

Bases pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'antibiothérapie probabiliste

Pharmacokinetic and pharmacodynamic bases of empirical antibiotic therapy

A. Bourgoin, C. Martin *

Département d'anesthésie-réanimation et centre de traumatologie, hôpital Nord, 13000 Marseille, France

Mots clés : Antibiothérapie probabiliste ; Antibiotiques ; Infection sévère ; Pharmacocinétique ; Pharmacodynamie

Keywords: Empirical antibiotic therapy; Antibiotics; Severe infection; Pharmacokinetics; Pharmacodynamics

De parti pris, c'est le point de vue du clinicien qui sera adopté ici face à un sujet éminemment « pharmacologique » dans son intitulé. Le titre de l'exposé pourrait en effet être formulé de façon beaucoup plus pragmatique : « Comment être efficace tout de suite ? » et comment, dans cet objectif, mettre à profit les connaissances pharmacologiques pour faire d'emblée le bon choix de posologie et de modalités d'administration. Dans cette perspective, les nombreuses pages qui s'écrivent chaque année dans les ouvrages et les publications spécialisées contiennent quelques messages essentiels à retenir pour le clinicien. Ce sont ces quelques messages que nous tenterons ici de dégager.

1. Principes généraux du traitement

Les objectifs s'énoncent très simplement : l'antibiotique doit être actif sur les agents infectieux responsables, être administré sans retard, à des doses suffisantes et à intervalles corrects, tout ceci devant aboutir à des concentrations efficaces au(x) site(s) de l'infection.

2. Impact sur la mortalité d'un traitement adéquat

Il est bien démontré, comme l'ont encore confirmé deux études récentes, qu'un « pari » microbiologique d'emblée

réussi est un facteur de réduction de la mortalité [1,2]. Dans l'étude de Vallès, qui porte sur 339 patients consécutifs admis en unité de soins intensifs pour une bactériémie, dont 184 en état de choc septique, la mortalité a atteint 63 % en cas de traitement inapproprié contre 32 % dans le cas contraire, soit un quasi-doublement. Dans la série de 107 patients en choc septique de Leone, les données de mortalité sont respectivement de 78 et 56 %. Avec le respect de critères simples, le taux d'adéquation du traitement initial doit dépasser 90 % [2–4].

3. Interactions pharmacocinétique/pharmacodynamie

Les paramètres pharmacologiques à prendre en compte sont parfaitement identifiés (Tableau 1).

Il est important de ne pas s'en tenir aux données pharmacocinétiques brutes mais de les combiner dans une vision

Tableau 1
Paramètres pharmacologiques à connaître pour bien prescrire un antibiotique

Pharmacocinétique	Pharmacodynamie
Dose	CMI
Absorption distribution	Courbes de bactéricide
Liaison aux protéines	Effet post-antibiotique
Métabolisme	Recroissance
Concentrations : pic (C _{max}) et résiduelle (C _{min})	ASC/CMI
Demi-vie, volume de distribution (V _d), clairance, aire sous la courbe (ASC)	C _{max} /CMI
	Temps > CMI

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : cmartin@ap-hm.fr (C. Martin).

plus globale, l'antibiodynamie, dont dépend l'effet réel d'un antibiotique donné sur une bactérie donnée. Elle dépend à la fois du temps et de la concentration et conduit à distinguer les antibiotiques temps-dépendants, pour lesquels le point crucial est le rapport ASC/CMI ou le temps pendant lequel la concentration reste supérieure à la CMI ($T > CMI$), et les antibiotiques concentration-dépendants, pour lesquels le point crucial est le rapport entre le pic de concentration et la CMI.

4. Rapport ASC/CMI

Des corrélations entre ce rapport et le taux de guérison ont été parfaitement établies chez l'animal. Chez la souris traitée par la **gémifloxacine** pour une infection pulmonaire [5], il doit être d'au moins 25 chez l'animal non neutropénique, mais de 100 ou plus chez l'animal neutropénique. Dans un modèle de péritonite murine, le rapport **ASC/CMI s'est révélé déterminant pour la mortalité (plus de 50 % en dessous de 30, moins de 3 % au dessus de 100)**. Des résultats analogues ont été montrés dans un modèle de péritonite chez la souris [6].

Ces résultats expérimentaux ont trouvé des applications d'importance majeure en clinique humaine. Ce sont les études pharmacodynamiques qui ont fondé les principes du bon usage des quinolones chez les patients de réanimation en démontrant que les posologies standard ne pouvaient s'appliquer. Une étude pharmacocinétique/pharmacodynamique réalisée chez 74 sujets recevant entre 200 mg toutes les 12 heures et 400 mg toutes les huit heures de ciprofloxacine a montré une corrélation très significative entre le rapport ASC/CMI d'une part, le taux d'éradication bactérienne et le délai d'éradication d'autre part (Tableau 2) [7]. Selon une autre étude menée chez 16 patients de réanimation, la posologie de 400 mg deux fois par jour est insuffisante pour quatre bactéries sur 28 à assurer un rapport ASC/CMI supérieur à 100 [8].

L'utilisation de l'imipénème dans les péritonites est un autre exemple. Une étude comparant imipénème et pipéracilline/tazobactam dans les infections intra-abdominales avait conclu à une supériorité de cette dernière (91 % de succès contre 69 %) [9]. En réalité, cette différence s'expliquait par modification de la pharmacocinétique de l'imipénème chez les patients : la posologie standard de l'imipénème établie chez des volontaires sains était dès lors insuffisante pour assurer une antibiodynamie correcte [10]. Des données similaires ont été obtenues pour d'autres bêta-lactamines.

Tableau 2

Importance de l'antibiodynamie dans le succès d'une antibiothérapie **par les quinolones** (D'après Forrest et al. [7])

ASC/CMI	< 125	≥ 125
Éradication bactérienne (%)	26	82 *
Délai d'éradication (jours)	32	7 *

* $p < 0,001$.

5. Temps > CMI (durée pendant laquelle la concentration d'antibiotique reste supérieure à la CMI)

Il est souhaitable, pour augmenter les performances des antibiotiques temps-dépendants, de se rapprocher de 100 % pour ce paramètre. On dispose ici encore de données expérimentales convaincantes, par exemple celles pour la céfotaxime dans une pneumonie murine à *Klebsiella pneumoniae* (Fig. 1) [11].

L'objectif de 100 % n'est pas toujours atteint chez les patients de réanimation, tant s'en faut, surtout lorsque l'on a affaire à des **bactéries à CMI élevée comme *Pseudomonas aeruginosa***. La Fig. 2 montre que les posologies standard de ceftiprome ne sont pas adaptées aux patients en état critique [12].

On peut être amené à discuter chez les patients de réanimation des posologies nettement plus élevées que les posologies standard pour les bêta-lactamines, notamment pour la ceftriaxone ou le ceftiprome [13–16].

La perfusion continue est une possibilité pour augmenter le $T > CMI$. À la suite en particulier des travaux de Wysocki, l'administration de vancomycine en perfusion continue est recommandée par la plupart des équipes, même si sa supériorité clinique n'est pas entièrement établie [17].

Pour la ceftazidime, il a été montré que les posologies standard administrées de façon discontinue étaient généralement insuffisantes chez les patients de réanimation pour assurer des taux circulants adaptés aux CMI de *P. aeruginosa* [18]. Après administration de 2 g toutes les huit heures, le taux résiduel était inférieur à la CMI dans trois cas sur dix et inférieur à cinq fois la CMI dans neuf cas sur dix. Au jour 3, les chiffres étaient respectivement de 4/7 et 7/7. Même les schémas comportant une dose de charge suivie de perfusion

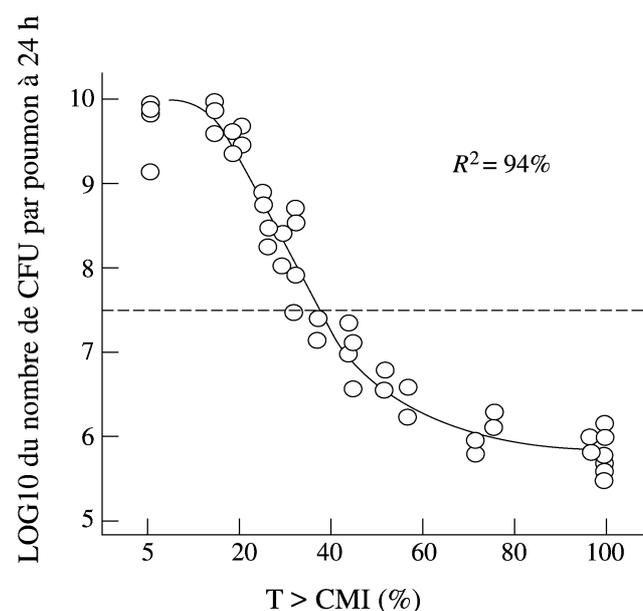


Fig. 1. Corrélation entre la fraction T/CMI et la bactéricidie de *Klebsiella pneumoniae* chez la souris. D'après Craig et al. [11].

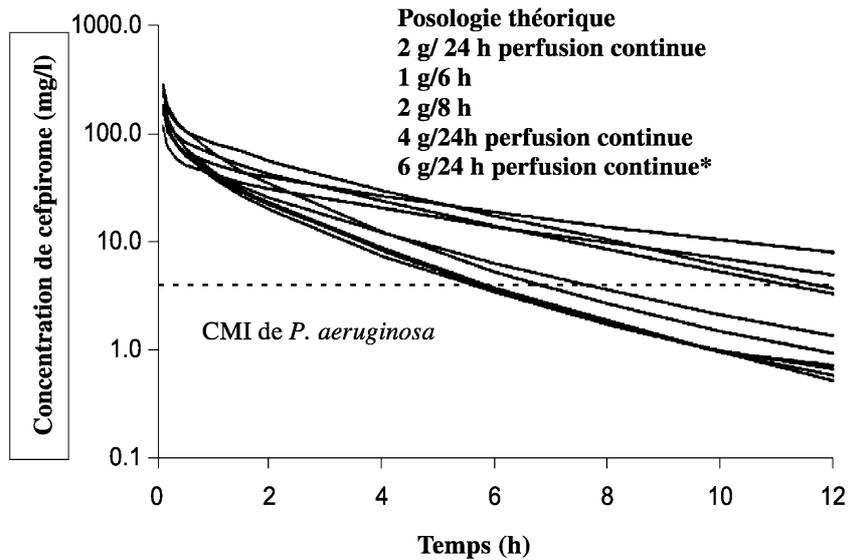


Fig. 2. Temps > CMI pour le cefpirome et *Pseudomonas aeruginosa* chez des patients de réanimation.
 * schéma recommandé par les auteurs pour *P. aeruginosa*

continue parviennent difficilement à répondre aux objectifs pharmacocinétiques, à moins de monter jusqu'à 6 g par 24 heures en perfusion continue [19,20].

6. Concentration minimale/CMI

Ce paramètre est un critère déterminant du succès thérapeutique pour les glycopeptides (Fig. 3) [21,22]. Le taux résiduel optimal ne peut être obtenu en réanimation sans doubler, voire tripler la dose par rapport aux recommandations du laboratoire.

7. Rapport Cmax/CMI

C'est le critère majeur d'efficacité des antibiotiques concentration-dépendants.

Si l'on utilise les aminosides de façon conventionnelle, simplement en se fiant à la clairance de la créatinine pour

calculer la dose, on voit que chez des patients ventilés les concentrations sériques maximales se situent en dessous des valeurs thérapeutiques dans 30 à 70 % des cas (Fig. 4) [23]. Ceci est lié à l'augmentation parfois considérable des volumes de distribution caractéristique des patients de réanimation, grossièrement proportionnelle à la gravité clinique mesurée par le score APACHE II [24].

Il est ici encore démontré que le rapport Cmax/CMI est corrélé au succès clinique [25,26]. Dans une série de 78 patients atteints de pneumopathie à BGN, un rapport au moins égal à 10 était associé à une probabilité de succès clinique à sept jours de 90 %. On s'accorde aujourd'hui à estimer que le rapport Cmax/CMI doit être au moins égal à 8. Or les schémas thérapeutiques standard ne peuvent prétendre y parvenir [27–30]. Les valeurs cibles pour la Cmax sont de 64 mg/l pour l'amikacine et l'isépamicine, 32 mg/l pour la gentamicine, la tobramycine et la nétilmicine [26]. De telles valeurs ne sont atteintes qu'à condition de recourir à la dose unique journalière, comme l'ont amplement démontré de multiples études et méta-analyses [31–39]. Très peu de ces études ont toutefois été menées chez des patients de réanimation. Il faut citer ici le travail de l'équipe de Beaucaire, qui a montré chez 91 patients de réanimation atteints d'infections sévères à germes variés un taux de succès de 80 % avec l'amikacine en dose unique journalière, moyennant des Cmax de 25 à 60 mg/l [40].

Pour parvenir à des Cmax de huit à dix fois la CMI, il est indispensable d'administrer la dose journalière en une seule fois en majorant d'au moins 25, voire 50 % la dose théorique conventionnelle [41]. Ceci doit être obtenu et vérifié par le dosage dès la première injection, et non au 2^e ou 3^e jour comme on le voit parfois pratiquer. La perfusion doit être réalisée en 30 minutes et le prélèvement sanguin 30 minutes après la fin de la perfusion.

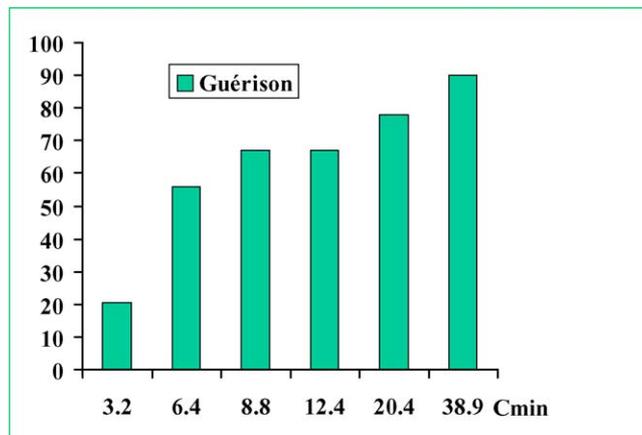


Fig. 3. Relation entre le taux résiduel (Cmin) de teicoplanine et le succès clinique dans des infections à gram positif. D'après McGowan et al. [22].

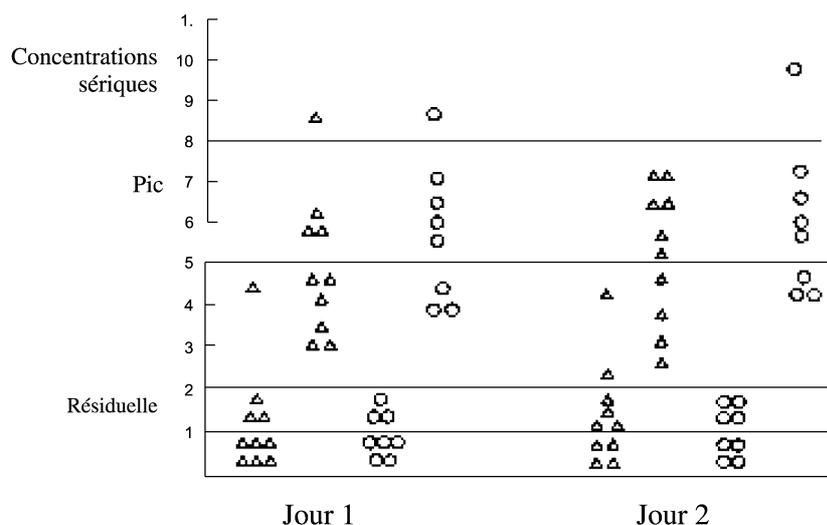


Fig. 4. Concentrations sériques de tobramycine chez des patients ventilés. D'après Martin et al. [23].

Pic

Tableau 3

Index pharmacodynamiques pour l'optimisation des schémas d'antibiothérapie : valeurs applicables aux patients de réanimation ayant fait l'objet d'une validation clinique

	Concentration/CMI	ASC/CMI	T > 4 × CMI
Aminosides	Cmax/CMI 8 à 10		
Quinolones	Cmax/CMI ≥ 12	≥ 125	
Bêta-lactamines	Cmin/CMI 4 à 8		100 %
Glycopeptides	Cmin/CMI 4 à 8		100 %

8. Synthèse

On dispose aujourd'hui pour optimiser les schémas d'antibiothérapie d'index pharmacodynamiques fiables et dont la pertinence pour le succès clinique a été démontrée (Tableau 3).

Le respect de ces objectifs peut et doit conduire chez les patients de réanimation à dépasser, parfois largement, les posologies standard recommandées dans le texte de l'AMM.

Références

- [1] Vallès J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003; 123:1615–24.
- [2] Leone M, Bourgoïn A, Cambon S, Dubuc M, Albanèse J, Martin C. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med* 2003;31:462–7.
- [3] Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001;29:1109–15.
- [4] Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699–709.
- [5] Andes DE, Craig WC. Pharmacodynamics of gemifloxacin (GEM) against quinolone-resistant strains of *S. pneumoniae* with known resistance mechanisms 39^e ICAAC, San Francisco (abstract 27). septembre 1999.
- [6] Leggett JE, Fantin B, Ebert S, Totsuka K, Vogelman B, Calame W, et al. Comparative antibiotic dose-effect relations at several dosing intervals in murine pneumonitis and thigh-infection models. *J Infect Dis* 1989;159:281–92.
- [7] Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1073–81.
- [8] Lipman J, Scribante J, Goss AG, Hon H, Tshukutsoane S, The Baragwanath Ciprofloxacin Study Group. Pharmacokinetic profiles of high-dose intravenous ciprofloxacin in severe sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2235–9.
- [9] Eklund AE, Nord CE, Swedish Study Group. A randomized multicenter trial of piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of severe intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(suppl A):79–85.
- [10] Bedikian A, Okamoto MP, Nakahiro RK, Farino J, Heseltine PN, Appleman MD, et al. Pharmacokinetics of meropenem in patients with intra-abdominal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:151–4.
- [11] Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:255–9.
- [12] Joynt GM, Lipman J, Gomersall CD, Young RJ, Wong EL, Gin T. The pharmacokinetics of once-daily dosing of ceftriaxone in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:421–9.
- [13] Lipman J, Wallis SC, Rickard CM, Fraenkel D. Low ceftazidime levels during twice daily dosing in critically ill septic patients: pharmacokinetic modelling calls for more frequent dosing. *Intensive Care Med* 2001;27:363–70.
- [14] Pollock AA, Tee PE, Patel IH, Spicehandler J, Simberkoff MS, Rahal Jr JJ. Pharmacokinetic characteristics of intravenous ceftriaxone in normal adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;22:816–23.
- [15] Patel IH, Chen S, Parsonnet M, Hackman MR, Brooks MA, Konikoff J, et al. Pharmacokinetics of ceftriaxone in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1981;20:634–41.
- [16] Van Dalen R, Vree TB. Pharmacokinetics of antibiotics in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1990;16(suppl 3):S235–8.
- [17] Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, Rauss A, Péan Y, Misset B, et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2460–7.
- [18] Young RJ, Lipman J, Gin T, Gomersall CD, Joynt GM, Oh TE. Intermittent bolus dosing of ceftazidime in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:269–73.

- [19] Lipman J, Gomersall CD, Gin T, Joynt GM, Young RJ. Continuous infusion ceftazidime in intensive care: a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:309–11.
- [20] Benko AS, Cappelletty DM, Kruse JA, Rybak MJ. Continuous infusion versus intermittent administration of ceftazidime in critically ill patients with suspected gram-negative infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:691–5.
- [21] Harding I, MacGowan AP, White LO, Darley ES, Reed V. Teicoplanin therapy for *Staphylococcus aureus* septicaemia: relationship between pre-dose serum concentrations and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:835–41.
- [22] MacGowan AP, Bowker K. Pharmacodynamics of antimicrobial agents and rationale for their dosing. *J Chemother* 1997;9(suppl 1):64–73.
- [23] Martin C, Mallet NN, Saux P, Bruguerolle B, Heart V, Gouin F. Tobramycin dosing in mechanically ventilated patients. Inaccuracy of a 'rule of thumb'. *J Antimicrob Chemother* 1988;22:505–11.
- [24] Marik PE. Aminoglycoside volume of distribution and illness severity in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 1993;21:172–3.
- [25] Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987;155:93–9.
- [26] Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino Jr JS. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:623–9.
- [27] Schentag JJ. Understanding and managing microbial resistance in institutional settings. *Am J Health Syst Pharm* 1995;52(6 suppl 2):S9–S14.
- [28] Koehler M, Bubala H, Sonta-Jakimczyk D, Wiczorek M, Janik-Moszant A, Kuder K. Assessment of efficacy of treating infections in hematopoietic proliferative diseases: monotherapy with ceftazidime and tobramycin combined with amoxicillin/ampicillin. *Pol Tyg Lek* 1990;45:417–20 (en polonais).
- [29] Rubinstein E, Lode H, Grassi C, Antibiotic Study Group. Ceftazidime monotherapy vs. ceftriaxone/tobramycin for severe hospital-acquired gram-negative infections. *Clin Infect Dis* 1995;20:1217–28.
- [30] Mangi RJ, Greco T, Ryan J, Thornton G, Andriole VT. Cefoperazone versus combination antibiotic therapy of hospital-acquired pneumonia. *Am J Med* 1988;84:68–74.
- [31] Galloë AM, Graudal N, Christensen HR, Kampmann JP. Aminoglycosides: single or multiple daily dosing? A meta-analysis on efficacy and safety. *Eur J Clin Pharmacol* 1995;48:39–43.
- [32] Blaser J, König C. Once-daily dosing of aminoglycosides. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:1029–38.
- [33] Hatala R, Dinh T, Cook DJ. Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996;124:717–25.
- [34] Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *Br Med J* 1996;312:338–45.
- [35] Ferriols-Lisart R, Alos-Alminana M. Effectiveness and safety of once-daily aminoglycosides: a meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm* 1996;53:1141–50.
- [36] Munckhof WJ, Grayson ML, Turnridge JD. A meta-analysis of studies on the safety and efficacy of aminoglycosides given either once daily or as divided doses. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:645–63.
- [37] Bailey TC, Little JR, Littenberg B, Reichley RM, Dunagan WC. A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997;24:786–95.
- [38] Ali MZ, Goetz MB. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997;24:796–809.
- [39] Hatala R, Dinh TT, Cook DJ. Single daily dosing of aminoglycosides in immunocompromised adults: a systematic review. *Clin Infect Dis* 1997;24:810–5.
- [40] Beaucaire G, Beuscart C, Dalmas S, Karp P, Kerrenneur JM, Lemaire C, et al. Amikacine en dose unique journalière. Efficacité et aspects pratiques : à propos de 91 patients de réanimation. *Réanim Soins Intensifs Méd Urgence* 1991;7:352–8.
- [41] Kopcha RG, Fant WK, Warden GD. Increased dosing requirements for amikacin in burned children. *J Antimicrob Chemother* 1991;28:747–52.