

CONCEPTS GENERAUX DE PHARMACOLOGIE ANTI-INFECTIONEUSE

Enseignant: F. Van Bambeke

FARM2129 – année 2007-2008

Anti-infectieux: action et résistance

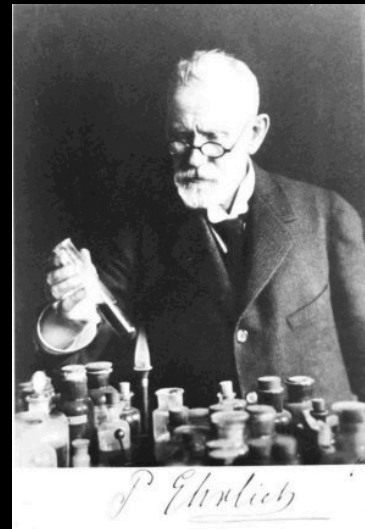
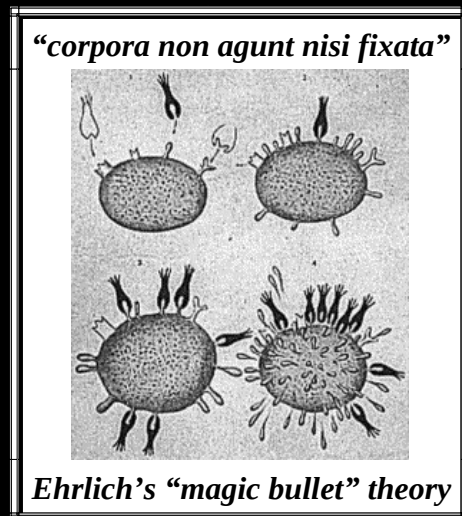


Mécanisme d'action des anti-infectieux : toxicité sélective pour l'agent pathogène

But d'une chimiothérapie anti-infectieuse :

Théorie des « Magic bullets » de Paul Ehrlich

Paul Ehrlich (1854–1915)



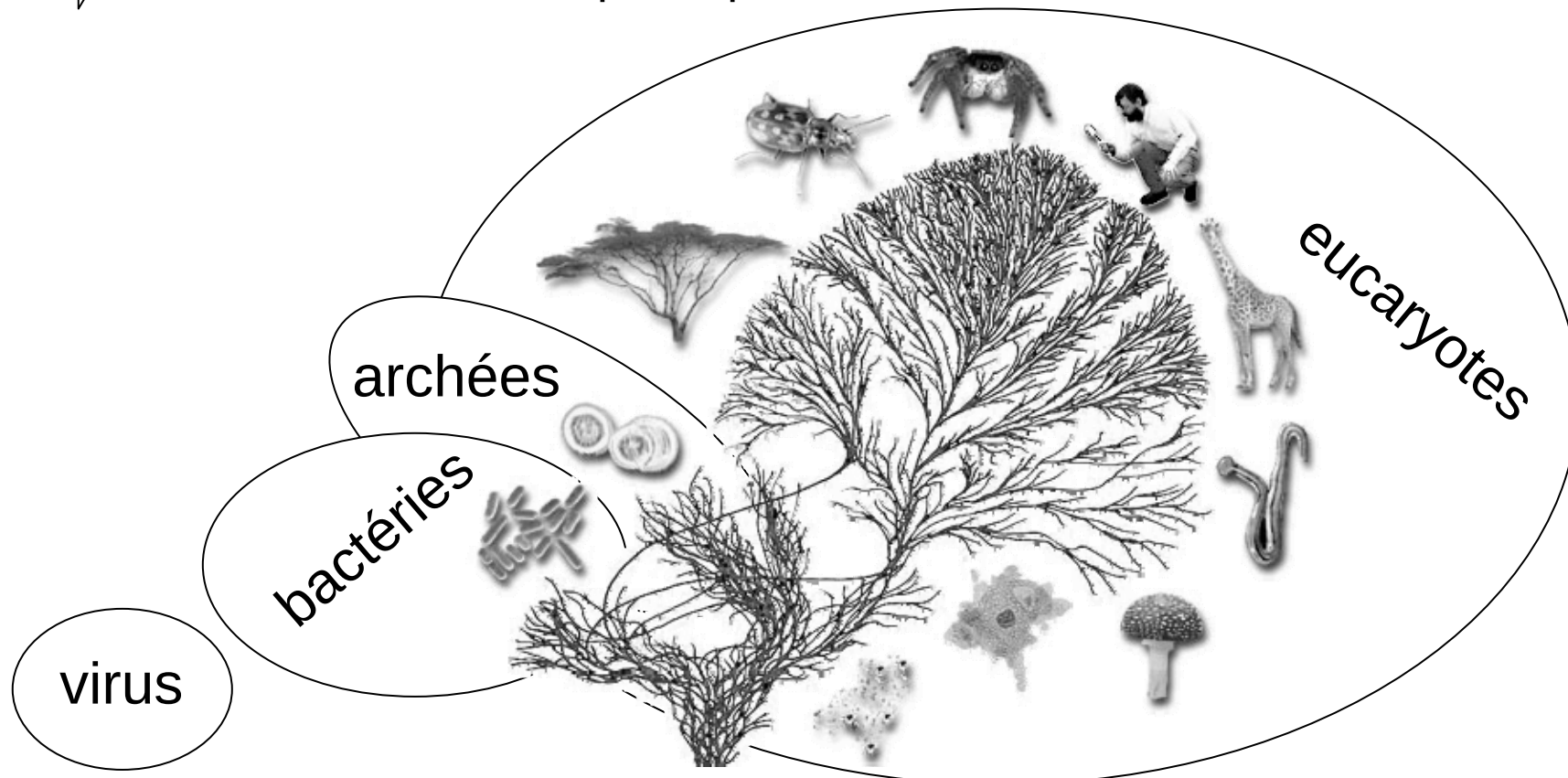
“...the goal is...to find chemical substances that have special affinities for pathogenic organisms and that, like *magic bullets*, go straight to their targets...”

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

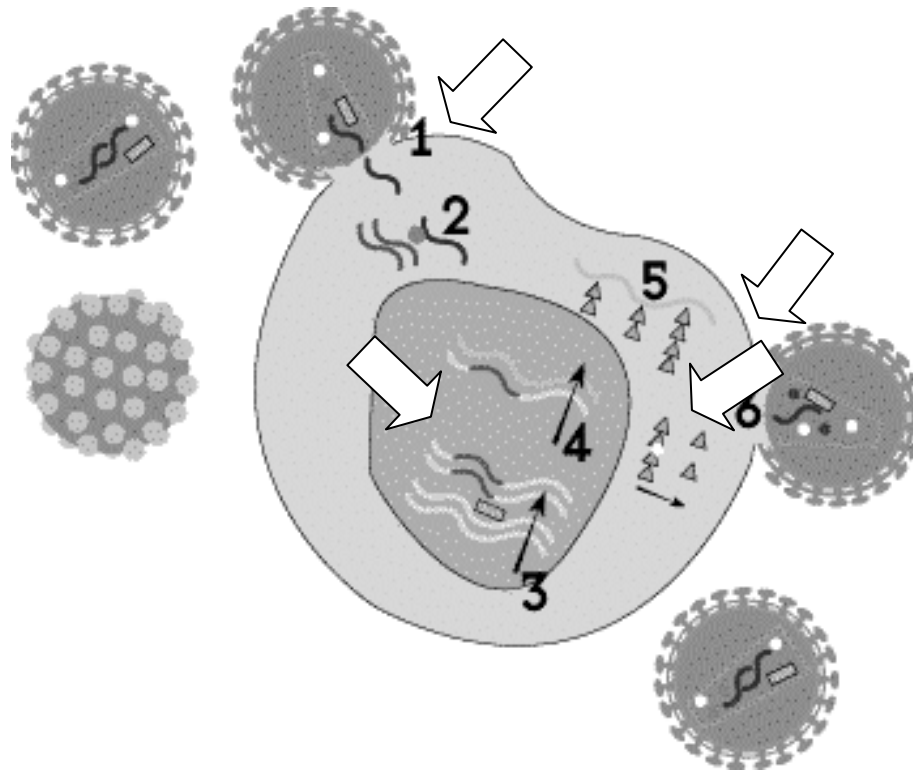
⇒ Recherche de cibles spécifiques !



Cibles potentielles anti-virales

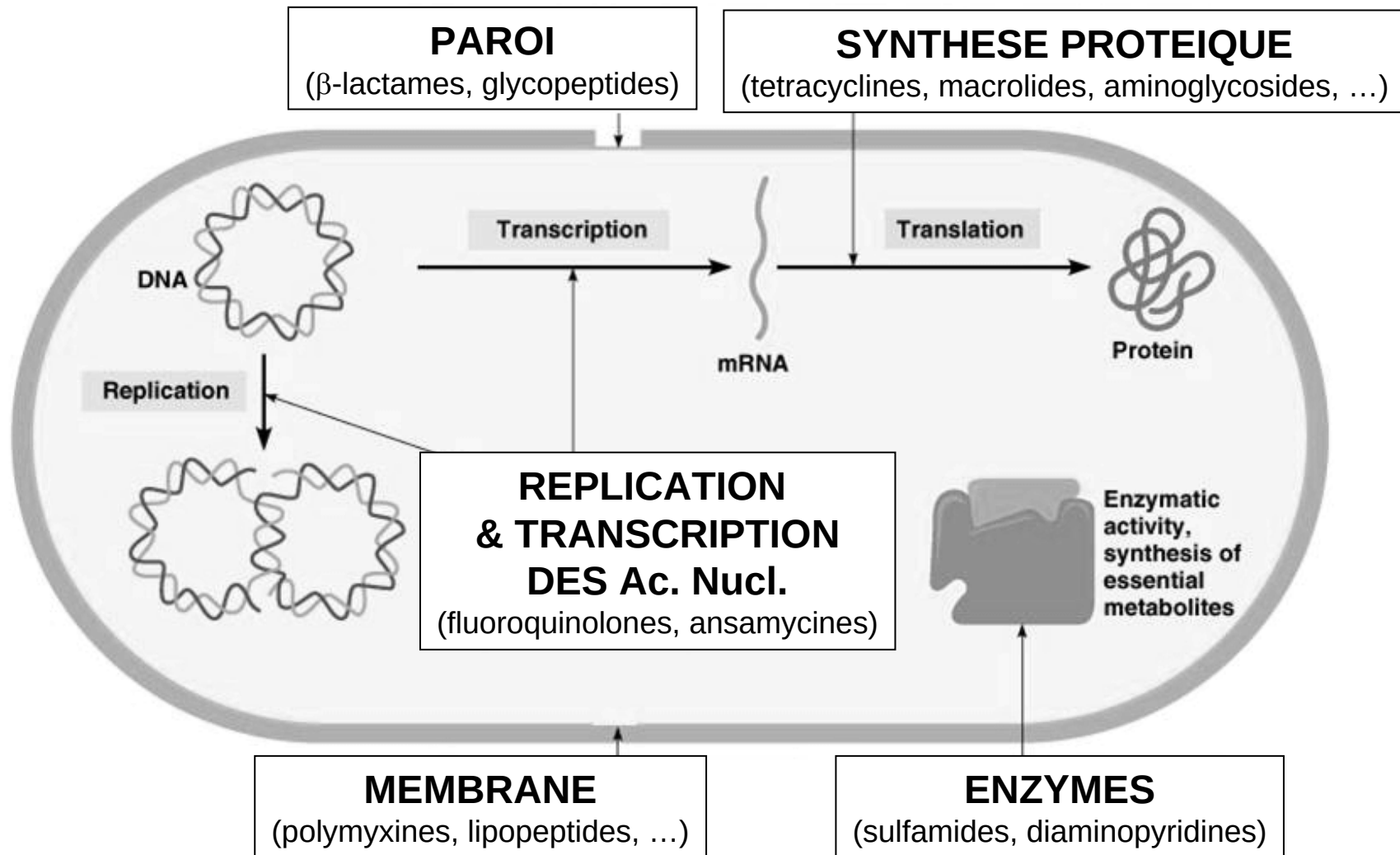
Virus = parasite obligatoire d'une cellule

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



Cibles potentielles anti-bactériennes

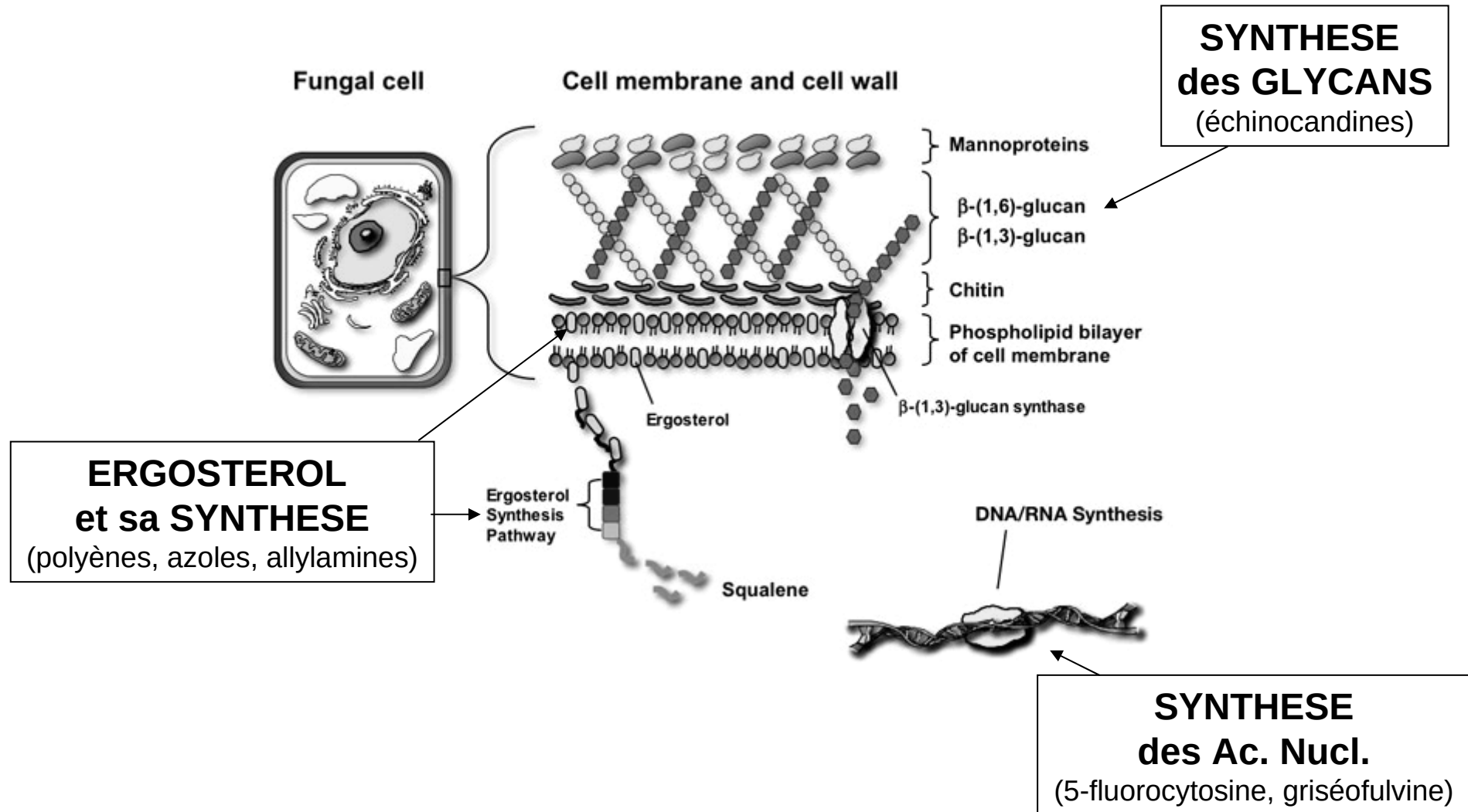
Bactéries = procaryotes; métabolisme assez distinct de celui des eucaryotes



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

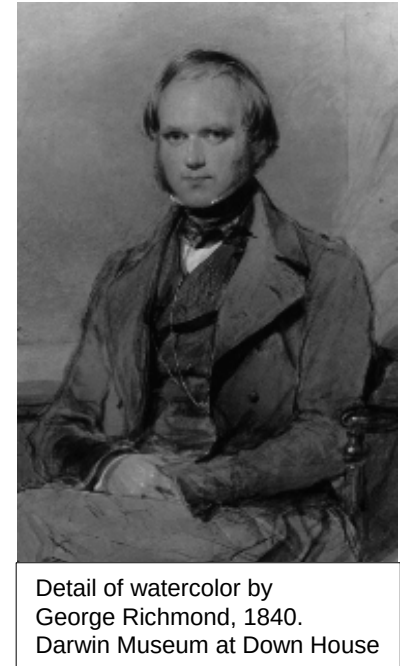
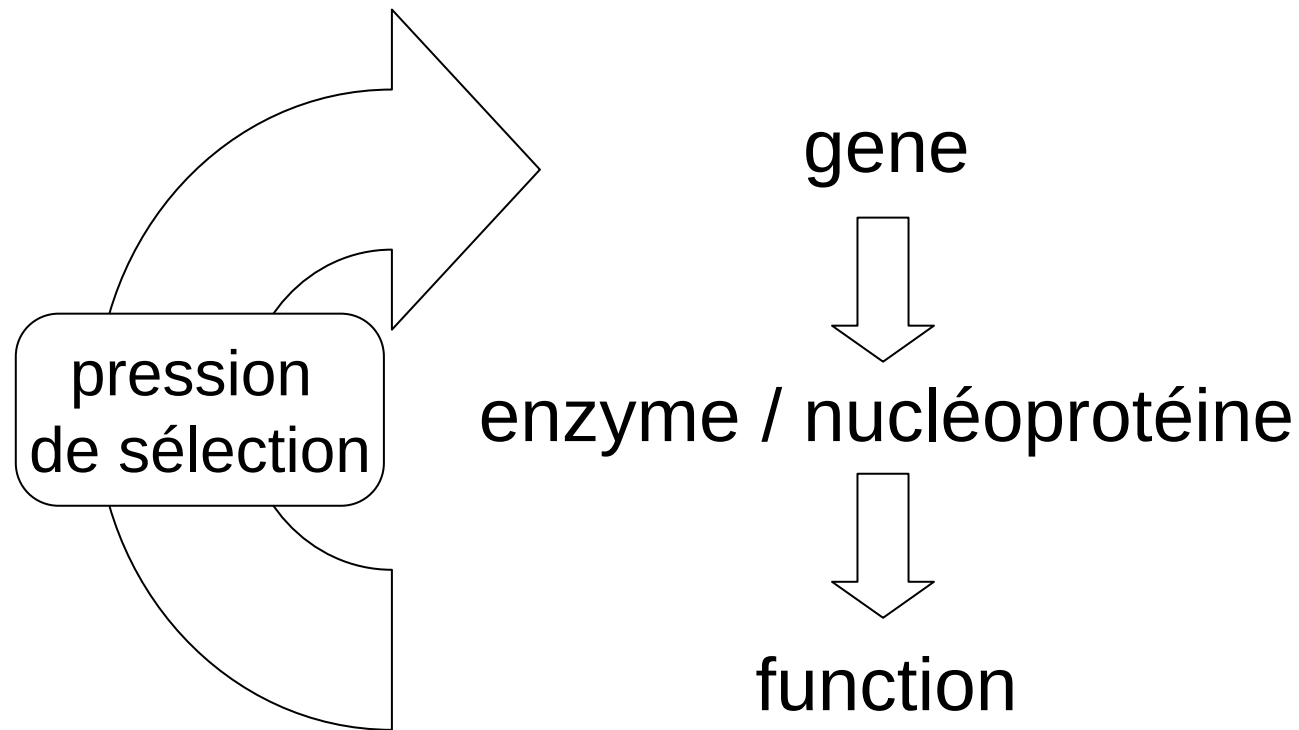
Cibles potentielles anti-fongiques

Champignons = eucaryotes; peu de cibles spécifiques ...



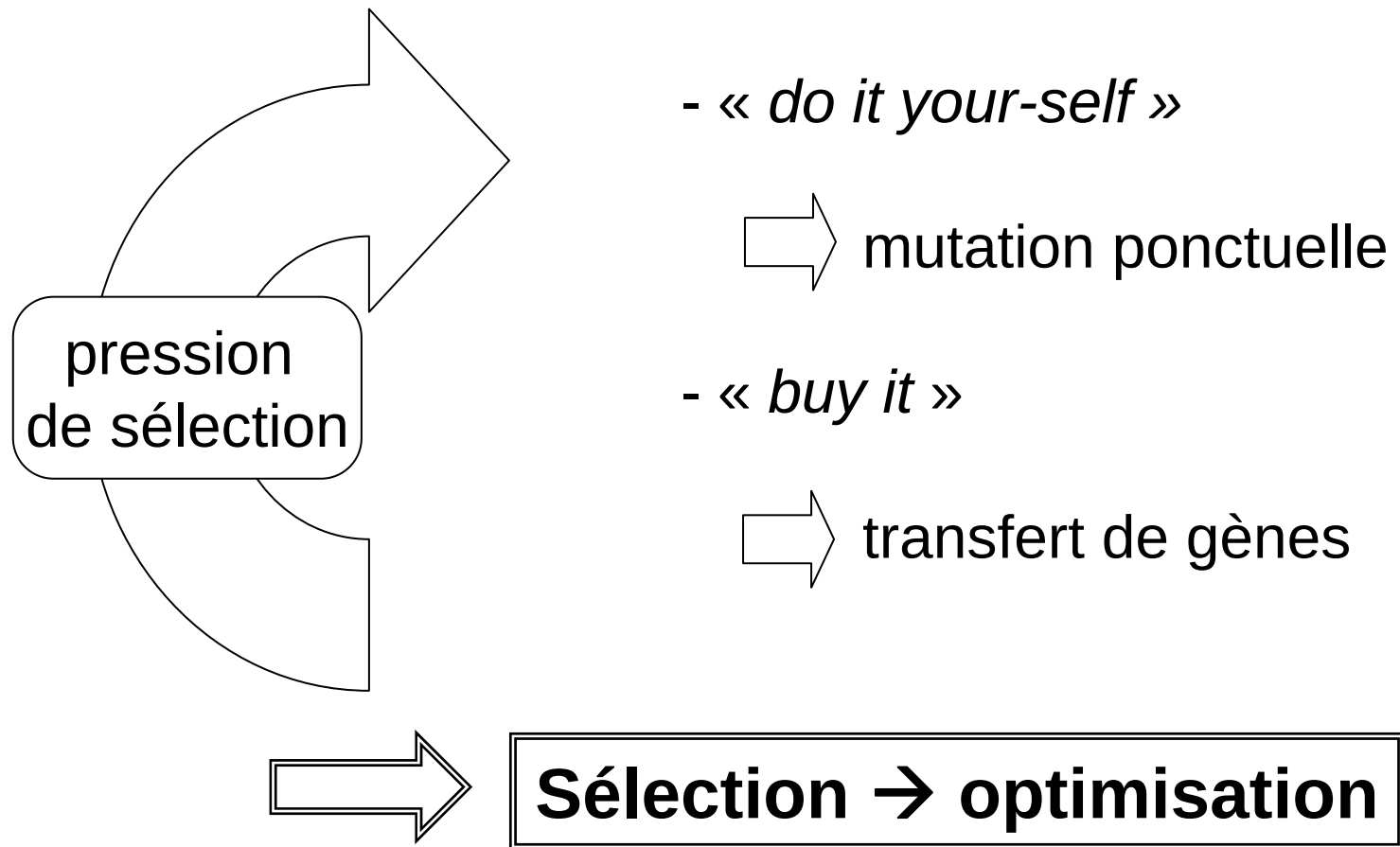
La résistance aux agents anti-infectieux: pourquoi ?

Une simple application des concepts de Darwin ...



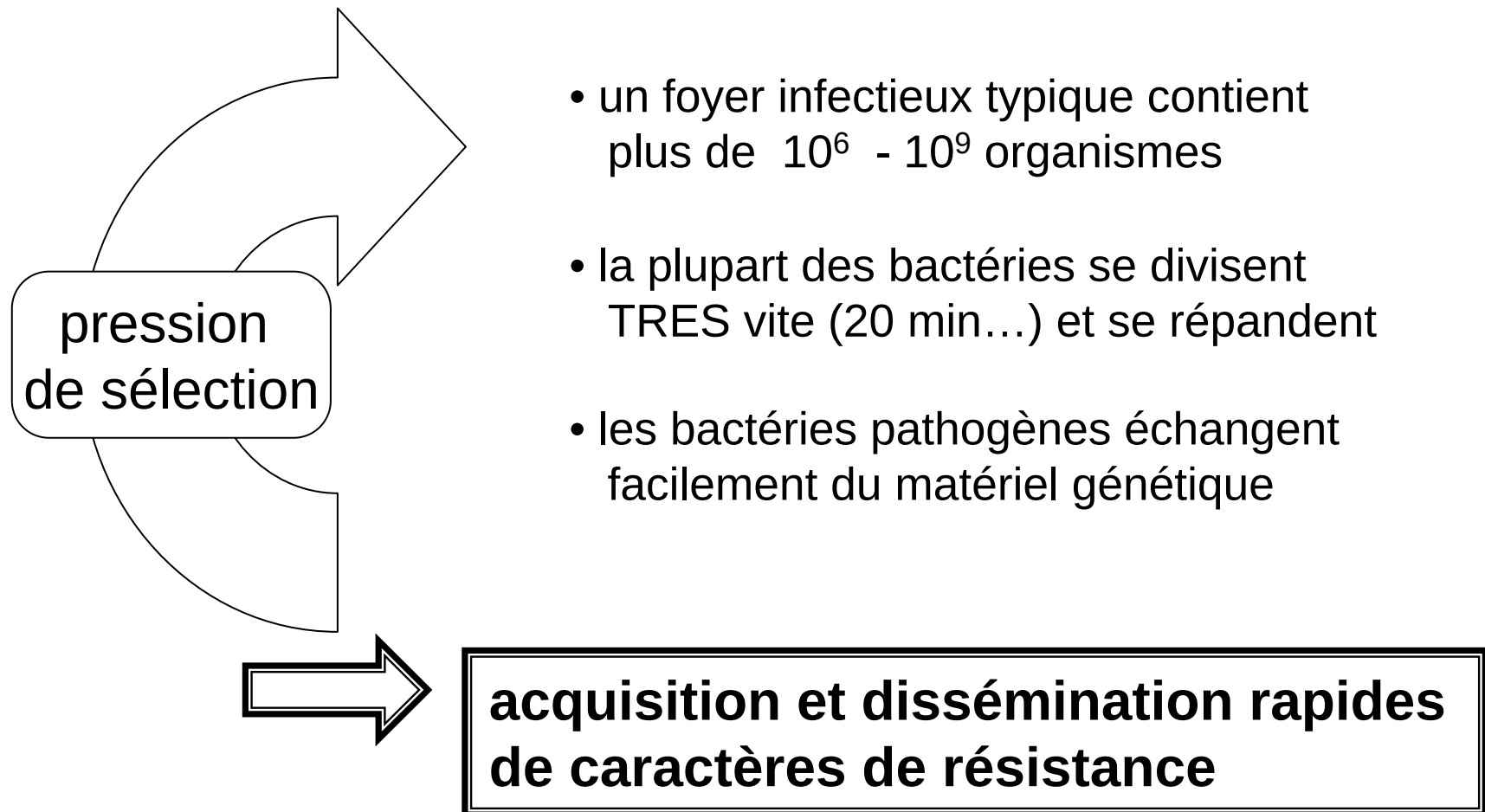
La résistance aux agents anti-infectieux: pourquoi ?

Une simple application des concepts de Darwin ...



La résistance aux agents anti-infectieux: pourquoi ?

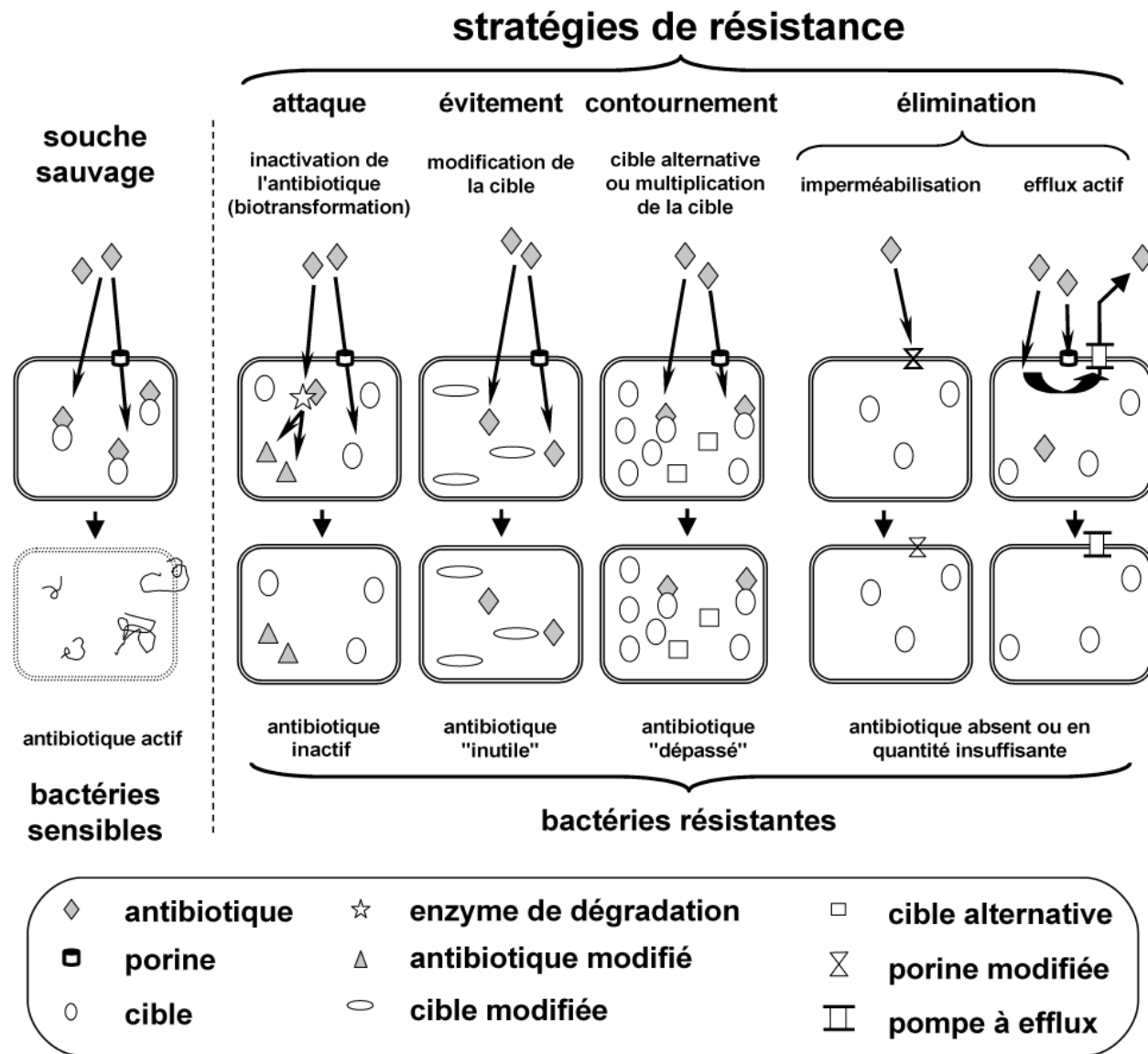
Une simple application des concepts de Darwin ...
à un matériel hautement modulable



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

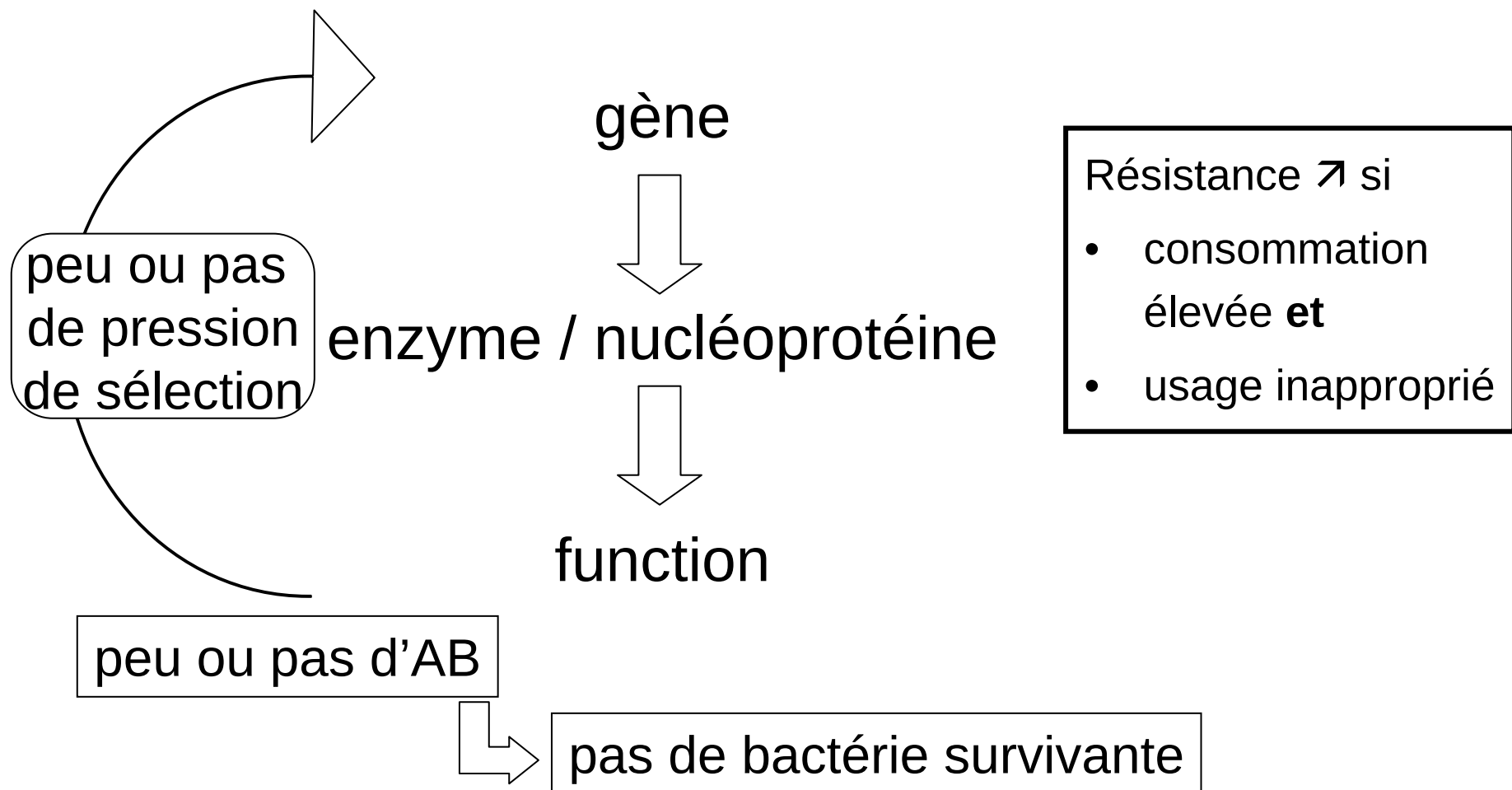


Mesaros et al. *Louvain méd.* (2005) 124:308-320

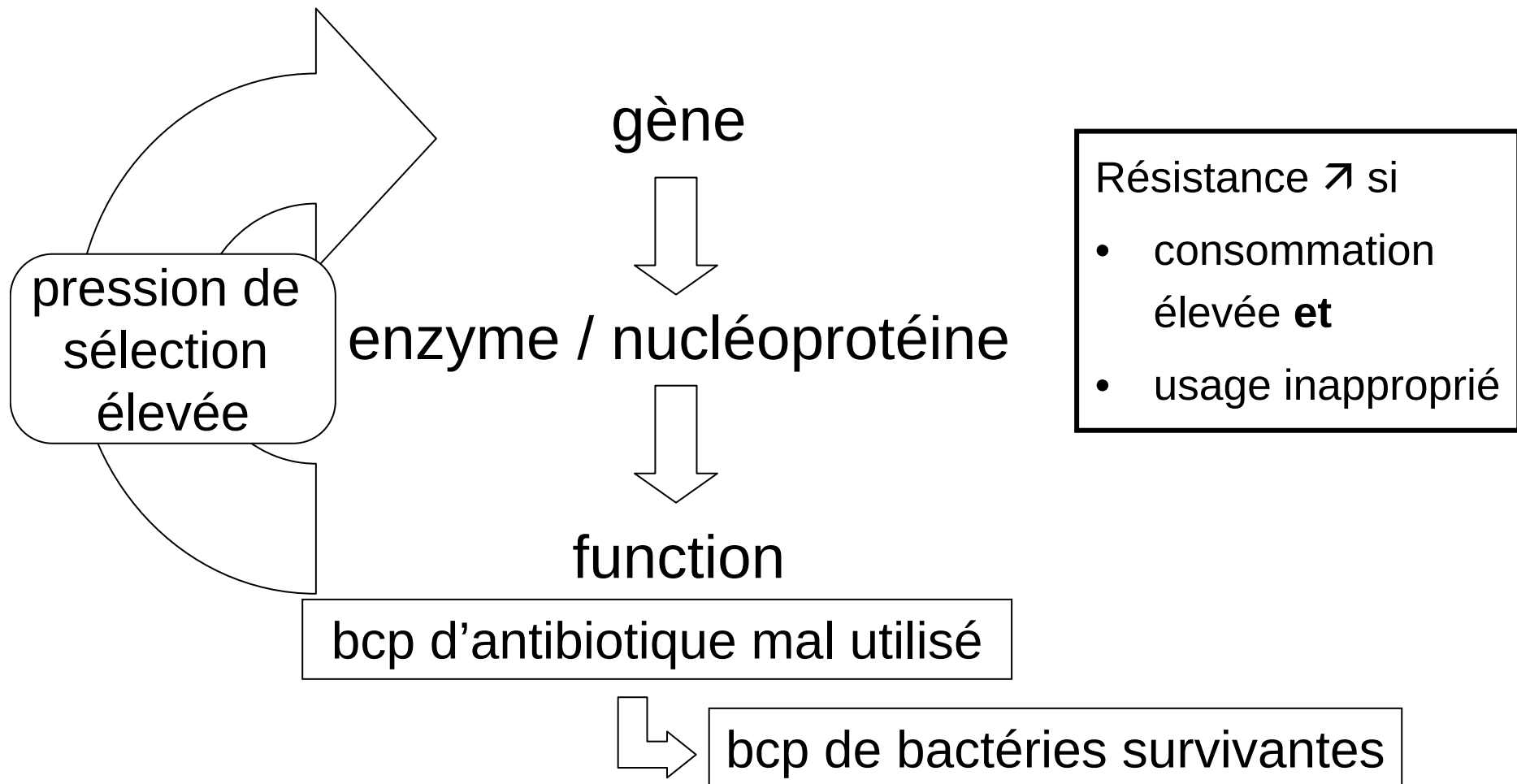
Mécanismes de résistance aux anti-fongiques

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

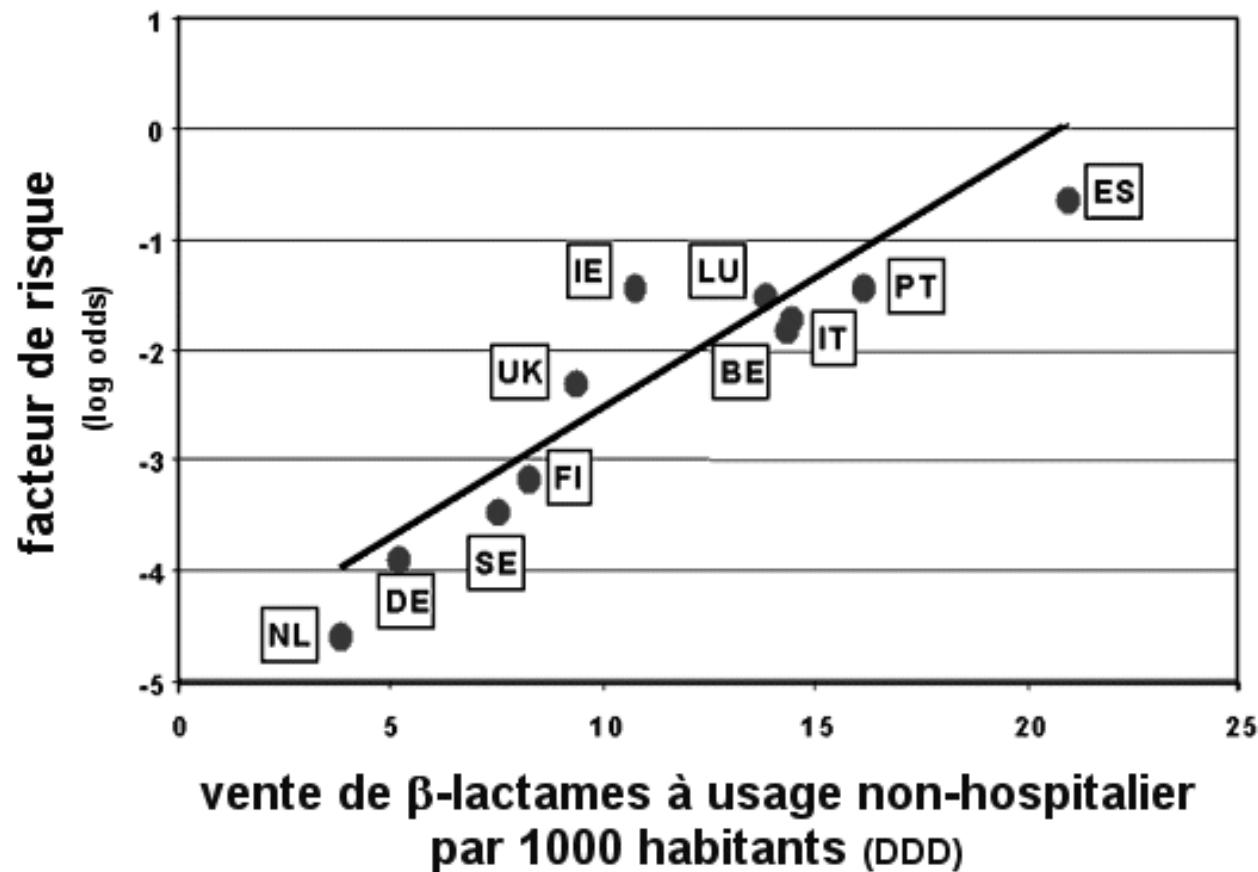


La résistance est liée à un mauvais usage des antibiotiques



Relation entre usage des antibiotiques et résistance

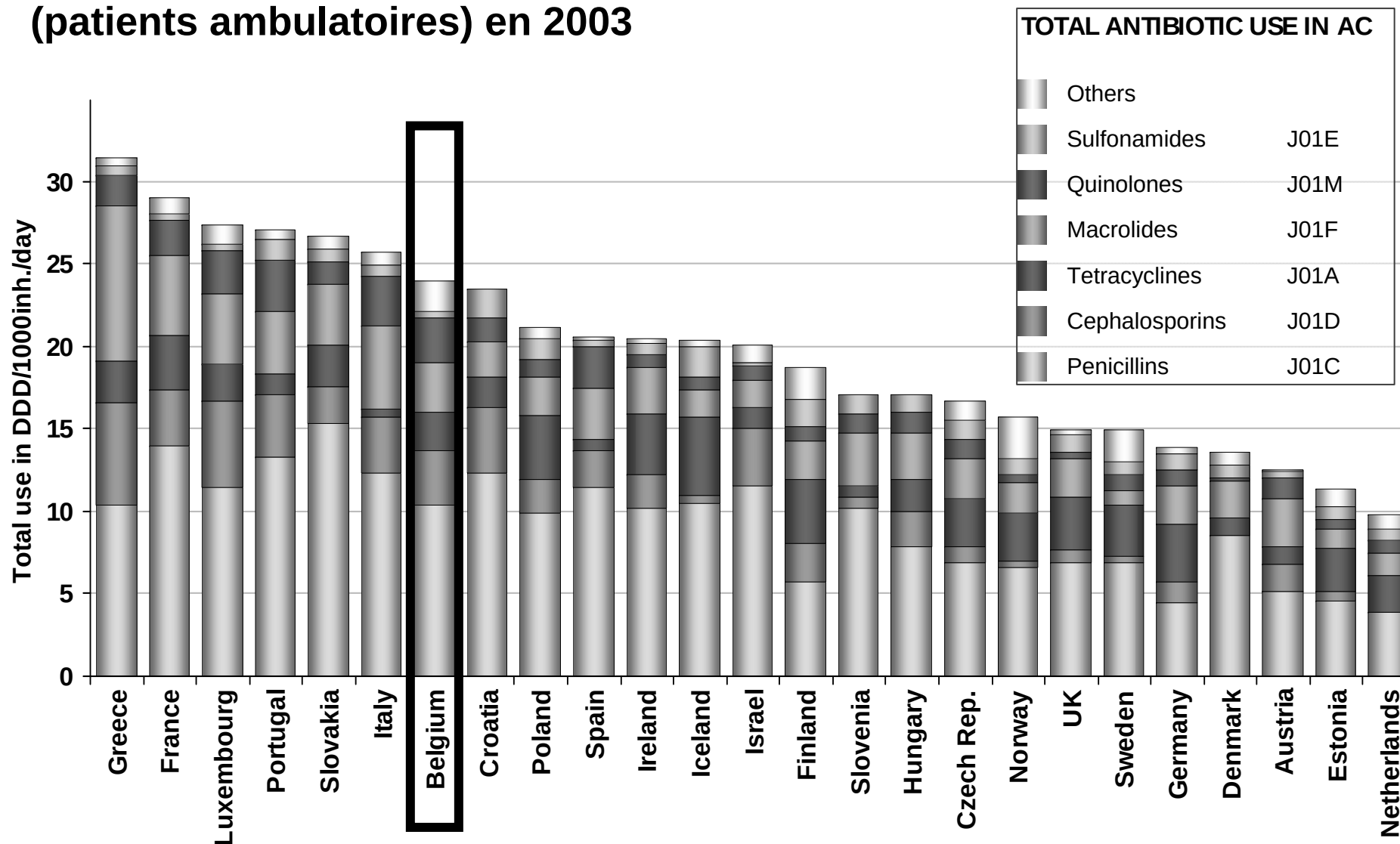
Correlation entre les niveaux de risque de résistance des pneumocoques à la pénicilline et les ventes de cette classe d'antibiotiques (usage non hospitalier) entre des pays de l'U.E.



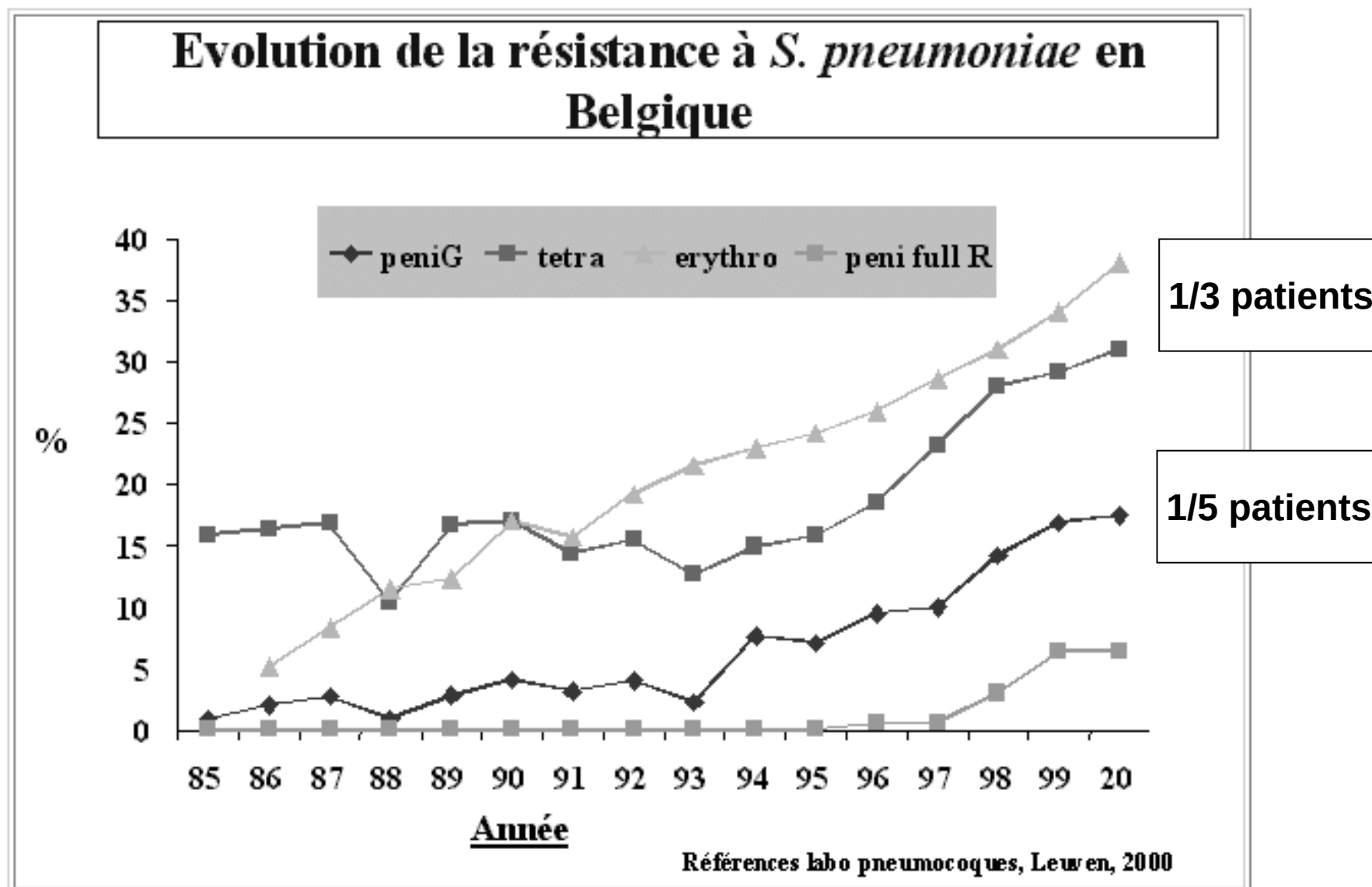
Bronzwaer et al. *Emerg Infect Dis* 2002;8:278-82

Et en Belgique : consommation ?

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



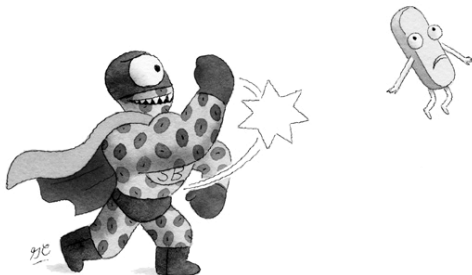
Et en Belgique : résistance ?



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

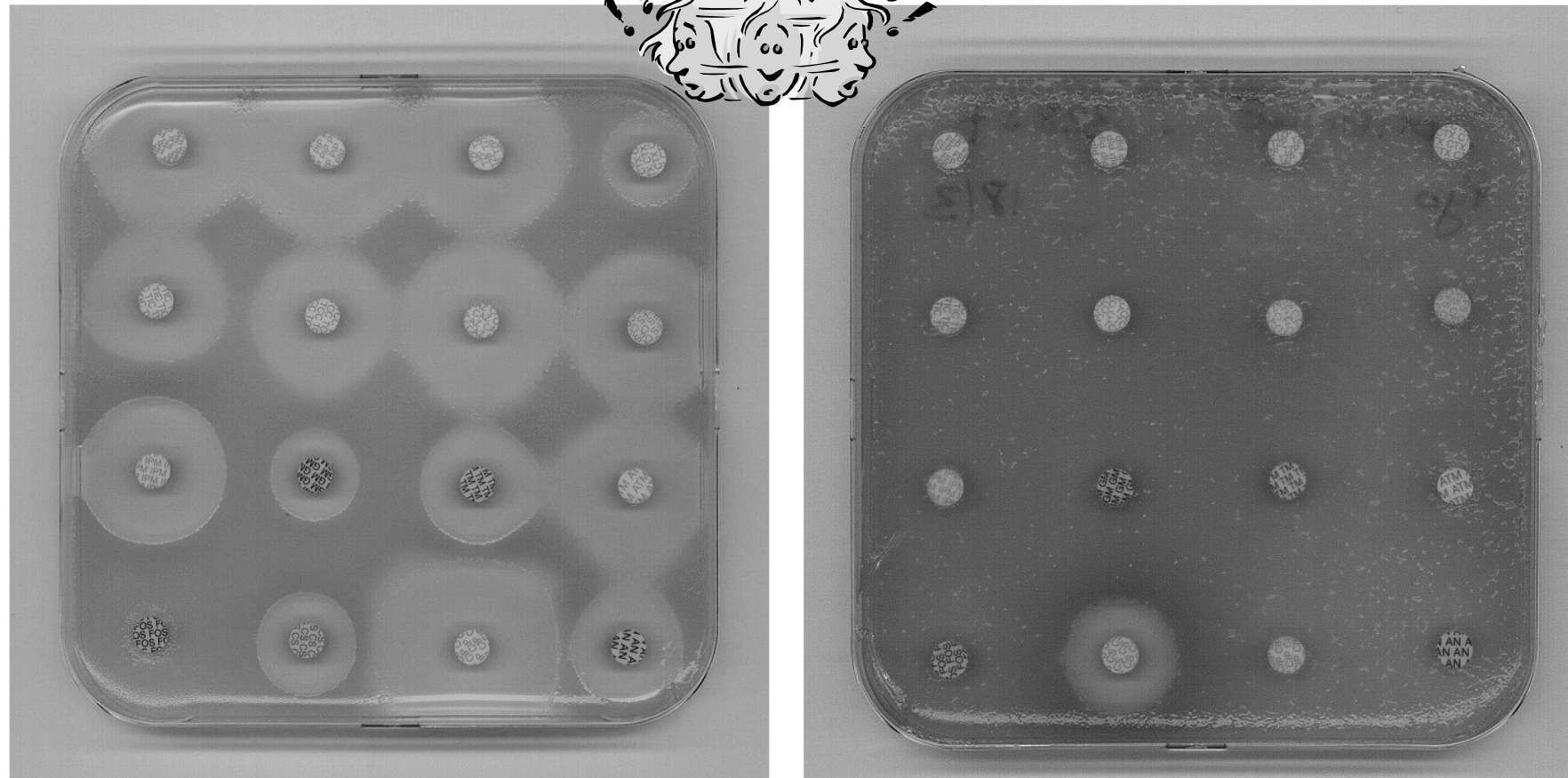
CTX : céfotaxime
CFS : cefsulodine
ATM : aztréonam
AN : amikacine

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

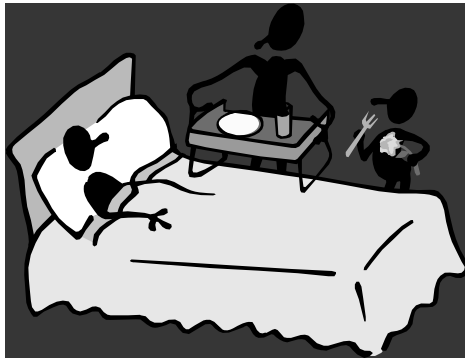


P. Plésiat; http://medecinepharmacie.univ-fcomte.fr/bacterio_web/

Bon usage des antibiotiques: Comment ?



Bon usage des antibiotiques: Comment ?



professionnels de la santé:
rationaliser et optimiser l'usage



Médecins ?

- recommandations nationales pour l'usage approprié

REUNION DE CONSENSUS

17 octobre 2000

RAPPORT DU JURY texte complet (long)

**L'usage adéquat des
antibiotiques en cas
d'infection aiguës oto-
rhino-laryngologiques
ou respiratoires
inférieures**

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

**BCI
CBIB**

Accueil / Bon à savoir / Répertoire / Folia / Téléchargement / Recherche

Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique

Plan / Le CBIB / Responsables / Nous contacter / News / Aide

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.

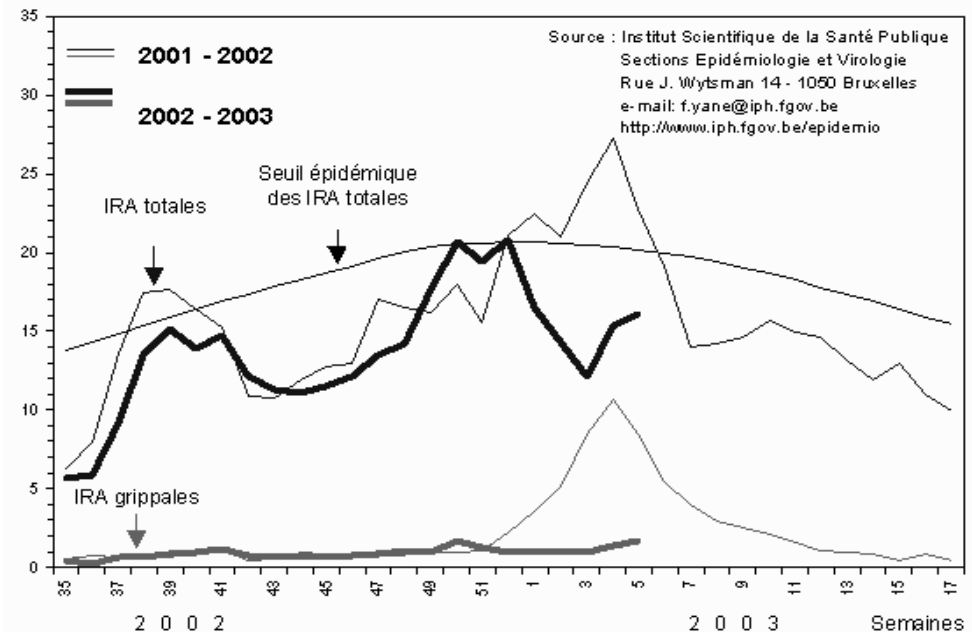


Médecins ?

- mise à disposition des données épidémiologiques



incidence
des maladies infectieuses





Médecins ?

- mise à disposition des données épidémiologiques



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 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	
Negative	



Pharmaciens ?

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



doit aller de pair avec :

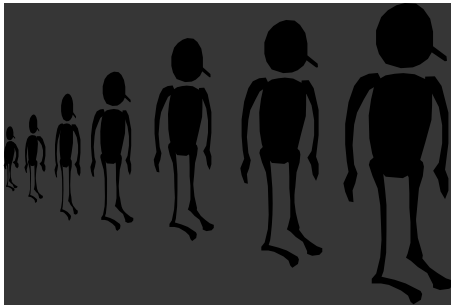
- éducation du patient à la non-prise d'antibiotiques sauf nécessité reconnue par le médecin .
- instruction de revenir voir le pharmacien et/ou le médecin si les symptômes persistent ou s'aggravent au delà de 48 à 72 h.



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

.be HEALTH

Bruxelles, le 20 novembre 2000.

Objet: Campagne de sensibilisation rationnelle des antibiotiques

Cher Docteur, Madame, Monsieur

La Commission de coordination conférence européenne sur le prob 1998 ("The Microbial Threat"). scientifique est d'obtenir une utili domaines : en agriculture (utilisé en médecine vétérinaire et bie l'augmentation inquiétante de l'ant

les a à uti

ils ne sont pas toujours nécessaires

beaucoup d'antibiotiques auront perdu leur efficacité

et parlez-en à votre médecin

une brochure vous y attend

Préservez les antibiotiques ils peuvent vous sauver la vie

www.antibiotiques.org

souvent des antibiotiques

nous consommons

bientôt

beaucoup d'antibiotiques

les antibiotiques:
à utiliser
moins souvent
et mieux

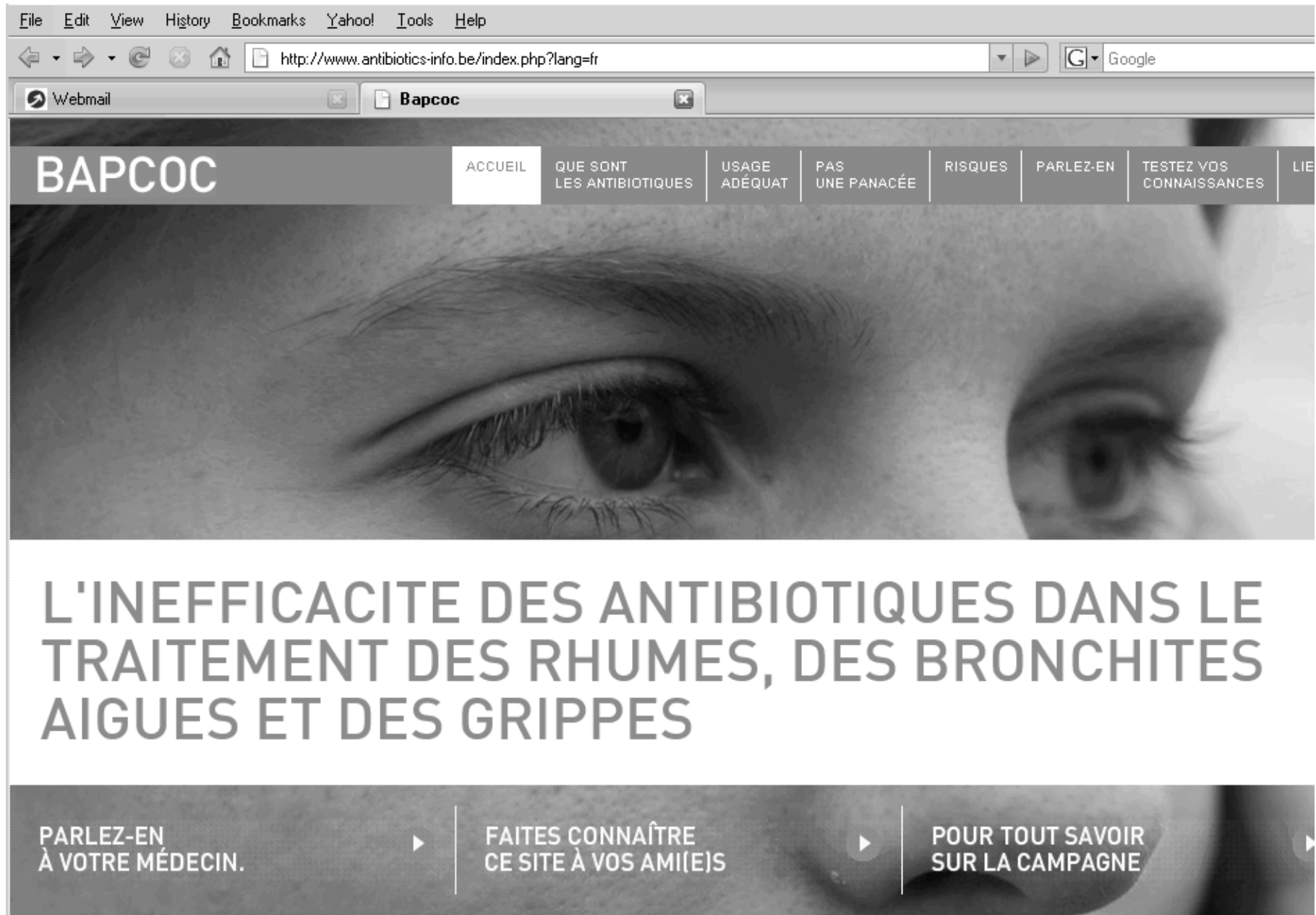
accès brochure

pour en savoir plus

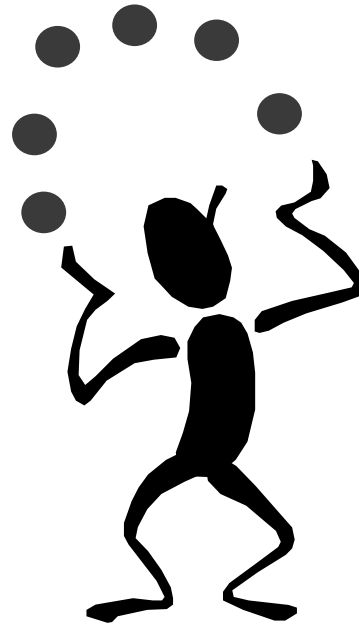
spot TV

GRAPHIC DESIGN A.S.B.L. QUESTION DARTÉ
Tous droits réservés par la Société Royale d'Antibiotologie et de Microbiologie Clinique (SRIMC)

Campagnes publiques



Critères rationnels de sélection d'un antibiotique



1. Confirmer la présence d'une infection

fièvre

mais ... virus
maladies auto-immunes
médicaments



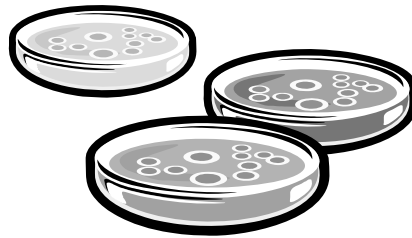
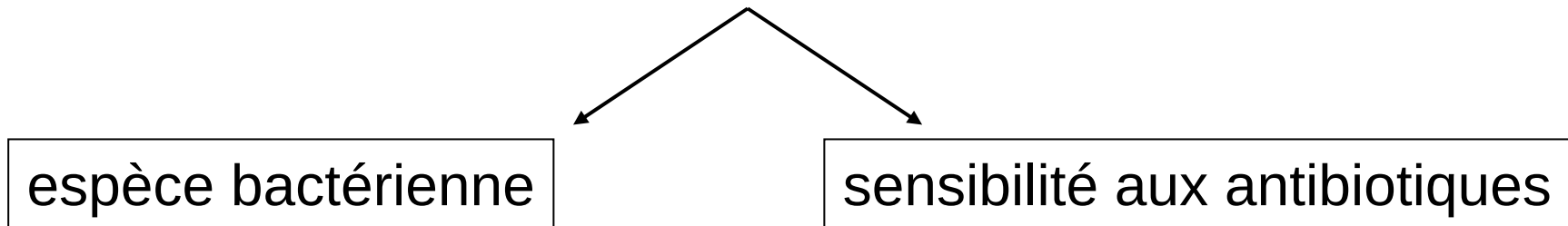
signes et symptômes

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



Si possible :

prélèvement (facilité d'accès au site infecté !)

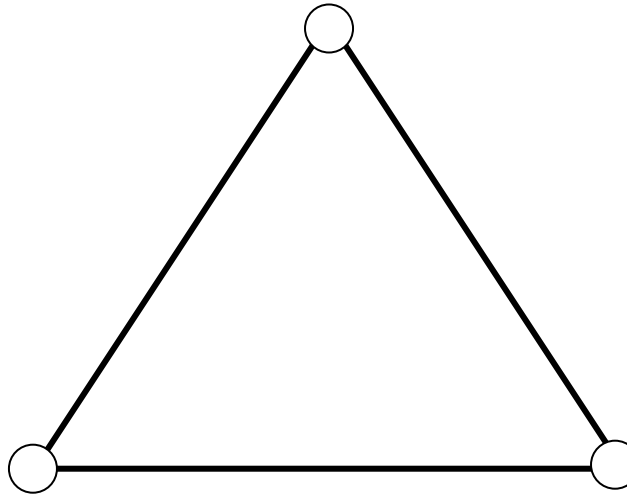
Mais la plupart du temps, empirique !

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

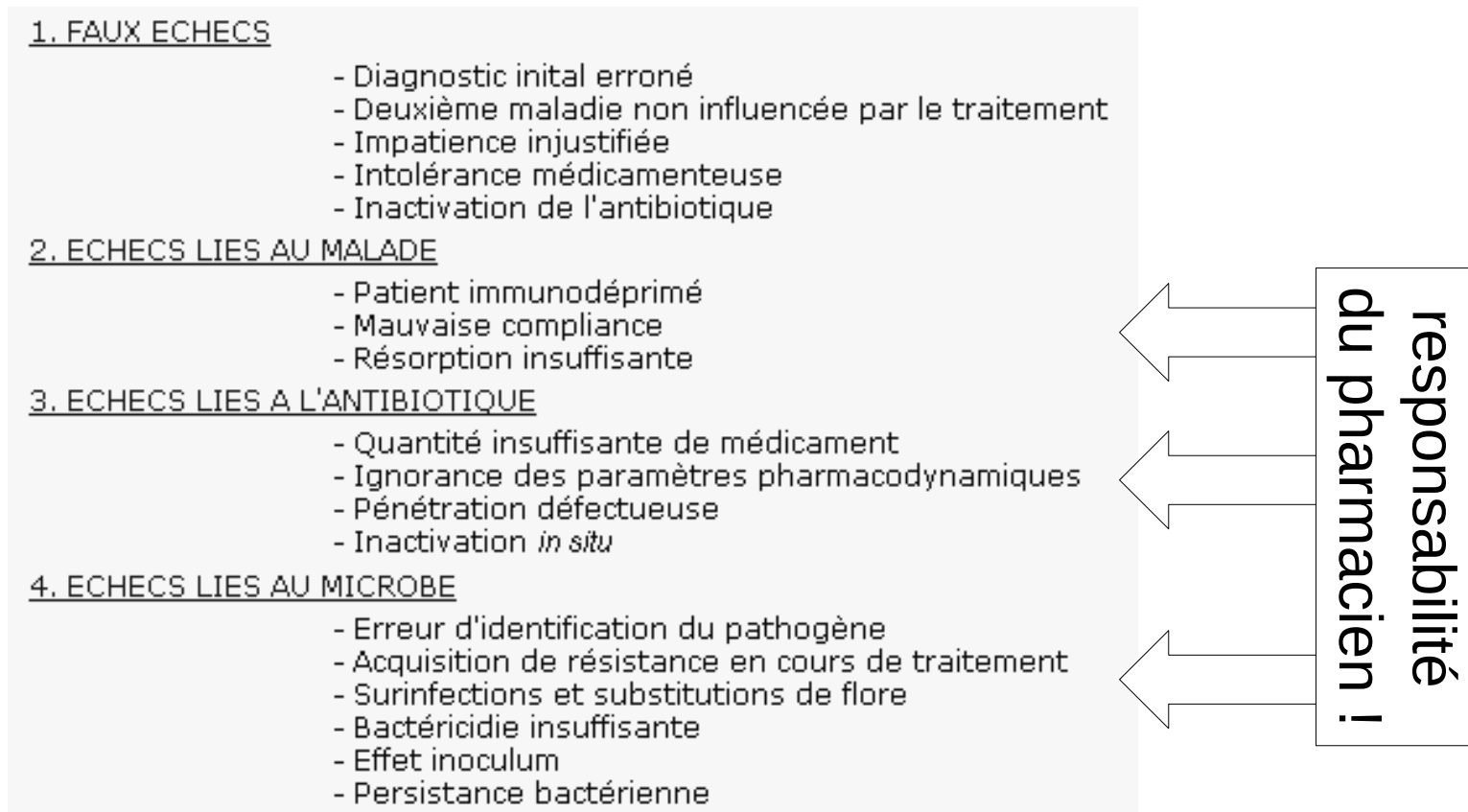
- pharmacocinétique :
pénétration au site infecté
- relation PK/PD

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:



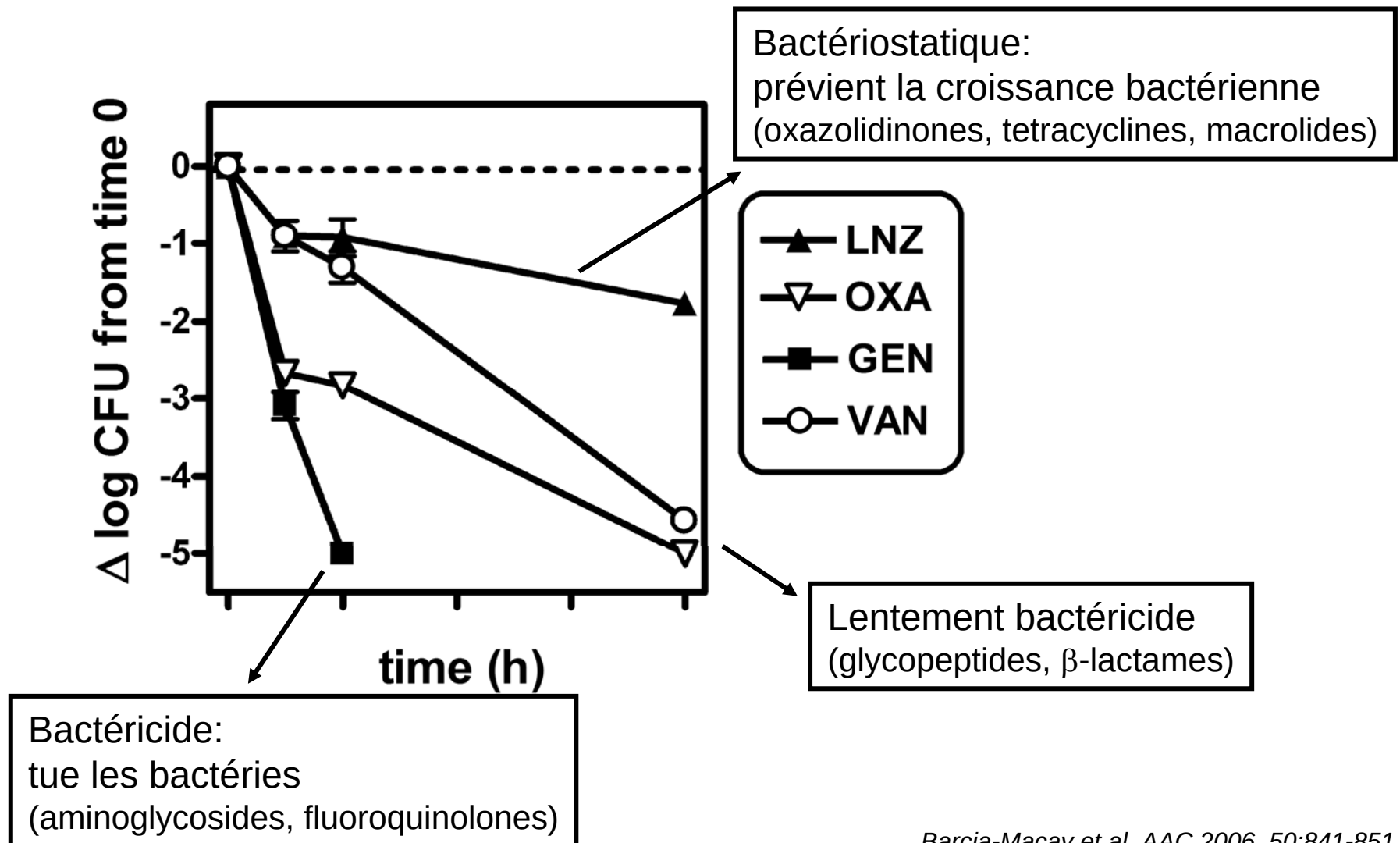
Adapté de Pechère - Schorderet 1998

Pharmacologie, des aspects fondamentaux aux applications thérapeutiques

Pharmacocinétique / Pharmacodynamie (PK/PD) des antibiotiques

Caractérisation de l'activité d'un antibiotique

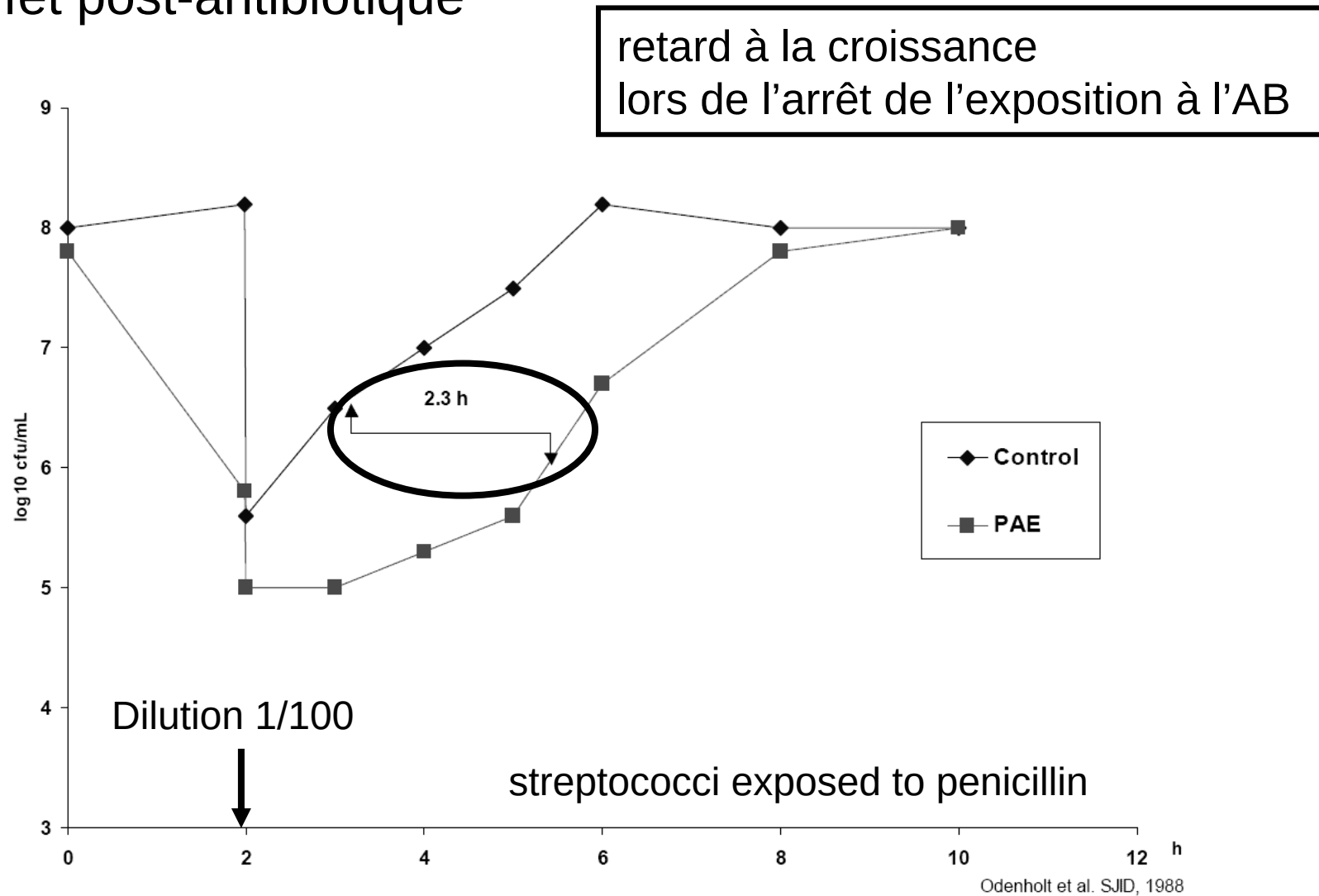
bactériostatique vs bactéricide



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

Caractérisation de l'activité d'un antibiotique

Effet post-antibiotique



Caractérisation de l'activité d'un antibiotique

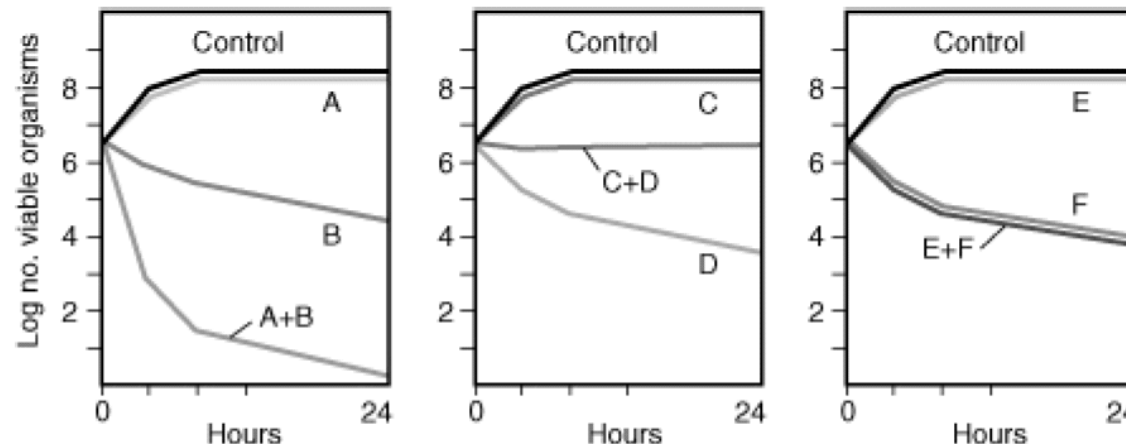
Combinaisons: synergie vs antagonisme

synergie

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

antagonisme

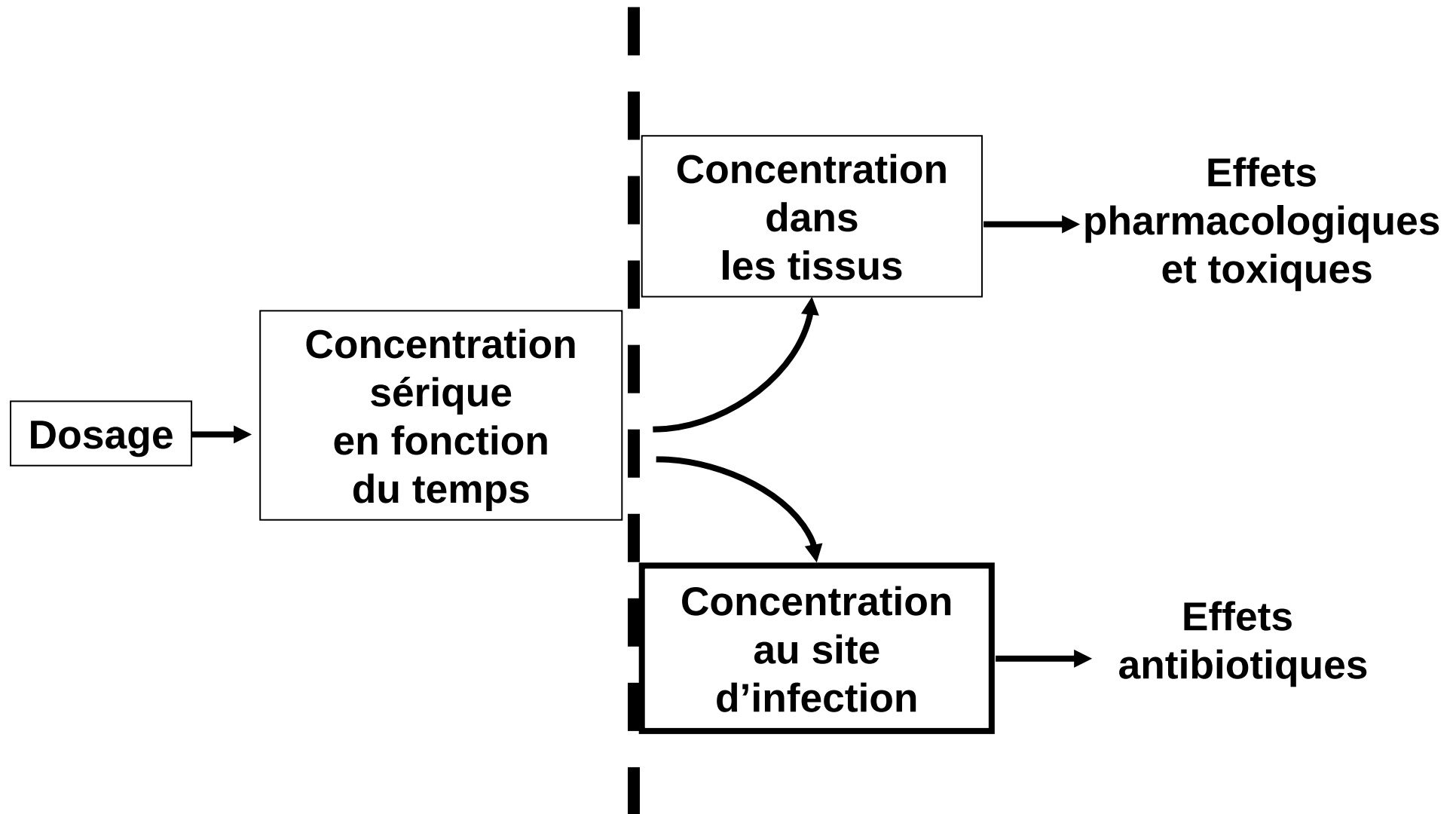
(tétracycline + β -lactame)



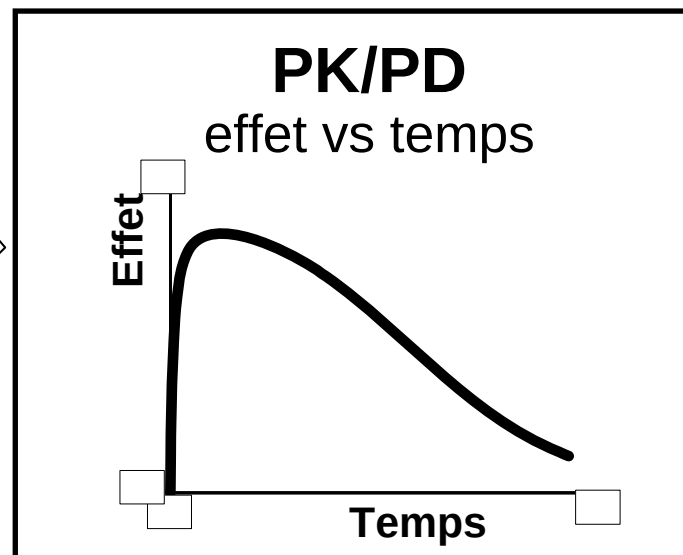
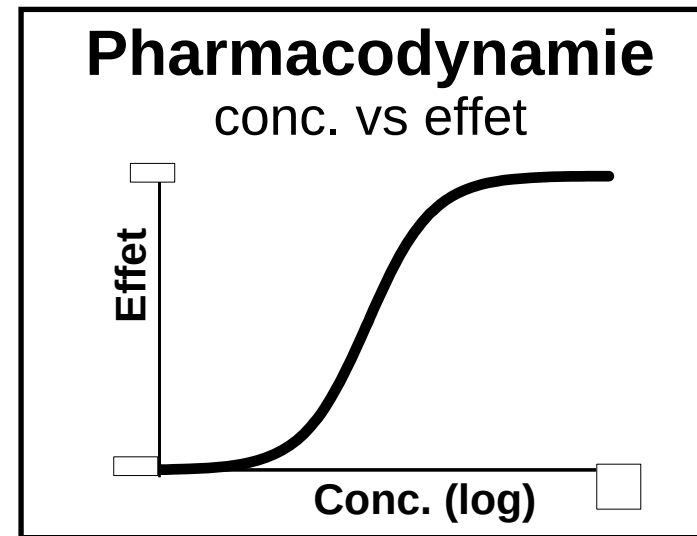
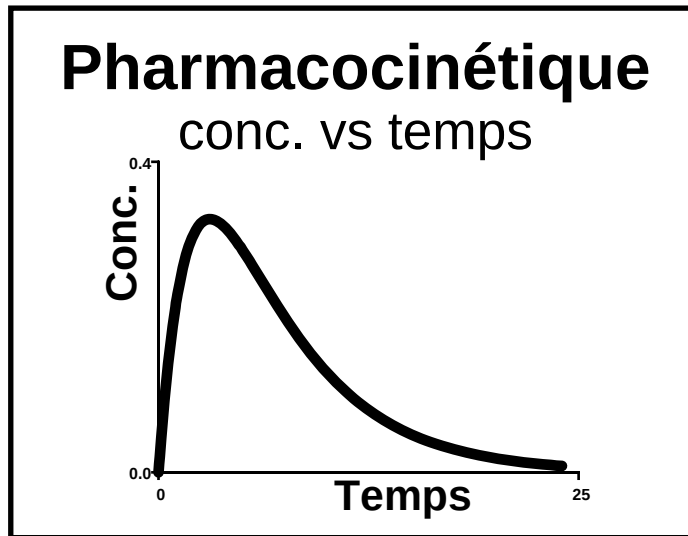
Copyright © 2005, 2004, 2000, 1995, 1990, 1985, 1979 by Elsevier Inc.

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

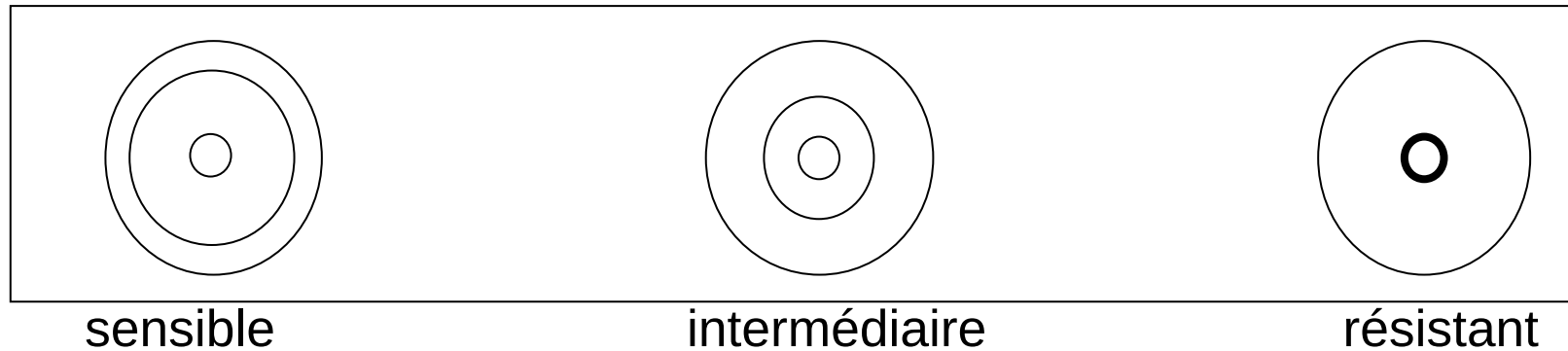


Pharmacocinétique / Pharmacodynamie

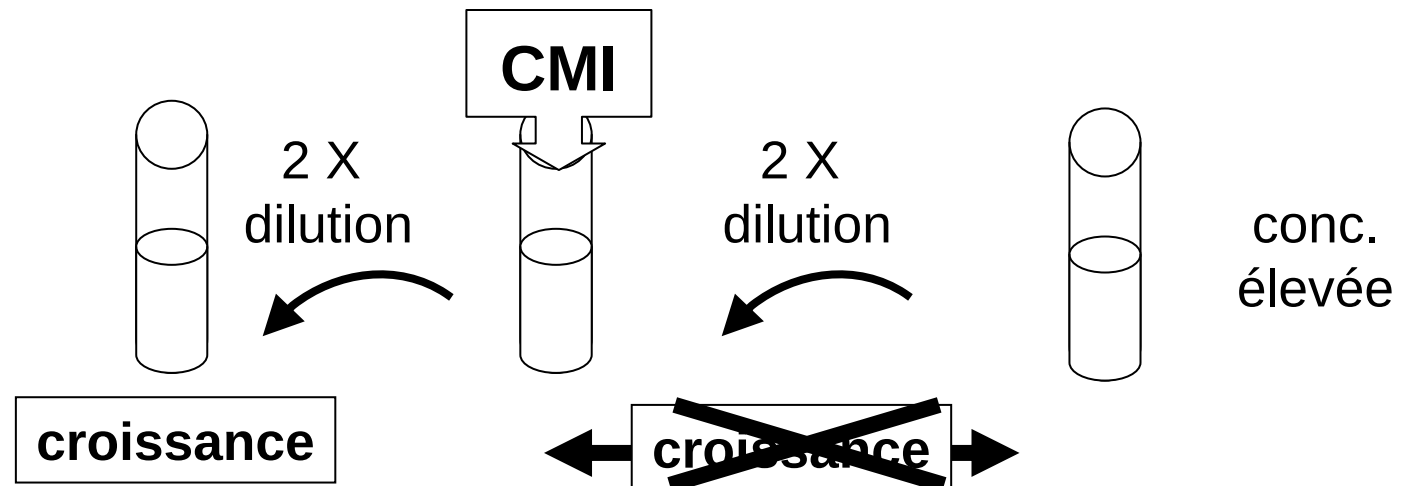


Détermination de la sensibilité à un antibiotique

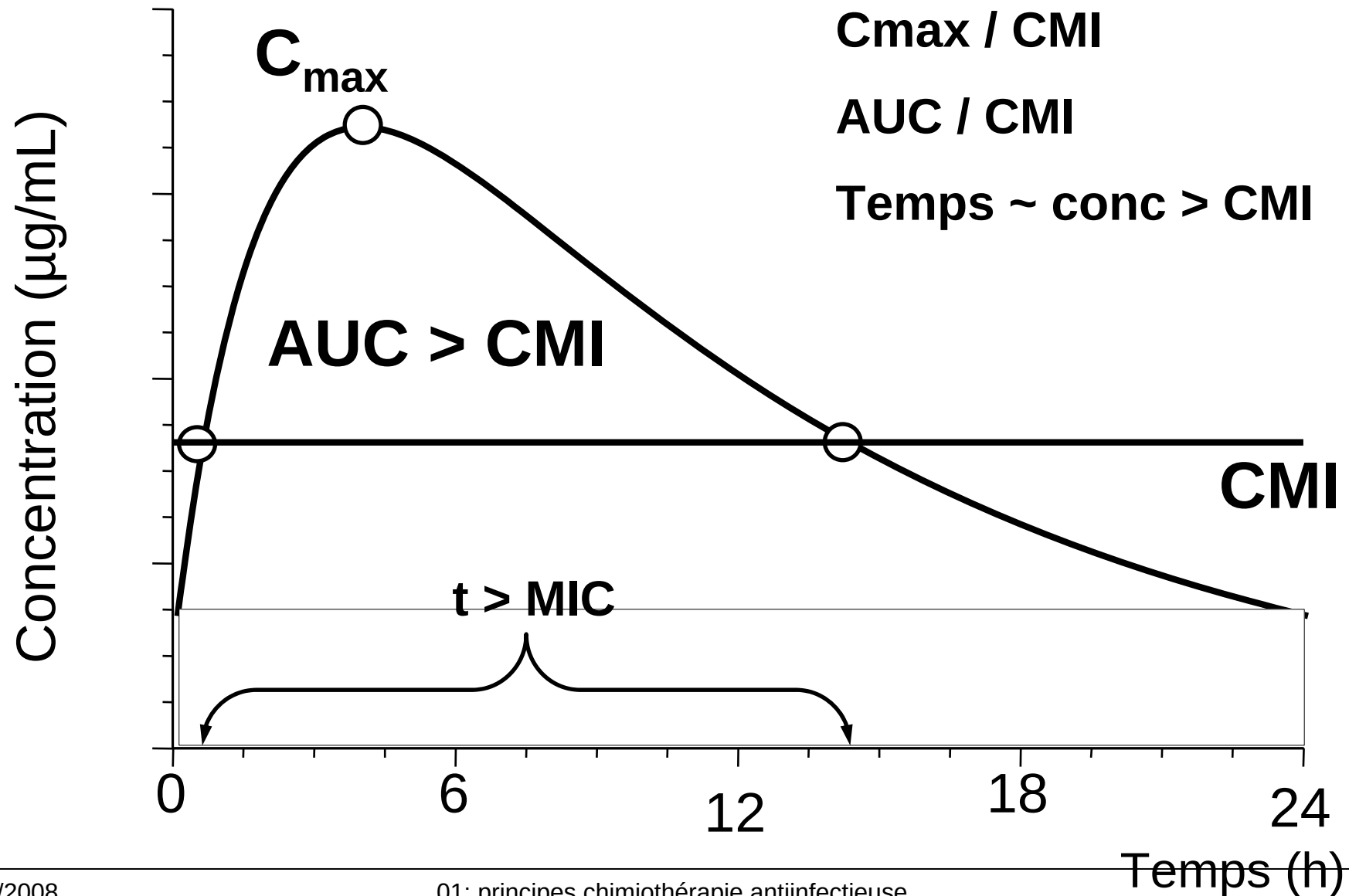
Antibiogramme: évaluation approximative de la sensibilité



CMI (concentration minimale inhibitrice):

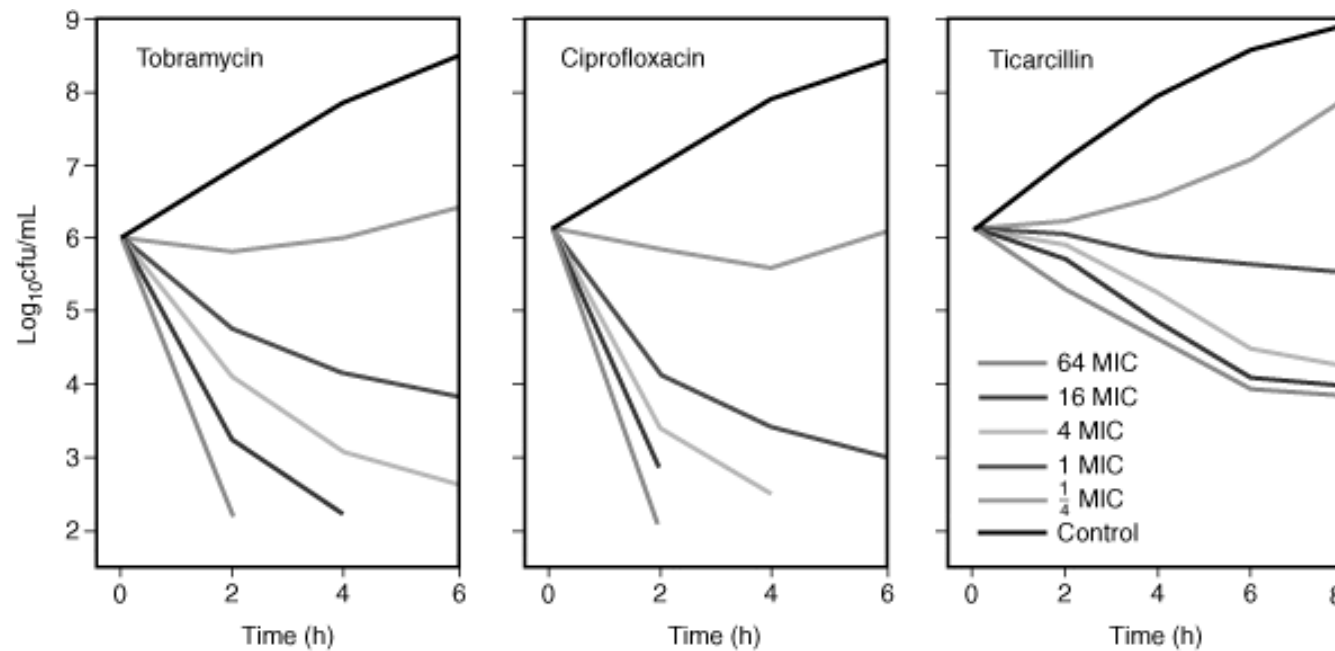


Paramètres pharmacocinétiques en relation avec l'activité des antibiotiques



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.

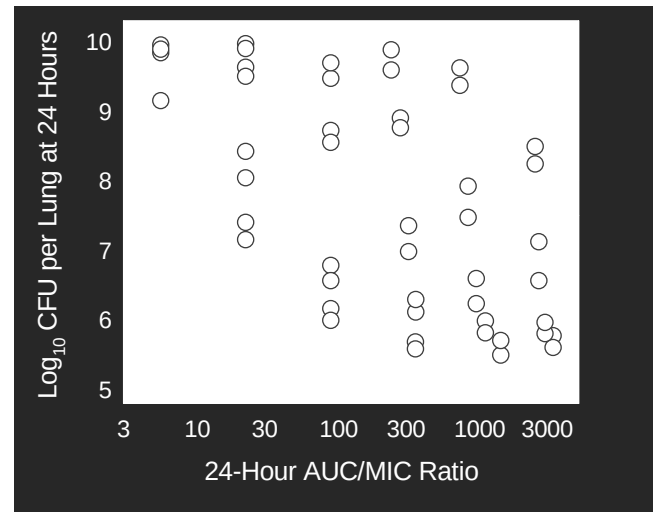
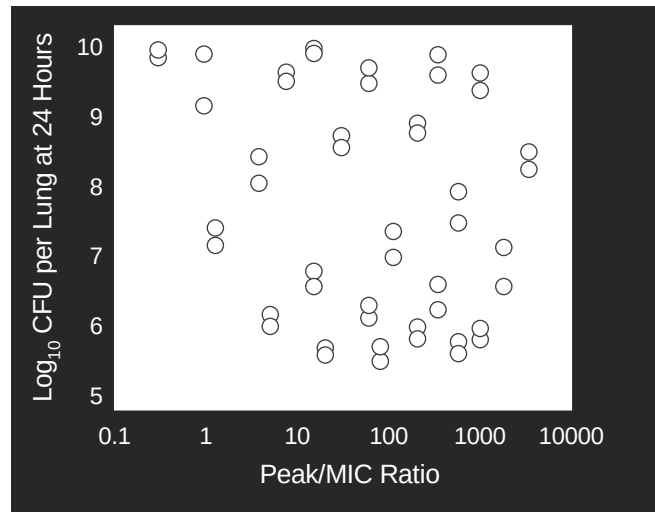
Time kill curves for *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 with exposure to tobramycin, ciprofloxacin, and ticarcillin at concentrations from one fourth to 64 times the minimum inhibitory concentration.

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

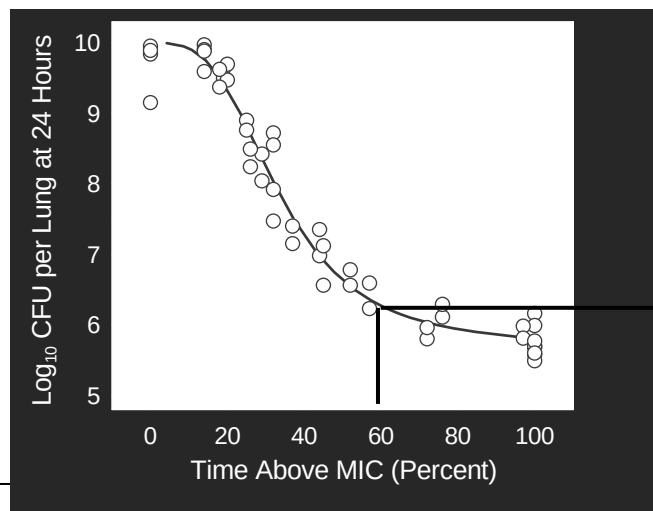
Antibiotiques temps - dépendants

Etude animale:

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



croissance
→ inoculum initial
bactéricidie

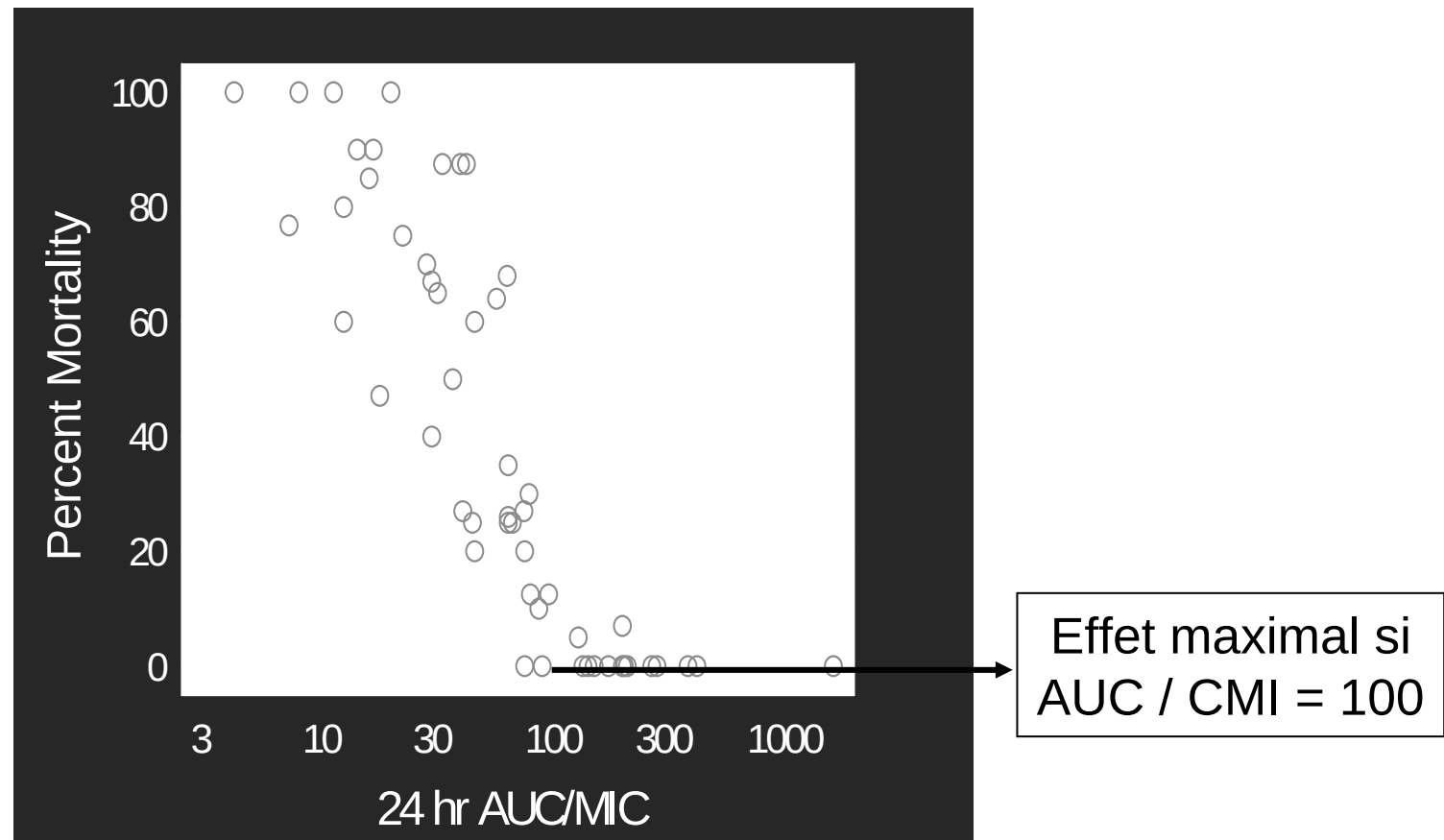


Effet maximal si
 $t > \text{CMI} = 60 \%$

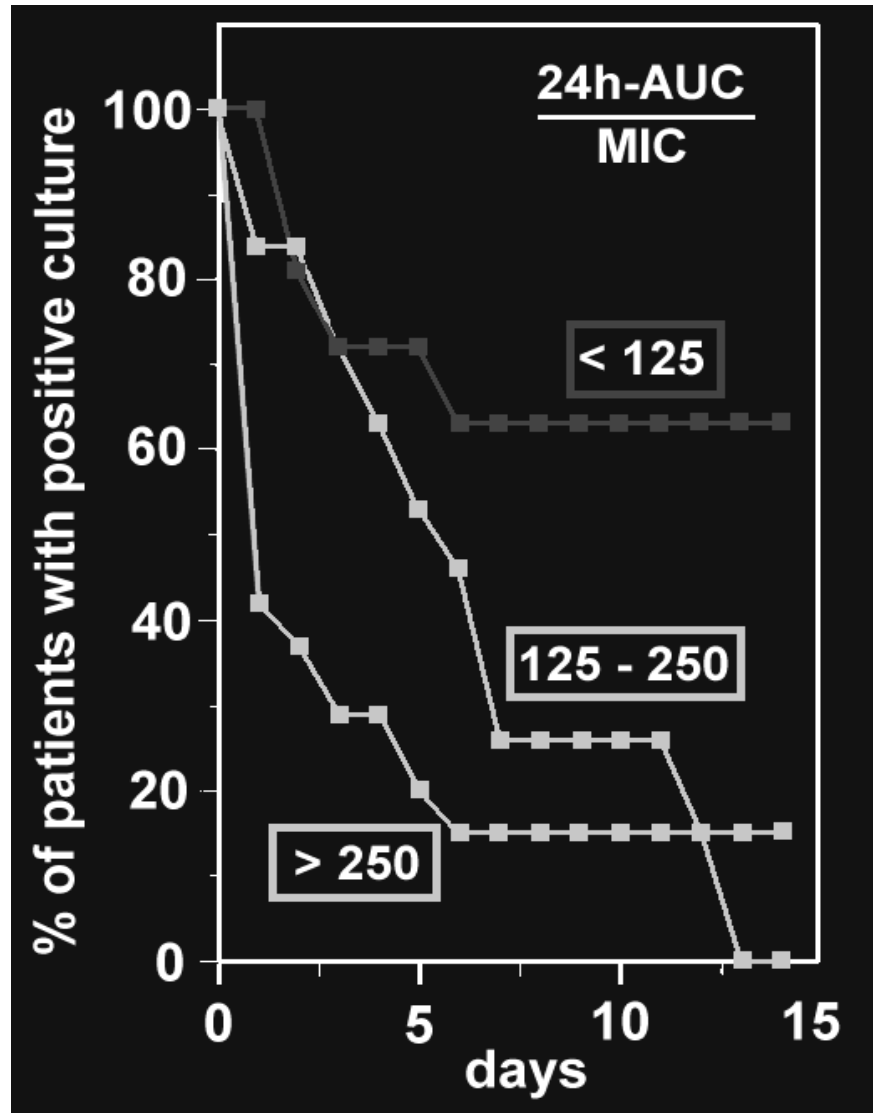
Antibiotiques concentration - dépendants

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

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

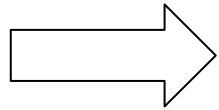
Antibiotiques	Paramètre PK/PD	But
aminoglycosides	pic /CMI	Optimiser la concentration

Paramètres PK/PD prédictifs de l'efficacité des antibiotiques

- activité dépendant de la concentration
- effets persistants moins prolongés

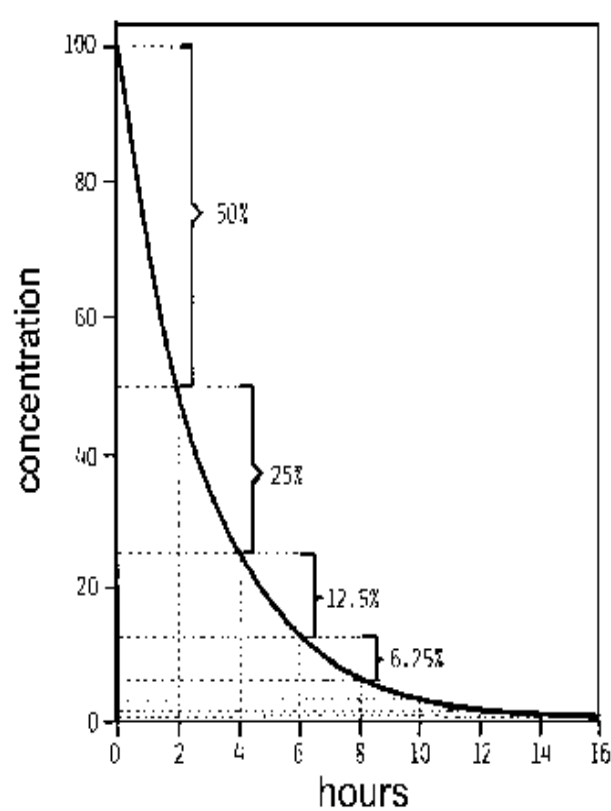
Antibiotiques	Paramètre PK/PD	But
fluoroquinolones	AUC / CMI et pic / CMI	Optimiser la quantité et la concentration

β - lactames



Optimaliser le temps > CMI

cible = 60 %



Adapter pour l'intervalle de dose pour rester > CMI

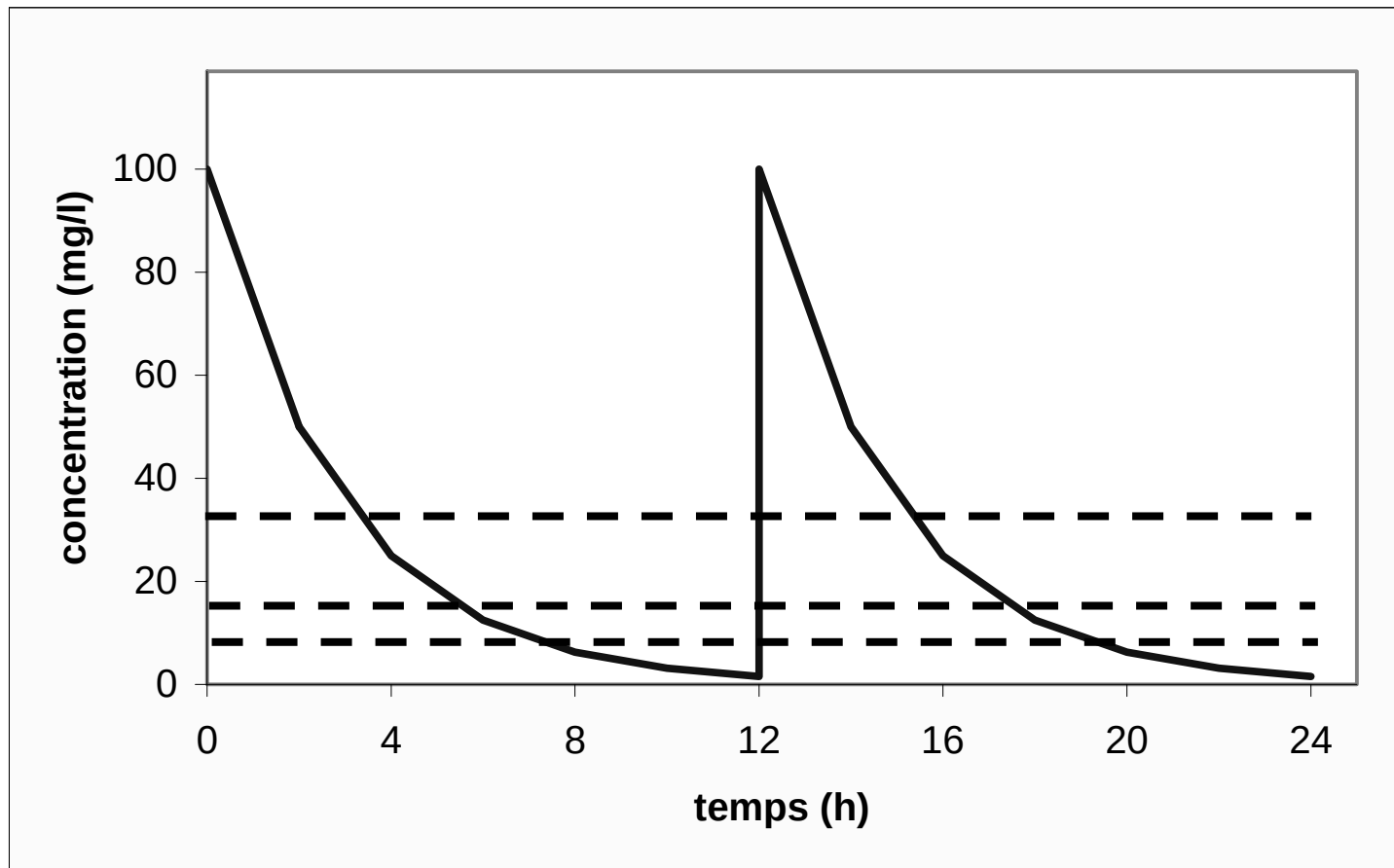
$$C_t = C_0 \times e^{-kt}$$

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 %

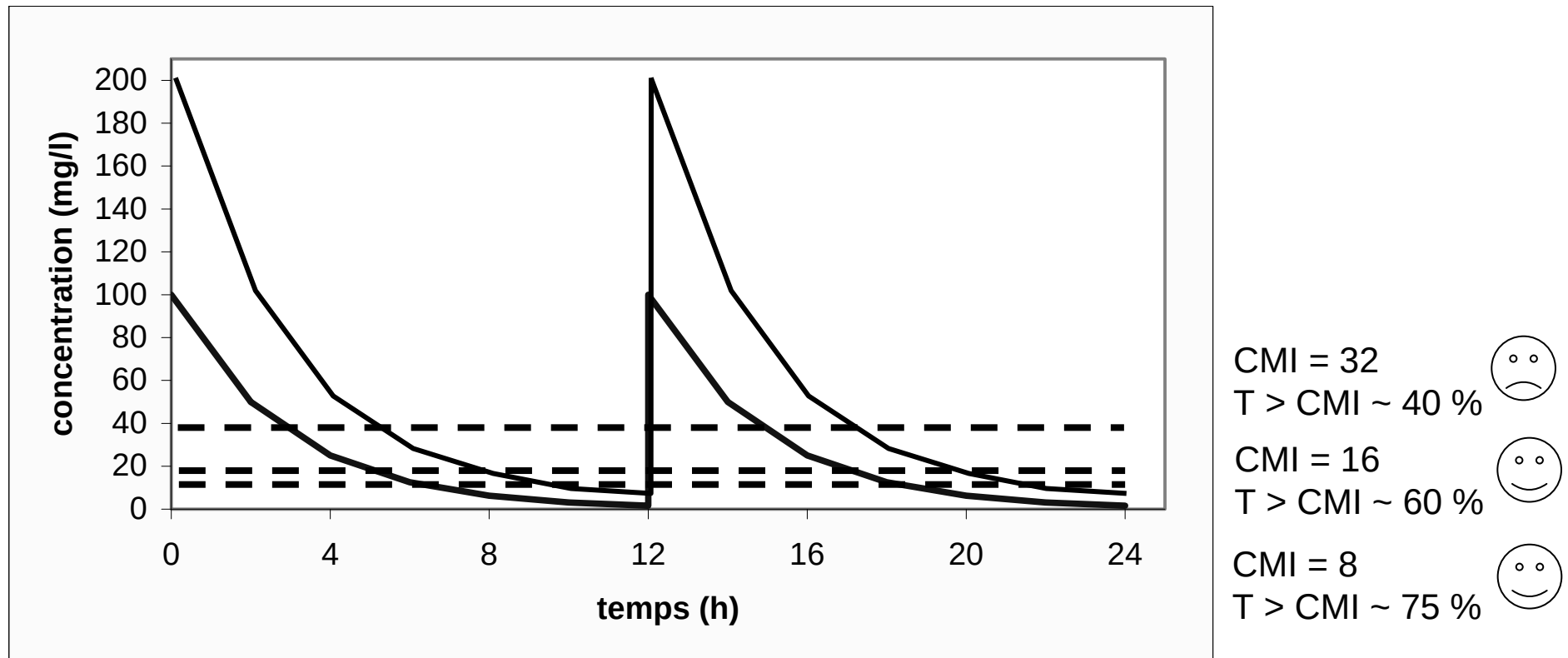


* β -lactame avec une demi-vie de 2 h et un $V_d = 0.2$ l/kg

β - lactames* : exemple pratique

augmenter la dose unitaire ?

de 1 g à 2 g - dose totale: 4 g/jour

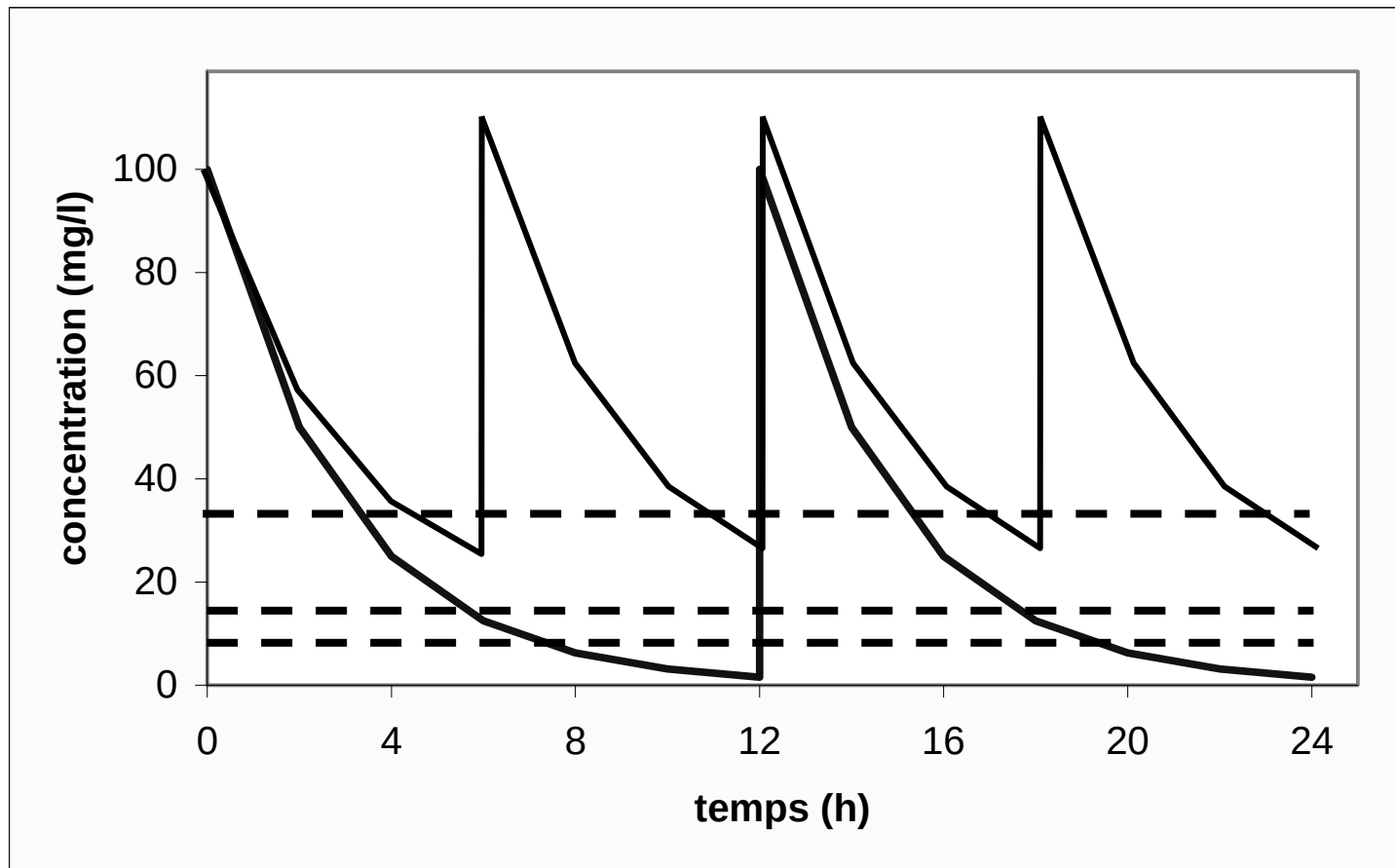


* β -lactame avec une demi-vie de 2 h et un $V_d = 0.2$ l/kg

β - lactames* : exemple pratique

multiplier le nombre d'administrations ?

de 2 X à 4 X - dose totale: 4 g/jour

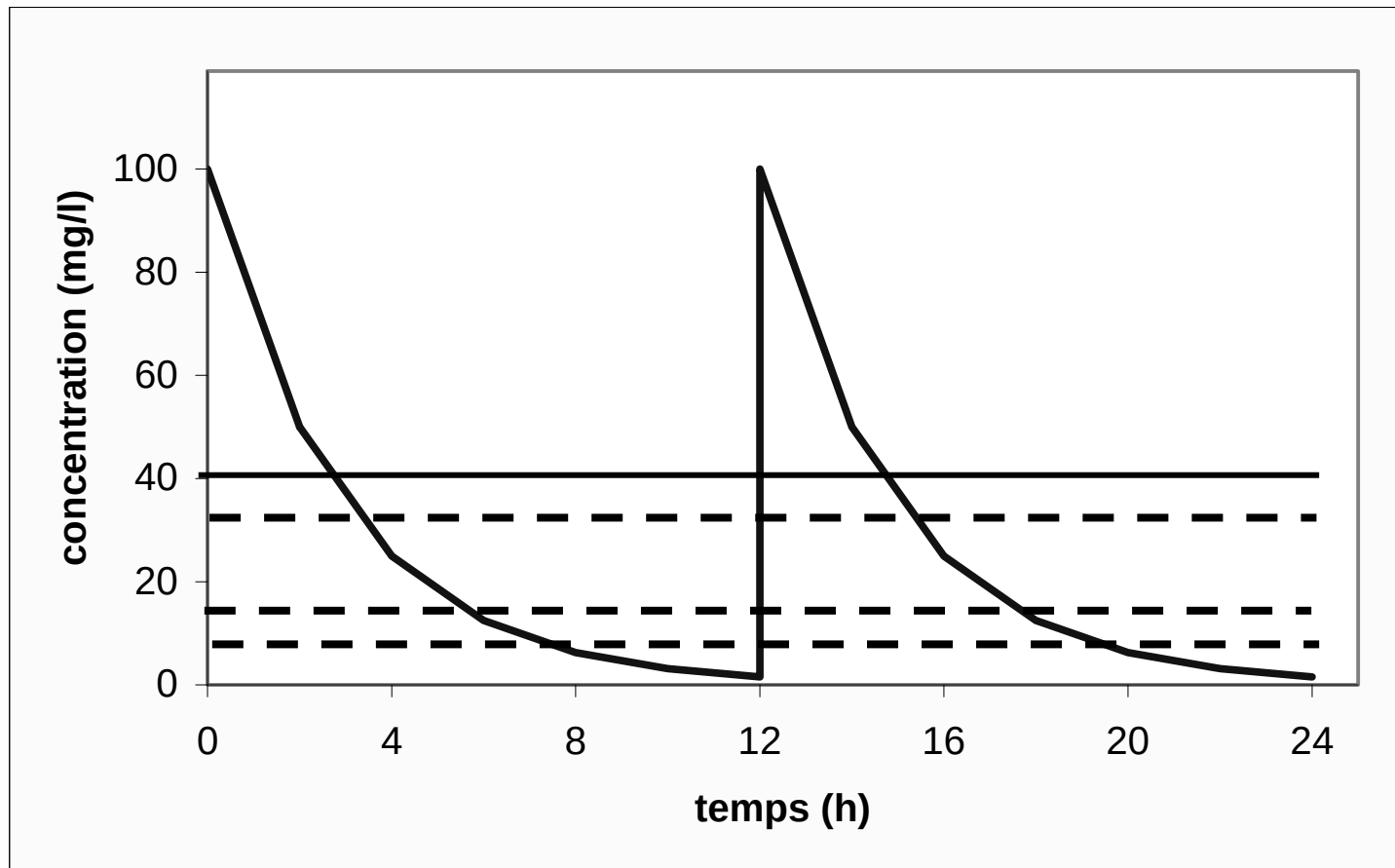


* β -lactame avec une demi-vie de 2 h et un $V_d = 0.2$ l/kg

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	

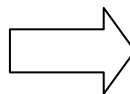
500 mg 2 X/ Jour ?
conc > CMI 0.4 pdt 50 % du temps
OK pour les souches sensibles...

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. résistant (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.

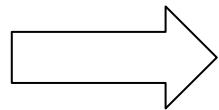
1 Augmentin 1000 toutes les 8 heures, par injection intraveineuse lente.

En cas d'infections sévères (voir rubrique "Indications"):

1 Augmentin 2000 toutes les 8 heures, par perfusion de 30 minutes.

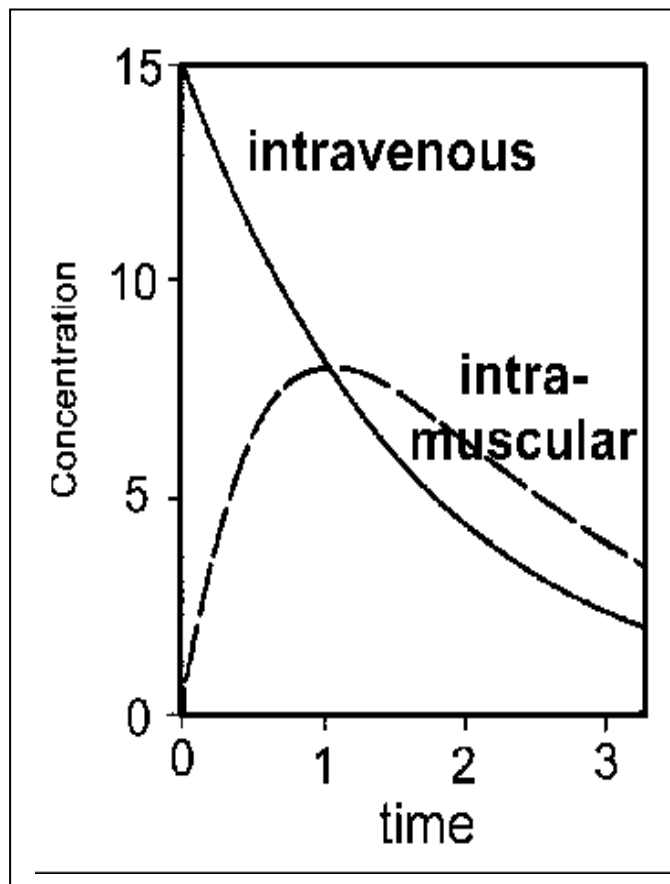
En cas de nécessité, on peut augmenter cette posologie, jusqu'à une administration toutes les 4 heures.

Aminoglycosides



Optimaliser le rapport pic /CMI

cible = 8



1. Mode d'administration adequat

i.v.

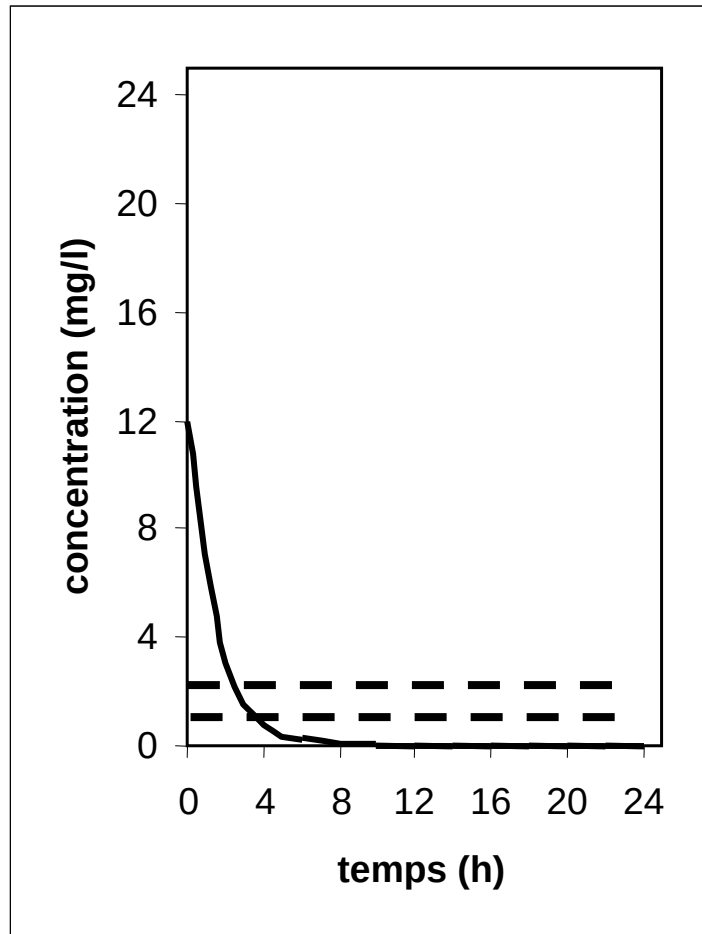
2. Ajuster la dose

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

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

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

Aminoglycosides * : exemple pratique



3 mg / kg - 1 X jour

CMI = 2 → pic /CMI ~ 6



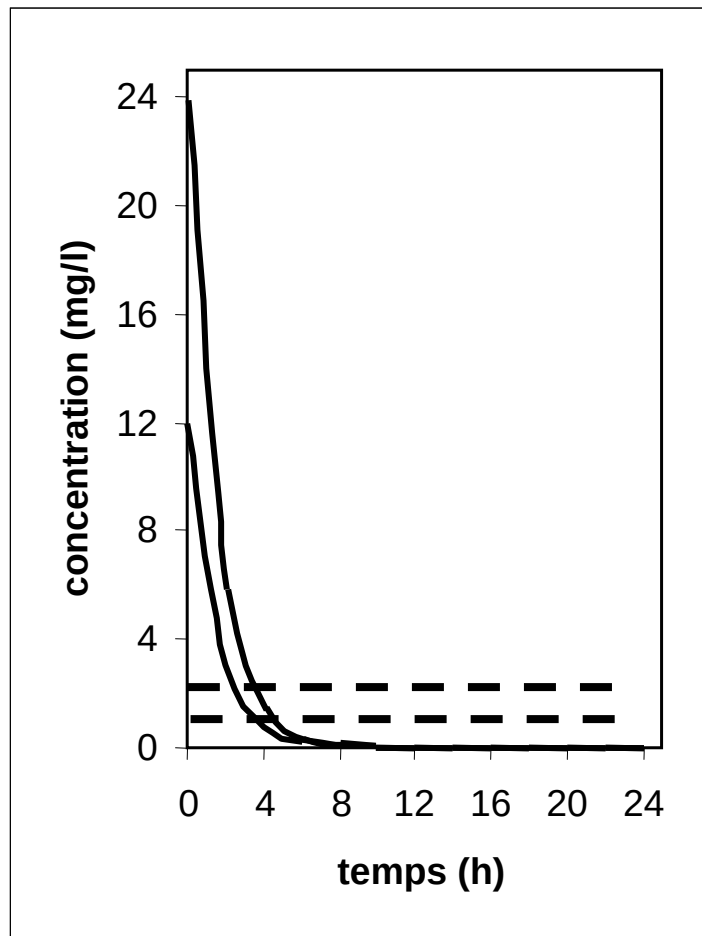
CMI = 0.5 → pic /CMI ~ 24



* 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 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.

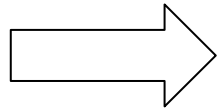
A la dose de 15 mg/kg , les concentrations dans les trente minutes suivant la fin de l'injection seraient normalement inférieures à $85 \mu\text{g/ml}$. Soixante minutes après la fin de l'injection, la concentration plasmatique d'isépamicine serait inférieure à $70 \mu\text{g/ml}$. A la dose de 8 mg/kg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

Pic/CMI ~ 12

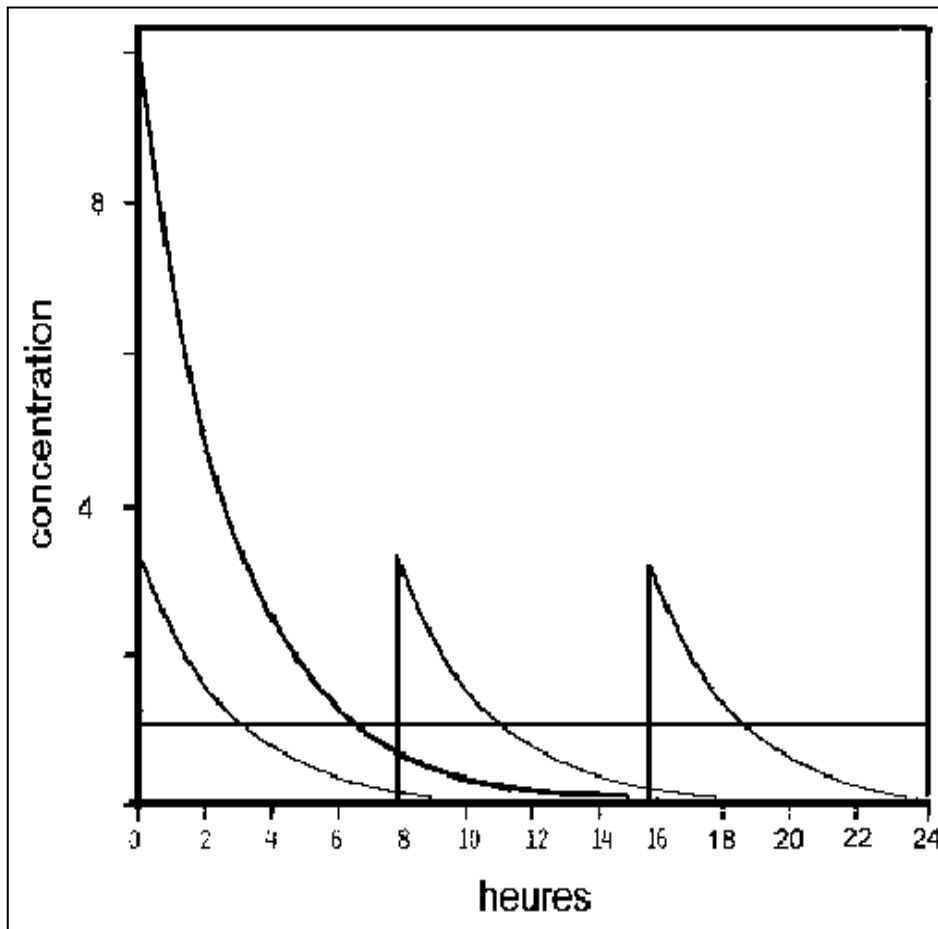
Pic/CMI ~ 6

Fluoroquinolones



optimaliser le rapport AUC / CMI

cible = 125



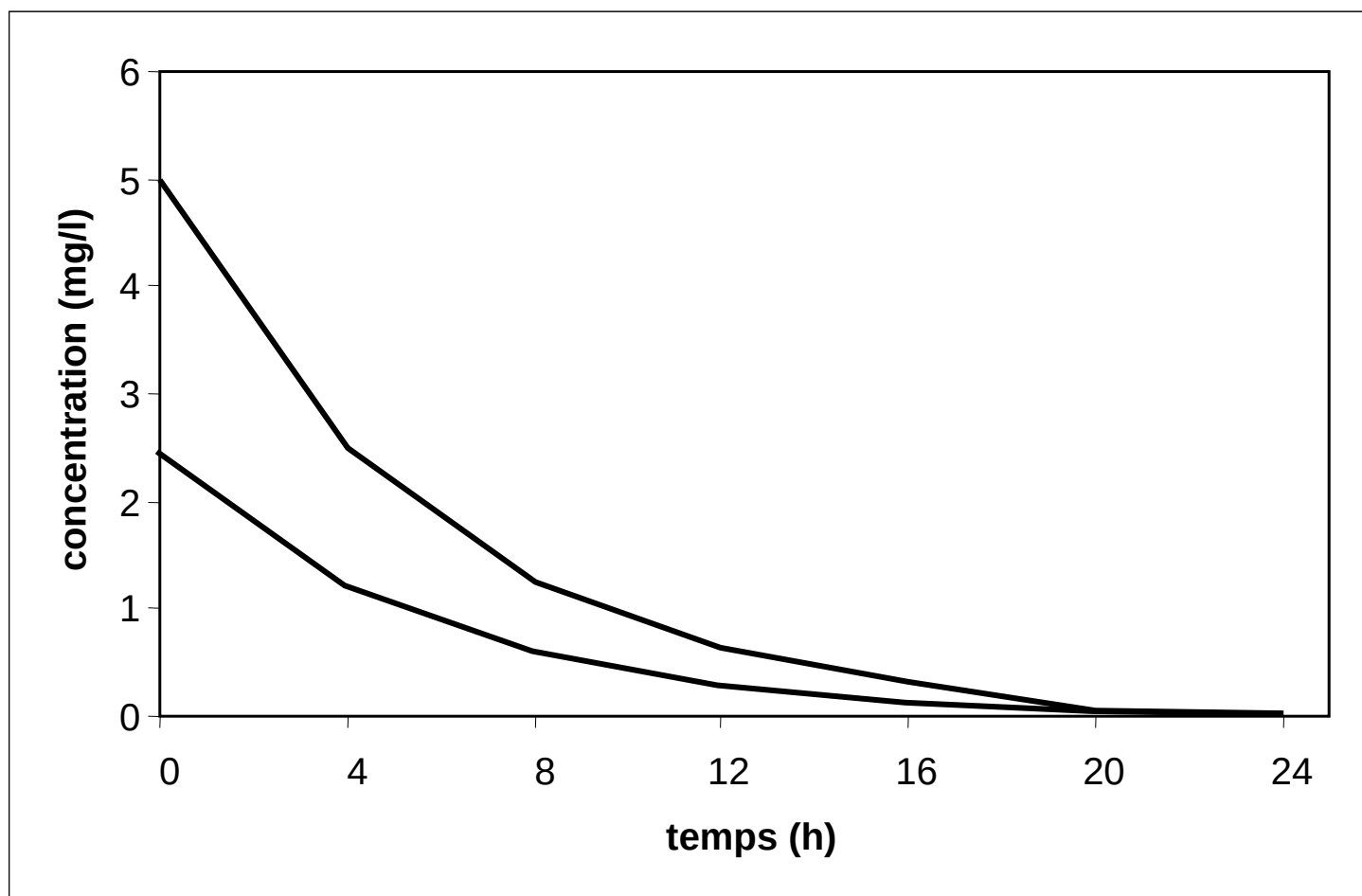
$$\text{AUC} = \text{dose} / \text{CI}$$

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

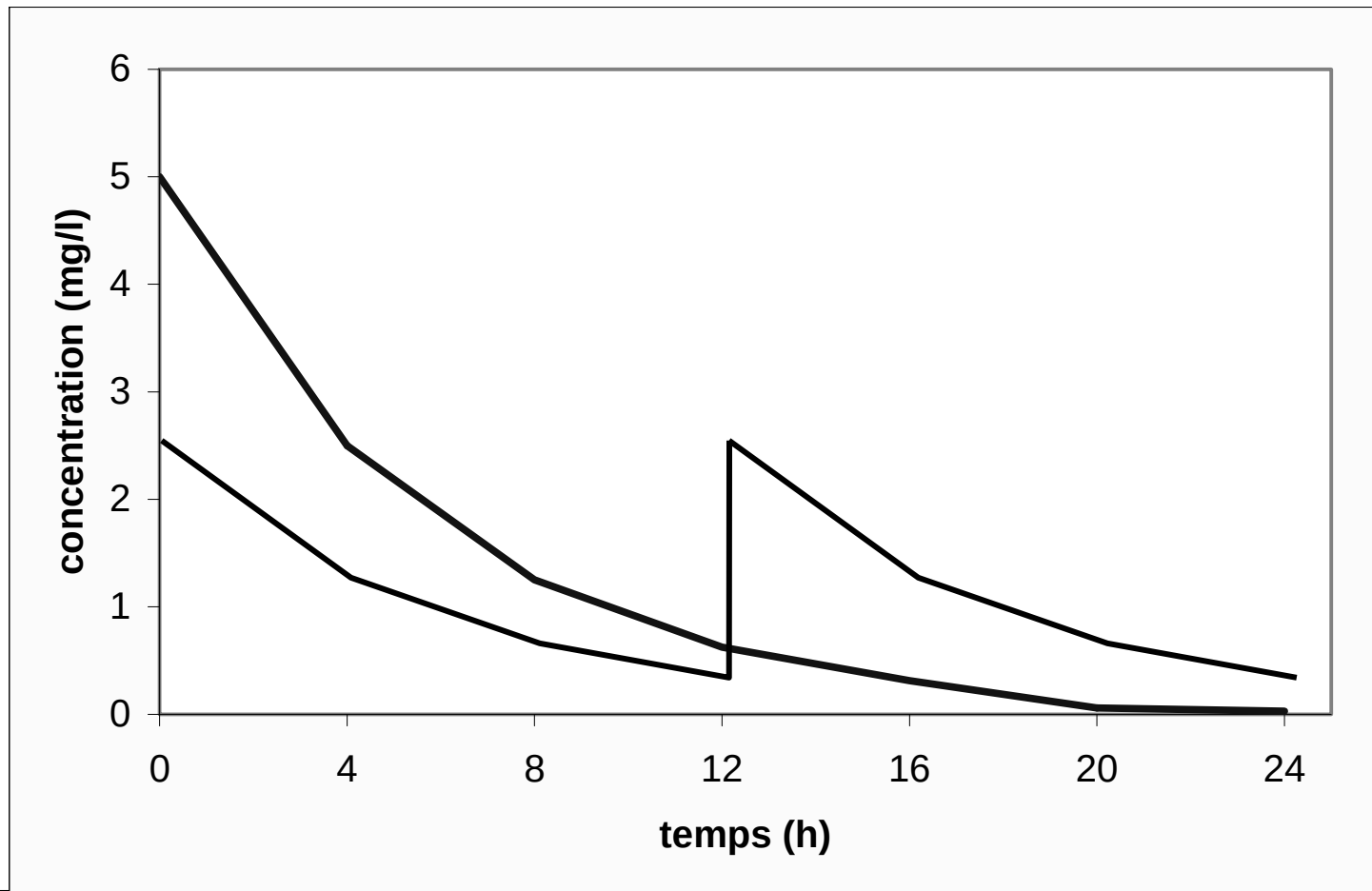
→ ajuster la dose



Fluoroquinolones : exemple pratique

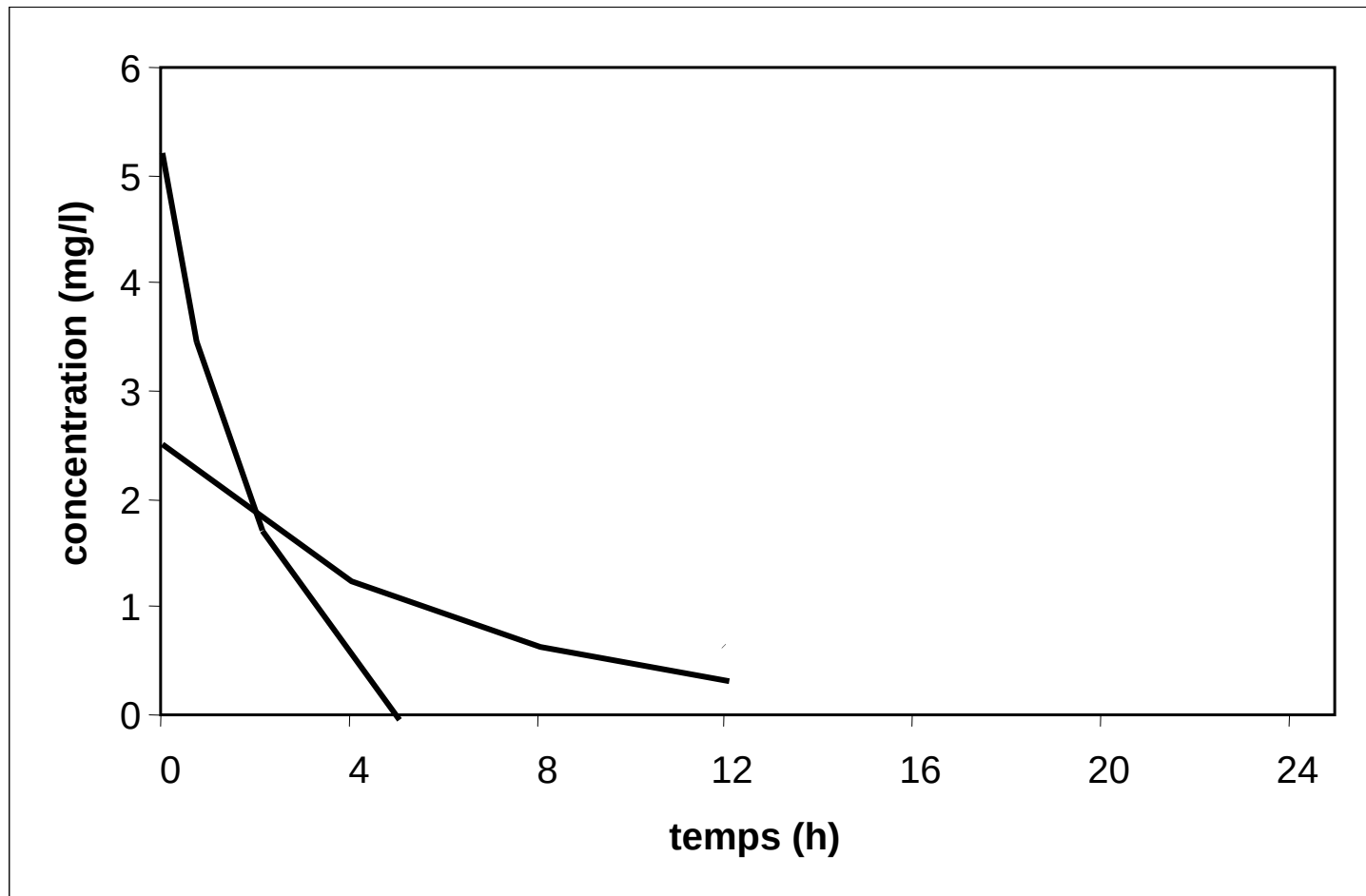
2. L'AUC est indépendante du nb d'administrations (mais PAS le pic)

→ prendre le schéma qui convient



Fluoroquinolones : exemple pratique

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



Fluoroquinolones

Résumé

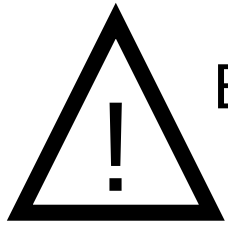
- **24h-AUC proportionnelle à la dose journalière**
- **pic proportionnel à la dose unitaire**

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

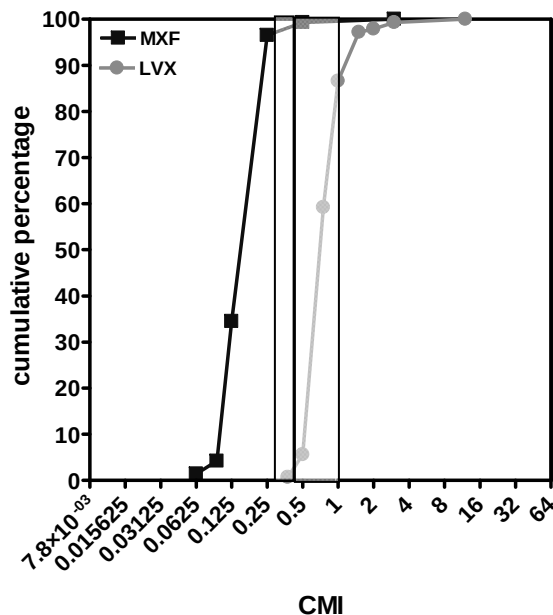
plusieurs X / jour si demi-vie courte → AUC suffisante
sans obtenir de pics potentiellement toxiques

Fluoroquinolones :

quel choix sur base des doses recommandées ?

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

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



CMI ~ limite de sensibilité PD



CMI << limite de sensibilité PD



Distribution des CMI de pneumocoques isolées en Belgique
chez des patients atteints de pneumonie communautaire

Lismond et al, 2007