

Les apports pratiques de la PK/PD des antibiotiques au laboratoire de bactériologie

François JEHL

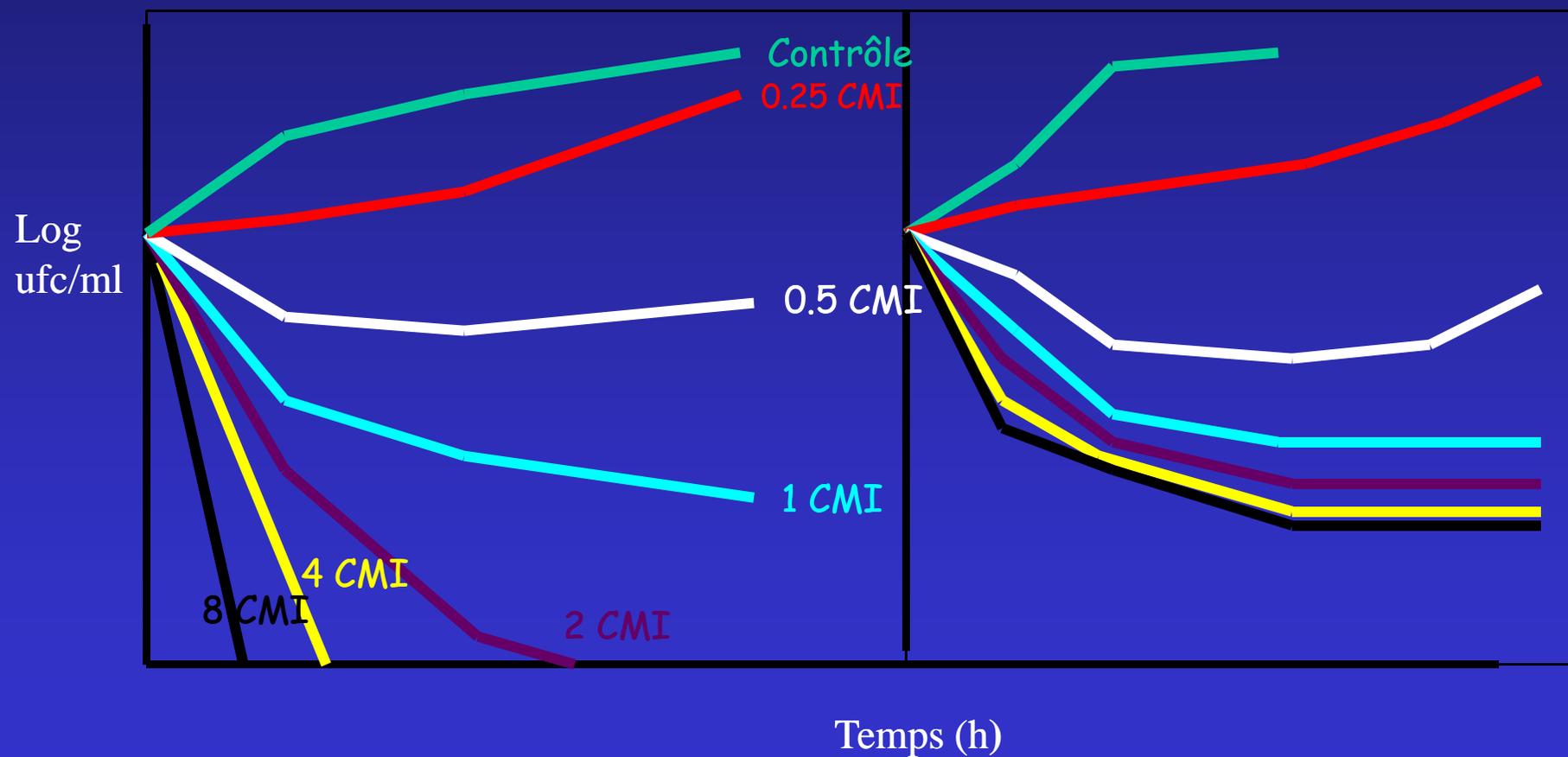
Laboratoire de Bactériologie
Plateau Technique de Microbiologie
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Bactericidie dynamique temps –dépendante, mais....

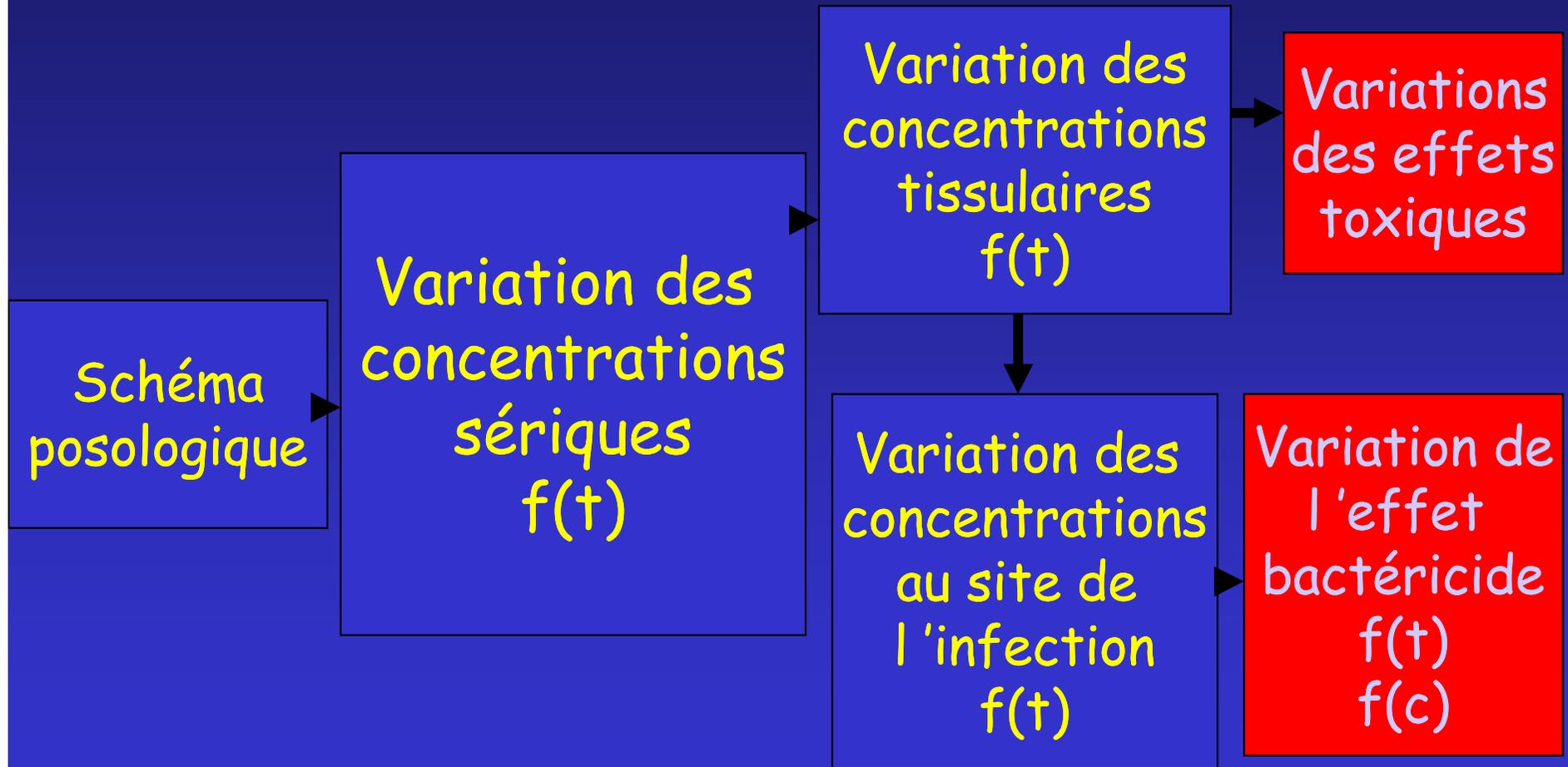
Aminosides

(*E. coli*)

Bêta-lactamines



Pharmacocinétique et pharmacodynamie



Paramètres
bactériologiques

CMI

Paramètres
pharmacocinétiques

Concentrations

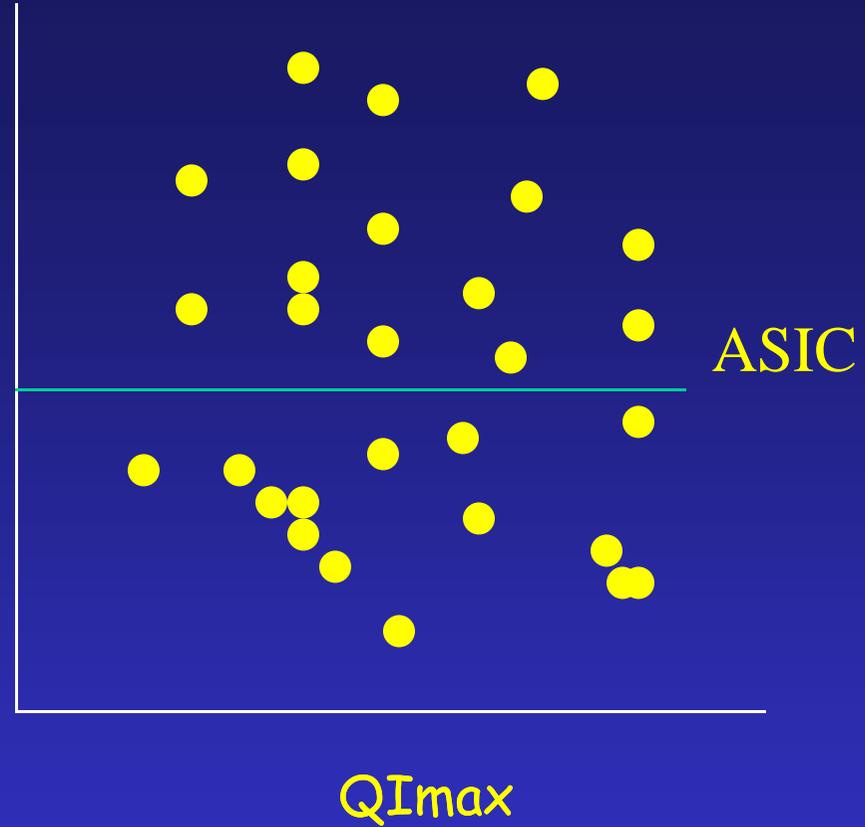
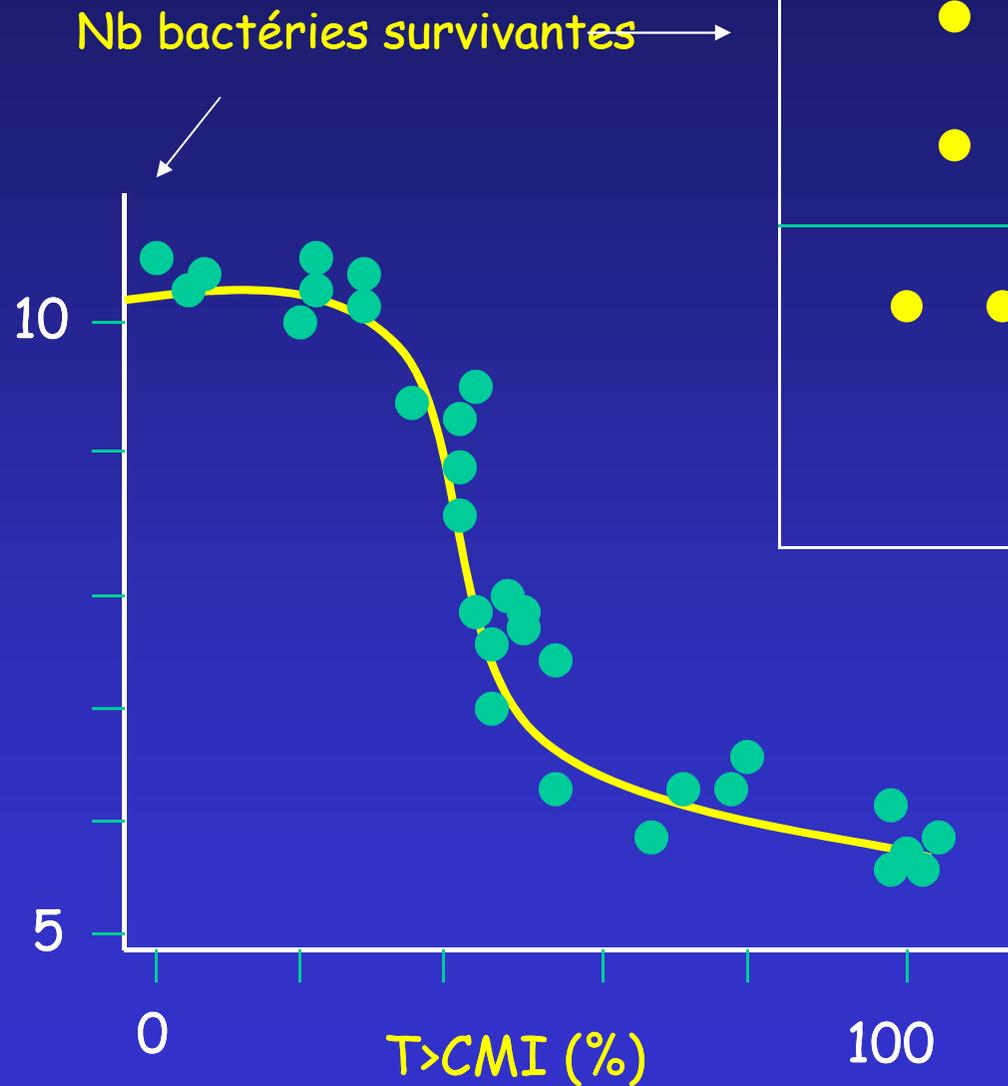
- sériques
- tissulaires

ASC

PHARMACODYNAMIE

Paramètres prédictifs: - efficacité
- prévention résistance

Pneumonies/ *K. pneumoniae*/ Souris/ Cefotaxime



Craig WA, CID, 1998

Les paramètres utiles par familles

	T>CMI	ASIC	QI max ser	QI rés ser	QI max tis
Bêta-lactamines	E	E (R)		E	E
Aminosides		E	E R		
Fluoroquinolones		E	R		
Glycopeptides	E	E R		E	

E = Efficacité R = Prévention de la résistance

Paramètres pharmacodynamiques prédictifs de l'efficacité/résistance

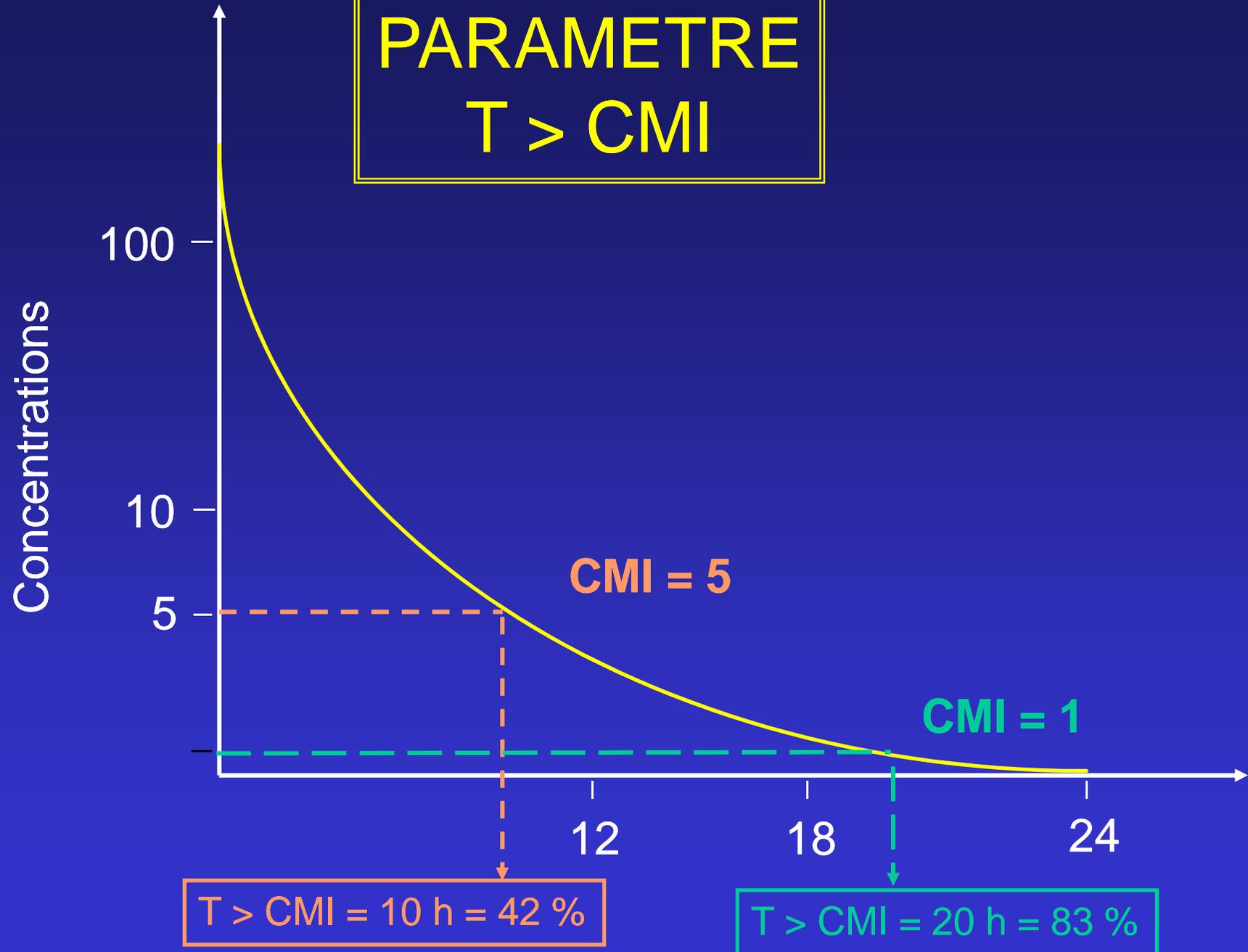
T > CMI : temps pendant lequel les concentrations **sériques** sont > CMI

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

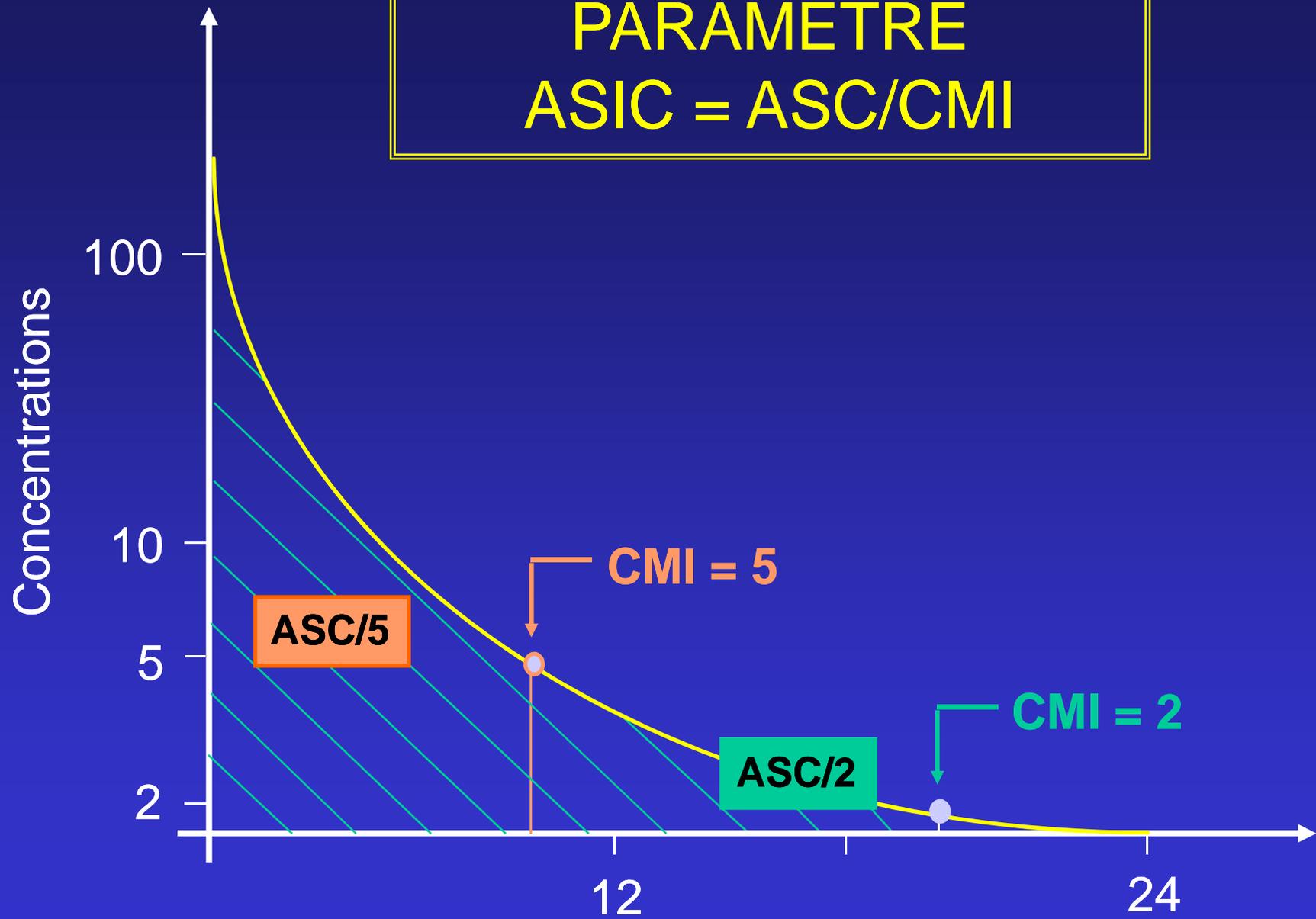
QI: Concentrations / CMI: quotients inhibiteurs divers (max,min, seriques tissulaires)

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

BETA-LACTAMINES et efficacité bactériologique-clinique

T > CMI : valeurs requises

Couple ATB / BACTERIES

T>CMI requis pour avoir
un effet bactéricide

CIIG / entérobactéries

70 %

CIIG / *S. aureus*

40 %

CIIG / pneumocoques

70 %

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

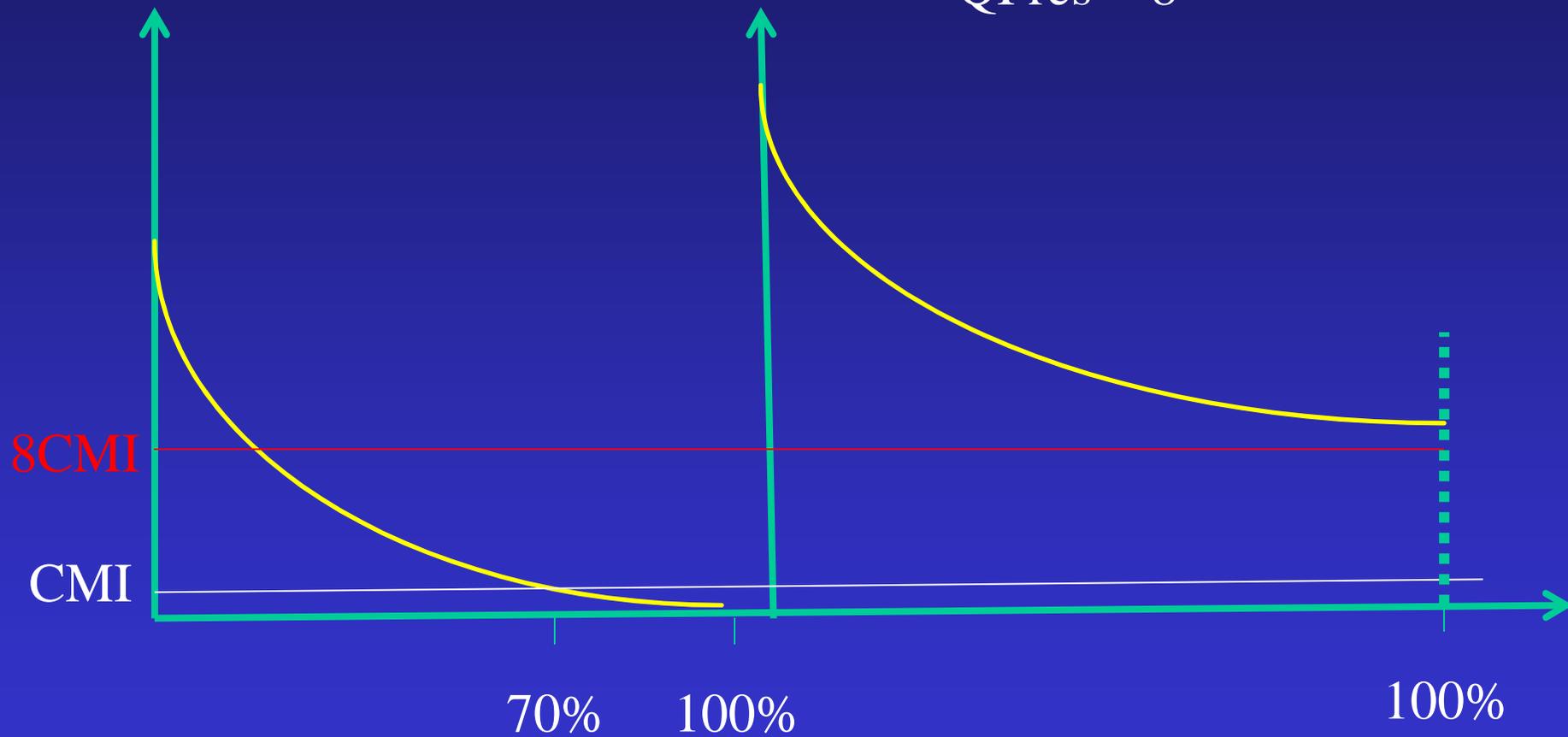
QI res = 8

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*

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

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



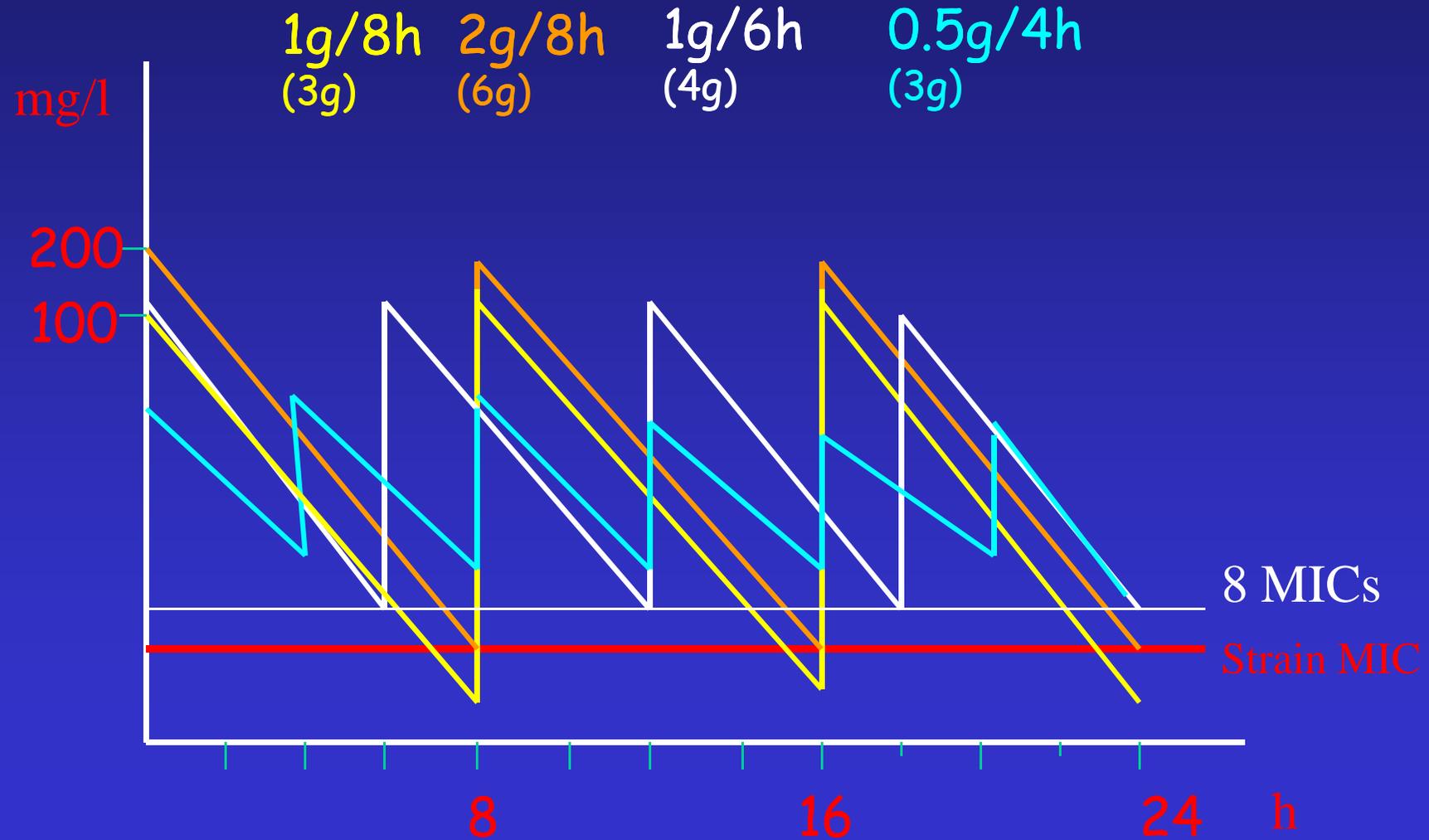
QI résiduel C3G: valeur cible = 8

CMI _s	Concentrations cibles (8xMIC)	Résiduelles C3G en discontinu	
		3 x 1g	3 x 2g
0.01	0.08	0.2 - 2.0	0.5 - 5
0.1	0.8		
0.5	4		
1	8		
4	32		

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

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

Influence of the dosage regimen



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

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
 $8 \times 1 = 8$

Concentrations et variabilité

	Doses (g)	Css	Ecart	ref
Ceftazidime	6	28.4	20-30	<i>Vink JAC 1997</i>
	3	29.7	10-62	<i>Benko AAC 1999</i>
	4	21	6-36	<i>Bardin, RICAI 1998</i>
	3 X 2g	Cmin= 4.6		
	3	Valeurs moyennes	11-30	<i>Carlet, Antibiotiques, 2002</i>
	4g		20-35	
	6g		28-44	
Céfépime	4	28	18-39	<i>Bardin, RICAI 1998</i>
	2 X 2g	Cmin = 3.3		

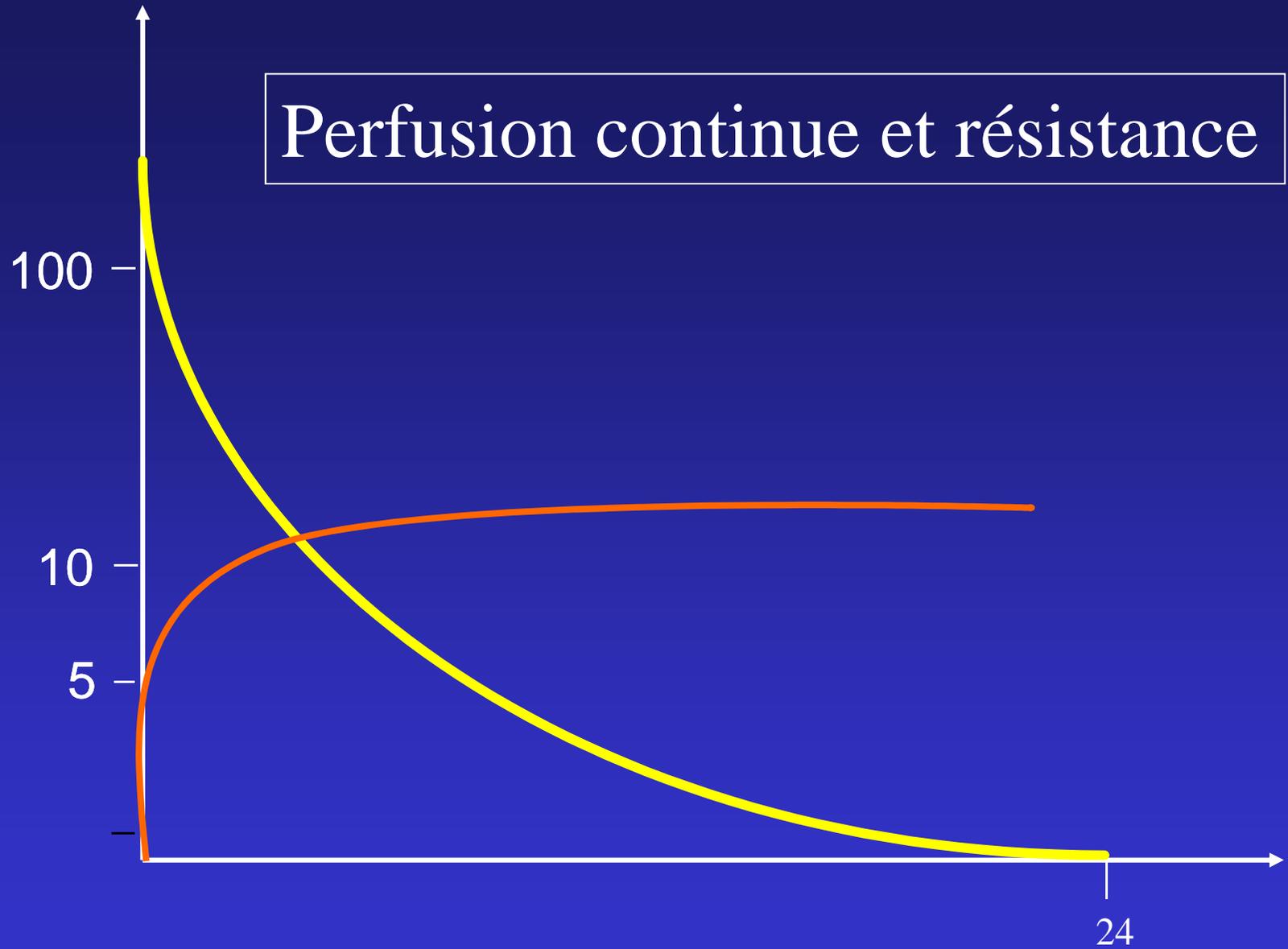
Variabilité ceftazidime: 10-20 % volontaire sain, 30-40% malades de chirurgie, 50-70 % en soins intensifs *Singlas, Antibiotiques, 2002*

Bêta-lactamines et prévention de la résistance

- ASC / CMI: >250

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

Perfusion continue et résistance



GLYCOPEPTIDES

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 (>250)

- Prévention de l'émergence de mutants résistants:

ASIC 0-24h (>250)

*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)	16	—	—	—
Vancomycine (500mg)	2	6	8	10

(valeur cible: QI= 8)

Glycopeptides: QI rés.

CMI = 2	Nombre d'injections / 24h			
	1	2	3	4
Teicoplanine (400mg)	8			—
Vancomycine (500mg)	1	3	4	5
Teicoplanine (800mg)	8			
Vancomycine (1g)	2	4	6	
Vancomycine perf. Pour C _{ss} = 20-30 mg/L soit 2 à 4g	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?

GLYCOPEPTIDES et prévention des mutants résistants

ASC 24h / CMI Cible: >250

(hVISA → VISA = 600)

Rose et al, ICAAC 2007

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

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	20mg/l 20-30

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