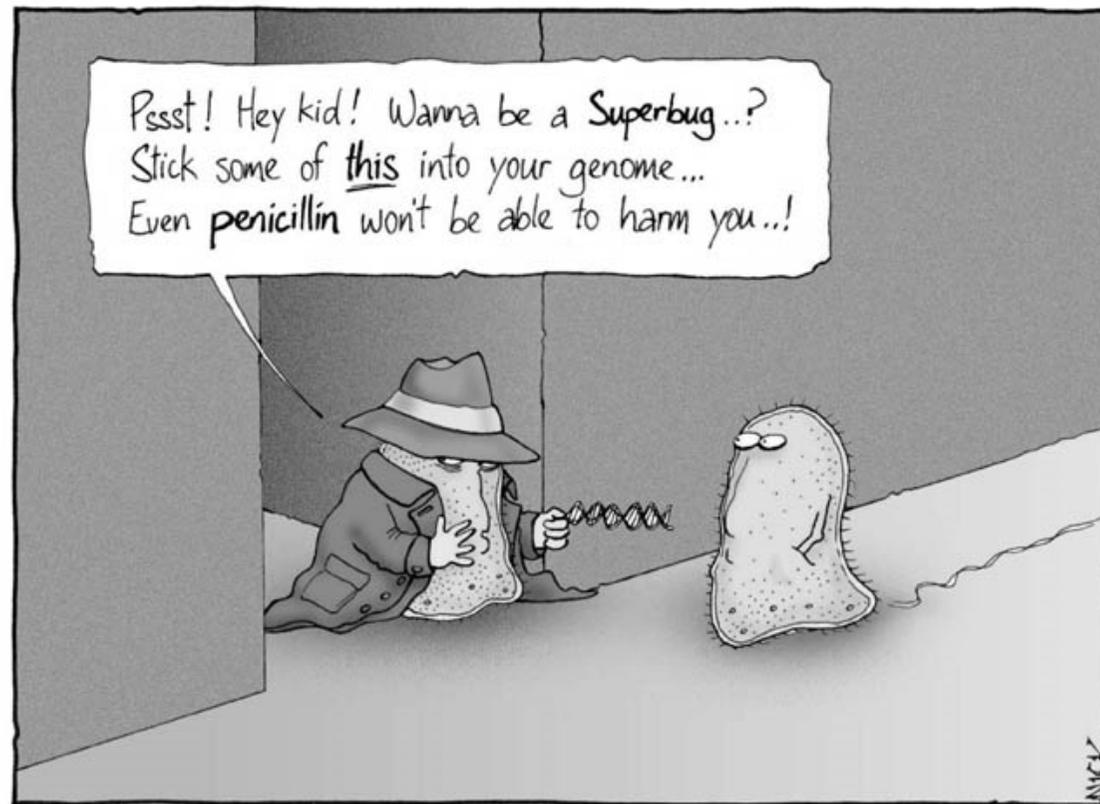


# CONCEPTS GENERAUX DE PHARMACOLOGIE ANTI-INFECTIEUSE

Enseignant: F. Van Bambeke

FARM2129 – année 2009-2010

# Anti-infectieux: action et résistance



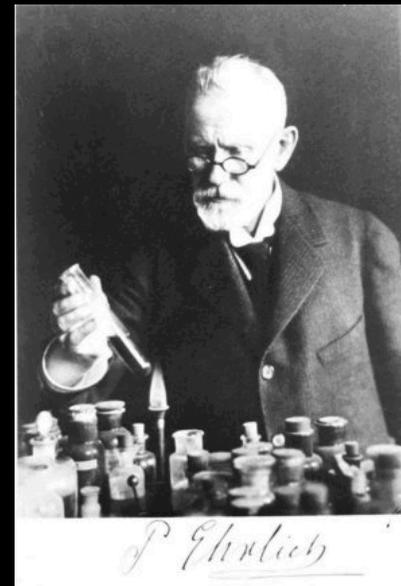
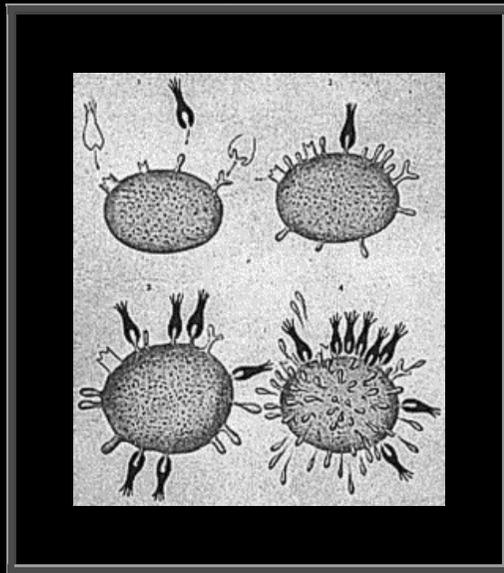
It was on a short-cut through the hospital kitchens that Albert was first approached by a member of the Antibiotic Resistance.

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

But d'une chimiothérapie anti-infectieuse :

**Théorie des « Magic bullets » de Paul Ehrlich**

## Paul Ehrlich (1854–1915)



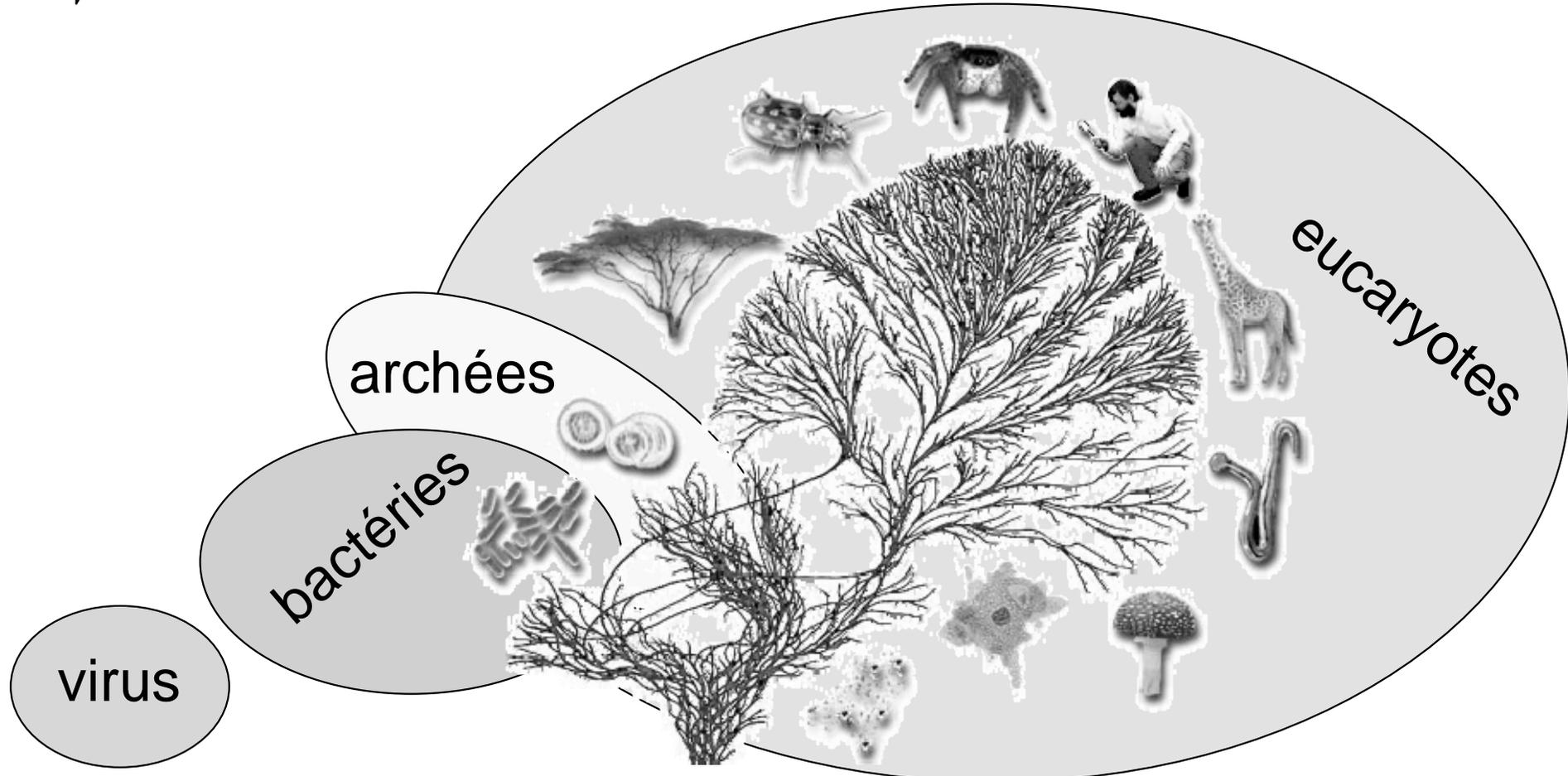
“...the goal is...to find chemical substances that have special affinities for pathogenic organisms and that, like *magic bullets*, go straight to their targets...”

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

But d'une chimiothérapie anti-infectieuse :

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

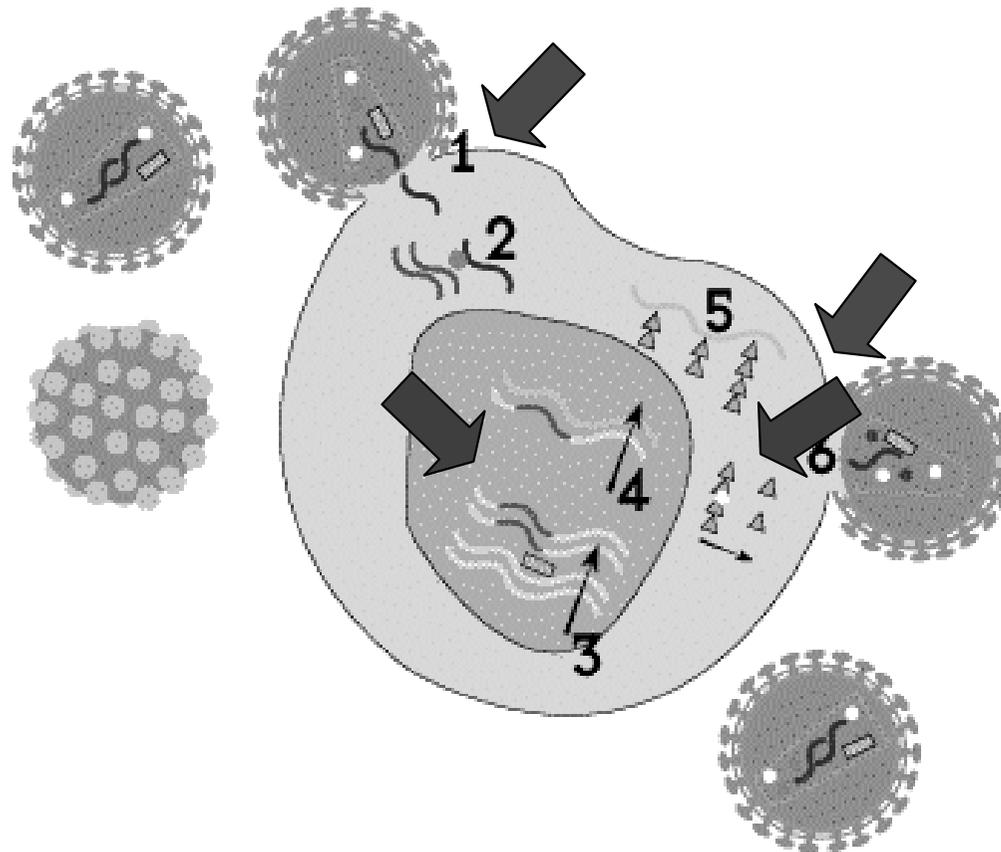
➔ Recherche de cibles spécifiques !



# Cibles potentielles anti-virales

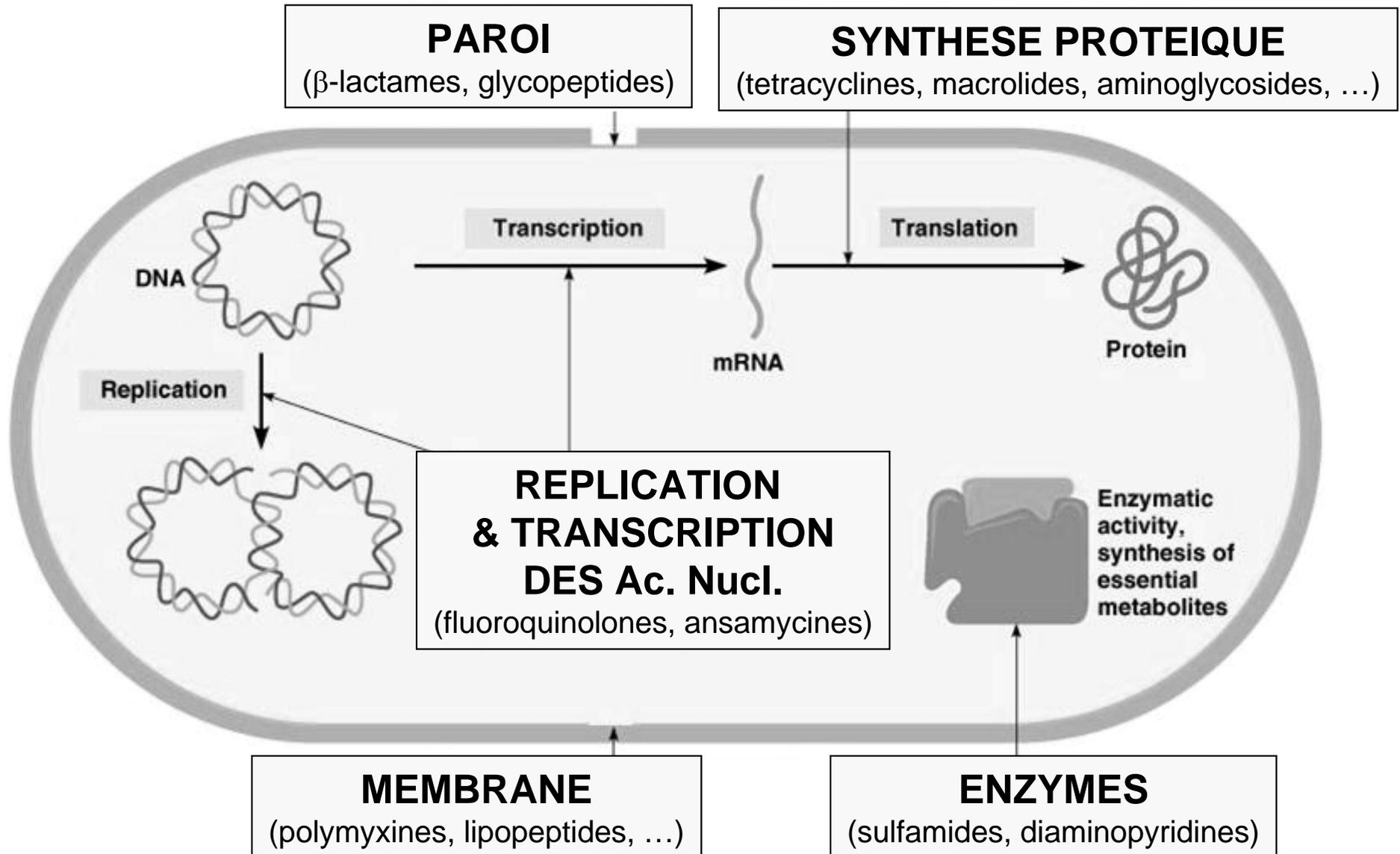
Virus = parasite obligatoire d'une cellule

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



# Cibles potentielles anti-bactériennes

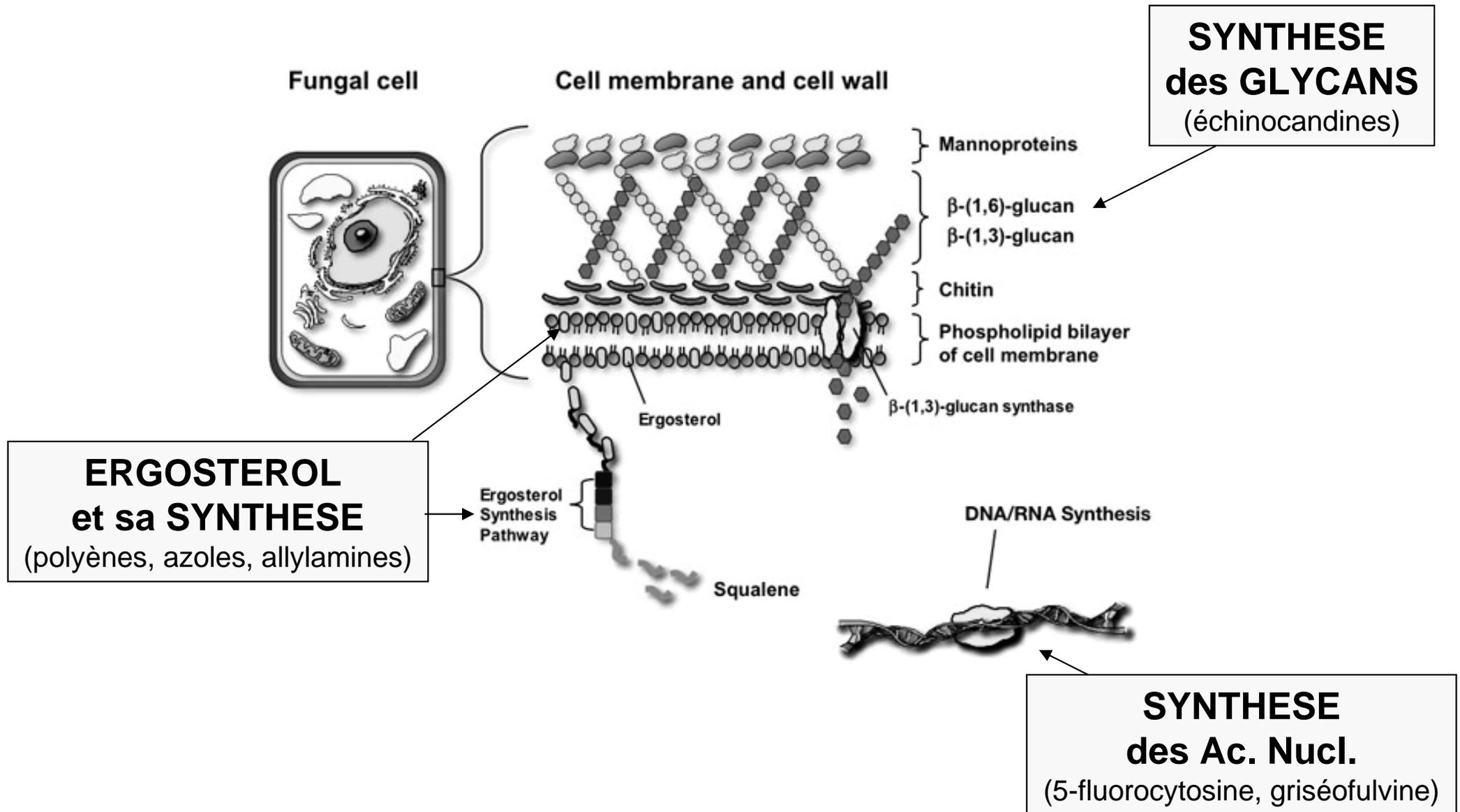
Bactéries = procaryotes; métabolisme assez distinct de celui des eucaryotes



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

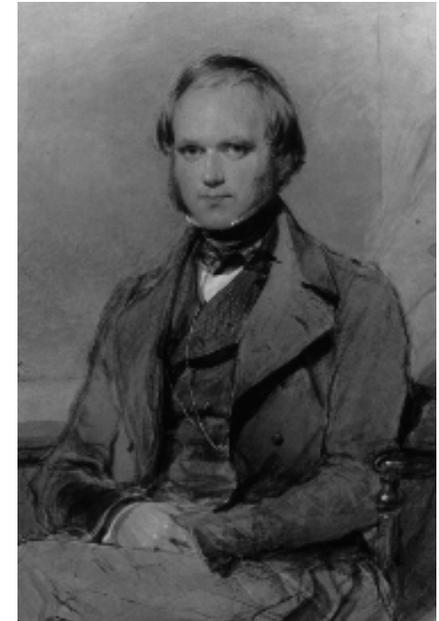
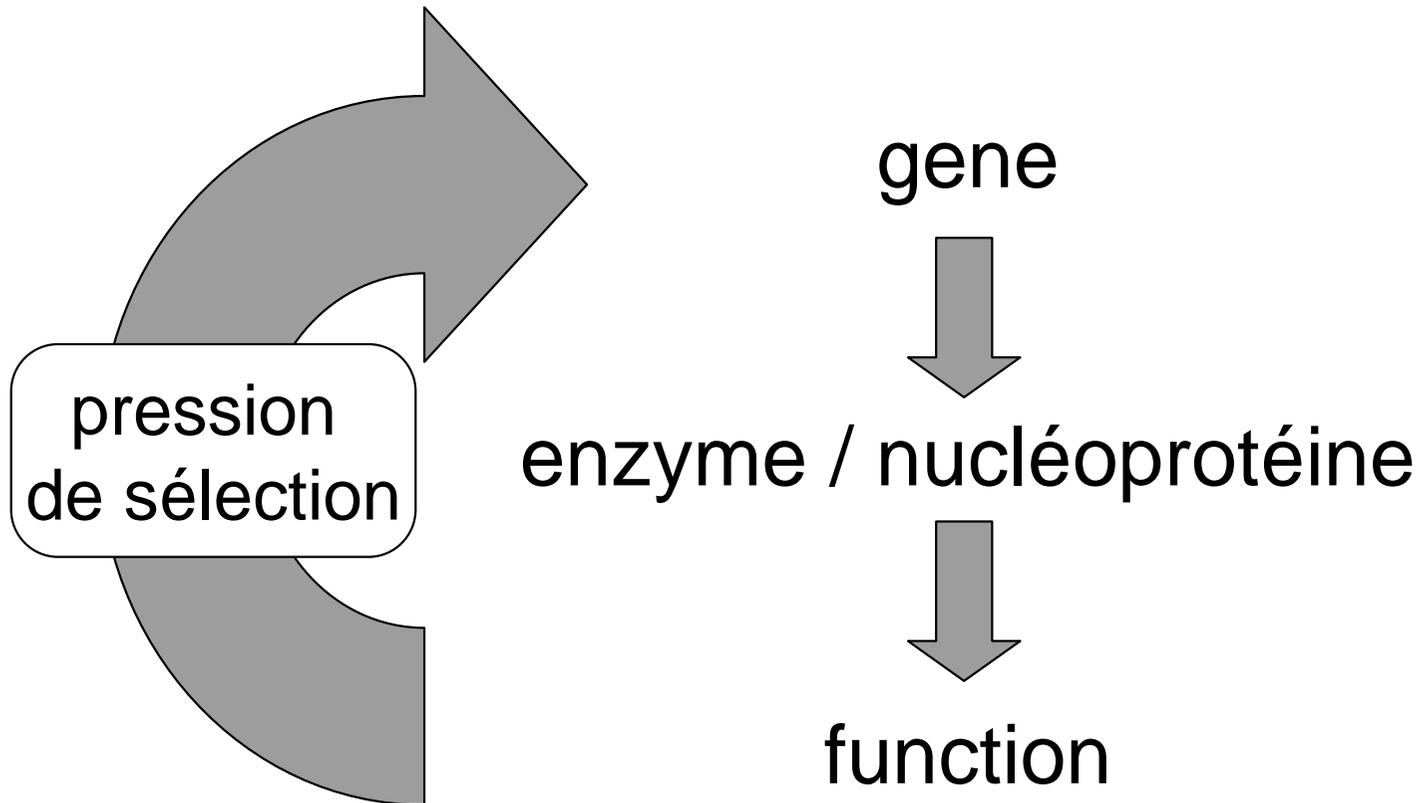
# Cibles potentielles anti-fongiques

Champignons = eucaryotes; peu de cibles spécifiques ...



# La résistance aux agents anti-infectieux: pourquoi ?

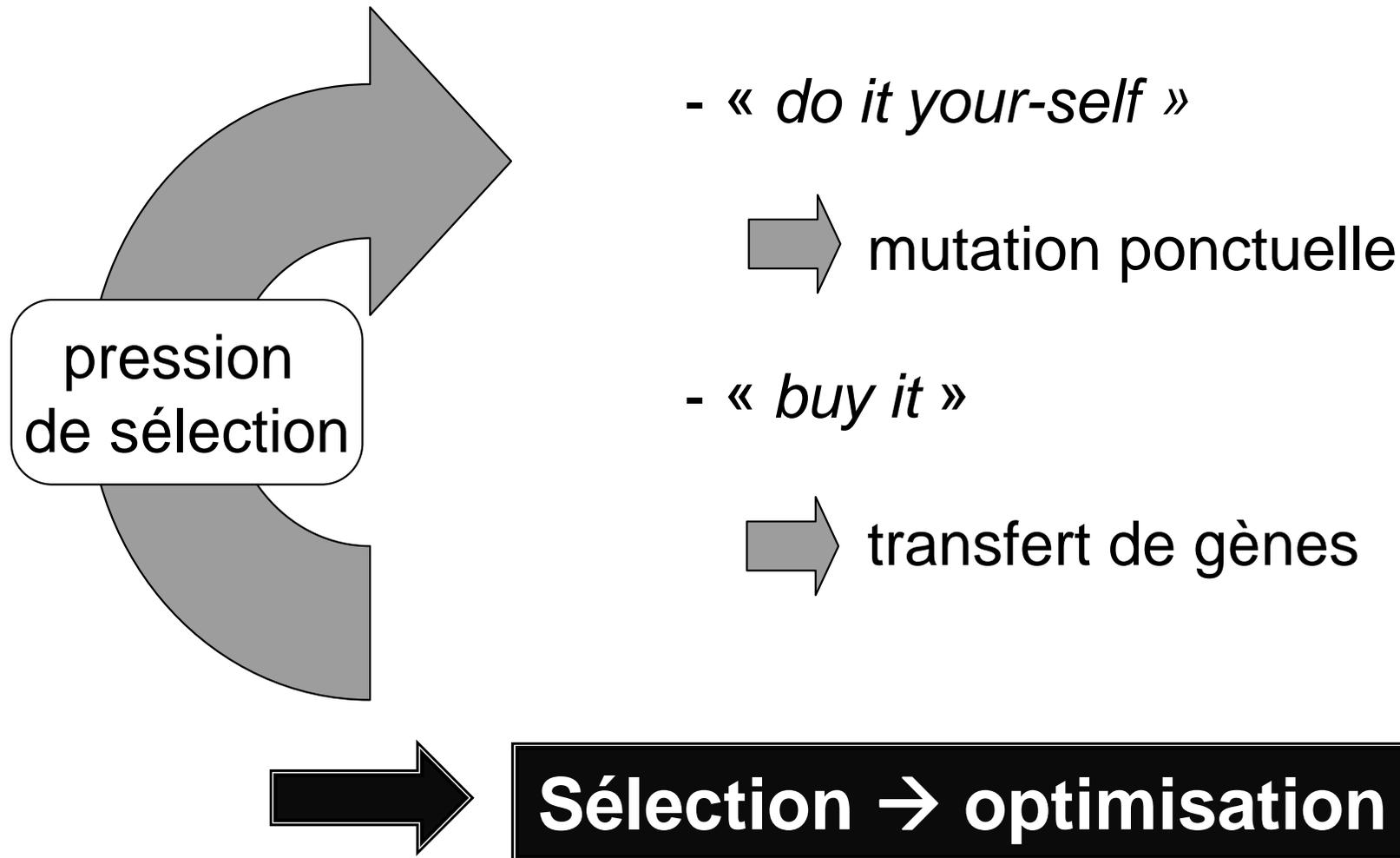
Une simple application des concepts de Darwin ...



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

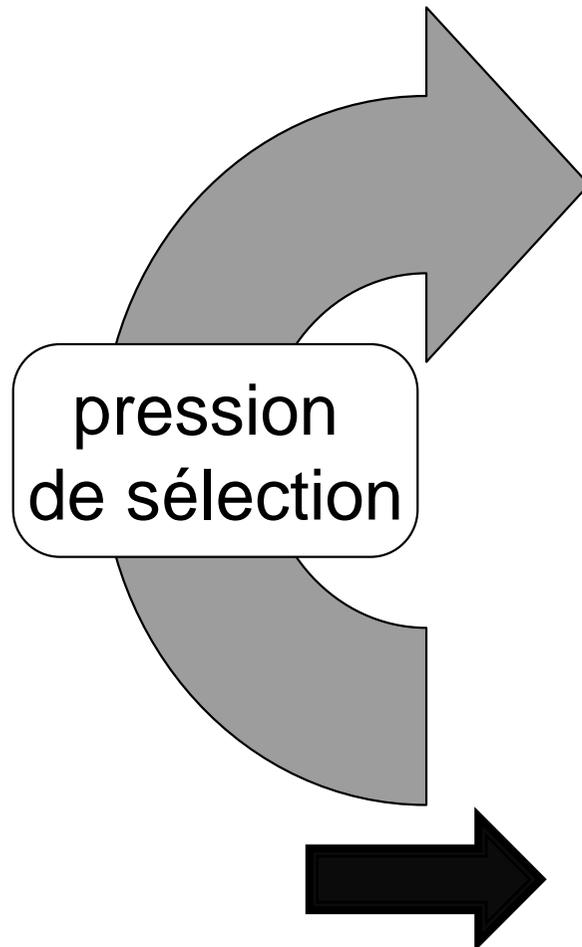
# La résistance aux agents anti-infectieux: pourquoi ?

Une simple application des concepts de Darwin ...



# La résistance aux agents anti-infectieux: pourquoi ?

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



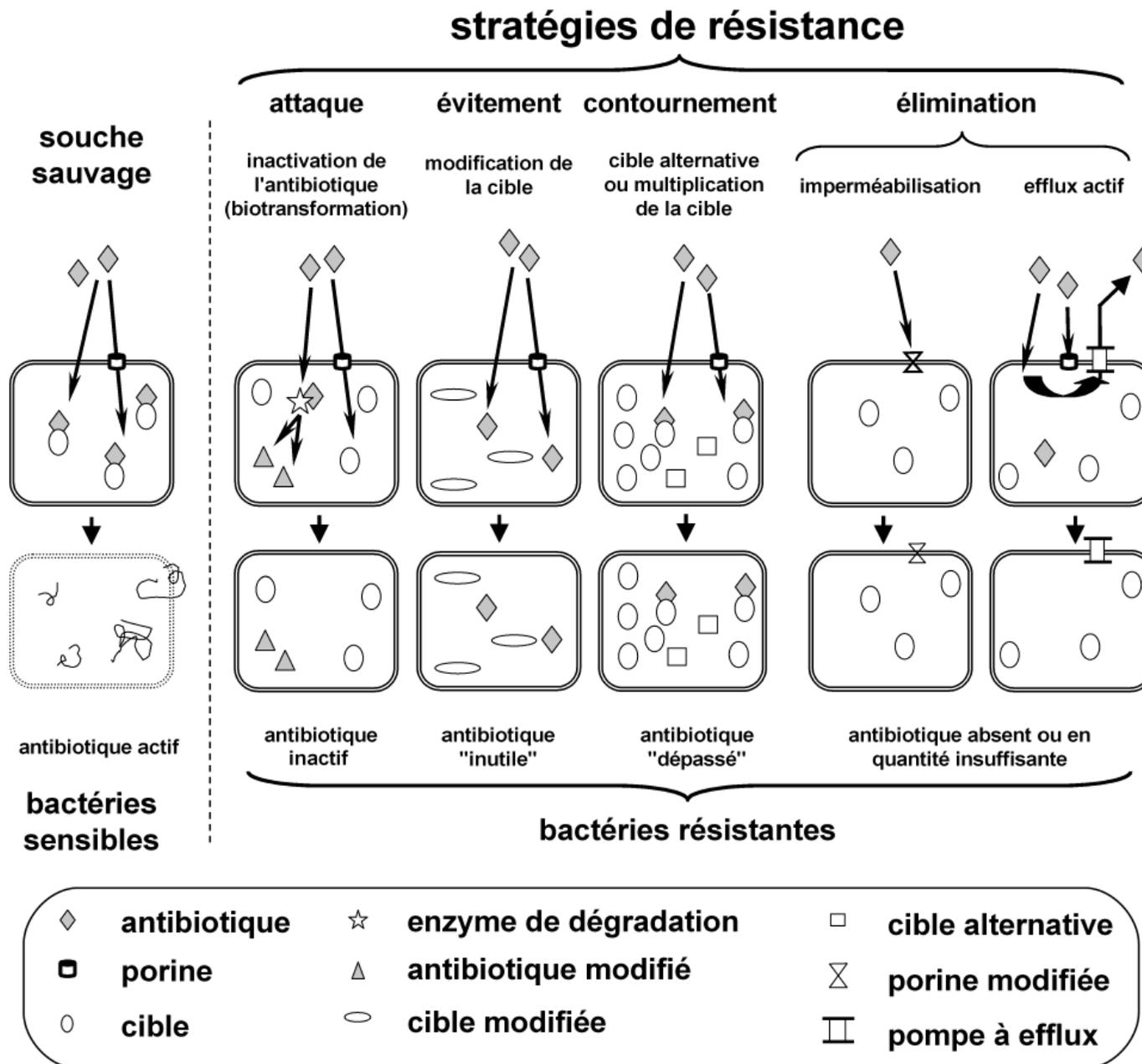
- un foyer infectieux typique contient plus de  $10^6$  -  $10^9$  organismes
- la plupart des bactéries se divisent TRES vite (20 min...) et se répandent
- les bactéries pathogènes échangent facilement du matériel génétique

**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

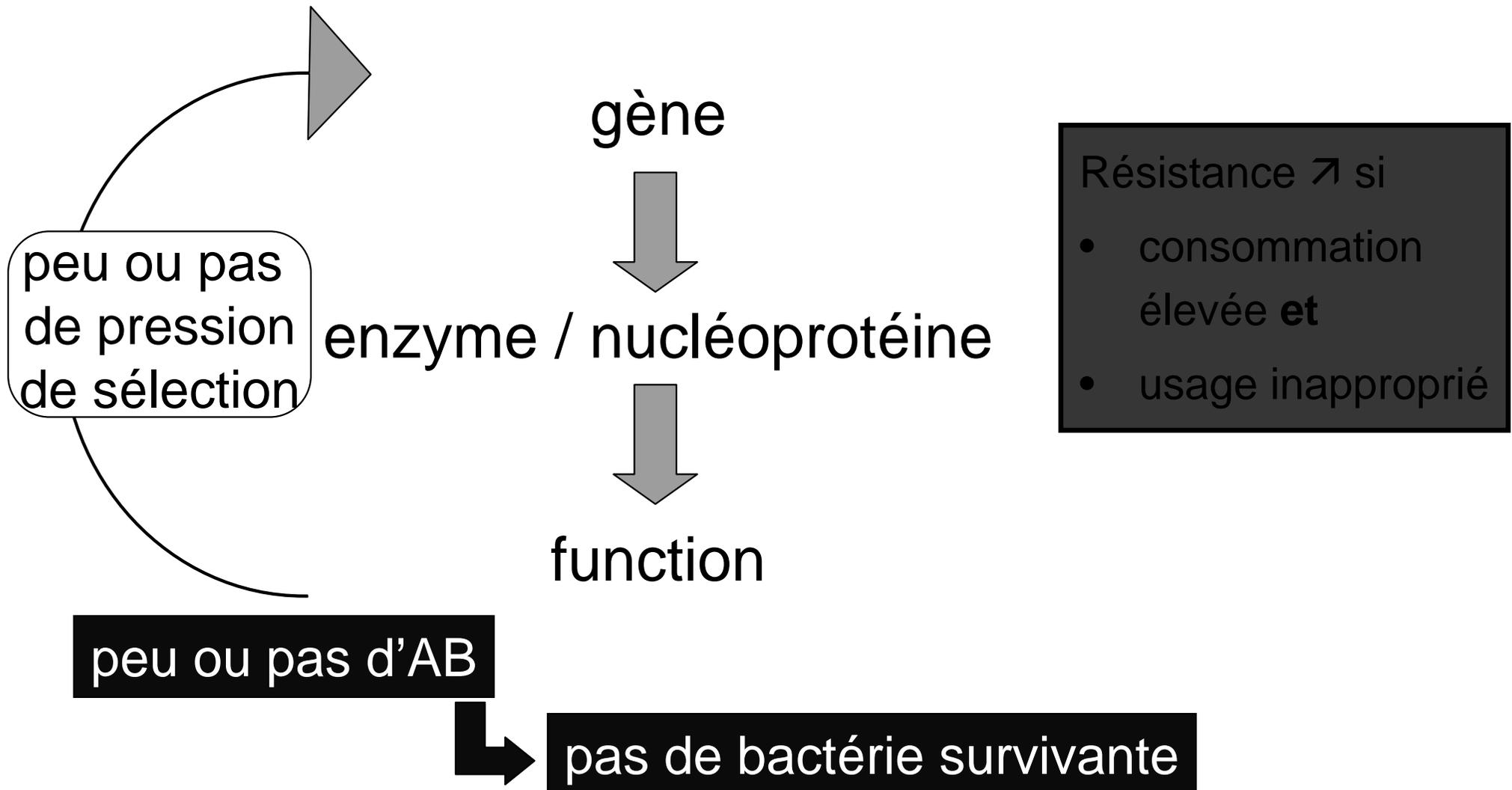
# Mécanismes de résistance aux anti-bactériens



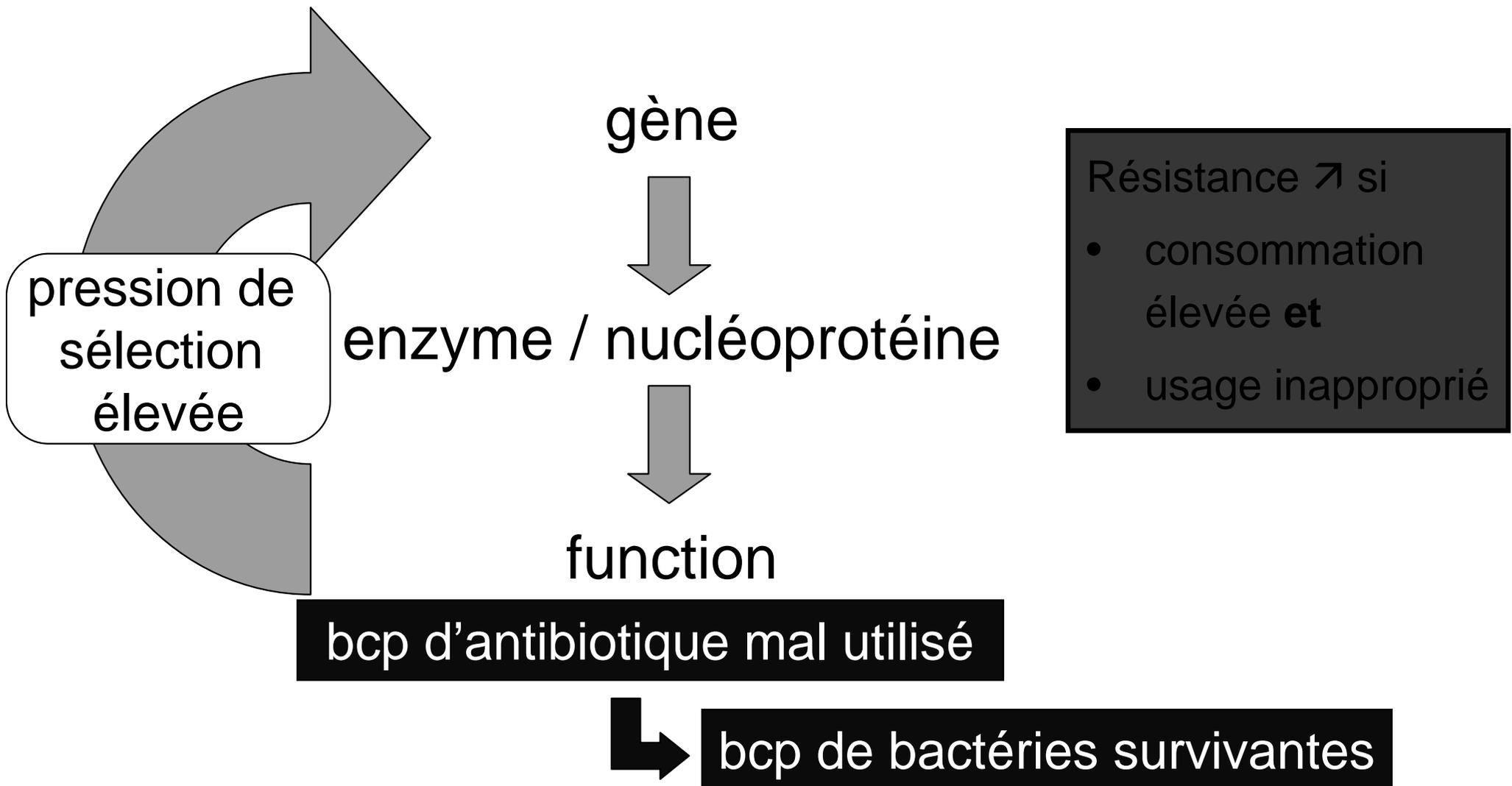
# Mécanismes de résistance aux anti-fongiques

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

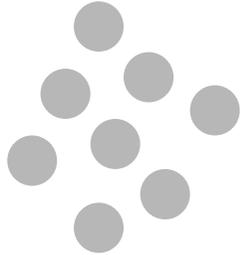


# La résistance est liée à un mauvais usage des antibiotiques

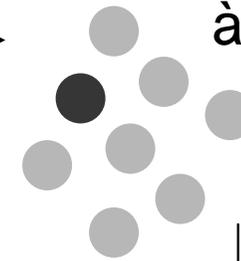


# La pression de sélection

population sensible

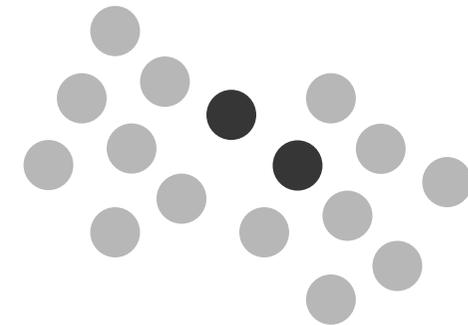


mutations spontanées  
(division ~ 20 minutes)

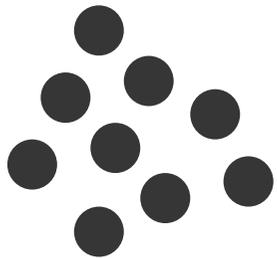


mutation conférant  
la résistance  
à un antibiotique

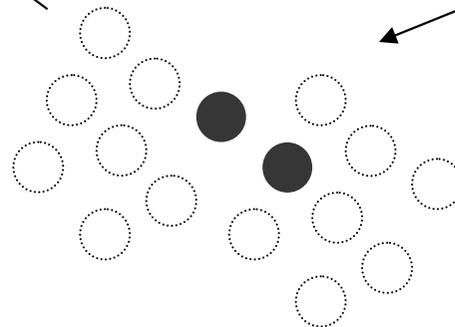
multiplication  
bactérienne



population résistante



multiplication des  
bactéries résistantes

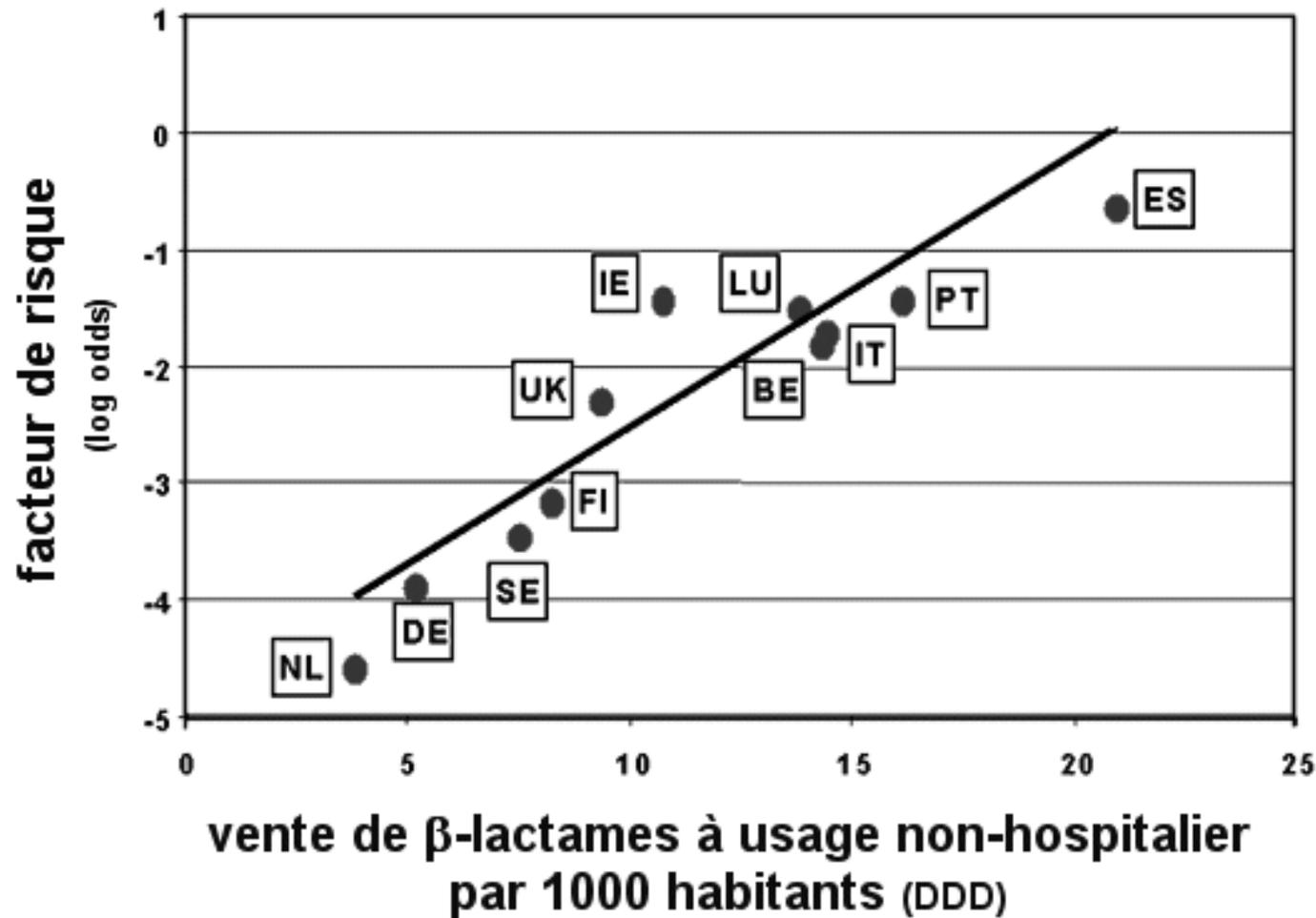


exposition à  
un antibiotique



# Relation entre usage des antibiotiques et résistance

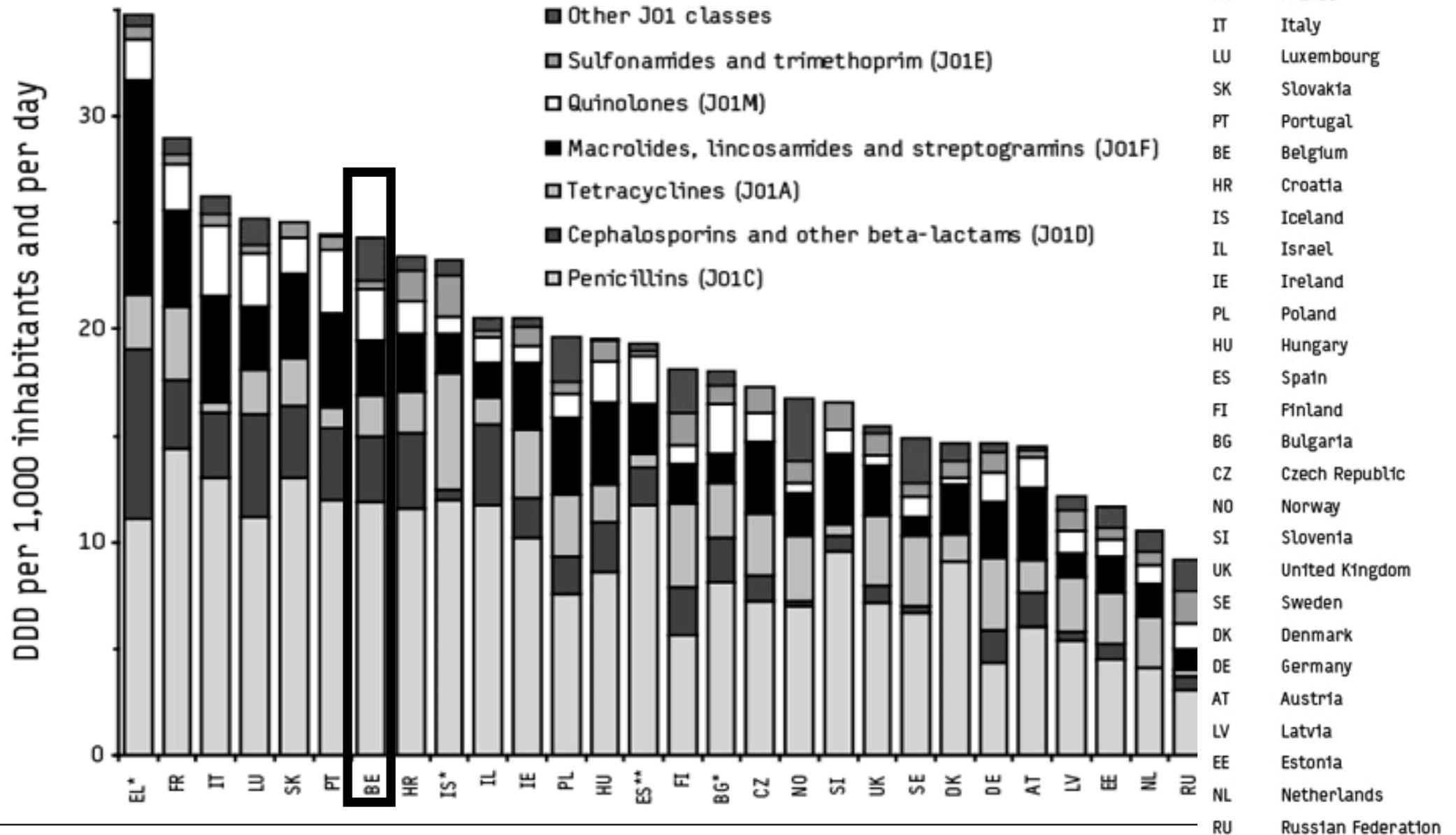
Correlation entre les niveaux de risque de résistance des pneumocoques à la pénicilline et les ventes de cette classe d'antibiotiques (usage non hospitalier) entre des pays de l'U.E.



# Et en Belgique : consommation ?

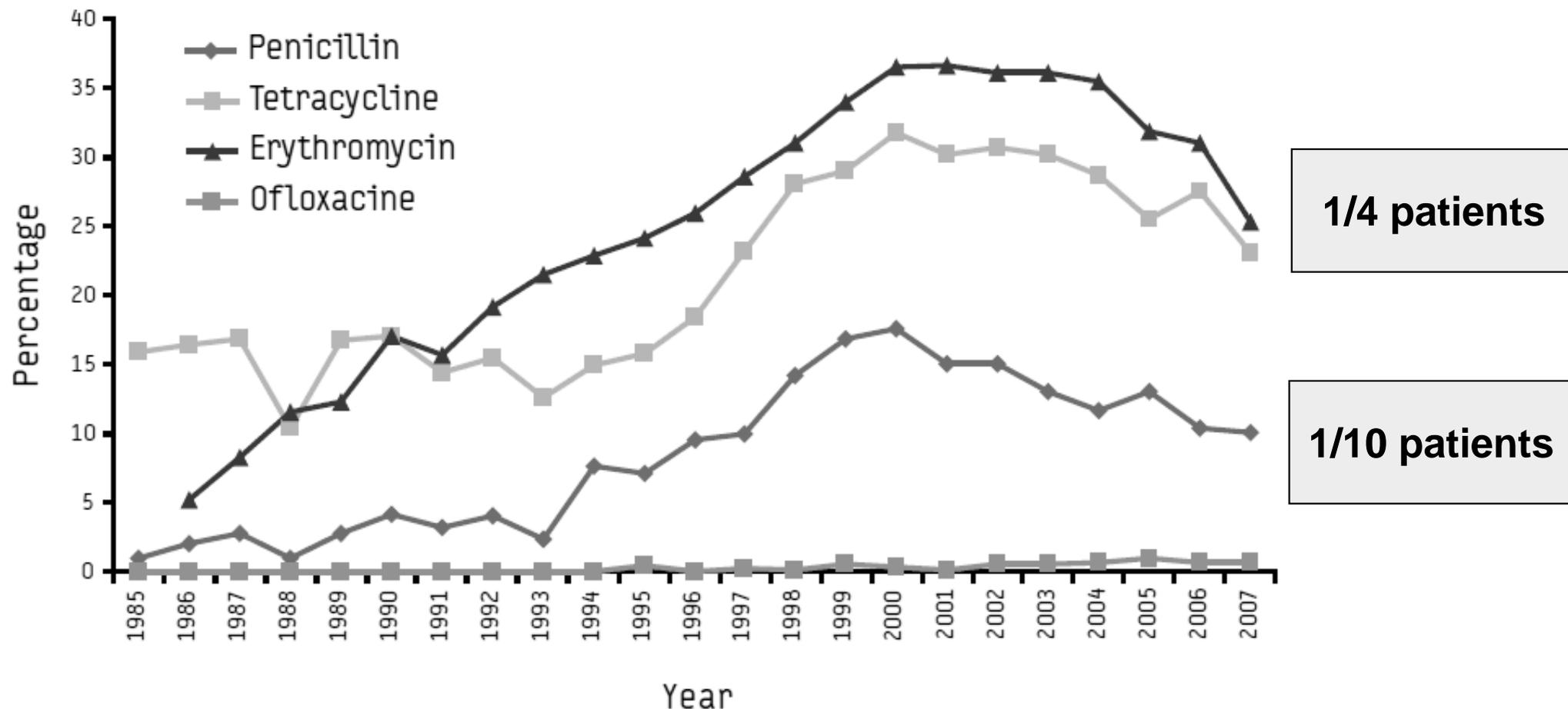
## Outpatient antibiotic use (ATC group J01) in 28 European countries, 2005

1A: absolute values; 1B: relative values



# Et en Belgique : résistance ?

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

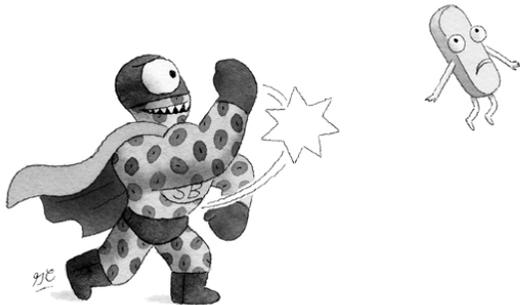


Number of strains tested varied between 1,218 in 2002 and 1,744 in 2005.  
Source: National Reference Centre *S. pneumoniae* (University of Leuven)

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

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

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



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

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

FEP : céfépime  
TIC : ticarcilline  
IPM : imipénème  
FOS : fosfomycine

PIP : pipéracilline  
TCC : ticarcilline + acide clavulanique  
GM : gentamicine  
CS : colistine

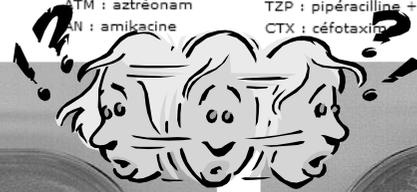
TZP : pipéracilline + tazobactam  
CAZ : ceftazidime  
TM : tobramycine  
CIP : ciprofloxacine

CTX : céfotaxime  
CFS : cefsulodine  
ATM : aztréonam  
AN : amikacine

FEP : céfépime  
PIP : pipéracilline  
TZP : pipéracilline + tazobactam  
CTX : céfotaxime

TIC : ticarcilline  
TCC : ticarcilline + acide clavulanique  
CAZ : ceftazidime  
CFS : cefsulodine

IPM : imipénème  
GM : gentamicine  
TM : tobramycine  
ATM : aztréonam  
FOS : fosfomycine  
CS : colistine  
CIP : ciprofloxacine  
AN : amikacine

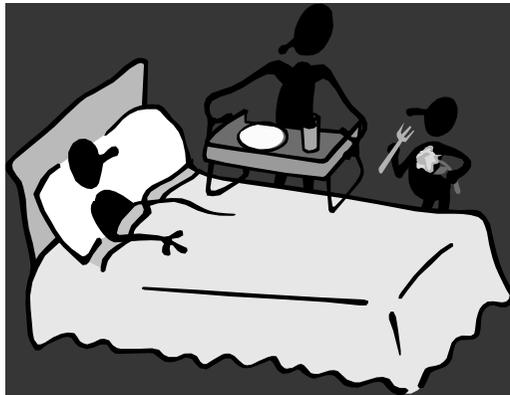


P. Plésiat; [http://medecinepharmacie.univ-fcomte.fr/bacterio\\_web/](http://medecinepharmacie.univ-fcomte.fr/bacterio_web/)

# 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**

ΑΣΦΕΠ / ΒΟΥ 9 ΣΥΛΟΓ. ΚΕΡΕΙΤΟΙΕ / Folia / Τελεσφαδελ / ΣΠΕΙΣΠΕΙ  
**BCFI**  
**CBIB**  
 Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique  
 БГВИ / ГЕС'ВІБ / ΒΕΣΦΟΝΣΑΒΓΕΣ / ИОНΣ СОНТАСΤΕВ / ΠΕΙΜΣ / ΑΙΠΕ

**Folia**  
 Pharmaco  
 therapeutica

**Répertoire  
 Commenté des  
 Médicaments**  
 Janvier 2003

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.

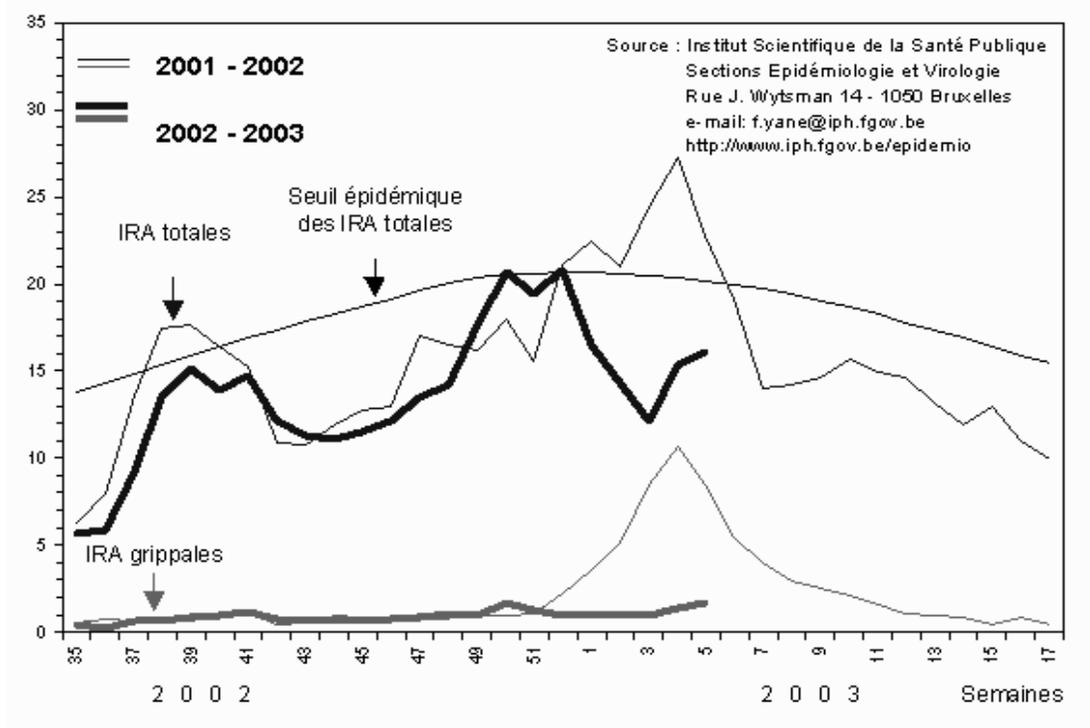


# Médecins ?

- mise à disposition des données épidémiologiques



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'Epidémiologie)*

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 <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



# 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  $\beta$ -lactamase activity of bacteria.**

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

**Interpretation of reaction :**

Reaction	Colour
Positive	
Negative	



# Pharmaciens ?

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



doit aller de pair avec :

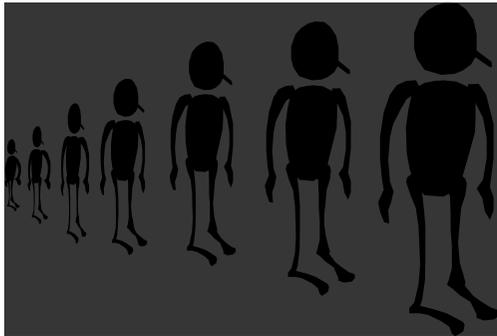
- éducation du patient à la non-prise d'antibiotiques sauf nécessité reconnue par le médecin .
- instruction de revenir voir le pharmacien et/ou le médecin si les symptômes persistent ou s'aggravent au delà de 48 à 72 h.



# 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

http://www.usagecorrectantibiotiques.be/index.php?lang=fr

**BAPCOC** ACCUEIL QUE SONT LES ANTIBIOTIQUES USAGE ADÉQUAT PAS UNE PANACÉE RISQUES PARLEZ-EN TESTEZ VOS CONNAISSANCES LIENS POUR LES ENFANTS POUR LES PROFESSIONNELS

**ATTENTION :**  
**À N'UTILISER QU'EN CAS DE NÉCESSITÉ.**  
LES ANTIBIOTIQUES SONT INEFFICACES CONTRE LA GRIPPE, LA BRONCHITE OU LE RHUME.

PARLEZ-EN À VOTRE MÉDECIN. FAITES CONNAÎTRE CE SITE À VOS AMI(E)S POUR TOUT SAVOIR SUR LA CAMPAGNE

**.be** Une initiative de BAPCOC et du Service public fédéral Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Avec le soutien de l'INAMI. NL | DE | EN | Privacy & Disclaimer | Contact

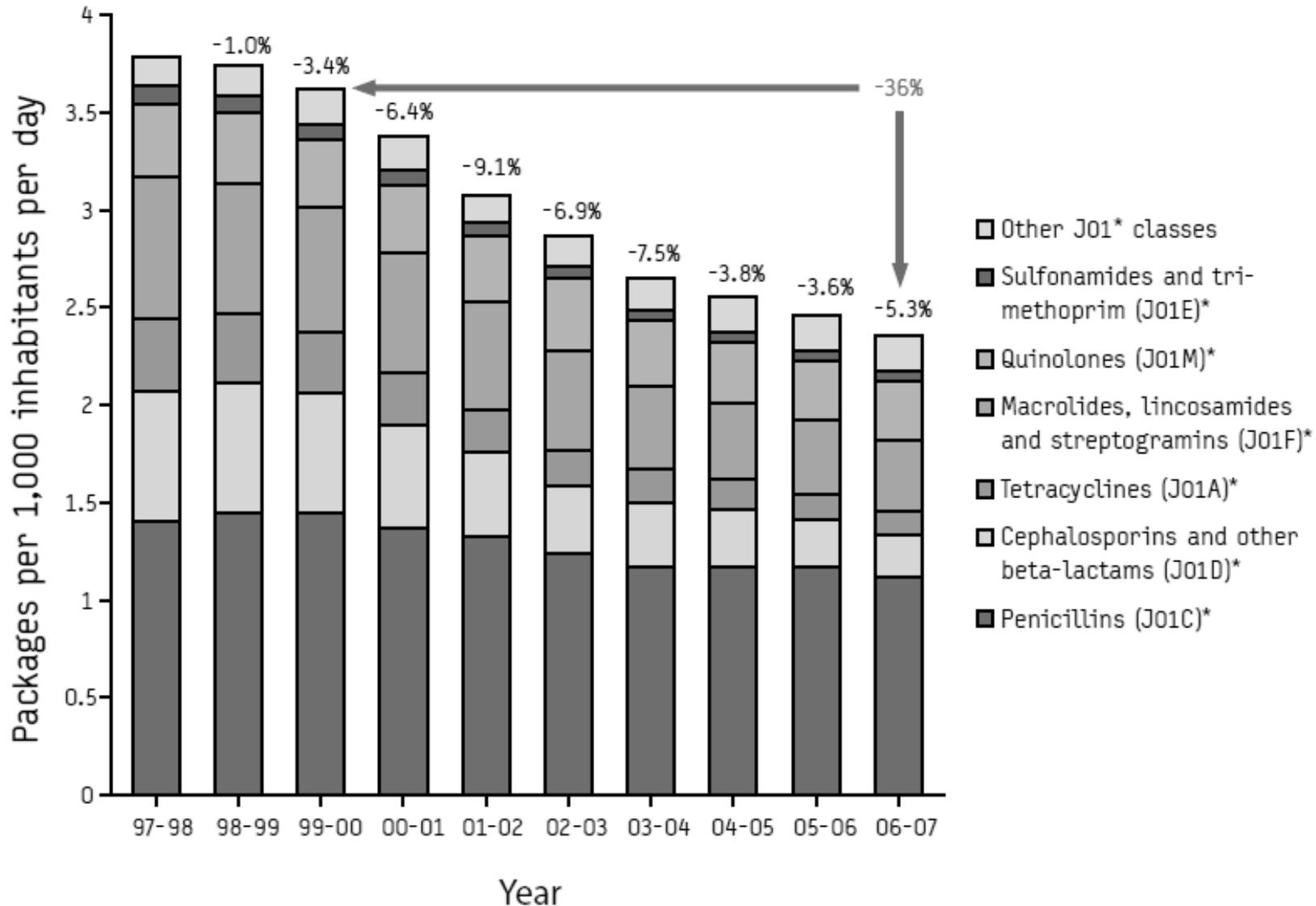
# Ces mesures sont-elles efficaces ?

## Key activities of the Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC)

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	3.6 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)	3.4 million € additional funding in 2007

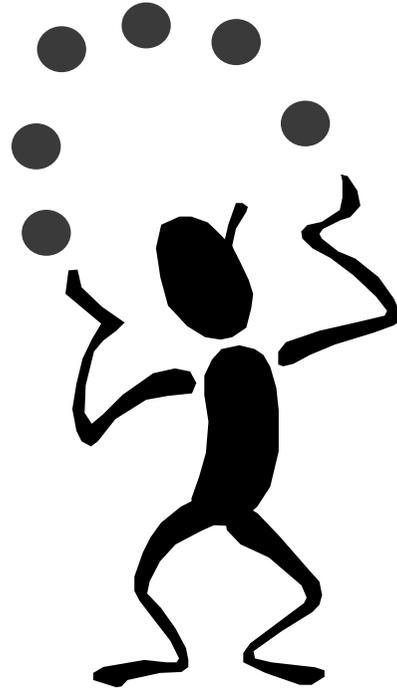
# Ces mesures sont-elles efficaces ?

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

# 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)

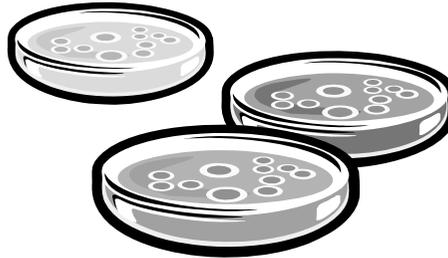
facteurs prédisposants

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 !)

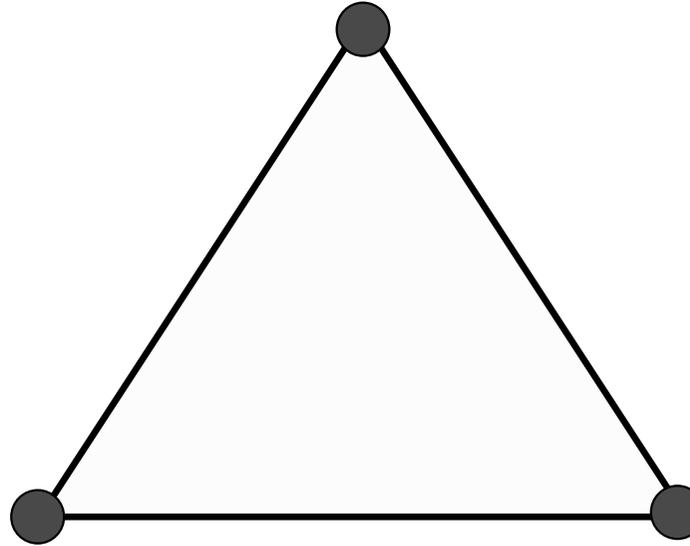
**Mais la plupart du temps, empirique !**

connaissance de l'épidémiologie locale

# 3. Sélection d'un antibiotique

## facteurs liés au pathogène

- sensibilité aux antibiotiques
- fréquence des résistances



## facteurs liés à l'antibiotique

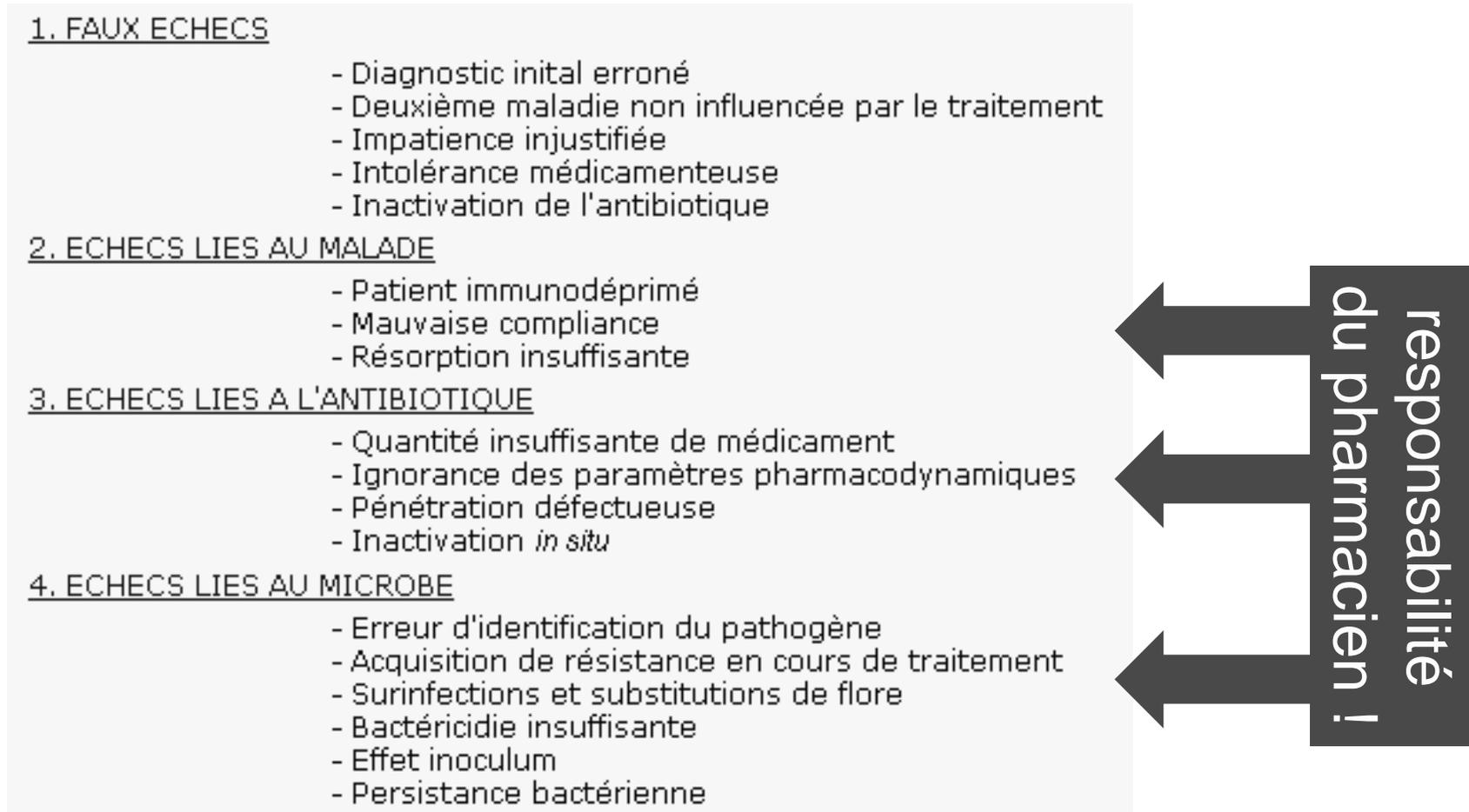
- pharmacocinétique :  
pénétration au site infecté
- relation PK/PD

## facteurs liés au patient

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

# 4. Evaluation de l'efficacité

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



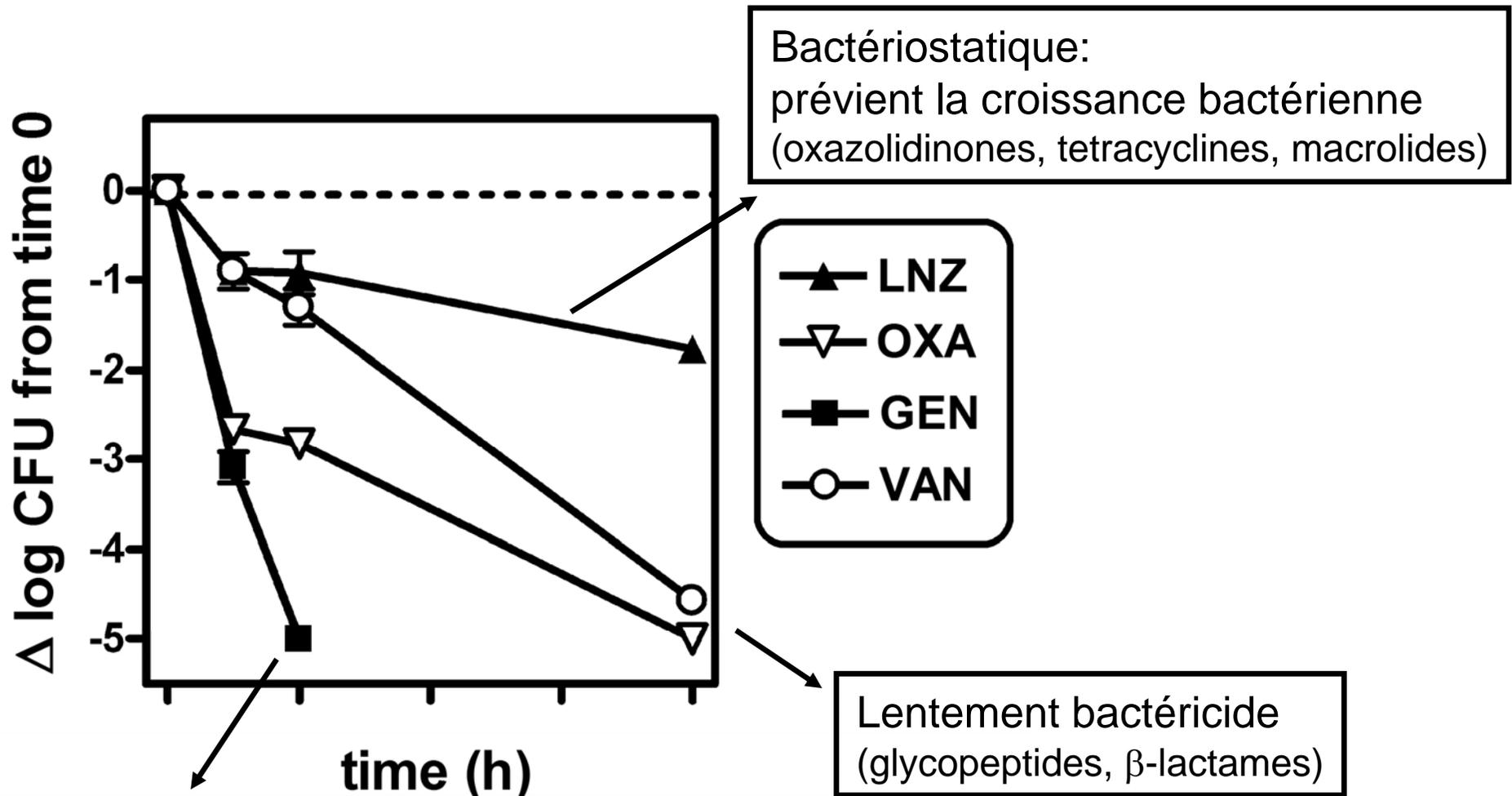
Adapté de Pechère - Schorderet 1998

Pharmacologie, des aspects fondamentaux aux applications thérapeutiques

# **Pharmacocinétique / Pharmacodynamie (PK/PD) des antibiotiques**

# Caractérisation de l'activité d'un antibiotique

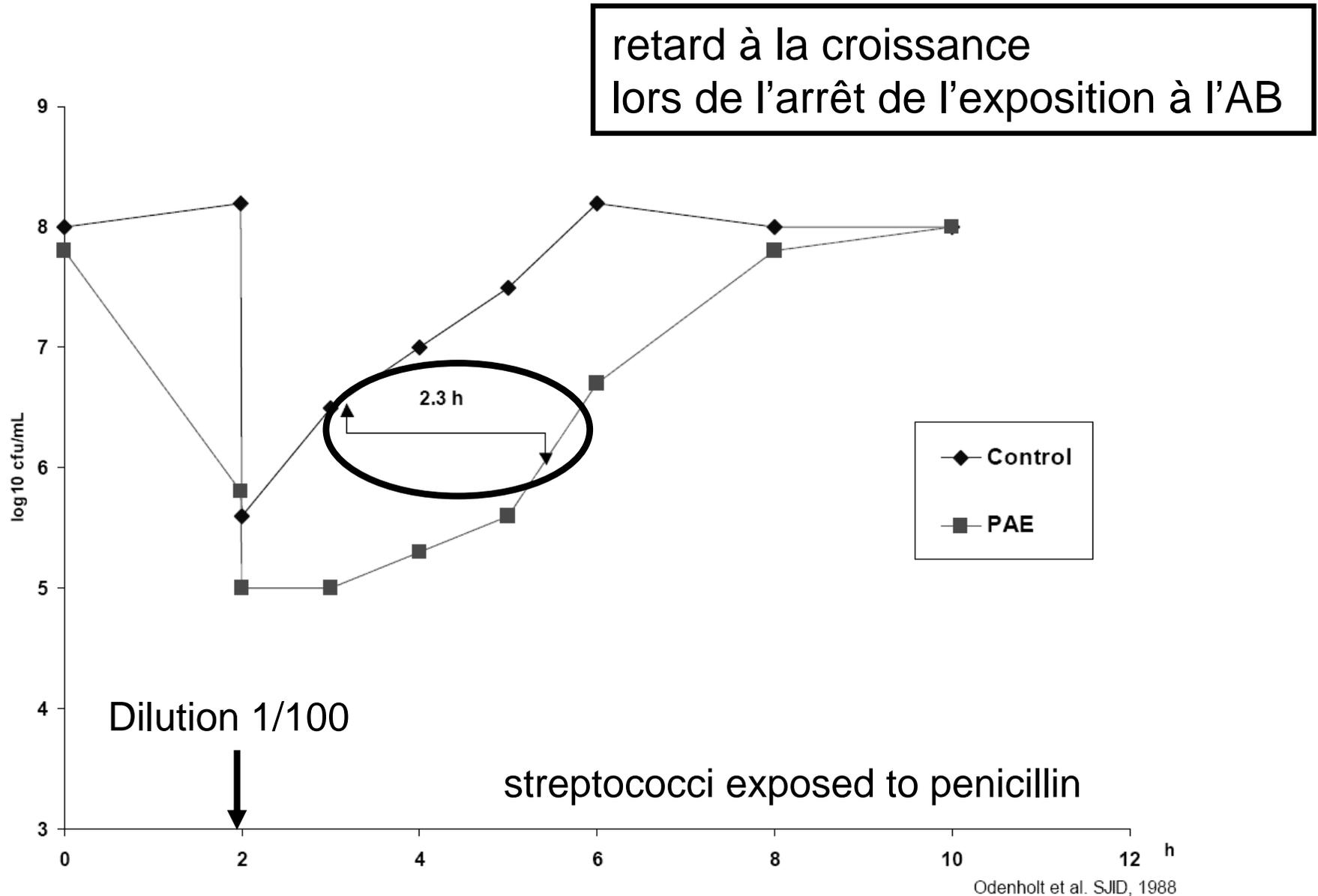
bactériostatique vs bactéricide



Bactéricide:  
tue les bactéries  
(aminoglycosides, fluoroquinolones)

# Caractérisation de l'activité d'un antibiotique

## Effet post-antibiotique (effet persistant)

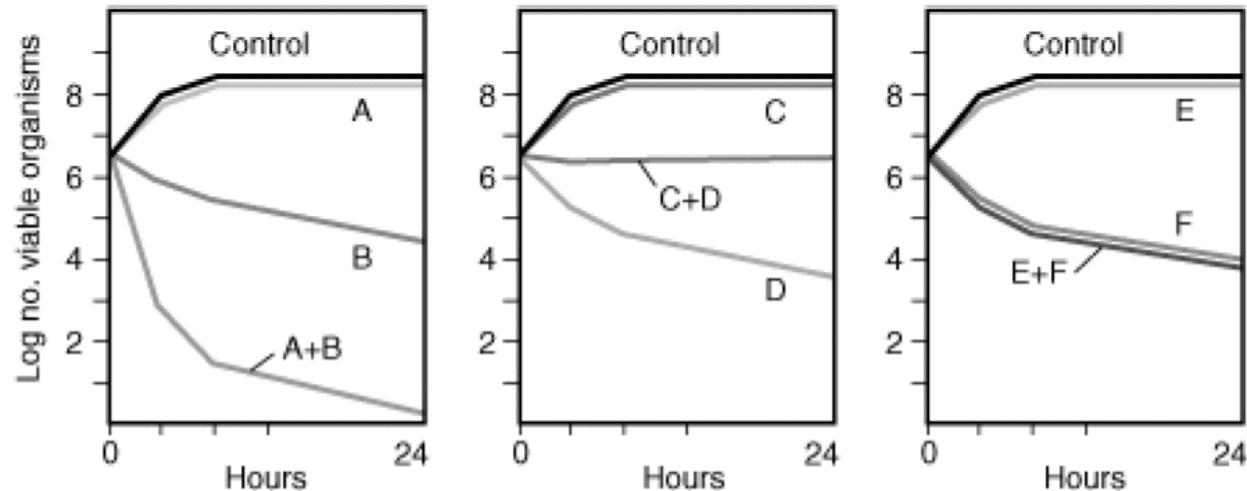


# Caractérisation de l'activité d'un antibiotique

## Combinaisons: synergie vs antagonisme

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

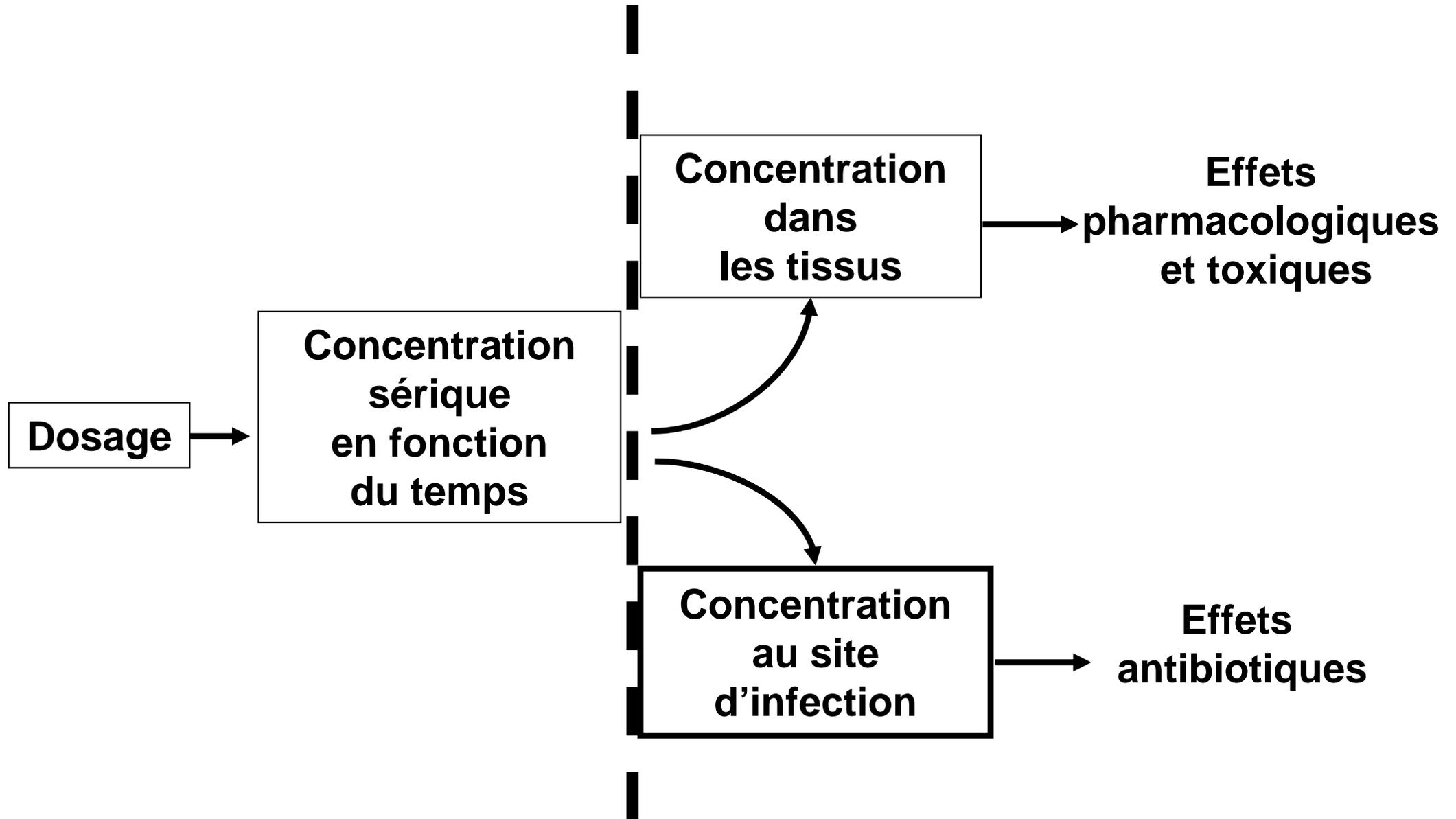
antagonisme  
(tétracycline +  $\beta$ -lactame)



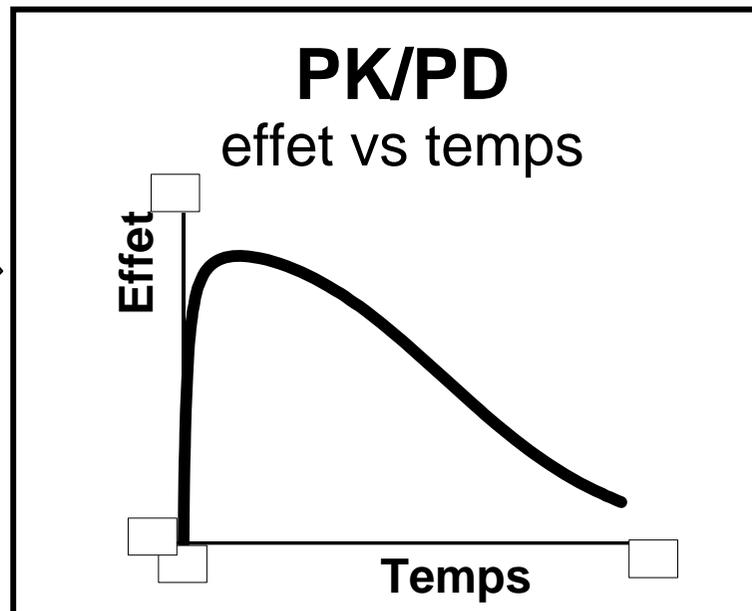
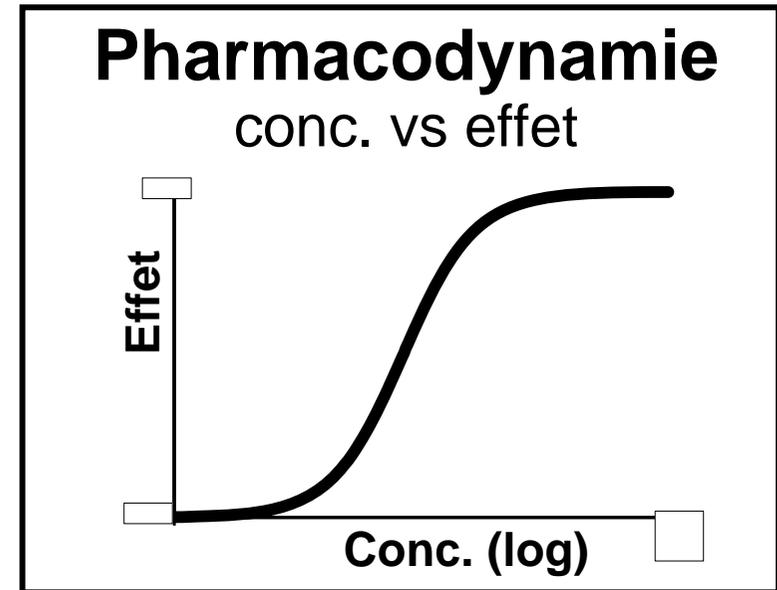
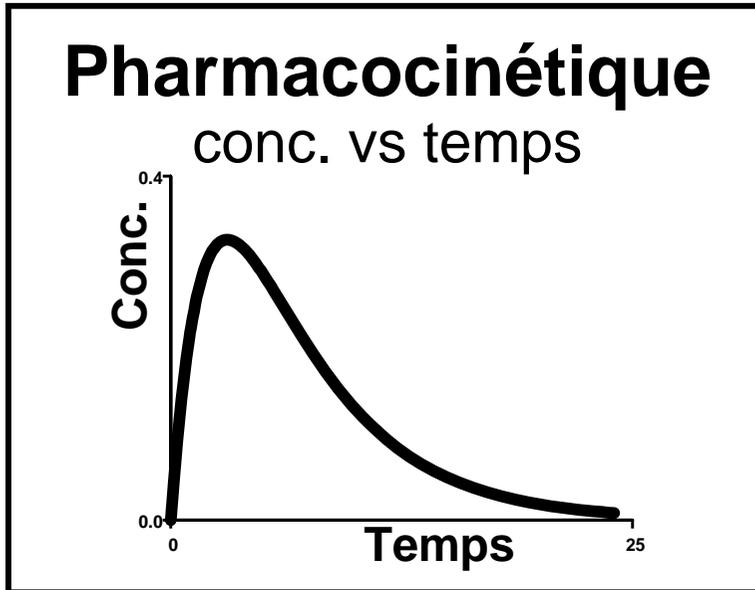
Copyright © 2005, 2004, 2000, 1995, 1990, 1985, 1979 by Elsevier Inc.

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.)

# Pharmacocinétique / Pharmacodynamie

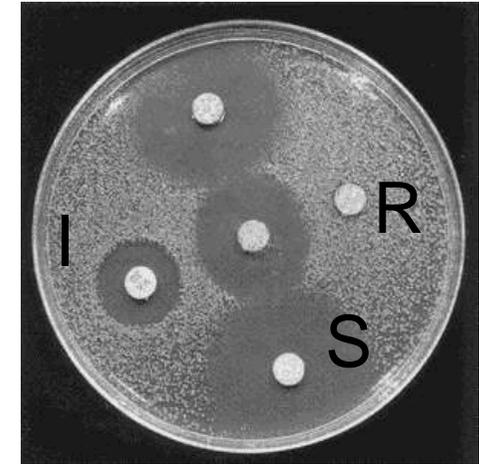
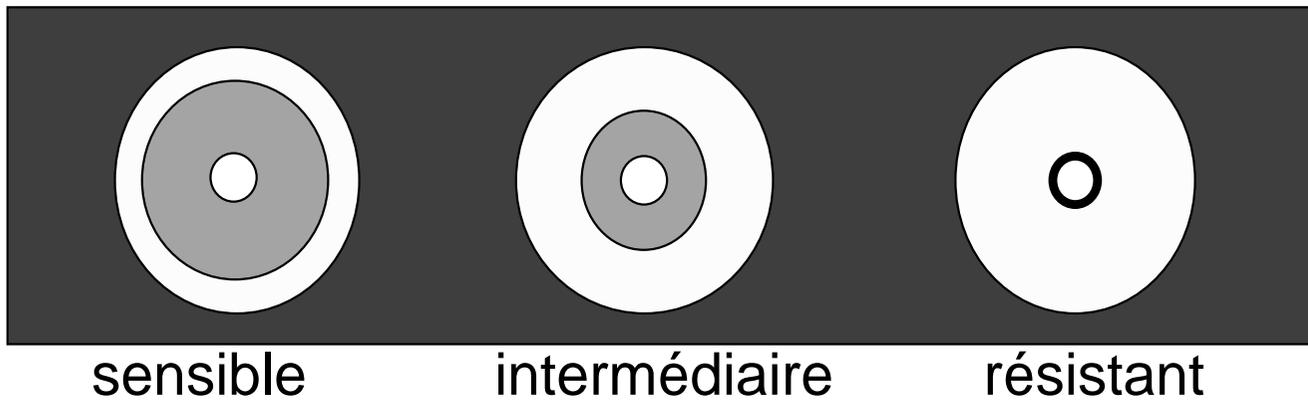


# Pharmacocinétique / Pharmacodynamie

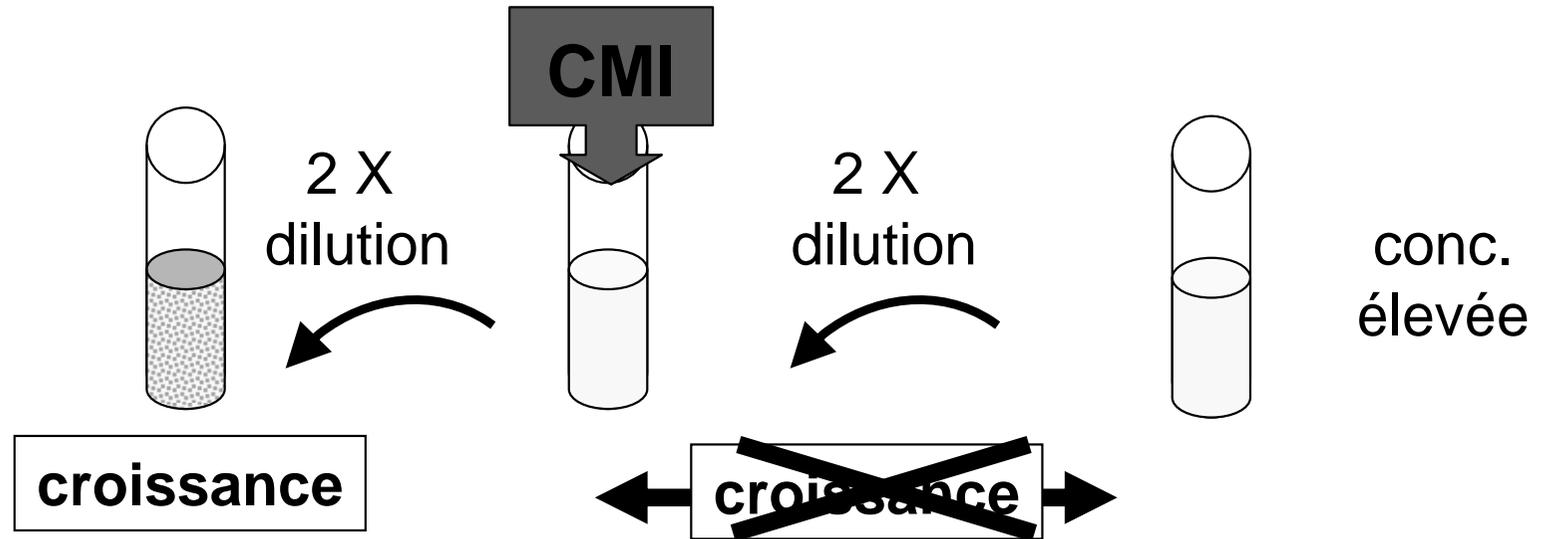


# Détermination de la sensibilité à un antibiotique

**Antibiogramme:** évaluation approximative de la sensibilité



**CMI** (concentration minimale inhibitrice):



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

Clamoxyl® - amoxicilline

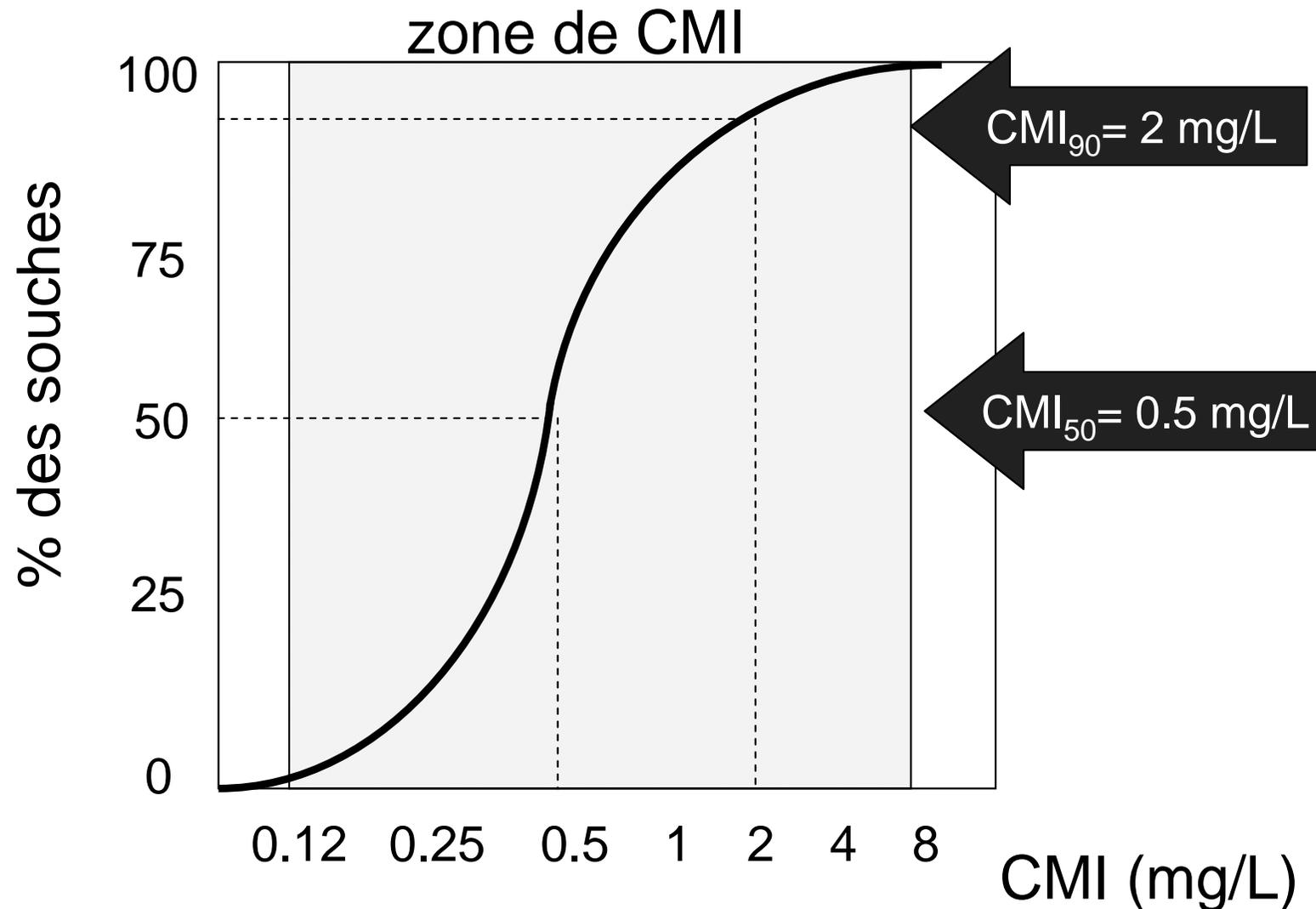
Organismes	CMI <sub>50</sub> (µg/mL)	CMI <sub>90</sub> (µg/mL)	ECART (mcg/mL)	Seuil critique de sensibilité (mcg/mL)		
				S	I	R
GRAM + AEROBIES						
Streptococcus pneumoniae	0,03	2	≤0,015 - >16	≤2,0	4,0	≥8
Streptococcus pyogenes	≤0,015	0,03	≤0,015 - 8	≤0,12 **		
Methicilline Susceptible Staphylococcus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

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

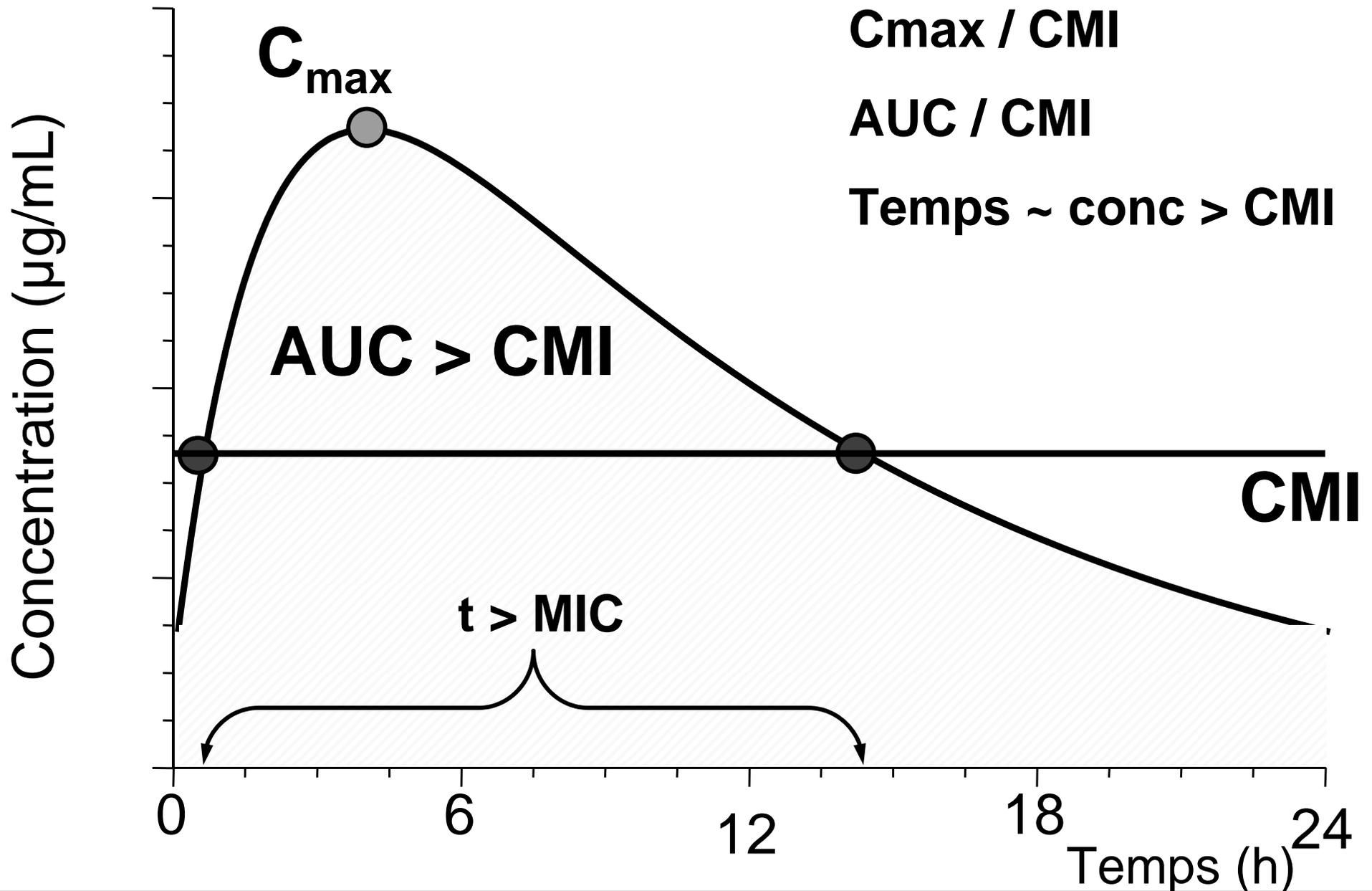
zone des CMI  
mesurées  
dans  
l'ensemble des  
isolats

Une bactérie  
avec une CMI  
< seuil S est  
sensible !

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

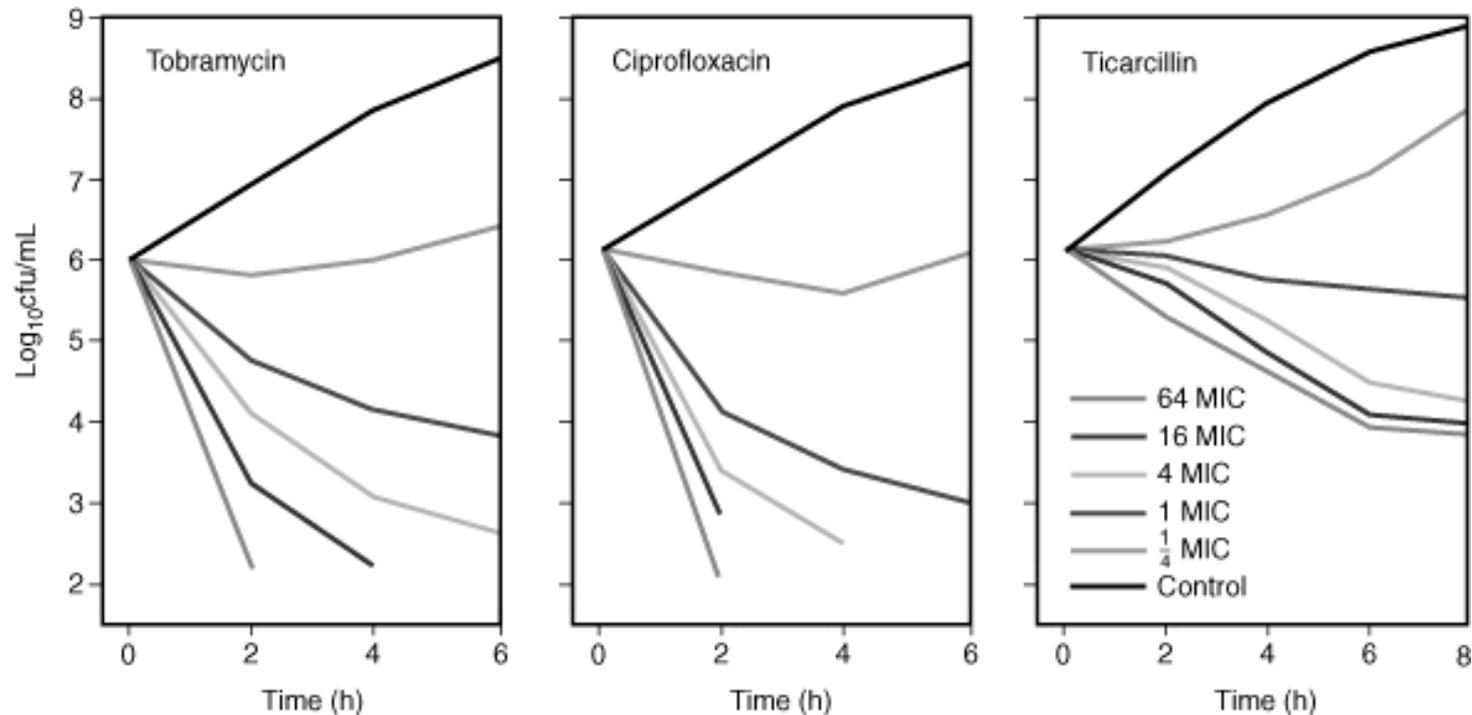


# Paramètres pharmacocinétiques en relation avec l'activité des antibiotiques



# 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.

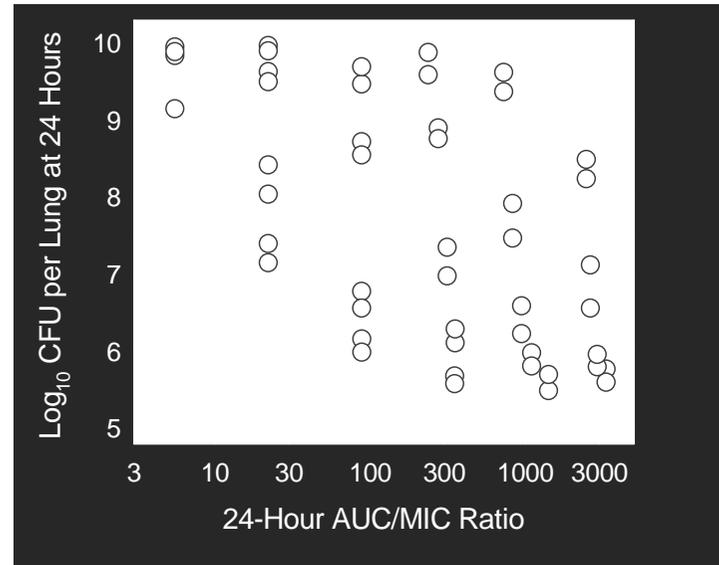
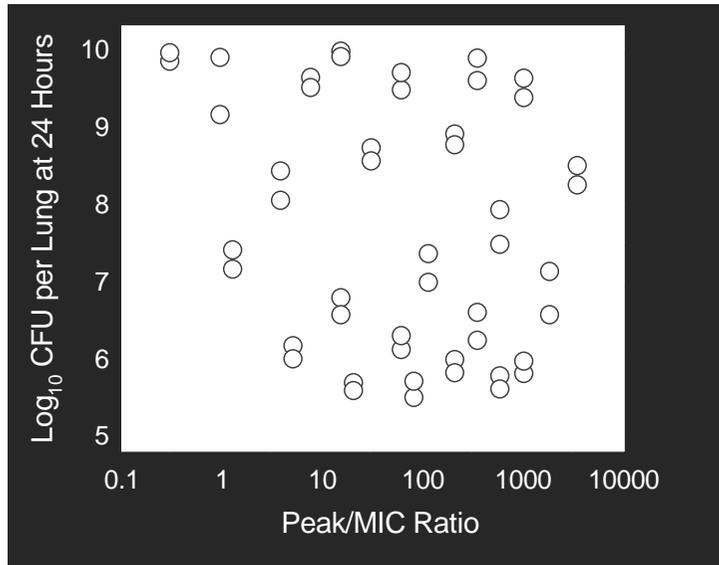
Time kill curves for *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 with exposure to tobramycin, ciprofloxacin, and ticarcillin at concentrations from one fourth to 64 times the minimum inhibitory concentration.

(From Craig WA, Ebert SC. Killing and regrowth of bacteria in vitro: A review. Scand J Infect Dis. 1990;74:63–70.)

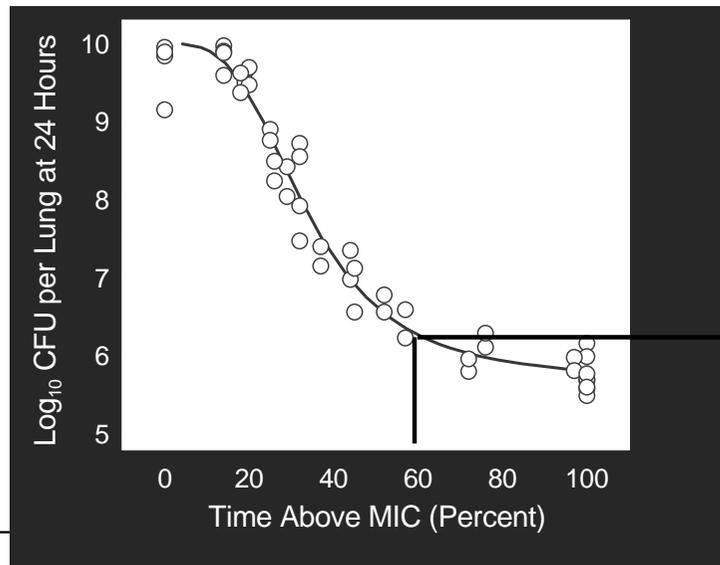
# Antibiotiques temps - dépendants

## Etude animale:

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



} croissance  
→ inoculum initial  
} bactéricidie

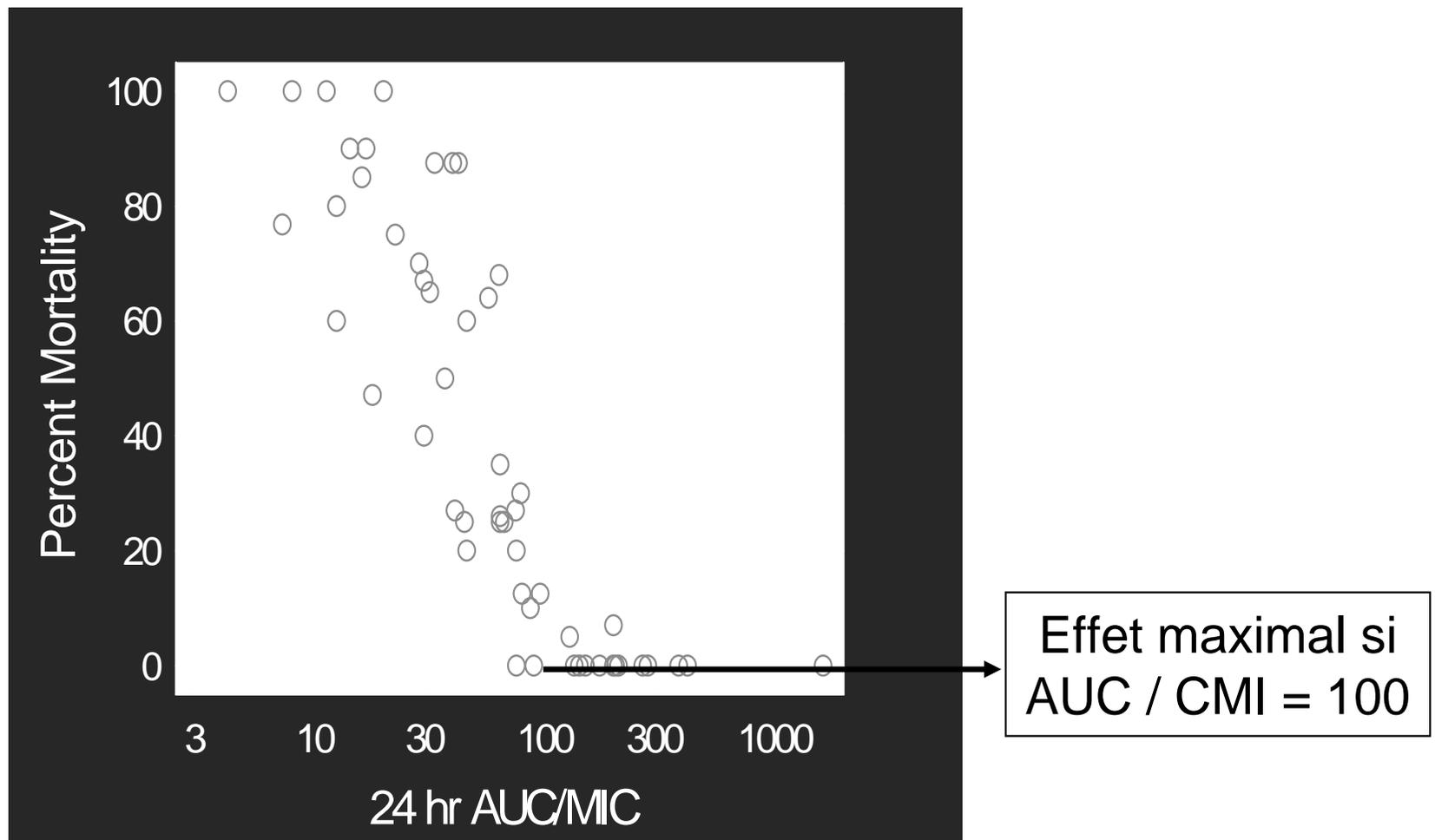


Effet maximal si  
 $t > CMI = 60 \%$

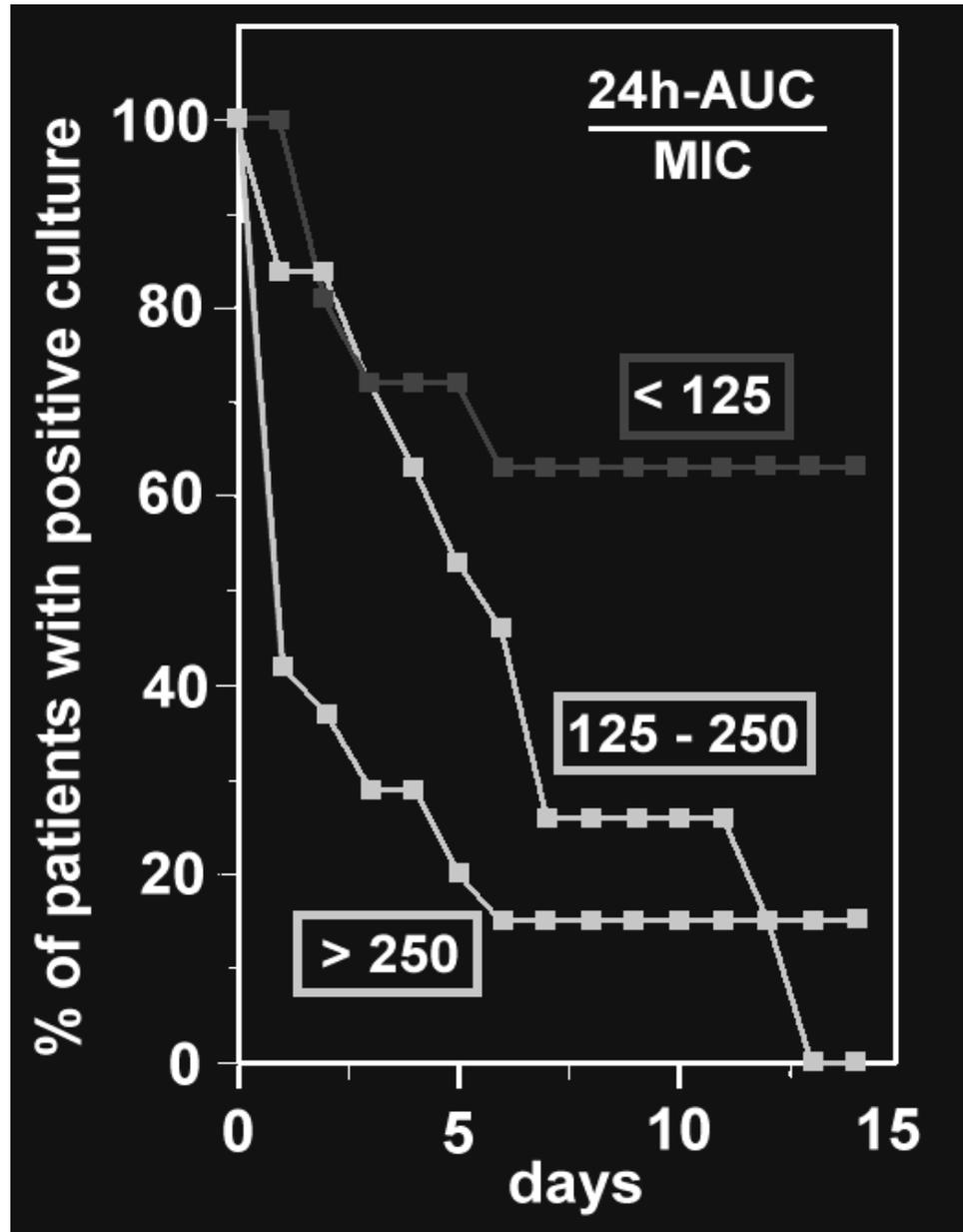
# Antibiotiques concentration - dépendants

## Etude animale:

fluoroquinolones chez l'animal immunocompromis



# Antibiotiques concentration - dépendants



Etude clinique:  
ciprofloxacin  
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

<b>Antibiotiques</b>	<b>Paramètre PK/PD</b>	<b>But</b>
beta-lactames	<b>temps où conc &gt; MIC</b>	<b>Optimiser la durée d'exposition</b>

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

- activité dépendant du temps
- effets persistants prolongés

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

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

- activité dépendant de la concentration
- effets persistants prolongés

<b>Antibiotiques</b>	<b>Paramètre PK/PD</b>	<b>But</b>
aminoglycosides	pic /CMI	Optimiser la concentration

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

- activité dépendant de la concentration
- effets persistants moins prolongés

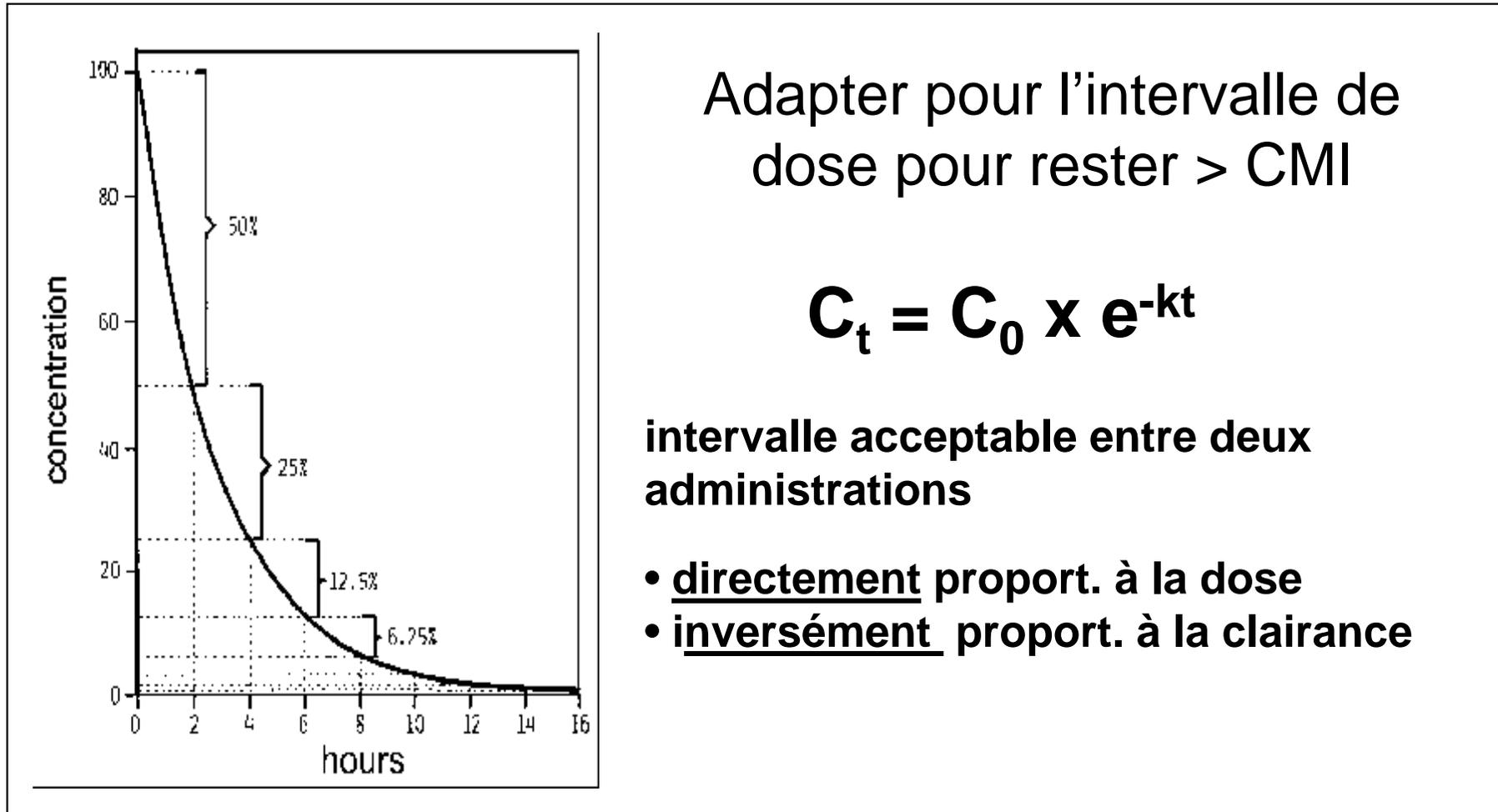
<b>Antibiotiques</b>	<b>Paramètre PK/PD</b>	<b>But</b>
fluoroquinolones	<b>AUC / CMI et pic / CMI</b>	<b>Optimiser la quantité et la concentration</b>

# $\beta$ - lactames



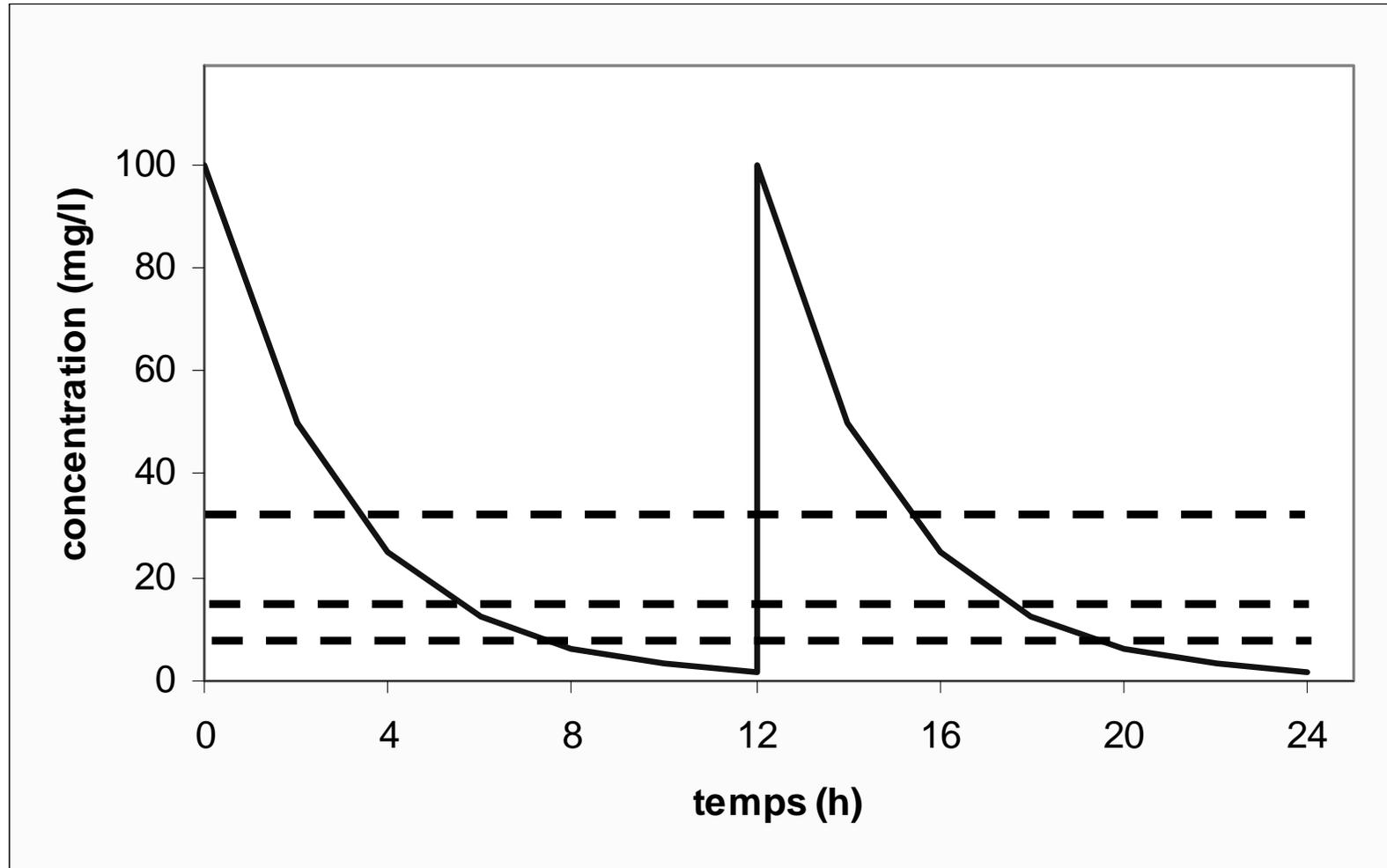
Optimaliser le temps > CMI

**cible = 60 %**



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

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



CMI = 32  
T > CMI ~ 30 % 

CMI = 16  
T > CMI ~ 50 %

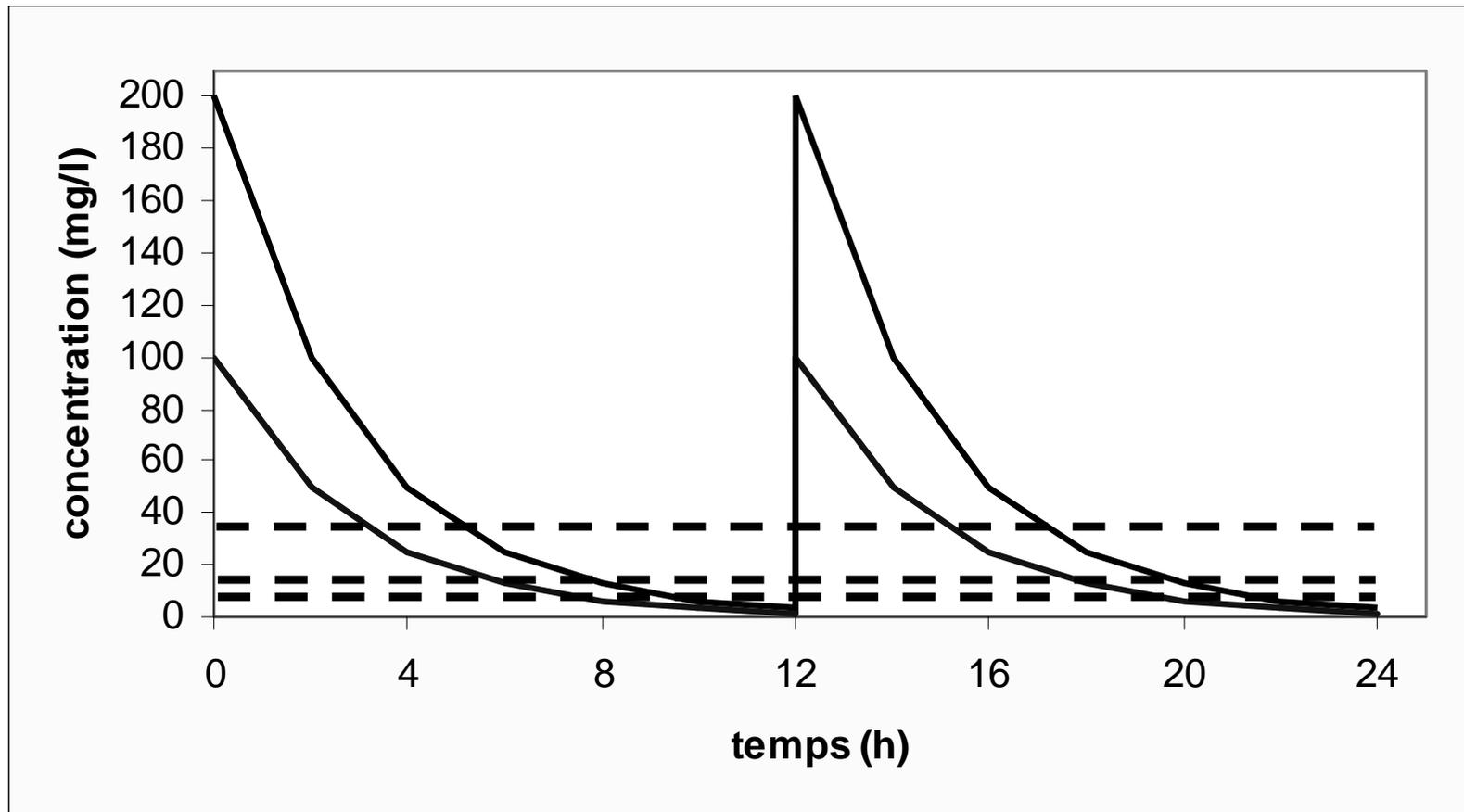
CMI = 8  
T > CMI ~ 65 % 

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

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

augmenter la dose unitaire ?

de 1 g à 2 g - dose totale: 4 g/jour

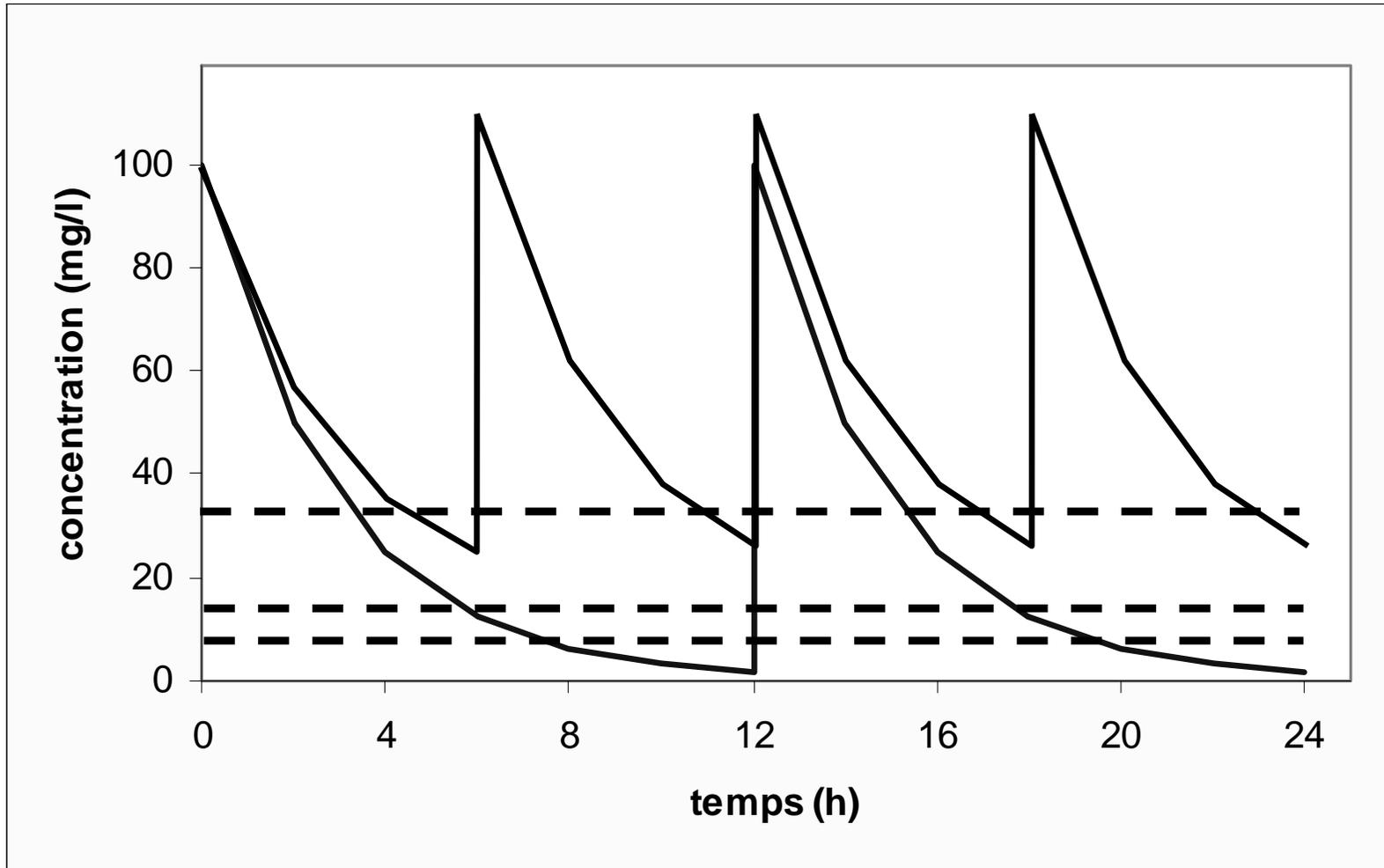


\*  $\beta$  -lactame avec une demi-vie de 2 h et un  $V_d = 0.2$  l/kg

# $\beta$ - 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 % 😊

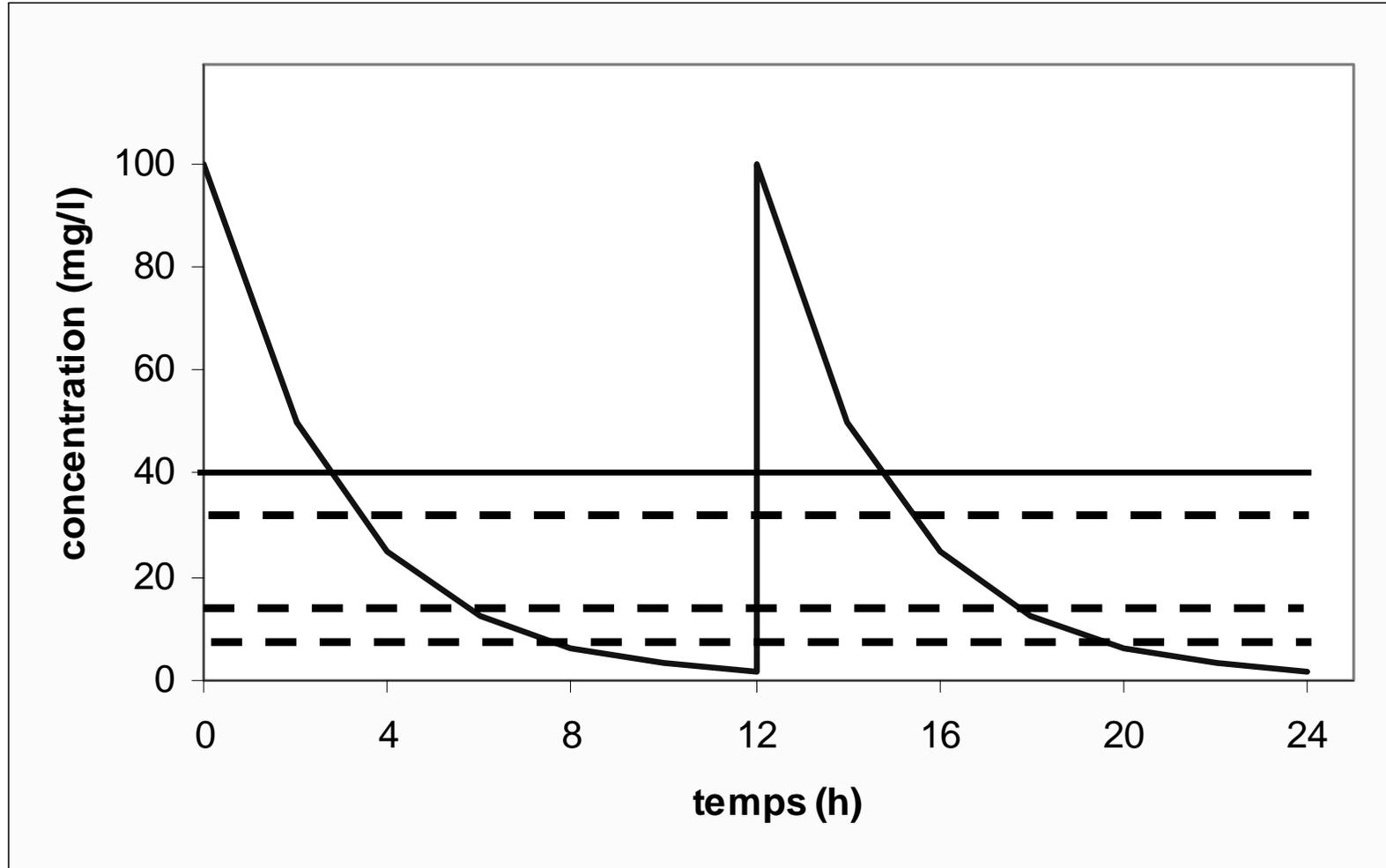
CMI = 8  
T > CMI ~ 100 % 😊

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

# $\beta$ - 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

# 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)						
	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
	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	

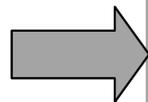
500 mg 2 X/ Jour ?  
 conc > CMI 0.4 pdt 50 % du temps  
 OK pour les souches sensibles...

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 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:



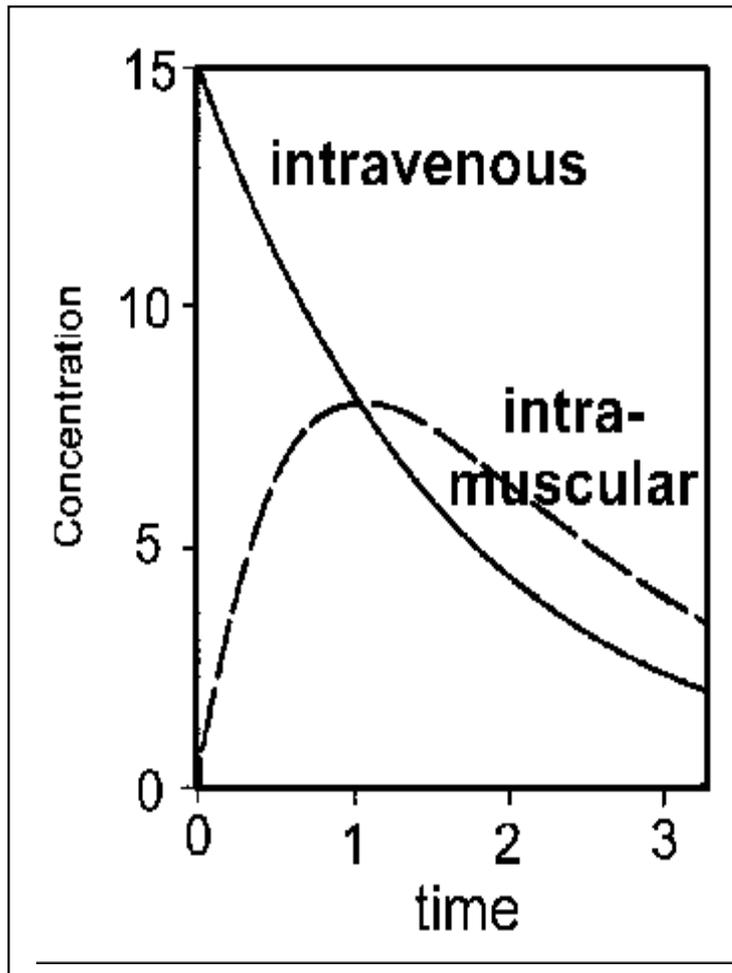
2.) Voie intraveineuse (milieu hospitalier).  
 Posologie habituelle.  
 1 Augmentin 1000 toutes les 8 heures, par injection intraveineuse lente.  
 En cas d'infections sévères (voir rubrique "Indications"):  
 1 Augmentin 2000 toutes les 8 heures, par perfusion de 30 minutes.  
 En cas de nécessité, 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.

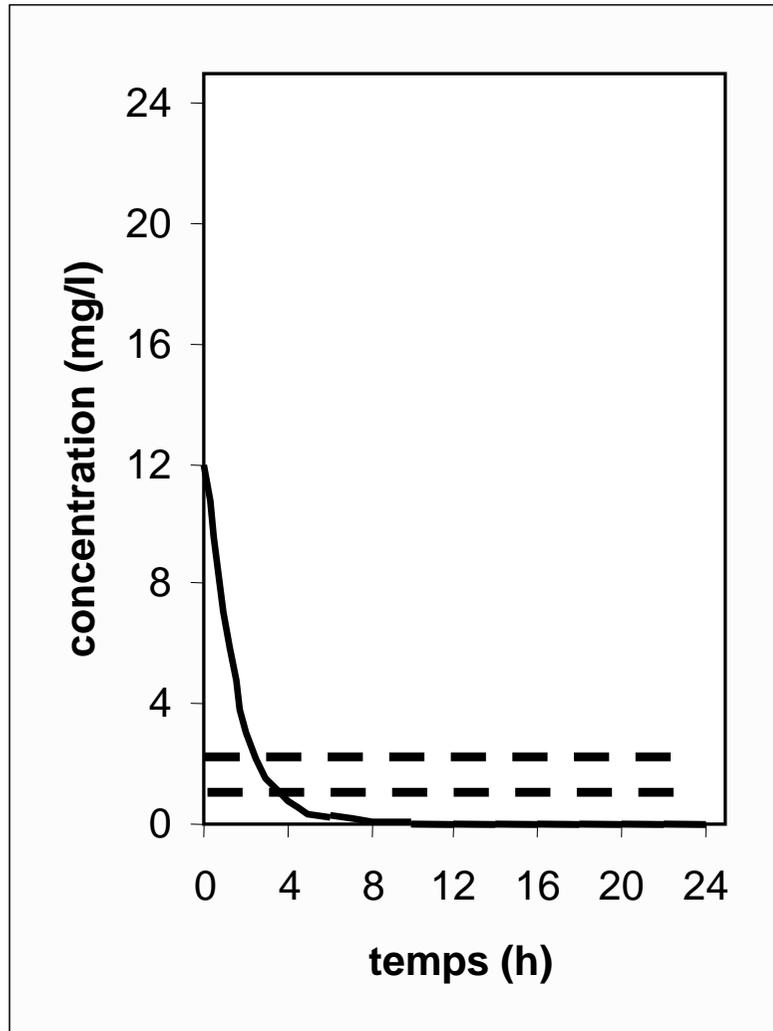
## 2. Ajuster la dose

(a) pic/MIC = 8

(b) pic = dose /  $V_d$

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

# Aminoglycosides \* : exemple pratique



3 mg / kg - 1 X jour

CMI = 2 → pic /CMI ~ 6



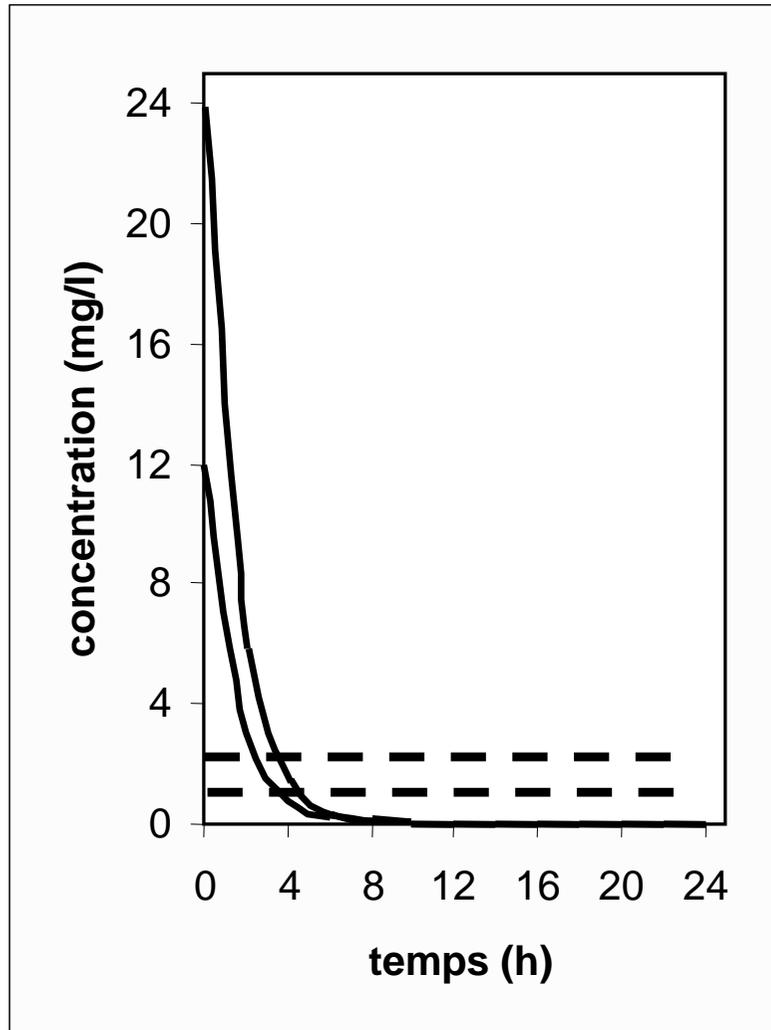
CMI = 0.5 → pic /CMI ~ 24



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

# Aminoglycosides \* : exemple pratique

augmenter la dose ?



6 mg / kg - 1 X jour

CMI = 2 → pic /CMI ~ 12

CMI = 0.5 → pic /CMI ~ 48



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

# 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  $8 \text{ mg/kg}$ , le 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

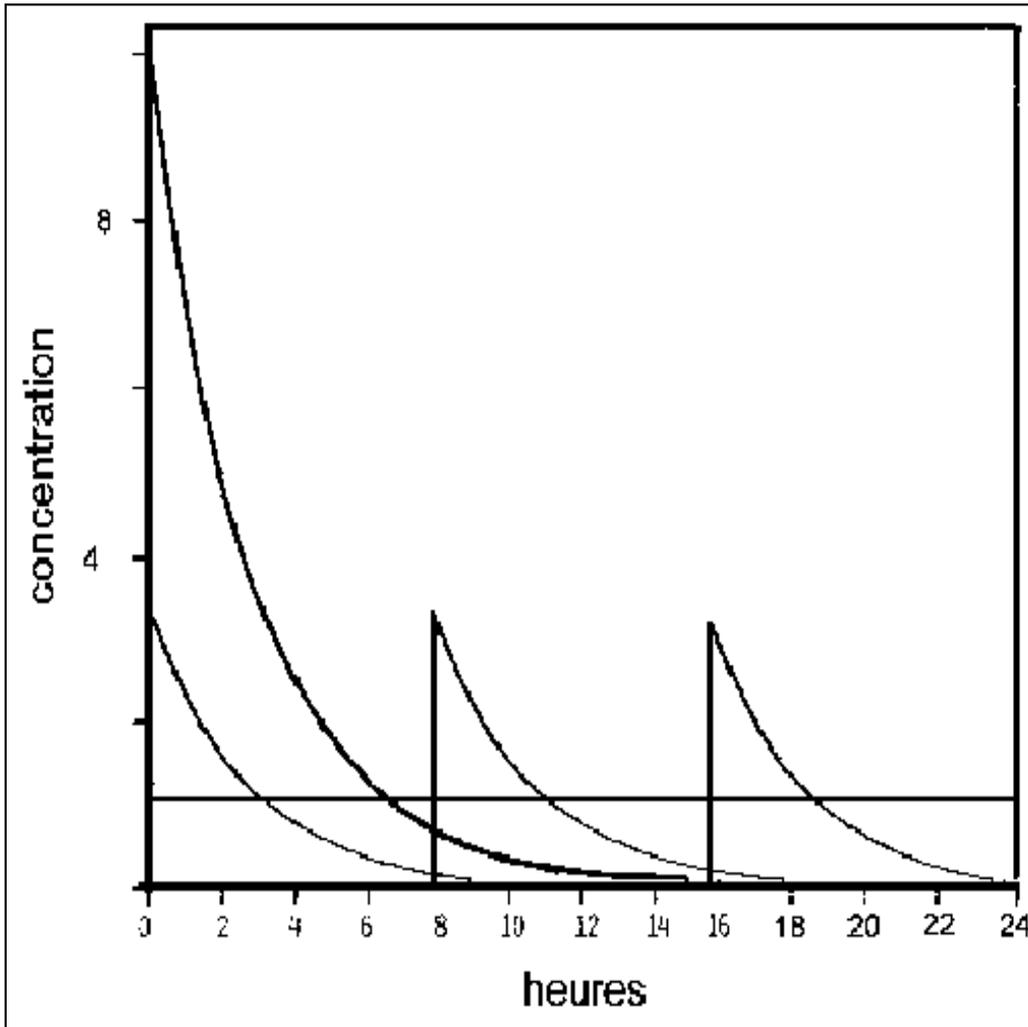
Pic/CMI ~ 6

# Fluoroquinolones



optimaliser le rapport AUC / CMI

**cible = 125**



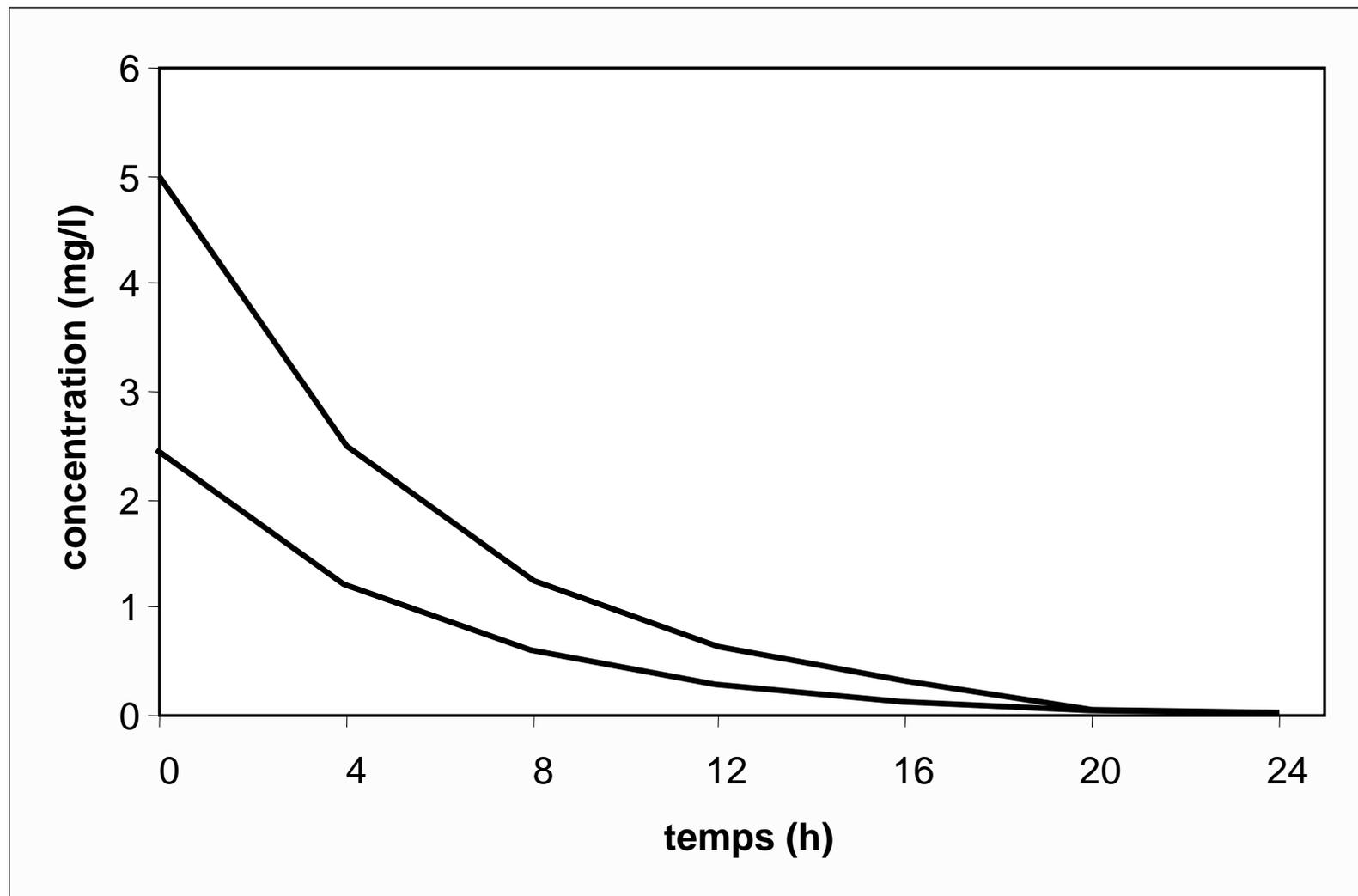
$$\text{AUC} = \text{dose} / \text{Cl}$$

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

# Fluoroquinolones : exemple pratique

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

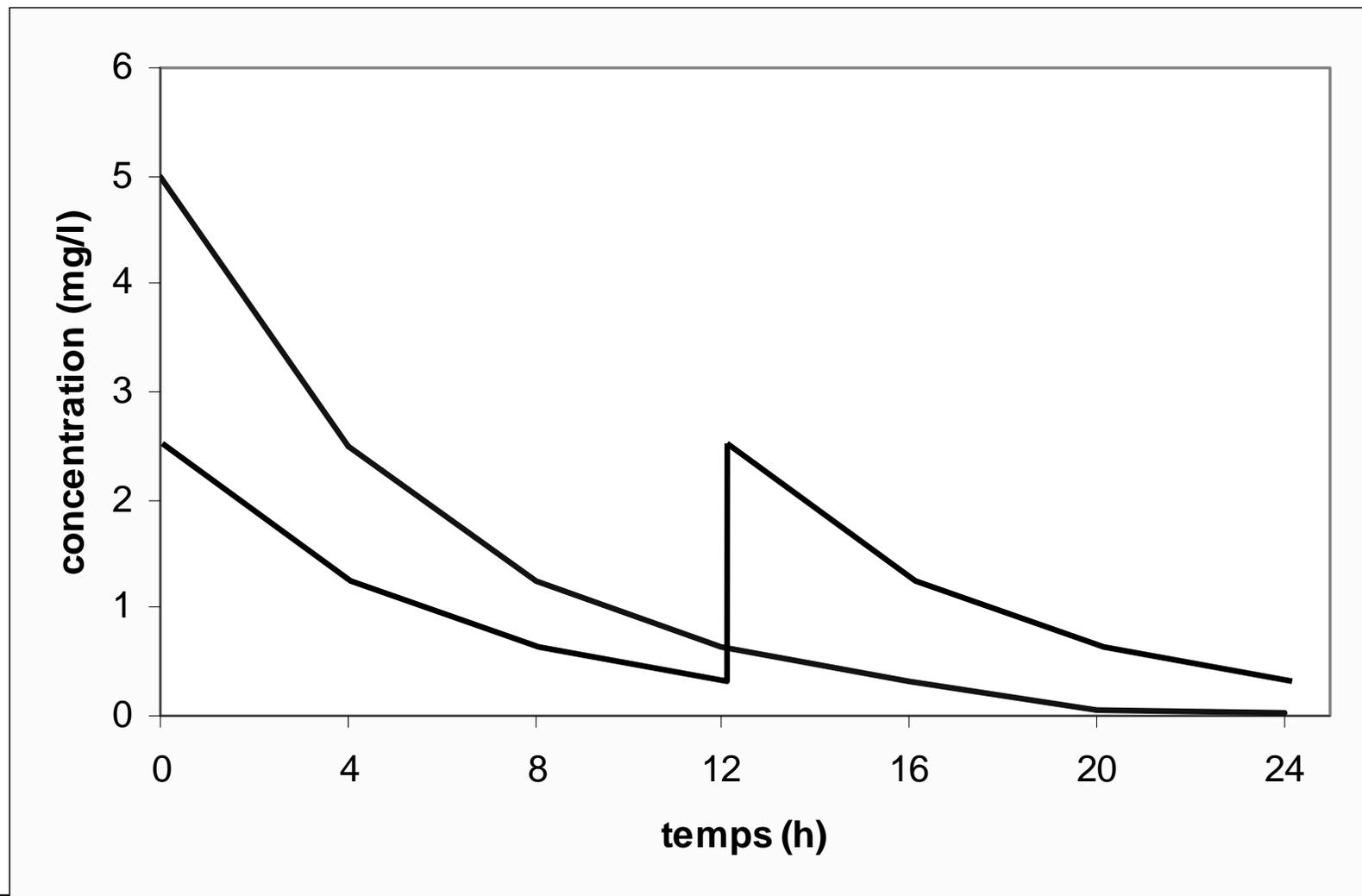
→ ajuster la dose



# Fluoroquinolones : exemple pratique

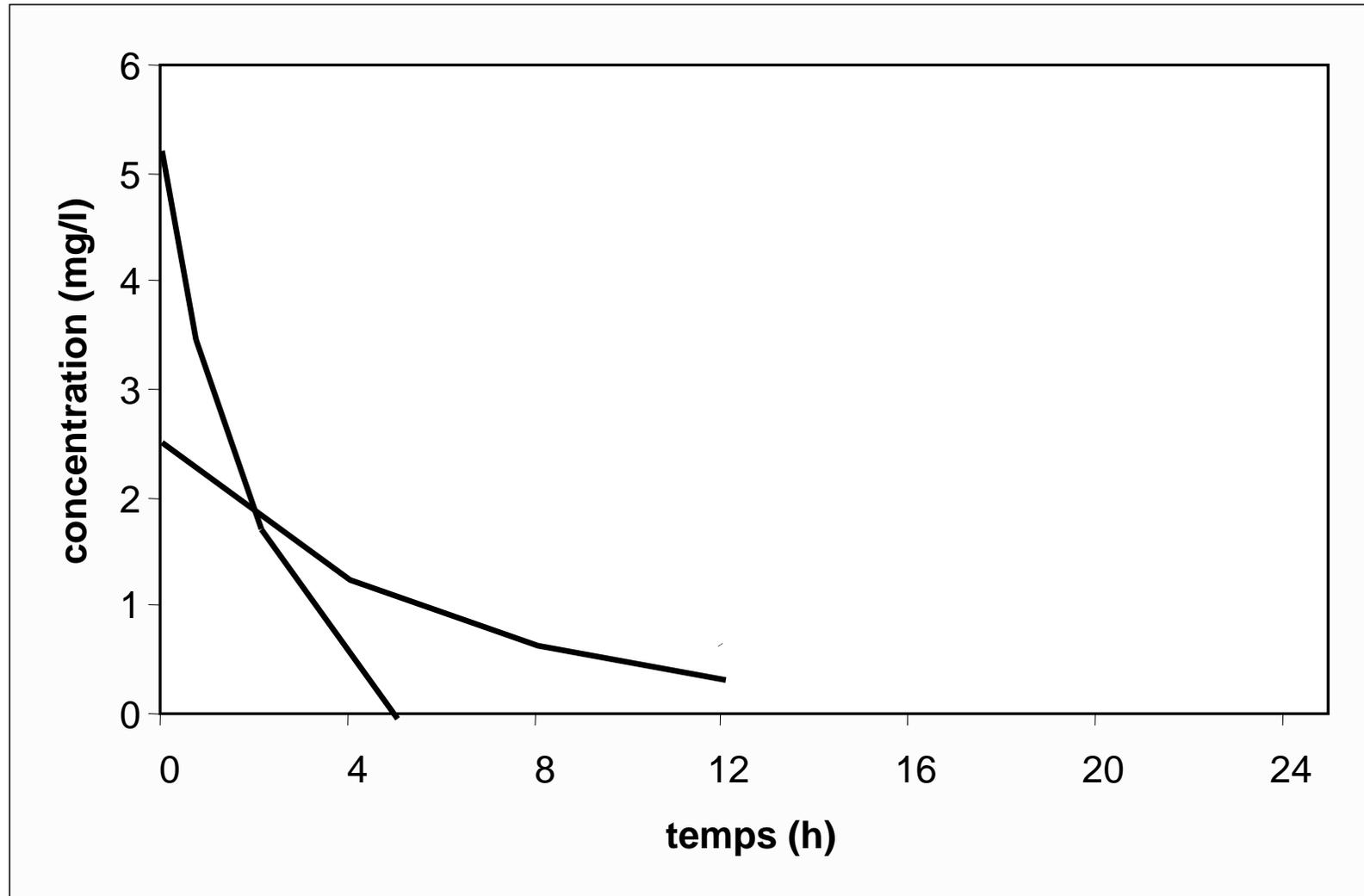
2. L'AUC est indépendante du nb d'administrations (mais PAS le pic)

→ prendre le schéma qui convient



# Fluoroquinolones : exemple pratique

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



# Fluoroquinolones

## Résumé

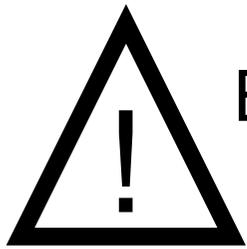
- **24h-AUC proportionnelle à la dose journalière**
- **pic proportionnel à la dose unitaire**

# Fluoroquinolones : choix du schéma posologique

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

## 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

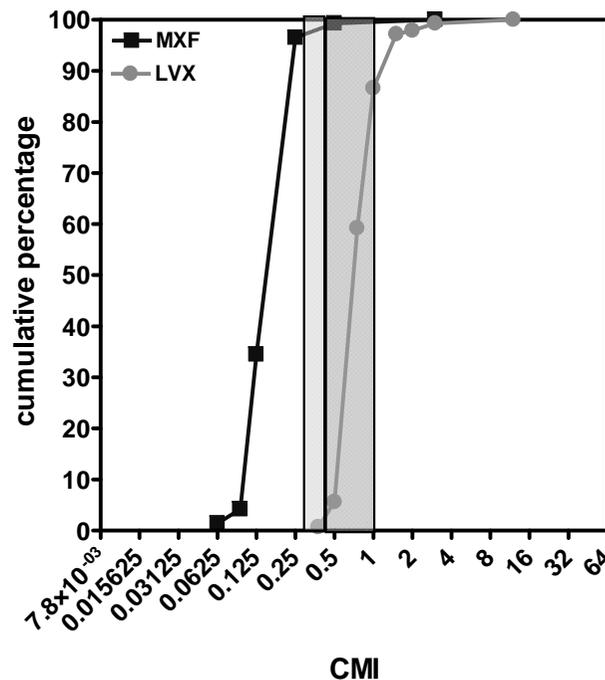
plusieurs X / jour si demi-vie courte → AUC suffisante  
sans obtenir de pics potentiellement toxiques

# Fluoroquinolones :

## quel choix sur base des doses recommandées ?

molécule	Dosage (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*