

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

François JEHL

Laboratoire de Bactériologie
Plateau Technique de Microbiologie
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Paramètres
bactériologiques

CMI

Paramètres
pharmacocinétiques

Concentrations

- sériques
- tissulaires

ASC

PHARMACODYNAMIE

Paramètres prédictifs: - efficacité
- prévention résistance

Paramètres pharmacodynamiques prédictifs de l'efficacité/résistance

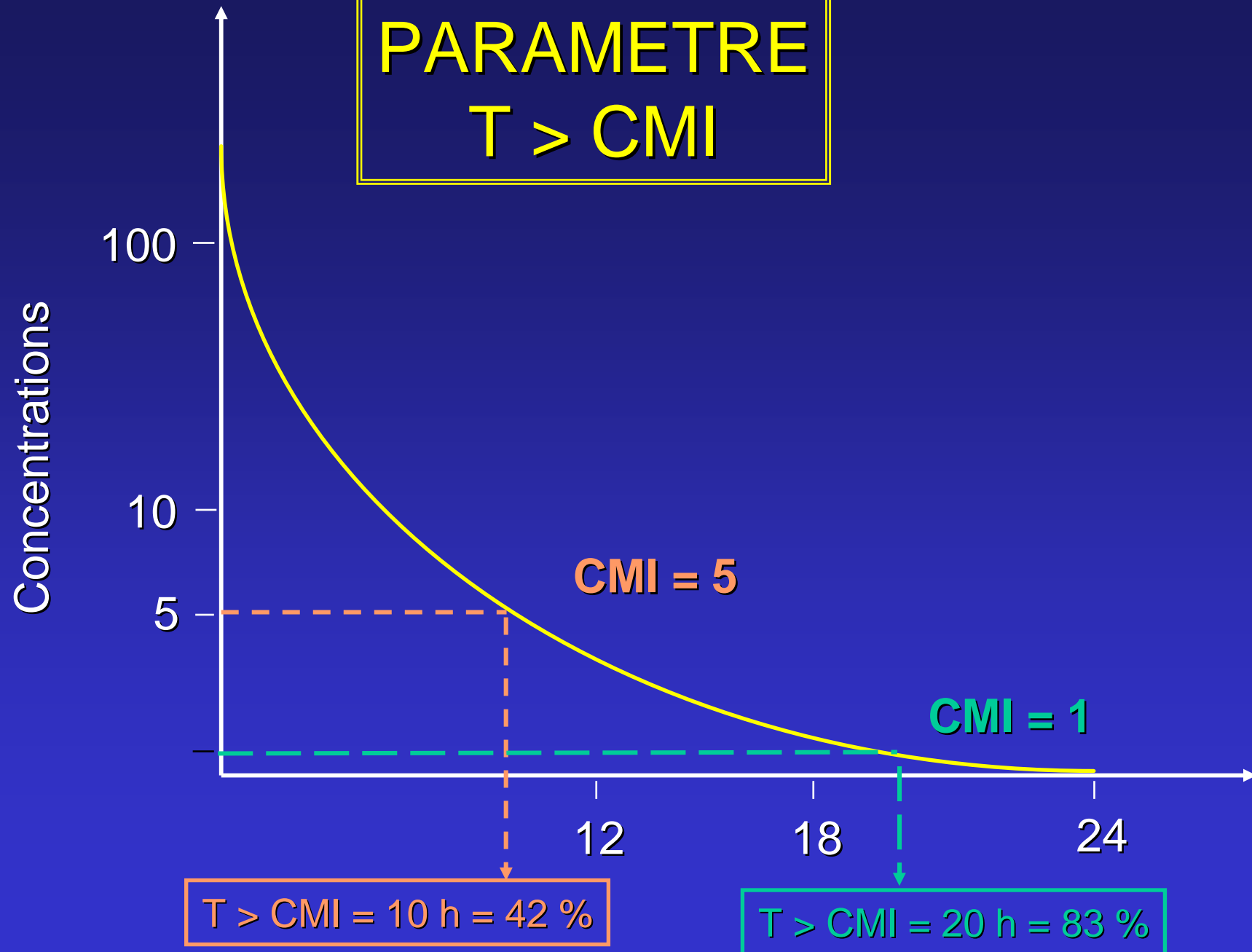
T > CMI : temps pendant lequel les concentrations
sériques sont > CMI

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

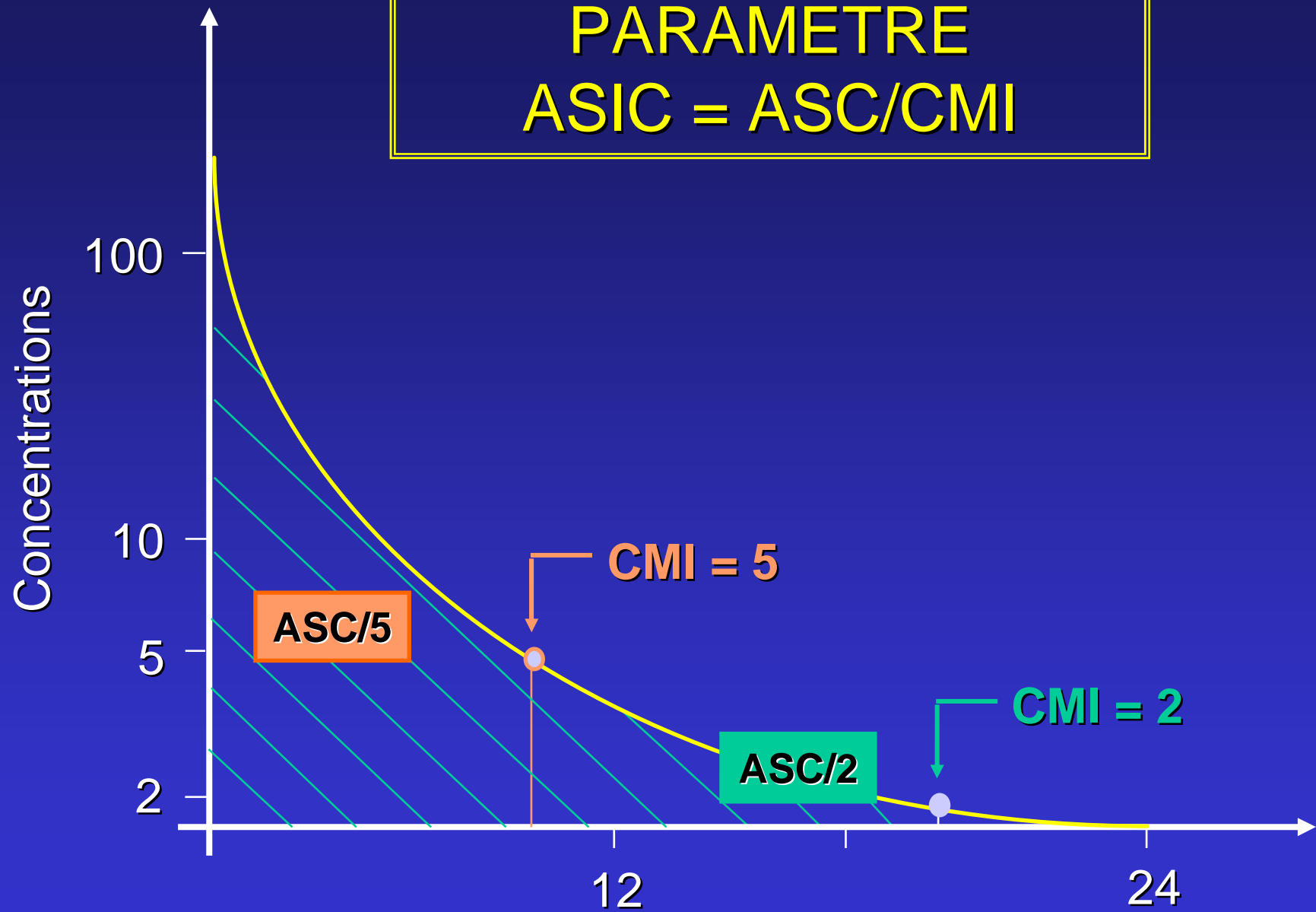
QI: Concentrations / CMI: quotients inhibiteurs divers
(max, min, sériques, tissulaires)

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

Δ CMI =
FS

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

Phénotype sauvage
Gram (-) nal S + FQ

BETA-LACTAMINES et efficacité bactériologique-clinique

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

Craig, ICAAC 1993 ; Pediatric Inf. Dis. J. 1996 ; Diagn. Microb. Infect. Dis. 1993 Nightingale ; ICAAC 1993.

T > CMI comme critère de choix: CMI = 1 mg/l
(Valeur cible: 70 %)

	1, 2, ou 3 injections par 24h		
	1	2	3
Ceftriaxone 1g (totale)	100		
Ceftriaxone 1g (libre)	100		
Ceftazidime 1g	37	74	100
Cefotaxime 1g	21	42	63

Infections modérées: $T > CMI = 70\%$:

Infections sévères à BGN:

$T > n$ CMI = 100%

soit

QI res = n

Quelle valeur pour n ?

*Gomez AAC 99, Lipman JAC 99, Mc Govan Clin Pharm 98 ,
Mouton JAC 96, Vinks JAC 99 – Roberts, IJAA, 2007 – Kaziakou, Lancet Inf. Dis, 2005*

Quelle valeur pour n ?

**Dynamique *in vitro*, inf° 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 l'équilibre

Références

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

Quelle valeur pour n ?

**Dynamique *in vitro*, inf^o expé,
modèle PK/PD, clinique**

- Infection *in vitro*,
P. aeruginosa
mucoviscidose, CAZ, n =
10
- Modèle PK/PD *in vitro*,
P.aeruginosa / CAZ. N = 4
- Clinique: Oxa / infection
SASM, guérison avec
n = 6-10
- Cliniques: inf^o Gram (-) /
FEP guérison clinique et
bactériologiques: n = 4 - 7

Références

- Manderu, 1997, AAC
- Mouton, 1994, AAC.
Mouton, 1996, JAC
- Howden, JAC, 2001
- Lee, 2007, J. Infec.
- Tam, 2002, JAC

T > CMI = 70% : infections modérées

Infections sévères à BGN:

T > 8 CMI = 100%

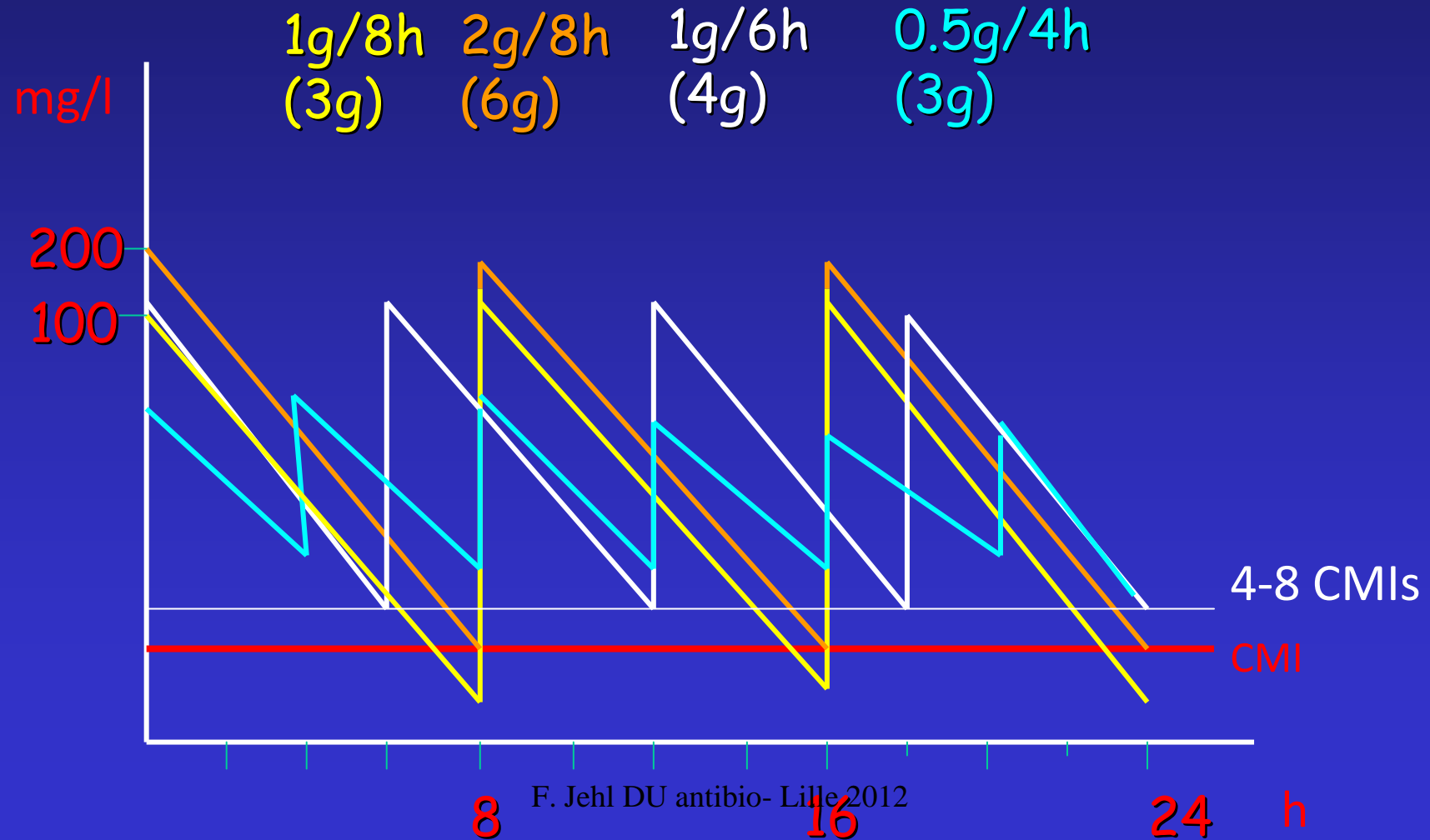
soit

QI res = 8

Avec quel mode d'administration?

*Gomez AAC 99, Lipman JAC 99, Mc Govan Clin Pharm 98 ,
Mouton JW JAC 96, Vinks JAC 99 – Roberts, IJAA, 2007 – Kaziakou, Lancet Inf. Dis, 2005*

Influence du schéma posologique



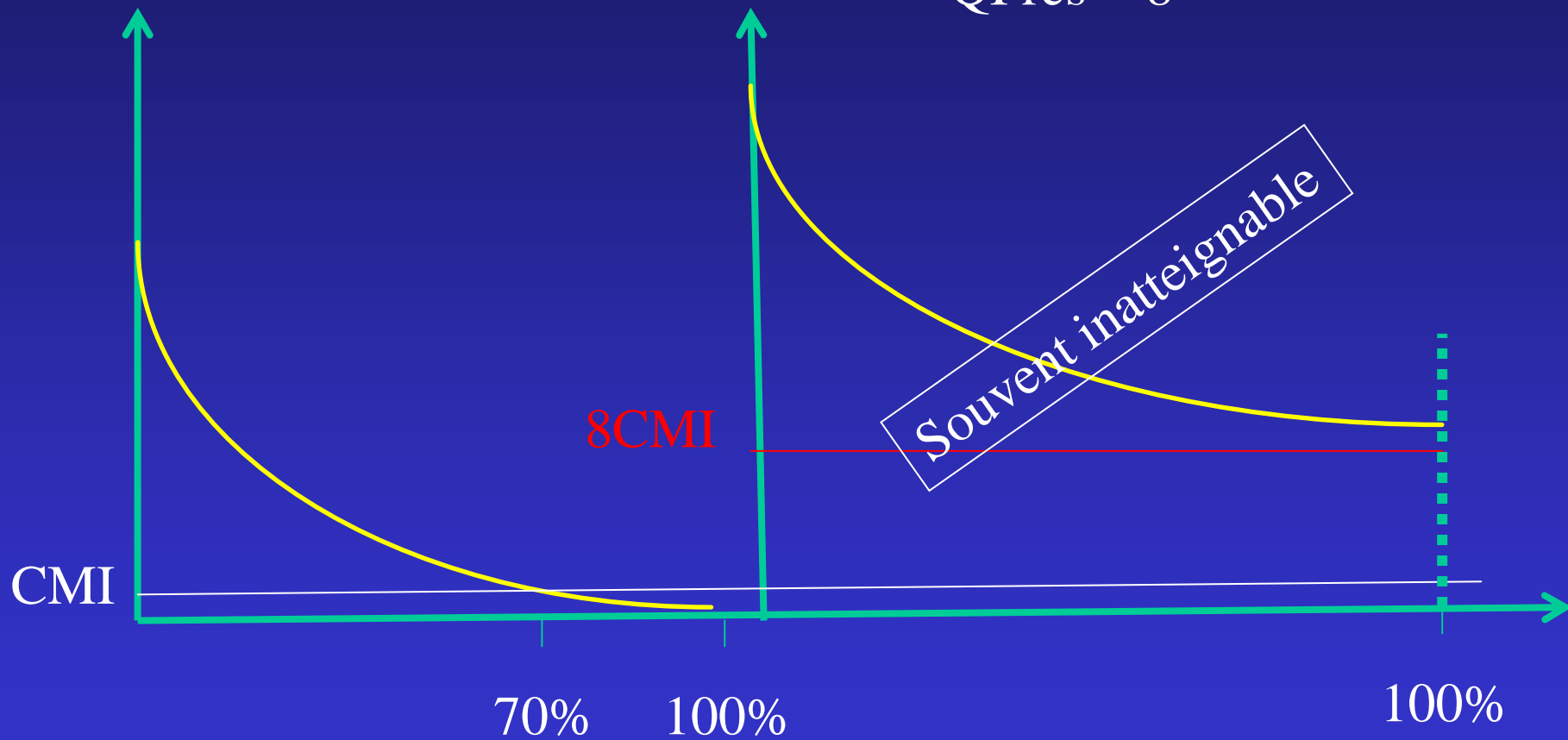
Sur le plan théorique, la perfusion continue est la voie
optimale

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

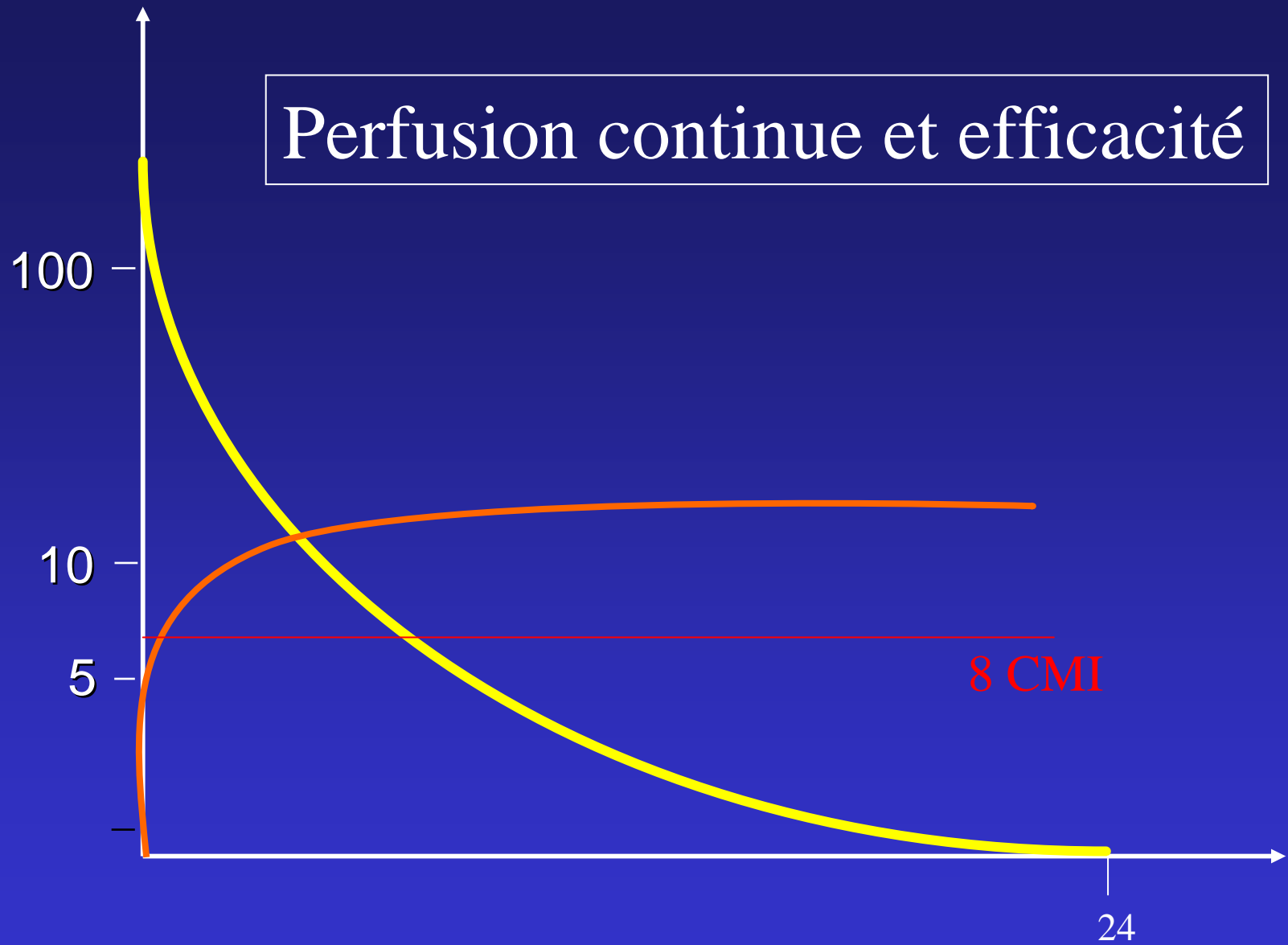
$T > 1 \text{ CMI} = 70\%$

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

QI res = 8



Perfusion continue et efficacité



Effacité 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 jusqu'à 15
0.1	0.8		
0.5	4		
1	8		
2	16		
4	32		

F. Jehl DU antibio- Lille 2012

Perf continue

2- Bêta-lactamines et prévention de la résistance

-Les trous thérapeutiques

-ASC / CMI: >250

- CPM et dérivés

*Hyatt, Schentag, Clin.Pharm,1995 - Harding, JAC, 2000 - Thomas, AAC,1998
Rose, ICAAC 2007 - Firsov, ICAAC 2007 - Forrest, AAC,1993 - Mouton, JAC, 1996. Nicolau,AAC, 1996 - Schentag, J Chem,1998
and 1999 - Turnidge, CID, 1998.
Craig, CID, 1998 - Negri, AAC,2000 - Olofsson, AAC, 2005 - Ryback, AJIC, 2006*

Bêta-lactamines et prévention de la résistance

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

- Pneumocoques et périodes sub-inhibitrices (favorisées par IVD) *Moreillon, JID, 1988; Hodges, AAC, 1992*
- Endocardite expérimentale et *P. aeruginosa*: résistance prévenue si $T > CMI > 60\%$ *Fantin, 1994, JAC*,
- *P. aeruginosa* et ceftazidime : fréquence de mutation =
 - 10^{-7} (2 CMI)
 - 10^{-8} (8 CMI)
 - 10^{-9} (16 CMI) *Carlet 2002, Antibiotiques*

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

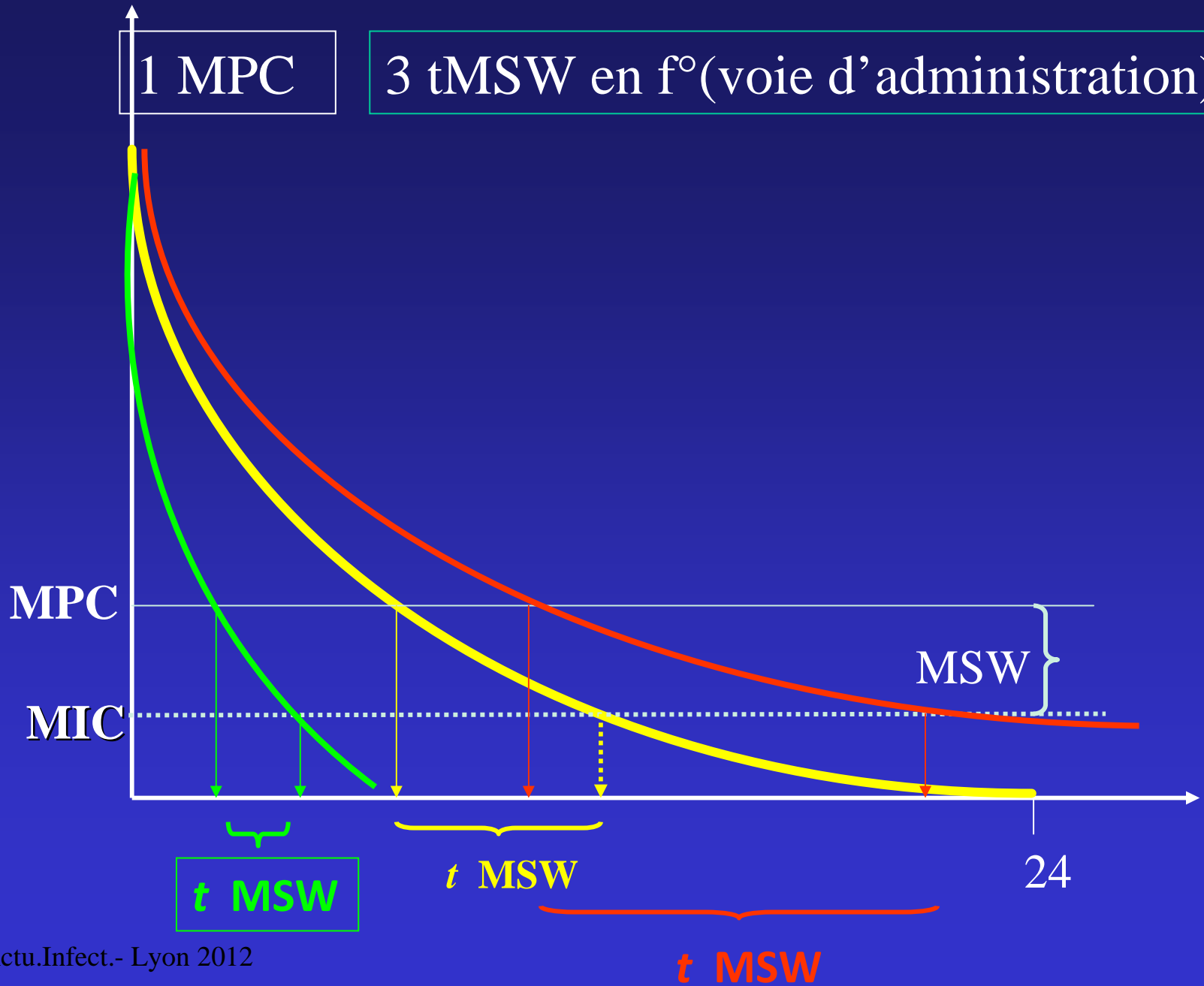
***t* MSW: time within the selection window**

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 ...)

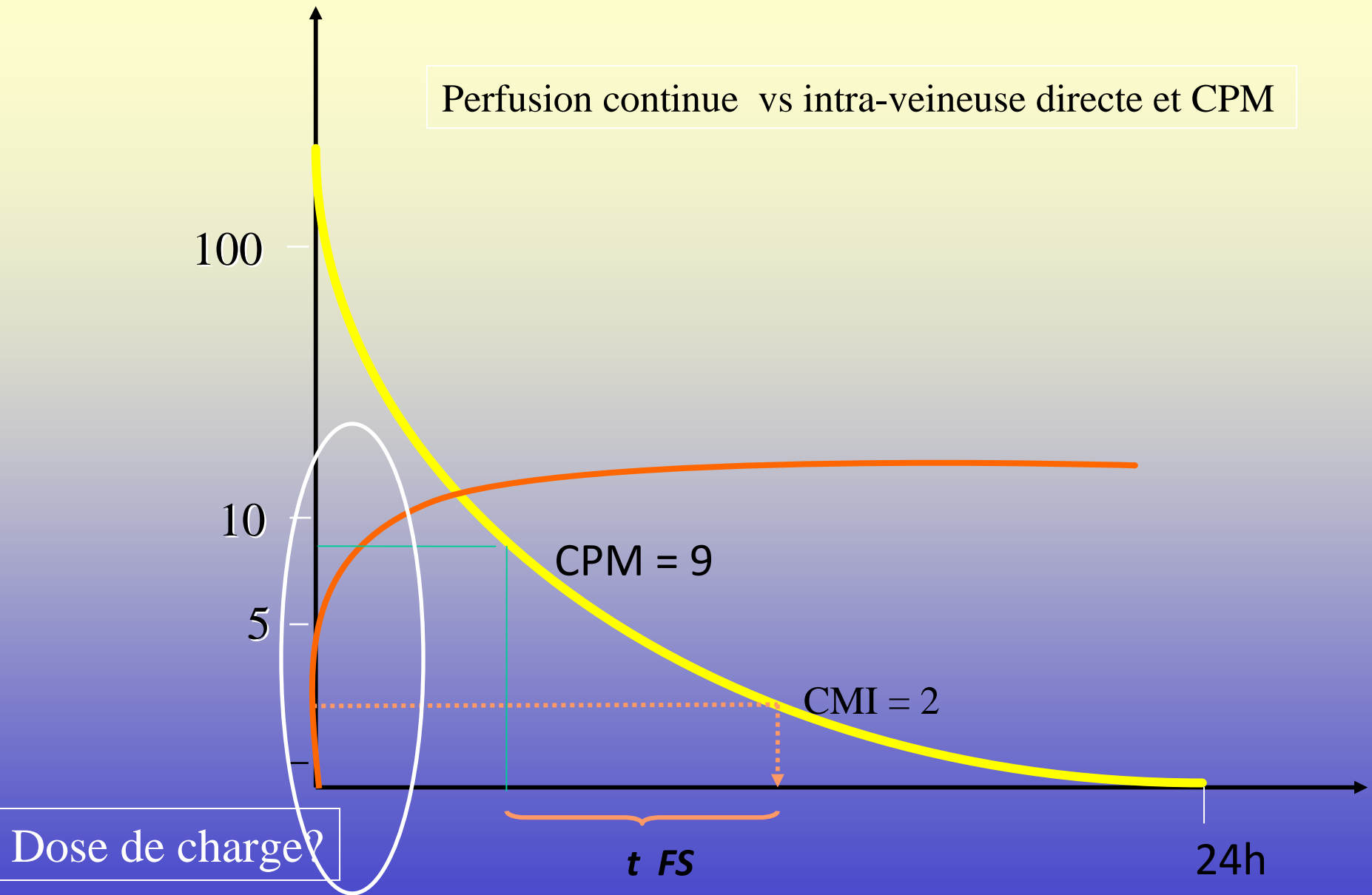
QUE FAIRE?

- 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



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

Perfusion continue vs intra-veineuse directe et CPM



Carbapénèmes 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

Doripénème (0.5g et 1g), en 1h et 4h

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

Louie, AAC, 2010

Chez le volontaire sain

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

Jaruratanasirikul, AAC, 2005

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

1g x 3 (IVD) ou 3g (perf continue) *Krueger, AAC, 2005*

Entérobactéries: activité suffisante avec IVD (0.25 et 0.5 mg/l)

P.aeruginosa: obligation de perf continue de 3g

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

Quelle 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
Entérobactéries <i>Haemophilus sp</i>	8 X CMI	2	16	2
<i>P. aeruginosa</i>	8 X CMI	4	32	
<i>Acinetobacter sp</i>	8 X CMI	4	32	
<i>Staphylococcus sp</i>	8 X CMI	1	8	

- Réponse clinique optimale : 6 - 8 x CMI
- Prévention émergence résistants : 8 - 10 x CMI

Suivi thérapeutique des aminosides

AMIKACINE - ISEPAMICINE

Bactéries	Pic sérique souhaitable	c	Pic sérique souhaitable en absence CMI	Résiduelle à ne pas dépasser
Entérobactéries	8 X CMI	8	64	2
<i>P. aeruginosa</i>				
<i>Acinetobacter sp</i>				

- Réponse clinique optimale : 6 - 8 x CMI
- Prévention émergence résistants : 8 - 10 x CMI

Les fluoroquinolones

Fluoroquinolones: paramètres PK/PD utiles

- Efficacité bactérioclinique:

- **ASC/CMI**

Valeurs cibles

Gram + = 30

Gram - = 125-250

- Prévention de l'émergence de résistance:

- **C_{max}/CMI**

Valeur cible = 12

- **CPM**

la valeur est fonction de
la souche et de
l'antibiotique

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
Levofloxacin	750	90	3.0
Moxifloxacin	400	35	1.1

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
Ciprofloxacin	750	4.3	0.35
Ofloxacin	400	5.5	0.45
Levofloxacin	500	7.8	0.65
Levofloxacin	750	12.0	1.0
Moxifloxacin	400	3.1	0.25

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

	Maalox	Sucralfate et Al(OH) ₃	Sulfate ferreux	Zinc	Carbonates et Ca ⁺⁺	Produits laitiers (Yoghourt)	Anti-H ₂ Oméprazole
Ciflox	85	90	55	25	40	30	
Tavanik		40	20				
Noroxine		95	70	50	60	50	
Oflocet	75		25				
Peflacine	55						+40
Zagam	40						

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

	Maalox	Sucralfate et Al(OH) ₃	Sulfate ferreux	Zinc	Carbonates et Ca ⁺⁺	Produits laitiers (Yoghourt)	Anti-H ₂ Oméprazole
Ciflox	90	70-95		35	40	35	
Tavanik		65	45		25		
Noroxine	95	90	75		65	50	
Oflocet	70		35				
Peflacine	60						+10
Zagam	50						

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^{er} 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 $C_{max} > MPC$

Tulkens

Résistance aux fluoroquinolones (1)

1- **Modification de la cible**: mutation chromosomique

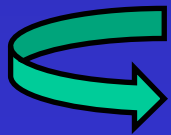
Gyr A : modification sous-unité Gyr A

Par C : modification sous-unité Par C

Mutation en deux étapes :

a- GyrA, qui donne une résistance à bas niveau

b- ParC, qui



Résistance à haut niveau

Résistance aux fluoroquinolones (2)

2- Diminution de la concentration intra-cellulaire:

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

3- 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

AUGMENTATION DE LA MPC X 10 !!!

Résistance aux fluoroquinolones (3)

4-Aminoside acétyltransférase AAC 6'

- résistance de bas niveau uniquement à ciprofloxacin et norfloxacin

AUGMENTATION DE LA MPC X 10 !!!

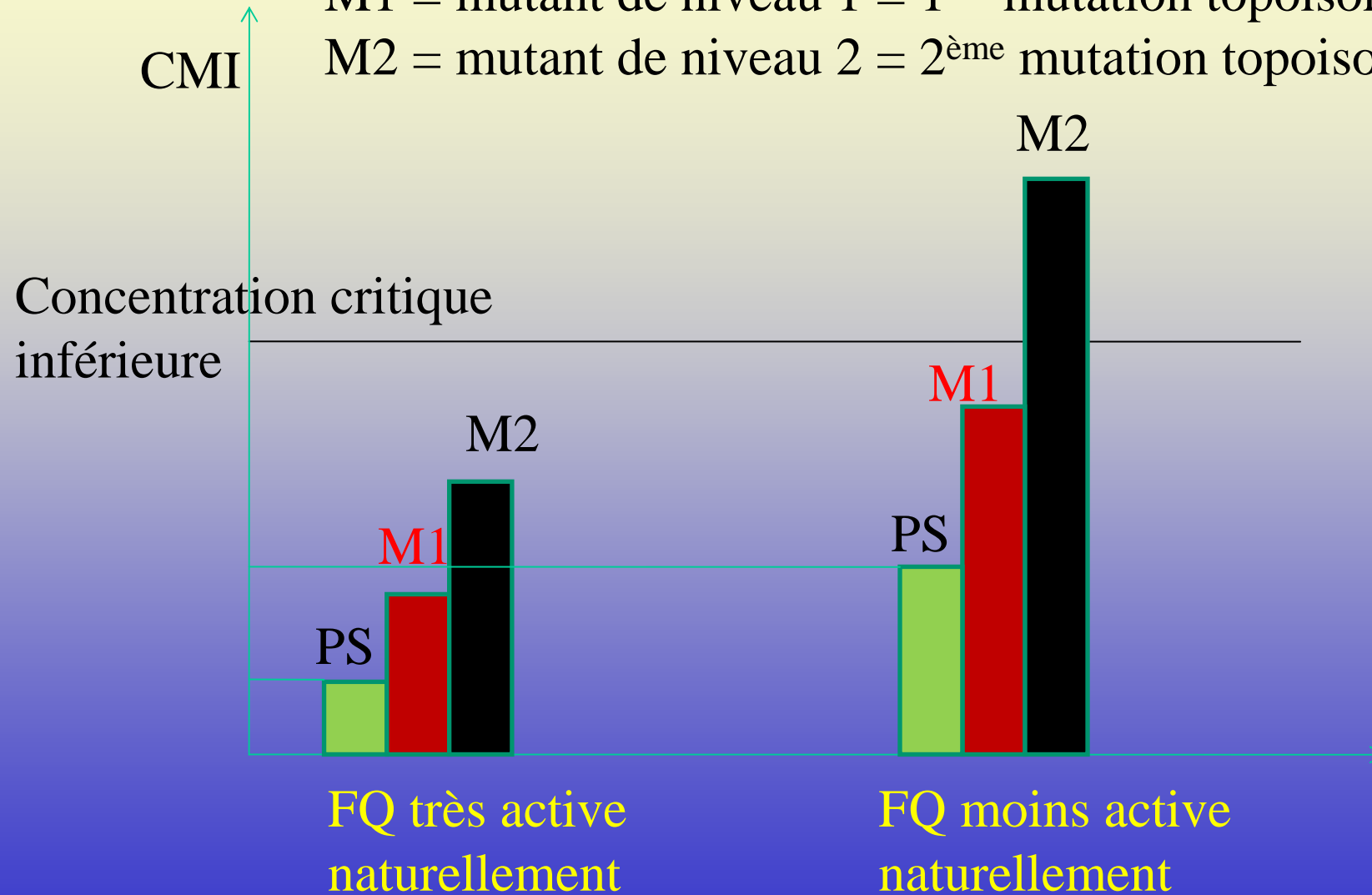
5- Pompe à efflux plasmidique

- augmentation des CMI X 32-64 pour ciprofloxacin et norfloxacin

PS = phénotype sauvage

M1 = mutant de niveau 1 = 1^{ère} mutation topoisomérase

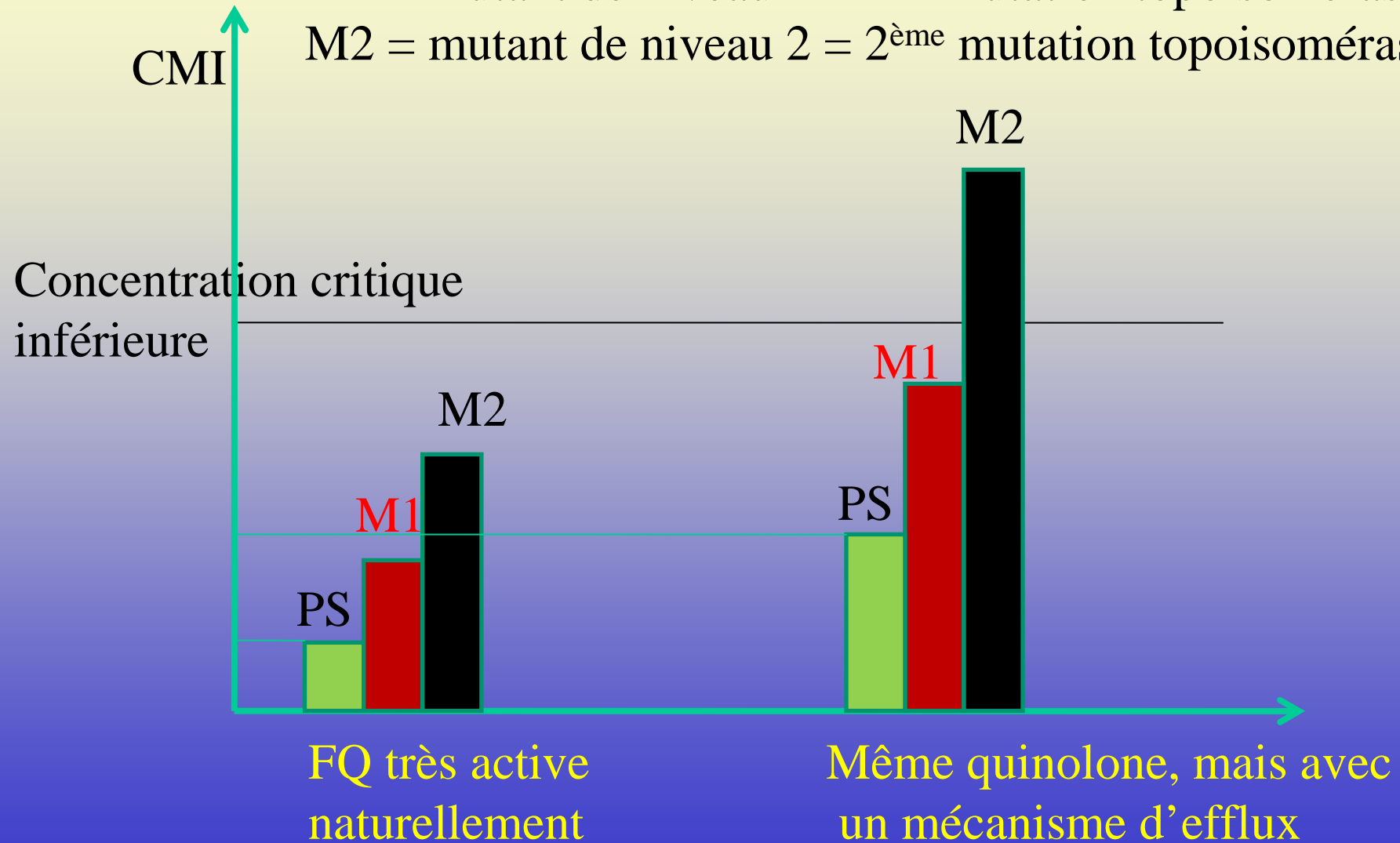
M2 = mutant de niveau 2 = 2^{ème} mutation topoisomérase

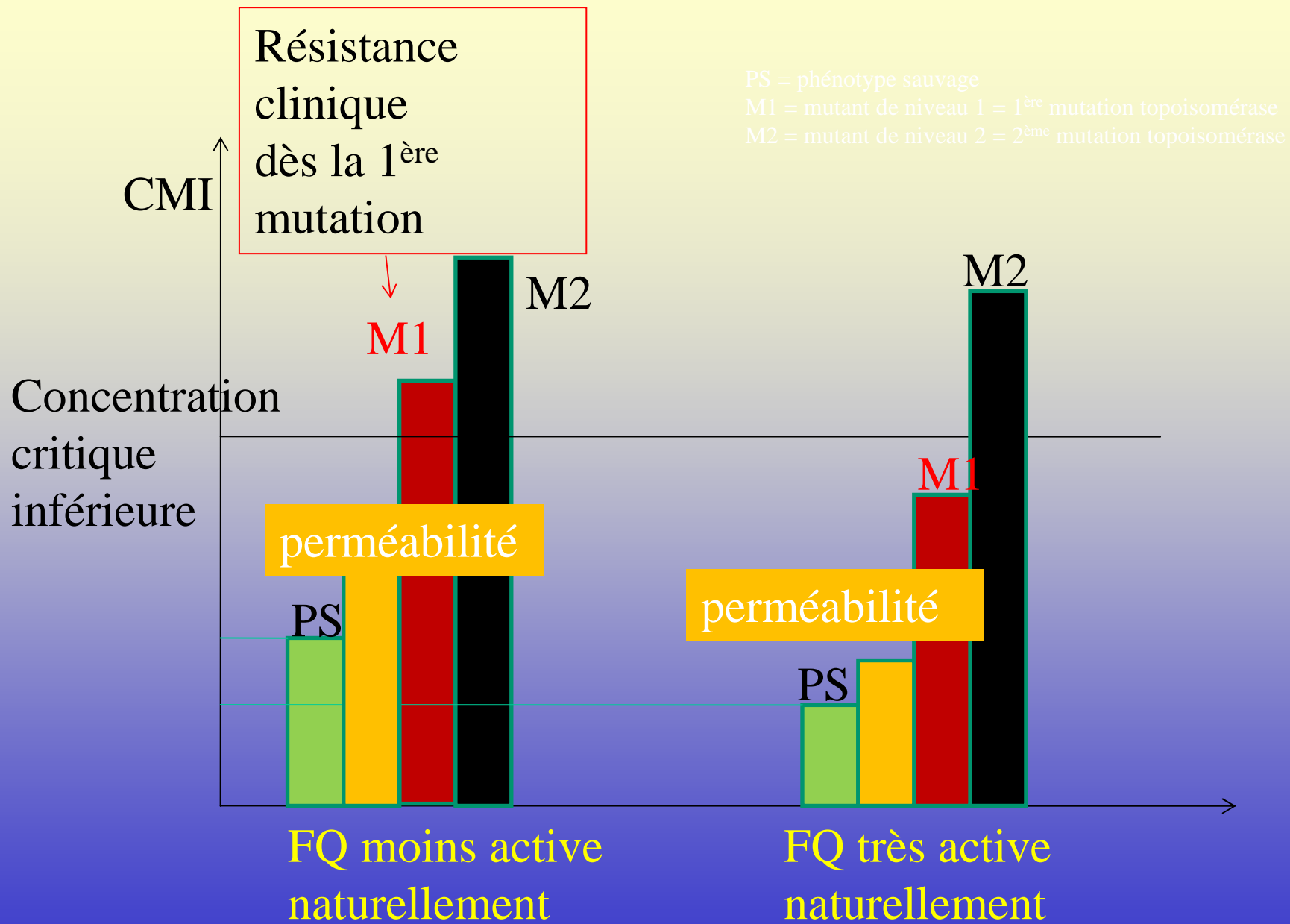


PS = phénotype sauvage

M1 = mutant de niveau 1 = 1^{ère} mutation topoisomérase

M2 = mutant de niveau 2 = 2^{ème} mutation topoisomérase





GLYCOPEPTIDES

Vancomycine

Teicoplanine

Daptomycine

Quelle pharmacodynamie pour les glycopeptides (1)

In vitro: bactéricidie dynamique:

Hyatt, Clin Pharm, 1995

Lowdin, AAC, 1998

In 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

In vivo: clinique humaine

- septicémies *S.aureus*, teicoplanine

C_{min} et QI_{min} corrélés au succès

Harding, AAC, 2000

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

importance de T>CMI, QI min=8

Bantaar, JAC, 1999

Les glycopeptides sont temps-dépendants

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)

*Hyatt, Clin Pharm,1995 - Lowdin, AAC,1998 - Knudsen, AAC, 1997 et 2000
Chambers, AAC,1990 - Peetersman, AAC,1990 - Lopez, AAC,2001 - Harding, AAC, 2000
Bantaar., JAC, 1999 - Hyatt, Schentag, Clin. Pharm.1995 - Harding, JAC, 2000 –
Thomas, AAC,1998
Etc...*

Glycopeptides: QI rés.

CMI = 1	Nombre d'injections / 24h			
	1	2	3	4
Teicoplanine (400mg)	10-15	A l'état d'équilibre !		—
Vancomycine (500mg)	2	6	8	10

(valeur cible: QI= 8)

Glycopeptides: QI rés.

CMI = 4	Nombre d'injections / 24h			
	1	2	3	4
Teicoplanine (400mg)	4			—
Vancomycine (500mg)	1	3	4	5
Teicoplanine (800mg)	8			
Vancomycine (1g)	1	2	3	
Vancomycine perf. Pour C _{ss} = 30 mg/L	8			

(valeur cible: QI= 8)

Souches phénotypes sauvages:

Les CMI des bêta-lactamines et glycopeptides sont basses, pas de difficultés à atteindre les pré-requis PK/PD avec l'administration fractionnée.

Souches de sensibilités diminuées

(CMI = 1,2,4...)

L'administration fractionnée ne permet pas d'atteindre les pré-requis de la PK/PD

Quelle voie d'administration?

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**

Hyatt, Schentag, Clin.Pharm,1995. Harding, JAC, 2000. Thomas, AAC,1998
Rose, ICAAC 2007. Firsow, ICAAC 2007.Rose, ICAAC 2007

Glycopeptides: ASIC obtenu quand CMI = 1

	Nombre d'injections / 24h			
	1	2	3	4
Teicoplanine (400mg)	526			—
Vancomycine (500mg)	116	232	348	464

(valeur cible: >250)

Glycopeptides: ASIC obtenu quand CMI = 2

	Nombre d'injections / 24h			
	1	2	3	4
Teicoplanine (400mg)	260			—
Vancomycine (500mg)	60	120	180	230
Teicoplanine (800mg)	600			
Vancomycine (1g)	110	220	340	
Vancomycine perf.pour C _{ss} = 30 mg/l soit 2 à 4g	360			

(valeur cible: >250)

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)

Safdar, AAC, 2004 Craig, Inf Dis Cl N Am 2003

Rose, ICAAC 2007

Moise, Clin Pharmacokin. 2004

Andes, AAC, 2004

DiPado, Clin Pharmacokin. 2010

Diapositive 58

F1

François; 23/09/2010

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
Vancomycine		1.5	
500 mg X 3	400		230
1g X 3			450
Perf (35 mg/l)			560

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	400		350
800 mg			800

Os: Quotient inhibiteur in situ

- Conséquence PK/PD: QI tissulaire

	Concentration osseuse $\mu\text{g/g}$	QI 50	QI 90	Réf.
Daptomycine 6 mg/kg	5	38	25	Traunmuller, JAC 2010
Teicoplanine 400 mg	6-11	4-7	0.8-1.4	Wilson, AAC, 1988 Lenders, AAC, 1991 Nehrer, Arch Ort Tr 1998
Vancomycine 1gX3	24	12	8	Etesse, Ricai, 1994
Vancomycine Perf 4-6g/24h	30-50	15-25	10-17	Desplace, MMI, 1997
Vancomycine 15 mg/kg	9	5	3	Massias, AAC, 1992
Vancomycine 15 mg/kg	1-6	0.5-3	0.3-2	Graziani, AAC, 1998

PK/PD et résistance

- 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
- Les **pré-requis** (valeurs cibles à atteindre pour ces paramètres), ne font pas encore **tous** l'objet de consensus.
- La PK/PD donne un cadre au **suivi thérapeutique** en fixant quelles concentrations atteindre en f(CMI)
- « **Pic/CMI** » ou « **résiduelle/CMI** » est plus aisé à gérer en routine que « **AUC/CMI** » ou **pic / CMP**

Conclusion

- La PK/PD : approche mixte, pharmacocinétique et bactériologique
- Elle est une aide au choix d'un antibiotique
- Elle a donné des bases au suivi thérapeutique
- Infections sévères , ou à bactéries de sensibilité diminuée