CONCEPTS GENERAUX DE PHARMACOLOGIE ANTI-INFECTIEUSE

Enseignant: F. Van Bambeke

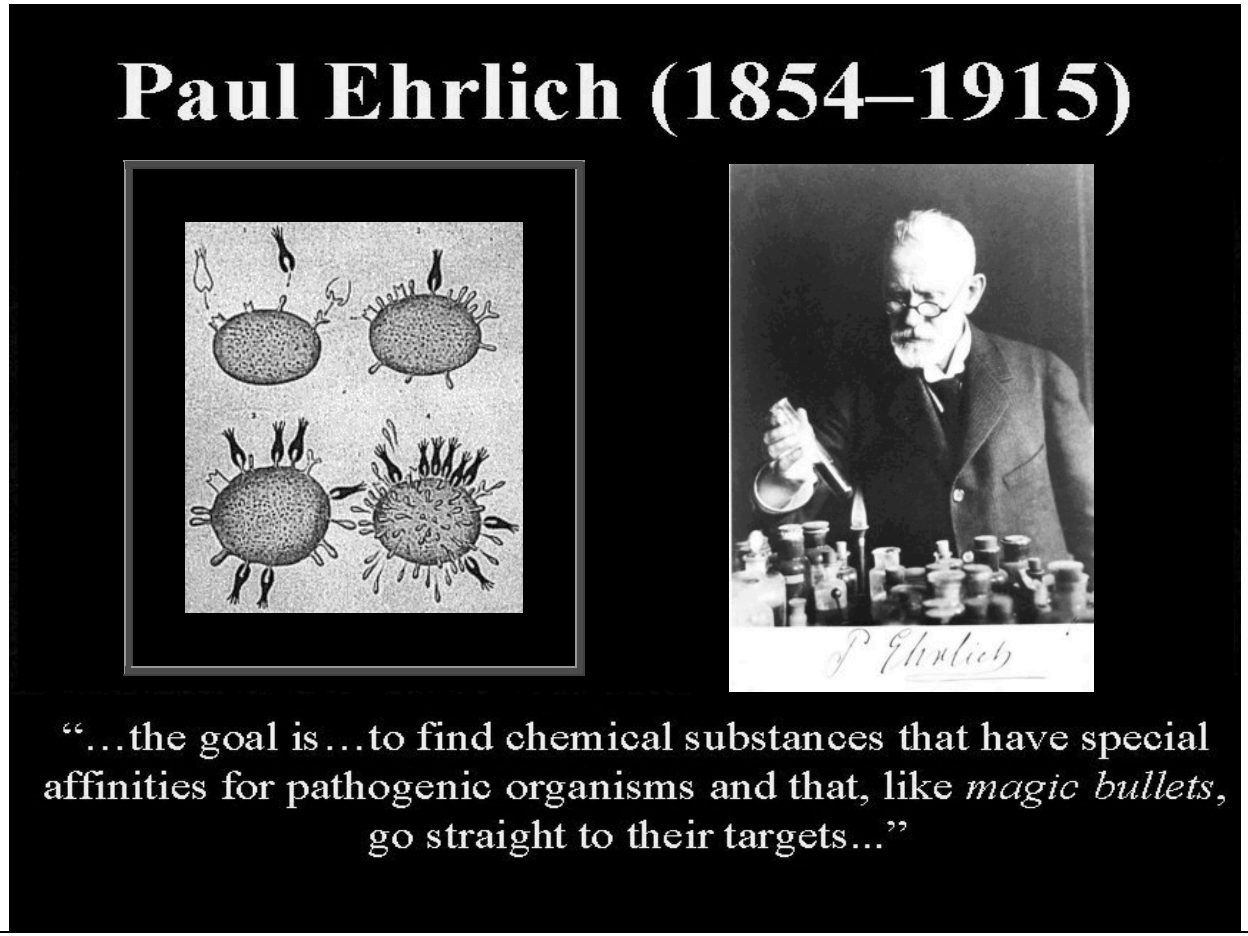
FARM2129 – année 2008-2009

Anti-infectieux:
action et résistance

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

But d'une chimiothérapie anti-infectieuse :

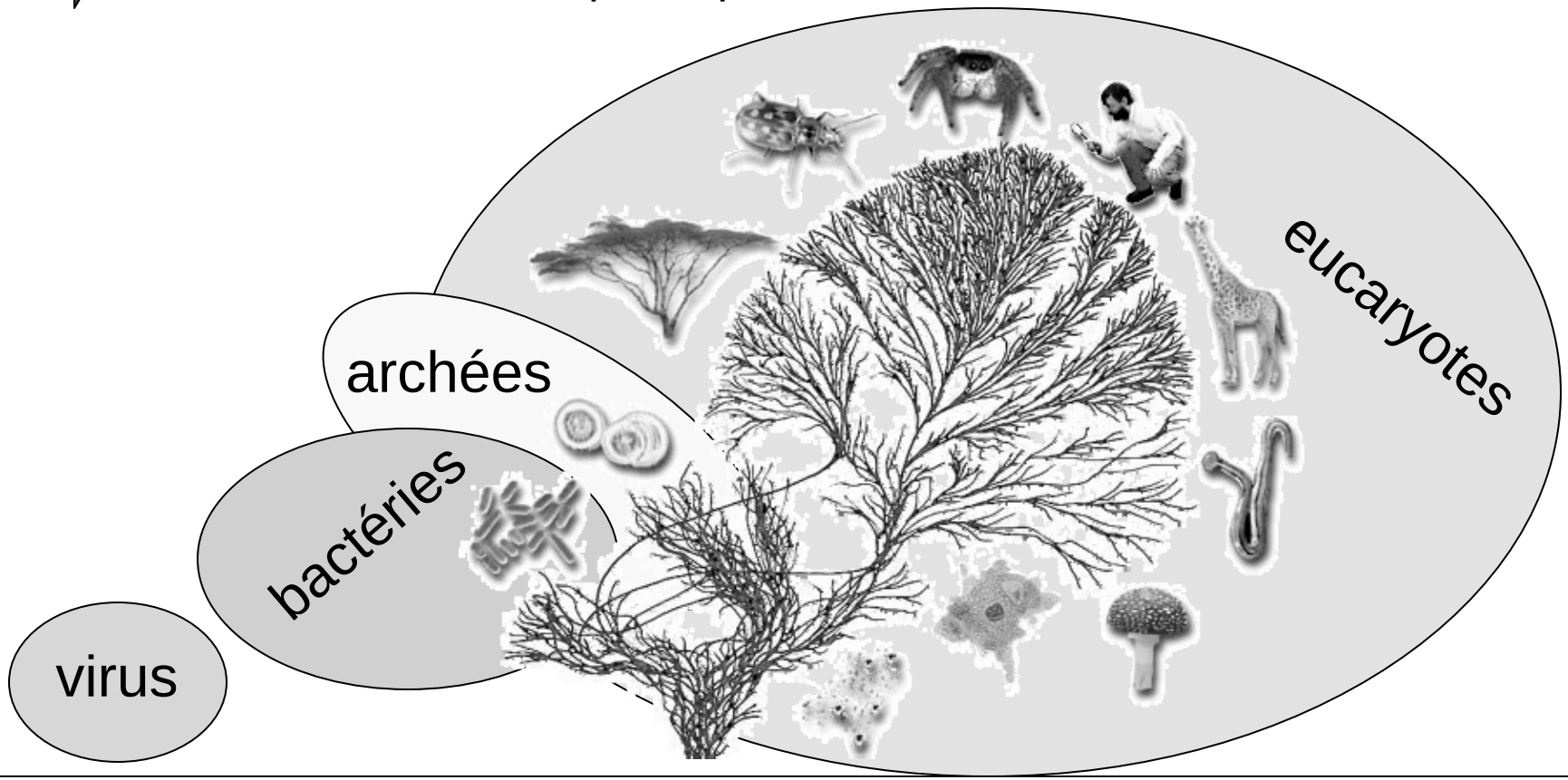
Théorie des « Magic bullets » de Paul Ehrlich



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

<u>But d'une chimiothérapie anti-infectieuse :</u>
a minima, empêcher la croissance, ou mieux, tuer l'agent infectieux sans causer de dommages aux cellules de l'hôte

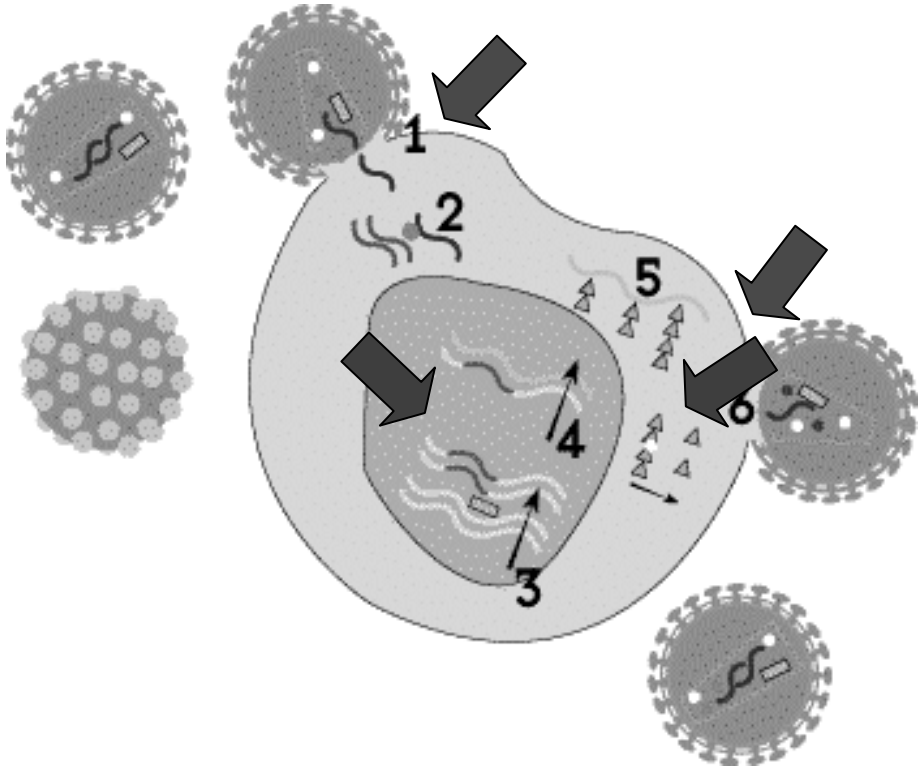
➡ Recherche de cibles spécifiques !



Cibles potentielles anti-virales

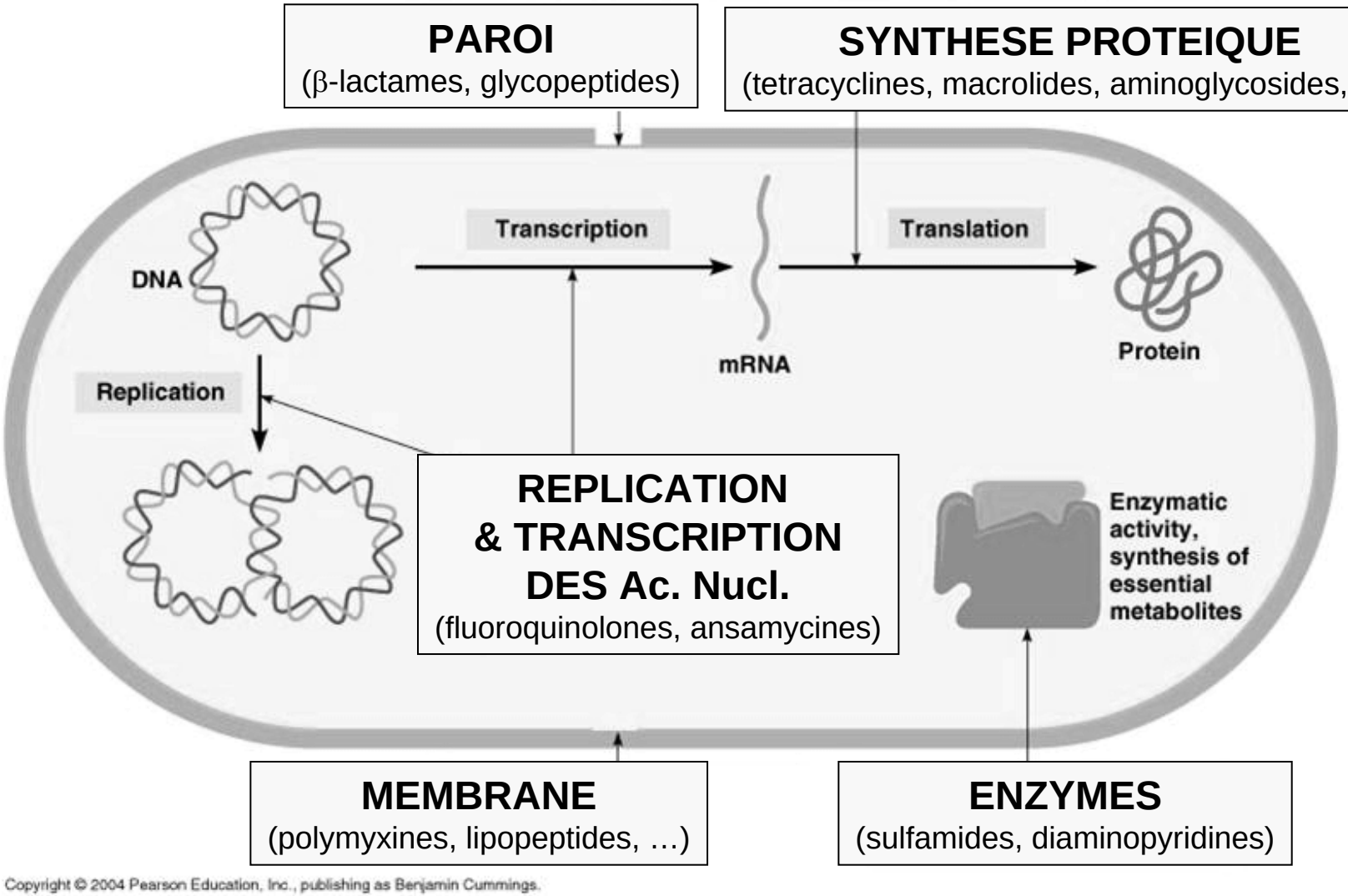
Virus = parasite obligatoire d'une cellule

- 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

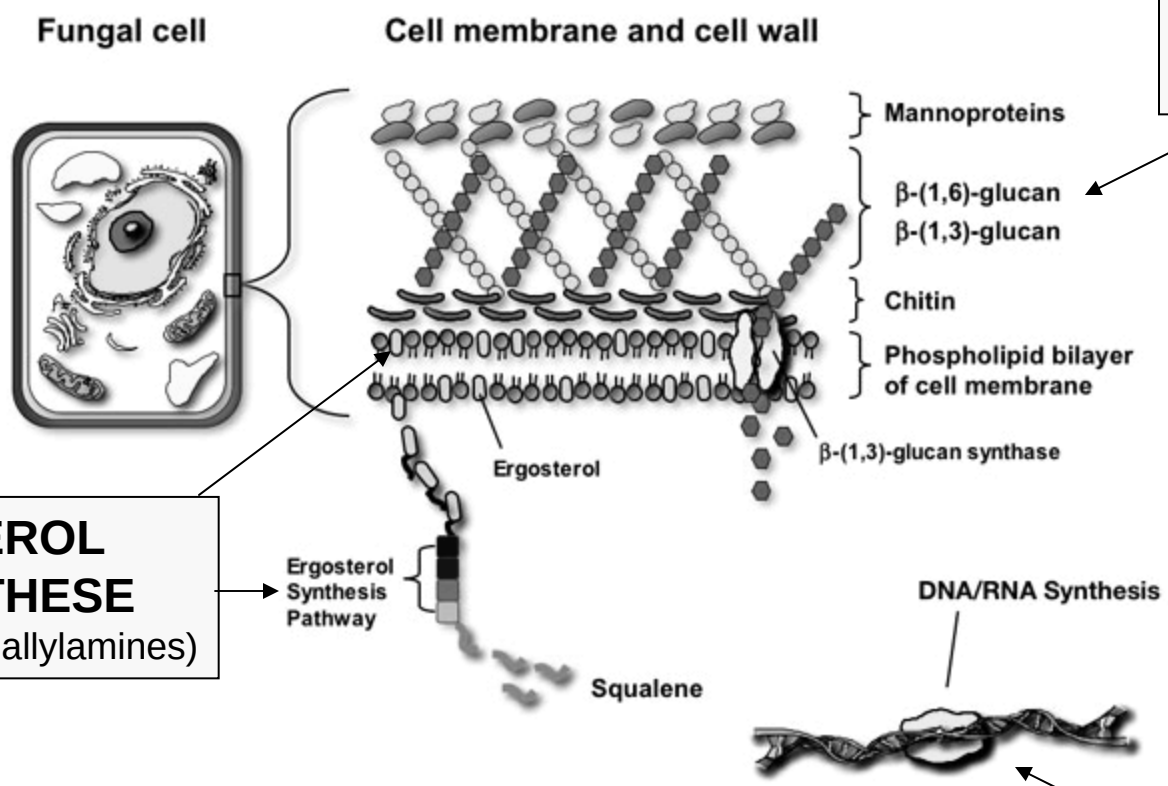


Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Cibles potentielles anti-fongiques

Champignons = eucaryotes; peu de cibles spécifiques …

SYNTHESE des GLYCANS
(échinocandines)

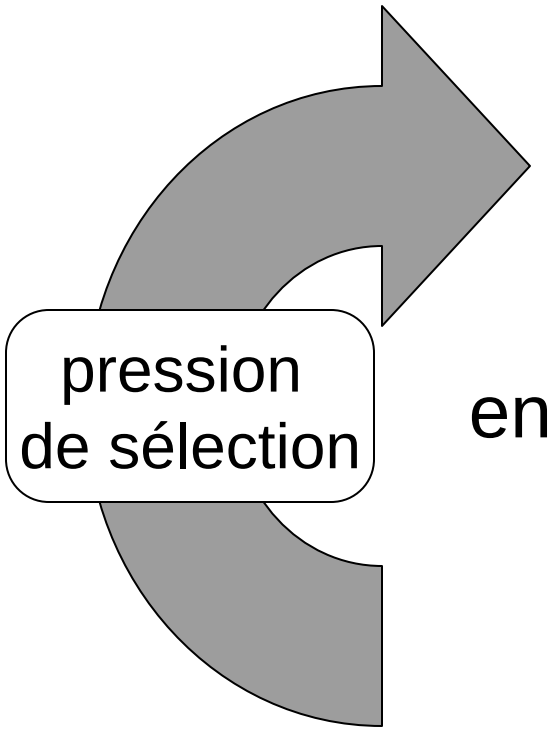


ERGOSTEROL et sa SYNTHESE
(polyènes, azoles, allylamines)

SYNTHESE des Ac. Nucl.
(5-fluorocytosine, griséofulvine)

La résistance aux agents anti-infectieux: pourquoi ?

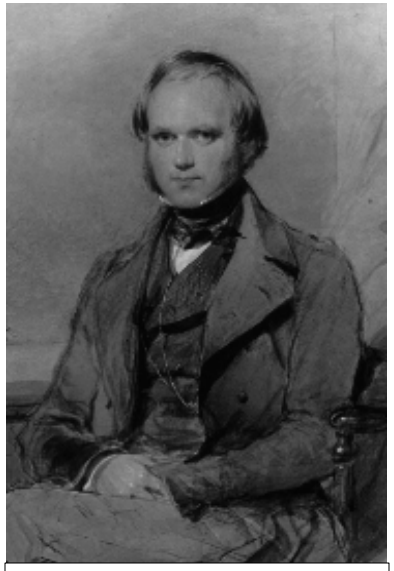
Une simple application des concepts de Darwin ...



gene

enzyme / nucléoprotéine

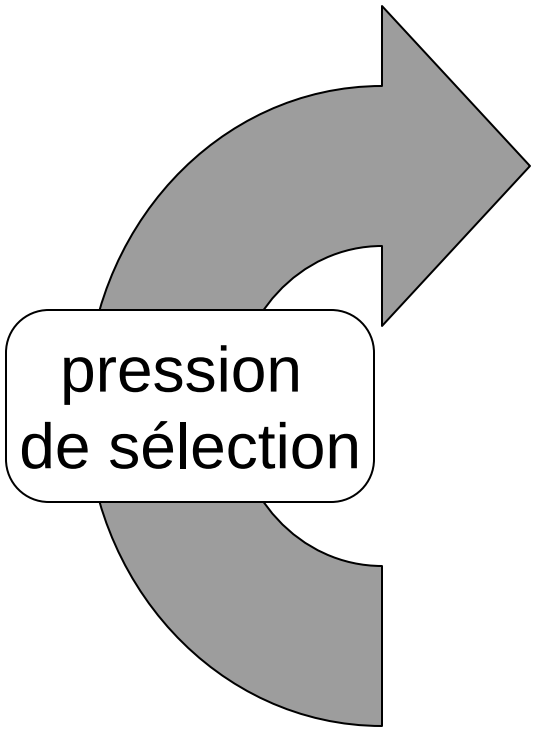
function



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 ...



- « *do it your-self* »

  ⇨ mutation ponctuelle

- « *buy it* »

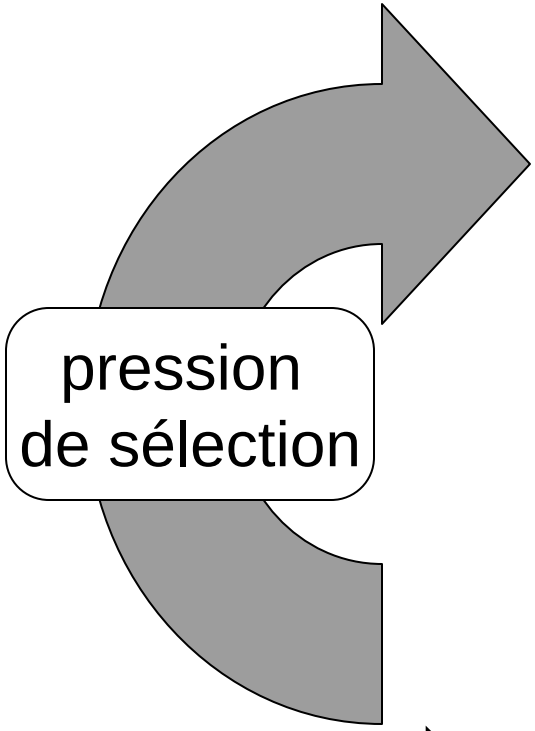
  ⇨ transfert de gènes

⇨ **Sélection → optimisation**

La résistance aux agents anti-infectieux: pourquoi ?

Une simple application des concepts de Darwin …

à un matériel hautement modulable



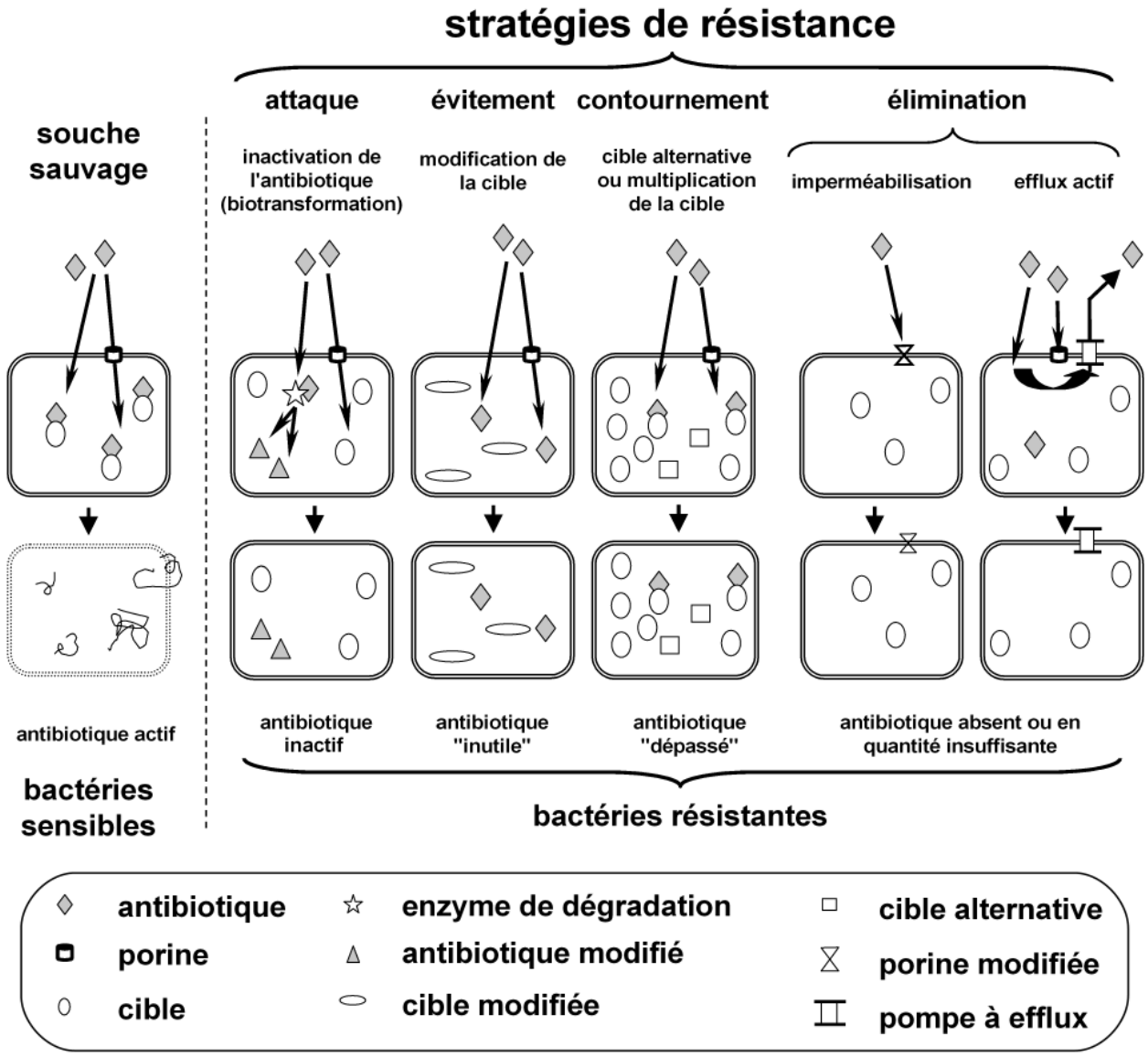
- un foyer infectieux typique contient plus de 10^6 - 10^9 organismes
- la plupart des bactéries se divisent TRES vite (20 min…) et se répandent
- les bactéries pathogènes échangent facilement du matériel génétique

acquisition et dissémination rapides de caractères de résistance

Mécanismes de résistance aux anti-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

Mécanismes de résistance aux anti-bactériens

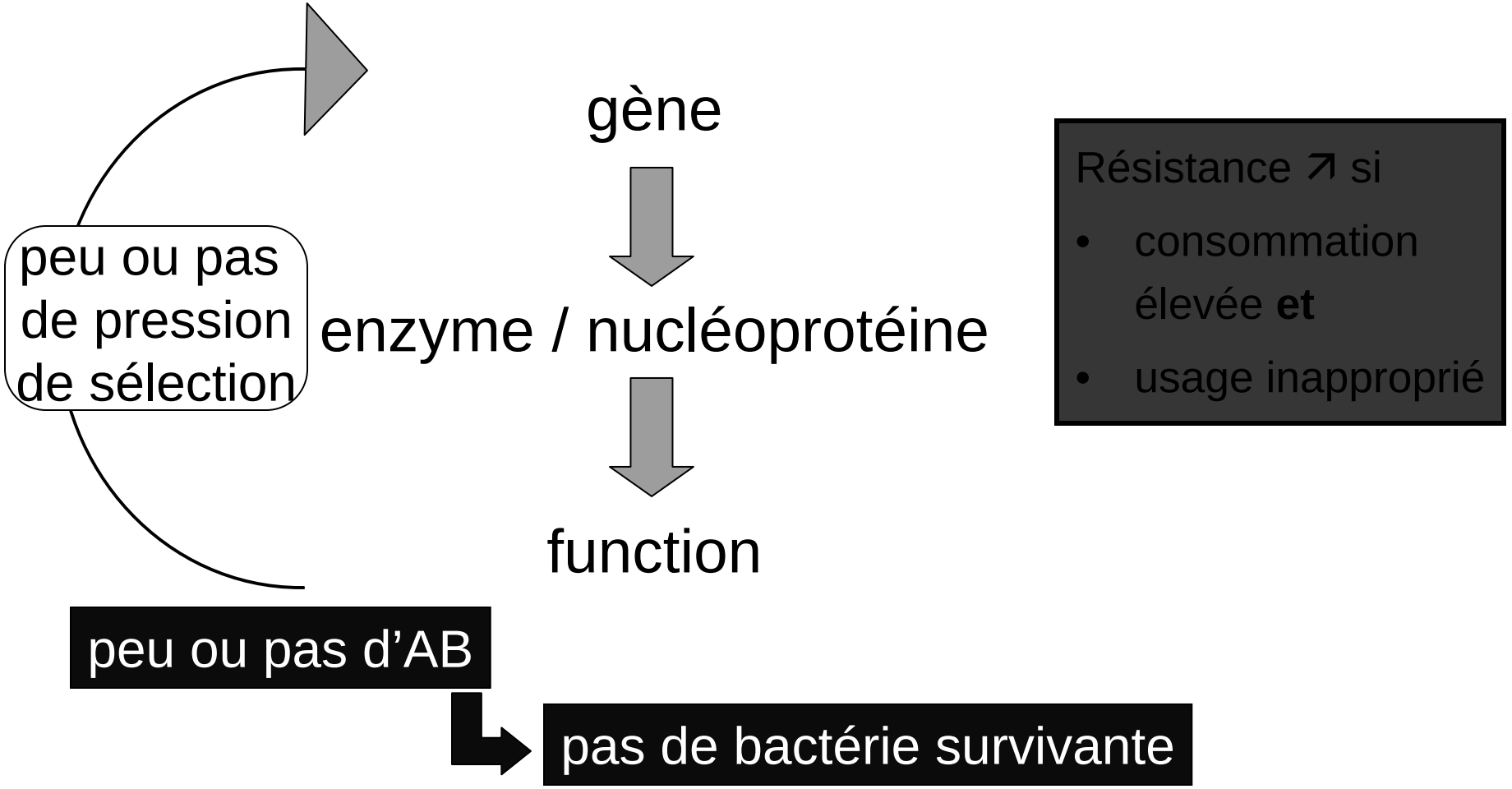


Mesaros et al. Louvain méd. (2005) 124:308-320

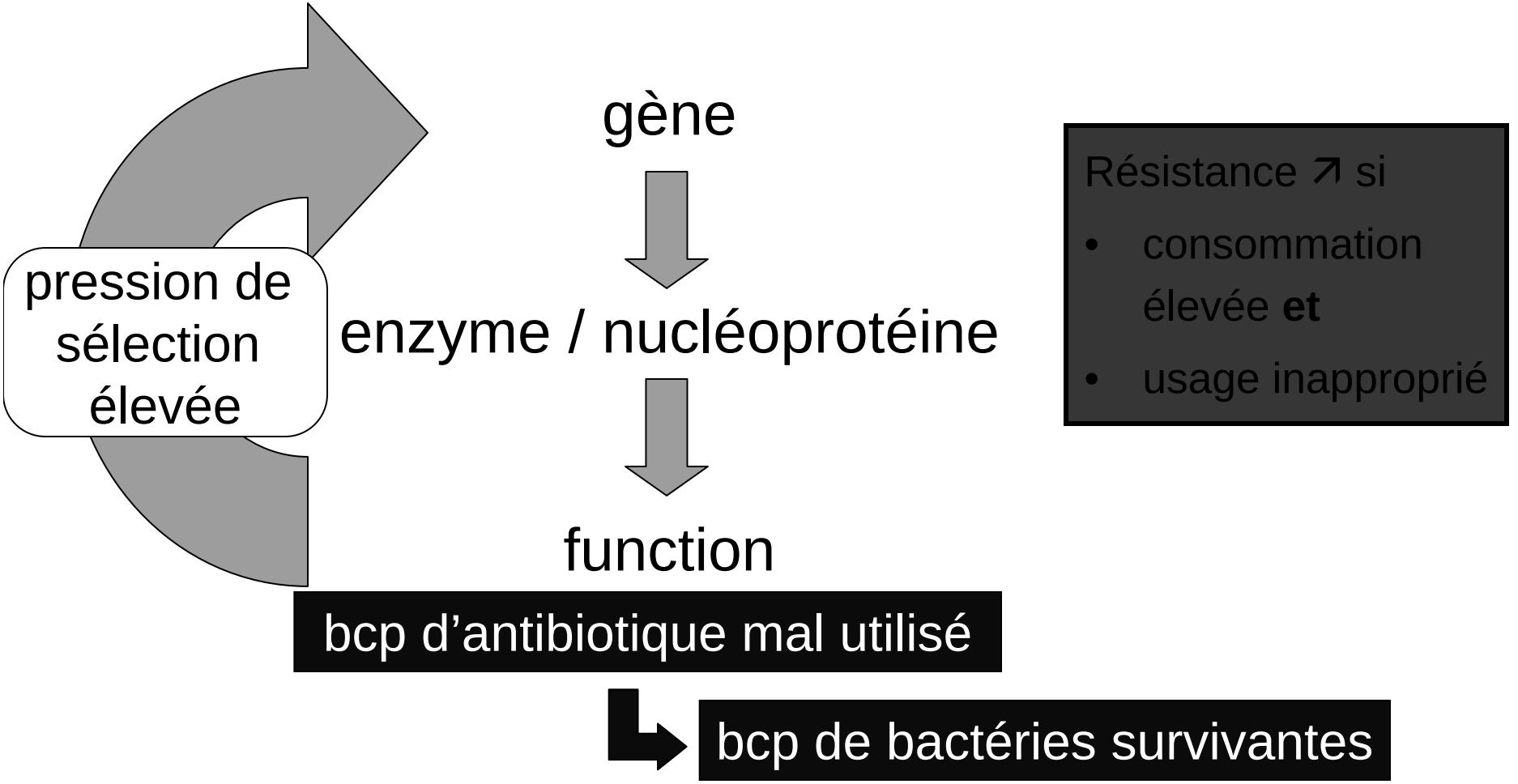
Mécanismes de résistance aux anti-fongiques

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



La résistance est liée à un mauvais usage des antibiotiques

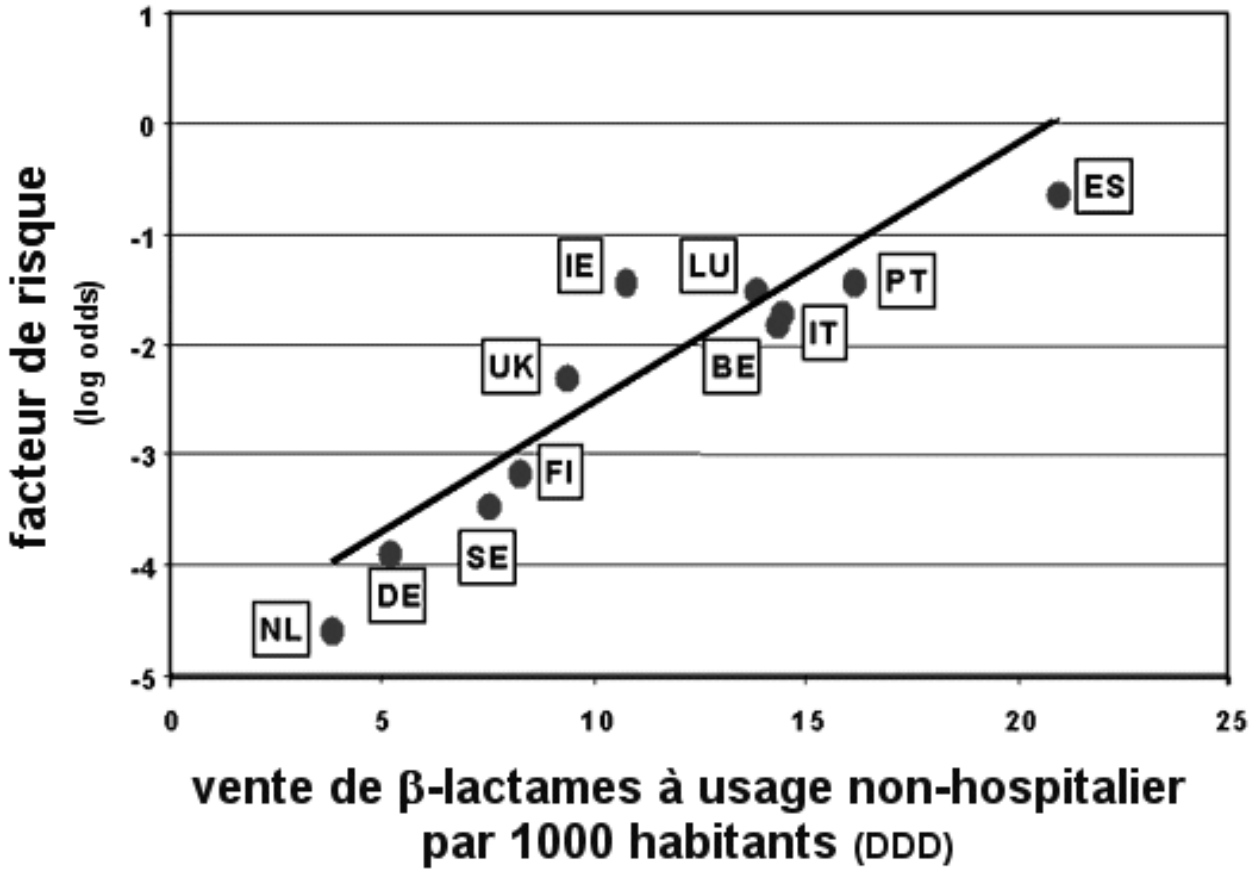


Résistance ↗ si

- consommation élevée **et**
- usage inapproprié

Relation entre usage des antibiotiques et résistance

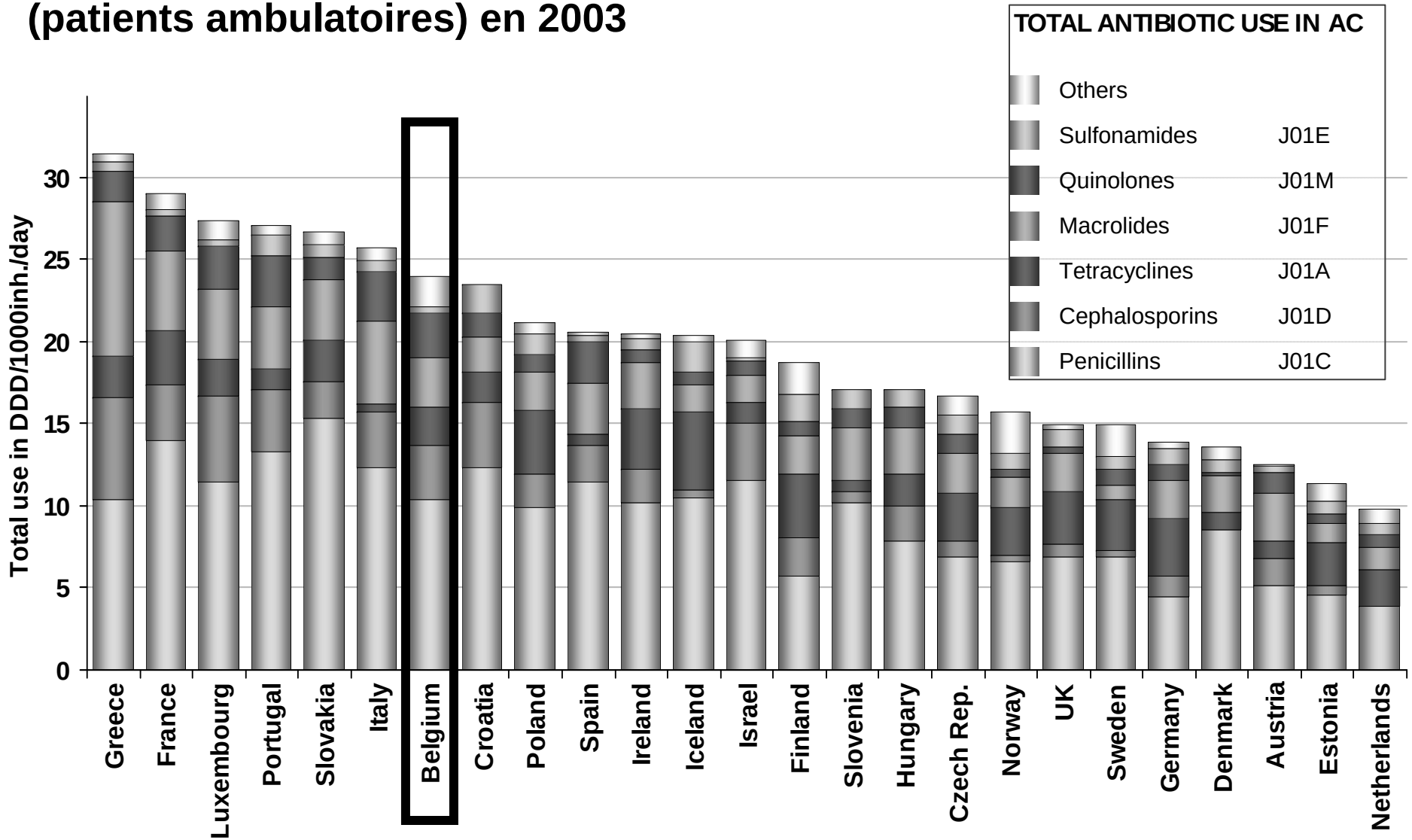
Correlation entre les niveaux de risque de résistance des pneumocoques à la pénicilline et les ventes de cette classe d'antibiotiques (usage non hospitalier) entre des pays de l'U.E.



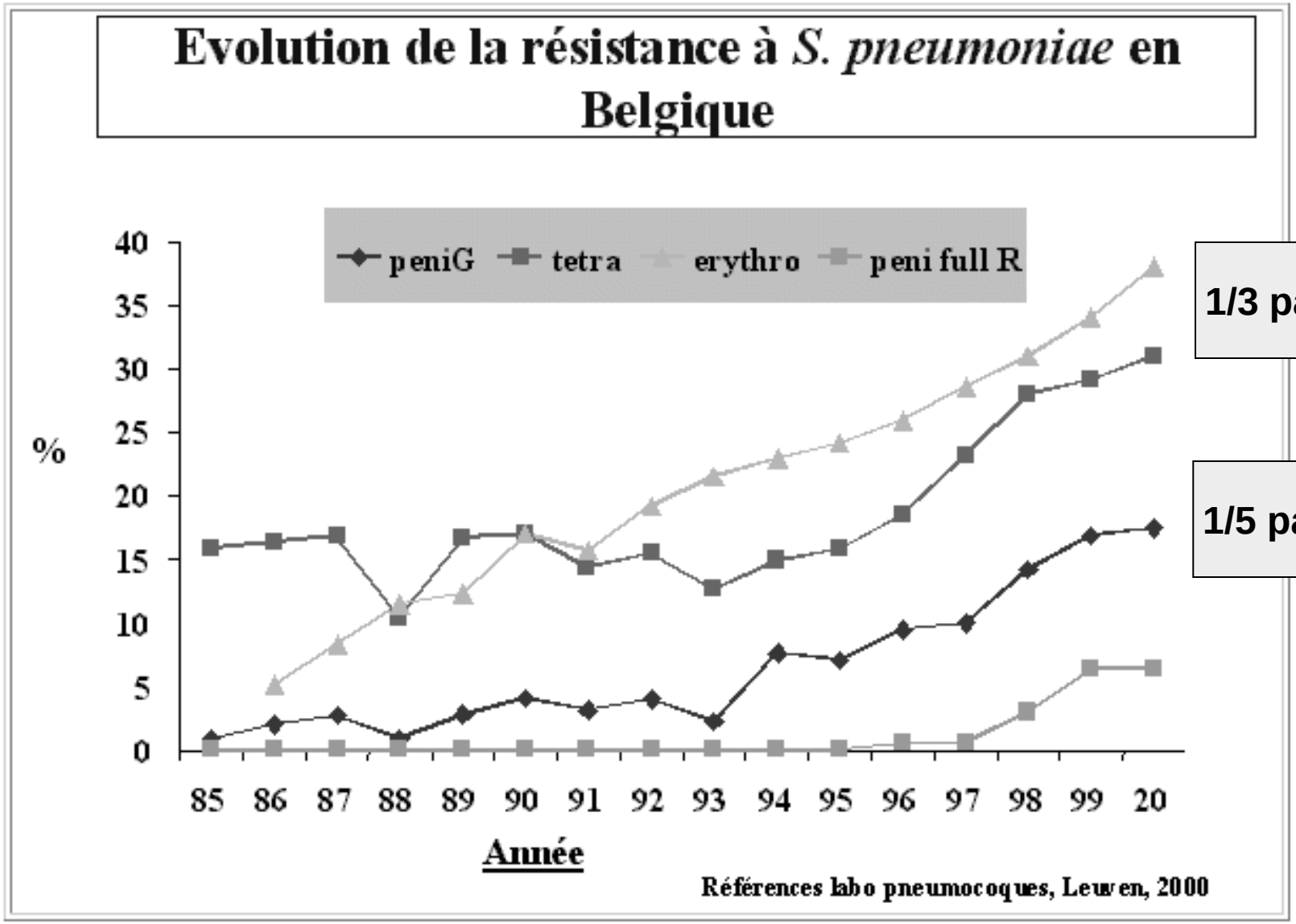
Bronzwaer et al. Emerg Infect Dis 2002;8:278-82

Et en Belgique : consommation ?

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



Et en Belgique : résistance ?



1/3 patients

1/5 patients

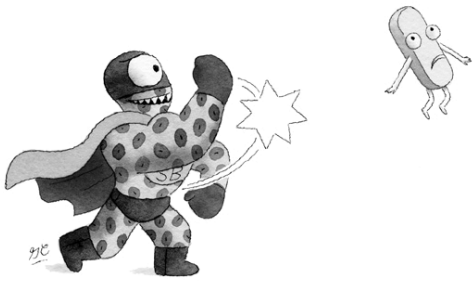
Résistance aux anti-infectieux: est-ce un réel problème ?

- 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

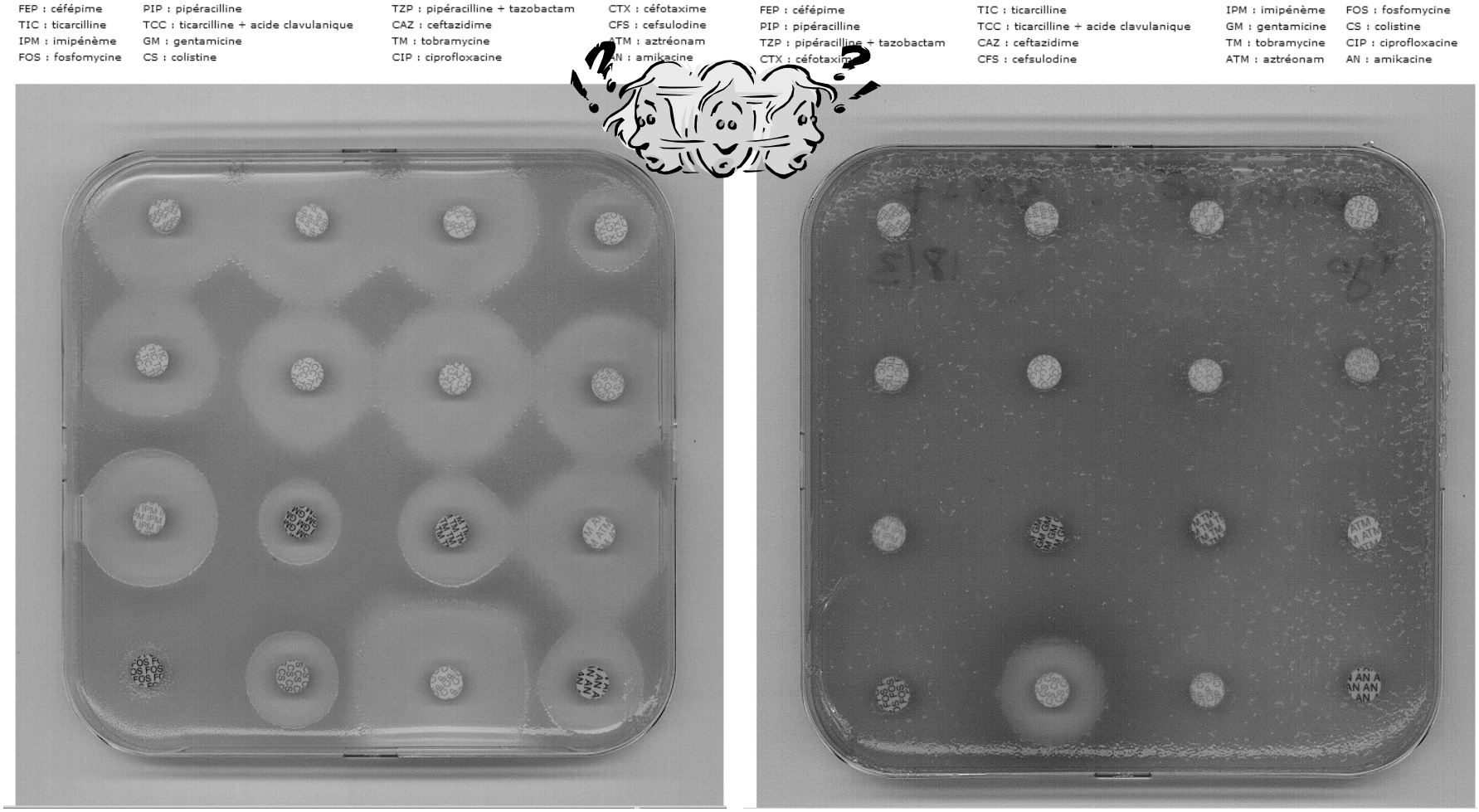
- Pour les antibiotiques, problème clairement lié à la surconsommation, car souvent prescrits sans indication réelle ni diagnostic précis de l'agent causal …

  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 ?

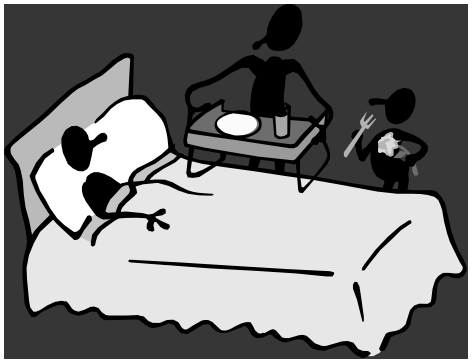


P. Plésiat; http://medecinepharmacie.univ-fcomte.fr/bacterio_web/

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

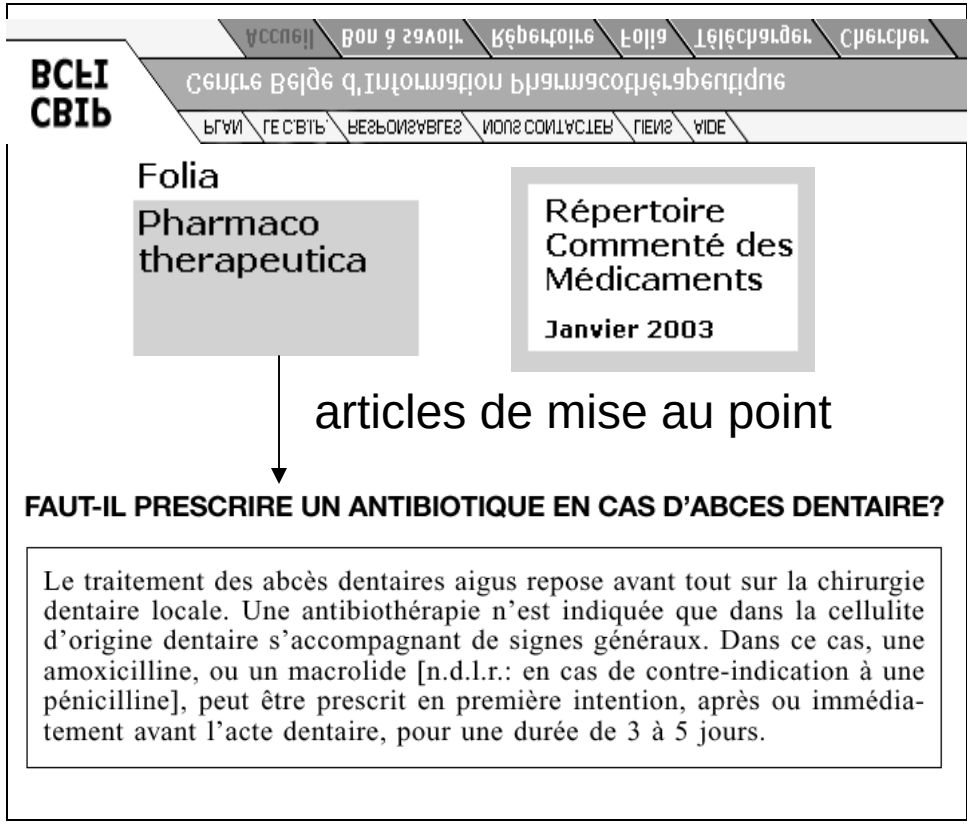
REUNION DE CONSENSUS

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

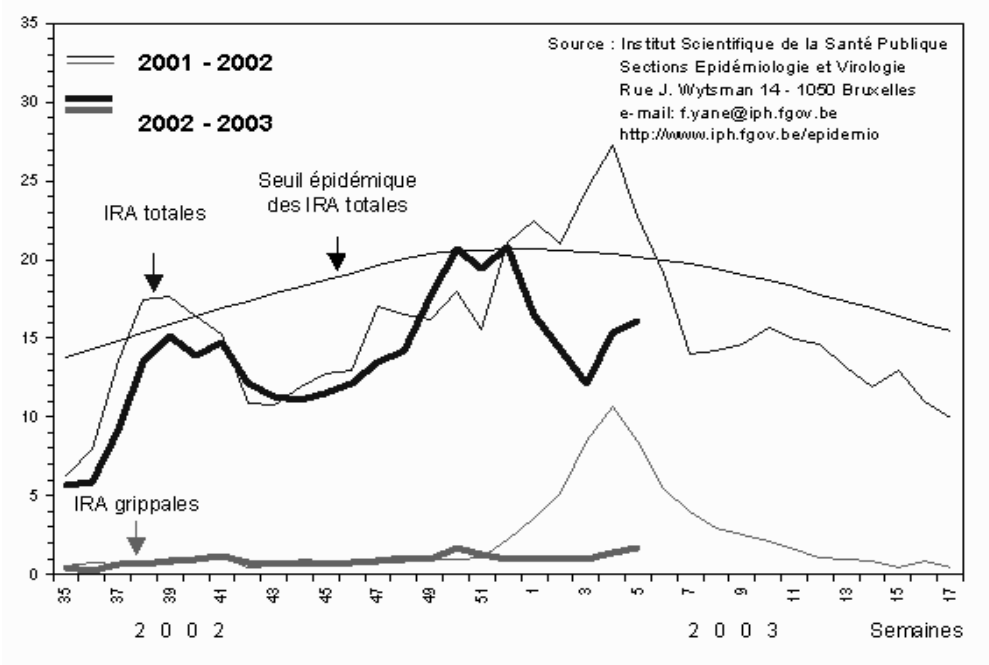
Ministère des Affaires Sociales, de Santé Publique et de l'Environnement

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

incidence
des maladies infectieuses



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.

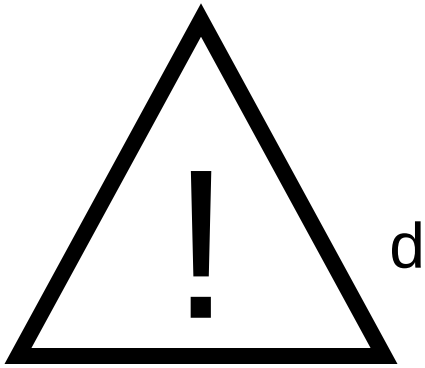
Kit beta-LACTAMtest is intended for rapid detection of bacterial b-lactamase activity by acidimetric method. Method is based on the principle of benzylpenicilin hydrolysis and subsequent change of acidity of medium; increased pH results in colour change of acidobasic indicator from red to yellow. Kit 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	
Negative	

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 ?

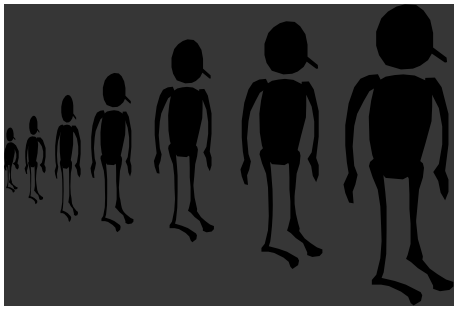
- en cas de prescription d'antibiotique, assurer l'usage optimal .

➢ 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 ?



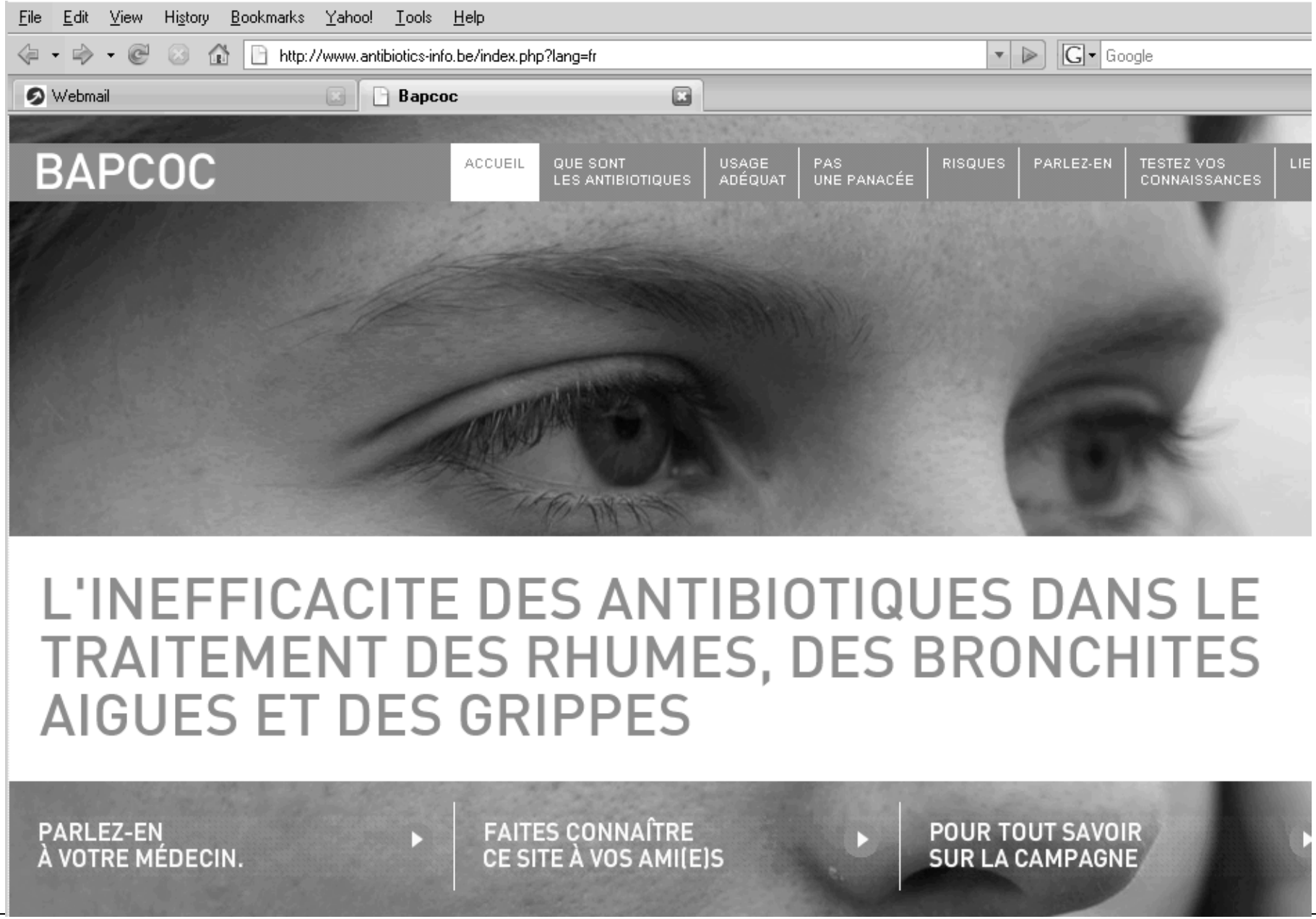
public:

prise de conscience du problème

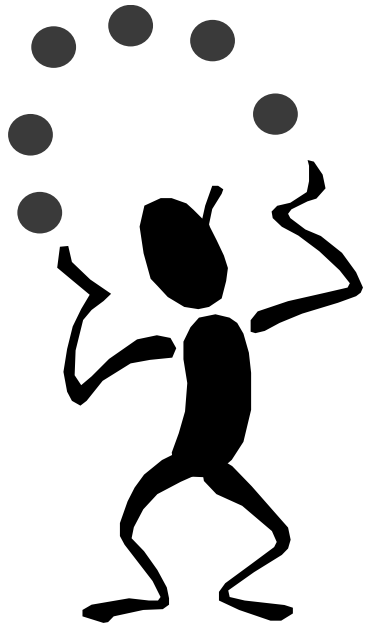
Campagnes publiques

www.antibiotiques.org

Campagnes publiques



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)

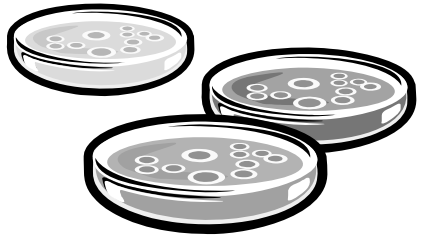
facteurs prédisposants

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

2. Identification du pathogène

espèce bactérienne

sensibilité aux antibiotiques



Si possible :

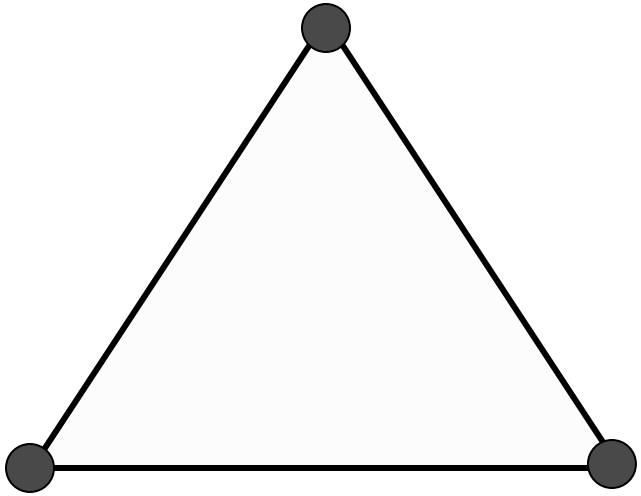
prélèvement (facilité d'accès au site infecté !)

Mais la plupart du temps, empirique !

connaissance de l'épidémiologie locale

3. Sélection d'un antibiotique

<u>facteurs liés au pathogène</u>
- sensibilité aux antibiotiques
- fréquence des résistances



<u>facteurs liés à l'antibiotique</u>
- pharmacocinétique :
  pénétration au sité infecté
- relation PK/PD

<u>facteurs liés au patient</u>
- 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 inital 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

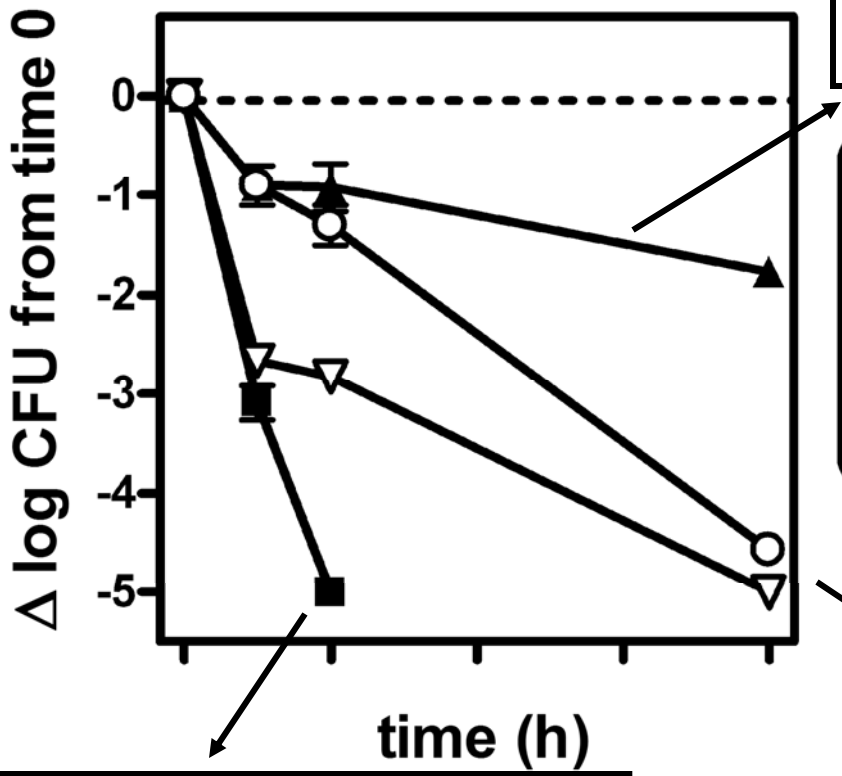
Adapté de Pechère - Schorderet 1998
Pharmacologie, des aspects fondamentaux aux applications thérapeutiques

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)

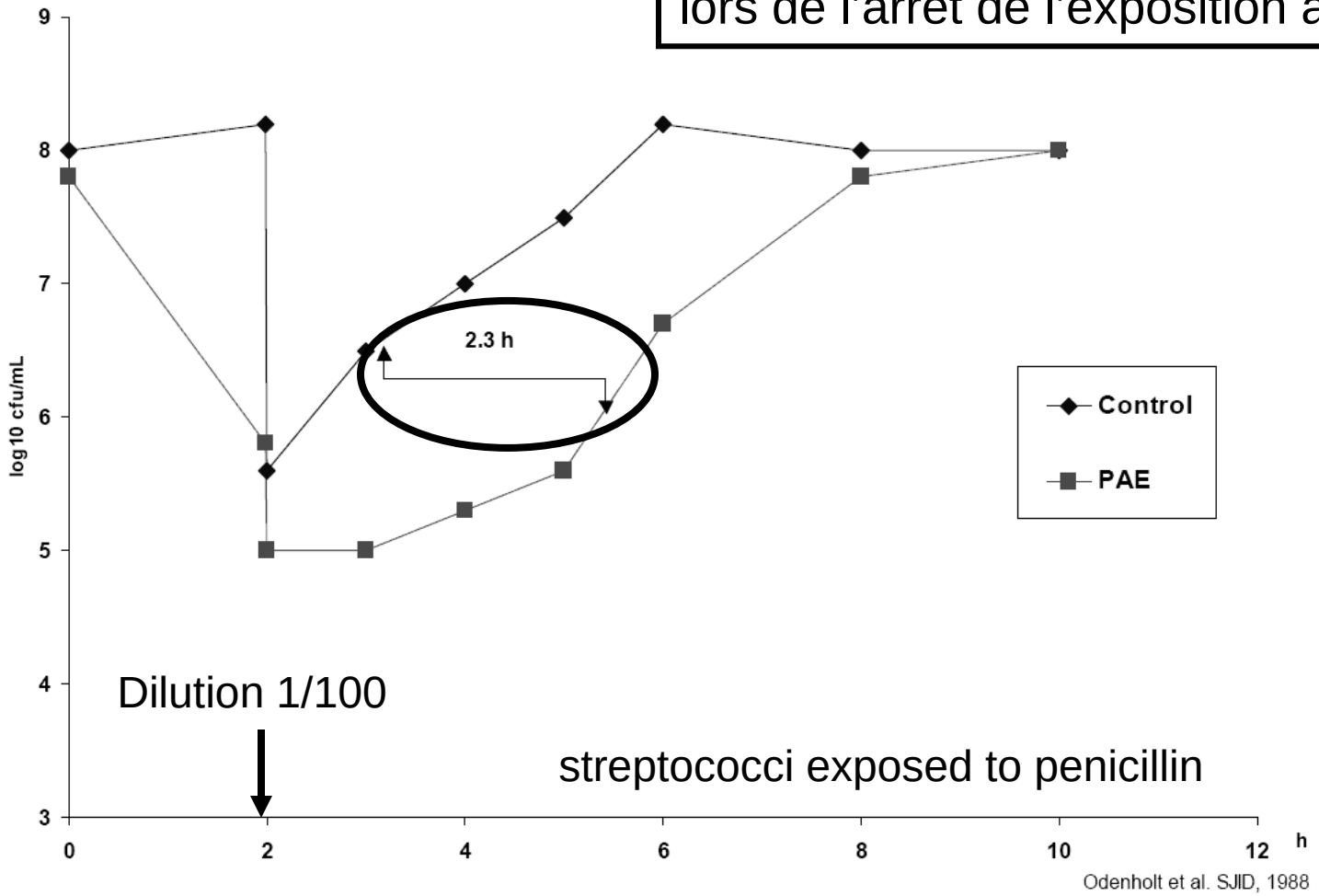
Bactéricide:
tue les bactéries
(aminoglycosides, fluoroquinolones)

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

Caractérisation de l'activité d'un antibiotique

Effet post-antibiotique

retard à la croissance
lors de l'arrêt de l'exposition à l'AB



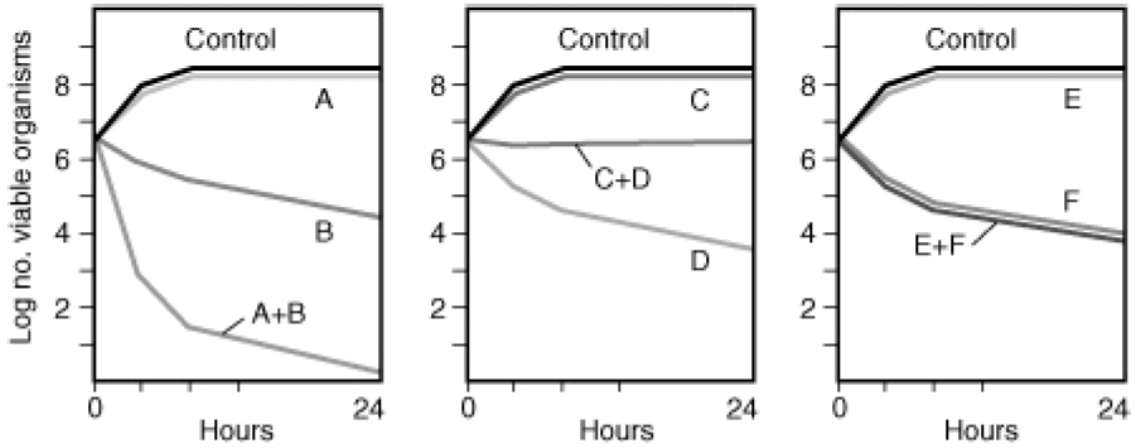
Odenholt et al. SJID, 1988

Caractérisation de l'activité d'un antibiotique

Combinaisons: synergie vs antagonisme

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

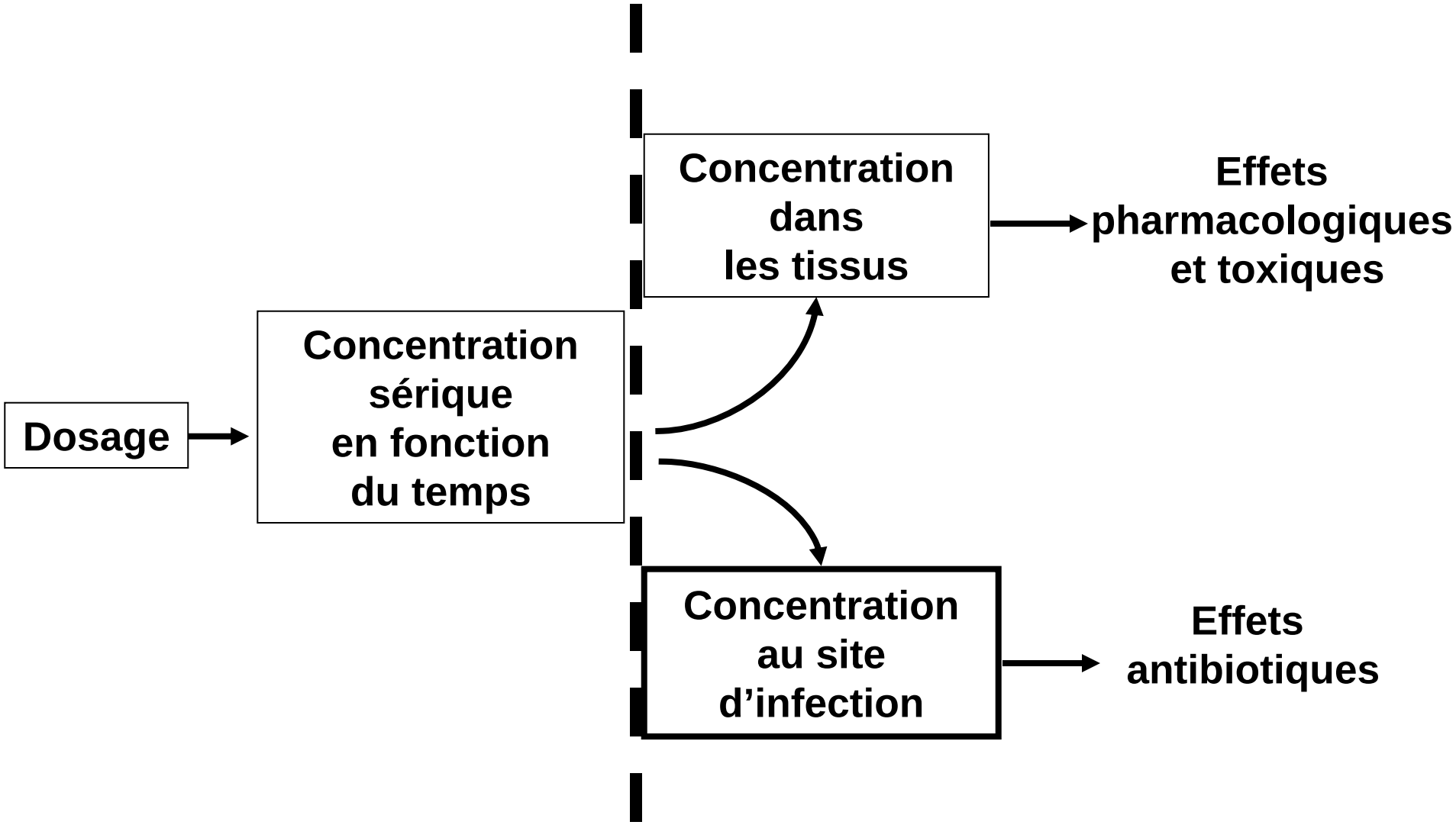
antagonisme
(tétracycline + β-lactame)



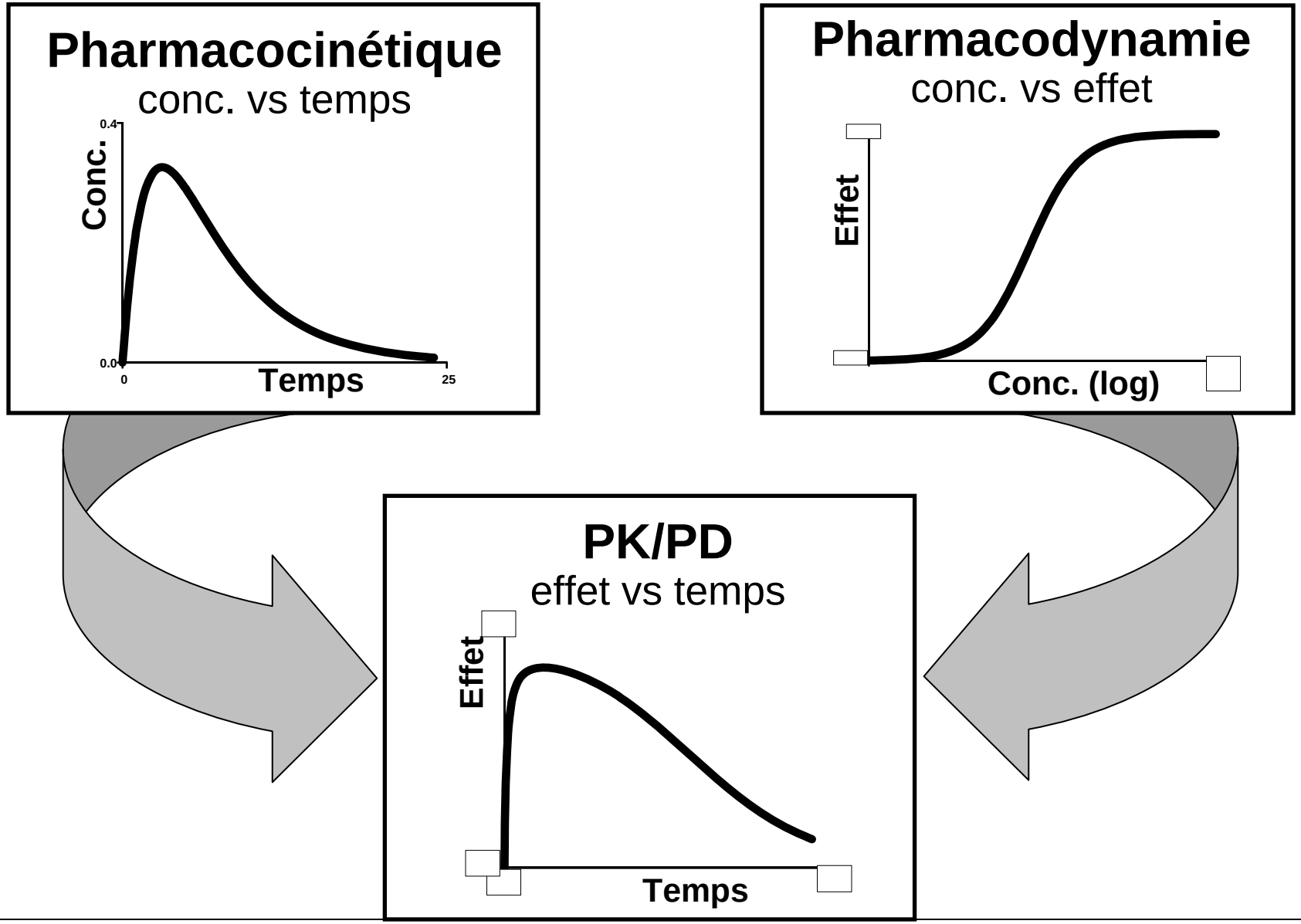
Copyright © 2005, 2004, 2000, 1995, 1990, 1985, 1979 by Elsevier Inc.

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

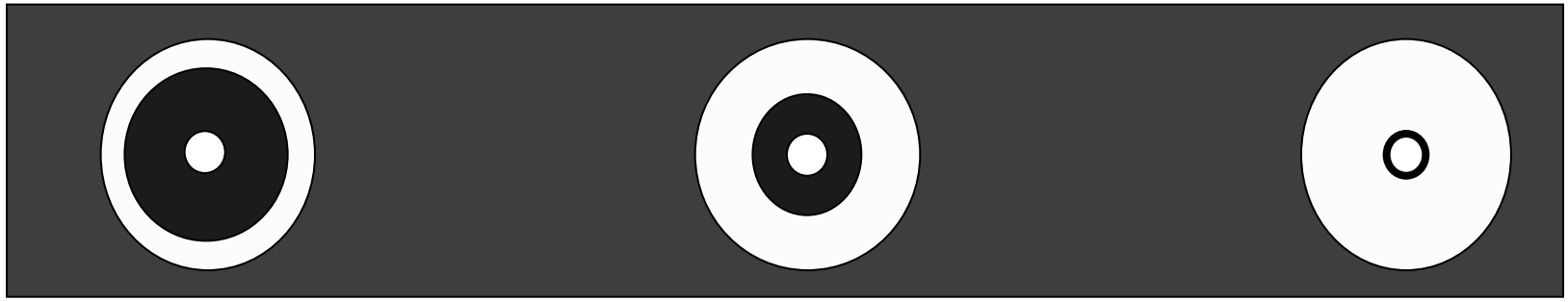


Pharmacocinétique / Pharmacodynamie

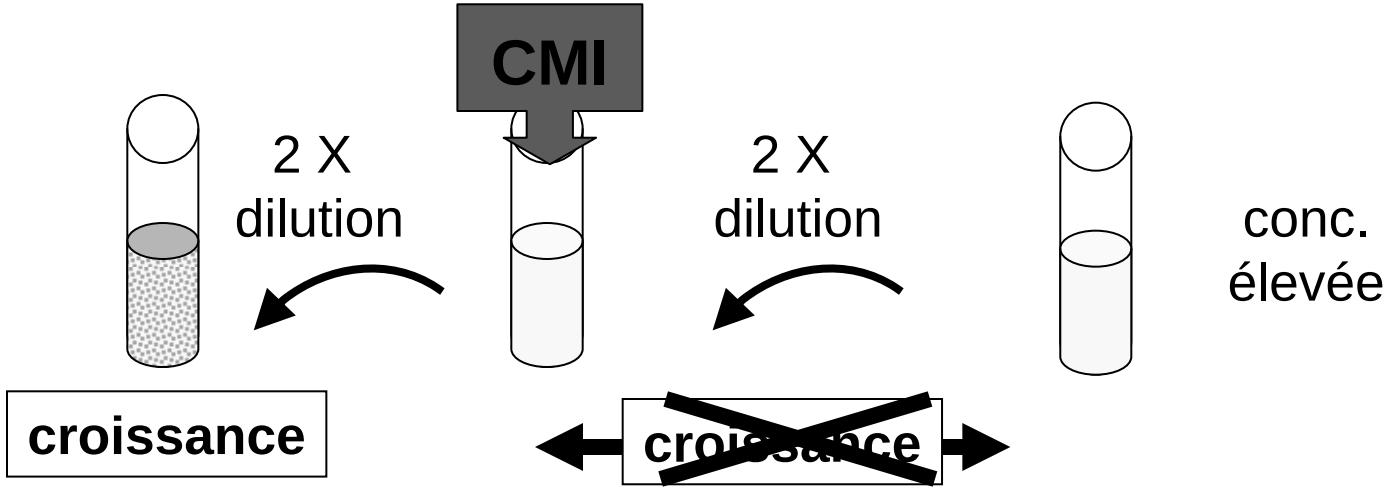


Détermination de la sensibilité à un antibiotique

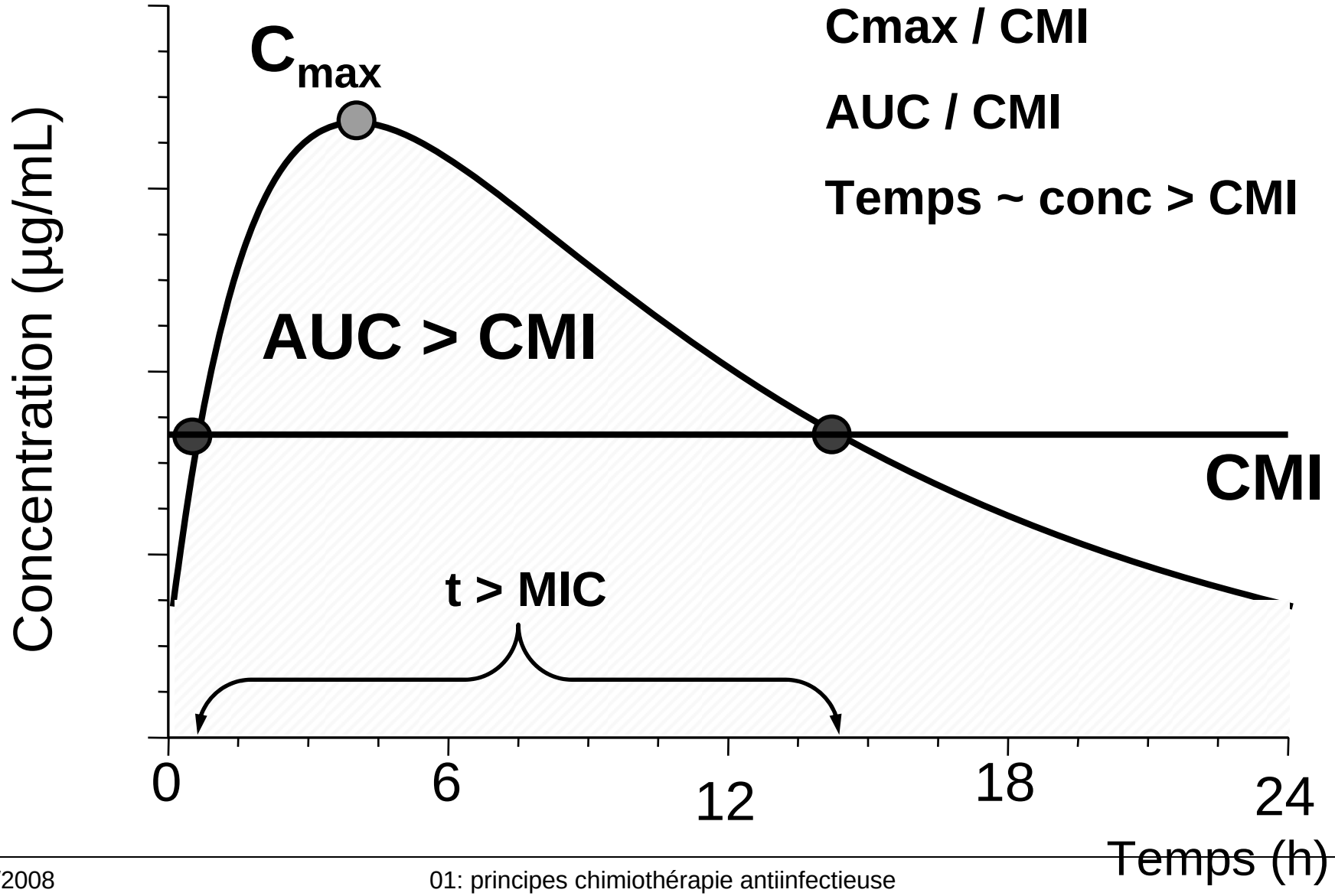
Antibiogramme: évaluation approximative de la sensibilité



CMI (concentration minimale inhibitrice):

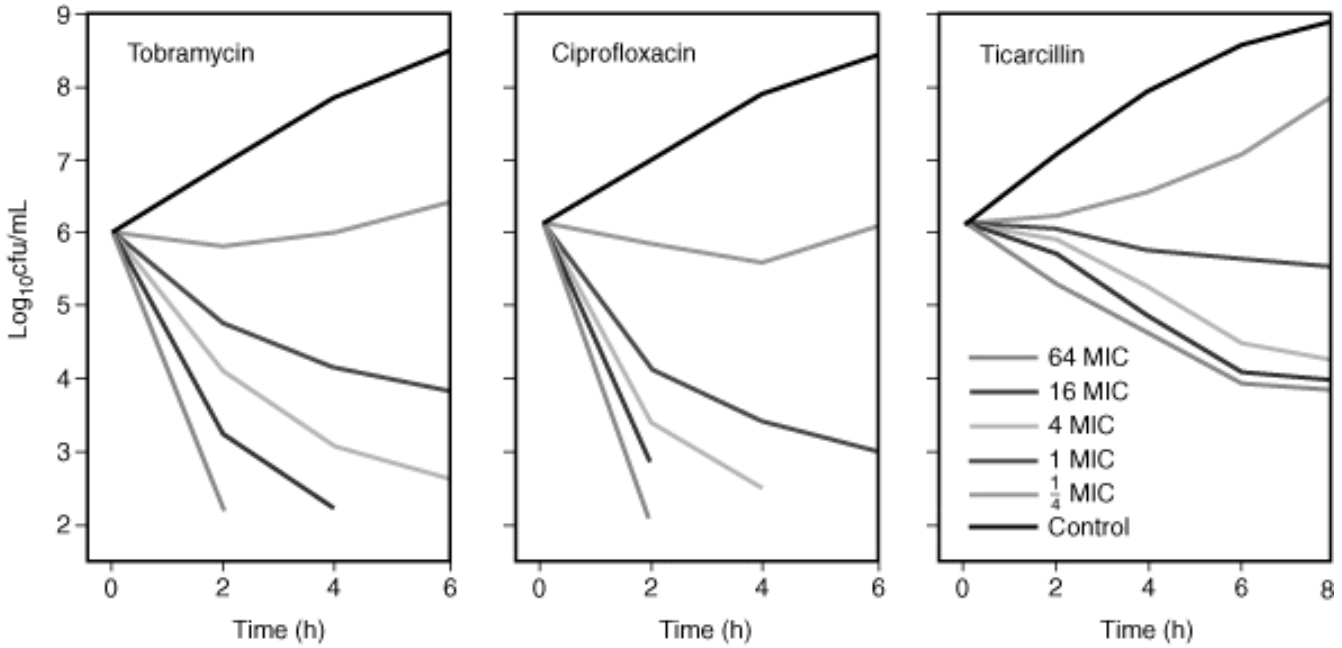


Paramètres pharmacocinétiques en relation avec l'activité des antibiotiques



Effet de la concentration sur l'activité des antibiotiques

Etude in vitro (en bouillon de culture)



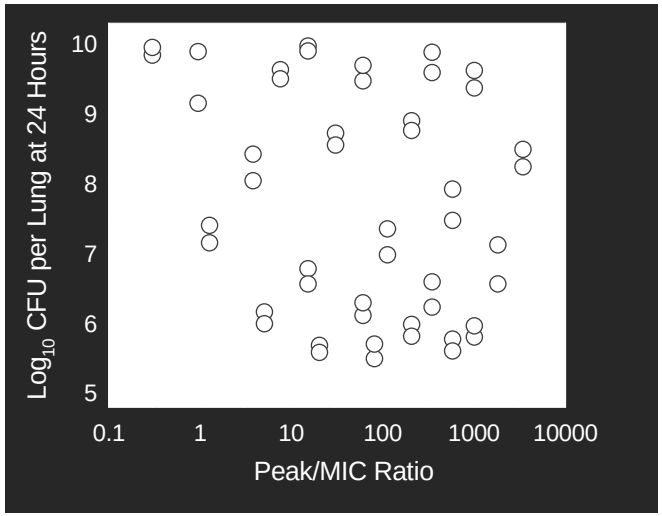
Copyright © 2005, 2004, 2000, 1995, 1990, 1985, 1979 by Elsevier Inc.

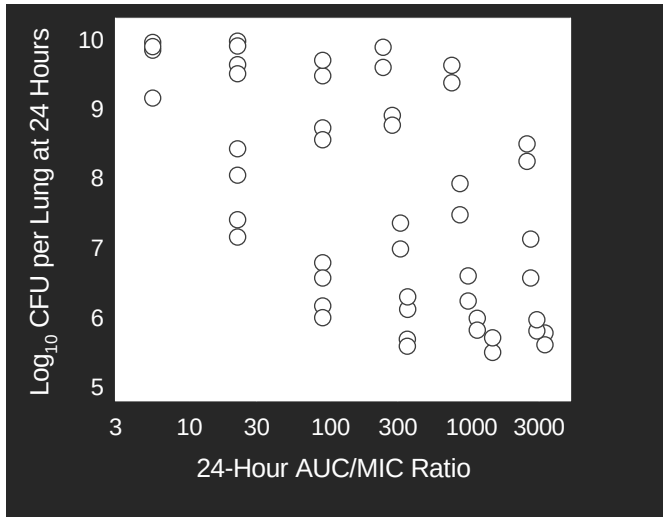
Time kill curves for *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 with exposure to tobramycin, ciprofloxacin, and ticarcillin at concentrations from one fourth to 64 times the minimum inhibitory concentration.
(From Craig WA, Ebert SC. Killing and regrowth of bacteria in vitro: A review. Scand J Infect Dis. 1990;74:63–70.)

Antibiotiques temps - dépendants

<u>Etude animale:</u>

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

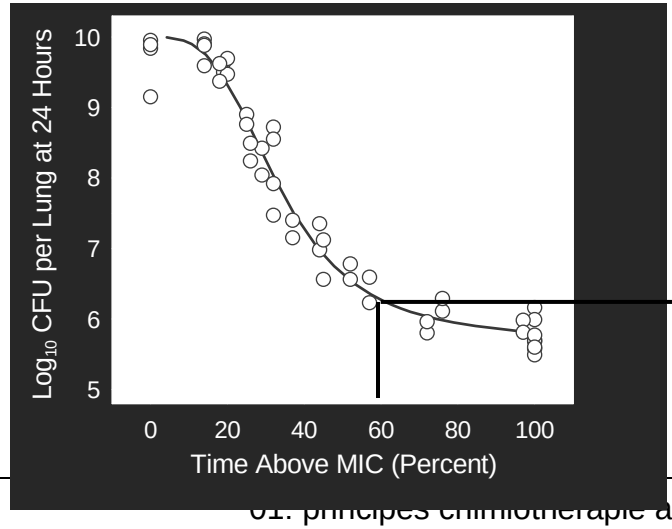




croissance

inoculum initial

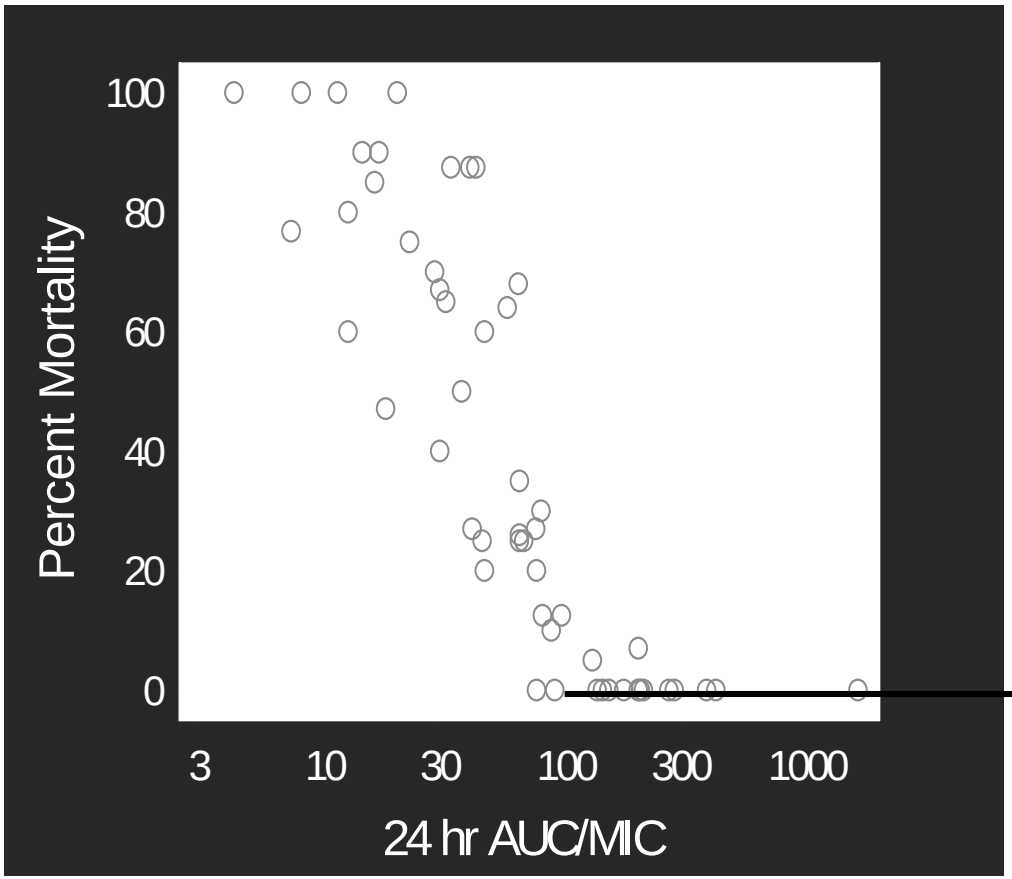
bactéricidie



Effet maximal si
t > CMI = 60 %

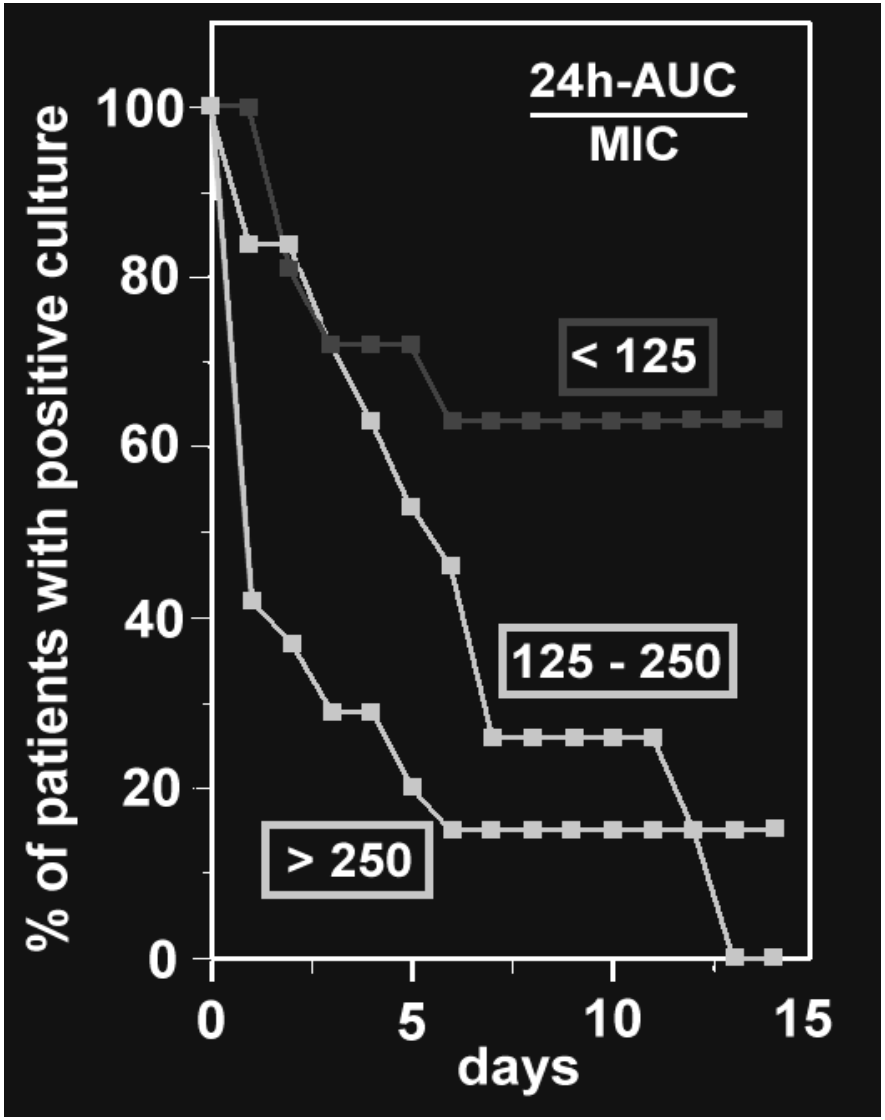
Antibiotiques concentration - dépendants

<u>Etude animale:</u>
fluoroquinolones chez l'animal immunocompromis



Effet maximal si
AUC / CMI = 100

Antibiotiques concentration - dépendants



Etude clinique:
ciprofloxacine
chez des patients
atteints de pneumonie

Forrest et al., AAC, 1993

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**

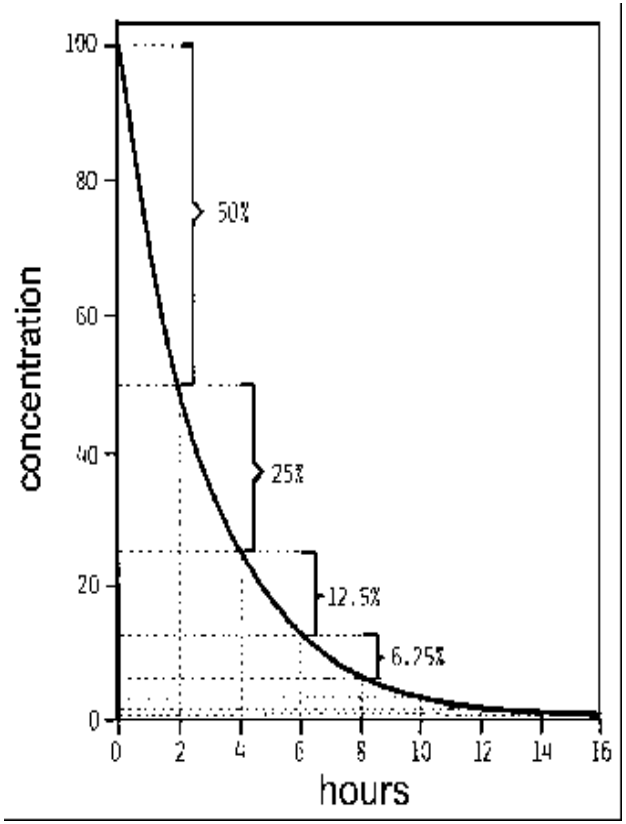
Paramètres PK/PD prédictifs de l'efficacité des antibiotiques

- **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

Optimaliser le temps > CMI **cible = 60 %**



Adapter pour l'intervalle de dose pour rester > CMI

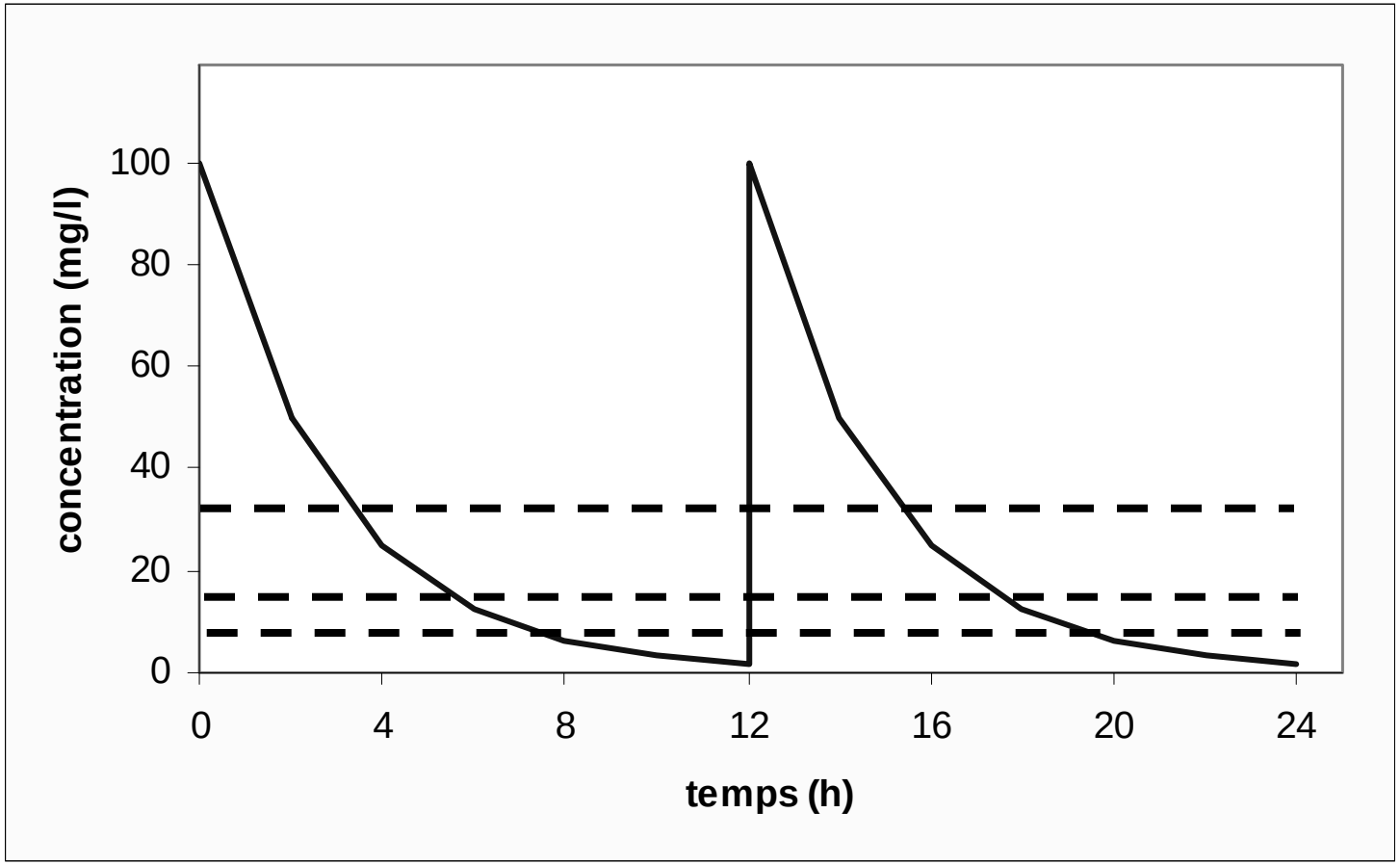
$$C_t = C_0 \times e^{-kt}$$

intervalle acceptable entre deux administrations

- **directement proport. à la dose**
- **inversément proport. 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 %

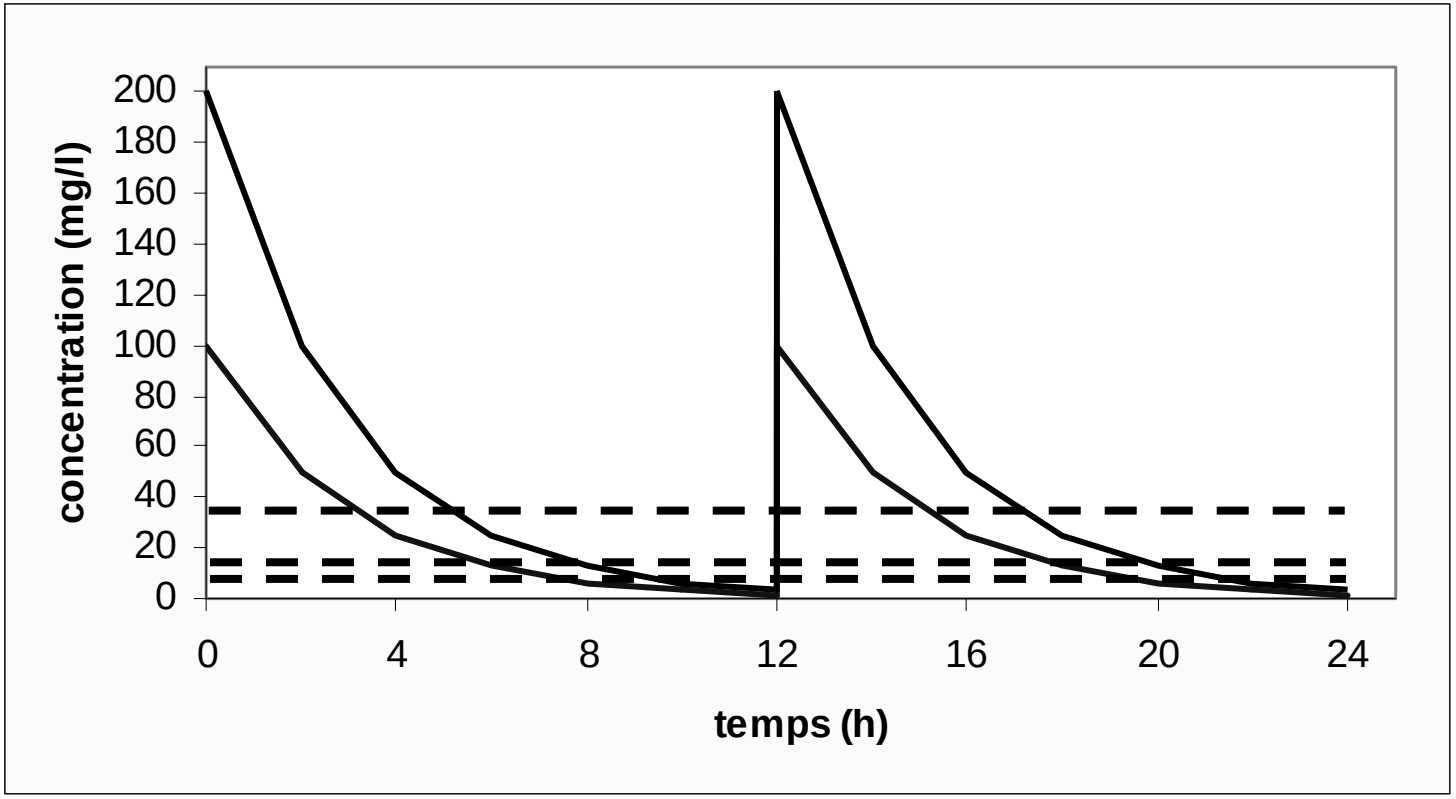
CMI = 8
T > CMI ~ 65 %

* β -lactame avec une demi-vie de 2 h et un V_d = 0.2 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 %

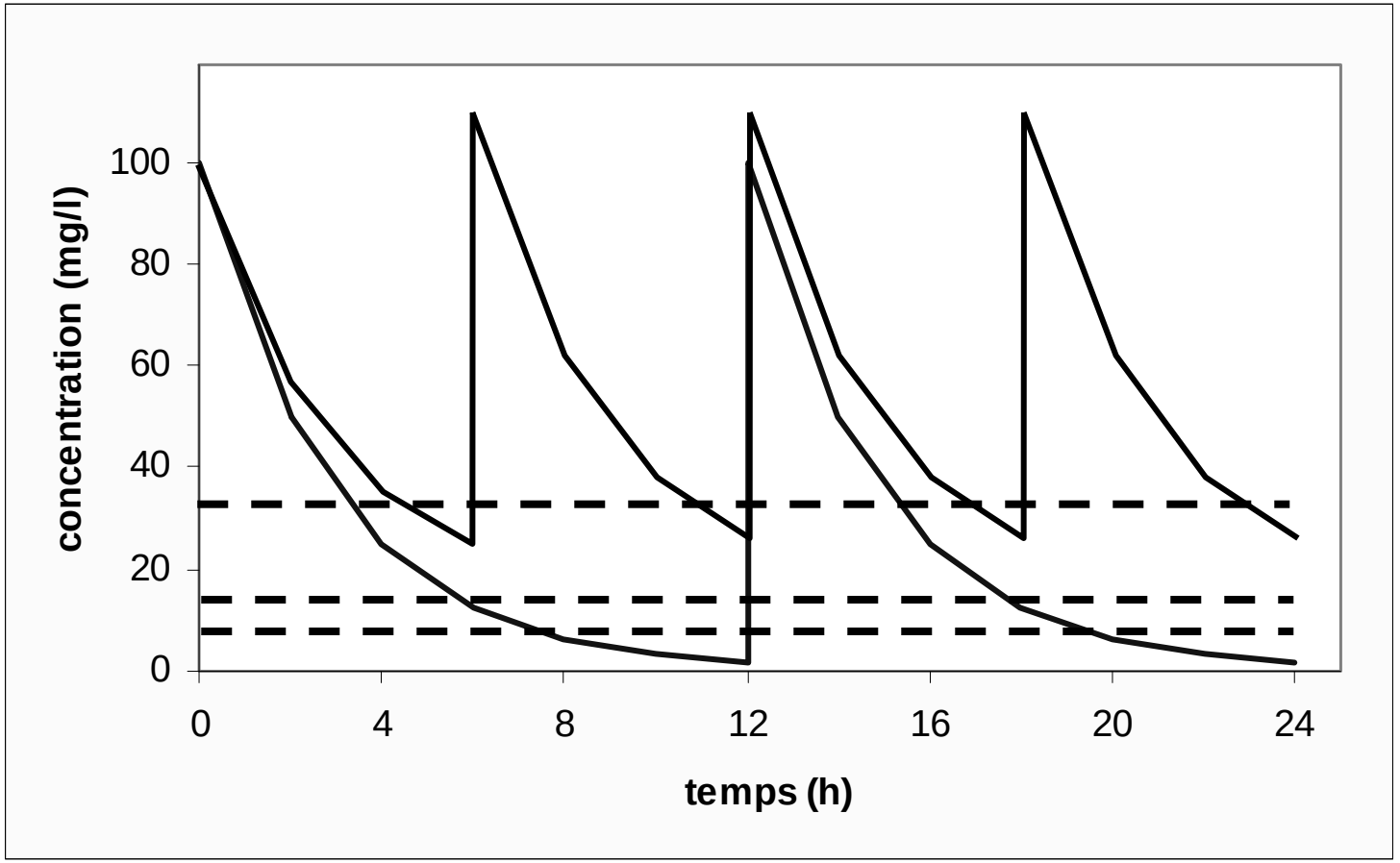
CMI = 8
T > CMI ~ 75 %

* 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



CMI 32
T > CMI ~ 70 %

CMI = 16
T > CMI ~ 100 %

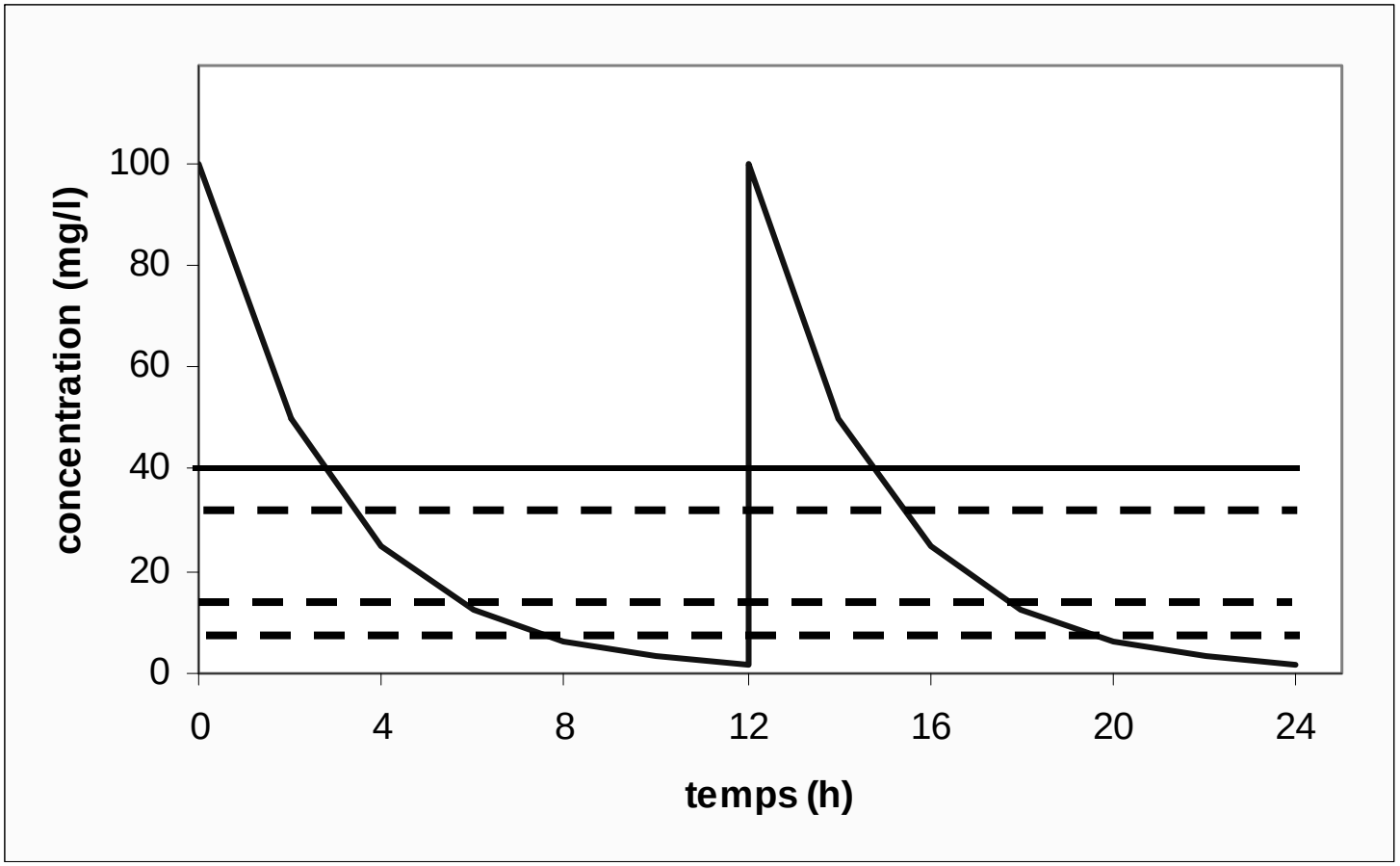
CMI = 8
T > CMI ~ 100 %

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

β - 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 %

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

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 ou 875 mg (comprimés) toutes les 12 heures
Infections sévères	2 x 500 mg (comprimés ou sachets) toutes les 8 heures ou voie intraveineuse en milieu hospitalier

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_{50}	CMI_{90}
GRAM +		
Streptococcus pneumoniae	0,03	2
Streptococcus pneumoniae Penicil. sens. (CMI ≤ 0,060)	0,03	0,03
Streptococcus pneumoniae Penicil. Intermediaire (CMI-0,12-1)	0,25	1
Streptococcus pneumoniae Penicil. resistant (CMI ≥ 2)	2	8

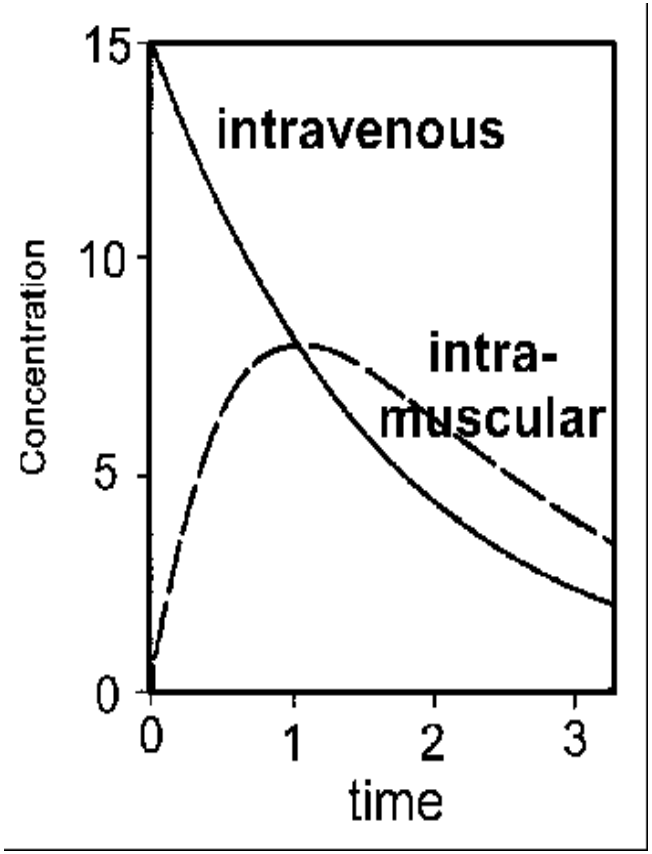
500 mg 3 X/ Jour ?
conc > CMI 1 pdt 50 % du temps
OK pour les souches sensibles ET intermédiaires

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.

Aminoglycosides

Optimaliser le rapport pic /CMI **cible = 8**



1. Mode d'administration adequat

i.v.

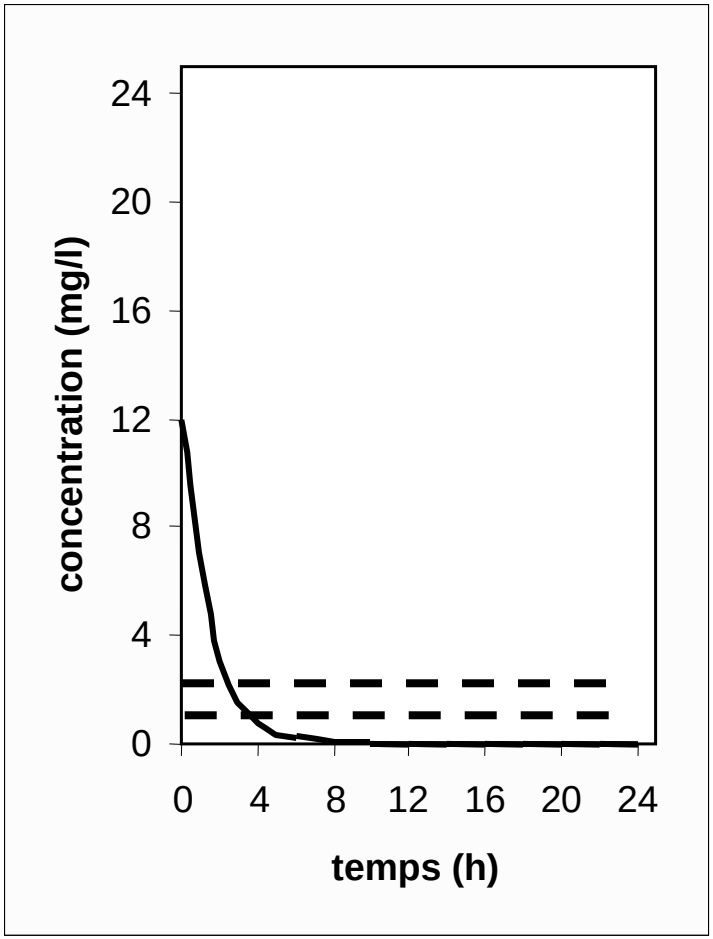
2. Ajuster la dose

(a) pic/MIC = 8

(b) pic = dose / V_d

dose = MIC x 8 x V_d

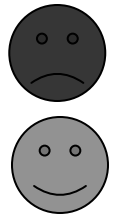
Aminoglycosides * : exemple pratique



3 mg / kg - 1 X jour

CMI = 2 $\rightarrow$ pic /CMI ~ 6

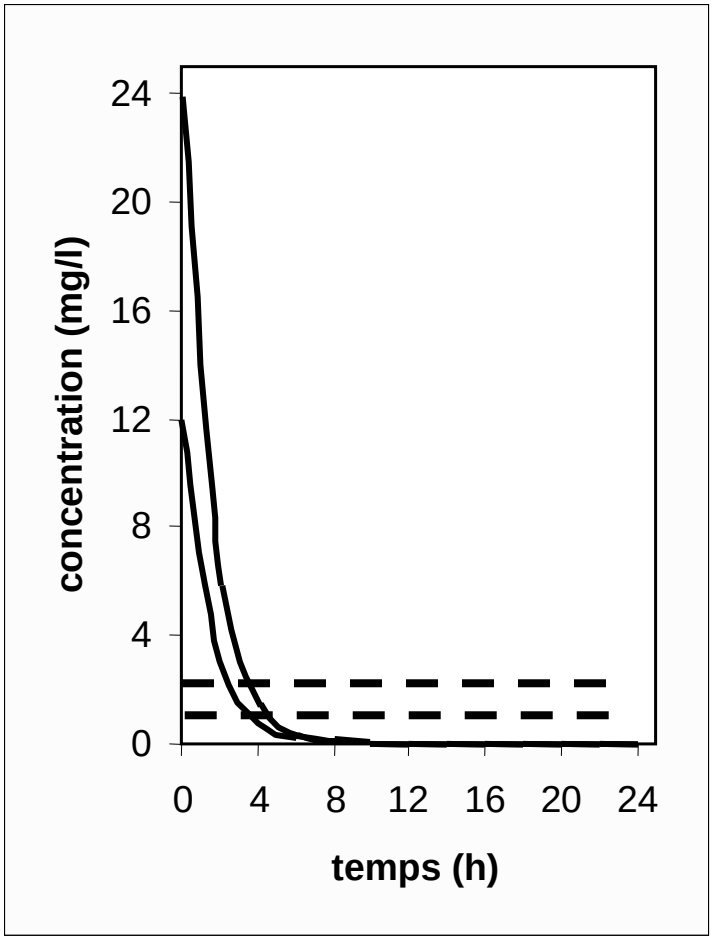
CMI = 0.5 $\rightarrow$ pic /CMI ~ 24



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

Aminoglycosides * : exemple pratique

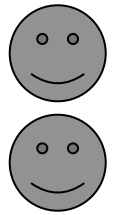
augmenter la dose ?



6 mg / kg - 1 X jour

CMI = 2 $\rightarrow$ pic /CMI ~ 12

CMI = 0.5 $\rightarrow$ pic /CMI ~ 48



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

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 ≤ 16 µg/ml, et comme résistants si la valeur de la CMI est ≥ 32 µg/ml.

~ limite de sensibilité PD pour une dose de 15 mg/kg

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 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.

Pic/CMI ~ 12

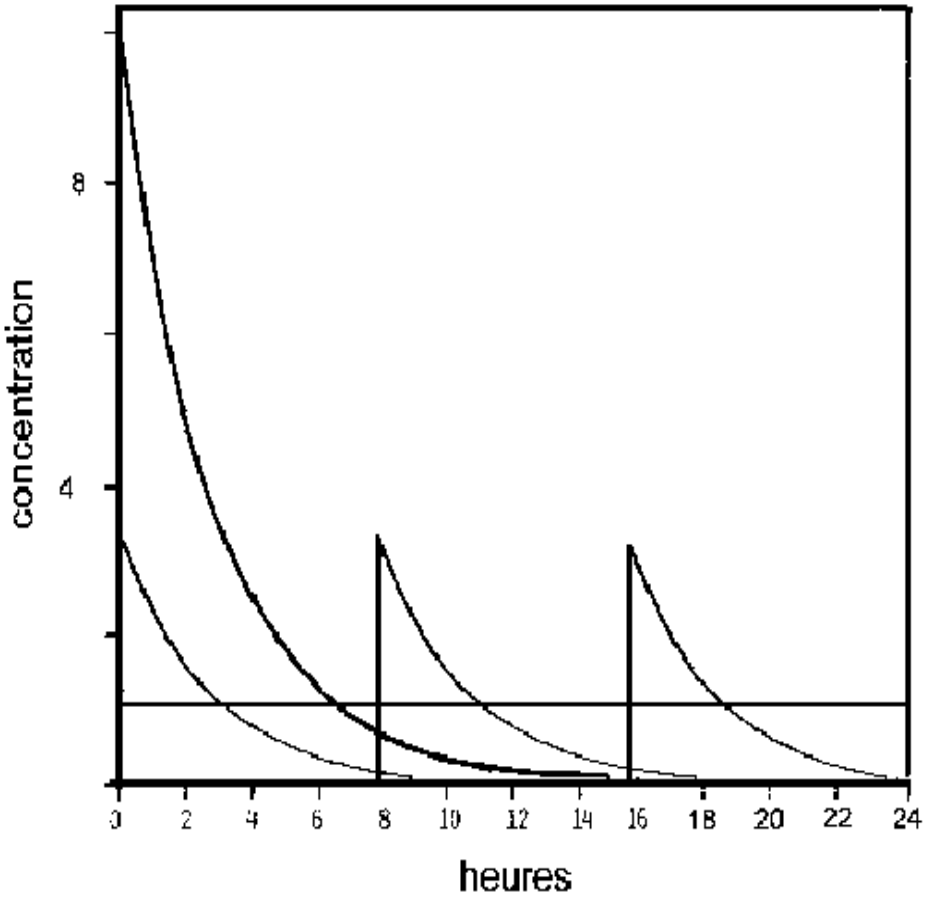
Pour des infections moins graves, la dose recommandée est de 8 mg/kg, administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire, une fois par jour pendant une période allant jusqu'à 14 jours.

Pic/CMI ~ 6

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

Fluoroquinolones

optimaliser le rapport AUC / CMI **cible = 125**



AUC = dose / Cl

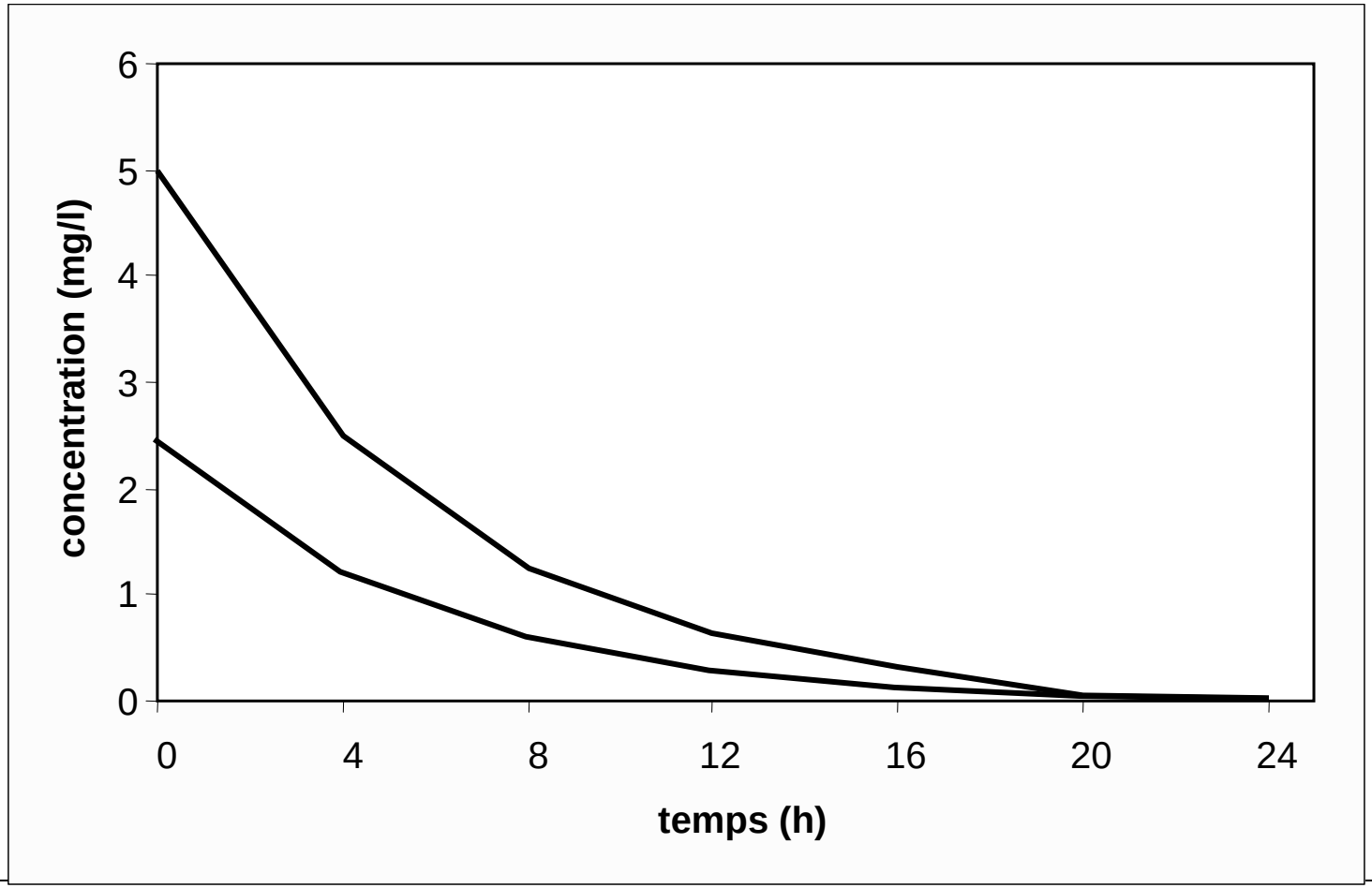
1. Adjuster la dose journalière
   ~ AUC-cible

2. Adapter le nb d'administrations
   ~ pharmacocinétique

Fluoroquinolones : exemple pratique

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

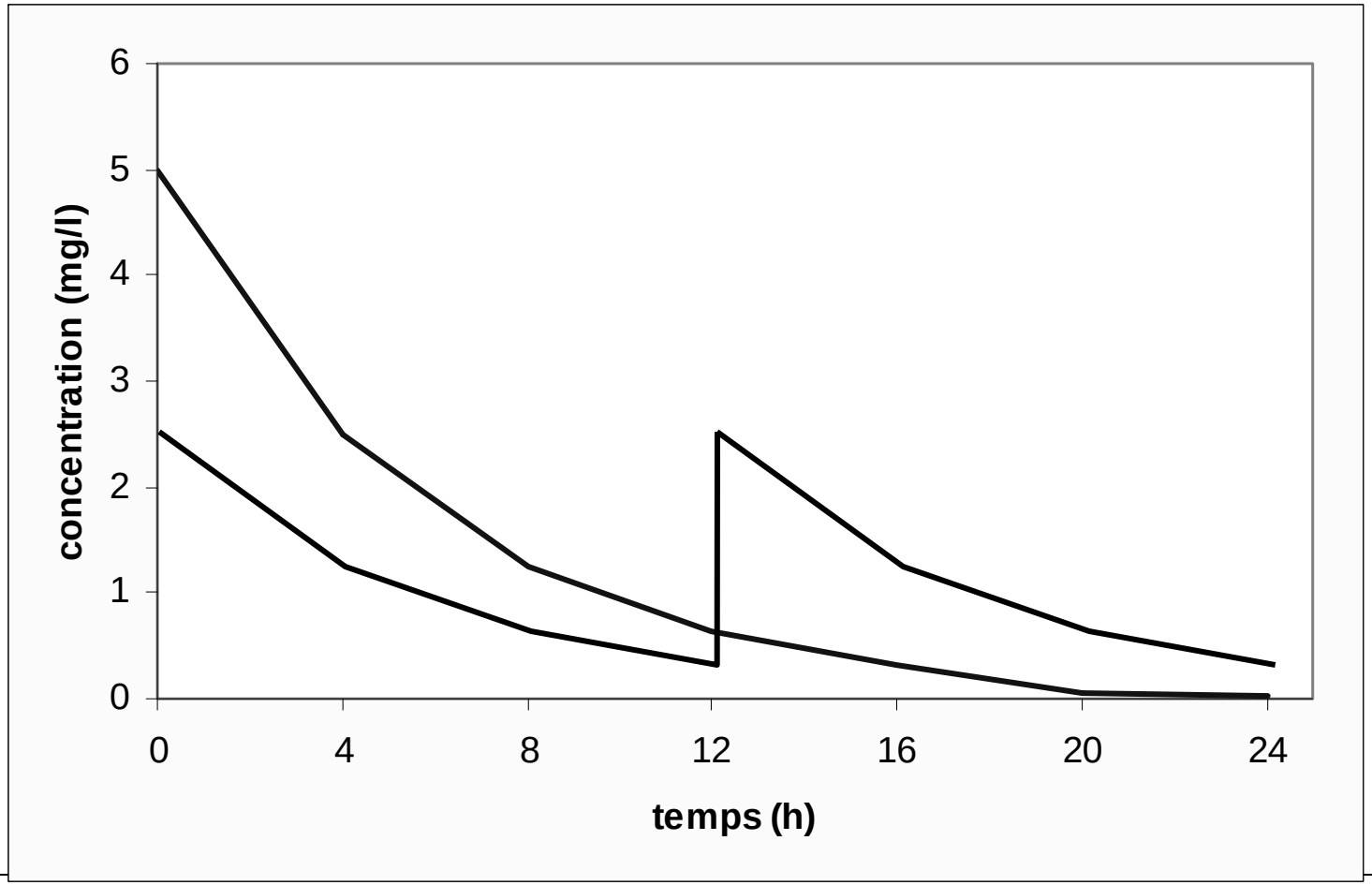
   ➔ ajuster la dose



Fluoroquinolones : exemple pratique

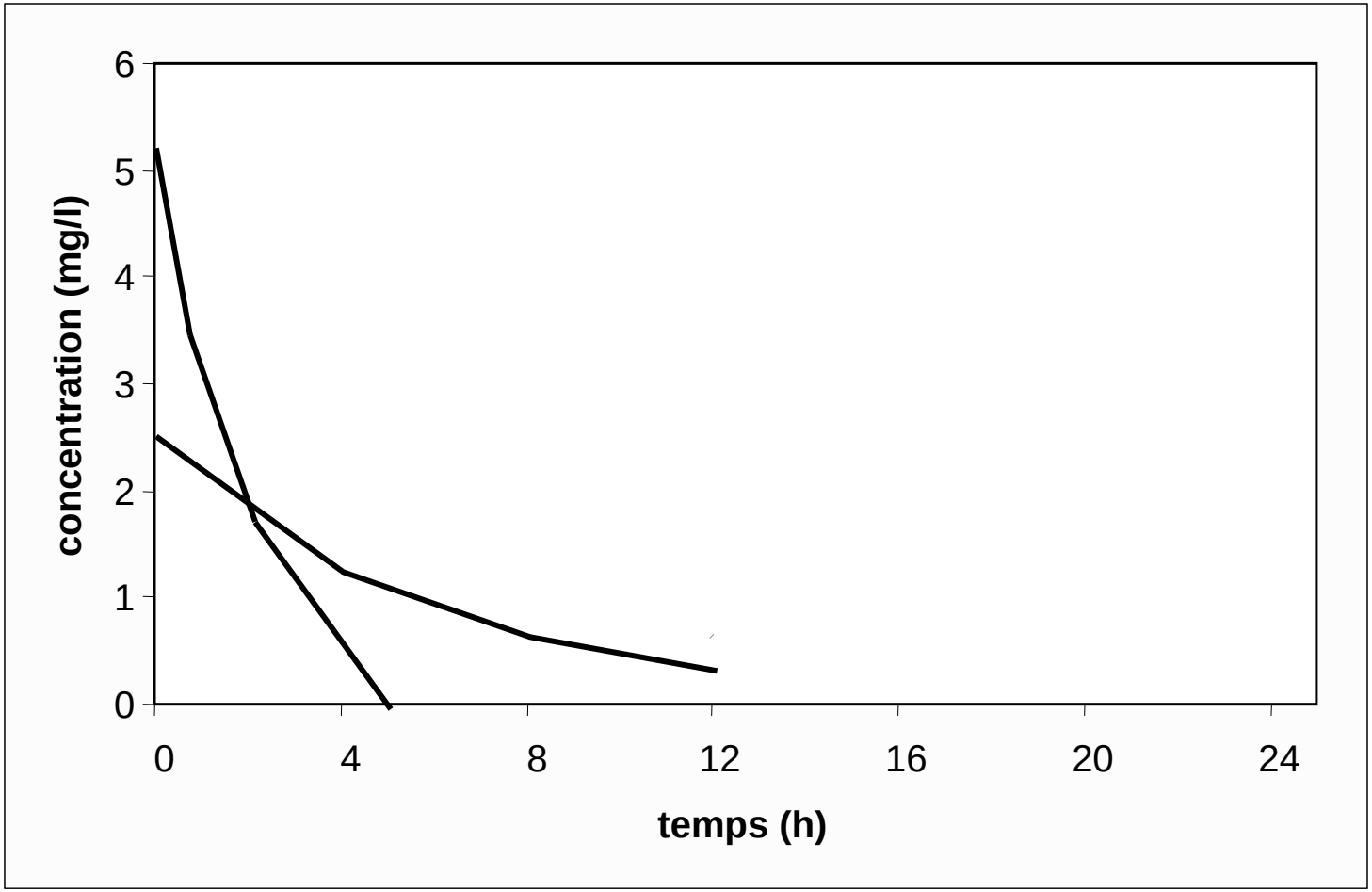
2. L'AUC est indépendante du nb d'administrations (mais PAS le pic)

➔ prendre le schéma qui convient



Fluoroquinolones : exemple pratique

3. L'AUC = dose / Cl → une molécule à longue $t_{½}$ peut être administrée à une dose + faible pour ateindre une même AUC



Fluoroquinolones

Résumé

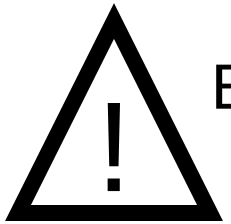
- **24h-AUC proportionnelle à la dose journalière**
- **pic proportionnel à la dose unitaire**

Fluoroquinolones : choix du schéma posologique

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

<u>Avantages</u>

- rapport pic /MIC
- compliance améliorée



Effets secondaires liés à des pics TROP élévés :

Toxicité pour le SNC

Inhibition de l'activité des CYP 450

chondrotoxicité

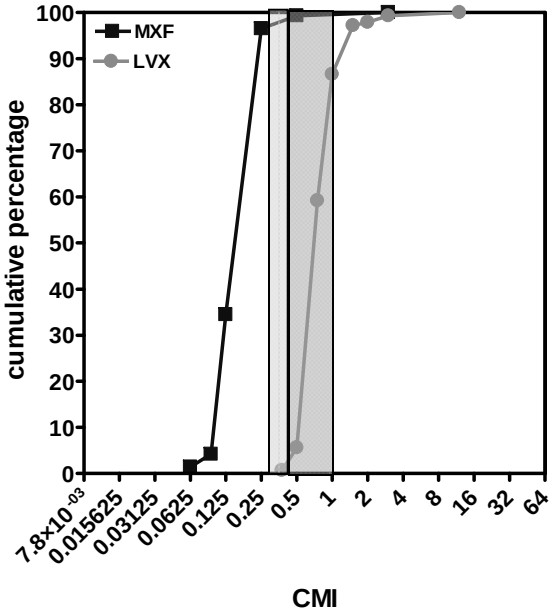
phototoxicité

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 (mg/24h)	AUC *	CMI pour AUC/ CMI = 125
lévofloxacine	500	73	0.4
	1000	146	0.8
moxifloxacine	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