

# PK-PD EN PRATIQUE COURANTE

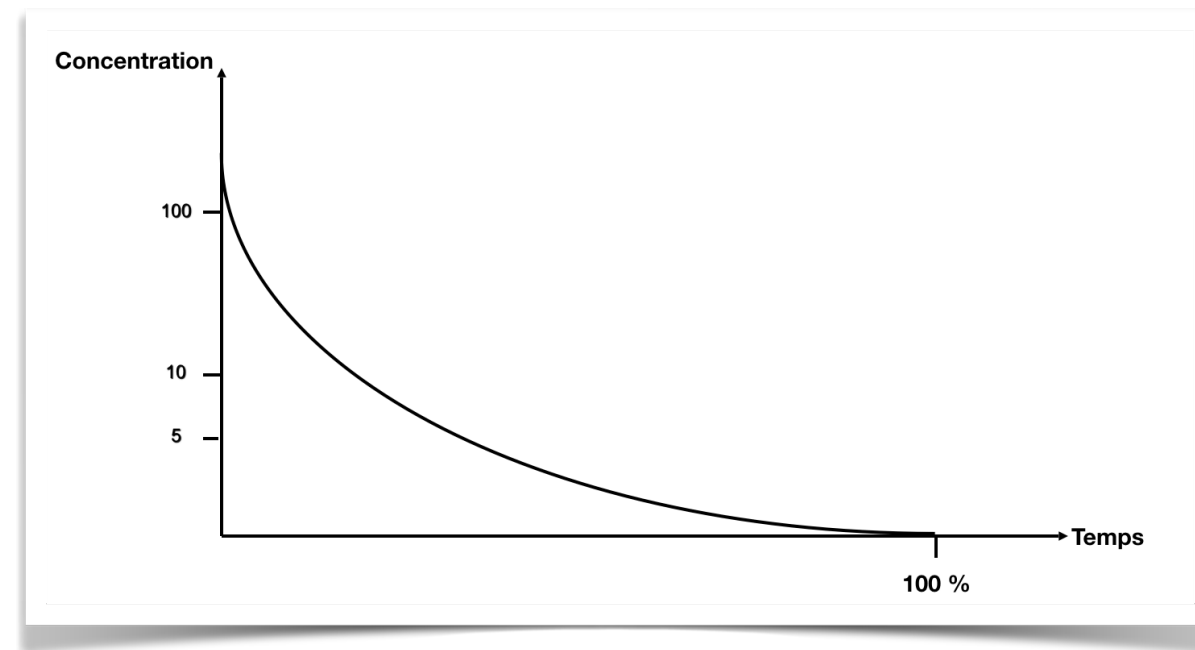
P. BOYER

[pierreboyer@unistra.fr](mailto:pierreboyer@unistra.fr)

# PK-PD : qu'est ce que c'est ?



# PK-PD : qu'est ce que c'est ?



**Dose**

**Concentration au cours du tps**

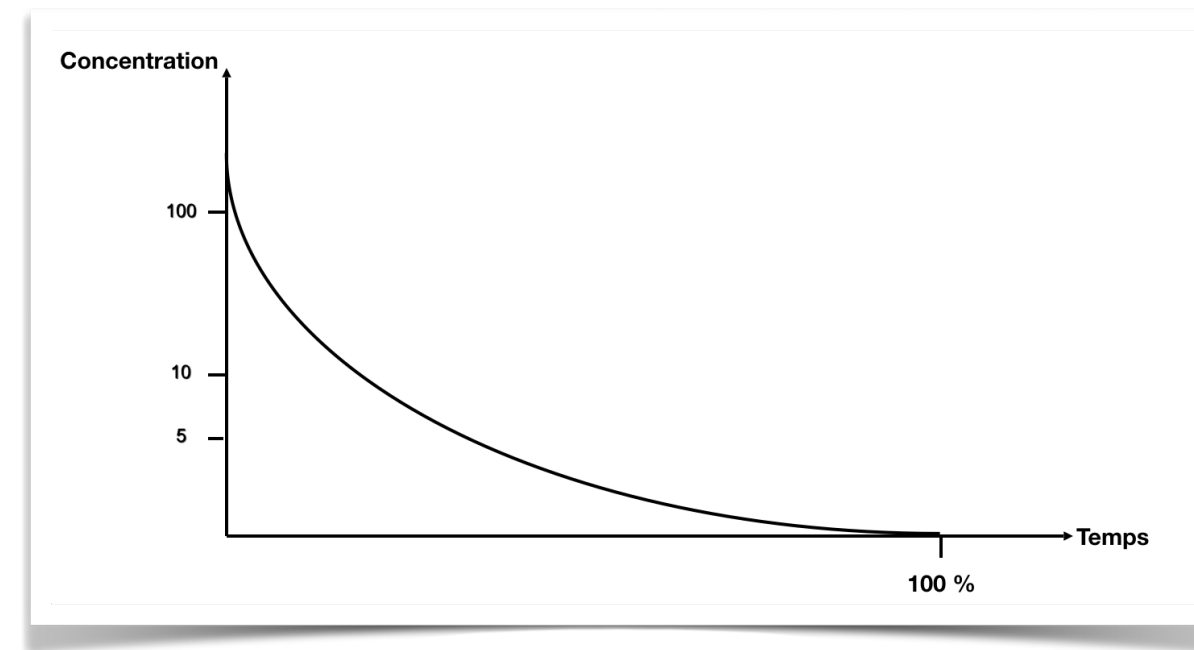
**Pharmacokinetic (ADME)**



# PK-PD : qu'est ce que c'est ?



**Dose**



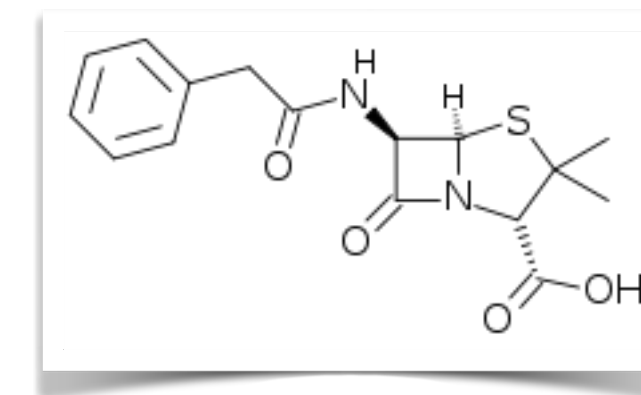
**Concentration au cours du tps**



**Effet**

**PharmacoKinetic (ADME)**

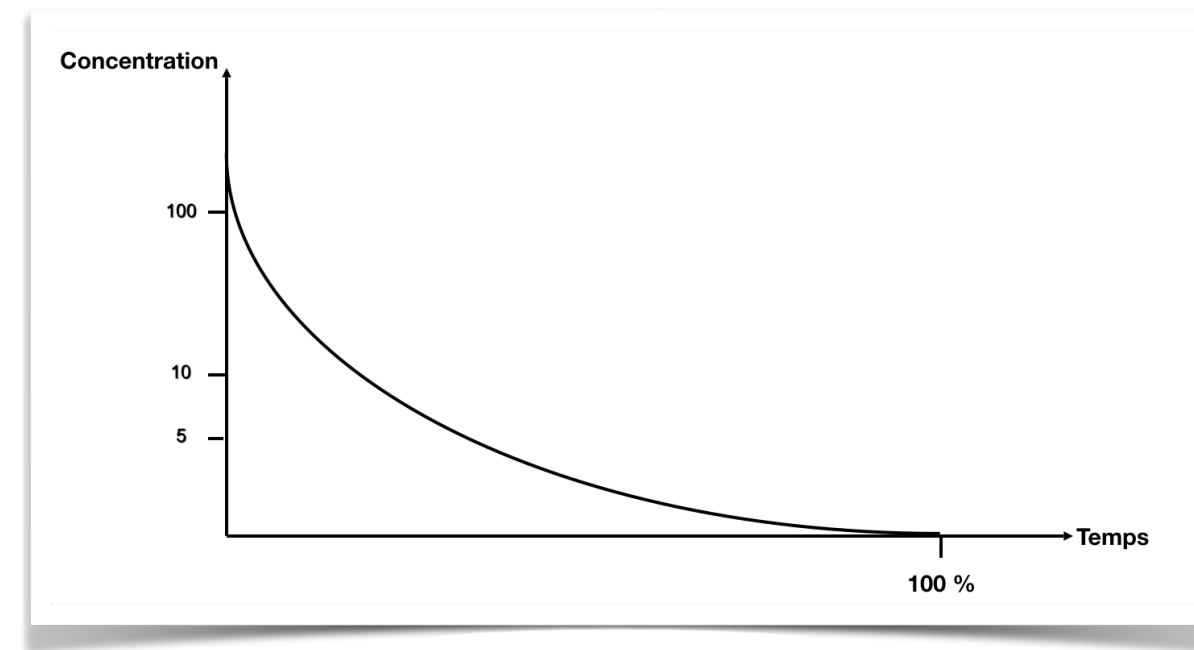
**PharmacoDynamic**





# PK-PD : qu'est ce que c'est ?

**Effet sur  
les flores**



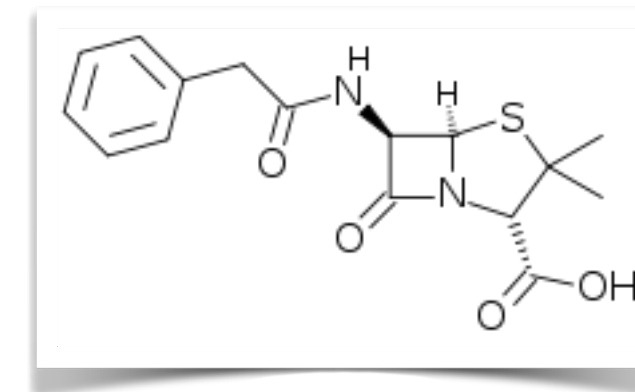
**Dose**

**Concentration au cours du tps**

**Effet**

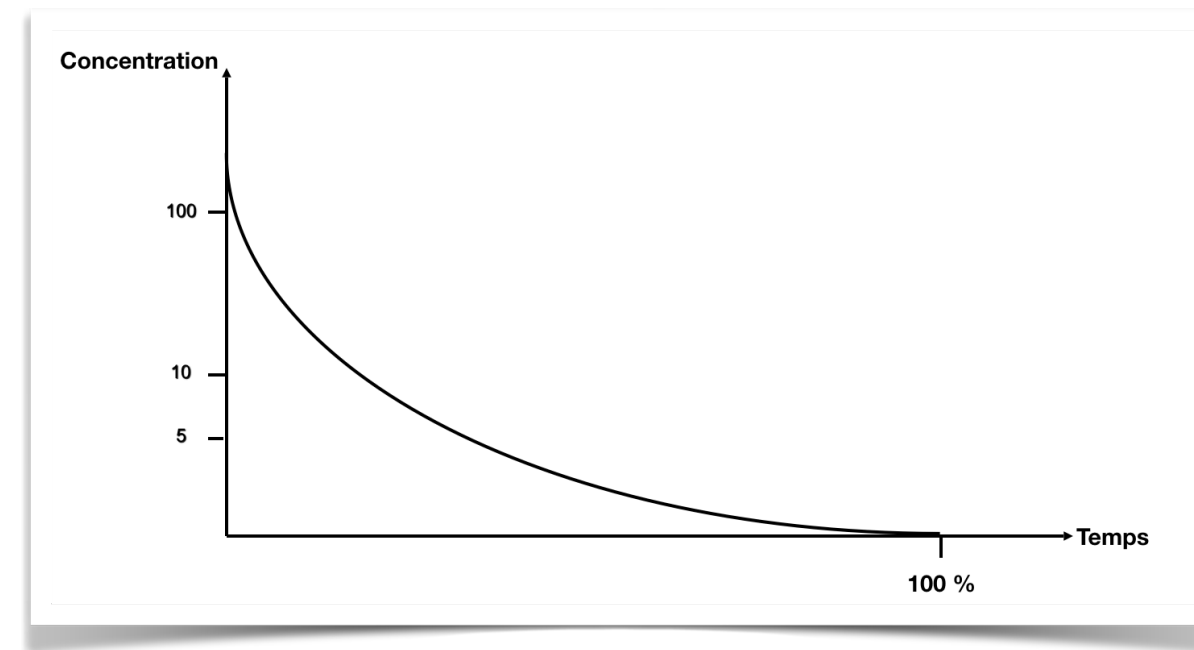
**PharmacoKinetic (ADME)**

**PharmacoDynamic**



# PK-PD : qu'est ce que c'est ?

**Effet sur  
les flores**



**Dose**

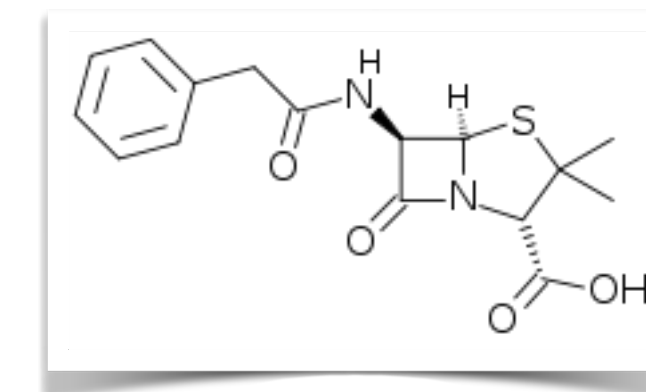
**Concentration au cours du tps**

**Effet**

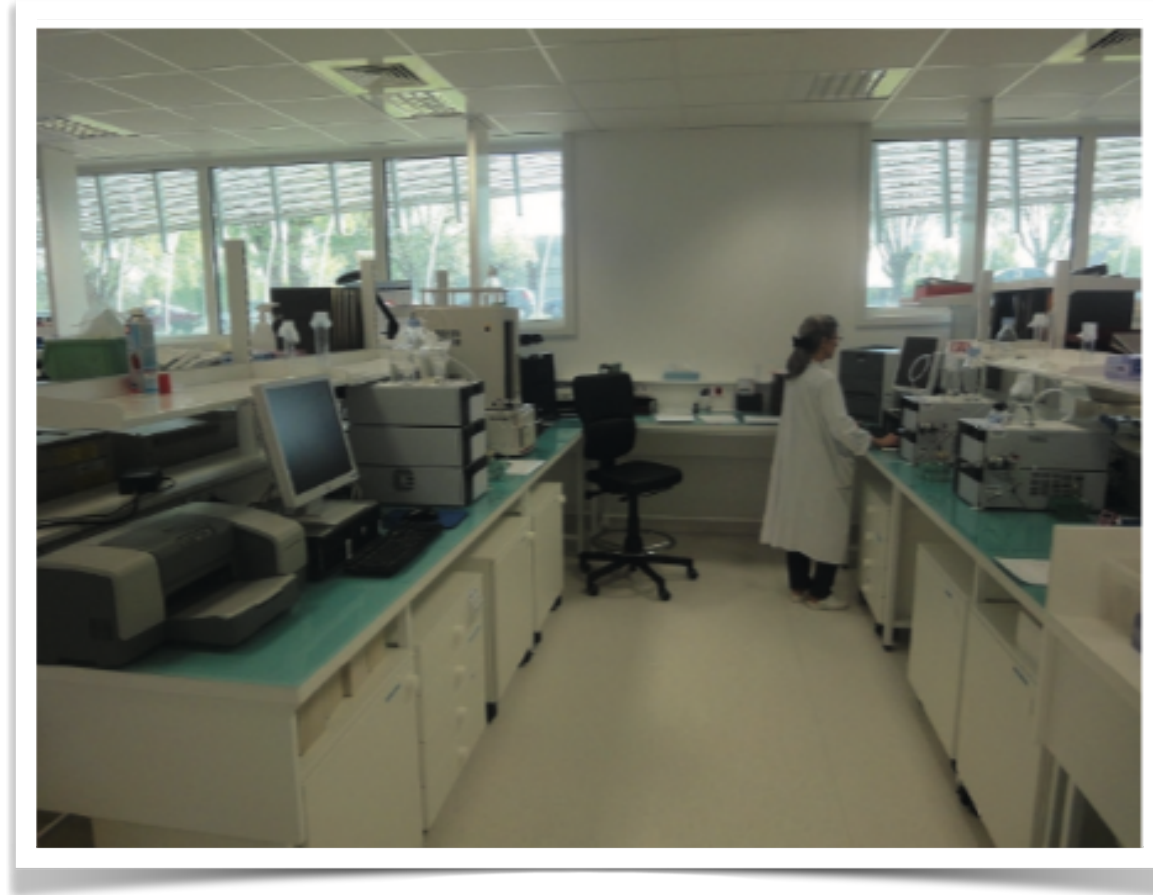
**Toxicité**

**PharmacoKinetic (ADME)**

**PharmacoDynamic**



# PK-PD en pratique courante



**Dosage**

**=**

**concentrations (pic/résiduel)**



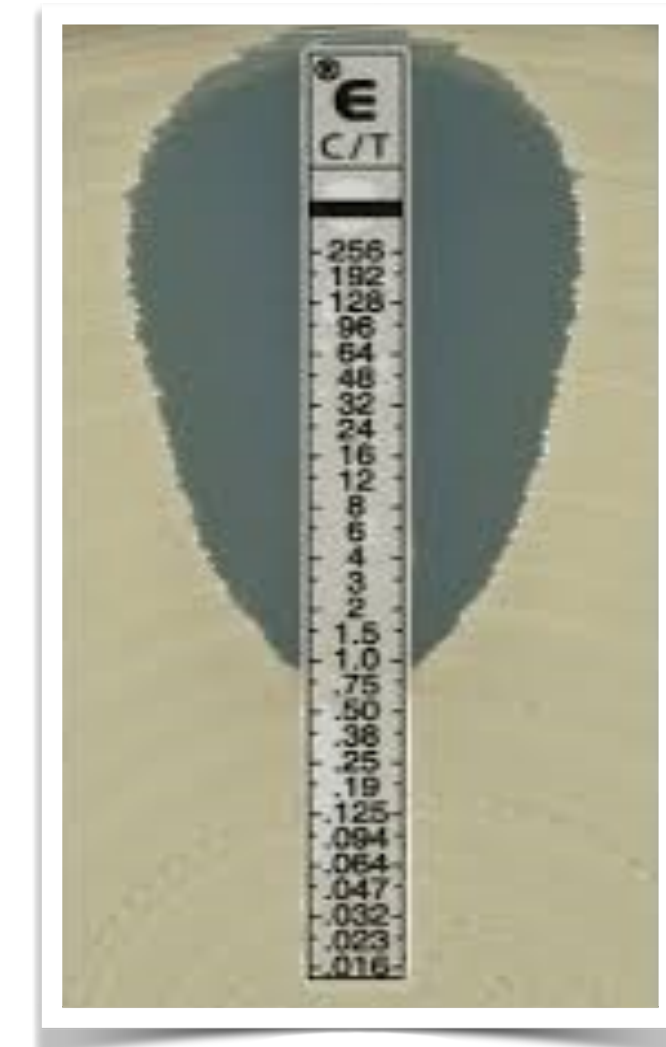
**PK/PD**

**Paramètres :**

**Quotients inhibiteurs**

**= Taux/CMI**

**ASC/CMI**



**CMI**

# LA LOGIQUE PK-PD

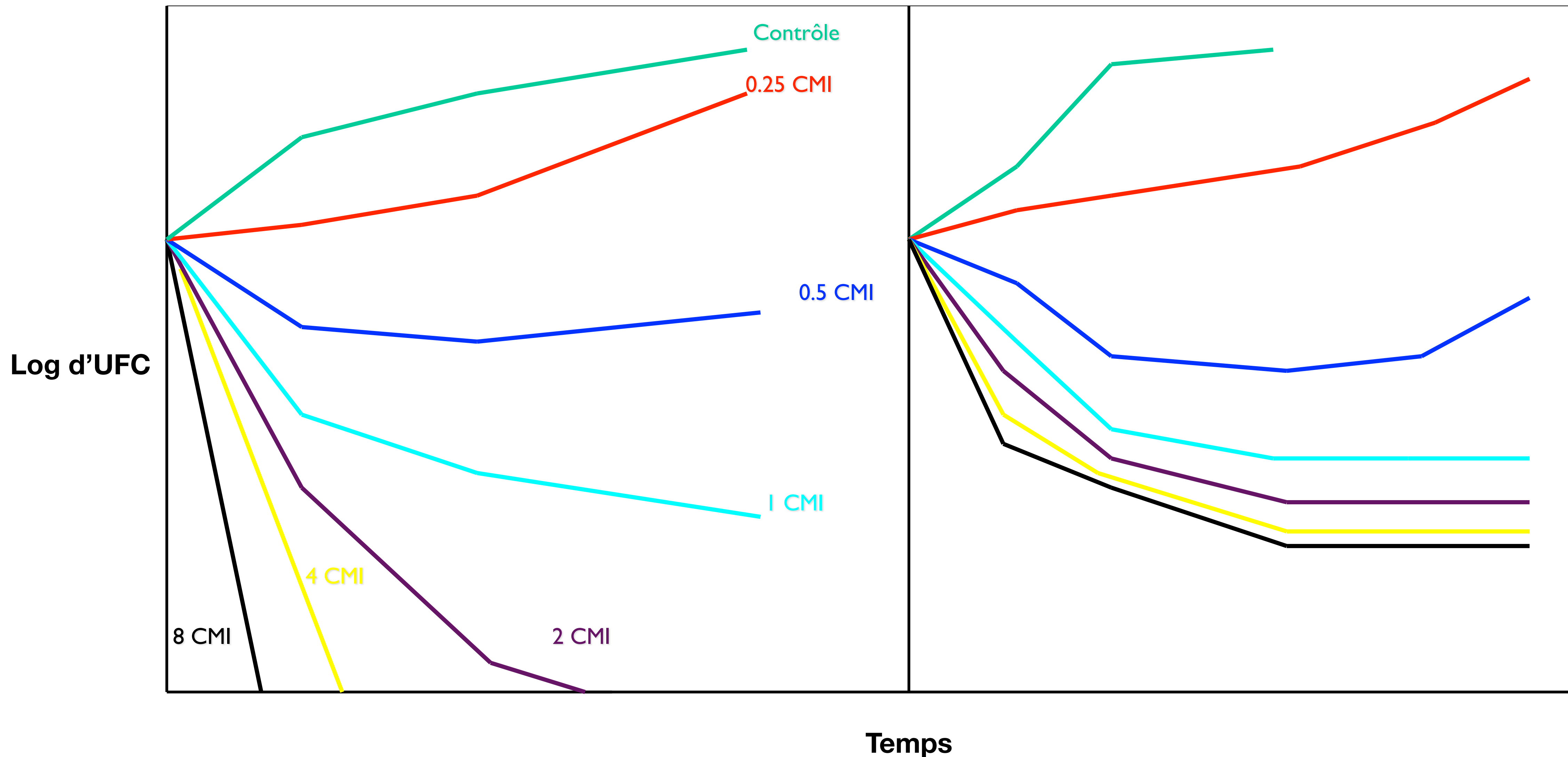


# **IERE ÉTAPE : DÉTERMINATION DU TYPE DE BACTÉRICIDIE**

# Modalités de bactéricide dynamique des antibiotiques

Modalité concentration dépendante

Modalité temps dépendante



# Modalités de bactéricide dynamique des antibiotiques

Modalité concentration dépendante

↑ concentration = ↑ **nombre** de bactéries tuées

↑ concentration = ↑ **vitesse** à laquelle les bactéries sont tuées

Modalité temps dépendante

↑ **Durée de contact** entre la bactérie et l'antibiotique

↑ **Objectif : obtenir des concentrations soutenue** dans le temps

Détermination *in vitro* en boite de Petri

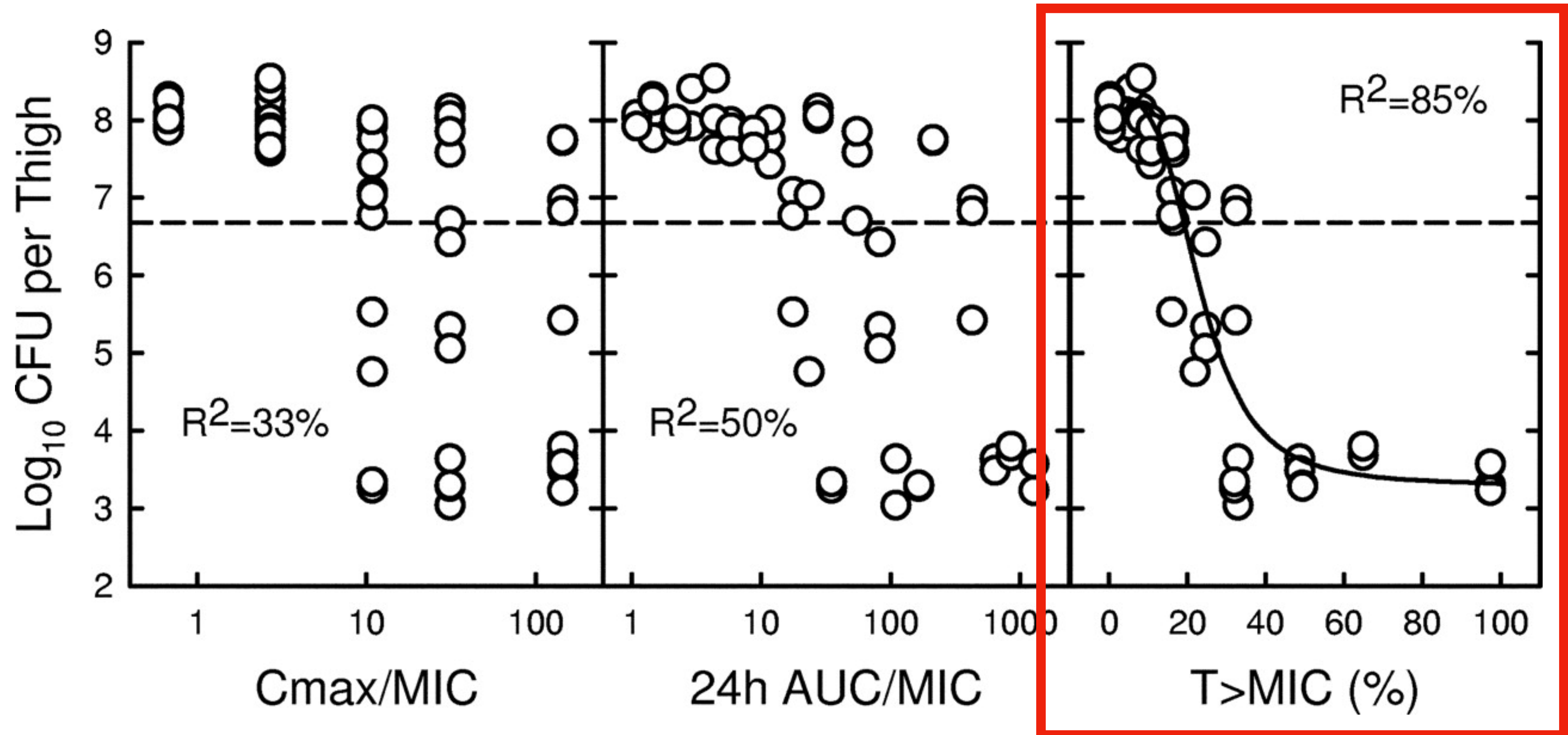
# **2ÈME ÉTAPE : DÉTERMINATION DES PARAMÈTRES PHARMACODYNAMIQUES**



# Paramètres pharmacodynamiques

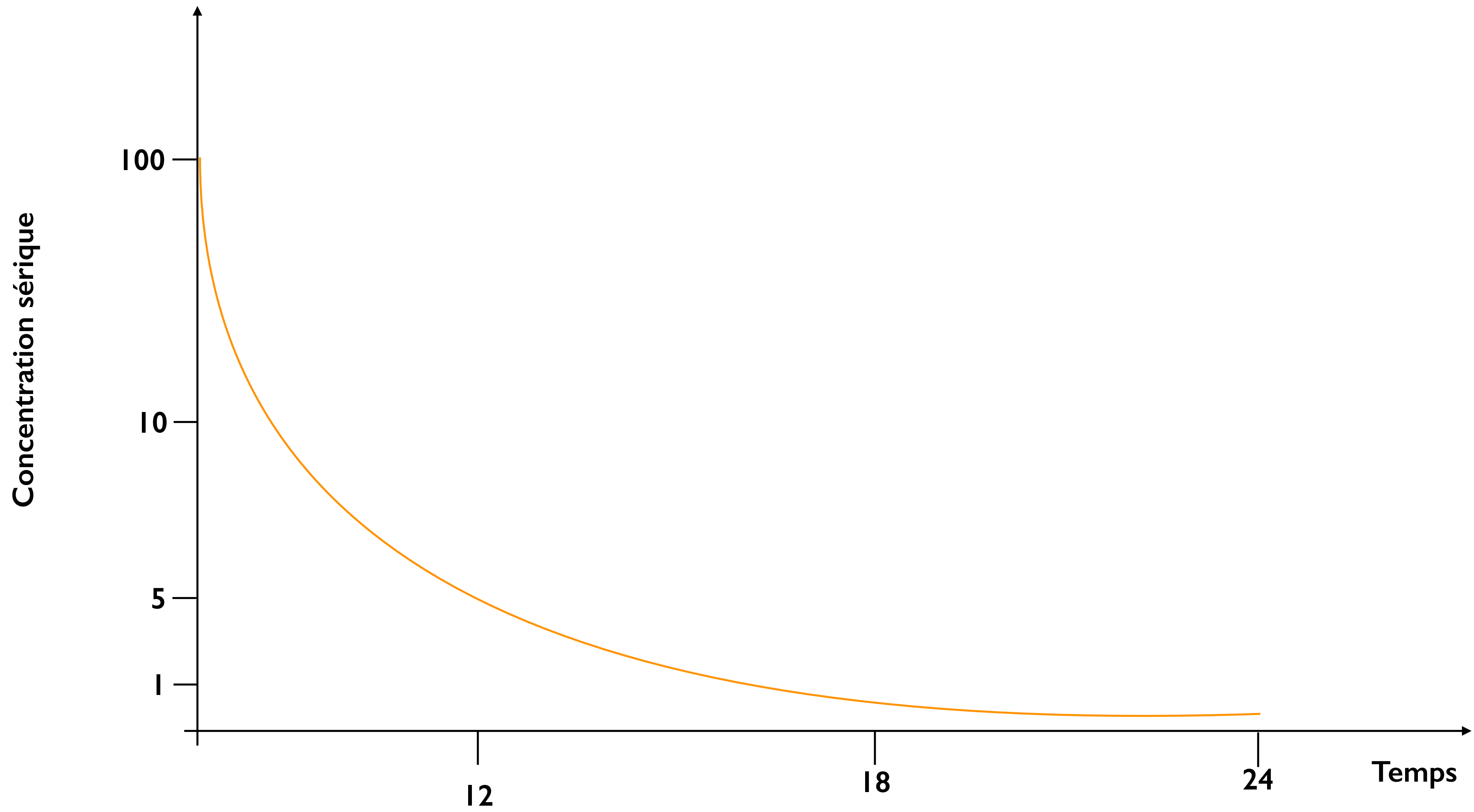
- 📌 **Prédictifs de l'efficacité** bactériologique ou clinique
- 📌 **Prédictifs de l'émergence** de mutants résistants
- 📌 **Prédictifs de la toxicité**
- 📌 **Détermination sur modèles animaux ou étude sur patients**

# Exemple ceftobiprole infection de cuisse de lapin



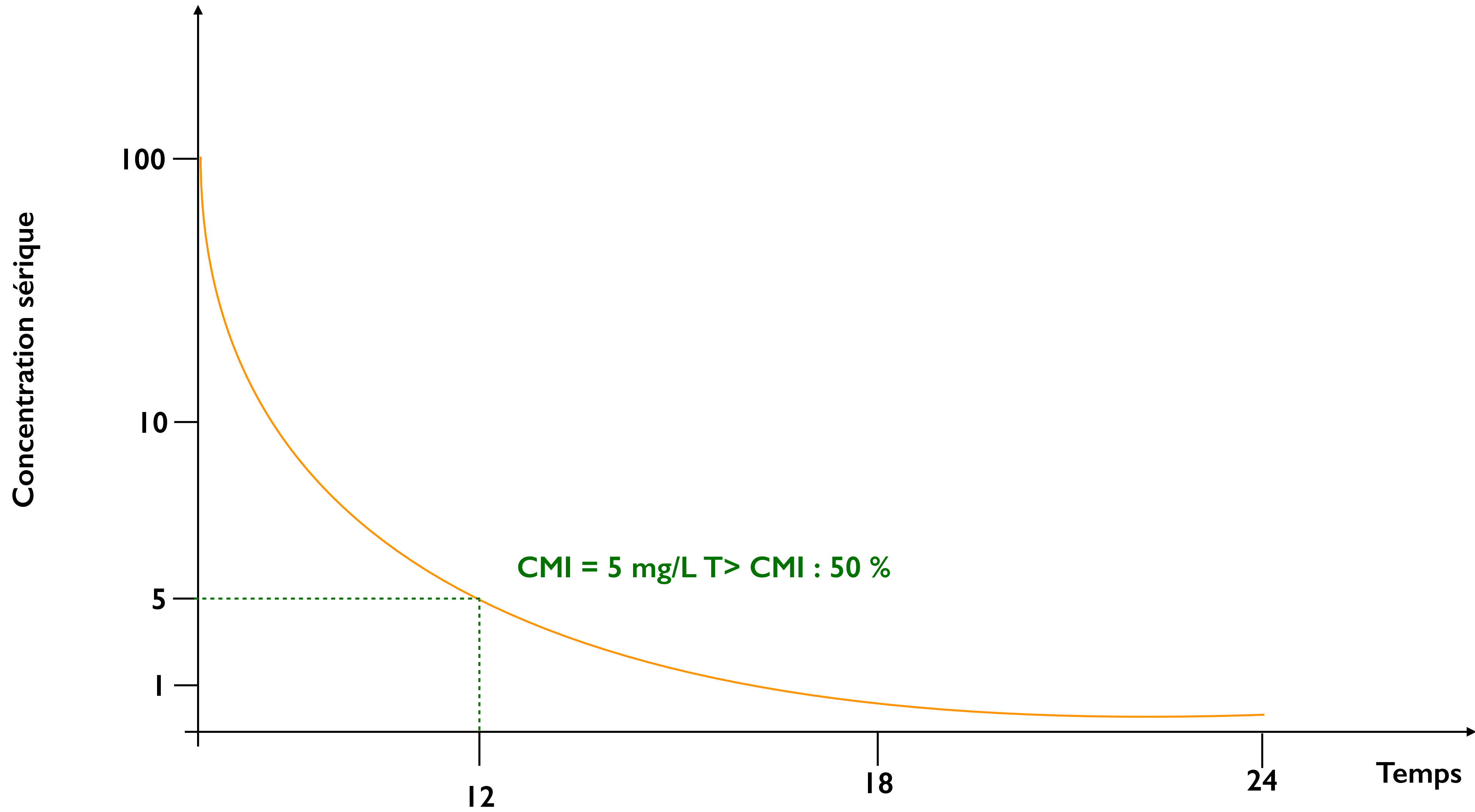
# Principaux paramètres PKPD

| T > CMI   | ASIC   | QI   | CPM  |
|---|--|--|--|
| Temps pendant lequel les concentrations sont supérieures à la CMI | ASC/CMI<br>(aire sous la courbe des concentrations sériques/CMI) | Concentration/CMI :<br>quotients inhibiteurs divers<br>(max, min, sériques, tissulaires) | Concentration de Prévention<br>des Mutants Résistants (CMI<br>de la sous-population<br>minoritaire résistante) |

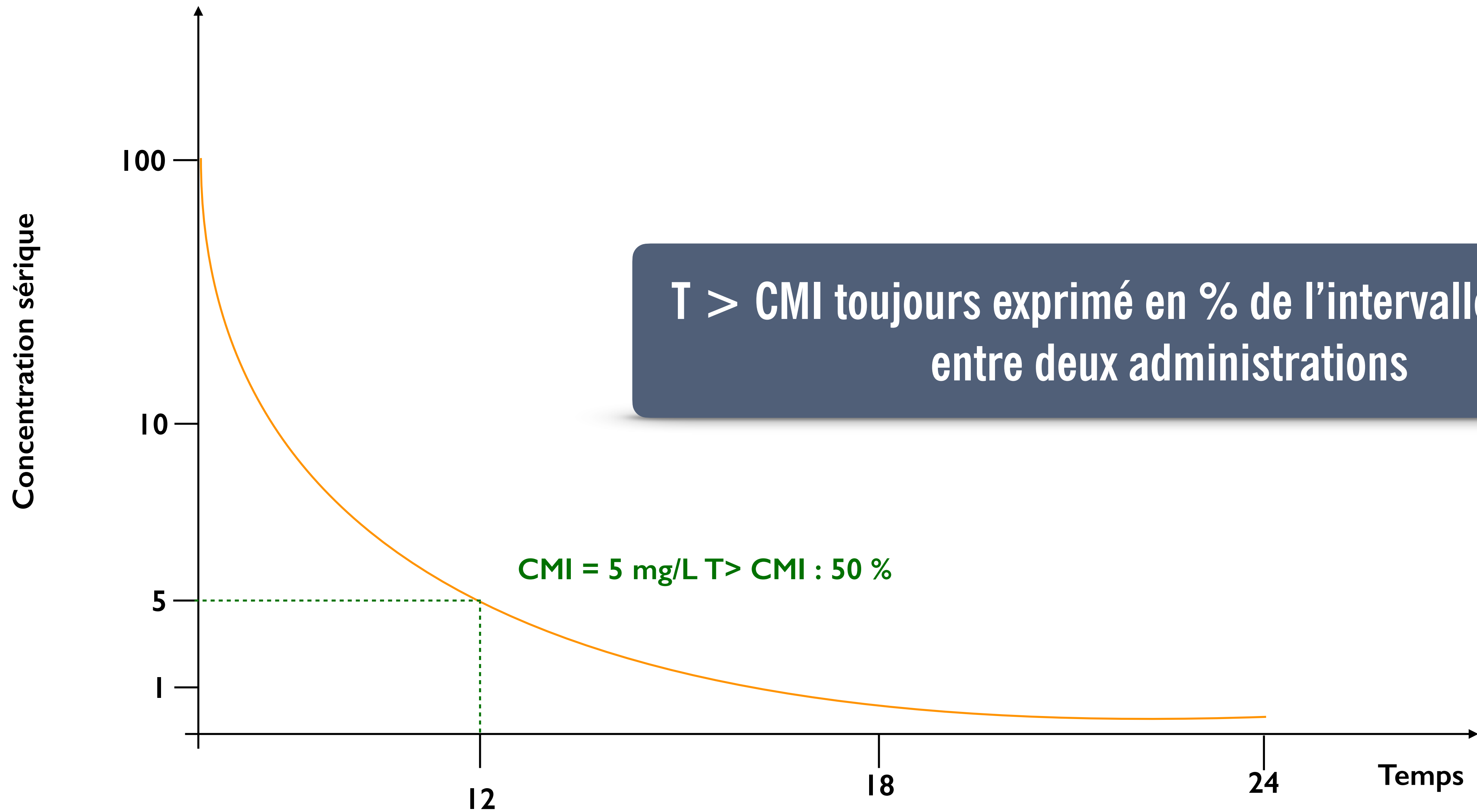




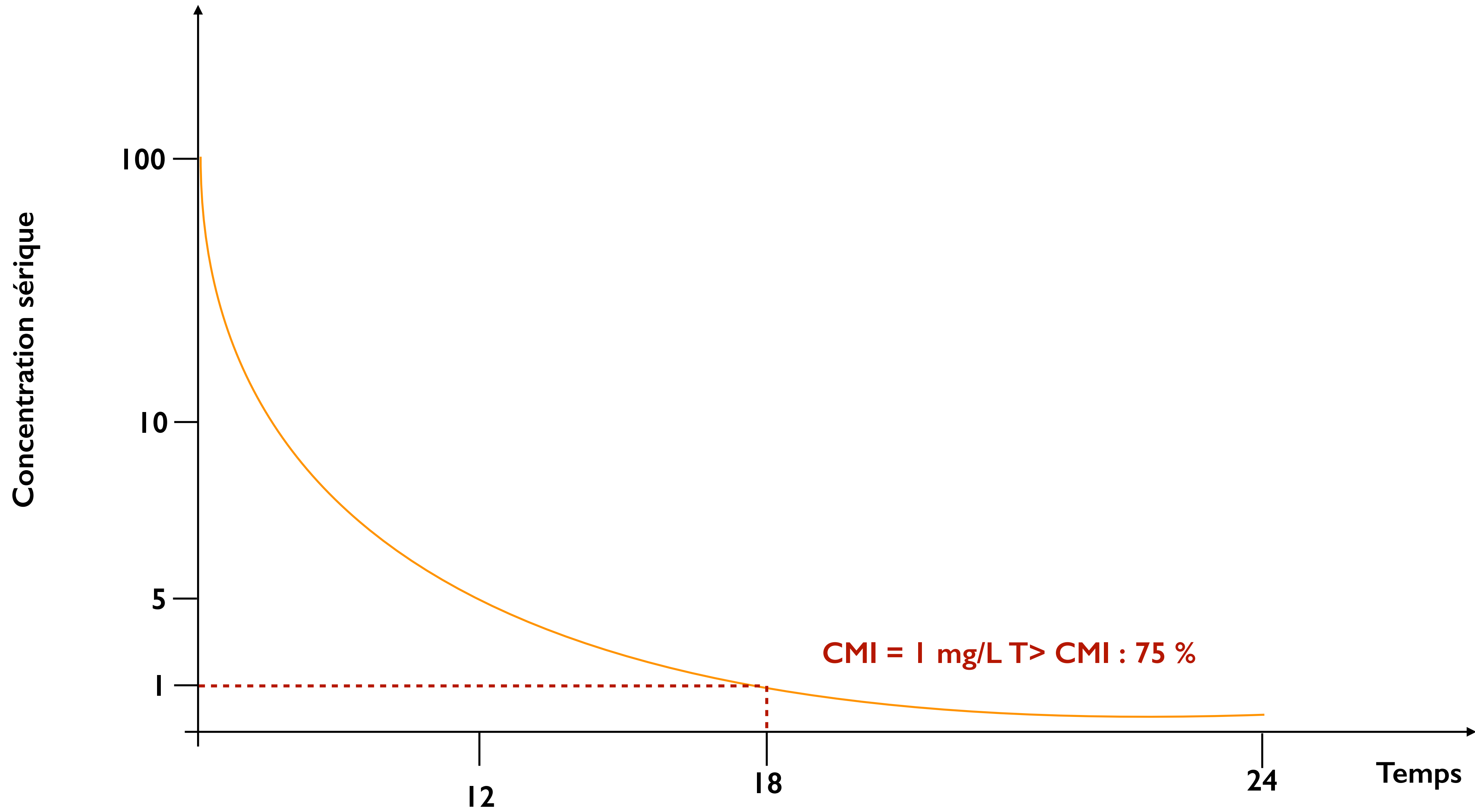
# T > CMI



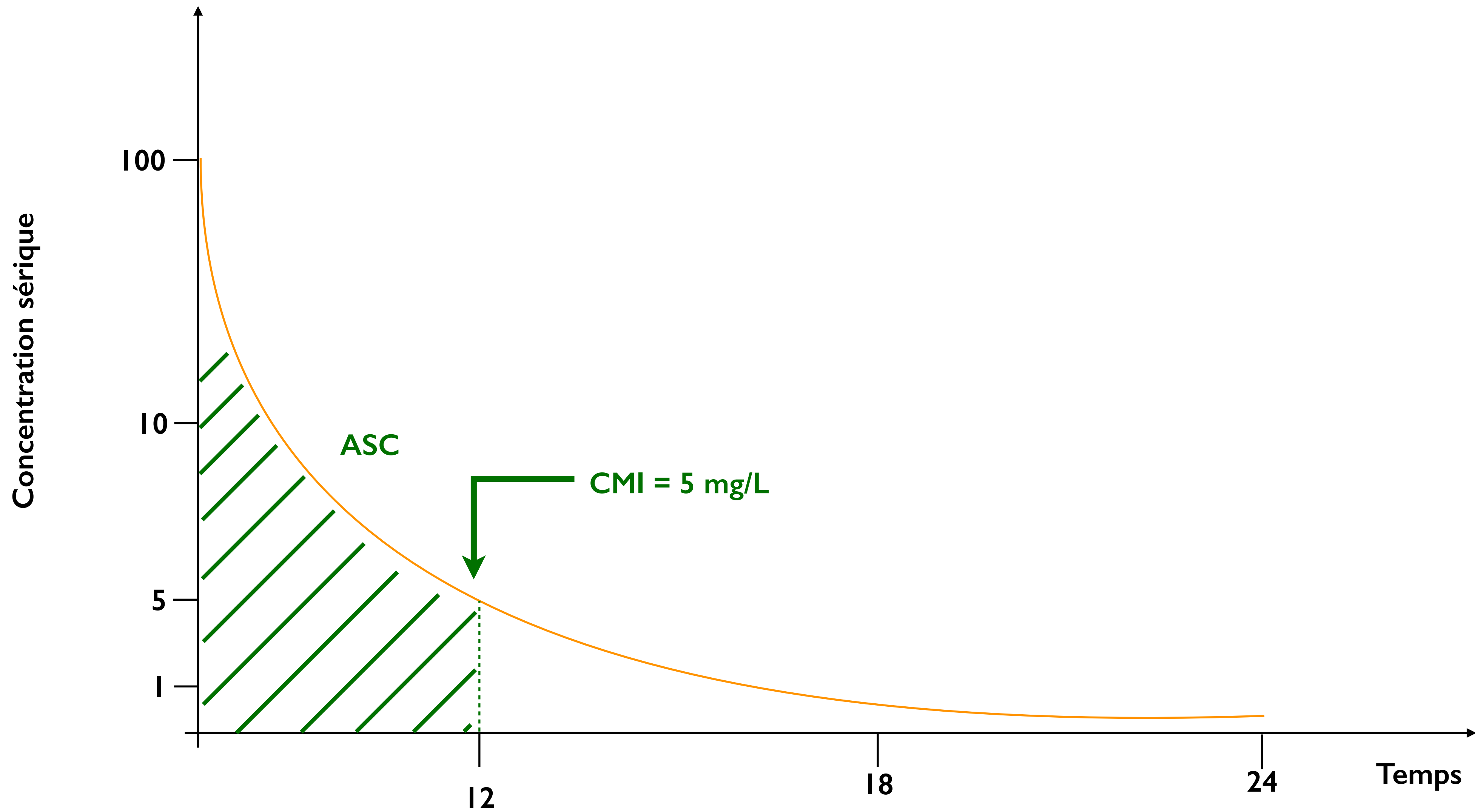
# T > CMI



# T > CMI

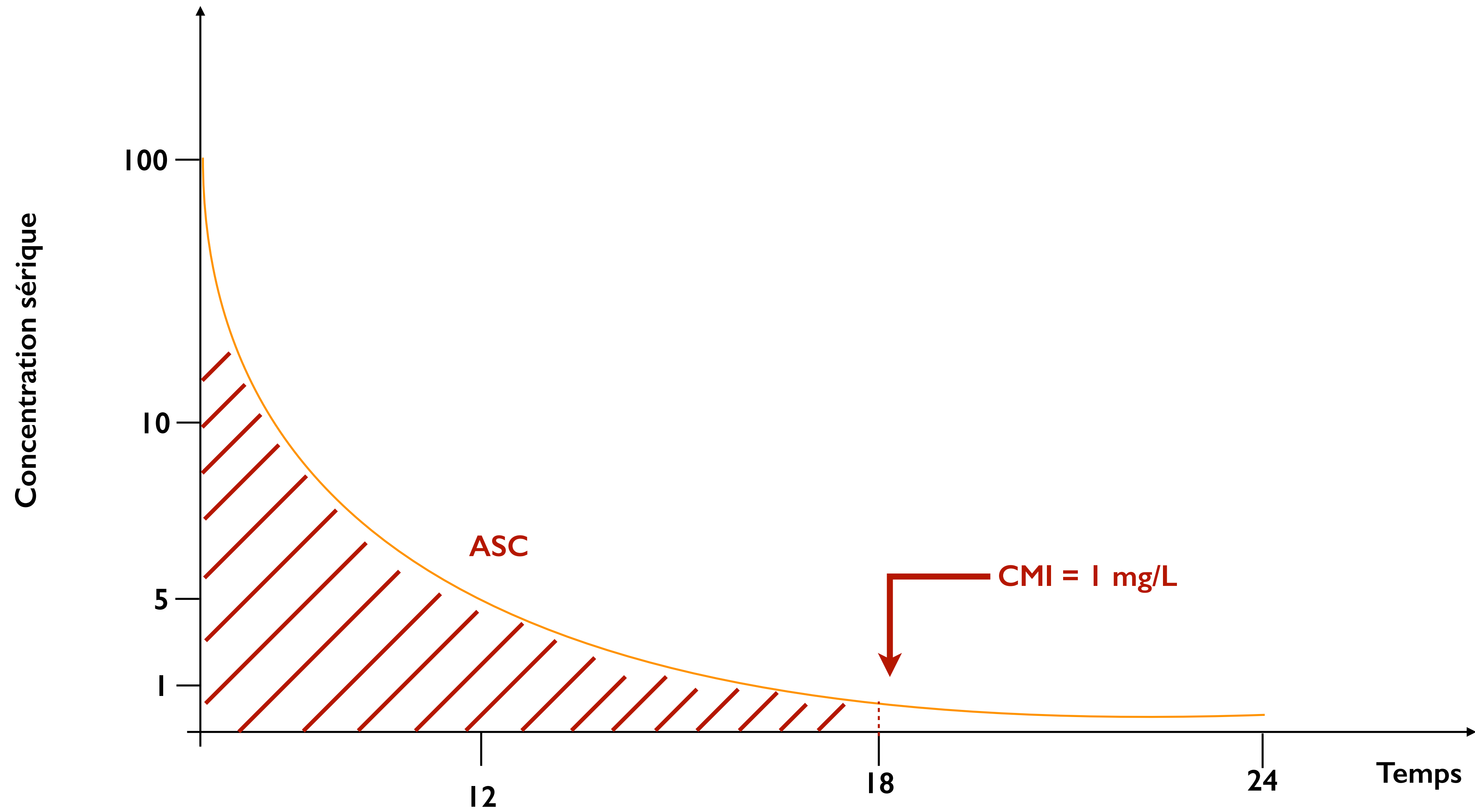


# ASIC = ASC/CMI





# ASIC = ASC/CMI

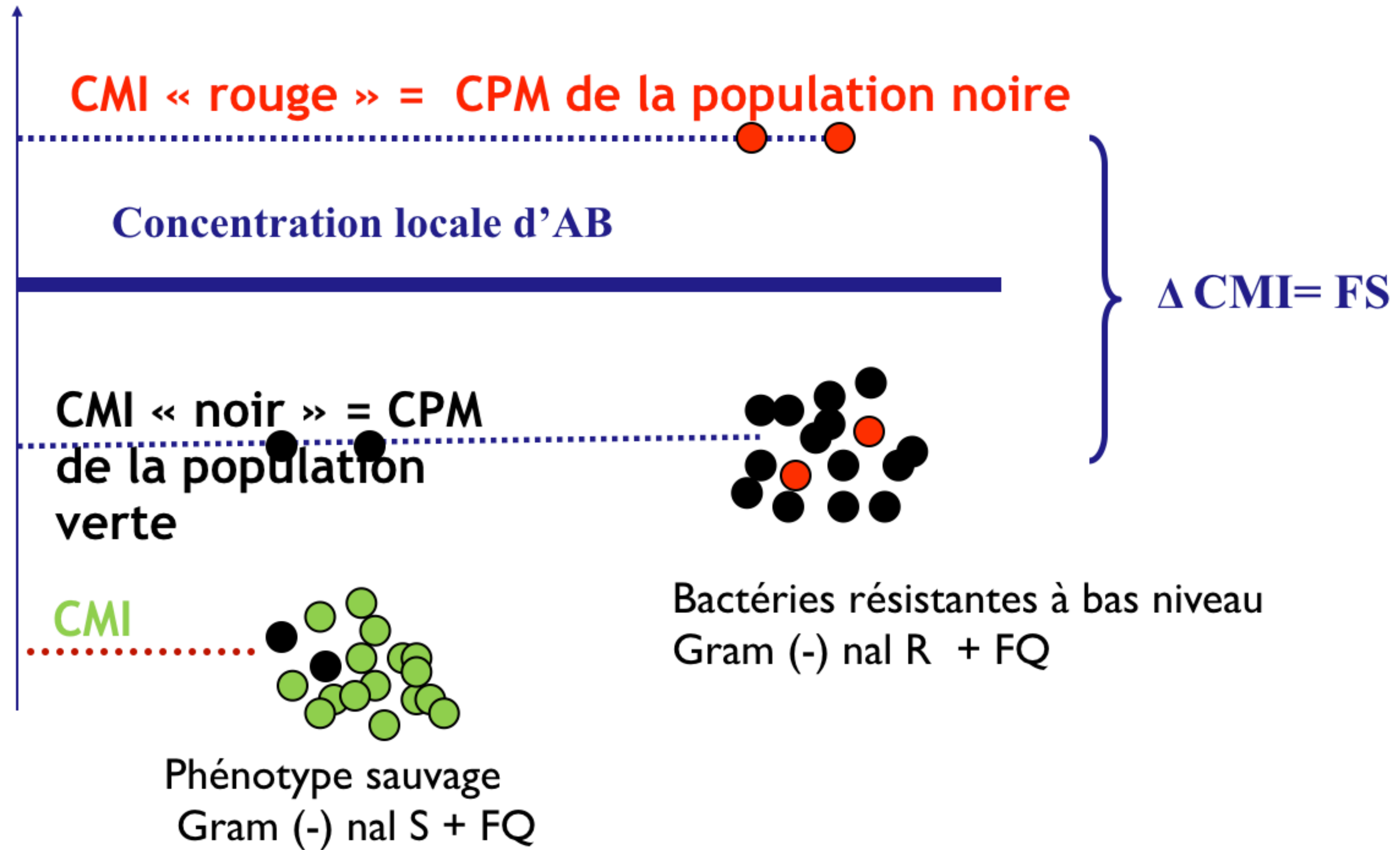


# QI : Quotient inhibiteur

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

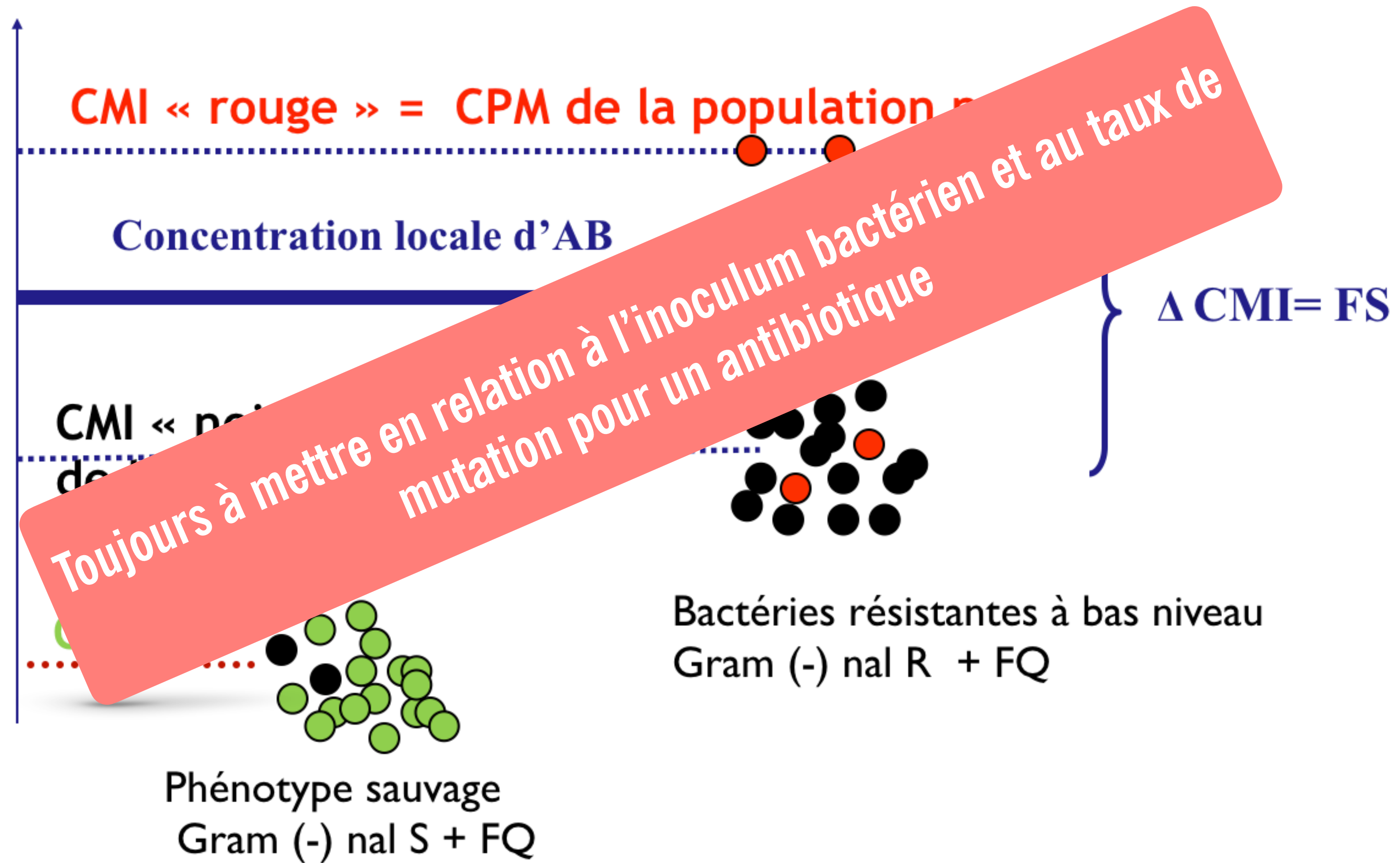
# CPM

concentrations

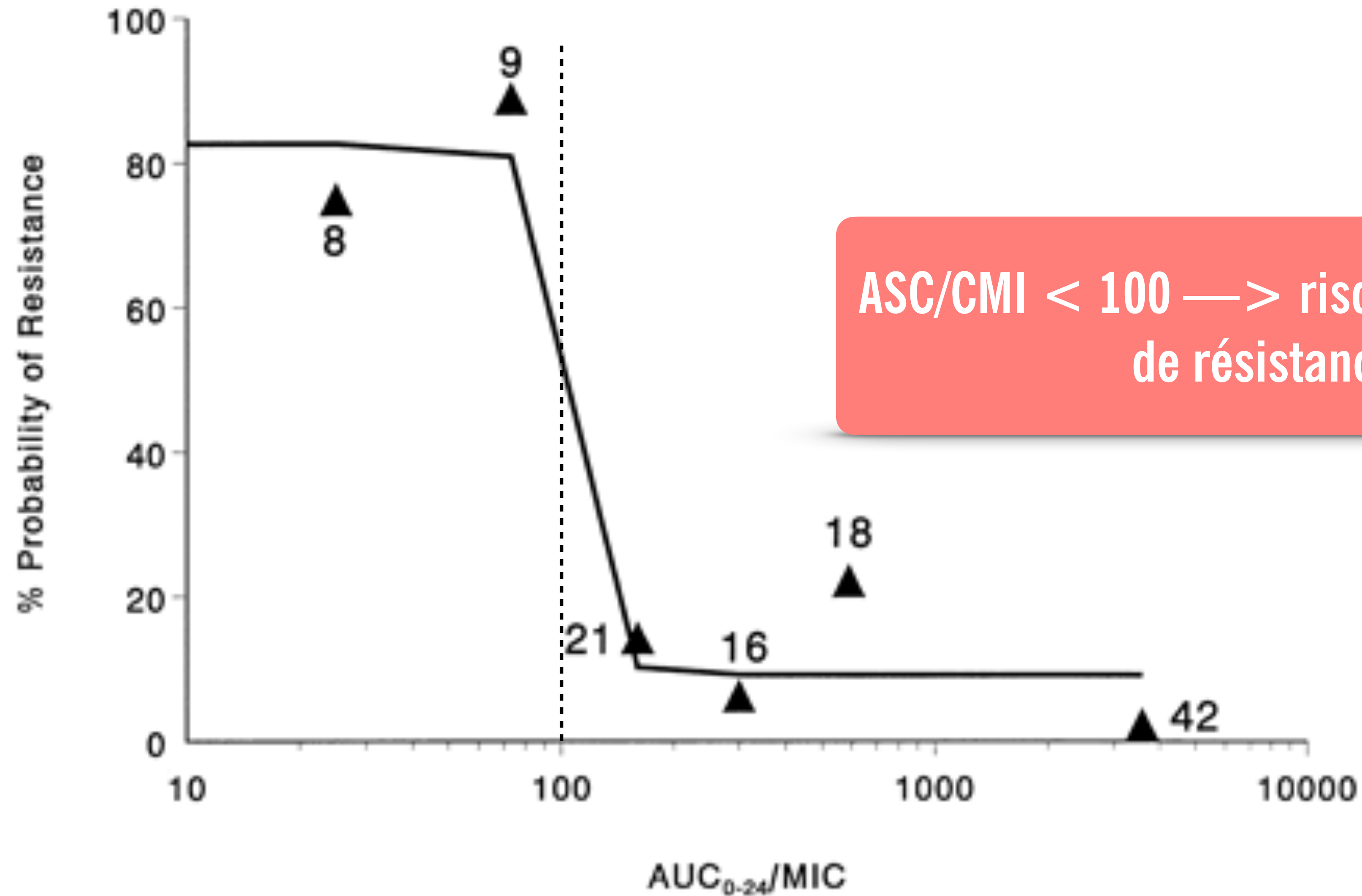


# CPM

concentrations



# Exemple : prévention de mutants résistants



# Principaux paramètres PKPD/famille d'antibiotiques

| Famille         | T > CMI    | ASIC  | QI sérique maximale                           | QI sérique minimal |
|-----------------|------------|---|---|--------------------|
| Béta-lactamine  | Efficacité | Efficacité (?) & Prévention résistants        | Toxicité                                      | Efficacité         |
| Aminosides      |            | Efficacité                                    | Efficacité & Prévention de mutants résistants |                    |
| Fluoroquinolone |            | Efficacité                                    | Prévention de mutants résistant               |                    |
| Glypeptides     | Efficacité | Efficacité & Prévention de mutants résistants |   | Efficacité         |



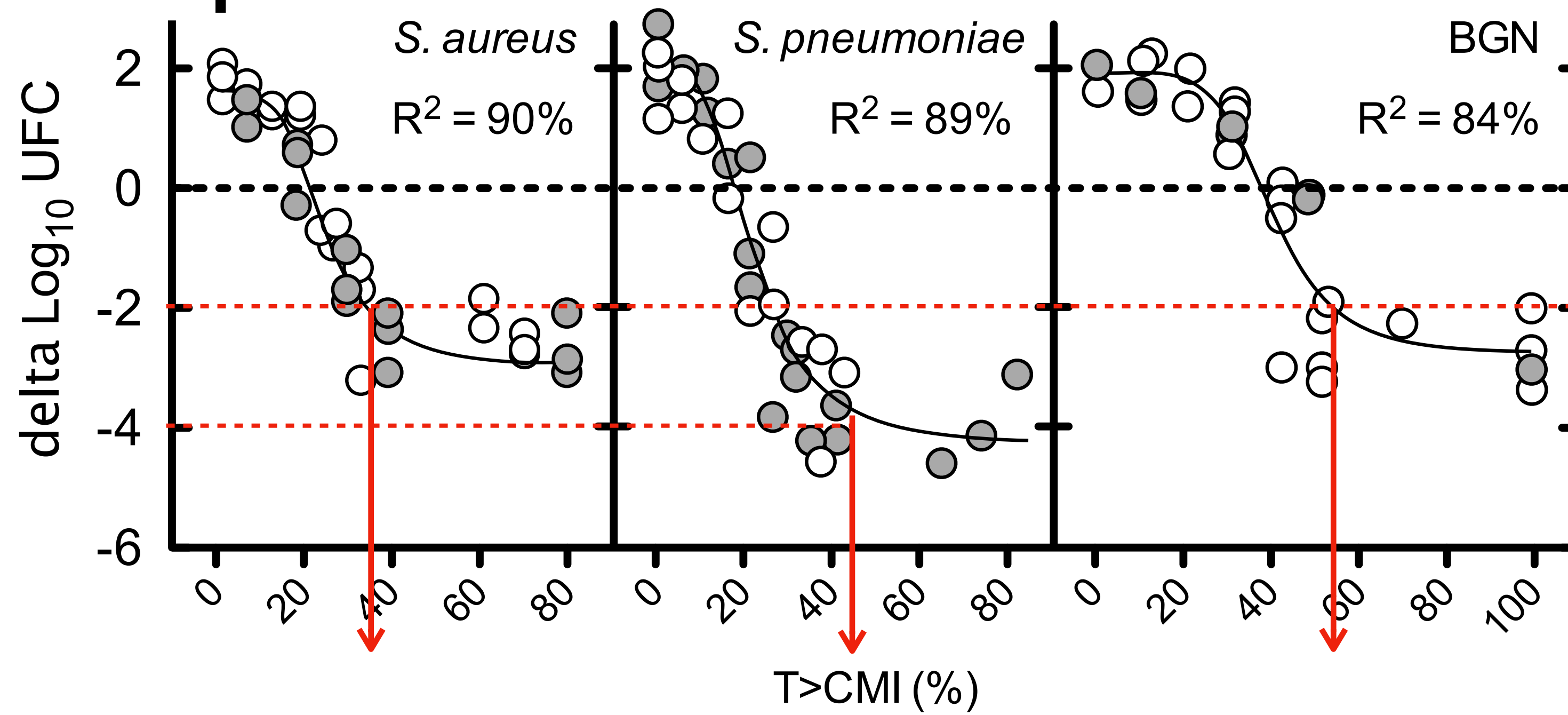
**3ÈME ÉTAPE : QUELLES SONT LES  
VALEURS SEUIL DE CES PARAMÈTRES  
= "PRÉ-REQUIS"**

# Les pré-requis PKPD

📌 Variable selon **l'amplitude** de la bactéricides souhaitées (1 ou 2 log de bactéricidie...) et de la **gravité** de l'infection

📌 Variables en fonction de la **bactérie**

📌 Exemple ceftobiprole



2 log > 40%

4 log > 40%

2 log > 60%

**QUE RETENIR EN PRATIQUE ?**

# **BÉTA-LACTAMINES & EFFICACITÉ BACTERIO-CLINIQUE**

# Infections modérées

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

# Infections sévères à BGN

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

soit

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

Quelle valeur pour n?



# Quelle valeur pour n ? (données expérimentales)

| Modèle  | ATB            | Cible | Références                          |
|---|----------------|-------|-------------------------------------|
| Bactéricidie <i>in vitro</i>                                    | béta-lactamine | n=4-5 | Craig, 2003 Inf Dis CNA             |
| Model PK/PD<br>infection <i>in vitro</i> à <i>P. aeruginosa</i> | céfépime       | n=2-6 | Tessier, 1999, Int J Exp Clin Chem  |
| Endocardite<br>expérimentale<br><i>P. aeruginosa</i>            | Ceftazidime    | n=4-5 | Potel , 1995, JAC                   |
| <i>P. aeruginosa</i> sur<br>infection de muco                   | Ceftazidime    | n=10  | Manderu, 1997, AAC                  |
| Infection à SASM  | Oxacilline     | n=10  | Howden, JAC, 2001                   |
| Infection clinique à<br>Gram -                                  | Céfépime       | n=4-7 | Lee, 2007, J. Infec. Tam, 2002, JAC |

=> Grande variabilité du QI res

# Infections sévères à BGN

$T > 8$  CMI = 100 %

soit

QI res = 8

# Infections sévères à BGN

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

soit

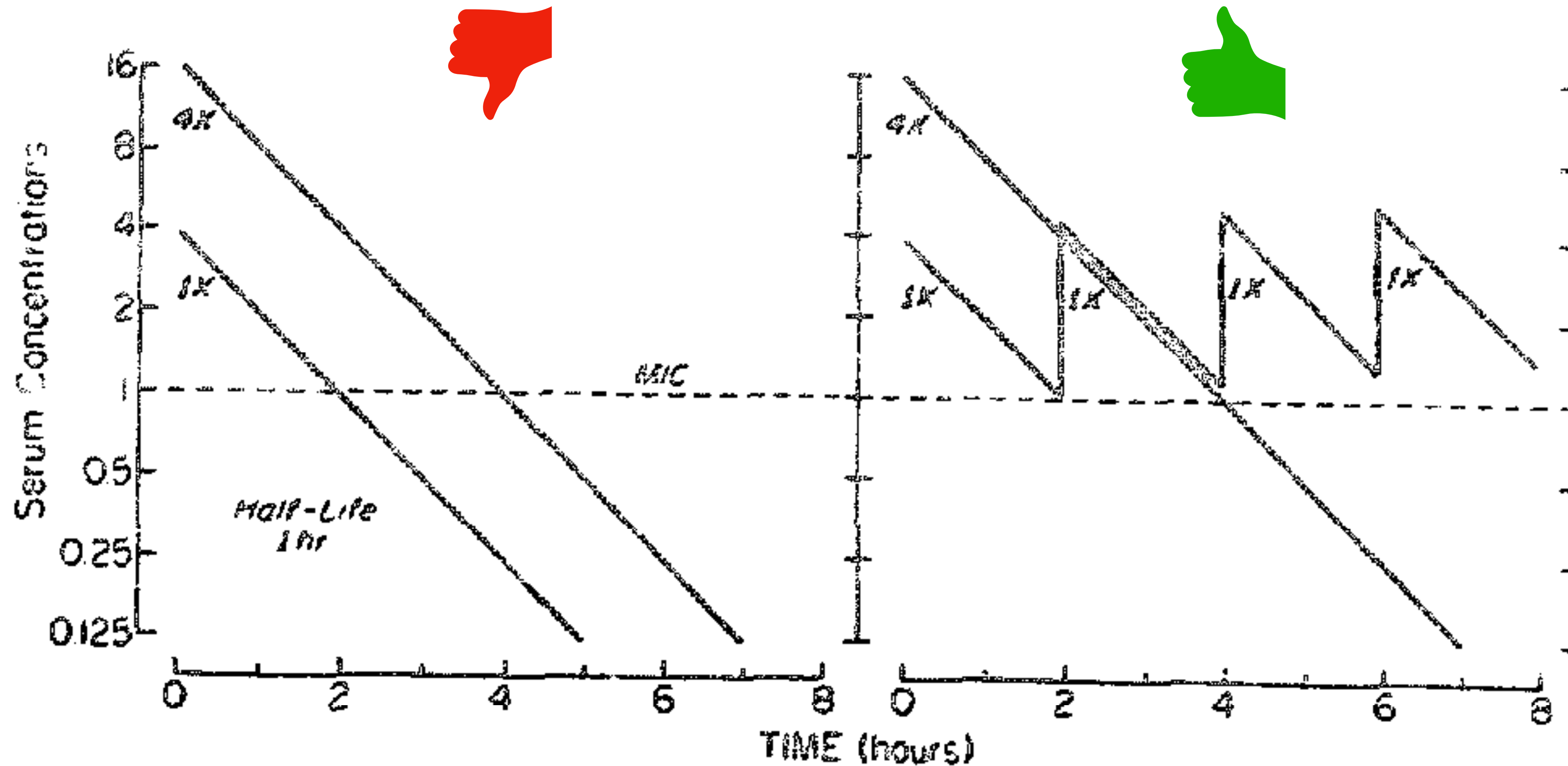
$$QI \text{ res} = 8$$

Autrement dit pour une probabilité de succès thérapeutique il faut que le résiduel soit = 8 x CMI

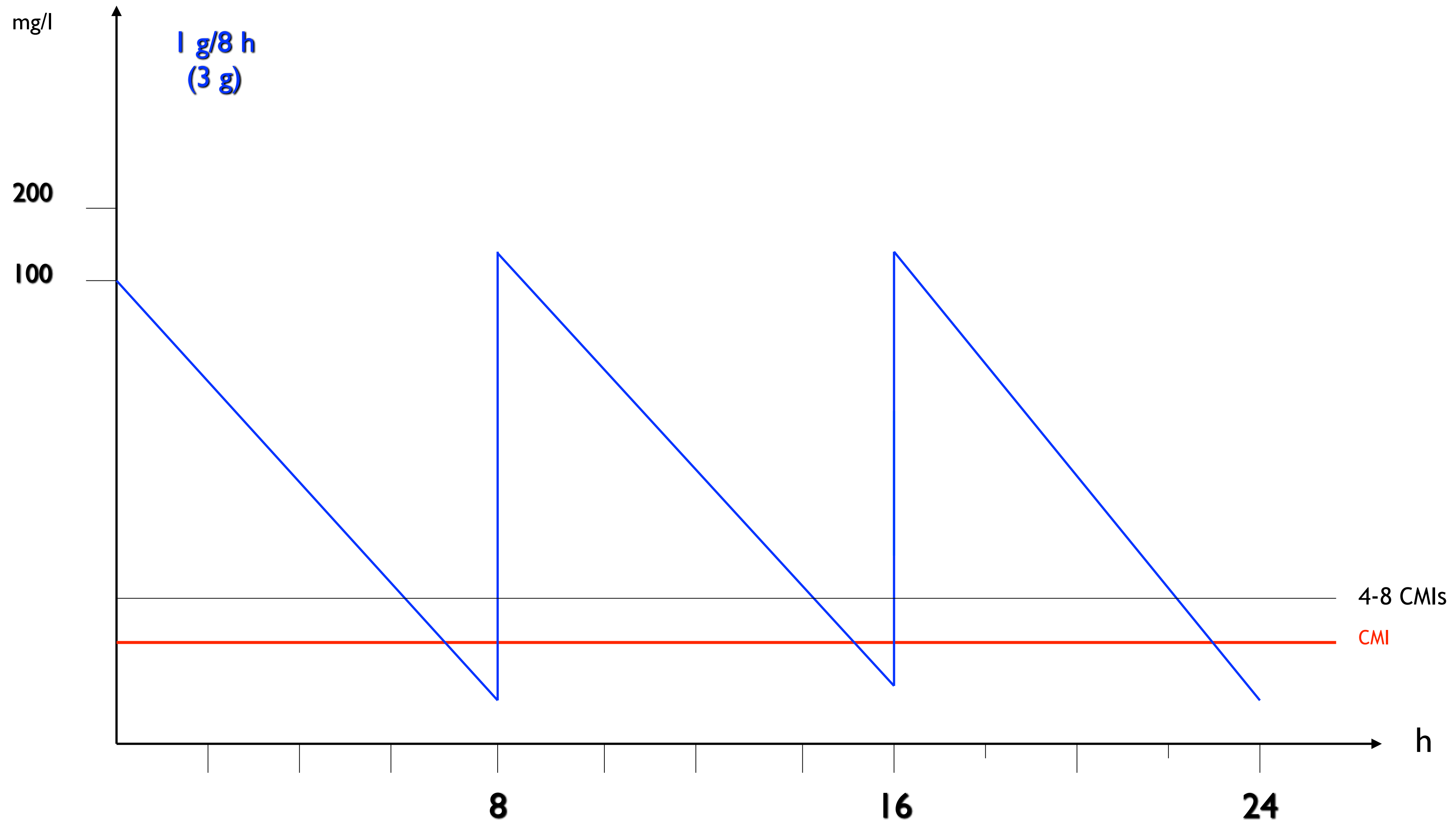
# Comment administrer les $\beta$ -lactamines pour optimiser temps au dessus de la CMI ?

Augmentation de la dose

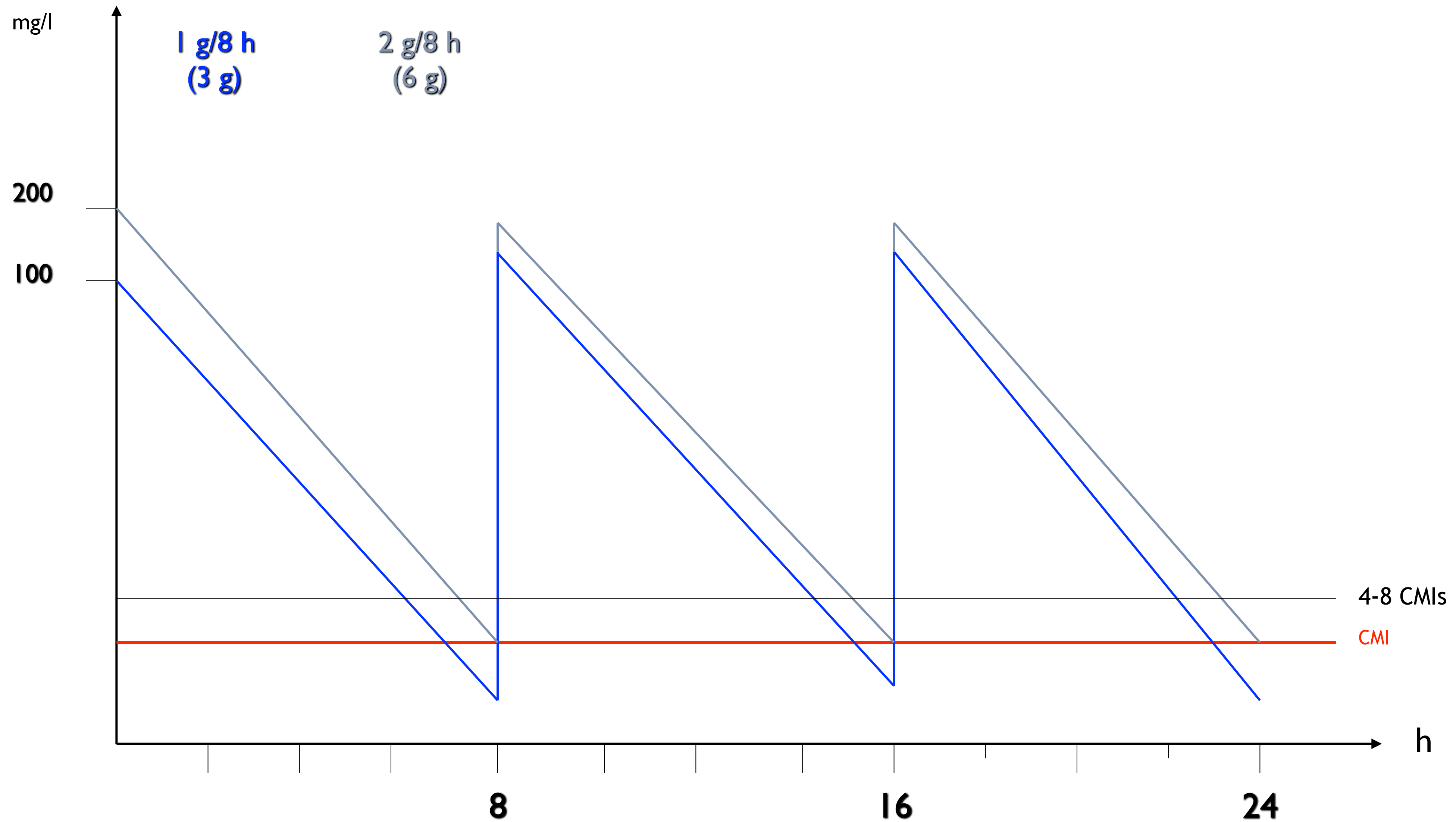
Fractionnement de la dose



# Influence du schéma posologique

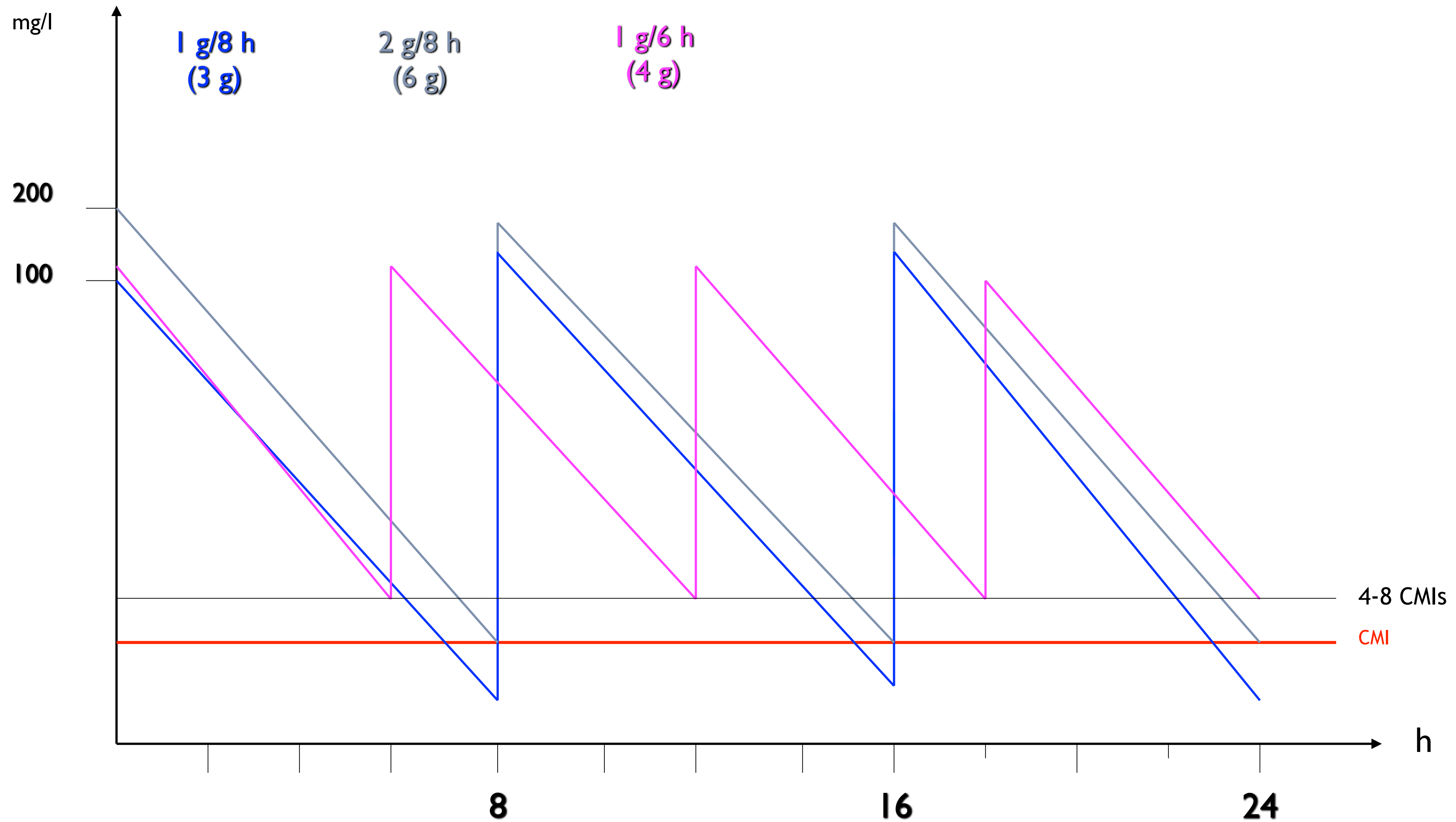


# Influence du schéma posologique

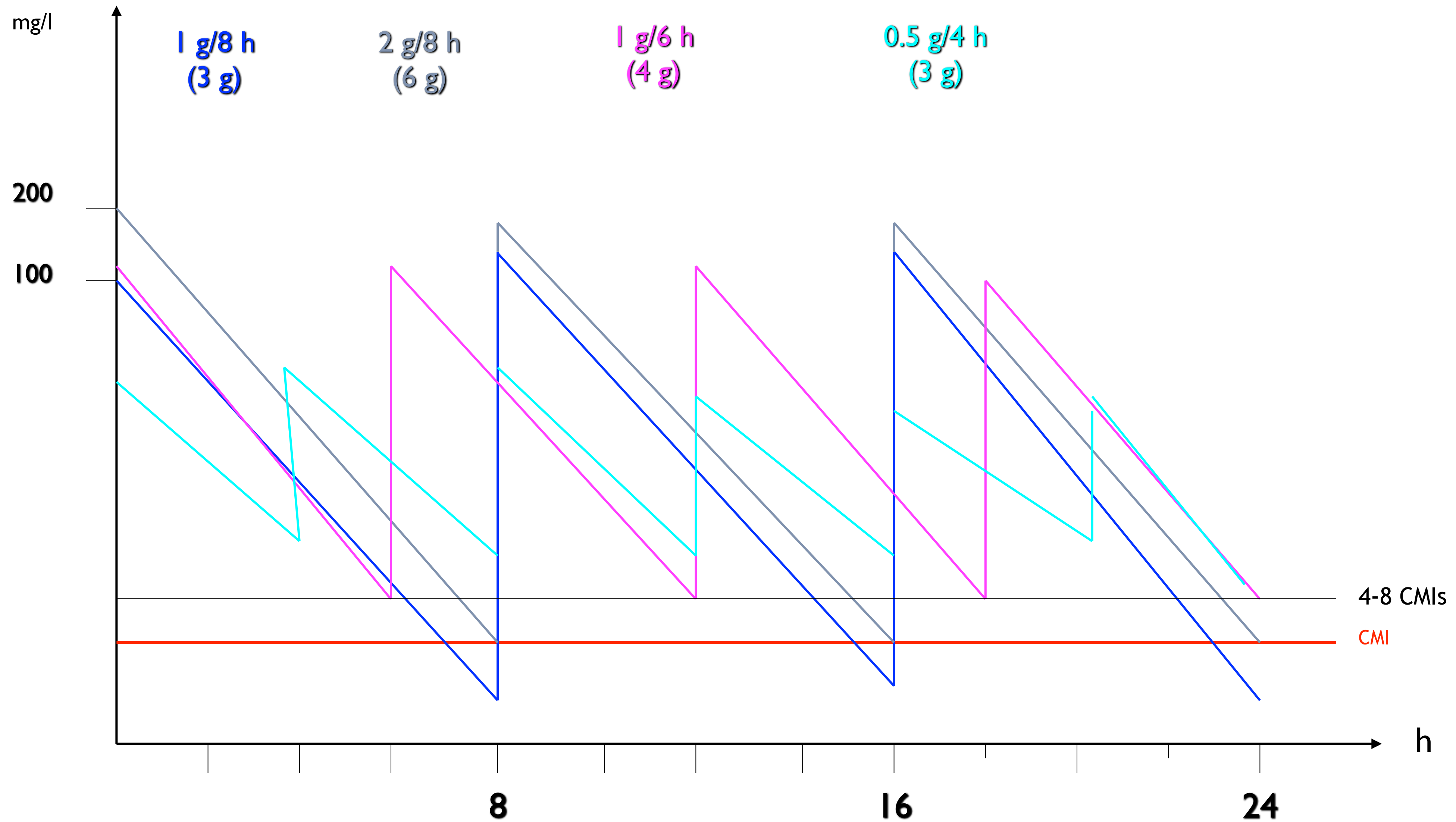




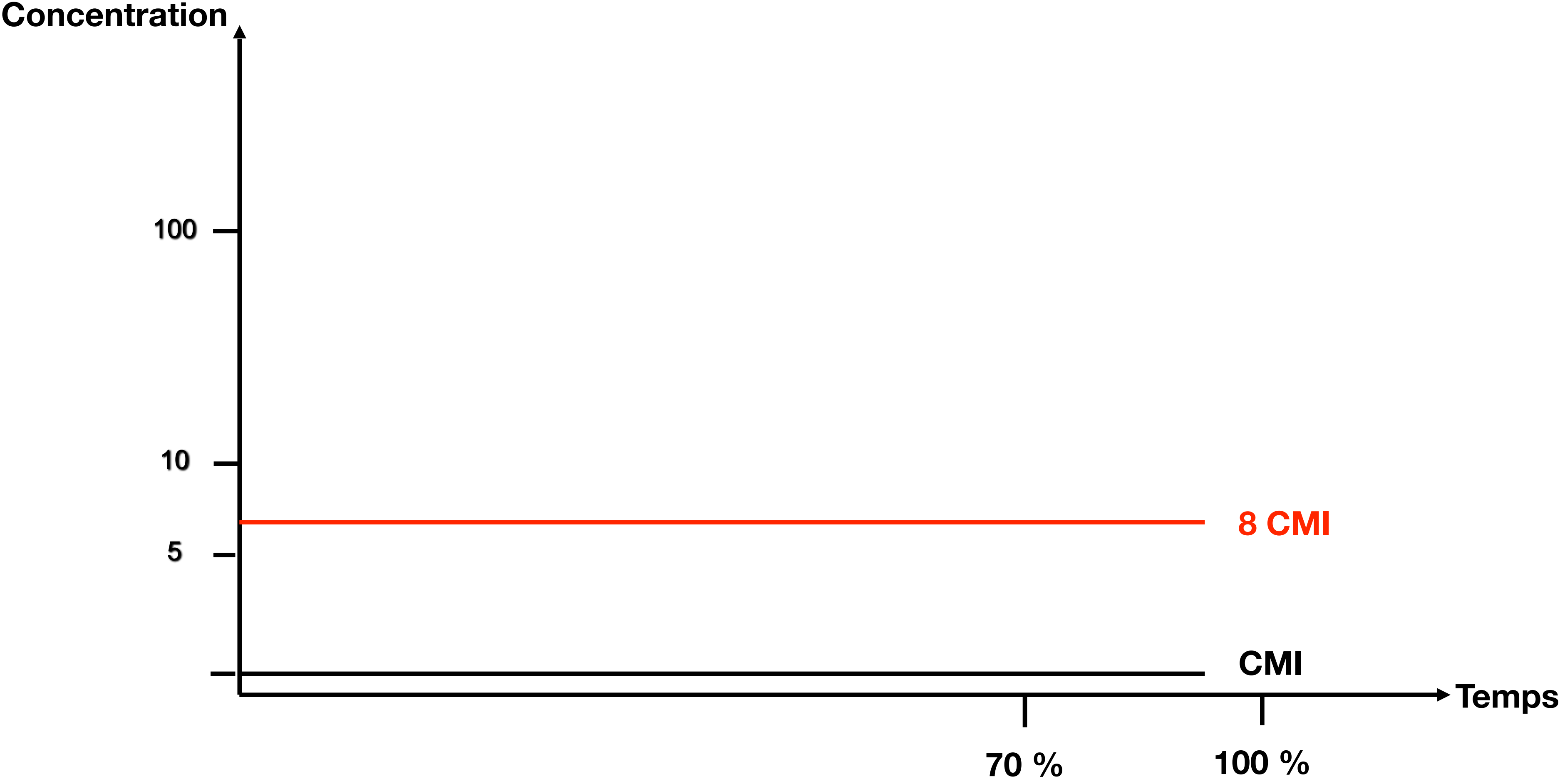
# Influence du schéma posologique



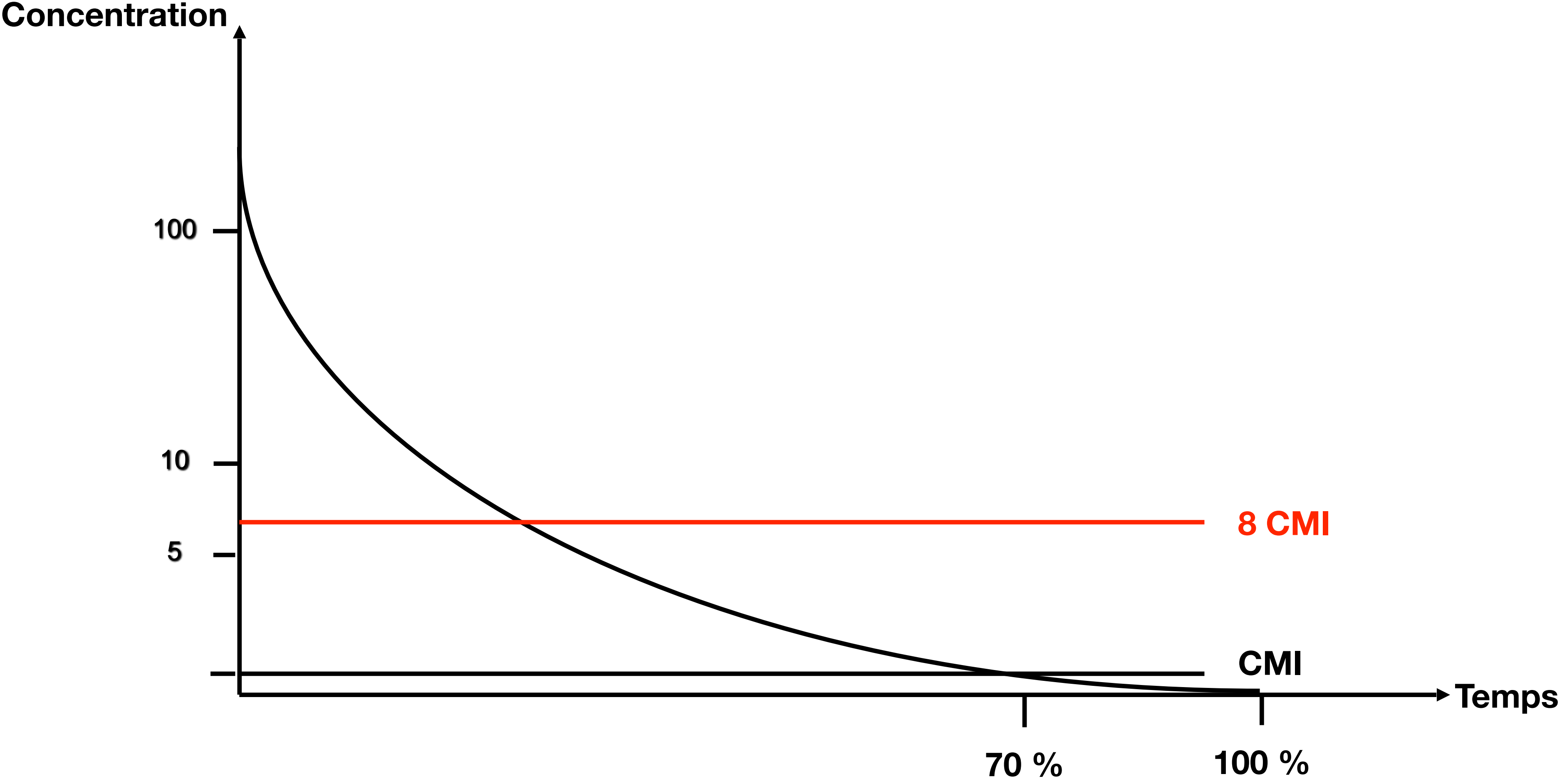
# Influence du schéma posologique



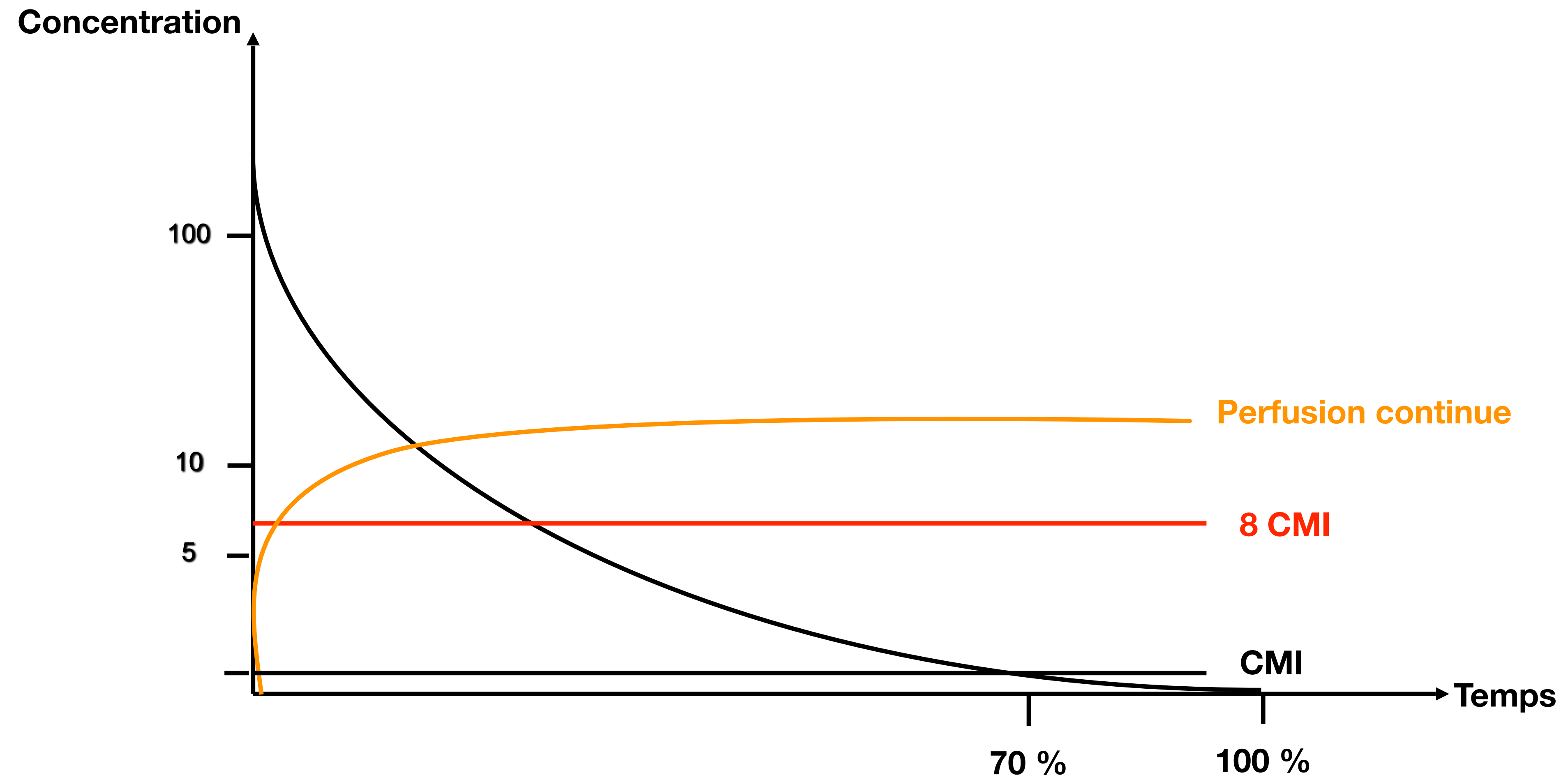
# Administration unique vs continue



# Administration unique vs continue



# Administration unique vs continue



Perfusion continue est la voie optimale

Posologie déterminer par la cible

Cible : plateau à **8 x CMI**



# Exemple céfépime

|              | CMI  | Cible en résiduel | 3 x 1g | 3 x 2 g |
|--------------|------|-------------------|--------|---------|
| Catégorisé S | 0,01 | 0,08              |        |         |
|              | 0,1  | 0,8               |        |         |
|              | 0,5  | 4                 |        |         |
|              | 1    | 8                 | 2 mg/L | 5 mg/L  |
|              | 2    | 16                |        |         |
| Catégorisé I | 4    | 32                |        |         |

# Exemple céfépime

|              | CMI  | Cible en résiduel | 3 x 1g | 3 x 2 g |
|--------------|------|-------------------|--------|---------|
| Catégorisé S | 0,01 | 0,08              |        |         |
|              | 0,1  | 0,8               |        |         |
|              | 0,5  | 4                 |        |         |
|              | 1    | 8                 | 2 mg/L | 5 mg/L  |
|              | 2    | 16                |        |         |
| Catégorisé I | 4    | 32                |        |         |

**Perfusion continue**

# Exemple Imipénème

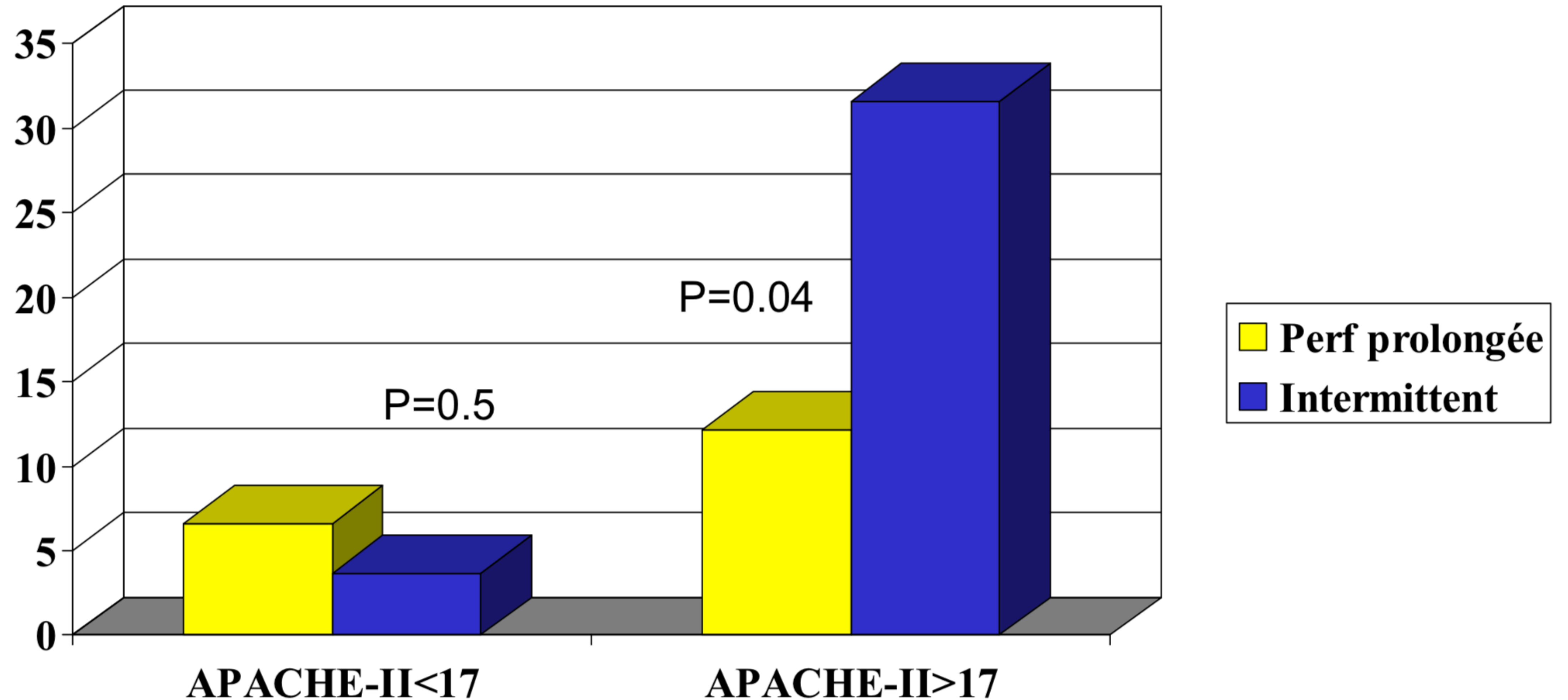
| Imipénème<br>N= nombre de résiduelles<br>mesurées | Pourcentage de résiduelles en<br>adéquation avec les pré-requis en<br>fonction des CMI ci-dessous (mg/L) |     |     |    |
|---|--|-----|-----|----|
|   | 0,5  | 1   | 2   | 4  |
| 500 mg X 4, discontinu,<br>N = 76                 | 24   | 6,6 | 2,5 | 0  |
| 500 mg X 4, perf 4h/6h<br>N = 8                   | 8/8  | 8/8 | 5/8 | 0  |
| 1g X 2, discontinu,<br>N = 18                     | 24   | 5   | 5   | 5  |
| 1g X 3, discontinu,<br>N = 136                    | 55   | 15  | 2,2 | 0  |
| 1g X 3 , perf 4h / 8h<br>N = 126                  | 100  | 93  | 64  | 15 |

# Impact en clinique traitement par tazocilline

- 📌 **Etude de cohorte de 194 pts avec infection à *P. aeruginosa***
- 📌 **Deux périodes d'étude:**
  - 2000-2002: 3.375 iv pdt 30 min toutes les 4 à 6 h
  - 2002-2004: 3.375 g iv pdt 4h toutes les 8 h
  - Au total : moins de tazocilline reçue mais perfusion plus longue
- 📌 **Analyse en fonction du score APACHE-II score de 2 paramètres:**
  - Mortalité
  - Durée d'hospitalisation après le diagnostic microbiologique

# Impact en clinique

Mortalité à 14 jours



# Autre exemple...

- 📌 **Patients de réanimation: 30 dans chaque groupe**
- 📌 **Pipe/tazo, meropeneme ou ticar/clavulante**
- 📌 **Patients graves**
- 📌 **Outcome**
  - ▶ Guérison clinique à 7-14j
  - ▶ Survie intra-hospitalière

Continuous Infusion of Beta-Lactam Antibiotics in Severe Sepsis: A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Trial

| Endpoint  | Intervention Group           | Control Group              | P    |
|---|------------------------------|----------------------------|------|
| Plasma antibiotic concentration >MIC                        | 18 (81.8%) <sup>a</sup>      | 6 (28.6%) <sup>a</sup>     | .001 |
| Clinical cure (test of cure date)                           | 23 (76.7%)                   | 15 (50.0%)                 | .032 |
| Clinical cure (test of cure date with treatment exclusions) | 21 (70.0%)                   | 13 (43.3%)                 | .037 |
| Clinical cure (last day of blinding)                        | 9 (30.0%)                    | 6 (20.0%)                  | .37  |
| Time to clinical resolution (days)                          | 11 (6.75–24.25) <sup>b</sup> | 16.5 (7–28) <sup>b</sup>   | .14  |
| Time to resolution of CRP (days)                            | 6 (2.5–22.5) <sup>c</sup>    | 5 (3–27) <sup>c</sup>      | .79  |
| ICU length of stay (postrandomization)                      | 7.5 (4–12)                   | 9 (5–14.25)                | .50  |
| ICU-free days   |                              |                            |      |
| All   | 19.5 (12.75–24)              | 17 (.75–22)                | .14  |
| ICU survivors   | 20.5 (16–24) <sup>d</sup>    | 18 (12.75–22) <sup>d</sup> | .22  |
| ICU survival  | 28 (93.3%)                   | 26 (86.7%)                 | .67  |
| Hospital survival   | 27 (90.0%)                   | 24 (80.0%)                 | .47  |

**Concentration > CMI  
Amélioration clinique**



**Pas de différence sur la mortalité**



# Méta-analyse



## **Etudes comparatives:**

- Pipe/tazo = 4
- Cephalosporines = 7
- Carbapénèmes = 2



## **Globalement:**

- pas de différence reproductible
- bénéfice potentiel chez les malades les plus sévères (réanimation, immunodéprimés)
- Explication :
  - variabilité PK
  - CMI élevées



# **BÊTA-LACTAMINE ET PRÉVENTION DES RÉSISTANCES**

# Concentrations infrathérapeutiques

# Concentrations infrathérapeutiques

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

# Concentrations infrathérapeutiques

- 📌 Les « trous » thérapeutiques sont en relation avec l'**émergence de résistance** aux bêta-lactamines
- 📌 **Pneumocoques et période sub-inhibitrices (administration discontinue)**

# Concentrations infrathérapeutiques

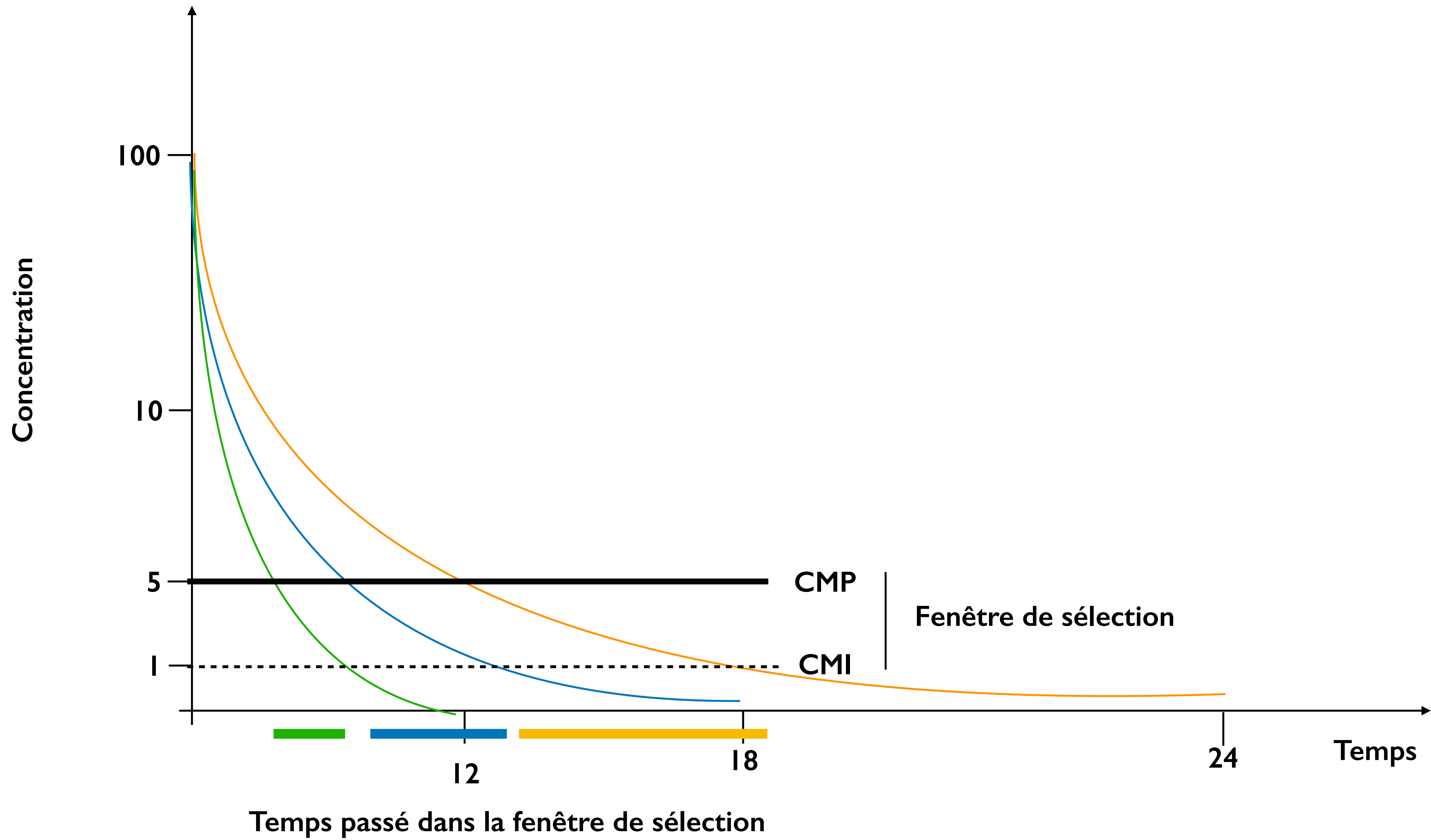
- 📌 Les « trous » thérapeutiques sont en relation avec l'**émergence de résistance** aux bêta-lactamines
- 📌 Pneumocoques et période sub-inhibitrices (administration discontinuée)
- 📌 Endocardite à *P. aeruginosa* résistance prévenue si  $T > 8$  CMI = 100 % (Fantin, 1994, JAC)

# Concentrations infrathérapeutiques

- 📌 Les « trous » thérapeutiques sont en relation avec l'**émergence de résistance** aux bêta-lactamines
- 📌 Pneumocoques et période sub-inhibitrices (administration discontinuée)
- 📌 Endocardite à *P. aeruginosa* résistance prévenue si  $T > 8$  CMI = 100 % (Fantin, 1994, JAC)
- 📌 Fréquence des mutants résistants chez *P. aeruginosa* & Ceftazidime
  - $10^{-7}$  (2 CMI)
  - $10^{-8}$  (8 CMI)
  - $10^{-9}$  (16 CMI)

# Que faire ?

- 📌 **Utiliser des bêta-lactamines avec des demi-vies courtes**
- 📌 **Utilisation de bêta-lactamines avec la fenêtre de sélection la plus étroite (Céphalosporines de spectre large vs céphalosporine de 3ème génération)**

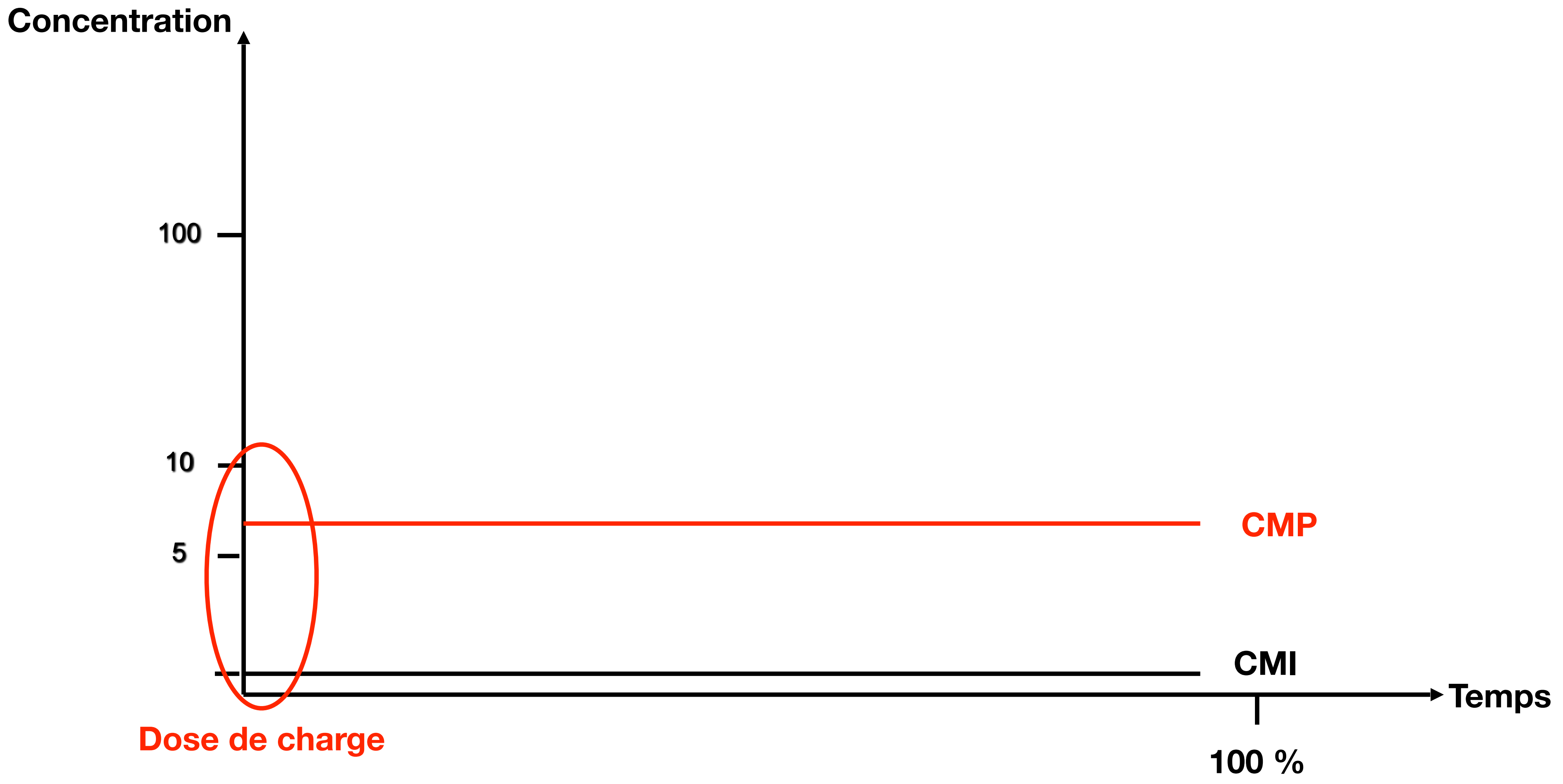




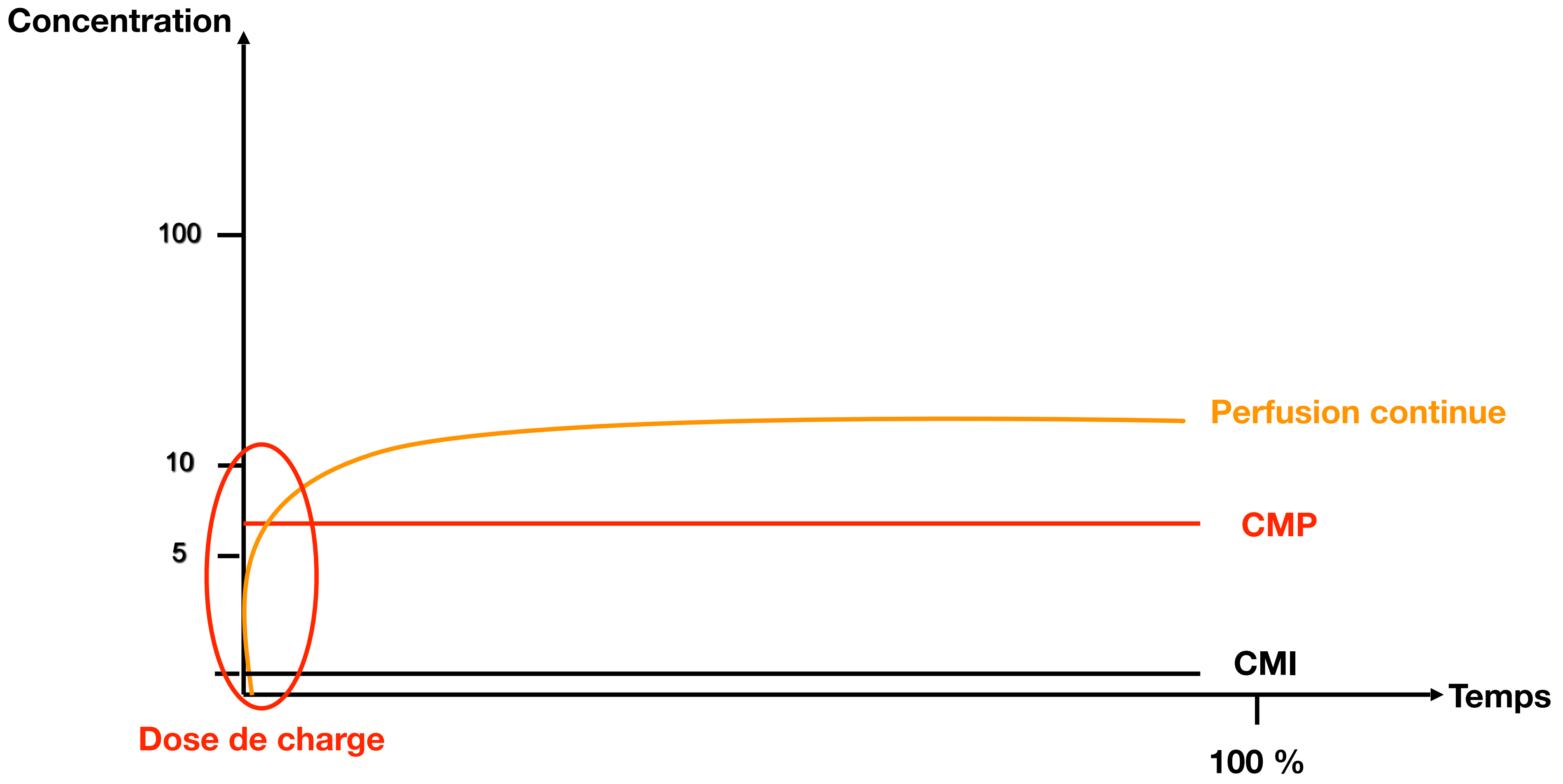
# Que faire ?

- 📌 **Utiliser des bêta-lactamines avec des demi-vies courtes**
- 📌 **Utilisation de bêta-lactamines avec la fenêtre de sélection la plus étroite (Céphalosporines de spectre large vs céphalosporine de 3ème génération)**
- 📌 **Faire**
  - de la perfusion continue
  - une dose de charge

# Que faire



# Que faire



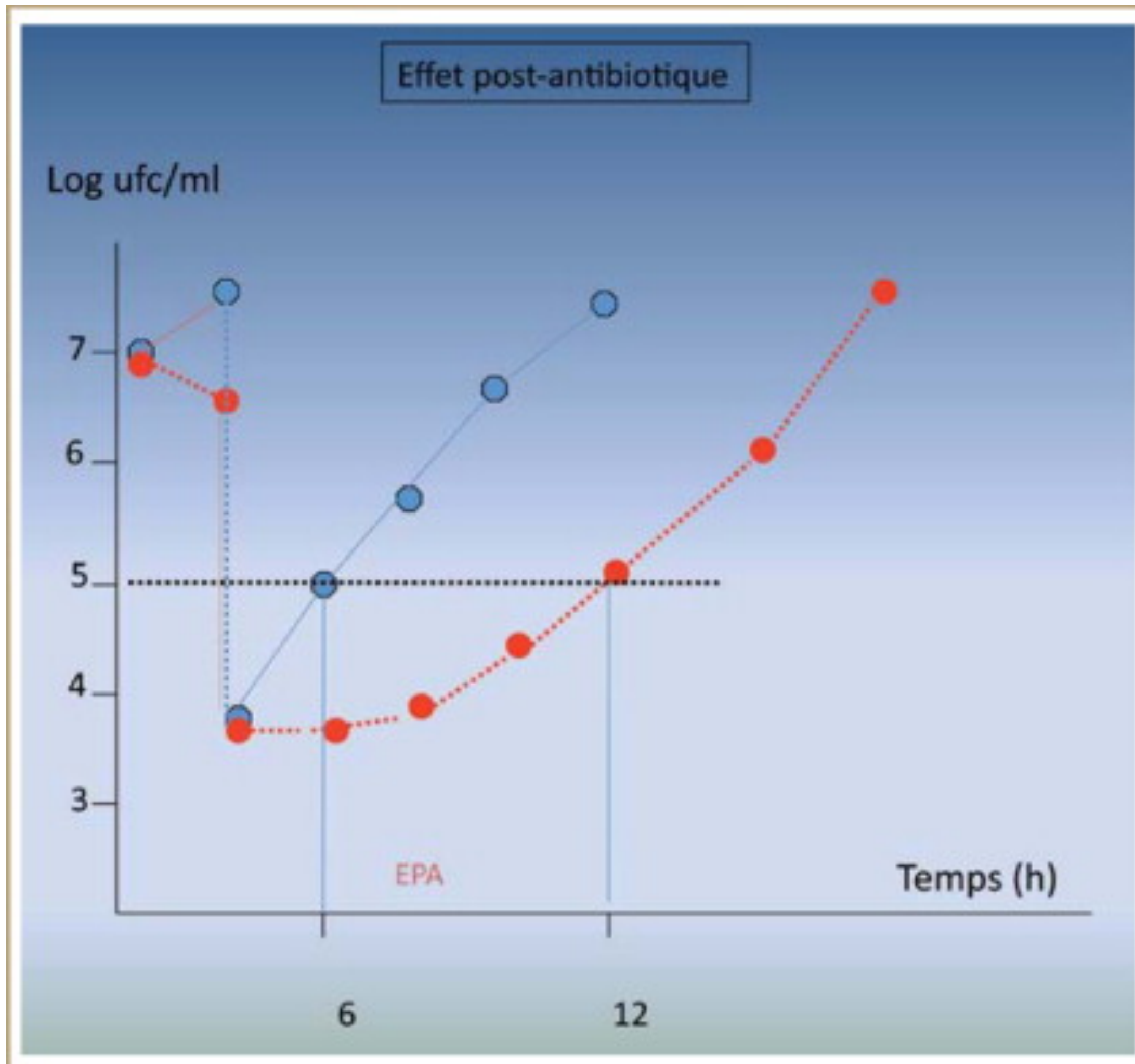
# Conclusion pour les bêta-lactamines

- 📌 **Bactéricidie temps-dépendante *in vitro* et *in vivo***
- 📌 **Effet Post-Antibiotique limité ou absent (BGN)**
- 📌 **Temps > CMI prédictif de l'activité *in vivo***
- 📌 **Valeur du T>CMI nécessaire varie en fonction de la sévérité de l'infection et du foyer:**
  - 40 %: effet bactériostatique suffisant pour le succès clinique des infections ORL et respiratoires
  - T> CMI = 100% et résiduelle 8 x CMI:
    - effet optimal nécessaire dans infections sévères

# **AMINOSIDES**

# Effet post-antibiotique *in vitro*

- « Absence de recroissance des bactéries après l'action bactéricide des antibiotiques, bien que ceux-ci aient été retirés du milieu de culture »



Inoculum "sidéré"

# Effet post-antibiotique *in vitro*

- 📌 « Absence de recroissance des bactéries après l'action bactéricide des antibiotiques, bien que ceux-ci aient été retirés du milieu de culture »
- 📌 **La durée de l'EPA est l'intervalle de temps nécessaire aux bactéries pour recroître d'un log 10**
  - 1–2 h pour *S. aureus* et les aminosides
  - 2–8 h pour les bacilles à Gram négatif et les aminosides
- 📌 **La durée de l'effet post-antibiotique *in vitro* dépend :**
  - la concentration de l'antibiotique
  - la durée de ce contact
- 📌 **La concentration élevée assure une bactéricidie optimum en diminuant l'inoculum**

# Effet post-antibiotique *in vivo*

- 📌 **Moment où les concentrations d'antibiotique au site infectieux tombent à des valeurs inférieures à la CMI de l'antibiotique**
- 📌 **EPA *in vivo* dépendant des leucocytes.**
  - ▶ ↗ EPA en présence de leucocytes
  - ▶ Amélioration de la phagocytose

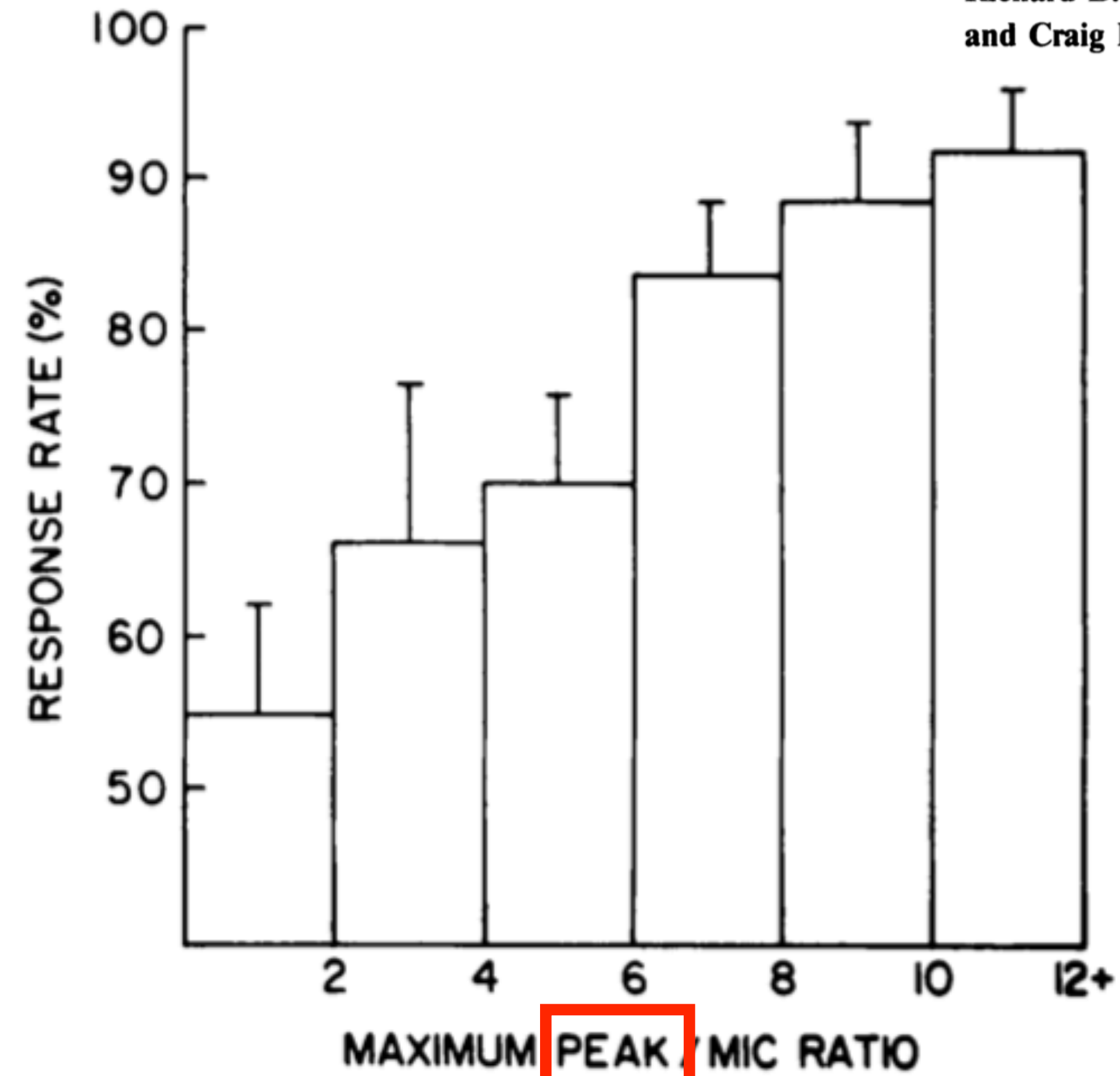


# Pré-requis pour les aminosides

- 📌 **Bactéricidie concentration dépendantes**
- 📌 **Paramètres d'efficacités (concentration au pic)**
  - Réponse clinique optimale : 6 - 8 x CMI
  - Prévention émergence résistants : 8 - 10 x CMI
- 📌 **Paramètres de toxicité**
  - Résiduelle < 2 mg/L

## Clinical Response to Aminoglycoside Therapy: Importance of the Ratio of Peak Concentration to Minimal Inhibitory Concentration

Richard D. Moore, Paul S. Lietman,  
and Craig R. Smith



→ Premier pic

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

ANGELA D. M. KASHUBA,<sup>1\*</sup> ANNE N. NAFZIGER,<sup>1,2</sup> GEORGE L. DRUSANO,<sup>3</sup>  
AND JOSEPH S. BERTINO, JR.<sup>1,2,4</sup>

**Probabilité de succès à J7 de 90%  
si Pic/CMI > 10 dans les 48  
premières heures**

**Pic 1 & Pic 2**

# Exemples gentamicine

| Bactéries                | Pic sérique souhaitable | c | Pic sérique souhaitable en absence CMI | Résiduelle à ne pas dépasser |
|--------------------------|-------------------------|---|--|------------------------------|
| Entérobactéries          | 8 X CMI                 | 2 | 16                                     | 2                            |
| <i>Haemophilus sp</i>    |                         |   |  |                              |
| <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                                      |                              |

# Exemples amikacine

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

# Où trouver les taux max



Société Française de Microbiologie



**EUCAST**

EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

Recommandations 2020 V.1.1 Avril

Coordonnateur : François JEHL  
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg  
Tél : 03 69 55 14 54 (Hôp.); 03 68 85 37 81 (Fac.)  
E-mail : jehl@unistra.fr; francois.jehl@chru-strasbourg.fr

Secrétaire : Christian CATTOEN  
Centre Hospitalier de Valenciennes  
Tél : 03 27 14 33 86 (Hôp.)  
E-mail : cattoen-c@ch-valenciennes.fr

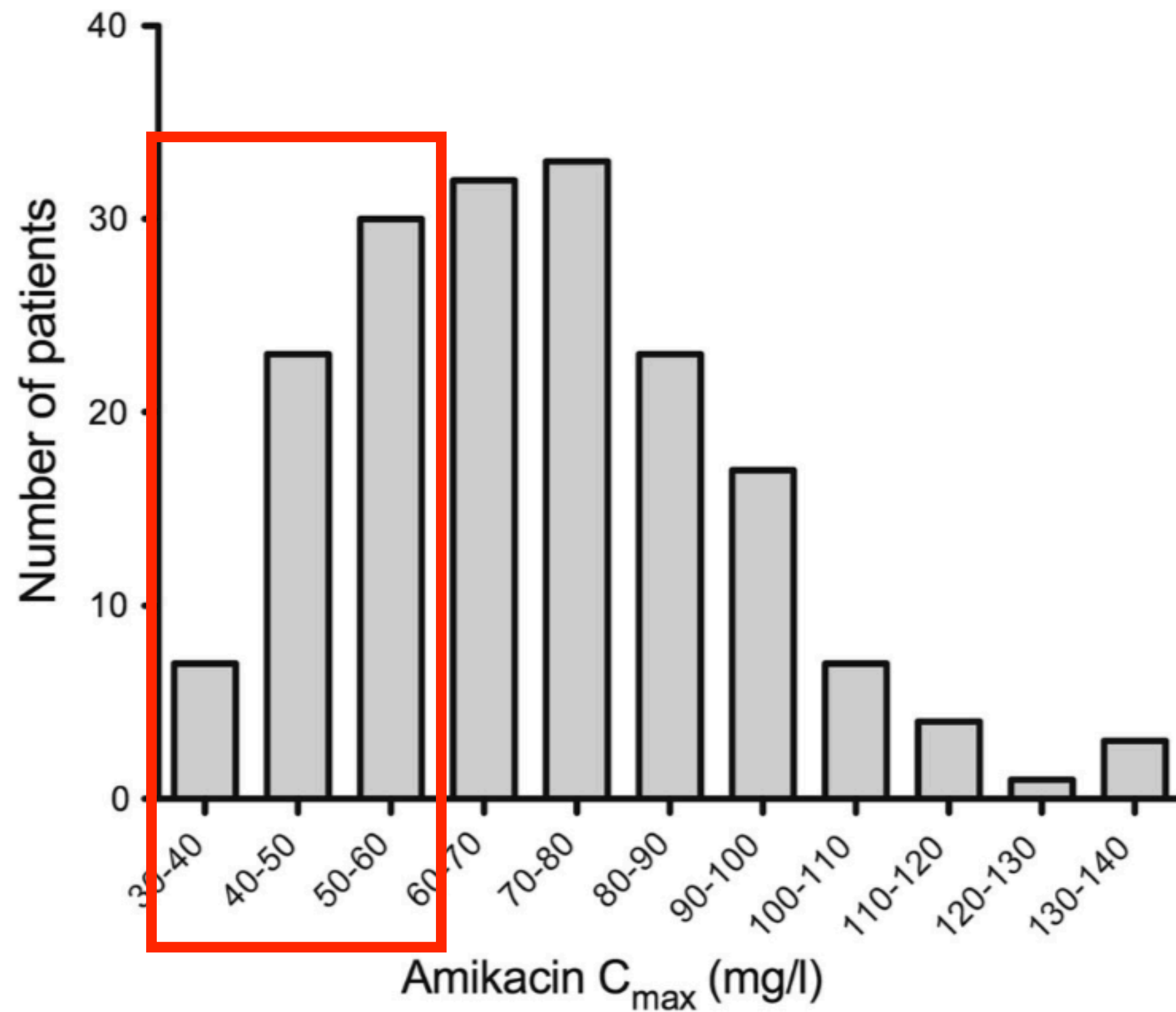
Membres : Jean-Pierre BRU, François CARON, Christian CATTOEN, Vincent CATTOIR, Luc DUBREUIL, Gérard LINA, Audrey MERENS, Patrick PLESIAT, Marie-Cécile PLOY, Claude-James SOUSSY, Emmanuelle VARON,

| Aminosides  | Concentrations critiques (mg/L) |          |     | Charge du disque (µg) | Diamètres critiques (mm) |           |     | Notes<br>Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI)<br>Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition |
|-------------|---------------------------------|----------|-----|-----------------------|--------------------------|-----------|-----|---|
|             | S ≤                             | R >      | ZIT |                       | S ≥                      | R <       | ZIT |   |
| Amikacine   | 8                               | 8<br>16  |     | 30                    | 18                       | 18<br>15  |     | Concentrations critiques valables uniquement pour les posologies.   |
| Gentamicine | 2                               | 2<br>4   |     | 10                    | 17                       | 17<br>14  |     |   |
| Netilmicine | EPI<br>2                        | EPI<br>4 |     | 10                    | EPI<br>15                | EPI<br>12 |     |   |
| Tobramycine | 2                               | 2<br>4   |     | 10                    | 17                       | 17<br>14  |     |   |

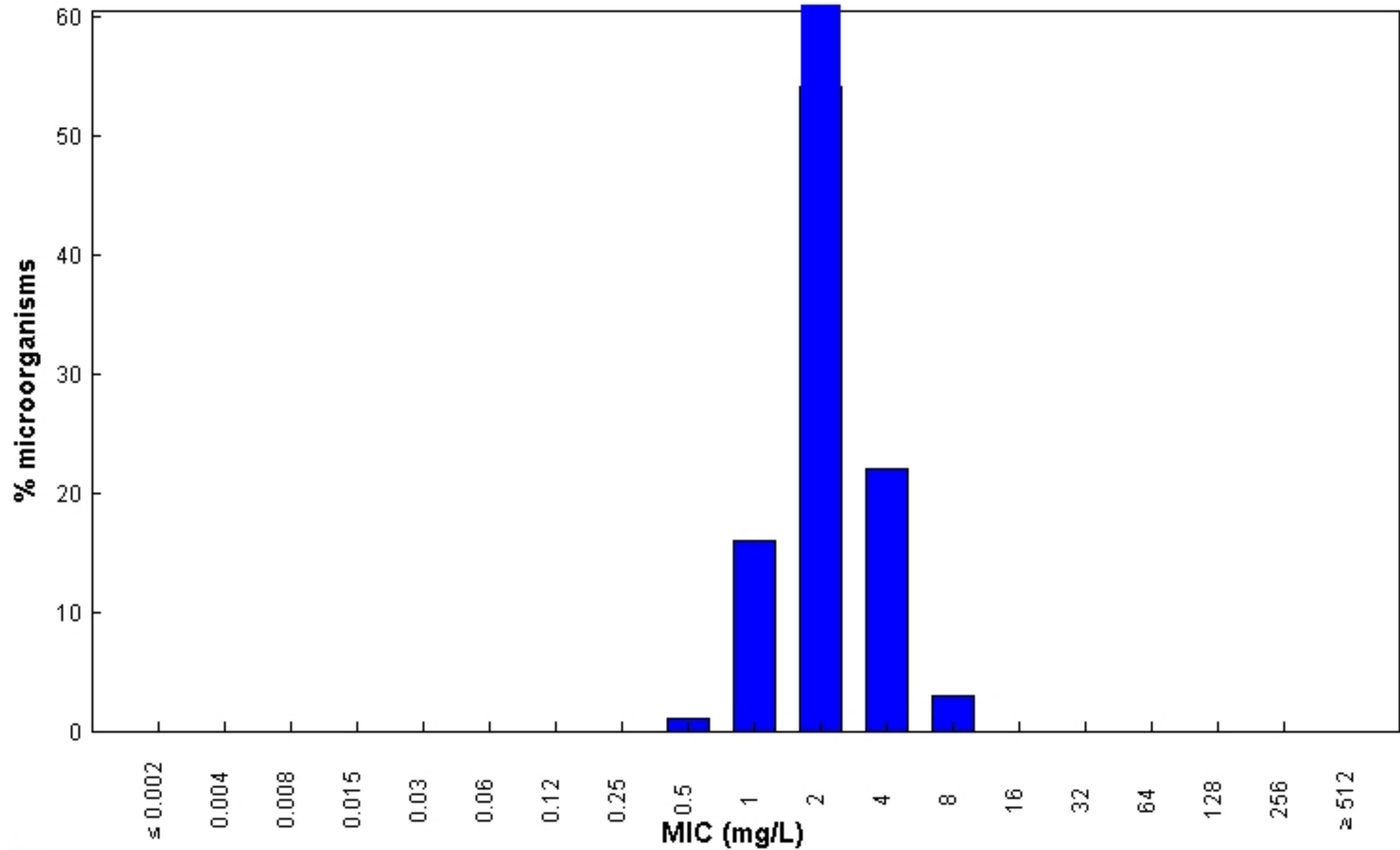
Si l'isolat clinique est catégorisé «intermédiaire» ou «résistant» à la tobramycine et la netilmicine, alors qu'il est catégorisé «sensible» à la gentamicine et à l'amikacine, catégoriser l'isolat clinique «intermédiaire» à l'amikacine (EUCAST expert rule v. 2.0, règle 12.7). En effet, la résistance à l'amikacine n'est pas toujours détectable in vitro malgré la production de l'enzyme AAC(6')-I, qui est connue pour modifier l'amikacine. Si l'isolat clinique est catégorisé «intermédiaire» à la gentamicine et «sensible» aux autres aminosides, catégoriser l'isolat «résistant» à la gentamicine (EUCAST expert rule v. 2.0, règle 12.8). L'expression de l'enzyme AAC(3)-I peut être faible, et des isolats bactériens pourraient donc avoir une sensibilité diminuée à la gentamicine. Si l'isolat clinique est catégorisé «intermédiaire» à la netilmicine alors qu'il est catégorisé «intermédiaire» ou «résistant» à la gentamicine et la tobramycine, catégoriser l'isolat «résistant» à la netilmicine (EUCAST expert rule v. 2.0, règle 12.10). L'expression de l'enzyme AAC(3'')-II ou AAC(3'')-IV peut être faible, et des isolats bactériens pourraient donc avoir une sensibilité diminuée à la netilmicine. Si l'isolat clinique est catégorisé «intermédiaire» à la tobramycine alors qu'il est catégorisé «résistant» à la gentamicine et «sensible» à l'amikacine, catégoriser l'isolat «résistant» à la tobramycine (EUCAST expert rule v. 2.0, règle 12.9). L'expression de l'enzyme ANT(2'') peut être faible, et des isolats bactériens pourraient donc avoir une sensibilité diminuée à la tobramycine. Chez *Providencia* spp., après vérification de l'identification, interpréter en «résistant» les résultats «sensibles» ou «intermédiaires» à la gentamicine, la tobramycine et la netilmicine (résistance naturelle par production d'une AAC (2')-I). Chez *Serratia marcescens*, après vérification de l'identification, interpréter en «résistant» les résultats «sensibles» ou «intermédiaires» à la tobramycine, à l'amikacine et à la netilmicine (résistance naturelle par production d'une AAC (6')-1c. Les phénotypes suivants : gentamicine «résistant», tobramycine «sensible», netilmicine «résistant» et amikacine «sensible», ou gentamicine «sensible», tobramycine «résistant», netilmicine «résistant» et amikacine «sensible», ou gentamicine «sensible», tobramycine «sensible», netilmicine «résistant», et amikacine «résistant» demeurent improbables. Vérifier l'identification et l'antibiogramme, et que l'interprétation.



**Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen**



- ☼ **Cible PKPD non atteinte pour 33 % des malades**
- ☼ **Facteurs de risques associés**
  - ◆ **IMC faible**
  - ◆ **Cirrhose**
  - ◆ **Balance hydrique positive**



MIC

Epidemiological cut-off (ECOFF): 8 mg/L

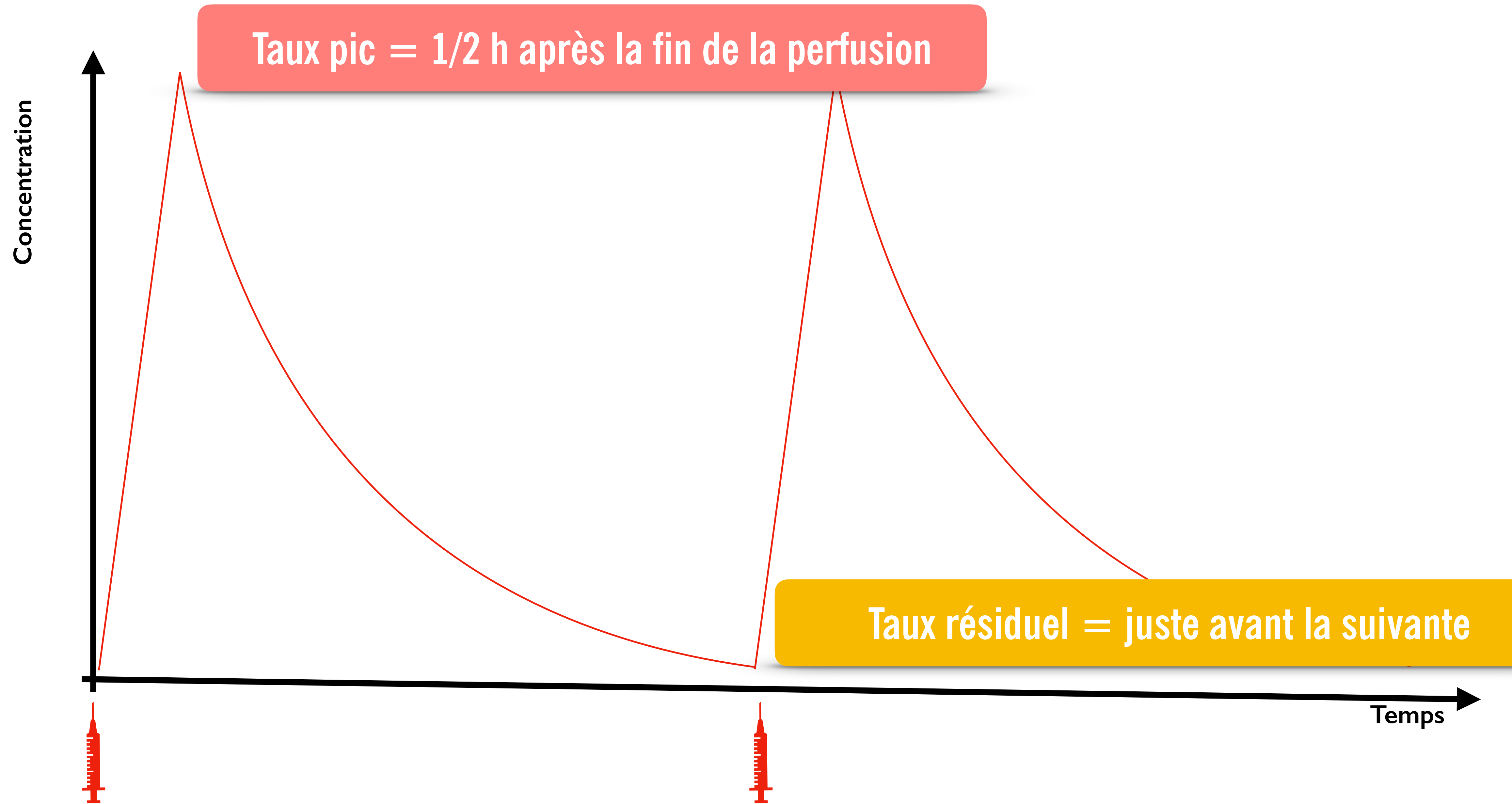
Wildtype (WT) organisms:  $\leq 8$  mg/L

28672 observations (22 data sources)

*E. coli*



# Modalités de suivi



# **GLYCOPEPTIDES**

# Pharmacodynamie des Glycopeptides

## **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
- endocardites (entérocoque) Lopez, AAC, 2001

## **In 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)

**Glycopeptides sont temps dépendants**

# Pharmacodynamie des glycopeptides

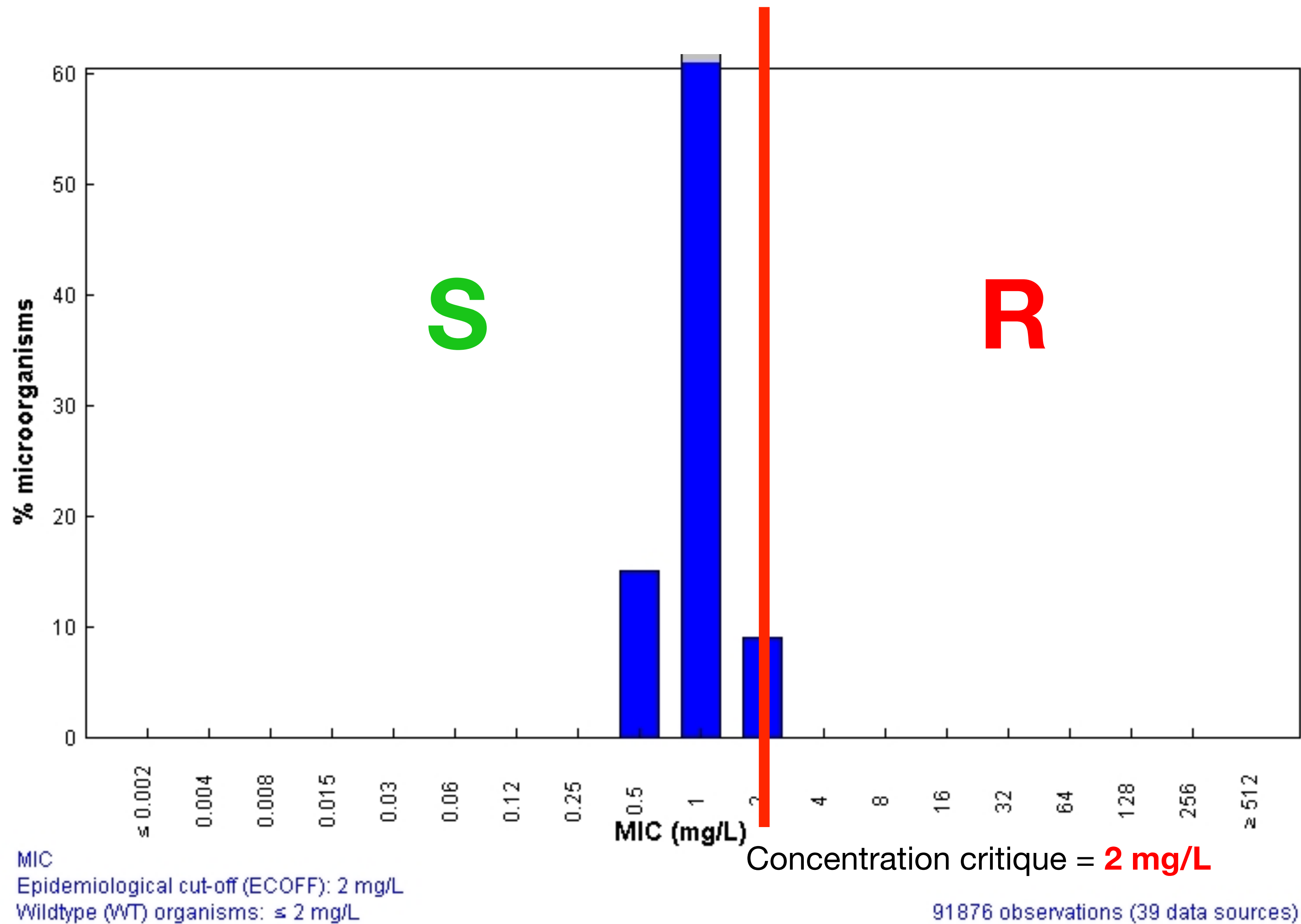
## Paramètres prédictifs de l'**efficacité bactériologique**

- QI rés. = 8
- ASC/CMI = le + élevé possible (>400)

## Prévention de l'**émergence de mutants résistants** :

- ASC/CMI 0-24h >400
- *S. aureus* : prévenir le passage hVISA à VISA : ASC/CMI 0-24h >600

# Isolats de *S. aureus*



# Concentrations résiduelles -Efficacité

| Résiduels        | Nombres d'injection / 24h |    |    |    |
|------------------|---------------------------|----|----|----|
|                  | 1                         | 2  | 3  | 4  |
| Teicoplanine 400 | 10                        |    |    |    |
| Vancomycine 500  | 2                         | 6  | 8  | 10 |
| Teicoplanine 800 | 16                        |    |    |    |
| Vancomycine Ig   | 4                         | 8  | 12 |    |
| Vancomycine perf |                           | 30 |    |    |

mg/L

# Concentrations résiduelles -Efficacité

| Résiduels        | Nombres d'injection / 24h |    |    |    |
|------------------|---------------------------|----|----|----|
|                  | 1                         | 2  | 3  | 4  |
| Teicoplanine 400 | 10                        |    |    |    |
| Vancomycine 500  | 2                         | 6  | 8  | 10 |
| Teicoplanine 800 | 16                        |    |    |    |
| Vancomycine 1g   | 4                         | 8  | 12 |    |
| Vancomycine perf |                           | 30 |    |    |

mg/L

CMI = 1 mg/L



# Concentrations résiduelles -Efficacité

| Résiduels        | Nombres d'injection / 24h |    |    |    |
|------------------|---------------------------|----|----|----|
|                  | 1                         | 2  | 3  | 4  |
| Teicoplanine 400 | 10                        |    |    |    |
| Vancomycine 500  | 2                         | 6  | 8  | 10 |
| Teicoplanine 800 | 16                        |    |    |    |
| Vancomycine 1g   | 4                         | 8  | 12 |    |
| Vancomycine perf |                           | 30 |    |    |

mg/L

**CMI = 1 mg/L**

# Concentrations résiduelles -Efficacité

| Résiduels        | Nombres d'injection / 24h |    |    |    |
|------------------|---------------------------|----|----|----|
|                  | 1                         | 2  | 3  | 4  |
| Teicoplanine 400 | 10                        |    |    |    |
| Vancomycine 500  | 2                         | 6  | 8  | 10 |
| Teicoplanine 800 | 16                        |    |    |    |
| Vancomycine 1g   | 4                         | 8  | 12 |    |
| Vancomycine perf |                           | 30 |    |    |

mg/L

CMI = 2 mg/L

# ASC/CMI-Emergence de résistance

|                                      |                      | ASC/CMI |           |       |         |
|--------------------------------------|----------------------|---------|-----------|-------|---------|
|                                      |                      | mg/L    | CMI = 0,5 | CMI 1 | CMI = 2 |
| Vancomycine<br>2 x 1g / 24h          |                      |         | 880       | 440   | 220     |
|                                      | Plateau à<br>30 mg/l |         | 1440      | 720   | 360     |
| Vancomycine<br>perfusion<br>continue |                      |         | 720       | 360   | 180     |
|                                      | Plateau à<br>15 mg/l |         | 720       | 360   | 180     |

**Cible ASC/CMI= 400**

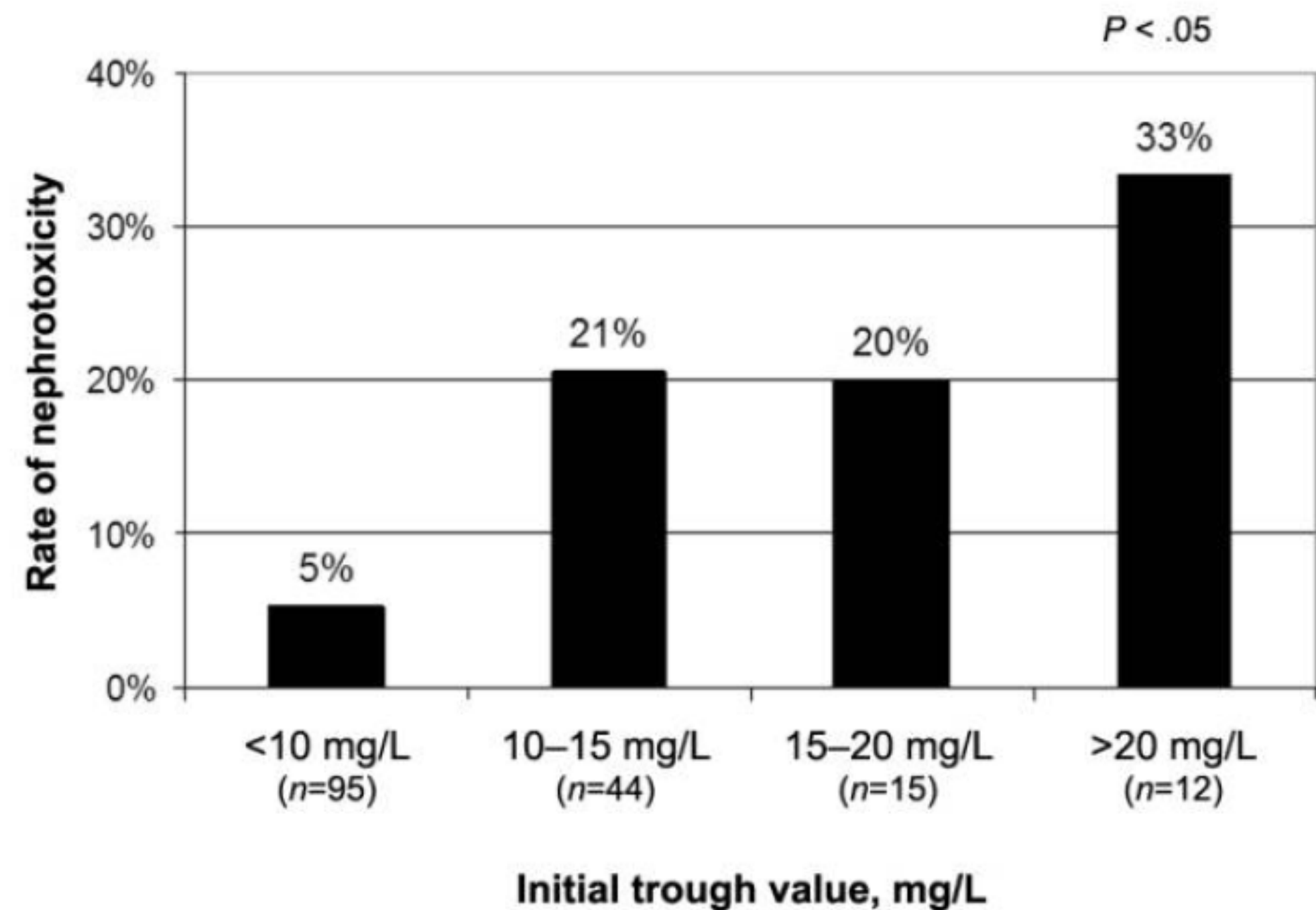
**Efficacité**



**Toxicité**

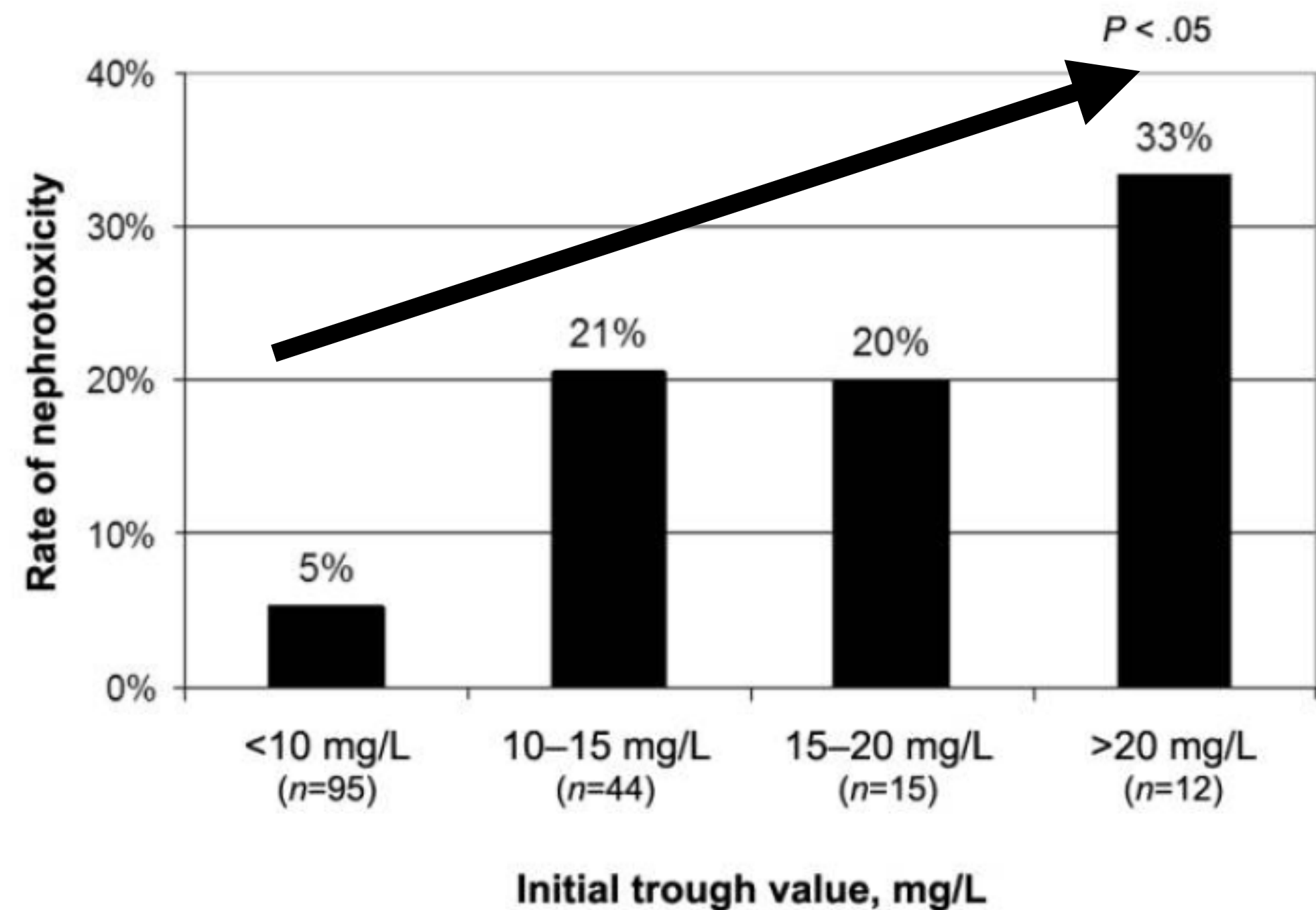
# Relationship between Initial Vancomycin Concentration-Time Profile and Nephrotoxicity among Hospitalized Patients

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>



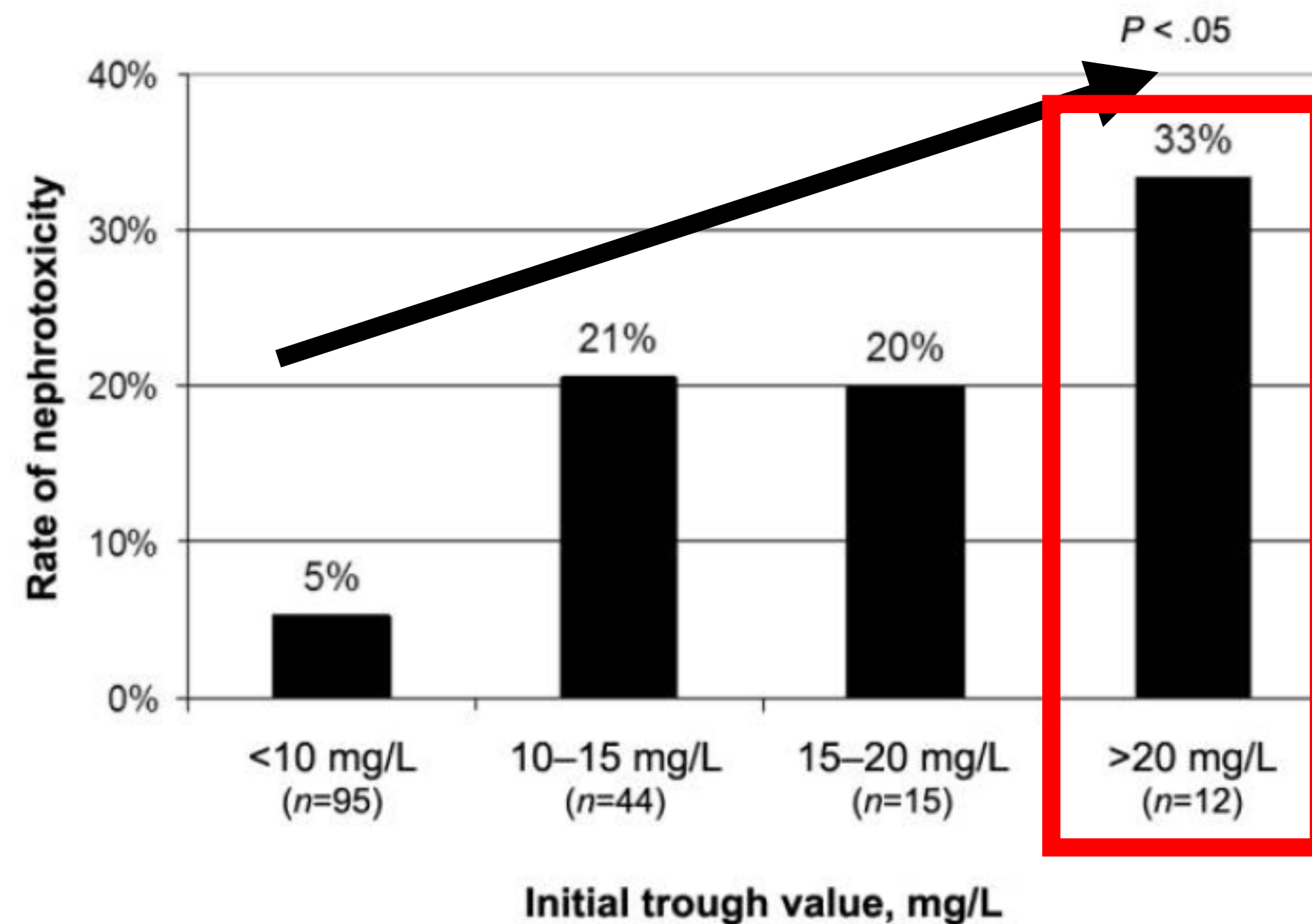
# Relationship between Initial Vancomycin Concentration-Time Profile and Nephrotoxicity among Hospitalized Patients

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>

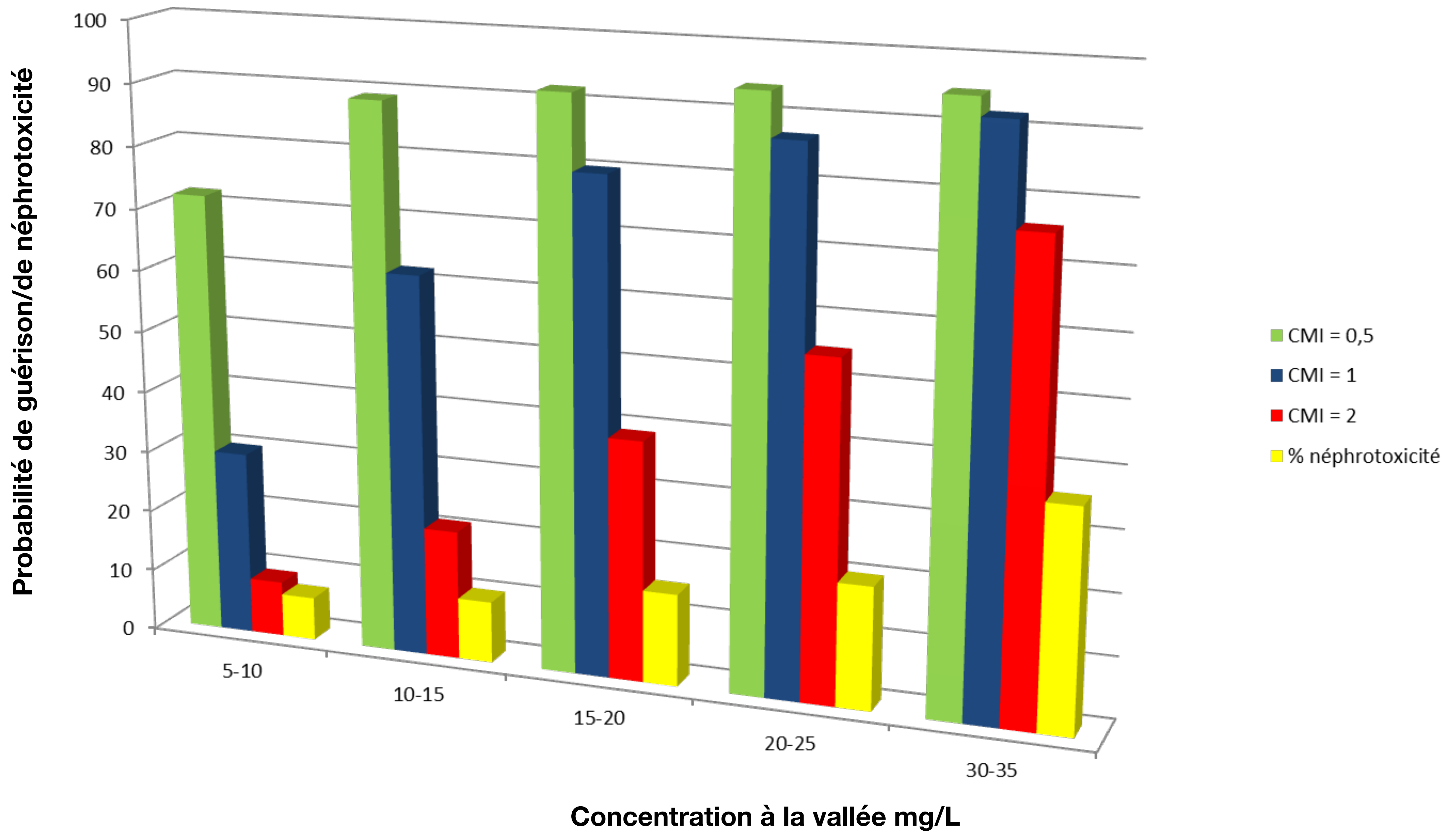


# Relationship between Initial Vancomycin Concentration-Time Profile and Nephrotoxicity among Hospitalized Patients

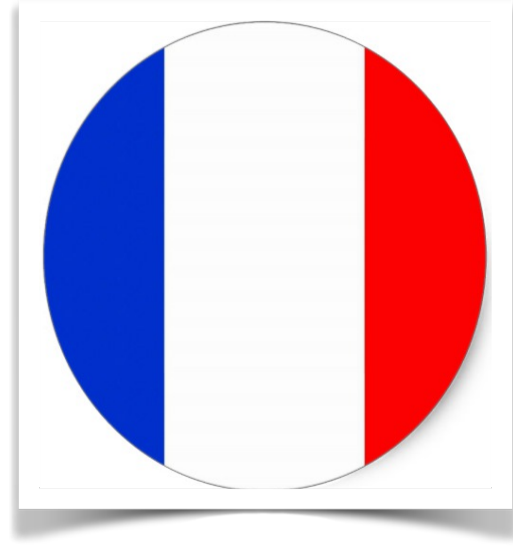
Thomas P. Lodise,<sup>1,2</sup> Nimish Patel,<sup>1</sup> Ben M. Lomaestro,<sup>3</sup> Keith A. Rodvold,<sup>4</sup> and George L. Drusano<sup>2</sup>







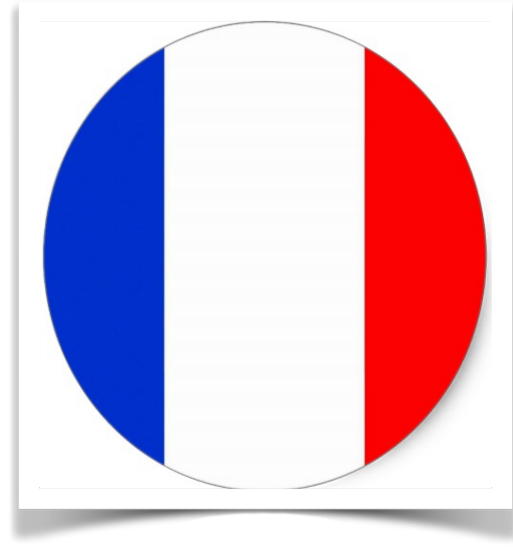




| Glycopeptides                       | Concentrations critiques (mg/L) |     |
|-------------------------------------|---------------------------------|-----|
|                                     | S ≤                             | R > |
| Vancomycine<br><i>S. aureus</i>     | 2                               | 2   |
| Vancomycine<br><i>S. non-aureus</i> | 2                               | 2   |



| Glycopeptides and lipoglycopeptides <sup>1</sup>             | MIC breakpoints (mg/L) |                    |    |
|--|------------------------|--------------------|----|
|  | S ≤                    | R >                | A* |
| Dalbavancin <sup>2</sup>                                     | 0.125 <sup>3,4</sup>   | 0.125 <sup>3</sup> |    |
| Oritavancin, <i>S. aureus</i> <sup>2</sup>                   | 0.125 <sup>3,4</sup>   | 0.125 <sup>3</sup> |    |
| Teicoplanin, <i>S. aureus</i> <sup>2</sup>                   | 2                      | 2                  |    |
| Teicoplanin,<br>Coagulase-negative staphylococci             | 4                      | 4                  |    |
| Telavancin, MRSA <sup>2</sup>                                | 0.125 <sup>3,5</sup>   | 0.125 <sup>3</sup> |    |
| Vancomycin, <i>S. aureus</i> <sup>2</sup>                    | 2                      | 2                  |    |
| Vancomycin,<br>Coagulase-negative staphylococci <sup>2</sup> | 4                      | 4                  |    |



| Glycopeptides                       | Concentrations critiques (mg/L) |     |
|-------------------------------------|---------------------------------|-----|
|                                     | S ≤                             | R > |
| Vancomycine<br><i>S. aureus</i>     | 2                               | 2   |
| Vancomycine<br><i>S. non-aureus</i> | 2                               | 2   |

Vers une diminution de la concentration critique ??



| Glycopeptides and lipoglycopeptides <sup>1</sup>             | MIC breakpoints (mg/L) |                    |    |
|--|------------------------|--------------------|----|
|  | S ≤                    | R >                | A* |
| Dalbavancin <sup>2</sup>                                     | 0.125 <sup>3,4</sup>   | 0.125 <sup>3</sup> |    |
| Oritavancin, <i>S. aureus</i> <sup>2</sup>                   | 0.125 <sup>3,4</sup>   | 0.125 <sup>3</sup> |    |
| Teicoplanin, <i>S. aureus</i> <sup>2</sup>                   | 2                      | 2                  |    |
| Teicoplanin,<br>Coagulase-negative staphylococci             | 4                      | 4                  |    |
| Telavancin, MRSA <sup>2</sup>                                | 0.125 <sup>3,5</sup>   | 0.125 <sup>3</sup> |    |
| Vancomycin, <i>S. aureus</i> <sup>2</sup>                    | 2                      | 2                  |    |
| Vancomycin,<br>Coagulase-negative staphylococci <sup>2</sup> | 4                      | 4                  |    |

**EN PRATIQUE**

# CONCLUSION

# Paramètres prédictifs/Dosage



## **Béta-lactamines :**

- $T > 4-8CMI = 100\%$  (E)
- $QI\ res\ (C_{res}/CMI) = 4-8$  (E)
- $ASC/CMI > 250$  (R)



## **Glycopeptides:**

- $ASC/CMI > 400-600$  (E+R)
- $QI\ res\ (C_{res}/CMI) = 8$  (E)



## **Aminosides :**

- $QI\ pic\ (C_{pic}/CMI) : 8$  (E+R)

Résiduelle = 8 CMI

Résiduelle = 8CMI

Pic = 8 CMI/(résiduelle pour toxicité)

## CMI

- ✿ **Variable** au sein d'une population  
Sensible
  - ◆ CMI céfotaxime : 0,01 mg/l : S
  - ◆ CMI céfotaxime : 1 mg/l : S
- ✿ Elle impose les voies d'administration
- ✿ Elle impose les posologies
- ✿ Elle participe au choix de l'antibiotique

x 100

## Dosage

- ✿ Corrélié à la probabilité de succès/échec
- ✿ S'imposent en cas **d'infections graves**
- ✿ S'impose en cas de **pharmacocinétique modifiée**





*Merci de votre attention...*