

CONCEPTS GENERAUX DE PHARMACOLOGIE ANTI-INFECTIEUSE

Enseignant: F. Van Bambeke

FARM2129 – année 2009-2010

31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

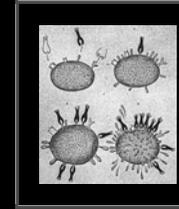
1

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...”

31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

3

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.

31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

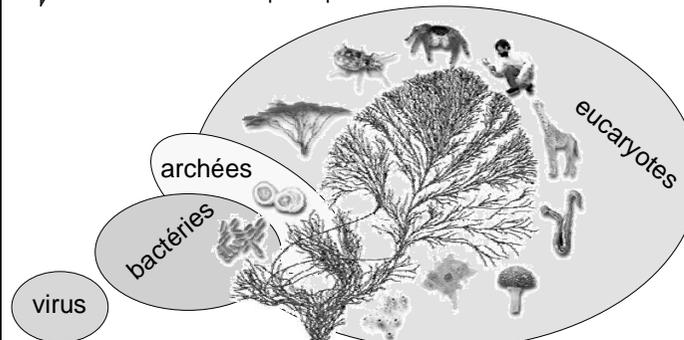
2

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 !



31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

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 (prodrugs activées par des enzymes virales)

31/10/2009 01: principes chimiothérapie anti-infectieuse 5

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)

31/10/2009 01: principes chimiothérapie anti-infectieuse 7

Cibles potentielles anti-bactériennes

Bactéries = procaryotes; métabolisme assez distinct de celui des eucaryotes

PAROI
(β -lactames, glycopeptides)

SYNTHESE PROTEIQUE
(tetracyclines, macrolides, aminoglycosides, ...)

REPLICATION & TRANSCRIPTION DES Ac. Nucl.
(fluoroquinolones, ansamycines)

ENZYMES
(sulfamides, diaminopyridines)

MEMBRANE
(polymyxines, lipopeptides, ...)

31/10/2009 01: principes chimiothérapie anti-infectieuse 6

La résistance aux agents anti-infectieux: pourquoi ?

Une simple application des concepts de Darwin ...

pression de sélection

gene

enzyme / nucléoprotéine

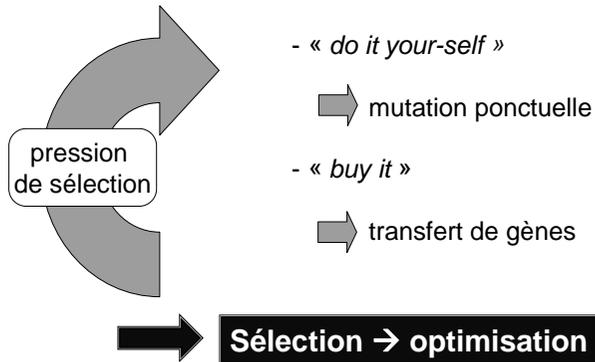
function

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

31/10/2009 01: principes chimiothérapie anti-infectieuse 8

La résistance aux agents anti-infectieux: pourquoi ?

Une simple application des concepts de Darwin ...



31/10/2009

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

9

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

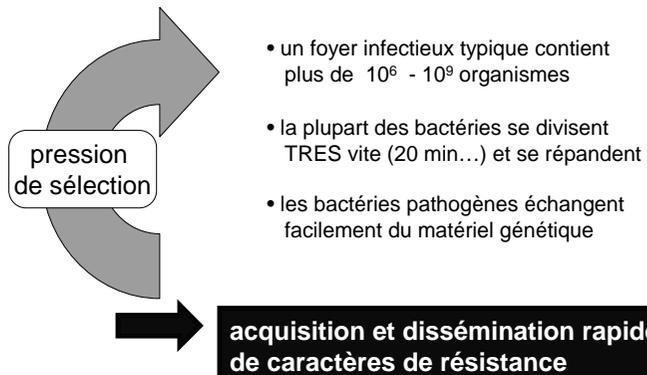
31/10/2009

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

11

La résistance aux agents anti-infectieux: pourquoi ?

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

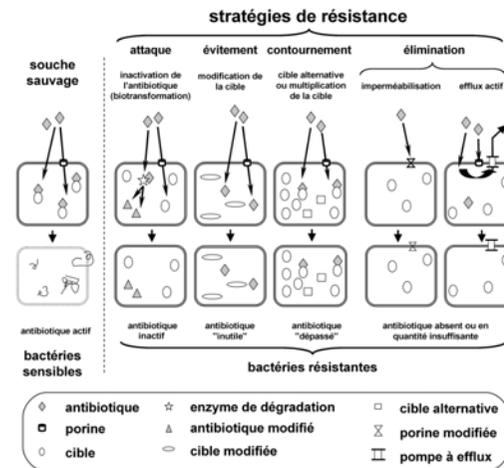


31/10/2009

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

10

Mécanismes de résistance aux anti-bactériens



31/10/2009

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

12

Mécanismes de résistance aux anti-fongiques

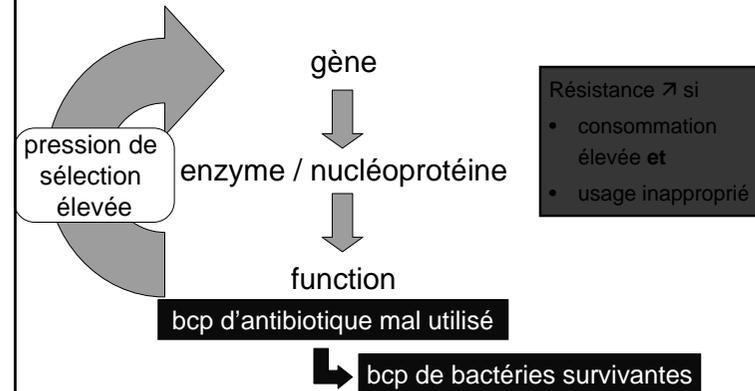
cible	mécanisme de résistance
Médicaments agissant sur des enzymes	Mutation des enzymes cibles
Médicaments agissant sur la membrane	Modification de composition de membrane

31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

13

La résistance est liée à un mauvais usage des antibiotiques

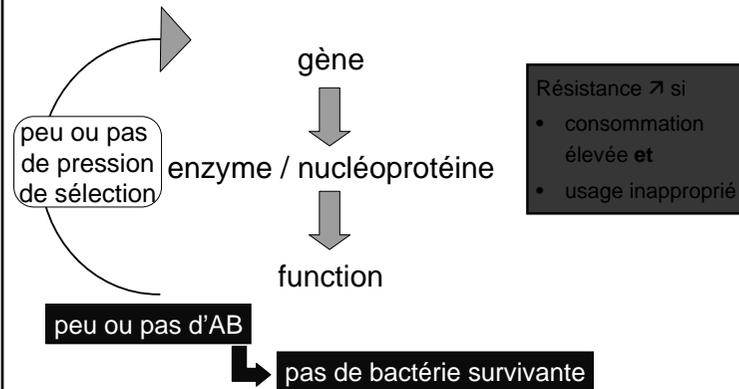


31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

15

La résistance est liée à un mauvais usage des antibiotiques

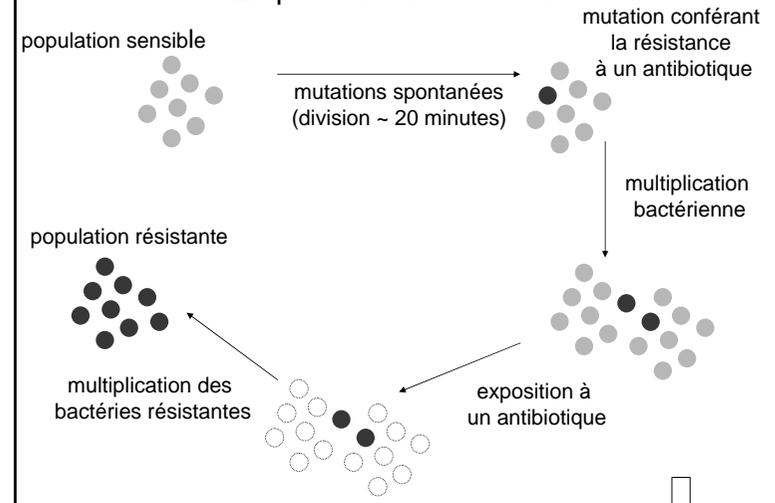


31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

14

La pression de sélection



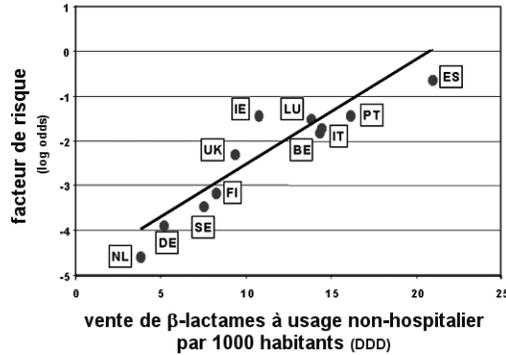
31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

16

Relation entre usage des antibiotiques et résistance

Corrélation 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

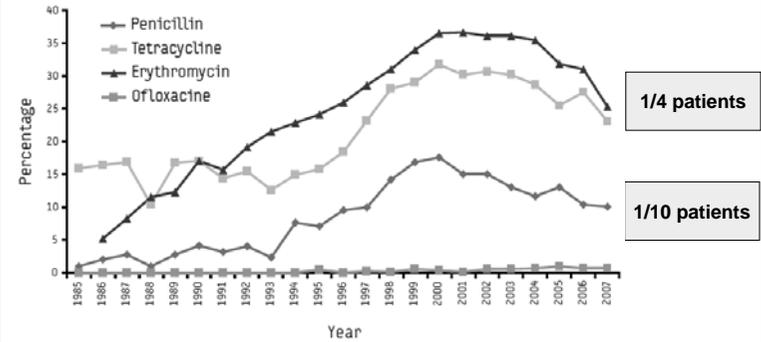
31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

17

Et en Belgique : résistance ?

Penicillin, tetracycline, macrolide (erythromycin) and ofloxacin resistance in *Streptococcus pneumoniae*, Belgium, 1985-2007



Number of strains tested varied between 1,218 in 2002 and 1,744 in 2005. Source: National Reference Centre *S. pneumoniae* (University of Leuven)

Eurosurveillance, Volume 13, Issue 46, 13 November 2008

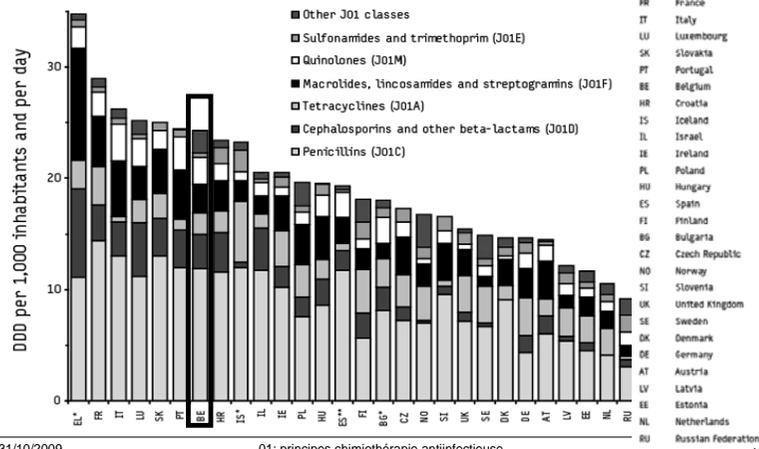
31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

18

Et en Belgique : consommation ?

Outpatient antibiotic use (ATC group J01) in 28 European countries, 2005
IA: absolute values; 1B: relative values



31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

19

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 ...



01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

20

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/

31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

21

Bon usage des antibiotiques: Comment ?



professionnels de la santé:

rationaliser et optimiser l'usage

31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

23

Bon usage des antibiotiques: Comment ?



31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

22



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

articles de mise au point

FAUT-IL PRESCRIRE UN ANTIBIOTIQUE EN CAS D'ABCES 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.

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

31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

24

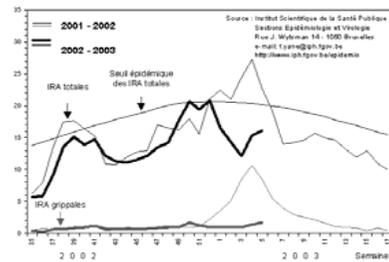


Médecins ?

- mise à disposition des données épidémiologiques



incidence des maladies infectieuses



31/10/2009

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

25



Médecins ?

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



Formerly CARD® Q&S 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 99%. 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 β -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 β -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

31/10/2009

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

27



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 _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

31/10/2009

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

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.

31/10/2009

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

28



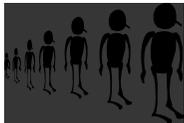
Pharmaciens ?

- 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

Campagnes publiques

The screenshot shows the BAPCO website with a navigation menu and a main banner. The banner features a young child and the text: "ATTENTION : À N'UTILISER QU'EN CAS DE NÉCESSITÉ. LES ANTIBIOTIQUES SONT INEFFICACES CONTRE LA GRIPPE, LA BRONCHITE OU LE RHUME." Below the banner are three buttons: "PARLEZ-EN À VOTRE MÉDECIN.", "FAITES CONNAÎTRE CE SITE À VOS AMIS/ES", and "POUR TOUT SAVOIR SUR LA CAMPAGNE".

Bon usage des antibiotiques: Comment ?



public:

prise de conscience du problème

Ces mesures sont-elles efficaces ?

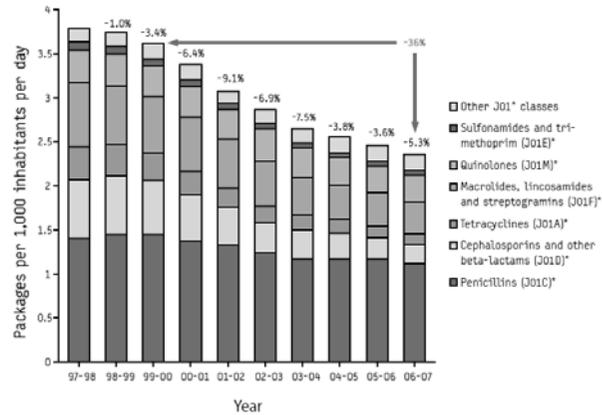
Key activities of the Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCO)

Activity	Budget
Multimedia campaigns to promote the prudent use of antibiotics in the community	400,000 € per campaign
National campaigns to promote hand hygiene in hospitals	125,000 € per campaign
Staffing and technical support for establishment of antibiotic management teams in all Belgian hospitals	2,6 million € each year
Publication of clinical practice guidelines	25,000 € per guideline
Publication of guide to antibiotic prescribing in ambulatory care	100,000 € per guide
Surveillance programmes on antibiotic use and resistance in humans and animals	100,000 € each year
Promotion of research e.g. - prevalence of MRSA among nursing home residents - prevalence of MRSA ST398 in pigs and pig farmers	100,000 € 150,000 €
Support infection control practices (better funding and clear organisation in hospitals)	2,4 million € additional funding in 2007

Eurosurveillance, Volume 13, Issue 46, 13 November 2008

Ces mesures sont-elles efficaces ?

Outpatient antibiotic use in packages per 1,000 inhabitants per day, Belgium, July 1997 to June 2007



Eurosurveillance, Volume 13, Issue 46, 13 November 2008

31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

36

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

31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

37

Critères rationnels de sélection d'un antibiotique



31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

38

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

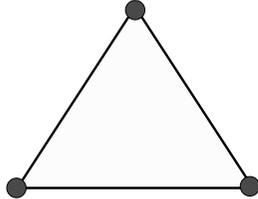
31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

38

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

Pharmacocinétique / Pharmacodynamie (PK/PD) des antibiotiques

4. Evaluation de l'efficacité

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

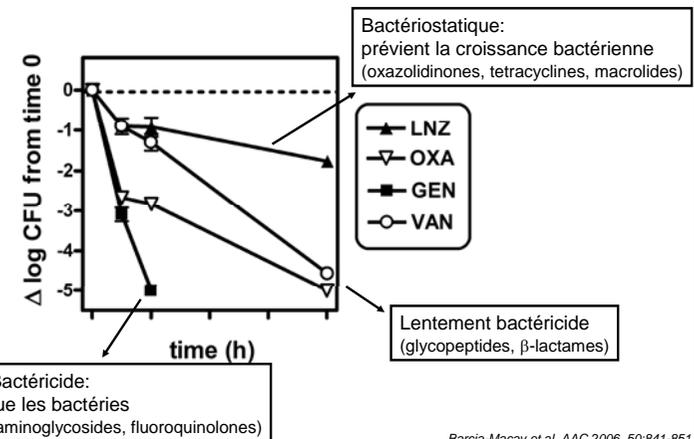
1. FAUX ECHECS
 - Diagnostic initial erroné
 - Deuxième maladie non influencée par le traitement
 - Impatience injustifiée
 - Intolérance médicamenteuse
 - Inactivation de l'antibiotique
2. ECHECS LIÉS AU MALADE
 - Patient immunodéprimé
 - Mauvaise compliance
 - Résorption insuffisante
3. ECHECS LIÉS A L'ANTIBIOTIQUE
 - Quantité insuffisante de médicament
 - Ignorance des paramètres pharmacodynamiques
 - Pénétration défectueuse
 - Inactivation *in situ*
4. ECHECS LIÉS 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

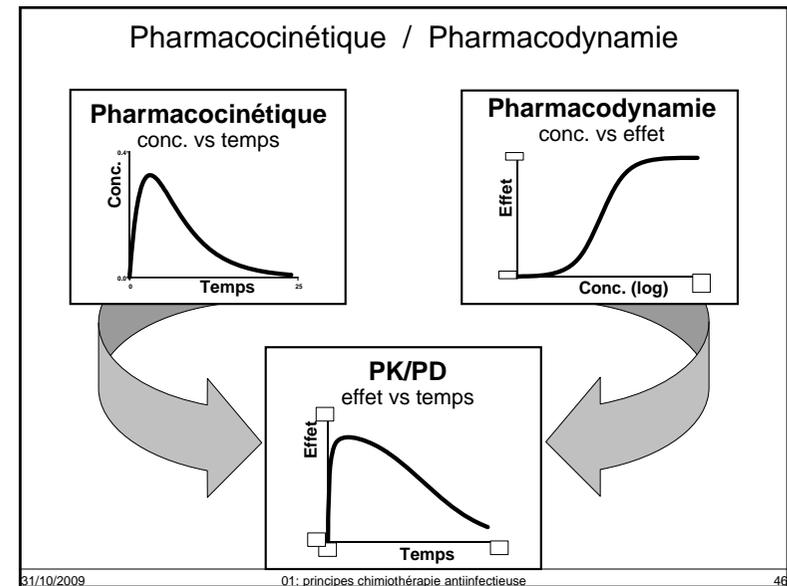
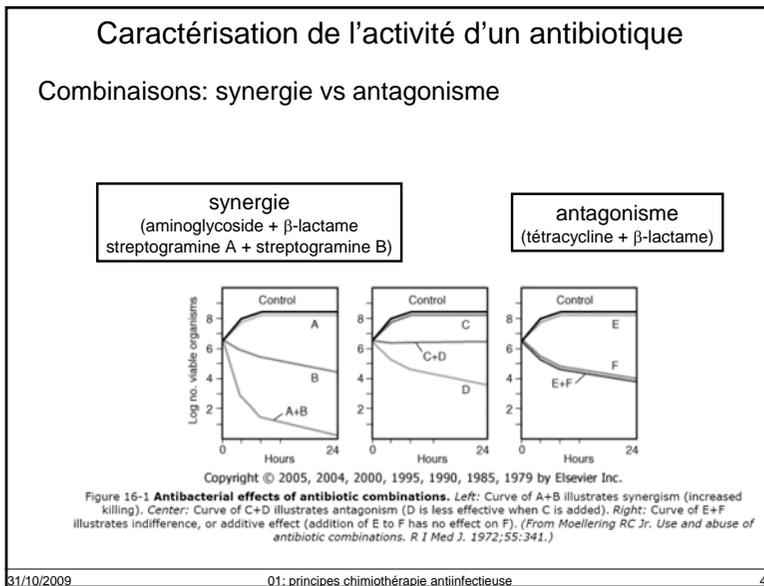
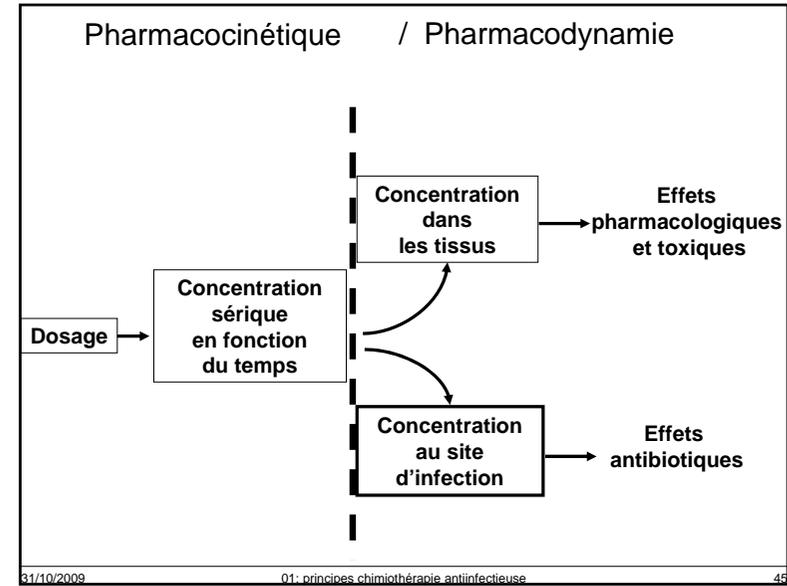
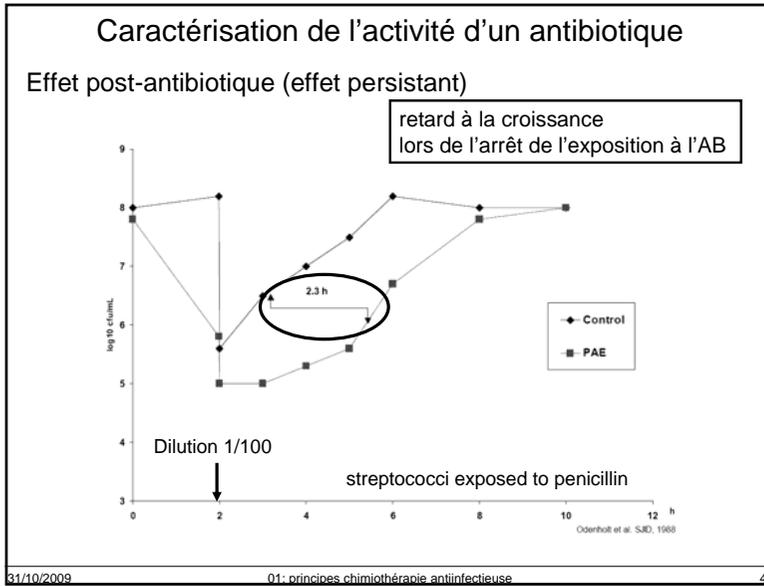
responsabilité
du pharmacien !

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

Caractérisation de l'activité d'un antibiotique

bactériostatique vs bactéricide





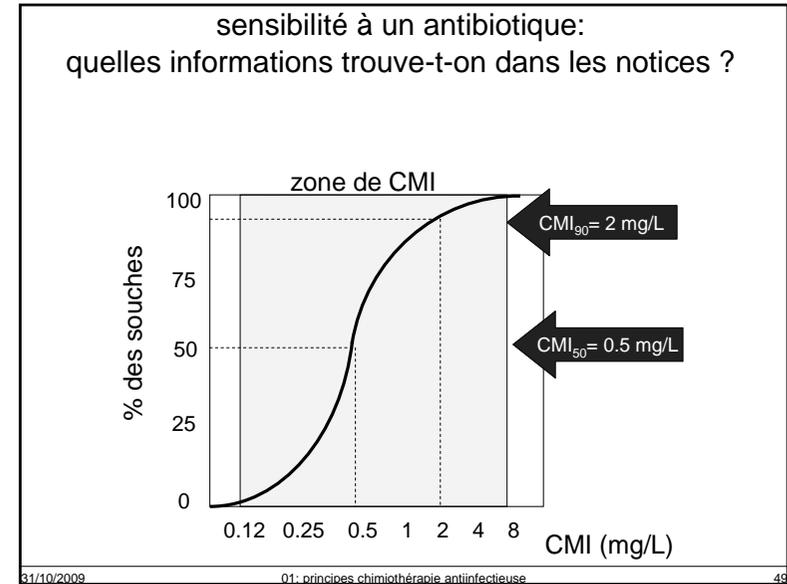
Détermination de la sensibilité à un antibiotique

Antibiogramme: évaluation approximative de la sensibilité

sensible intermédiaire résistant

CMI (concentration minimale inhibitrice):

31/10/2009 01: principes chimiothérapie anti-infectieuse 47



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

Clamoxyl® - amoxicilline

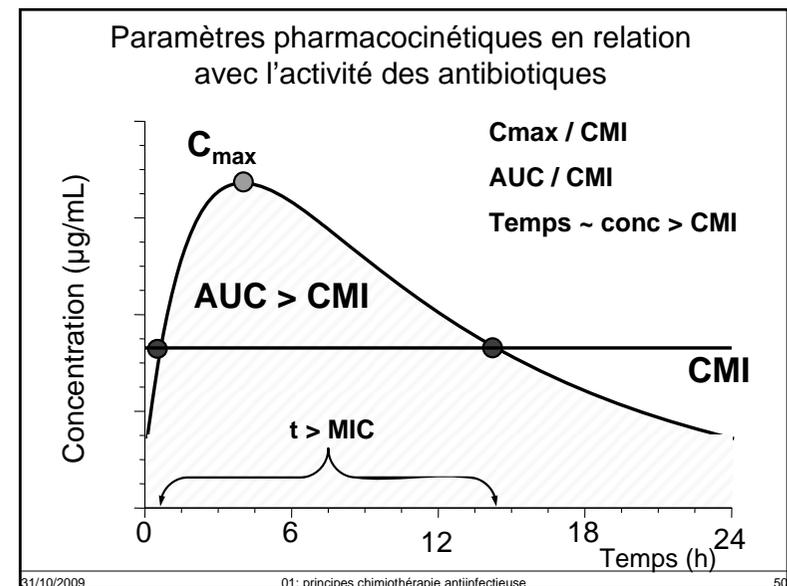
Organismes	CMI ₅₀ (µg/mL)	CMI ₉₀ (µg/mL)	ECART (mcg/mL)	Seuil critique de sensibilité (mcg/mL)		
				S	I	R
GRAM + AEROBIES						
Streptococcus pneumoniae	0,03	2	≤0,015 - >16	≤2,0	4,0	≥8
Streptococcus pyogenes	≤0,015	0,03	≤0,015 - 8	≤0,12	**	
Methicilline Susceptible Staphylococcus aureus	8	>16	0,06 -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

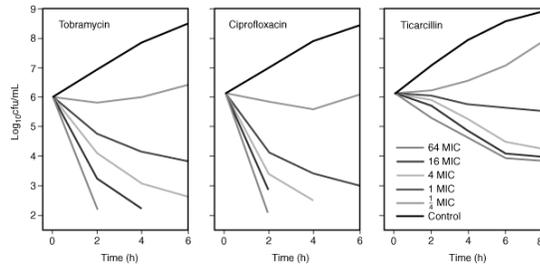
Une bactérie avec une CMI < seuil S est sensible !

31/10/2009 01: principes chimiothérapie anti-infectieuse 49



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.)

31/10/2009

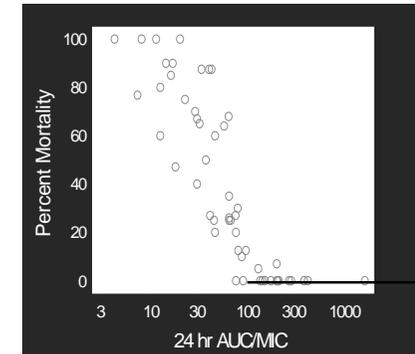
01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

51

Antibiotiques concentration - dépendants

Etude animale:

fluoroquinolones chez l'animal immunocompromis



Effet maximal si AUC / CMI = 100

31/10/2009

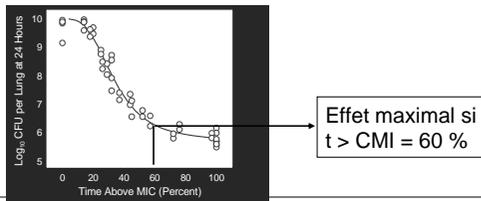
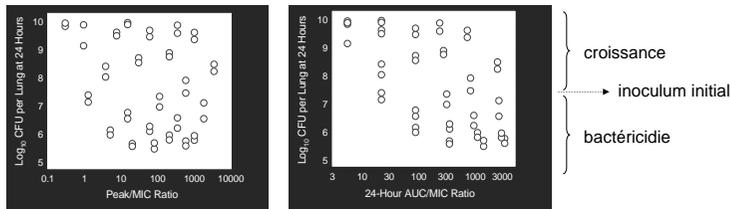
01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

52

Antibiotiques temps - dépendants

Etude animale:

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



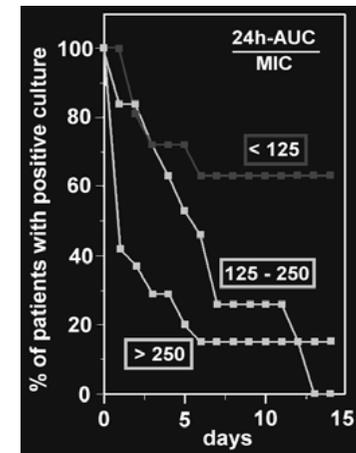
Effet maximal si t > CMI = 60 %

31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

53

Antibiotiques concentration - dépendants



Etude clinique:

ciprofloxacin chez des patients atteints de pneumonie

Forrest et al., AAC, 1993

31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

54

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 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 du temps
- effets persistants prolongés

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

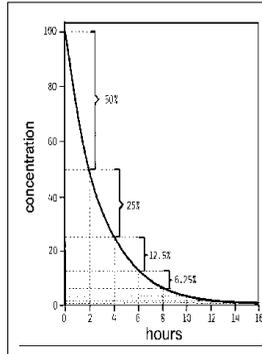
Paramètres PK/PD prédictifs de l'efficacité des antibiotiques

- activité dépendant de la concentration
- effets persistants moins prolongés

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

β - lactames

➔ Optimiser 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

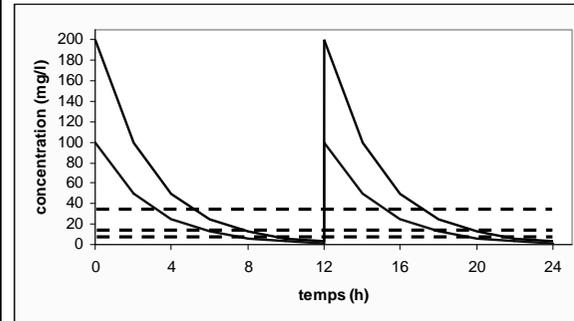
31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

59

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

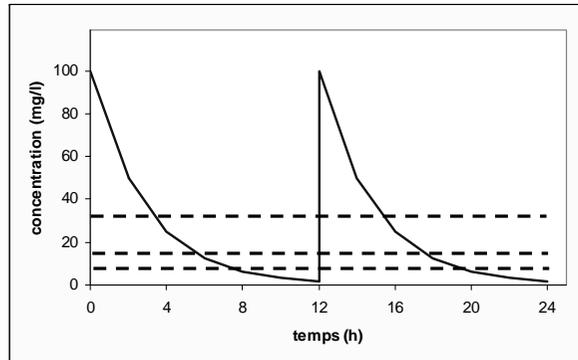
31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

61

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

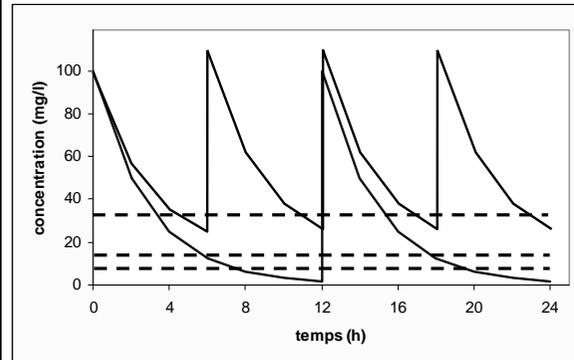
31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

60

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

31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

62

β - lactames* : exemple pratique

maintenir une concentration constante ?
 Infusion continue - dose totale: 4 g/jour

temps (h)

concentration (mg/l)

CMI = 32
T > CMI ~ 100% 😊

CMI = 16
T > CMI ~ 100% 😊

CMI = 8
T > CMI ~ 100% 😊

31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

63

* 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

Dosage	Concentrations sériques (mg/l)						
	60 min	90 min	2 h	4 h	6 h	8 h	
Augmentin 875	9,58	9,87	8,45	2,17	0,63	0,21	Amoxicilline
	7,49	2,35	1,91	0,37	0,11	0,08	Ac. Clavulan.
Augmentin 500	8,44	7,51	5,33	1,24	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	

Organismes	Sensibilité (µg/ml)	
	CMi ₅₀	CMi ₉₀
GRAM +		
Streptococcus pneumoniae	0,03	2
Streptococcus pneumoniae	0,03	0,03
Pénic. sans (CMI ≤ 0,060)		
Streptococcus pneumoniae	0,25	1
Pénic. intermédiaire (CMI 0,12-1)		
Streptococcus pneumoniae	2	8
Pénic. résistants (CMI ≥ 2)		

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

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.

31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

65

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

31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

64

Aminoglycosides

Optimiser le rapport pic /CMI cible = 8

1. Mode d'administration adéquat

i.v.

2. Ajuster la dose

(a) pic/MIC = 8

(b) pic = dose / V_d

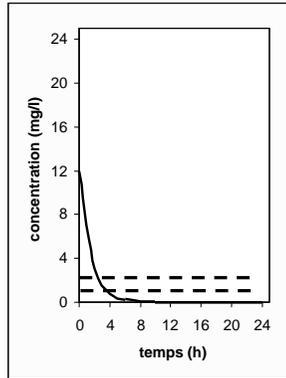
dose = MIC x 8 x V_d

31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

66

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

31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

67

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. 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 ~ 12

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. Sixante 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, la pic plasmatique moyen d'isépamicine à la fin de l'injection est d'environ 50 µg/ml.

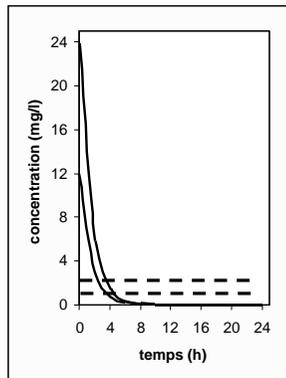
31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

68

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

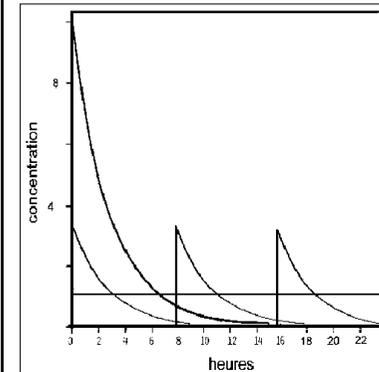
31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

69

Fluoroquinolones

→ optimiser le rapport AUC / CMI **cible = 125**



AUC = dose / CI

1. Adjuster la dose journalière ~ AUC-cible

2. Adapter le nb d'administrations ~ pharmacocinétique

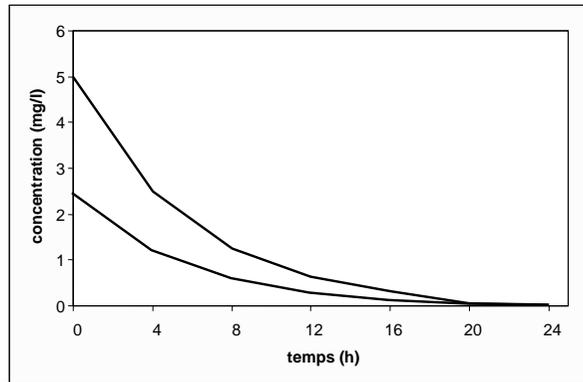
31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

70

Fluoroquinolones : exemple pratique

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



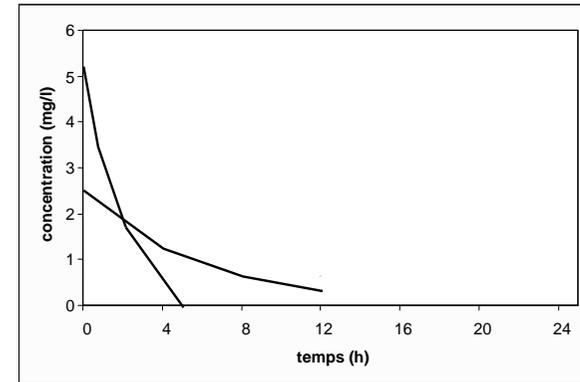
31/10/2009

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

71

Fluoroquinolones : exemple pratique

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



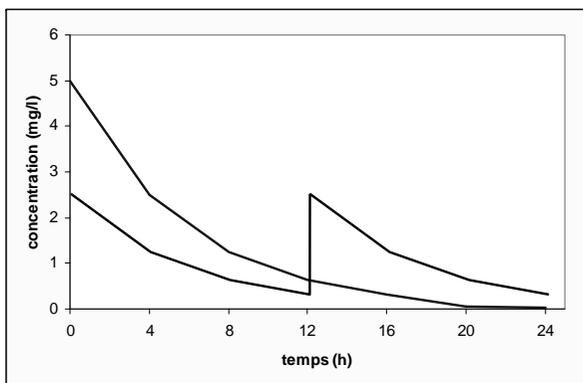
31/10/2009

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

73

Fluoroquinolones : exemple pratique

2. L'AUC est indépendante du nb d'administrations (mais PAS le pic)
→ prendre le schéma qui convient



31/10/2009

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

72

Fluoroquinolones

Résumé

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

31/10/2009

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

74

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

31/10/2009

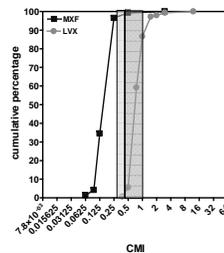
01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

75

Fluoroquinolones : quel choix sur base des doses recommandées ?

molécule	Dosage (mg/24h)	AUC *	CMI pour AUC/ CMI = 125
lévofloxacine	500	73	0.6
	1000	146	1.2
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

31/10/2009

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

76