



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Définitions et implications des paramètres pharmacocinétiques-pharmacodynamiques des antibiotiques en pratique clinique pédiatrique[☆]



Definitions and implications of the pharmacokinetic-pharmacodynamic parameters of antibiotics in pediatric clinical practice

R. Cohen^{a,b,c,*,d}, M. Tauzin^{d,e}, A. Rybak^{c,d,f,g},
N. Ouldali^{d,h,i}, E. Grimprel^{d,j}

^a Université Paris Est, IMRB-GRC GEMINI, Créteil, France

^b Centre de recherche clinique (CRC), centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil, France

^c Association clinique et thérapeutique infantile du Val de Marne (ACTIV), 31, rue Le Corbusier, 94000 Créteil, France

^d Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP) de la Société française de pédiatrie, Créteil, France

^e Service de réanimation néonatale, CHI de Créteil, Créteil, France

^f Université de la Sorbonne, Paris, France

^g Département des urgences, hôpital Armand-Trousseau, Paris, France

^h Pédiatrie générale, maladies infectieuses pédiatriques et médecine, hôpital Robert-Debré, Paris, France

ⁱ IAME UMR 1137, université Paris Cité, Paris, France

^j Pédiatrie générale, Armand-Trousseau Hospital, Paris, France

MOTS CLÉS

Pharmacocinétique ;
Pharmacodynamie ;
Antibiotiques ;
Enfant

Résumé Depuis près d'un demi-siècle, de nombreuses études ont démontré la valeur des paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD) sériques pour prédire l'éradication bactérienne ou le succès thérapeutique, d'abord dans différents modèles animaux, puis chez l'homme. Ces paramètres sont désormais la pierre angulaire du développement des antibiotiques, de la détermination de la posologie et de l'intervalle d'administration, ainsi que pour l'établissement des concentrations minimales inhibitrices (CMI) dites « critiques » permettant de classer les souches dans la zone sensible ou résistante à un antibiotique donné. Les

DOI de l'article original : <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2023.104781>.

[☆] Cohen R, Tausin M, Rybak A, Ouldali N, Grimprel E. Definitions and implications of the pharmacokinetic-pharmacodynamic parameters of antibiotics in pediatric clinical practice. *Infect Dis Now*. 2023;53(8S):104781.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : robert.cohen@activ-france.fr (R. Cohen).

<https://doi.org/10.1016/j.jpp.2024.02.002>

0987-7983/© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

premières études qui ont conduit à la détermination de paramètres PK/PD prédictifs ont utilisé des modèles animaux dans lesquels les CMI des antibiotiques contre la souche infectante étaient connues, ainsi que les concentrations sériques à différents moments après l'administration. Dans tous ces modèles, la forme libre de l'antibiotique, qui correspond le plus souvent à la forme active, semblait mieux corrélée à l'efficacité que la concentration totale. Depuis, les données fournies par ces modèles animaux ont été confirmées dans diverses infections rencontrées en pratique clinique : infections respiratoires hautes et basses, bactériémies, infections de la peau et des tissus mous, infections intra-abdominales, infections osseuses et articulaires acquises dans la communauté. Pour d'autres infections (osseuses ou des voies urinaires supérieures), sans avoir obtenu le même niveau de preuve, il semble indispensable de prendre en compte les paramètres PK/PD sériques. Dans le cas d'infections de tissus dans lesquels les antibiotiques diffusent mal (liquide céphalorachidien, œil...) et pour les infections de prothèses, les paramètres PK/PD locaux sont les plus prédictifs. Le choix des antibiotiques, ainsi que les doses journalières et la fréquence d'administration sont largement influencés par les paramètres PK/PD. Ils doivent être particulièrement bien connus des infectiologues et des pédiatres travaillant dans les services de soins intensifs pour une prise en charge optimale des patients infectés par des souches bactériennes moins sensibles ou présentant des caractéristiques susceptibles de modifier la pharmacocinétique des médicaments (mucoviscidose, drépanocytose, insuffisance rénale, infections sévères, etc.). En effet, pour ces patients, en particulier lorsque l'infection concerne des souches résistantes aux antibiotiques, la prescription ne peut pas être uniquement basée sur la médecine factuelle en raison de la relative rareté de ces situations. Par ailleurs, la prescription doit tenir compte des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des molécules administrées.

© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Antibiotic therapy;
Principles;
Children

Summary Knowledge of infectious diseases and their treatments is constantly evolving. New infectious agents are regularly discovered, mainly due to improvement of identification techniques, especially the development of molecular biology and mass spectrometry. While changes in the epidemiology of infectious diseases are not always predictable or readily understood, several factors regularly enter into consideration, such as not only the natural history of diseases, the impact of vaccinations, but also the excessive and irrational use of antibiotics. Antibiotic resistance is now recognized as one of the major challenges for humanity, especially since few new molecules have been put on the market in recent years. These molecules are reserved for serious infections caused by bacteria resistant to other antibiotics and should only be prescribed by infectious diseases specialists trained in their use. Rationalization of antibiotic therapy is therefore one of the keys to reducing antibiotic resistance and the spread of resistant bacteria. In this guide, for each clinical situation, the bacterial target(s) of antibiotic treatment, the preferred antibiotic choice, and the therapeutic alternatives will be specified. Comments on the diagnosis and treatment of the infection will be added if necessary.

© 2024 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Depuis près d'un demi-siècle, de nombreuses études ont démontré la valeur des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD) sériques pour prédire l'éradication bactérienne ou le succès thérapeutique, en premier lieu dans différents modèles animaux puis en clinique [1,2]. Désormais, ces paramètres sont la pierre angulaire du développement préclinique des antibiotiques pour la détermination des doses et du rythme d'administration ainsi que l'établissement des concentrations minimales inhibitrices (CMI) dites « critiques »

permettant de classer les souches dans la zone sensible ou résistante pour un antibiotique donné [3,4]. Les travaux qui ont abouti à la détermination des paramètres PK/PD prédictifs d'efficacité ont utilisé des modèles animaux pour lesquels les CMI des antibiotiques vis-à-vis de la souche bactérienne infectante étaient connues, de même que les concentrations sériques à différents temps après l'administration. Dans tous ces modèles, la forme libre de l'antibiotique, qui correspond le plus souvent à la forme active, est apparue la mieux corrélée avec l'efficacité que la concentration totale. Depuis, les données fournies par ces modèles animaux ont été confirmées dans différentes

infections rencontrées en clinique : infections respiratoires hautes et basses, bactériémies, infections de la peau et des parties molles, infections intra-abdominales. Pour d'autres infections (osseuses ou urinaires hautes), sans avoir obtenu le même niveau de preuve, il paraît essentiel de prendre en compte les paramètres PK/PD sériques. Lors d'infections de tissus dans lesquels les antibiotiques diffusent mal (liquide céphalorachidien, œil), les paramètres PK/PD locaux sont les plus prédictifs. En France, le choix des antibiotiques dans les recommandations a été orienté par ces paramètres PK/PD. Ils doivent être particulièrement bien connus des infectiologues et des réanimateurs pédiatriques pour une prise en charge optimale de patients infectés par des bactéries résistantes, des patients fragiles ou des patients qui ont des caractéristiques susceptibles de modifier la pharmacocinétique des médicaments (mucoviscidose, drépanocytose, insuffisance rénale, infections sévères, etc.). En effet, pour ces patients, en particulier ceux infectés par de souches résistantes, compte tenu de la rareté relative de ces situations, la prescription ne peut s'appuyer uniquement sur une médecine fondée sur les preuves et doit prendre en compte les caractéristiques PK/PD des molécules administrées.

Outre assurer une efficacité optimale, l'utilisation des paramètres PK/PD permet aussi d'identifier les concentrations d'antibiotiques prévenant la multiplication des sous-populations bactériennes résistantes, et ainsi guider le clinicien pour maintenir des concentrations sériques suffisantes pour prévenir ce risque (concentrations ≥ 4 à 7 fois la CMI) [5,6]. Ces objectifs PK/PD sont supérieurs à ceux qui sont classiquement associés à l'efficacité clinique ou à l'éradication bactérienne. Ceci est bien démontré pour les quinolones et paraît plus marqué pour certaines espèces bactériennes comme *Pseudomonas aeruginosa*, et certaines Enterobacterales (*Serratia* spp., *Enterobacter* spp....).

Définition des principaux paramètres PK/PD sériques prédictifs d'efficacité

La Fig. 1 donne la définition des principaux paramètres PK/PD sériques prédictifs d'efficacité des antibiotiques. Il s'agit du rapport entre la concentration sérique maximale

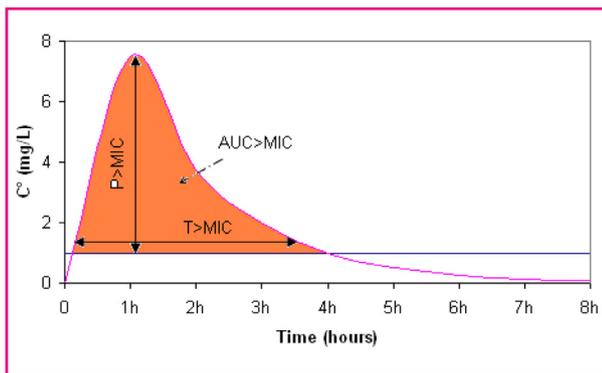


Figure 1. Définitions des paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques. C : concentration ; P : peak ; MIC : minimum inhibitory concentration ; AUC : area under the curve ; T : time.

et la CMI vis-à-vis de la souche bactérienne ciblée (Pic/CMI), du pourcentage de temps sur le nyctémère pendant lequel la concentration sérique reste au-dessus de la CMI ($T > CMI$) et de l'aire sous la courbe de la concentration sérique de l'antibiotique au cours du temps au-dessus de la CMI (ASC/CMI). Les différences entre les paramètres prédictifs pour les diverses familles d'antibiotiques s'expliquent d'abord par le type de bactéricidie obtenue (selon qu'elle est dépendante de la concentration de l'antibiotique ou de son temps d'action), mais aussi par la présence et la durée d'un éventuel effet antibactérien persistant (effet post-antibiotique notamment). Il faut cependant souligner que, pour les antibiotiques les plus anciens, les données PK/PD sont insuffisantes. En effet, ces molécules ont été mises sur le marché avant même que l'importance de ces paramètres PK/PD ne soit connue [7].

Études pédiatriques

La plupart des médicaments – y compris les antibiotiques – ont été développés chez et pour les adultes, avec par la suite une extrapolation des schémas posologiques aux enfants en dose/kg ou dose/surface corporelle. Les essais d'antibiotiques pédiatriques démontrant l'efficacité en vie réelle sont rarement réalisés en raison de considérations éthiques, pratiques et économiques. Par conséquent, les différences en matière de pharmacocinétique et de sécurité sont les principaux objectifs des études pédiatriques. Pour la pharmacocinétique, l'objectif est d'obtenir des concentrations similaires (pic et aire sous la courbe) à celles de l'adulte aux posologies retenues dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Pour obtenir ce résultat, les doses nécessaires chez le nourrisson et l'enfant sont généralement supérieures (en mg/kg) à celles de l'adulte [8]. Ceci est lié en grande partie à la qualité des fonctions rénales et hépatiques. La situation est encore différente chez les nouveau-nés a fortiori prématurés qui associent à la fois une augmentation de l'espace de dilution des médicaments et une immaturité glomérulaire : les doses unitaires sont souvent augmentées, mais l'espacement entre les doses doit aussi être plus large. Enfin, les enfants présentent des particularités de développement et de maturation, qui peuvent contribuer à une grande variabilité pharmacocinétique (PK). Ces altérations PK sont encore renforcées par des facteurs non maturationnels liés à la maladie : gravité de la maladie, état inflammatoire, augmentation de la clairance rénale par hyperfiltration glomérulaire, séjours en réanimation pouvant conduire à une sous-exposition potentielle. Chez ces patients, l'intégration de dosages d'antibiotique peut être utile en clinique pour optimiser les posologies et le rythme d'administration [9].

Paramètres PK/PD prédictifs des différentes familles d'antibiotiques

Le Tableau 1 montre, pour différentes familles d'antibiotiques, les principaux paramètres prédictifs d'efficacité. Si dans les modèles animaux qui ont contribué à la détermination des paramètres PK/PD prédictifs de l'efficacité, la CMI de l'antibiotique utilisé pour la bactérie

Tableau 1 Critères PK/PD prédictifs d'efficacité pour les différentes familles d'antibiotiques.

Famille d'antibiotiques	Type d'activité bactéricide	Effet post-antibiotique	Principal critère PK/PD prédictif d'efficacité	Dosage à demander en pratique clinique pour évaluer l'efficacité
β-lactamines	Temps-dépendant	BGN : non BGP : oui (courte durée)	T>CMI 40 % pour les infections courantes 100 % pour les septicémies, infections réanimatoires et les méningites (LCR)	Exceptionnellement nécessaire Uniquement infections graves (réanimation) ou bactéries pour lesquelles les CMI sont élevées
Macrolides et apparentés	Temps-dépendant	Oui	ASC ₀₋₂₄ >CMI T>CMI 40 % infections courantes	Exceptionnellement nécessaire
Aminosides	Concentration-dépendant	Oui	Pic/CMI > 8–10	Rarement nécessaire sauf patient en réanimation Dosage au pic dès la première dose (objectif : taux > 10 fois la CMI de la bactérie responsable ou à défaut de la CMI critique) Dosage des concentrations résiduelles sert à évaluer la toxicité (traitements prolongés ou insuffisance rénale)
Glycopeptides	Temps-dépendant	Oui	ASC ₀₋₂₄ >CMI	Dosage de la concentration résiduelle (ou au plateau si administration continue) utile dès qu'une bactérie est isolée (taux efficace = au moins 10 fois la CMI)
Quinolones	Concentration-dépendant	Oui	ASC ₀₋₂₄ >CMI Pic/CMI	Exceptionnellement nécessaire
Imidazolés	Concentration-dépendant	Oui	ASC ₀₋₂₄ >CMI Pic/CMI	Exceptionnellement nécessaire
Cotrimoxazole	Temps-dépendant	Oui	ASC ₀₋₂₄ >CMI T>CMI	Exceptionnellement nécessaire
Linezolid	Temps-dépendant	Oui	ASC ₀₋₂₄ >CMI	Exceptionnellement nécessaire
Colimycine	Concentration-dépendant	Oui	ASC ₀₋₂₄ >CMI Pic/CMI	Dosage toujours utile de même que la détermination des CMI de la bactérie responsable
Daptomycine	Concentration-dépendant	Oui	ASC ₀₋₂₄ >CMI Pic/CMI	Dosage toujours utile de même que la détermination des CMI de la bactérie responsable

infectante et l'inoculum sont connus, il n'en est pas de même en clinique où le plus souvent les CMI ne sont pas connues, ni l'inoculum. C'est pour ces raisons et du fait des variations pharmacocinétiques particulièrement importantes chez l'enfant qu'il est nécessaire de prendre des marges de sécurité.

Si les paramètres PK/PD prédictifs dépendent essentiellement de la famille à laquelle appartient l'antibiotique, d'autres facteurs jouent un rôle : état immunitaire du patient (existence ou non d'une neutropénie notamment), gravité de l'infection (patients en réanimation notamment), son site et aussi la bactérie responsable [1,2,5]. Pour

les infections graves ou les infections survenant chez des immunodéprimés, le traitement doit viser à obtenir des paramètres PK/PD plus élevés, car on ne peut compter sur les défenses immunitaires pour contribuer à la guérison, et la pharmacocinétique, dans ces situations, est souvent différente, le plus souvent dans le sens d'un raccourcissement de la demi-vie et d'une augmentation du volume de distribution. Ces deux derniers facteurs exposent à une sous-exposition (quels que soient les objectifs PK/PD recherchés) et ont donc tendance à diminuer l'efficacité des antibiotiques : pour ces patients, les doses unitaires d'antibiotiques sont souvent plus élevées, le délai entre les doses diminué et/ou le temps de perfusion augmenté (voire perfusion continue) pour optimiser l'exposition.

Les paramètres PK/PD recherchés doivent également influencer le moment où un dosage d'antibiotique (s'il est utile ou nécessaire) doit être demandé afin de prédire son efficacité [1,2,7].

Quelques exemples pratiques

Si l'on prend en compte les CMI 50 (ou modales) des souches sensibles (pour les souches résistantes ou intermédiaires, par définition, les paramètres PK/PD prédictifs ne sont jamais atteints), les formes libres des antibiotiques et la pharmacocinétique moyenne des antibiotiques, plusieurs faits apparaissent :

- alors que par voie IV les pénicillines M obtiennent des paramètres PK/PD excellents, le T>CMI des pénicillines M par voie orale est toujours inférieur à 20 % pour *Staphylococcus aureus*, expliquant pourquoi ces antibiotiques ne sont plus recommandés pour le traitement des infections à Gram positif, même sensible. Cela n'est pas étonnant car les concentrations sériques sont 50 à 100 fois inférieures par voie orale comparativement à la forme IV ;
- il en va de même pour le céfuroxime IV et le céfuroxime-axétil per os ;
- sur les souches de *Escherichia coli* sensibles à l'amoxicilline, cette molécule même à forte dose ne dépasse pas 20 % du temps au-dessus de la CMI ;
- la principale famille d'antibiotiques utilisée en thérapeutique humaine est les β -lactamines, pour lesquelles le paramètre d'efficacité le plus prédictif d'efficacité est un temps/CMI prolongé. Pour allonger ce temps, augmenter les doses a peu d'intérêt, en revanche, allonger le temps d'administration des molécules ou les proposer en administration continue ont du sens. L'administration en continue se heurte souvent, outre les difficultés pratiques éventuelles, au fait que nombre de ces molécules ne sont pas stables dans les solutés de perfusion. Allonger le temps d'administration de l'antibiotique de 30' à 3 heures a été proposé pour le méropénème et le céfiderocol par exemple ;
- outre les éventuelles difficultés pratiques, l'administration continue se heurte souvent au fait que nombre de ces molécules ne sont pas stables dans les solutions de perfusion. Les cliniciens peuvent s'appuyer sur des lignes directrices concernant les doses maximales optimales d'antibiotiques [10].

Passage de la voie intraveineuse (IV) à la voie orale

Certains antibiotiques atteignent des concentrations sériques comparables lorsqu'ils sont administrés par voie orale ou par voie IV (quinolones, clindamycine, linézolide). Le passage de la forme IV à la forme orale ne pose alors aucun problème de délai. D'autres au contraire, comme les pénicillines M, ont des concentrations 20 à 50 fois inférieures par voie orale. L'administration par voie orale ne permet donc plus dans ce cas, d'atteindre les objectifs PK-PD prédictifs d'une efficacité clinique, et y avoir recours correspond ici à un arrêt déguisé de traitement après une administration parentérale le plus souvent suffisamment prolongée. D'autres enfin, comme l'association amoxicilline-acide clavulanique ou certaines céphalosporines orales de première génération, sans obtenir des concentrations par voie orale correspondantes à l'administration par voie IV, arrivent à obtenir des performances PK/PD intéressantes autorisant pour certaines situations infectieuses contrôlées, un passage à la voie orale pour terminer le traitement.

Conclusion

Les progrès dans la connaissance des mécanismes d'action des antibiotiques ont permis de déterminer des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD) prédictifs de l'efficacité de ces traitements. Ces paramètres contribuent largement à la détermination des doses unitaires, des rythmes d'administration et du moment optimal du passage de l'administration parentérale à la voie orale. Les paramètres PK/PD doivent être pris en compte dans le choix d'une antibiothérapie, notamment chez les patients infectés par des bactéries résistantes et chez les patients ayant des caractéristiques susceptibles de modifier la pharmacocinétique des antibiotiques.

Financement

Aucun.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26(1):1–10, <http://dx.doi.org/10.1086/516284> [quiz 1–2].
- [2] Craig WA. Editorial commentary: are blood concentrations enough for establishing pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships? *Clin Infect Dis* 2014;58(8):1084–5, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu055>.
- [3] Mouton JW, Brown DF, Apfalter P, Canton R, Giske CG, Ivanova M, et al. The role of pharmacokinetics/pharmacodynamics in setting clinical MIC breakpoints: the EUCAST approach.

- Clin Microbiol Infect 2012;18(3):E37–45, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03752.x>.
- [4] Dudley MN, Ambrose PG, Bhavnani SM, Craig WA, Ferraro MJ, Jones RN, et al. Background and rationale for revised clinical and laboratory standards institute interpretive criteria (Breakpoints) for Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: I. Cephalosporins and aztreonam. Clin Infect Dis 2013;56(9):1301–9, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit017>.
- [5] Drusano GL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials. Clin Infect Dis 2007;45(Suppl. 1):S89–95, <http://dx.doi.org/10.1086/518137>.
- [6] Tauzin M, Ouldali N, Bechet S, Caeymaex L, Cohen R. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations of cephalosporin use in children. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2019;15(11):869–80, <http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2019.1678585>.
- [7] Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Use of old antibiotics now and in the future from a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. Clin Microbiol Infect 2015;21(10):881–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.06.007>.
- [8] Haseeb A, Faidah HS, Alghamdi S, Alotaibi AF, Elrgal ME, Mahrous AJ, et al. Dose optimization of beta-lactams antibiotics in pediatrics and adults: a systematic review. Front Pharmacol 2022;13:964005, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2022.964005>.
- [9] Gijssen M, Vlasselaers D, Spriet I, Allegaert K. Pharmacokinetics of antibiotics in pediatric intensive care: fostering variability to attain precision medicine. Antibiotics (Basel) 2021;10(10):1182, <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics10101182>.
- [10] Longuet P, Lecapitaine AL, Cassard B, Batista R, Gauzit R, Lesprit P, et al. Preparing and administering injectable antibiotics: how to avoid playing God. Med Mal Infect 2016;46(5):242–68, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2016.01.010>.