



Hospices Civils de Lyon



Relations PK/PD des antibiotiques: le point de vue du pharmacologue

Pr Sylvain Goutelle

Pharmacie, Groupement Hospitalier Nord, Hospices Civils de Lyon

Université Lyon 1, Faculté de Pharmacie et UMR CNRS 5558

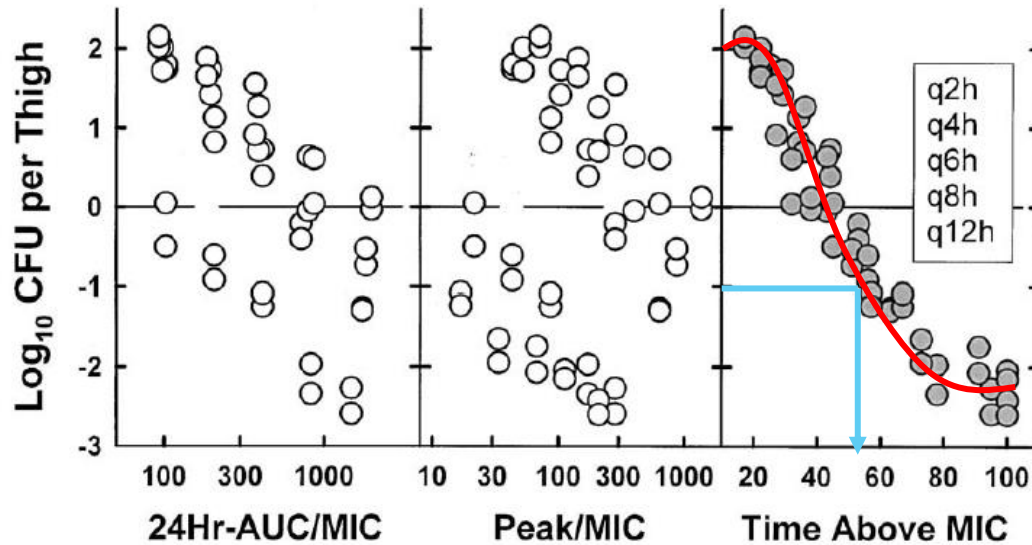
sylvain.goutelle@chu-lyon.fr

Lien d'intérêt : Sylvain Goutelle

- Symposium et colloques : MSD, Pfizer, Correvio
- Board : Menarini, Shionogi, Advanz
- Pas de rémunération personnelle
- Membre du CA-SFM

PK/PD DES ANTIBIOTIQUES

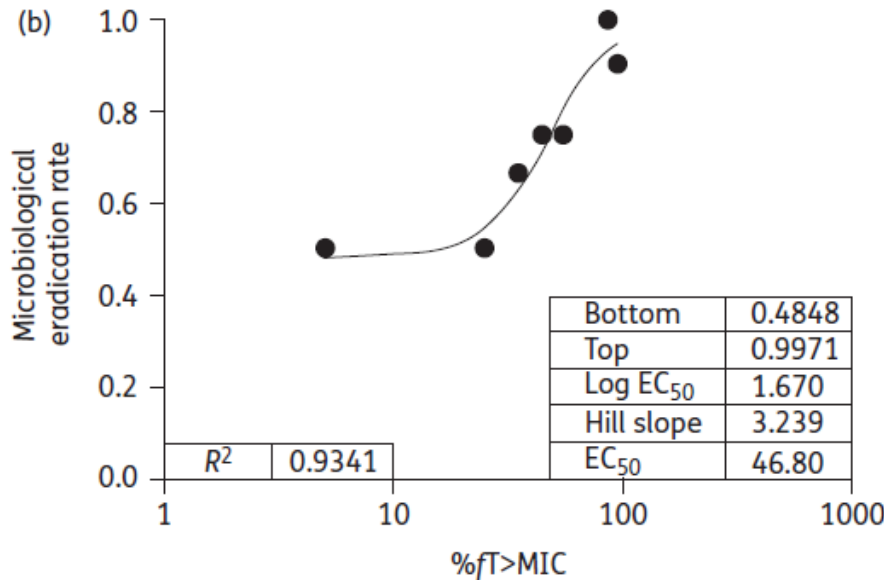
PK/PD des antibiotiques: les bases



Effet chez l'animal

Ceftazidime / P. aeruginosa

Craig. Infect Dis Clin N Am 2003



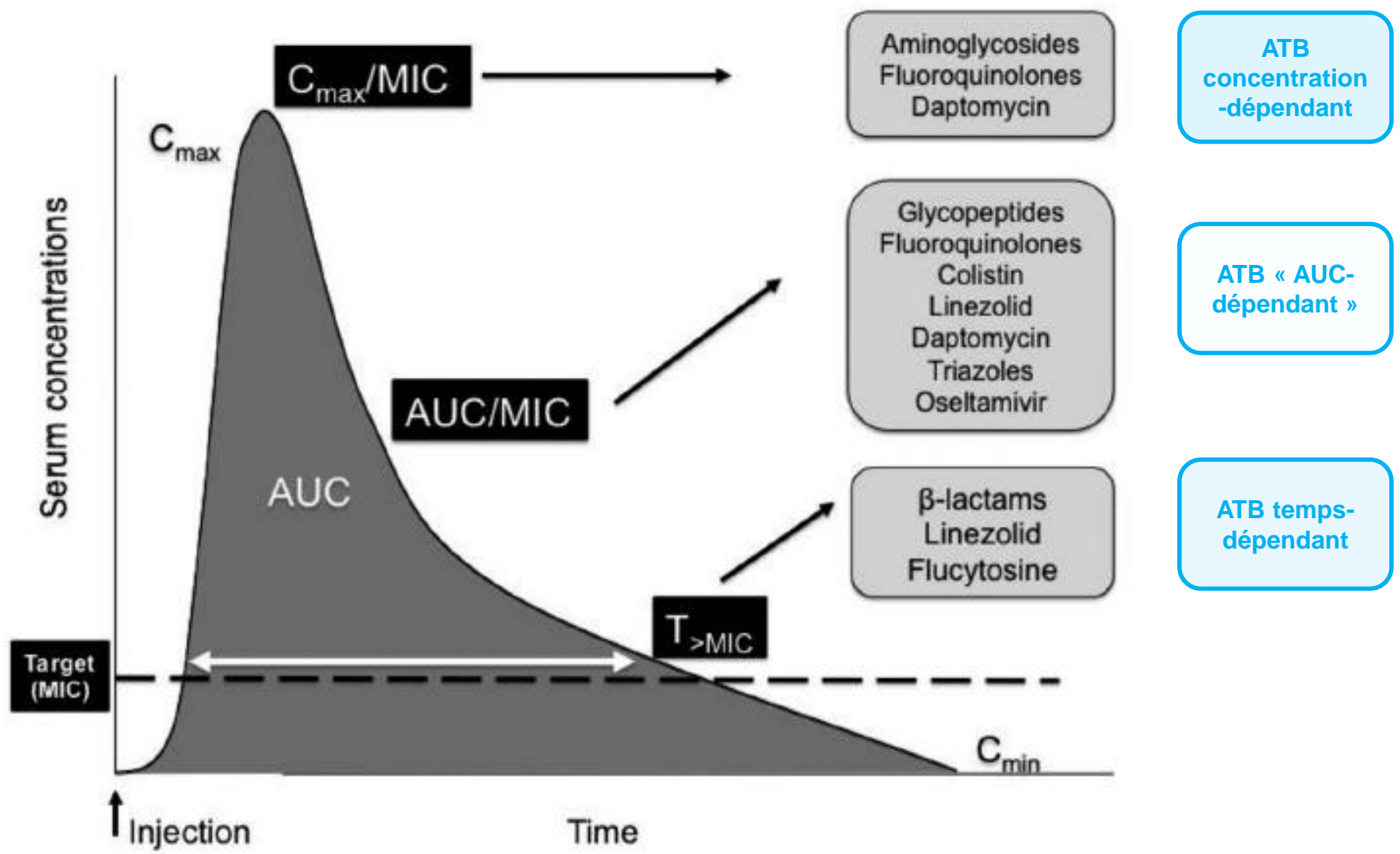
Effet in vivo

Ceftazidime dans les pneumonies nosocomiales

Breakpoint T>MIC = 45%

Muller et al. JAC 2013

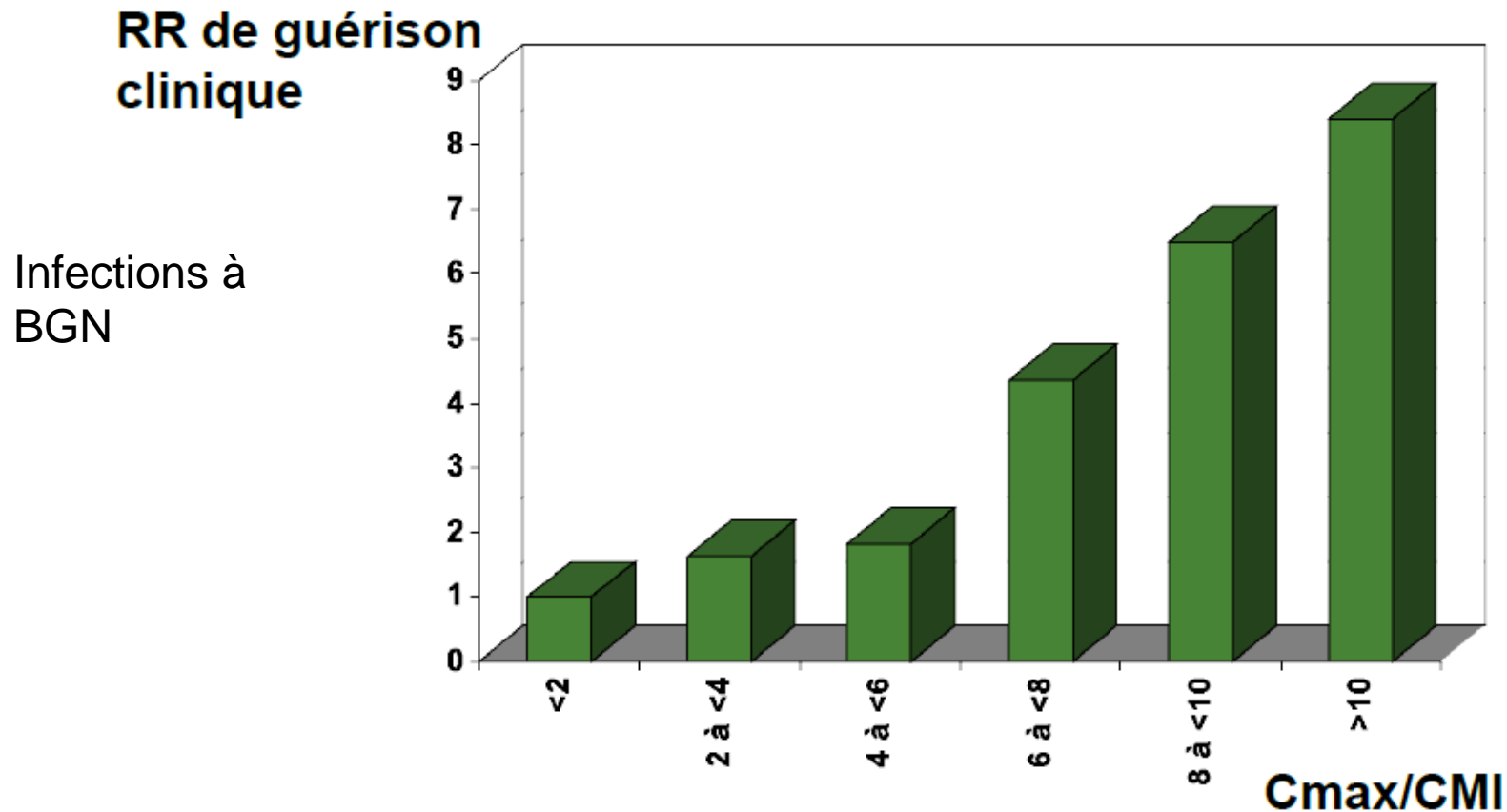
PK/PD des antibiotiques: les bases



Y a-t-il vraiment des études montrant la corrélation entre PK/PD et efficacité clinique ?

- Corrélation **démontrée pour de nombreux antibiotiques**: aminosides, fluoroquinolones, vancomycine, daptomycine, ceftaroline, beta-lactamines en réanimation...
- Contextes cliniques variés, **infections souvent hétérogènes**
- Corrélation non-établie pour chaque site infectieux
- L'exposition est seulement une des variables associées à la réponse
- Atteindre la cible de concentration = **condition nécessaire mais non-suffisante à l'efficacité**

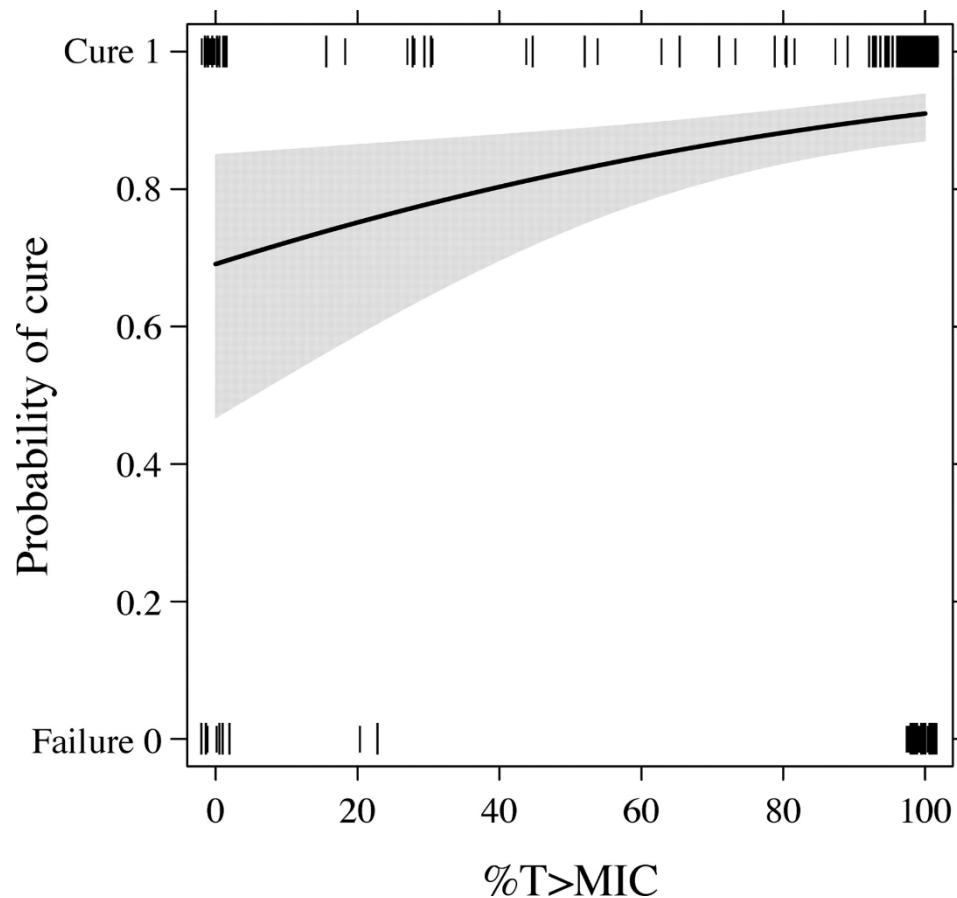
Corrélation entre PK/PD et efficacité clinique



Adapté de Moore et al. *J Infect Dis* 1987

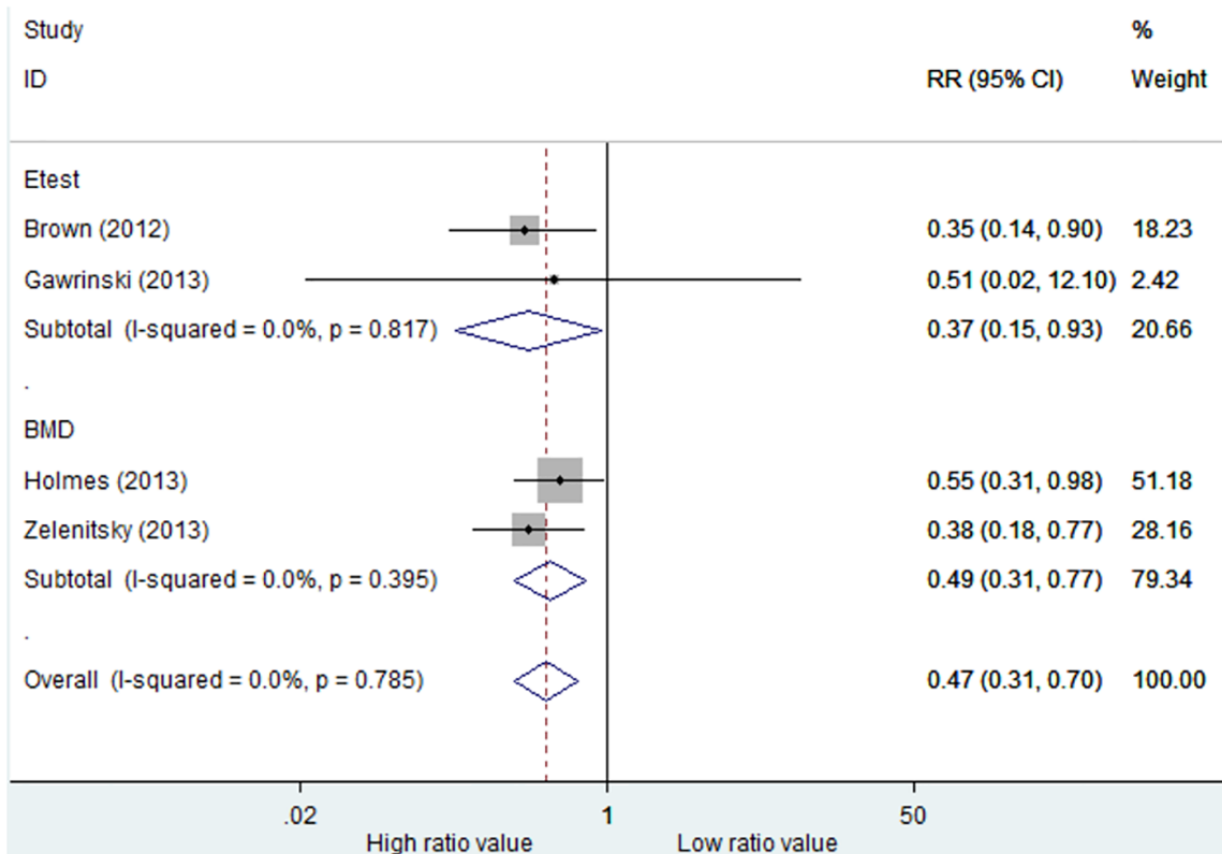
Corrélation entre PK/PD et efficacité clinique

Ceftobiprole - Peau et tissus mous
N = 309 patients



% T>MIC	No. (%) of clinical:		P value ^a
	Cures	Failures	
≥30	261 (91)	26 (9)	0.003
<30	15 (68)	7 (32)	
≥50	259 (91)	26 (9)	0.007
<50	17 (71)	7 (29)	

Corrélation entre PK/PD et efficacité clinique



Atteindre la cible
d'AUC/CMI > 400
pour la
vancomycine
réduit la mortalité

**Risk ratios of all-cause mortality rates: high versus low
AUC₀₋₂₄/MIC ratio**

Corrélation entre PK/PD et efficacité clinique

Reference (year)	Study design; country	Number of patients	Pathogens	Type of infections	Male, %	Mean age(SD)
Ampe et al. (2013) [9]	Prospective; Belgium	20	CoNS, MRSA, MSSA	Foreign body, osteomyelitis, septicaemia	70	65.6 (12.6)
Brown et al. (2012)[10]	Retrospective; the United States	44	MRSA	Complicated bacteremia, infective endocarditis	50	54.8(16)
Gawronski et al. (2013)[11]	Retrospective; the United States	59	MRSA	Complicated bacteria, osteomyelitis	59	54(16)
Ghosh et al. (2014)[12]	Retrospective; Australia	127	MRSA	Abdominal sources, endocarditis, non-endocarditis vascular sources, pneumonia	68.5	64.6(NR)
Holmes et al. (2013)[13]	Prospective ^a ; Australia	182	MRSA, MSSA	Endocarditis, osteoarticular, pneumonia, sepsis syndrome, skin and soft tissue	70	NR
Jung et al. (2014) [14]	Retrospective; the Republic of Korea	76	MRSA	Bone and joint, catheter-related, deep incisional/ organ space, endocarditis, pneumonia, skin and soft tissue, surgical site	76.3	NR
Kullar et al. (2011)[15]	Retrospective; the United States	320	MRSA	Bone and joint, catheter-related, deep abscess, endocarditis, multiple sites, pneumonia, skin/ wound	NR	54(NR)
Moise et al. (2000)[16]	Retrospective; the United States	53	MRSA, MSSA	Lower respiratory tract	61	69.1(15)
Zelenitsky et al. (2013)[17]	Retrospective; Canada	35	MRSA	Bloodstream, central nervous system, endocarditis, intra-abdominal, lower respiratory tract, skin/skin structure	62.9	61.9 (15.2)

CoNS, coagulase-negative *Staphylococci*; MSSA, methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*; NR, not reported; SD, standard difference.

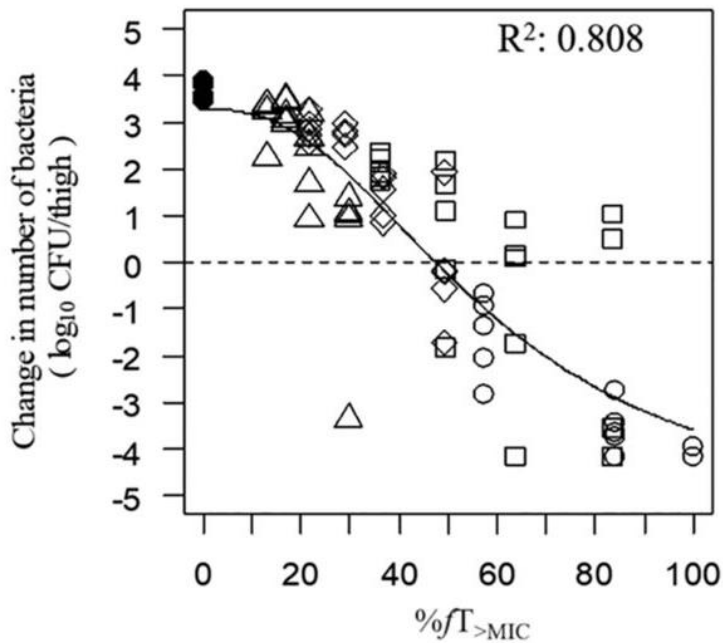
^a Additional clinical data required for analysis were collected retrospectively using a detailed chart review.

doi:10.1371/journal.pone.0146224.t001

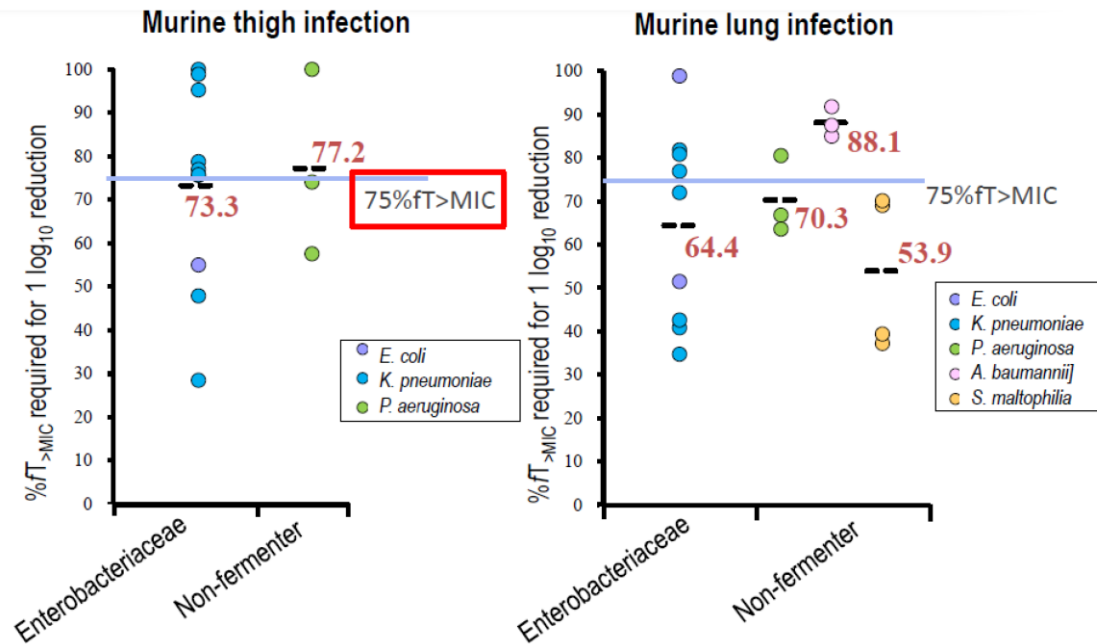
La PK/PD fait partie intégrante du développement des nouveaux ATB

Etape	Objectif	Moyens
1	Mesurer l'activité antibactérienne (CMI) Identifier l' indice PK/PD corrélé à l'effet antibactérien: C _{max} /CMI, AUC/CMI ou T>CMI	Modèle <i>in vitro</i> Modèle animaux
2	Identifier une valeur cible de l'indice PK/PD	Modèle <i>in vitro</i> Modèle animaux
3	Décrire la PK plasmatique , sa variabilité, ses déterminants (fonction rénale, poids...)	Etude PK volontaires sains (phase I/II) Modélisation
4	Identifier la posologie optimisant la PK/PD Définir les breakpoints clinique de CMI	Simulation PK/PD Probability of Target Attainment
5	Tester l' efficacité clinique	Essais cliniques (phase III)

La PK/PD fait partie intégrante du développement des nouveaux ATB



○ q3h, □ q6h, ◇ q12h, △ q24h, ● Non-treated (24h)

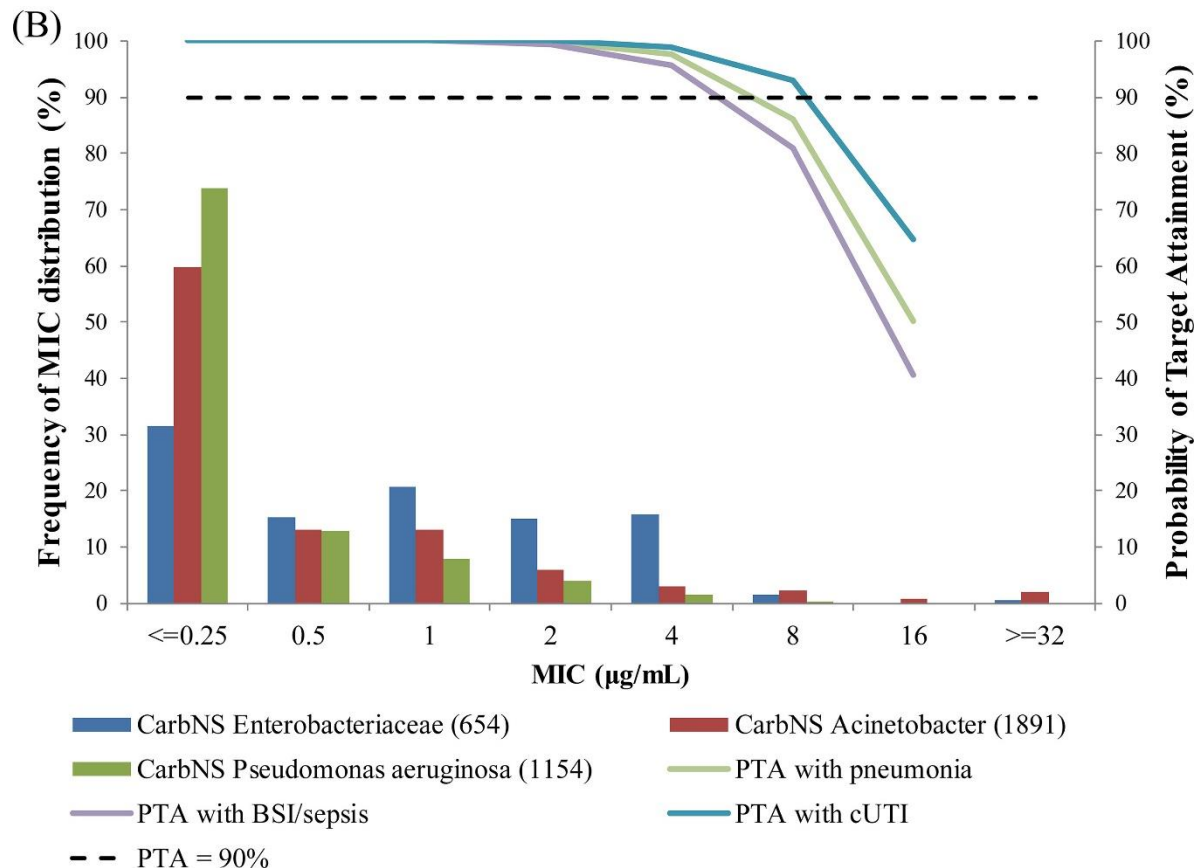


PK/PD du céfidérocol chez l'animal

Nakamura, AAC 2019; EUCAST rationale 2021

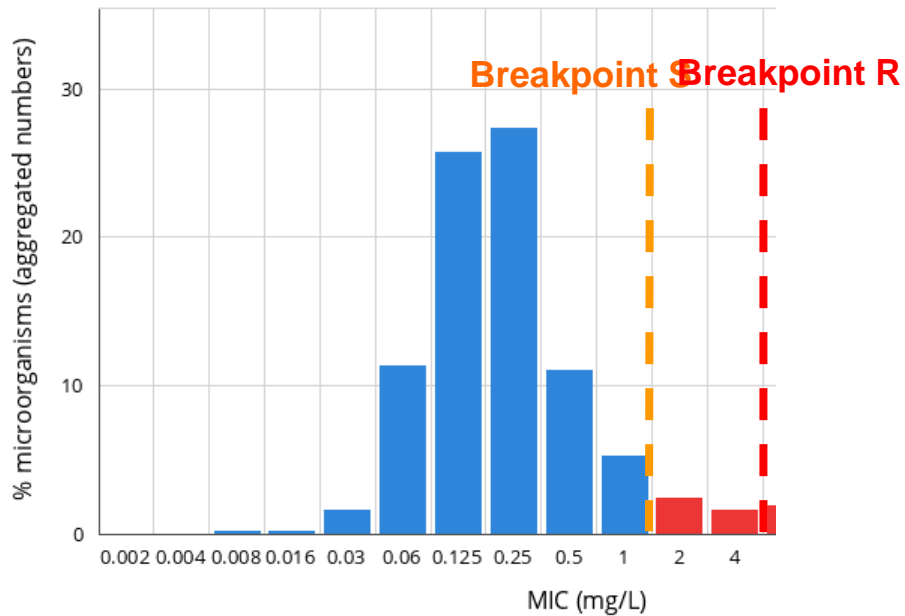
La PK/PD fait partie intégrante du développement des nouveaux ATB

- Sélection de posologies optimales par simulation PK/PD
 - Effet conjoint de la variabilité PK et CMI
 - Maximiser la probabilité d'atteindre la cible (PTA)

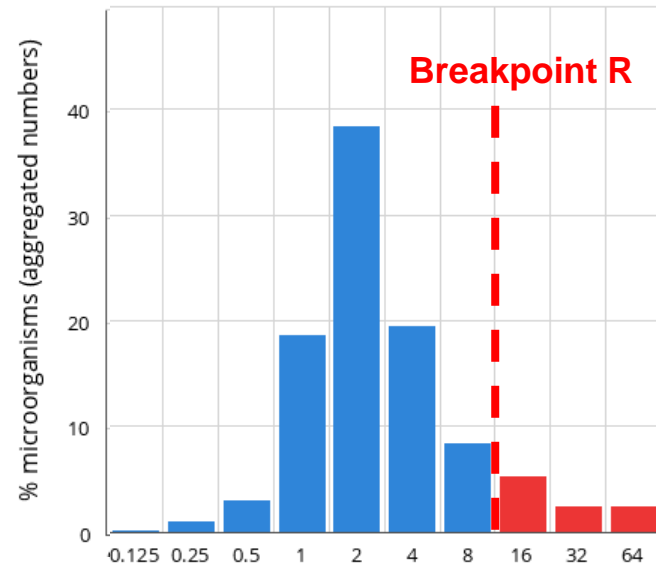


La PK/PD sert aussi à déterminer les seuils de CMI S/R dans les antibiogrammes

Ceftazidime / *Klebsiella pneumoniae*
(n = 5231)

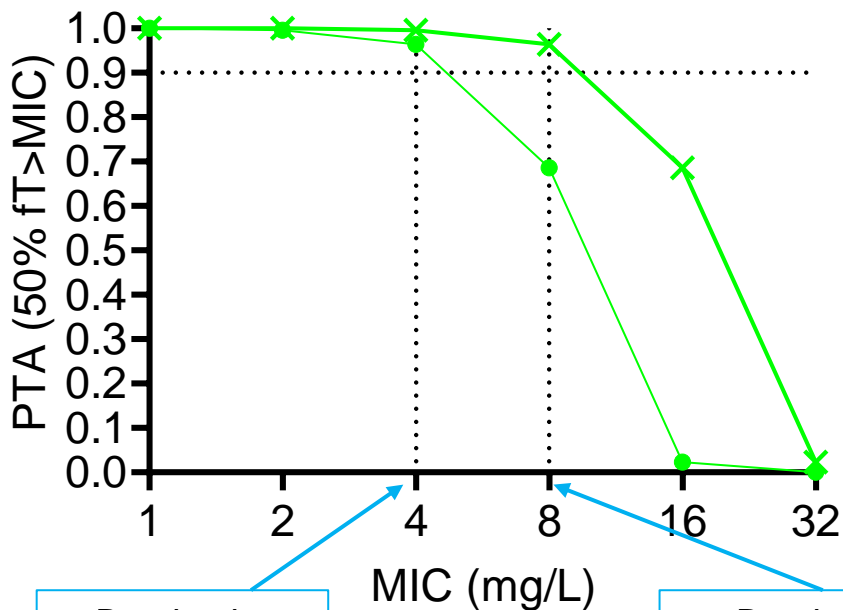


Ceftazidime / *Pseudomonas aeruginosa*
(n = 32448)



La PK/PD sert aussi à déterminer les seuils de CMI S/R dans les antibiogrammes

Ceftazidime



Breakpoint
Enterobactéries

Breakpoint
Pseudomonas

➡ Posologie standard
➡ Forte posologie

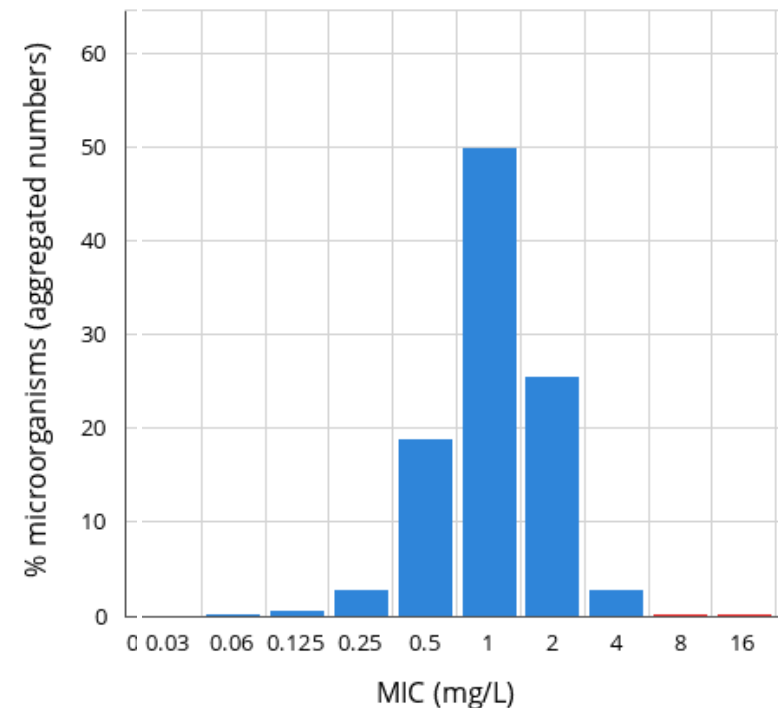
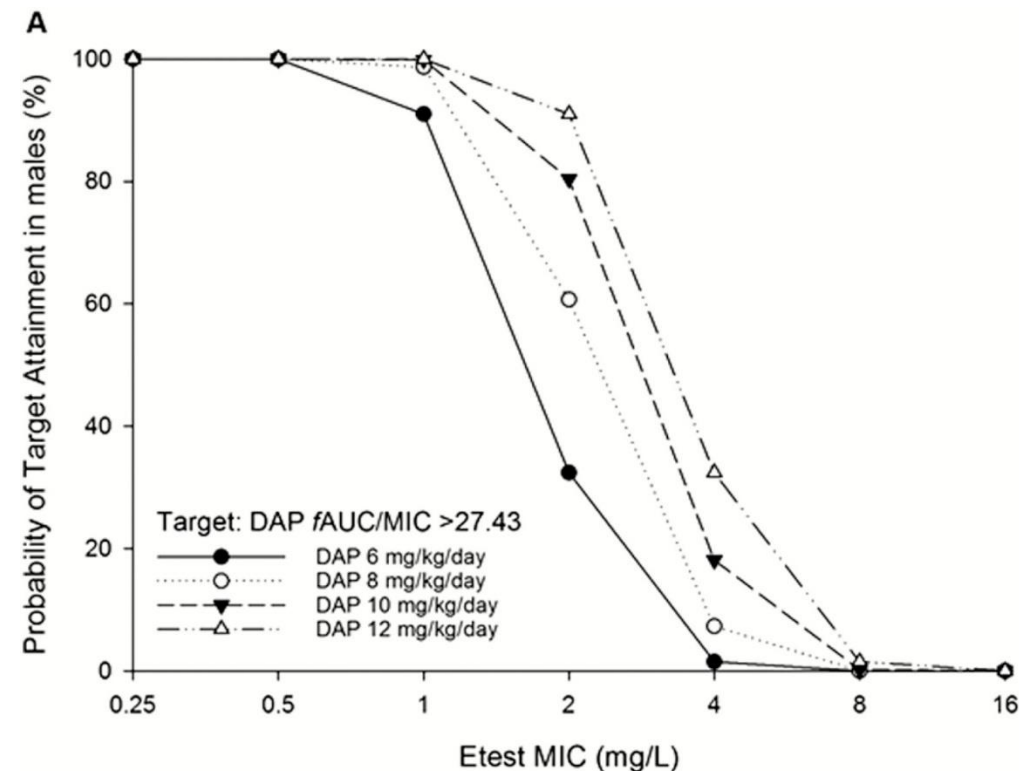
	Concentration critique CA-SFM
<i>Enterobacterales</i>	S ≤ 1; R > 4
<i>Pseudomonas spp.</i>	S ≤ 0.001; R > 8 (SFP)

La PK/PD sert aussi à déterminer les seuils de CMI S/R dans les antibiogrammes

Pharmacodynamic Analysis of Daptomycin-treated Enterococcal Bacteremia: It Is Time to Change the Breakpoint FREE

Lindsay M Avery, Joseph L Kuti, Maja Weisser, Adrian Egli, Michael J Rybak,

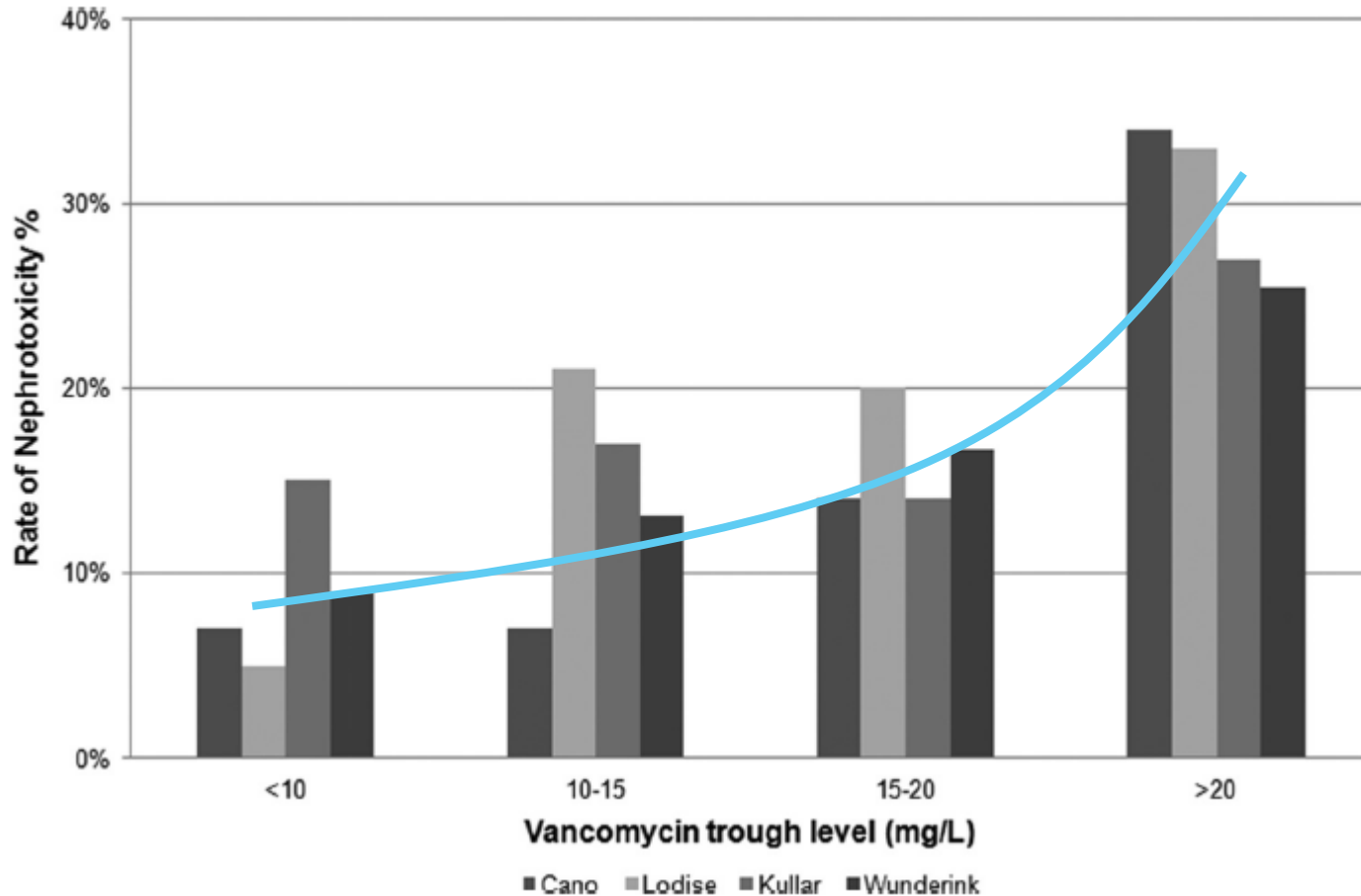
- Abaissement du breakpoint de CMI entérocoque / daptomycine sur la base de la PK/PD



PK/PD des antibiotiques : c'est aussi la toxicité !

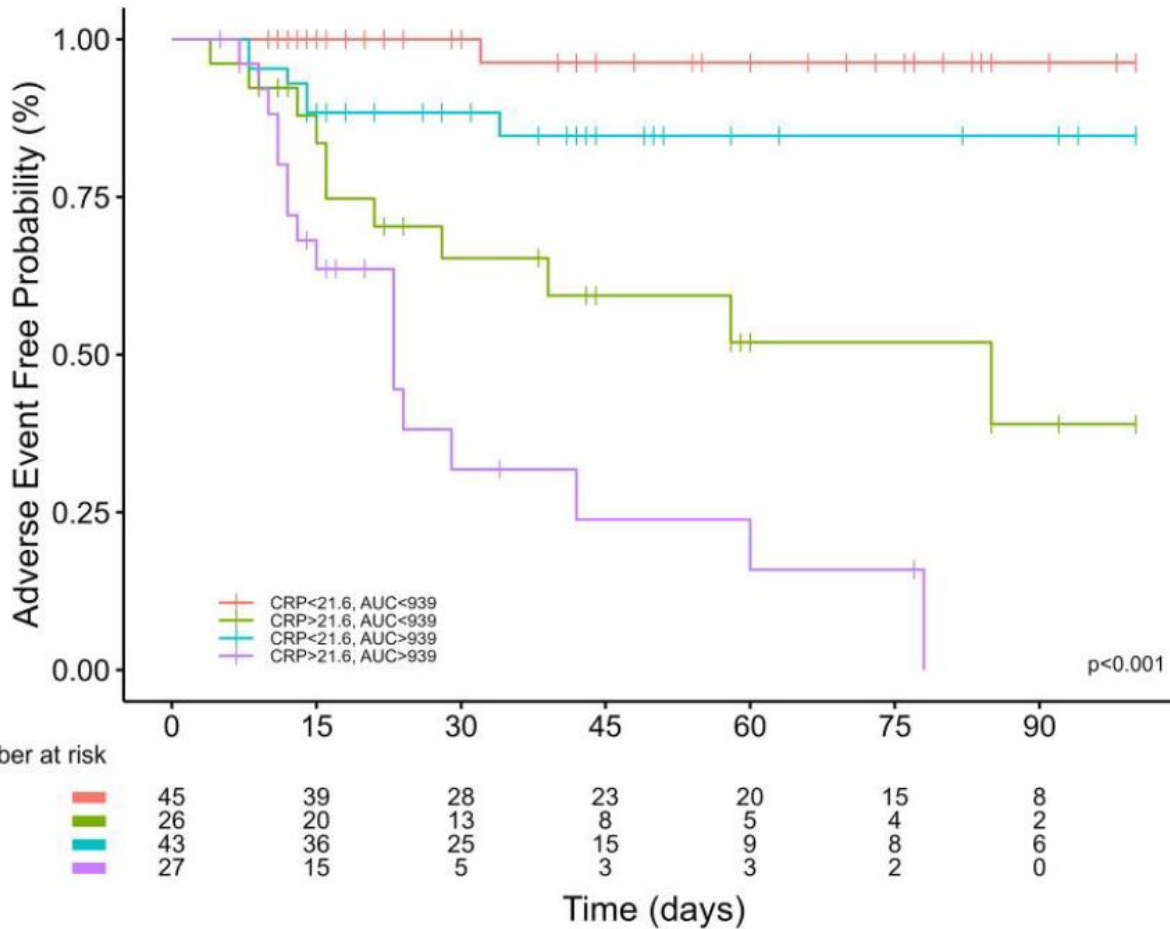
Antibiotique	Toxicité	Grandeur PK corrélé à la toxicité
Aminosides	Néphrotoxicité	Cmin, AUC
Vancomycine	Néphrotoxicité	Cmin, AUC
Bêta-lactamines	Neurotoxicité (céfépime, pipé)	Cmin Css (perf. continue)
Daptomycine	Toxicité musculaire (↑ CPK)	Cmin, AUC
Linézolide	Thrombopénie	Cmin, AUC

Relation concentration-toxicité des ATB



Relation entre concentration résiduelle et néphrotoxicité de la vancomycine

Relation concentration-toxicité des ATB



Etude CRIOAc HCL

Une AUC de daptomycine > 939 est associé à un risque accru d'EI (myotoxicité ou pneumopathie à éosinophiles)

PK/PD des antibiotiques : c'est aussi la CMI !

- La sensibilité bactérienne (CMI) détermine la valeur cible d'exposition à atteindre (C_{max}, AUC, C_{min})
- **La CMI conditionne la marge thérapeutique !**

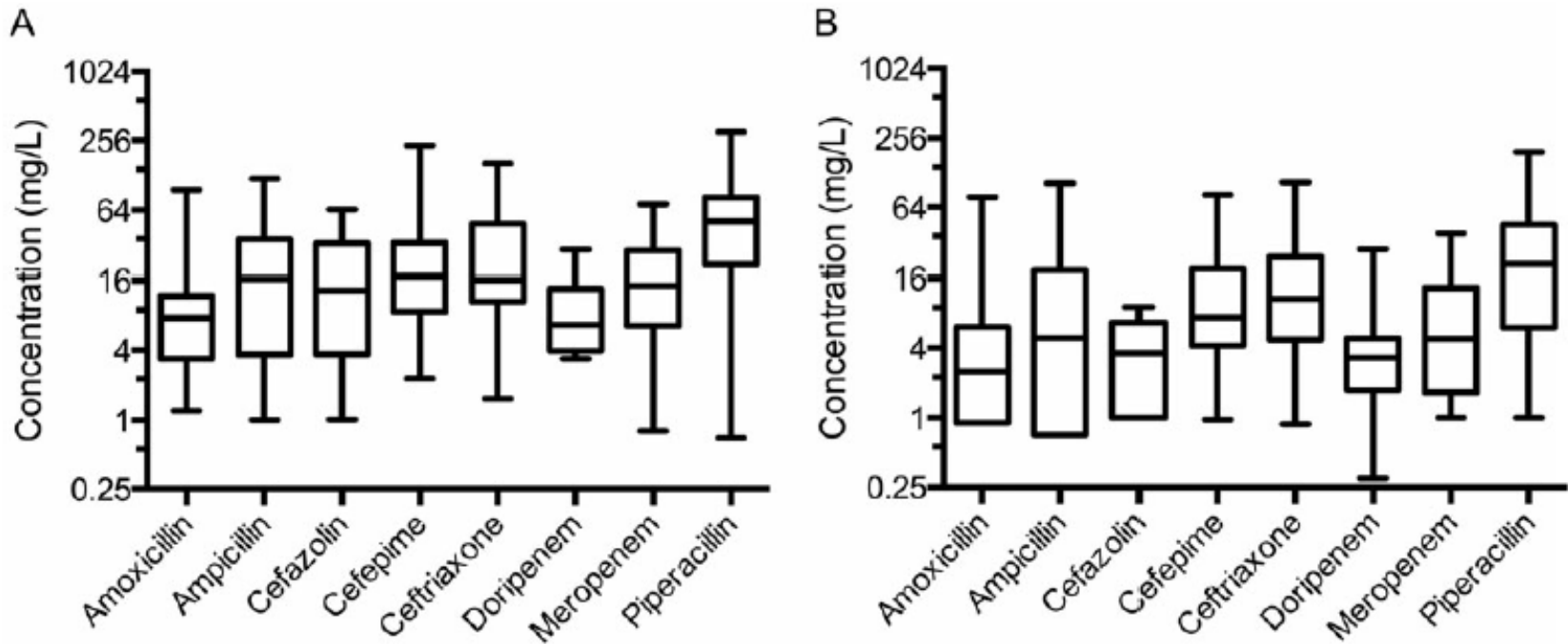
MIC value	AUC/MIC ratio ≥400			Nephrotoxic event	
	0.5mg/L (%)	1.0mg/L (%)	2.0mg/L (%)	Non-ICU (%)	ICU (%)
500 mg IV Q12H	57	15	0.7	3	10
1000 mg IV Q12H	90	57	15	6	16
1500 mg IV Q12H	97	79	38	9	25
2000 mg IV Q12H	98	90	57	14	34

Individualiser les traitements avec la PK/PD

Pourquoi doser les antibiotiques ?

- **Variabilité PK/PD plus importante** en vie réelle que dans les études
- **Populations spéciales pas/peu incluses dans les études PK/PD** : réanimation, obèses, mucoviscidose, gériatrie => risque de sous-dosage ou surdosage
- Posologies AMM basées sur le **scenario du pire pour la CMI** : des posologies inférieures peuvent être aussi efficaces et mieux tolérées
- Cibles PK/PD **microbiologie ≠ clinique** (BL en reanimation) : des concentrations/posologies supérieures peuvent être nécessaires
- **Risque de toxicité** avec les fortes posologies (ex : daptomycine 8-12 mg/kg versus AMM = 4-6 mg/kg)
- Usage hors-AMM et **besoins posologiques particuliers**, ex : dalbavancine en suppressif dans IOA
- Nécessité d'une **individualisation posologique** chez certains patients

Variabilité PK-PD en vie réelle



Etude DALI: dosage Beta-lactamines en ICU (n=361)

Variabilité des doses x2

Variabilité des concentrations x100

One size does NOT fit all !

Dosages des antibiotiques : modalités

Intensive Care Med

<https://doi.org/10.1007/s00134-020-06050-1>

CONFERENCE REPORT AND EXPERT PANEL

Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper[#]



Mohd H. Abdul-Aziz¹, Jan-Willem C. Alffenaar^{2,3,4}, Matteo Bassetti⁵, Hendrik Bracht⁶, George Dimopoulos⁷, Deborah Marriott⁸, Michael N. Neely^{9,10}, Jose-Artur Paiva^{11,12}, Federico Pea¹³, Fredrik Sjovall¹⁴, Jean F. Timsit^{15,16}, Andrew A. Udy^{17,18}, Sebastian G. Wicha¹⁹, Markus Zeitlinger²⁰, Jan J. De Waele²¹, Jason A. Roberts^{1,22,23,24*} on

Take-home message:

The Panel Members recommend routine TDM to be performed for aminoglycosides, beta-lactam antibiotics, linezolid, teicoplanin, vancomycin and voriconazole in critically ill patients.

*Abdul-Aziz, Intensive Care 2020; Roberts, Lancet ID 2014
Jager, Expert Rev Clin Pharmacol 2016*

Dosages des antibiotiques : modalités

Classe	Cible efficacité	Cible de toxicité	Prélèvement	Délai avant dosage
Aminosides	C_{max}/CMI > 8-10 AUC/CMI > 70	C _{min} < 2.5 mg/L (amik) C _{min} < 1mg/L (genta, tobra)	Pic 30-60 min Résiduel	Dès 1 ^{ère} dose
Vancomycine	AUC/CMI > 400 C_{min} > 10 mg/L (II) C_{ss} > 20 mg/L (CI)	C_{min} < 15-20 mg/L (II) C_{ss} < 28 mg/L (CI) AUC < 700	Résiduel ou C _{ss}	24-48h après dose de charge
Teicoplanine	C _{min} > 10 mg/L	C_{min} < 60 mg/L	Résiduel	Après dose de charge (48h)
Fluoro-quinolones	AUC/CMI = 125-250 C_{max}/CMI > 10-12	ND	Pic 30-60 min	24h
Linézolide	AUC/CMI = 80-120 T>CMI > 85%	C_{min} = 2-6 mg/L	Résiduel	72h
Daptomycine	AUC/CMI > 666 C _{max} /CMI > 100	C_{min} < 24 (↑CPK) AUC < 939	Pic 30-60 min Résiduel	48-72h

CI = continuous infusion (perfusion continue) II = intermittent infusion (IV discontinue)

Cibles avec preuves cliniques

Abdul-Aziz, Intensive Care 2020 Roberts, Lancet ID 2014

Jager, Expert Rev Clin Pharmacol 2016

Dosages des antibiotiques : modalités

Classe	Cible efficacité	Cible de toxicité	Prélèvement	Délai
Pénicillines	100% fT > 1 à 4 x CMI	Pipéracilline Cmin > 361.4 mg/L Css > 157.2 mg/L	Résiduel	24-48h
Céphalosporines	100 % fT > 1 à 4 x CMI	Céfépime Cmin ≥ 20 mg/L Css ≥ 63 mg/L	Résiduel	24-48h
Carbapénèmes	100 % fT > 1 à 4 x CMI	Meropénème Cmin ≥ 44.5 mg/L	Résiduel	24-48h

fT>CMI: temps passé au-dessus de la CMI en concentration libre (non-liée aux protéines)

Cible avec preuves cliniques (en réanimation)

Doser pour individualiser la posologie

- **Demander des dosages dans les cas compliqués**
 - **Respect du délai** après début/modif (dosage à l'équilibre)
 - Respect des **conditions analytiques** (transport, tube)
 - Respect des **horaires** (pic, résiduel)
 - **Bien remplir les bons** : horaire de perfusion et prélèvement +++
- **Comment interpréter les résultats ?**
 - **Selon cible PK/PD** : efficacité et toxicité (guidelines, allo labo/pharmacie)
 - **Prendre en compte la CMI** individuelle si possible
 - Vérifier le **respect des horaires**
- **La modélisation PK** peut aider à interpréter les résultats et adapter la posologie
 - Estimation de l'AUC (vanco, dapto, FQ)
 - Calcul de posologie
 - Gestion des surdosages

Exemple 1 : *Daptomycine*

- Homme, 88 ans
- 90 kg, 173 cm
- Creat = 123 μ M, CLcr = 49 ml/min
- Sous daptomycine 700 mg/24h (8 mg/kg) pour une arthrite septique du genou à SARM

- La posologie est-elle adaptée ?

Modélisation pharmacocinétique :

Modèle utilisé : Daptomycine

	Date du prélèvement (jj/MM/AA)	Temps post-dose (h)	Valeur mesurée (mg/L)	Valeur estimée par le modèle (mg/L)	Aire sous la courbe estimée (mg.h/L pour 24h)
Concentration 1	12/03/2019	24	40.7	40.7	1740
Concentration 2	12/03/2019	0.5	83.7	80.7	
Concentration 3	12/03/2019	6	62.4	64.4	
Concentration 4	28/03/2019	24	52.5	47.2	1650
Concentration 5	28/03/2019	0.5	80.8	86.0	
Concentration 6	28/03/2019	5	70.7	69.2	

CMI = 0.125

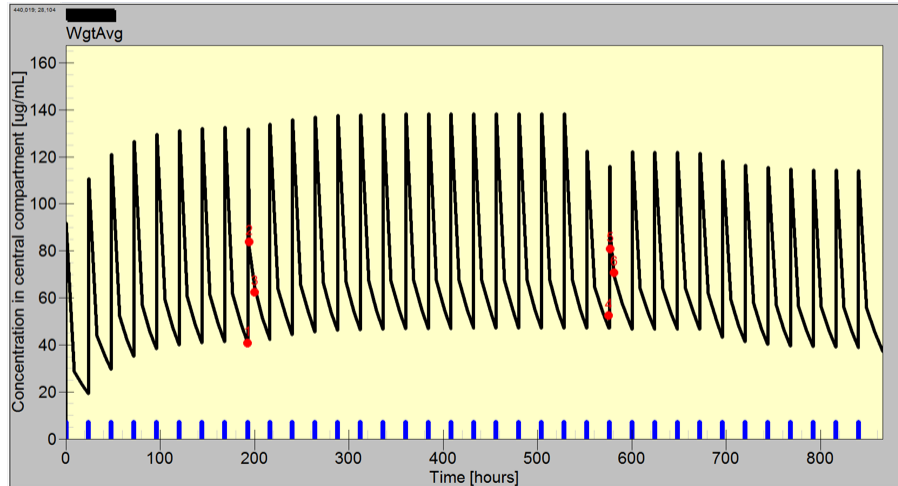
AUC/CMI

=> 13920

=> 13200

Cible PK/PD daptomycine

- AUC/CMI > 666 (*S. aureus*)
- Cmin < 24 mg/L (élévation CPK)



Simulation de posologie :

Dose de vancomycine simulée (mg)	Intervalle posologique (h)	Durée de perfusion (h)	<u>Cmin ou C_{ss} prédite à l'équilibre (mg/L)</u>	<u>Aire sous la courbe prédite à l'équilibre (mg.h/L pour 24h)</u>
350	24	0.5	19.5	660
500	24	0.5	27.7	940

Commentaire et recommandation :

Surexposition à la daptomycine : le taux résiduel est nettement supérieure à la valeur recommandée (< 24 mg/L). Par ailleurs, la CMI bactérienne étant faible (0.125 mg/L), cette surexposition n'est pas nécessaire.

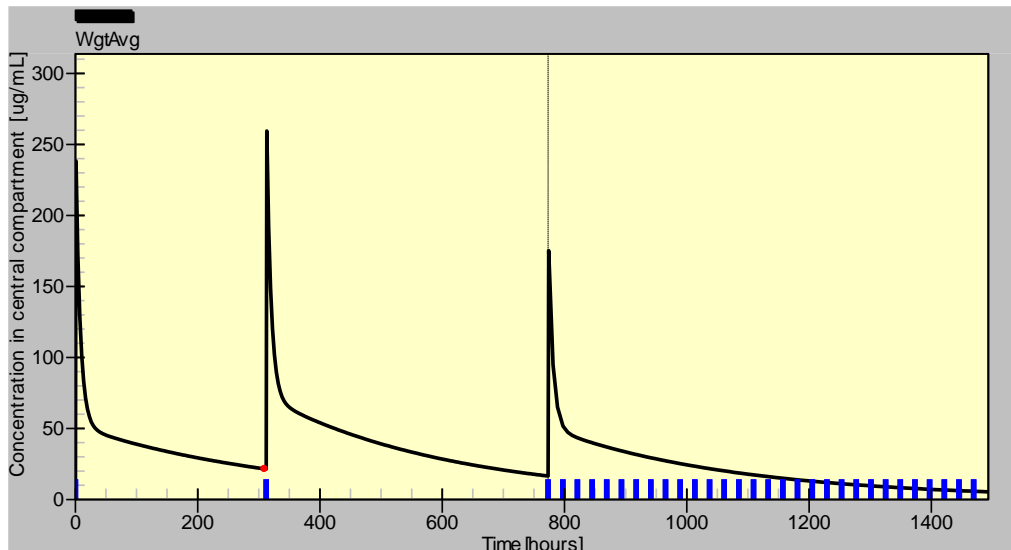
Nous proposons de réduire la dose :

- à 350 mg/24h : taux résiduel < 20 mg/L, AUC = 660
- à 500 mg : taux résiduel = 28 mg/L, AUC > 900

Exemple 2 : *Dalbavancine*

- Patient 79 ans
- IOA sur matériel
- *S. epidermidis*, CMI dalba ≤ 0.03 mg/L
- Dose initiale = 1500 mg à J1 + J15
- Projet de traitement suppressif
 - Quelle dose ?
 - Quel intervalle posologique ?
 - Quelle cible de concentration ?

Exemple 2 : *Dalbavancine*



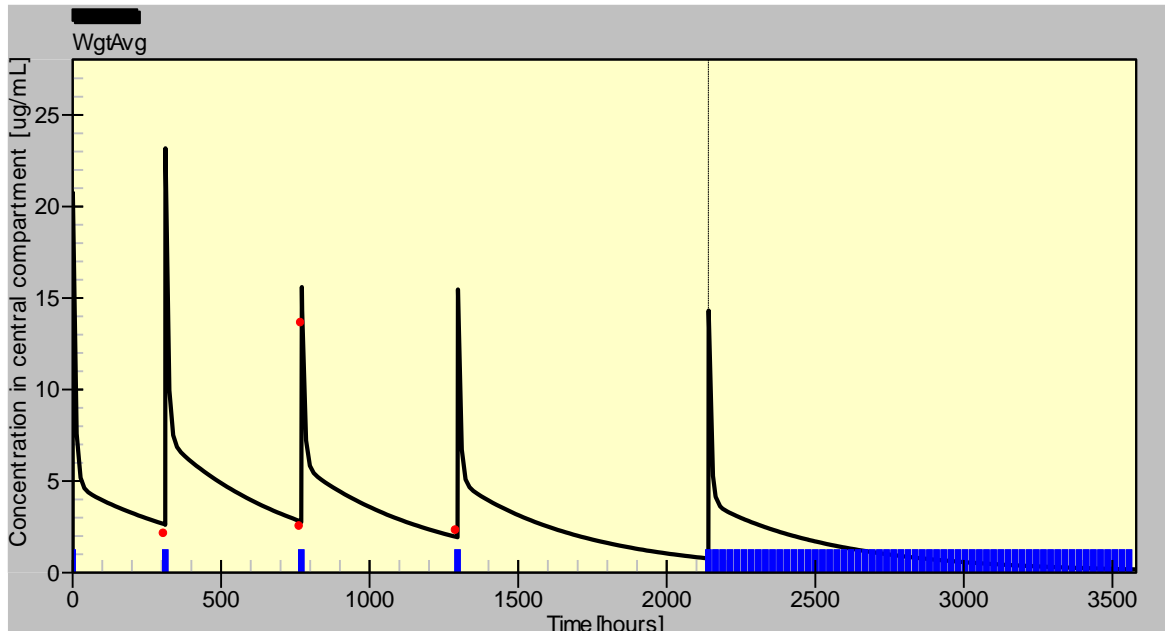
1^{er} avis

3^{ème} dose = 1000 mg

Cible AUC/CMI > 1000

Dose de dalbavancine simulée (mg)	Intervalle (mois)	Cmin prédite à la fin de l'intervalle	Aire sous la courbe estimée <u>moyenne</u> entre 2 doses (mg.h/L pour 24h)	Aire sous la courbe <u>minimale</u> en fin de période (mg.h/L pour 24h)
1000	1	5.4	510 (AUC/CMI = 17000)	134 (AUC/CMI = 4467)
1500	1.5	2.6	495 (AUC/CMI = 16500)	63 (AUC/CMI = 2100)

Exemple 2 : *Dalbavancine*



3^{ème} avis:
1000 mg / 2 mois
en suppressif

Dose de dalbavancine simulée (mg)	Intervalle (mois)	Cmin prédite à la fin de l'intervalle	Aire sous la courbe estimée <u>moyenne</u> entre 2 doses (mg.h/L pour 24h)	Aire sous la courbe <u>minimale</u> en fin de période (mg.h/L pour 24h)
1000	2	1.7	293 (AUC/CMI = 9767)	42 (AUC/CMI = 1400)

Relations PK/PD des antibiotiques : résumé

- **PK/PD** = base scientifique des posologies d'ATB
- Pour certains ATB: **toxicité liée à l'exposition**
- Variabilité PK et CMI => **one size does not fit all**

- **PK/PD pour individualiser les posologies**
 - Marge étroite
 - Infections sévères
 - Populations spéciales et situations hors-recommandations

- **Comment individualiser ?**
 - **Doser** les antibiotiques
 - Mesurer les **CMI** (marge thérapeutique)
 - Définir une **cible PK/PD** individualisée +/- cible de sécurité
 - **Apport de la modélisation** pour interpréter les dosages et adapter la posologie