

# Les apports pratiques de la PK/PD à l'antibiothérapie

*François JEHL*

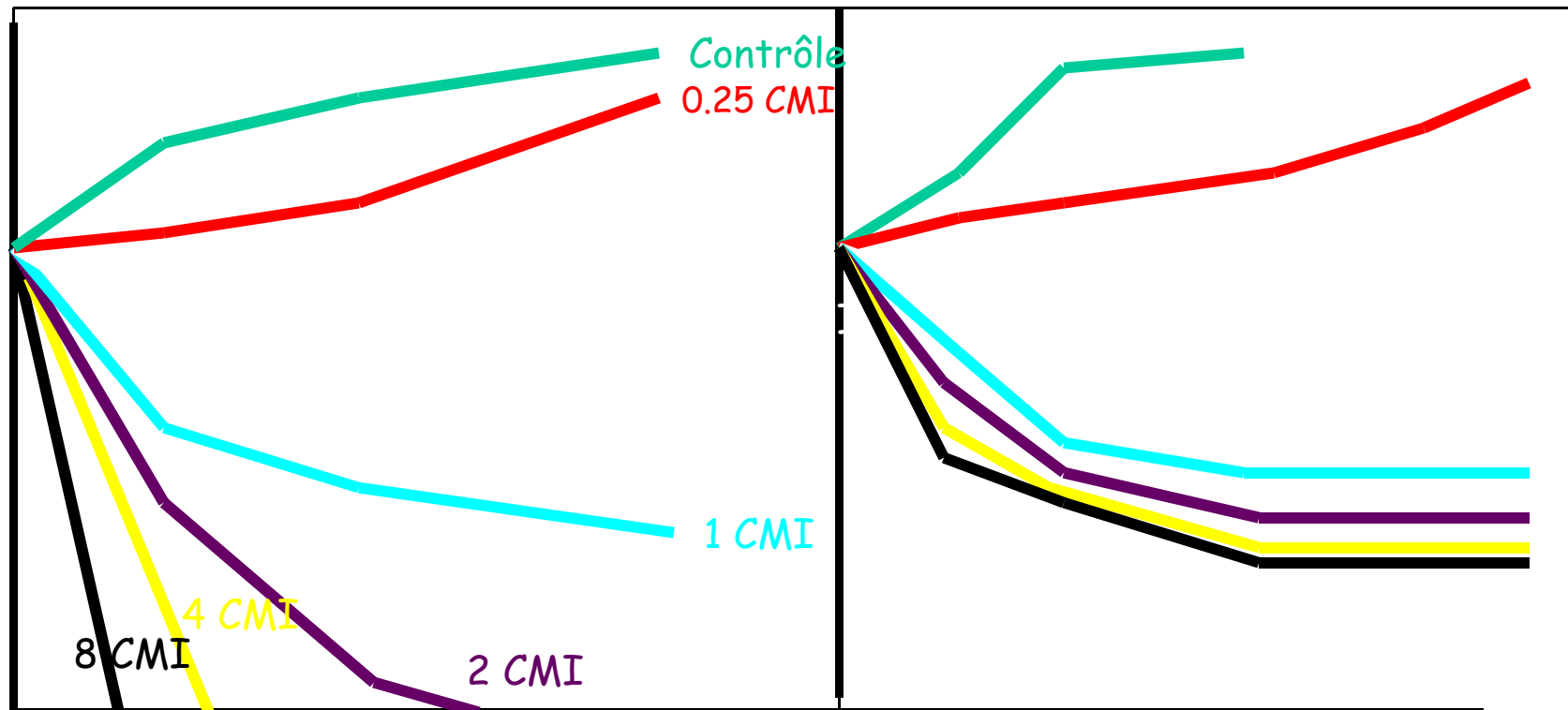
Laboratoire de Bactériologie  
Plateau Technique de Microbiologie  
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

# Pharmacodynamie

- Selon les modalités de bactéricidie dynamiques de antibiotiques.....

Aminosides

Bêta-lactamines



Concentrations-dépendants

Temps - dépendants

# Pharmacodynamie

- ..... elle a permis de définir des paramètres PK/PD, prédictifs de
  - *l'efficacité bactério-clinique*
  - *de la prévention de l'émergence de résistance*
- ....par famille d'antibiotiques.
- Ces paramètres intègrent
  - la pharmacocinétique (concentrations et ASC)
  - la microbiologie (CMI)

# Paramètres pharmacodynamiques prédictifs de l'efficacité/résistance

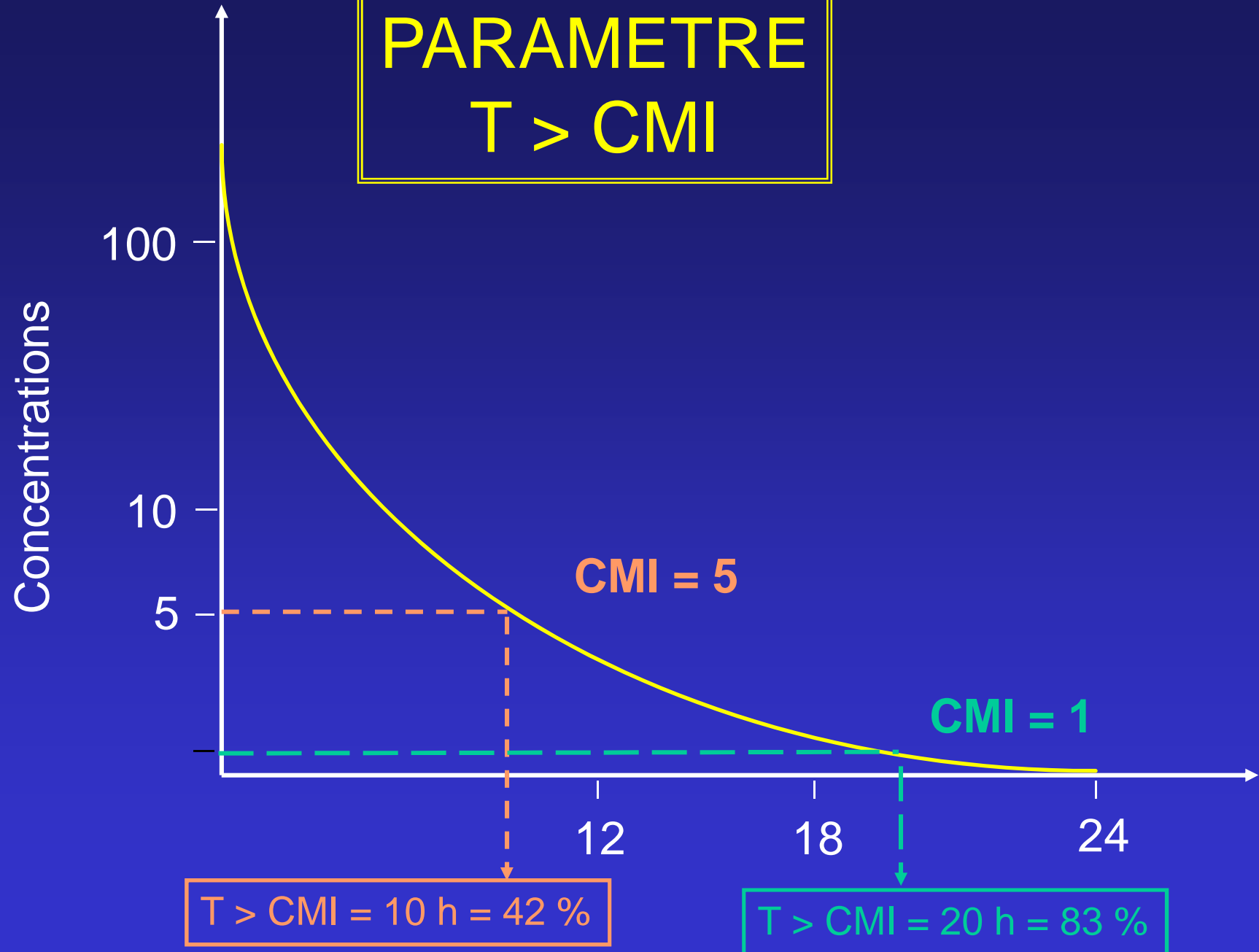
**T > CMI** : temps pendant lequel les concentrations **sériques** sont > CMI

**ASIC** : ASC/CMI (aire sous la courbe des concentrations **sériques**)

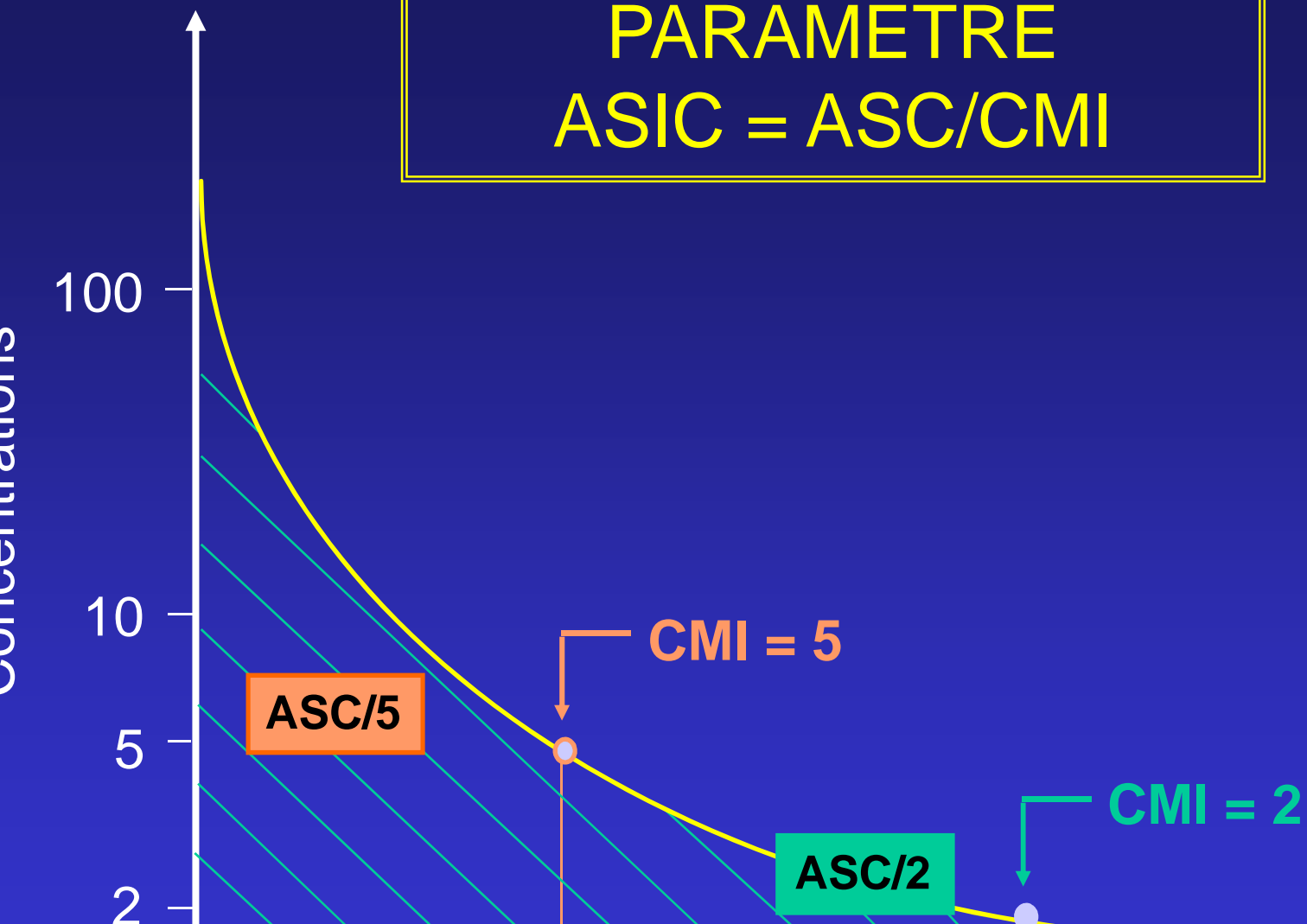
**QI**: Concentrations / CMI: quotients inhibiteurs divers (max, min, sériques, tissulaires)

**CPM**: Concentration de Prévention des Mutations

# PARAMETRE $T > CMI$



PARAMETRE  
 $ASIC = ASC/CMI$



# Quotient inhibiteur

$QI = \text{Concentration} / \text{CMI}$

PK	Divisé par	PD
Pic sérique	CMI	QI max ser
Résiduelle sérique		QI res ser
Pic tissulaire		QI max tis
Résiduelle tissulaire		QI res stis

# CPM et FS: Fenêtre de Sélection

Concentrations

CMI « rouge » = CPM de la population noire

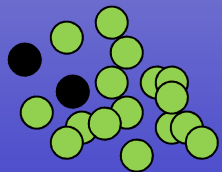
Concentration locale d'AB

CMI « noir » = CPM de la population verte

CMI

$\Delta$  CMI = FS

Bactéries résistantes à bas niveau  
Gram (-) nal R + FQ





# 1- BETA-LACTAMINES et efficacité bactériologique-clinique

## Infections modérées: T>CMI

### Valeurs requises pour T>CMI

Couple antibiotique/ bactéries	T>CMI requis pour une activité bactéricide
C3G / entérobactéries	70
C3G / <i>Staphylococcus aureus</i>	40
C3G / pneumocoques	40
Amoxicilline / pneumocoques	50

CAAC 1993 ; *Pediatric Inf. Dis. J.* 1996 ; *Diagn. Microb. Infect. Dis.* 1993 Nightingale : ICAAC 1993.

ez AAC 99, Lipman JAC 99, Mc Govan Clin Pharm 98 ,

Infections sévères à BGN:

$$T > n \quad \text{CMI} = 100\%$$

soit

$$\text{QI res} = n$$

*Quelle valeur pour  $n$ ?*

# Quelle valeur pour n ?

Dynamique *in vitro*, inf<sup>o</sup> expé,  
modèle PK/PD, clinique

Bactéricidie *in vitro*: n = 4-5

Model PK/PD infection *in vitro* (PYO): optimisation de la bactéricidie avec n = 2-6 au plateau (FEP)

Endocardite expérimentale  
*P. aeruginosa* / CAZ:  
n = 4-5 nécessaire à

## Références

- Craig, 2003 Inf Dis CNA
- Tessier, 1999, Int J Exp Clin Chem
- 
- Potel , 1995, JAC

# Quelle valeur pour n ?

Pharmacodynamique *in vitro*, inf<sup>o</sup> expé,  
Modèle PK/PD, clinique

## Références

Infection *in vitro*,  
*P. aeruginosa*  
mucoviscidose, CAZ, n =  
10

- Manderu, 1997, AAC

Modèle PK/PD *in vitro*,  
*P.aeruginosa* / CAZ. N = 4

- Mouton, 1994, AAC.  
Mouton, 1996, JAC

Clinique: Oxa / infection  
SASM, guérison avec  
n = 6-10

- Howden, JAC, 2001

Cliniques: inf<sup>o</sup> Gram (-) /

J. Antimicrob. Chemother. 2007; 59: 1116

Infections sévères à BGN:

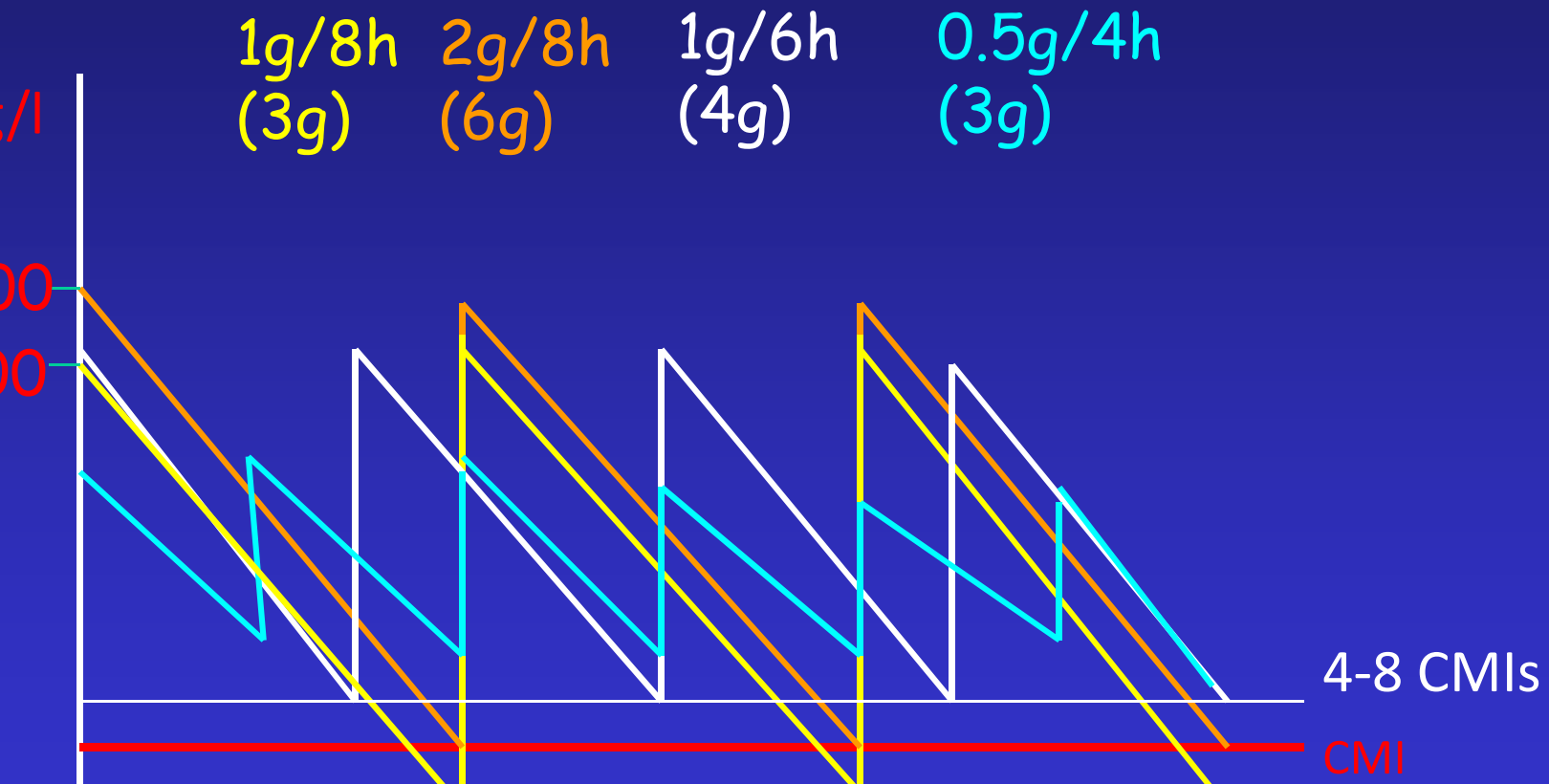
**T > 8 CMI = 100%**

soit

**QI res = 8**

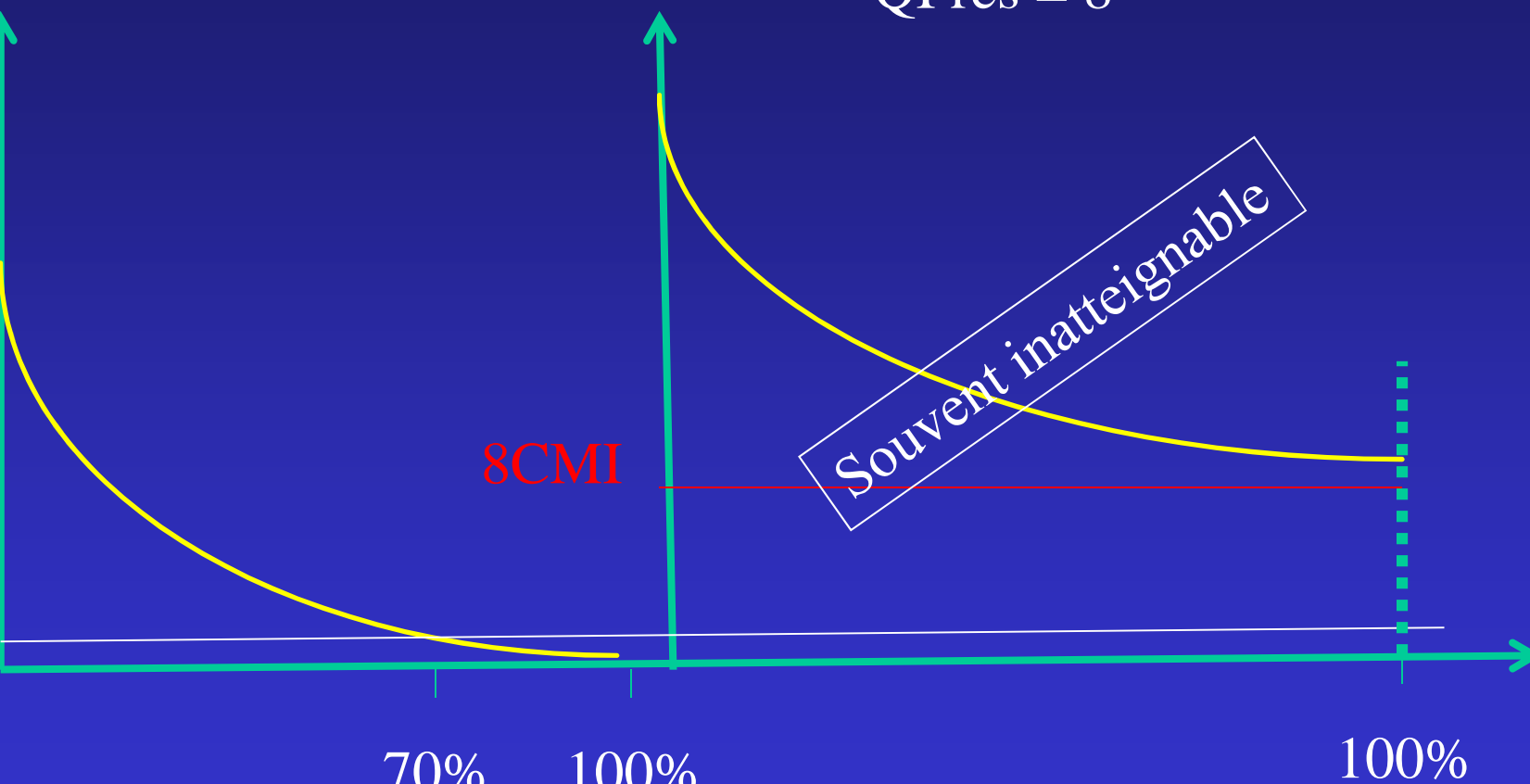
Avec quel mode d'administration?

# Influence du schéma posologique



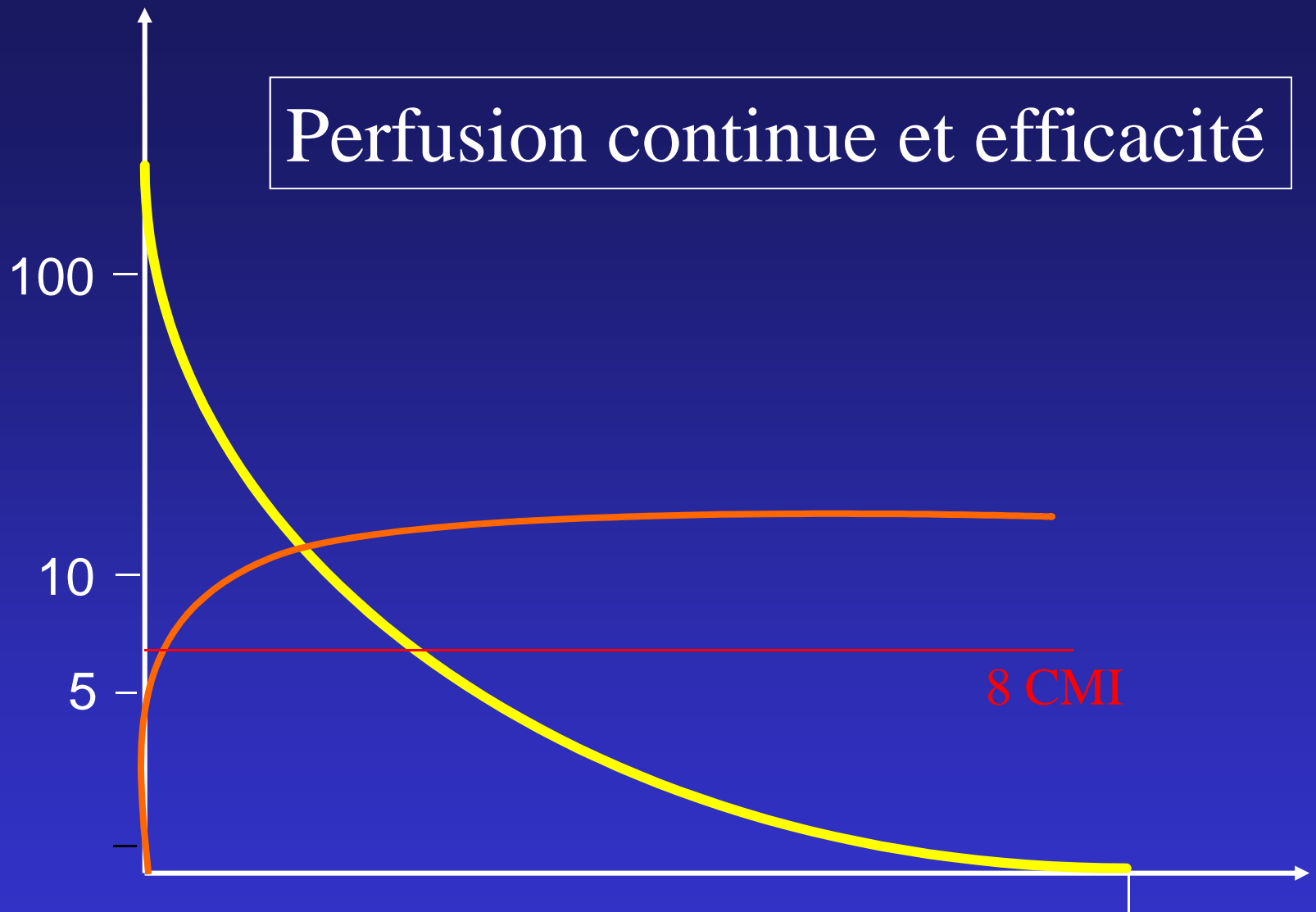
$T > 1 \text{ CMI} = 70\%$

$T > 8 \text{ CMI} = 100\%$   
QI res = 8





# Perfusion continue et efficacité



Efficacité corrélée à des résiduelles = 8 X CMI

CMI	concentrations résiduelles cibles (8xCMI)	Résiduelles de céfotaxime, ceftazidime, céfépime ,cefpirome en IntraVeineuseDiscontinue	
		3 x 1g	3 x 2g
0.01	0.08	< 2	< 5
0.1	0.8		jusqu'à 15
0.5	4		
1	8		
2	16		

# Imipénème

**Pourcentage de résiduelles en adéquation avec les pré-requis en fonction des CMI ci-dessous (mg/L)**

	<b>0,5</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
<b>Voie d'administration et N= nombre de résiduelles mesurées</b>				
500 mg X 4, discontinu, N = 76	<b>24</b>	<b>6.6</b>	<b>2.5</b>	<b>0</b>
500 mg X 4, perf 4h/6h N = 8	<b>8/8</b>	<b>8/8</b>	<b>5/8</b>	<b>0</b>
1g X 2, discontinu, N = 18	<b>24</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>
1g X 3, discontinu, N = 136	<b>55</b>	<b>15</b>	<b>2.2</b>	<b>0</b>
1g X 3 , perf 4h / 8h N = 126	<b>100</b>	<b>93</b>	<b>64</b>	<b>15</b>

**Sur le plan théorique,  
la perfusion continue est la voie optimale**

**Mais à quelle dose ?  4-8 CMI au plateau**

## 2- Bêta-lactamines et prévention de la résistance

- Les trous thérapeutiques

- ASC / CMI: >250

- CPM et dérivés

# Bêta-lactamines et prévention de la résistance

Les 'trous' thérapeutiques sont en relation avec l'émergence de résistance aux bêta-lactamines

neumocoques et périodes sub-inhibitrices

(favorisées par IVD) *Moreillon, JID, 1988; Hodges, AAC, 1992*

endocardite expérimentale et *P. aeruginosa*:

résistance prévenue si  $T > CMI > 100\%$  *Fantin, 1994, JAC,*

*P. aeruginosa* et ceftazidime : fréquence de mutation =

$10^{-7}$  (2 CMI)

$10^{-8}$  (8 CMI)

## MPC derived parameters

**MSW: mutant selection window:**

range of concentrations between MIC and MPC.  
proposed as a concentrations interval in which  
selection of resistant mutants may occur

**MSW: time within the selection window**

# Beta-lactams and MPC/SW

The selection of resistant mutants, *in vitro*, (preexisting or newborn) increases with the time within the selective window (SW)

(Negri, AAC,2000 - Olofsson,AAC, 2005 ...)

## QUE FAIRE?

Use of beta-lactams with short half-lives?

Use of beta-lactams with the narrowest SW?

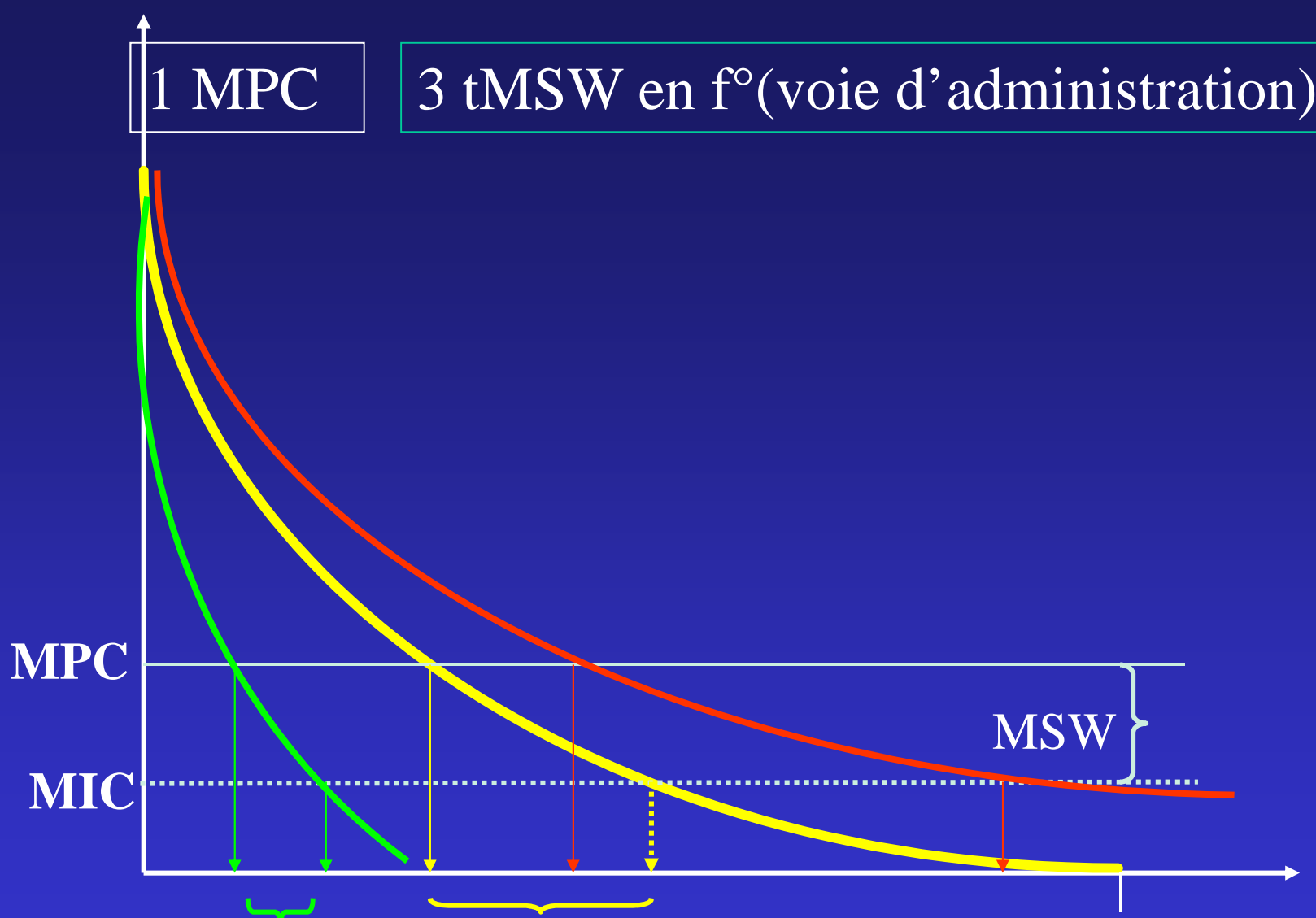
Ex: broad spectrum *vs* 3rd generation cephalosporins)

Use of continuous infusion



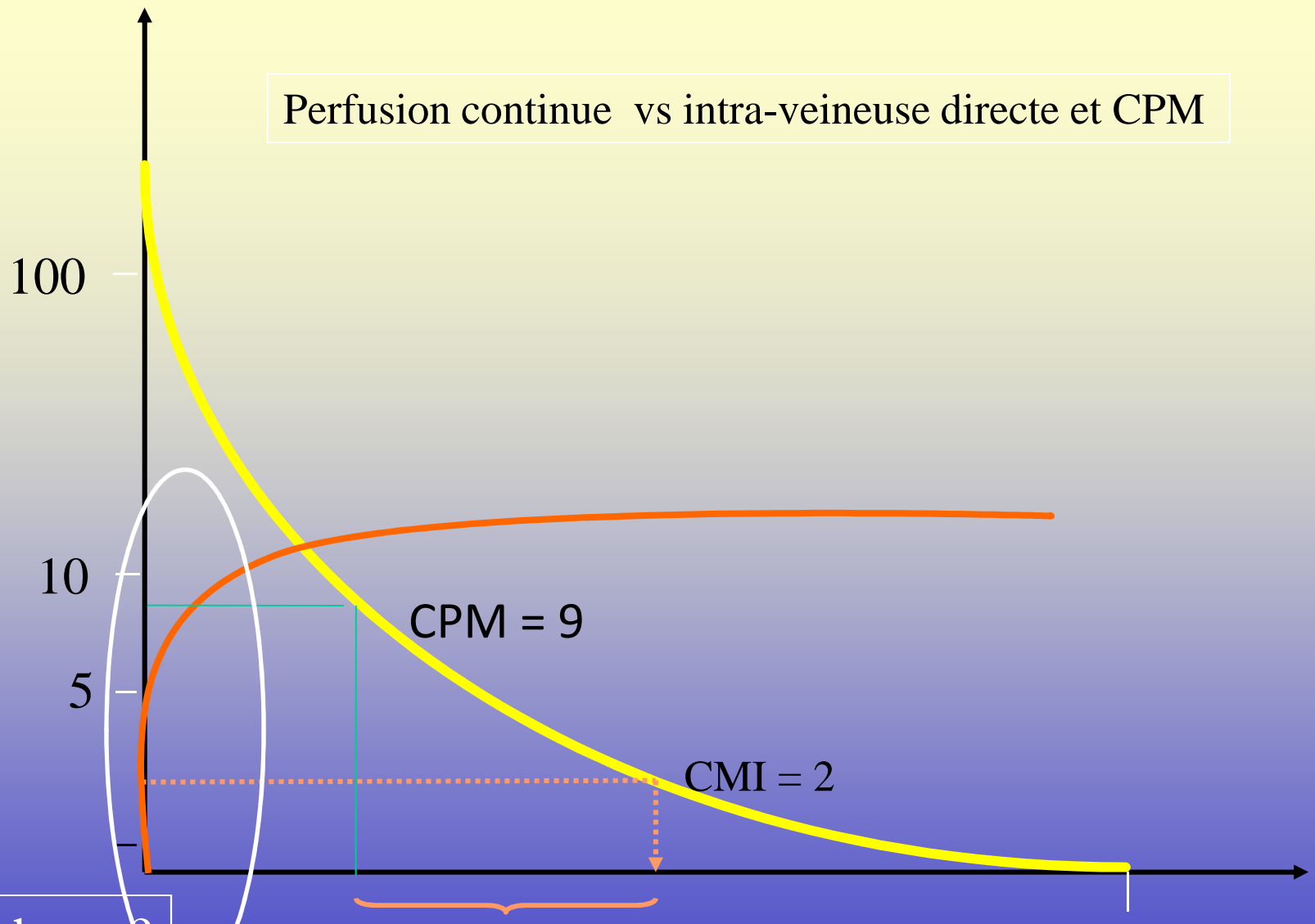
1 MPC

3 tMSW en f°(voie d'administration)



Perfusion continue des bêta-  
lactamines et prévention de  
l'émergence de résistance

Perfusion continue vs intra-veineuse directe et CPM



## Carbapénèmes, prévention de l'émergence de résistance et concentrations critiques

**Le pré-requis: AUC / CMI >250**

Nécessite un plateau de perfusion continue de 20 mg/l pour l'imipénème à une CMI = 2

Valeur inatteignable pour l'imipénème:

- instable en perfusion continue
- posologies trop faibles en administration discontinue

Rappel : concentrations critiques en France:

Imipénème: 2-8 (4-8, *P. aeruginosa*)

Méropénème: 2-8

Ertapénème: 0.5 - 1

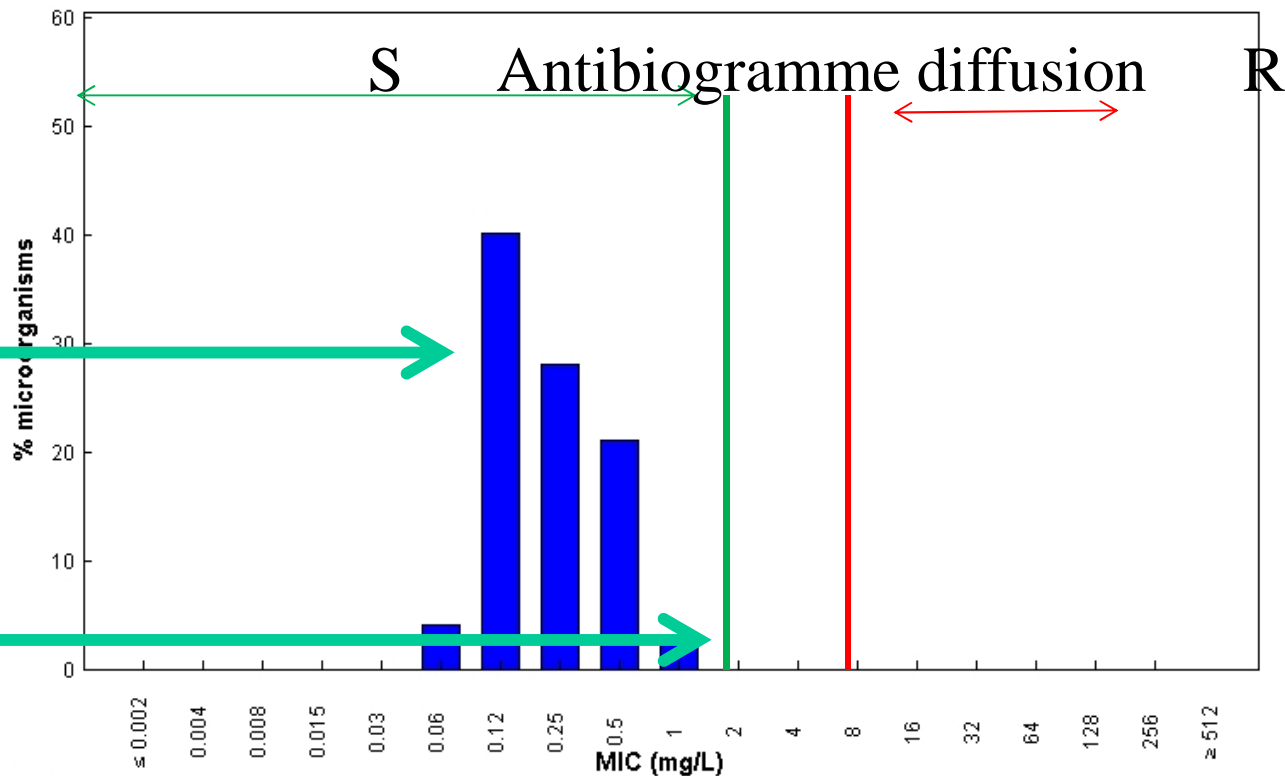
Cible PK/PD =  
Cres / CMI = 8

# CARBAPENEMES

Imipenem / *Klebsiella pneumoniae*

International MIC Distribution - Reference Database 2014-11-21

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



Possible ?

ole PK/PD  
s = 1 mg/L

e PK/PD  
= 16 mg/L

impossible

MIC  
Epidemiological cut-off (ECOFF): 1 mg/L  
(wild-type *K. pneumoniae*: ≤ 1 mg/L)

20492 observations (75 data sources)

## **Imipénèmes et prolongation de la durée d'administration**

**Modèle expérimental (hollow-fiber), vs *P. aeruginosa*, sur 10j.**

Imipénème (0.5g, 1g) en 0.5h et 1h

Meropenème (0.5g et 1g), en 1h et 4h

*Plus la durée d'administration est longue, moins il y a de*

*distance*

*Louie, AAC, 2010*

**chez le volontaire sain**

Imipénème: 3x1g (IVD), 3x1g (perf 3h), 3x2g (perf 3h)

*Jaruratanasirikul, AAC, 2005*

Meropenème: 500mg x 3 (IVD) ou 1.5 g (perf continue)

1g x 3 (IVD) ou 3g (perf continue)

*Krueger, AAC, 2005*

# Suivi thérapeutique des bêta-lactamines

## Dosage des concentrations résiduelles

- Valeur cible : 8 x la CMI mesurée
  - En absence de CMI :

8x la concentration critique inférieure

$$8 \times 1 = 8$$

Différences d'interprétation: CMI et S,I,R

Ex: *Enterobacter sp*

CMI céfotaxime: 0,01mg/l: S

CMI céfotaxime: 1 mg/l: S

Importance fondamentale  
de la  
CMI



# Aminosides

Concentrations- dépendants

# elle pharmacodynamie pour les aminosides

Activité concentration-dépendante

Effet post-antibiotique : EPA

- *in vitro*

- *in vivo*

Résistance adaptative

Réponse clinique optimale : 6 - 8 x CMI

Prévention émergence résistants : 8 - 10 x CMI

## Suivi thérapeutique des aminosides

### GENTAMICINE - TOBRAMYCINE - NETILMICINE

Bactéries	Pic sérique souhaitable	c	Pic sérique souhaitable en absence CMI	Résiduelle à ne pas dépasser
<i>Stérobactéries</i>	<b>8 X CMI</b>	<b>2</b>	<b>16</b>	<b>2</b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<b>8 X CMI</b>	<b>4</b>	<b>32</b>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<b>8 X CMI</b>	<b>4</b>	<b>32</b>	
<i>Acinetobacter sp</i>	<b>8 X CMI</b>	<b>4</b>	<b>32</b>	
<i>Staphylococcus sp</i>	<b>8 X CMI</b>	<b>1</b>	<b>8</b>	

## Suivi thérapeutique des aminosides

### AMIKACINE - ISEPAMICINE

Bactéries	Pic sérique souhaitable	c	Pic sérique souhaitable en absence CMI	Résiduelle à ne pas dépasser
térobactéries	<b>8 X CMI</b>	8	<b>64</b>	<b>2</b>
<i>aeruginosa</i>				
<i>metobacter sp</i>				

# Fluoroquinolones

## Fluoroquinolones: paramètres PK/PD utiles

- Efficacité bactérioclinique:

- **ASC/CMI**

**eurs cibles**

**am + = 30**

- Prévention de l'émergence de résistance:

- **C<sub>max</sub>/CMI**

**Valeur cible = 12**

- **CPM**

la valeur est fonction de la souche et de

## *S. pneumoniae* et efficacité des FLUOROQUINOLONES

CMI 90

Ciprofloxacin	2	Levofloxacin	1
Ofloxacin	4	Moxifloxacin	0.12

	Dose	ASC	CMI max tolérée pour ASIC = 30
Ciprofloxacin	750	16	0.53
Ofloxacin	400	28	0.90
Levofloxacin	500	53	1.8

*S. pneumoniae* , FLUOROQUINOLONES et prévention de la  
résistance

CMI 90

Ciprofloxacin	2	Levofloxacin	1
Ofloxacin	4	Moxifloxacin	0.12

	Dose	Cmax	CMI max tolérée pour QI = 12
ofloxacin	750	4.3	0.35
xacin	400	5.5	0.45
ofloxacin	500	7.8	0.65
ofloxacin	750	10.0	1.0



## Décroissance des Cmax (%) des fluoroquinolones associées à un antiacide

	<b>Maalox</b>	<b>Sucralfate Al(OH)3</b>	<b>Sulfate ferreux</b>	<b>Carbonates et Ca++</b>	<b>Produits laitiers (Yaourts)</b>	<b>Anti-H2 Oméprazole</b>
<b>profloxacin</b>	90	70-95		40	35	
<b>evofloxacin</b>		65	45	25		
<b>orfloxacin</b>	95	90	75	65	50	
<b>ofloxacin</b>	70		35			
<b>efloxacin</b>	60					+10

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

	<b>Maalox</b>	<b>Sucralfate Al(OH)3</b>	<b>Sulfate ferreux</b>	<b>Carbonates et Ca++</b>	<b>Produits laitiers (Yaourts))</b>	<b>Anti-H2 Oméprazole</b>
<b>profloxacin</b>	85	90	55	40	30	
<b>evofloxacin</b>		40	20			
<b>orfloxacin</b>		95	70	60	50	
<b>ofloxacin</b>	75		25			
<b>efloxacin</b>	65					+40

## Fluoroquinolones et CPM

Vis-à-vis des bactéries à Gram + (staphylocoques, pneumocoques)

ASC/CPM serait le meilleur paramètre dérivé de la  
CMP pour prévenir la résistance

t FS: Si  $< 20\%$ : pas de résistance. Plus ce temps  
augmente, plus le risque de sélectionner des résistants  
augmente

t FS et CMP sont dépendants des souches

La sélection de mutants résistants dépend de la  
position dans la fenêtre de sélection

# Signification de la MPC

SI

- le concept de MPC s'avère correct et
- les mutants de 1<sup>er</sup> niveau apparaissent pendant un traitement

ALORS

- les anciennes FQ ont été utilisées dans des conditions favorisant la R
- il faut (dra) utiliser les actuelles et les prochaines à des doses permettant des  $C_{max} > MPC$

# Résistance aux fluoroquinolones (1)

Modification de la cible: mutation chromosomique

*Gyr A* : modification sous-unité Gyr A

*Par C* : modification sous-unité Par C

Mutation en deux étapes :

- GyrA, qui donne une résistance à bas niveau

- ParC, qui

 Résistance à haut niveau

# Résistance aux fluoroquinolones (2)

Diminution de la concentration intra-cellulaire:

- imperméabilité: porines
- pompes à efflux: énergie ++

Protection de la topoisomérase de l'action de FQ  
par une protéine « qnr » (plasmidique)

- résistance aux quinolones
- diminution de sensibilité aux FQ (CMI X16-32)

Effet majeur: facilitation de la sélection des mutants de cible  
(GyrA-ParC) par

# Résistance aux fluoroquinolones (3)

## Aminoside acétyltransférase AAC 6'

résistance de bas niveau uniquement à  
ciprofloxacin et norfloxacin

AUGMENTATION DE LA MPC X 10 !!!

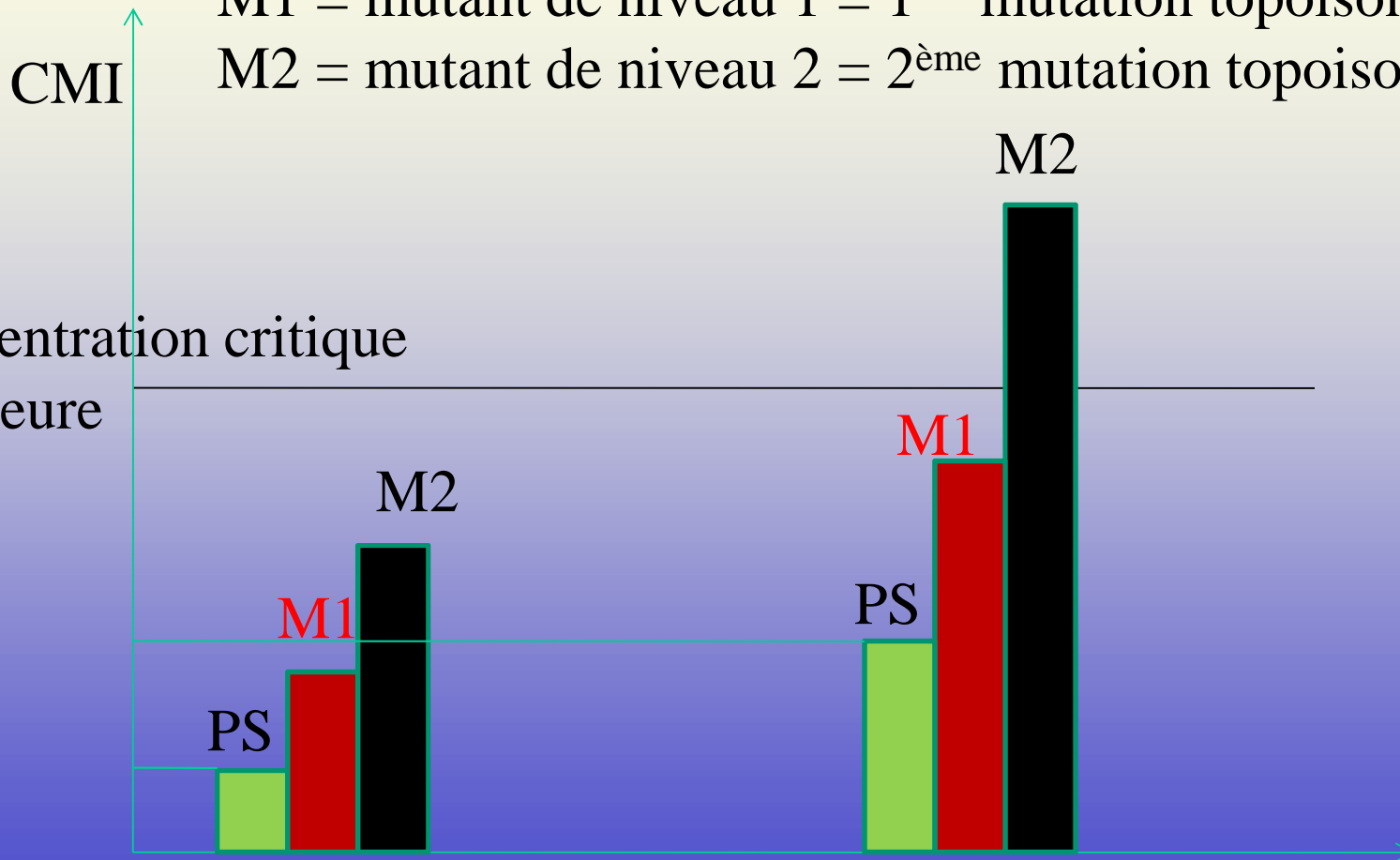
## Pompe à efflux plasmidique

augmentation des CMI X 32-64 pour  
ciprofloxacin et norfloxacin

PS = phénotype sauvage

M1 = mutant de niveau 1 = 1<sup>ère</sup> mutation topoisomérase

M2 = mutant de niveau 2 = 2<sup>ème</sup> mutation topoisomérase

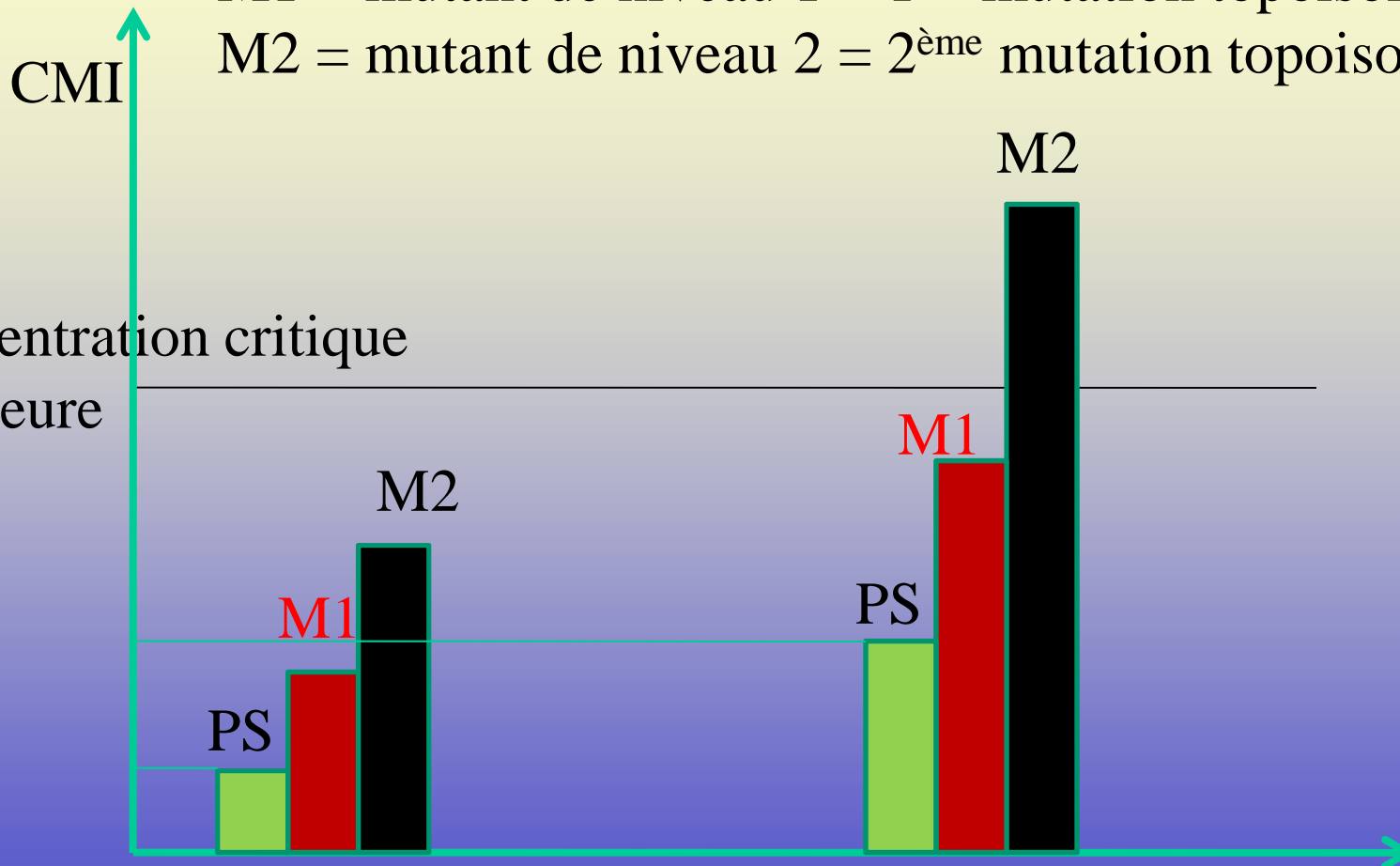




PS = phénotype sauvage

M1 = mutant de niveau 1 = 1<sup>ère</sup> mutation topoisomérase

M2 = mutant de niveau 2 = 2<sup>ème</sup> mutation topoisomérase



Résistance  
clinique  
dès la 1<sup>ère</sup>  
mutation

PS = phénotype sauvage  
M1 = mutant de niveau 1 = 1<sup>ère</sup> mutation topoisoomérase  
M2 = mutant de niveau 2 = 2<sup>ème</sup> mutation topoisoomérase

CMI

Concentration

de

l'antibiotique

perméabilité

perméabilité

PS

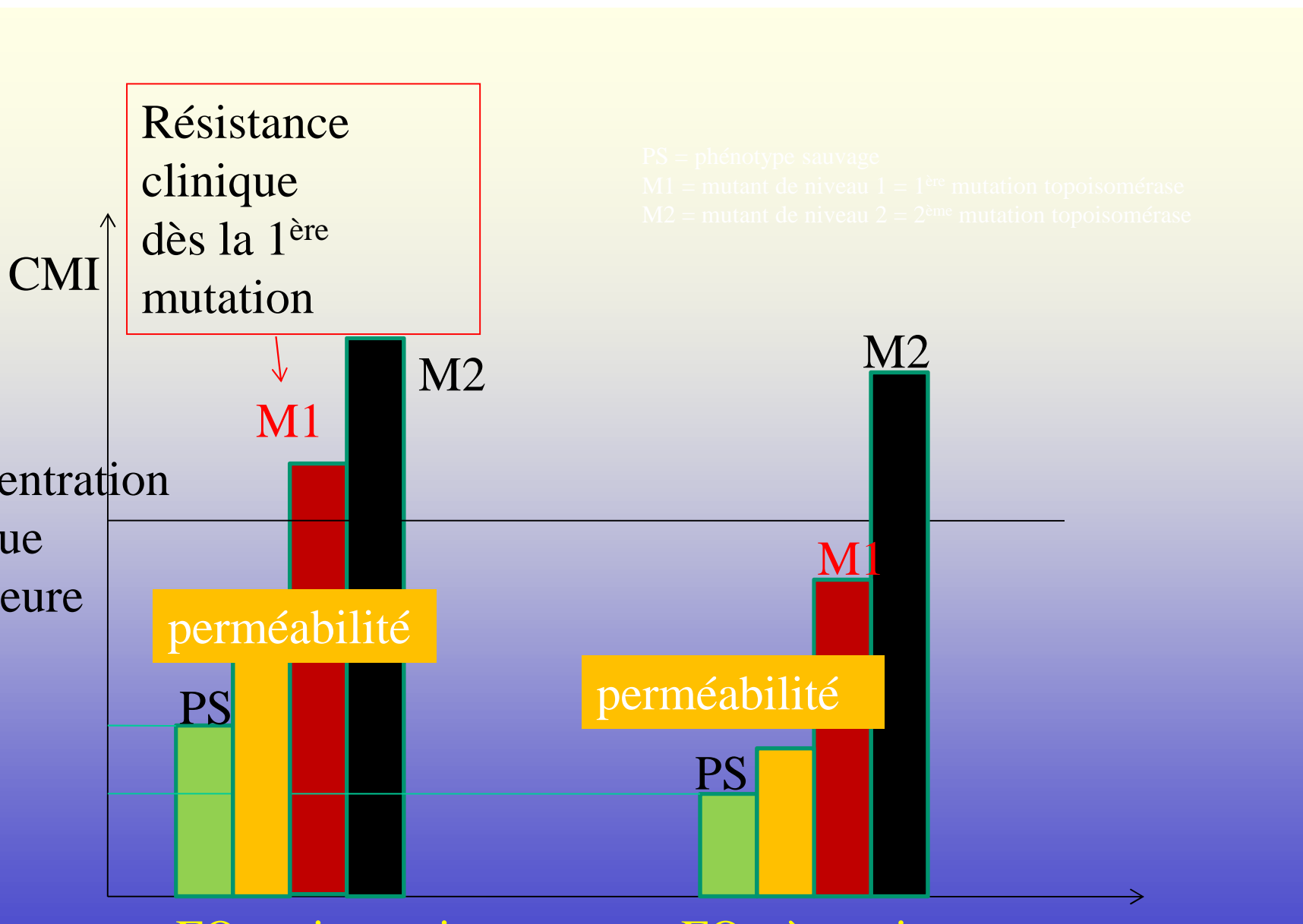
PS

M1

M1

M2

M2



# GLYCOPEPTIDES

Vancomycine

Teicoplanine

## Quelle pharmacodynamie pour les glycopeptides (1)

**vitro:** bactéricidie dynamique:

*Hyatt, Clin Pharm, 1995*

*Lowdin, AAC, 1998*

**vivo:** infections expérimentales

- péritonites (staph.pneumo)

*Knudsen, AAC, 1997 et 2000*

- endocardites (*S. aureus*)

*Chambers, AAC, 1990*

- inf. *S.aureus*, souris neutropénique

*Peetersman, AAC, 1990*

- endocardite (entérocoque)

*Lopez, AAC, 2001*

**vivo:** clinique humaine

- septicémies *S.aureus*, teicoplanine

C<sub>min</sub> et QI<sub>min</sub> corrélés au succès

*Harding, AAC, 2000*

- infections *S.aureus* meti-R, teicoplanine

importance de T>CMI, QI min=8

*Bantaar, JAC, 1999*

## Pharmacodynamie des glycopeptides: temps -dépendants

Paramètres prédictifs de l'efficacité bactériologique

QI rés. = 8

ASIC = le + élevé possible (>400)

Prévention de l'émergence de mutants résistants:

ASIC 0-24h (>400)

# Lipo-glycopeptides

Prévention de l'émergence de résistance

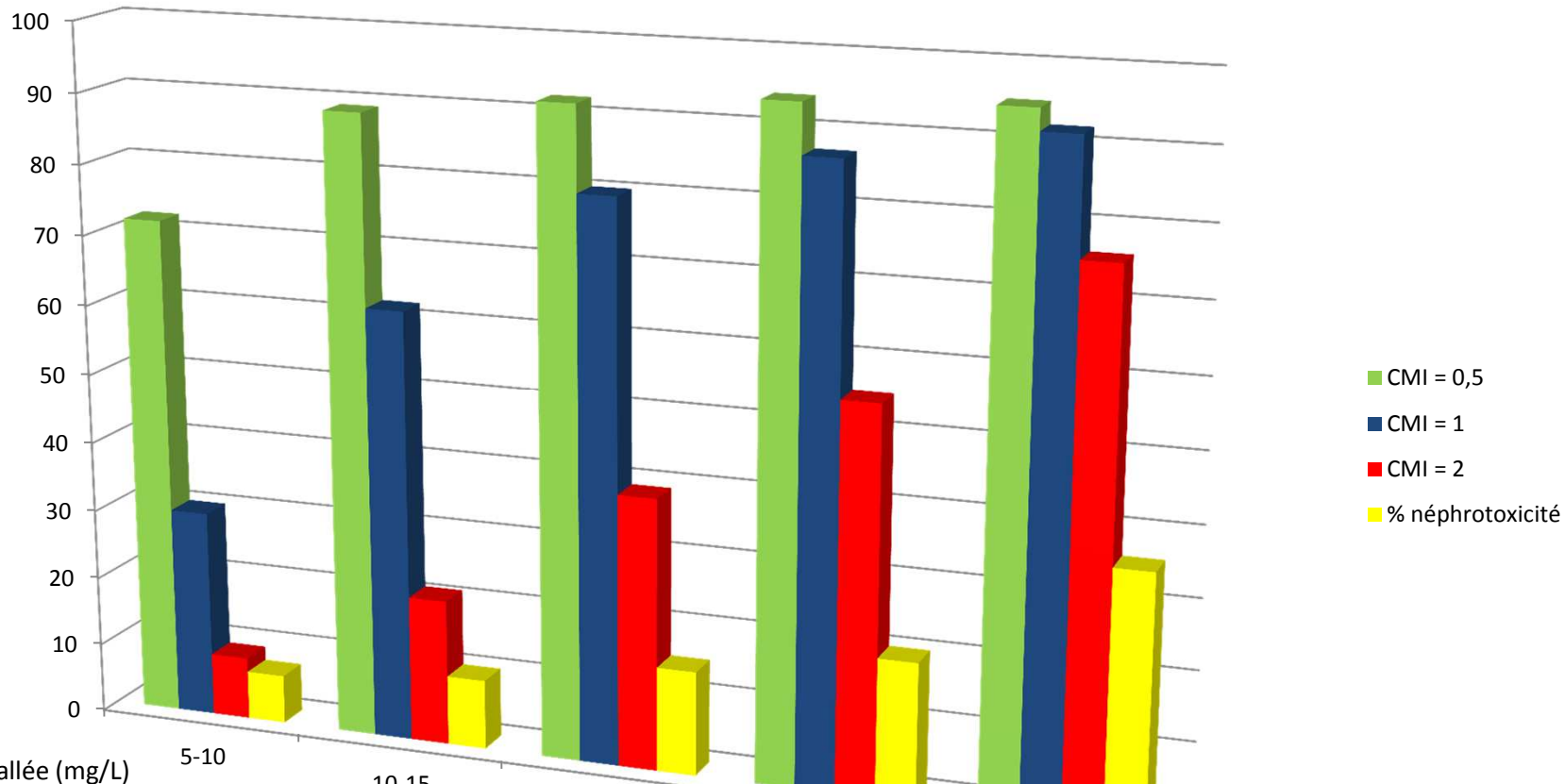
Paramètre – clef: **ASC 24h / CMI**

Objectif: **> 400**

*S.aureus*: prévenir le passage  
h VISA à VISA: **ASC/CMI > 600**

# Tolérance

comycine forte dose: probabilité de guérison et risque  
néphrotoxicité



# Tolérance

## Vancomycine

MAJOR ARTICLE

Clin Infect Dis 2009; 49: 507

### Relationship between Initial Vancomycin Concentration-Time Profile and Nephrotoxicity among Hospitalized Patients

Thomas P. Lodise,<sup>1,2</sup> Nimish Patel,<sup>1</sup> Ben M. Lomaestro,<sup>3</sup> Keith A. Rodvold,<sup>4</sup> and George L. Drusano<sup>2</sup>

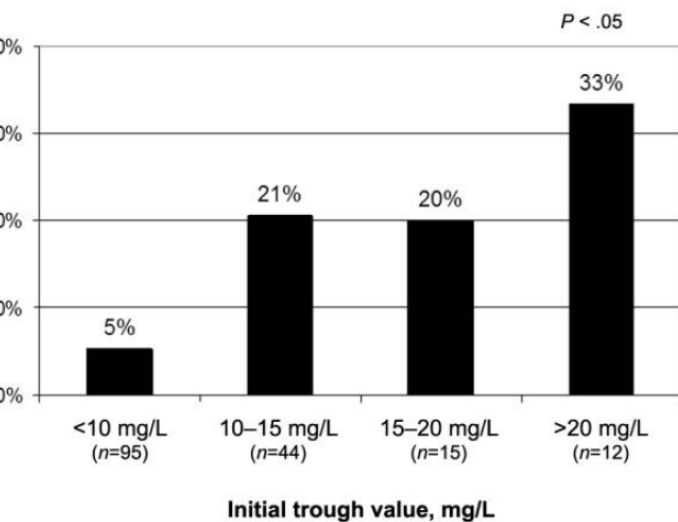


Table 5. Predictors of Nephrotoxicity

Variable	Nephrotoxicity		P Value†
	Yes* (n = 11)	No (n = 84)	
Age, mean ± SD, y	72.4 ± 15.7	73.6 ± 15.5	.80
Chronic renal insufficiency or failure	4 (36)	19 (23)	.45
Vancomycin hydrochloride			
Highest trough, mean ± SD, µg/mL	27.5 ± 8.3	19.1 ± 6.4	<.001
Overall trough, mean ± SD, µg/ml	19.0 ± 3.9	15.8 ± 4.5	.03
Trough of 15-20 µg/mL, mean (range), d	7 (0-13)	2 (0-6)	.17
Duration of vancomycin therapy, mean (range), d	17 (13-54)	11 (6-15)	.004



## Glycopeptides: QI résiduels

CMI = 1	Nombre d'injections / 24h			
	1	2	3	4
teicoplanine 400	10-15			
vancomycine 500	2	6	8	10

## Glycopeptides: QI résiduels

MI = 2	Nombre d'injection / 24h			
	1	2	3	4
oplanine 400	5			
o mycine 500	1	3	4	5
oplanine 800	8			
comycine 1g	1	2	3	
comycine perf	15			

# Glycopeptides: ASC / CMI

MI = 1	Nombre d'injections / 24h			
	1	2	3	4
oplanine 00 mg	526			
comycine 00 mg	116	232	348	464
comycine perf = 30 mg/l	720			

## Glycopeptides: ASC / CMI

CMI = 2	Nombre d'injections / 24h			
	1	2	3	4
teoplanine 400	260			
omycine 500	60	120	180	230
teoplanine 300	600			
omycine 1g	110	220	340	
omycine perf	360			

## Glycopeptides: ASIC en fonction de la CMI

		ASC 0-24/ CMI		
		CMI = 0.5	CMI 1	CMI = 2
Vancomycine 2 x 1g / 24h		880	440	220
Vancomycine perfusion continue	<b>Plateau à 30 mg/l</b>	1440	720	360
	<b>Plateau</b>			

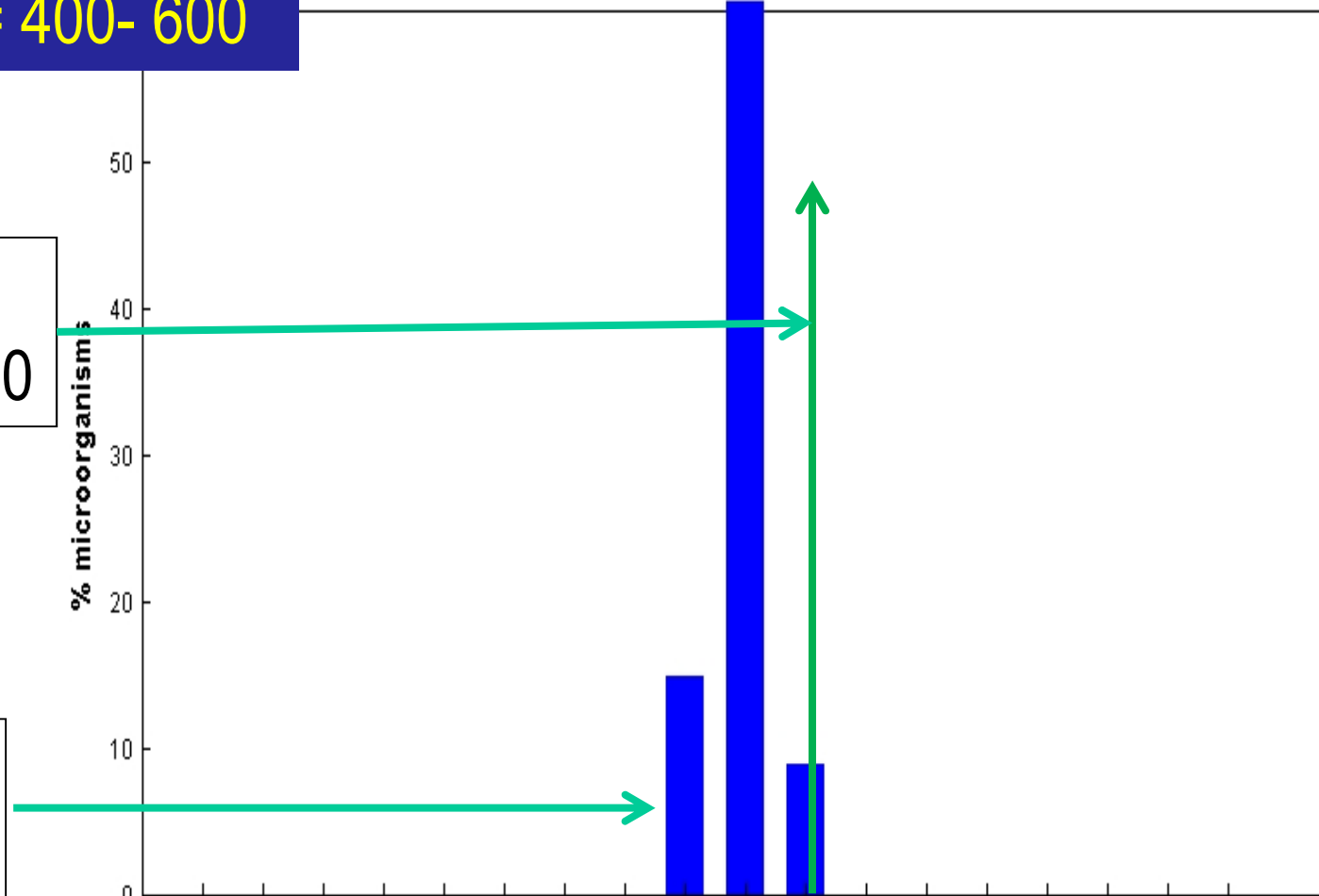
Vancomycin / *Staphylococcus aureus*  
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2011-04-21

Collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance

Cible PK/PD =  
C<sub>min</sub> / CMI = 400- 600

Cible PK/PD  
C<sub>min</sub> = 800 -1200

Cible PK/PD  
C<sub>min</sub> = 300



## Suivi thérapeutique des glycopeptides

Valeur requise QI rés. = 8

Concentration critique basse: 2 (4)

glycopeptides	Résiduelle sérique souhaitable	Résiduelle souhaitable en absence de CMI
	8 x CMI	20 20-30

# PK/PD et importance de la CMI des Glyco-Lipopeptides

F1

Antibiotique	Paramètre	Pré-requis cible
Daptomycine	ASC/CMI	200-500
Teicoplanine	ASC/CMI	400
Vancomycine	ASC/CMI	400 > 600 (h VISA-> VISA)



## Diapositive 64

---

**F1** François; 23/09/2010

## PK/PD comparée : souches de bactériémies

	ASC/CMI cible	Souches hémocultures	
		CMI 90	ASC/CMI
<b>Daptomycine</b>		0.25	
4 mg/kg	200-500		2000
6 mg/kg			3000
8 mg/kg			4600
<b>Vancomycine</b>		1.5	
500 mg X 3	400		230
1g X 3			450

## PK/PD comparée : souches de bactériémies

	ASC/CMI cible	Souches Hémocultures	
		CMI 90	ASC/CMI
Daptomycine		0.25	
4 mg/kg	200-500		2000
6 mg/kg			3000
8 mg/kg			4600
Teicoplanine		1.5	
400 mg			350

# Os: Quotient inhibiteur in situ

Conséquence PK/PD: QI tissulaire

	Concentration osseuse µg/g	QI 50	QI 90	Réf.
aptomycine 6 mg/kg	5	38	25	Traunmuller, JAC 2010
micoplanine 400 mg	6-11	4-7	0.8-1.4	Wilson, AAC, 1988 Lenders, AAC, 1991 Nehrer, Arch Ort Tr 1998
ancomycine 1gX3	24	12	8	Etesse, Ricai, 1994
ancomycine Perf 4-6g/24h	30-50	15-25	10-17	Desplace, MMI, 1997
ancomycine 15 mg/kg	9	5	3	Massias, AAC, 1992
ancomycine				

# Les paramètres importants et leurs pré-requis tels qu'ils ont été établis expérimentalement et cliniquement

Paramètres	Pré-requis = Valeurs minimales à atteindre
Bêta-lactamines	<ul style="list-style-type: none"><li>• <math>T &gt; 4-8 \text{CMI} = 100\%</math> (E)</li><li>• <math>\text{QI res (Cres/CMI)} = 4-8</math> (E)</li><li>• <math>\text{ASC/CMI} &gt; 250</math> (R)</li></ul>
Glycopeptides	<ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\text{ASC /CMI} &gt; 400-600</math> (E+R)</li><li>• <math>\text{QI res (Cres/ CMI)} = 8</math> (E)</li></ul>

# Conséquences sur le suivi thérapeutique

Concentrations sériques	Cibles
Bêta-lactamines	• Résiduelle = 8 CMI
Vancomycine	• Résiduelle = 8CMI
Teicoplanine	• Résiduelle = 8 CMI
Aminoglycosides	• Pic = 8 CMI • (Résiduelle pour toxicité)

# Importance de la CMI

Elle est omniprésente au quotidien

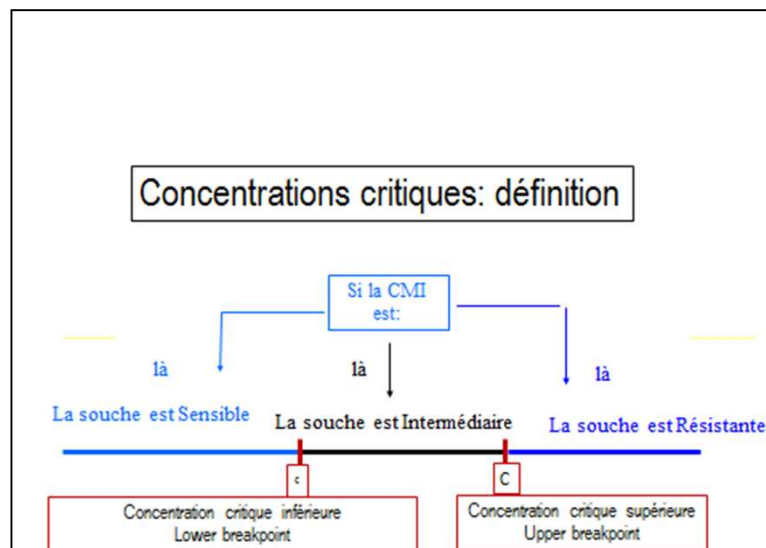
Elle « gère » tous les paramètres

Elle impose les voies d'administration

Elle impose les posologies

Elle participe au choix de l'antibiotique

Elle est déterminante dans l'établissement des concentrations critiques



# Conclusion

La PK/PD : approche mixte, pharmacocinétique et bactériologique

Elle a permis de mieux cerner les modalités d'action des antibiotiques

La PK/PD définit des paramètres « **prédictifs** » de la prévention de la sélection de résistance

Ceux-ci imposent de connaître la sensibilité des bactéries en termes de **CMI, (CMP?), et de doser** les AB

Elle a donné des bases au suivi thérapeutique

des infections sévères ou à bactéries de sensibilité diminuée