



Pharmacocinétique/pharmacodynamie des antibiotiques Ou Comment optimiser les prescriptions

Rémy Gauzit

**Unité mobile d'infectiologie
Unité de réanimation thoracique
CHU Cochin - Paris V**

Alternatives à l'evidence based-medicine

Eminence based-medicine : par le plus gradé ou le plus ancien au nom de l'expérience

Vehemence based-medicine : remplacement des preuves par les décibels de l'affirmation

Eloquence based-medicine : sans commentaires

Providence based-medicine : Dieu y retrouvera les siens

Diffidence based-medicine : ttt en désespoir de cause

Nervouness based-medicine : délire médico-légal, « au cas ou »

Confidence based-medicine : au culot

Autre version

LA MÉTHODE RAOULT EXPOSÉE

Grand Maître Didi
Hydrochloro

- Détruit le Covid ☘
- Fait revenir l'être aimé ♥
- Résout problèmes financiers, envoûtements ☆

PARFAÎTEMENT
SCIENTIFIQUE

CHAPPATTE



Infection

3 intervenants

- le patient
- la bactérie
- l'antibiotique

• Interactions avec :

- le patient : toxicité
- la bactérie :
 - ✓ efficacité thérapeutique
 - ✓ émergence/sélection de résistances

• Seul intervenant « modifiable »

Optimisation d'un traitement ATB

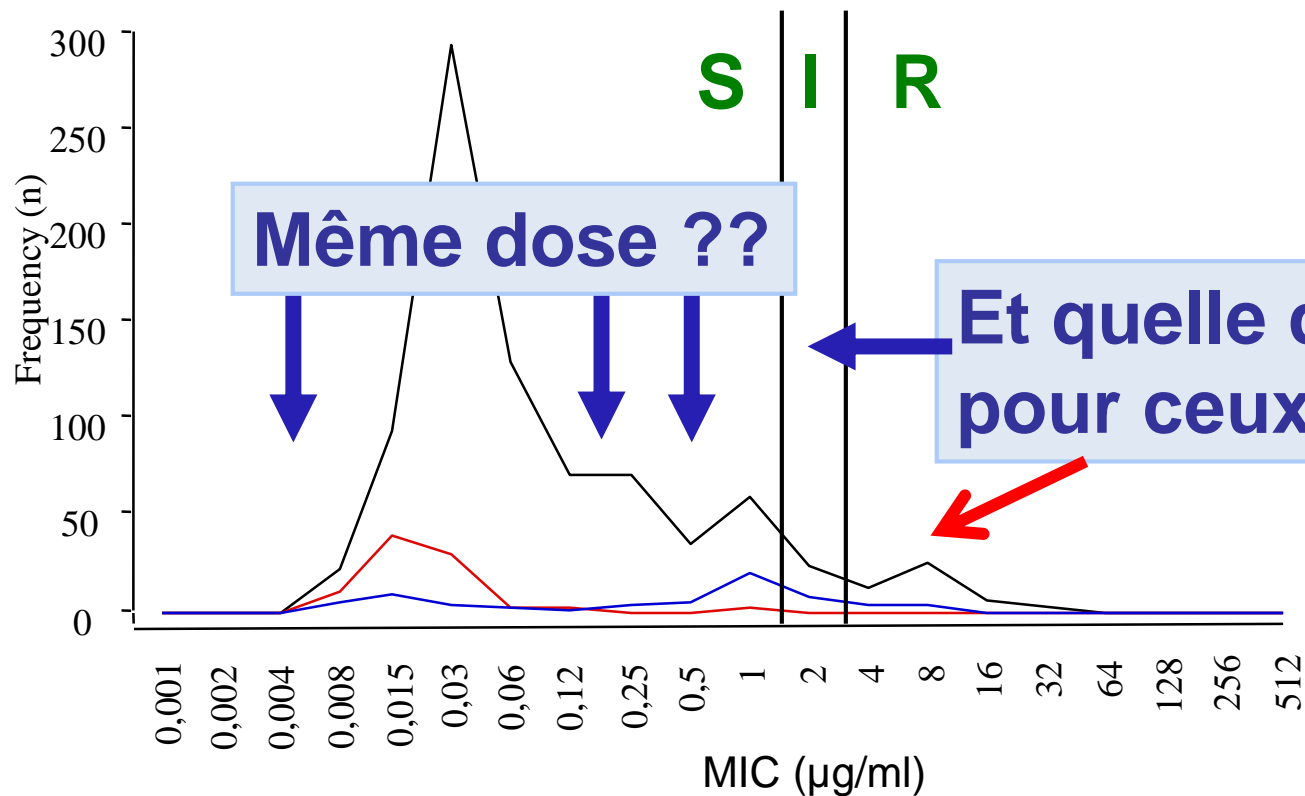
- **Bonne molécule**
- **Posologie adéquate**
- **Optimisation des modalités d'administration**

Systeme : complexe, variable et dynamique +++

Population bacterienne « hétérogène » :

- sensible ... mais CMI variables
- effet inoculum, effet post-antibiotique

C'est quoi une souche « sensible » ?



Effet inoculum

Augmentation +++ des CMI avec l'inoculum

Observé à des concentrations $> 5 \times 10^7$ bactéries

Toutes les β -lactamines touchées sauf carbapénèmes



Diminution de l'efficacité

Effet inoculum

TABLE 4. Representative strains with low MICs of ESBL screening agents: standard- and high-inoculum MICs

Strain (enzyme)	MIC ($\mu\text{g/ml}$) of drug at the indicated inoculum (CFU/ml) ^a															
	MEM		CTT		CTX		CAZ		CRO		FEP		ATM		TZP	
	10 ⁵	10 ⁷	10 ⁵	10 ⁷	10 ⁵	10 ⁷	10 ⁵	10 ⁷	10 ⁵	10 ⁷	10 ⁵	10 ⁷	10 ⁵	10 ⁷	10 ⁵	10 ⁷
<i>P. mirabilis</i> 177 (TEM-10)	0.06	0.06	0.25	0.25	0.12	1	4	256	0.5	4	2	64	0.25	32	2	8
<i>E. coli</i> MISC 377 (SHV-10)	≤ 0.015	≤ 0.015	0.12	≤ 0.03	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.25	4	≤ 0.06	≤ 0.06	0.12	0.25	0.12	≤ 0.06	4	8
<i>K. pneumoniae</i> 98 (TEM-10, TEM-1, SHV-1)	0.03	4	0.25	1	1	128	512	>1,024	4	128	4	>128	256	>1,024	1,024	>1,024
<i>K. pneumoniae</i> 221 (TEM-12-like)	0.06	0.12	0.12	0.25	0.5	8	128	>1,024	1	512	8	>128	8	>1,024	8	16
<i>K. pneumoniae</i> 222 (SHV-3, SHV-1 or -2 ^b)	0.03	0.03	0.06	0.06	2	128	1	8	4	512	1	>128	0.5	4	4	8
<i>C. freundii</i> M421b (SHV-3-like)	0.03	0.06	0.12	1	2	256	1	32	4	512	0.5	>128	0.5	32	2	16
<i>E. cloacae</i> 154 (SHV-3)	0.06	0.12	1	64	8	>1,024	4	512	4	>1,024	1	>128	2	>1,024	2	>1,024
<i>M. morgani</i> M518b (SHV-4)	0.12	1	1	4	2	64	2	128	1	128	0.06	4	4	32	0.5	64

^a Abbreviations: MEM, meropenem; CTT, cefoteten; CTX, cefotaxime; CAZ, ceftazidime; CRO, ceftriaxone; FEP, cefepime; ATM, aztreonam; TZP, piperacillin/tazobactam.

Modification parfois très importante des CMI en fonction de l'inoculum

Effet post-antibiotique

Absence de recroissance bactérienne alors que l'AB n'est plus ou quasiment plus dans le milieu (correspond à l'intervalle entre 2 administrations)

- Temps nécessaire à la bactérie pour réparer la cible touchée par l'ATB OU délai nécessaire à l'ATB pour quitter sa cible
- Lien entre rapidité de la bactéricidie et l'EPA

Systeme : complexe, variable et dynamique +++

Population bacterienne « hétérogène » :

- sensible ... mais CMI variables
- effet inoculum,
- population S, mais présence de mutants-R qui ↗ sous traitement

Patients « hétérogènes » :

- Immunodépression
- gravité du tableau clinique
- site infecté variable, gravité variable et évolutive dans le temps
- Pk souvent perturbée : réa, brûlés, hématologie

Alors que le plus souvent même schéma thérapeutique pour tous, quelque soit la situation

Une forte posologie, c'est une dose suffisante pour ...?

Optimisation administration ATB

Réanimation, hématologie : conditions défavorables

- Risque d'infections avec souches de sensibilité ↘
- Patients « particuliers »
 - sepsis, choc, ventilation mécanique, oedèmes
 - dysfonction rénale, hépatique, hypo albuminémie
 - interactions médicamenteuses...



- Diffusion tissulaire altérée
 - Modifications Pk
 - Vd ↗ (x 2 à 4) → Cmax diminuée
 - demie-vie ↗ (x 2 à 3) → Crésiduelle augmentée
 - clearance rénale ↗ si sepsis ou ↘ si ins rénale
- Risque de sous dosage

Variabilités +++

- inter patients
- intra patient au cours du temps, suivant l'évolution clinique

Variabilités Pk et réanimation

Teicoplanine 6 mg/kg/12 pdt48 h puis 6 mg/kg/j, test à J4

N=12

	Age (Years)	IMC (kg/m ²)	Albumine (g/L)	Cl cr (mL/min)
Médiane	49	23	19	184
Min	20	16	11	71
Max	75	27	33	255

	C max (µg/mL)	C min (µg/mL)	ASC 0-24h (µg/mL/h)	Cl (ml/kg/min)	T>10µg/mL (%)	ASC 0-24>10µg/mL
Médiane	77	9	369	0.26	79	92
Min	53	5	171	0.11	13	43
Max	106	30	955	0.68	100	239

X 2

X 6

X 6

X 6

X 8

X 5

Conséquences Pk d'un choc septique

- Pipéracilline 4 g en 10 min APACHE [36-66]
- Microdialyse : muscle et tissu graisseux sous cutané

	Volontaire sain	Choc septique
Plasma		
C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	695 ± 132	265 ± 54
Cl_{totale} (ml/min)	131 ± 15	136 ± 33
Vd (l)	$9,6 \pm 1,8$	$40,7 \pm 8,6$
$T_{1/2\beta}$ (min)	63 ± 5	246 ± 75

Conséquences Pk d'un choc septique

- Pipéracilline 4 g en 10 min APACHE [36-66]
- Microdialyse : muscle et tissu graisseux sous cutané

	Volontaire sain	Choc septique
Plasma		
C _{max} (µg/ml)	695 ± 132	265 ± 54
Cl _{totale} (ml/min)	131 ± 15	136 ± 33
Vd (l)	9,6 ± 1,8	40,7 ± 8,6
T1/2 _β (min)	63 ± 5	246 ± 75
Muscle		
C _{max} (µg/ml)	216 ± 20	27 ± 5
T _{max} (min)	32 ± 3	63 ± 8
T1/2 (min)	106 ± 22	232 ± 65
AUC interstitium/plasma (forme libre)	0,55 ± 0,09	0,19 ± 0,03

Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient

Jason A. Roberts, B Pharm (Hons); Jeffrey Lipman FJFICM, MD

ATB hydrophiles

Vd faible
Clearance surtout rénale
Faible pénétration cellulaire

Vd ↗↗
Clearance ↗ ou ↘ suivant
fonction rénale

β-lactamines
Aminosides
Glycopeptides
Linézolide
Colistine

ATB lipophiles

Vd élevé
Clearance surtout hépatique
Pénétration cellulaire +++

Vd « inchangé »
Clearance ↗ ou ↘ suivant
fonction hépatique

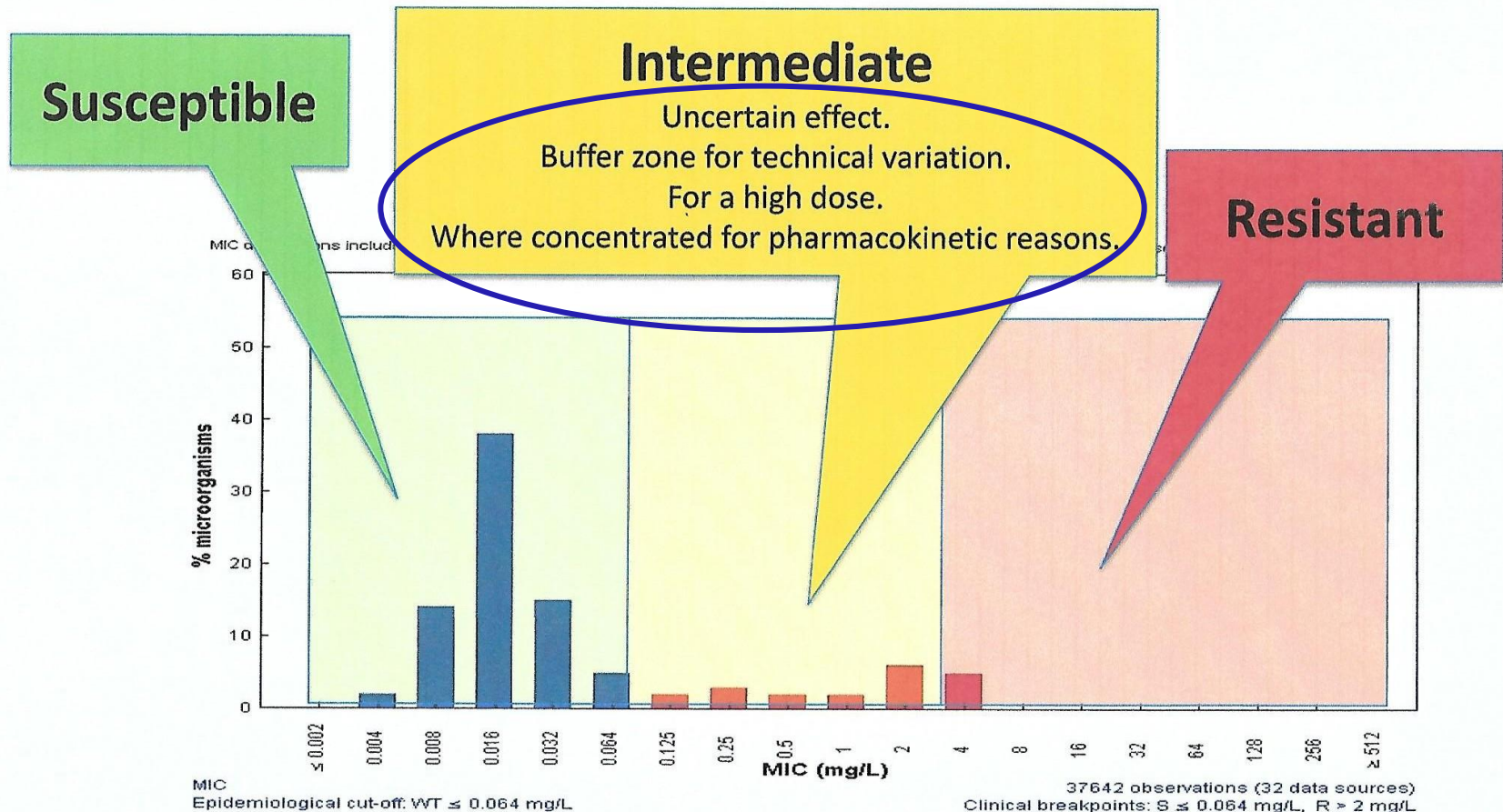
FQ
Macrolides
Lincosamides
Tigécycline

Général Pk

Pk réa

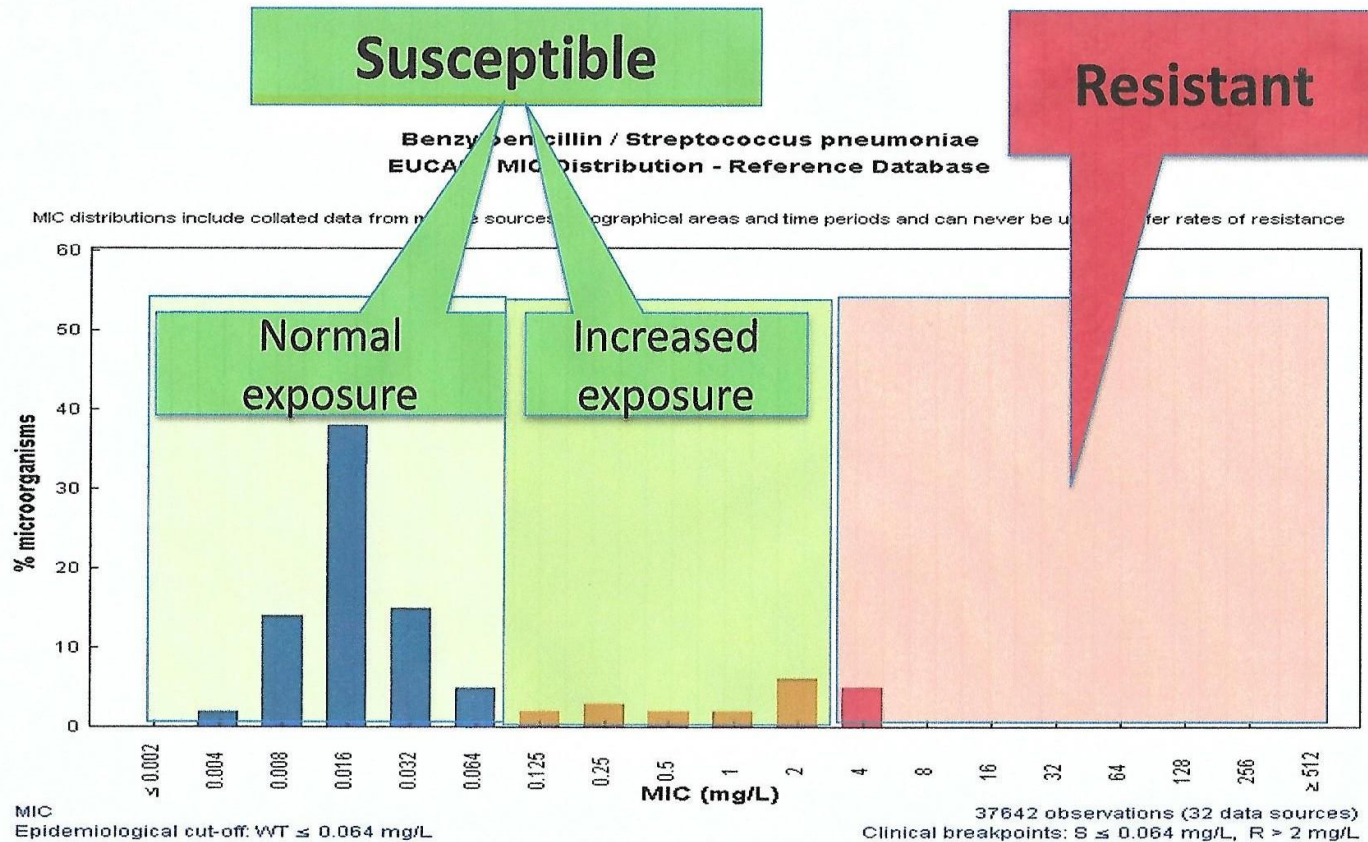
Catégorisation EUCAST/CA-SFM
Détermination de la sensibilité
par rapport à la CMI
Breakpoints

Catégorisation EUCAST – Avant 2019



www.eucast.org

Catégorisation EUCAST – Depuis 2019



www.eucast.org

Diapositive François Jehl

Catégorisation EUCAST – Depuis 2019

Ces modifications des breakpoints reposent sur l'intégration :

- Des breakpoints cliniques, qui correspondent
 - à une posologie donnée
 - à une voie d'administration donnée
 - à un rythme donné
 - pour un genre/espèce donné
- Des breakpoints Pk/Pd qui prennent le relais si 1 des conditions du dessus n'est pas « respectée »
- Cela reflète la réalité de l'efficacité clinique des schémas d'administrations d'un antibiotique pour une CMI et un site infecté donnés

Catégorisation EUCAST – Depuis 2019

- Beaucoup de molécules sont rendu I (surtout les « anciennes »)
 - propositions de fortes posologies sur des données Pk/Pd souvent pas très « consistantes »
- Pour beaucoup de molécules les fortes posologies de l'EUCAST sont les posologies standards utilisées en France
 - Macrolides, clindamycine, doxycycline
 - Daptomycine posologie standard max 6 mg/kg
 - Carbapénèmes chez les patients graves
 - ...

Depuis 2020

Groupe de travail en CA-SFM/SPILF pour déterminer ce que sont les posologies standards et les posologies élevées pour la France



ANNEXE 8

Posologie standard et forte posologie : propositions du groupe de travail SPILF, SFPT & CA-SFM

¹ Membres du groupe de travail : Raphaël Lepeule (pilote du groupe de travail, SPILF, CA-SFM), Jean-Pierre Bru (SPILF), Etienne Canouï (SPILF), Rémy Gauzit (SPILF), Philippe Lesprit (SPILF), Vincent Jullien (SFPT), Sylvain Goutelle (SFPT, CA-SFM), Vincent Cattoir (CA-SFM), Gérard Lina (CA-SFM), Frédéric Schramm (CA-SFM).

- Beaucoup de réflexion et de temps
- Beaucoup de modèles Pk/Pd faits ou refaits par la SFPT
- Beaucoup, beaucoup de discussions
- Beaucoup, beaucoup, beaucoup de corrections/révisions/relectures
- Mais cela a été super intéressant et on a tous beaucoup appris

Couples ATB/bactéries « forte dose » obligatoire

CA-SFM
juin 24

Pseudomonas

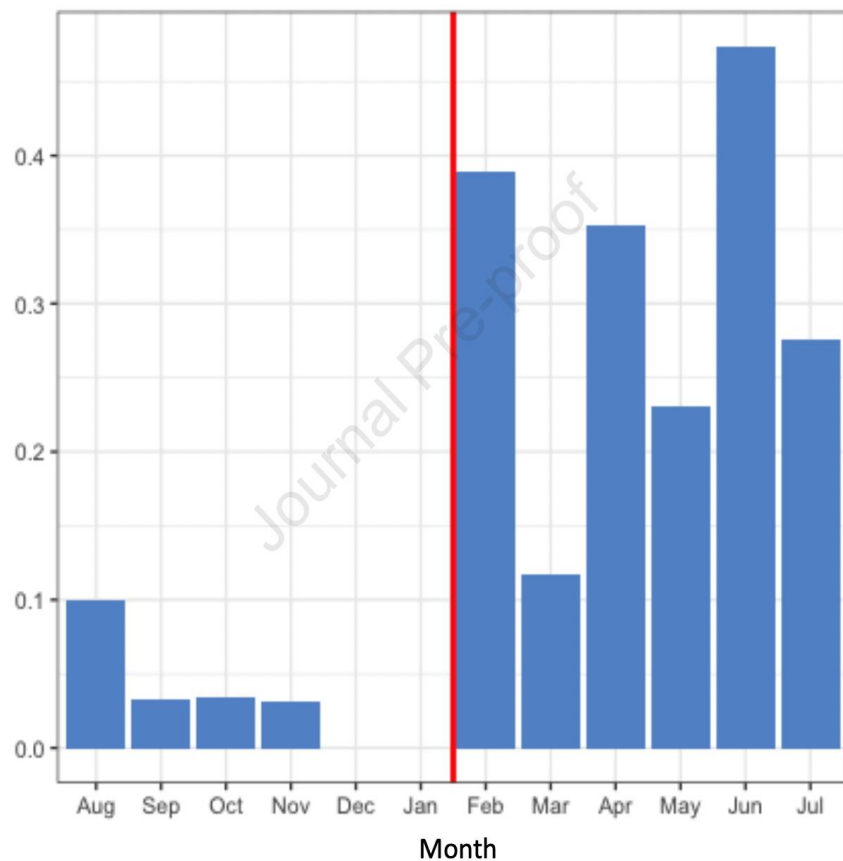
Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
Pipéracilline	0,001	16		30	50	18	18-19
Pipéracilline-tazobactam ¹	0,001 ¹	16 ¹		30-6	50	18	18-19
Ticarcilline ^A	0,001	16		75	50	18	
Ticarcilline-acide clavulanique	0,001 ²	16 ²		75-10	50	18	
Céfépime	0,001	8		30	50	21	
Céfidérocol	2 ¹	2 ¹		30	22	22	14-22
Ceftazidime	0,001	8		10	50	17	
Ceftazidime-avibactam	8 ²	8 ²		10-4	17	17	16-17
Ceftolozane-tazobactam ^A	4 ³	4 ³		30-10	24 23	24 23	
Imipénème	0,001	4		10	50	20	
Imipénème-relebactam, <i>P. aeruginosa</i>	2 ¹	2 ¹		10-25	22	22	
Méropénème	2	8		10	24	18	
Méropénème (méningites)	2	2		10	24	24	
Méropénème-vaborbactam <i>P. aeruginosa</i>	8 ²	8 ²		EP	EP	EP	

- Aztréonam : S si CMI < 0,001 mg/l – R si CMI > 16 mg/l
- Ciprofloxacine : S si CMI < 0,001 mg/l – R si CMI > 0,5 mg/l
- Levofloxacine : S si CMI < 0,001 mg/l – R si CMI > 1 mg/l

Pénicillines	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Amoxicilline-acide clavulanique iv	[1 g amoxicilline + 0,2 g acide clavulanique] en perfusions de 30 à 60 min toutes les 8 à 6 h	[2 g amoxicilline + 0,2 g acide clavulanique] en perfusions de 30 à 60 min toutes les 8 h	Ne pas dépasser 1,2 g d'acide clavulanique par jour. Burkholderia pseudomallei et anaérobies stricts : forte posologie uniquement.
Pipéracilline-tazobactam	Administration discontinuée en perfusions courtes : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 6 h en perfusions de 30 min	Administration discontinuée en perfusions courtes : objectif non atteignable	Pseudomonas spp. et anaérobies stricts : forte posologie uniquement.
	Administration discontinuée en perfusions prolongées : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 8 h en perfusions de 4 h	Administration discontinuée en perfusions prolongées : [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] toutes les 6 h en perfusions de 3 h	
	Administration continue : [8 g pipéracilline + 1 g tazobactam]/jour [stabilité jusqu'à 24 h] après dose de charge de [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] en perfusion de 30 min	Administration continue : [...] [12 g pipéracilline + 1,5 g tazobactam]/jour [stabilité jusqu'à 24 h] après dose de charge de [4 g pipéracilline + 0,5 g tazobactam] en perfusion de 30 min	
Témocilline	2 g toutes les 12 h en perfusions de 30 min	Administration discontinuée : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	Enterobacterales : la posologie de 2 g toutes les 12 h s'applique en cas de catégorisation « sensible à posologie standard » et uniquement pour les infections urinaires sans signe de gravité [infections urinaires sauf sepsis avec Quick SOFA ≥ 2, ou choc septique ou geste urologique (drainage chirurgical ou instrumental hors simple sondage vésical)] ; pour les autres situations cliniques, utiliser la forte posologie.
		Administration continue : [...] 6 g/jour [stabilité jusqu'à 24 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	
Céphalosporines	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Céfotaxime	Administration discontinuée en perfusions courtes : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	Administration discontinuée en perfusions courtes : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	Corynebacterium diphtheriae complex : forte posologie uniquement.
		Administration discontinuée en perfusions prolongées : 1 à 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	
		Administration continue : [...] 4 g/jour [stabilité jusqu'à 12 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	
Ceftazidime	Administration discontinuée en perfusions courtes : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	Administration discontinuée en perfusions courtes : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	Pseudomonas spp. et Burkholderia pseudomallei : forte posologie uniquement.
	Administration discontinuée en perfusions prolongées : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	Administration discontinuée en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	
	Administration continue : 2 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	Administration continue : [...] 4 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	

Impact of 2020 EUCAST criteria on meropenem prescription for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: an observational study in a university hospital

Rate of meropenem prescription



Effet « pervers »

Mauvaise
compréhension

Manque de
pédagogie
et d'explication

Pharmacocinétique (Pk) et Pharmacodynamie (Pd)

- **Pharmacocinétique**

Ce que l'hôte fait avec le médicament....

- absorption
- métabolisme
- élimination



C_{max}

AUC

demi-vie, C. résiduelle

Dosages

- **Pharmacodynamie**

Pour les ATB = Ce qu'il « fait » au micro-organisme

- effets directs
- effets post-exposition
- sélection / induction

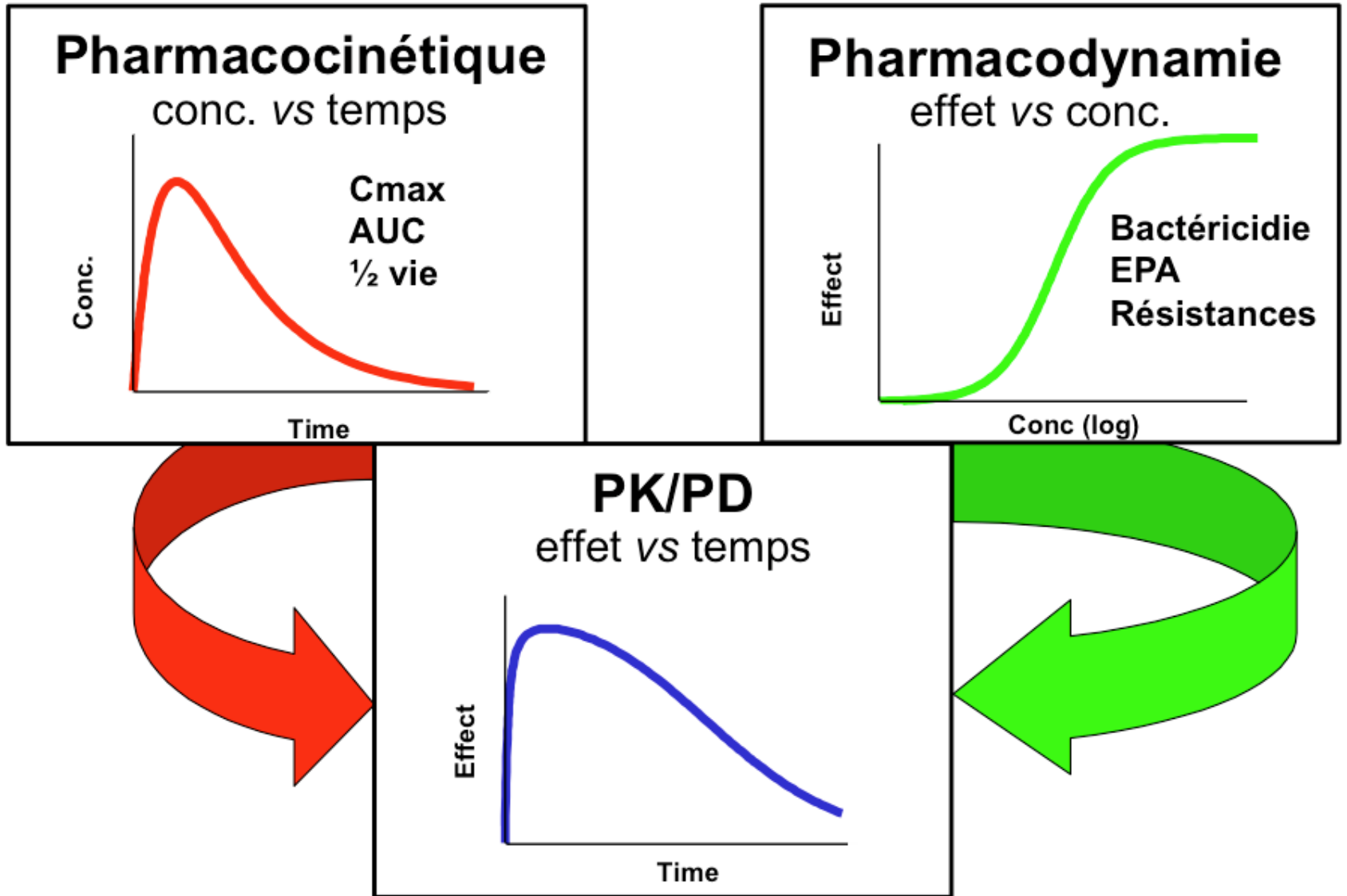


C_{MI}, C_{MB}, vitesse de
bactéricidie

EPA...

résistance

Intégration des relations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques



A quoi sert la relation Pk/Pd ?

A définir des objectifs Pk/Pd « cibles »

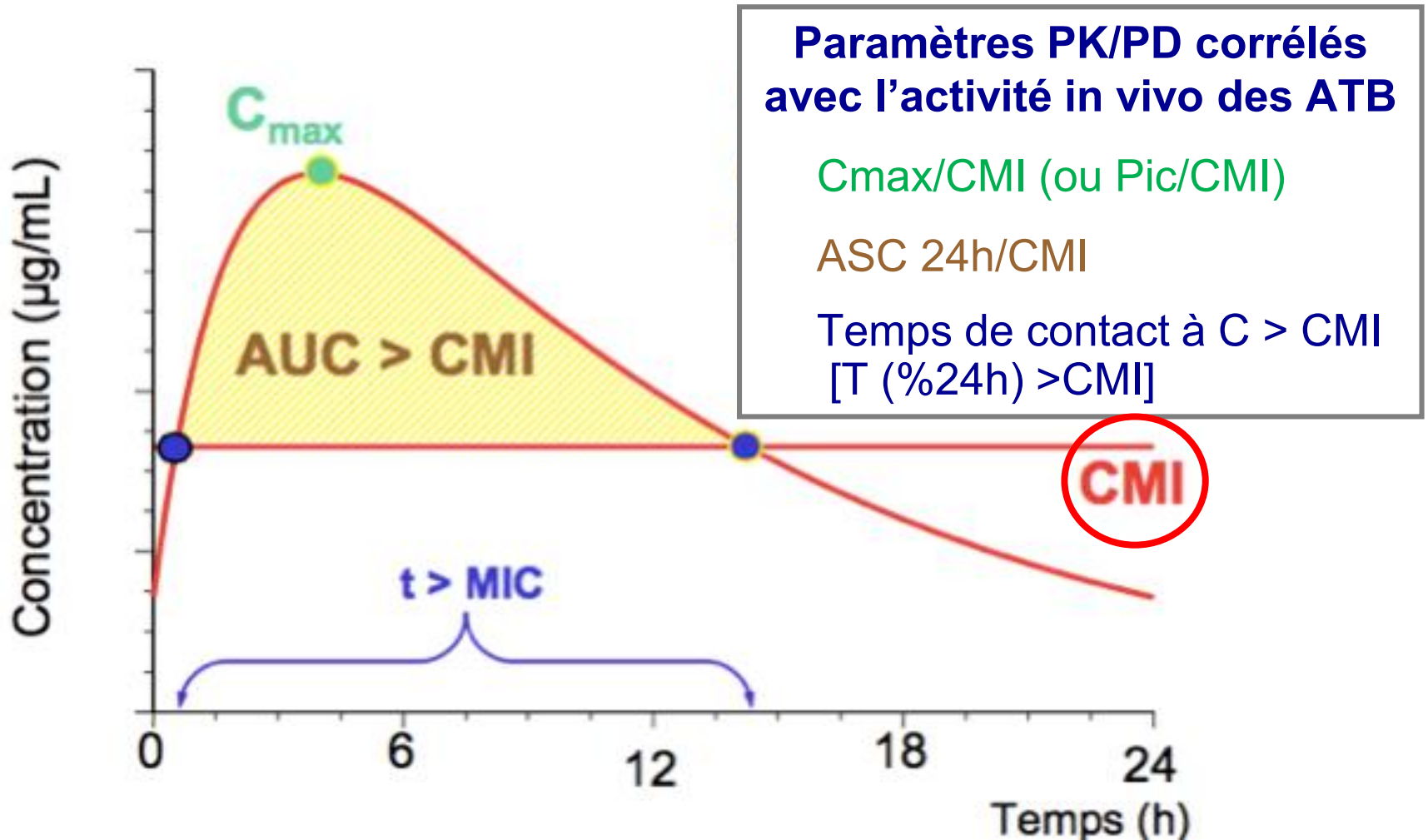
Personnaliser les modalités d'administration des ATB dans le but d'atteindre ces objectifs **pour optimiser l'efficacité**

Le seul paramètre Pd accessible en routine est un paramètre de « laboratoire » mesuré « in vitro »..... la CMI

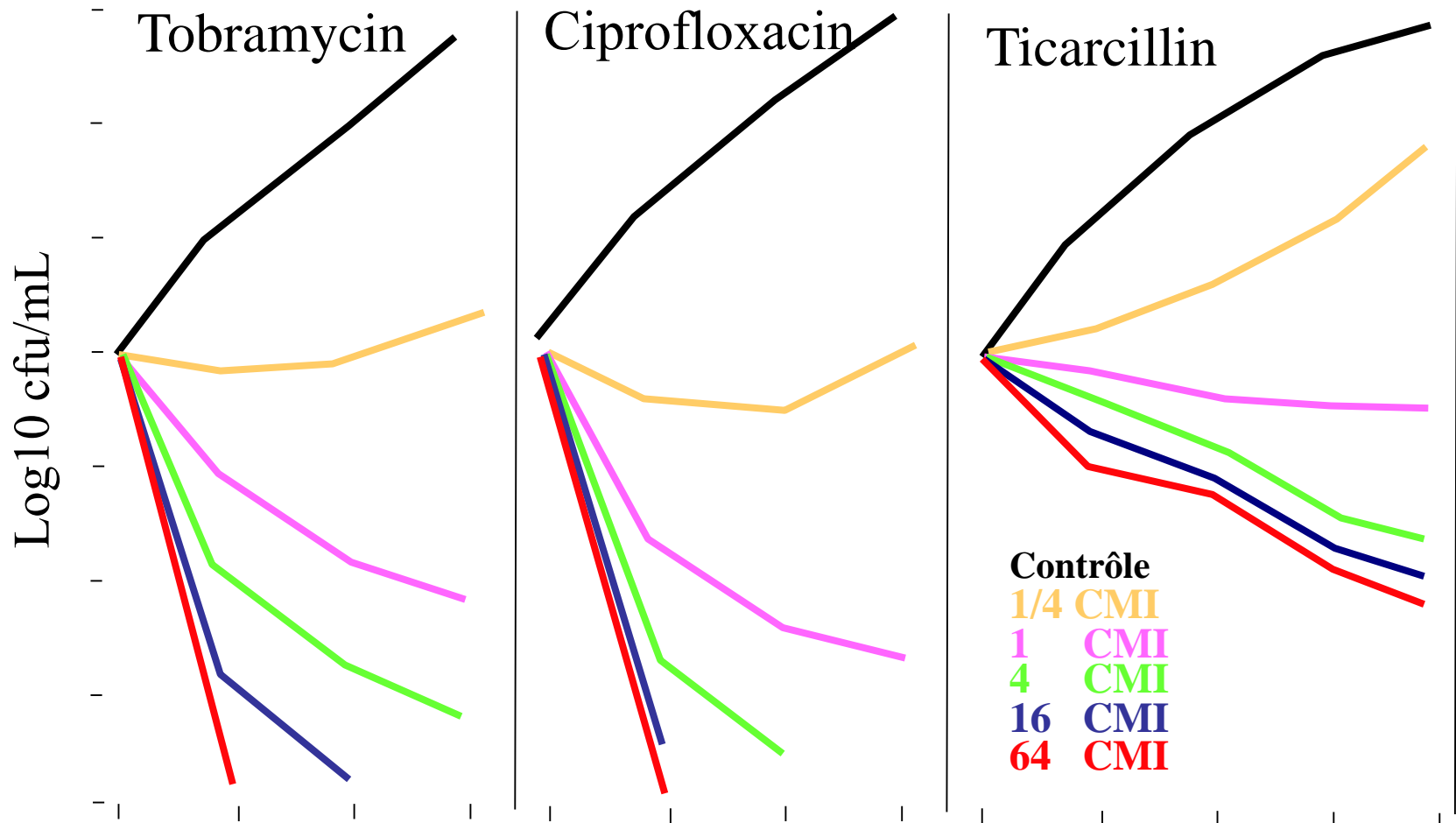
Paramètre qui pose des « problèmes »

- Simple à réaliser... mais coût/temps
- Mesure « à une dilution près » → 0,5 ou 1 ou 2 mg/l ???
- Exposition continue sur 18 à 24h à 1 AB à [C] fixe !!!
- Mesure la bactériostase...
- Pas d'information sur la nature du « killing » dans le temps ...
- N'intègre pas l'effet inoculum...l'effet post-antibiotique
- N'intègre pas la « Concentration de prévention des mutants R » (CPM)

Relation Pk/Pd : efficacité vs temps

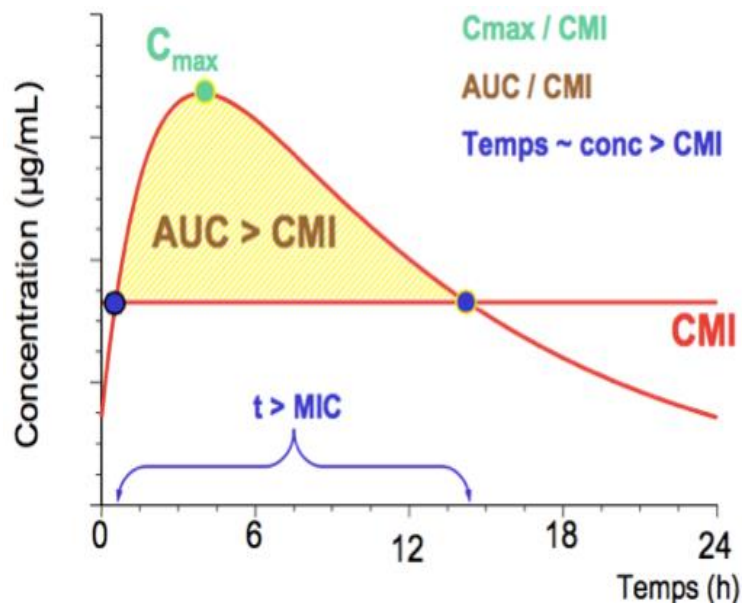


Bacterial killing : concentration-dependent vs-independent



- Time-kill curves of *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27 27853 with exposures to tobramycin, ciprofloxacin and ticarcillin at 0.25 to 64-times MIC R. Garraffo Nov 1999

Relation Pk/Pd : efficacité vs temps



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

C_{max}/CMI (ou Pic/CMI)

$ASC\ 24h/CMI$

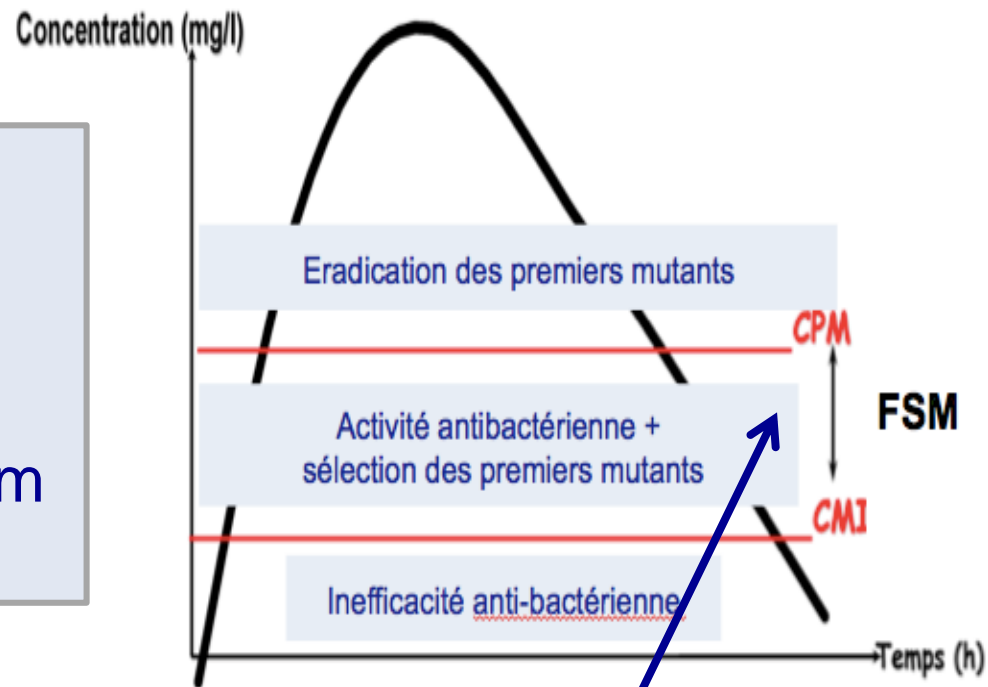
Temps de contact à $C > CMI$
[$T (\%24h) > CMI$]

Paramètres prédictifs de l'efficacité si atteinte de « prérequis »

- Pic/CMI 8 à 10 : AB concentration dépendant (aminosides)
- $T > CMI$: x % du temps : AB temps dépendant (bêta-lactamines)
- $AUC\ 24h/CMI$: AB concentration et temps dépendant (= quantité AB disponible dans le temps (glycopeptides, FQ, azithromycine, tigécycline...))

Relation Pk/Pd : efficacité vs temps

- Pour la plupart des ATB
CPM = 5 à 10 x CMI
- Pour certains ATB
↗ CPM avec ↗ inoculum
(carbapénèmes +++)



Passer le moins de temps possible dans FSM

Comment est démontré l'impact clinique de la relation Pk/Pd?

- Modèles animaux

Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of Antimicrobial Therapy. It's Not Just for Mice Anymore

Ambrose P CID 2007

- Simulation de « Monte Carlo » avec la notion de « probabilité d'atteindre une cible » Pk/Pd prédéfinie = « PTA »
- Etudes cliniques

Saving Lives With Optimal Antimicrobial Chemotherapy

Drusano G CID 2013

Monte Carlo simulations: maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients

Essais cliniques virtuels !!!

- Permet de déterminer les meilleures schémas thérapeutiques pour → un objectif Pk/Pd prédéfini (ex : $T > 4 \times \text{CMI}$ pendant 100% du temps), en fonction des différentes CMI de la bactérie que l'on traite
« PTA » = Probability of target attainment
- Données Pk obtenus à partir de différents schémas thérapeutiques dans la population d'intérêt (500 dosages)
- Modélisation dans un logiciel d'analyse avec covariables (clearance rénale, distribution, poids, âge, sexe, SAPSII, albuminémie, trauma, complication post op, causes médicales....)
- 10^4 simulations Pk/Pd avec ≠ schémas thérapeutiques, ≠ CMI et ≠ cibles Pk/Pd

PTA : Probability of Target Attainment

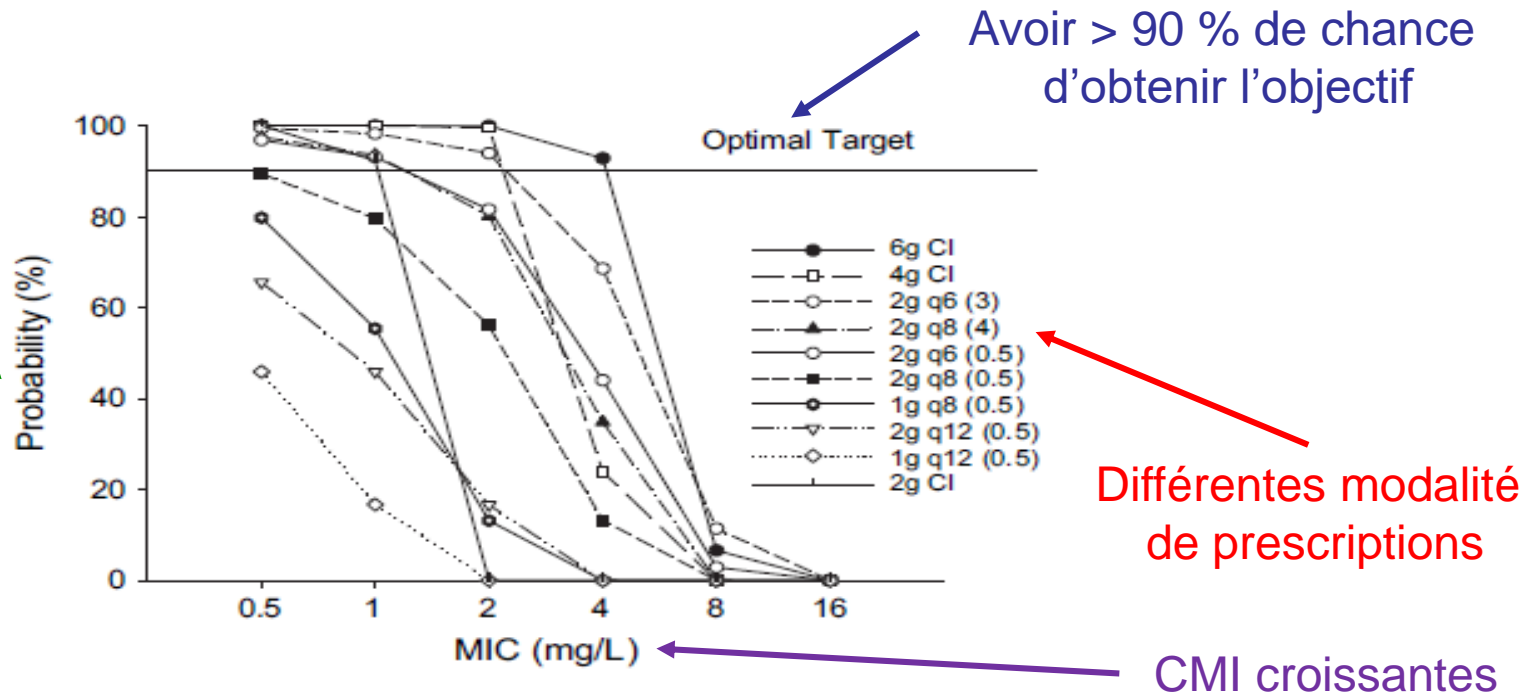
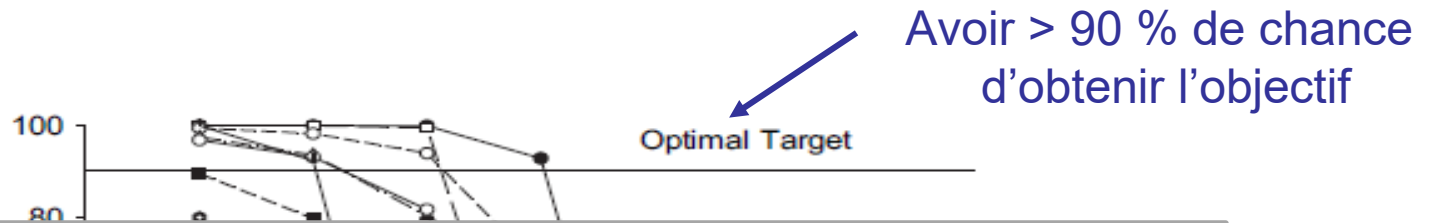


Figure 2 Probability of target attainment (PTA) of each drug regimen (infusion time) to obtain $fC_{min}/MIC > 7.6$ for simulated subjects with CL_{CR} between 60 and 120 ml/min.

Probabilité d'atteindre la cible
Ici avoir une concentration
en permanence > 7,6 fois la CMI

PTA : Probability of Target Attainment



Les schémas d'administration déterminent les breakpoints Pk/Pd

es modalités
criptions

CMI croissantes

Figure 2 Probability of target attainment (PTA) of each drug regimen (infusion time) to obtain $fC_{min}/MIC > 7.6$ for simulated subjects with CL_{CR} between 60 and 120 ml/min.

Probabilité d'atteindre la cible
Ici avoir une concentration
en permanence > 7,6 fois la CMI

**Quelques exemples de l'intérêt,
dans la « vraie vie », de tout ce qui
a été dit jusqu'à maintenant...**

HAS HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ	
RECOMMANDER LES BONNES PRATIQUES	
ARGUMENTAIRE	Prise en charge du sepsis du nouveau-né, de l'enfant et de l'adulte : recommandations pour un parcours de soins intégré

En cours de validation
HAS

- Parcours de soins intégré (ville-hôpital, tout âge, prévention I et II du sepsis)
- Adaptation de la Surviving Sepsis Campaign 2021
- **3 axes :**
 - Prise en charge du patient avec sepsis en amont des urgences (1^{ère} internationale)
 - Prise en charge du patient de l'intervention du médecin urgentiste → fin de la prise en charge aiguë
 - Prise en charge de la période post-aiguë à la réintégration professionnelle

Quelques reco différentes/SSC 2021

Recommandation 25

Chez un patient avec sepsis, de l'intervention du médecin urgentiste au terme de la prise en charge aiguë, il est recommandé d'optimiser les stratégies posologiques des antimicrobiens en tenant compte des principes de pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD), des posologies recommandées par le CASFM et des propriétés spécifiques du médicament (grade B).

Le Dictionnaire VIDAL

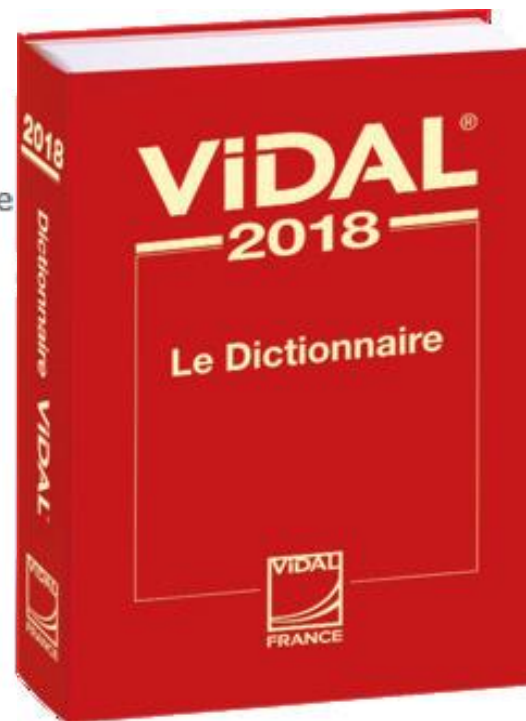
La référence en matière d'information sur le médicament

La référence en matière de désinformation sur les antibiotiques

Avec plus de **4600 spécialités** et **4000 produits de parapharmacie** pour cette 88^e édition, le Dictionnaire VIDAL constitue l'ouvrage indispensable des professionnels de Santé dans le cadre de leur pratique quotidienne.

Les monographies VIDAL sont rédigées d'après les données publiées par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et l'Agence européenne du médicament (EMA), en particulier les Résumés des caractéristiques du produit (RCP), et les informations économiques publiées au Journal officiel. Toutes structurées de la même façon, les monographies permettent une lecture rapide et pratique.

Elles sont le **reflet de l'information officielle** disponible au moment de la publication du Dictionnaire.

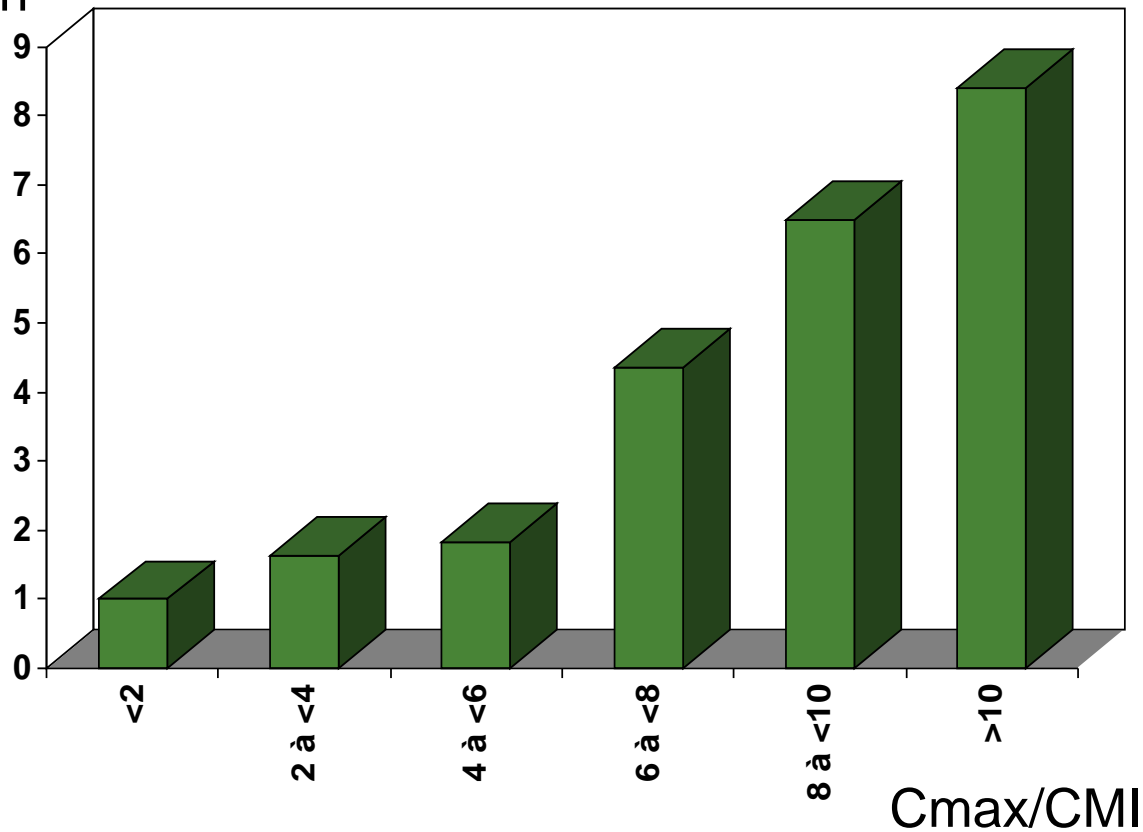


Quels objectifs Pk/Pd pour les aminosides ?

- Bactéricidie conc-dépendante (même sur pyo en croissance lente) → $\text{pic/CMI} = 8 \text{ à } 10$

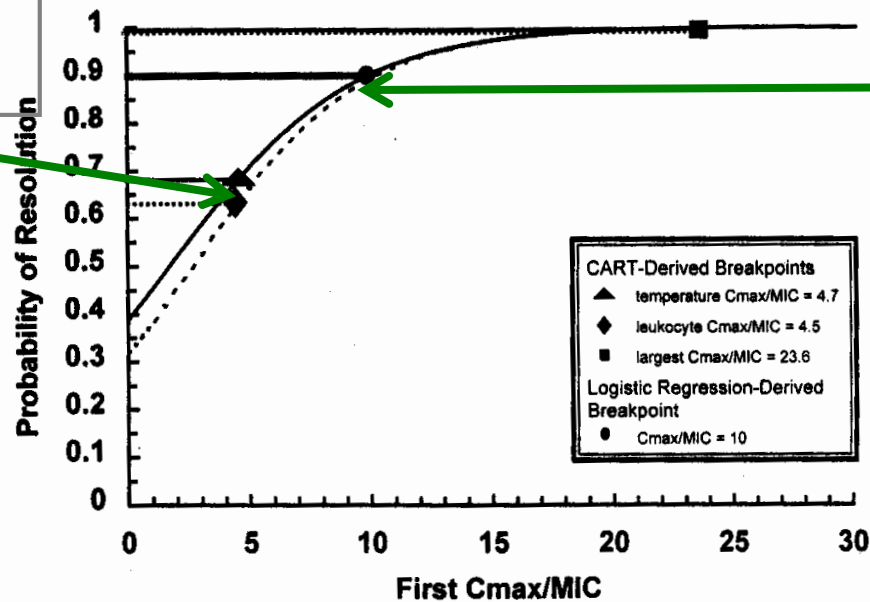
Aminosides : relation Cmax/CMI et guérison clinique

RR de guérison
clinique



Probabilité de réponse thérapeutique en fonction du premier C_{max}/CMI

Succès à J7 60%
si 1^{er} Pic/CMI = 5



Succès à J7 90% de
si 1^{er} Pic/CMI ≥ 10

FIG. 3. Probability of therapeutic response by day 7 of aminoglycoside therapy by using first C_{max}/MIC as the predictor variable: comparison of logistic regression- and CART-derived breakpoints. —, temperature resolution data; ---, leukocyte count resolution data; —●—, temperature resolution and leukocyte count resolution probability as determined by logistic regression analysis.

Quels objectifs Pk/Pd pour les aminosides ?

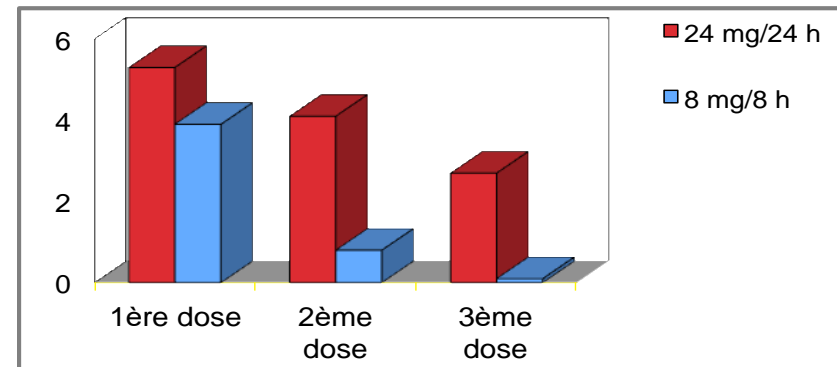
- Bactéricidie conc-dépendante (même sur pyo en croissance lente) → $\text{pic/CMI} = 8 \text{ à } 10$
- EPA (temps entre le moment où Cser devient inférieure à la CMI et la recroissance bactérienne)
2 à 4 h in vitro, x 2 à 10 in vivo

Quels objectifs Pk/Pd pour les aminosides ?

- Bactéricidie conc-dépendante (même sur pyo en croissance lente) → $\text{pic/CMI} = 8 \text{ à } 10$
- EPA (temps entre le moment où Cser devient inférieure à la CMI et la recroissance bactérienne)
2 à 4 h in vitro, x 2 à 10 in vivo
- Phénomène de résistance adaptative à la 1^{ère} dose (réduction vitesse de bactéricidie et EPA)

Résistance adaptative et aminoside (effet 1^{ère} dose)

« Down régulation » du transport
entre l'aminoside et sa cible
ribosomiale chez les bactéries
survivantes après la 1^{ère} dose
d'aminoside



Conséquences

- CMI augmente
- ⚡ vitesse de la bactéricidie et de l'EPA
- Réversible après 24h
- Implique principalement Pyocyanique et *E coli*

Quels objectifs Pk/Pd pour les aminosides ?

- Bactéricidie conc-dépendante (même sur pyo en croissance lente) → $\text{pic/CMI} = 8 \text{ à } 10$
- EPA (temps entre le moment où Cser devient inférieure à la CMI et la recroissance bactérienne)
 $2 \text{ à } 4 \text{ h } \textit{in vitro}$, $\times 2 \text{ à } 10 \textit{ in vivo}$
- Phénomène de résistance adaptative à la 1^{ère} dose (réduction vitesse de bactéricidie et EPA)
- Risque +++ de mutants-R → $\text{pic/CMI} = 8 \text{ à } 10$

Nilsson JAC 1987, Blaser AAC 1987

Comment administrer un aminoside ?

- Bactéricidie concentration-dépendante
- Effet post-antibiotique
- Phénomène de résistance adaptative



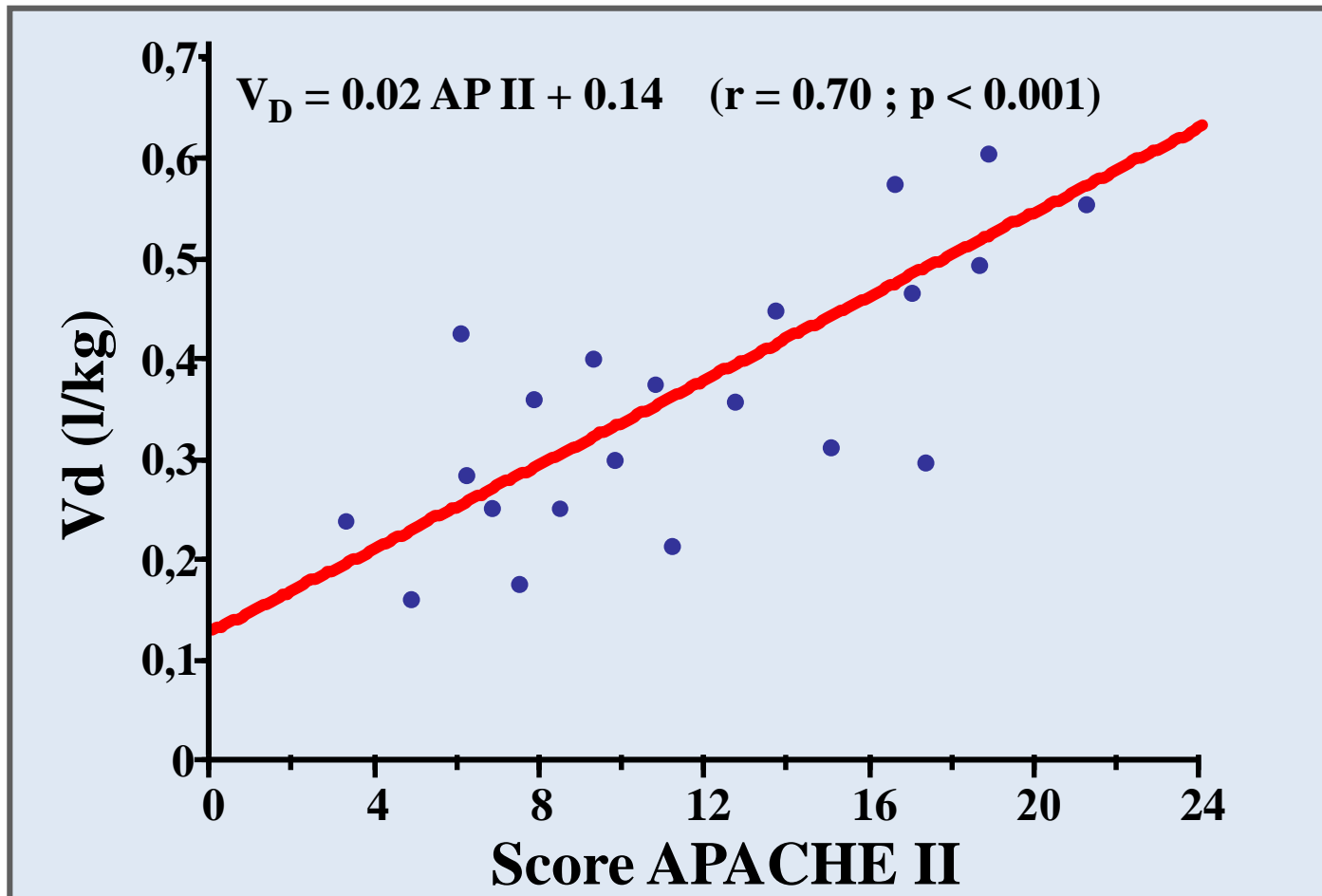
Arguments en faveur de :
Posologies élevées
Dose unique journalière

9 méta-analyses entre 95 et 97

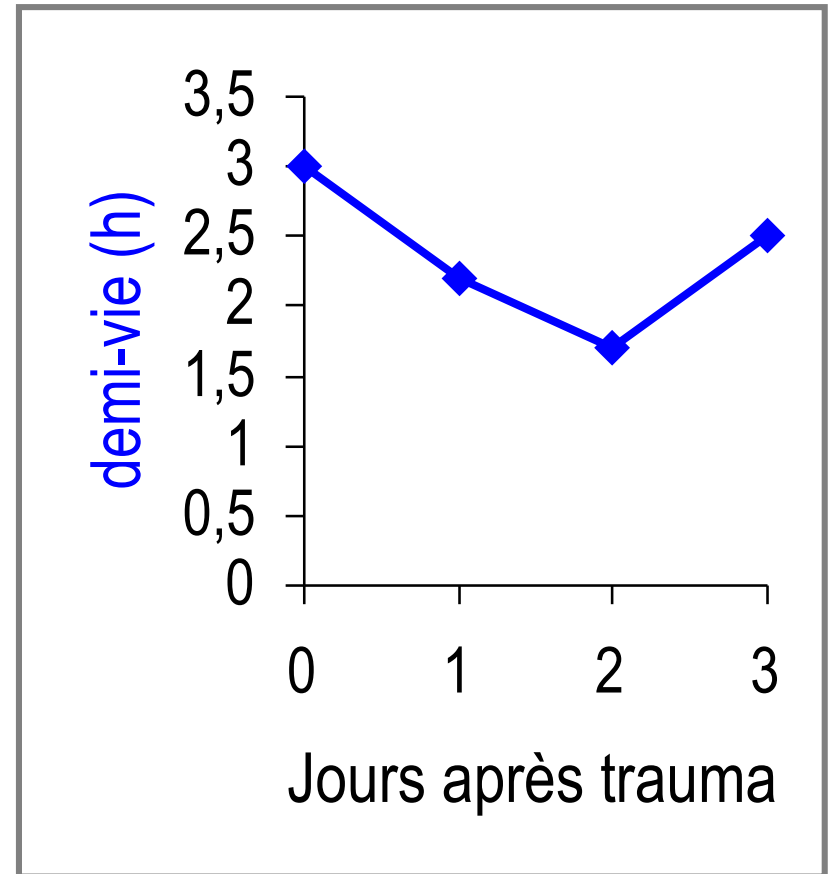
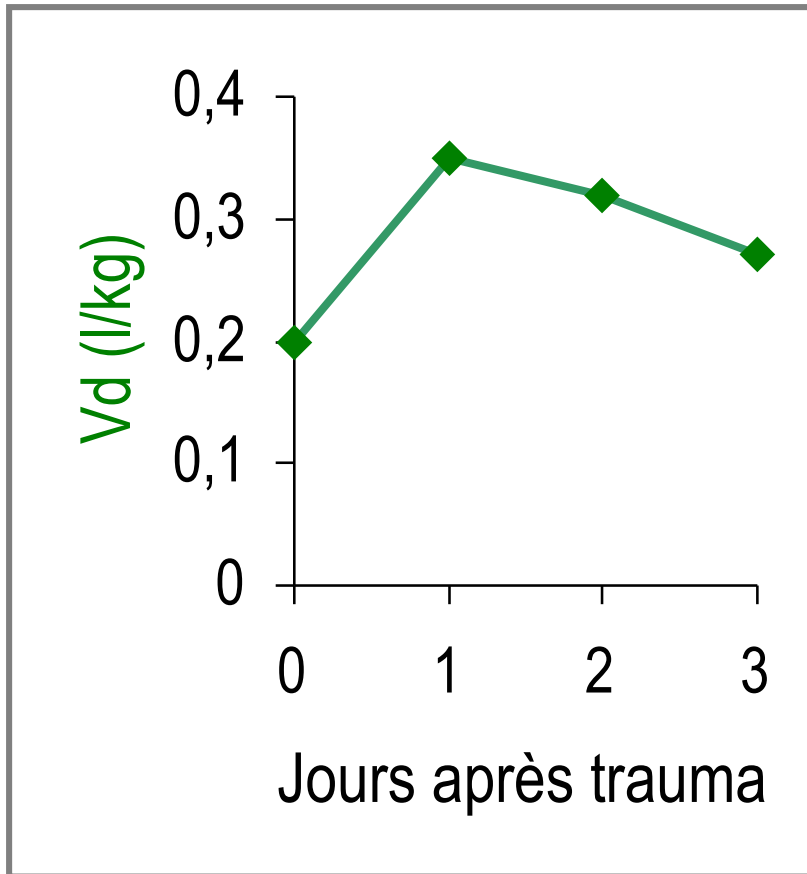
- ↗ réponses clinique et microbiologique avec DUJ
Aucune ne soutient le concept de la DMJ
- Tolérance :
 - ↘ néphrotoxicité avec la DUJ (7 méta-analyses/9)
Pas d'influence DUJ sur toxicité cochléaire ?
- Absence d'informations sur la mortalité et la toxicité vestibulaire

Pk chez les patients de réanimation

VD de l'AMK : proportionnel à la gravité



PK amikacine chez le traumatisé



Reed RD et al, J Trauma 1992

En pratique

- Grande majorité des prescriptions = **probabiliste**
(germe et *a fortiori* CMI inconnus)
- Dans toutes les situations où existe un risque de :
 - augmentation du Vd
 - souche avec une CMI augmentée



Utilisation des posologies les plus élevées

Gentamicine/tobramycine/netilmicine : 7-8 mg/kg/j

Amikacine : 25-30 mg/kg/j

Objectifs de concentration

- Probabiliste : germe et *a fortiori* CMI inconnus



Pour atteindre objectif Pk/Pd ($Pic = 8 \times CMI$)



Prendre les CMI_{90}

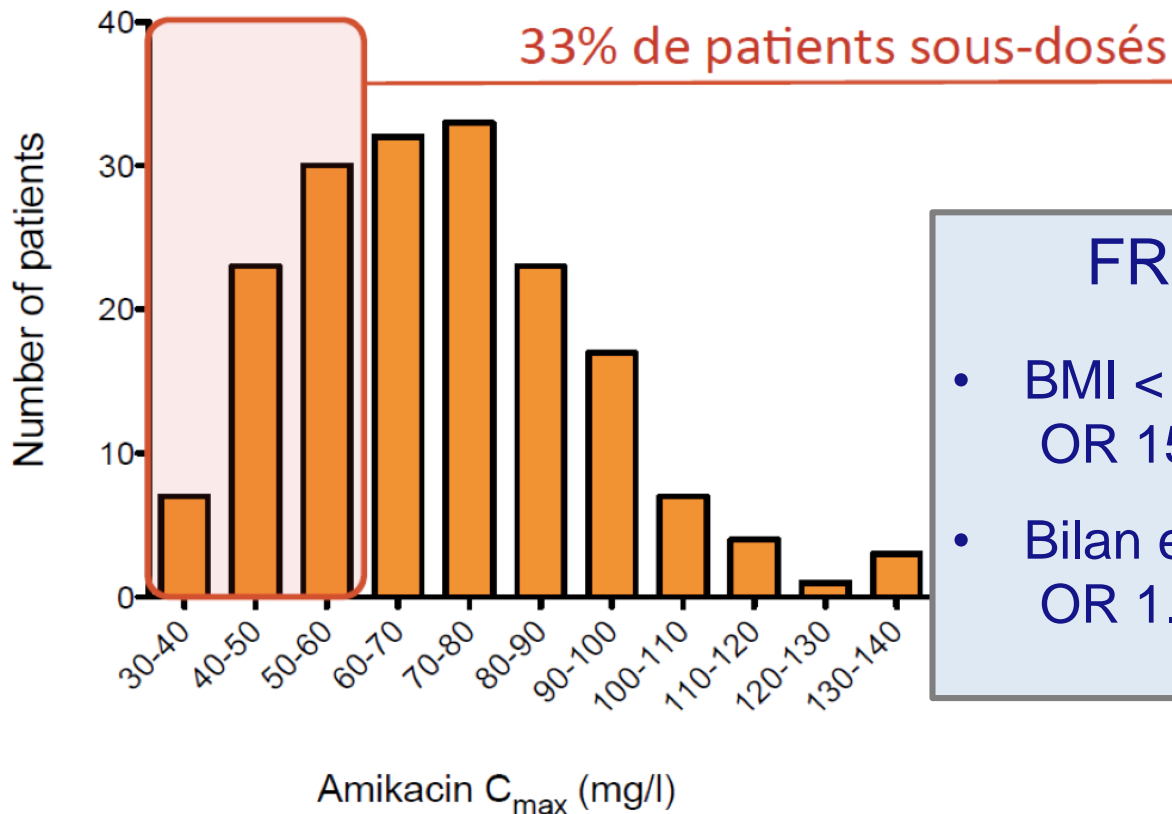
(Genta tobra, netil : 4 mg/l , AMK : 8 mg/l)

	Pic (mg/L)	Résiduelle (mg/L)
Genta, Tobra, Netil	30-40	<0.5
Amikacine	60-80	<2.5

- Si CMI connu objectif : $Pic = 8 \times CMI$

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

181 injections AMK à 25 mg/kg
Objectif de concentration 60 -70 mg/l



FR de sous dosage

- BMI < 25 kg/m²
OR 15.95 (3.68-69.20)
- Bilan entrées-sorties/24 h pos
OR 1.06 (1.01-1.11) par 250 ml

Impact of 30 mg/kg amikacin and 8 mg/kg gentamicin on serum concentrations in critically ill patients with severe sepsis

- ICU, sepsis graves
- AMK 30 mg/kg, genta 8 mg/kg
- Poids total si BMI < 30
Poids corrigé si BMI > 30
- AMK : Pic > 60 mg/l dans 77 % des cas
Genta : Pic > 30 mg/ dans 6 % des cas
- Résiduelle à J1
 - AMK > 2,5 mg/l : 50 %
 - Genta > 0,5 mg/l : 56 %
 - ➔ Conduisant a repousser 2ème injection
ou stop traitement

Adaptations posologiques ?

Ojectifs Pk/Pd : les mêmes, dans toutes les situations

Insuffisance rénale (quel que soit le degré)

- Ne les utiliser que si indispensable
- La posologie de la 1^{ère} injection : idem sujet normal
- Si plusieurs injections : même posologie, avec dosage de résiduelle pour ajuster les intervalles entre les injections
- Surveillance fonctions auditives

Patient > 75 ans : pas de schéma particulier

Aminoglycosides use in patients over 75 years old

- 184 pts, 75 à 101 ans
- 127 avec autres traitements néphrotoxiques
- Poso moyenne : genta 3, 5 mg/kg, AMK 13,5 mg/kg

	Total	Amikacin	Gentamicin
C_{max} monitoring (n, %)	37 (20%)	10 (18%)	27 (21%)
Mean C_{max} (mg/l) (range)		43.3 ± 15 (24–72)	9.4 ± 4.8 (3.2–24)
Patient with correct C_{max} n (%)	7 (19%)	2 (20%)	6 (28%)
Dosage adaptation n (%)	16 (43%)	2 (22%)	14 (52%)
C_{min} monitoring (n, %)	71 (38%)	14 (25%)	57 (44%)
Mean C_{min} value (mg/l) (range)		2.2 ± 1.5 (0.8–6.4)	1.66 ± 1.8 (0.2–7.8)
Patient with correct C_{min}	26 (37%)	10 (71%)	16 (28%)
interval adaptation (n, %)	11 (24%)	1 (25%)	10 (24%)

- FR néphrotoxicité (↗ créat > 25 %) en multivarié
 - Traitement ≥ 3 j OR 5,2
 - Autres néphrotoxiques OR 5,7 (IEC, diurétique)

Adaptations posologiques ?

Ojectifs Pk/Pd : les mêmes, dans toutes les situations

Insuffisance rénale (quel que soit le degré)

- Ne les utiliser que si indispensable
- La posologie de la 1^{ère} injection : idem sujet normal
- Si plusieurs injections : même posologie, avec dosage de résiduelle pour ajuster les intervalles entre les injections
- Surveillance fonctions auditives

Patient > 75 ans : pas de schéma particulier

Obésité

- Aminosides : hydrosolubles et peu liposolubles → Vd rapporté au poids est ↘
- Adaptation posologique sur le poids ajusté

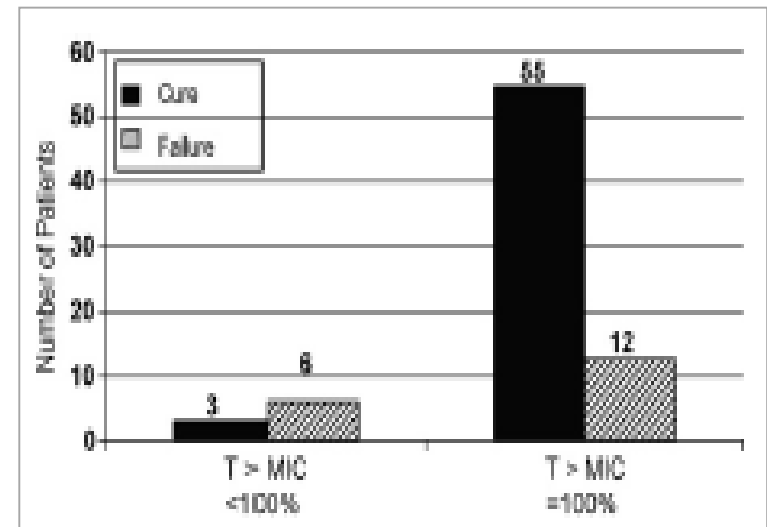
www.abxbmi.com

Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration ($T > MIC$) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections

- Pneumonies et IU compliquées, \pm bactériémie
- Ceftazidime (n=38), céfépime (n=38)

Organism susceptibility as minimum inhibitory concentration (MIC) values

Isolates (n)	MIC (mg/L) (median (range))	
	Cefepime	Ceftazidime
<i>Escherichia coli</i> (38)	0.03 (0.015–8.0)	0.25 (0.06–16.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (10)	2.0 (1.0–16.0)	2.0 (1.0–16.0)
<i>Klebsiella</i> sp. (7)	0.03 (0.015–2.0)	0.125 (0.06–2)



β -lactamines : objectif Pk/Pd

Infections graves
(en particulier ICU et hématologie)

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

Quelle valeur pour N ?

Early therapeutic monitoring of β -lactams and associated therapy outcomes in critically ill patients


Common sources of infection (n)

lung	118
blood	64
skin and soft tissue	26
urine	26
intra-abdominal	14
CSF	5

- Etude rétrospective, 206 patients
- C. sérique 100%T > CMI :
 - Guérison clinique (OR=3 ; p=0.03)
 - Éradication bactérienne (OR=2.6 ; p=0.048)
- C. sérique 100%T > 4 x CMI :
 - ↘ de l'émergence de résistance (OR=0.2 ; p= 0.004)
- Si retard de détermination des C. sériques :
 - ↘ taux de guérison (OR=0.9 ; p=0.007)
 - ↗ durée hospitalisation en ICU (p<0.0001)
 - ↗ taux mortalité à J30 (OR=1.1 ; p=0,04)

β -Lactam pharmacodynamics in Gram-negative bloodstream infections in the critically ill

- 98 bactériémies à BGN en ICU
- Entérobactéries n=78, *P.aeruginosa* n=19, *A. baumannii* n=1
- Mesure Cmin ou C steady-state (forme libre)



Meropénème
Ceftazidime
Céfépime
Ceftriaxone
Pip/taz
Aztréonam

Evolution clinique favorable

- Cmin/CMI > 1,3 → 84 %
- Cmin/CMI > 4,95 → 98 %

Résultats

- Solides pour méropénème, ceftazidime et Pip/taz
- Moins solide pour les autres (effectifs faibles)

Objectif de concentration

Infections graves
(en particulier ICU et hématologie)

$$T > 4-8 \times \text{CMI} = 100 \%$$



Cres ou Cplateau $\geq 4-8 \times \text{CMI}$
Permet également de rester $> \text{CPM}$

*Mouton JAC 96, Craig CID 1998, Mc Govan Clin Pharm 1998,
Gomez AAC 1999, Lipman JAC 1999, Vinks JAC 1999,
Alou L JAC 2005, Kaziakou LID, 2005, Ryback MJ AJIC 2006,
Roberts IJAA, 2007, Wong JAC 2019*

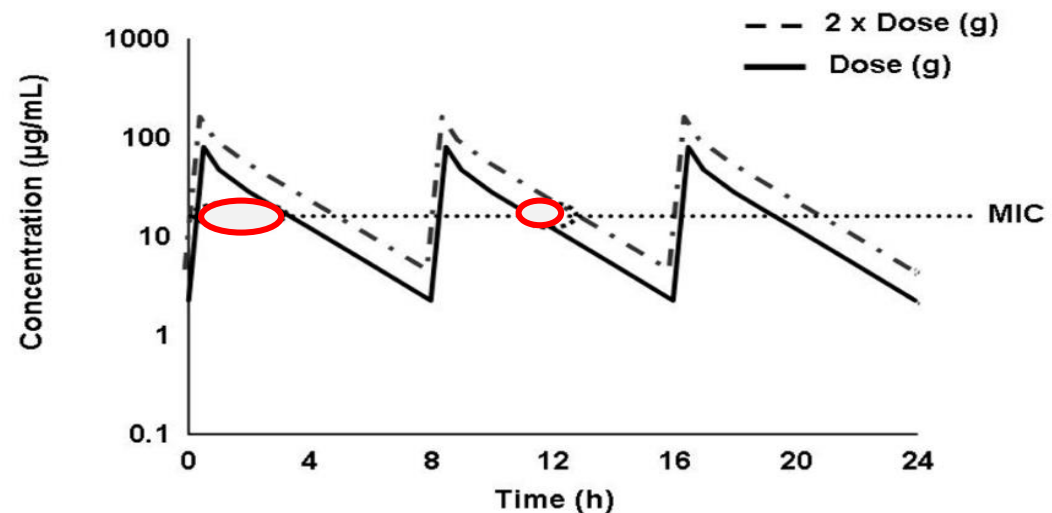
Comment atteindre ces objectifs ?

Cres des C3G à ½ vie courte et objectif T > 5- 8 x CMI =100 %

CMI	Concentrations cibles (8 x CMI)	Concentrations résiduelles des C3G aux posologies usuelles	
		3 x 1 g	3 x 2g
0,01	0,08		
0,1	0,8		
0,5	4	0,2-2,0	0,5-5
1	8		
4	32		

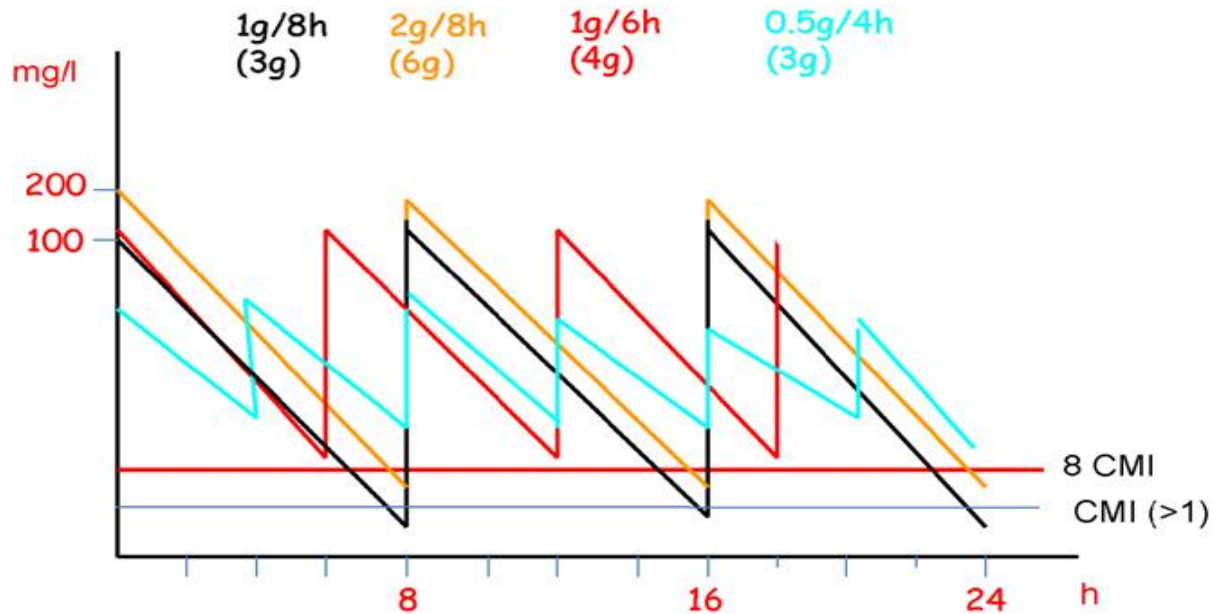
Objectif inatteignable si CMI > 0,5 mg/l

Augmenter la posologie ?



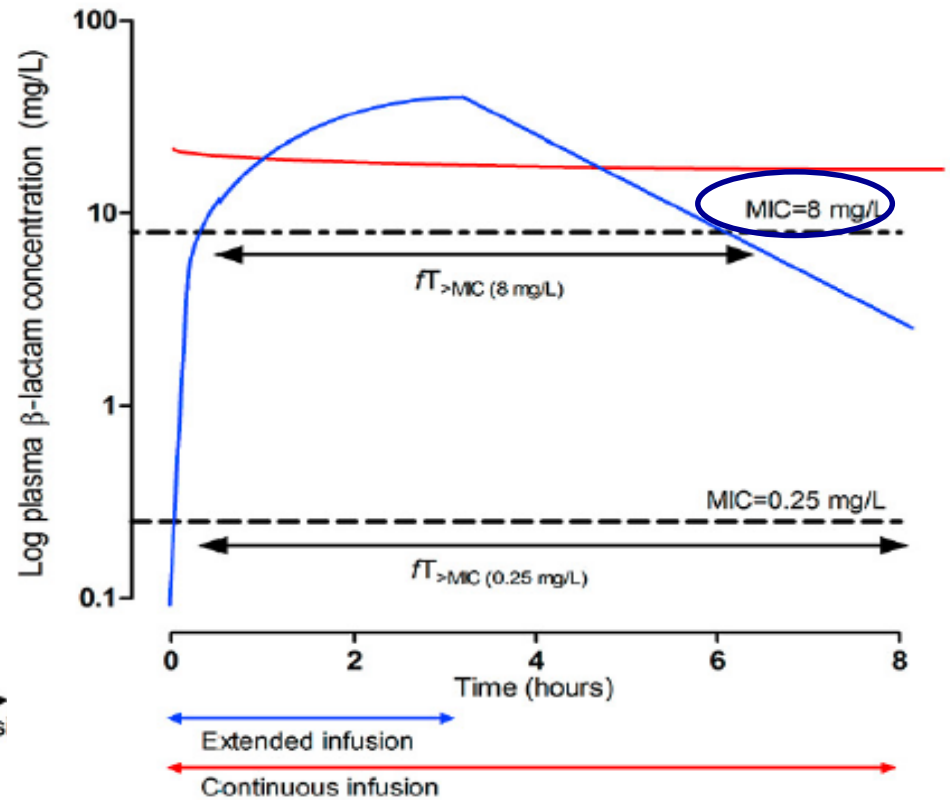
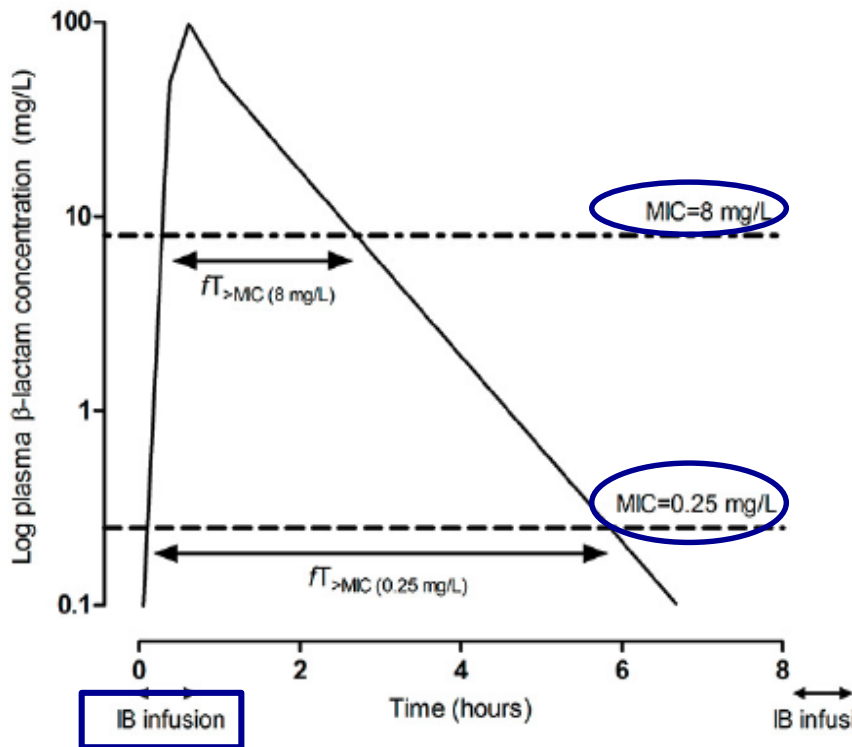
Comment atteindre ces objectifs ?

Influence du rythme d'administration



- Soit fractionnement +++ de la dose journalière
- Soit perfusion continue /prolongée (**après une dose de charge**)

β -lactamines : conséquences des modalités d'administration



Cefepime pharmacodynamics in patients with extended spectrum β -lactamase (ESBL) and non-ESBL infections[☆]

Su Young Lee, Joseph L. Kuti, David P. Nicolau*

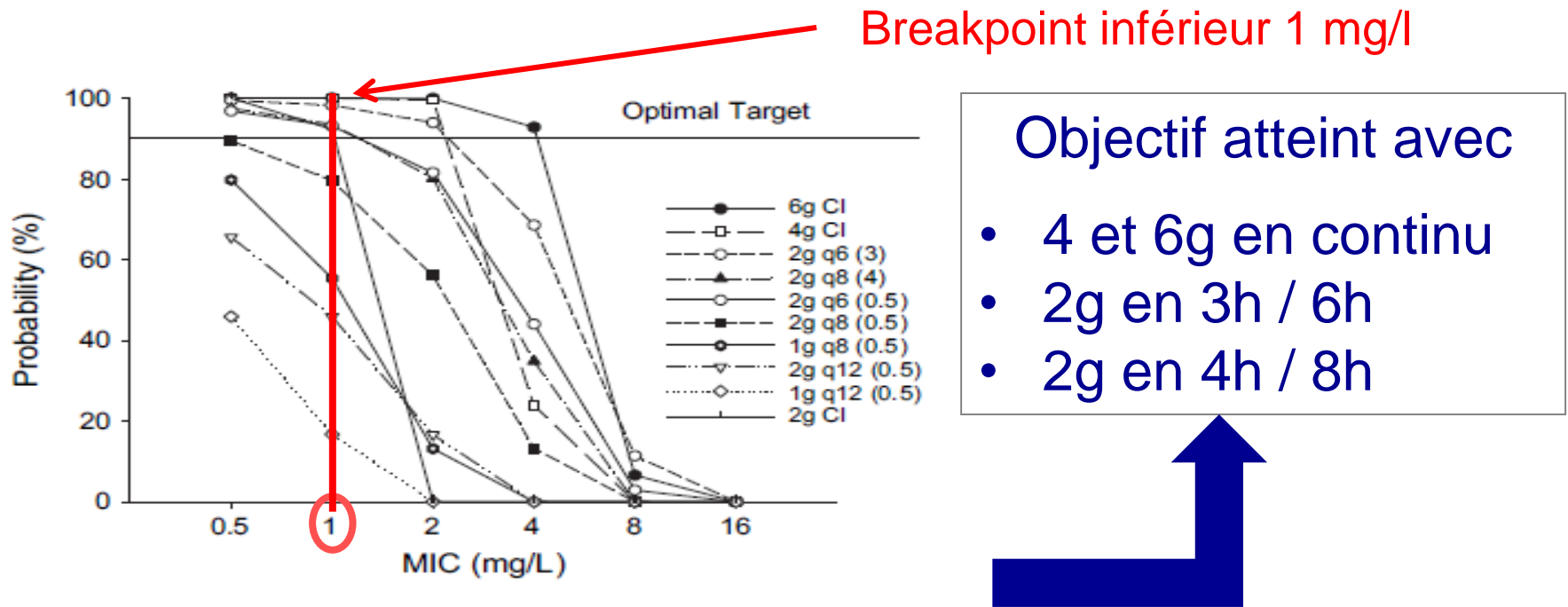


Figure 2 Probability of target attainment (PTA) of each drug regimen (infusion time) to obtain $fC_{min}/MIC > 7.6$ for simulated subjects with CL_{CR} between 60 and 120 ml/min.

Cefepime pharmacodynamics in patients with extended spectrum β -lactamase (ESBL) and non-ESBL infections[☆]

Su Young Lee, Joseph L. Kuti, David P. Nicolau*

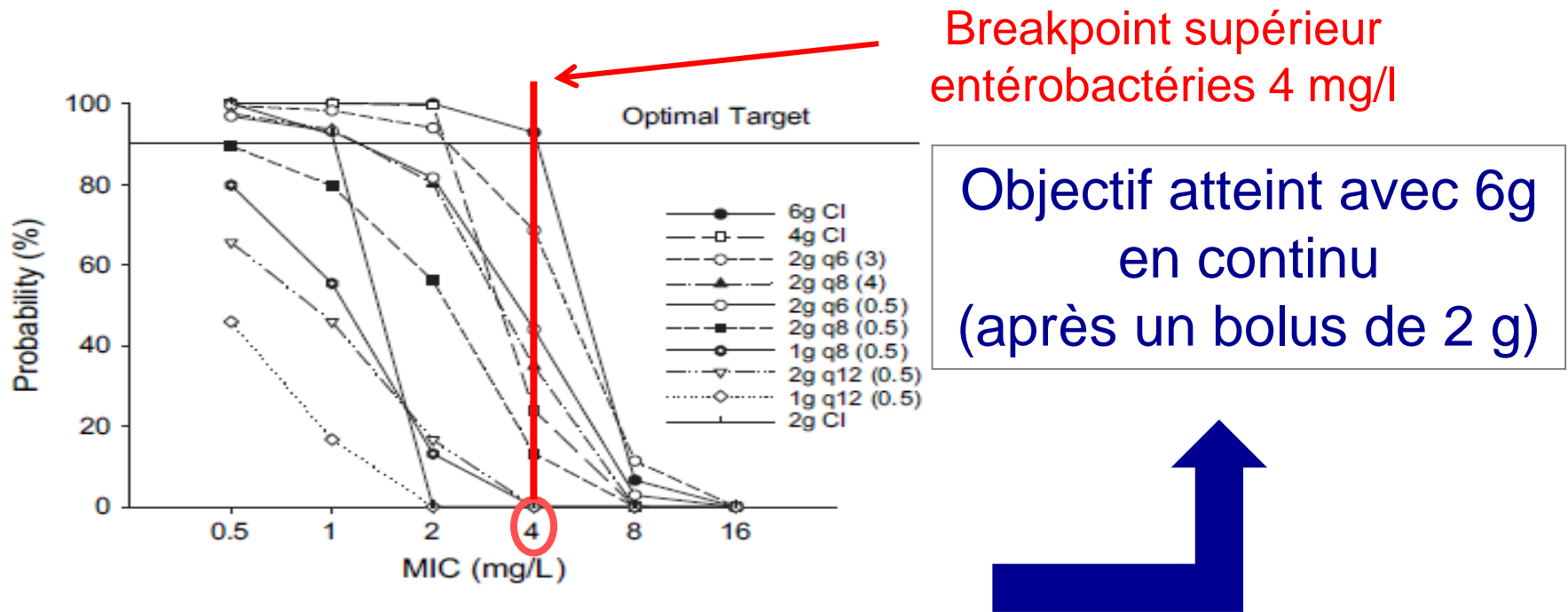
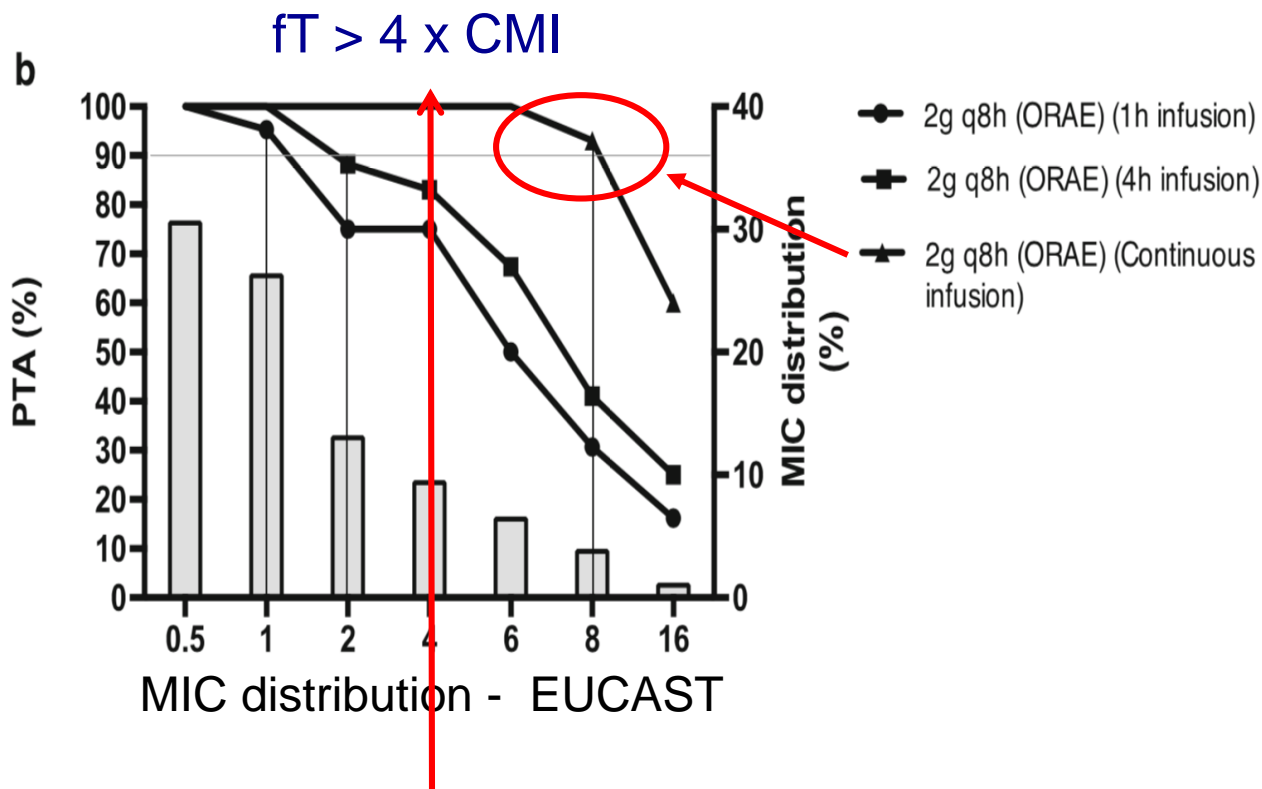


Figure 2 Probability of target attainment (PTA) of each drug regimen (infusion time) to obtain $fC_{min}/MIC > 7.6$ for simulated subjects with CL_{CR} between 60 and 120 ml/min.

Continuous infusion of ceftolozane/tazobactam is associated with a higher probability of target attainment in patients infected with *Pseudomonas aeruginosa*

- 67 infections à *P. aeruginosa* MDR,
- 2 g/1 g par 8 h : bolus vs perf continue ou prolongée

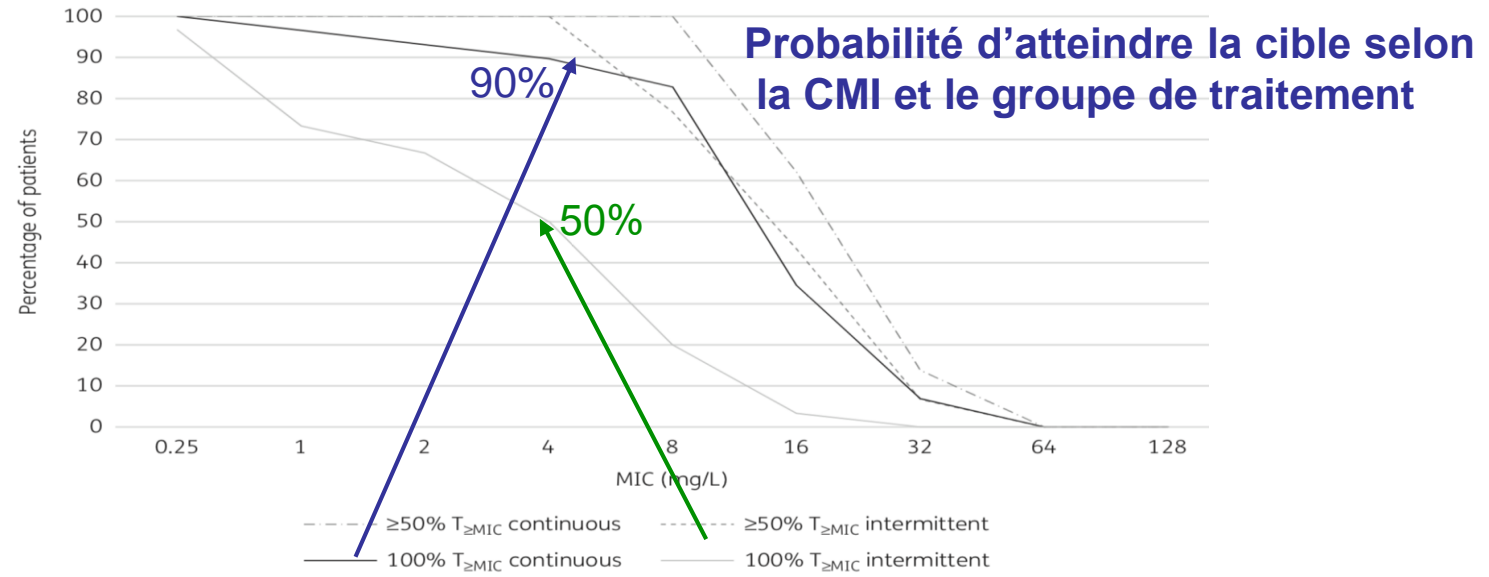


Breakpoint du Pyo 4 mg/l

Continuous versus intermittent infusion of cefotaxime in critically ill patients: a randomized controlled trial comparing plasma concentrations

Aardema H JAC 2020; 75 : 441

- 59 patients de ICU
- CFX 1g x 4 vs 4 g en continu (après dose de charge de 1 g)
- Objectif : $[C]_{\text{forme libre et liée}} \geq 4 \text{ mg/l}$ après 1 h de traitement



- Concentration critique sup de l'EUCAST (2 mg/l) → objectif « modeste » pour des patients de réanimation
- Mais si choix d'un objectif « type ICU » : 100 % fT > 4xMIC → cible atteinte pour 82 vs 23 % des patients

The New England Journal of Medicine

Copyright, 1953, by the Massachusetts Medical Society

Volume 248

MARCH 19, 1953

Number 12

“CONTINUOUS” VS. “DISCONTINUOUS” THERAPY WITH PENICILLIN

The Effect of the Interval between Injections on Therapeutic Efficacy

HARRY EAGLE, M.D.,† RALPH FLEISCHMAN,‡ AND MINA LEVY, A.B.§

BETHESDA, MARYLAND

Mais, aucune RCT n'a pu prouvé d'avantage clinique
→ nombreuses méta-analyses (>10 de 2013 à 2024)

Toutes vont dans le même sens
En faveur perfusion continue/prolongée
(réserve sur les carbapénèmes ?)

Les plus récentes :
Li X. Ann Intensive Care 2023 - Zhao Y Ann Intensive Care 2024
Gatti M Crit Care 2024 - Abdul-Aziz JAMA 2024

Surviving Sepsis Campaign

2021

Recommendation

26. For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** optimizing dosing strategies of antimicrobials based on accepted pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) principles and specific drug properties.

Best practice statement.

2019

R2.2. We suggest targeting a free plasma beta-lactam concentration between four and eight times the MIC of the causative bacteria for 100% of the dosing interval ($fT \geq 4-8 \times MIC = 100\%$) to maximize bacteriological and clinical response in critical care patients.

Prolonged vs intermittent intravenous infusion of β -lactam antibiotics for patients with sepsis: a systematic review of randomized clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis



9 études – 1 762 pts

Perfusion prolongée ou continue :

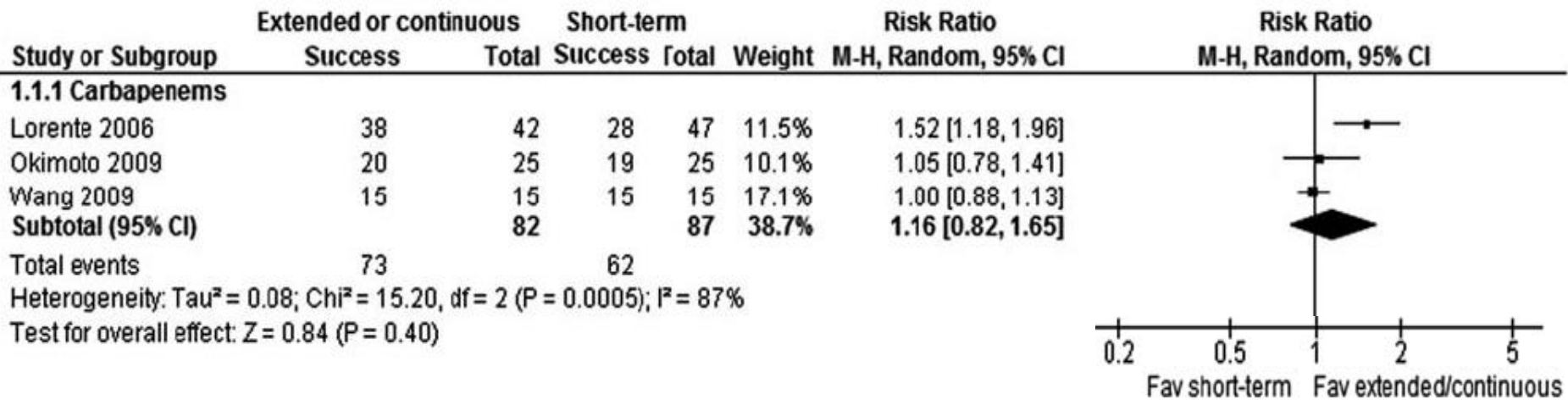
- ↘ mortalité à J30 (toutes causes confondues)
RR =0,82 ; 95%IC 0,70–0,96 ; $p=0,01$
- ↘ mortalité hospitalière :
RR=0,76 ; 95% IC 0,60–0,96 ; $p=0,02$
- ↘ mortalité en réanimation
RR=0,74 ; 95% IC 0,57–0,95 ; $p=0,02$
- ↗ du taux de guérison :
RR 1,26 ; 95% IC 1,11–1,43 ; $p=0,0005$.

Clinical Outcomes With Extended or Continuous Versus Short-term Intravenous Infusion of Carbapenems and Piperacillin/Tazobactam: A Systematic Review and Meta-analysis

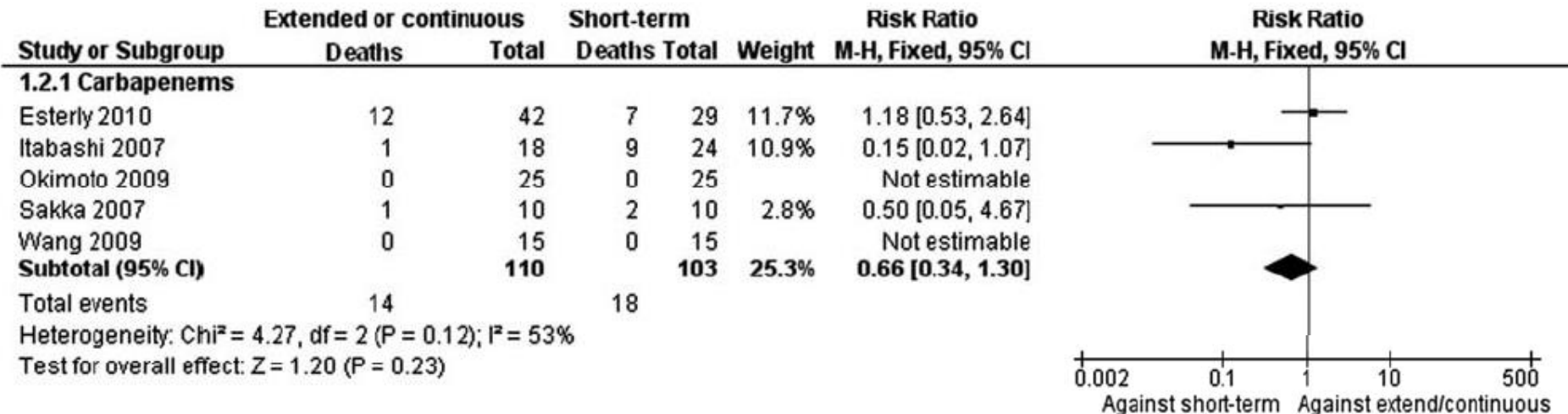
Méta-analyse : 14 études, 1 229 pts

- Seulement 3 études contrôlées randomisées
- Pipéracilline/tazobactam : 806 pts
Pipéracilline/tazobactam **ou méropénème** :121 pts
Carbapénèmes : 302 pts

Carbapénèmes : guérison clinique



Carbapénèmes : mortalité



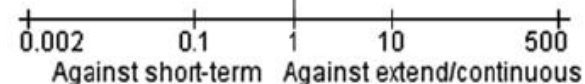
Guérison clinique

Study or Subgroup	Extended or continuous		Short-term		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio	
	Success	Total	Success	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI		
1.1.1 Carbapenems									
Lorente 2006	38	42	28	47	11.5%	1.52 [1.18, 1.96]			
Okimoto 2009	20	25	19	25	10.1%	1.05 [0.78, 1.41]			
Wang 2009	15	15	15	15	17.1%	1.00 [0.88, 1.13]			
Subtotal (95% CI)		82		87	38.7%	1.16 [0.92, 1.46]			

Alors que dans la conclusion il est écrit :

« The available evidence... suggests that extended or continuous infusion of carbapénems... was associated with lower mortality... » ???

Study or Subgroup	Success	Total	Success	Total	Weight	Risk Ratio	Risk Ratio		
1.2.1 C									
Esterly									
Itabashi 2007	1	18	9	24	10.9%	0.15 [0.02, 1.07]			
Okimoto 2009	0	25	0	25		Not estimable			
Sakka 2007	1	10	2	10	2.8%	0.50 [0.05, 4.67]			
Wang 2009	0	15	0	15		Not estimable			
Subtotal (95% CI)		110		103	25.3%	0.66 [0.34, 1.30]			
Total events	14		18						
Heterogeneity: Chi ² = 4.27, df = 2 (P = 0.12); I ² = 53%									
Test for overall effect: Z = 1.20 (P = 0.23)									



Particularités des carbapénèmes

- Bactéricidie (perte de 3 \log_{10} en 2 à 6h) plus rapide et supérieure à celle des autres β -lactamines
- ↗ effet avec ↗ des doses
- EPA (8 à 10 h *in vivo* sur *P. aeruginosa*)
- Dans 2 modèles animaux : le coefficient de corrélation efficacité/temps est 60-70 % (autres β -lactamines > 95%)
- Modèle de bactéricidie dynamique
 - doripénème : équivalence perfusion 1 h vs 4 h
 - vitesse de bactéricidie méropème
perfusion 30 min > 2 h > 4 h

Carbapénèmes vraiment T - dépendants ?



- A Cmax équivalente : perf 30 min ou 1 h à priori équivalente à perf prolongée
- A Cmax/CMI identique l'effet obtenu est le même quel que soit le niveau de % T > CMI
- EPA prolongé *in vivo*

Modèle de type concentration dominant

Petitjean O, Gauzit R

In : Infectiologie en réanimation. Collection de la SRLF, Ed M Wolff et P Carbonneau ; éditions Springer-Verlag France ; 83-104, 2013

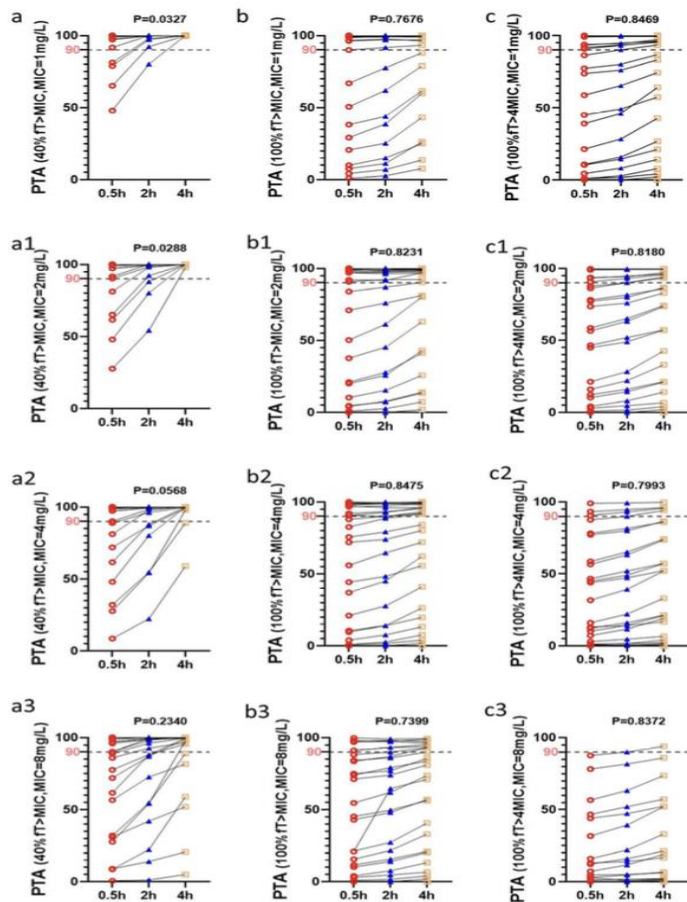
En pratique...?



- Préférer perf courte si patient avec ↗ VD pour diminuer les risques de sous-dosages
- Tout gain d'effet passe par ↗ de la posologie/j + que par un changement de mode d'administration (+++ pour prévention émergence de mutants-R)
 - harmonisation RCP (2011)
 - ✓ méropénème : 2 g x 3/24 h
pour tout patient grave
si suspicion *P. aeruginosa* ou *Acinetobacter*
 - ✓ imipénème (2010): 1 g x 4 pour tout patient grave

Does Prolonged Infusion Time Really Improve the Efficacy of Meropenem Therapy? A Prospective Study in Critically Ill Patients

- Breakpoints méropénème entérobactéries et *P. aeruginosa* :
CMI S ≤ CMI 2 mg/l – R > 8 mg/l



Cette figure illisible dit :

- Si CMI ≥ 4 mg/l

- Si patients graves

➔ Pour atteindre 100 % T > 4 x CMI

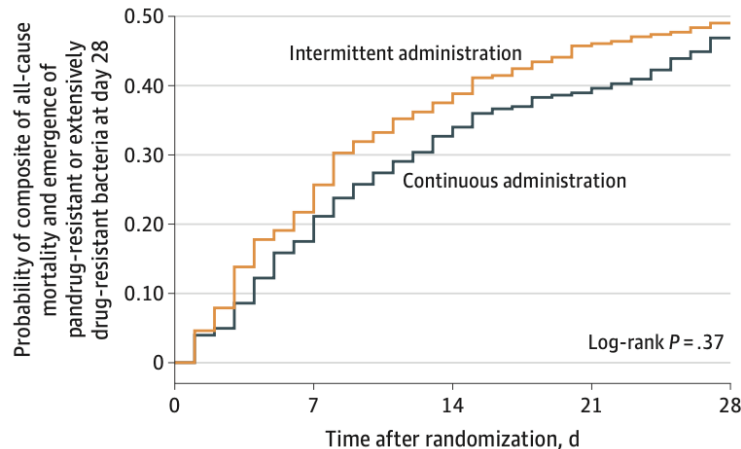
- Pas de bénéfice de la perfusion prolongée

- Alternatives : ↗ la posologie ou autres molécules

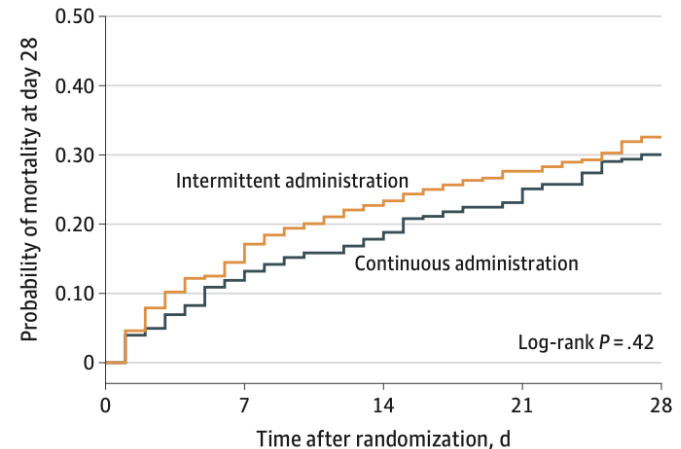
Continuous vs Intermittent Meropenem Administration in Critically Ill Patients With Sepsis The MERCY Randomized Clinical Trial

- 24 hôpitaux – 607 pts ICU
- 1 fois la posologie de méropénème déterminée (2g à 8 g)
→ randomisation continu (n=303) vs intermittent (n=304)

Critère de jugement I :
Probabilité mortalité (toute cause)
+ émergence R à J28



Critère de jugement II :
Probabilité mortalité à J28



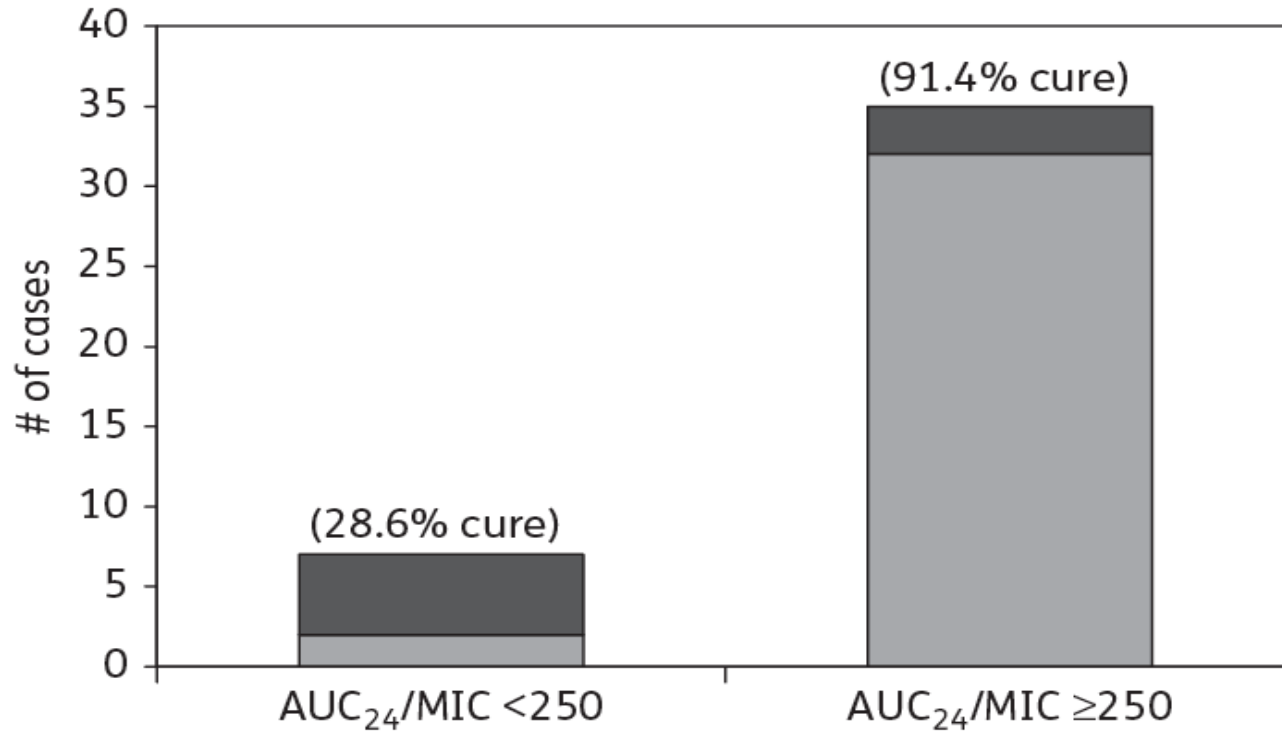
Pas de différence de mortalité à J90 (42 % vs 42 %)

β -lactamines : au total

- Arguments Pk/Pd « forts » pour administration continue, qui se conçoit **qu'après une dose de charge**
- Réserve sur les carbapénèmes ???
- Probablement moins utile si infections peu graves, mais...
- Probablement utile
 - patients de réa
 - Site « difficiles » à atteindre (endocardite, SNC, Ostéo-articulaire)
- Probablement utile si CMI élevées
- Importance des dosages +++ (objectif de concentration et toxicité)
- Probablement pas prise en compte suffisante de la stabilité et la compatibilité ++++

Fluoroquinolones : objectif Pk/Pd

Ciprofloxacin



Connu depuis le début des années 90

Fluoroquinolones : objectif Pk/Pd

Tableau XX : objectifs de PK/PD des différentes fluoroquinolones [17–25]		
	C_{max}/CMI (<u>fraction libre</u>)	AUC/CMI (<u>fraction libre</u>)
Ciprofloxacin	-	> 125 (>250 si infection grave à BGN)
<u>Lévo</u>floxacin/ <u>O</u>floxacin	12	87-100
<u>Moxi</u>floxacin	10	>100
<u>Déla</u>floxacin	-	24-64

Vancomycin AUC_{24}/MIC Ratio in Patients with Complicated Bacteremia and Infective Endocarditis Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Its Association with Attributable Mortality during Hospitalization

- Revue rétrospective 2006-2008
- 68 bactériémies à SARM

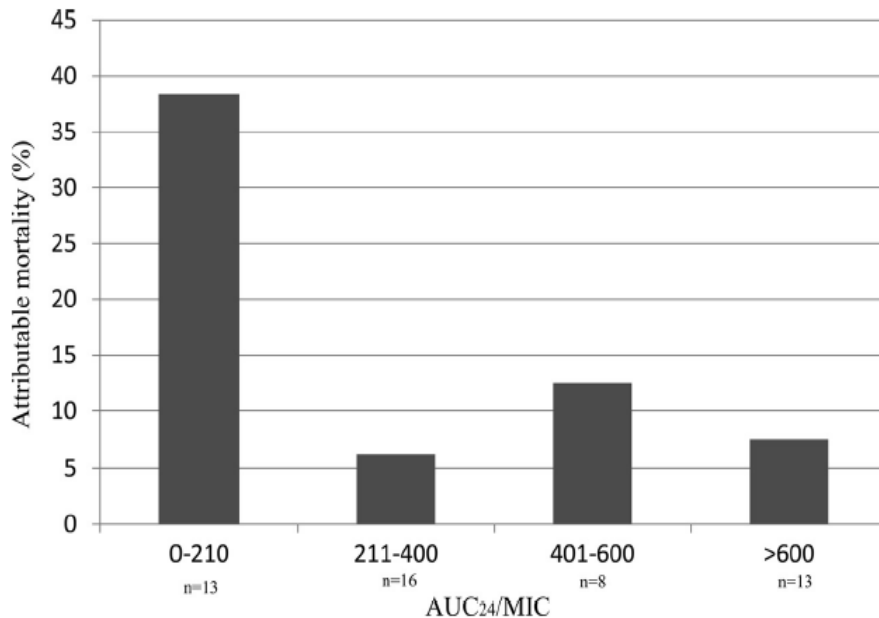


FIG 1 Attributable mortality stratified by the AUC_{24}/MIC ratio.

Objectifs Pk/Pd pour la vancomycine

$AUC/CMI > 400$
(résiduelle 25-30 mg/l)

Rybak ICCAC 1997

Drew ICAAC 2004

Jeffres Chest 2006

Moise-Broder Pharmacokinet 2004

Hidayat Arch Intern Med 2006

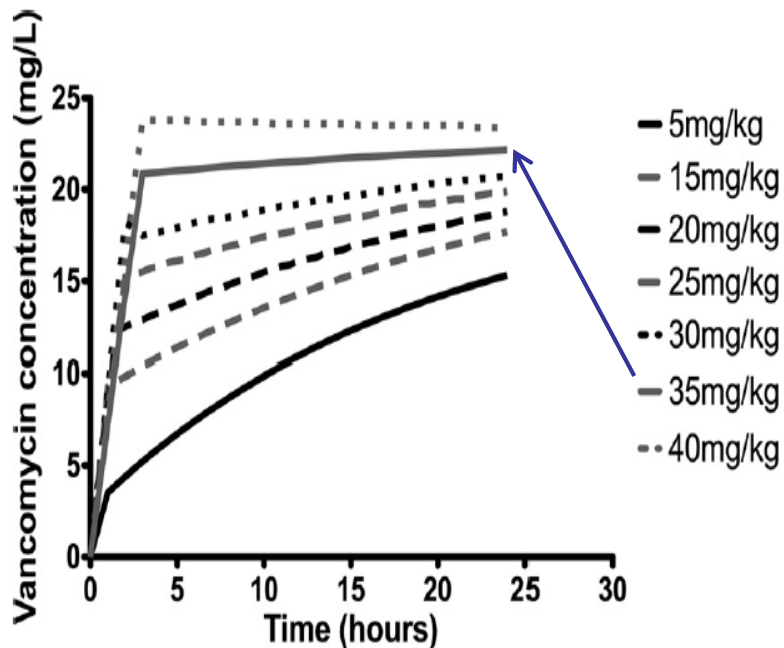
Vancomycin Dosing in Critically Ill Patients: Robust Methods for Improved Continuous-Infusion Regimens[▽]

Jason A. Roberts,^{1*} Fabio Silvio Taccone,² Andrew A. Udy,¹ Jean-Louis Vincent,²
Frédérique Jacobs,³ and Jeffrey Lipman¹

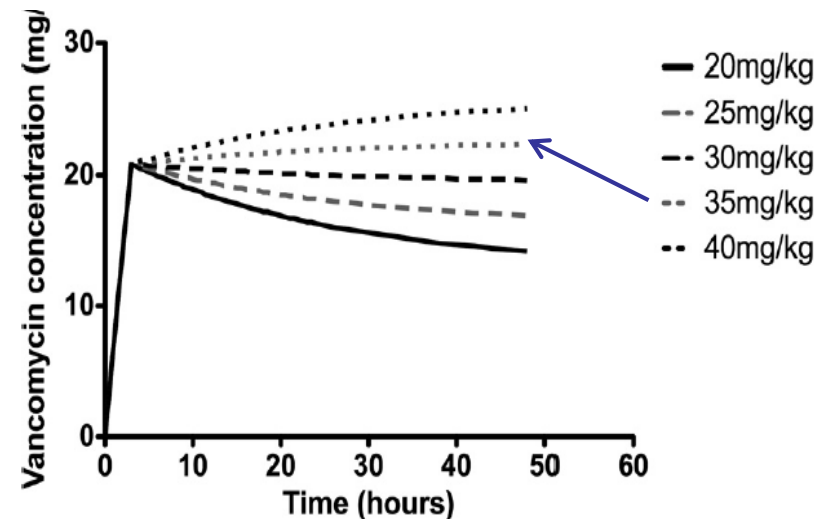
AAC 2011; 55: 2704

Simulation Monte Carlo à partir de vancomycinémies
chez 206 pts en sepsis sévère/choc septique
→ pour obtenir une concentration cible de 20 mg/l

Effet dose de charge



Effet posologie/24 h
après dose de charge de 35 mg/kg



Pour cl. créat à 100 ml/min/1,73 m²

Plaidoyer pour les dosages

Recommandation/Recommandations

Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God

Préparation et administration des antibiotiques par voie injectable : comment éviter de jouer à l'apprenti sorcier◇

P. Longuet^a, A.L. Lecapitaine^b, B. Cassard^c, R. Bastita^d, R. Gauzit^{e,*}, P. Lesprit^f, R. Haddad^g,
D. Vanjak^h, S. Diamantisⁱ, Groupe des référents en infectiologie d'Ile-de-France (GRIF)

Administration des antibiotiques IV en perfusion prolongée et continue

Reco en cours de publication

SPILF, SFPC, SFPT, RESOMEDIT, SFAR, SRLF...

- Optimisation des modalités d'administration
- Ville et hôpital
- Un outil/calculateur sera élaboré

Conclusions

- De plus en plus nécessité ATB à « la carte » ou aux « petits oignons » (optimisation Pk/Pd, posologies, associations...) où toute erreur se paie cher (les bactéries sont capables de tout...)
- Tester de manière adéquate : antibiogramme et PCR/test rapides (mécanisme de résistance)
- Tester sans « a priori » les nouvelles... et les anciennes molécules
- Discussion/aide avec microbiologistes, infectiologues, pharmaciens