

# Pharmacodynamie des antibiotiques: principes et applications en soins intensifs



**P.M. Tulkens**

Pharmacologie cellulaire et moléculaire,  
Université catholique de Louvain,  
Bruxelles, Belgique

&

**International Society of  
Anti-infective Pharmacology**



[www.facm.ucl.ac.be](http://www.facm.ucl.ac.be)

[www.isap.org](http://www.isap.org)

**Intérêt pratique de la CMI dans l'optimisation  
des Traitements Antibiotiques en Unités de Soins Intensifs**

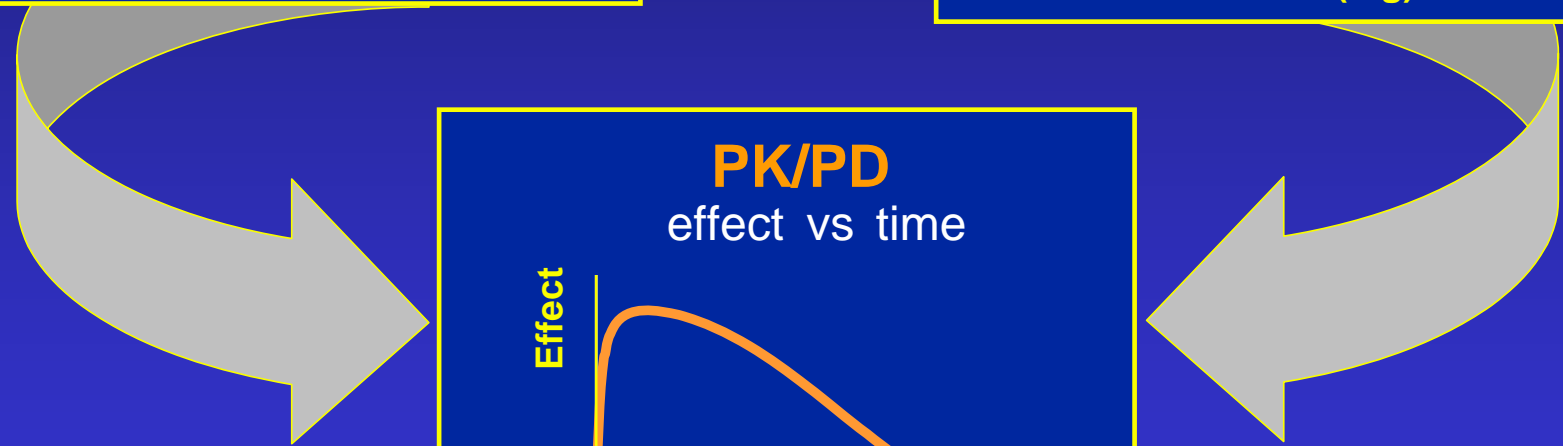
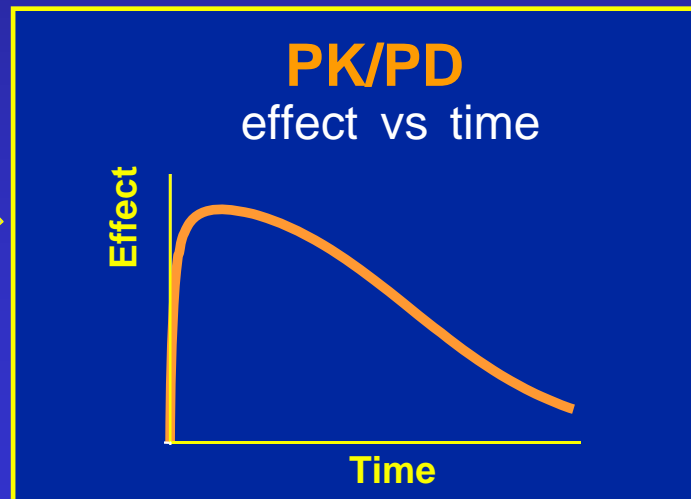
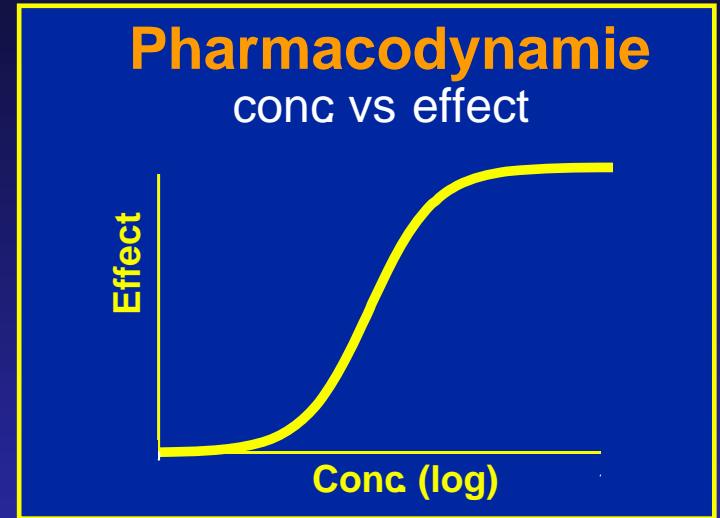
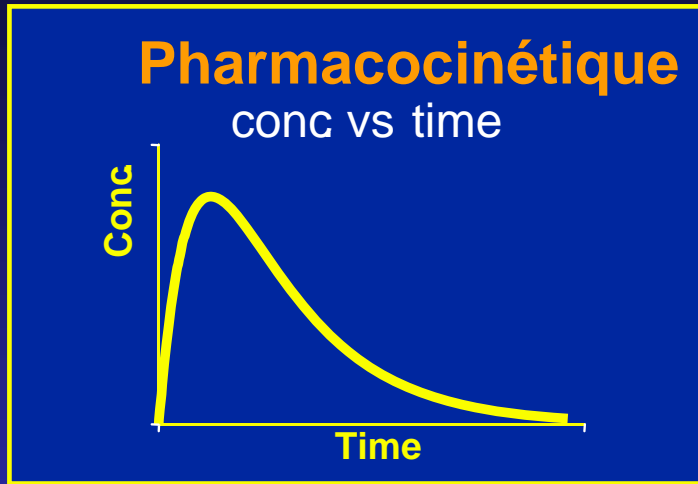
Jeudi 8 février 2007

Institut Mutualiste Montsouris – Paris 14e

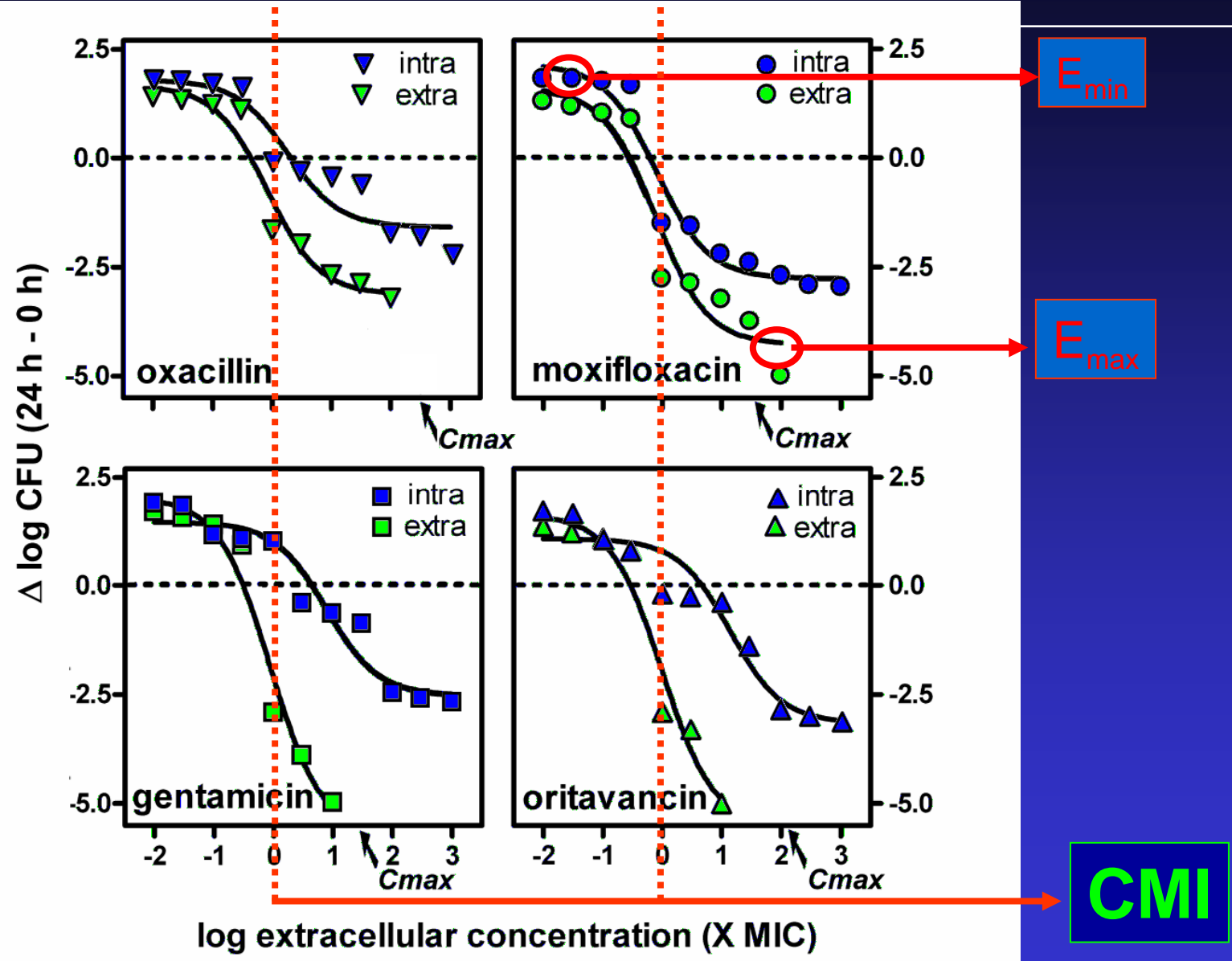
# Que sont les "Indices pharmacocinétiques/pharmacodynamiques" ?

- tous les médicaments ont des propriétés pharmacocinétiques qui décrivent la façon dont le corps les manipule
  - les antibiotiques ne sont pas une exception ...
  - vous devez considérer le  $C_{max}$  et la clairance (qui engendreront une demi-vie) pour décrire l'**exposition au médicament**
- tout médicament doit se lier à sa cible pour agir ...
  - les antibiotiques ne sont pas non plus une exception, sauf que la cible est l'organisme infectieux ...
  - les antibiotiques peuvent être étudiés in vitro pour examiner le niveau de leur action à des concentrations croissantes (de la même façon qu'il est possible d'étudier la liaison d'un ligand à son récepteur en pharmacologie conventionnelle)

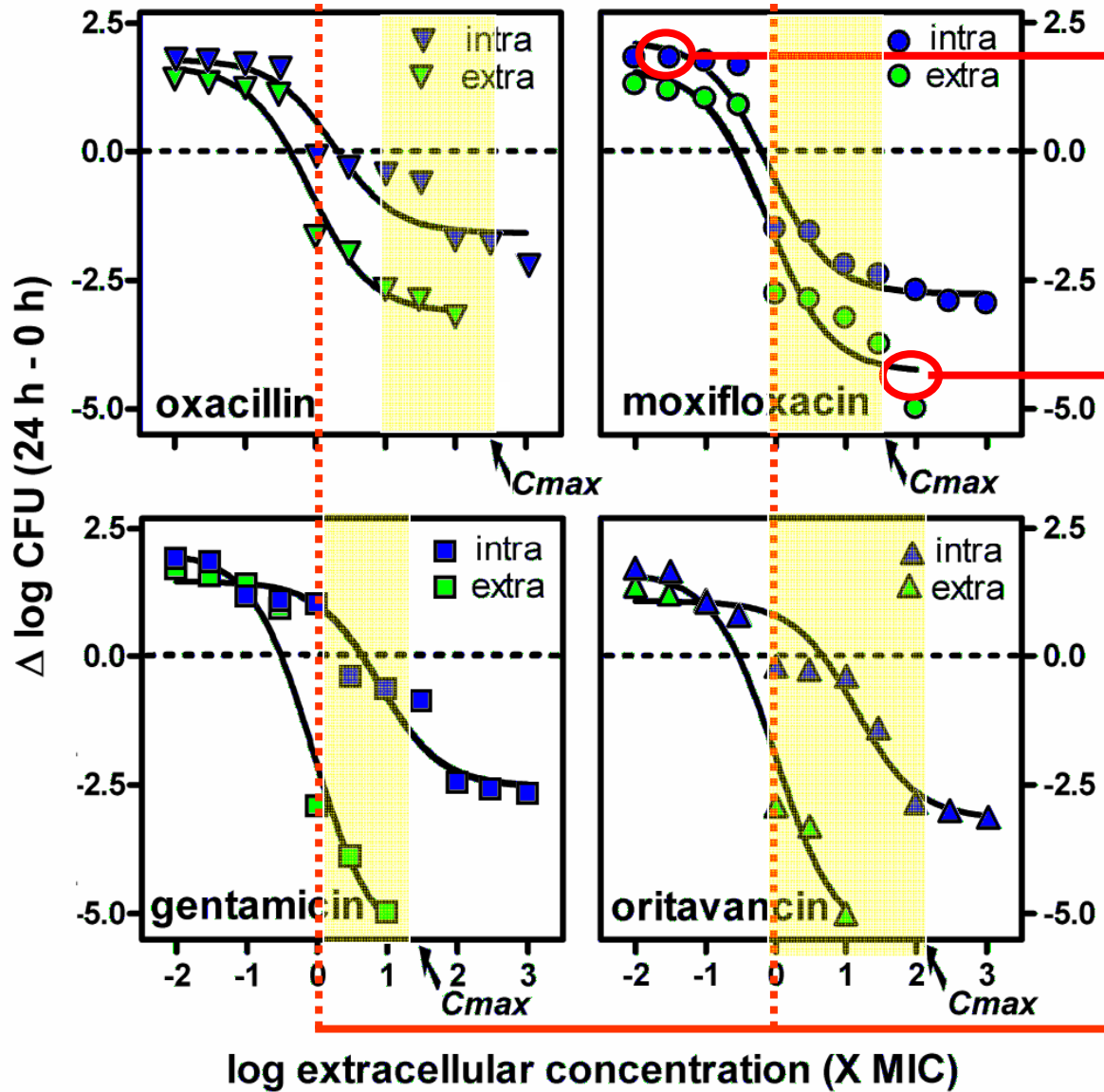
# Pharmacocinétique + Pharmacodynamie...



# Exemple de relation pharmacodynamique



# Et si nous y mettions de la pharmacocinétique ?



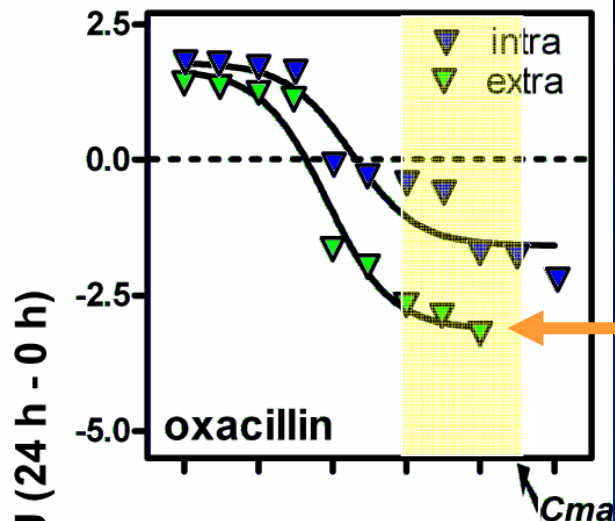
$E_{min}$

$E_{max}$

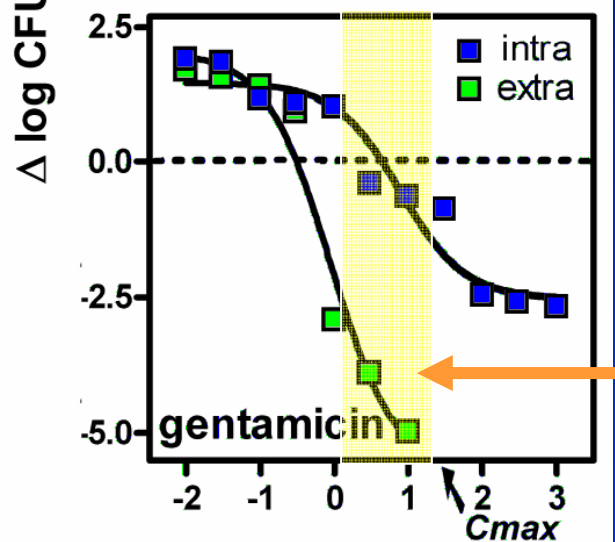
$C_{min} - C_{max}$

**CMI**

# Et si nous y mettions de la pharmacocinétique ?



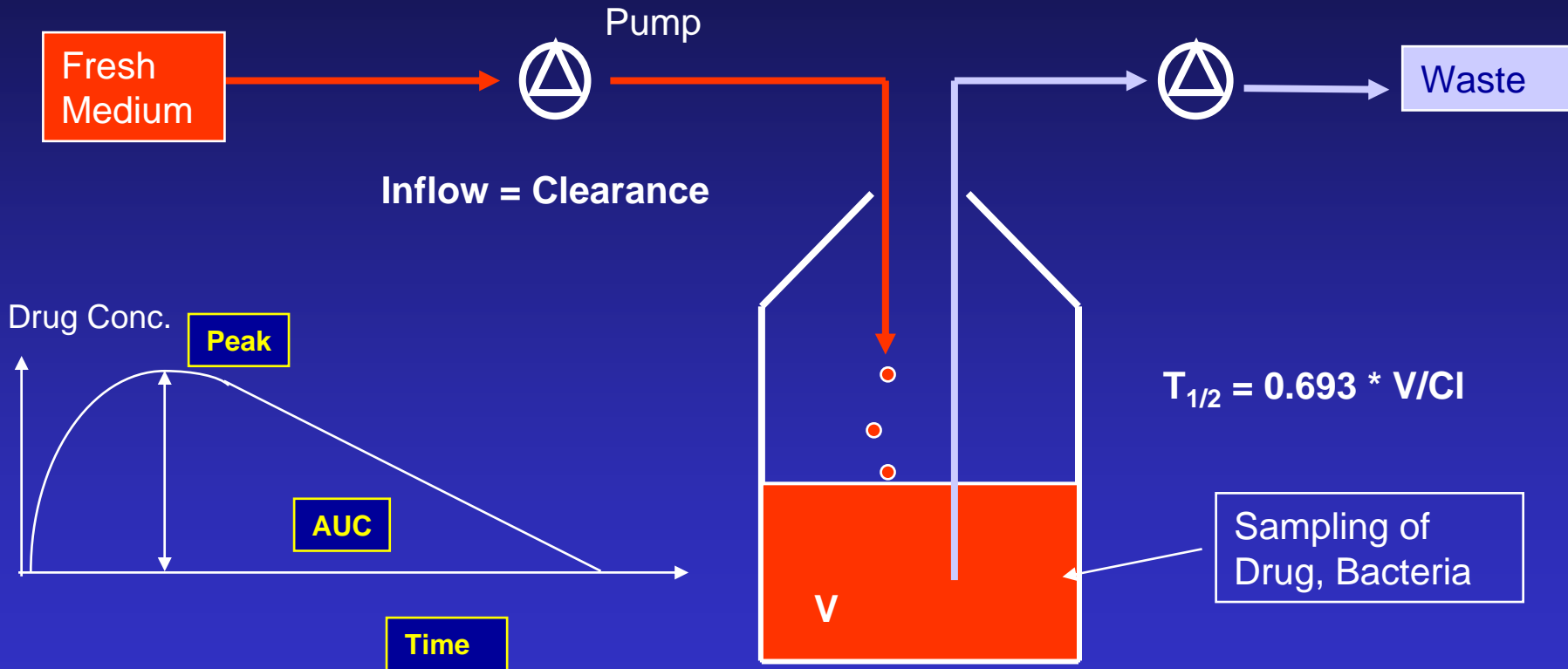
faible dépendance de la concentration



forte dépendance de la concentration

$C_{min} - C_{max}$

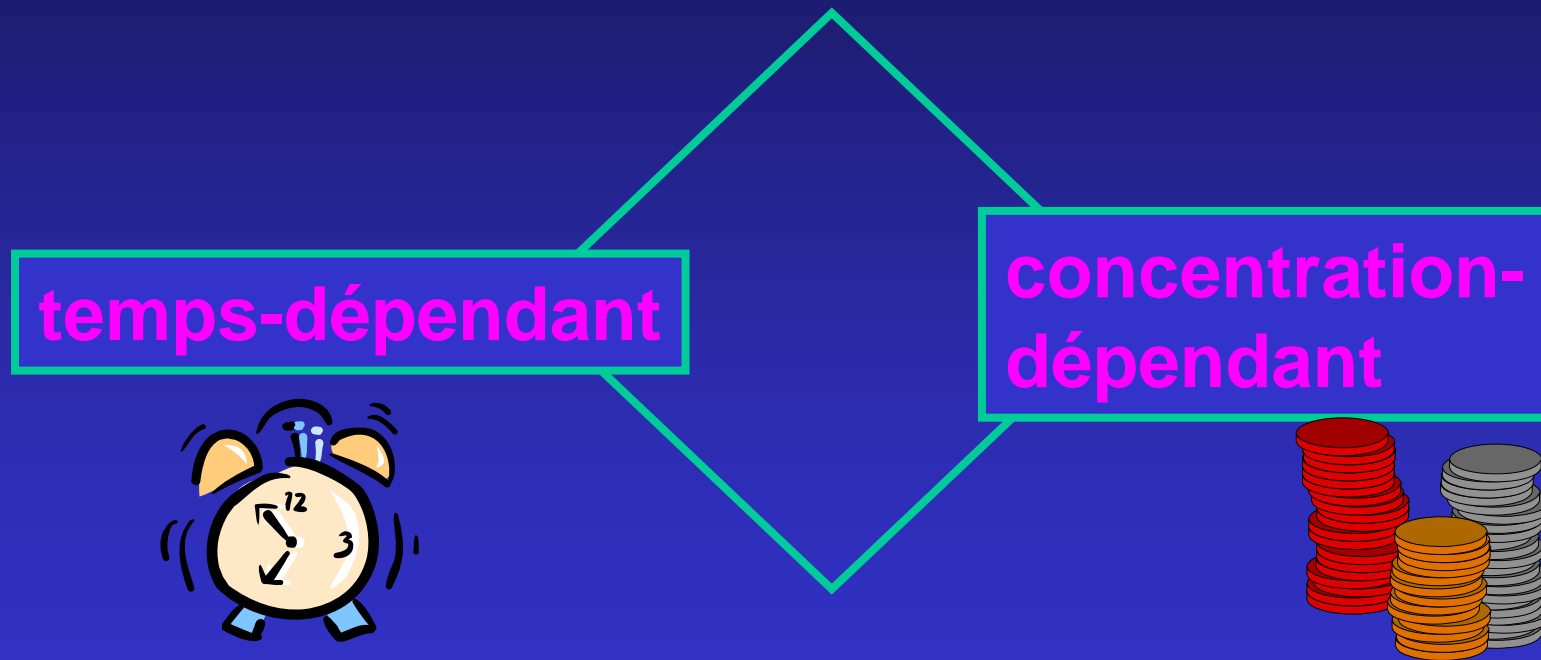
# Quelques modèles dynamiques



Adapted from M.N. Dudley, ISAP / FDA Workshop, March 1st, 1999

# Pharmacodynamie: la vraie question

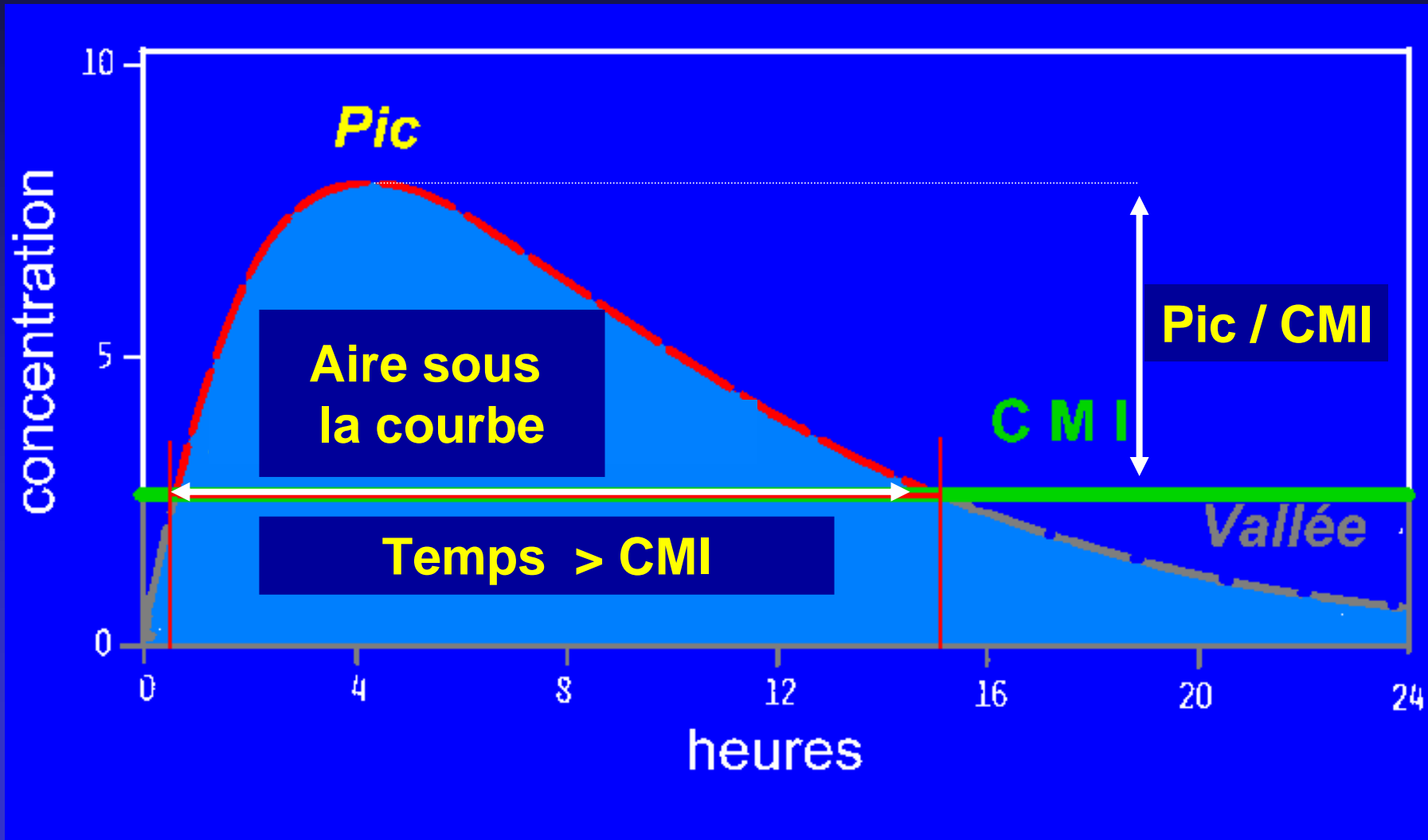
## Quels sont les antibiotiques



## dans les conditions cliniques ?



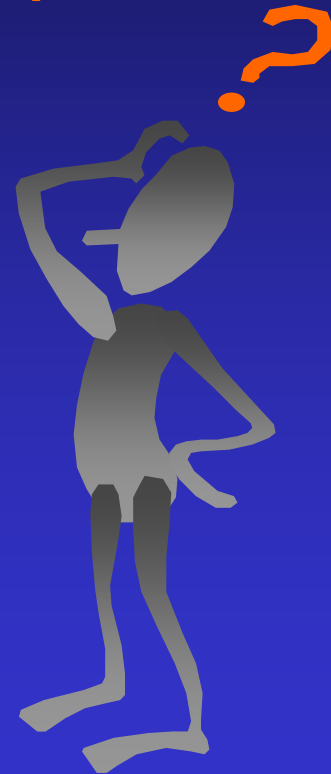
# Pharmacocinétique → Pharmacodynamie



# Principales propriétés "PK/PD" des antibiotiques

Les antibiotiques actuels peuvent être divisés en 3 groupes (dans les conditions cliniques):

- temps - dépendants ( $fT > CMI$ )
- ASC / CMI - dépendants
- ASC / CMI et  $C_{max} / CMI$  - dépendants



# Types de propriétés PK/PD des antibiotiques (1 de 3)

---

## 1. Antibiotiques avec effet **temps-dépendant**, peu ou pas d'influence de la concentration, et peu ou pas d'effets persistants

**AB**

**Paramètre PK/PD**

**But**

**$\beta$ -lactames**

- pénicillines
- céphalosporines
- carbapenèmes, ...

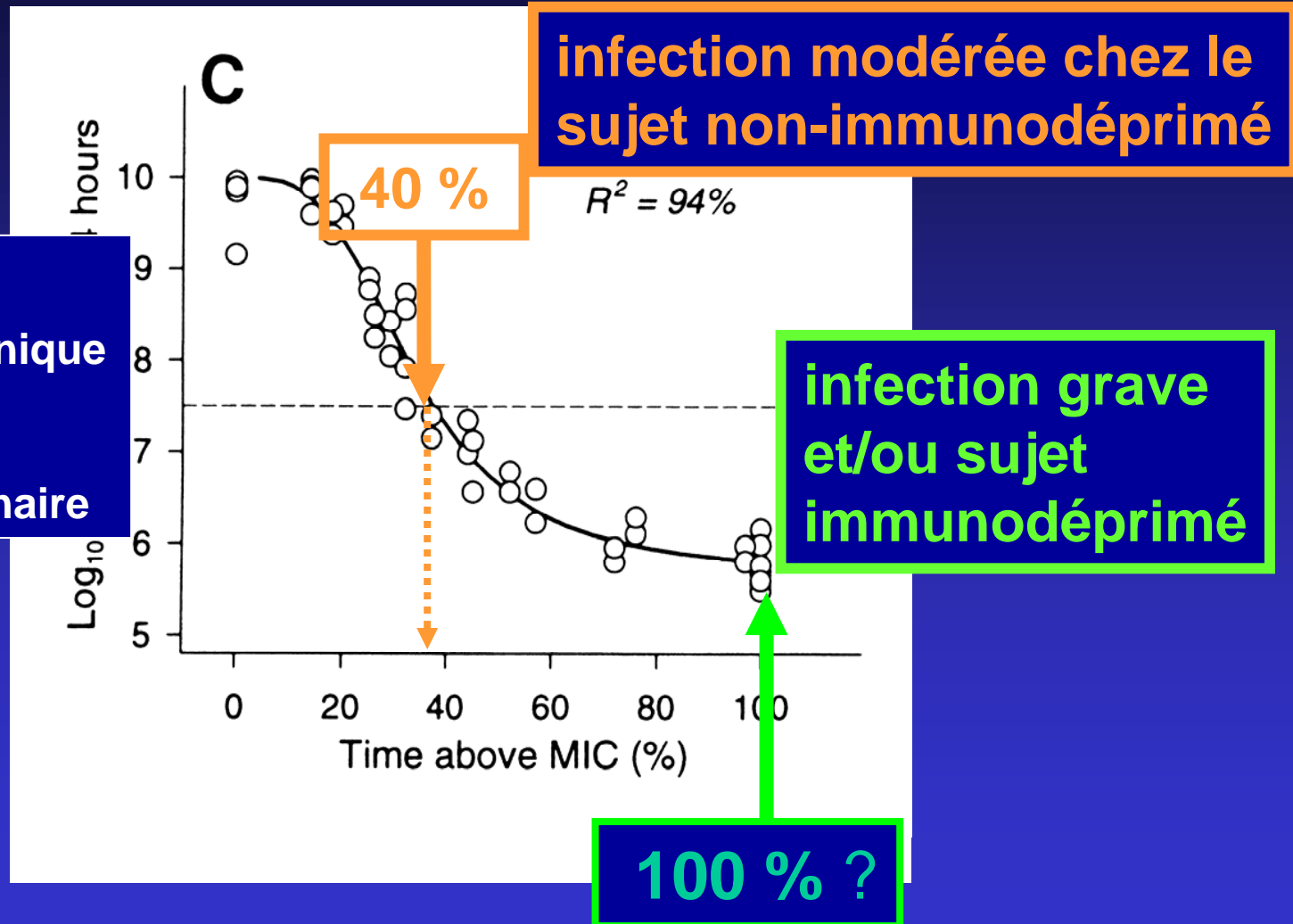
**Temps  
au-delà  
de la CMI**

**Maximiser  
ce temps  
au-delà  
de la CMI**

---

Craig, Infect. Dis. Clin. N. Amer., 17:479-502, 2003

# Combien de temps la concentration sérique doit-elle demeurer supérieure à la CMI ?



- cefotaxime
- souris neutropénique
- *K. pneumoniae*
- infection pulmonaire

# Ceci est-il vrai pour toutes les $\beta$ -lactames et tous les pathogènes?

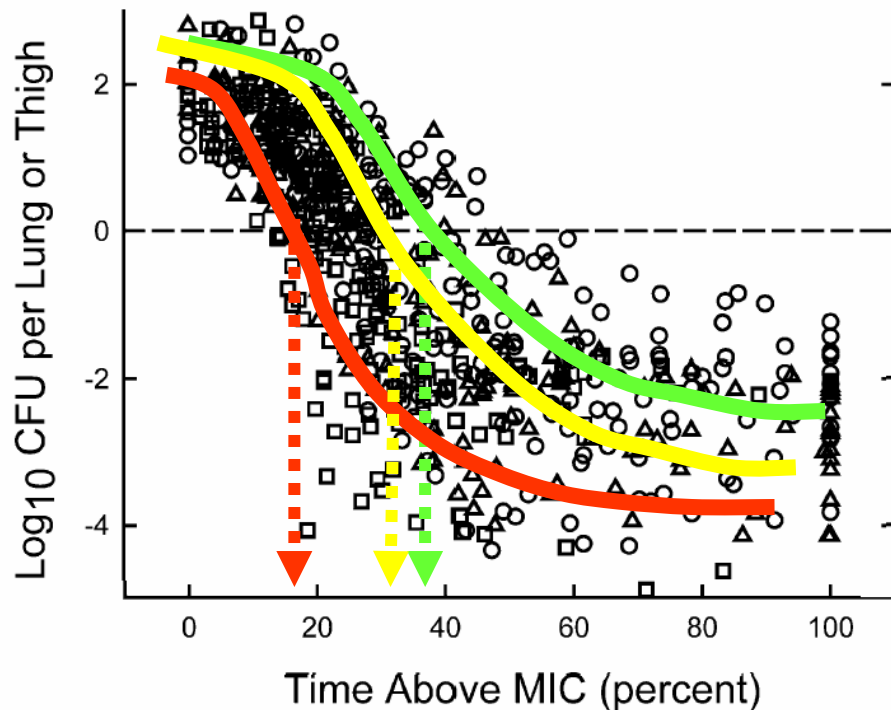
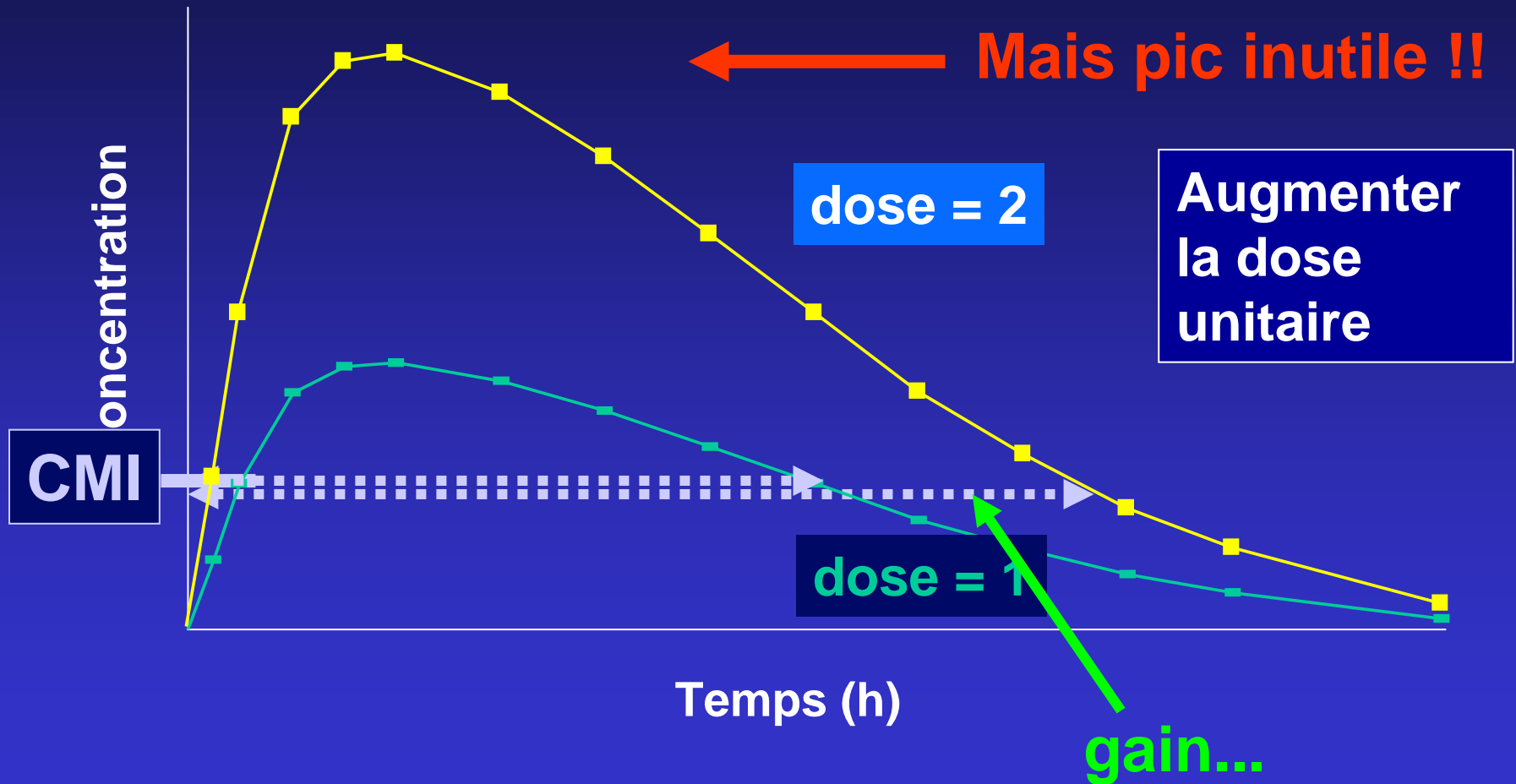


Fig. 7. Relationship between the change in  $\log_{10}$  CFU per thigh or lung for various pathogens following 24 h of therapy with different doses of penicillins ( $\Delta$ ), cephalosporins ( $\circ$ ) and carbapenems ( $\square$ ).

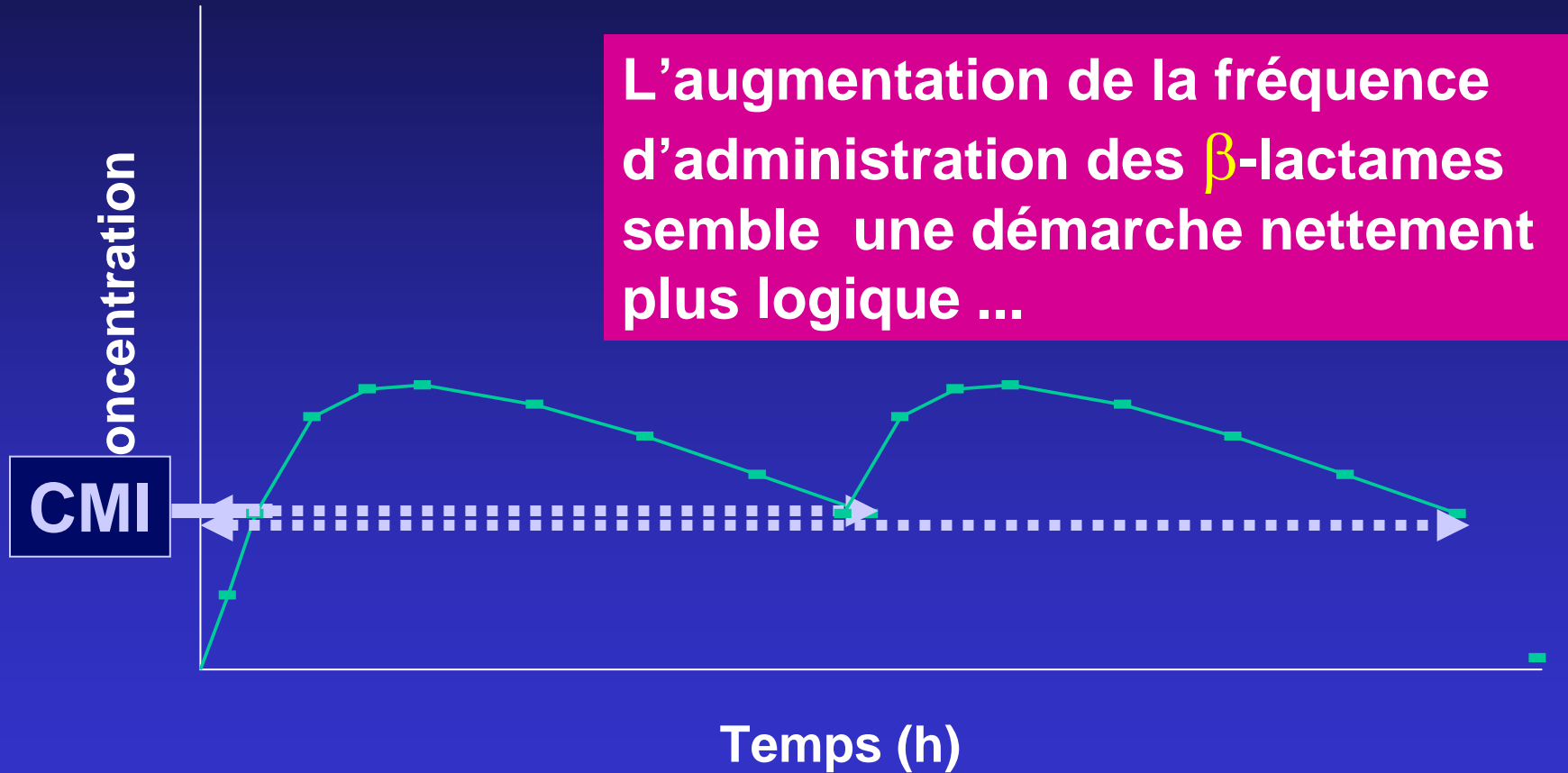
different pathogens

- same shape of dose response
- diff. In  $T > MIC$  for a static effect (penicill. > carbap.)
- diff  $E_{max}$  (penicill. < carbap.)

# Comment augmenter le “ $fT > CMI$ ?...”



# Augmenter la fréquence d'administration ...



# Pharmacocinétique typique d'une $\beta$ -lactame \*

temps concentration sérique (mg/L) for

0.5 g 1 g 2 g

Combien  
voulez-vous à 8h ?

	25	50	100
4	12.5	25	50
6	6	12	25
8	3	6	12
10	1.5	3	6
12	0.75	1.5	3

\* administration unique; demi-vie: 2h;  $V_d = 0.2$  l/kg

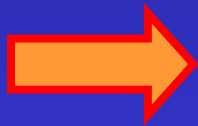


# Pharmacocinétique / Pharmacodynamie en action ....

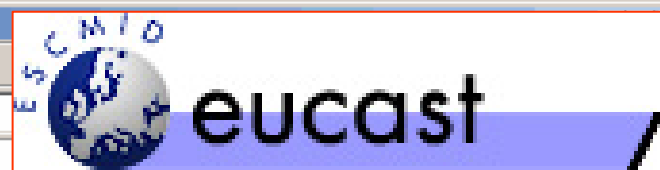
---

## $\beta$ - lactames : que pouvez-vous réellement faire ?

Je pense que 10  $\mu\text{g/ml}$  est la limite si vous les utilisez de façon optimale (2 to 3 x / jour avec un total de 4 to 6 g/day (céphalosporine)...



**Point critique PK / PD pour  
les  $\beta$ -lactames: 8  $\mu\text{g/ml}$**

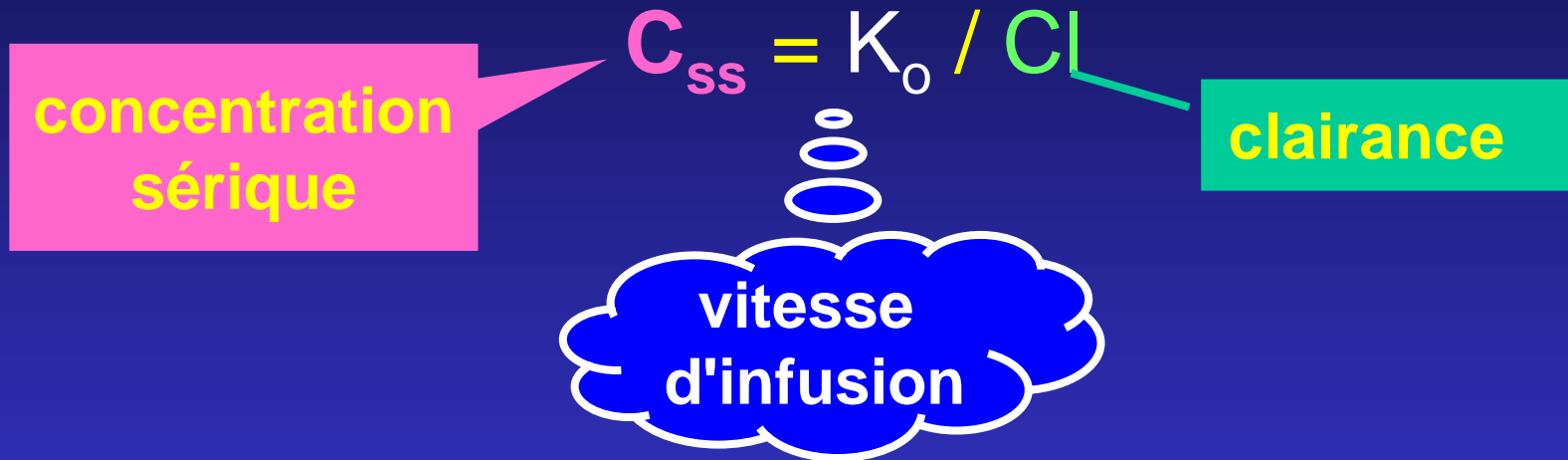


Cephalosporins		Species-related breakpoints (S<I/R>)							
		Enterobacteriaceae <sup>2</sup>	Pseudo-monas <sup>3</sup>	Acineto-bacter	Staphylo-coccus <sup>4</sup>	Entero-coccus	Strepto-coccus A,B,C,G	S.pneu-moniae	H.influen M.catarrh.
<a href="#">Cefazolin</a>	RD	--	--	--	note <sup>4</sup>	--	--	--	--
<a href="#">Cefepime</a>	RD	1/8	8/8	--	note <sup>4</sup>	--	0.5/0.5 <sup>6</sup>	1/2	0.25/0.2
<a href="#">Cefotaxime</a>	RD	1/2	--	--	note <sup>4</sup>	--	0.5/0.5 <sup>6</sup>	0.5/2 <sup>6</sup>	0.12/0.1
<a href="#">Ceftazidime</a>	RD	1/8	8/8	--	--	--	--	--	--
<a href="#">Ceftriaxone</a>	RD	1/2	--	--	note <sup>4</sup>	--	0.5/0.5 <sup>6</sup>	0.5/2 <sup>6</sup>	0.12/0.1
<a href="#">Cefuroxime</a>	RD	8/8 <sup>5</sup>	--	--	note <sup>4</sup>	--	0.5/0.5 <sup>6</sup>	0.5/1	1/2

1. Non-species related breakpoints have been determined mainly on the basis of PK/PD data and are independent of MIC distributions of specific species. They are for use only for species that have not been given a species-specific breakpoint and not for those species where susceptibility testing is not recommended (marked with -- or IE in the table).
2. The cephalosporin breakpoints for Enterobacteriaceae will detect resistance mediated by most ESBLs and other clinically important beta-lactamases in Enterobacteriaceae. However, some ESBL-producing strains may appear susceptible or intermediate with these breakpoints. Laboratories may want to use a test which specifically screens for the presence of ESBL.
3. For cefepime and ceftazidime the susceptible breakpoint for *Pseudomonas aeruginosa* has been increased to avoid dividing the MIC wild type distribution. The breakpoint relates to high dosage of both drugs, i.e. 2 g x 3.
4. Susceptibility of staphylococci to cephalosporins is inferred from the methicillin susceptibility (except ceftazidime which should not be used for staphylococcal infections).
5. The non-species related S/I breakpoint of 4 mg/L divides the wild type MIC distributions of relevant Enterobacteriaceae. To avoid this, the S/I-breakpoint has been increased to 8 mg/L. The breakpoint pertains to a dosage of 1.5 g x 3 and to *E.coli* and *Klebsiella spp* only.
6. Strains with MIC values above the S/I breakpoint are very rare or not yet reported. The identification and antimicrobial susceptibility tests on any such isolate must be repeated and if the result is confirmed the isolate sent to a reference laboratory. Until there is evidence regarding clinical response for confirmed isolates with MIC above the current resistant breakpoint (in italics) they should be reported resistant.

-- = Susceptibility testing not recommended as the species is a poor target for therapy with the drug.  
 IE = There is insufficient evidence that the species in question is a good target for therapy with the drug.  
 RD = rationale document listing data used by EUCAST for determining breakpoints.

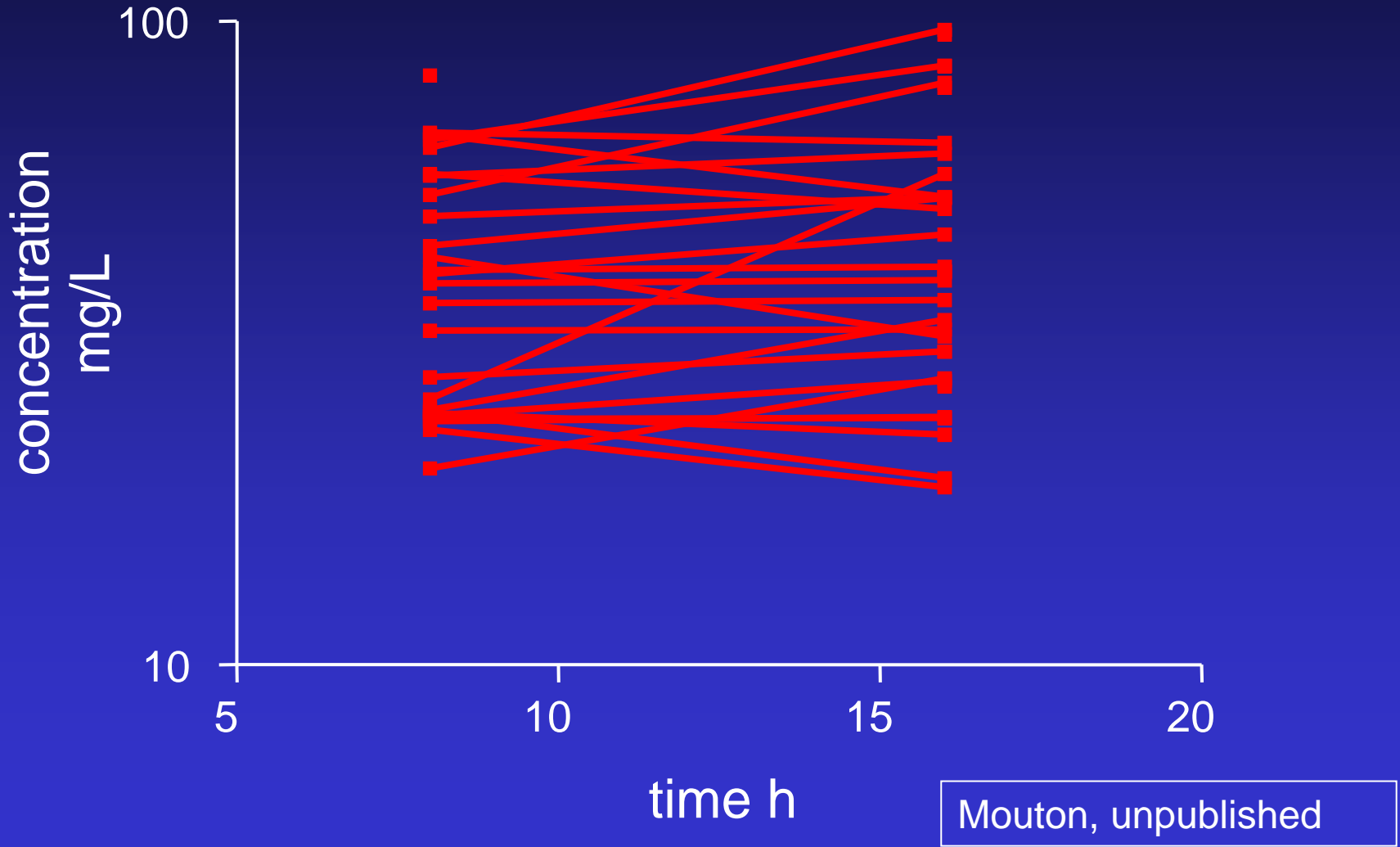
# $\beta$ - lactames en infusion continue



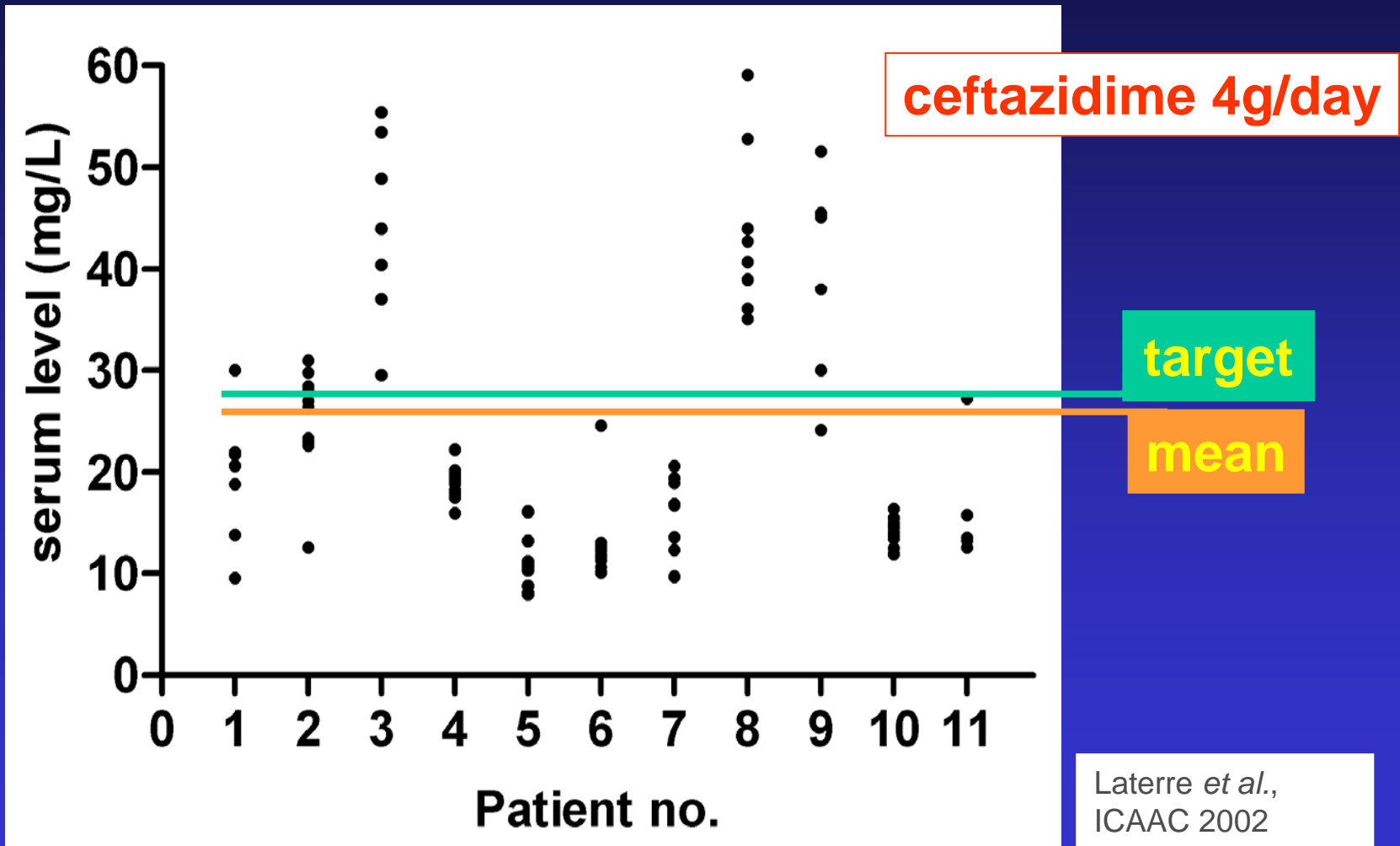
# Problèmes avec l'infusion continue ...

- estimation de la clairance et du  $V_d$
- Variations de la clairance (SI)
- clairances non-linéaires
- instabilité des molécules
  - ceftazidime:  $< 25\text{ °C}$  ...
  - céfépime: produits colorés ...
  - méropénème/imipénème:  $< 3-6\text{ h}$  ...

# Ceftazidime concentrations (ICU patients)



# Ceftazidime concentrations in ICU patients (successive determinations)



# Types de propriétés PK/PD des antibiotiques (2 de 3)

## 2. Antibiotiques avec effet **temps-dépendant**, pas ou peu d'influence de la concentration, mais des effets persistants prononcés

**AB**

**Paramètre PK/PD**

**But**

glycopeptides  
tétracyclines  
macrolides  
streptogramines

rapport  
 $ASC_{24\text{ h}} / \text{CMI}$

Optimiser la  
quantité  
d' AB  
administré

Craig, Infect. Dis. Clin. N. Amer., 17:479-502, 2003

**ASC = dose / clairance**

# Types de propriétés PK/PD des antibiotiques (3 de 3)

## 3. Antibiotiques à activité bactéricide concentration-dépendante et doués d'effets persistants prolongés (effet postantibiotique)

**AB**

**Paramètre PK/PD**

**But**

aminoglycosides  
fluoroquinolones  
daptomycin  
kétolides

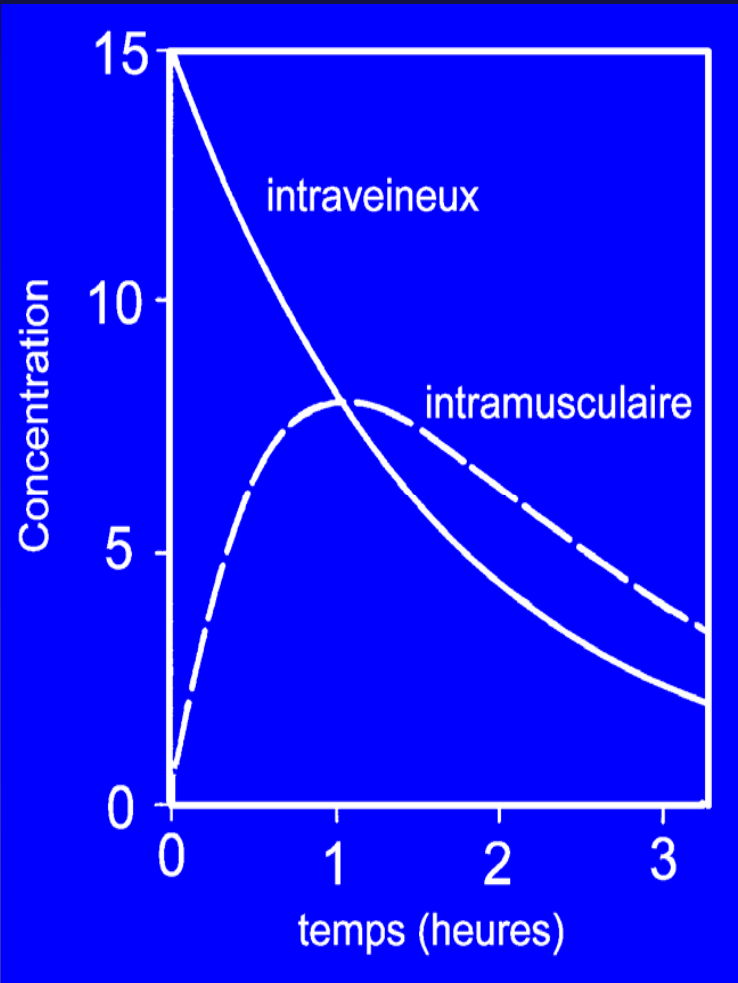
**Pic  
et  
rapport  
ASC<sub>24h</sub> / CMI**

**Optimiser  
le pic  
et la quantité  
de  
médicament**

Craig, Infect. Dis. Clin. N. Amer., 17:479-502, 2003



# Aminoglycosides: visez un pic !



1. Mode d'administration approprié

➡ IV !!

2. Calcul du pic nécessaire

➡ **pic minimal = CMI / 8**

3. Calcul de la dose correcte

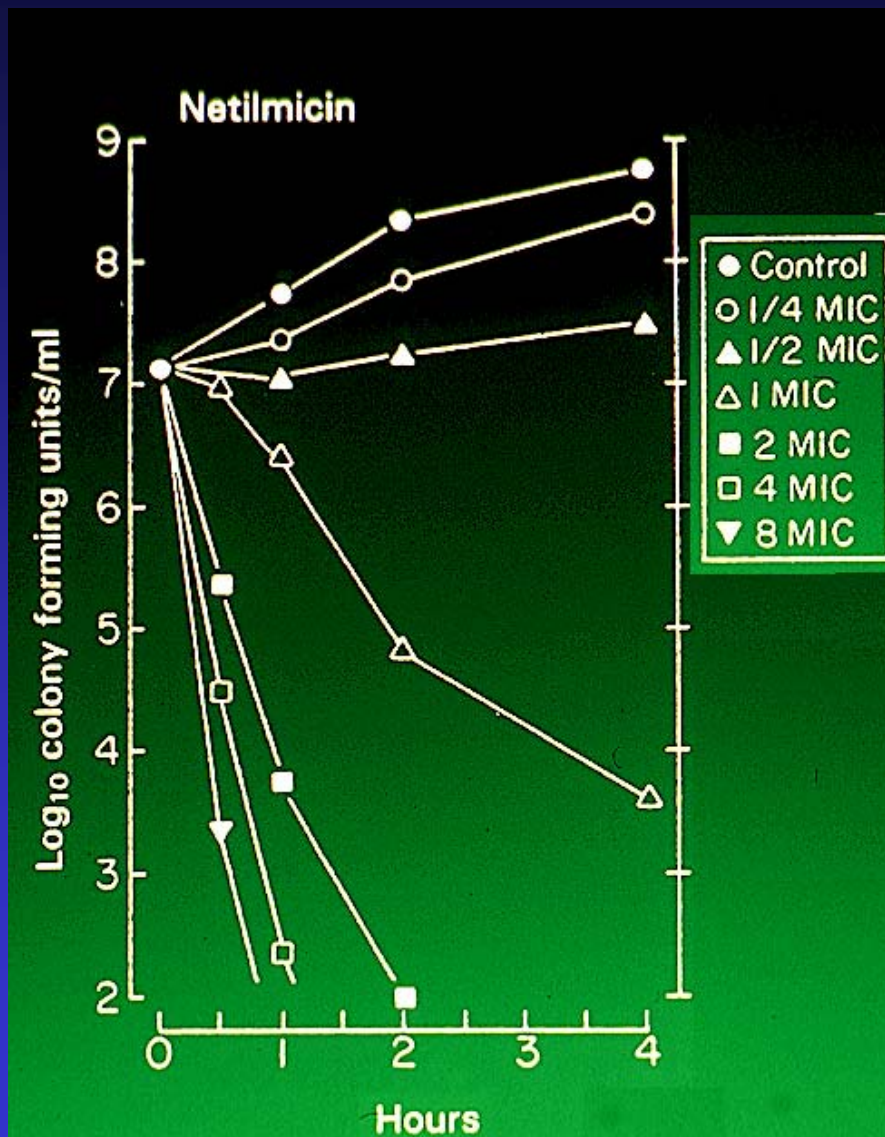
➡  $\text{pic} = \text{dose} / V_d$

➡  $\text{dose} = \text{pic} \times V$

➡  **$\text{dose} = \text{CMI} \times 8 \times V_d$**

# Aminoglycosides: pourquoi un pic ?

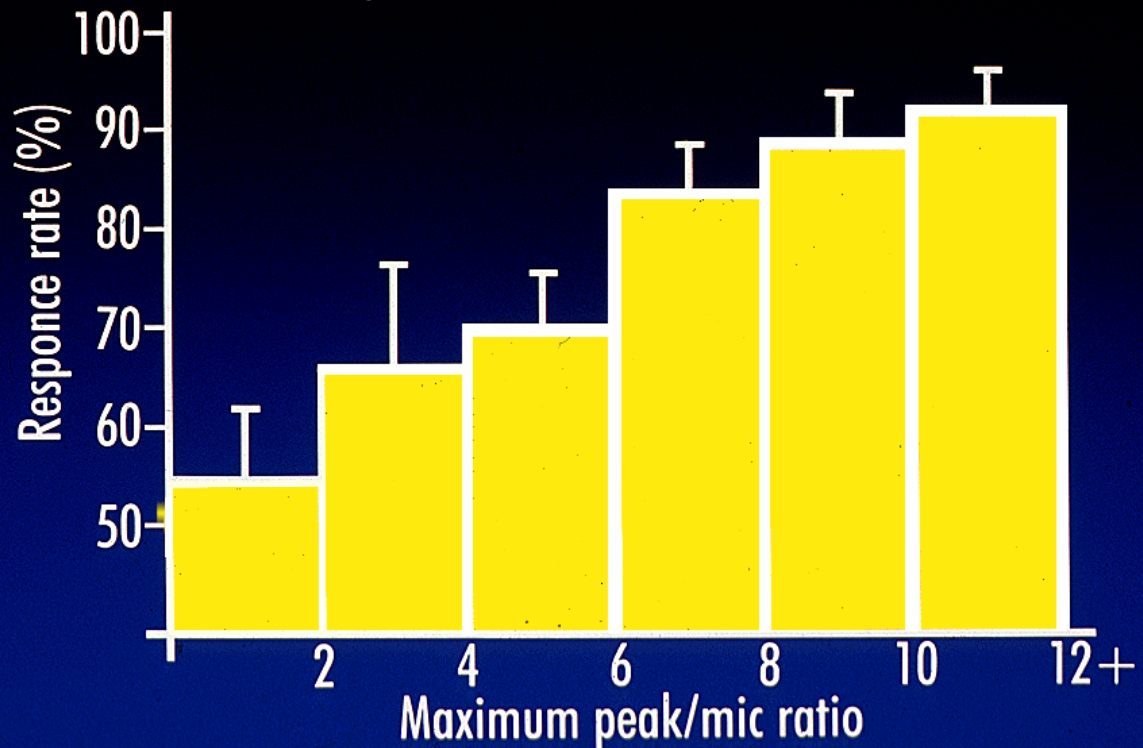
Les aminoglycosides sont concentrations dépendants dans les zones de concentrations cliniques (typiquement: 1 à 20mg/L)



# Aminoglycosides: pourquoi un pic ?

L'efficacité  
clinique est liée  
au rapport  
pic/CMI  
(avec des CMI  
dans la zone  
0.5-2 mg/L)

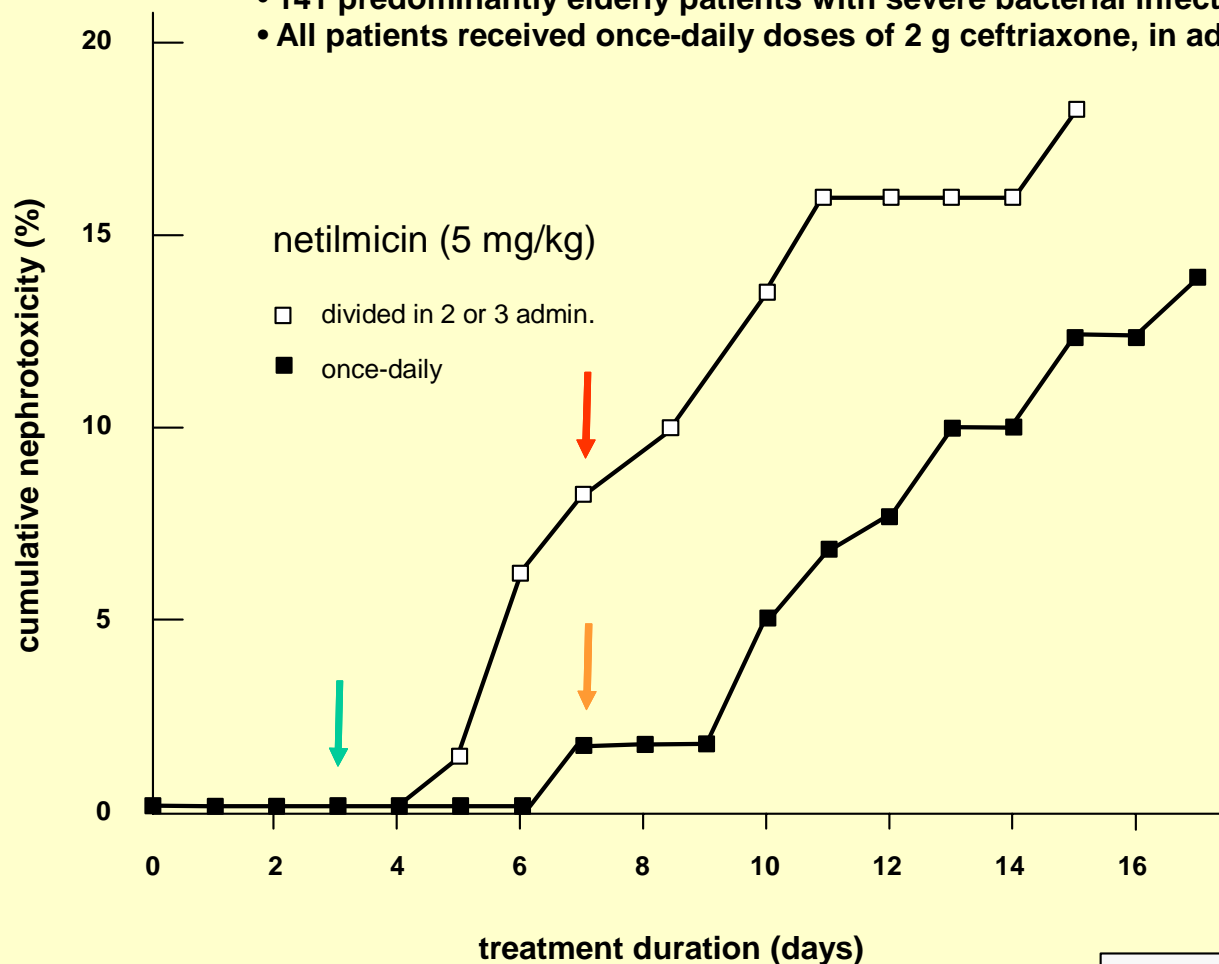
Relationship between the maximal peak level/MIC ratio and the rate of clinical response. Vertical bars represent SE values.



From Moore *et al*, J. Infect. Dis. 155 (1987)

# Aminoglycosides: pourquoi un pic ?

- 141 predominantly elderly patients with severe bacterial infections.
- All patients received once-daily doses of 2 g ceftriaxone, in addition to netilmicin.



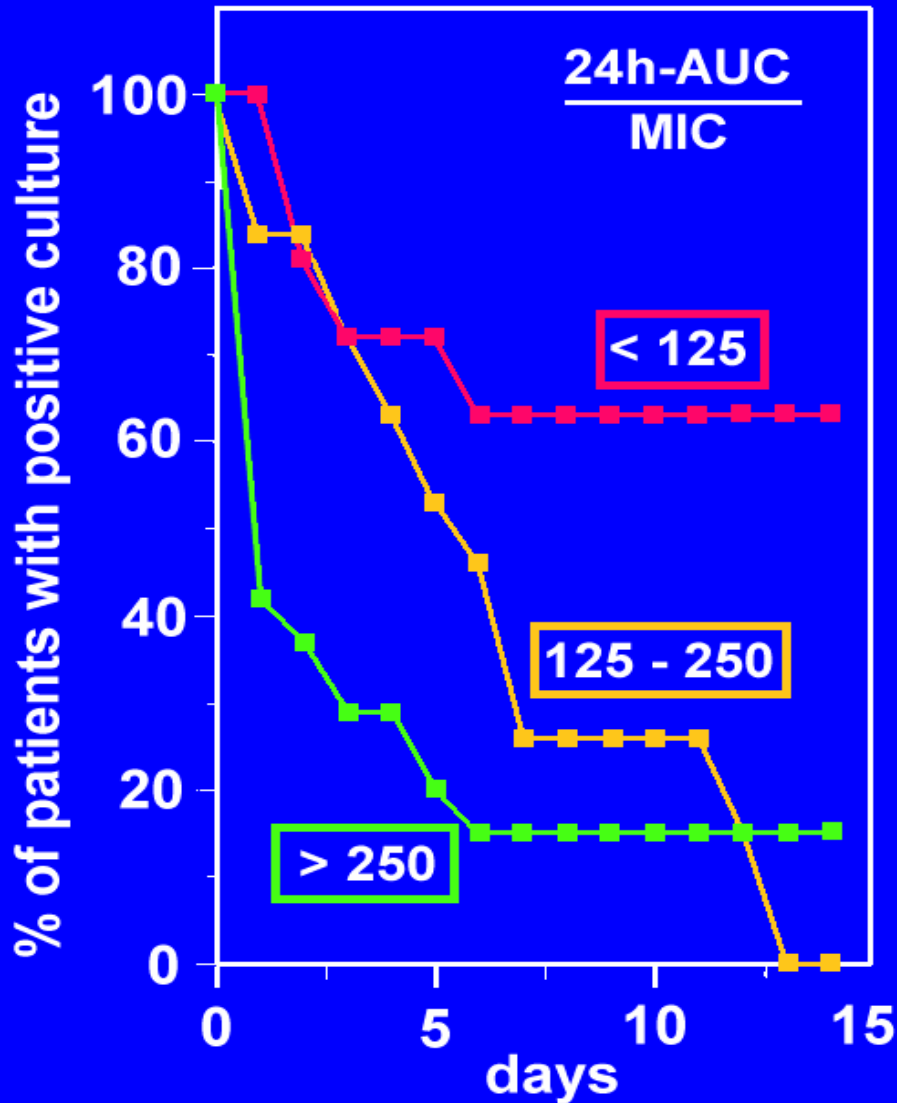
"Netilmicin-induced toxicity may be reduced by using once-daily dosing regimens and limiting the duration of treatment."

ter Braakj et al., Am J Med. 1990 Jul;89(1):58-66.

# Aminoglycosides: quelle dose pour quelle CMI ?

dose (mg/kg)	pic (mg/L) pour $V_d = 0.25$ l/kg	pic/CMI			
		pour CMI =			
		4	2	1	0.5
1	4	1	2	4	8
2	8	2	4	8	16
3	12	3	6	12	24
4	16	4	8	16	32
6	24	6	12	24	48
8	32	8	16	32	64

# Efficacité de la ciprofloxacin vis-à-vis des Gram(-)

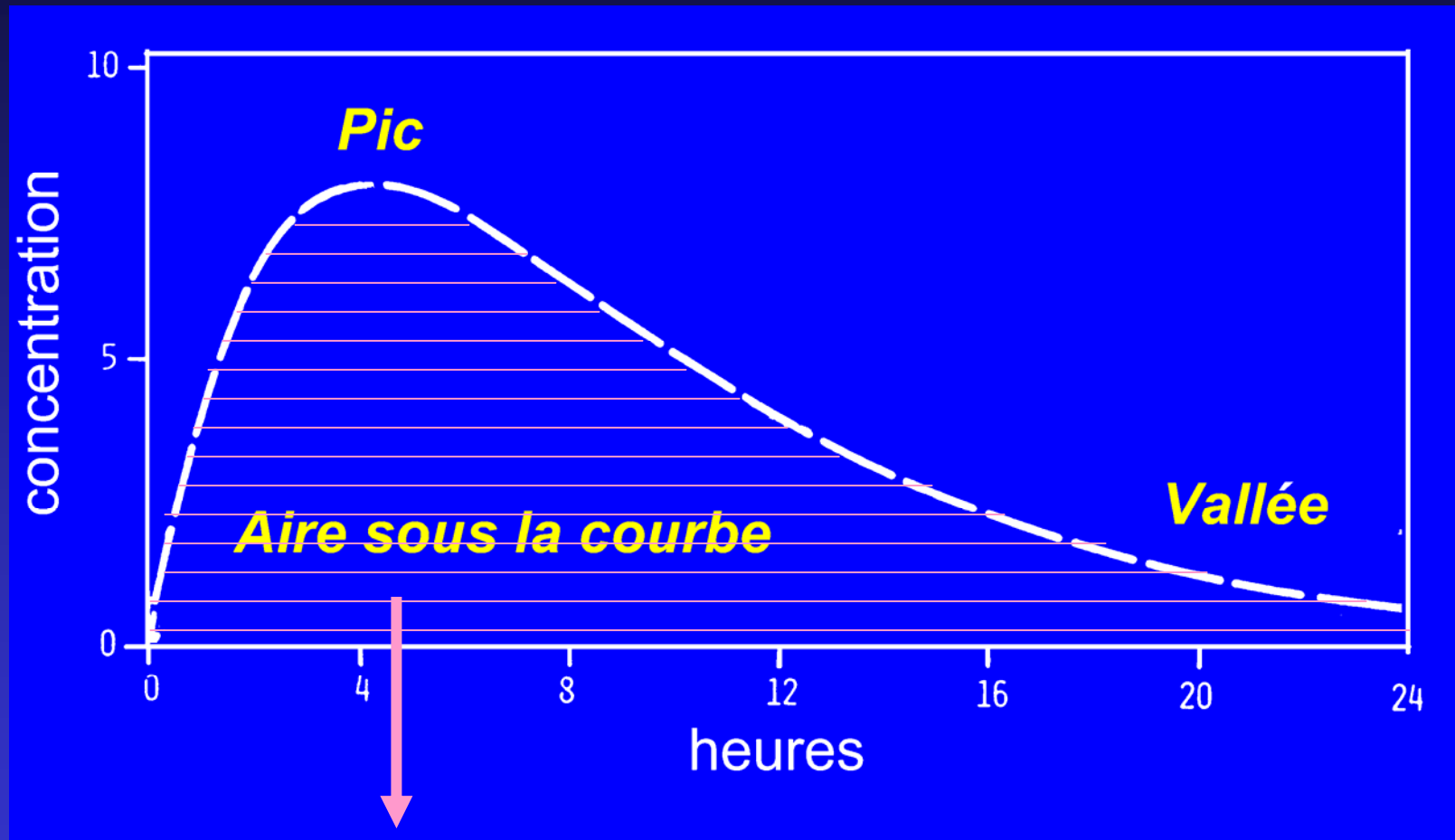


AUC: area under the curve  
MIC: minimum inhibitory concentration

**L'ASC ramenée  
à la CMI doit  
être > 125**

Forrest et al., AAC, 1993

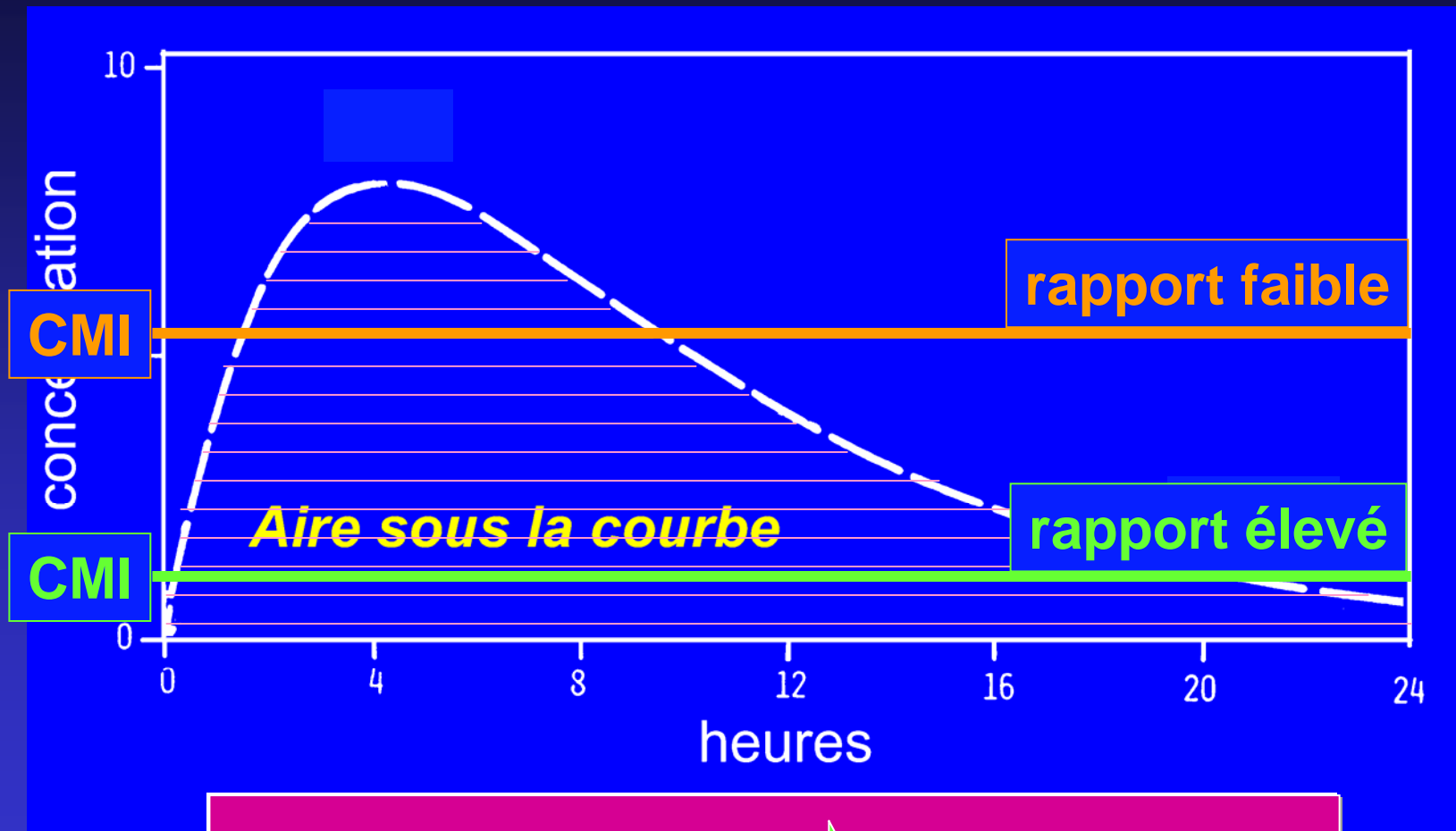
# Que veut dire une "ASC<sub>24h</sub>" ?



$$ASC_{24h} = \text{dose}_{24h} / \text{clairance}$$

(unités: mg x h x ml<sup>-1</sup>)

# Que veut dire un rapport “ $ASC_{24h} / MIC$ ” (AUIC) ?



$ASC_{24h} / CMI = 125 \rightarrow 5 \times CMI \text{ sur } 24h$   
(unités: h)



Fluoroquinolones et Gram (-):  
ajuster la dose  
pour une CMI donnée sur base de l'ASC ...

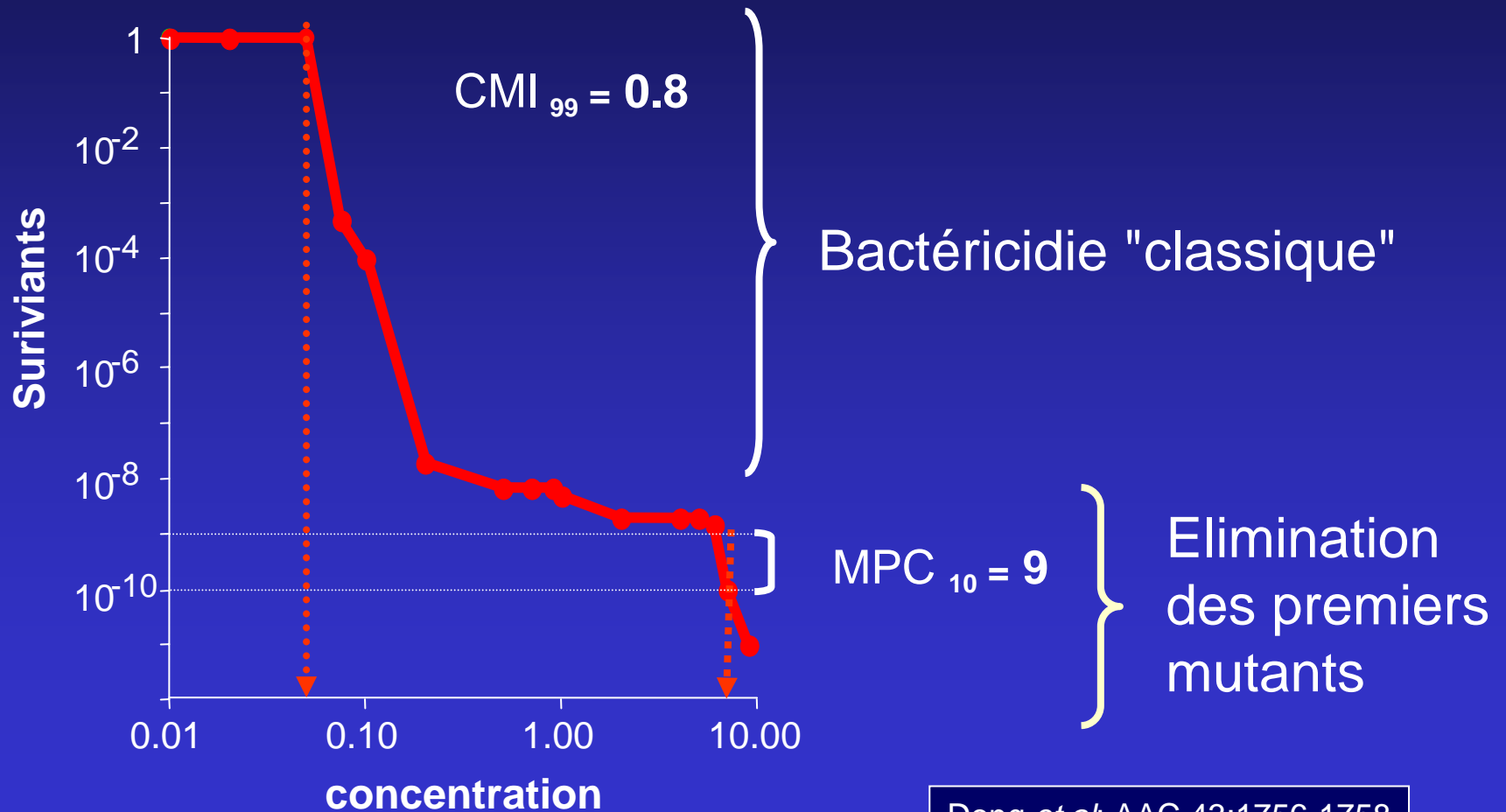
Dosage IV journalier en ciprofloxacine	ASC	CMI pour $ASC_{24h}/CMI=125$
400 (2 x 200)	17	0.125
800 (2 x 400)	34	0.25
1200 (3 x 400)	51	0.5

Ceci est la raison de l'augmentation des doses tel que souvent recommandé

\* sur base d'une demi-vie normale et d'un patient adulte de 60 kg

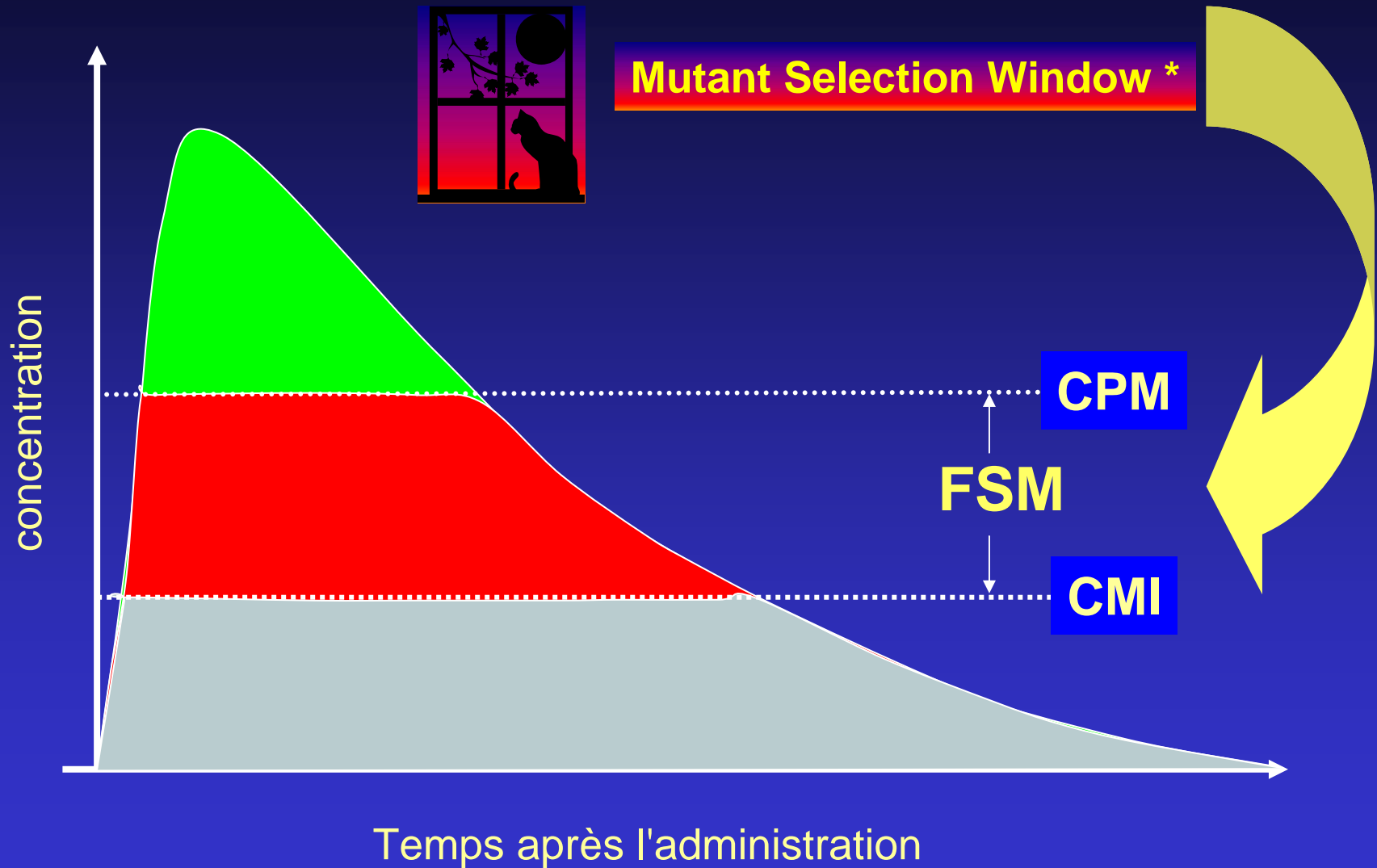
# Concentration prévenant la sélection des mutants (CPM) (Mutants Preventing Concentration [MPC]) ...

Exemple: activité bactéricide des FQs vis-à-vis de *Mycobacterium bovis*



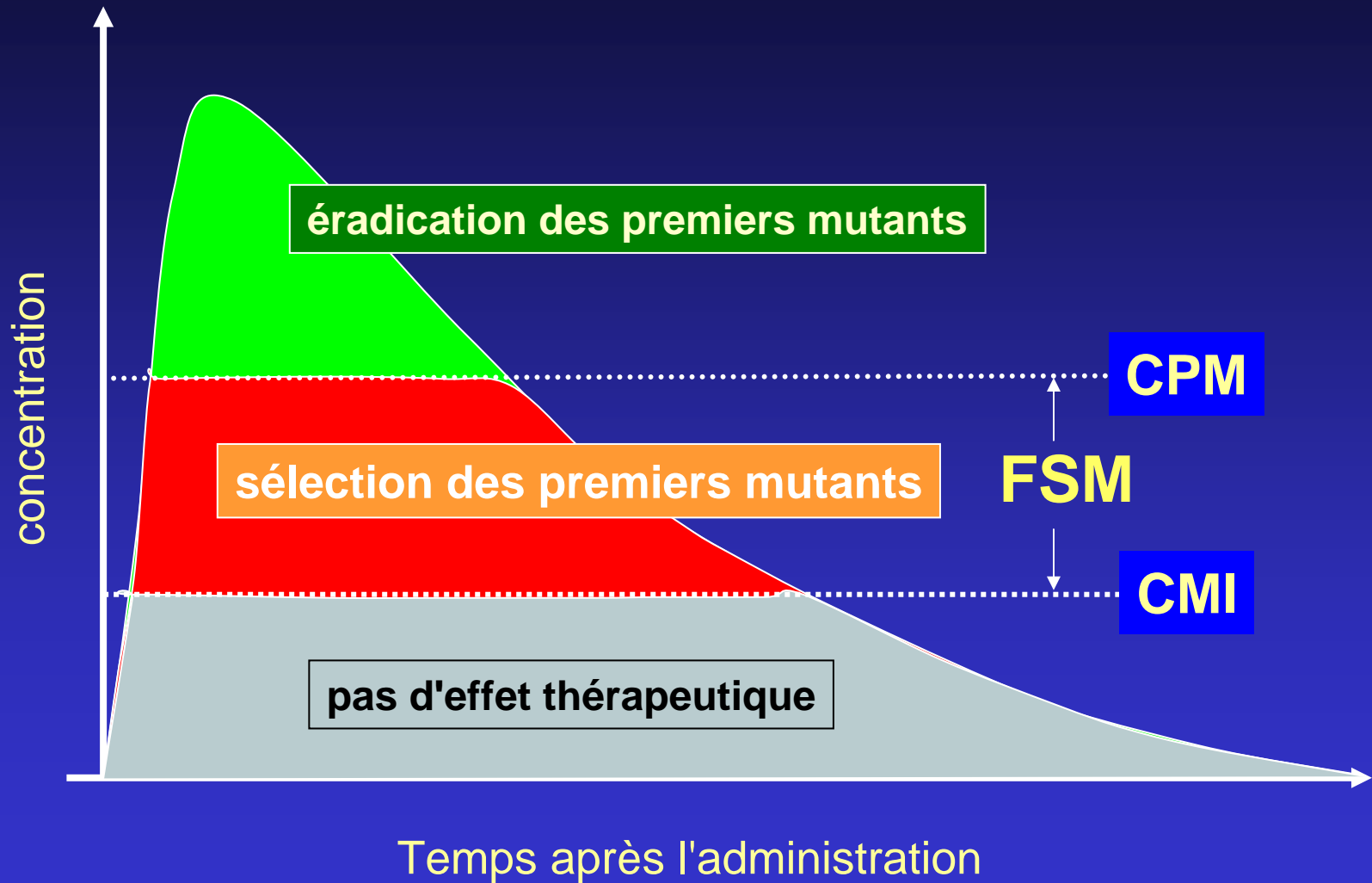
Dong *et al*; AAC 43:1756-1758

# Fenêtre de sélection de mutants (FSM)...



\* concept adapté de Drlica & Zhao, Rev. Med. Microbiol. 2004, 15:73-80

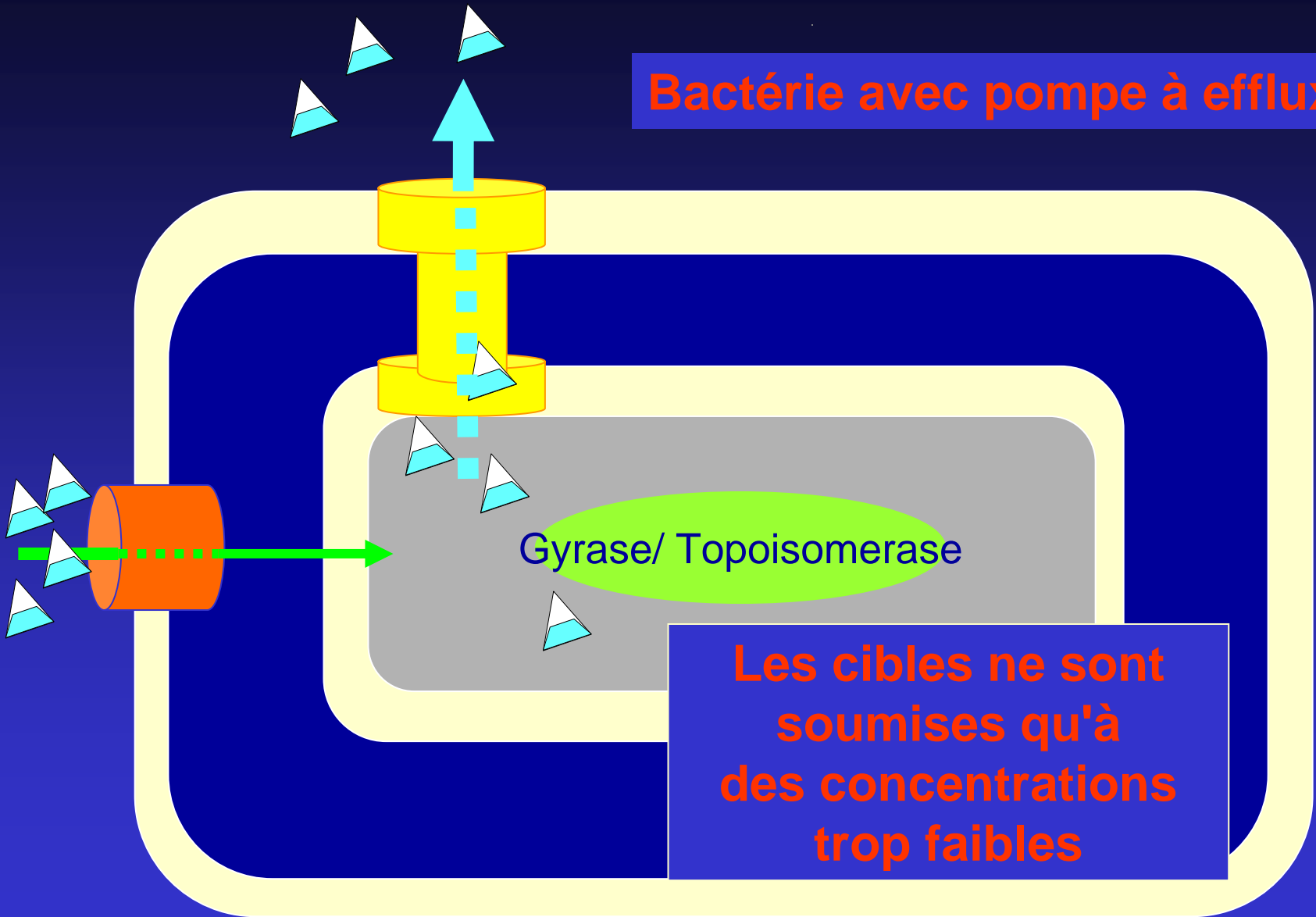
# Fenêtre de sélection de mutations (CPM)...



concept adapté de Drlica & Zhao, Rev. Med. Microbiol. 2004, 15:73-80

# Efflux ...

Bactérie avec pompe à efflux...



Les cibles ne sont  
soumises qu'à  
des concentrations  
trop faibles

## Davantage sur l'efflux ...

# L'efflux actif des antibiotiques et la résistance bactérienne : état de la question et implications

## *Active antibiotic efflux: state of the art and implications*

N. Mesaros<sup>1</sup>, F. Van Bambeke<sup>1</sup>, L. Avrain<sup>1</sup>, Y. Glupczynski<sup>2</sup>, R. Vanhoof<sup>3</sup>, P. Plesiat<sup>4</sup>, P.M. Tulkens<sup>1</sup>

**RÉSUMÉ.** L'accroissement des résistances rend la thérapeutique empirique des infections bactériennes de plus en plus difficile. Le mécanisme de résistance par efflux est un de ceux qui contribuent de façon prédominante au déclin des antimicrobiens. L'efflux de substances potentiellement toxiques est, en fait, un moyen de protection quasi universel pour toute cellule, et les antibiotiques ne sont, la plupart du temps, que des substrats opportunistes. Cet article décrit les principaux transporteurs d'efflux d'antibiotiques observés chez quatre bactéries d'intérêt médical (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*). L'efflux est souvent responsable d'un bas niveau de résistance et pourrait donc être considéré comme d'importance mineure par le clinicien. Cependant, il peut coopérer avec d'autres mécanismes de résistance, conférant ainsi aux souches correspondantes des niveaux de résistance élevés, faciliter la sélection de mutants résistants de haut niveau et être responsable de la multirésistance de souches cliniques. Cette dernière caractéristique dérive du fait que plusieurs transporteurs ne sont pas spécifiques d'une structure chimique précise, mais reconnaissent de façon générale des familles de molécules sur une base plutôt biophysique (amphiphilie). De plus, les transporteurs sont souvent codés par des éléments génétiques mobiles (favorables à une dissémination rapide des gènes en cause), et leur expression peut être inductible. Il apparaît donc important que ce mécanisme de résistance puisse être mis en évidence par les laboratoires de microbiologie clinique. La présence des transporteurs doit en effet être prise en compte dès maintenant dans les choix thérapeutiques non seulement pour le patient individuel, mais aussi dans le cadre d'une politique antibiotique rationnelle à l'hôpital.

**Mots-clés :** Efflux - Transporteurs - Antibiotiques - *S. aureus* - *S. pneumoniae* - *E. coli* - *P. aeruginosa*.

<sup>1</sup>Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire, université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.

<sup>2</sup>Laboratoire de microbiologie, cliniques universitaires de l'UCL à Mont-Godinne, Yvoir, Belgique.

<sup>3</sup>Unité de recherches sur les antibiotiques, Institut Pasteur, Bruxelles, Belgique.

<sup>4</sup>Laboratoire de bactériologie, hôpital Jean-Minjoz, Besançon.

# Obtenir une éradication est dès lors plus difficile que vous le pensiez ...



## Vous devez viser

- les bactéries sensibles ...
- les premiers mutants ...
- Les "porteurs" de pompes à efflux

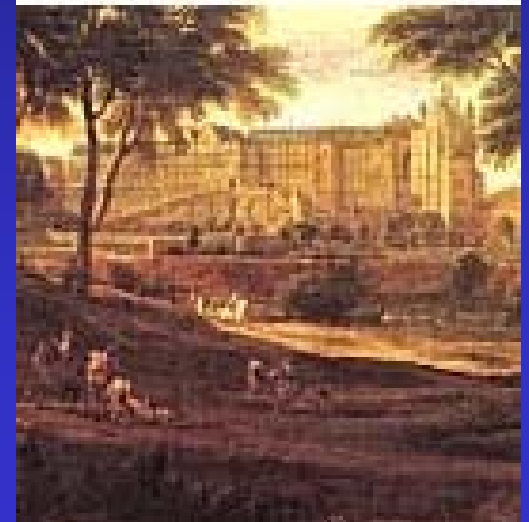
# Le bon usage des fluoroquinolones...

Prévention de la résistance

→  $\text{pic} / \text{CMI} > 12$   
et/ou  $> \text{CPM}$

Efficacité maximale

→  $\text{ASC} / \text{CMI} > 100$   
(sujet non totalement  
immunocompétent)





# Exercice avec les pneumocoques en France ...

J.W. Decousser et al. / International Journal of Antimicrobial Agents 20 (2002) 186-195

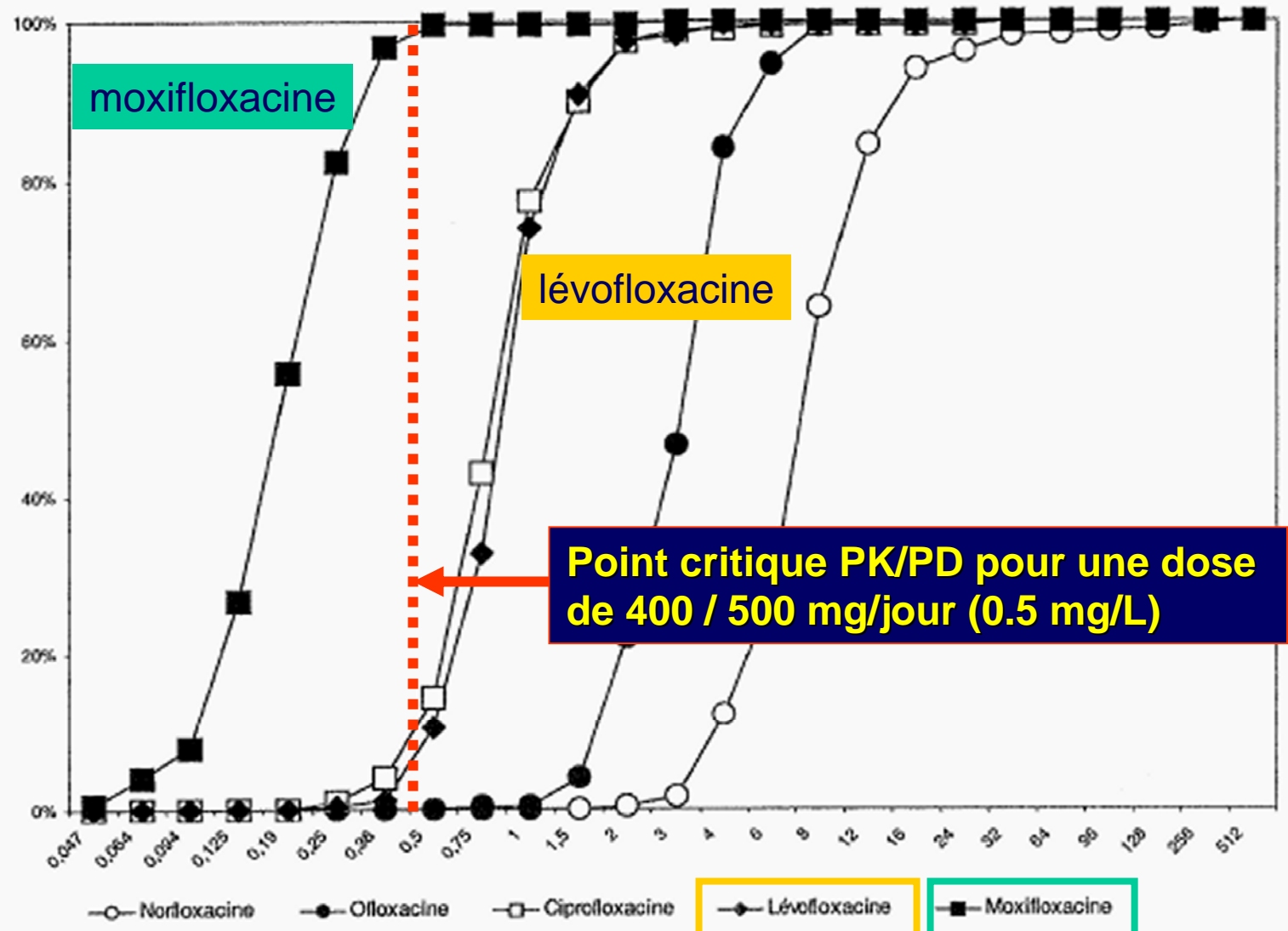
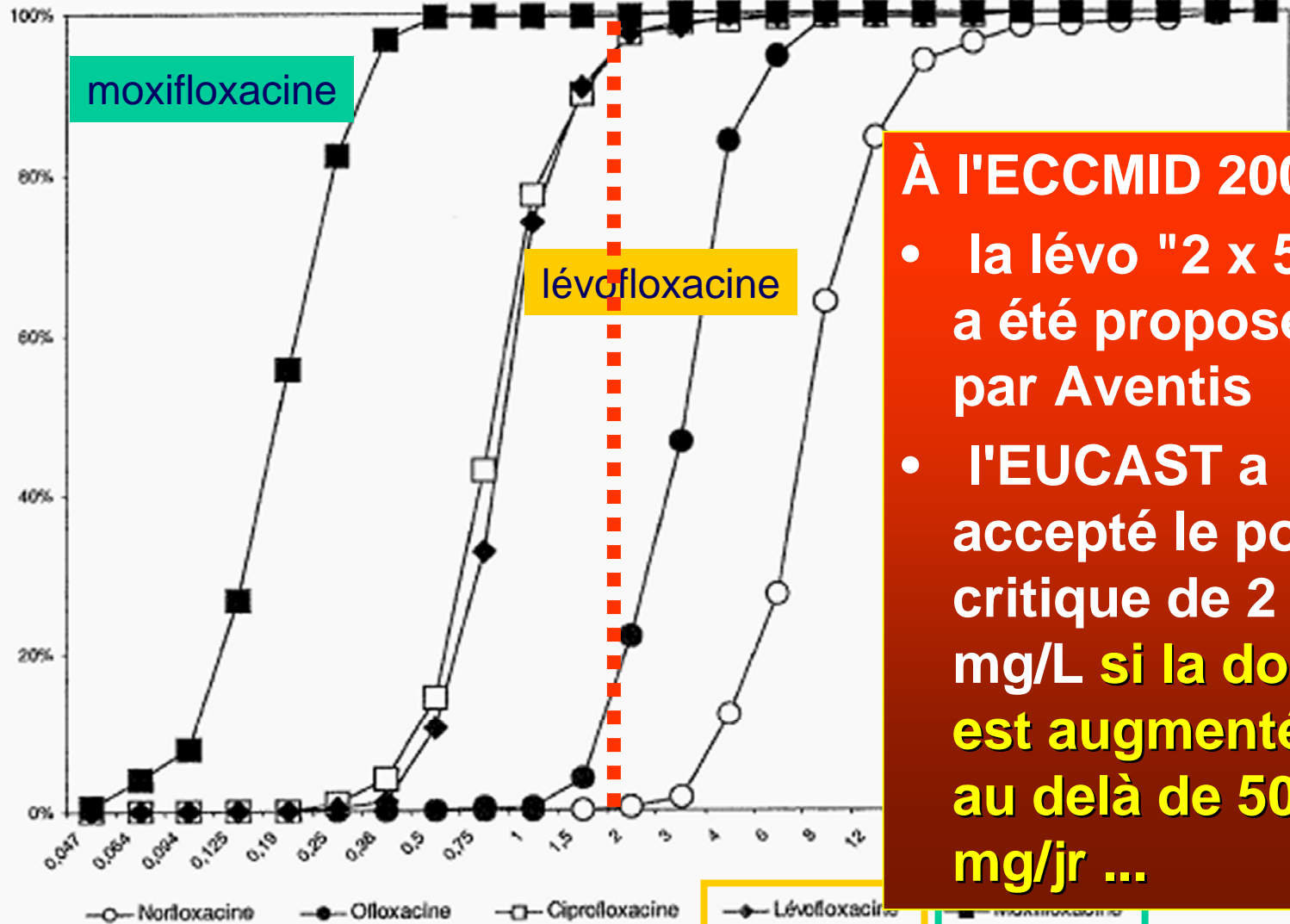


Fig. 1. Distribution of fluoroquinolone MICs for *S. pneumoniae* blood isolates.

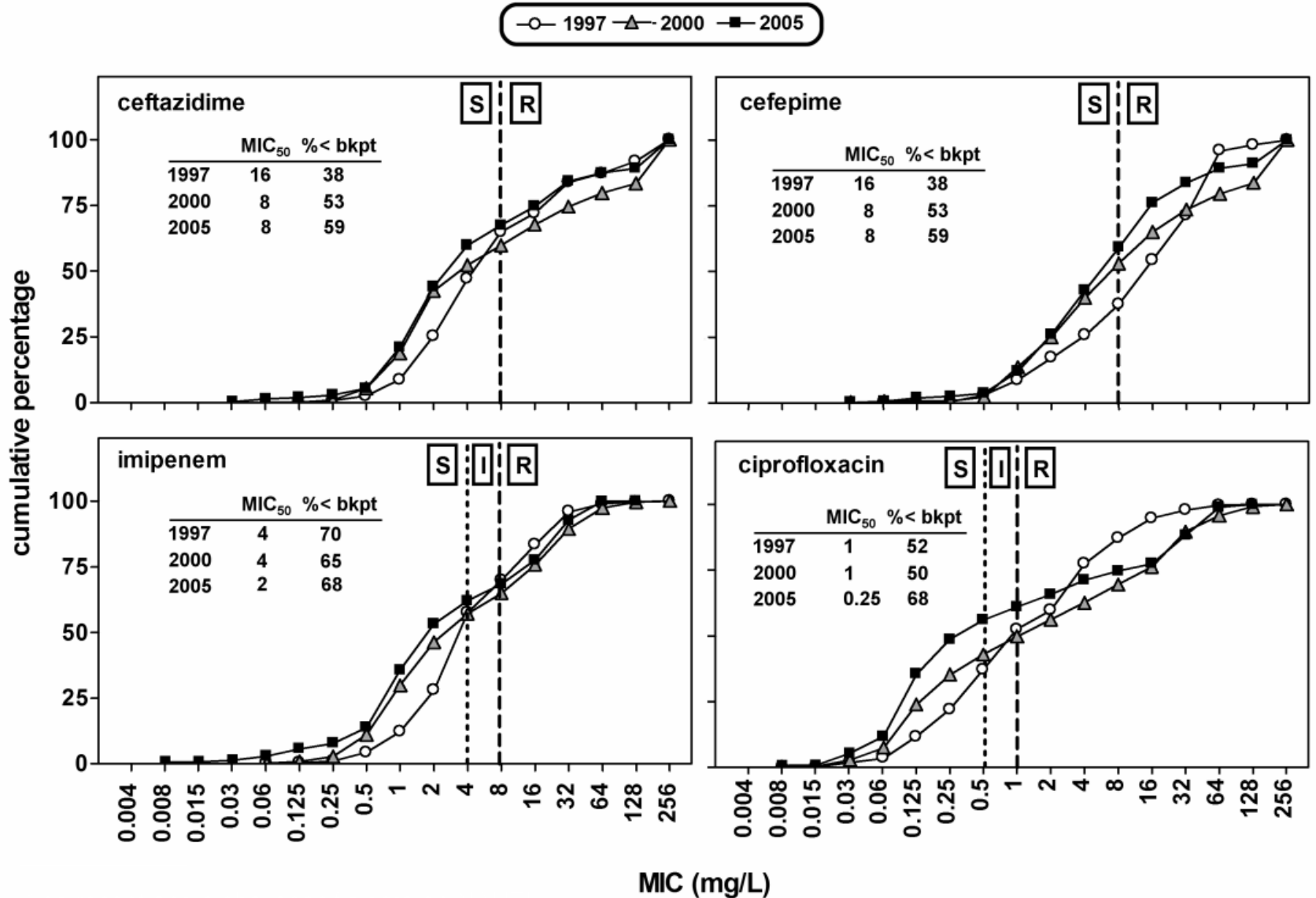
# Mais avec un point critique de 2 mg /L ?

J.W. Decousser et al. / International Journal of Antimicrobial Agents 20 (2002) 186–195



- À l'ECCMID 2004,
- la lévo "2 x 500" a été proposée par Aventis
  - l'EUCAST a accepté le point critique de 2 mg/L si la dose est augmentée au delà de 500 mg/jr ...

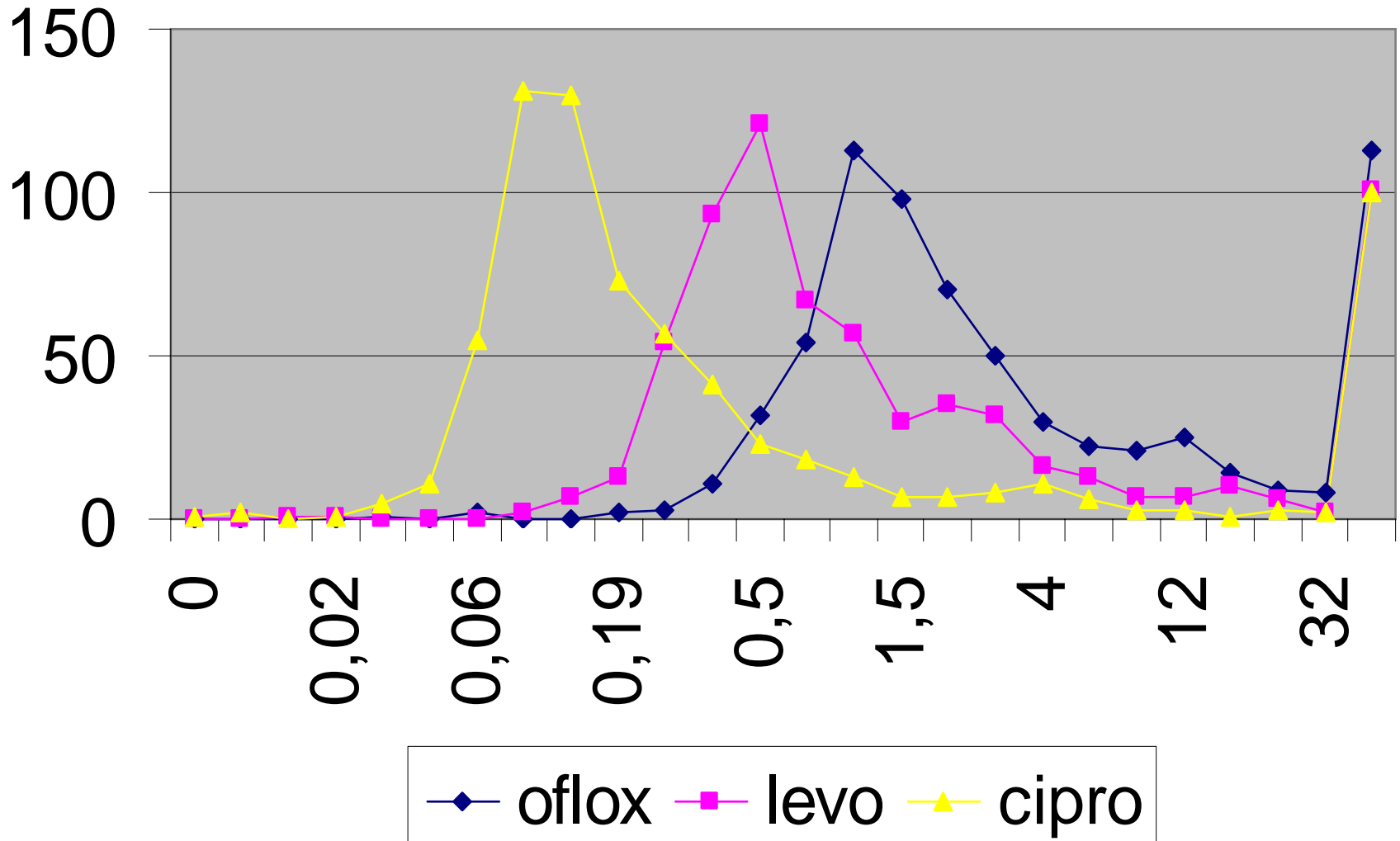
# Un autre exercice avec *P. aeruginosa* \*



\* données MYSTIC

# Application: voyez où VOUS vous trouvez...

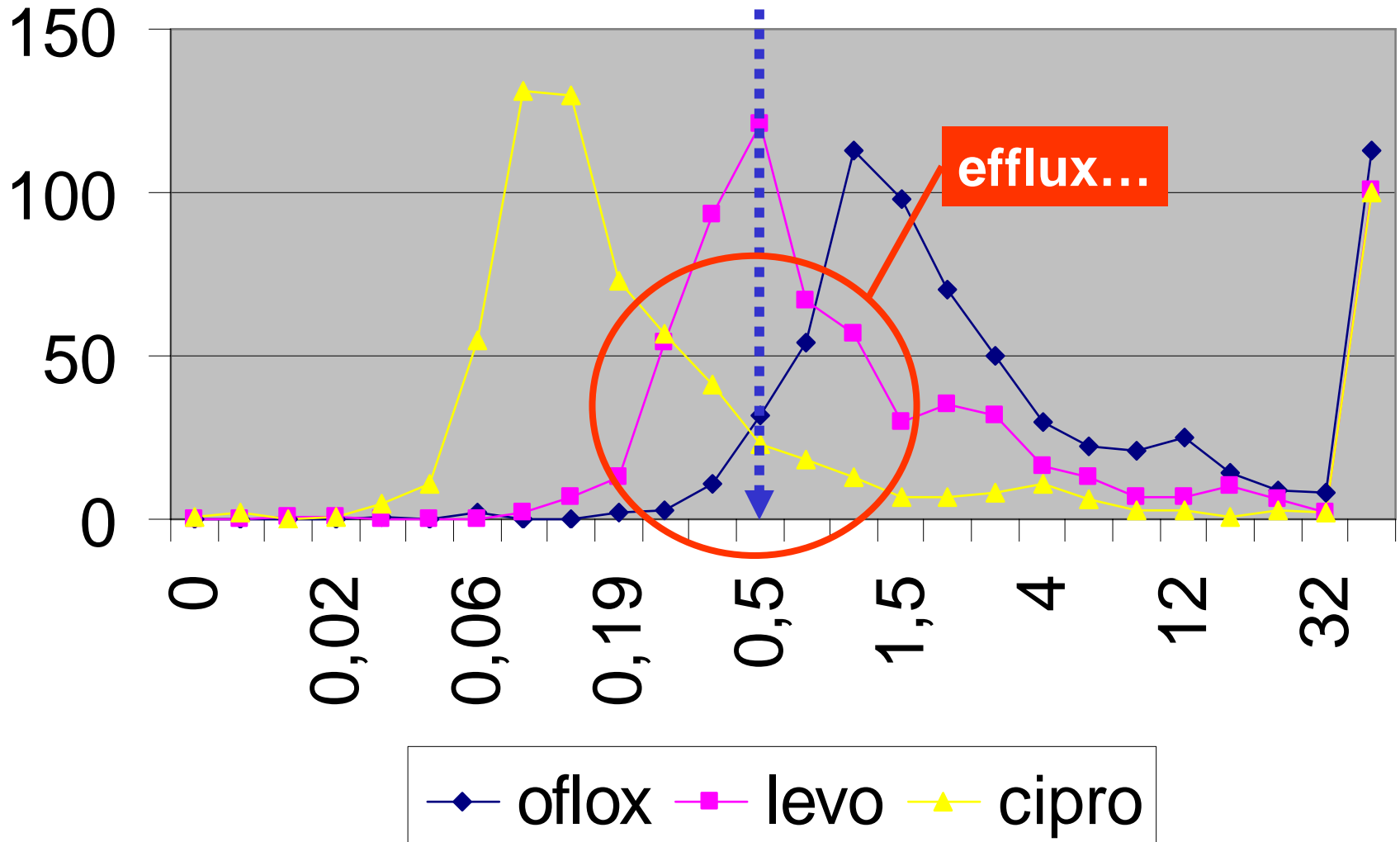
## Distributions de CMI à Louvain ...



# Application: voyez où VOUS vous trouvez...

point critique Sensible "EUCAST"

distributions de CMI à Louvain...



# PK/PD : d'aujourd'hui à demain

## aujourd'hui :

- comprendre
- mettre en œuvre au laboratoire ...



## demain:

- aider le clinicien !

