

# CONCEPTS GENERAUX DE PHARMACOLOGIE ANTI-INFECTIEUSE

Enseignant: F. Van Bambeke

FARM2129 – année 2008-2009

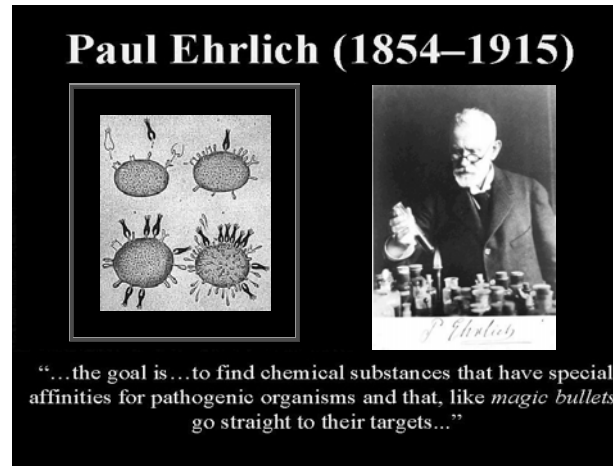
## Anti-infectieux: action et résistance



## 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**



31/10/2008

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

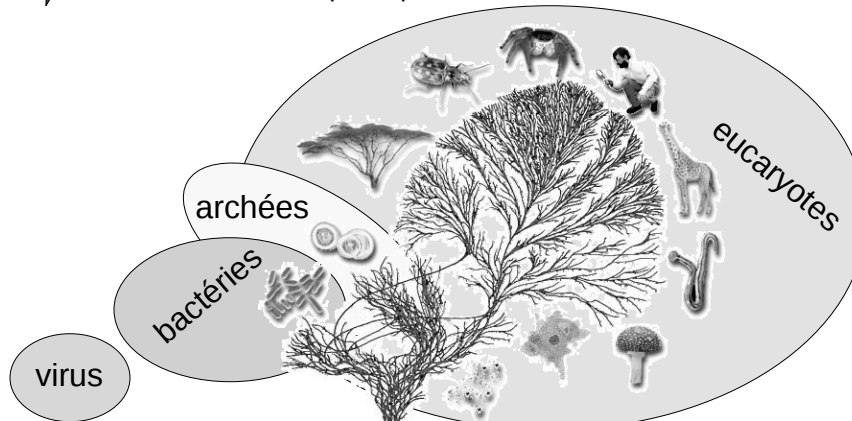
3

## 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 !



31/10/2008

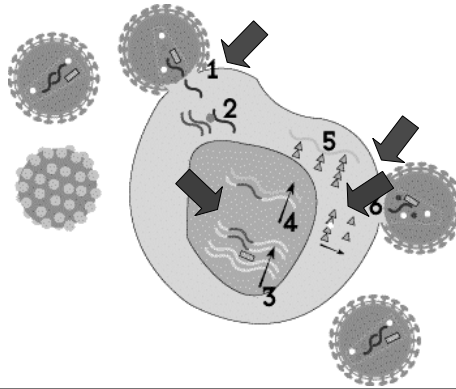
01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

4

## 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)



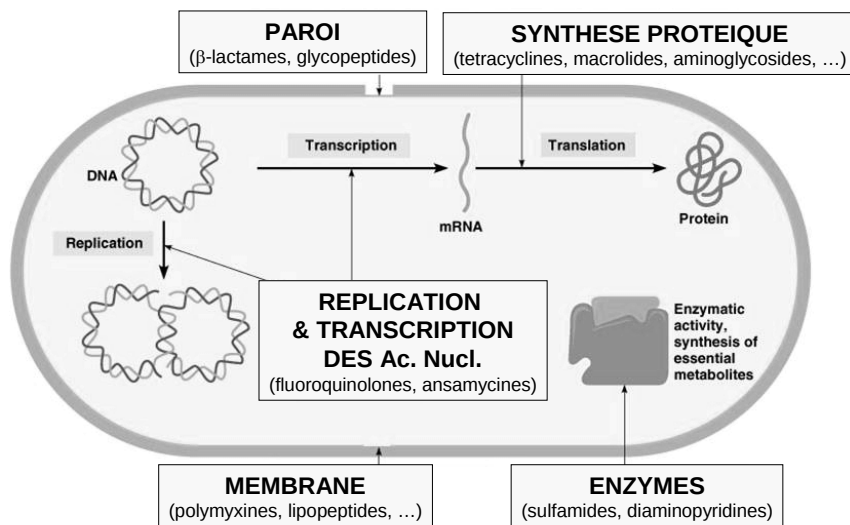
31/10/2008

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

5

## Cibles potentielles anti-bactériennes

Bactéries = procaryotes; métabolisme assez distinct de celui des eucaryotes



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

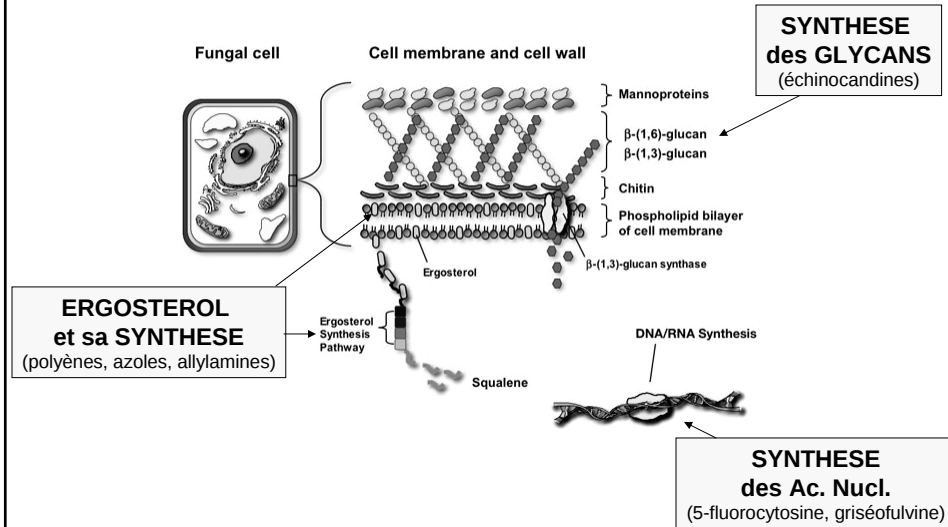
31/10/2008

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

6

## Cibles potentielles anti-fongiques

Champignons = eucaryotes; peu de cibles spécifiques ...



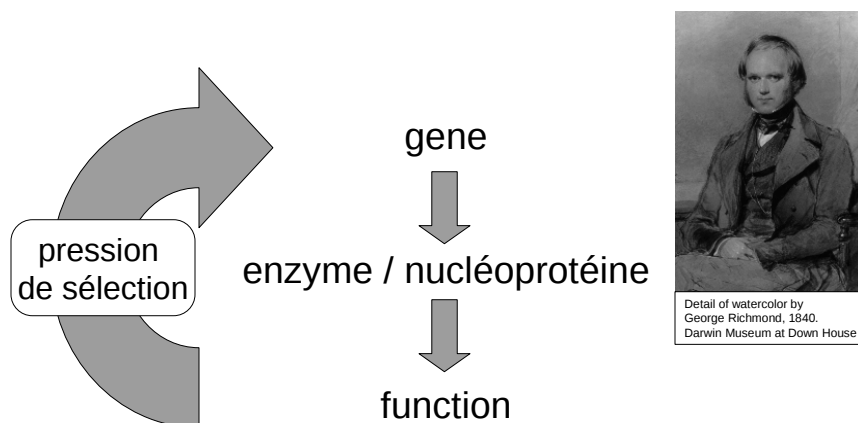
31/10/2008

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

7

## La résistance aux agents anti-infectieux: pourquoi ?

Une simple application des concepts de Darwin ...



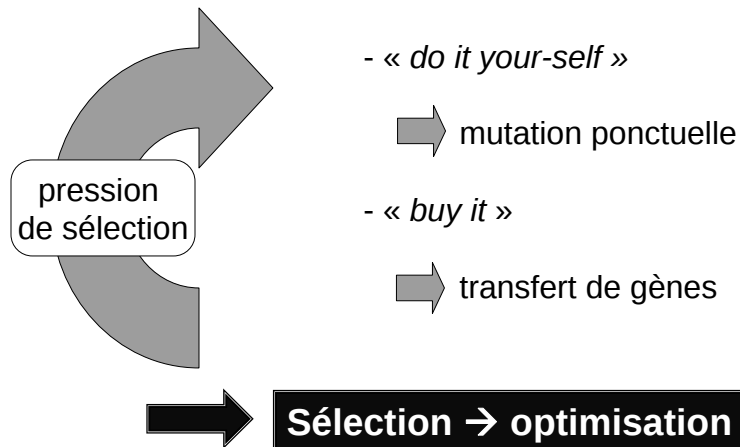
31/10/2008

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

8

## La résistance aux agents anti-infectieux: pourquoi ?

Une simple application des concepts de Darwin ...



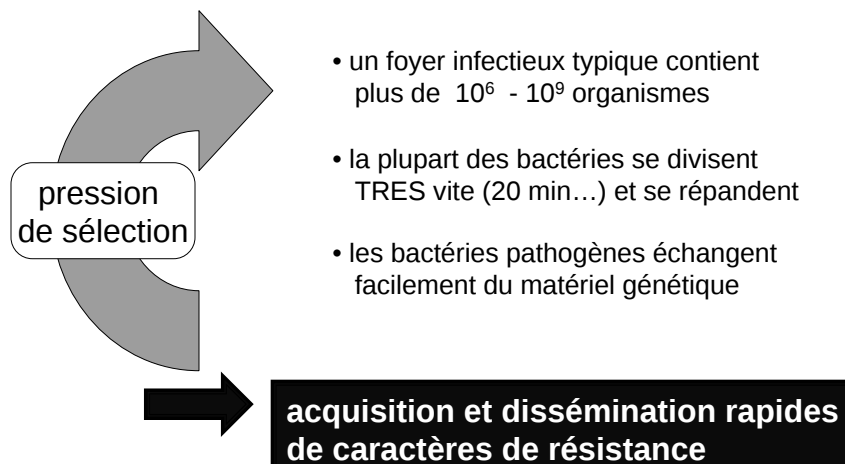
31/10/2008

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

9

## La résistance aux agents anti-infectieux: pourquoi ?

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



31/10/2008

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

10

## Mécanismes de résistance aux anti-viraux

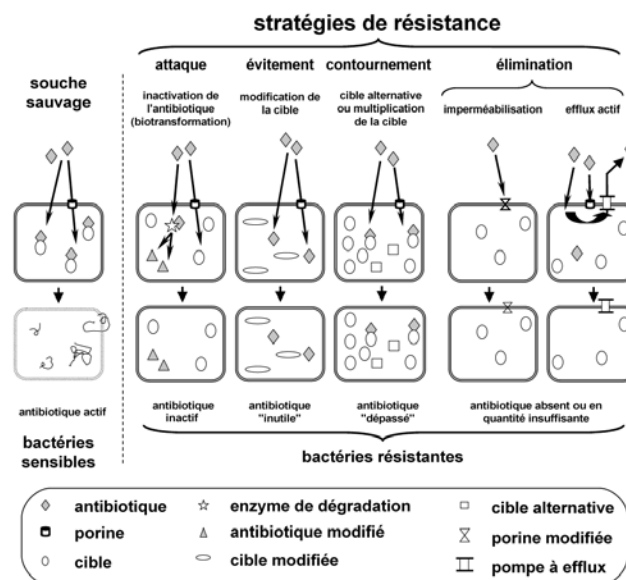
| cible                                                   | mécanisme de résistance                  |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Médicaments agissant sur l'entrée                       | modification des déterminants de surface |
| Médicaments agissant sur la réplication intracellulaire | Mutation des enzymes cibles              |

31/10/2008

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

11

## Mécanismes de résistance aux anti-bactériens



Mesaros et al. *Louvain méd.* (2005) 124:308-320

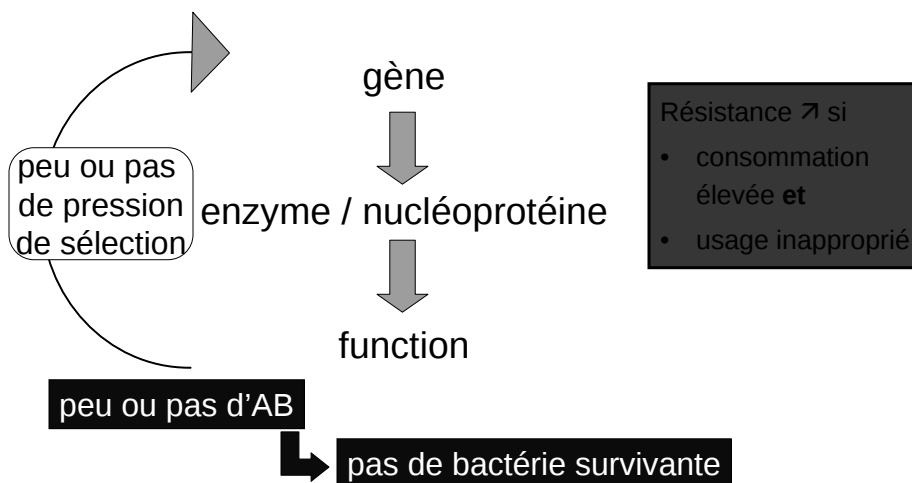
31/10/2008

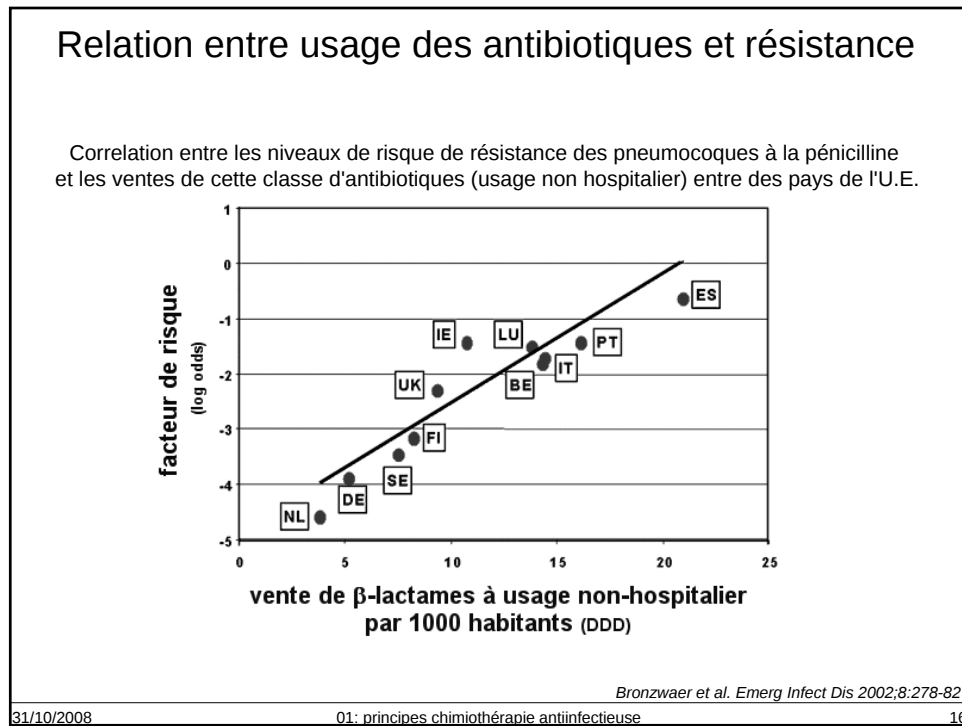
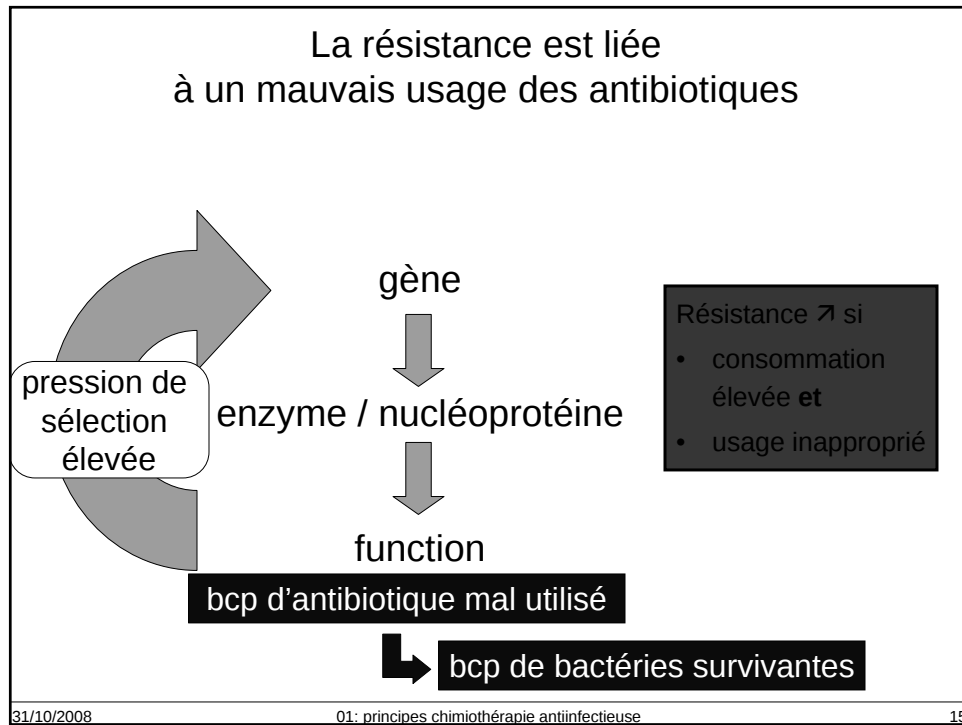
12

## Mécanismes de résistance aux anti-fongiques

| cible                                | mécanisme de résistance                 |
|--------------------------------------|-----------------------------------------|
| Médicaments agissant sur des enzymes | Mutation des enzymes cibles             |
| Médicaments agissant sur la membrane | Modification de composition de membrane |

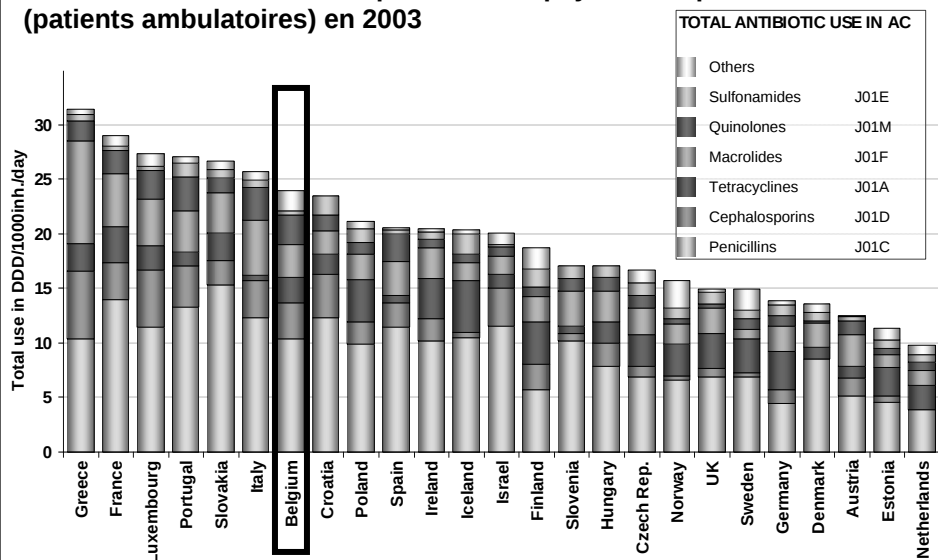
## La résistance est liée à un mauvais usage des antibiotiques





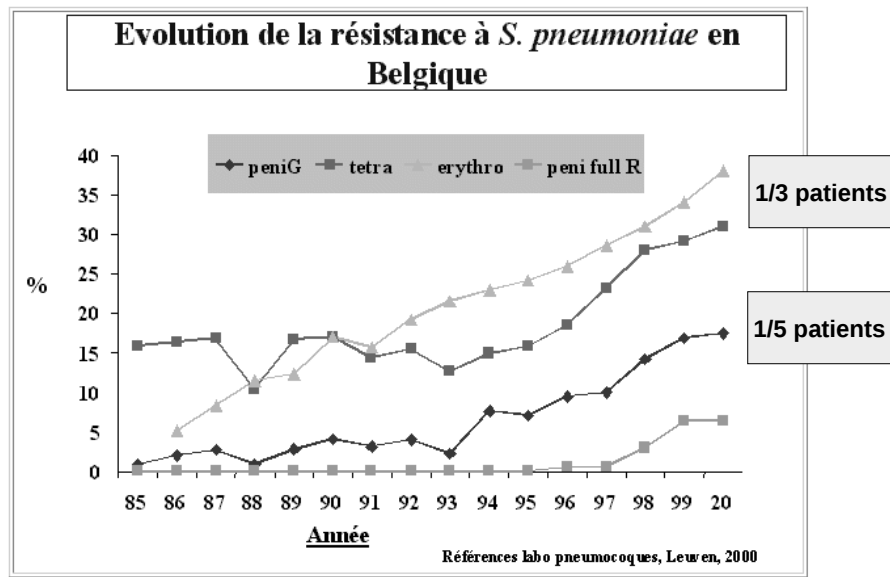
## Et en Belgique : consommation ?

### Consommation en antibiotiques dans 25 pays d'Europe (patients ambulatoires) en 2003



## Et en Belgique : résistance ?

### Evolution de la résistance à *S. pneumoniae* en Belgique



## 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 ?

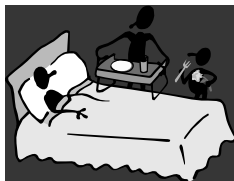
Quizz : préféreriez-vous développer une infection avec le *Pseudomonas* de gauche ou de droite ?



## 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

BCI  
CBib

Folia  
Pharmaco  
therapeutica

Répertoire  
Commenté des  
Médicaments  
Janvier 2003

articles de mise au point

**FAUT-IL PRESCRIRE UN ANTIBIOTIQUE EN CAS D'ABCS DENTAIRE?**

Le traitement des abcès dentaires aigus repose avant tout sur la chirurgie dentaire locale. Une antibiothérapie n'est indiquée que dans la cellulite d'origine dentaire s'accompagnant de signes généraux. Dans ce cas, une amoxicilline, ou un macrolide [n.d.l.r. en cas de contre-indication à une pénicilline], peut être prescrit en première intention, après ou immédiatement avant l'acte dentaire, pour une durée de 3 à 5 jours.

31/10/2008

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

23



## Médecins ?

- mise à disposition des données épidémiologiques

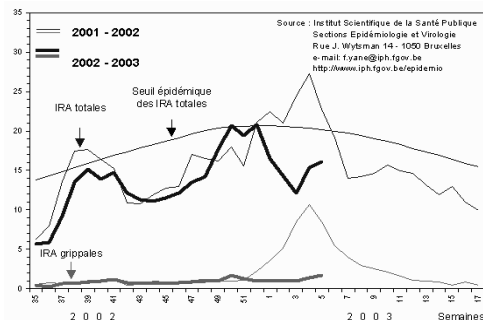
Ministère des Affaires Sociales, de Santé Publique et de l'Environnement

**Institut Scientifique de la Santé publique (ISP)**

(Anciennement : Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie)

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

incidence  
des maladies infectieuses



31/10/2008

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

24



## Médecins ?

- mise à disposition des données épidémiologiques



## 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 <sub>B</sub> | % 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          |

31/10/2008

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

25



## Médecins ?

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



Formerly CARDS® GS® 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  $\beta$ -lactamase activity of bacteria.

Kit beta-LACTAMtest is intended for rapid detection of bacterial  $\beta$ -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  $\beta$ -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    |

31/10/2008

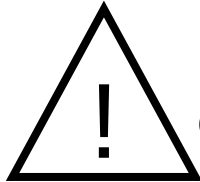
01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

26



## 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

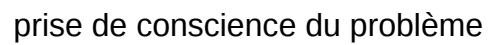
# Bon usage des antibiotiques: Comment ?



public:

prise de conscience du problème

31/10/2008 01: principes chimiothérapie anti-infectieuse 29



# Campagnes publiques



Bruxelles, le 20 novembre 2000.

Objet: Campagne de sensibilisation rationnelle des antibiotiques

Cher Docteur, Madame, Monsieur

La Commission de coordination conférence européenne sur le prob 1998 ("The Microbial Threat"). scientifique est d'obtenir une utilisation rationnelle : en agriculture (utilisation en médecine vétérinaire et bien l'augmentation inquiétante de l'antibiotique



les a  
à elle

consommions

consument  
des antibiotiques

bientôt

beaucoup d'antibiotiques

Il ne faut pas toujours avoir  
nécessaires

beaucoup d'antibiotiques  
auront perdu leur efficacité

Il faut utiliser  
raisonnablement  
de la façon  
la plus

Assurez-vous  
de prescrire



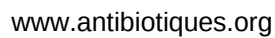
**les antibiotiques:**  
à utiliser  
moins souvent  
mieux

[www.antibiotiques.org](http://www.antibiotiques.org)

31/10/2008

01: principes chimiothérapie antinfectieuse

30



## Campagnes publiques

File Edit View History Bookmarks Yahoo! Tools Help

http://www.antibiotics-info.be/index.php?lang=fr

Webmail Bapcoc

**BAPCOC** ACCUEIL QUE SONT LES ANTIBIOTIQUES USAGE ADEQUAT PAS UNE PANACEE RISQUES PARLEZ-EN TESTEZ VOS CONNAISSANCES LIEN



### L'INEFFICACITE DES ANTIBIOTIQUES DANS LE TRAITEMENT DES RHUMES, DES BRONCHITES AIGUES ET DES GRIPPES

PARLEZ-EN  
À VOTRE MÉDECIN.

FAITES CONNAÎTRE  
CE SITE À VOS AMI(E)S

POUR TOUT SAVOIR  
SUR LA CAMPAGNE

31/10/2008 01: principes chimiothérapie antiinfectieuse 31

## Critères rationnels de sélection d'un antibiotique



31/10/2008 01: principes chimiothérapie antiinfectieuse 32

## 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

espèce bactérienne

sensibilité aux antibiotiques



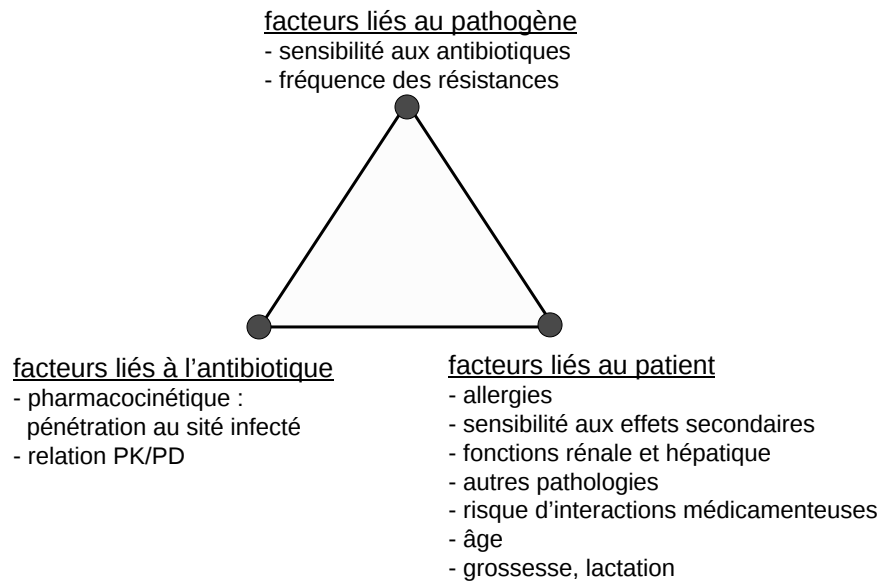
**Si possible :**

prélèvement (facilité d'accès au site infecté !)

**Mais la plupart du temps, empirique !**

connaissance de l'épidémiologie locale

### 3. Sélection d'un antibiotique



### 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 déficiente
- 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
- Bactéricide insuffisante
- Effet inoculum
- Persistance bactérienne



Adapté de Pechère - Schorderet 1998  
*Pharmacologie, des aspects fondamentaux aux applications thérapeutiques*

# Pharmacocinétique / Pharmacodynamie (PK/PD) des antibiotiques

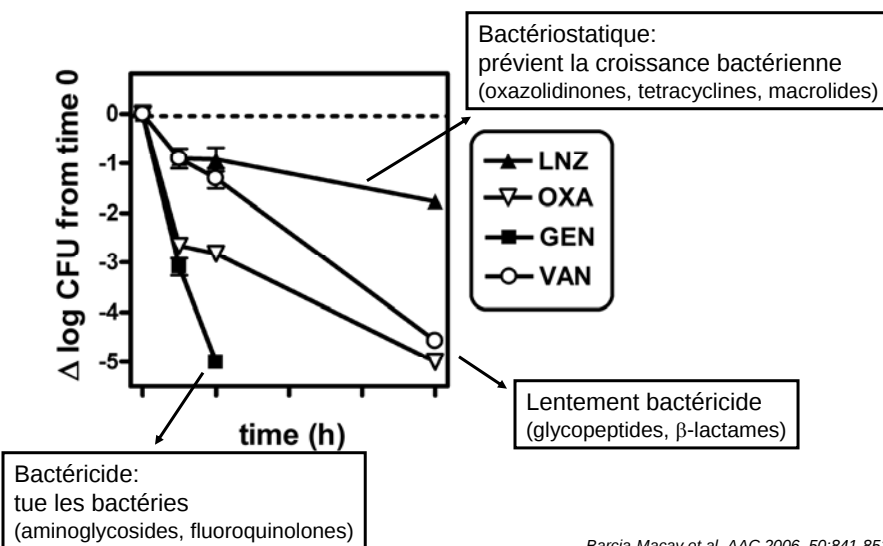
31/10/2008

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

37

## Caractérisation de l'activité d'un antibiotique

bactériostatique vs bactéricide



Barcia-Macay et al, AAC 2006, 50:841-851

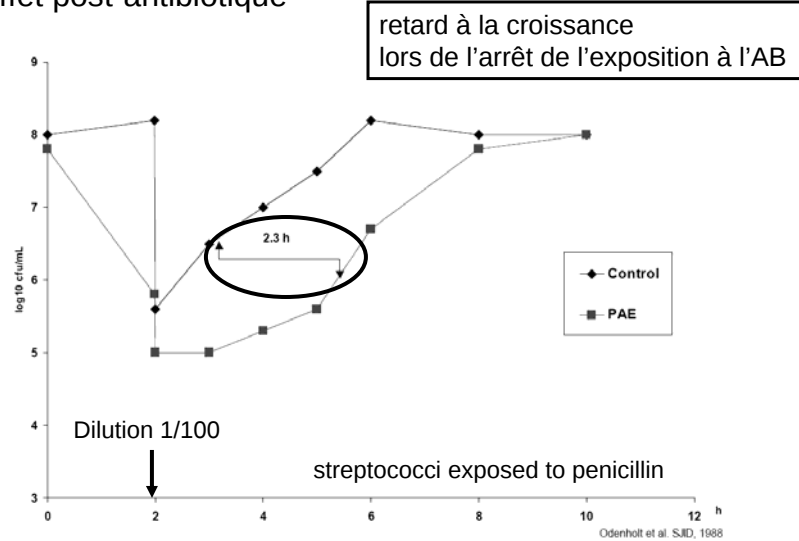
31/10/2008

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

38

## Caractérisation de l'activité d'un antibiotique

### Effet post-antibiotique



31/10/2008

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

39

## Caractérisation de l'activité d'un antibiotique

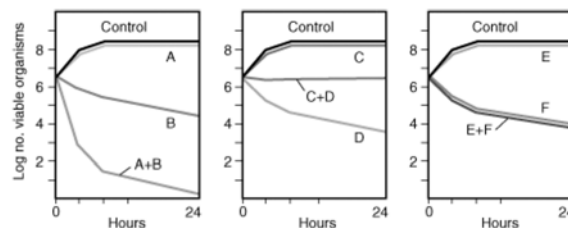
### Combinaisons: synergie vs antagonisme

#### synergie

(aminoglycoside +  $\beta$ -lactame  
streptogramine A + streptogramine B)

#### antagonisme

(tétracycline +  $\beta$ -lactame)



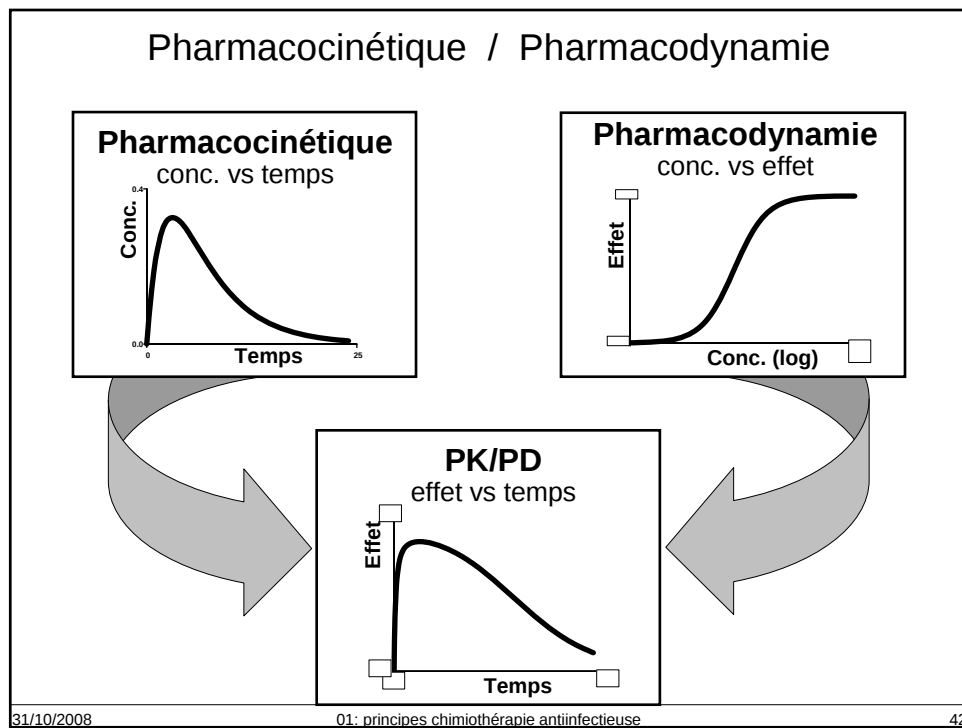
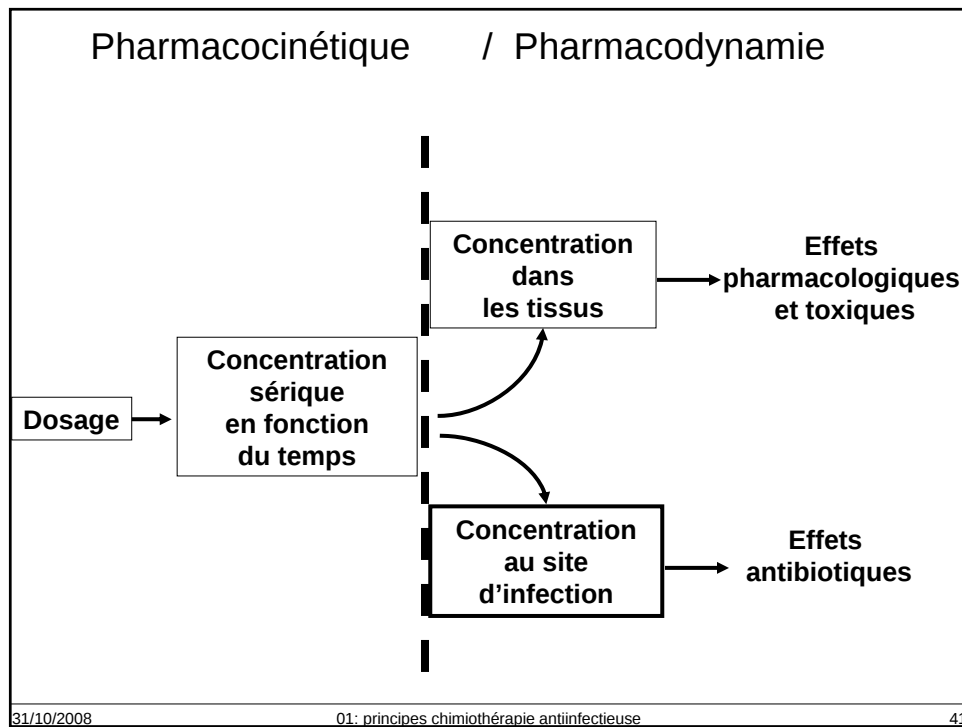
Copyright © 2005, 2004, 2000, 1995, 1990, 1985, 1979 by Elsevier Inc.

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.)

31/10/2008

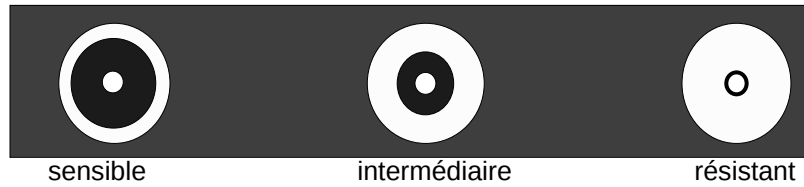
01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

40

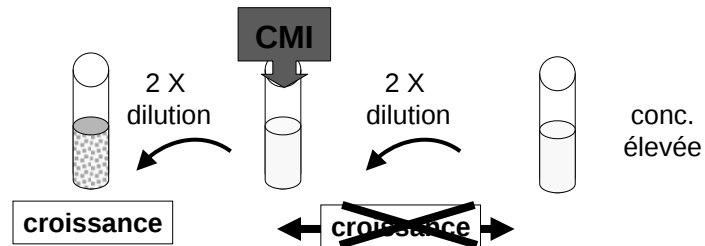


## Détermination de la sensibilité à un antibiotique

**Antibiogramme:** évaluation approximative de la sensibilité



**CMI (concentration minimale inhibitrice):**

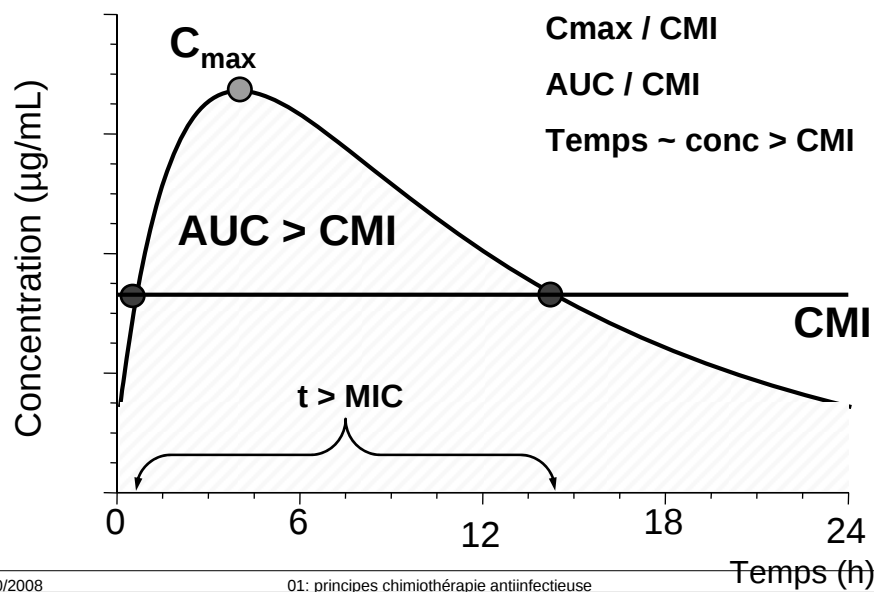


31/10/2008

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

43

## Paramètres pharmacocinétiques en relation avec l'activité des antibiotiques



31/10/2008

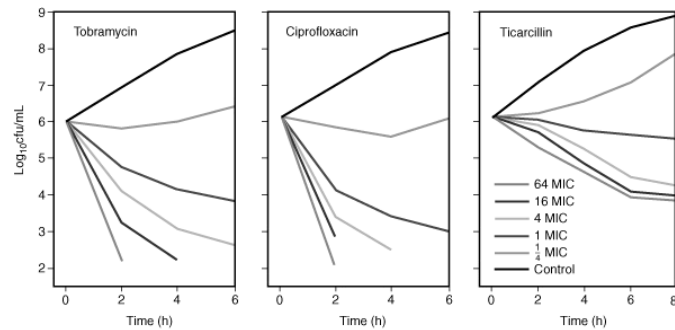
01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

Temps (h)

44

## Effet de la concentration sur l'activité des antibiotiques

Etude in vitro (en bouillon de culture)



Time kill curves for *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 with exposure to tobramycin, ciprofloxacin, and ticarcillin at concentrations from one fourth to 64 times the minimum inhibitory concentration.  
(From Craig WA, Ebert SC. Killing and regrowth of bacteria in vitro: A review. Scand J Infect Dis. 1990;74:63-70.)

31/10/2008

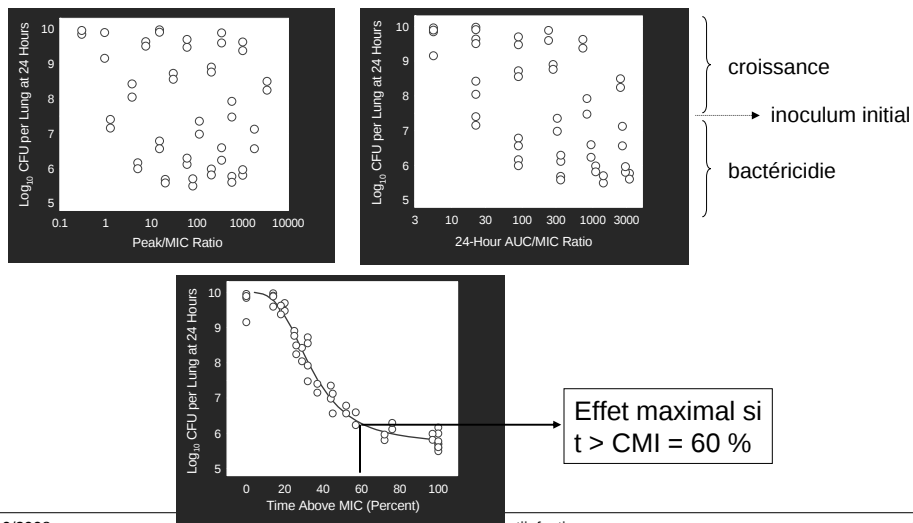
01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

45

## Antibiotiques temps - dépendants

Etude animale:

céfotaxime vis-à-vis de *Klebsiella pneumoniae* (pneumonie chez la souris)



31/10/2008

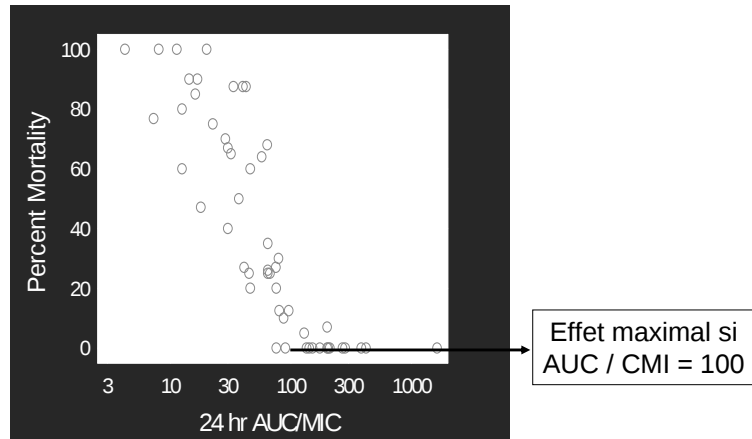
02: principes chimiothérapie anti-infectieuse

46

## Antibiotiques concentration - dépendants

### Etude animale:

fluoroquinolones chez l'animal immunocompromis



31/10/2008

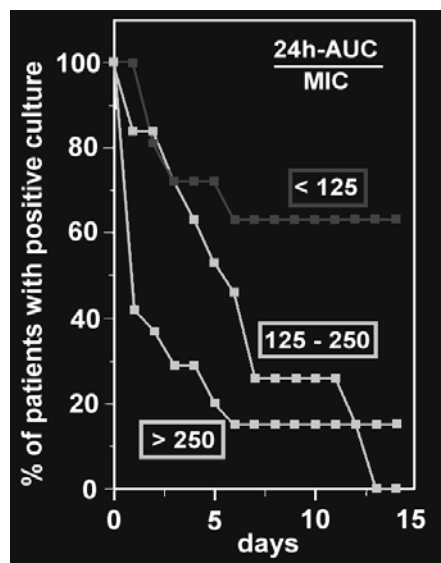
01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

47

## Antibiotiques concentration - dépendants

### Etude clinique:

ciprofloxacine  
chez des patients  
atteints de pneumonie



Forrest et al., AAC, 1993

31/10/2008

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

48

## 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<br>où<br>conc > MIC | Optimiser<br>la durée<br>d'exposition |

31/10/2008

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

49

## Paramètres PK/PD prédictifs de l'efficacité des antibiotiques

- activité dépendant du temps
- effets persistants prolongés

| Antibiotiques                                           | Paramètre PK/PD | But                      |
|---------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------|
| glycopeptides<br>tétracyclines<br>MLS<br>oxazolidinones | AUC / CMI       | Optimiser<br>la quantité |

31/10/2008

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

50

## 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<br>la concentration |

31/10/2008

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

51

## 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<br>et<br>pic / CMI | Optimiser<br>la quantité<br>et<br>la concentration |

31/10/2008

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

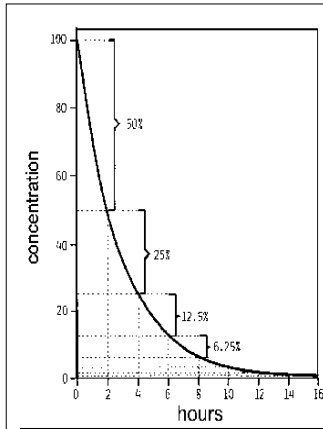
52

## β - lactames



Optimaliser le temps > CMI

cible = 60 %



Adapter pour l'intervalle de dose pour rester > CMI

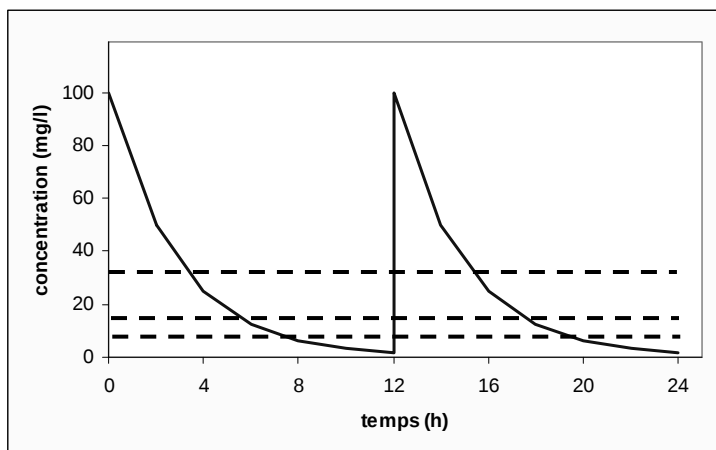
$$C_t = C_0 \times e^{-kt}$$

intervalle acceptable entre deux administrations

- directement proportion. à la dose
- inversément proportion. à la clairance

## 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 %

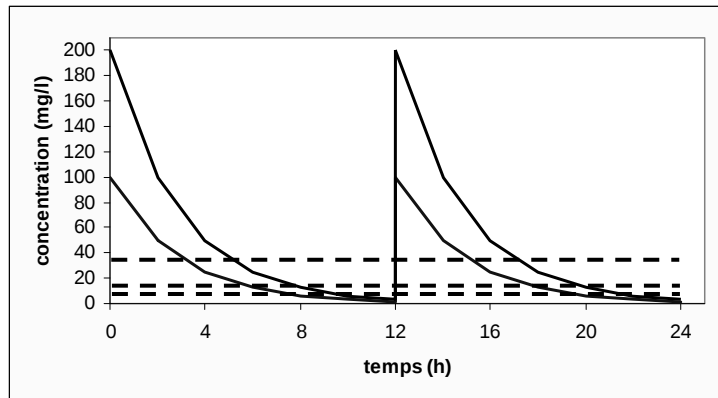


\* β -lactame avec une demi-vie de 2 h et un  $V_d = 0.2 \text{ l/kg}$

## $\beta$ - 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 %

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

31/10/2008

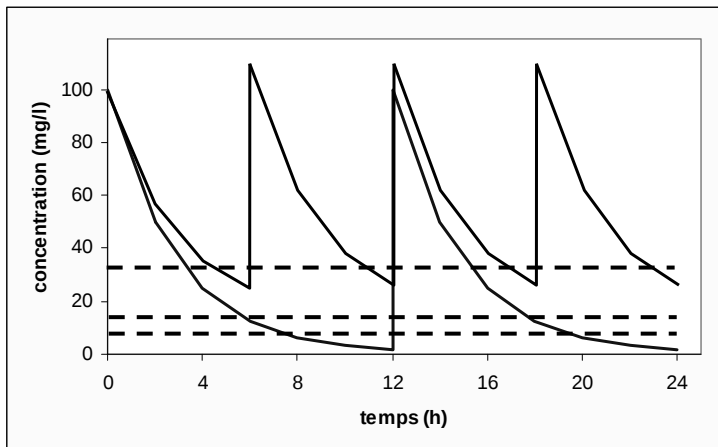
01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

55

## $\beta$ - lactames\* : exemple pratique

multiplier le nombre d'administrations ?

de 2 X à 4 X - dose totale: 4 g/jour



CMI 32 😊  
T > CMI ~ 70 %  
CMI = 16 😊  
T > CMI ~ 100 %  
CMI = 8 😊  
T > CMI ~ 100 %

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

31/10/2008

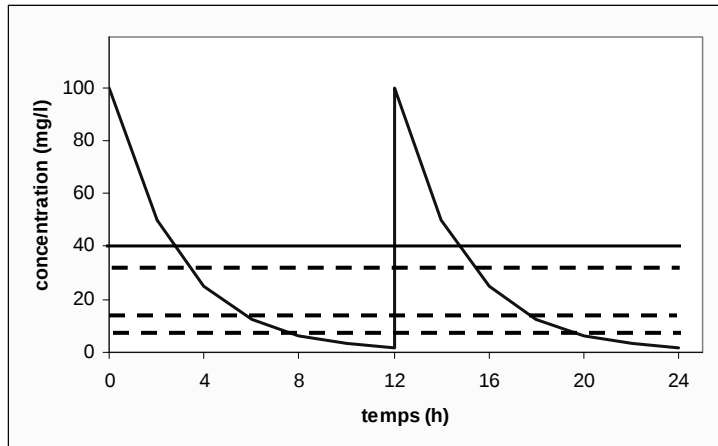
01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

56

## $\beta$ - lactames\* : exemple pratique

maintenir une concentration constante ?

Infusion continue - dose totale: 4 g/jour



CMI = 32  
T > CMI ~ 100 % 😊

CMI = 16  
T > CMI ~ 100 % 😊

CMI = 8  
T > CMI ~ 100 % 😊

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

31/10/2008

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

57

## exemple de posologie: que nous apprend la notice ?

AUGMENTIN (GLAXOSMITHKLINE) | VII A 11 a |

### Dénomination:

AUGMENTIN™  
Amoxicilline/Acide clavulanique

### Posologie:

ADULTES ET ENFANTS DE PLUS DE 12 ANS.

1.) Voie orale.

|                      |                                                                                                         |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Posologie habituelle | 500 mg (comprimés ou sachets) toutes les 8 heures<br>ou<br>875 mg (comprimés) toutes les 12 heures      |
| Infections sévères   | 2 x 500 mg (comprimés ou sachets) toutes les 8 heures<br>ou<br>voie intraveineuse en milieu hospitalier |

31/10/2008

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

58

## exemple de posologie: que nous apprend la notice ?

**AUGMENTIN** (GLAXOSMITHKLINE) | VII A 11 a |

| Dosage                     | Concentrations sériques (mg/l) |        |      |      |      |        |               |
|----------------------------|--------------------------------|--------|------|------|------|--------|---------------|
| Augmentin 875              | 9,58                           | 9,87   | 8,45 | 2,17 | 0,63 | 0,21   | Amoxicilline  |
|                            | 2,49                           | 2,35   | 1,91 | 0,37 | 0,11 | 0,08   | Ac. Clavulan. |
| Augmentin 500              | 8,44                           | 7,51   | 5,33 | 1,29 | 0,43 | 0,15   | Amoxicilline  |
|                            | 2,52                           | 2,41   | 1,68 | 0,33 | 0,12 | < 0,05 | Ac. Clavulan. |
| Temps après administration | 60 min                         | 90 min | 2 h  | 4 h  | 6 h  | 8 h    |               |

500 mg 2 X/ Jour ?  
conc > CMI 0.4 pdt 50 % du temps  
OK pour les souches sensibles...

875 mg 2 X/ Jour ?  
conc > CMI 0.6 pdt 50 % du temps  
OK pour les souches sensibles ....

| Organismes                          | Sensibilité (µg/ml) |                   |
|-------------------------------------|---------------------|-------------------|
|                                     | CMi <sub>50</sub>   | CMi <sub>90</sub> |
| <b>GRAM +</b>                       |                     |                   |
| Streptococcus pneumoniae            | 0,03                | 2                 |
| Streptococcus pneumoniae            | 0,03                | 0,03              |
| Penicil. sens. (CMI < 0,060)        |                     |                   |
| Streptococcus pneumoniae            | 0,25                | 1                 |
| Penicil. intermédiaire (CMI 0,12-1) |                     |                   |
| Streptococcus pneumoniae            | 2                   | 8                 |
| Penicil. résistant (CMI ≥ 2)        |                     |                   |

500 mg 3 X/ Jour ?  
conc > CMI 1 pdt 50 % du temps  
OK pour les souches sensibles ET intermédiaires

si nécessaire: →

2.) Voie intraveineuse (milieu hospitalier).  
Posologie habituelle.  
1 Augmentin 1000 toutes les 8 heures, par injection intraveineuse lente.  
En cas d'infections sévères (voir rubrique "Indications"):  
1 Augmentin 2000 toutes les 8 heures, par perfusion de 30 minutes.  
En cas de nécessité, on peut augmenter cette posologie, jusqu'à une administration toutes les 4 heures.

31/10/2008

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

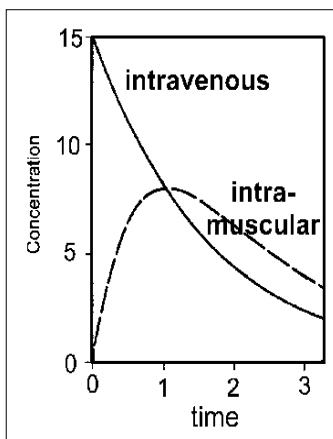
59

## Aminoglycosides



Optimaliser le rapport pic /CMI

**cible = 8**



### 1. Mode d'administration adéquat

i.v.

### 2. Ajuster la dose

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

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

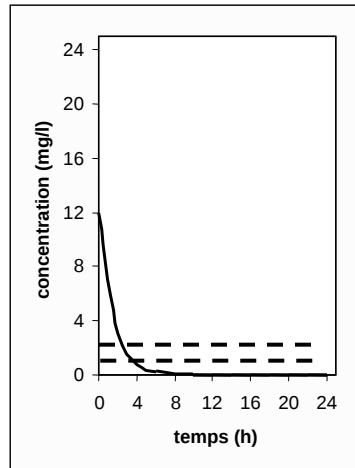
**$\text{dose} = \text{MIC} \times 8 \times V_d$**

31/10/2008

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

60

## 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

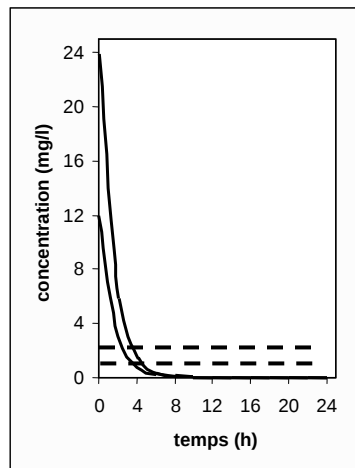
31/10/2008

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

61

## 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

31/10/2008

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

62

## Aminoglycosides : que nous apprend la notice ?

**ISEPACINE®** (SCHERING-PLOUGH)

**Dénomination:** ISEPACINE®

ISEPACINE® 100, solution pour injection à 100 mg/ml

ISEPACINE® 250, solution pour injection à 250 mg/ml

ISEPACINE® 500, solution pour injection à 250 mg/ml

Les microorganismes peuvent être considérés comme sensibles à l'isépamicine si la valeur de la CMI pour l'isépamicine est  $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ , et comme résistants si la valeur de la CMI est  $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ .

*Patient à fonction rénale normale:* la dose recommandée pour les infections graves (telles que pneumonie nosocomiale, infections intra-abdominales, septicémie bactérienne et infections pour lesquelles l'agent pathogène supposé est *Pseudomonas aeruginosa*) est de  $15 \text{ mg/kg}$ , administrée par voie intraveineuse, une fois par jour pendant une période allant jusqu'à 14 jours. Dans les infections à *Pseudomonas*, un traitement antibiotique concomitant peut être indiqué.

Pour des infections moins graves, la dose recommandée est de  $8 \text{ mg/kg}$ , administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire, une fois par jour pendant une période allant jusqu'à 14 jours.

A la dose de  $15 \text{ mg/kg}$ , les concentrations dans les trente minutes suivant la fin de l'injection seraient normalement inférieures à  $85 \mu\text{g/ml}$ . Soixante minutes après la fin de l'injection, la concentration plasmatique d'isépamicine serait inférieure à  $70 \mu\text{g/ml}$ . A la dose de  $8 \text{ mg/kg}$ , la pic plasmatique moyen d'isépamicine à la fin de l'injection est d'environ  $50 \mu\text{g/ml}$ .

~ limite de sensibilité PD  
pour une dose de  $15 \text{ mg/kg}$

Pic/CMI ~ 12

Pic/CMI ~ 6

31/10/2008

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

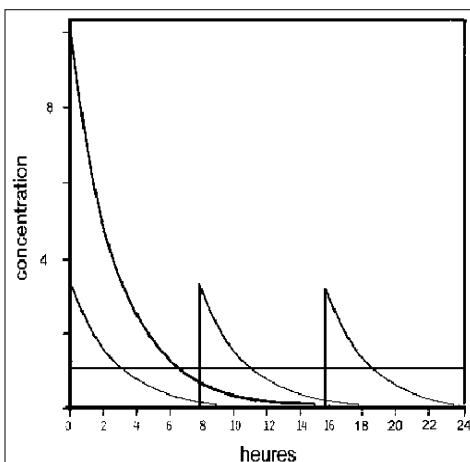
63

## Fluoroquinolones



optimiser le rapport AUC / CMI

**cible = 125**



$$\text{AUC} = \text{dose} / \text{Cl}$$

1. Adjuster la dose journalière  
~ AUC-cible
2. Adapter le nb d'administrations  
~ pharmacocinétique

31/10/2008

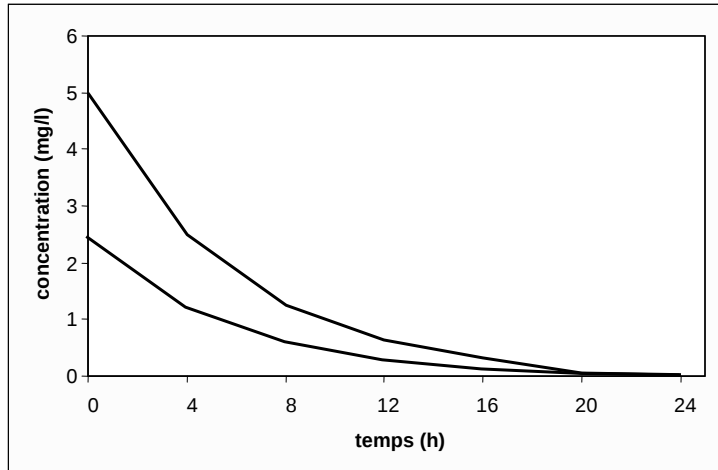
01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

64

## Fluoroquinolones : exemple pratique

1. L'AUC (et le pic) sont proportionnels à la dose

→ ajuster la dose



31/10/2008

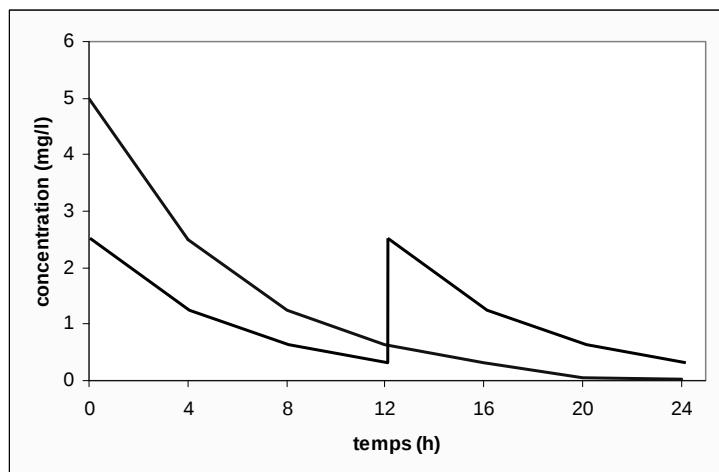
01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

65

## Fluoroquinolones : exemple pratique

2. L'AUC est indépendante du nb d'administrations (mais PAS le pic)

→ prendre le schéma qui convient



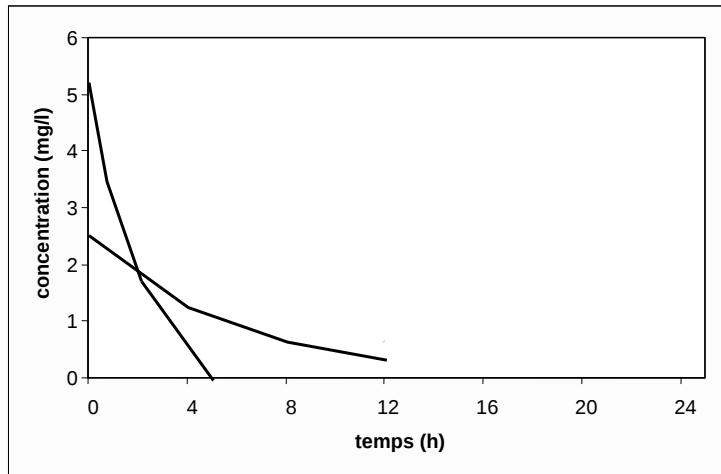
31/10/2008

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

66

## Fluoroquinolones : exemple pratique

3.  $L'AUC = \text{dose} / CI \rightarrow$  une molécule à longue  $t_{1/2}$  peut être administrée à une dose + faible pour atteindre une même AUC



31/10/2008

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

67

## Fluoroquinolones

### Résumé

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

31/10/2008

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

68

## 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

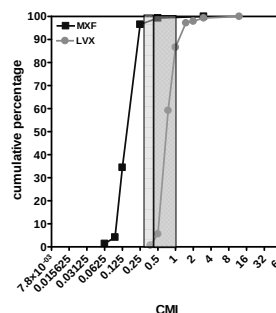
Inhibition de l'activité des CYP 450  
chondrotoxicité  
phototoxicité

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

## Fluoroquinolones : quel choix sur base des doses recommandées ?

| molécule     | Dosage<br>(mg/24h) | AUC * | CMI pour<br>AUC/ CMI = 125 |
|--------------|--------------------|-------|----------------------------|
| lévofloxacin | 500                | 73    | 0.4                        |
|              | 1000               | 146   | 0.8                        |
| moxifloxacin | 400                | 48    | 0.4                        |

\* sur base des demi-vies normales; doses pour un adulte de 60 kg



CMI ~ limite de sensibilité PD



CMI << limite de sensibilité PD



Distribution des CMI de pneumocoques isolées en Belgique  
chez des patients atteints de pneumonie communautaire  
*Lismond et al, 2007*