# CONCEPTS GENERAUX DE PHARMACOLOGIE ANTI-INFECTIEUSE

Enseignant: F. Van Bambeke

FARM2233 – année 2012-2013



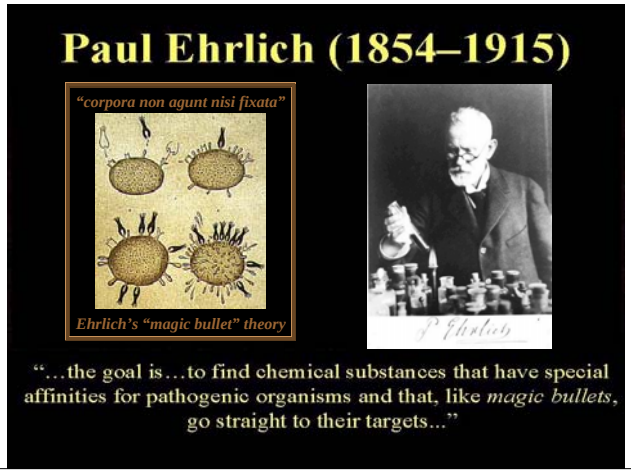
## Anti-infectieux: action et résistance

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**



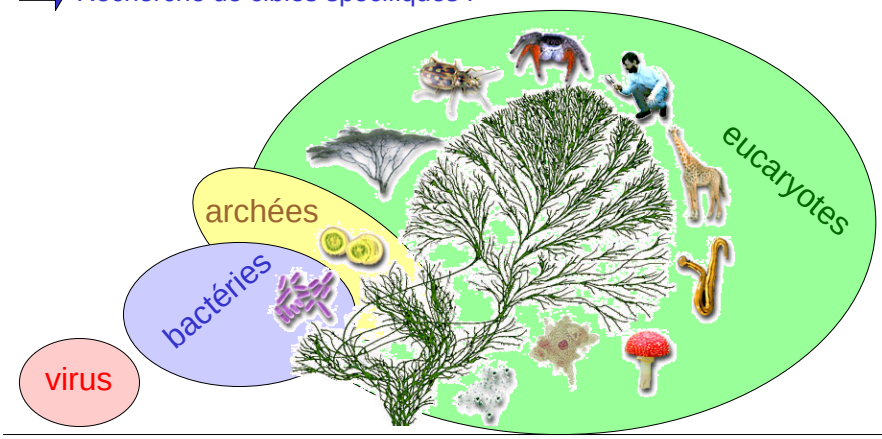



## Mécanisme d'action des anti-infectieux : toxicité sélective pour l'agent pathogène

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

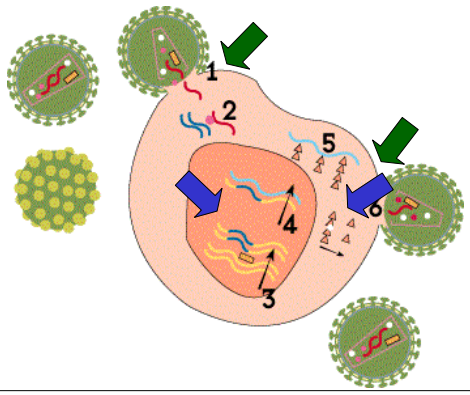
➡ Recherche de cibles spécifiques !



## Cibles potentielles anti-virales

Virus = parasite obligatoire d'une cellule

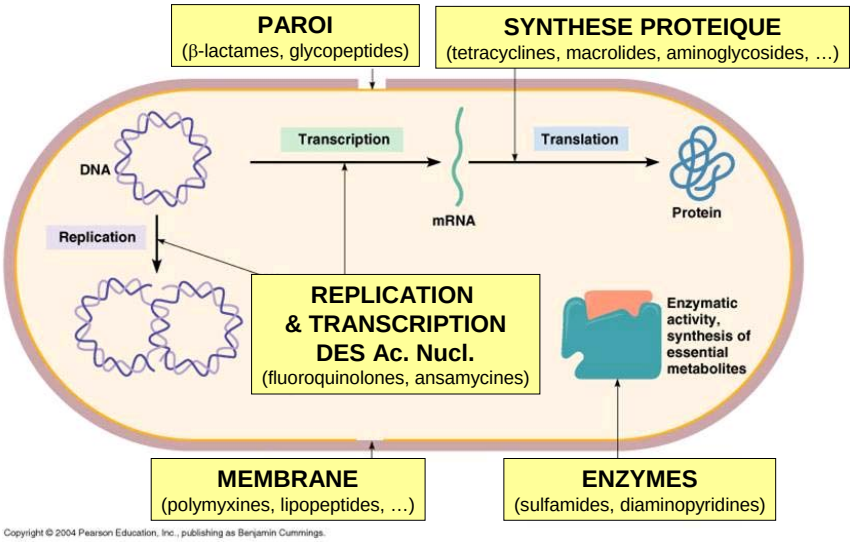
- cibler la capacité d'entrer ou de sortir de la cellule
- cibler des enzymes virales
- cibler les cellules infectées (prodrogues activées par des enzymes virales)





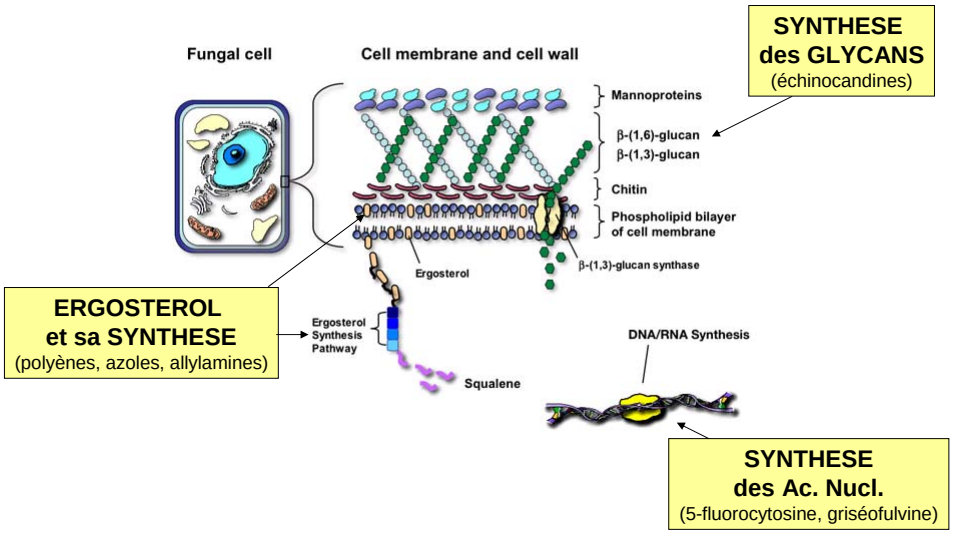

## Cibles potentielles anti-bactériennes

Bactéries = procaryotes; métabolisme assez distinct de celui des eucaryotes



## Cibles potentielles anti-fongiques

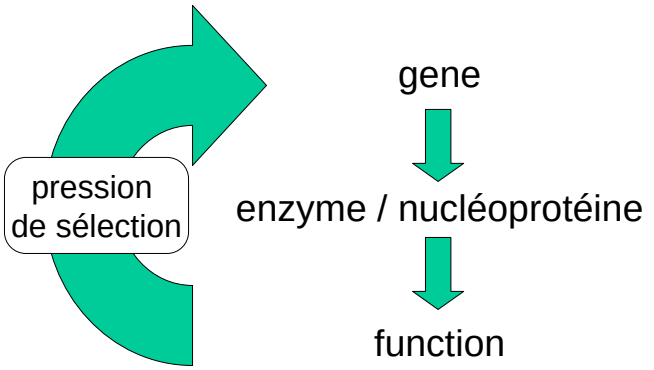
Champignons = eucaryotes; peu de cibles spécifiques …

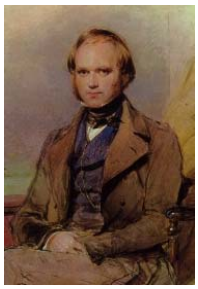





## La résistance aux agents anti-infectieux: pourquoi ?

Une simple application des concepts de Darwin ...

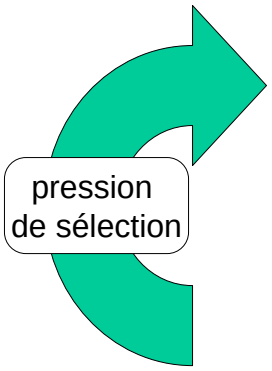


Detail of watercolor by
George Richmond, 1840.
Darwin Museum at Down House

## La résistance aux agents anti-infectieux: pourquoi ?

Une simple application des concepts de Darwin ...



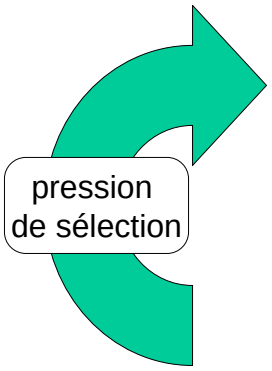

- « *do it your-self* »
  - ➡ mutation ponctuelle
- « *buy it* »
  - ➡ transfert de gènes

➡ **Sélection → optimisation**



## La résistance aux agents anti-infectieux: pourquoi ?

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




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

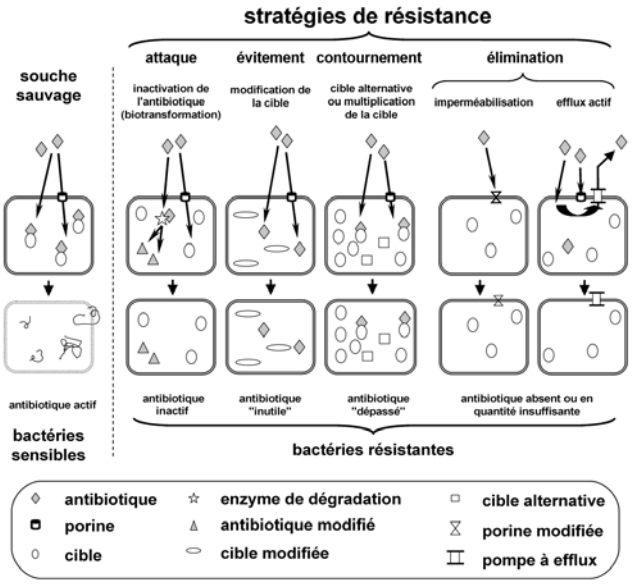
➡ **acquisition et dissémination rapides de caractères de résistance**

## Mécanismes de résistance aux anti-viraux

| cible | mécanisme de résistance |
|---|---|
| Médicaments agissant sur l'entrée | modification des déterminants de surface |
| Médicaments agissant sur la réplication intracellulaire | Mutation des enzymes cibles |



## Mécanismes de résistance aux anti-bactériens



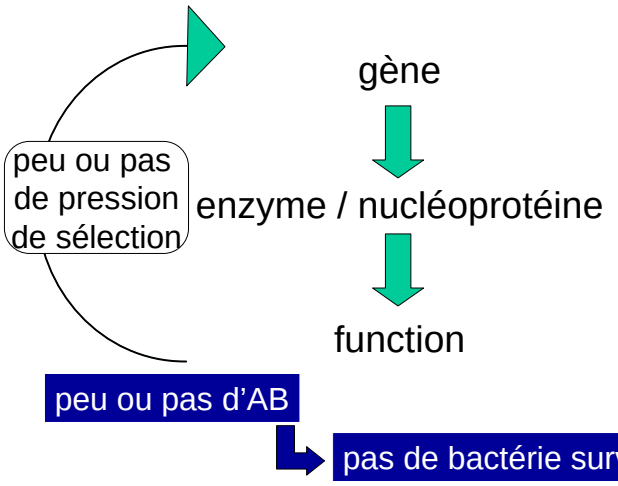

*Mesaros et al. Louvain méd. (2005) 124:308-320*

## Mécanismes de résistance aux anti-fongiques

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

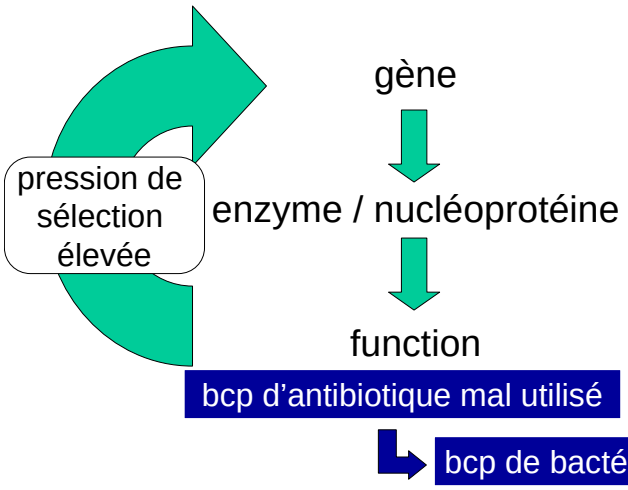


## La résistance est liée à un mauvais usage des antibiotiques




Résistance ↗ si
- consommation élevée **et**
- usage inapproprié

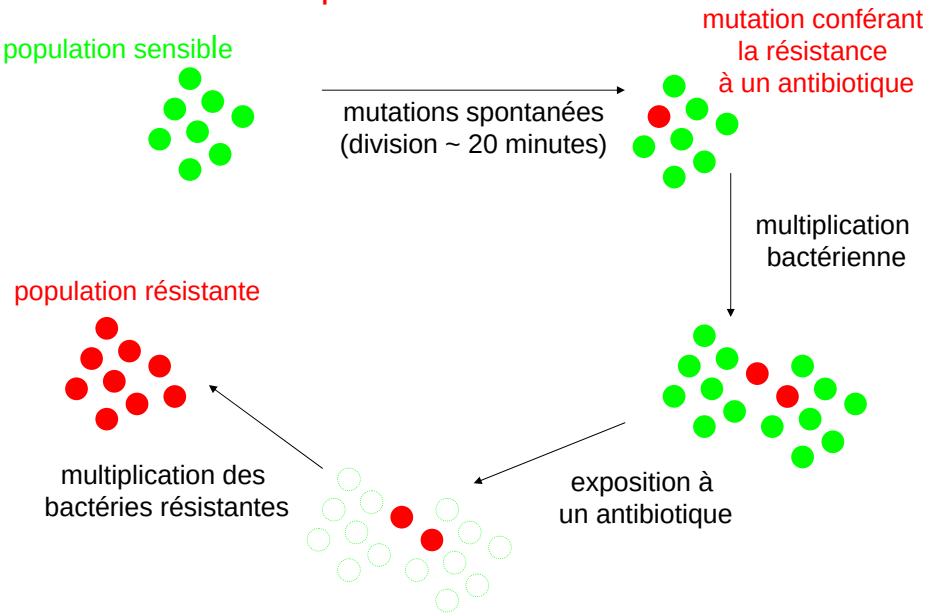
# La résistance est liée à un mauvais usage des antibiotiques




Résistance ↗ si
- consommation élevée **et**
- usage inapproprié

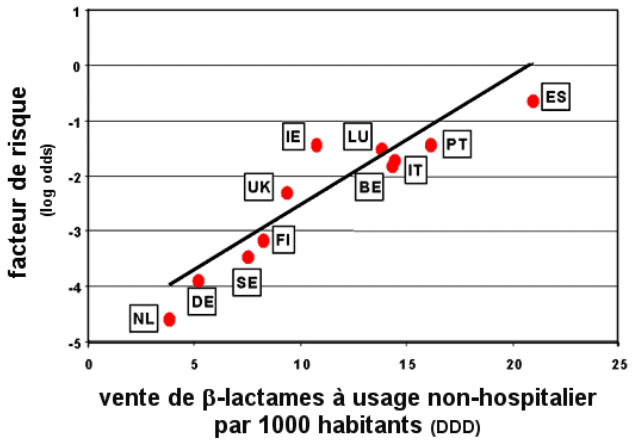


# La pression de sélection



# Relation entre usage des antibiotiques et résistance

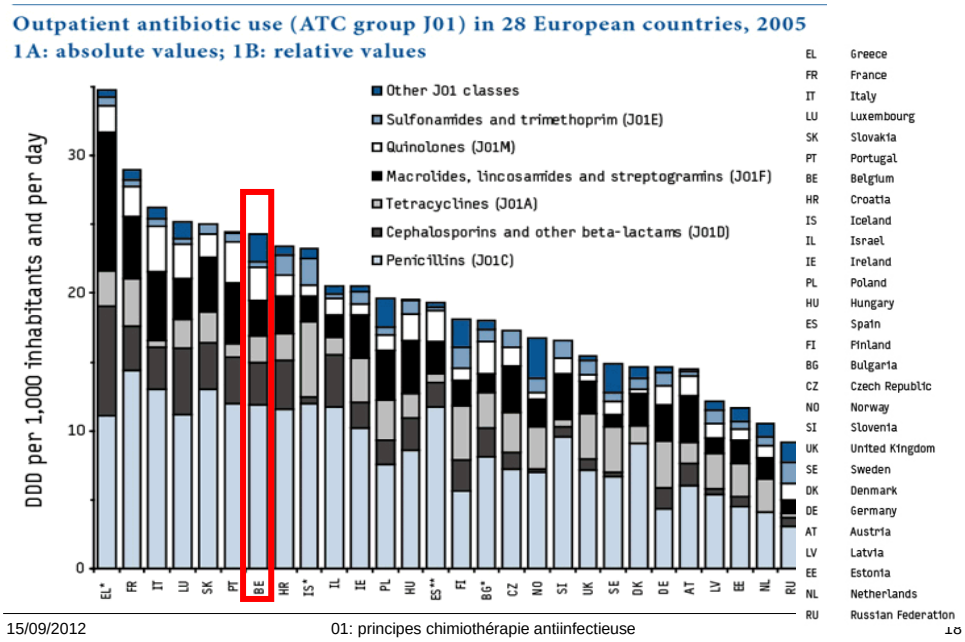
Correlation entre les niveaux de risque de résistance des pneumocoques à la pénicilline et les ventes de cette classe d'antibiotiques (usage non hospitalier) entre des pays de l'U.E.




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

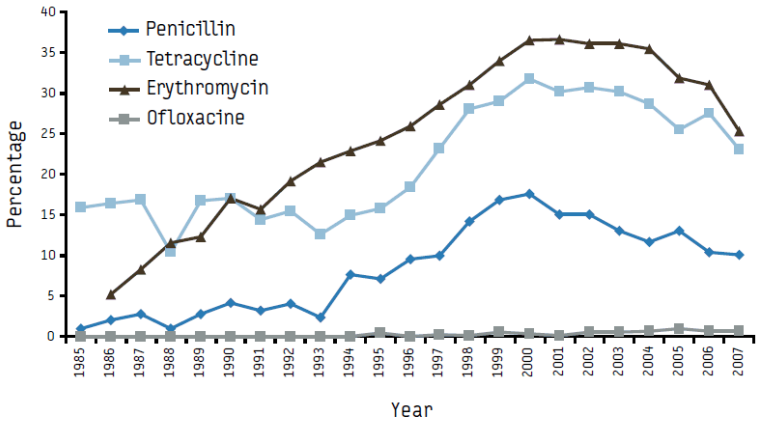


# Et en Belgique : consommation ?



## Et en Belgique : résistance ?

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




**1/4 patients**

**1/10 patients**

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*



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

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

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

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

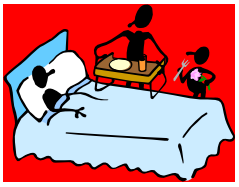
Quizz : préféreriez-vous développer une infection
avec le *Pseudomonas* de gauche ou de droite ?

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



## Bon usage des antibiotiques:
## Comment ?

# Bon usage des antibiotiques: Comment ?



professionnels de la santé:

rationaliser et optimiser l'usage

## Médecins ?

- recommandations nationales pour l'usage approprié

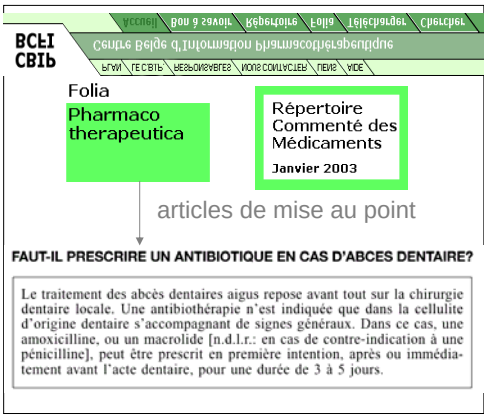
**REUNION DE CONSENSUS**

**17 octobre 2000**

**RAPPORT DU JURY**
**texte complet (long)**

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

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



## Médecins ?

- mise à disposition des données épidémiologiques

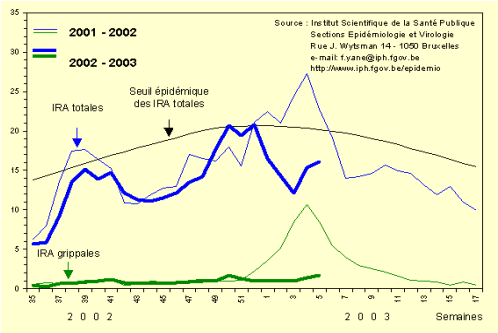
Ministère des Affaires Sociales, de Santé Publique et de l'Environnement

**Institut Scientifique de la Santé publique (ISP)**

*(Anciennement : Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie)*

Rue Juliette Wytsman - B 1050 Bruxelles - Belgique
Tel : +32 2 642 51 11 - Fax : +32 2 642 50 01

incidence
des maladies infectieuses






## Médecins ?

- mise à disposition des données épidémiologiques

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

**Institut Scientifique de la Santé publique (ISP)**

*(Anciennement : Institut d'Hygiène et d'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 $MLS_B$ | % phénotype M |
|---|---|---|---|
| Antwerpen | 4.1 | 1.9 | 2.2 |
| Leuven | 8.8 | 1.6 | 7.2 |
| Charleroi | 22.5 | 13.5 | 9.0 |
| Liège | 11.7 | 6.8 | 4.9 |
| Hasselt | 6.4 | 0.5 | 5.9 |
| Neufchâteau | 22.5 | 11.1 | 11.4 |

## Médecins ?

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

Formerly CARDS® QS® Strep A Test

The QuickVue+ Strep A Test allows the rapid detection of group A streptococcal antigen directly from throat swabs and beta-hemolytic colonies on blood agar plates. The simplicity of a rapid test is combined with the accuracy of culture for results you can trust.

Clearly distinguishable +/- endpoint and two reagent extraction make testing easy for anyone in your office or lab. A Test Complete indicator appears in about 5 minutes to let you know the test can be read. Overall accuracy of the test is 98%, with a sensitivity of 95% and specificity of 98%. The built-in controls satisfy CLIA requirements for daily QC. The kit stores at room temperature and contains positive and negative external controls.

**beta-LACTAMtest**

**Rapid and cost-saving determination of *β*-lactamase activity of bacteria.**

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

**Interpretation of reaction :**

| Reaction | Colour |
|---|---|
| Positive | |
| Negative | |



## Pharmaciens ?

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

doit aller de pair avec :

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

## Pharmaciens ?

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

➢ adéquation (et respect par le patient)
de la posologie,
de la durée de traitement,
du schéma d'administration
(sur base des propriétés pharmacodynamiques des antibiotiques)

➢ éviter ou corriger les interférences médicamenteuses
risques de toxicité
diminution de biodisponibilité

➢détecter les effets secondaires
risques de toxicité
mauvaise compliance



# Bon usage des antibiotiques: Comment ?

public:

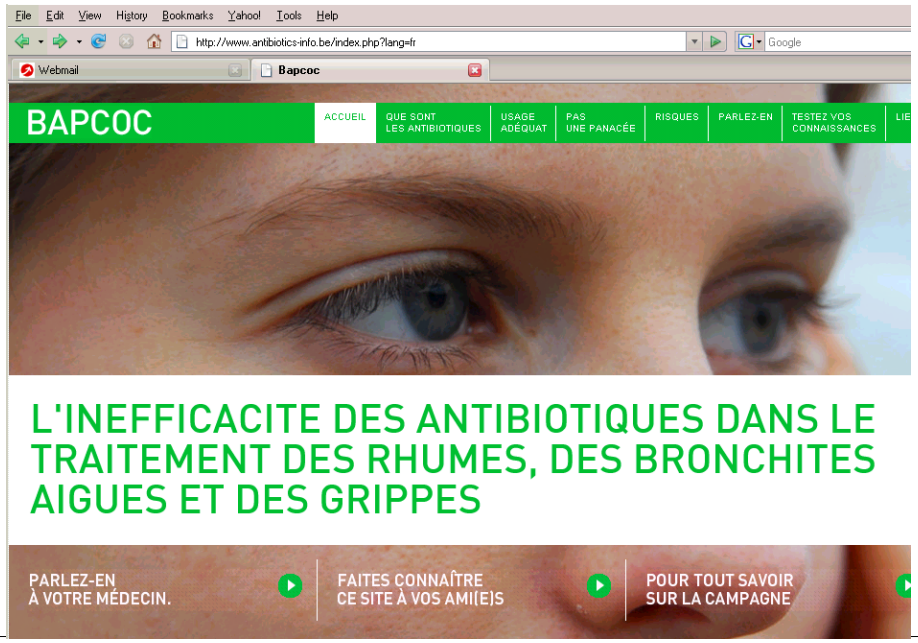
prise de conscience du problème

## Campagnes publiques

www.antibiotiques.org



## Campagnes publiques



## Campagnes publiques

## Ces mesures sont-elles efficaces ?

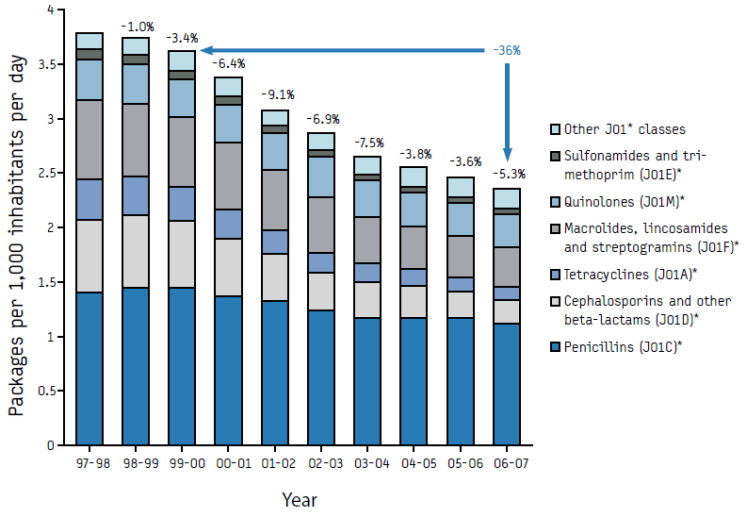
**Key activities of the Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC)**

| 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.<br>- prevalence of MRSA among nursing home residents<br>- prevalence of MRSA ST398 in pigs and pig farmers | <br>100,000 €<br>150,000 € |
| Support infection control practices (better funding and clear organisation in hospitals) | 3.4 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*



## 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 :**

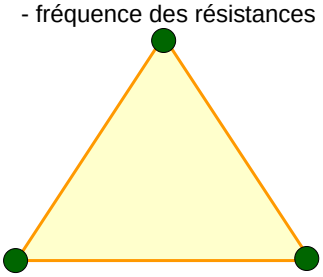
prélèvement (facilité d'accès au site infecté !)

**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 sité 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:

1. FAUX ECHECS
   - Diagnostic inital erroné
   - Deuxième maladie non influencée par le traitement
   - Impatience injustifiée
   - Intolérance médicamenteuse
   - Inactivation de l'antibiotique
2. ECHECS LIES AU MALADE
   - Patient immunodéprimé
   - Mauvaise compliance
   - Résorption insuffisante
3. ECHECS LIES A L'ANTIBIOTIQUE
   - Quantité insuffisante de médicament
   - Ignorance des paramètres pharmacodynamiques
   - Pénétration défectueuse
   - Inactivation *in situ*
4. ECHECS LIES AU MICROBE
   - Erreur d'identification du pathogène
   - Acquisition de résistance en cours de traitement
   - Surinfections et substitutions de flore
   - Bactéricidie insuffisante
   - Effet inoculum
   - Persistance bactérienne

responsabilité du pharmacien !

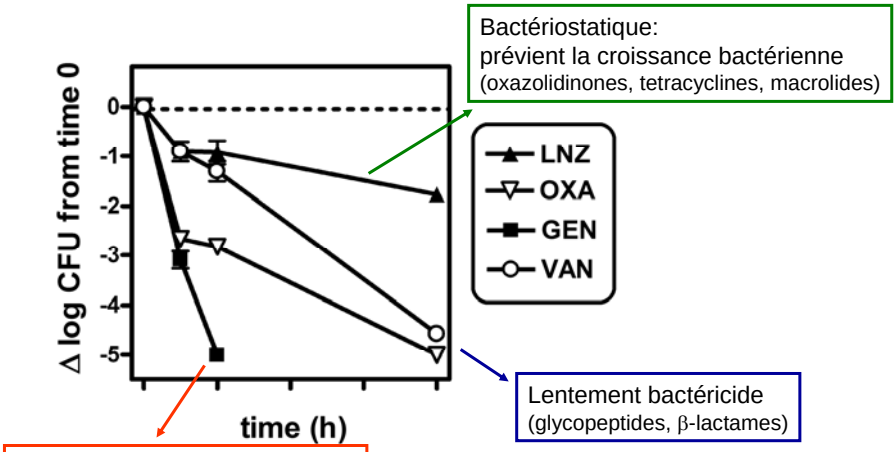
*Adapté de Pechère - Schorderet 1998*
*Pharmacologie, des aspects fondamentaux aux applications thérapeutiques*

# Pharmacocinétique / Pharmacodynamie (PK/PD) des antibiotiques



## Caractérisation de l'activité d'un antibiotique

### bactériostatique vs bactéricide

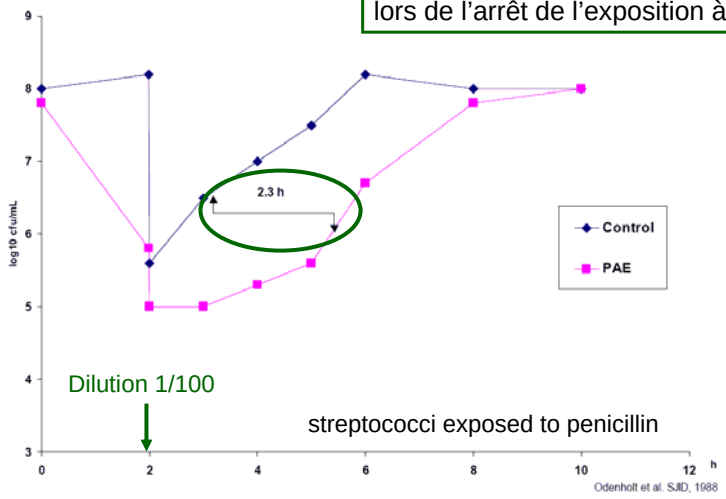



*Barcia-Macay et al, AAC 2006, 50:841-851*

## Caractérisation de l'activité d'un antibiotique

### Effet post-antibiotique (effet persistant)

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



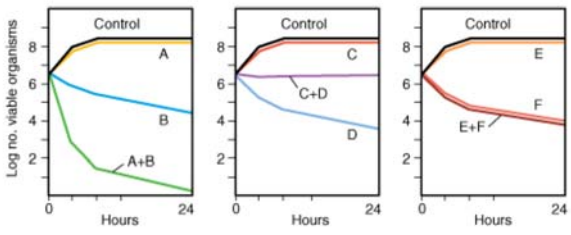



## Caractérisation de l'activité d'un antibiotique

### Combinaisons: synergie vs antagonisme

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

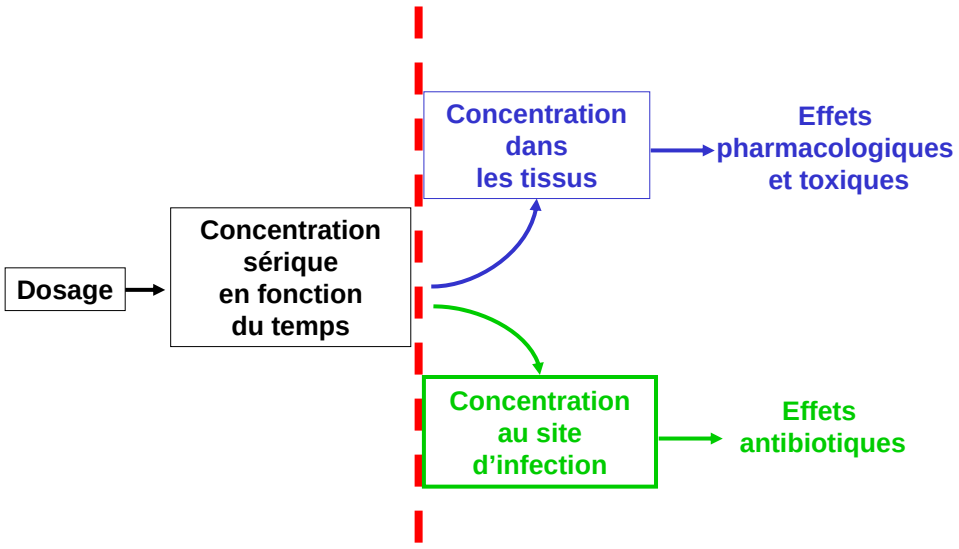
antagonisme
(tétracycline + β-lactame)




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

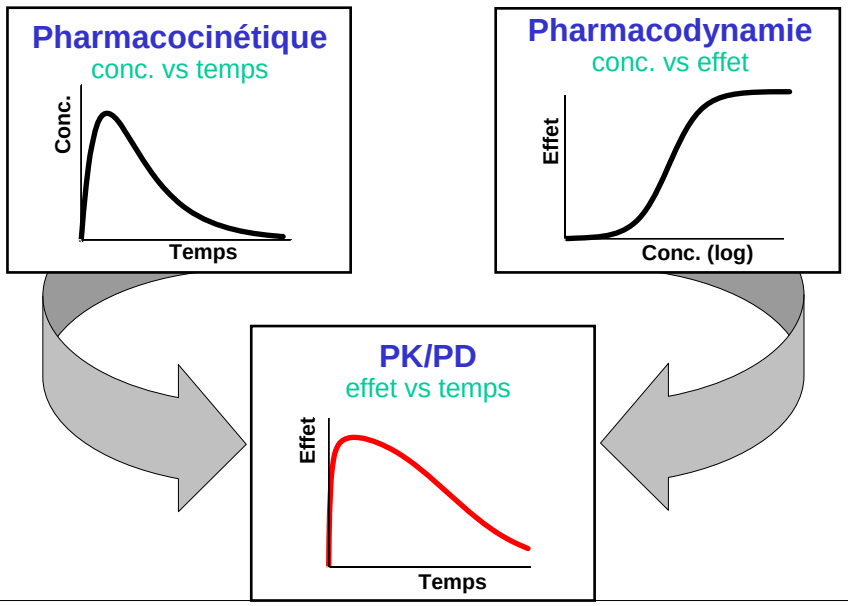
Figure 16-1 **Antibacterial effects of antibiotic combinations.** *Left:* Curve of A+B illustrates synergism (increased killing). *Center:* Curve of C+D illustrates antagonism (D is less effective when C is added). *Right:* Curve of E+F illustrates indifference, or additive effect (addition of E to F has no effect on F). *(From Moellering RC Jr. Use and abuse of antibiotic combinations. R I Med J. 1972;55:341.)*

## Pharmacocinétique / Pharmacodynamie



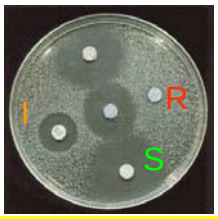



## Pharmacocinétique / Pharmacodynamie

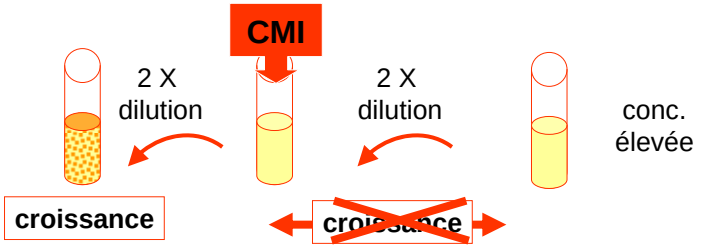


## Détermination de la sensibilité à un antibiotique

**Antibiogramme**: évaluation approximative de la sensibilité




**CMI** (concentration minimale inhibitrice):




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

Clamoxyl® - amoxicilline

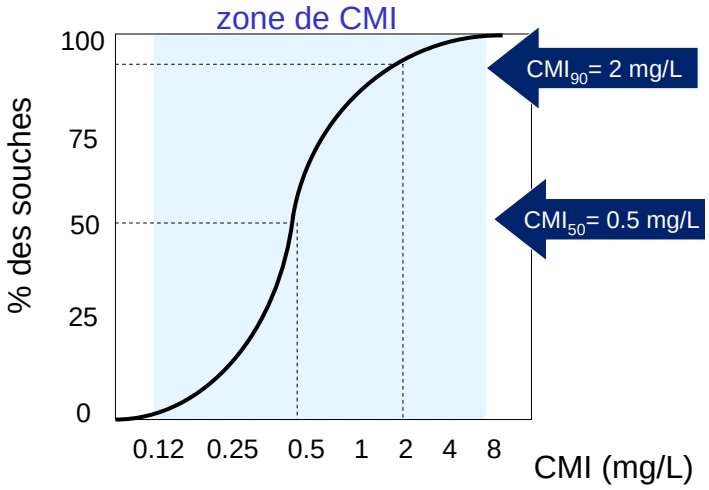
| Organismes | $CMI_{50}$ (µg/mL) | $CMI_{90}$ (µg/mL) | ECART (mcg/mL) | Seuil critique de sensibilité (mcg/mL) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | S | I | R |
| GRAM + AEROBIES | | | | | | |
| Streptococcus pneumoniae | 0,03 | 2 | ≤0,015 - >16 | ≤2,0 | 4,0 | ≥8 |
| Streptococcus pyogenes | ≤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

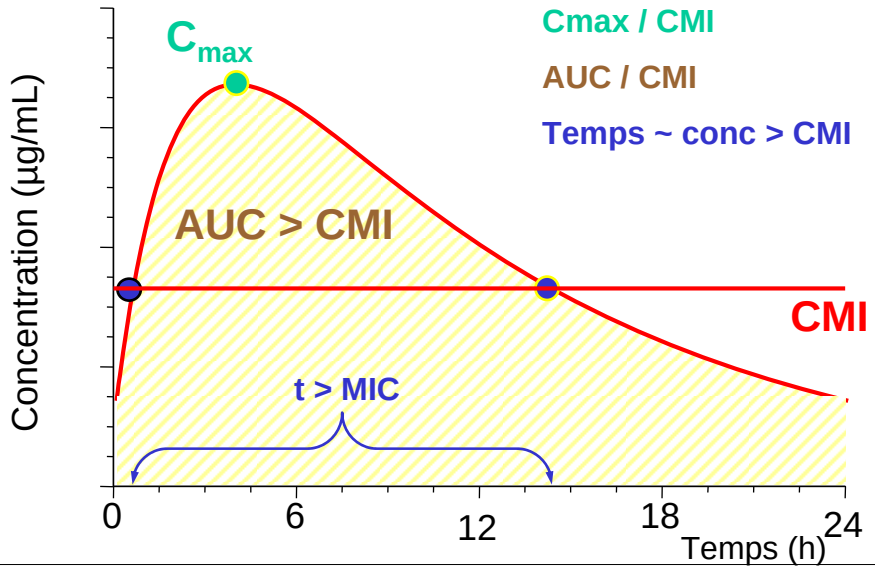
zone des CMI mesurées dans l'ensemble des isolats

Une bactérie avec une CMI < seuil S est sensible !

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

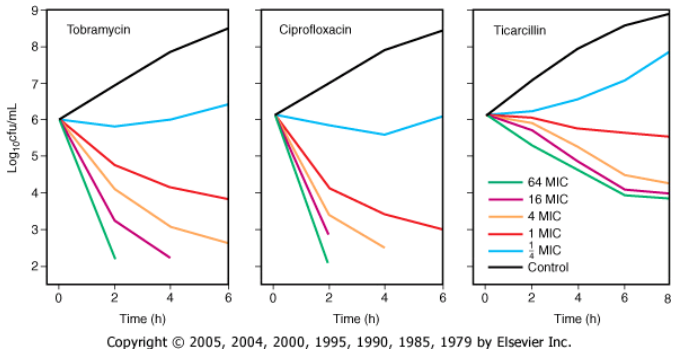



## Paramètres pharmacocinétiques en relation avec l'activité des antibiotiques



# Effet de la concentration sur l'activité des antibiotiques

Etude in vitro (en bouillon de culture)



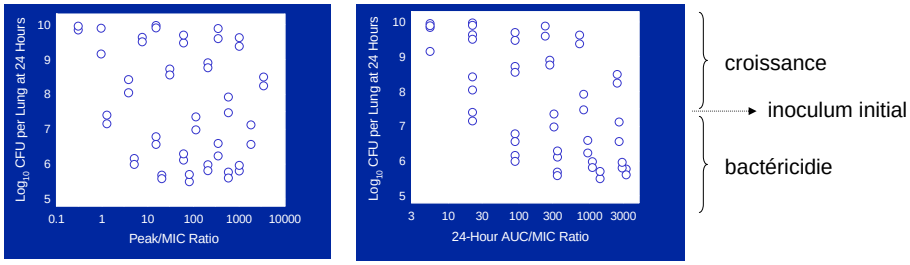

Copyright © 2005, 2004, 2000, 1995, 1990, 1985, 1979 by Elsevier Inc.

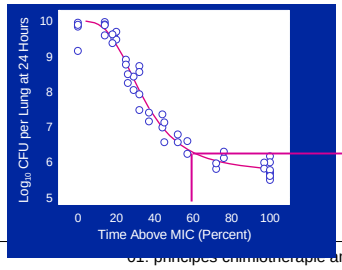
Time kill curves for *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 with exposure to tobramycin, ciprofloxacin, and ticarcillin at concentrations from one fourth to 64 times the minimum inhibitory concentration.
(From Craig WA, Ebert SC. Killing and regrowth of bacteria in vitro: A review. Scand J Infect Dis. 1990;74:63–70.)



# Antibiotiques temps - dépendants

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

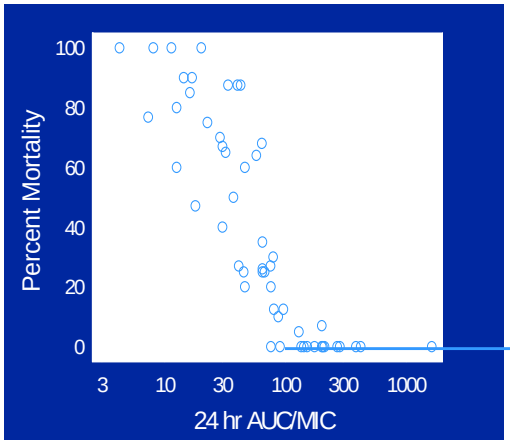



Effet maximal si t > CMI = 60 %

## Antibiotiques concentration - dépendants

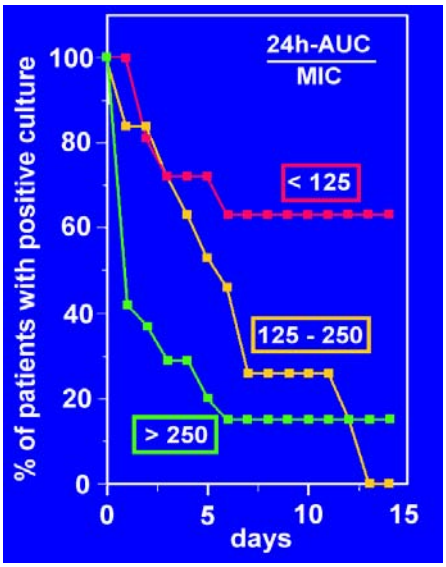
Etude animale:
fluoroquinolones chez l'animal immunocompromis




Effet maximal si
AUC / CMI = 100



## Antibiotiques concentration - dépendants




Etude clinique:
ciprofloxacine
chez des patients
atteints de pneumonie

*Forrest et al., AAC, 1993*

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

- **activité dépendant du temps**
- **peu d'effet de la concentration**
- **peu ou pas d'effets persistants**

| Antibiotiques | Paramètre PK/PD | But |
|---|---|---|
| beta-lactames | **temps où conc > MIC** | **Optimiser la durée d'exposition** |



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

- **activité dépendant du temps**
- **effets persistants prolongés**

| Antibiotiques | Paramètre PK/PD | But |
|---|---|---|
| glycopeptides<br>tétracyclines<br>MLS<br>oxazolidinones | **AUC / CMI** | **Optimiser la quantité** |

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

- **activité dépendant de la concentration**
- **effets persistants prolongés**

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



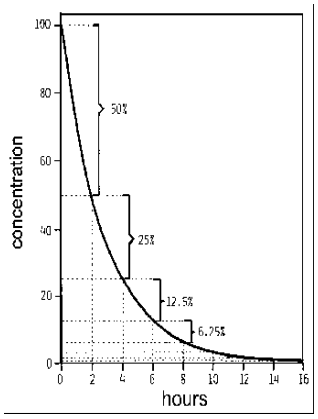
## Paramètres PK/PD prédictifs de l'efficacité des antibiotiques

- **activité dépendant de la concentration**
- **effets persistants moins prolongés**

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

# β - lactames

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




Adapter pour l'intervalle de dose pour rester > CMI

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

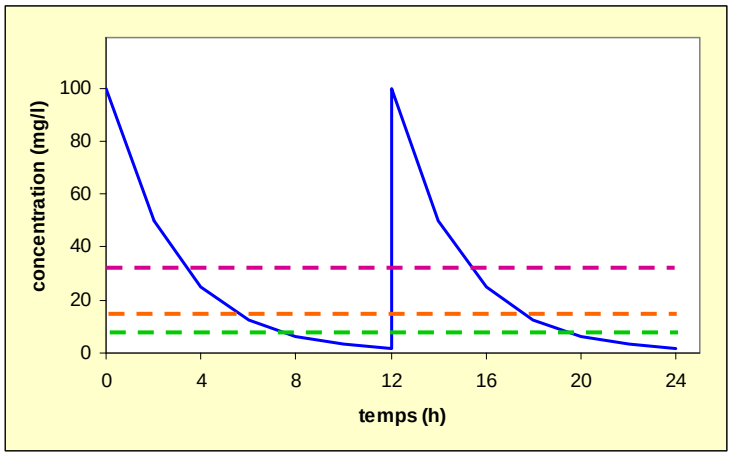
**intervalle acceptable entre deux administrations**

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



# β - lactames* : exemple pratique

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




CMI = 32
T > CMI ~ 30 %

CMI = 16
T > CMI ~ 50 %

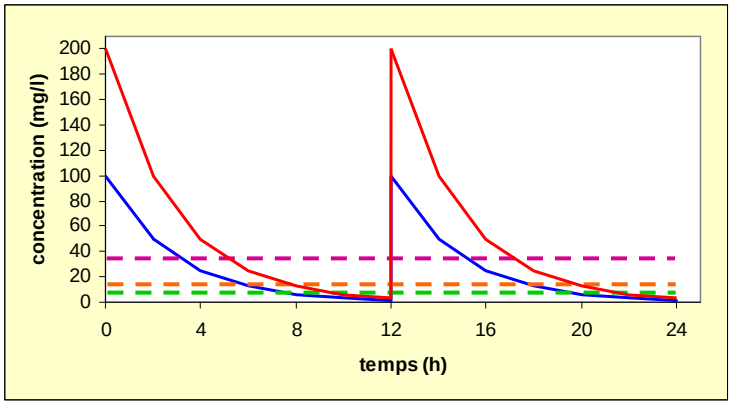
CMI = 8
T > CMI ~ 65 %

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

## β - lactames* : exemple pratique

augmenter la dose unitaire ?

de 1 g à 2 g - dose totale: 4 g/jour




CMI = 32
T > CMI ~ 40 %

CMI = 16
T > CMI ~ 60 %

CMI = 8
T > CMI ~ 75 %

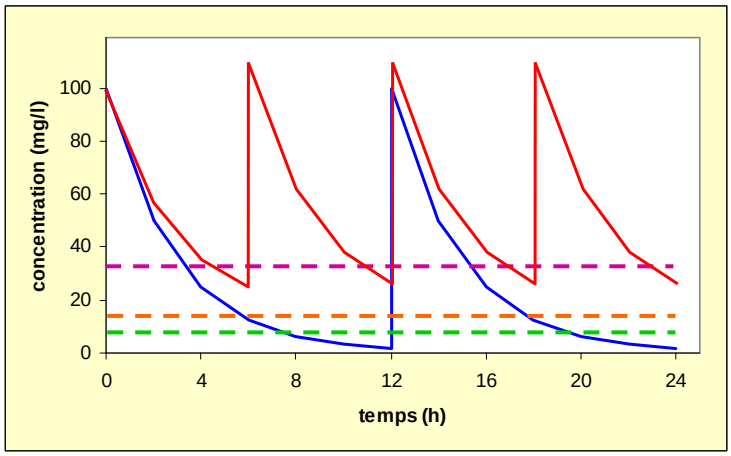
* β -lactame avec une demi-vie de 2 h et un $V_d$ = 0.2 l/kg



## β - lactames* : exemple pratique

multiplier le nombre d'administrations ?

de 2 X à 4 X - dose totale: 4 g/jour




CMI 32
T > CMI ~ 70 %

CMI = 16
T > CMI ~ 100 %

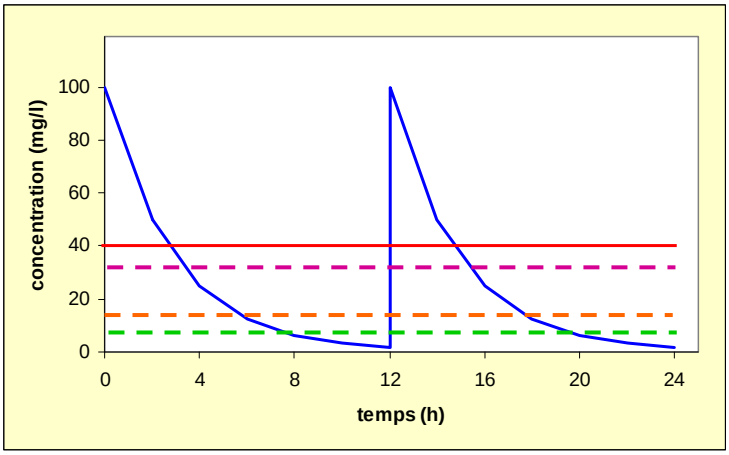
CMI = 8
T > CMI ~ 100 %

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

# β - lactames* : exemple pratique

maintenir une concentration constante ?

Infusion continue - dose totale: 4 g/jour




CMI = 32
T > CMI ~ 100 %

CMI = 16
T > CMI ~ 100 %

CMI = 8
T > CMI ~ 100 %

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



# exemple de posologie: que nous apprend la notice ?

**AUGMENTIN** (GLAXOSMITHKLINE) | VII A 11 a |

**Dénomination:**

AUGMENTIN™
Amoxicilline/Acide clavulanique

**Posologie:**

*ADULTES ET ENFANTS DE PLUS DE 12 ANS.*
*1.) Voie orale.*

| | |
|---|---|
| Posologie habituelle | 500 mg (comprimés ou sachets) toutes les 8 heures<br>ou<br>875 mg (comprimés) toutes les 12 heures |
| Infections sévères | 2 x 500 mg (comprimés ou sachets) toutes les 8 heures<br>ou<br>voie intraveineuse en milieu hospitalier |

## exemple de posologie: que nous apprend la notice ?

**AUGMENTIN** (GLAXOSMITHKLINE) | VII A 11 a |

| Dosage | Concentrations sériques (mg/l) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Augmentin 875 | 9,58 | 9,87 | 8,45 | 2,17 | 0,63 | 0,21 | Amoxicilline |
| | 2,49 | 2,35 | 1,91 | 0,37 | 0,11 | 0,08 | Ac. Clavulan. |
| Augmentin 500 | 8,44 | 7,51 | 5,33 | 1,29 | 0,43 | 0,15 | Amoxicilline |
| | 2,52 | 2,41 | 1,68 | 0,33 | 0,12 | < 0,05 | Ac. Clavulan. |
| Temps après administration | 60 min | 90 min | 2 h | 4 h | 6 h | 8 h | |

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

875 mg 2 X/ Jour ?
conc > CMI 0.6 pdt 50 % du temps
OK pour les souches sensibles ….

| Organismes | Sensibilité (µg/ml) | |
|---|---|---|
| | $CMI_{50}$ | $CMI_{90}$ |
| **GRAM +** | | |
| Streptococcus pneumoniae | 0,03 | 2 |
| Streptococcus pneumoniae Penicil. sens. (CMI ≤ 0,060) | 0,03 | 0,03 |
| Streptococcus pneumoniae Penicil. intermediaire (CMI-0,12-1) | 0,25 | 1 |
| Streptococcus pneumoniae Penicil. resistant (CMI ≥ 2) | 2 | 8 |

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

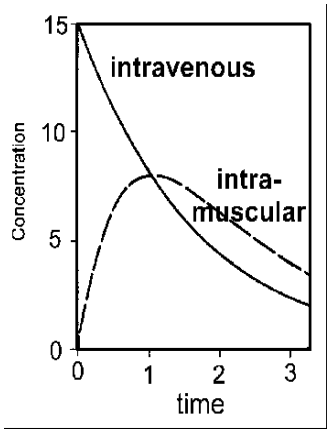
si nécessaire:

*2.) Voie intraveineuse (milieu hospitalier).*
*Posologie habituelle.*
1 Augmentin 1000 toutes les 8 heures, par injection intraveineuse lente.
*En cas d'infections sévères* (voir rubrique "Indications"):
1 Augmentin 2000 toutes les 8 heures, par perfusion de 30 minutes.
En cas de nécessité, on peut augmenter cette posologie, jusqu'à une administration toutes les 4 heures.



## Aminoglycosides

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




**1. Mode d'administration adequat**

**i.v.**

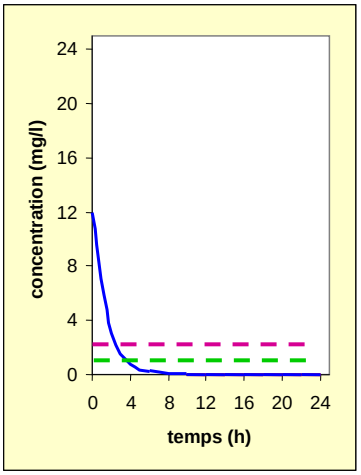
**2. Ajuster la dose**

**(a) pic/MIC = 8**

**(b) pic = dose / $V_d$**

**dose = MIC x 8 x $V_d$**

# Aminoglycosides * : exemple pratique




3 mg / kg - 1 X jour

CMI = 2 → pic /CMI ~ 6

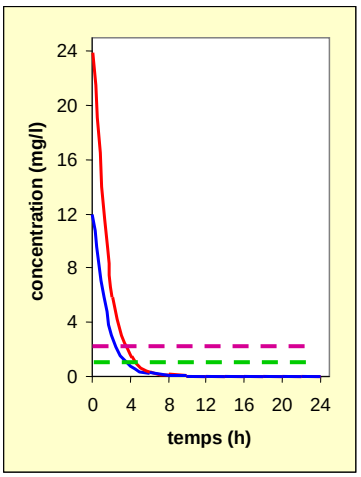
CMI = 0.5 → pic /CMI ~ 24

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

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

*Patient à fonction rénale normale:* la dose recommandée pour les infections graves (telles que pneumonie nosocomiale, infections intra-abdominales, septicémie bactérienne et infections pour lesquelles l'agent pathogène supposé est Pseudomonas aeruginosa) est de 15 mg/kg, administrée par voie intraveineuse, une fois par jour pendant une période allant jusqu'à 14 jours. Dans les infections à Pseudomonas, un traitement antibiotique concomitant peut être indiqué.

Pic/CMI ~ 6

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.

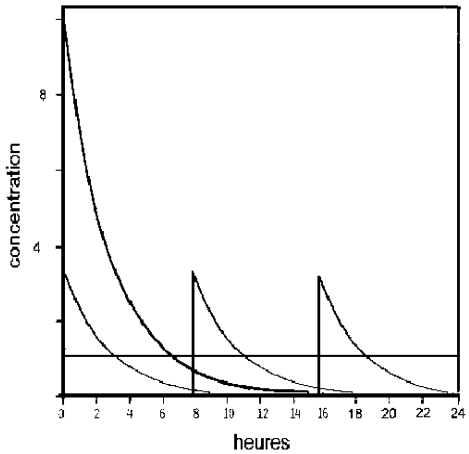
Pic/CMI ~ 3

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



# Fluoroquinolones

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




**AUC = dose / Cl**

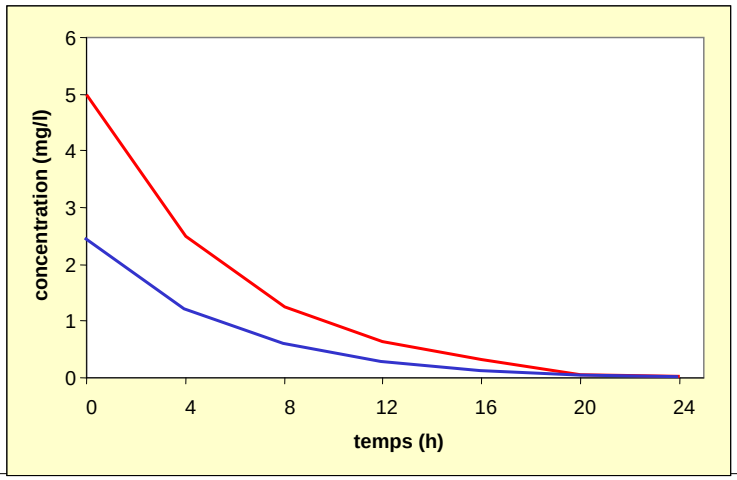
1. Adjuster la dose journalière
   ~ AUC-cible

2. Adapter le nb d'administrations
   ~ pharmacocinétique

## Fluoroquinolones : exemple pratique

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

➔ ajuster la dose

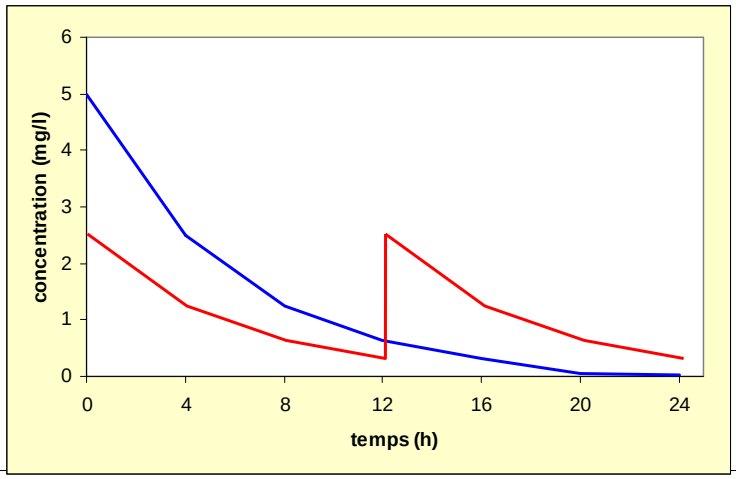





## Fluoroquinolones : exemple pratique

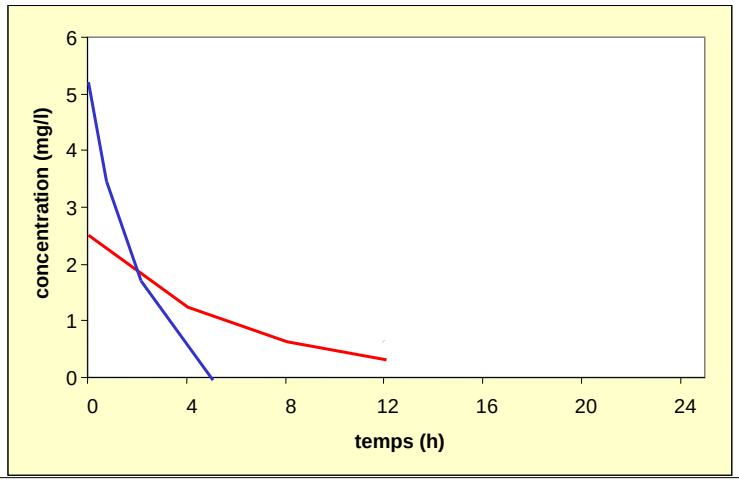
2. L'AUC est indépendante du nb d'administrations (mais PAS le pic)

➔ prendre le schéma qui convient



## Fluoroquinolones : exemple pratique

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

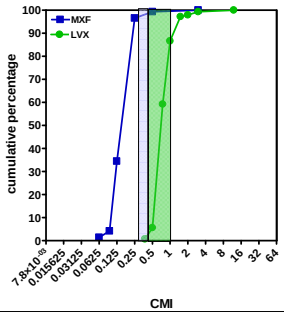
plusieurs X / jour si demi-vie courte → AUC suffisante
sans obtenir de pics potentiellement toxiques



## 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*