

IA et PK-PD

Robert COHEN

Stéphane BECHET

Liens d'intérêt

Aucun avec l'industrie antibiotiques

Je m'intéresse au sujet depuis 35 ans

Je suis le concepteur d'une application PK/PD

J'ai une admiration profonde pour...



« Je me contente assez facilement du meilleur »

Pourquoi les paramètres PK/PD sont indispensables en Pathologie Infectieuse

Par ce que les études cliniques prospectives ne permettent pas (généralement) de choisir les AB en termes d'efficacité

- 1) Les maladies bactériennes fréquentes ont un % de guérison spontanée +/- important
100% → ...30% : Prendre des critères robustes
- 2) Les maladies bactériennes graves sont trop rares pour inclure des cohortes suffisantes permettant de mettre en évidence des \neq

Pourquoi les paramètres PK/PD sont indispensables en Pathologie Infectieuse

Ce n'est pas forcément vraie pour de larges cohortes rétrospective avec une bonne méthodologie (score de propension...)

PK/PD

- A contribué grandement en France au choix des molécules dans les recommandations
- Reste la pierre angulaire du choix chez des patients graves, difficiles ou résistants

PK/PD

Un (vrai) infectiologue pédiatre devrait savoir ça

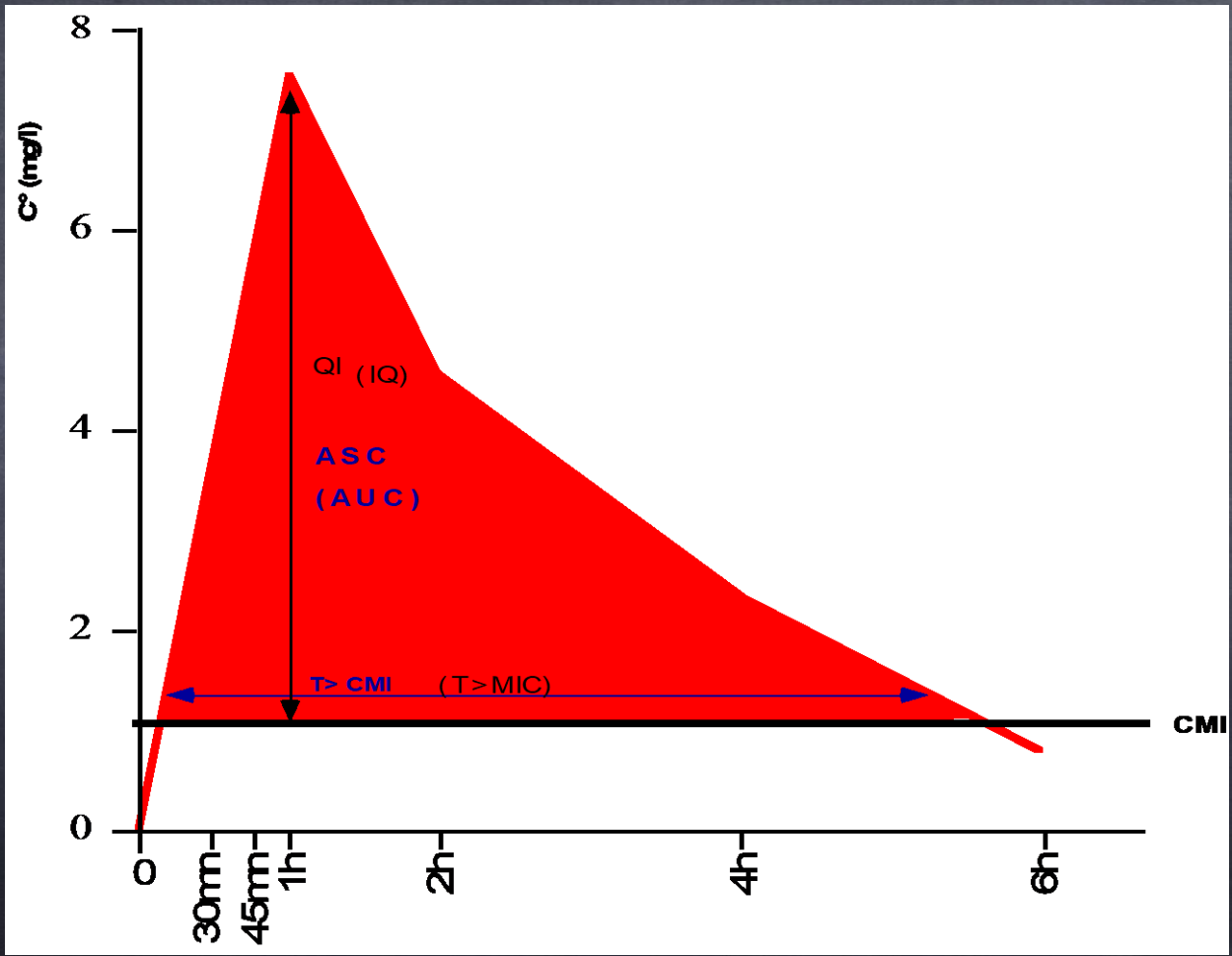
3 Questions

Qui connait

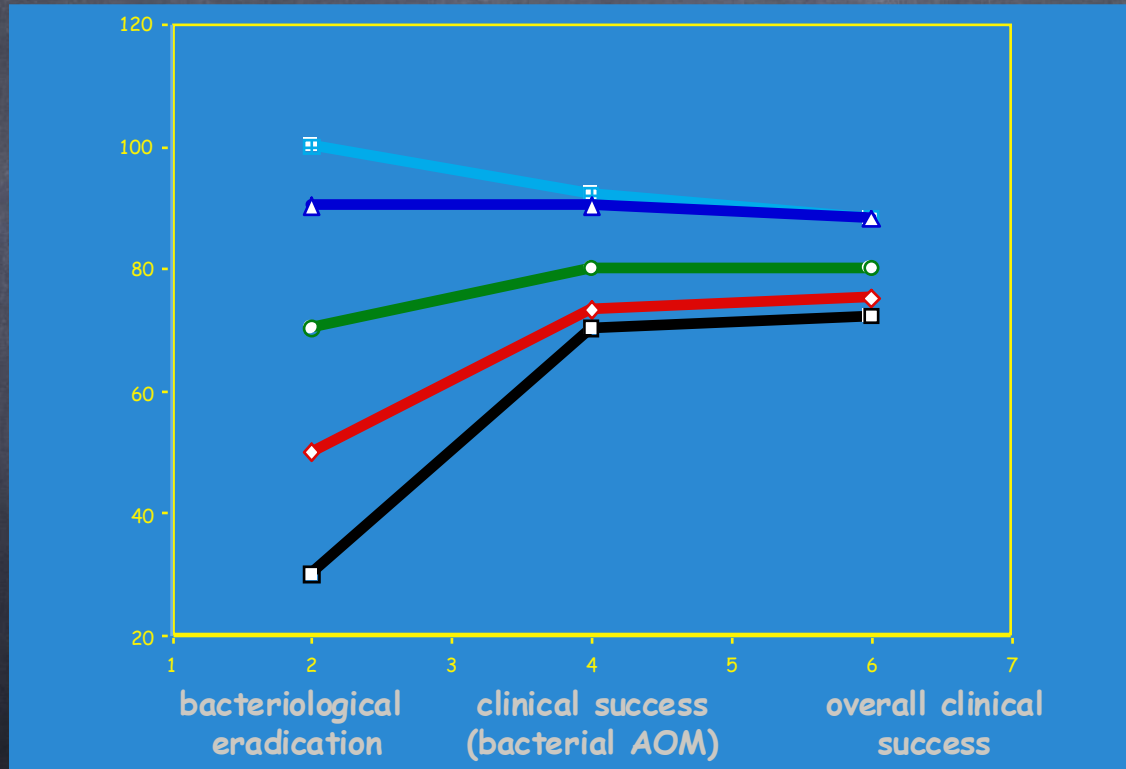
- 1) W. Craig ?
- 2) G. Drusano ?
- 2) V. Howie ?



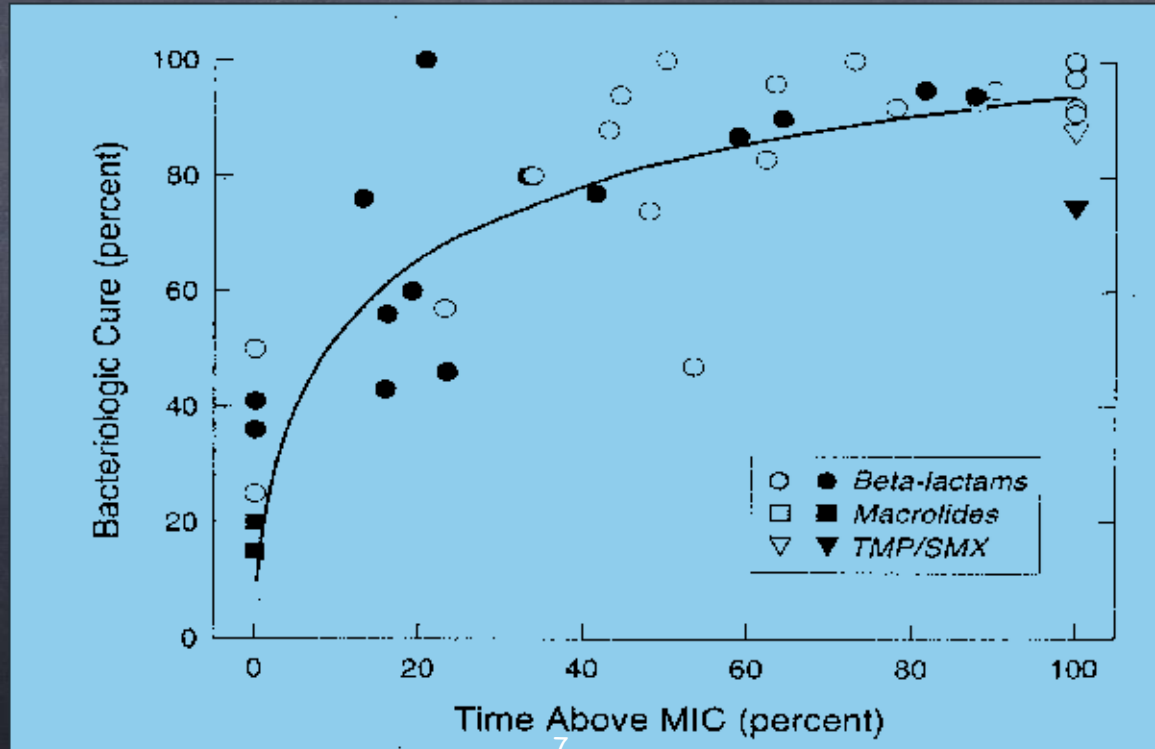
Définitions QI, T>CMI, ASC/CMI



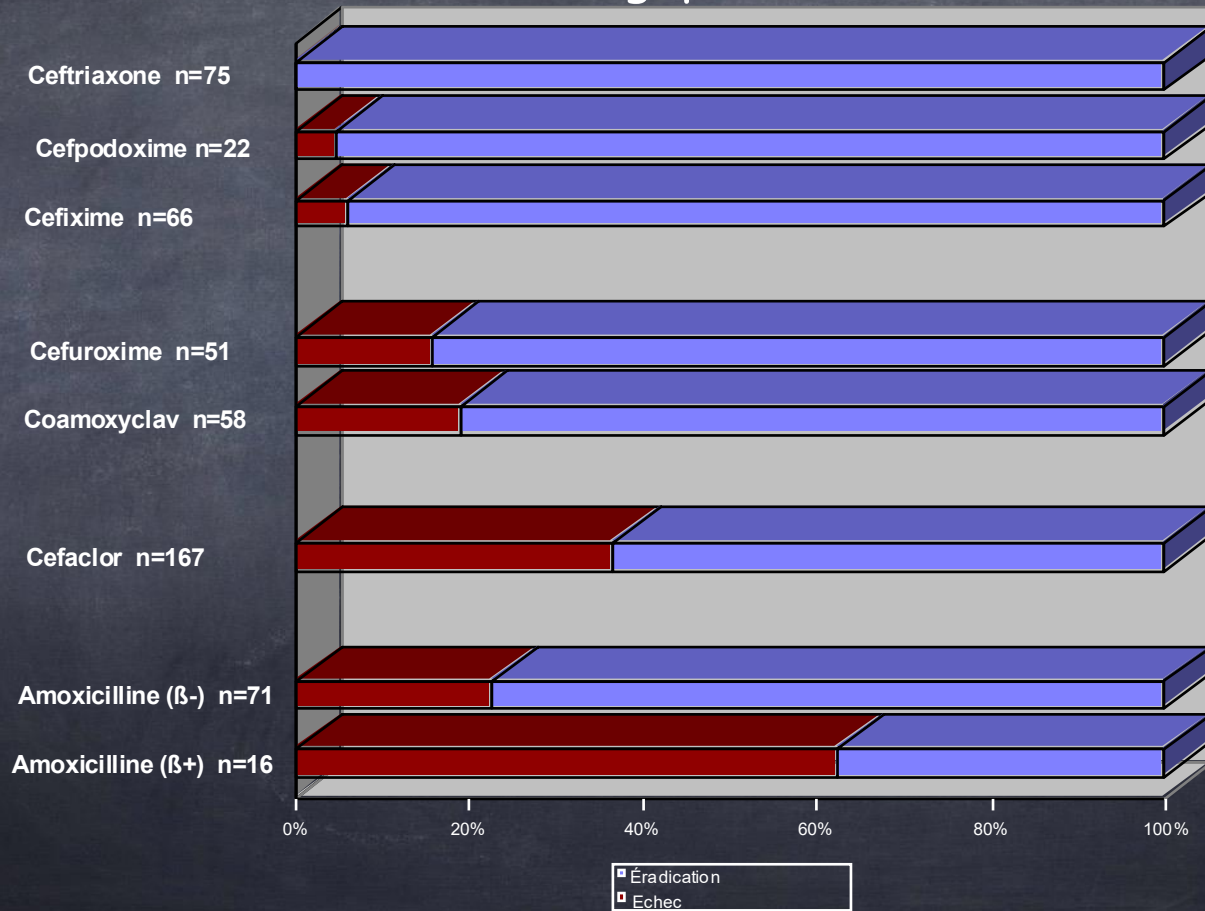
Percentages of clinical and bacteriological efficacy of antibiotics in AOM (Marchant J Pediatr 1992;120:72)



Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media
Craig W. Ped Infect Dis 1996;15:255`

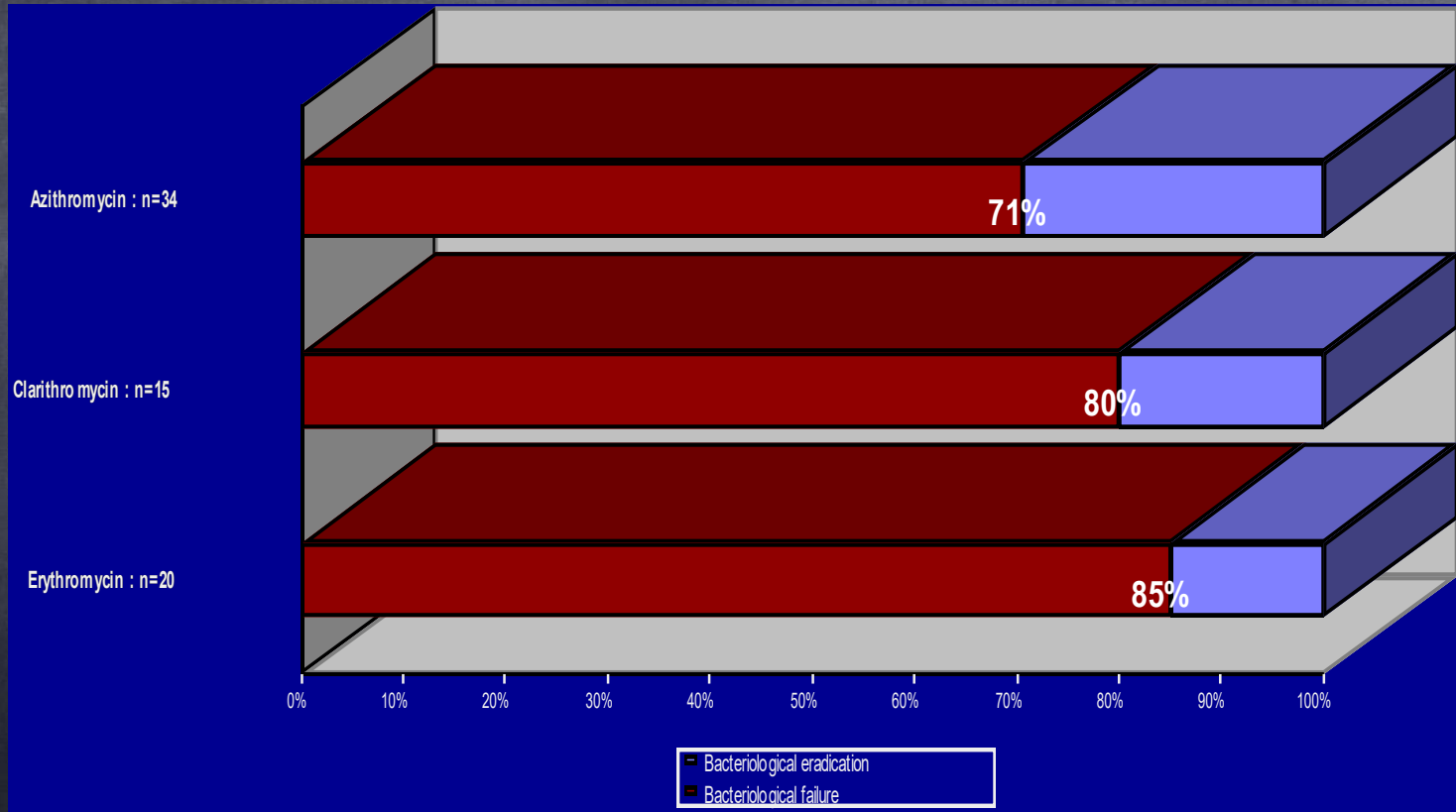


Haemophilus influenzae : Efficacité bactériologique des bêta-lactamases

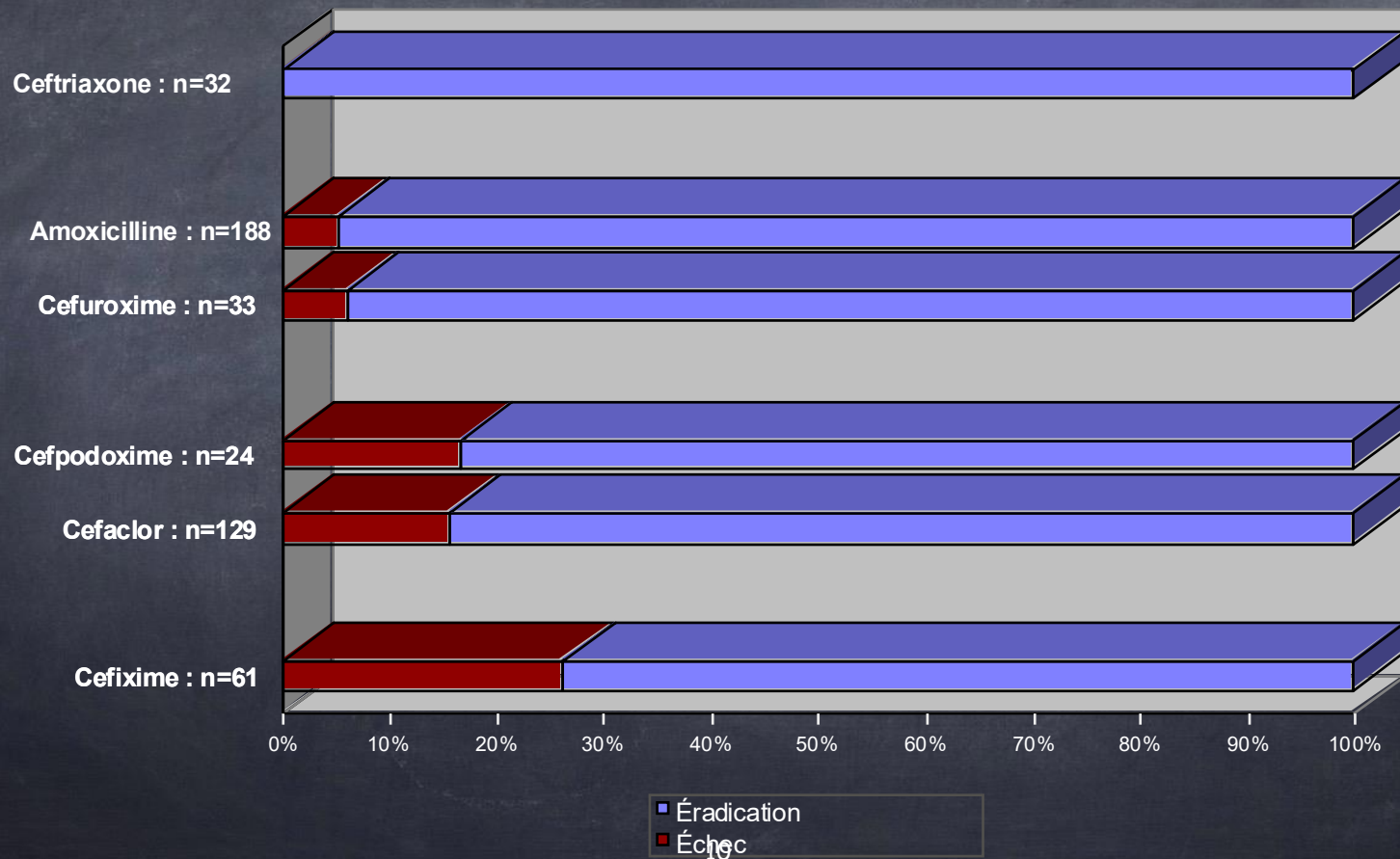


Haemophilus influenzae :

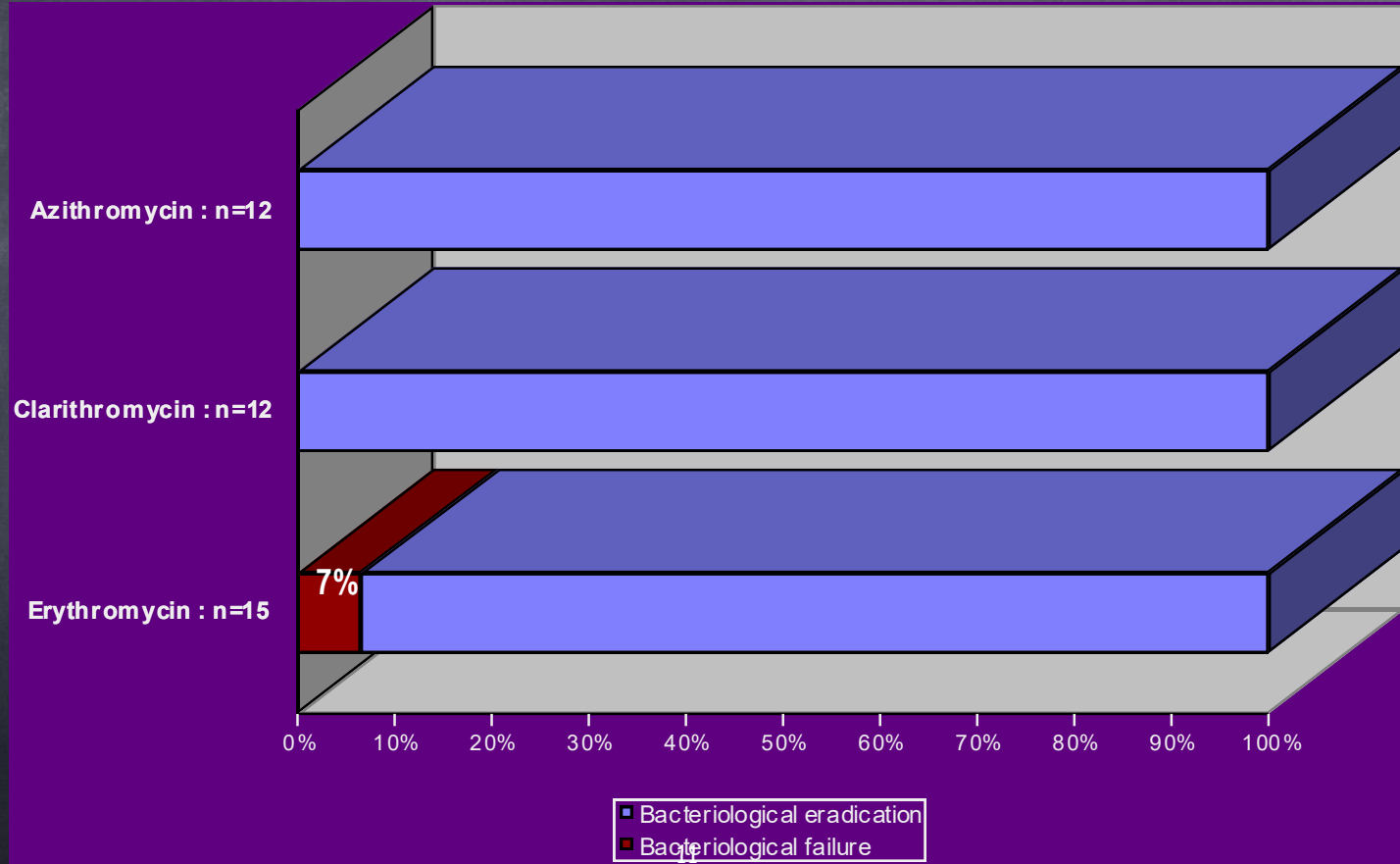
Efficacité bactériologique des macrolides



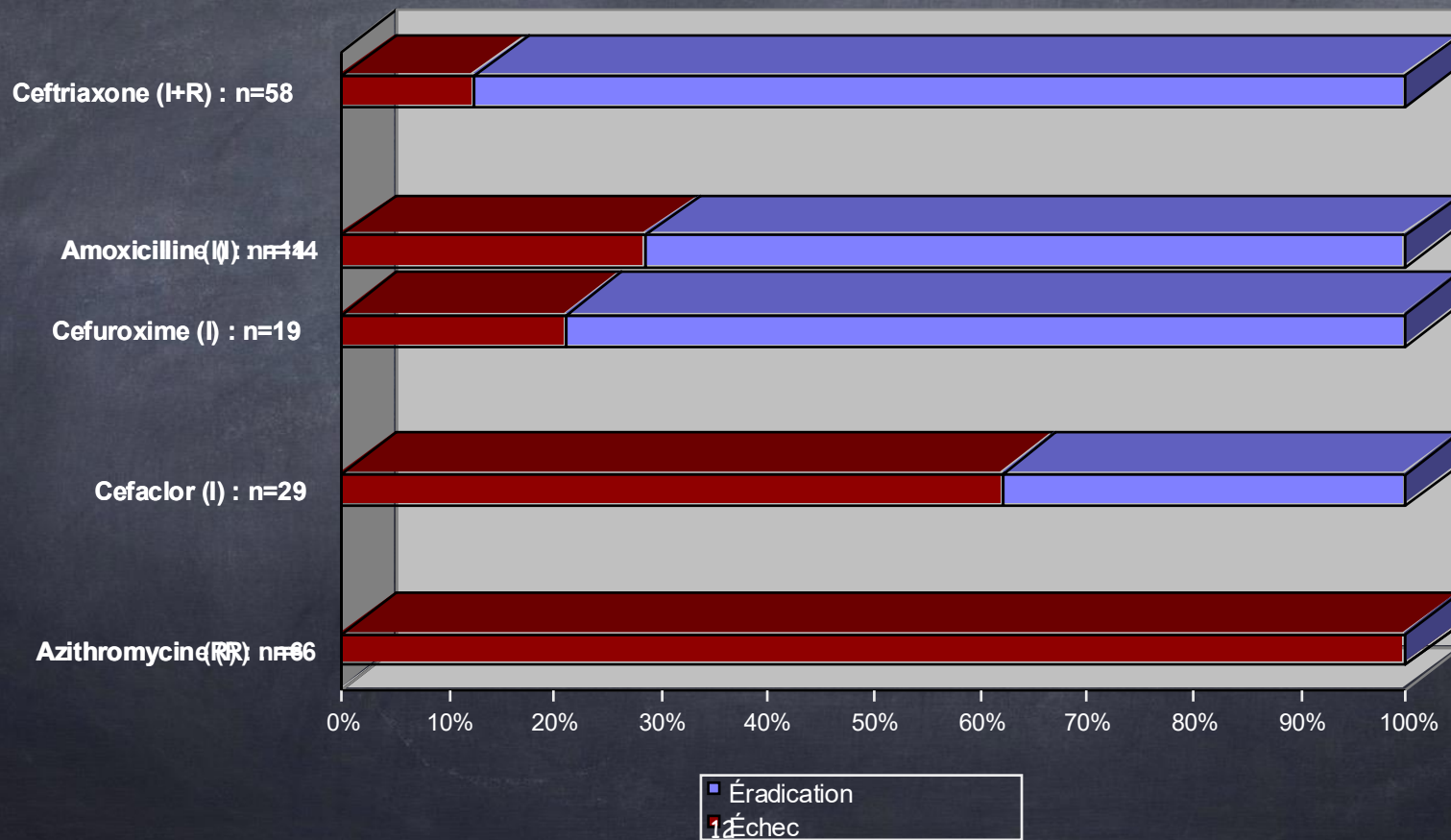
S. pneumoniae (souches sensibles) : efficacité bactériologique des β -lactamines



S. pneumoniae (souches sensibles) : efficacité bactériologique des macrolides

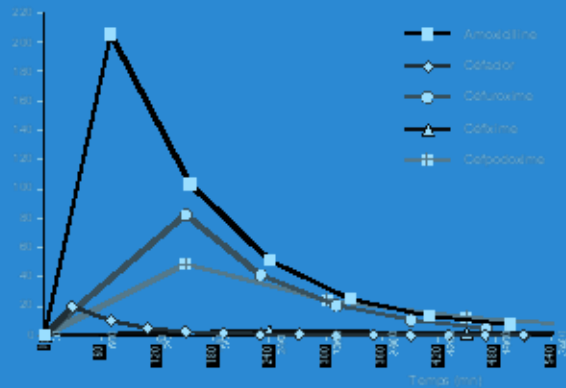


S. pneumoniae (souches intermédiaires et résistantes) : efficacité bactériologique

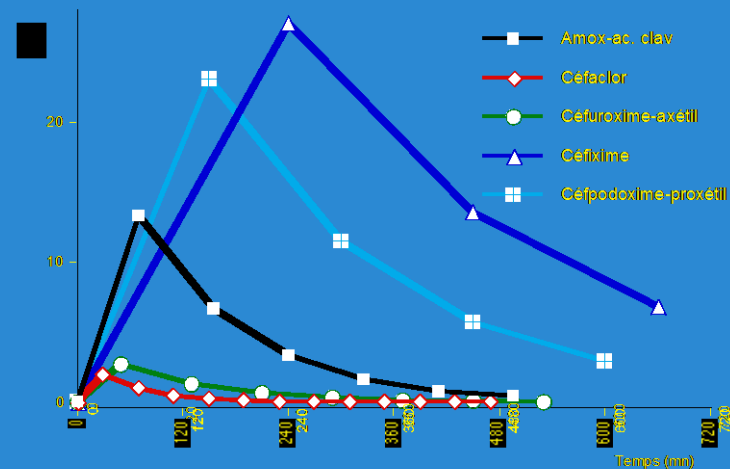


Cinétique de l'index inhibiteur libre des β lactamines orales (CMI50)

Pneumocoques sensibles



Hæmophilus Influenzæ



L'application PK/PD RC-SB

<https://cmi-auc.anamorphik.net/>

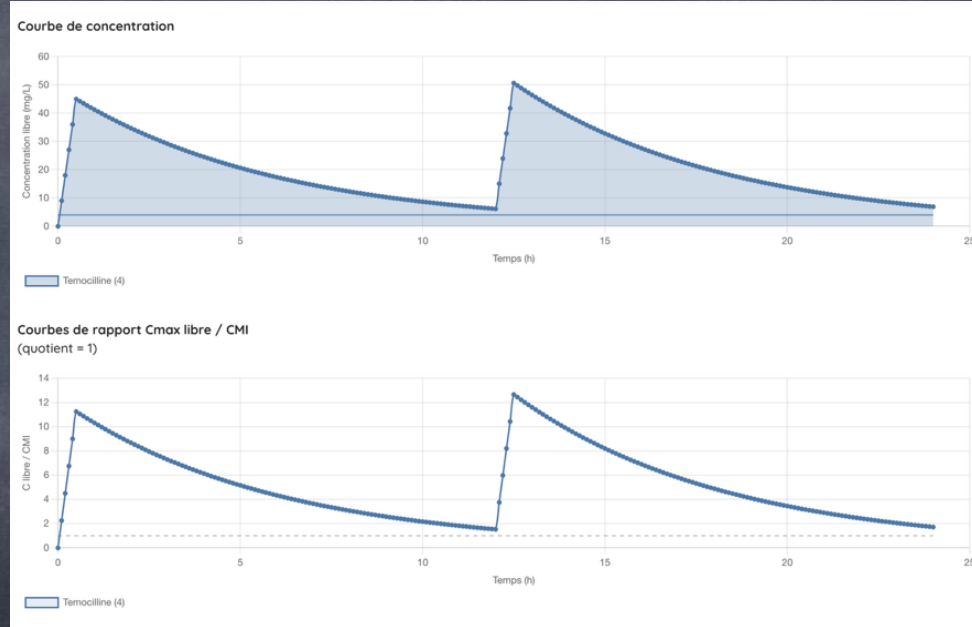
Donne les paramètres prédictifs d'efficacité

Permet de comparer les molécules entre-elles

Le cas de *E. coli*

 Escherichia Coli	 Temocilline - CMI: 4
Cmax libre/CMI	11.25
%T>CMI	99.81

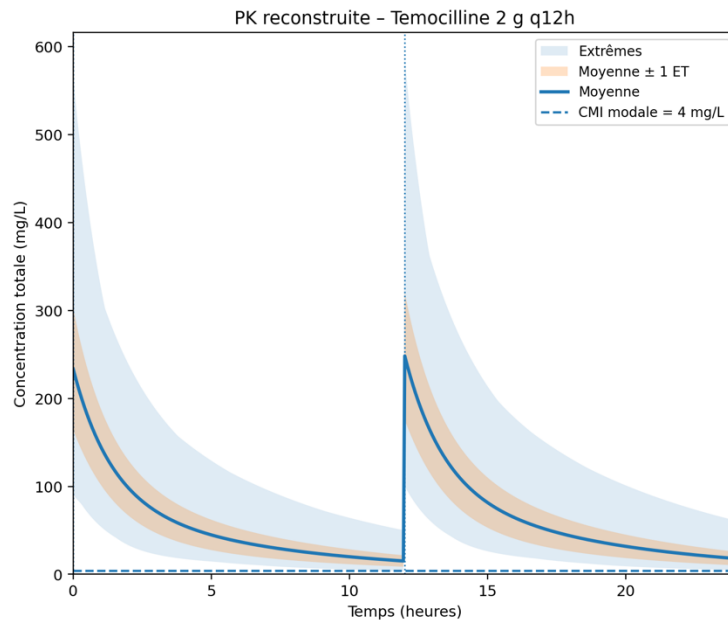
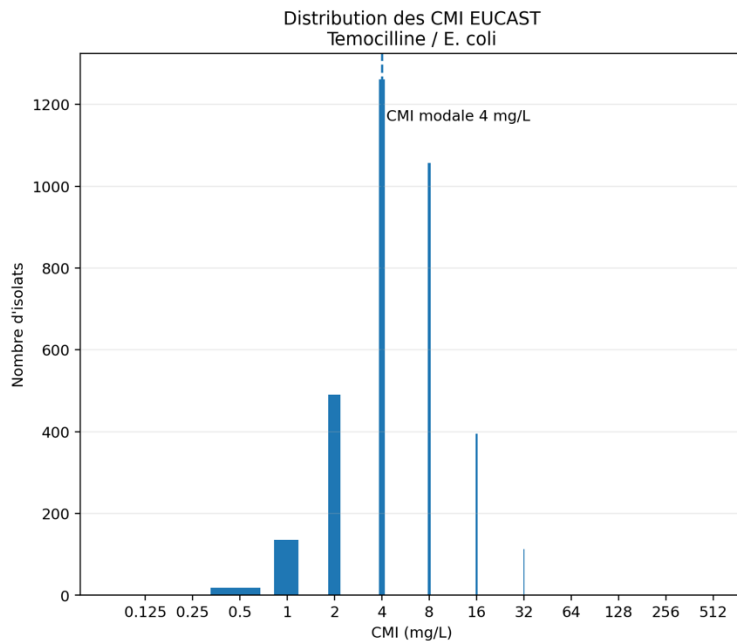
CMI proche BLSE - ou +
Comme tous les antibiotiques
Variabilités inter-individuelles



Témocilline et Escherichia coli




Distribution EUCAST des CMI et reconstruction pharmacocinétique 2 g q12h

CMI modale EUCAST = 4
mg/L
TECOFF = 16 mg/L

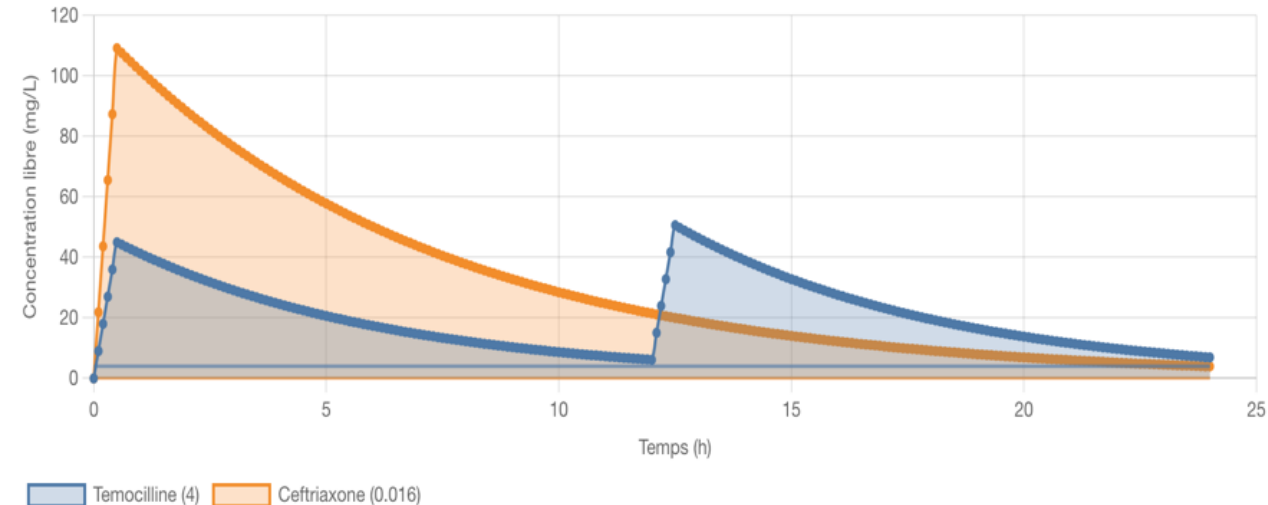


Lecture rapide : la distribution des CMI culmine à 4 mg/L ; la courbe PK représente une reconstruction visuelle à partir de données résumées à près de 2 g IV, puis superposition en q12h.

Le cas de *E. coli*

	 Temocilline - CMI: 4 	 Ceftriaxone - CMI: 0.016
Cmax libre/CMI	11.25	6825
%T>CMI	99.81	100.00

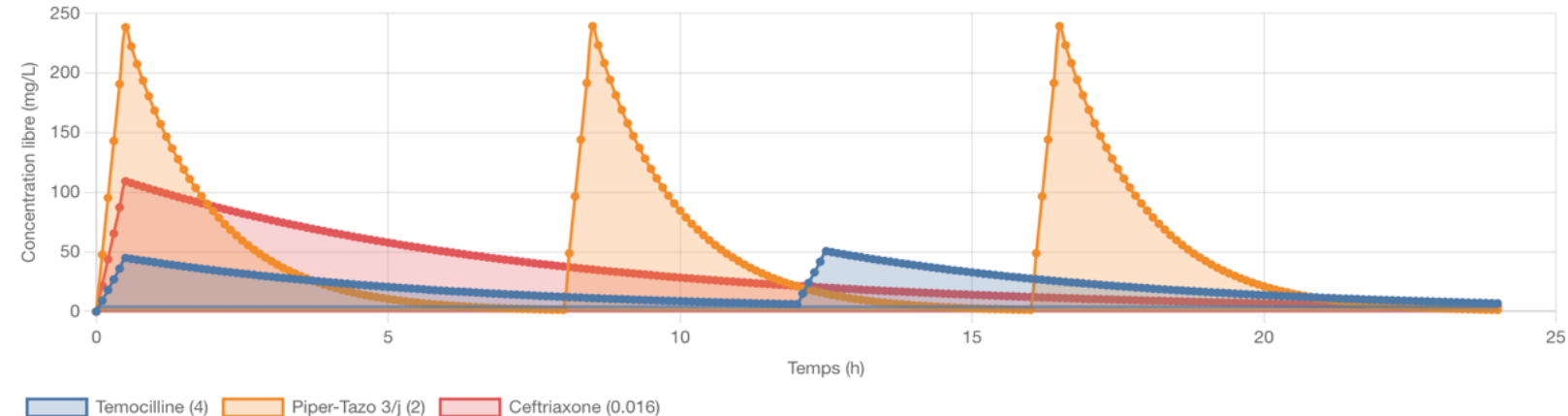
Courbe de concentration



Le cas de *E. coli*

Escherichia Coli	Temocilline - CMI: 4	Ceftriaxone - CMI: 0.016	Piper-Tazo 3/j - CMI: 2
Cmax libre/CMI	11.25	6825	119.2
%T>CMI	99.81	100.00	92.48

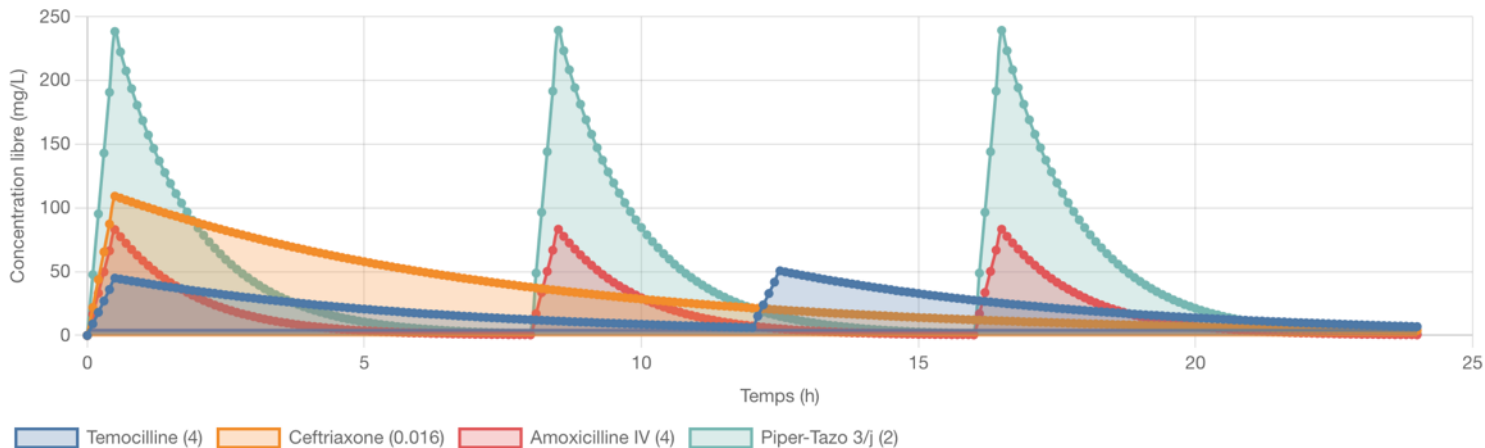
Courbe de concentration



Le cas de *E. coli*

Escherichia Coli	Temocilline - CMI: 4	Ceftriaxone - CMI: 0.016	Amoxicilline IV - CMI: 4	Piper-Tazo 3/j - CMI: 2
Cmax libre/CMI	11.25	6825	20.75	119.2
%T>CMI	99.81	100.00	60.71	92.48

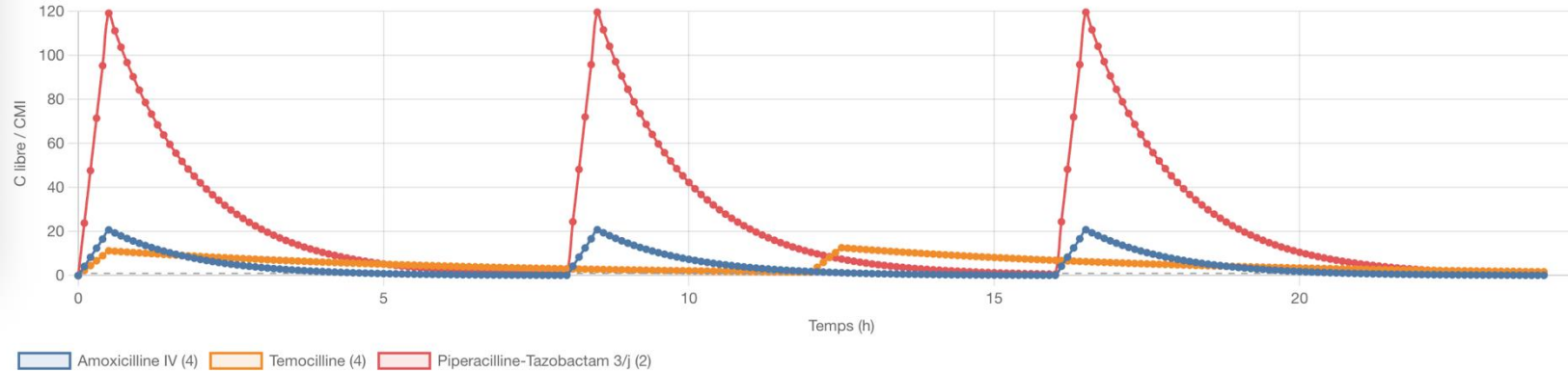
Courbe de concentration



Le cas de *E. coli*

Escherichia Coli	Temocilline - CMI: 4	Ceftriaxone - CMI: 0.016	Amoxicilline IV - CMI: 4	Piper-Tazo 3/j - CMI: 2
Cmax libre/CMI	11.25	6825	20.75	119.2
%T>CMI	99.81	100.00	60.71	92.48

Courbes de rapport Cmax libre / CMI
(quotient = 1)

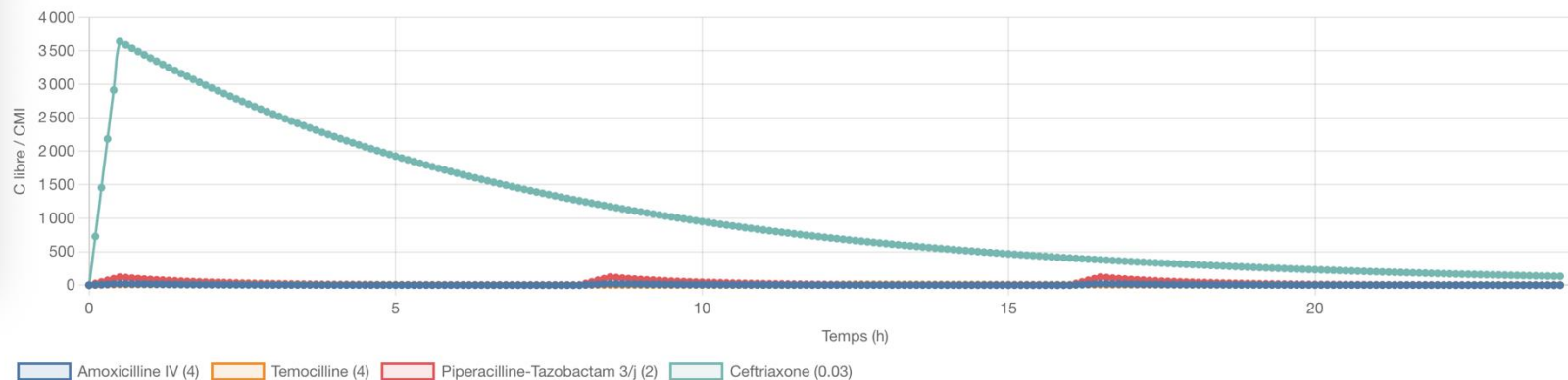


Le cas de *E. coli*




Escherichia Coli	Temocilline - CMI: 4	Ceftriaxone - CMI: 0.016	Amoxicilline IV - CMI: 4	Piper-Tazo 3/j - CMI: 2
Cmax libre/CMI	11.25	6825	20.75	119.2
%T>CMI	99.81	100.00	60.71	92.48

Courbes de rapport Cmax libre / CMI

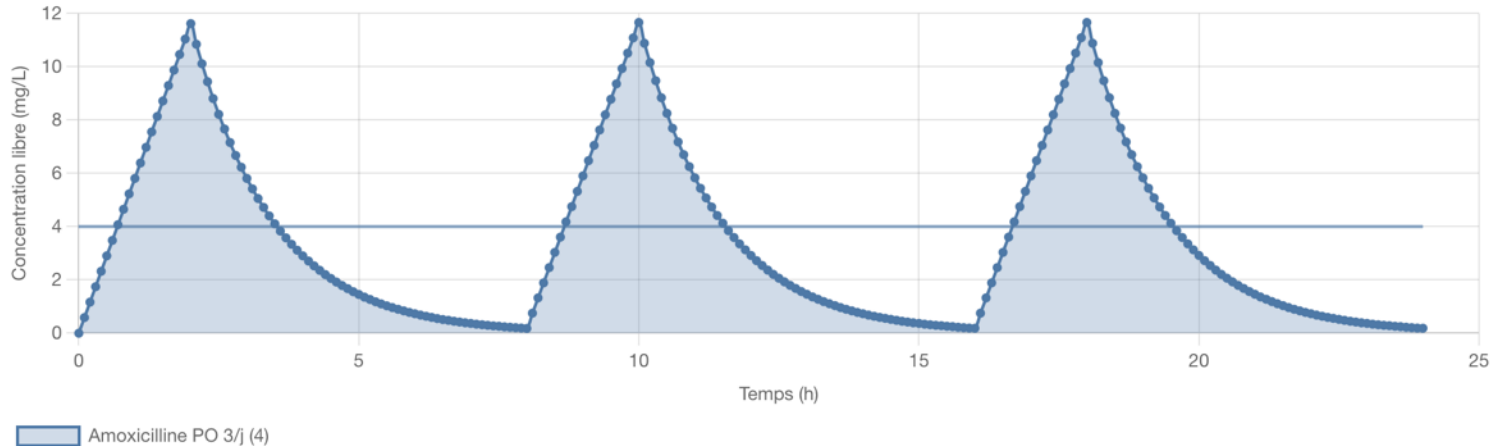
(quotient = 1)



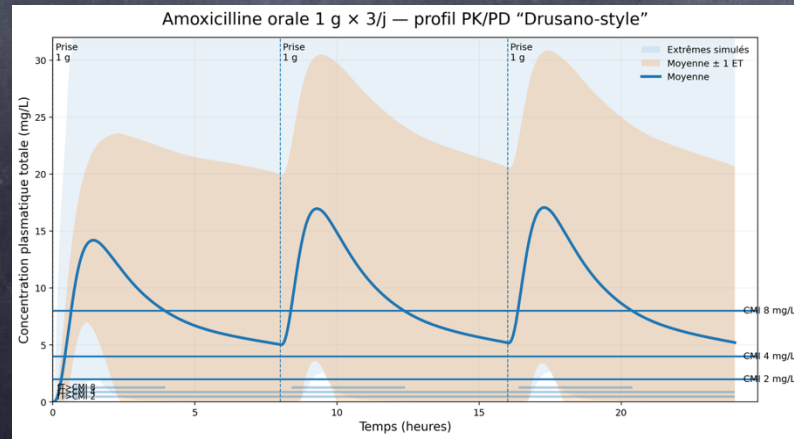
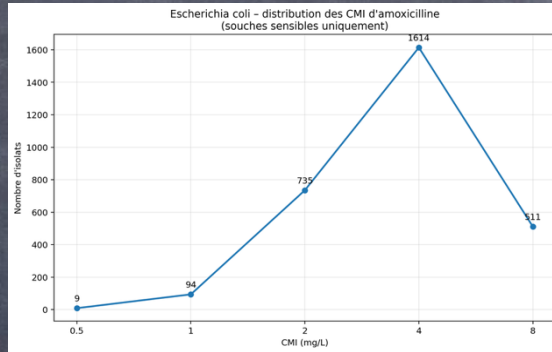
Le cas de *E. coli* Amox S

 Escherichia Coli	 Amoxicilline PO 3/j - CMI: 4 
Cmax libre/CMI	2.905
%T>CMI	35.85

Courbe de concentration



Le cas de *E. coli* amox S



Cas clinique N°1



ChatGPT 5.4 Thinking ▾

je voudrais utiliser de l'amoxicilline orale 1 gr X 3/ j per os pour une pyélonéphrite à *E. coli* S

Les critères PK/PD prédictif d'efficacité seront-ils remplis ?

Réflexion durant 1m 23s

Ça dépend énormément de la CMI exacte (et de la PK du patient), mais on peut répondre clairement en PK/PD



Quel critère PK/PD pour l'amoxicilline ?

- › Index prédictif est le % $T > MIC$ (fraction libre au-dessus de la CMI)
- › Cibles usuelles :
 - ≈ 40-50% $fT > MIC$ (pénicillines) pour efficacité "standard"
 - ≈ 100% $fT > MIC$ si infection sévère / immunodépression / foyer difficile, etc.

Que dit EUCAST pour *E. coli*

- › Breakpoint "S" ≤ 8 mg/L
- › Amoxicillin oral (infections originating from the urinary tract) : catégorie liée à l'exposition urinaire (et l'interprétation est inférée depuis l'ampicilline).
- › EUCAST permet l'usage pour les infections urinaires parce que l'exposition (notamment urinaire) est élevée, mais ça ne garantit pas que les cibles sériques soient atteintes en pyélonéphrite "parenchymateuse".



Pharmacocinétique amoxicilline

Avec 1 g PO x3/j : est-ce que les cibles sériques sont atteintes ?

Hypothèses "adulte standard" :

$t_{\frac{1}{2}}$ amoxicilline ≈ 1 h ; liaison protéique $\leq 20\%$ (donc $f \approx 0,8$)

- C_{max} après 1 g PO : typiquement $\sim 10-15$ mg/L (ordre de grandeur ; varie avec prise alimentaire/forme/absorption)
- Comme la demi-vie est courte, le temps au-dessus de la CMI chute vite quand la CMI monte.

Résultats

- Si $CMI \leq 1$ mg/L : probabilité raisonnable d'atteindre $\sim 40-50\%$ $fT > MIC$ → plutôt "OK"
- Si $CMI = 2$ mg/L : souvent limite (on risque d'être $< 40-50\%$ $fT > MIC$ selon absorption/poids/Cl rénale)
- Si $CMI = 4$ mg/L : souvent insuffisant en sérique
- Si $CMI = 8$ mg/L (proche du breakpoint ampicilline) : très improbable d'atteindre les cibles sériques

juste en train de faire de l'homéopathie bêta-lactamine.



Cas clinique N°2

J'ai un patient qui a une septicémie à *P. aeruginosa* sensible à la pipéracilline et à la ceftazidime.

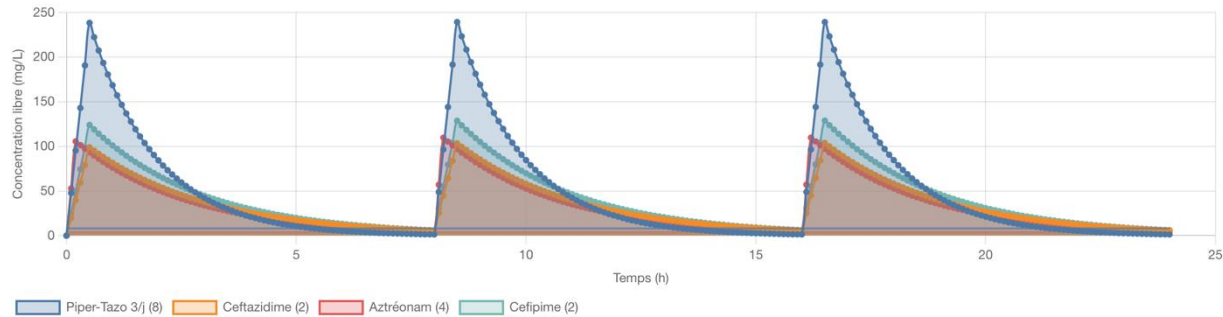
Quel est celui de ces deux antibiotiques qui m'offrira le plus de sécurité en termes de paramètres pharmacocinétiques, pharmacodynamiques ?

Comparaison Pipé-Cefta

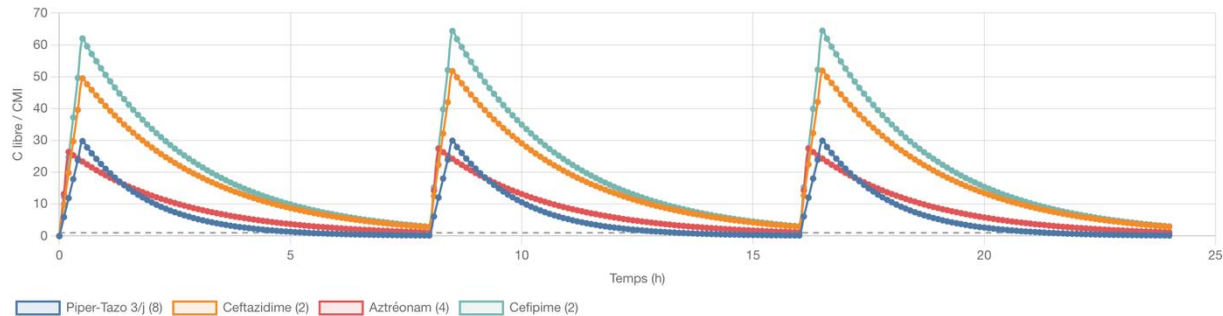
	Pipéracilline	Ceftazidine	Aztreeronam	Cefepime
1/2 vie	1 h	2 h	1h45	1h45
Fix protéines	25%	10%	60%	20%
Doses usuelles	4 g X 4 Perfusion continue +++	2 g X 3 Perfusion continue +++	40 mg/kg X 3	50 mg/kg X 3
CMI 90	8 mg	2 mg	8 mg	2 mg
T > CMI	67%	100%	100%	100%

Comparaison Pipé-Cefta

Courbe de concentration



Courbes de rapport Cmax libre / CMI
(quotient = 1)





Probabilité d'atteinte PK/PD (Monte Carlo) - Pseudomonas aeruginosa

CMI (mg/L)	Ceftazidime 2 g q8h	Pip/Tazo 4 g q6h (30 min)
1	≈99%	≈99%
2	≈97%	≈95%
4	≈93%	≈85%
8	≈80%	≈60-70%
16	≈45%	≈30-40%

La perfusion prolongée améliore fortement la PTA pour pipéracilline-tazobactam.

Take-home messages

- La prescription d'antibiotiques est généralement sous-corticale et suit les recommandations
- Les études cliniques sont peu contributives
- La connaissance des paramètres PK/PD est utile pour la détermination des Break-points, des recos, et pour les patients difficiles (microbiologiques/clinique)...
- L'IA peut aider utilement le clinicien à s'y retrouver



« Je me contente assez facilement du meilleur »