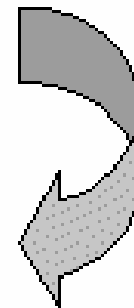
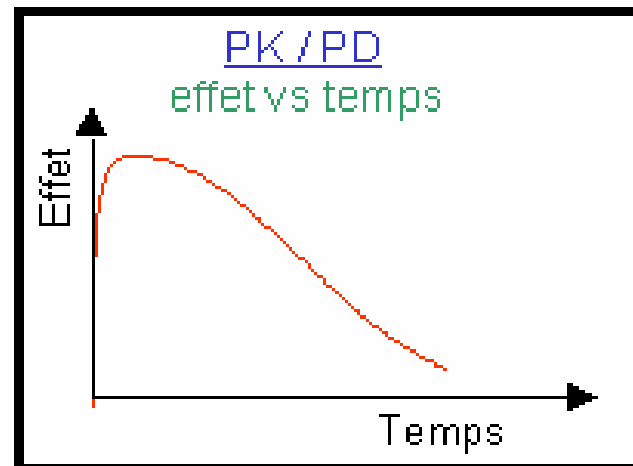
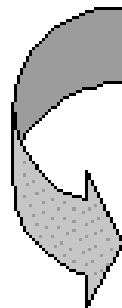
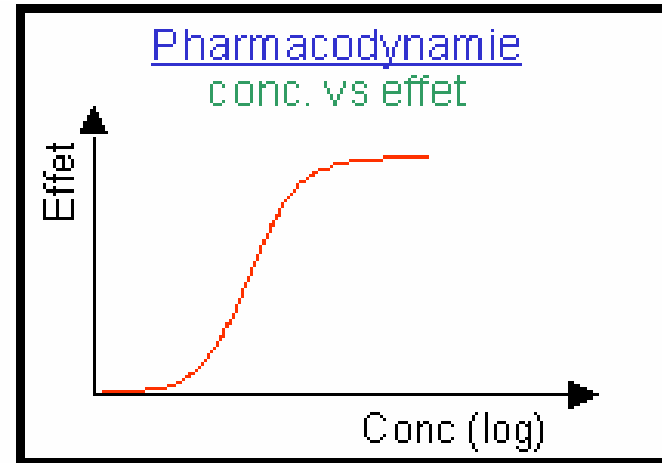
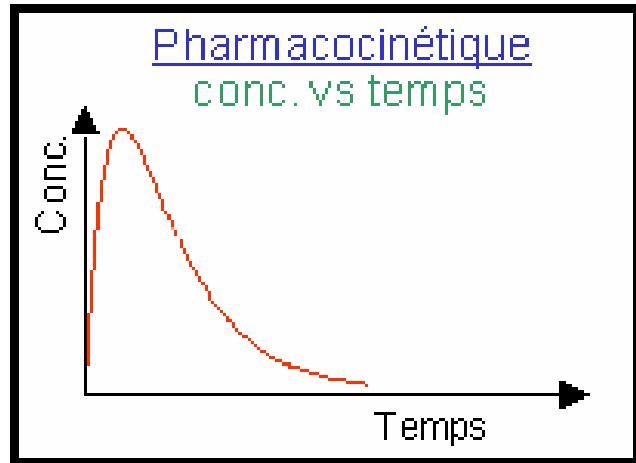


**La pharmacodynamie ou
comment utiliser mieux les
antibiotiques...**

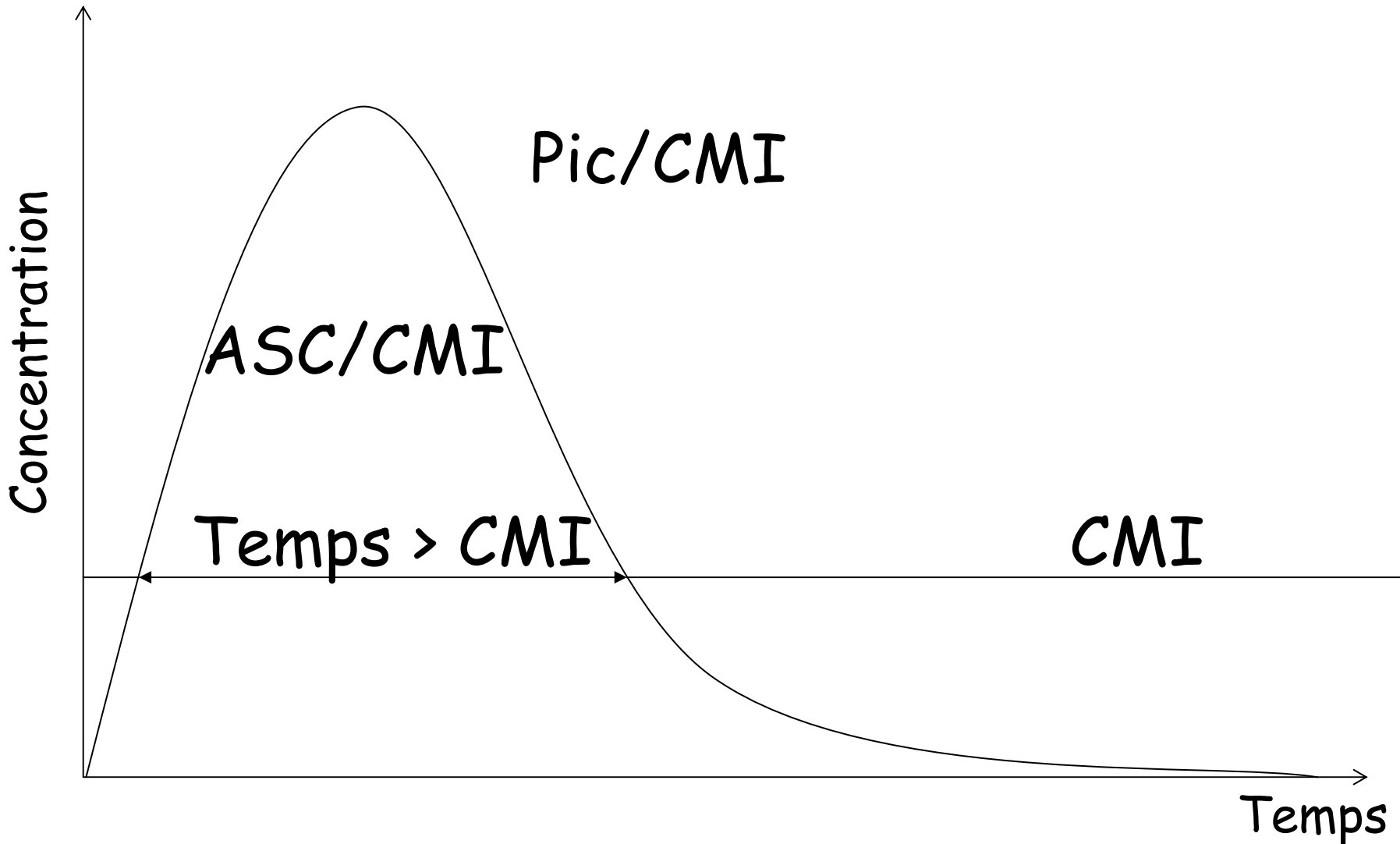
Quelques définitions...



Quelques définitions...

- *QI (quotient inhibiteur)*: rapport entre C_{max} et CMI,
- *ASC/CMI*: rapport entre ASC et CMI,
- *$T > CMI$* : pourcentage de temps entre deux administrations successives pendant lequel les concentrations d'antibiotique se situent au-dessus de la valeur de la CMI.

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



Classification des antibiotiques en fonction de leur profil de bactéricidie

Surtout
concentration-
dépendants

Aminoglycosides
Fluoroquinolones
Metronidazole

Surtout temps-
dépendants

β -lactamines
Glycopeptides
Macrolides
Clindamycine
Linezolide

Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques prédictifs de l'activité in vivo des antibiotiques

Paramètres	Antibiotiques
Temps > CMI	β -lactamines Macrolides Linezolide
ASC/CMI	Aminosides Fluoroquinolones Vancomycine
Pic/CMI	Aminoglycosides Fluoroquinolones

Cas clinique

- Patient âgé de 45 ans, admis initialement pour pneumonie à pneumocoque, nécessitant la VM
- Fonctions rénale et hépatique normales
- A J15, présente un tableau de PAVM, avec un état de choc.

Cas clinique

- Vous décidez de le traiter empiriquement, et vous utilisez une bithérapie comprenant:
 - AMIKLIN 7,5 mg/kg x 2/ jour
 - AMIKLIN 15 mg/kg x 1/ jour
 - AMIKLIN 5 mg/kg x 3/ jour

Excellent !
Mais pourquoi faites vous
ça ?



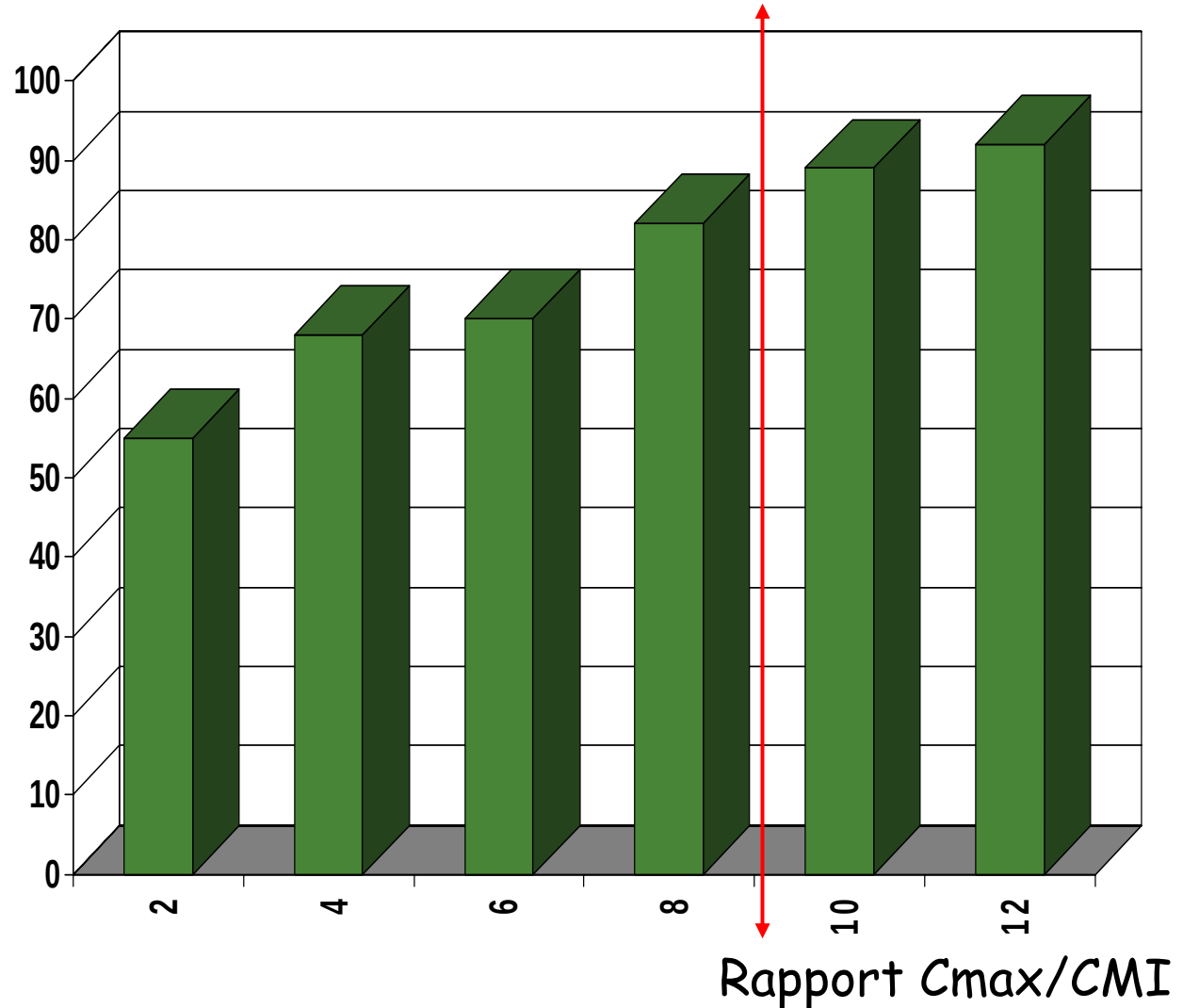
Caractéristiques pharmacodynamiques des aminosides

- bactéricidie "dose-dépendante" :
 - C_{max} / CMI
 - ASC 24h / CMI } Prédicatifs de l'efficacité
- effet rapide
- présence d'un effet post-antibiotique
- présence d'une résistance adaptative

Bactéricidie dose
dépendante...en clinique

Relation entre le rapport Pic Max/CMI et le taux de guérison clinique

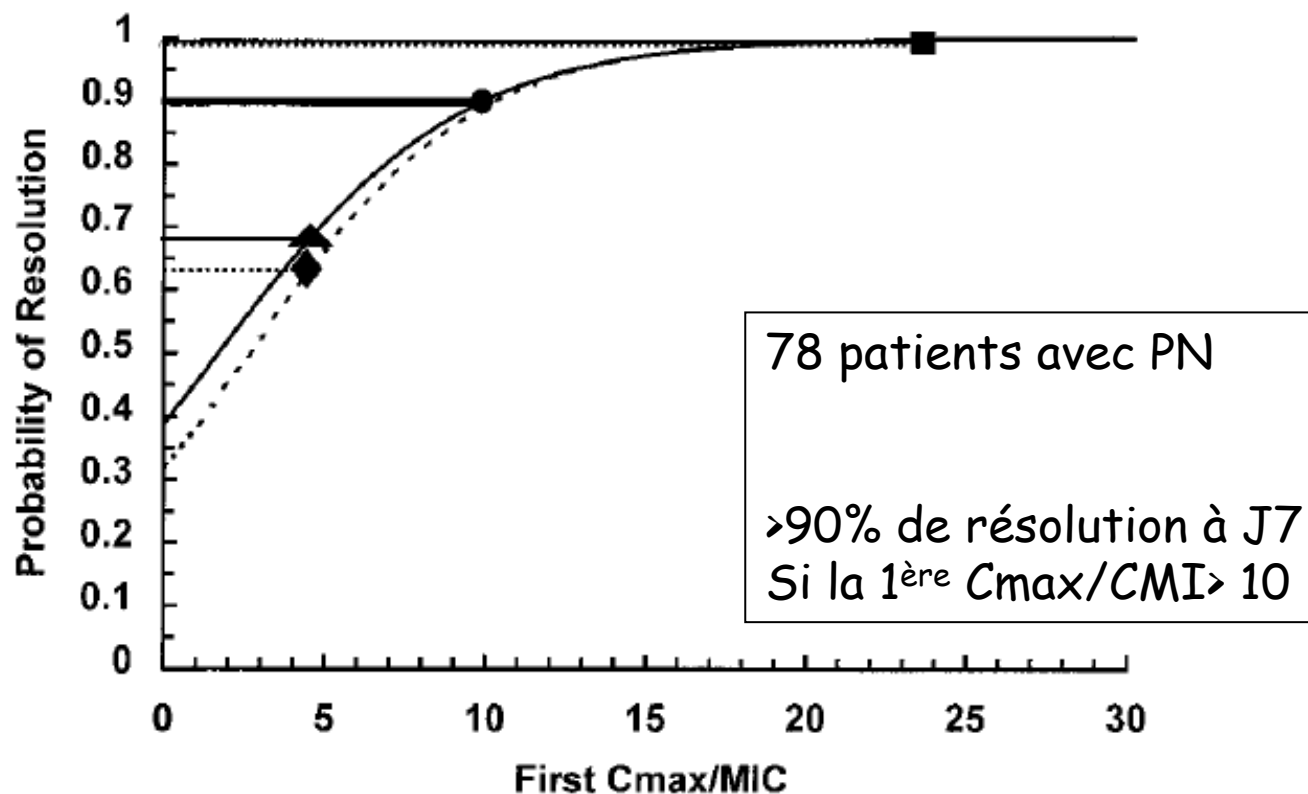
Taux de guérison
clinique (%)



D'après Moore et al, JID, 1987, 155, 93-99

Optimizing Aminoglycoside Therapy for Nosocomial Pneumonia Caused by Gram-Negative Bacteria

ANGELA D. M. KASHUBA,^{1*} ANNE N. NAFZIGER,^{1,2} GEORGE L. DRUSANO,³
AND JOSEPH S. BERTINO, JR.^{1,2,4}

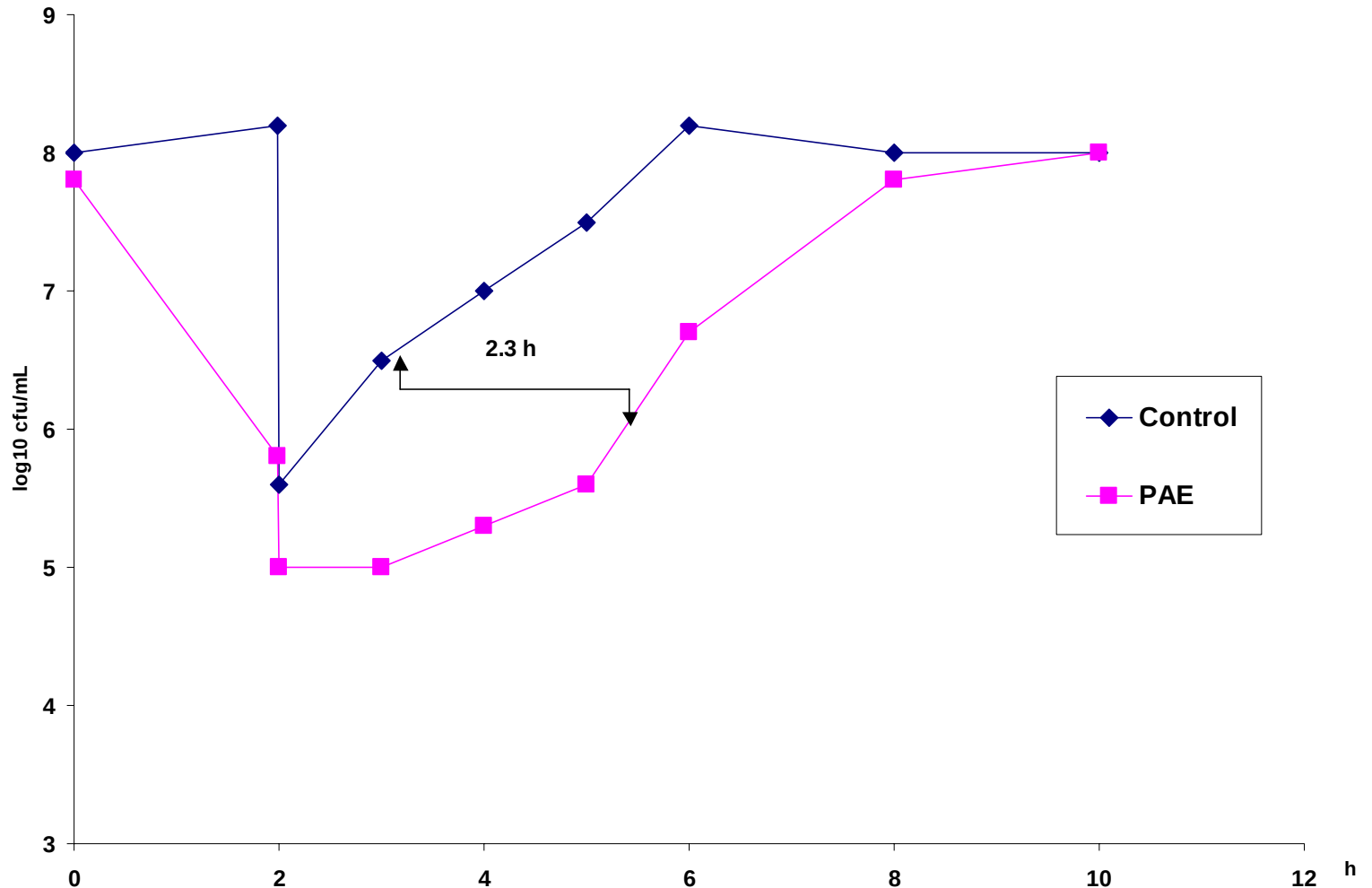


Aminosides et effet post-antibiotique

- Persistance d'un effet inhibiteur dans les heures suivant une exposition brève > CMI
- Durée : 2 à 7 heures pour le couple PA-AG
- Effet dose-dépendant

Effet post antibiotique

Postantibiotic effect of benzylpenicillin against *S. pyogenes*



Aminosides et résistance adaptative

- Constatée chez les bactéries ayant survécu à un pic d'aminoside
- "Unstable, time-dependant refractoriness to AG-mediated killing by subsequent drug doses"
- Amikacin / endocarditic rabbit : effet maximal 6 à 18 heures après le pic

Résistance adaptative: tobramycine (CMI=1)

Modifications consécutives à la			
8mg/8h	1 ^{ère} dose	2 ^{ème} dose	3 ^{ème} dose
CMI	8	12	13
Bactéricidie	-3,8log	-0,8log	-0,1log
EPA	230	110	65
24mg/24h			
CMI	3	6	6
Bactéricidie	-5,3log	-4,1log	-2,7log
EPA	345	200	125

Pharmacodynamie des aminosides

- Bactéricidie concentration et dose-dépendante
- EPA prolongé
- Pic/CMI et ASC/CMI prédictifs de l'activité in vivo: effet dose-dépendant
- Pic:
 - plus facile à mesurer
 - $\text{Pic/CMI} > 10$: seuil associé à efficacité optimale et prévention de sélection de mutants
 - Pas de relation entre pic élevé et toxicité

Donc, PK-PD des aminosides

- Corrélations C_{max}/CMI :
 - *in vitro* : réduction cfu
 - *in vivo* : réduction mortalité
- Objectif : C_{max}/CMI 8 à 10
- Et alors, en pratique ?

Pic plasmatique idéal :

≥ 24 à 40 mg/l pour tobra, genta et nétro
≥ 48 à 80 mg/l pour amik et isépa

Cas clinique

- En fait, sous la pression, vous utilisez une bithérapie comprenant la ciprofloxacinine:
 - CIFLOX IV 200mg x 2/jour
 - CIFLOX IV 400mg x 1/jour
 - CIFLOX PO 750mg x2/jour
 - CIFLOX PO 500mg x3/jour
 - CIFLOX IV 400mg x 3/ jour

Excellent !
Mais pourquoi faites vous
ça ?



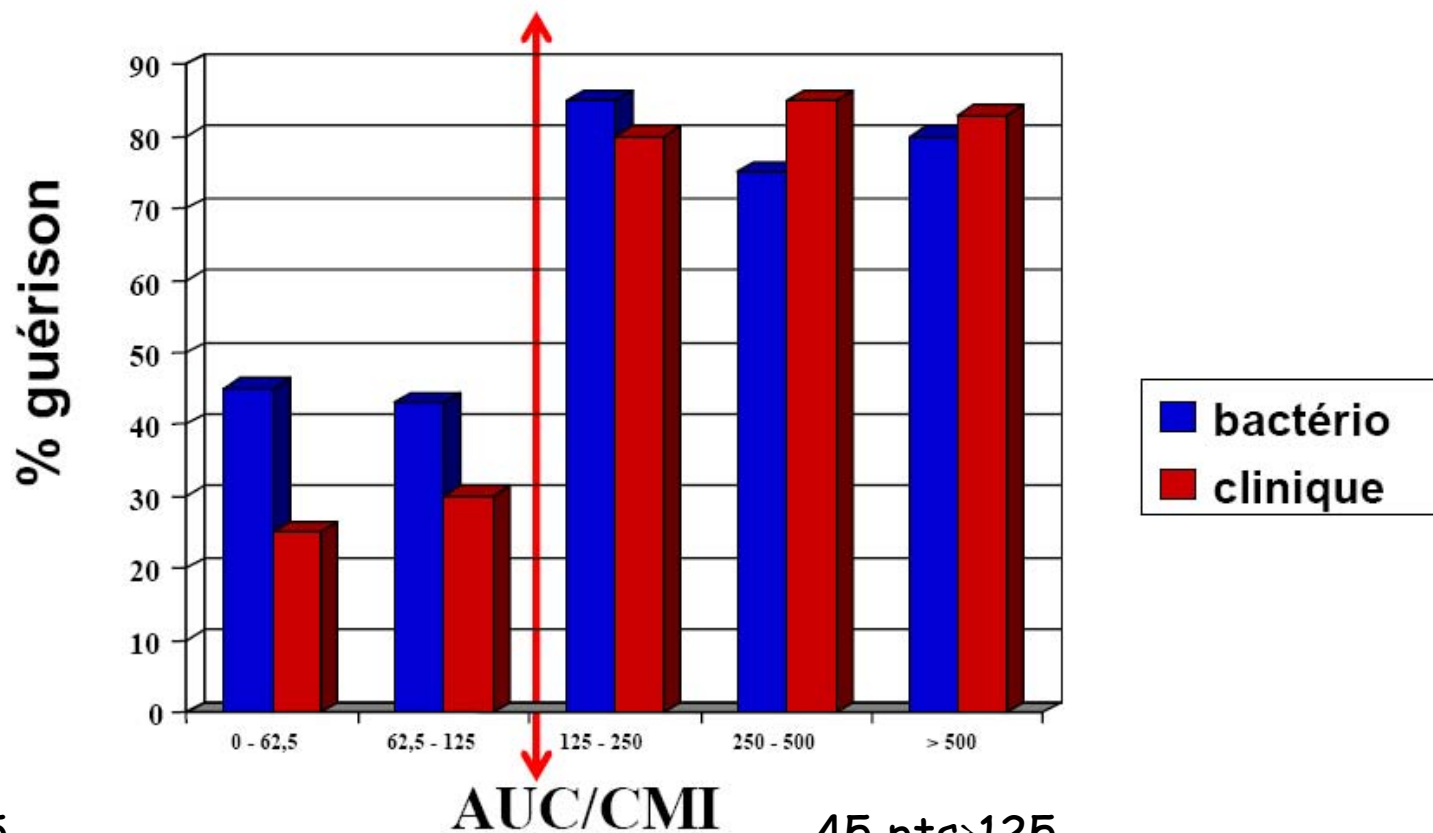
Décroissance des ASC (%) des fluoroquinolones associées à un antiacide

	Maalox	Sucralfate	Carbonates et Ca ⁺⁺	Produits laitiers
Ciprofloxacin	85	90	40	30

Efficacité

Pharmacodynamics of Intravenous Ciprofloxacin in Seriously Ill Patients

ALAN FORREST, DAVID E. NIX, CHARLES H. BALLOW, THOMAS F. GOSS,
MARY C. BIRMINGHAM, AND JEROME J. SCHENTAG*



19 pts <125

Evolution clinique favorable: 42%

Evolution microbio favorable: 26%

45 pts >125

Evolution clinique favorable: 80%

Evolution microbio favorable: 82%

Treatment and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: an antibiotic pharmacodynamic analysis

Sheryl A. Zelenitsky^{1,2,5*}, Godfrey K. M. Harding^{2,3,4}, Siyao Sun¹, Kiran Ubhi⁵ and Robert E. Ariano^{1,2,5}

Univariate analysis of risk factors for treatment failure in 38 patients with *P. aeruginosa* bacteraemia. Data presented as No.(%) patients, mean $\pm$ S.D. or median (interquartile range)

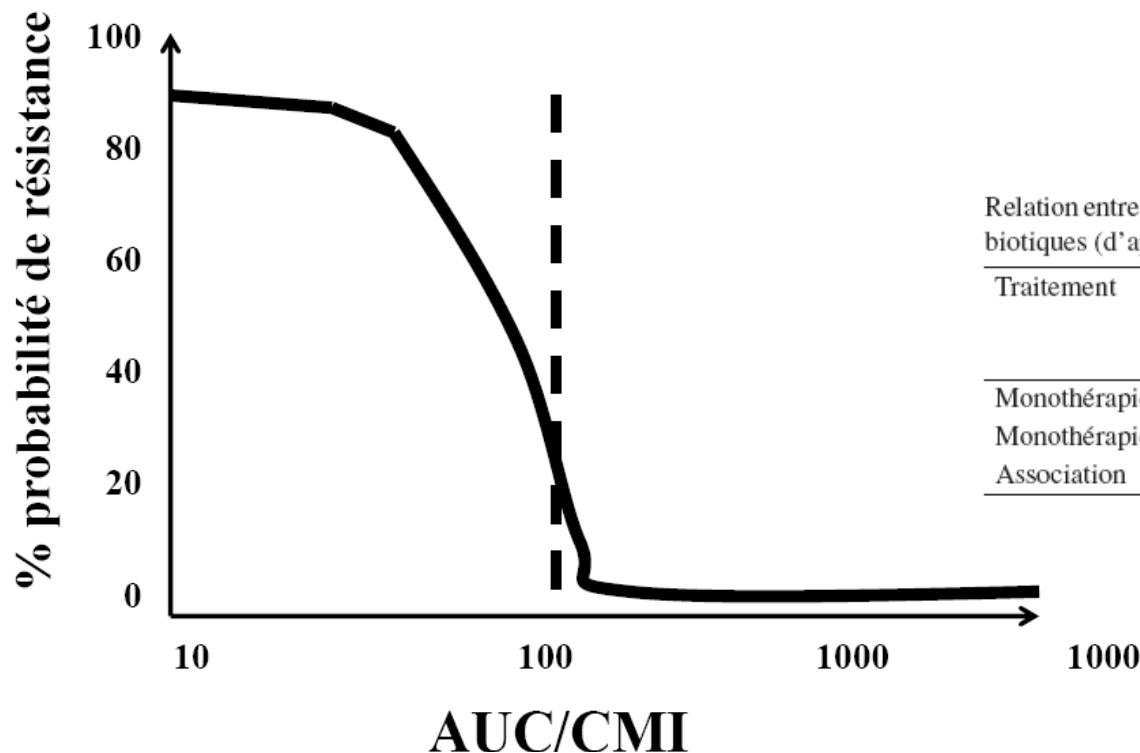
Variable	Clinical cure (<i>n</i> = 22)	Clinical failure (<i>n</i> = 16)	<i>P</i> value
Age (years)	69 $\pm$ 14	64 $\pm$ 19	0.20
Gender (male)	15 (68.2%)	9 (56.3%)	0.45
Mechanical ventilation	3 (13.6%)	4 (25%)	0.43
Use of aminoglycoside	13 (59.1%)	7 (43.8%)	0.35
Use of ciprofloxacin	8 (36.4%)	8 (50%)	0.40
Use of piperacillin or ceftazidime	17 (77.3%)	13 (81.3%)	1.0
Use of combination antibiotics	16 (72.7%)	11 (68.8%)	0.79
Peak/MIC for aminoglycosides, ciprofloxacin (<i>n</i> = 33)	5.3 (4.5–9.5)	3.2 (2.1–4.6)	0.001
<i>T</i> > MIC (%) for piperacillin, ceftazidime (<i>n</i> = 30)	68 (31–100)	97 (47–100)	0.31
AUC ₂₄ /MIC for aminoglycosides, ciprofloxacin (<i>n</i> = 33)	64 (49–94)	39 (25–51)	0.002
AUC ₂₄ /MIC for piperacillin, ceftazidime (<i>n</i> = 30)	42 (20–158)	83 (31–181)	0.36
Total AUC ₂₄ /MIC (<i>n</i> = 38)	94 (58–221)	80 (53–205)	0.73

Résistance

Pharmacodynamic Evaluation of Factors Associated with the Development of Bacterial Resistance in Acutely Ill Patients during Therapy

JENNIFER K. THOMAS,^{1*} ALAN FORREST,^{1,2} SUJATA M. BHAVNANI,^{1,2} JUDITH M. HYATT,^{1,2}
 ANGELA CHENG,³ CHARLES H. BALLOW,^{1,2} AND JEROME J. SCHENTAG^{1,2}

107 patients, 128 souches bactériennes
 25% des souches deviennent résistantes en cours de tt



Relation entre AUIC et résistance bactérienne, intérêt des associations d'antibiotiques (d'après Thomas et al.)

Traitement	Pourcentage de patients avec résistance			
	AUIC	Tous patients	Ciprofloxacine	β lactamine
Monothérapie	< 100	82(14/17)	71(12/17)	67(2/3)
Monothérapie	≥ 100	20(17/84)	9(4/44)	31(13/40)
Association	≥ 100	4(1/27)	0(0/16)	4(1/27)

Pharmacodynamie des fluoroquinolones

- Concentration et dose-dépendance
- Pic/CMI et ASC/CMI
- Valeurs seuils prédictives de l'activité in vivo:
 - 10-12 pour pic/CMI
 - 125 pour ASC/CMI (G-)
 - 30 pour ASC/CMI (G+)
 - efficacité
 - émergence de la résistance
- Impact majeur de la CMI sur l'activité

Simulations PK PD de la ciprofloxacin

Dose/voie	ASC	CMI	ASC/CMI par dose	Poso pour ASC/CMI>100
500 mg PO	~10	0.1	100	>500mg/j
200 mg IV	~10	0.1	100	≥200mg/j
500 mg PO	~10	0.25	40	500mg x3/j
200 mg IV	~10	0.25	40	200mg x3/j
500 mg PO	~10	1	10	impossible
200 mg IV	~10	1	10	800mg x3/j

Adaptation de la posologie en fonction des espèces bactériennes et de la CMI de la ciprofloxacin

CMI (mg/L) Souche	Q.I. pour un Cmax = 3,1 mg/L Posologie : 200 mg x 2/24 h	Q.I. pour un Cmax = 6,4 mg/L Posologie : 400 mg x 2/24 h
CMI = 0,01 <i>H. influenzae</i>	310	640
CMI = 0,1 <i>E. coli</i>	31	64
CMI = 0,5 <i>P. aeruginosa</i> <i>Staph. aureus</i>	6,2**	12,8
CMI = 1 <i>Acinetobacter baumanii</i>	3,1***	6,4***

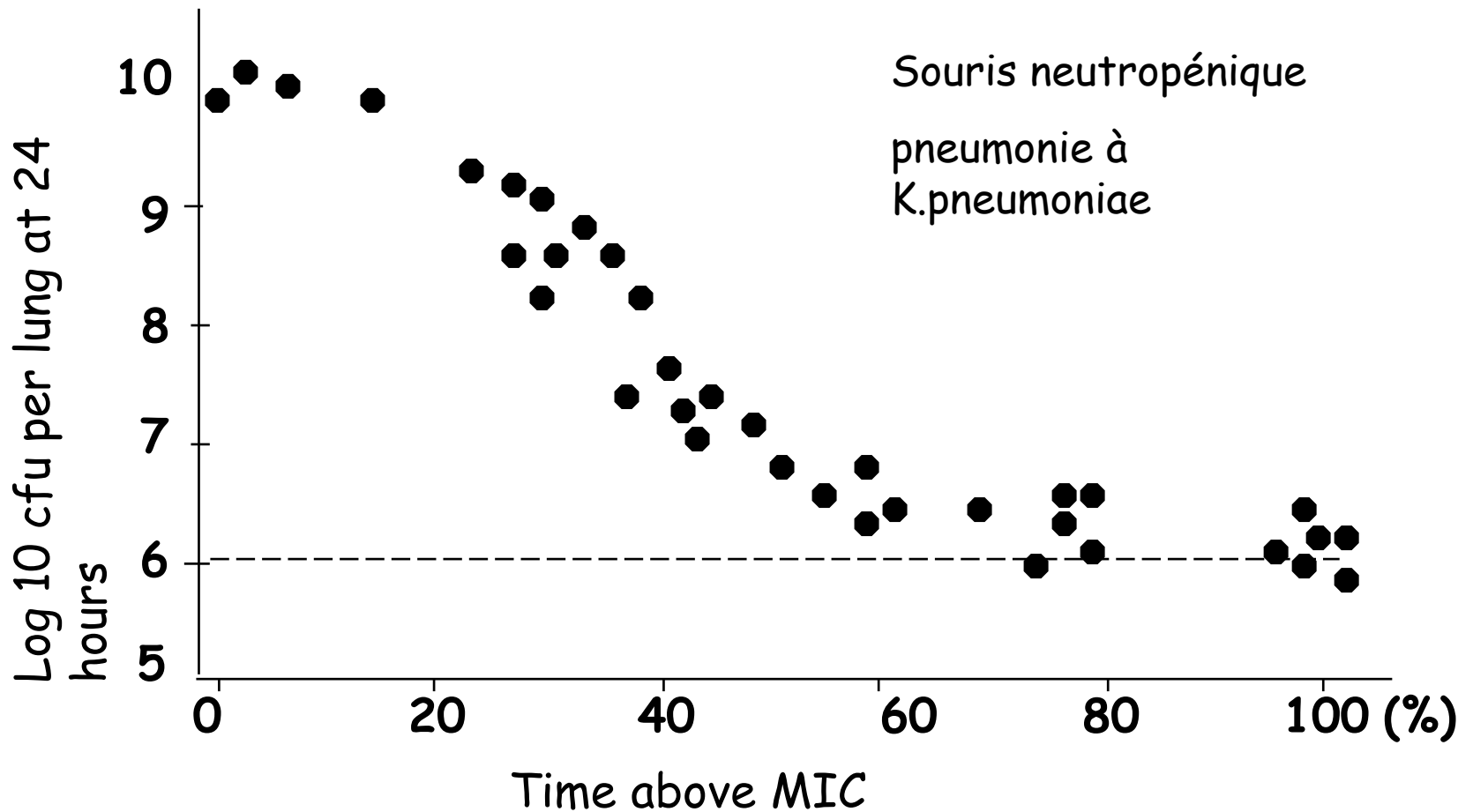
*Q.I. au niveau du sérum au pic après injection I.V.

**Q.I. insuffisant : faire une posologie de 2 x 400 mg/24 h.

***Q.I. insuffisant : faire une posologie de 3 x 400 mg/24 h.

Et les β lactamines ?

PK/PD des β -lactamines



D'après Craig, CID 1998

Relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics of β -lactams and outcome

B. Sádaba¹, J. R. Azanza², M. A. Campanero¹ and E. García-Quetglas²

¹Clinical Pharmacology Service and ²Infectious Diseases Area, University Hospital of Navarra School of Medicine, Pamplona, Spain

Pharmacokinetic
/pharmacodynamic parameters
depending on clinical outcome

	Recovery	Failure
% time above MIC	97 $\pm$ 8.9	71.5 $\pm$ 20.5
% time above MIC (unbound)	94.5 $\pm$ 11.7	58.1 $\pm$ 27
AUC above MIC (mg $\times$ h/L)	1209.7 $\pm$ 646.2	658.2 $\pm$ 282.8
AUC ₂₄ /MIC (h)	8246.2 $\pm$ 20272	142.4 $\pm$ 99.7
C _{max} /MIC	798.1 $\pm$ 1870	26.2 $\pm$ 21.6
C _{min} /MIC	132.7 $\pm$ 356.8	0.5 $\pm$ 0.9

Multivariate analysis of the
influence of predictor variables on
antimicrobial treatment failure

	B	Standard error	P Likelihood ratio test
Efficacy time above MIC	- 0.11	0.04	0.002
<i>Pseudomonas</i>			
No	1 (ref.)		
Yes	1.97	0.96	0.039
Age	0.07	0.04	0.040
Infection			
Without barriers	1 (ref.)		
With barriers	2.87	1.02	0.005
AUC above MIC	- 0.003	0.001	0.040

Pharmacodynamie des β -lactamines

- Bactéricidie temps-dépendante in vitro et in vivo
- EPA limité ou absent vs BGN
- Temps > CMI prédictif de l'activité in vivo
- Valeur du T > CMI nécessaire varie en fonction de:
 - bactériostase ou bactéricidie
 - sévérité de l'infection
 - EPA
 - du couple β lactamine - bactérie

Couple ATB - bactérie

Couple ATB/ bactérie	Bactériostase	Bactéricidie
C3G- entérobactéries	40%	70%
C3G- S aureus	25%	40%
C3G - pneumocoque	40%	70%
Amoxicilline pneumocoque	30%	50%

W.A. Craig, ICAAC 1993; Pediatric Inf Dis J, 1996

Rôle de l'EPA

Souris neutropéniques:

β lactamine sans EPA: T>CMI 90 à 100%

β lactamine avec EPA: T>CMI 50 à 60%

Turnidge, CID, 1998

Quels objectifs pour les β lactamines ?

- $T > CMI > 70\%$, est-ce suffisant ?
- Infections communautaires banales: oui
- Infections sévères à BGN: non
- $T > 4 \times CMI = 100\%$ c-à-d $C_{min} = 4 \times CMI$

Exemple des carbapénèmes

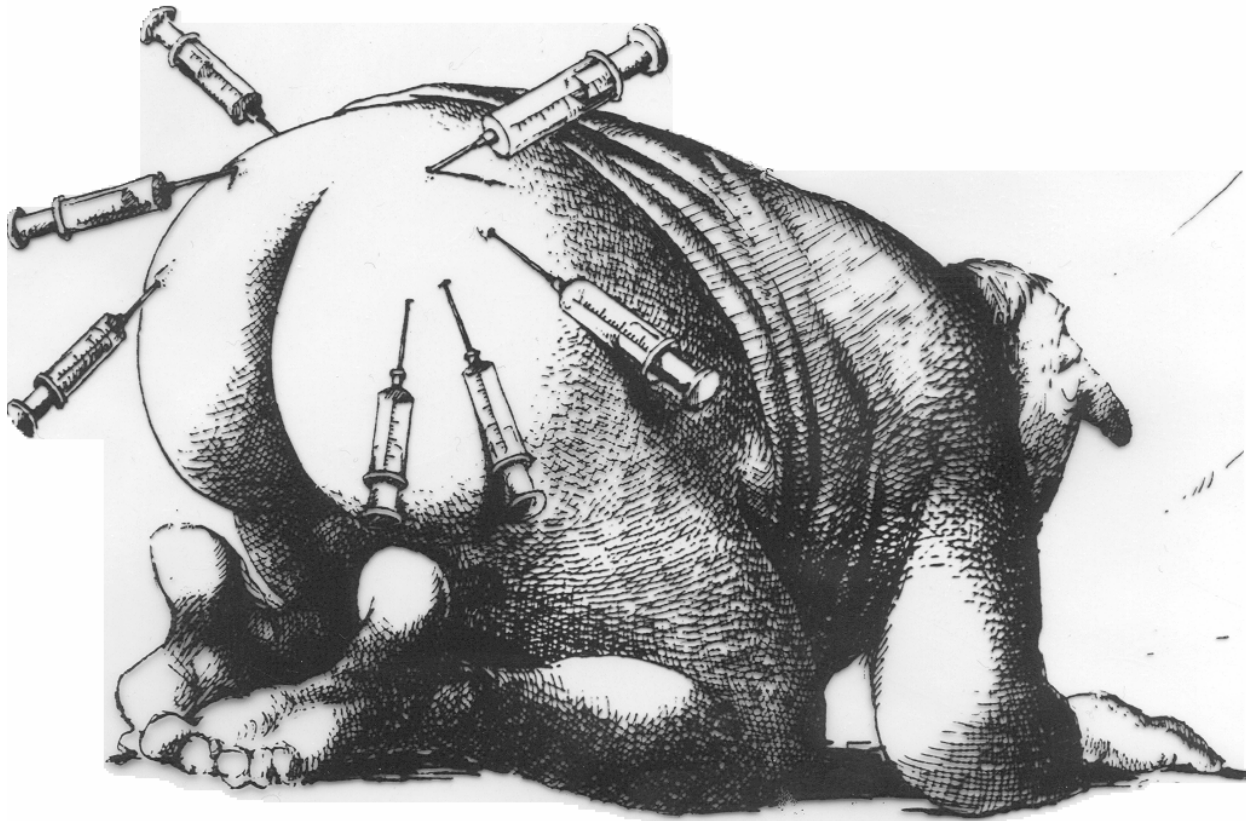
Pathogène	MIC	T>MIC (h; %)	T>4 × MIC (h; %)
Imipénème (dose U 1g)			
<i>P. aeruginosa</i>	2	>8; 100	5; 62.5
<i>E. coli</i>	0.5	>8; 100	>8; 100
<i>E. faecalis</i>	0.5	>8; 100	>8; 100
<i>P. mirabilis</i>	0.5	>8; 100	>8; 100
<i>P. aeruginosa</i>	2	>8; 100	5; 62.5
<i>E. coli</i>	0.5	>8; 100	>8; 100
<i>P. aeruginosa</i>	16	3; 37.5	<1; <10
Méropénème (dose U 1g)			
<i>E. faecium</i>	8	3.5; 44	<1; <10
<i>K. pneumoniae</i>	0.25	>8; 100	>8; 100
Enterobacter	0.25	>8; 100	>8; 100
<i>S. haemolyticus</i>	1	>8; 100	>5; 62.5
<i>S. haemolyticus</i>	1	>8; 100	>5; 62.5
<i>S. agalactiae</i>	1	>8; 100	>5; 62.5
<i>P. aeruginosa</i>	0.25	>8; 100	>8; 100
<i>E. faecalis</i>	8	3.5; 44	<1; <10
<i>P. mirabilis</i>	0.25	>8; 100	>8; 100

Quel mode d'administration proposer ?

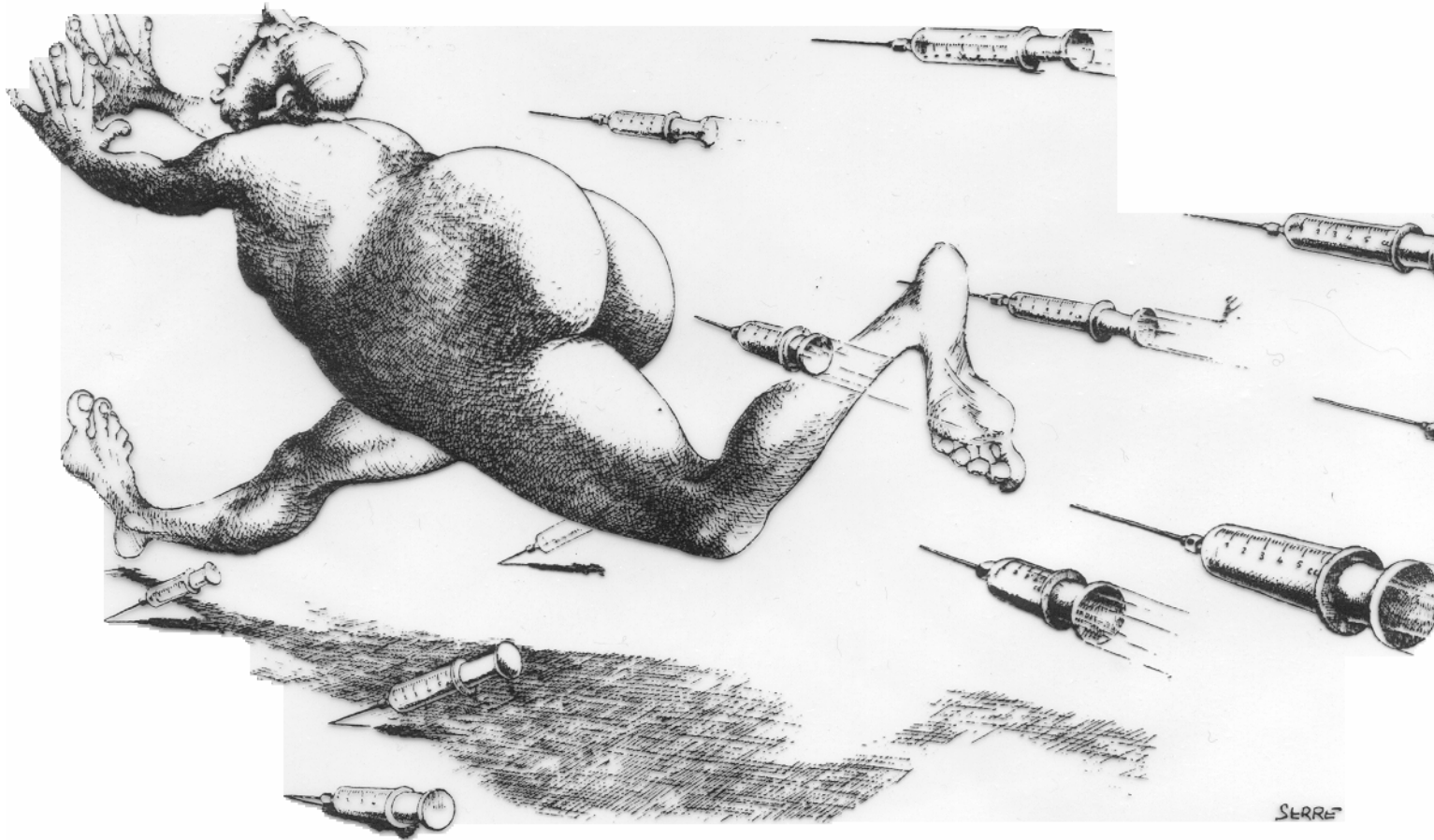
Par exemple:

- Imipénème 500mg x4/j
- Imipénème 1g x2/j
- Imipénème 1g x3/j
- Imipénème IVSE

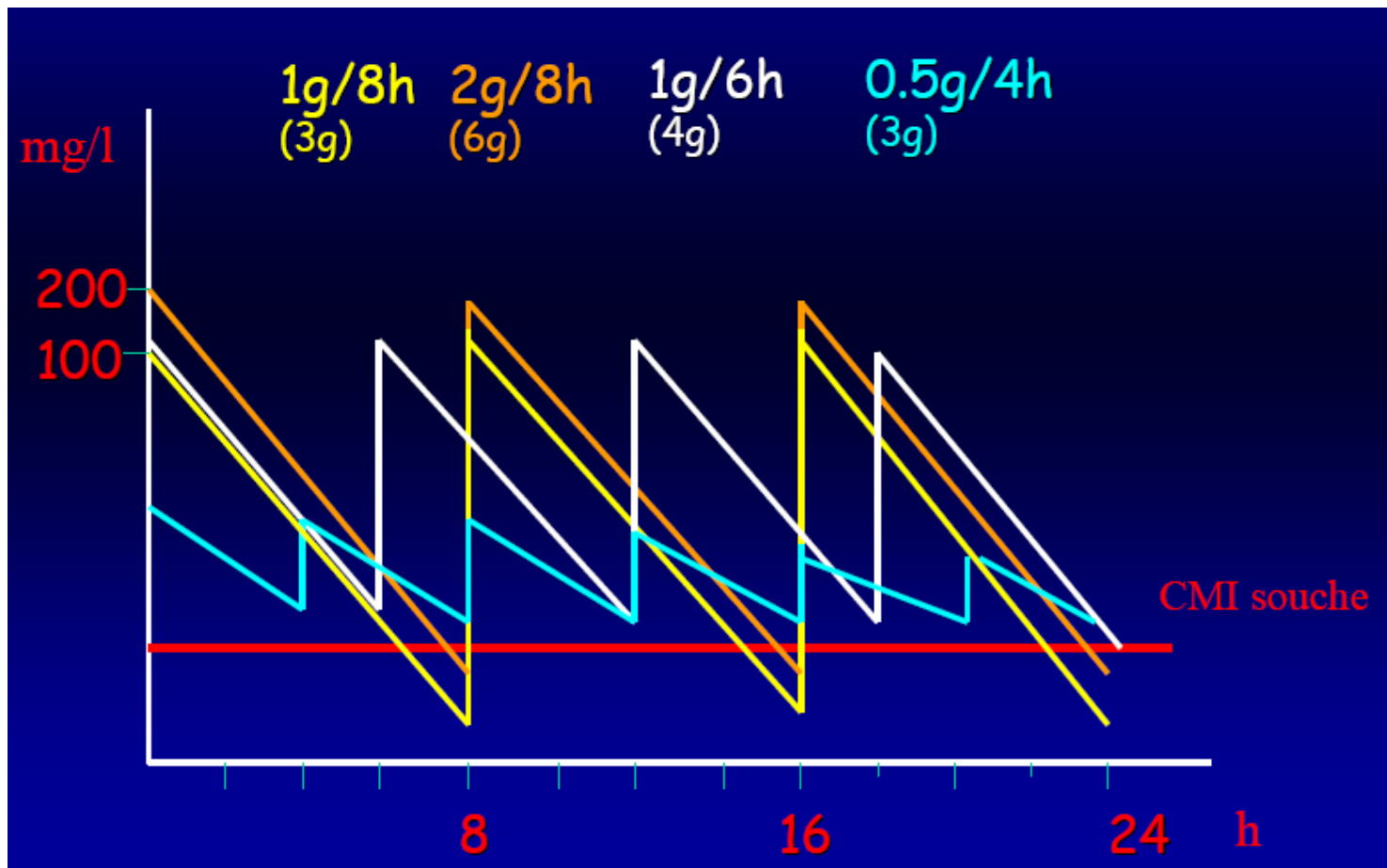
Quelle dose unitaire ?



Quel intervalle entre 2 doses ?



Influence du rythme et de la dose unitaire



$T > CMI$ pour $CMI = 1 \text{ mg/l}$

	Nombre d'injection		
	1	2	3
Ceftriaxone 1g	100	/	/
Ceftazidime 1g	37	74	100
Cefotaxime 1g	21	42	63

Exemple de l'imipénème...

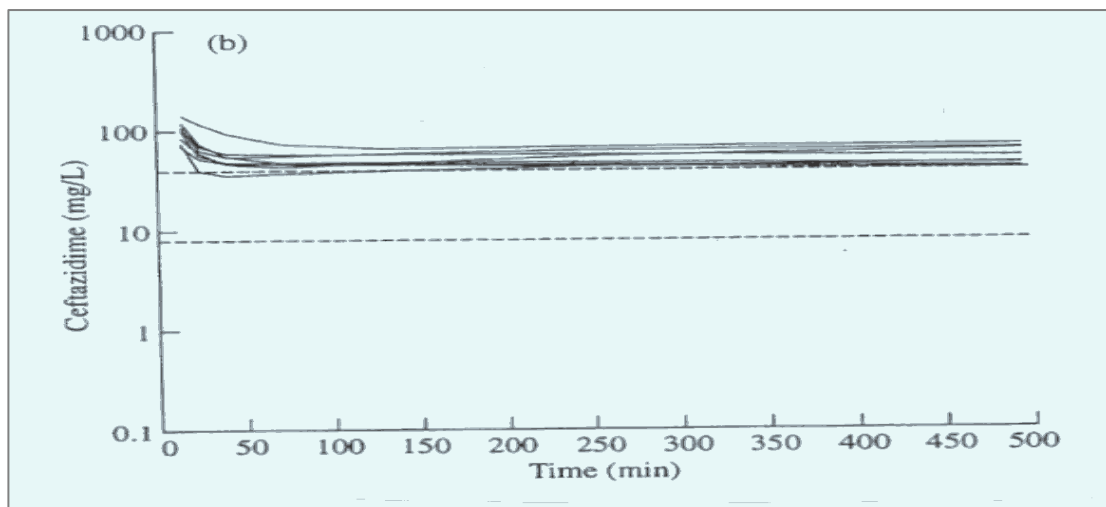
	Dose unitaire	Intervalle	T>CMI*	Dose totale/j
Imipénème	1g	8 h	45%	3 g
	1g	6 h	60%	4 g
	1g	4 h	89%	6 g

*: *P. aeruginosa*; CMI = seuil critique inférieur S/I, 4 mg/l

Optimisation PD des traitements par β -LACTAMINES

Solutions

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



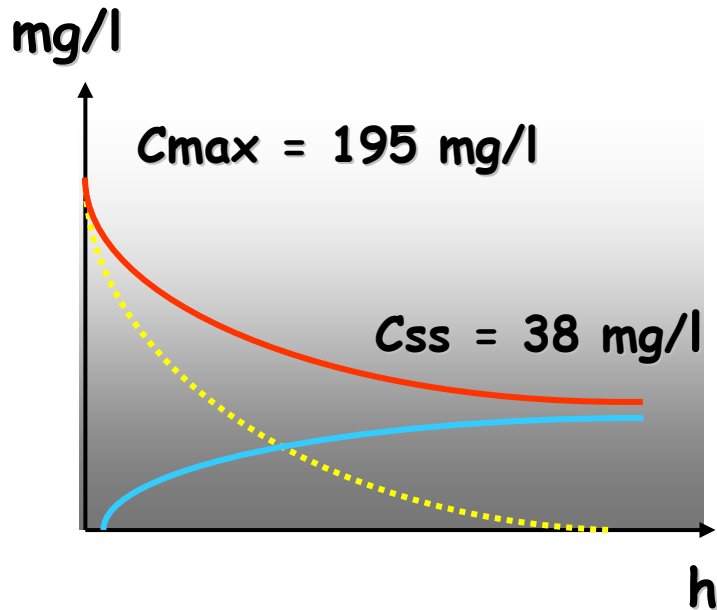
Lipman J, et al.,
J Antimicrob Chemother. 1999

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*

INTERET DE LA DOSE DE CHARGE

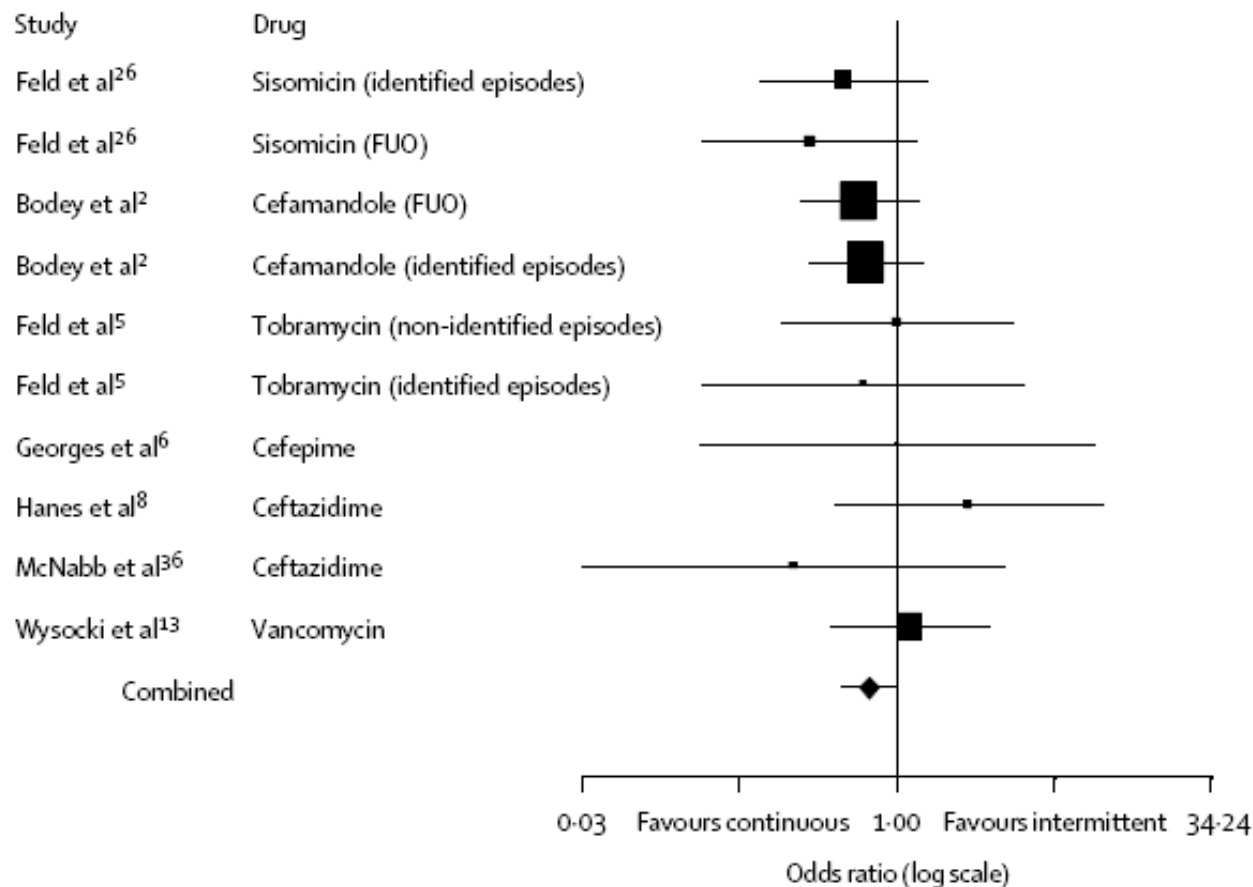


- Perfusion 250 mg/h
- ... Bolus 2 g
- IV 2g + perfusion

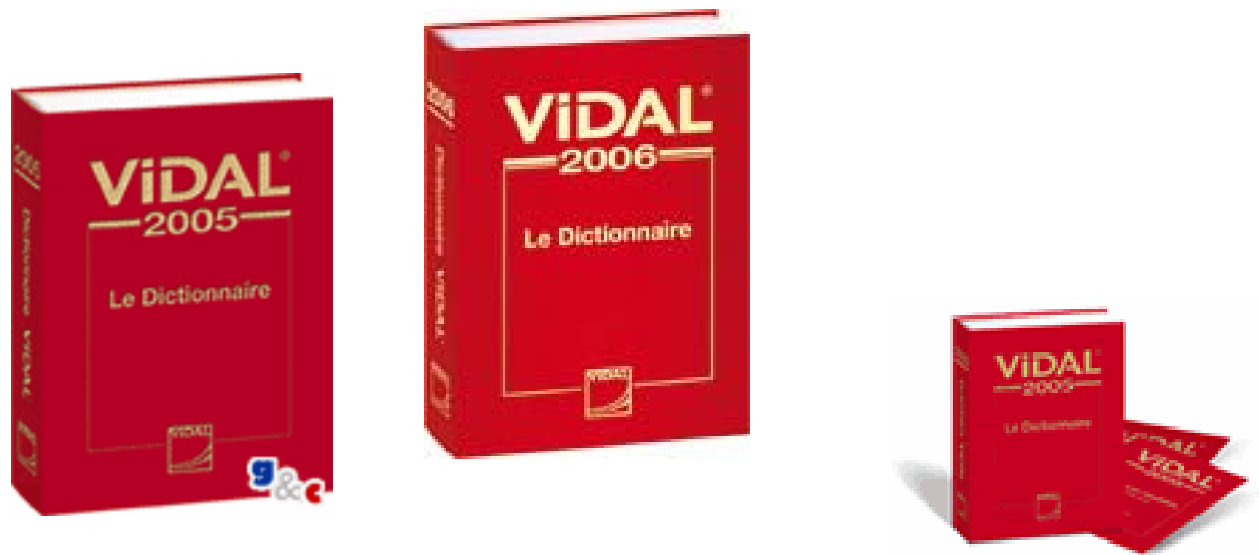
- Atteindre plus rapidement le C_{ss}
- Réduire le délai pour $C > CMI$
- Minimiser le risque de sous dosage si V_d augmenté
- Favoriser la rapidité de la diffusion extravasculaire

D'après Garraffo, SRLF 2000

En terme d'efficacité...



En fait,



les posologies sont établies
selon des études réalisées chez
le volontaire sain....

Quelles sont les deux raisons qui justifient l'intérêt des réanimateurs pour PK PD ?

- Des CMI plus élevées...
- Une altération des paramètres PK...

Altération des paramètres PK

- Toutes les phases sont perturbées:
 - Distribution
 - Métabolisme
 - Elimination
- Essentiellement:
 - VD
 - Clairance rénale et hépatique
 - Liaison protéique

Les oedèmes

Etude	Population d'étude	Antibiotique	Effet Pharmacocinétique
Dorman et <i>al.</i>	52 patients septiques de chirurgie	Gentamicine ou tobramycine	$\uparrow$ VD; $\downarrow$ $C_{\max}$
Brunner et <i>al.</i>	6 pts de postchirurgie vs 6 contrôles	Pipéracilline/tazobactam	$\downarrow$ ASC dans les tissus musculaire et sous cutané
Joukhadar et <i>al.</i>	6 pts septiques vs 6 contrôles	Pipéracilline	$\downarrow$ ASC dans les tissus musculaire et sous cutané
Joukhadar et <i>al.</i>	12 pts septiques vs 6 contrôles	Cefpirome	$\downarrow$ $C_{\max}$ et ASC dans le muscle
Gomez et <i>al.</i>	15 pts de réanimation	Ceftazidime	$\downarrow$ $C_{\min}$
Hanes et <i>al.</i>	31 pts traumatisés	Ceftazidime - administration IV discontinue ou IV continue	$\uparrow$ VD
McKindley et <i>al.</i>	20 pts de réanimation traumatologique	Aztréonam ou imipénème	$\uparrow$ VD

L'hémodynamique

Etude	Situation	Patients	Antibiotique	PK
Tang et <i>al.</i>	Etat hémodynamique hyperdynamique	77 pts de réanimation vs 27 contrôles	Gentamicine	↑ CIT
Hanes et <i>al.</i>	Etat hémodynamique hyperdynamique	31 pts polytraumatisés	Ceftazidime - IVL ou IVSE	↑ CIT
Pea et <i>al.</i>	Etat hémodynamique hyperdynamique et catécholamines	10 pts atteints de PAVM	Lévofloxacine	↑ CIT
Lipman et <i>al.</i>	Etat hémodynamique hyperdynamique	10 pts septiques	Céfépime	↑ CIT
Lipman et <i>al.</i>	Etat hémodynamique hyperdynamique, insuffisance rénale	25 pts de réanimation	Céfépime ou cefpirome	↑ CIT
Pea et <i>al.</i>	Catécholamines	18 pts de chirurgie cardiaque	Vancomycine	↑ CIT
Lugo et <i>al.</i>	Insuffisance rénale, catécholamines, ventilation mécanique	30 patients de réanimation	Amikacine	↓ CIT

Altération des paramètres PK de l'imipénème

Population d'étude	n=	Concentrations au pic (µg/mL)*	Demi-vie (h)*	Clairance*	Cl creat*	Dose utilisée	VD*	Source
Sujets sains	6	66.9	0.93	12.3 L/h/1.73 m2	-	1 Gramm e/ 6h	0.26 L/kg	Drusano et al.
Infections sévères	40	34.9	1.37	0.183 L/kg/h	80.6 mL/min	1 Gramm e/6h	0.35 L/kg	MacGregor et al.
Réa médicale	10	90.1 +/- 50.9	2 +/- 0.31	116.4 mL/min	76.2 mL/min	1 Gramm e/ 8h	17.7 L	Novelli et al.
Réa traumatologique (PAVM)	10	-	1.5 +/- 1.9	-	-	0.5 Gramm e/ 6h	0.4 L/kg	McKindley et al.
Réa chirurgicale	48	18.71	2.86	12.12 L/h	103.8 mL/min	0.5 à 1.0 g / 4 à 8 h	0.57 L/kg	Belzberg et al.

* : moyenne +/- déviation standard

Altération des paramètres PK de l'amikacine

Population d'étude	n=	Concentrations au pic ($\mu\text{g/mL}$)	Dose	VD	Source
Réanimation médicale	36	45.6 +/- 17	1039 mg	21.5 +/- 6 L	Bacopoulou et al.
Réanimation médicale	20	54.1 +/- 17.3	600 à 1350 mg	0.255 +/- 0.071 6 L/kg	Bressolle et al.

Facteurs de variabilité:

- œdèmes
- CI CREAT
- Niveau de PEEP
- Recours au catécholamines
- Score APACHE II

Lugo et al.; Marik et al.

Conclusion

« Hit early, hard, and stop
quickly »

G. DRUSANO