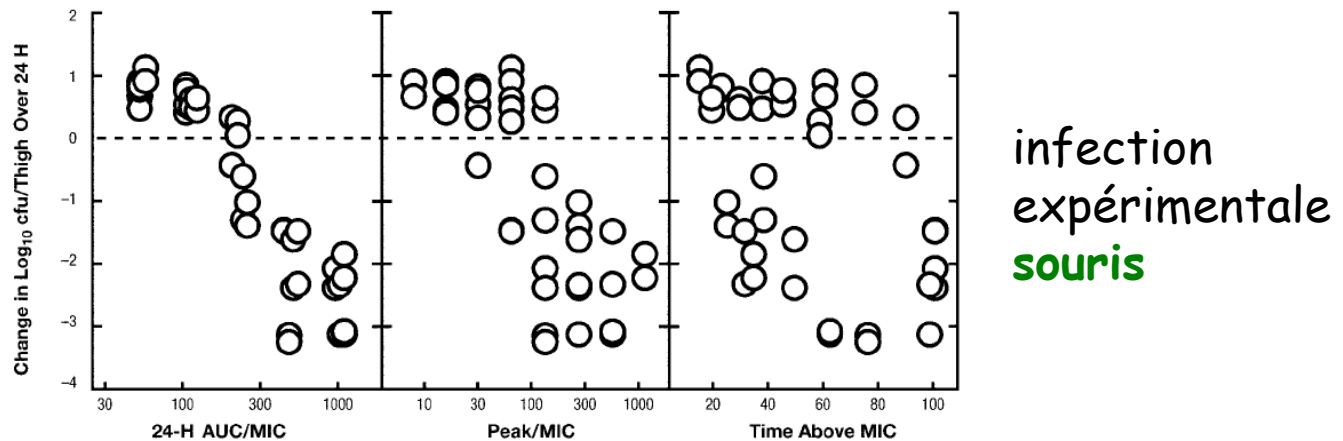
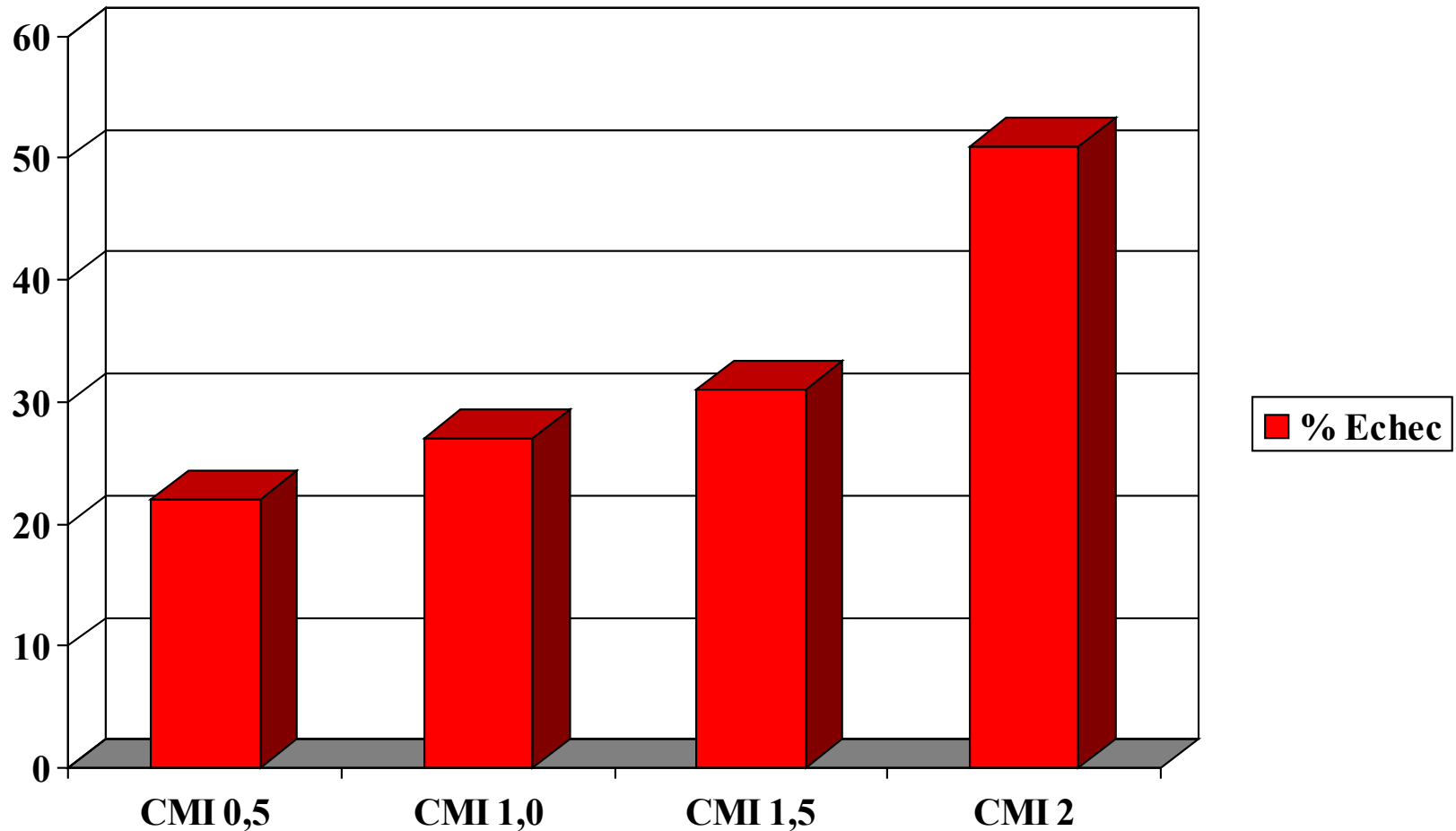


Figure 2. Relationship between pharmacokinetic/pharmacodynamic indices for vancomycin and bacteriologic efficacy against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. This plot, which delineates the change in colony-forming units (cfu) in an experimental mouse infection model 3 different ways, suggests that the area under the curve divided by the MIC (AUC/MIC) is the most valuable pharmacokinetic/pharmacodynamic parameter for predicting the activity of vancomycin against methicillin-susceptible *S. aureus*. Peak/MIC, peak serum concentration divided by the MIC. Data are from Ebert [23].

Paramètre prédictif de l'activité de la vancomycine/homme

- **106 pts avec infections à *S. aureus* incluant bactériémie et endocardite**
 - Pas de paramètre PK/PD identifié
 - Pas de relation entre range de concentrations et succès
Rybak et al., ICAAC 1997
- **168 pts avec bactériémie à *S. aureus***
 - Pas de paramètre PK/PD identifié
Drew et al., ICAAC 2004
- **Pneumonie à *S. aureus* méti R**
 - 108 patients; relation $ASC/CMI > 400$ et succès clinique
Moise-Broder et al., Clin Pharmacokinet 2004
 - 70 patients; relation $ASC/CMI > 345$ et succès clinique (76 vs 22%)
Moise et al., Am J Health Syst Pharm, 2000

Relation CMI de la vancomycine - échec clinique chez 87 patients ayant une infection à *S. aureus* résistant à la méticilline



Adapté de *Moise-Broder et al, CID 2004*

Influence respective des concentrations de vancomycine et de la CMI

- 95 patients avec infection à SDMR
- Age moyen 72.5 ans; polypathologies
- 51 (54%) avec CMI = 2 μ g/ml
- Objectif thérapeutique prédéfini: concentration résiduelle libre de vancomycine > 4 X CMI
- Etude respective de l'impact de la CMI et des concentrations thérapeutiques sur l'évolution clinique

Influence respective des concentrations de vancomycine et de la CMI

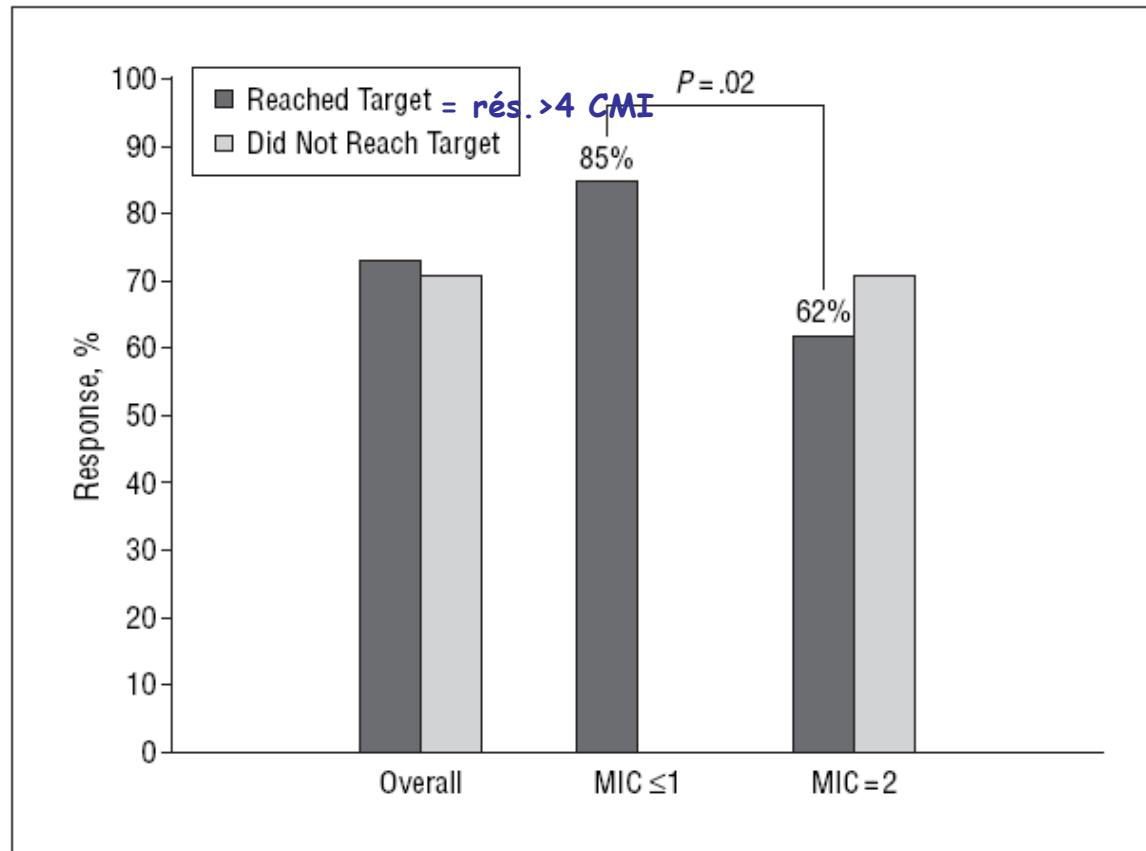


Figure 2. Final response based on target trough achievement. Evaluation was based on 86 patients (9 patients were excluded because of change in therapy from vancomycin hydrochloride). MIC indicates minimum inhibitory concentration.

Influence respective des concentrations de vancomycine et de la CMI

- **Analyse multivariée:**

2 facteurs associés à évolution clinique défavorable:

- APACHE II score élevé
 - CMI = 2 $\mu\text{g/ml}$ (CA-SFM 2006: cc = 4 $\mu\text{g/ml}$)
- Pas le fait de ne pas atteindre la cible résiduelle souhaitée

Perfusion continue vs administration discontinue

1 seule étude prospective randomisée

- comparant administration continue / discontinue
- évaluant efficacité, mortalité et toxicité des 2 voies d'administration

Wysocki AAC 2001

160 patients de réanimation, 119 avec infections sévères à SARM documentées
35% bactériémies, 45% pneumonies

- **Intermittent:** 58 patients, 15 mg/kgx2/j en perfusion de 2h, adapté pour résiduelles 10-15 $\mu\text{g/ml}$
- **Continu:** 61 patients 15 mg/kg en 1h puis 30 mg/24h continu, adapté pour 20-25 $\mu\text{g/ml}$

Perfusion continue vs administration discontinue: efficacité

- Efficacité comparable (intermittente vs continue)
- Eradication à J5 : 48 % vs 54 %
- Echecs à J10 : 26 % vs 21 %
- Echecs fin de traitement : 19 % vs 21 %
- Décès liés à l'infection : 12 % vs 10 %

Perfusion continue vs administration discontinue: toxicité et dosages

- Toxicité comparable
- Obtention plus rapide de l'objectif avec la perfusion continue (36 h vs 51 h, $p = 0,03$)
- Variabilité inter-patients plus faible avec la perfusion continue
- Monitoring **plus facile** et **moins coûteux** avec la perfusion continue

Wysocki AAC 2001

Modalités pratiques d'utilisation

Vancomycine:

Dose de charge de 15 mg/kg en 1 heure

Puis 30 mg/kg/j en continu

Ou 15 mgx2/j en perfusions lentes (en 1 à 2h)

Dosages:

-Si continu: **vancomycinémie: 20-30 $\mu\text{g/ml}$**

-Si discontinu: pic 30-40 $\mu\text{g/ml}$ (1h après la fin de la perfusion),
résiduelle 10-20 $\mu\text{g/ml}$

Teicoplanine:

-6 mg/kgx2/j pendant 48h voire plus

-Puis 6 mg/kg/j

Dosages: pic: 30-40 $\mu\text{g/ml}$ (1h après la fin de la perfusion)
résiduelle: 10-20 $\mu\text{g/ml}$

Adapter les posologies en cas d'insuffisance rénale

Modalités pratiques d'utilisation

Intérêt monitoring:

- vérifier que dose suffisante (pic et résiduelle, notamment si obèse, infection sévère, microorganismes peu sensibles)
- éviter surdosages (toxicité et pics trop élevés, notamment si I. rénale)
- éviter émergence de souches de sensibilité diminuée

Austin et al., ICAAC, 2000

Modélisation reposant sur la sélection de souches VISA
à partir d'une hétérorésistance (souches sensibles, mais sous-pop. intermédiaire)

2 facteurs identifiés :

- Sous dosage avec concentrations faibles de V_m
- Espacement des administrations
→ intérêt de résiduelle suffisante

Aminosides

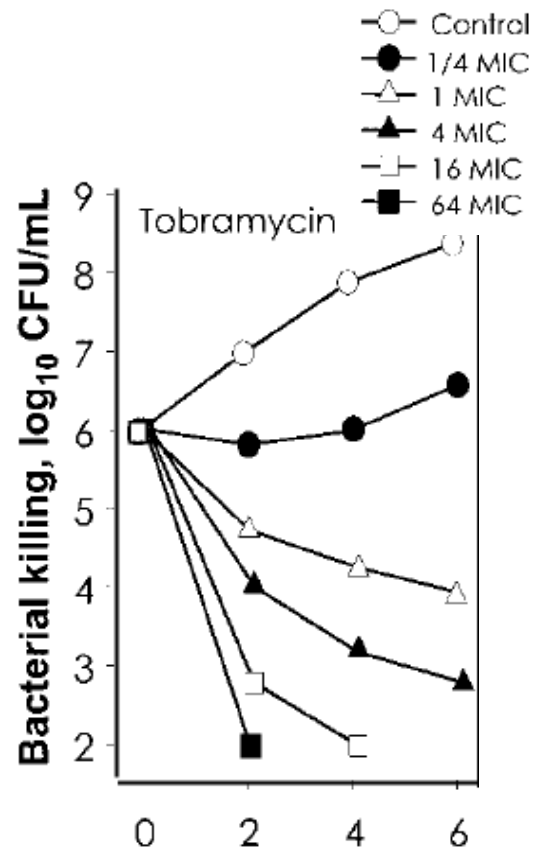
- Concentration-dépendants, sans saturation
- Très rapidement bactéricides
- EPA prolongé, surtout vis-à-vis des BGN
- Pic/CMI et ASC/CMI prédictifs de l'activité in vivo
- Importance de pic/CMI confirmé dans plusieurs études cliniques:

Infections à *P. aeruginosa* et BGN:

Rapport pic/CMI > 8-10: évolution favorable

Kashuba, AAC 1999
Moore, JID 1987
Zelenitzky, JAC 2003

- Rapport Pic/CMI > 8 corrélé à une moindre sélection de résistance



Blaser, AAC 1987

Aminosides : dose unique journalière?

- Arguments PK/PD pour:

- pic / CMI prédictif de l'efficacité et de la prévention de mutants
- EPA prolongé
- toxicité corrélée à des résiduelles élevées
(accumulation oreille interne et corticale rénale plus importante si administrations répétées)

- Preuves cliniques:

- très nombreuses études non concluantes par manque de puissance
- **8 métaanalyses:**
 - meilleure efficacité dans 4 métaanalyses
 - moins de néphrotoxicité dans 2 métaanalyses

Aminosides : dose unique journalière?

- **Neutropéniques:** ↓ EPA chez l'animal neutropénique
 - la plupart des études animales: pas de différence
 - plusieurs études et 1 métaanalyse: pas de différence
 - IDSA: pas assez de données pour recommander 1 admin/j
 - nombreuses équipes: 1 admin/j

Hatala, Clin Infect Dis 1997

- **Enfants:** $\frac{1}{2}$ vie d'élimination plus courte

métaanalyse récente de 24 études, en faveur d'une admin/j

Contopoulos-Ioannidis, Pediatrics 2004

Aminosides : dose unique journalière?

- Infections à *P. aeruginosa* / mucoviscidose:
 $\frac{1}{2}$ vie d'élimination plus courte, \uparrow volume de distribution

2 études prospectives randomisées:

-tobramycine 10 mg/kg/j en 1 ou 3 inj, association ceftazidime

efficacité identique (enfants et adultes)
moins néphrotoxicité chez l'enfant si 1/j

Smyth, Lancet 2005

-tobramycine 10 mg/kg/j en 1 ou 3 inj, association ceftazidime
ou méropénème

efficacité comparable

mais plus de développement de résistance si 1 inj/j ?
car conc. trop longtemps trop basses?

Burkhardt, JAC 2006

Aminosides : dose unique journalière?

- Infections à entérocoques:

Entérocoques: tolérants aux antibiotiques actifs sur la paroi

Synergie si association à un aminoside

Intérêt des 3 inj/j: maintenir la synergie

Etudes animales discordantes

Pas d'études chez l'homme

Aminosides : objectifs de pic et résiduelle

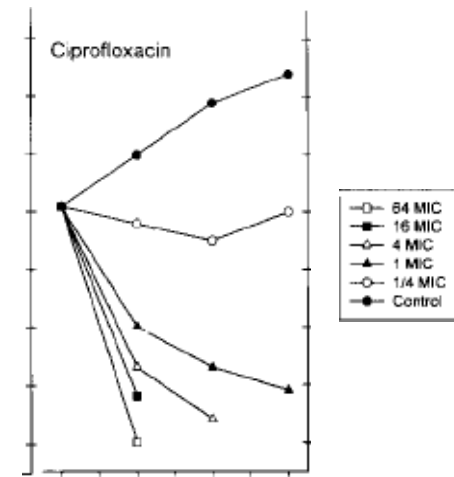
- Pic/CMI > 8-10 pour la plupart des bactéries sensibles:

Pic $\approx 20 \mu\text{g/ml}$ (efficacité)

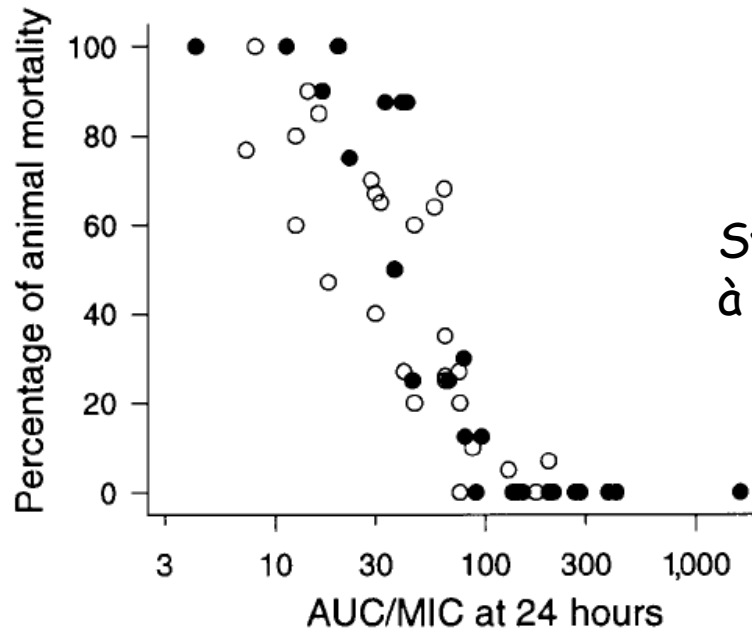
Résiduelle $\approx 0,2 \mu\text{g/ml}$ (limiter la toxicité)

Fluoroquinolones

- Concentration-dépendants



- ASC/CMI et Pic/CMI prédictifs de l'efficacité *in vivo*
 ASC/CPM prédictif de la prévention des mutants résistants



Fluoroquinolones

- EPA significatif vis-à-vis des Gram+ et Gram-
- Valeurs seuils prédictives de l'efficacité in vivo:
 - 10-12 pour pic/CMI
 - 40-125 pour ASC/CMI
 - efficacité
 - émergence de résistance(fonction du couple AB/bactérie, de la gravité...)

Table 1 Fluoroquinolone clinical success and/or microbiologic eradication pharmacodynamic-linked parameter

Study	Agent	Organism	Breakpoint
Forrest et al ¹²	Ciprofloxacin	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	AUC/MIC, 125
Drusano et al ¹³	Levofloxacin	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	AUC/MIC, 87-110*
Preston et al ¹⁴	Levofloxacin	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Peak/MIC, 12.2 [†]
Ambrose et al ¹⁵	Gatifloxacin	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	AUC/MIC, 33.7

AUC = area under the concentration-time curve; MIC = minimum inhibitory concentration.

*Probability of success with AUC/MIC of 87 was greater if aged <67 years.

[†]Both Peak/MIC and AUC/MIC were highly correlated.

Etudes cliniques

Rybak, Am J Med 2006

Fluoroquinolones

- Comment optimiser le rapport *ASC/CMI*?

Augmenter la dose si *CMI* supposée haute, mais toxicité....

Ex: ciprofloxacin et bactériémies à *P. aeruginosa*

CASFM: $S \leq 1$, $R \geq 2$

Probabilité de guérison en fonction de la *CMI* et de la dose de ciprofloxacin
Simulation de Monte Carlo

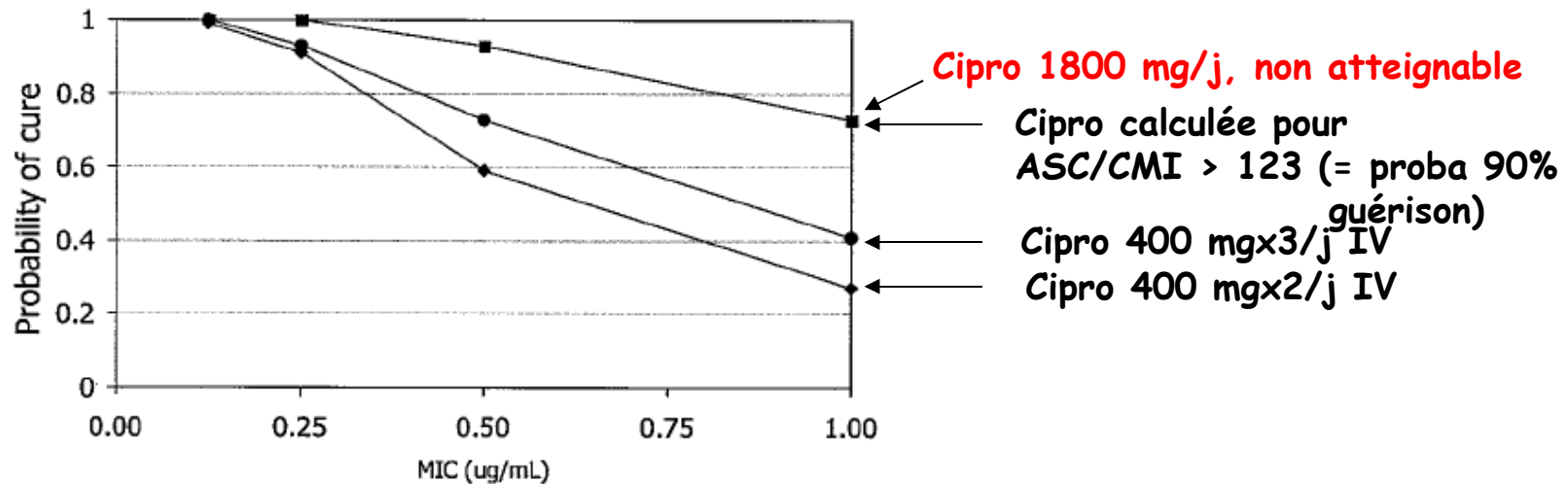


FIG. 6. Relative efficacies of ciprofloxacin dosing regimens across MIC categories using Monte Carlo simulations. ◆, recommended standard dose; ●, recommended high dose; ■, PD-targeted regimen.

Zelenitsky, AAC 2005

Fluoroquinolones

- Impact majeur

- de la CMI
- d'une mutation initiale

sur l'activité et l'émergence de mutants

→ regarder Nal sur l'antibiogramme

→ éviter les fluoroquinolones si rapport ASC/CMI non optimal

CMI90 et ASC / fluoroquinolones

		<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>
	ASC	CMI90 (range)	CMI90 (range)	CMI90 (range)
Ciprofloxacin	24 (500 mg PO)	0,5 (0,25-2)	2 (0,8-6)	0,5 (0,25-8)
Ofloxacin	41 (400 mg PO)	0,5 (0,1-2)	2 (1-8)	2 (2->50)
Lévoﬂoxacin	48 (500 mg PO) 96 (1 g PO)	0,5-0,8 (0,25-32)	1 (<0,001->16)	2 (2-50)
Moxiﬂoxacin	48 (400 mg PO)	0,1-4 (\leq 0,01-8)	0,12 (0,006-4)	

Conc. critiques lévoﬂoxacin \leq 2->2
moxiﬂoxacin \leq 0,5->0,5

Sélection de mutants-résistants sous traitement

Fluoroquinolones / Pneumocoque

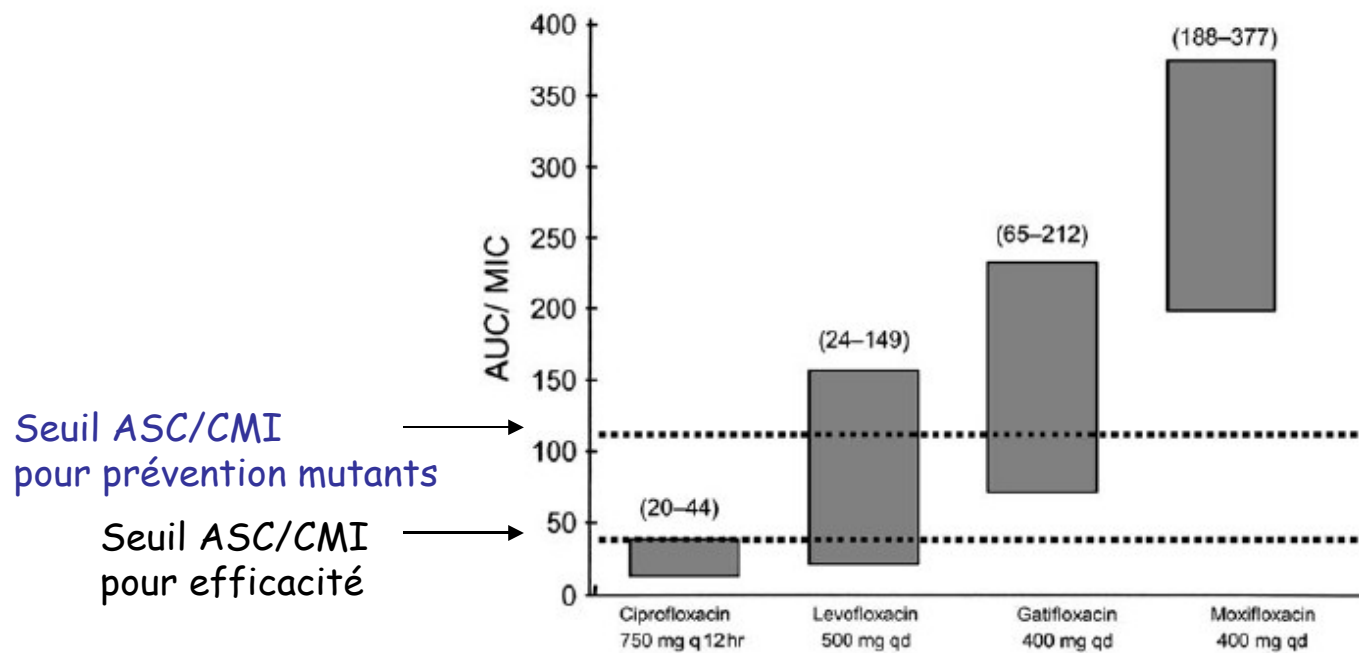


Fig 3. Fluoroquinolone area under the concentration–time curve (AUC)/minimum inhibitory concentration (MIC) ratios for *Streptococcus pneumoniae*. (Adapted from *Antibiotics for Clinicians*.²⁵)