

# **Suivi thérapeutique pharmacologique des antibiotiques**

**2022-2023**

# Pourquoi ?

Adaptation individuelle de la posologie basée sur la mesure d'un paramètre d'exposition à un médicament

⇒ ↓ toxicité

⇒ ↑ efficacité

# possible/ intérêt si

- *Existence de la relation PK / PD  
(Pharmacocinétique / Pharmacodynamie)*

Concentration sanguine/plasmatique

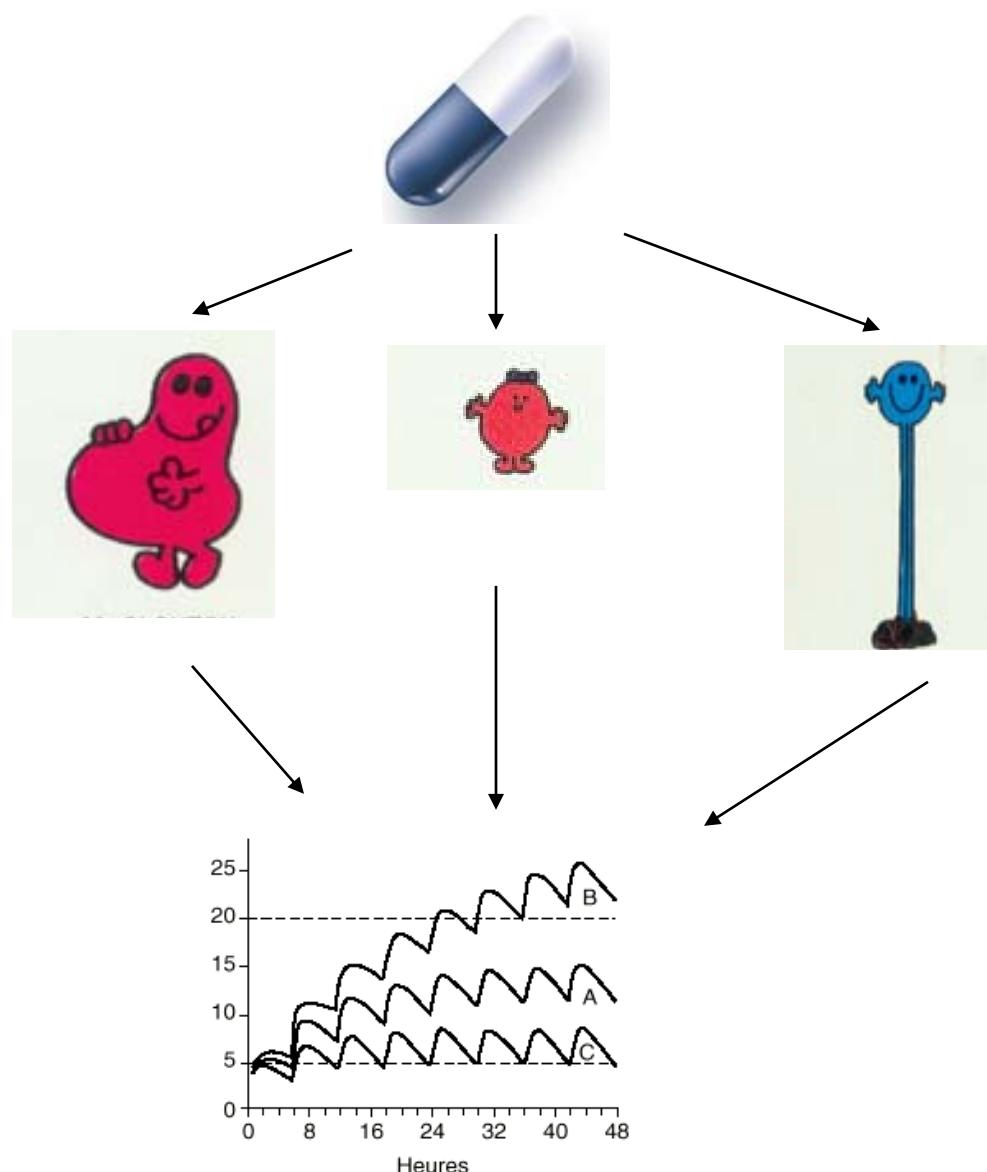


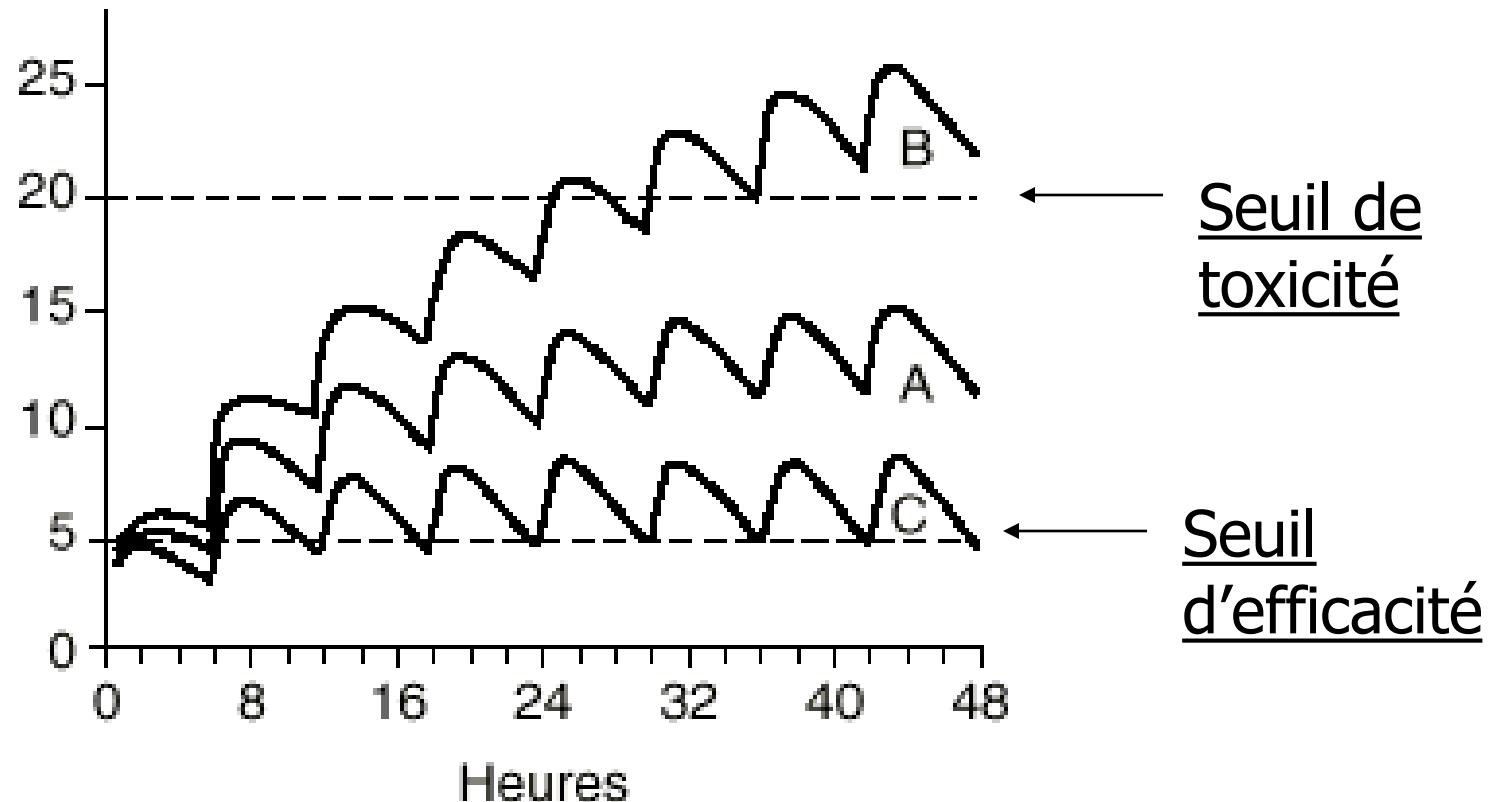
Concentration au site d'action



Effets thérapeutiques / toxiques

- **variabilité inter et/ou intra-individuelle de la pharmacocinétique d'un médicament**





# **Pourquoi cette variabilité (pour qui) ?**

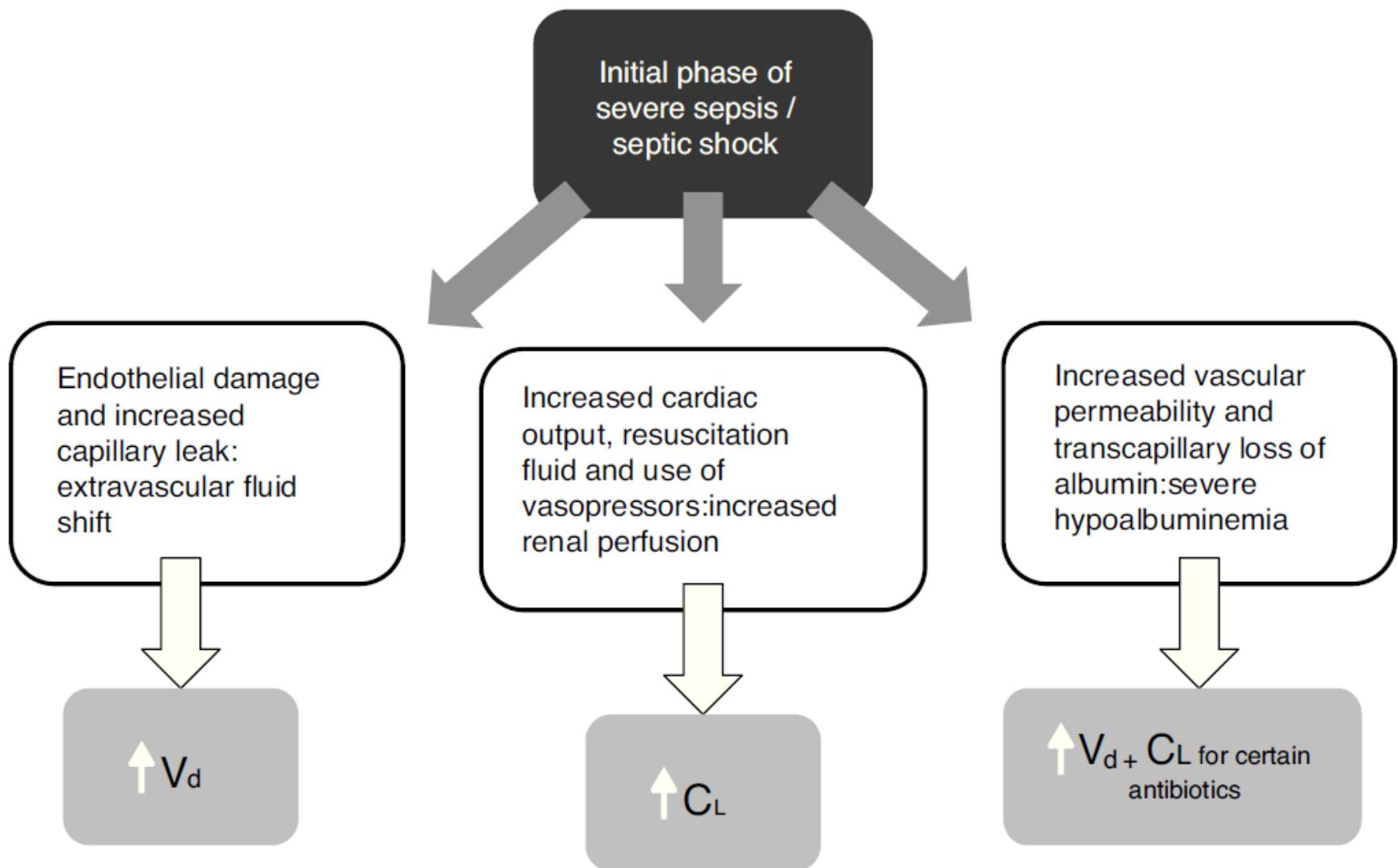
**Facteurs physiopathologiques :**

**Insuffisance rénale, Insuffisance hépatique,  
prématureté, obésité, dialyse, mucoviscidose,  
brûlés, choc septique ...**

**Interactions médicamenteuses :**

inhibiteurs, inducteurs enzymatiques...

**Polymorphisme génétique des enzymes  
métaboliques:CYP 2D6, 2C9, 2C19, 2B6, 2C9...**



$V_d$  – volume of distribution  $C_L$  – clearance

Cotta MO et al, Med Intensiva, 2015

# Failure of target attainment of beta-lactam antibiotics in critically ill patients and associated risk factors: a two-center prospective study (EXPAT)

**Table 2** Multivariate binary logistic regression in ICU patients, analysis predicting attainment achieving PDT of (A) 100%  $fT > MIC$  and (B) 100%  $fT > 4 \times MIC$  as the dependent factor

Predictor variables	100% $fT > MIC$	100% $fT > 4 \times MIC$
	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Male gender	<b>0.32 (0.12–0.81)</b>	0.60 (0.23–1.51)
Age (years)	1.03 (0.99–1.07)	0.98 (0.94–1.01)
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	0.98 (0.91–1.05)	<b>0.91 (0.83–0.99)</b>
Serum urea ( $\text{mmol}/\text{L}$ )	<b>1.09 (1.03–1.17)</b>	<b>1.05 (1.00–1.10)</b>
eGFR $\geq 90$ ( $\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ )	0.69 (0.25–1.94)	<b>0.14 (0.03–0.49)</b>
SOFA score	1.05 (0.96–1.16)	0.95 (0.85–1.05)
CRRT	<b>6.54 (1.47–48.61)</b>	2.26 (0.73–6.97)
Sepsis	1.18 (0.38–3.88)	1.31 (0.43–3.88)

The estimates are odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals. The numbers in bold are statistically significant. Statistical significance was accepted at  $p \leq 0.05$ . McFadden R-squared for models A and B are 0.21 and 0.18, respectively, representing good fit

BMI body mass index, CRRT continuous renal replacement therapy, eGFR estimated glomerular filtration rate calculated with the CKD-EPI Creatinine Equation,  $fT > MIC$  the unbound concentrations above the minimum inhibitory concentration, PDT pharmacodynamic target, SOFA score Sequential Organ Failure Assessment score

# Comment ?

- **Paramètres PK/PD ?**

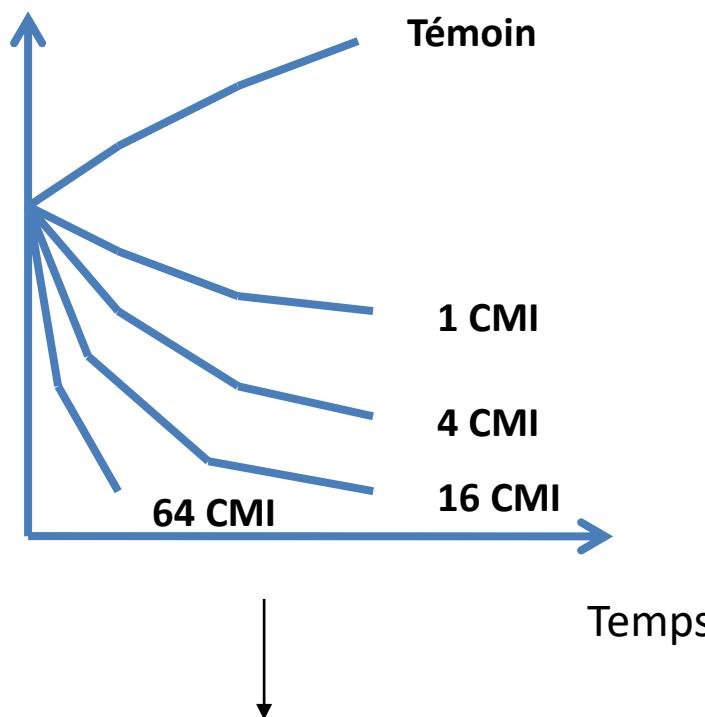
**Cibles pour ces paramètres ?**

# **Paramètres PK/PD des Antibiotiques**

## Antibiotiques concentration-dépendants

Aminosides

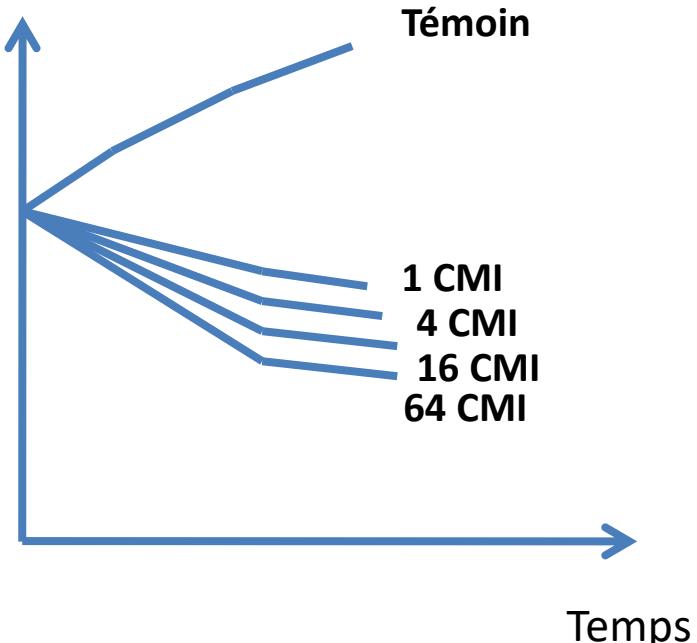
Bactéries survivantes



## Antibiotiques temps-dépendants

$\beta$ -lactamines  
Glycopeptides

Bactéries survivantes

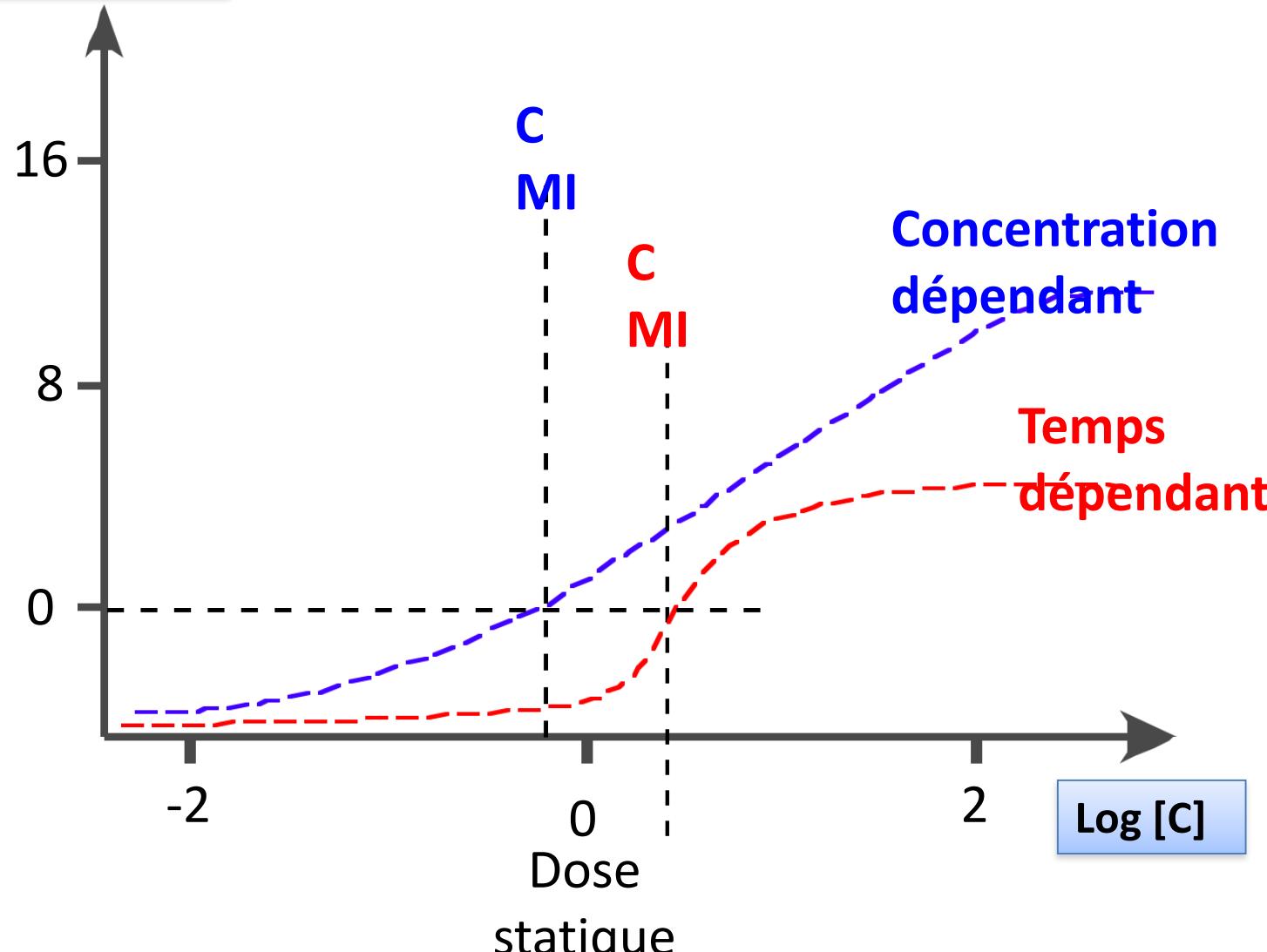


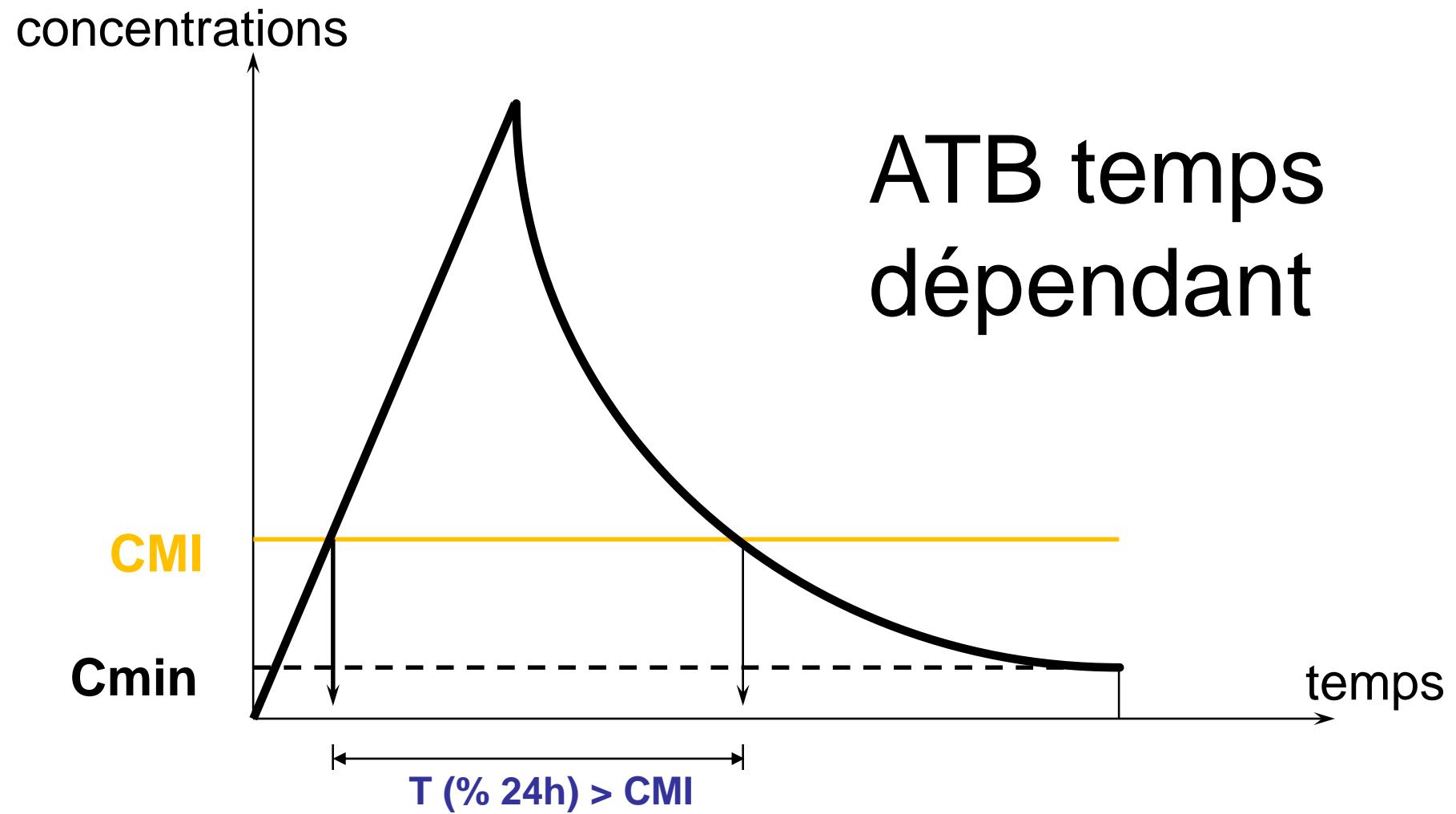
Effet bactéricide proportionnel à la concentration antibiotique

# Antibiotiques

## Caractéristiques pharmacodynamiques

### Bactéricidie



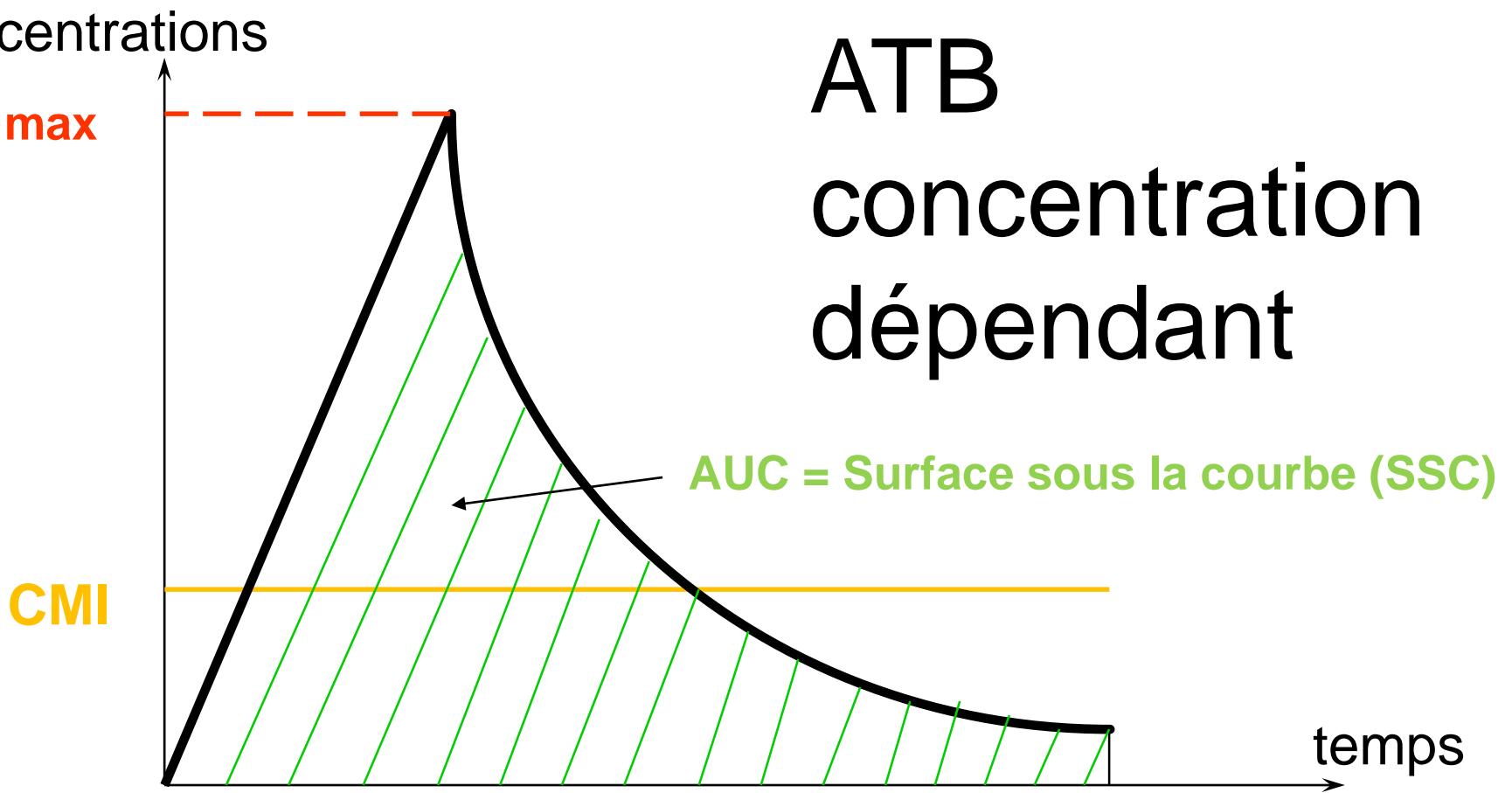


### Paramètres PK /PD:

$T (\% 24H) > CMI$  (ATB temps dépendant)

$f T > CMI$

$QI \text{ min:} = C_{\text{min}} / C_{\text{MI}}$  (ATB temps dépendant)

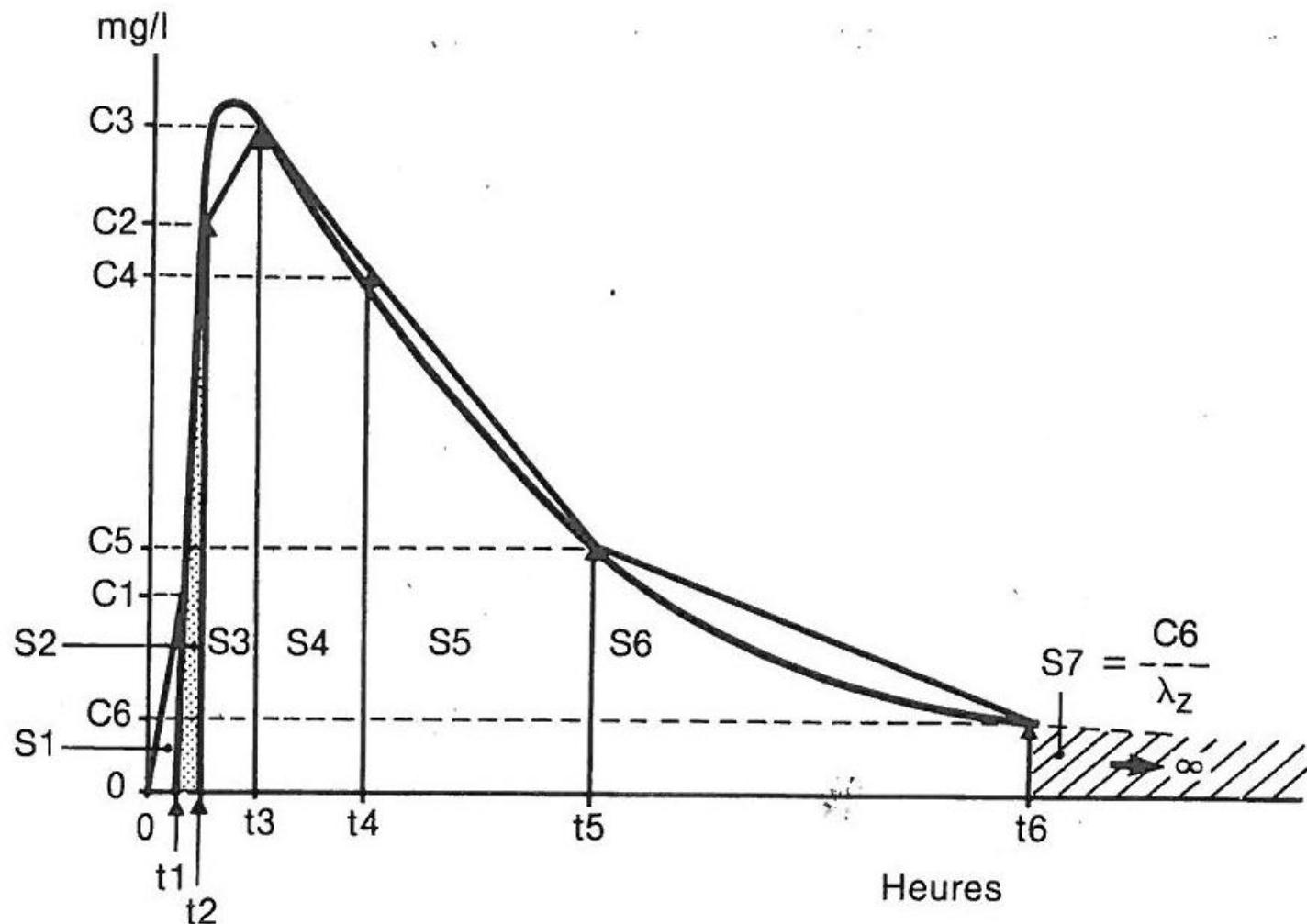


Paramètres PK /PD:

Quotient inhibiteur max= QI Max =  $C_{max} / CMI$

$SSC/CMI = AUIC$

# AUC



- **bactéricidie concentration- dépendante**

- aminosides :  $C_{max}$  = pic,  $QI_{max}=C_{max}/CMI$
- daptomycine :  $C_{max}$  ,  $QI_{max}=C_{max}/CMI$  ?,  $SSC/CMI$

- **bactéricidie temps-dépendante**

- bêta lactamines:  $C_{min}$  = vallée,  $T\% 24h > CMI$ ,  $QI_{min} = C_{min}/CMI$
- glycopeptides:  $C_{min}$
- linézolide :  $C_{min}$ ,  $T\% 24h > CMI$

- **bactéricidie mixte (concentration dépendant et temps dépendant)**

- Fluoroquinolones:  $ssc/CMI$

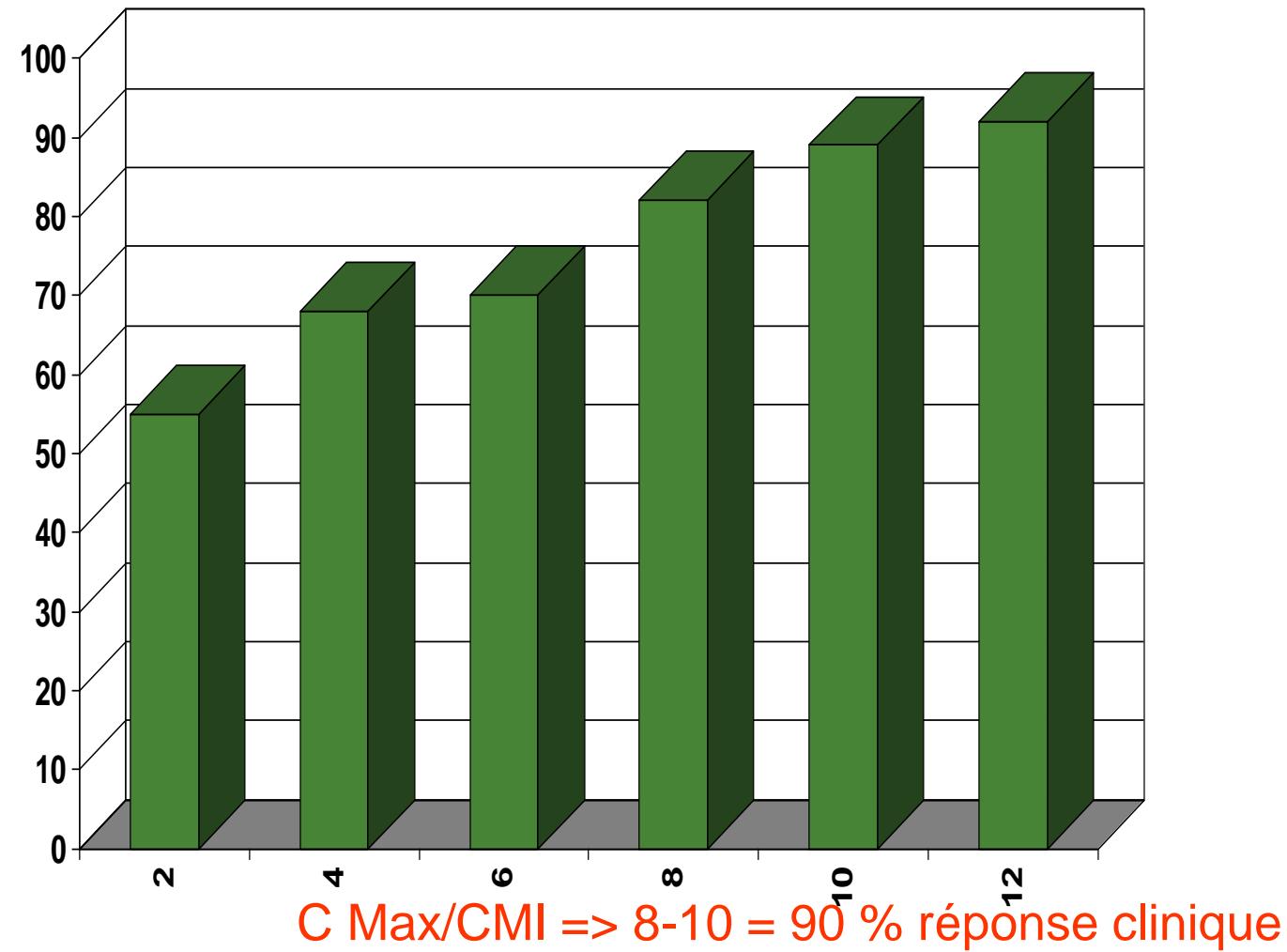
**Quelles cibles pour ces  
paramètres PK/PD ?**

# Aminosides

# Relation entre le rapport Pic Max/CMI et le taux de guérison clinique

Taux de guérison clinique (%)

- 236 patients
- Infection à bactérie gram –
- 4 essais cliniques (gentamicine, tobramycine amikacine)



# Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine

## Dosages plasmatiques

Le suivi du traitement peut nécessiter la surveillance des concentrations plasmatiques des aminosides. Le pic plasmatique ( $C_{max}$ ) évalue l'efficacité (atteinte des objectifs  $P_k/P_d$ ) et la concentration résiduelle ( $C_{min}$ ) est prédictive de la toxicité. Le dosage plasmatique ne doit pas être systématique, mais réservé à certaines situations. En cas de traitement  $\leq 3$  jours, aucun dosage n'est nécessaire chez les patients pour lesquels aucune modification des paramètres pharmacocinétiques n'est attendue.

### Indications des dosages plasmatiques

Un dosage du pic plasmatique est conseillé après la 1<sup>re</sup> injection chez tous les patients sévères, surtout si des modifications des paramètres pharmacocinétiques (augmentation du  $V_d$  et/ou diminution de la diffusion tissulaire) sont probables : choc septique, brûlés, neutropénie fébrile, patients de réanimation en ventilation mécanique, obésité morbide, polytraumatisés, mucoviscidose...

Les dosages du pic doivent être effectués 30 minutes après la fin de la perfusion (dont la durée doit également être de 30 minutes).

Des taux inférieurs aux objectifs attendus (Tableau 1) doivent entraîner une augmentation de la posologie de l'injection suivante.

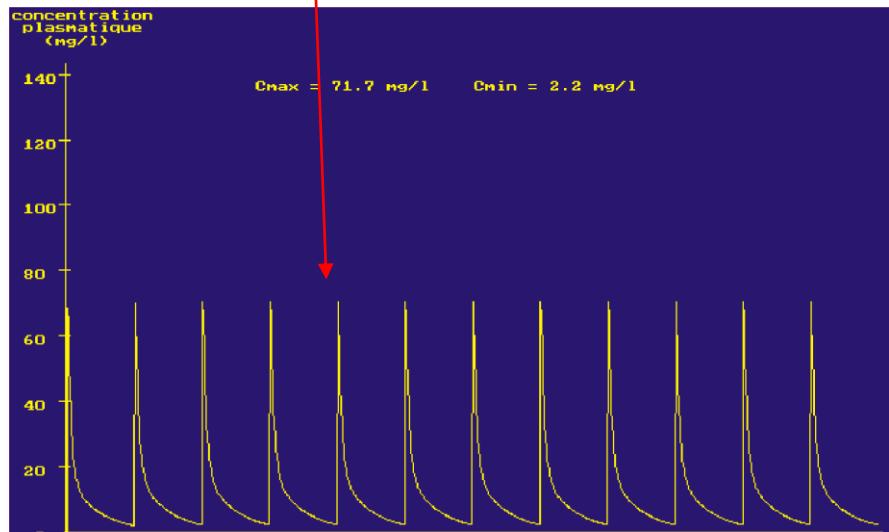
Un dosage de la concentration résiduelle est nécessaire uniquement si la durée de traitement est  $> 5$  jours [dosage à effectuer après 48 heures de traitement] ou en cas d'insuffisance rénale. Ce dosage doit être répété 2 fois par semaine et s'accompagner d'une surveillance de la fonction rénale. Des taux résiduels ( $C_{min}$ ) supérieurs à ceux donnés dans le tableau 1, nécessitent d'espacer les injections.

Tableau 1 : Objectifs de concentrations

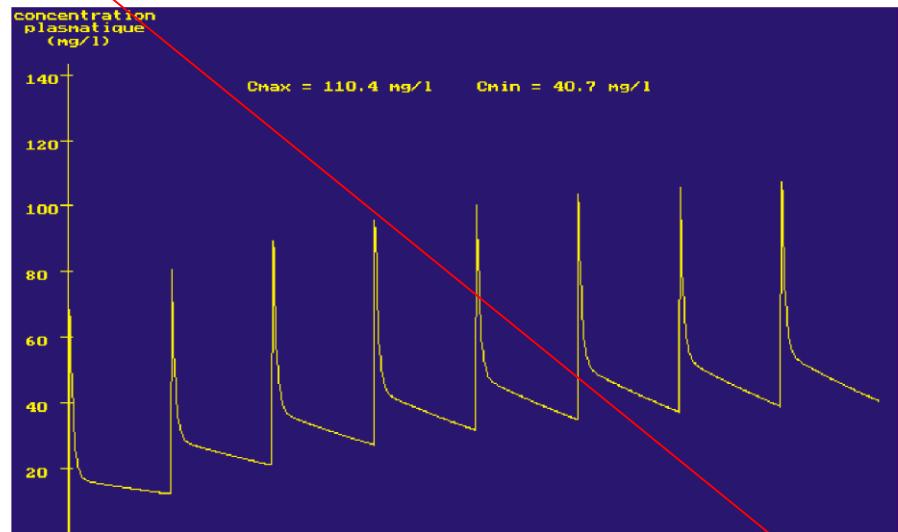
	Pic ( $C_{max}$ ) en mg/l	Résiduelle ( $C_{min}$ ) en mg/l
Gentamicine, nétilmicine, tobramycine	30 à 40	< 0,5
Amikacine	60 à 80	< 2,5

# Aminosides

Pic-efficacité



vallée-toxicité

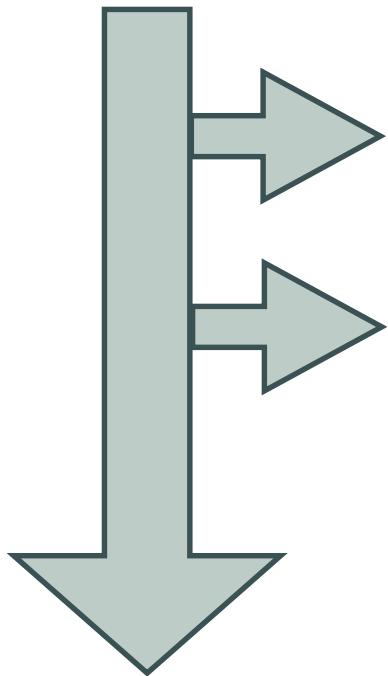


- ⇒ Antibiotique concentration dépendant
- ⇒ Effet Post Antibiotique (EPA)

# EPA

- Maintien d'une absence de recroissance bactérienne alors que l'ATB n'est plus ou quasiment plus présent dans le milieu ou à concentration < au seuil d'efficacité
- Mécanismes:
  - persistance de l'ATB à ses sites d'action
  - Temps de régénération des enzymes de la bactérie
  - Temps de régénération des ribosomes (aminosides)

# Adaptation posologie



Mesure du Cmax  
(30min après la fin de la perf)

Mesure du Cmin  
(24 h après la fin de perfusion)

# exemple

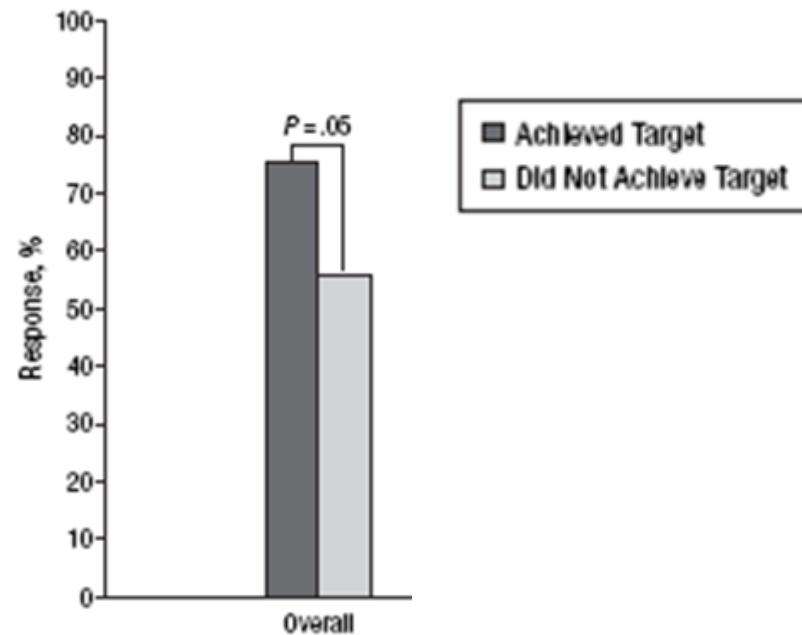
- gentamicine , pic = 20 mg/l (CMI = 2 mg/l)
  - Si Vallée < 0,5 mg/l  
⇒ pas de modification
  - Si Vallée > 0,5 mg/l  
⇒ espacer les administrations

# Glycopeptides

# vancomycine

- Prospective, n= 95
- Infection SARM
- Cible : concentration résiduelle( $C_{min}$ )=  $4 \times CMI$

## Efficacité



# Néphrotoxicité

Table 5. Predictors of Nephrotoxicity

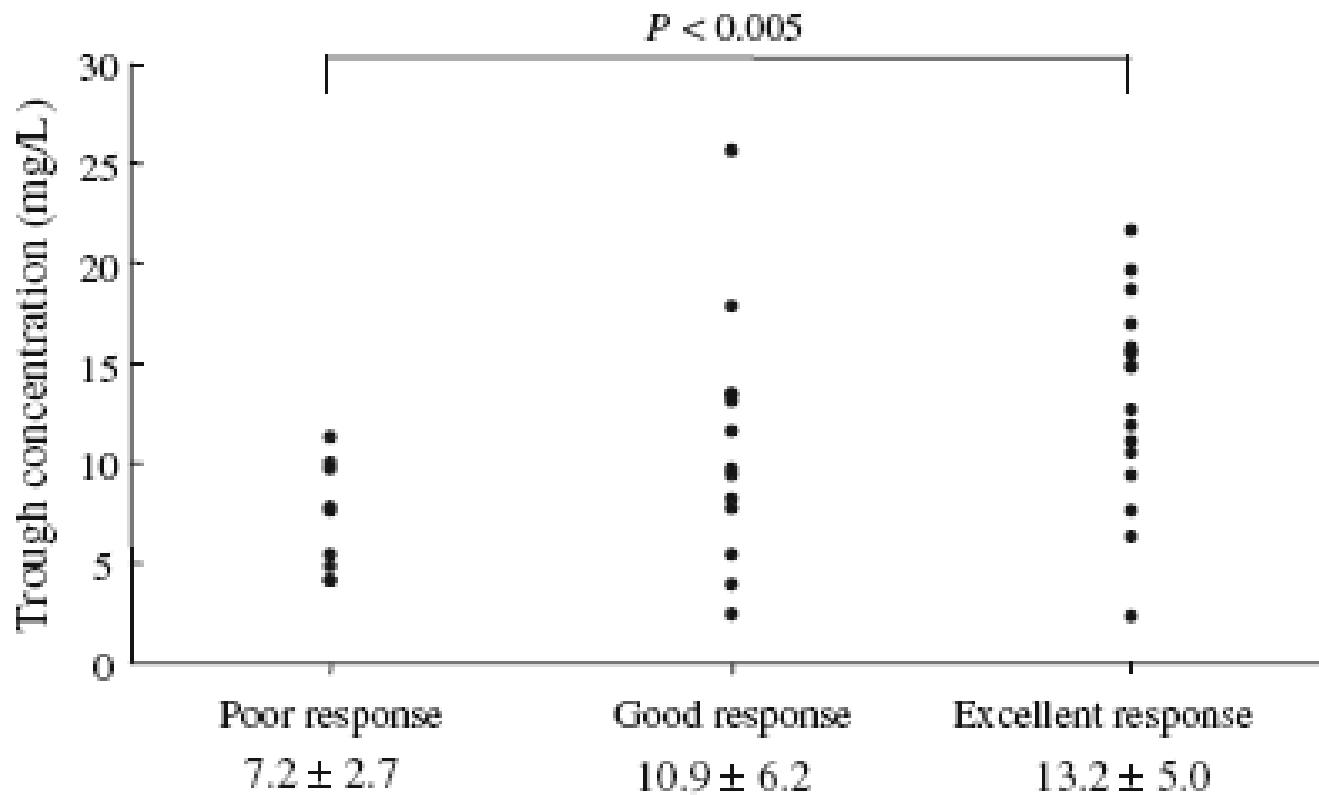
Variable	Nephrotoxicity		P Value†
	Yes* (n = 11)	No (n = 84)	
Age, mean ± SD, y	72.4 ± 15.7	73.6 ± 15.5	.80
Chronic renal insufficiency or failure	4 (36)	19 (23)	.45
Vancomycin hydrochloride			
Highest trough, mean ± SD, µg/mL	27.5 ± 8.3	10.1 ± 6.4	<.001
Overall trough, mean ± SD, µg/ml	19.0 ± 3.9	15.8 ± 4.5	.03
Trough of 15-20 µg/mL, mean (range), d	7 (0-13)	2 (0-6)	.17
Duration of vancomycin therapy, mean (range), d	17 (13-54)	11 (6-15)	.004
Serum creatinine, mg/dL			
Baseline	1.2 (0.7-2.2)	1.0 (0.7-1.9)	.40
Peak	2.4 (1.8-3.9)	1.2 (0.7-2.7)	.007
Before discharge	2.1 (1.2-3.0)	1.0 (0.6-1.8)	.006
Concomitant nephrotoxic agents‡	10 (91)	17 (20)	<.001

# teicoplanine

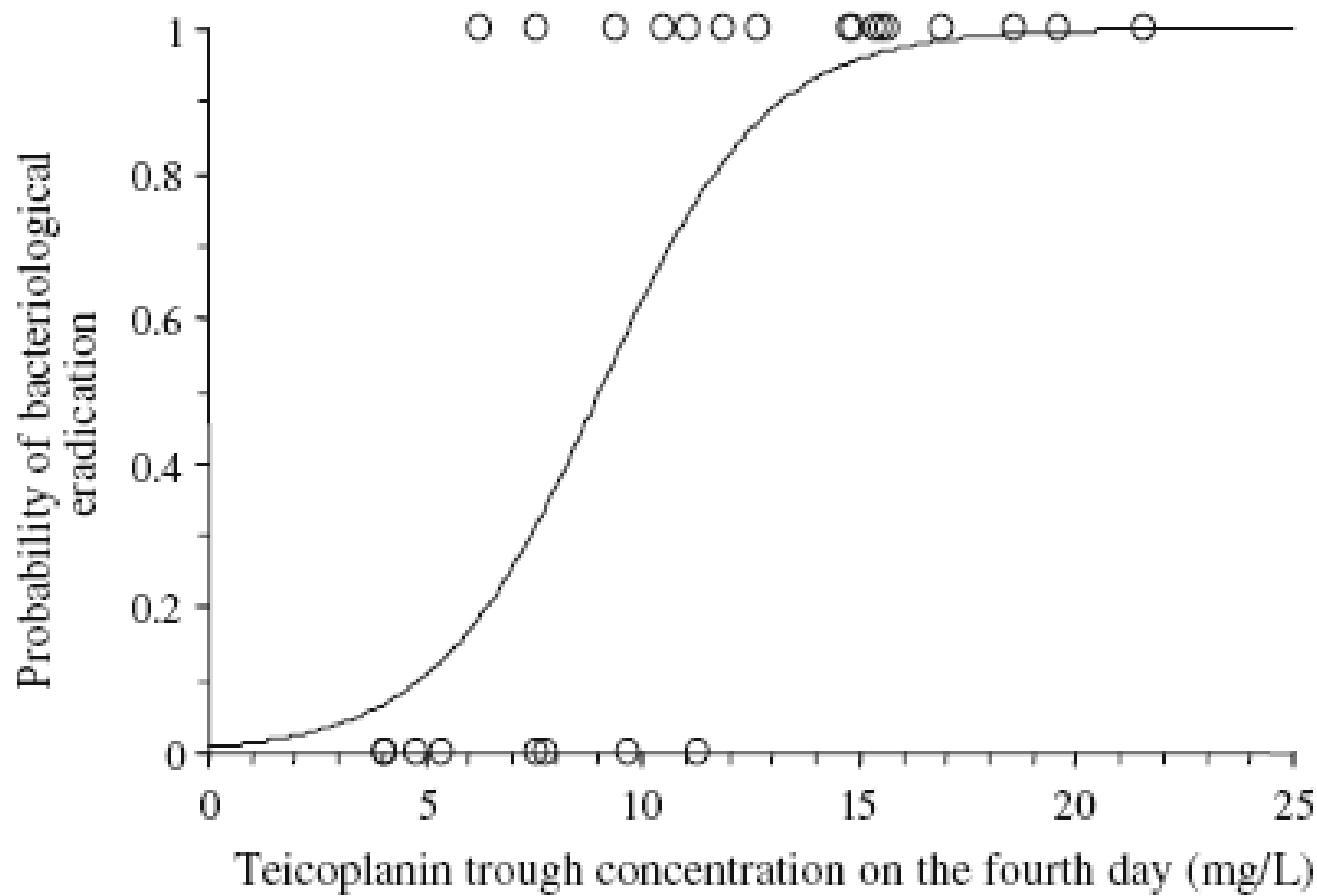
- AB temps dépendant → Cmin
- Cible : ?

⇒ Matsumoto K et al , 2010, J Infect Chemother 16, 193-199

rétrospectif  
Infection SARM

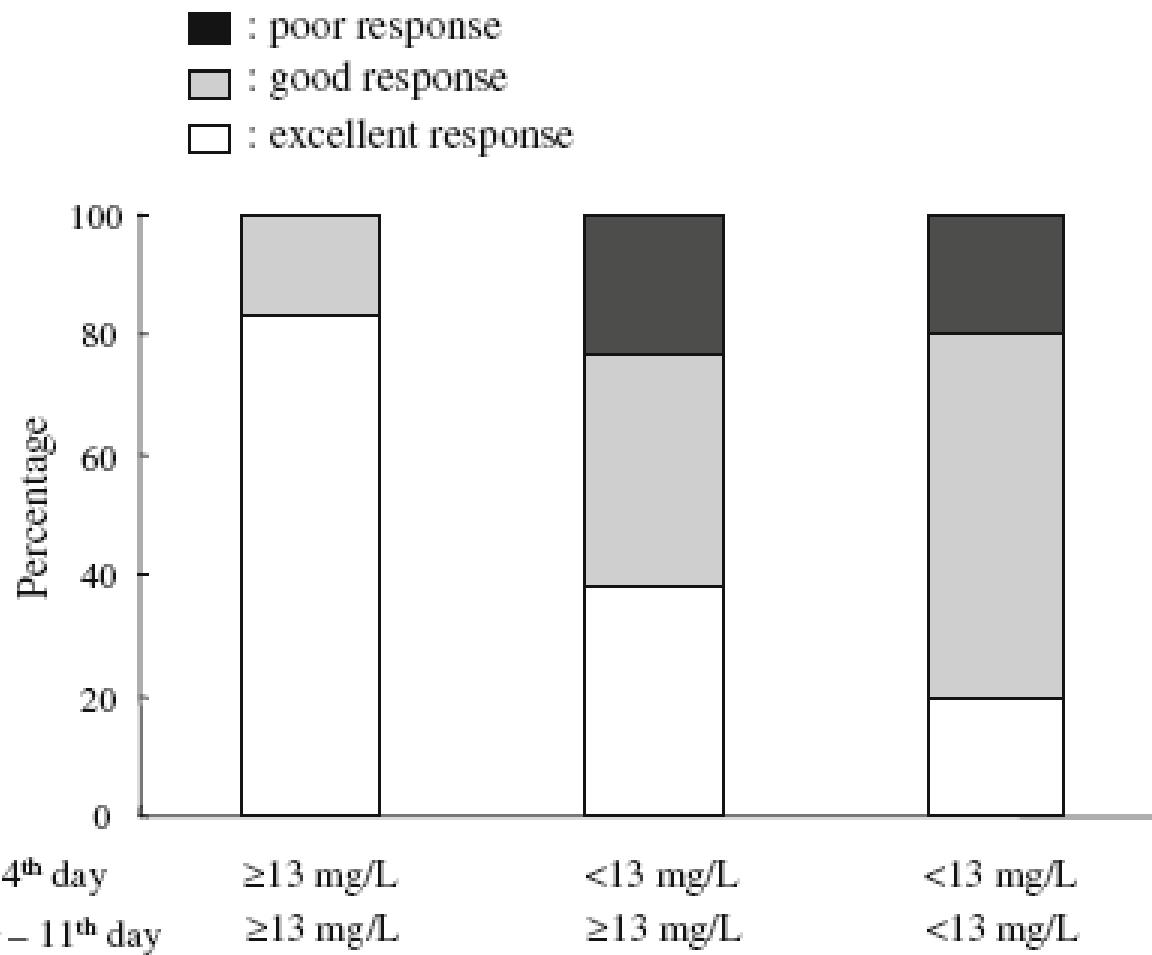


**Fig. 1** Teicoplanin trough concentrations on the fourth day in the poor, good and excellent response groups ( $n = 39$ )



**Fig. 2** Teicoplanin trough concentration and logistic regression model for bacteriological responses (probability: 1, excellent response,  $n = 16$ ; 0, poor response,  $n = 8$ )

⇒ Régression logistique :  $C_{min} = 13.2 \text{ mg/l} = 89\% \text{ de chance d'éradiquer SARM}$



**Fig. 3** Effects of a trough concentration of  $\geq 13 \text{ mg/L}$  on the fourth day on teicoplanin therapy

⇒ Dose de charge

$\beta$  lactamines

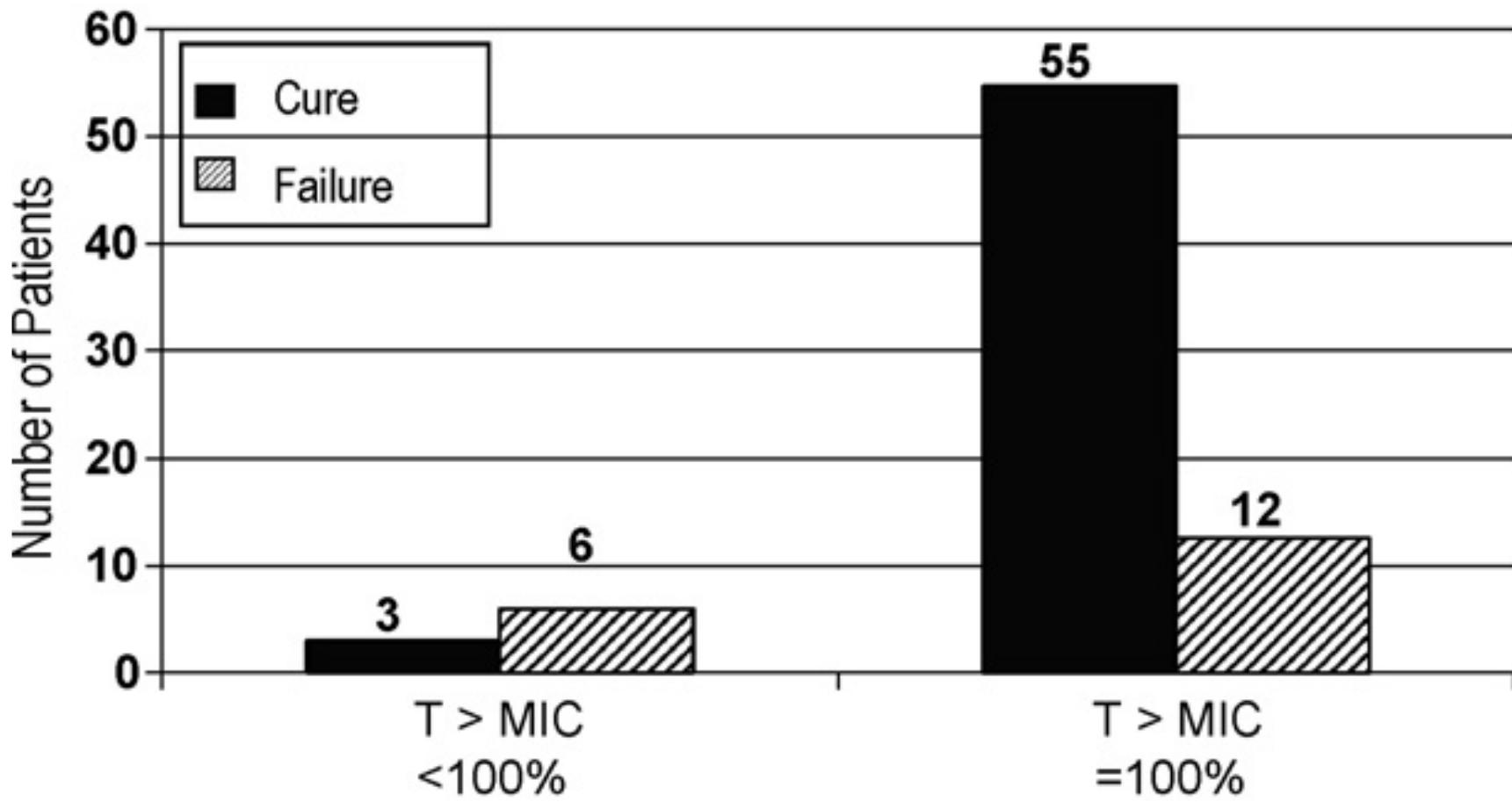
# Efficacité

- AB temps dépendant
- $fT > CMI$

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

- cefepime, ceftazidime
- 76 patients
- Infections sévères

⇒ f  $T> \text{CMI}$



**Table 4.** List of PK/PD targets for dose adjustment adopted by selected ICUs

	PK/PD targets
For dose increase	100% $fT_{>MIC}$ ( $n=5$ ) 100% $fT_{2-4\times MIC}$ ( $n=1$ ) 50% $fT_{>4\times MIC}$ ( $n=1$ ) 100% $fT_{>4\times MIC}$ ( $n=2$ ) 40% $fT_{>4\times MIC}$ ( $n=1$ ) 50% $fT_{>4\times MIC}$ ( $n=1$ ) 70% $fT_{>4\times MIC}$ ( $n=1$ )

**JAC , Wang et al, 16, 2014**

**T > CMI x 2 , 3 ,4 ... ?**

- **Pénétration tissulaire**

Ex : infection pulmonaire

concentration liquide broncho-alvéolaire /  
concentration plasma < 1 ( $\beta$  lactamines)

Ex : hypotension (choc septique)

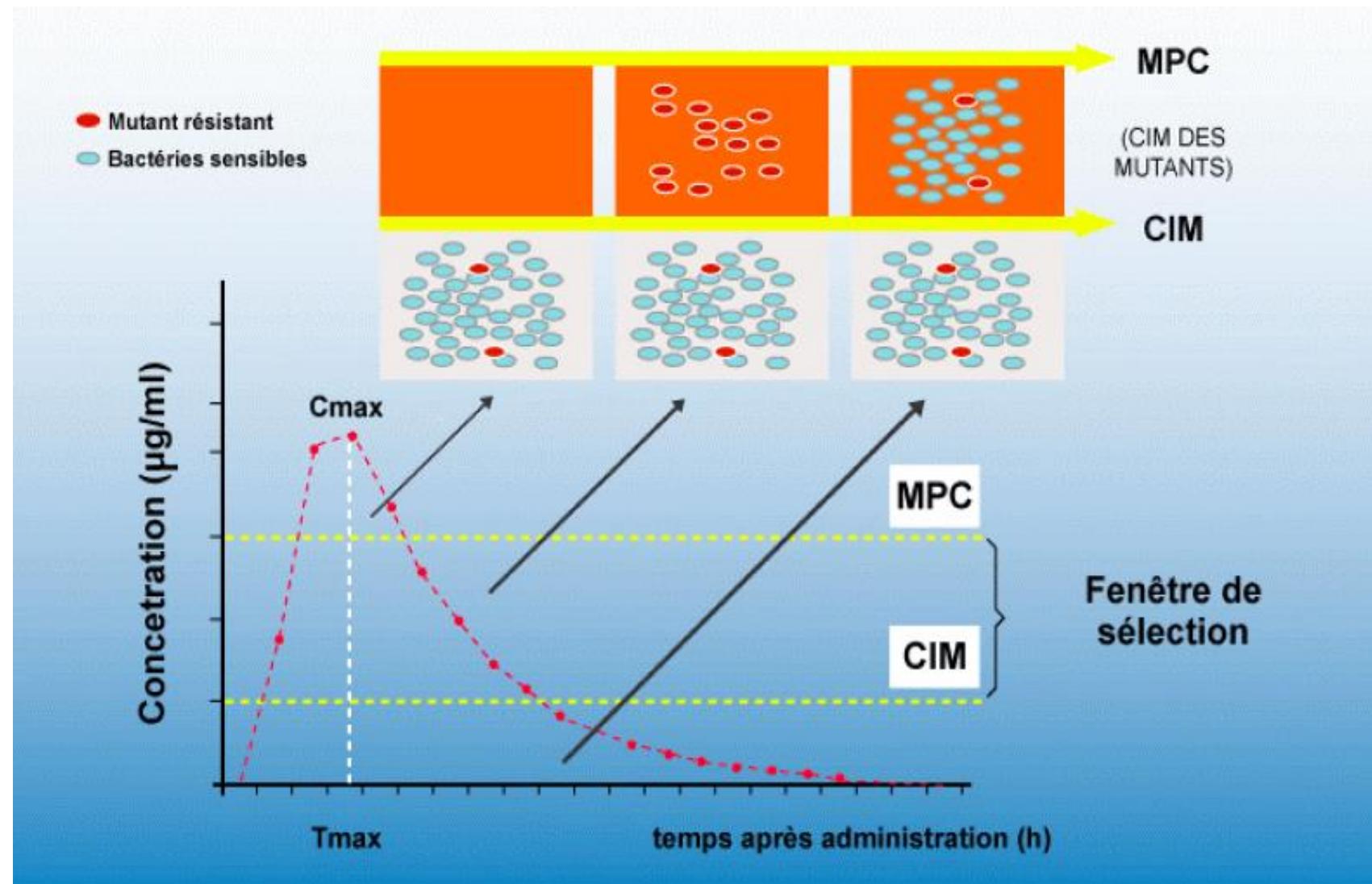
↓ pénétration tissulaire

- **Prévenir la sélection de mutants**

# Antibiotiques

## Relation PK/PD:

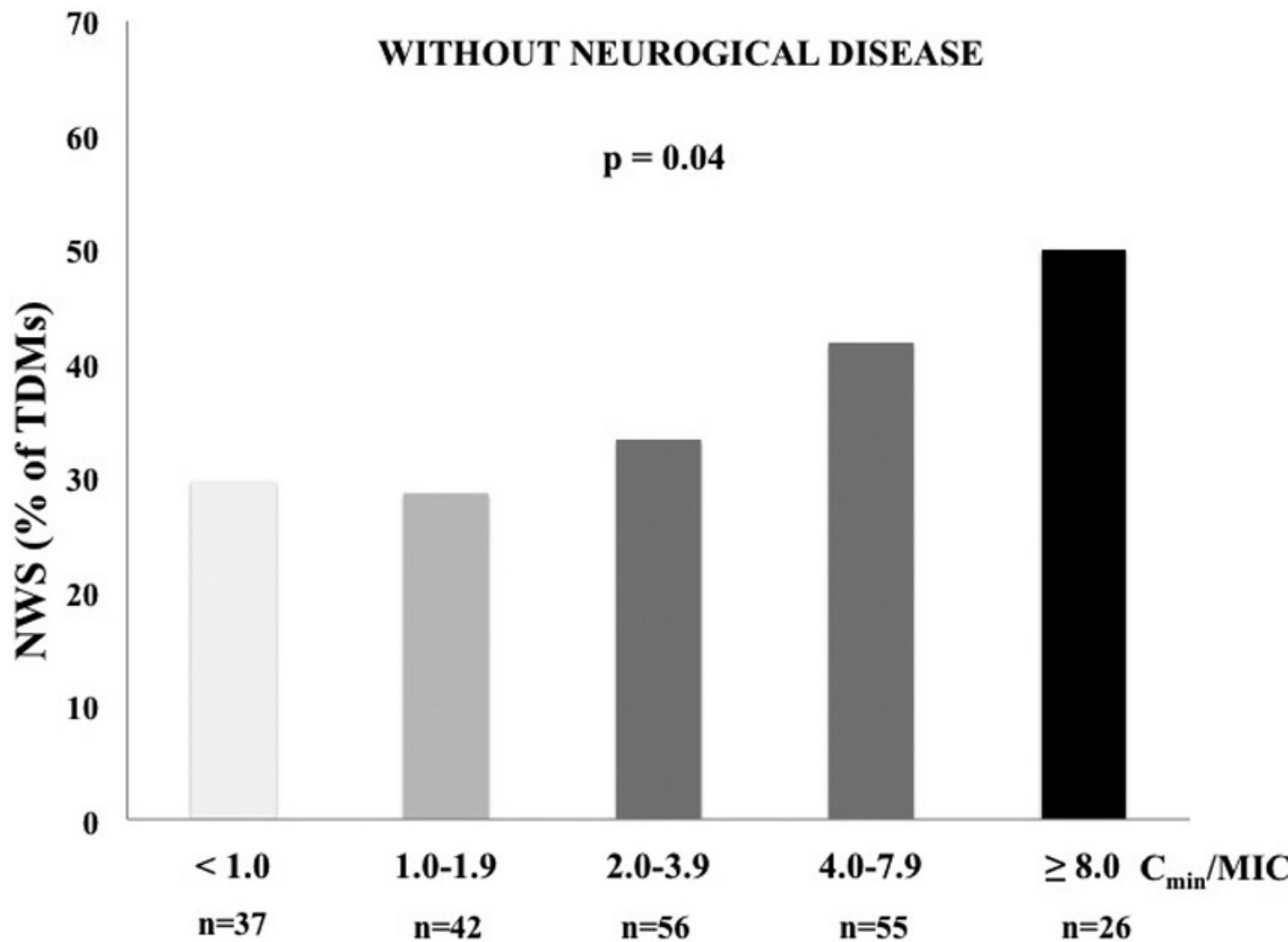
# Concentration prévenant les mutations (CPM)



# CIBLES ?

- $fT > CMI = 100 \% ?$
- Infections sévères  
 $100 \% fT > 4 \text{ à } 8 \text{ la CMI}$   
 $\Rightarrow QI \text{ résiduelle} = 4 \text{ à } 8$

# Méropénem, céf épime, ceftazidime, pipéracilline



# neurotoxicité

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Oct. 2010, p. 4360–4367

0066-4804/10/\$12.00 doi:10.1128/AAC.01595-08

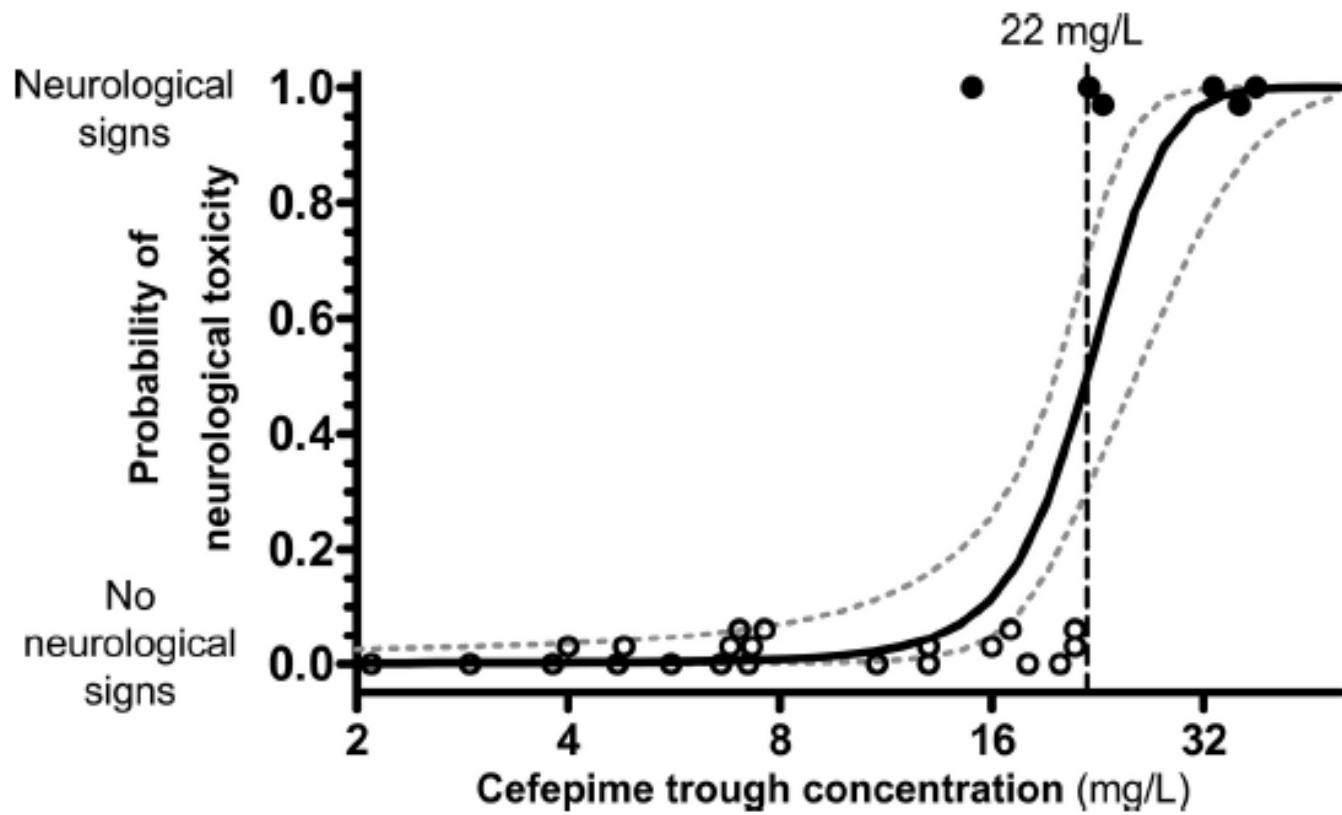
Copyright © 2010, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

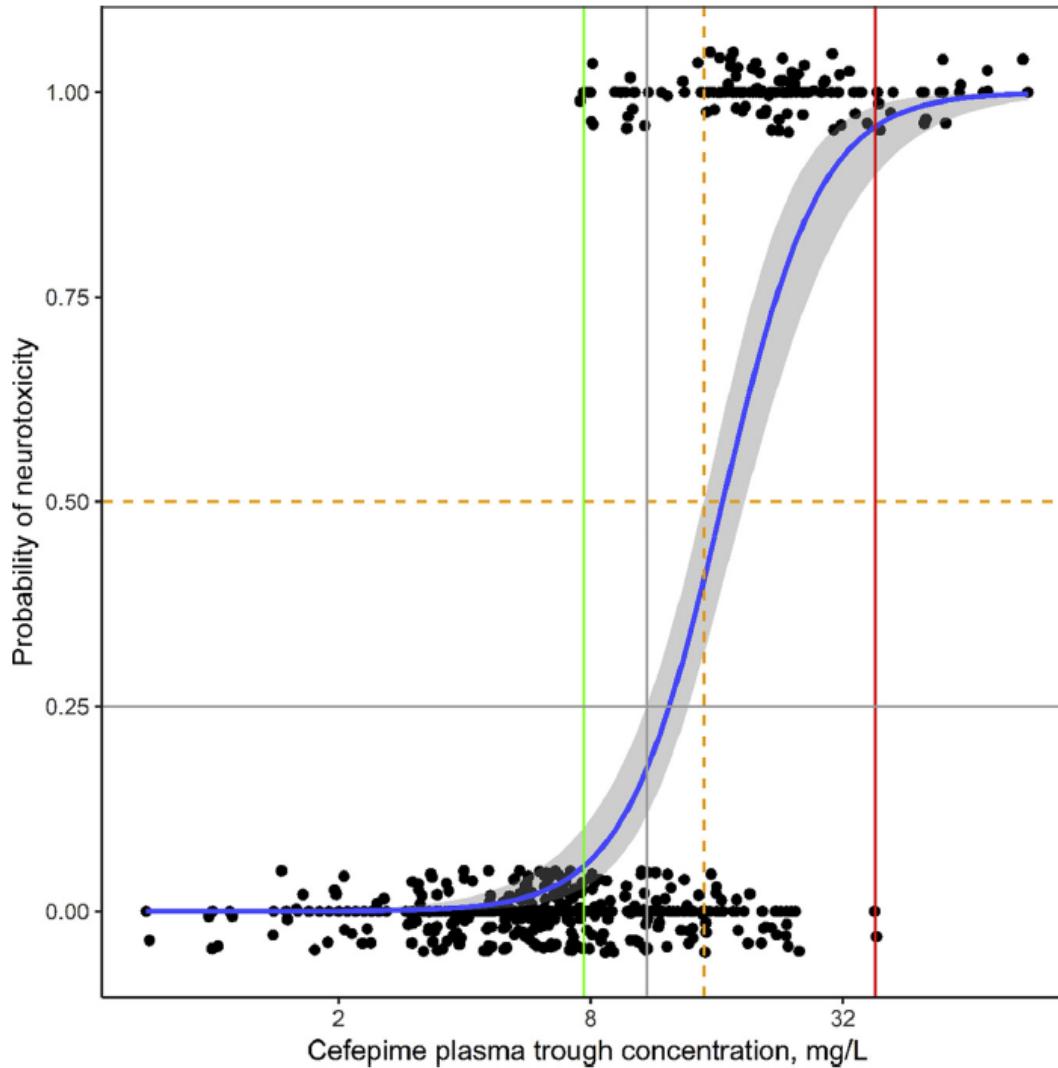
Vol. 54, No. 10

## High Cefepime Plasma Concentrations and Neurological Toxicity in Febrile Neutropenic Patients with Mild Impairment of Renal Function<sup>▼</sup>

F. Lamoth,<sup>1</sup> T. Buclin,<sup>2</sup> A. Pascual,<sup>1</sup> S. Vora,<sup>1</sup> S. Bolay,<sup>1</sup> L. A. Decosterd,<sup>2</sup>  
T. Calandra,<sup>1</sup> and O. Marchetti<sup>1\*</sup>

Parameter	Value for group		P value
	Cefepime-associated neurological toxicity (n = 6)	No neurological signs/symptoms (n = 22)	
<b>GFR (ml/min) (range)</b>			
At start of cefepime therapy	57 (52–70)	72 (23–196)	0.06
Normalized for 70-kg body wt <sup>e</sup>	54 (43–67)	72 (19–184)	0.04
At time of cefepime trough measurement	45 (41–65)	81 (27–226)	0.02
Normalized for 70-kg body wt <sup>e</sup>	43 (36–58)	89 (23–189)	0.006
<b>Median cefepime dose (g/day) per 100 ml/min GFR (range)</b>			
At start of cefepime therapy	10.5 (8.6–11.5)	8.2 (3.1–15.4)	0.02
Normalized for 70-kg body wt <sup>e</sup>	11.3 (9.0–14.0)	7.9 (3.3–16.7)	0.006
At time of cefepime trough measurement	13.2 (9.2–14.3)	7.1 (2.7–12.0)	0.002
Normalized for 70-kg body wt <sup>e</sup>	14.2 (10.3–16.7)	6.8 (3.2–12.8)	0.0003
<b>Median cefepime trough (mg/liter) (range)</b>	28 (15–38)	7.2 (2.1–21.0)	<0.0001





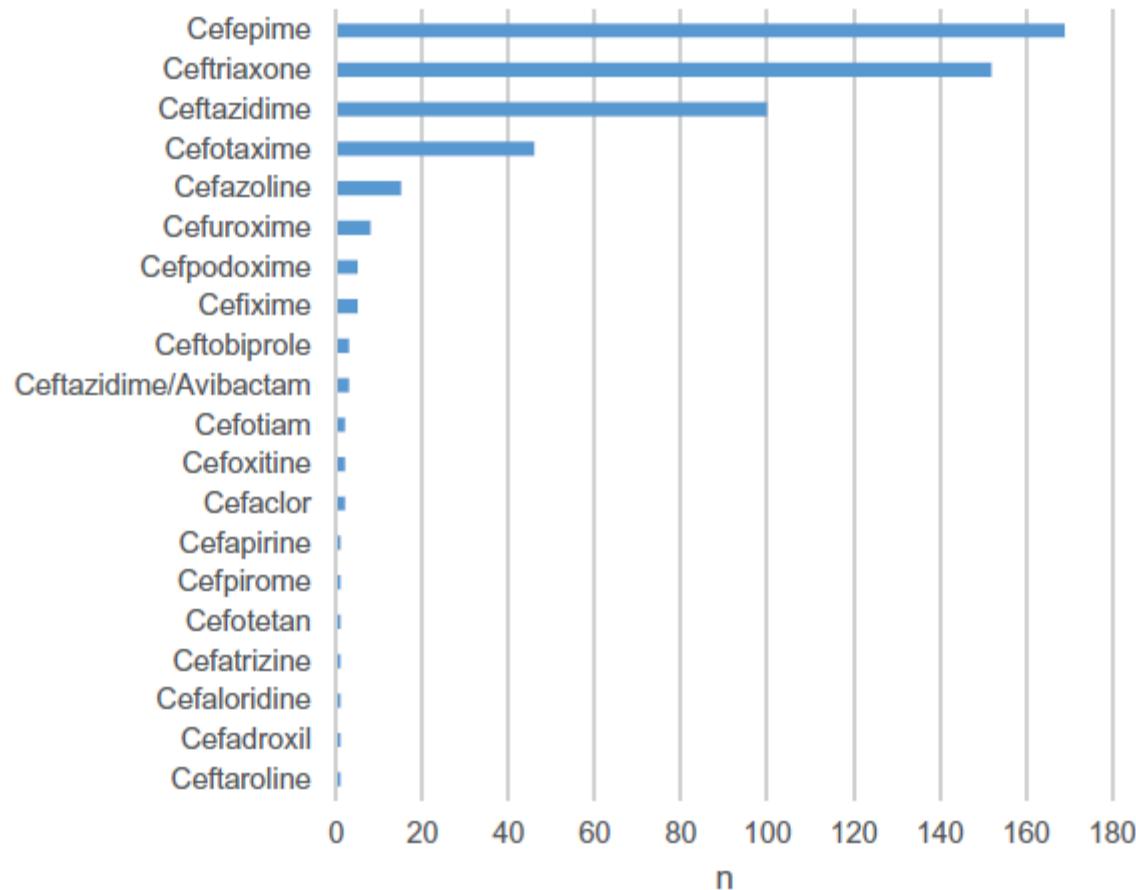
**Fig. 2.** Probability of cefepime-associated neurotoxicity as a function of cefepime plasma trough concentrations; cut-off thresholds for neurotoxicity: (i) 0% neurotoxic below 7.7 mg/L (green solid vertical line), (ii) probability of being neurotoxic = 0.25 at 12 mg/L (grey solid line), (iii) probability of being neurotoxic = 0.5 at 16 mg/L (dashed orange lines), and (iv) 100% neurotoxic above 38.1 mg/L (solid red line); vertically jittered data-points to ease readability.

0 % neurotoxicité < 7,7 mg/L ; 100% neurotoxicité > 38,1 mg/L

*Boschung-Pasquier L et al , Clin Microbiol Infect, 2020*

## **ANSM 10/2014**

A la suite de la notification de cas d'issue fatale, notamment chez des patients âgés ayant reçu des doses de céf épime non adaptées à la fonction rénale, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) souhaite rappeler aux professionnels de santé la nécessité d'adapter la posologie de céf épime en cas d'insuffisance rénale, y compris au cours du traitement, dès que la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min



**Fig. 2.** Number of serious cases reports of CNS ADRs registered per cephalosporin in the French Pharmacovigilance Database.

ADRs Adverse Drug Reactions, CNS Central Nervous System.

# Cas clinique

- Monsieur MH, 51 ans, 1m80, 90 kgs.
- Antécédents :  
-insuffisance rénale chronique (rein unique),  
Créatininémie : 130 µmol/L
- Motif d'hospitalisation :  
endocardite à staphylocoque doré méti S

AS Lemaire-Hurtel , Nephrol Ther. 2009;5:144-8.

- Traitement à domicile :

Cordarone

Diffu K 600 mg 3 fois/j

Lasilix 40 mg/j

Aldactone 75 mg/j

Séresta 10 mg/j

- Antibiothérapie mise en place :

oxacilline 2 grammes 3 fois par jour

Après 5 jours de traitement, le patient présente un syndrome confusionnel, des myoclonies...  
⇒ Demande dosage oxazepam

- oxazepam = 0
- oxacilline = +++
- Contact téléphonique

Traitement par Séresta suspendu depuis 24 heures...

Insuffisance rénale aigue (Créatininémie : 458 µmol/L, Clairance évaluée à 21 ml/min)

- Nouvel échantillon demandé
- dosage de la concentration plasmatique résiduelle : 53 mg/L



Arrêt de la oxacilline

Mise en place d'un traitement par clonazépam

Les myoclonies cessent après 48 heures de traitement

Tableau 1 Cas cliniques notifiés au centre régional de pharmacovigilance d'Amiens entre 1997 et 2007 : étude des cas par rapport aux recommandations des RCP et du GPR antibactériens.

Cas	Âge Sexe	Antibiotique	Posologie	Fonction rénale	Effet indésirable	Concentration sérique (μg/mL)	Recommandations suivies (RCP)	Recommandations suivies (GPR antibactériens)	Évolution
1	60/F	Imipénem + cilastatine	500 mg × 3/j pendant 6j	Créat : 206 μmol/L Cl : 26 mL/min	Myoclonies à j6	Pas de dosage	Posologie : oui Dose max : non	Oui	Favorable
2	84/M	Céfotaxime	4 g/j	Créat : 317 μmol/L Cl : 20 mL/min	Encéphalopathie myoclonique à j6	Dosage trop tardif	Oui	Non	Favorable
3	26/F	Imipénem + cilastatine	1 g/j pendant 12j	Hémodialysé chronique	Myoclonies puis crise généralisée	Pas de dosage	Oui	Oui	Favorable
4	75/M	Imipénem + cilastatine	1 g/j pendant 5j	Hémodialysé chronique	Crise convulsive généralisée à j3	Pas de dosage	Oui	Oui	Favorable
5	67/F	Céfotaxime	3 g/j pendant 7j	Créat : 103 μmol/L, Cl : 51 mL/min à la sortie	Désorientation, hallucinations	Pas de dosage	Oui	Non	Favorable
6	86/M	Imipénem + cilastatine	500 mg × 2/j	Créat : 317 μmol/L Cl : 19 mL/min	Tremblements, myoclonies	Pas de dosage	Oui	Oui	Favorable
7	70/M	Pipéracilline	2 g × 4/j pendant 17j	Créat : 280 μmol/L Cl : 26 mL/min	Crises convulsives	71,4 μg/mL	Oui	Oui	Favorable
8	43/F	Céfotaxime	1 g × 3/j pendant 2j	Créat : 110–150 μmol/L Cl : 40 mL/min	Crises convulsives	113 μg/mL	Oui	Non	Favorable
9	61/F	Pipéracilline	4 g × 3/j pendant 7j	Cl : 37 mL/min	Myoclonies, crises tonico-clonique	Pas de dosage	Oui	Oui	Favorable
10	81/F	Amoxicilline + ac clavu, céfépime	2 g × 3/j amoxicilline + ac clavu 2 g × 2/j céfépime	IRA anurie	État de mal épileptique	Amox : 381 ; céfepime : 224 μg/mL	Non	Non	Décès
11	67/M	Imipénem + cilastatine	500 mg × 4/j pendant 4j	Créat : 202 à 468 μmol/L Cl : 17,5 mL/min	Encéphalopathie	Pas de dosage	Posologie : oui, dose max : non	Non	Favorable
12	70/M	Ceftriaxone	?	Créat : 84 μmol/L	Crises convulsives	Pas de dosage	Non documenté	Non documenté	Favorable
13	49/M	Imipénem + cilastatine	500 mg × 6/j pendant 15j	IR fonctionnelle	Crises convulsives	Pas de dosage	Non documenté	Non documenté	Favorable
14	61/M	Céfépime	500 mg/j puis 2g	Créat : 673 μmol Cl : 14 mL/min	État de mal épileptique	60 μg/mL 24 h après dernière dose	Oui	Oui initialement puis non quand augmentation de posologie	Favorable
15	47/F	Pipéracilline	4 g × 4/j pendant 11j	IR de niveau non connu	Myoclonies, agitation, confusion	7,14 jours après l'arrêt	Non documenté	Non documenté	Favorable
16	77/M	Céfépime	3 g/j pendant 5j	Créat : 217 μmol/L Cl 17 mL/min	Confusion j2, encéphalopathie, état de mal épileptique j4	57 μg/mL 12 h après dernière dose, 41 μg/mL 33 h après et 14 μg/mL dans LCR	Oui	Non	Favorable

« Les recommandations d'adaptation posologique à la fonction rénale ne sont pas toujours suffisantes pour éviter la neurotoxicité des bétalactamines »

# Concentration résiduelle cibles patients de réanimation (SFPT/SFAR)

**Table 2** Target trough total ( $C_{min}$ ) or free ( $fC_{min}$ ) plasma concentration following intermittent administration and target total ( $C_{ss}$ ) or free ( $fC_{ss}$ ) steady-state plasma concentration following continuous administration for the main beta-lactam antibiotics

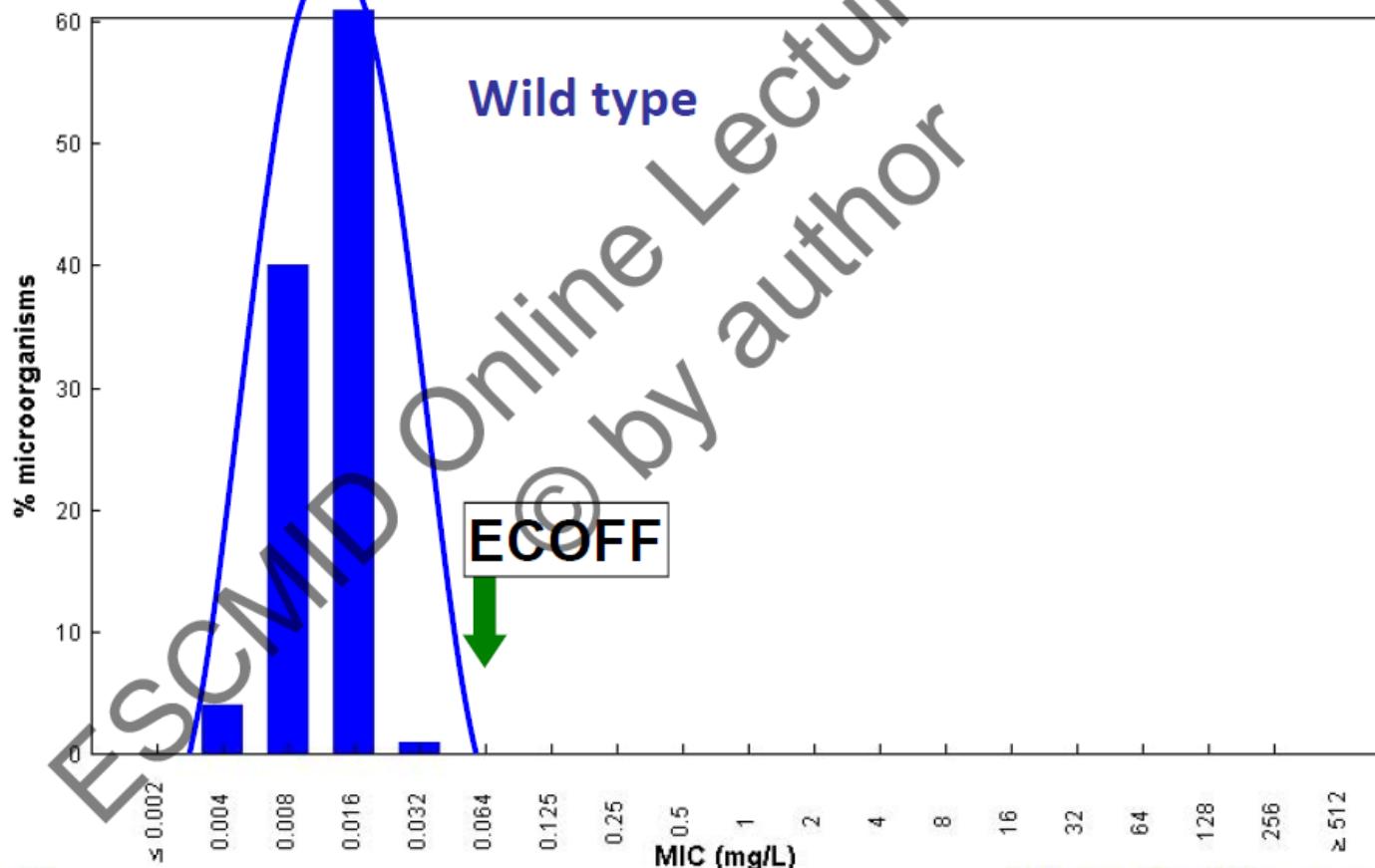
Free fraction (%)	Recommended target concentrations <sup>#</sup>		MIC threshold <sup>t</sup> [130]	Ref.	
	Documented infection	Non-documented infection			
Amoxicilline	= 80%	$fC_{min}$ ou $fC_{ss} \geq 4 \times MIC$ $C_{min}$ ou $C_{ss} < 80 \text{ mg/L}$	$C_{min} 40-80 \text{ mg/L}^{\circ}$ $C_{ss} 40-80 \text{ mg/L}$	8 mg/L (ECOFF <i>E. coli</i> )	[131]
Cefazolin	= 15-20%	$fC_{min}$ ou $fC_{ss} \geq 4 \times MIC$ $C_{min}$ ou $C_{ss} < 80 \text{ mg/L}$	$C_{min} 40-80 \text{ mg/L}^{\circ}$ $C_{ss} 40-80 \text{ mg/L}$	2 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i> )	[132]
Cefepime	80%	$fC_{min}$ ou $fC_{ss} \geq 4 \times MIC$ $C_{min} < 20 \text{ mg/L}$ $C_{ss} < 35 \text{ mg/L}$	$C_{min} 5-20 \text{ mg/L}$ $C_{ss} 5-35 \text{ mg/L}$	1 mg/L (Enterobacteriaceae) <sup>§§</sup>	[21, 72, 73]
Cefotaxime	= 60-80%	$fC_{min}$ ou $fC_{ss} \geq 4 \times MIC$ $C_{min}$ ou $C_{ss} < 60 \text{ mg/L}$	$C_{min} 25-60 \text{ mg/L}$ $C_{ss} 25-60 \text{ mg/L}$	4 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i> )	[133]
Ceftazidime	= 90%	$fC_{min}$ ou $fC_{ss} \geq 4 \times MIC$ $C_{min}$ ou $C_{ss} < 80 \text{ mg/L}$	$C_{min} 35-80 \text{ mg/L}^{\circ}$ $C_{ss} 35-80 \text{ mg/L}$	8 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i> )	[77]
Ceftriaxone	= 10%	$fC_{min} \geq 4 \times MIC$ $C_{min} < 100 \text{ mg/L}$	$C_{min} 20-100 \text{ mg/L}$	0.5 mg/L (ECOFF <i>E. cloacae</i> )	[129]
Cloxacillin	= 10%	$fC_{min}$ ou $fC_{ss} \geq 4 \times MIC$ $C_{min}$ ou $C_{ss} < 50 \text{ mg/L}$	$C_{min} 20-50 \text{ mg/L}^{\circ}$ $C_{ss} 20-50 \text{ mg/L}$	0.5 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i> )	[131]
Ertapenem	= 10%	$fC_{min}$ ou $fC_{ss} \geq 4 \times MIC$ $C_{min} < 10 \text{ mg/L}$	$C_{min} 5-10 \text{ mg/L}$	0.125 mg/L ( <i>H. influenzae</i> ) <sup>§§</sup>	[117, 134]
Imipenem	= 80%	$fC_{min} \geq 4 \times MIC$ $C_{min} < 5 \text{ mg/L}$	$C_{min} 2.5-5 \text{ mg/L}$	0.5 mg/L (ECOFF <i>E. coli</i> )	[135]
Méropénème	= 100%	$fC_{min}$ ou $fC_{ss} \geq 4 \times MIC$ $C_{min}$ ou $C_{ss} < 16 \text{ mg/L}$	$C_{min} 8-16 \text{ mg/L}^{\circ}$ $C_{ss} 8-16 \text{ mg/L}$	2 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i> )	[136]
Piperacilline	= 80%	$fC_{min}$ ou $fC_{ss} \geq 4 \times MIC$ $C_{ss} < 160 \text{ mg/L}$	$C_{ss} 80-160 \text{ mg/L}$	16 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i> )	[75]

# EUCAST wild type and ECOFF

Benzylpenicillin / *Streptococcus pyogenes*

EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2011-04-17

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC

Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.064 mg/L

fluoroquinolones

- Mixte : Concentration dépendant et temps dépendant
- $AUIC = AUC/CMI = SSC\ 24h /CMI$

## Pharmacodynamics of Intravenous Ciprofloxacin in Seriously Ill Patients

- pas de relation avec succès clinique ou microbiologique : Cmax , Cmin
- Cmax /CMI < 4 : échec clinique ( $p< 0.056$ ) , microbiologique (  $p< 0.0026$ )
- AUC/CMI <125 : échec clinique ( $p<0.005$ ) , microbiologique (  $p <0.001$ )

TABLE 2. AUIC versus percentage of clinical and microbiologic cures

AUIC range	Total no. of patients	Result for the following cure:			
		Clinical		Microbiologic	
		No. of patients	%	No. of patients	%
0–62.5	9	4	44	2	22
62.5–125	10	4	40	3	30
125–250	16	14	88	13	81
250–500	7	5	71	6	86
500–5,541	22	17	77	18	82

⇒ Cible AUC/CMI > 125

Forrest A.; AAC, 1993, 37, 1073-1081

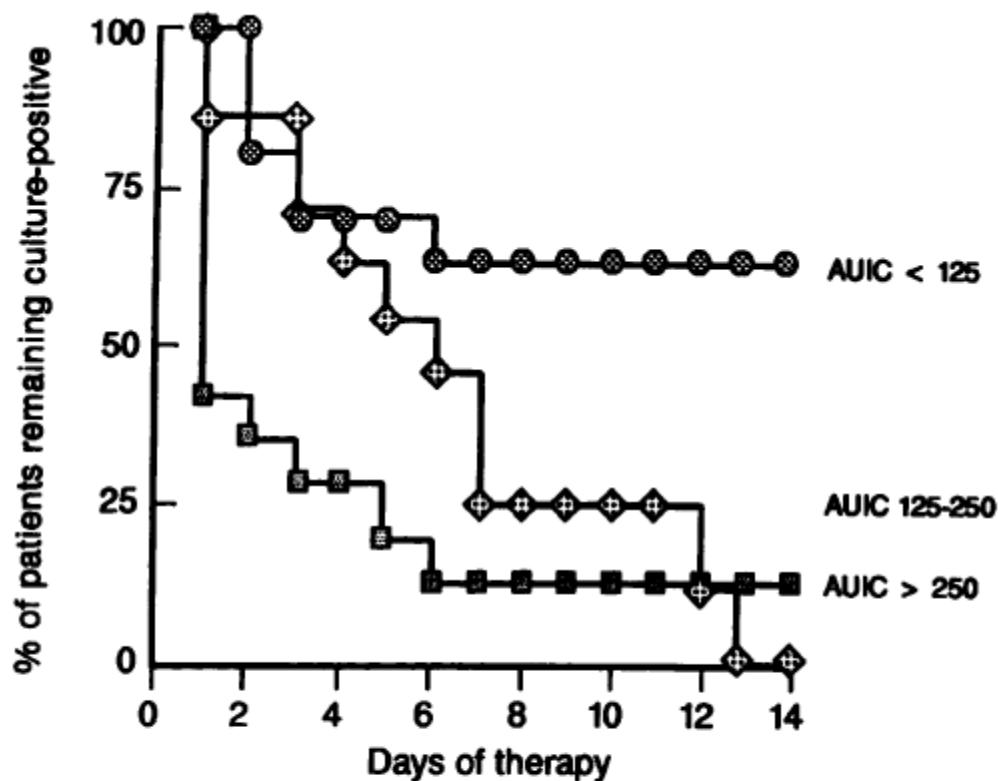
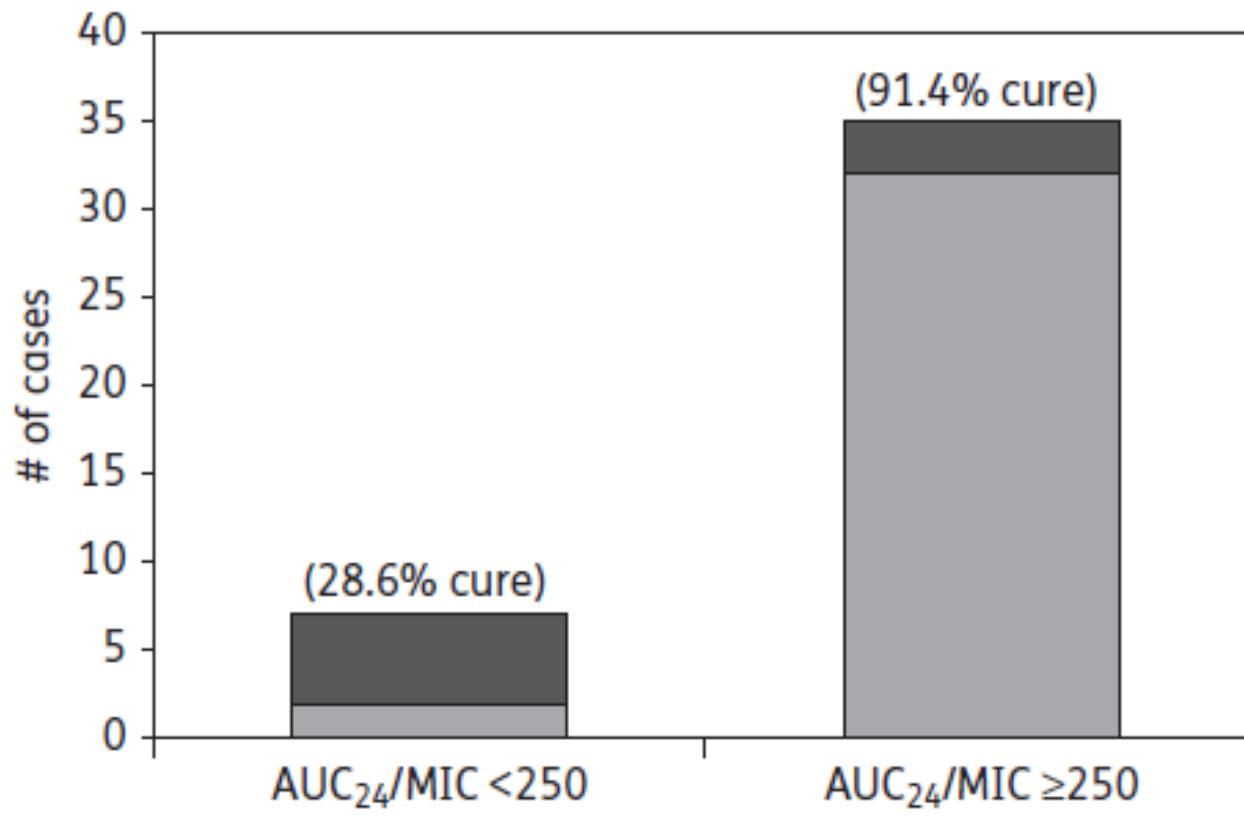


FIG. 5. Time (days of therapy) to bacterial eradication versus AUIC illustrated by a time-to-event (survival) plot. Shown is the day of therapy versus the percent patients remaining culture positive on that day. The three AUIC groups differed significantly ( $P < 0.005$ ).

# Support for higher ciprofloxacin AUC<sub>24</sub>/MIC targets in treating Enterobacteriaceae bloodstream infection

Sheryl A. Zelenitsky<sup>1,2\*</sup> and Robert E. Ariano<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Faculties of Pharmacy and Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, Canada; <sup>2</sup>Department of Pharmacy, St Boniface General Hospital, Winnipeg, Canada



JAC , 2010

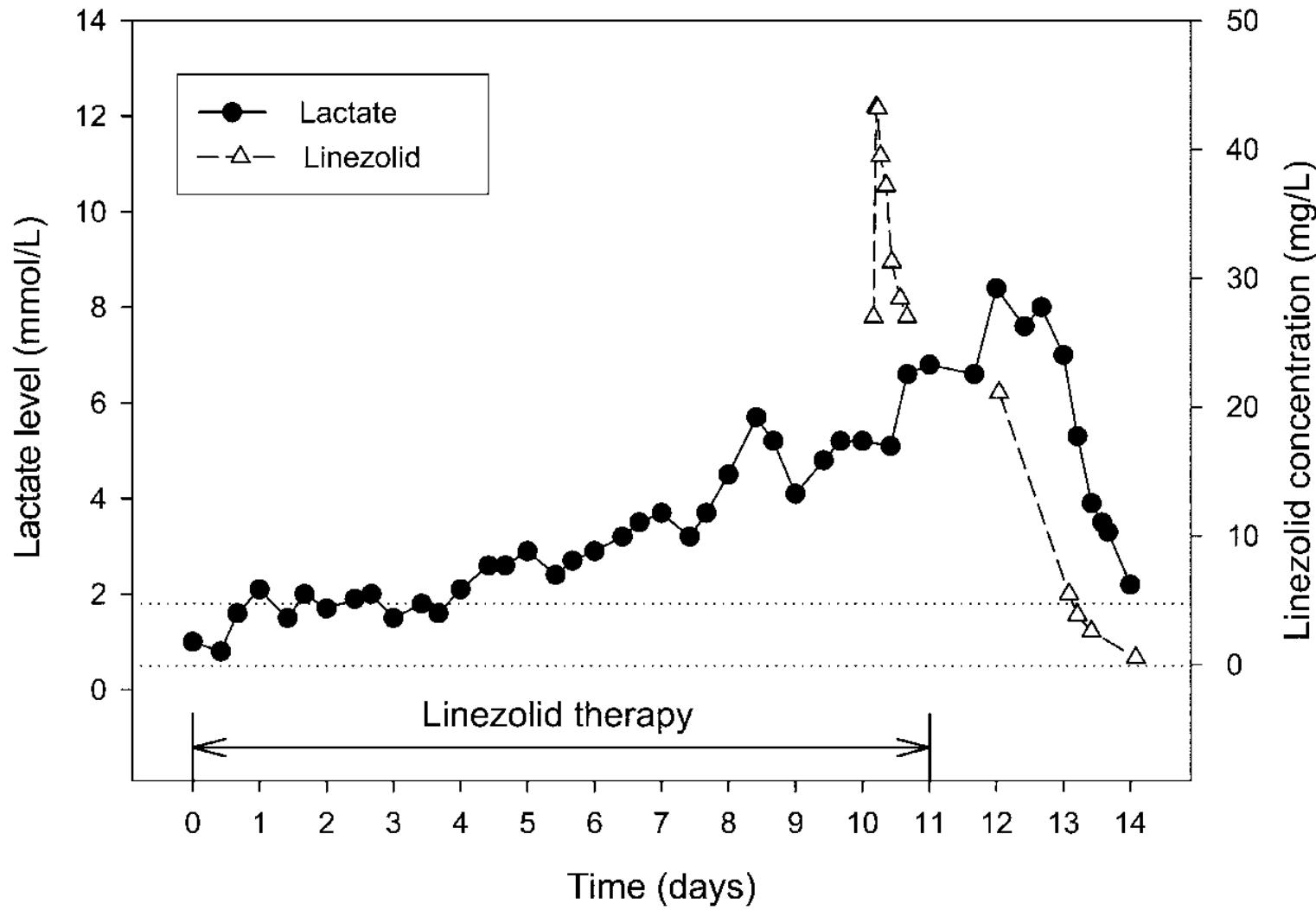
⇒ Cible AUC/CMI > 250 (entérobactéries)

linezolide

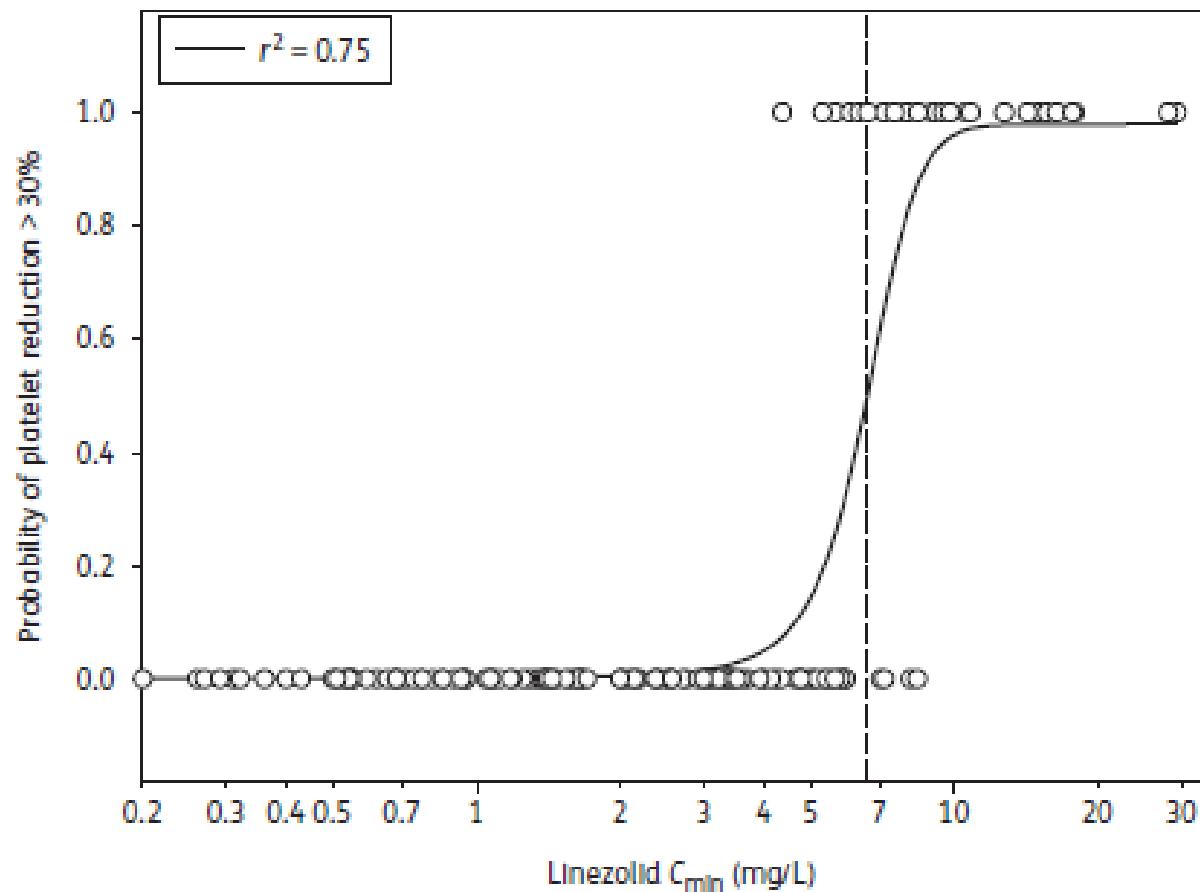
# Clinical Pharmacodynamics of Linezolid in Seriously III Patients Treated in a Compassionate Use Programme

- étude rétrospective
- n= 288
- paramètre prédictif efficacité linezolide  
 $\%T > CMI \geq 85$

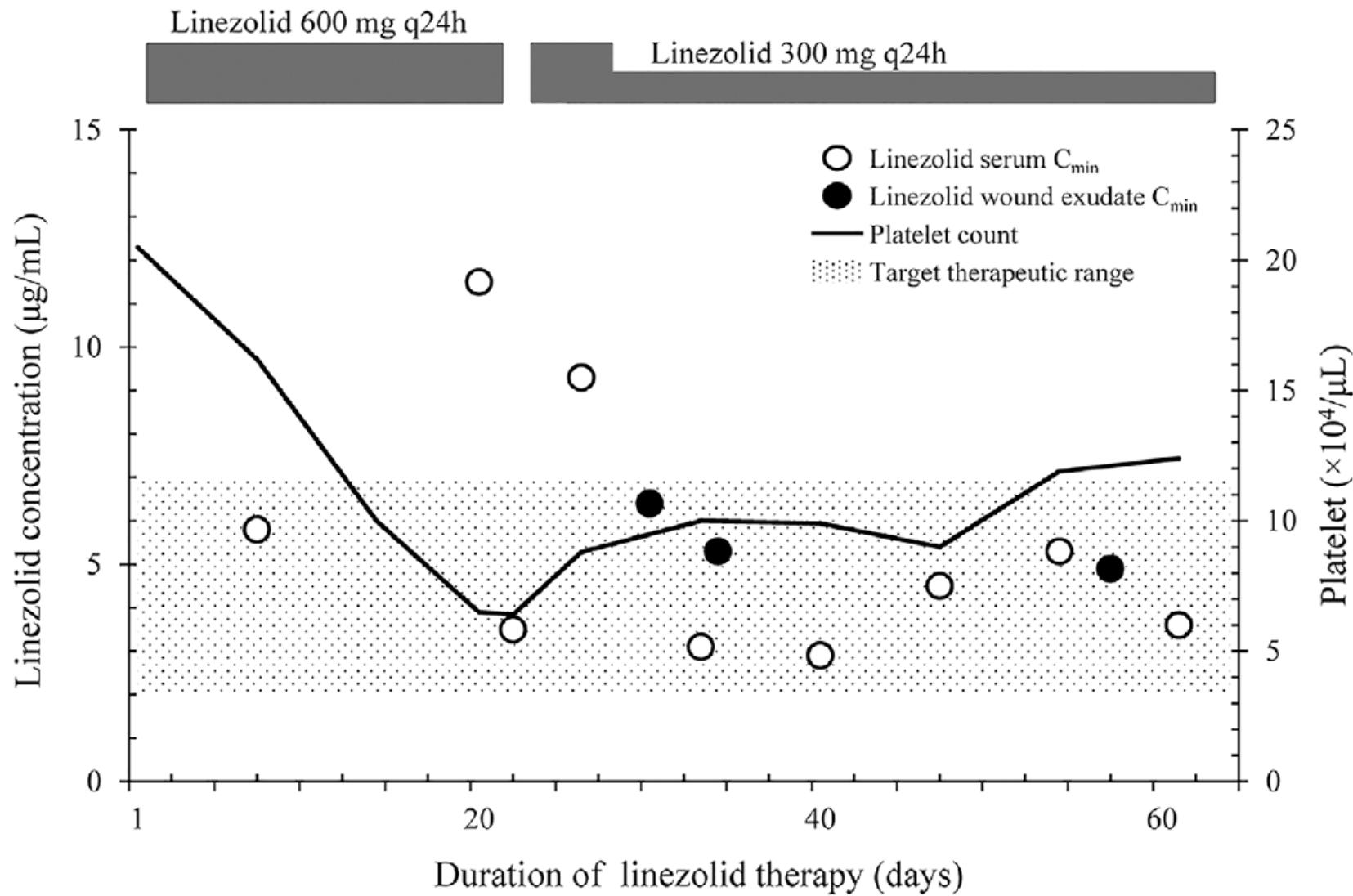
# Toxicité mitochondriale



Hyperlactacidemiapotentially due to linezolid overexposure in a liver transplant recipient. Clin.Infect. Dis. **42**:434–435.



Étude rétrospective  
→  $2 \text{ mg/l} < C_{\min} < 7 \text{ mg/l}$



daptomycin

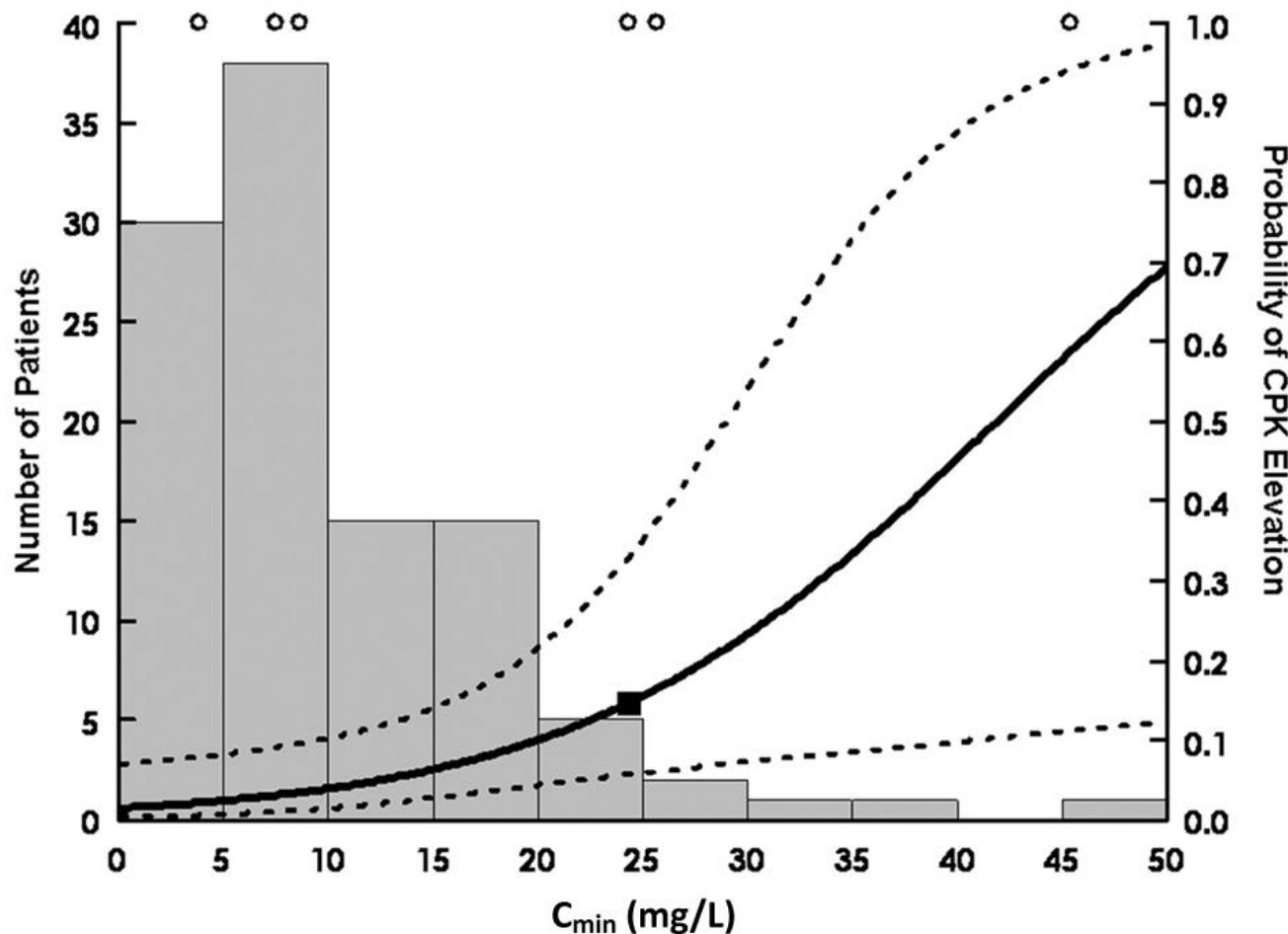
- Concentration dépendant
- efficacité : AUC/CMI, Cmax /CMI

Factors	Survived (n = 31)	Died (n = 4)	p
Daptomycin dosage 6 mg/kg	22	2	0.465
Daptomycin dosage 8 mg/kg	9	2	0.681
ICU acquisition of infection	10	3	<b>0.002</b>
Severe sepsis or septic shock	11	3	0.216
AUC/MIC <666	0	4	<b>&lt;0.001</b>
Hypoalbuminemia	7	3	<b>0.002</b>

Bold values indicate statistically significant *p* values

*ICU* intensive care unit, *AUC* area under curve, *MIC* minimum inhibitory concentration

- Toxicité (n =108)



Bhavnani SM et al , Clin Infect Dis. 2010 ;50:1568-74

⇒ Concentration résiduelle < 24 mg/l

## Antibiotiques

# relation PK/PD (efficacité) des ATB

Antibiotiques	Indices PK/PD	Objectif de l'antibiothérapie
Aminosides	<b>Cmax/CMI</b>	Optimiser la dose et le pic
Glycopeptides	<b>T&gt;CMI, Cmin</b>	Augmenter le temps de l'exposition
$\beta$ -lactamines	<b>T&gt;CMI, Cmin</b>	Augmenter le temps de l'exposition
linezolide	<b>T&gt;CMI, Cmin</b>	Augmenter le temps de l'exposition
fluoroquinolone	<b>SSC0-24/CMI</b>	Optimiser la dose et le pic

# relation PK/PD (toxicité) des ATB : Cmin