

INTERET DE L'APPROCHE PK/PD DANS L'ANTIBIOTHERAPIE DES INFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Pr Karim Aouam. Chef de Service de Pharmacologie
Clinique. CHU Monastir

➤ Les infections du SNC :

Méningite, ventriculite, abcès...

Morbidité et mortalité élevées

➤ Difficulté à atteindre des concentrations thérapeutiques d'antibiotiques

- Difficulté à traverser la barrière hémato-encéphalique
- Pharmacocinétique modifiée (sévérité de la maladie)

➤ Les posologies d'ATB établies

- Chez le volontaire sain
- Indépendamment du germe (CMI) (Pharmacodynamie : PD)

Ainsi, il faut :

Prescrire les antibiotiques de façon rationnelle

1. Optimiser l'efficacité
2. Limiter la toxicité

 +++ Schéma thérapeutique adapté aux paramètres

Pharmacocinétiques (STP)

Pharmacodynamiques (CMI)

Approche PK/PD

LE SUIVI THÉRAPEUTIQUE
PHARMACOLOGIQUE (STP)
DES ANTIBIOTIQUES

Définition du STP

Activité qui **consiste à adapter individuellement la posologie** de certains médicaments, sur la base :

- ❖ D'une ou plusieurs concentrations sanguines mesurées permettant d'estimer un index d'exposition
- ❖ De caractéristiques morphologiques, physiologiques et thérapeutiques propres au patient.
- ❖ Éventuellement de critères d'efficacité, de toxicité ou de pharmacocinétique particuliers à la population dont provient le patient

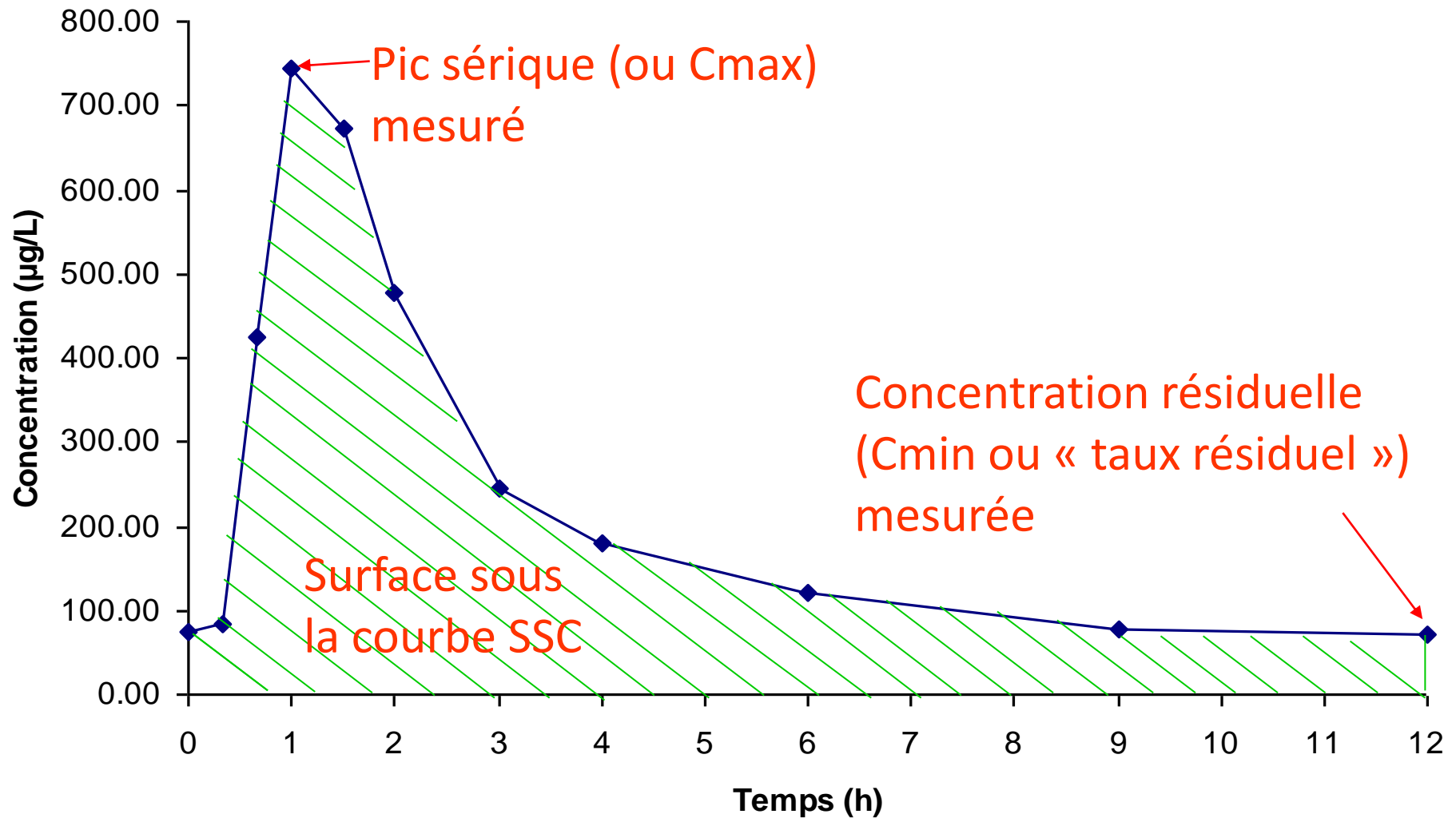
Justifications du STP des antibiotiques

- ✓ Variabilité inter et intra-individuelle de la réponse clinique
- ✓ Pharmacocinétique variable en fonction de nombreux facteurs physiopathologiques (âge, obésité, fonction rénale..)
- ✓ Relation $[C]_{\text{plasm}}$ –effet meilleure que dose–effet
- ✓ Interactions médicamenteuses possibles

Objectifs du STP

- ❖ Diminuer le taux d'échec thérapeutique lié à une dose insuffisante ou à une mauvaise observance.
(émergence des germes résistants++)
- ❖ Diminuer la fréquence des effets indésirables et/ou toxiques des médicaments liés à une dose excessive

Bases pharmacocinétiques du STP



Pour quels médicaments faire le STP?

Proposition de classification du niveau de preuve du STP

- Indispensable A
- Fortement recommandé B
- Recommandé C
- Éventuellement utile D
- Restant à évaluer E
- Inutile F

Médicaments relevant du STP

- **Antibiotiques**

- Amikacine, gentamicine, tobramycine
- Vancomycine, teicoplanine
- (Fluoroquinolones)

- **Antituberculeux, antifongiques et antiparasitaires**

- Isoniazide, rifampicine
- Amphotéricine B, itraconazole

- **Antiviraux et antirétroviraux**

- Ganciclovir
- Zidovudine (AZT), stavudine (D4T), lamivudine (3TC), didanosine (ddl)
- Saquinavir, ritonavir, nelfinavir, indinavir, amprénavir...
- Névirapine, delavirdine

- **Anticancéreux**

- Méthotrexate, 5-fluoro-uracile (5FU), carboplatine ...

- **Immunosuppresseurs**

- Ciclosporine, mycophénolate, tacrolimus, sirolimus ...

- ...

Proposition de 1^{ère} ligne de tests de STP :

IATDMCT

- ❖ **Antibiotiques** : amikacine, gentamicine, tobramycine, vancomycine.
- ❖ **Autres anti-infectieux** : itraconazole
- ❖ **Inhibiteurs de protéases**

Proposition de 2^{ème} ligne de tests de STP:

IATDMCT

- **Antibiotiques** : teicoplanine
- **Autres anti-infectieux** : isoniazid, rifabutine, rifampicin, amphotericin, quinine
- **Anti-viraux, anti-retroviraux** : ganciclovir, zidovudine, stavudine, lamivudine, didanosine, ...

Antibiotiques utilisés dans les infections du SNC

Les aminosides

Les bêtalactamines

Les inhibiteurs de bêtalactamase

Les polymyxines

La tigecycline

Considérations pharmacocinétiques

Les aminosides

- Passage dans le LCR : 8 à 24 % (inflammation méningée).
- Concentration dans le LCR : 2.9 mg/L (amikacine 7.5 mg/kg) et 5.66 mg/L (gentamycine 3 mg/kg)
- Dose limitée en raison de la toxicité rénale et auditive
 - ➔ Administration intraventriculaire +++
- Concentration dans le LCR : de 12.8 à 40 mg/L

Les bêtalactamines

- Hydrophiles et ionisées : Passage dans le LCR variable de 10 à 20% (inflammation méningée) chez les patients avec méningite
Céfotaxime > ceftriaxone (1% vs 12%)
- Piperacilline et ceftazidime (5%)
- Meropenem : 4% augmente à 18% patients ayant une ventriculite
- Ceftolozane : 20% augmente à 40% patients ayant une méningite

Les inhibiteurs de bêtalactamase

- Très peu d'études
- Tazobactam : 20% (5% à 30%)
- Avibactam : 38 % selon des modèles animaux

La colistine

- Administrée en intraveineux ou intraventriculaire
- Passage dans le LCR : 5 à 25%

La tigecycline

- Peu de données

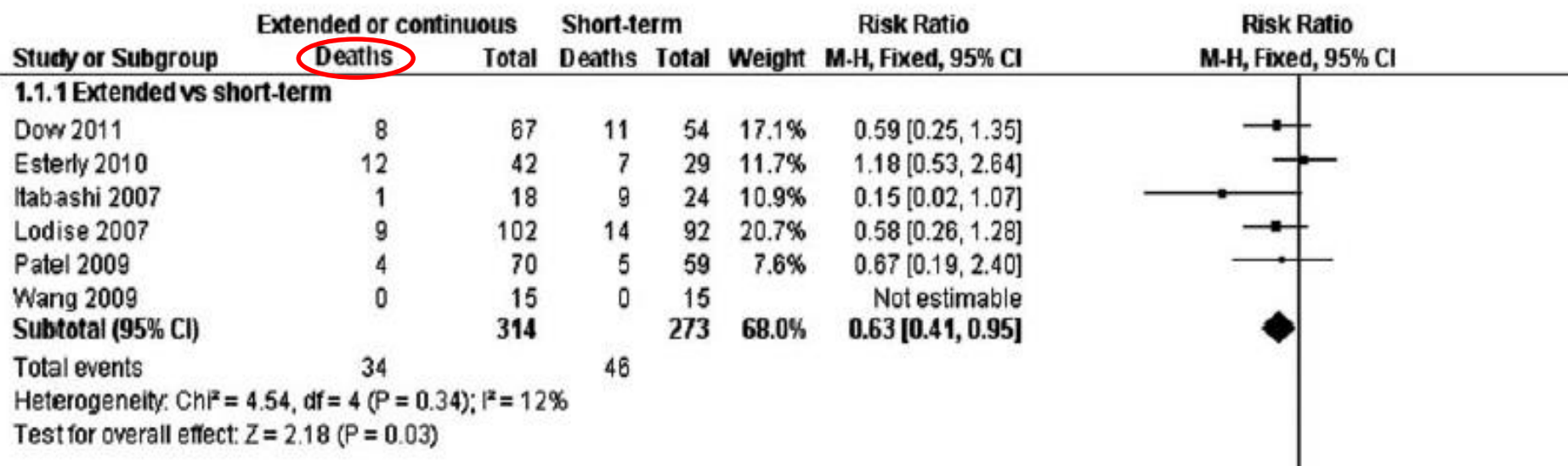
Ellie J. C. Goldstein, Section Editor

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

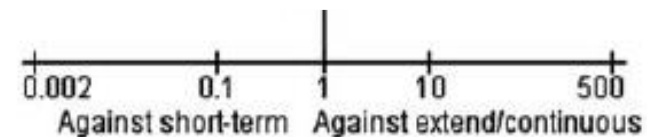
Matthew E. Falagas,^{1,2,4} Giannoula S. Tansarli,¹ Kazuro Ikawa,³ and Konstantinos Z. Vardakas^{1,2}

¹Alfa Institute of Biomedical Sciences (AIBS), ²Department of Internal Medicine-Infectious Diseases, Mitera Hospital, Hygeia Group, Athens, Greece;

³Department of Clinical Pharmacotherapy, Hiroshima University, Japan; and ⁴Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts



Total events 44 70
 Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 6.84$, $\text{df} = 8$ ($P = 0.55$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = 2.97$ ($P = 0.003$)
 Test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 0.32$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.57$), $I^2 = 0\%$



Considérations pharmacodynamiques

Concentration minimale inhibitrice : CMI +++



4. CONCENTRATIONS CRITIQUES PK/PD, NON RELIÉES À UNE ESPECE

Ces concentrations critiques ne doivent pas être utilisées :

- quand il existe des concentrations critiques d'espèces, telles que des valeurs
- ou lorsqu'apparaît "-"

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)		
	S ≤	R >	
Benzylpénicilline (pénicilline G)	0,25	2	1. Concentration 2. Concentration 3. Concentration
Ampicilline	2	8	
Ampicilline-sulbactam	2 ¹	8 ¹	
Amoxicilline	2	8	
Amoxicilline-acide clavulanique	2 ²	8 ²	
Pipéracilline	4 8	16	
Pipéracilline-tazobactam	4 8 ³	16 ³	
Ticarcilline	8	16	
Ticarcilline-acide clavulanique	8	16	

Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)	
	S ≤	R >
Céfaclor	EPI	EPI
Céfadroxil	EPI	EPI
Céfalexine	EPI	EPI
Céfazoline	1	2
Céfépime	4	8
Céfidérocol	2 ¹	2 ¹
Céfixime	EPI	EPI
Céfotaxime	1	2
Céfoxitine	EPI	EPI
Cefpodoxime	EPI	EPI
Ceftaroline	0,5 ²	0,5 ²
Ceftazidime	4	8
Ceftazidime-avibactam	8 ³	8 ³
Ceftibuten	EPI	EPI
Ceftobiprole	4	4
Ceftolozane-tazobactam	4 ^{4,5}	4 ^{4,5}
Ceftriaxone	1	2
Céfuroxime iv	4	8
Céfuroxime oral	EPI	EPI

Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)	
	S ≤	R >
Ertapénème	0,5	0,5
Doripénème	1	2
Imipénème	2	4
Imipénème-relebactam	2 ¹	2 ¹
Méropénème	2	8
Méropénème-vaborbactam	8 ²	8 ²

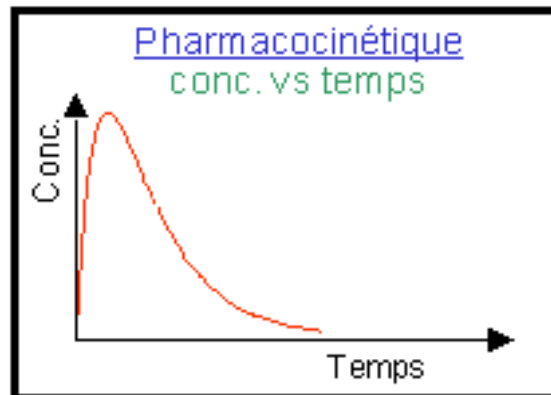
• • •

APPROCHE PK/PD DES
ANTIBIOTIQUES

La pharmacocinétique (PK)

-> but : l'étude du devenir du médicament dans l'organisme (absorption, métabolisme, distribution, excrétion...)

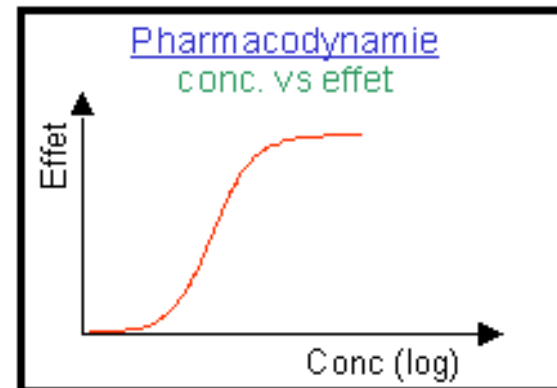
-> PK: concentration du médicament en fonction du temps



La pharmacodynamie (PD)

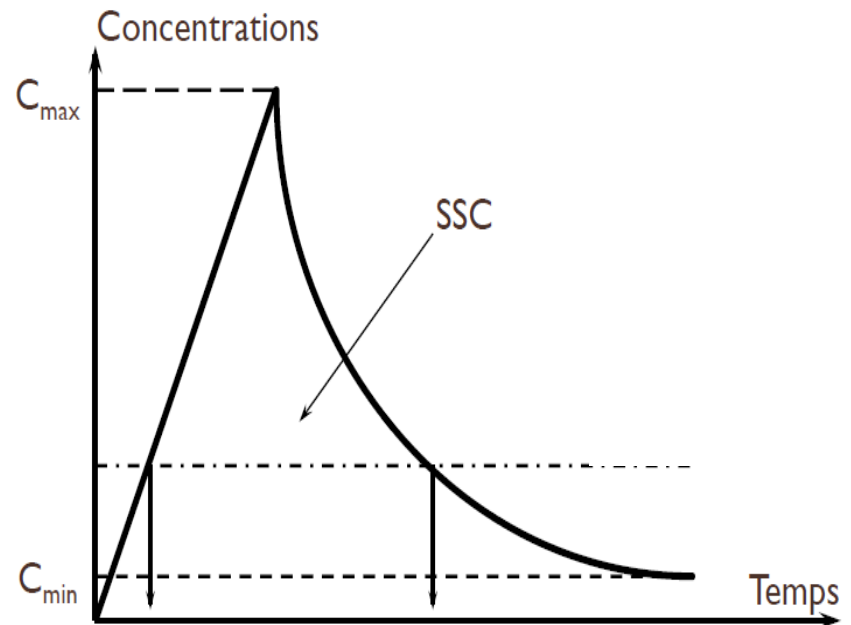
-> but: étude de l'activité (mode d'action, propriétés pharmacodynamiques) du médicament au niveau de l'organisme

-> PD: étude de l'effet en fonction de la concentration



Approche PK/PD : Paramètres pharmacocinétiques contrôlant l'efficacité et la tolérance des antibiotiques

- ✓ Pic sérique (C_{max})
- ✓ Surface sous la courbe (SSC ou AUC)
- ✓ Concentration résiduelle (t)



Approche PK/PD : Paramètres pharmacodynamiques contrôlant l'efficacité des antibiotiques

✓ **Concentration minimale inhibitrice (CMI) :**

Concentration de l'antibiotique la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne est inhibée

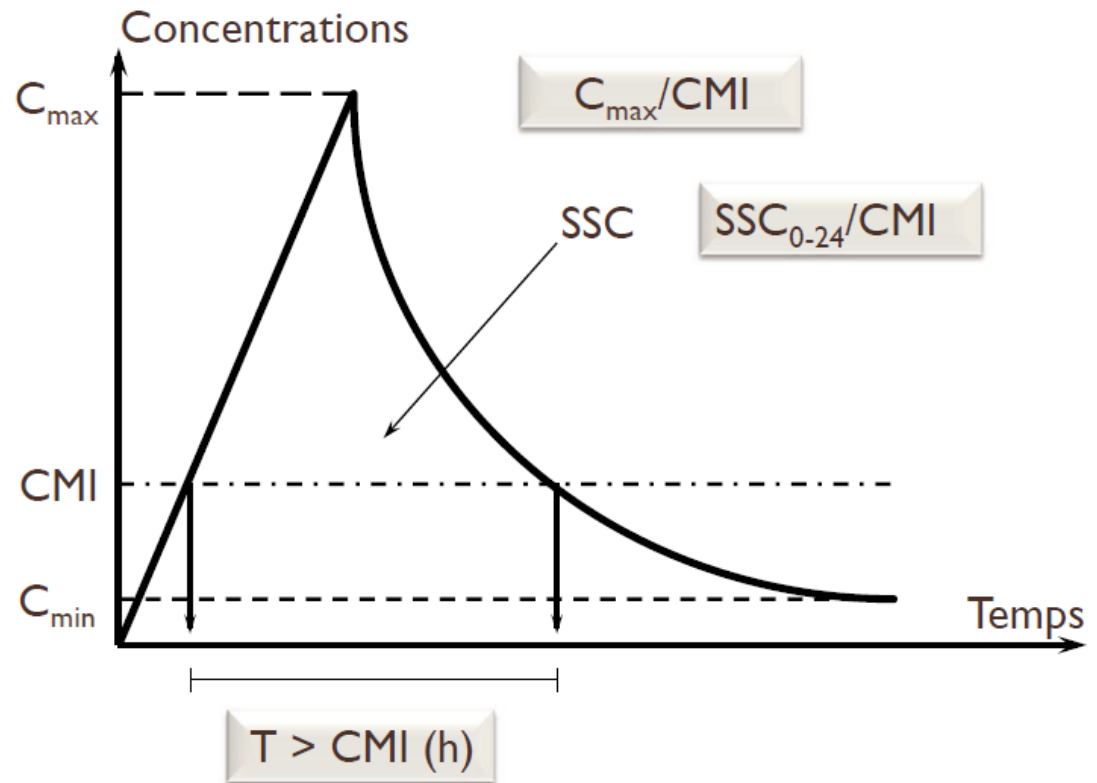
Approche PK/PD

Paramètres PK/PD utilisés pour l'optimisation de l'antibiothérapie

✓ C_{\max}/CMI

✓ SSC/CMI

✓ $T > CMI$



Classification des antibiotiques en fonction de leurs propriétés PK/PD

2 types d'antibiotiques

- ✓ **Antibiotiques à effet concentration-dépendant :**
 - activité bactéricide dépendante de la concentration
 - effet post-antibiotique prolongé dépendant de la dose
 - exp : aminosides, fluoroquinolones

- ✓ **Antibiotiques à effet temps dépendant:**
 - activité bactéricide dépendante du temps
 - peu ou pas d'effet post-antibiotique
 - exp : bêta-lactamines, glycopeptides, macrolides

➤ Rapport Cmax/CMI +++ >8

THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES • VOL. 155, NO. 1 • JANUARY 1987
© 1987 by The University of Chicago. All rights reserved. 0022-1899/87/5501-0010\$01.00

Clinical Response to Peak Concentration

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

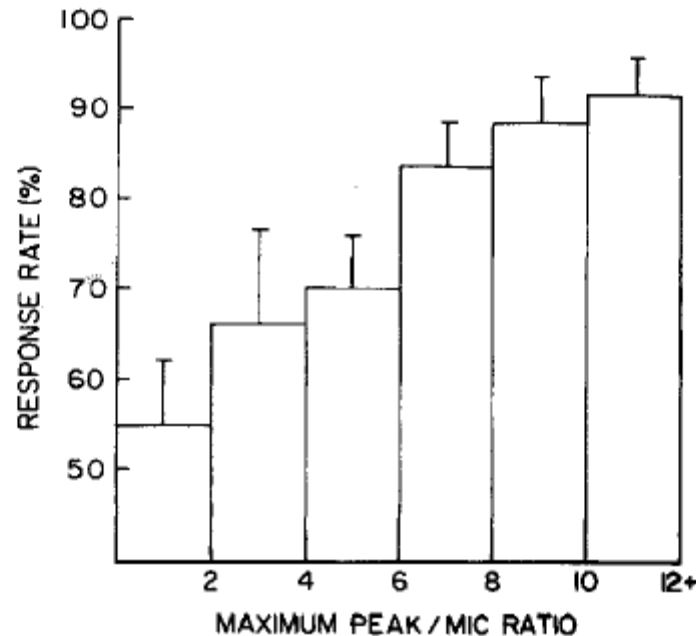


Figure 2. Relationship between the maximal peak level/MIC ratio and the rate of clinical response. Vertical bars represent SE values.

Ratio of

*Clinical Pharmacology
and Internal Medicine,
Johns Hopkins University
Baltimore, Maryland*

Les bêtalactamines

ORIGINAL ARTICLE

10.1111/j.1469-0691.2004.00994.x

Relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics of β -lactams and outcome

B. Sádaba¹, J. R. Azanza², M. A. Campanero¹ and E. García-Quetglas²

¹Clinical Pharmacology Service and ²Infectious Diseases Area, University Hospital of Navarra School of Medicine, Pamplona, Spain

Pharmacokinetic
/ pharmacodynamic parameters
depending on clinical outcome

	Recovery	Failure
% time above MIC	97 \pm 8.9	71.5 \pm 20.5
% time above MIC (unbound)	94.5 \pm 11.7	58.1 \pm 27
AUC above MIC (mg \times h/L)	1209.7 \pm 646.2	658.2 \pm 282.8
AUC ₂₄ /MIC (h)	8246.2 \pm 20272	142.4 \pm 99.7
C _{max} /MIC	798.1 \pm 1870	26.2 \pm 21.6
C _{min} /MIC	132.7 \pm 356.8	0.5 \pm 0.9

Multivariate analysis of the
influence of predictor variables on
antimicrobial treatment failure

	B	Standard error	P Likelihood ratio test
Efficacy time above MIC	- 0.11	0.04	0.002
<i>Pseudomonas</i>			
No	1 (ref.)		
Yes	1.97	0.96	0.039
Age	0.07	0.04	0.040
Infection			
Without barriers	1 (ref.)		
With barriers	2.87	1.02	0.005
AUC above MIC	- 0.003	0.001	0.040

Les bêtalactamines

➤ % Temps où la concentration doit être $>CMI$: 100%

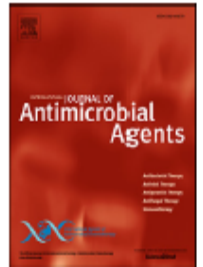
International Journal of Antimicrobial Agents 54 (2019) 292–300



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijantimicag



The pathogen-specific MICs (0.008–0.08 mg/L) for the bacteria causing meningitis in 36 paediatric patients in Studies 1 and 2 were used for calculation of $T_{>MIC}(CSF)$ based on the predicted CSF concentration–time profile. All dosages were 40 mg/kg q8h by approximately 0.5 h of infusion. $T_{>MIC}(CSF)$ was 75.3% ($n=1$), 82.6% ($n=1$) and 100% ($n=34$), which was consistent with these patients showing a satisfactory clinical response.

Polymyxines et tigecycline

Pas d'études cliniques de PK/PD

Antibiotic Class	Dosing Regimen	Comments
Penicillins	Piperacillin 16–24 g/day IV either in divided doses or as a continuous infusion	Doses are unlikely to achieve a therapeutic exposure for isolates with an MIC >1 mg/L.

Conclusion

- ✓ STP ou dosage des médicaments : outil intéressant pour optimiser l'usage de certains anti-infectieux
- ✓ Association à des paramètres pharmacodynamiques :

CMI : rarement renseignée

→ meilleur usage

Approche PK/PD

2 types d'antibiotiques : à effet

Concentration dépendant

Temps dépendant

Conclusion

- ✓ **ATB concentration-dépendant :**
paramètres d'efficacité : C_{max}/C_{MI}
 SSC/C_{MI}
paramètres de tolérance : C_{min}

Agir sur le rythme d'administration

- ✓ **ATB temps-dépendant**
paramètres d'efficacité : $T > C_{MI}$
paramètres de tolérance : C_{max} , C_{min}

Agir sur la dose

Approche PK/PD = optimisation thérapeutique dans les infections sévères telles que celles du SNC