

Anti-infectieux:

2. Principes de la chimiothérapie anti-infectieuse

Paul M. Tulkens, Dr Med. Lic. Sc. Biomed. Agr. Ens. Sup.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales
Faculté de médecine et de médecine dentaire
Université catholique de Louvain
Bruxelles, Belgique

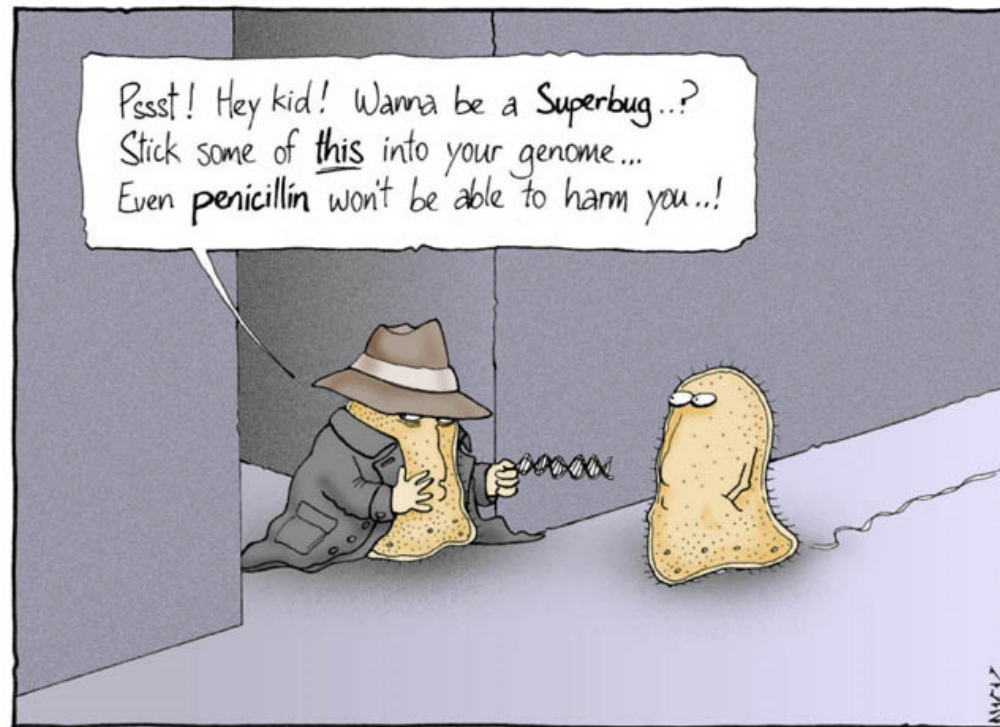


Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin



Ces diapositives sont reprises des cours donnés à l'Université catholique de Louvain par les Prof. F Van Bambeke et P. Tulkens

Anti-infectieux: action et résistance



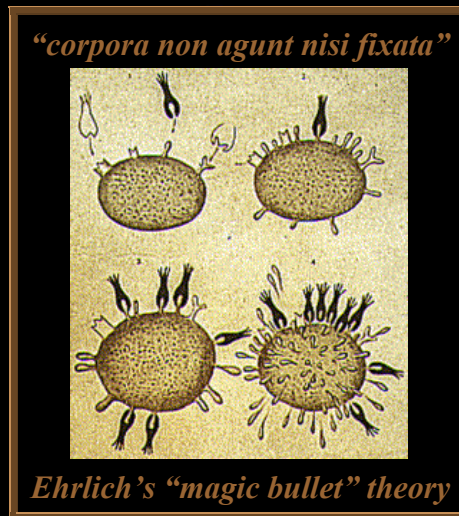
It was on a short-cut through the hospital kitchens that Albert was first approached by a member of the Antibiotic Resistance.

Mécanisme d'action des anti-infectieux : toxicité sélective pour l'agent pathogène

But d'une chimiothérapie anti-infectieuse :

Théorie des « Magic bullets » de Paul Ehrlich

Paul Ehrlich (1854–1915)



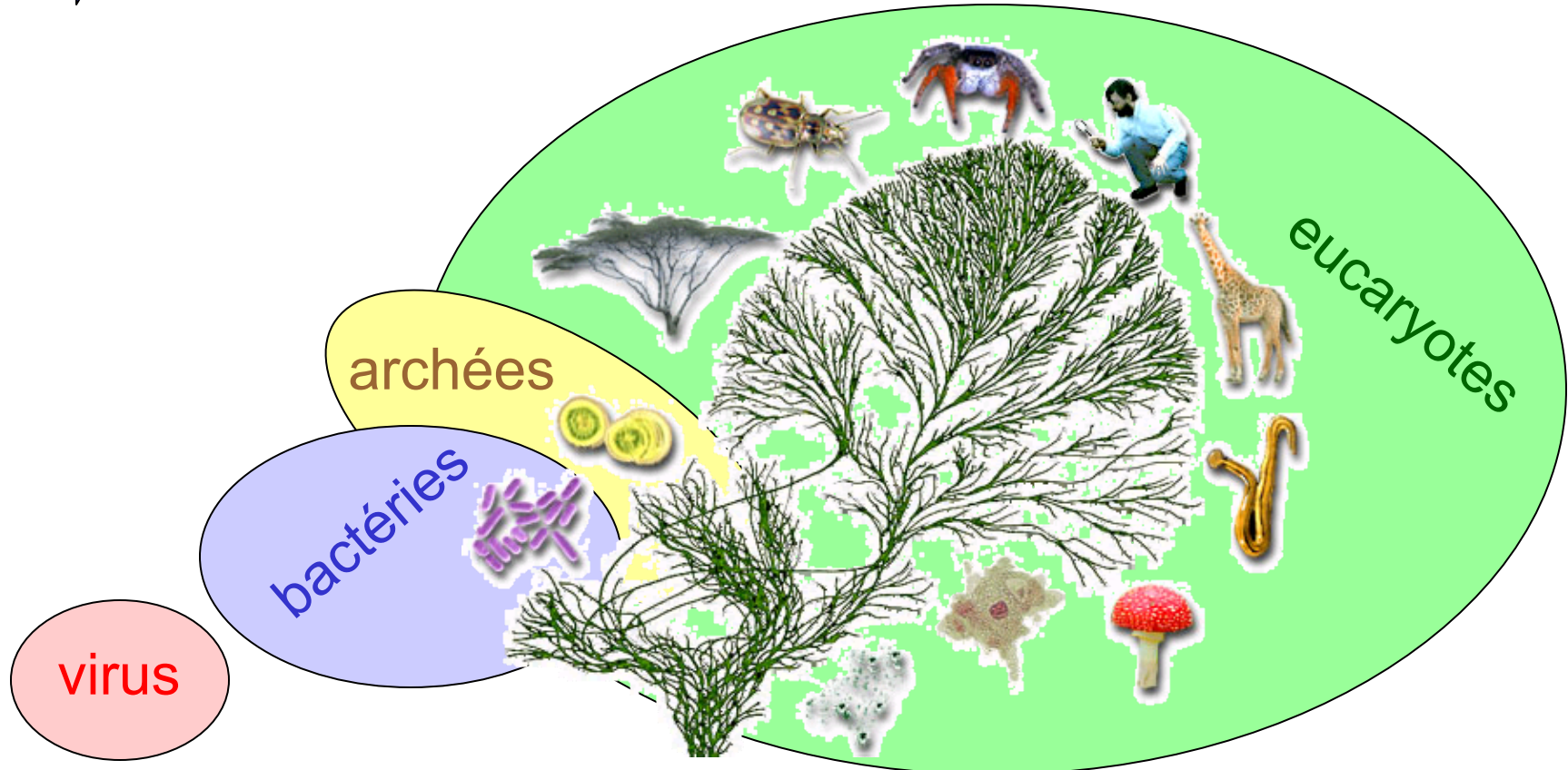
“...the goal is ...to find chemical substances that have special affinities for pathogenic organisms and that, like *magic bullets*, go straight to their targets...”

Mécanisme d'action des anti-infectieux : toxicité sélective pour l'agent pathogène

But d'une chimiothérapie anti-infectieuse :

a minima, empêcher la croissance, ou mieux, tuer l'agent infectieux sans causer de dommages aux cellules de l'hôte

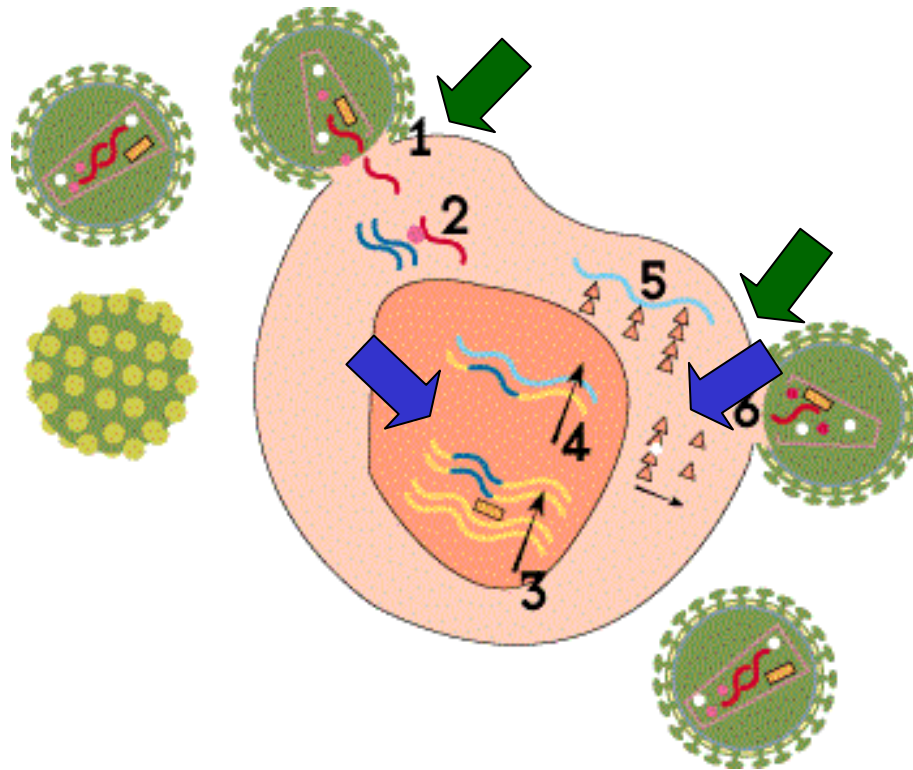
➔ Recherche de cibles spécifiques !



Cibles potentielles anti-virales

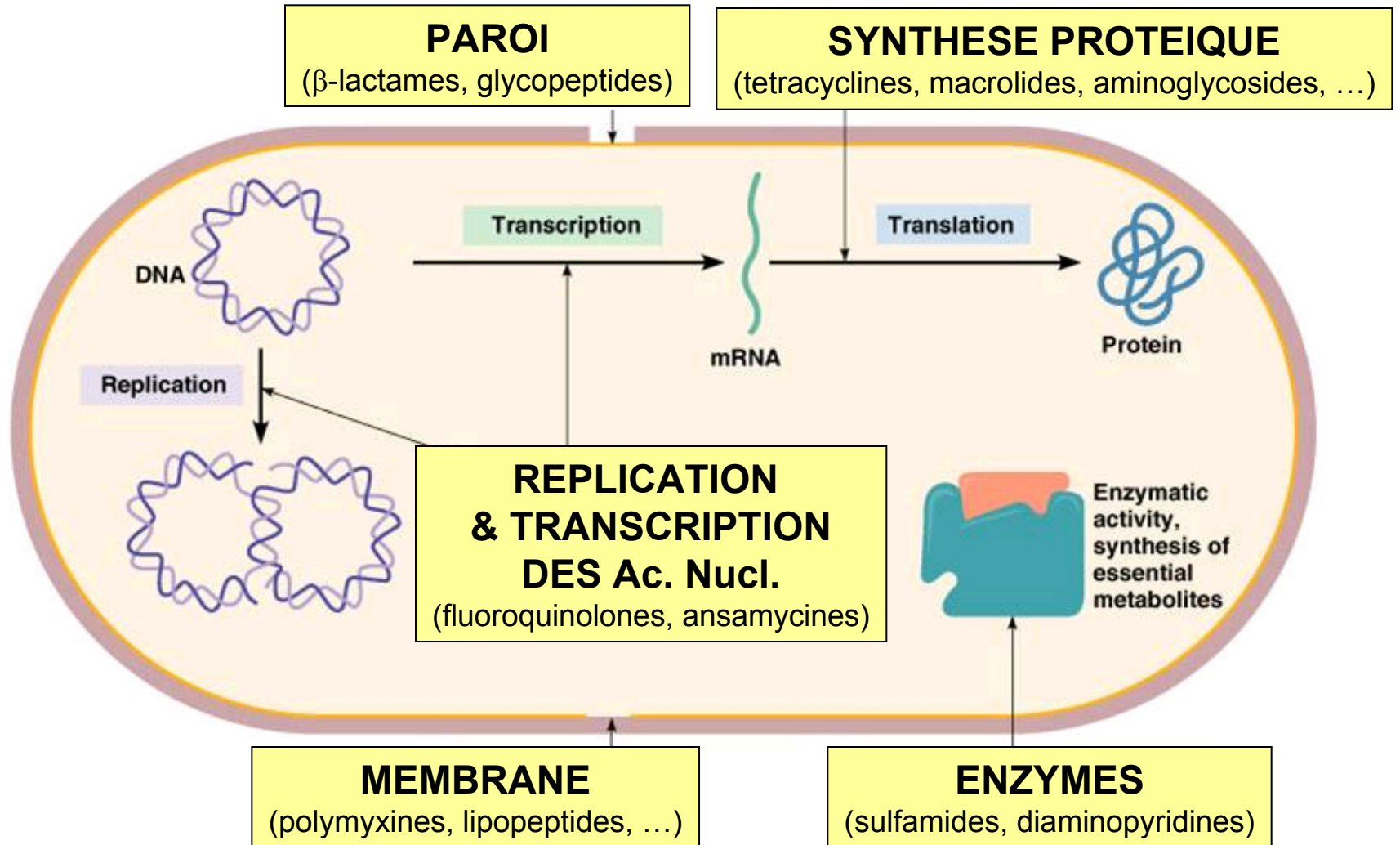
Virus = parasite obligatoire d'une cellule

- ➔ cibler la capacité d'entrer ou de sortir de la cellule
- ➔ cibler des enzymes virales
- ➔ cibler les cellules infectées (prodrogues activées par des enzymes virales)



Cibles potentielles anti-bactériennes

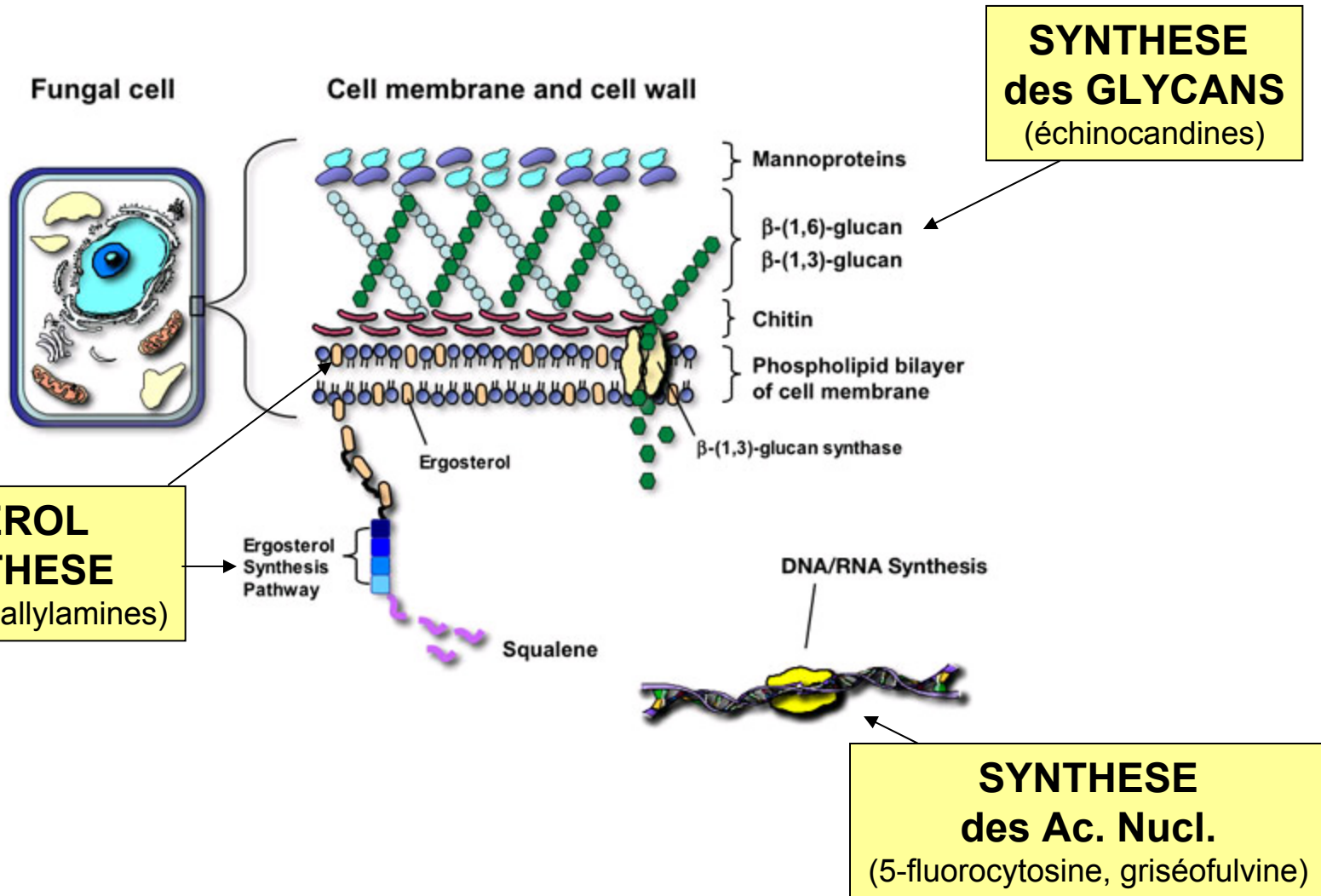
Bactéries = procaryotes; métabolisme assez distinct de celui des eucaryotes



Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

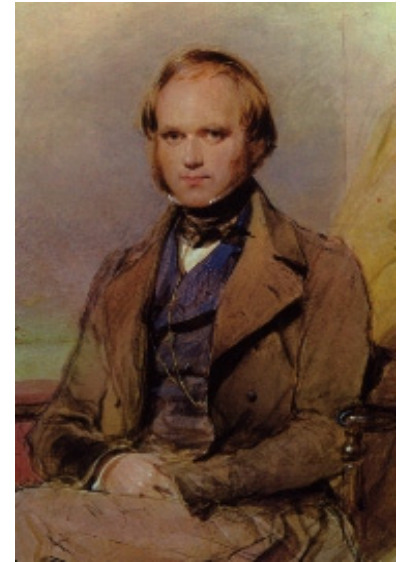
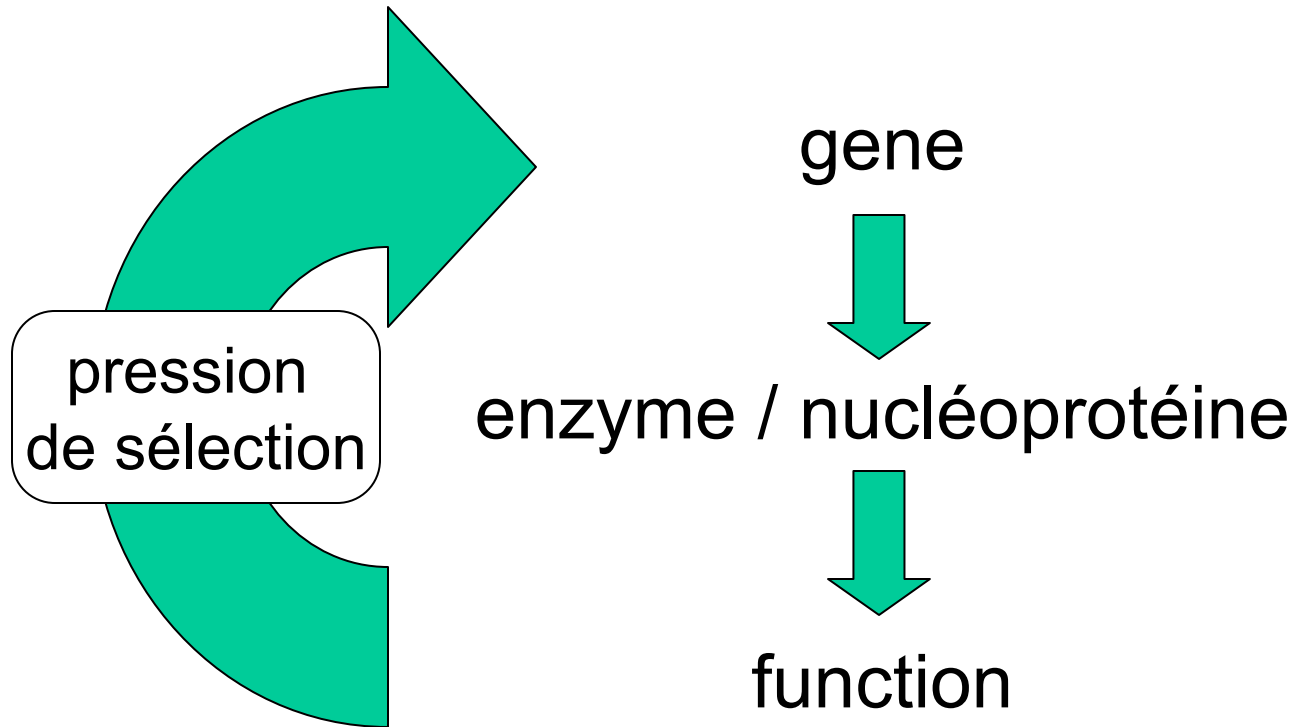
Cibles potentielles anti-fongiques

Champignons = eucaryotes; peu de cibles spécifiques ...



La résistance aux agents anti-infectieux: pourquoi ?

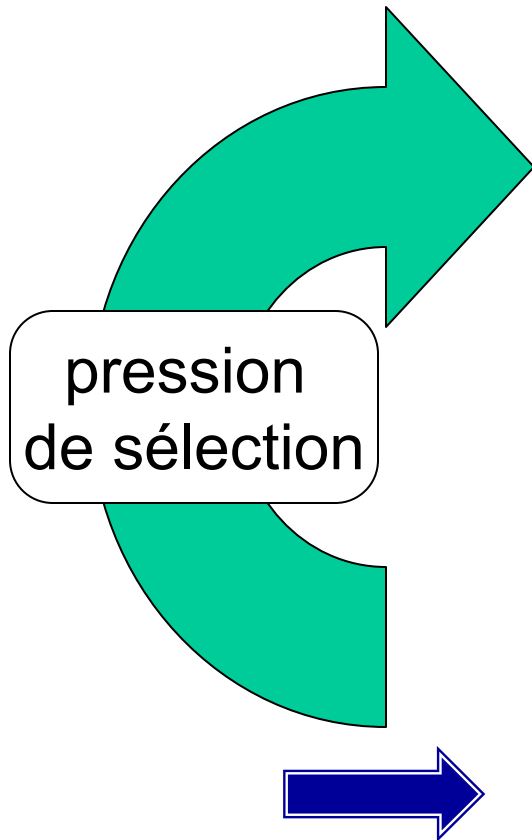
Une simple application des concepts de Darwin ...



Detail of watercolor by George Richmond, 1840.
Darwin Museum at Down House

La résistance aux agents anti-infectieux: pourquoi ?

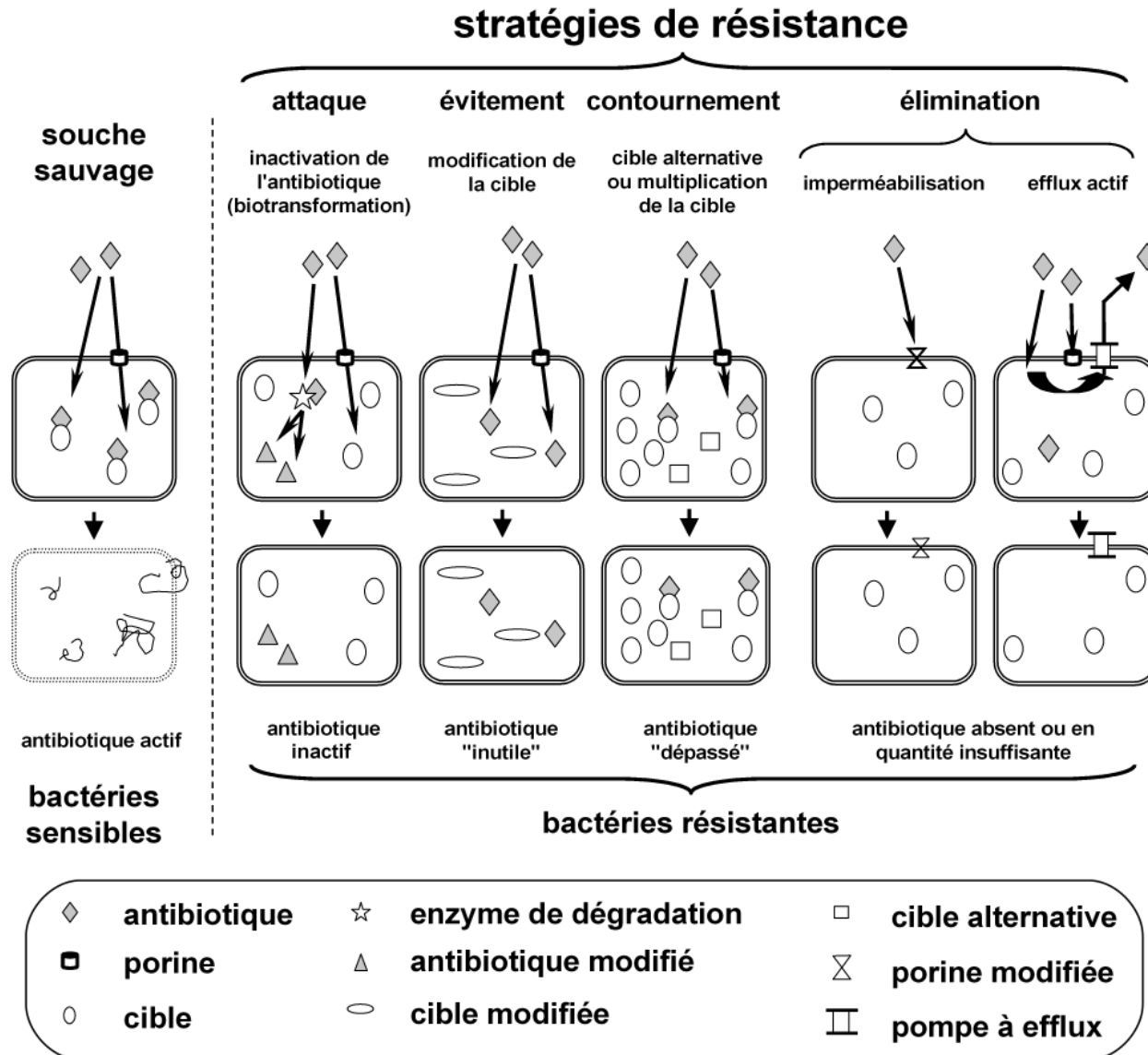
Une simple application des concepts de Darwin ...
à un matériel hautement modulable



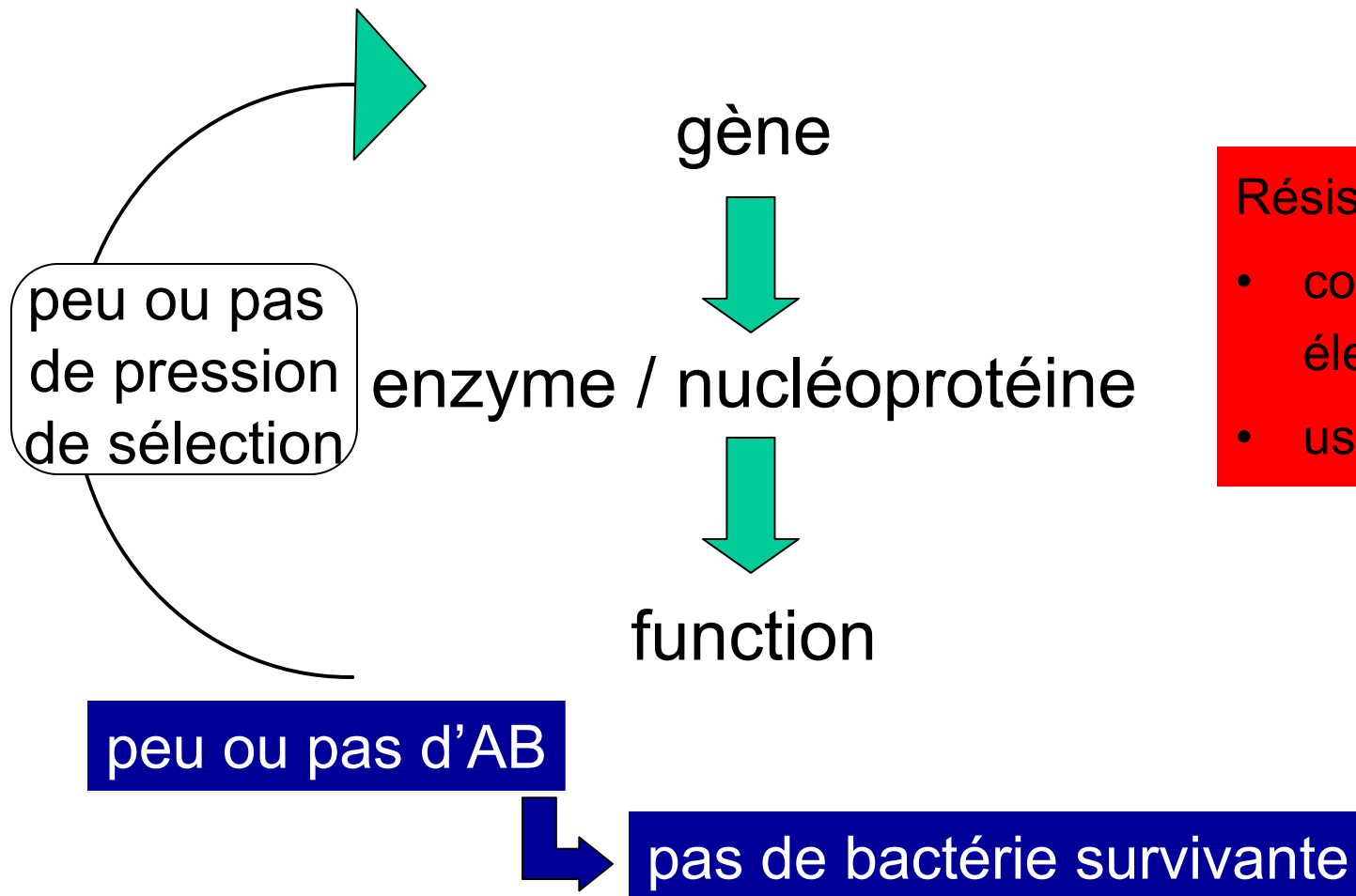
- un foyer infectieux typique contient plus de 10^6 - 10^9 organismes
- la plupart des bactéries se divisent TRES vite (20 min...) et se répandent
- les bactéries pathogènes échangent facilement du matériel génétique

**acquisition et dissémination rapides
de caractères de résistance**

Mécanismes de résistance aux anti-bactériens



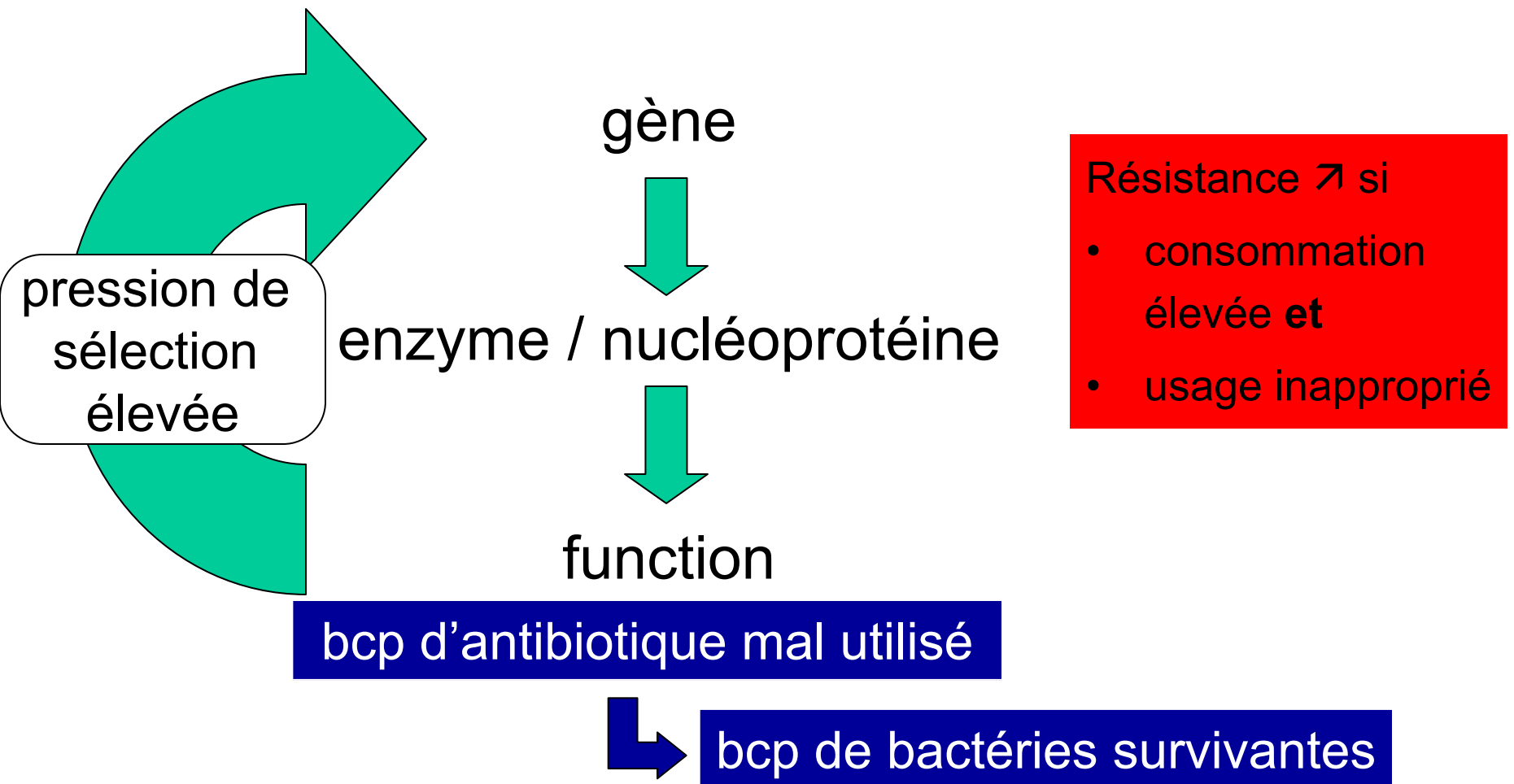
La résistance est liée à un mauvais usage des antibiotiques



Résistance \nearrow si

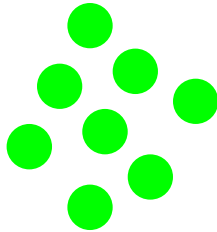
- consommation élevée **et**
- usage inapproprié

La résistance est liée à un mauvais usage des antibiotiques

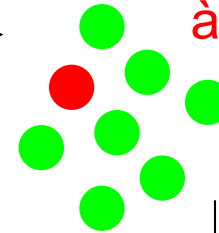


La pression de sélection

population sensible

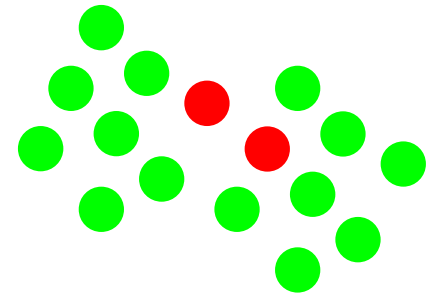


mutations spontanées
(division ~ 20 minutes)

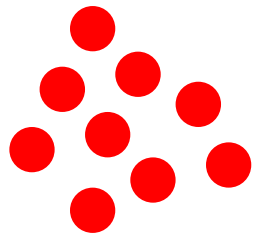


mutation conférant
la résistance
à un antibiotique

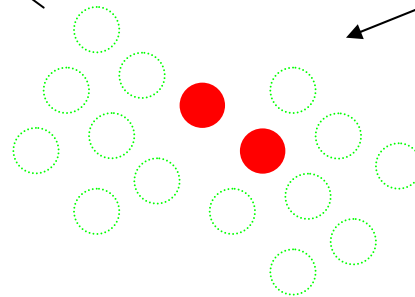
multiplication
bactérienne



population résistante



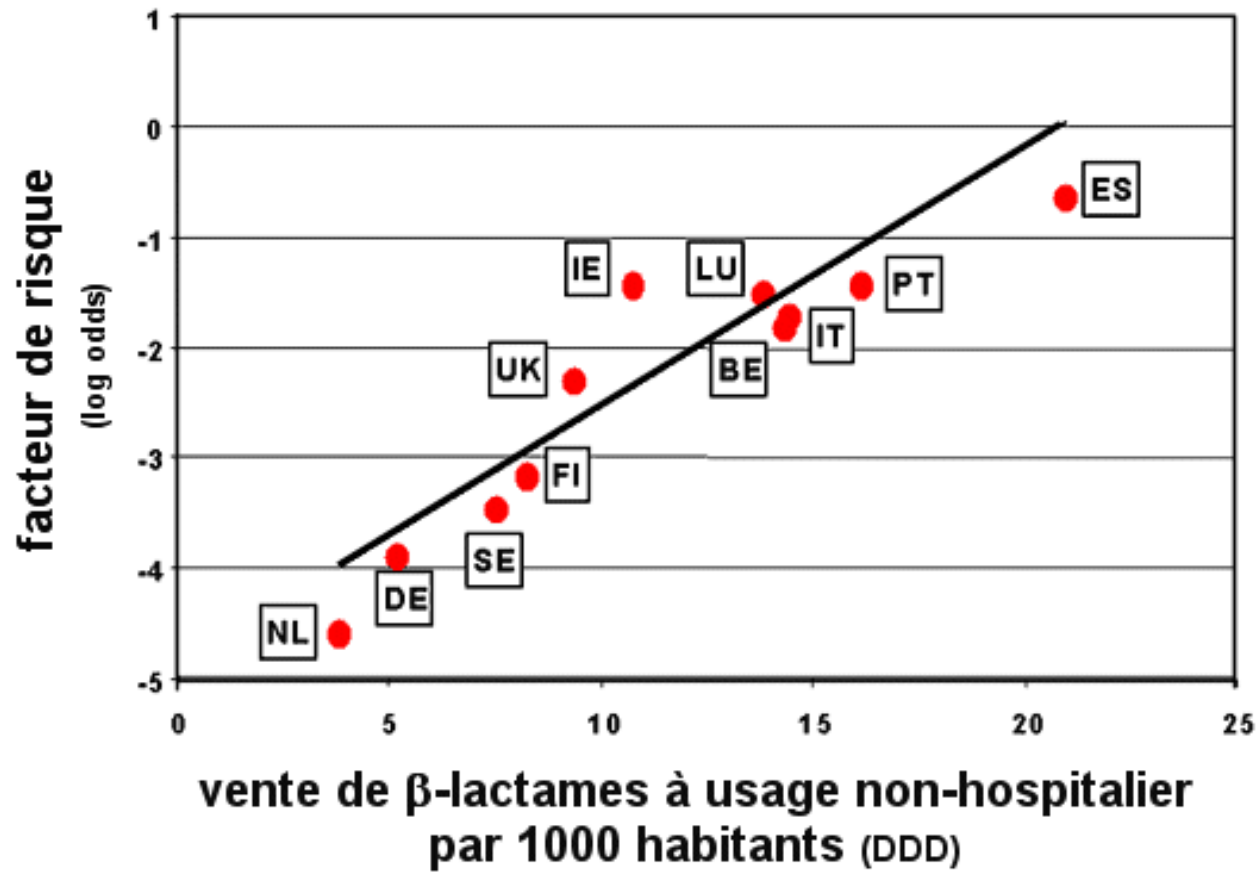
multiplication des
bactéries résistantes



exposition à
un antibiotique

Relation entre usage des antibiotiques et résistance

Correlation entre les niveaux de risque de résistance des pneumocoques à la pénicilline et les ventes de cette classe d'antibiotiques (usage non hospitalier) entre des pays de l'U.E.



Résistance aux anti-infectieux: est-ce un réel problème ?

- Pour les **antiviraux**, inévitable dans leurs indications chroniques (HIV); usage systématique de polythérapie
- Pour les **antifongiques**, usage réservé à des infections sévères chez des patients immunodéprimés; résistance encore rare mais conséquences lourdes car peu d'alternatives
- Pour les **antibiotiques**, problème clairement lié à la surconsommation, car souvent prescrits sans indication réelle ni diagnostic précis de l'agent causal ...

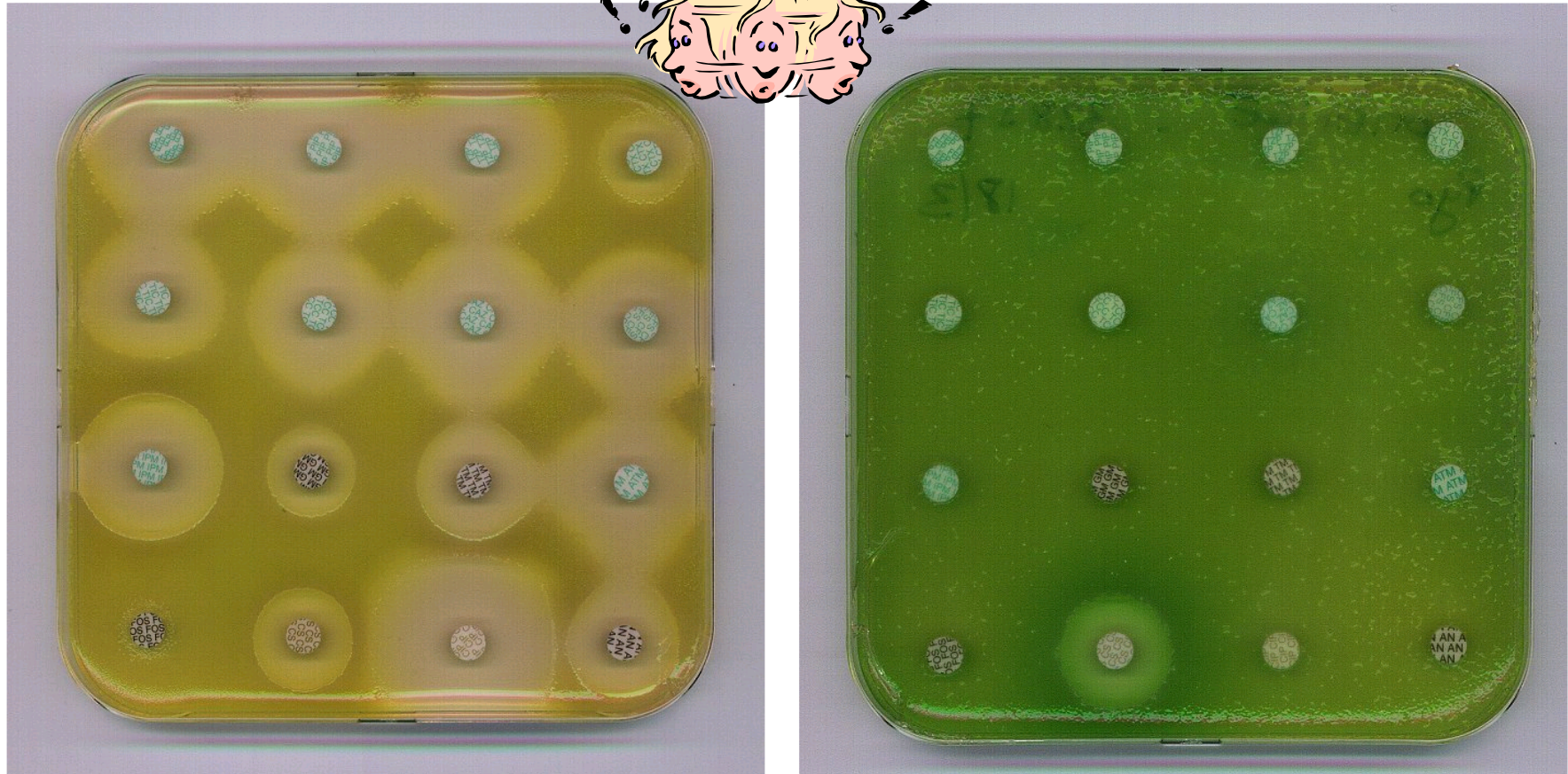
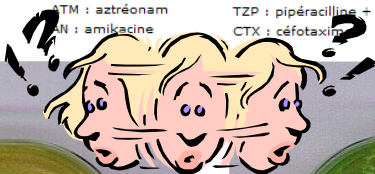
On voit fleurir les bactéries multirésistantes pour lesquelles il n'y a quasi plus d'alternatives ...



Résistance aux anti-infectieux: est-ce un réel problème ?

Quizz : préféreriez-vous développer une infection avec le *Pseudomonas* de gauche ou de droite ?

- | | | | | | | | |
|--------------------|-----------------------------------------|----------------------------------|-------------------|----------------------------------|-----------------------------------------|------------------|----------------------|
| FEP : céfépime | PIP : pipéracilline | TZP : pipéracilline + tazobactam | CTX : céfotaxime | FEP : céfépime | TIC : ticarcilline | IPM : imipénème | FOS : fosfomycine |
| TIC : ticarcilline | TCC : ticarcilline + acide clavulanique | CAZ : ceftazidime | CFS : céfsulodine | PIP : pipéracilline | TCC : ticarcilline + acide clavulanique | GM : gentamicine | CS : colistine |
| IPM : imipénème | GM : gentamicine | TM : tobramycine | ATM : aztréonam | TZP : pipéracilline + tazobactam | CAZ : ceftazidime | TM : tobramycine | CIP : ciprofloxacine |
| FOS : fosfomycine | CS : colistine | CIP : ciprofloxacine | AN : amikacine | CTX : céfotaxime | CFS : céfsulodine | ATM : aztréonam | AN : amikacine |

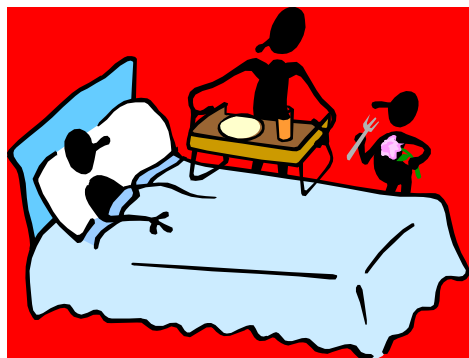


P. Plésiat; http://medecinepharmacie.univ-fcomte.fr/bacterio_web/

Bon usage des antibiotiques: Comment ?



Bon usage des antibiotiques: Comment ?



professionnels de la santé:
rationaliser et optimiser l'usage



Médecins ?

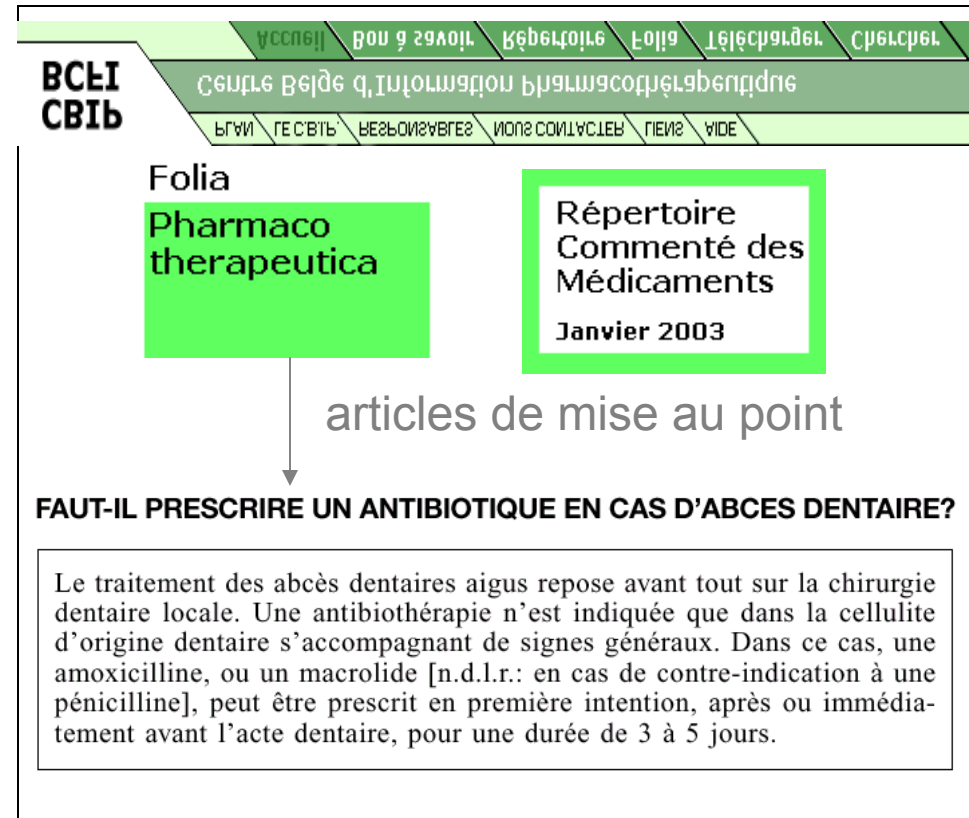
- recommandations nationales pour l'usage approprié

REUNION DE CONSENSUS

17 octobre 2000

RAPPORT DU JURY
texte complet (long)

L'usage adéquat des antibiotiques en cas d'infection aiguës oto-rhino-laryngologiques ou respiratoires inférieures



Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments



Médecins ?

- mise à disposition des données épidémiologiques

Ministère des Affaires Sociales, de Santé Publique et de l'Environnement



Institut Scientifique de la Santé publique (ISP)
(Anciennement : Institut d'Hygiène et d'Epidemiologie)

Rue Juliette Wytsman - B 1050 Bruxelles - Belgique
Tel : +32 2 642 51 11 - Fax : +32 2 642 50 01

résistances

Laboratoire de Référence

Streptococcus pyogenes

Le laboratoire de référence des *S. pyogenes* est situé à l'U.Z.A. - U.I.A. - Antwerpen.

Tableau 3 : *S. pyogenes* : résistance à l'érythromycine

Arrondissement	% érythromycine-R	% c MLS _B	% phénotype M
Antwerpen	4.1	1.9	2.2
Leuven	8.8	1.6	7.2
Charleroi	22.5	13.5	9.0
Liège	11.7	6.8	4.9
Hasselt	6.4	0.5	5.9
Neufchâteau	22.5	11.1	11.4



Médecins ?

- mise à disposition de tests diagnostiques sensibles, spécifiques et, si possible, rapides



Formerly CARDS® QS® Strep A Test

The QuickVue+ Strep A Test allows the rapid detection of group A streptococcal antigen directly from throat swabs and beta-hemolytic colonies on blood agar plates. The simplicity of a rapid test is combined with the accuracy of culture for results you can trust.

Clearly distinguishable +/- endpoint and two reagent extraction make testing easy for anyone in your office or lab. A Test Complete indicator appears in about 5 minutes to let you know the test can be read. Overall accuracy of the test is 98%, with a sensitivity of 95% and specificity of 98%. The built-in controls satisfy CLIA requirements for daily QC. The kit stores at room temperature and contains positive and negative external controls.

beta-LACTAMtest

Rapid and cost-saving determination of β -lactamase activity of bacteria.

Kit beta-LACTAMtest is intended for rapid detection of bacterial b-lactamase activity by acidimetric method. Method is based on the principle of benzylpenicillin hydrolysis and subsequent change of acidity of medium; increased pH results in colour change of acidobasic indicator from red to yellow. Kit enables to detect b-lactamase production with *Staphylococcus*, *Neisseria* and *Haemophilus* spp. Kit is placed in the wells of divided microplate; one kit enables to perform up to 96 x 3 determinations.

Interpretation of reaction :

Reaction	Colour
Positive	Yellow
Negative	Red



Pharmaciens ?

- délivrance de médicaments symptomatiques pour soulager les symptômes sans risque particulier.



doit aller de pair avec :

- éducation du patient à la non-prise d'antibiotiques sauf nécessité reconnue par le médecin .
- instruction de revenir voir le pharmacien et/ou le médecin si les symptômes persistent ou s'aggravent au delà de 48 à 72 h.



Pharmaciens ?

- en cas de prescription d'antibiotique, assurer l'usage optimal .
- adéquation (et respect par le patient) de la posologie, de la durée de traitement, du schéma d'administration (sur base des propriétés pharmacodynamiques des antibiotiques)
- éviter ou corriger les interférences médicamenteuses
risques de toxicité
diminution de biodisponibilité
- détecter les effets secondaires
risques de toxicité
mauvaise compliance

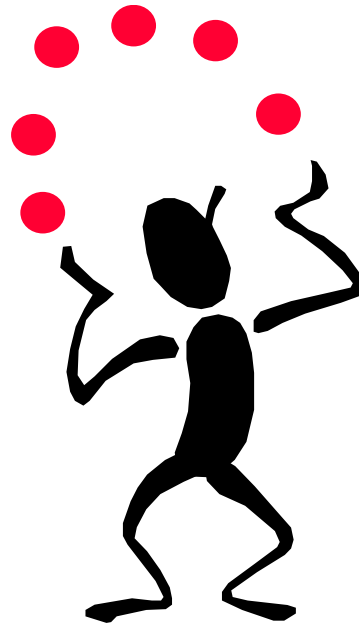
Bon usage des antibiotiques: Comment ?



public:

prise de conscience du problème

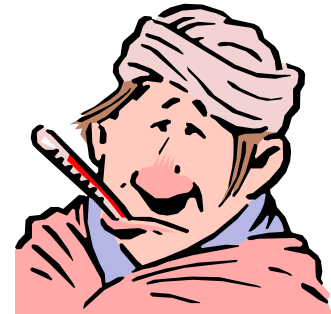
Critères rationnels de sélection d'un antibiotique



1. Confirmer la présence d'une infection

fièvre

mais ... virus
maladies auto-immunes
médicaments



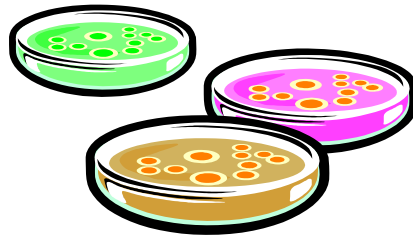
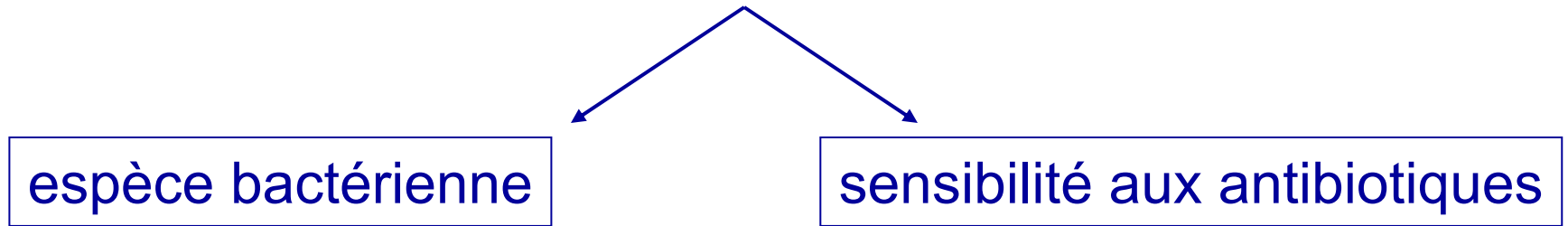
signes et symptômes

GB
inflammation (surtout si infection peau / os)

facteurs prédisposants

immunodépression: malnutrition, médicaments, autre maladie
altérations de la flore
destruction des barrières : pH gastrique, mucus, âge

2. Identification du pathogène



Si possible :

prélèvement (facilité d'accès au site infecté !)

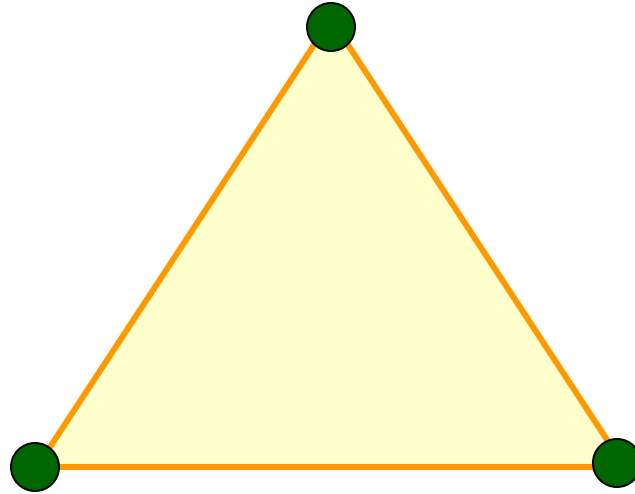
Mais la plupart du temps, empirique !

connaissance de l'épidémiologie locale

3. Sélection d'un antibiotique

facteurs liés au pathogène

- sensibilité aux antibiotiques
- fréquence des résistances



facteurs liés à l'antibiotique

- pharmacocinétique :
pénétration au site infecté
- relation PK/PD

facteurs liés au patient

- allergies
- sensibilité aux effets secondaires
- fonctions rénale et hépatique
- autres pathologies
- risque d'interactions médicamenteuses
- âge
- grossesse, lactation

4. Evaluation de l'efficacité

- monitoring pharmacocinétique
- évolution clinique
- déterminer les causes d'échec:

1. FAUX ECHECS

- Diagnostic initial erroné
- Deuxième maladie non influencée par le traitement
- Impatience injustifiée
- Intolérance médicamenteuse
- Inactivation de l'antibiotique

2. ECHECS LIES AU MALADE

- Patient immunodéprimé
- Mauvaise compliance
- Résorption insuffisante

3. ECHECS LIES A L'ANTIBIOTIQUE

- Quantité insuffisante de médicament
- Ignorance des paramètres pharmacodynamiques
- Pénétration défectueuse
- Inactivation *in situ*

4. ECHECS LIES AU MICROBE

- Erreur d'identification du pathogène
- Acquisition de résistance en cours de traitement
- Surinfections et substitutions de flore
- Bactéricidie insuffisante
- Effet inoculum
- Persistance bactérienne



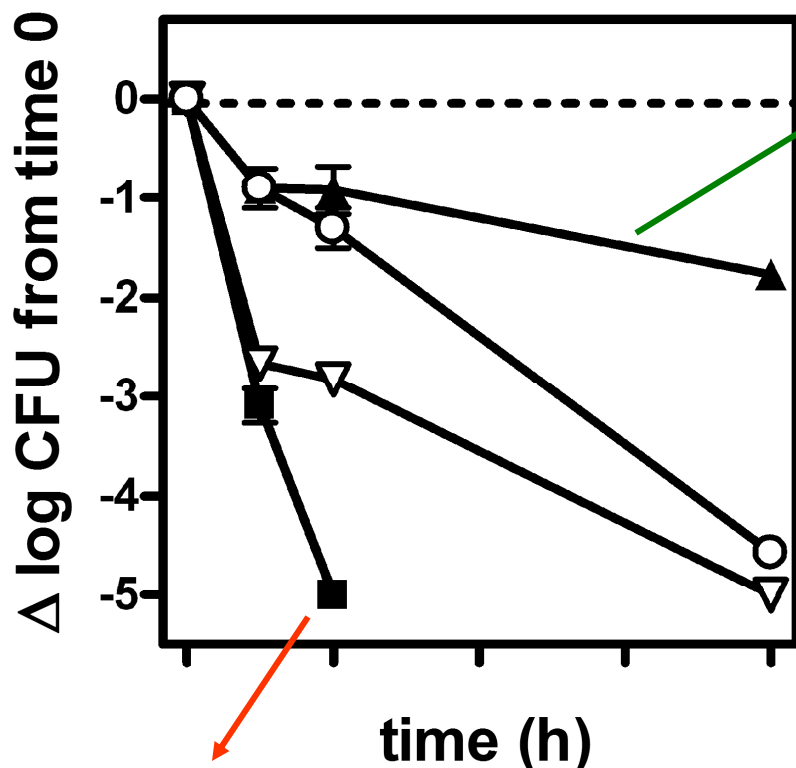
Adapté de Pechère - Schorderet 1998

Pharmacologie, des aspects fondamentaux aux applications thérapeutiques

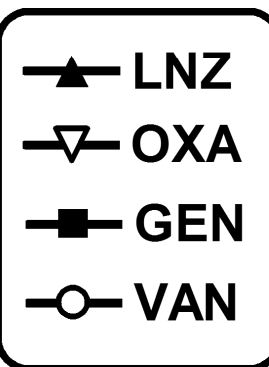
Pharmacocinétique / Pharmacodynamie (PK/PD) des antibiotiques

Caractérisation de l'activité d'un antibiotique

bactériostatique vs bactéricide



Bactériostatique:
prévient la croissance bactérienne
(oxazolidinones, tetracyclines, macrolides)



Lentement bactéricide
(glycopeptides, β -lactames)

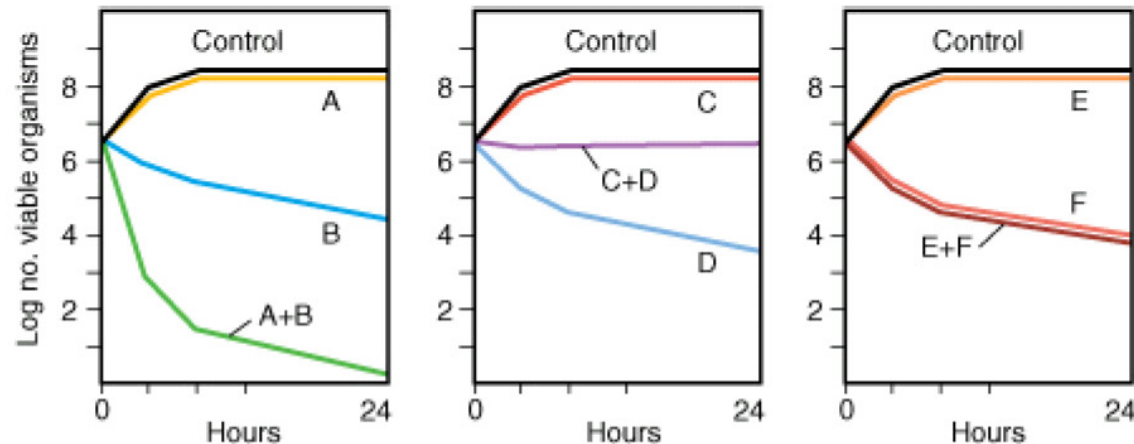
Bactéricide:
tue les bactéries
(aminoglycosides, fluoroquinolones)

Caractérisation de l'activité d'un antibiotique

Combinaisons: synergie vs antagonisme

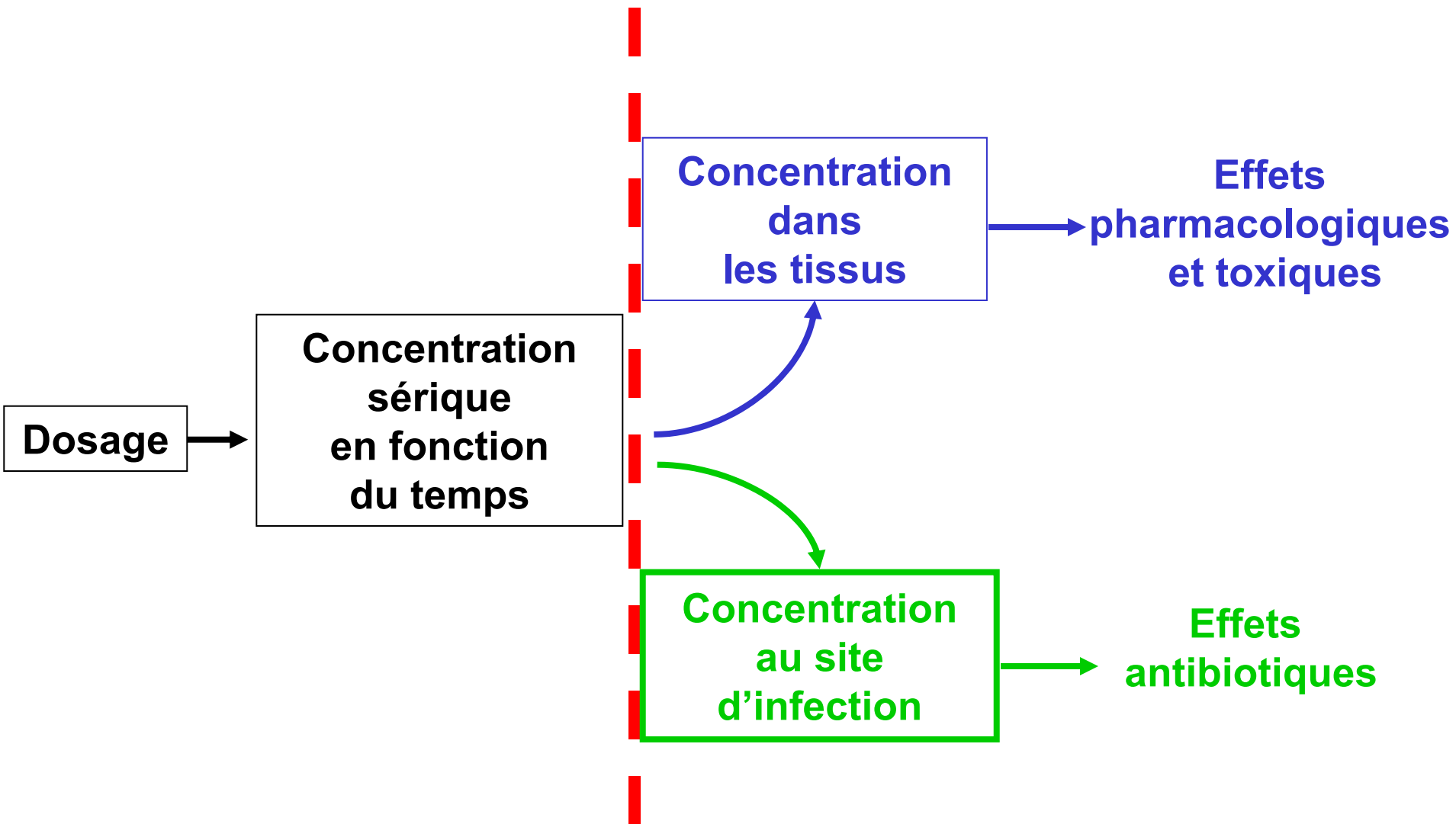
synergie
(aminoglycoside + β -lactame
streptogramine A + streptogramine B)

antagonisme
(tétracycline + β -lactame)

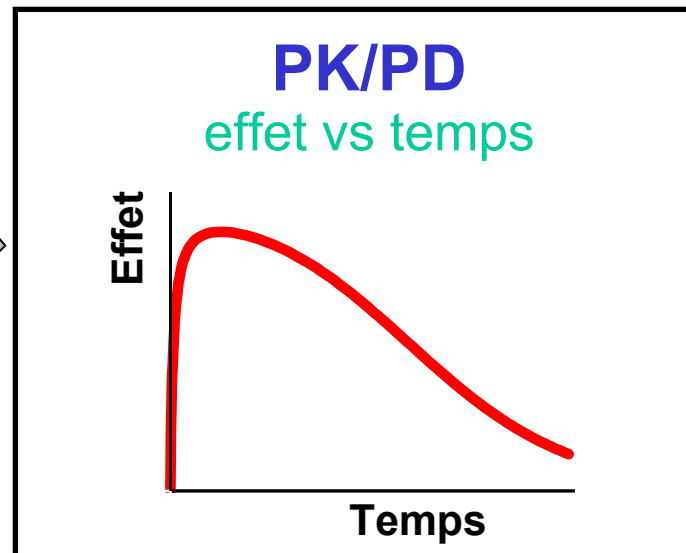
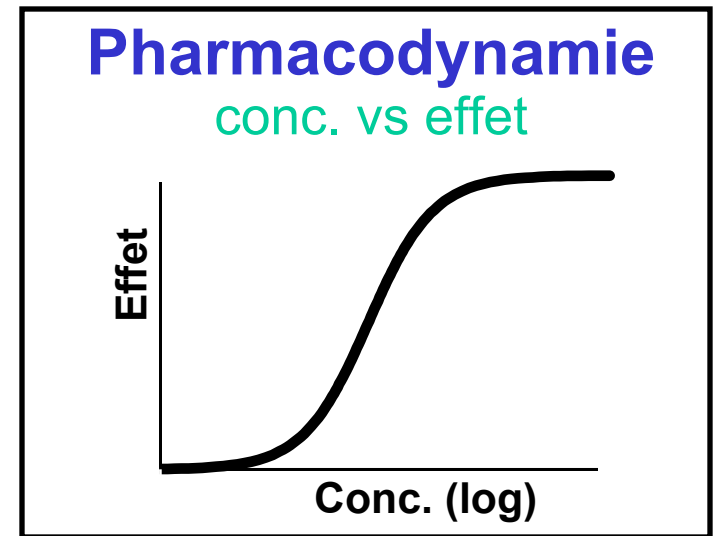
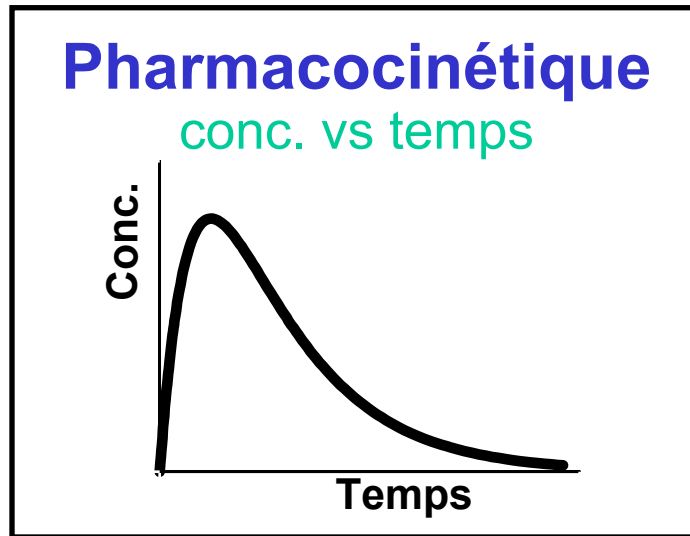


Copyright © 2005, 2004, 2000, 1995, 1990, 1985, 1979 by Elsevier Inc.

Figure 16-1 **Antibacterial effects of antibiotic combinations.** *Left:* Curve of A+B illustrates synergism (increased killing). *Center:* Curve of C+D illustrates antagonism (D is less effective when C is added). *Right:* Curve of E+F illustrates indifference, or additive effect (addition of E to F has no effect on F). (From Moellering RC Jr. *Use and abuse of antibiotic combinations.* R I Med J. 1972;55:341.)

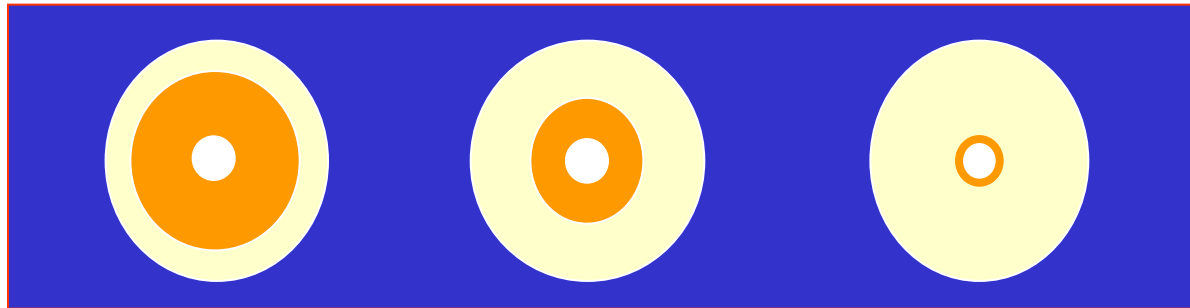


Pharmacocinétique / Pharmacodynamie



Détermination de la sensibilité à un antibiotique

Antibiogramme: évaluation approximative de la sensibilité



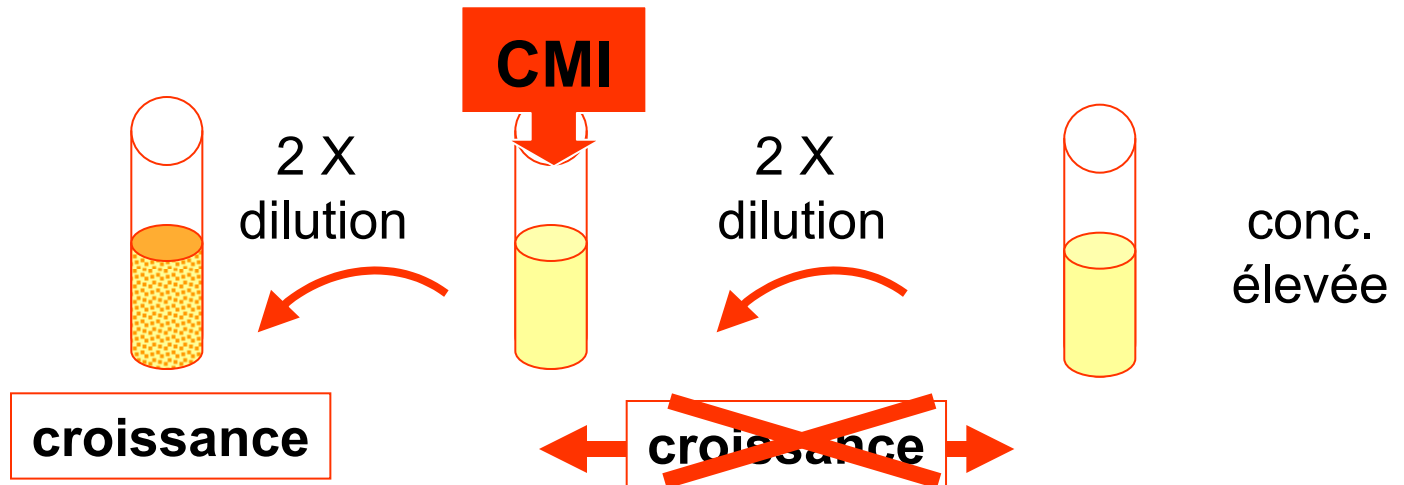
sensible

intermédiaire

résistant



CMI (concentration minimale inhibitrice):



croissance

~~croissance~~

conc.
élevée

sensibilité à un antibiotique: quelles informations trouve-t-on dans les notices ?

Clamoxyl® - amoxicilline

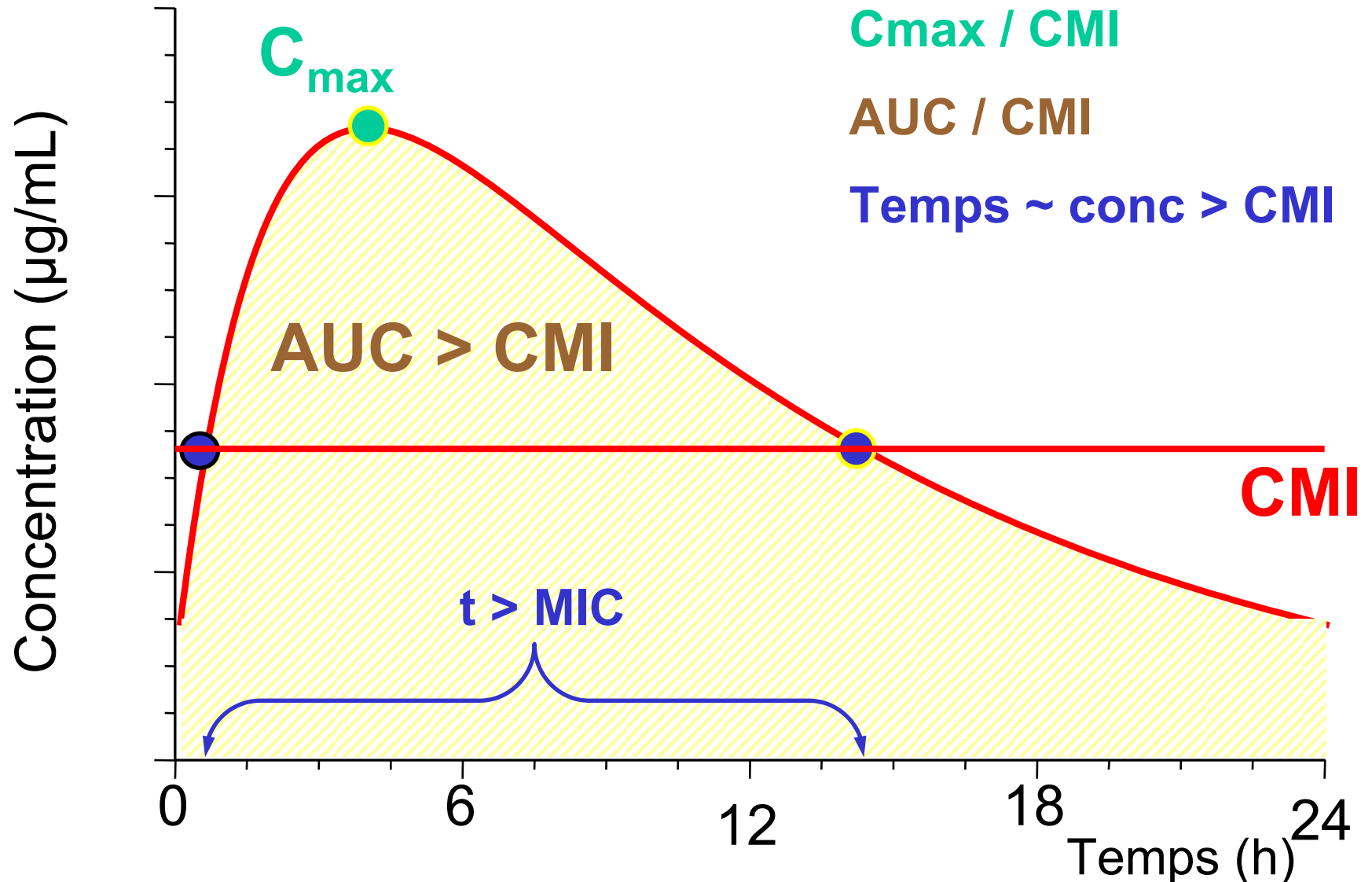
Organismes	CMI ₅₀ (µg/mL)	CMI ₉₀ (µg/mL)	ECART (mcg/mL)	Seuil critique de sensibilité (mcg/mL)		
				S	I	R
GRAM + AEROBIES						
Streptococcus pneumoniae	0,03	2	≤0,015 - >16	≤2,0	4,0	≥8
Streptococcus pyogenes	≤0,015	0,03	≤0,015 - 8	≤0,12 **		
Methicilline Susceptible Staphylococcus aureus	8	>16	0,06 - >16	≤0,25 *		≥0,5 *

50 % et 90 %
des isolats étudiés
ont une CMI
< cette valeur

zone des CMI
mesurées
dans
l'ensemble des
isolats

Une bactérie
avec une CMI
< seuil S est
sensible !

Paramètres pharmacocinétiques en relation avec l'activité des antibiotiques



Paramètres PK/PD prédictifs de l'efficacité des antibiotiques

- activité dépendant du temps
- peu d'effet de la concentration
- peu ou pas d'effets persistants

Antibiotiques

Paramètre PK/PD

But

beta-lactames

**temps
où
conc > MIC**

**Optimiser
la durée
d'exposition**

Paramètres PK/PD prédictifs de l'efficacité des antibiotiques

- activité dépendant du temps
- effets persistants prolongés

Antibiotiques	Paramètre PK/PD	But
glycopeptides tétracyclines MLS oxazolidinones	AUC / CMI	Optimiser la quantité

Paramètres PK/PD prédictifs de l'efficacité des antibiotiques

- activité dépendant de la concentration
- effets persistants prolongés

Antibiotiques

Paramètre PK/PD

But

aminoglycosides

pic /CMI

Optimiser

la concentration

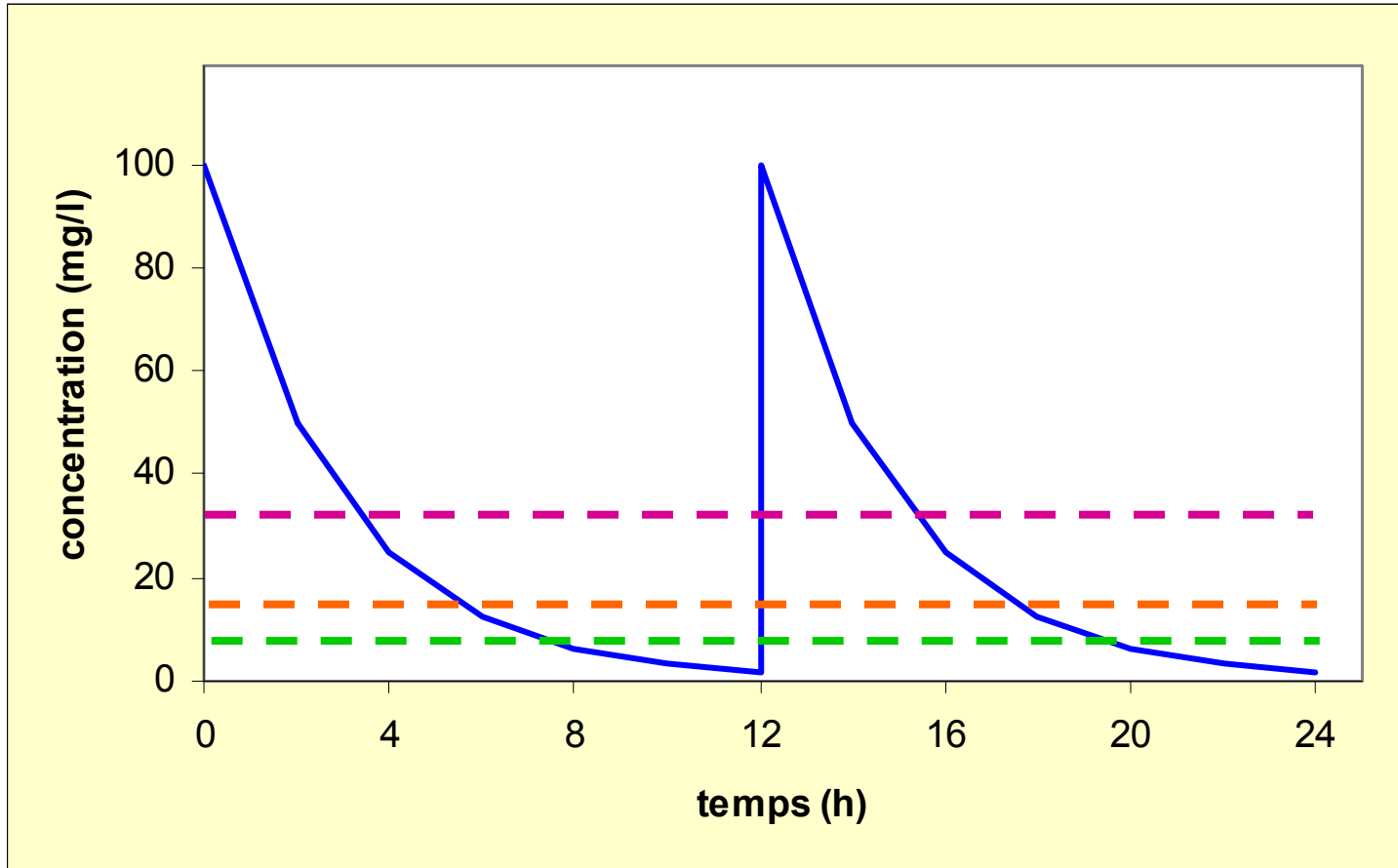
Paramètres PK/PD prédictifs de l'efficacité des antibiotiques

- activité dépendant de la concentration
- effets persistants moins prolongés

Antibiotiques	Paramètre PK/PD	But
fluoroquinolones	AUC / CMI et pic / CMI	Optimiser la quantité et la concentration

β - lactames* : exemple pratique

1 g toutes les 12 h - dose totale: 2 g/jour



CMI = 32
T > CMI ~ 30 %



CMI = 16
T > CMI ~ 50 %

CMI = 8
T > CMI ~ 65 %

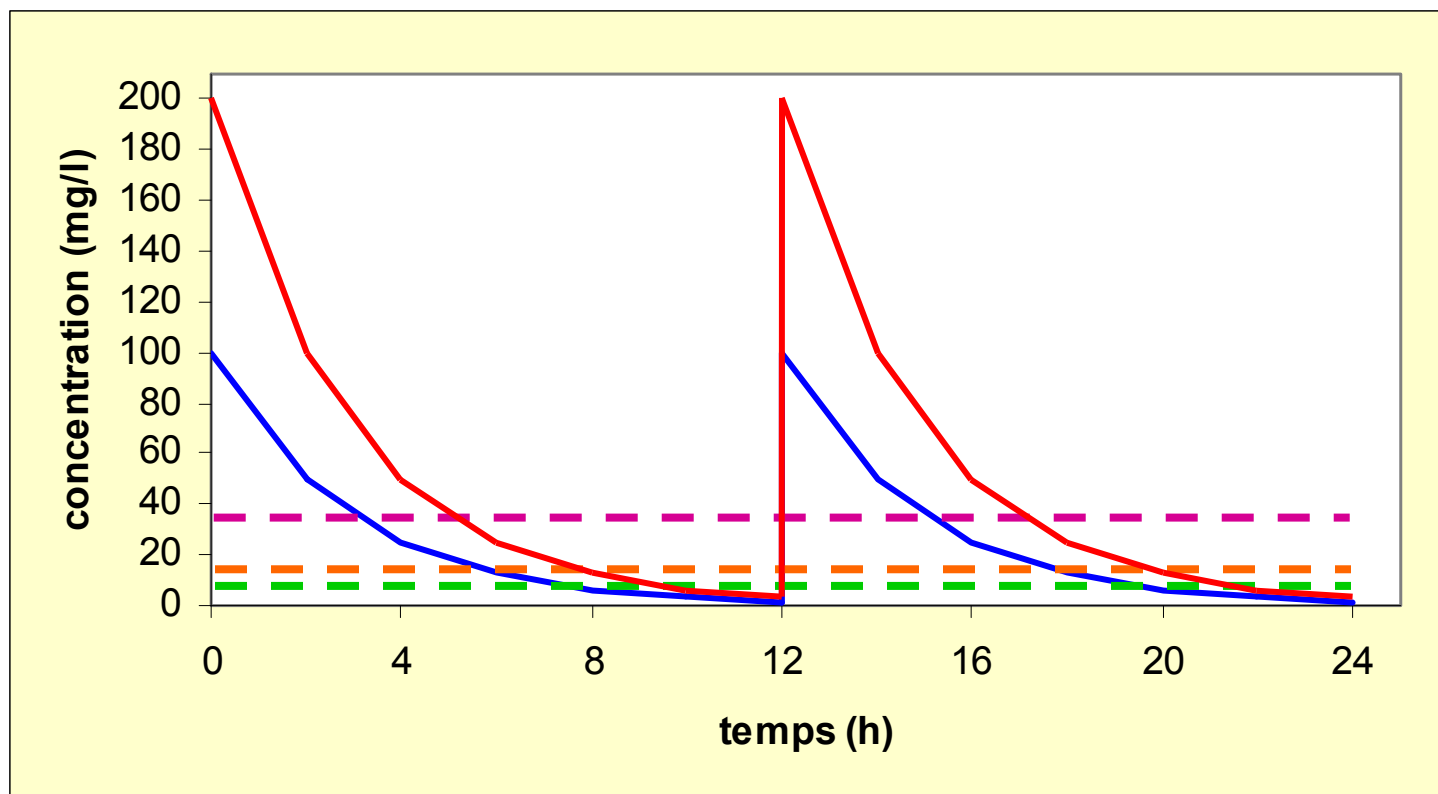



* β -lactame avec une demi-vie de 2 h et un $V_d = 0.2$ l/kg


β - lactames* : exemple pratique


augmenter la dose unitaire ?

de 1 g à 2 g - dose totale: 4 g/jour



CMI = 32 
T > CMI ~ 40 %

CMI = 16 
T > CMI ~ 60 %

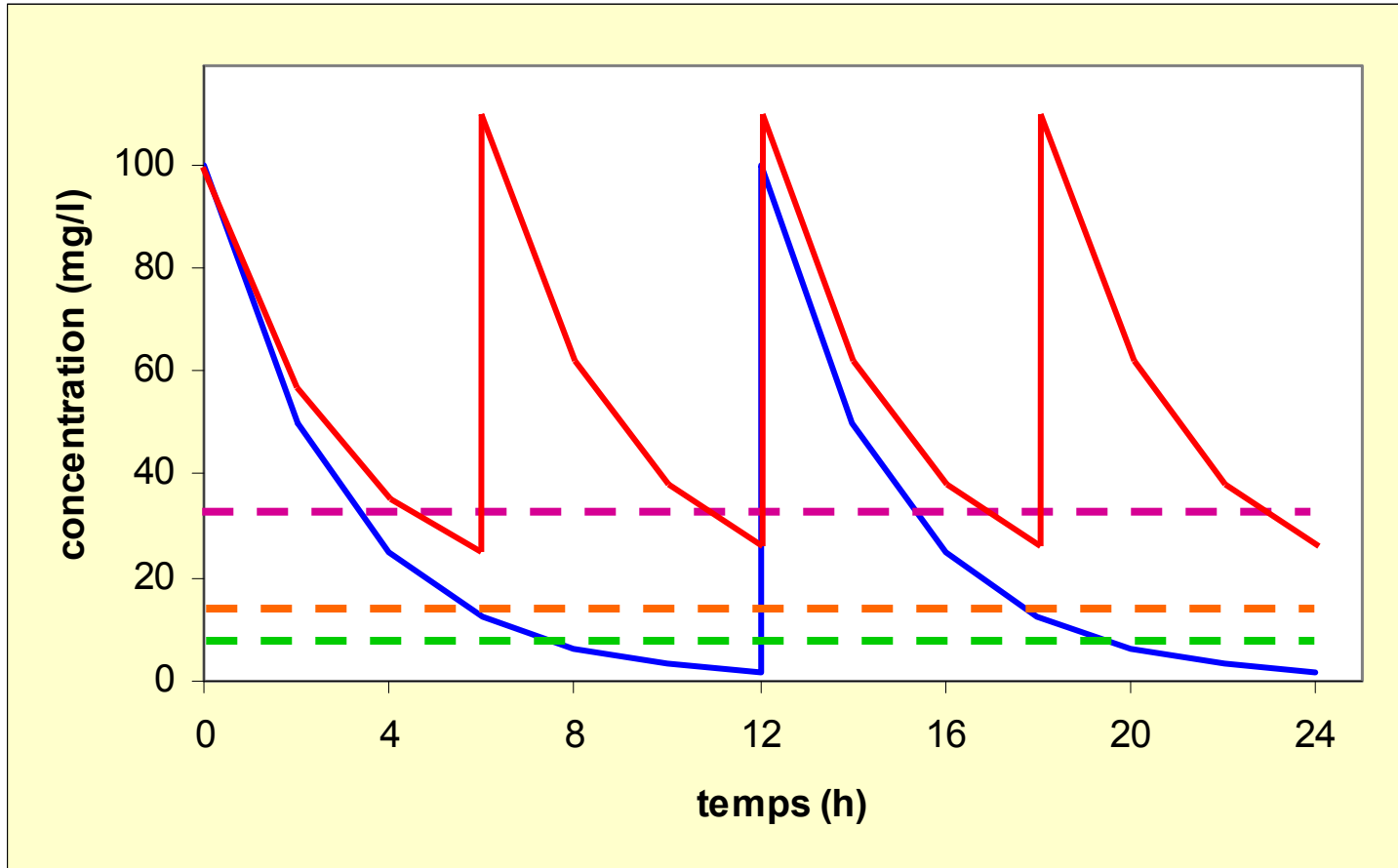
CMI = 8 
T > CMI ~ 75 %

* β -lactame avec une demi-vie de 2 h et un $V_d = 0.2$ l/kg

β - lactames* : exemple pratique

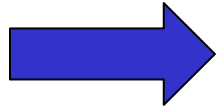
multiplier le nombre d'administrations ?

de 2 X à 4 X - dose totale: 4 g/jour



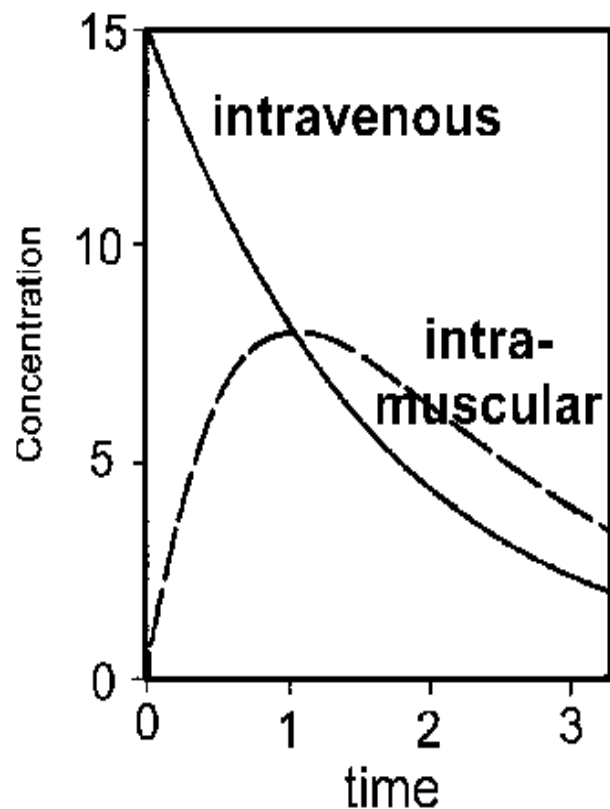
* β -lactame avec une demi-vie de 2 h et un $V_d = 0.2$ l/kg

Aminoglycosides



Optimaliser le rapport pic /CMI

cible = 8



1. Mode d'administration adequat

i.v.

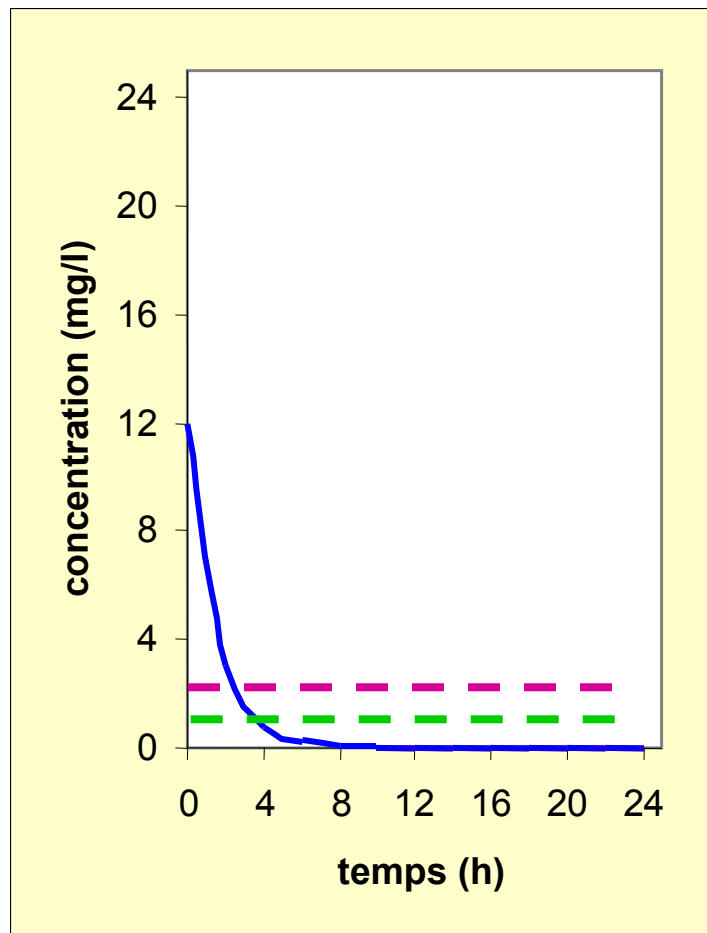
2. Ajuster la dose

(a) $\text{pic}/\text{MIC} = 8$

(b) $\text{pic} = \text{dose} / V_d$

$$\text{dose} = \text{MIC} \times 8 \times V_d$$

Aminoglycosides * : exemple pratique



3 mg / kg - 1 X jour

CMI = 2 → pic /CMI ~ 6



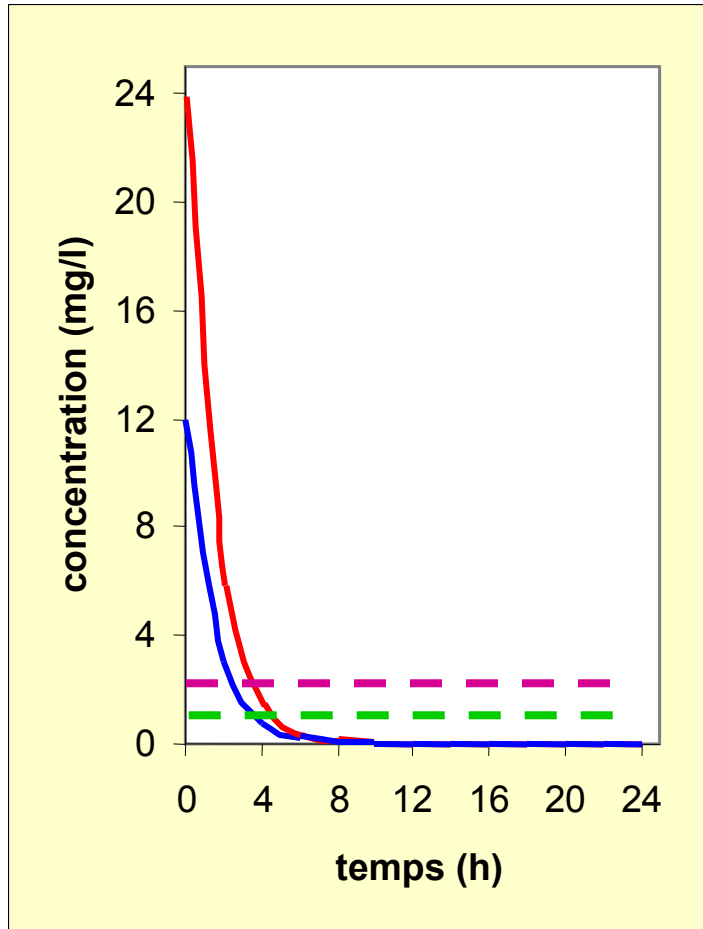
CMI = 0.5 → pic /CMI ~ 24



* aminoglycoside avec une demi-vie de 1 h et un $V_d = 0.25$ l/kg

Aminoglycosides * : exemple pratique

augmenter la dose ?



6 mg / kg - 1 X jour

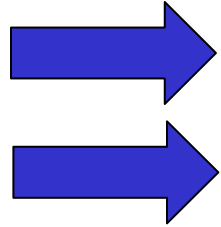
CMI = 2 → pic /CMI ~ 12

CMI = 0.5 → pic /CMI ~ 48



* aminoglycoside avec une demi-vie de 1 h et un $V_d = 0.25$ l/kg

Fluoroquinolones



optimiser le rapport AUC / CMI

cible = 125

optimiser le rapport C_{max}/MIC

cible = 10

L'essentiel

- 24h-AUC proportionnelle à la dose **journalière**
- pic proportionnel à la dose **unitaire**

Fluoroquinolones : choix du schéma posologique

1 X / jour uniquement si demi-vie longue → AUC suffisante

Avantages

- rapport pic /MIC
- compliance améliorée



Effets secondaires liés à des pics TROP élevés :

Toxicité pour le SNC

Inhibition de l'activité des CYP 450
chondrotoxicité
phototoxicité

plusieurs X / jour si demi-vie courte → AUC suffisante
sans obtenir de pics potentiellement toxiques