

Exercice 1

On isole chez un patient souffrant de pneumonie nosocomiale un *Pseudomonas aeruginosa* présentant une CMI à l'amikacine de 8 mg/L.

- Quelle est la dose qu'il faudrait administrer au patient ?
- Selon quel schéma thérapeutique ?

Dosage ?

$$\text{Pic} / \text{CMI} > 8$$

$$\text{Pic} = 8 \times \text{CMI} = 8 \times 8 \text{ mg/L} = 64 \text{ mg/L}$$

$$\text{Dose} = \text{Pic} \times \text{Vd}$$

$$\text{Dose} = 64 \text{ mg/L} \times 0.25 \text{ L/kg} = 16 \text{ mg/kg}$$

PK

Le volume apparent de distribution correspond à 25 % du poids corporel total, soit aux liquides extracellulaires. Des administrations répétées toutes les douze heures chez de jeunes malades n'ont pas révélé d'accumulation après cinq jours.

Administration intraveineuse.

Une dose unique de 500 mg (7,5 mg/kg) administrée chez des adultes normaux en perfusion veineuse étalée sur 30 minutes produit un pic sérique moyen de 38 mcg/ml à la fin de l'injection, et des taux sériques de 24 mcg/ml, 18 mcg/ml et 0,75 mcg/ml respectivement après 30 minutes, une heure, et 10 heures après l'injection. 84 % de la dose administrée sont excrétés dans les urines dans les 9 heures et environ 94 % dans les 24 heures après l'administration.

Des injections répétées de 7,5 mg/kg toutes les 12 heures chez les adultes à fonction rénale normale sont bien tolérées et n'entraînent pas d'accumulation du médicament.

Une dose unique de 15 mg/kg, administrée en 30 minutes par voie intraveineuse à des volontaires adultes dont la fonction rénale est normale, produit un pic sérique moyen de 77 mcg/ml et des taux de 47 et 1 mcg/ml respectivement 1 et 12 heures après la perfusion.

Exercice 2

Un patient de 60 ans (70 kg) est amené aux urgences où on diagnostique une pneumonie.

On isole un *S. pneumoniae* présentant

- une CMI à la lévofloxacine de 1 mg/L
- une CMI à la moxifloxacine de 0.25 mg/L
- une CMI à l'amoxicilline de 2 mg/L

Quels sont les schémas thérapeutiques qu'il faudrait utiliser pour chacun de ces antibiotiques ?

moxifloxacin

$$\text{AUC/CMI} > 125 \text{ h}$$

$$\text{CMI} = 0.25 \text{ mg/L}$$

$$\text{AUC} = 125 \times \text{CMI}$$

$$\text{AUC} = 125 \text{ h} \times 0.25 \text{ mg/L} = 32 \text{ mg} \times \text{h} / \text{L}$$

Dose max: 400 mg/jour

moxifloxacin

PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES.

Absorption et biodisponibilité.

Après administration orale, l'absorption de la moxifloxacin est rapide et pratiquement totale. La biodisponibilité absolue est de l'ordre de 91 %. La pharmacocinétique est en général linéaire pour des doses uniques allant de 50 à 800 mg ainsi que jusqu'à 600 mg, une fois par jour, pendant 10 jours. Après administration d'une dose orale de 400 mg, le pic de concentration de 3,1 mg/l est atteint dans les 0,5 à 4 heures suivant l'administration. Les concentrations plasmatiques maximales et minimales à l'état d'équilibre (400 mg une fois par jour) sont respectivement égales à 3,2 et 0,6 mg/l. A l'état d'équilibre (steady-state), l'exposition dans l'intervalle de dosage est environ 30 % plus élevée qu'après la première dose.

Distribution.

La moxifloxacin est distribuée rapidement dans les compartiments extravasculaires; après une dose de 400 mg, une AUC (aire sous la courbe concentration/temps) de 35 mg.h/l est observée. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) est approximativement de 2 l/kg. Les

levofloxacin

$$\text{AUC/CMI} > 125 \text{ h}$$

$$\text{CMI} = 1 \text{ mg/L}$$

$$\text{AUC} = 125 \times \text{CMI}$$

$$\text{AUC} = 125 \text{ h} \times 1 \text{ mg/L} = 125 \text{ mg} \times \text{h} / \text{L}$$

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

$$\text{Cl} = 180 \text{ ml/min} = 0.18 \text{ L/min} = 11 \text{ L/h}$$

$$\text{dose} = \text{AUC} \times \text{Cl/F} = 125 \text{ mg} \times \text{h} / \text{L} \times 11 \text{ L/h} = 1375 \text{ mg}$$

$$\text{Dose max: } 1000 \text{ mg/jour}$$

levofloxacin

The mean \pm SD pharmacokinetic parameters of levofloxacin determined under single and steady-state conditions following oral tablet, oral solution, or intravenous (IV) doses of LEVAQUIN® are summarized in Table 9.

Table 9: Mean \pm SD Levofloxacin PK Parameters

Regimen	C _{max} (mcg/mL)	T _{max} (h)	AUC (mcg•h/mL)	Cl/F ¹ (mL/min)	Vd/F ² (L)	t _{1/2} (h)	Cl _R (mL/min)
Single dose							
250 mg oral tablet ³	2.8 \pm 0.4	1.6 \pm 1.0	27.2 \pm 3.9	156 \pm 20	ND	7.3 \pm 0.9	142 \pm 21
500 mg oral tablet ^{3*}	5.1 \pm 0.8	1.3 \pm 0.6	47.9 \pm 6.8	178 \pm 28	ND	6.3 \pm 0.6	103 \pm 30
500 mg oral solution ¹²	5.8 \pm 1.8	0.8 \pm 0.7	47.8 \pm 10.8	183 \pm 40	112 \pm 37.2	7.0 \pm 1.4	ND
500 mg IV ³	6.2 \pm 1.0	1.0 \pm 0.1	48.3 \pm 5.4	175 \pm 20	90 \pm 11	6.4 \pm 0.7	112 \pm 25
750 mg oral tablet ^{5*}	9.3 \pm 1.6	1.6 \pm 0.8	101 \pm 20	129 \pm 24	83 \pm 17	7.5 \pm 0.9	ND
750 mg IV ⁵	11.5 \pm 4.0 ⁴	ND	110 \pm 40	126 \pm 39	75 \pm 13	7.5 \pm 1.6	ND
Multiple dose							
500 mg every 24h							
oral tablet ³	5.7 \pm 1.4	1.1 \pm 0.4	47.5 \pm 6.7	175 \pm 25	102 \pm 22	7.6 \pm 1.6	116 \pm 31
500 mg every 24h IV ³	6.4 \pm 0.8	ND	54.6 \pm 11.1	158 \pm 29	91 \pm 12	7.0 \pm 0.8	99 \pm 28
500 mg or 250 mg every 24h IV, patients with bacterial infection ⁶	8.7 \pm 4.0 ⁷	ND	72.5 \pm 51.2 ⁷	154 \pm 72	111 \pm 58	ND	ND
750 mg every 24h							
oral tablet ⁵	8.6 \pm 1.9	1.4 \pm 0.5	90.7 \pm 17.6	143 \pm 29	100 \pm 16	8.8 \pm 1.5	116 \pm 28
750 mg every 24h IV ⁵	12.1 \pm 4.1 ⁴	ND	108 \pm 34	126 \pm 37	80 \pm 27	7.9 \pm 1.9	ND

amoxicilline

Organismes	CMI ₅₀ (µg/ml)	CMI ₉₀ (µg/ml)	Ecart (µg/ml)	Seuil critique de sensibilité (µg/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*
GRAM - AEROBIES						
Haemophilus influenzae	0,5	> 16	≤ 0,015 - > 16	≤ 1*	2*	≥ 4*
Haemophilus influenzae producteurs de bêta-lactamases	> 16	> 16	0,25 - > 16	≤ 1*	2*	≥ 4*
Haemophilus influenzae non producteurs de bêta-lactamases	0,5	1	0,015 - > 16	≤ 1*	2*	≥ 4*

amoxicilline

Posologie/mode d'emploi:

Posologie habituelle par voie orale

- Adultes

Infections des voies respiratoires supérieures : 1 à 2 g par jour, à répartir en plusieurs prises.

Infections des voies respiratoires inférieures : 2 à 3 g par jour, à répartir en plusieurs prises.

Infections digestives : 2 à 3 g par jour, à répartir en plusieurs prises.

Infections des voies urinaires : 1 à 3 g par jour, à répartir en plusieurs prises.

Dose	Temps (heure)				
	1	2	4	6	8
500 mg p.o.	6,1	5,0	2,1	0,6	0,2
1 g p.o.	10,1	11,8	3,0	0,9	0,3

↑
1 g 3 x/jour:
> CMI 2
pdt 60% T

↑
1 g 2 x/jour:
> CMI 0.3
pdt 60% T

Exercice 3

Le Dr B.C. est perplexe après la visite du délégué médical.
Il vous demande s'il vaut mieux prescrire :

- Augmentin 500 mg 3x/jour
- Augmentin 875 mg 2x/jour
- Augmentin retard 2000 mg 2x/jour

en cas de sinusite aiguë chez un adulte.

Activité in vitro

Organismes	CMI ₅₀ (µg/ml)	CMI ₉₀ (µg/ml)	Ecart (µg/ml)	Seuil critique de sensibilité (µg/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**		
Méthicilline Susceptible Staphylococcus aureus	8	> 16	0,06 - > 16	≤ 0,25*		≥ 0,5*
GRAM - AEROBIES						
Haemophilus influenzae	0,5	> 16	≤ 0,015 - > 16	≤ 1*	2*	≥ 4*
Haemophilus influenzae producteurs de bêta-lactamases	> 16	> 16	0,25 - > 16	≤ 1*	2*	≥ 4*
Haemophilus influenzae non producteurs de bêta-lactamases	0,5	1	0,015 - > 16	≤ 1*	2*	≥ 4*

PK

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	

T > CMI = 2:
4h/12h
= 33 %

T > CMI = 2:
3.5h/8h
= 44 %

T > CMI = 2:
8h/12h
= 66 %

Forme retard

	Temps (h)	0	0,25	0,5	0,75	1	2	4	6	8	12
Moyenne (µg/ml)	Amox.	0	1,04	5,06	9,16	12,98	14,52	10,70	5,73	1,89	0,33
	Clav.	0	0,20	0,89	1,43	1,72	1,58	0,48	0,12	ND	ND

ND: Non détecté

Dosage	Dose (mg)	T > MIC * (heures)	C _{MAX} (mg/l)	T _{MAX} (heures)	Aire s/courbe µg.h/ml	T 1/2 (heures)
AMOXICILLINE						
Augmentin Retard 1.000 mg/ 62,5 mg x 2	2.000	5,9 (49,4 %)	17,0	1,5	71,6	1,27
CLAVULANATE						
	125	Non disponible	2,05	1,03	5,29	1,03

* pour une CMI de 4 µg/ml

Prix

Augmentin (GSK)

[amoxicilline 500 mg + acide clavulanique 125 mg]
compr. (séc.)

16	R _x	b	€ 11,72	2.2 €/jour
poudre (sach.)				
16	R _x	b	€ 11,72	

[amoxicilline 875 mg + acide clavulanique 125 mg]
compr. (séc.)

10	R _x	b	€ 10,98	2.2 €/jour
20	R _x	b	€ 21,98	

[amoxicilline 1 g + acide clavulanique 62,5 mg]
compr. Retard (lib. prolongée)

28	R _x	b	€ 24,39	3.5 €/jour
40	R _x	b	€ 31,09	

Mais au fond, quel est le premier choix ?

Clamoxyl (GSK)

[amoxicilline]
caps.

16 x 500 mg	R _x	b	€ 8,96	1.7 €/jour
-------------	----------------	---	--------	------------

compr. (sol., séc.)

8 x 1 g	R _x	b	€ 8,96	1.1 €/jour
24 x 1 g	R _x	b	€ 21,51	

poudre (sach.)

16 x 250 mg	R _x	b	€ 5,13	
16 x 500 mg	R _x	b	€ 9,03	

amoxicilline

Dose	Temps (heure)				
	1	2	4	6	8
500 mg p.o.	6,1	5,0	2,1	0,6	0,2
1 g p.o.	10,1	11,8	3,0	0,9	0,3

T > CMI = 2:
4h/8h = 50 %

T > CMI = 2:
5h/12h = 42 %