

CONCEPTS GENERAUX DE PHARMACOLOGIE ANTI-INFECTIEUSE

Enseignant: F. Van Bambeke

FARM2233 – année 2011-2012

25/09/2011

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

1

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.

25/09/2011

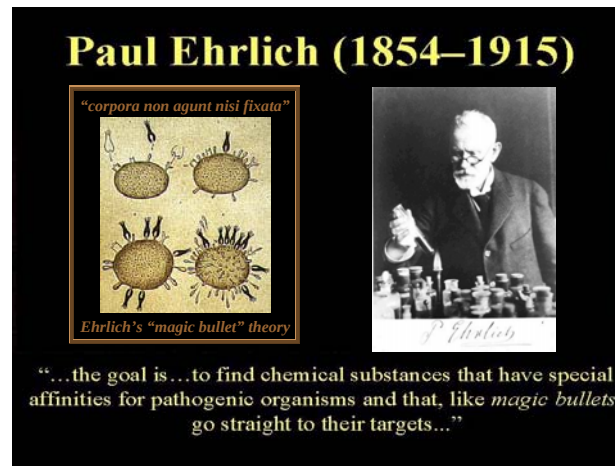
01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

2

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



25/09/2011

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

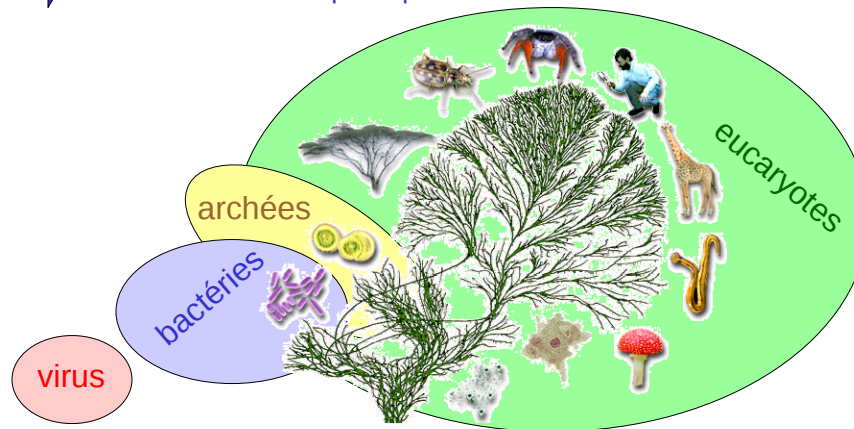
3

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 !



25/09/2011

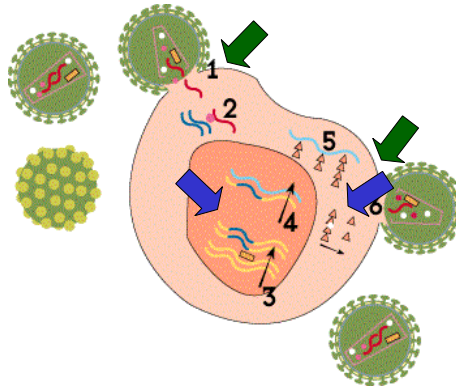
01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

4

Cibles potentielles anti-virales

Virus = parasite obligatoire d'une cellule

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



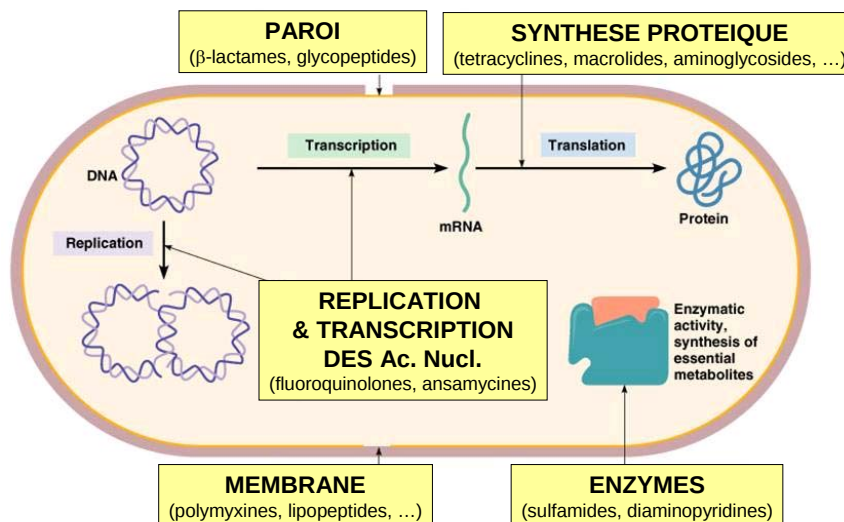
25/09/2011

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

5

Cibles potentielles anti-bactériennes

Bactéries = procaryotes; métabolisme assez distinct de celui des eucaryotes



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

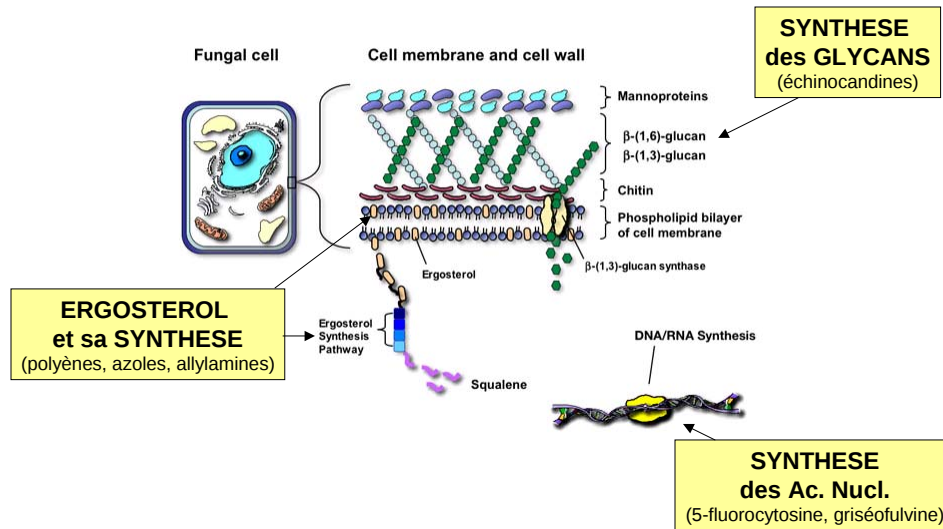
25/09/2011

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

6

Cibles potentielles anti-fongiques

Champignons = eucaryotes; peu de cibles spécifiques ...



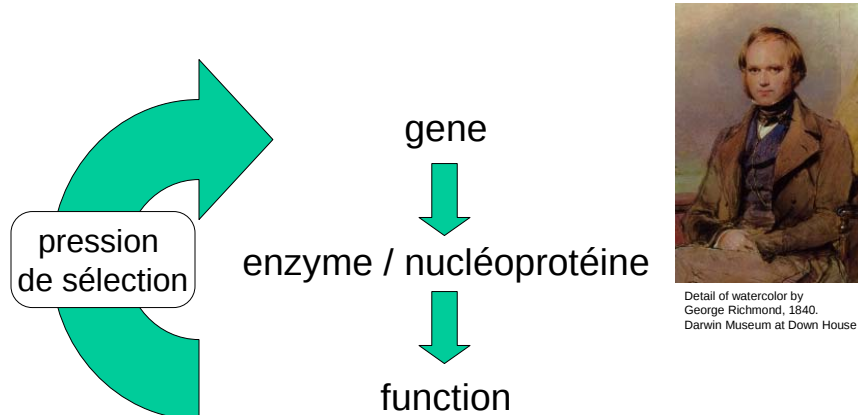
25/09/2011

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

7

La résistance aux agents anti-infectieux: pourquoi ?

Une simple application des concepts de Darwin ...



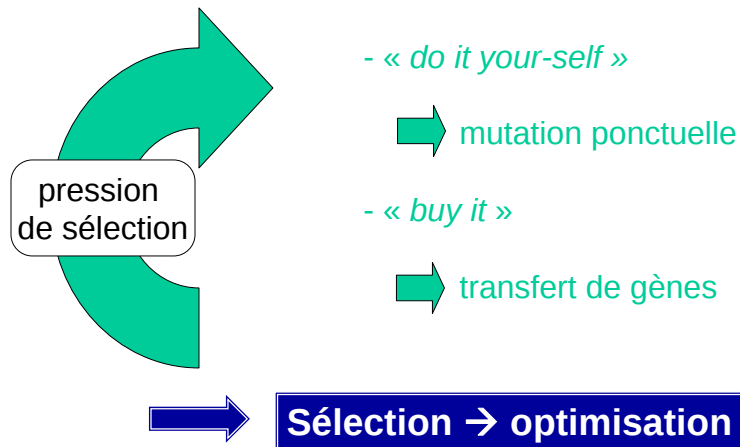
25/09/2011

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

8

La résistance aux agents anti-infectieux: pourquoi ?

Une simple application des concepts de Darwin ...



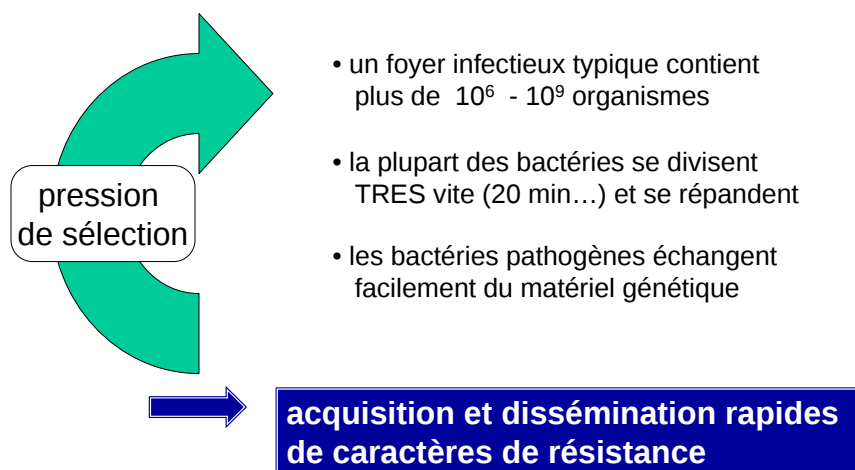
25/09/2011

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

9

La résistance aux agents anti-infectieux: pourquoi ?

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



25/09/2011

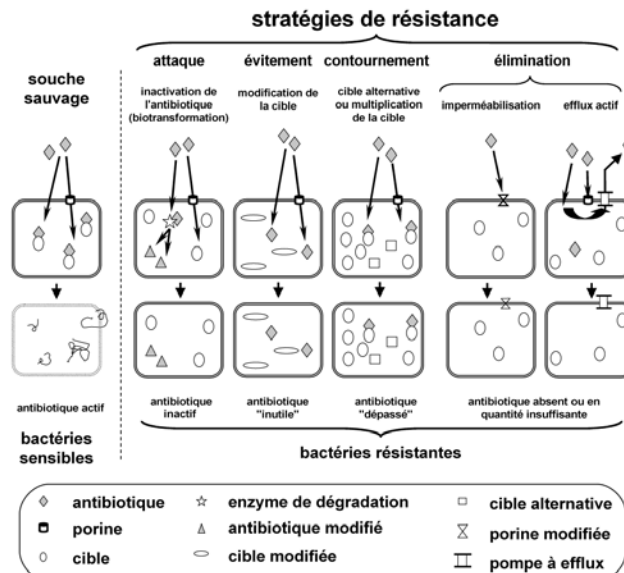
01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

10

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

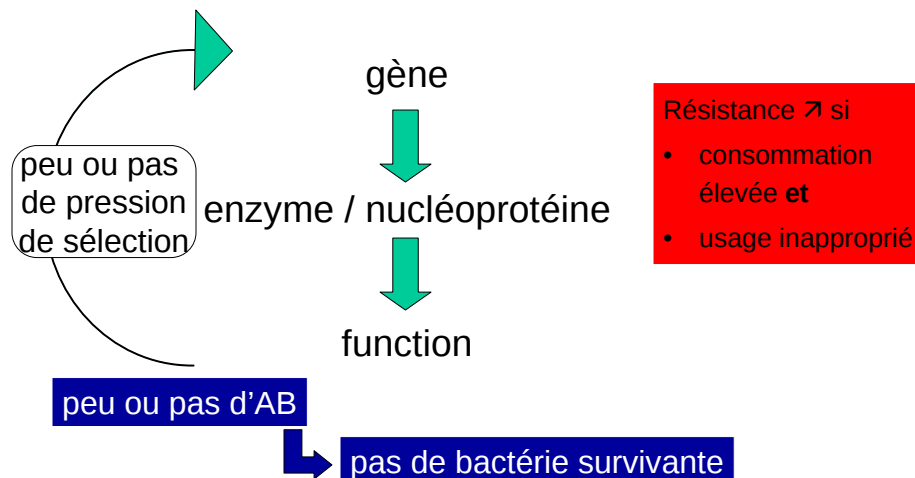
Mécanismes de résistance aux anti-bactériens



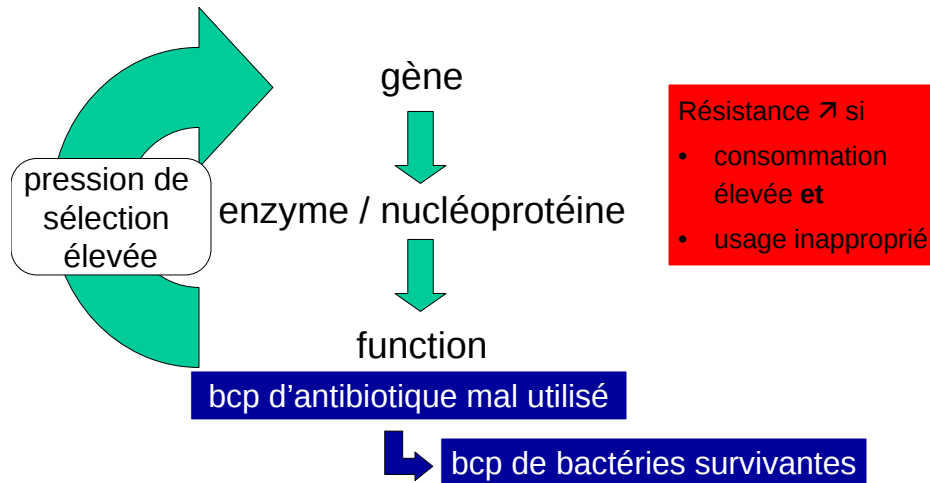
Mécanismes de résistance aux anti-fongiques

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

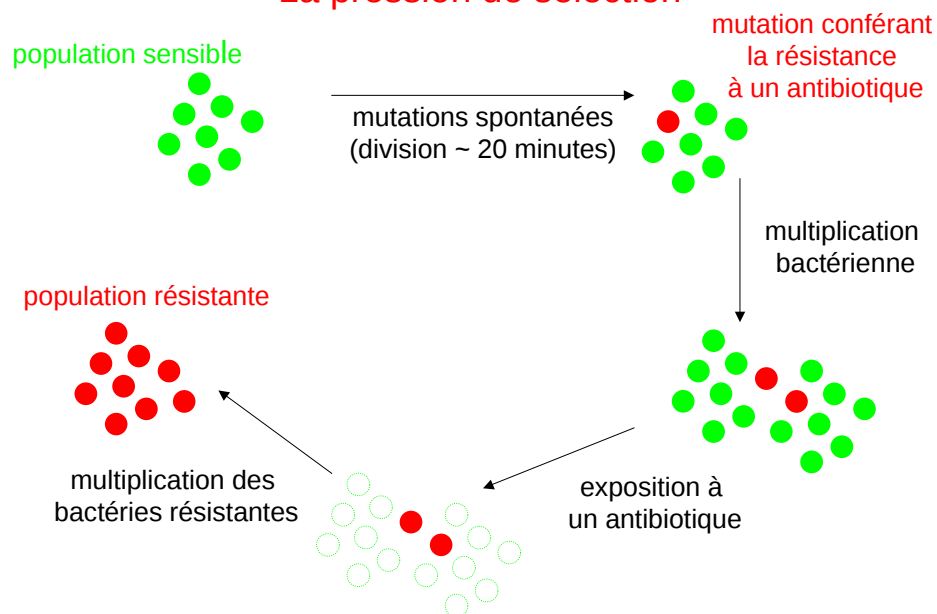


25/09/2011

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

15

La pression de sélection



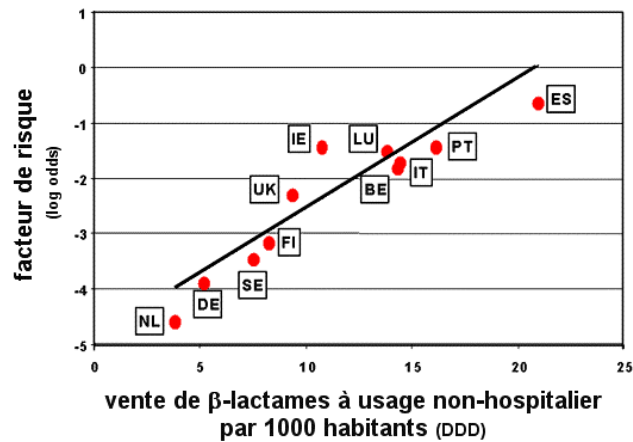
25/09/2011

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

16

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

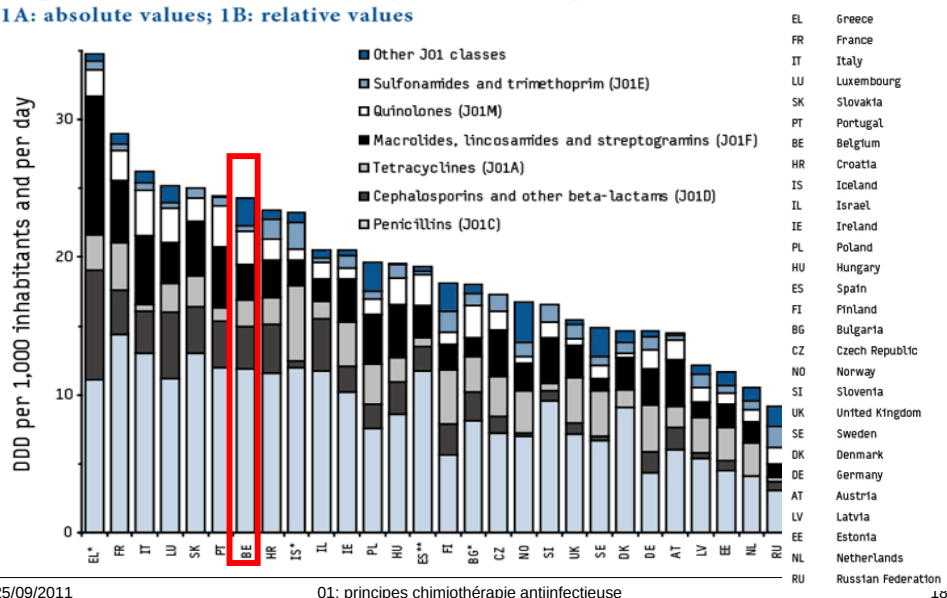
25/09/2011

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

17

Et en Belgique : consommation ?

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



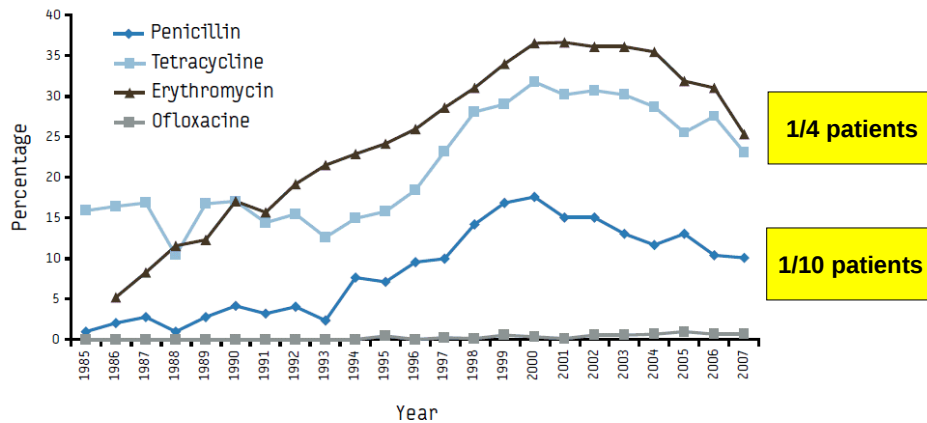
25/09/2011

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

18

Et en Belgique : résistance ?

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



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

Eurosurveillance, Volume 13, Issue 46, 13 November 2008

25/09/2011

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

19

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

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

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



01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

20

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

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



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

25/09/2011

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

21

Bon usage des antibiotiques: Comment ?

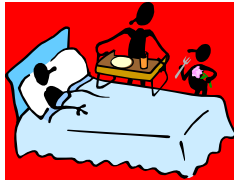


25/09/2011

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

22

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

CBIP BCFI [PLAY / LE CBIP / RESPONSABLES / NOUS CONTACTER / LIENS / AIDE /](#)
Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
[ACCUEIL](#) / [Bon à savoir](#) / [Répertoire](#) / [Folia](#) / [Télécharger](#) / [Chercher](#)

Folia
Pharmaco
therapeutica

Répertoire
Commenté des
Médicaments
Janvier 2003

articles de mise au point

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

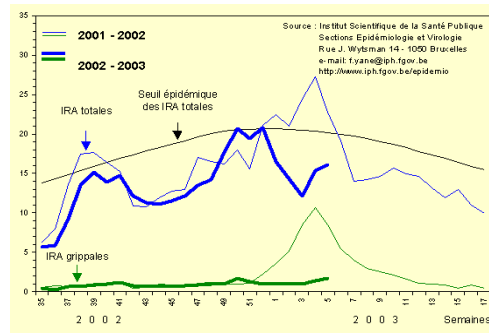


Médecins ?

- mise à disposition des données épidémiologiques



incidence
des maladies infectieuses



25/09/2011

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

25



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

25/09/2011

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

26



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	Yellow
Negative	Red

25/09/2011

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

27



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.

25/09/2011

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

28



Pharmaciens ?

- en cas de prescription d'antibiotique, assurer l'usage optimal .
 - adéquation (et respect par le patient)
 - de la posologie,
 - de la durée de traitement,
 - du schéma d'administration
 - (sur base des propriétés pharmacodynamiques des antibiotiques)
 - éviter ou corriger les interférences médicamenteuses
 - risques de toxicité
 - diminution de biodisponibilité
 - détecter les effets secondaires
 - risques de toxicité
 - mauvaise compliance

Bon usage des antibiotiques: Comment ?



public:

prise de conscience du problème

Campagnes publiques

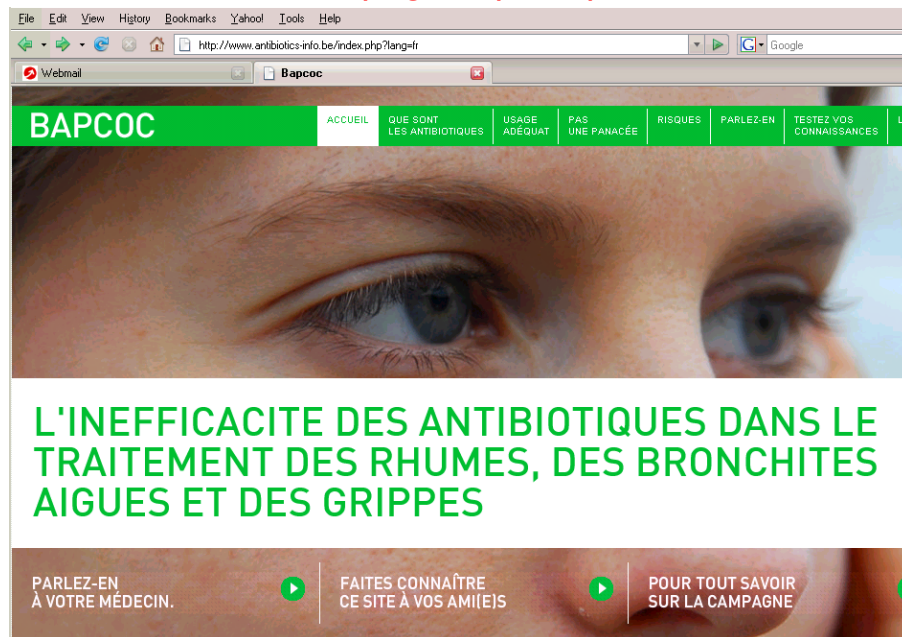


25/09/2011

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

31

Campagnes publiques



25/09/2011

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

32

Campagnes publiques

25/09/2011

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

33

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

Eurosurveillance, Volume 13, Issue 46, 13 November 2008

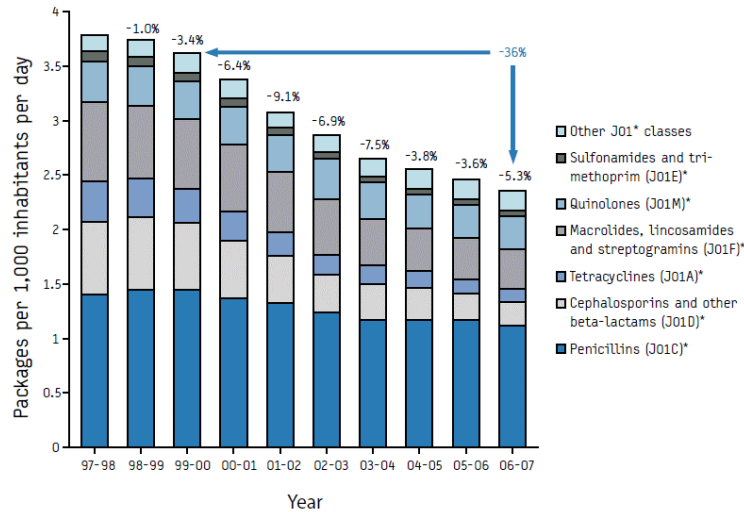
25/09/2011

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

34

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

25/09/2011

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

35

Critères rationnels de sélection d'un antibiotique



25/09/2011

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

36

1. Confirmer la présence d'une infection

fièvre

mais ... virus
maladies auto-immunes
médicaments



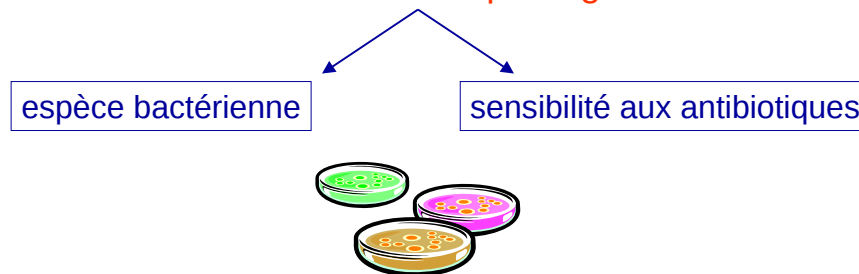
signes et symptômes

GB
inflammation (surtout si infection peau / os)

facteurs prédisposants

immunodépression: malnutrition, médicaments, autre maladie
altérations de la flore
destruction des barrières : pH gastrique, mucus, âge

2. Identification du pathogène



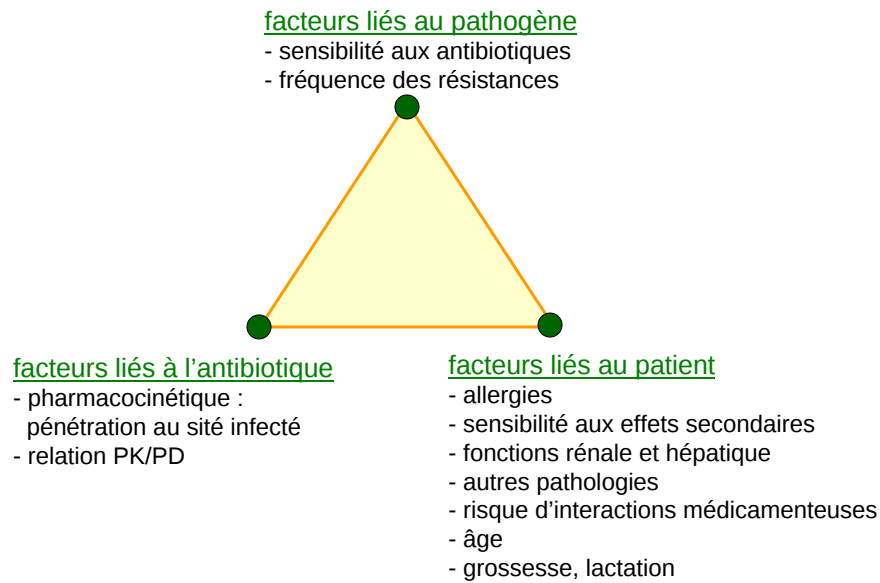
Si possible :

prélèvement (facilité d'accès au site infecté !)

Mais la plupart du temps, empirique !

connaissance de l'épidémiologie locale

3. Sélection d'un antibiotique



4. Evaluation de l'efficacité

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

1. FAUX ECHECS

- Diagnostic initial erroné
- Deuxième maladie non influencée par le traitement
- Impatience injustifiée
- Intolérance médicamenteuse
- Inactivation de l'antibiotique

2. ECHECS LIES AU MALADE

- Patient immunodéprimé
- Mauvaise compliance
- Résorption insuffisante

3. ECHECS LIES A L'ANTIBIOTIQUE

- Quantité insuffisante de médicament
- Ignorance des paramètres pharmacodynamiques
- Pénétration déficiente
- 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
- Bactéricide insuffisante
- Effet inoculum
- Persistance bactérienne



Adapté de Pechère - Schorderet 1998

Pharmacologie, des aspects fondamentaux aux applications thérapeutiques

Pharmacocinétique / Pharmacodynamie (PK/PD) des antibiotiques

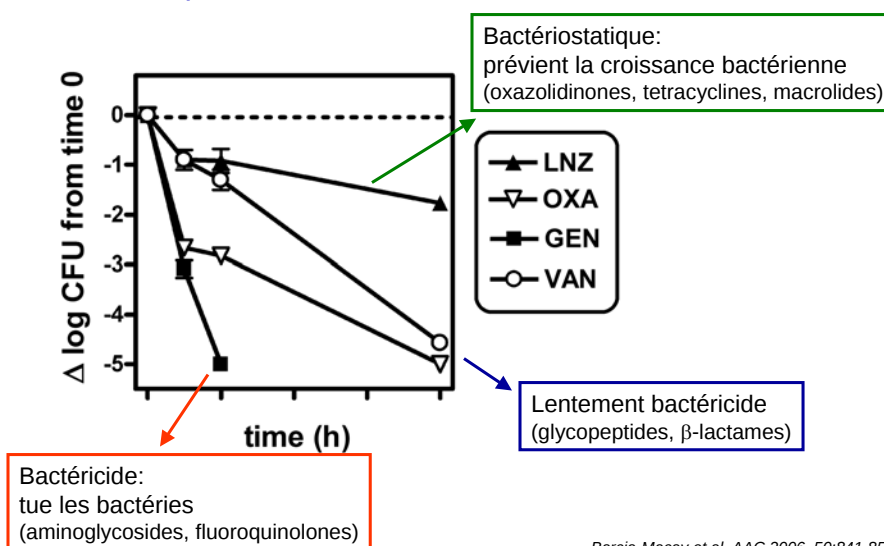
25/09/2011

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

41

Caractérisation de l'activité d'un antibiotique

bactériostatique vs bactéricide



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

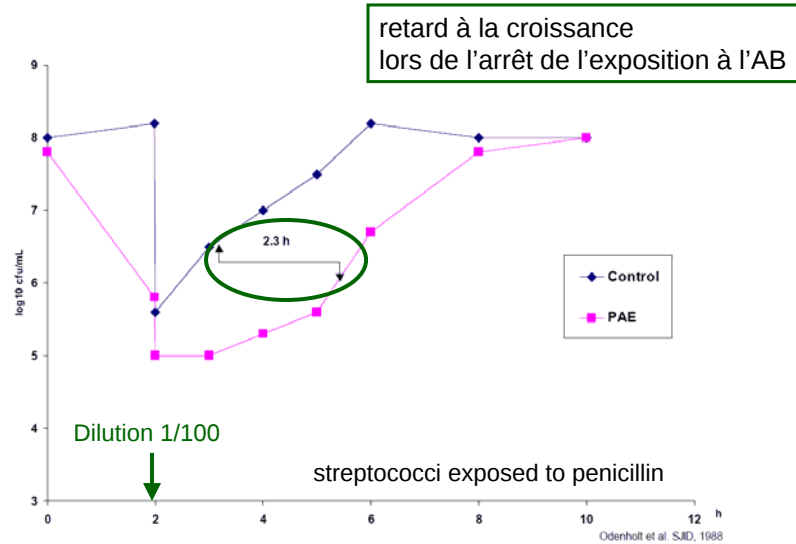
25/09/2011

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

42

Caractérisation de l'activité d'un antibiotique

Effet post-antibiotique (effet persistant)



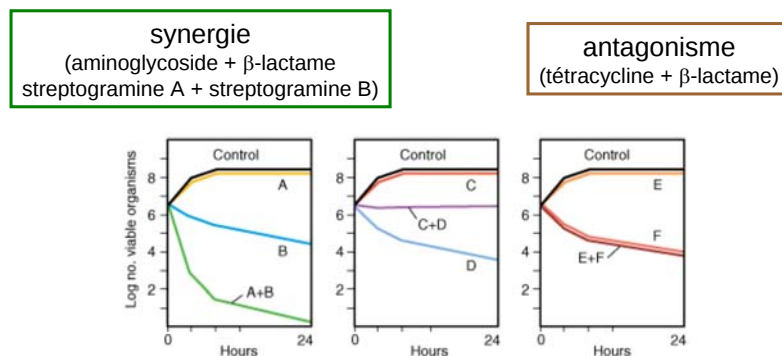
25/09/2011

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

43

Caractérisation de l'activité d'un antibiotique

Combinaisons: synergie vs antagonisme



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

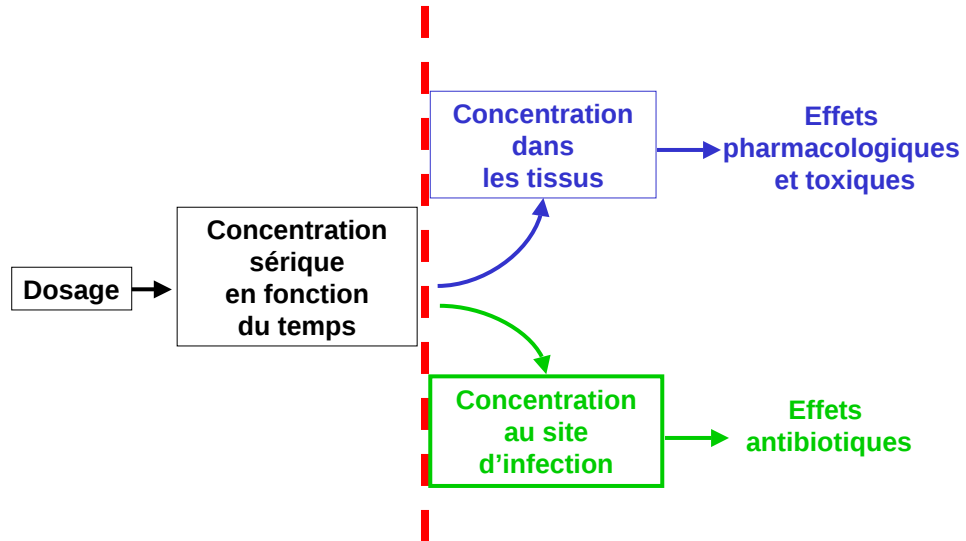
Figure 16-1 **Antibacterial effects of antibiotic combinations.** Left: Curve of A+B illustrates synergism (increased killing). Center: Curve of C+D illustrates antagonism (D is less effective when C is added). Right: Curve of E+F illustrates indifference, or additive effect (addition of E to F has no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

25/09/2011

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

44

Pharmacocinétique / Pharmacodynamie

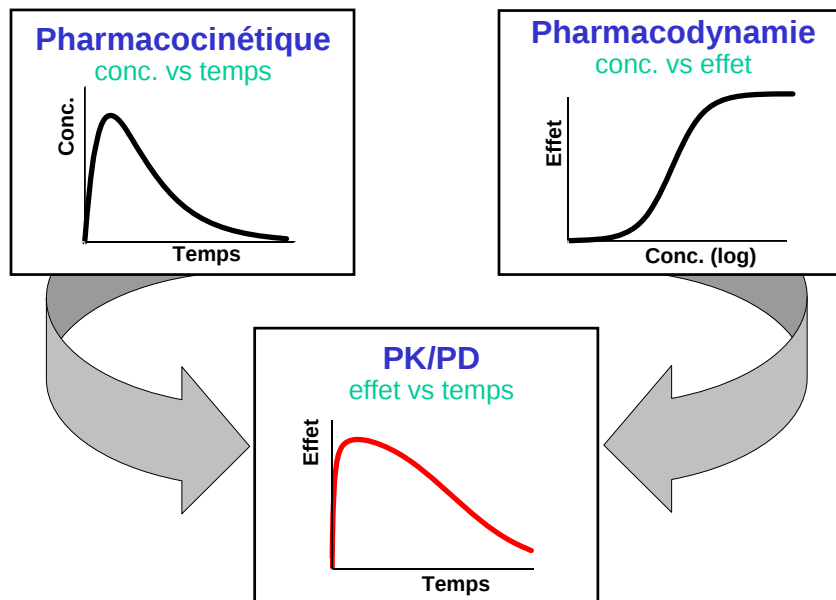


25/09/2011

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

45

Pharmacocinétique / Pharmacodynamie



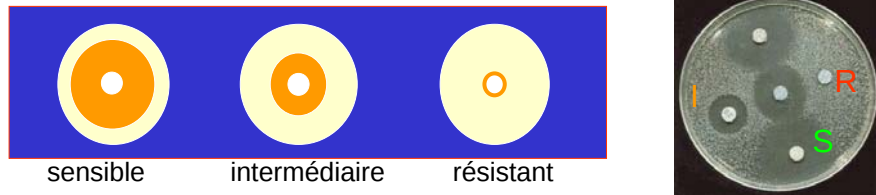
25/09/2011

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

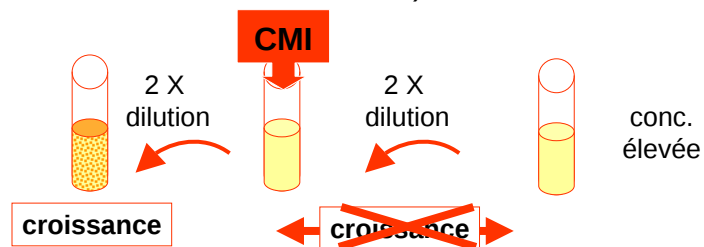
46

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

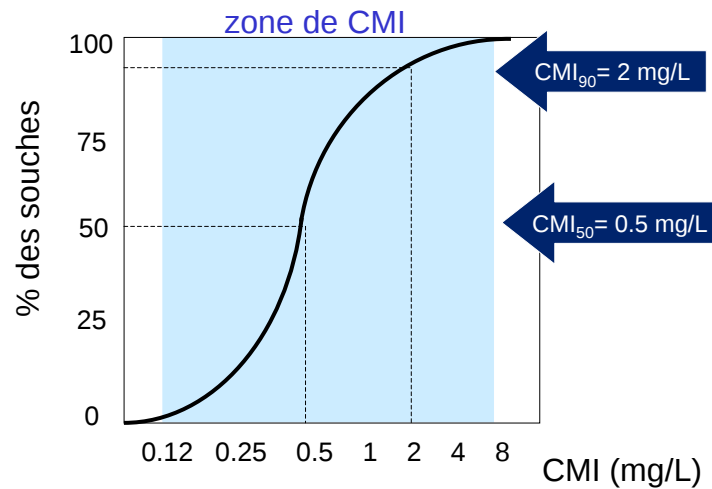
Organismes	CMI ₅₀ (µg/mL)	CMI ₉₀ (µg/mL)	ECART (mcg/mL)	Seuil critique de sensibilité (mcg/mL)		
				S	I	R
GRAM + AEROBIES						
Streptococcus pneumoniae	0,03	2	≤0,015 - >16	≤2,0	4,0	≥8
Streptococcus pyogenes	≤0,015	0,03	≤0,015 - 8	≤0,12 **		
Methicilline Susceptible Staphylococcus aureus	8	>16	0,06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

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

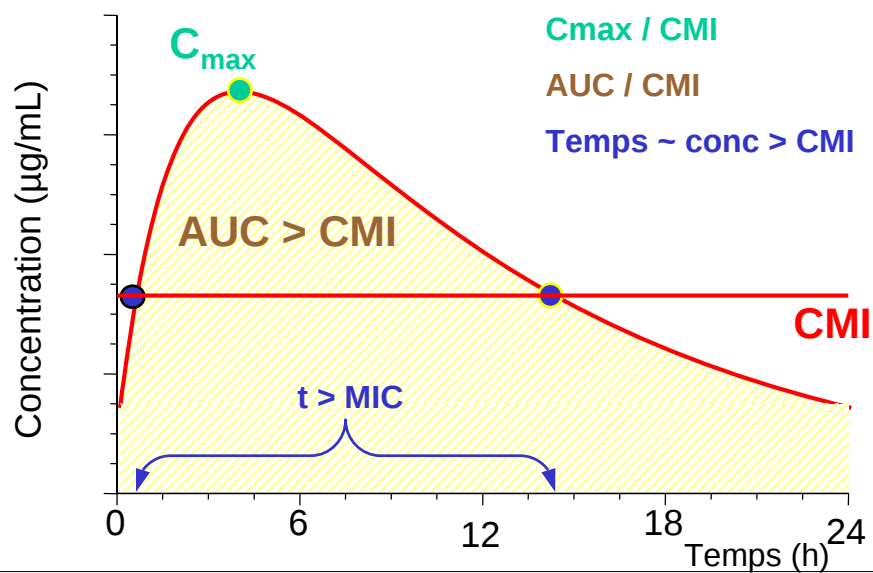
zone des CMI
mesurées
dans
l'ensemble des
isolats

Une bactérie
avec une CMI
< seuil S est
sensible !

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

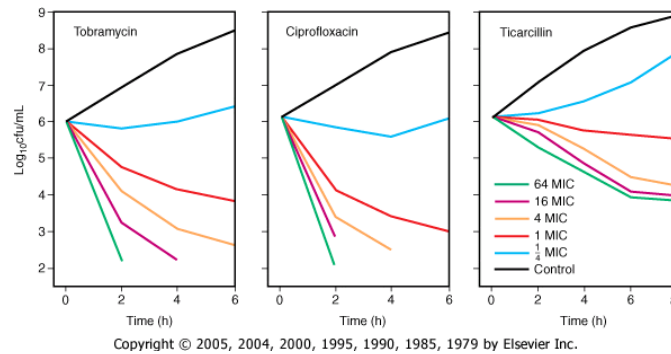


Paramètres pharmacocinétiques en relation
avec l'activité des antibiotiques



Effet de la concentration sur l'activité des antibiotiques

Etude in vitro (en bouillon de culture)

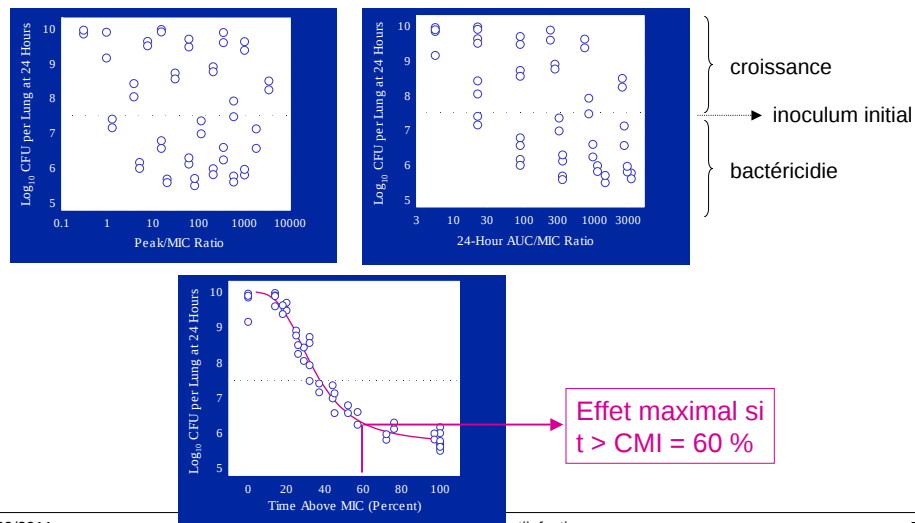


Time kill curves for *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 with exposure to tobramycin, ciprofloxacin, and ticarcillin at concentrations from one fourth to 64 times the minimum inhibitory concentration.
(From Craig WA, Ebert SC. Killing and regrowth of bacteria in vitro: A review. Scand J Infect Dis. 1990;74:63–70.)

Antibiotiques temps - dépendants

Etude animale:

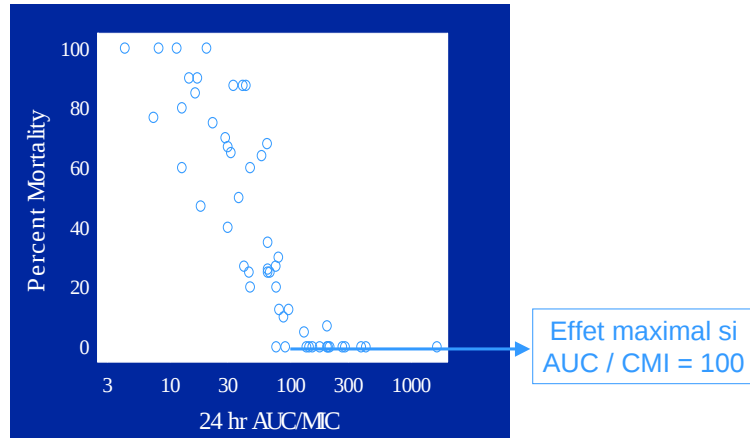
céfotaxime vis-à-vis de *Klebsiella pneumoniae* (pneumonie chez la souris)



Antibiotiques concentration - dépendants

Etude animale:

fluoroquinolones chez l'animal immunocompromis

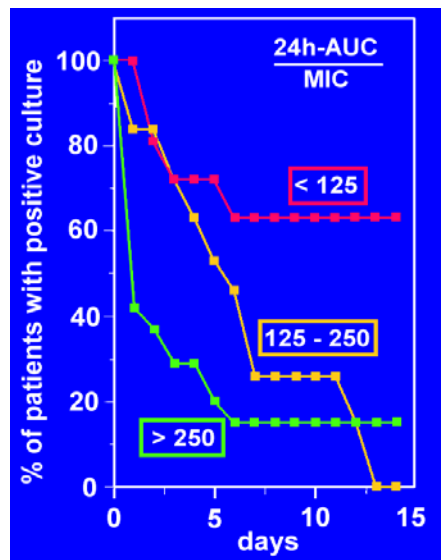


25/09/2011

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

53

Antibiotiques concentration - dépendants



Etude clinique:

ciprofloxacine
chez des patients
atteints de pneumonie

Forrest et al., AAC, 1993

25/09/2011

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

54

Paramètres PK/PD prédictifs de l'efficacité des antibiotiques

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

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

25/09/2011

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

55

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

25/09/2011

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

56

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

25/09/2011

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

57

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

25/09/2011

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

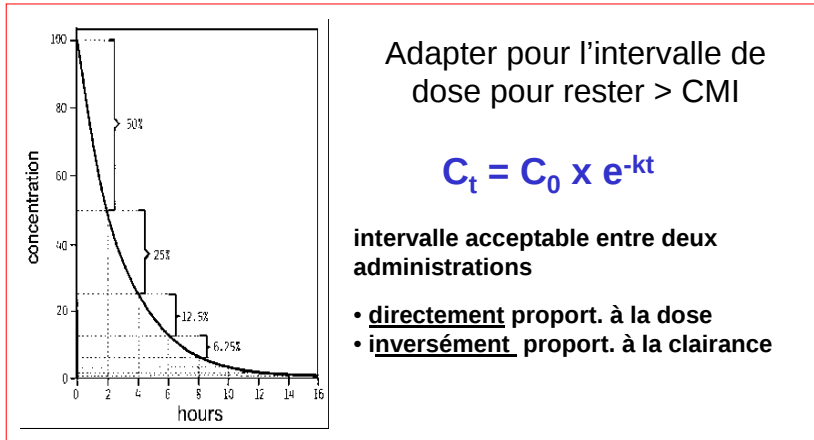
58

β - lactames



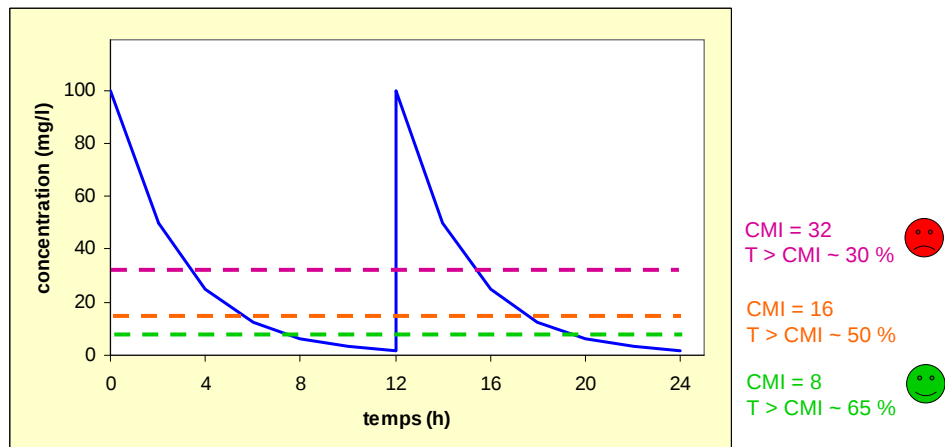
Optimaliser le temps > CMI

cible = 60 %



β - lactames* : exemple pratique

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

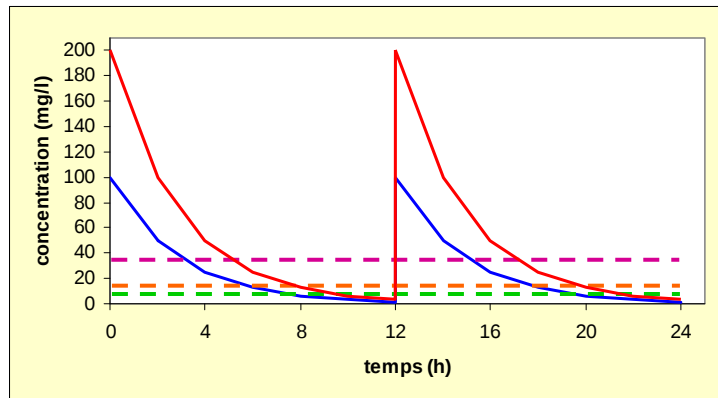


* β -lactame avec une demi-vie de 2 h et un $V_d = 0.2 \text{ l/kg}$

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 $V_d = 0.2 \text{ l/kg}$

25/09/2011

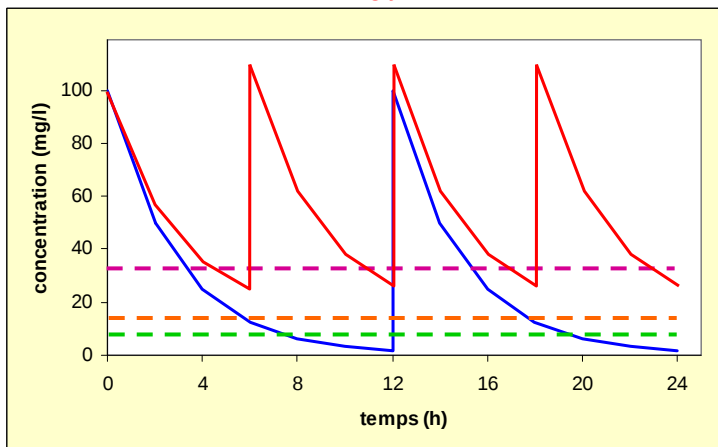
01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

61

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 $V_d = 0.2 \text{ l/kg}$

25/09/2011

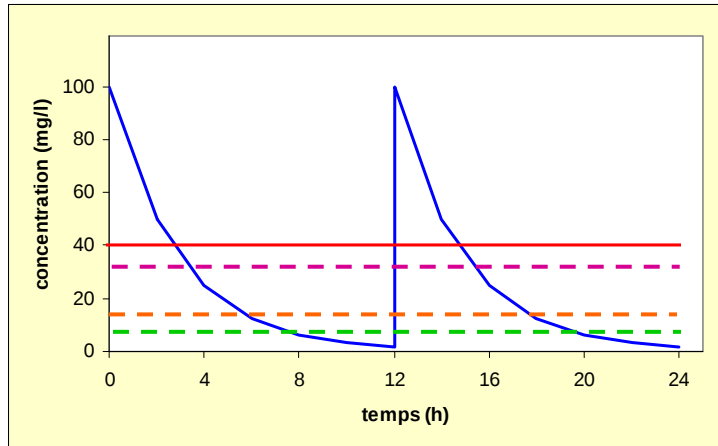
01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

62

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 $V_d = 0.2 \text{ l/kg}$

25/09/2011

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

63

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

25/09/2011

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

64

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. intermédiaire (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.

25/09/2011

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

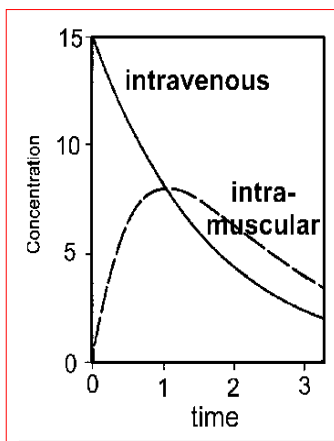
65

Aminoglycosides



Optimaliser le rapport pic /CMI

cible = 8



1. Mode d'administration adéquat

i.v.

2. Ajuster la dose

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

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

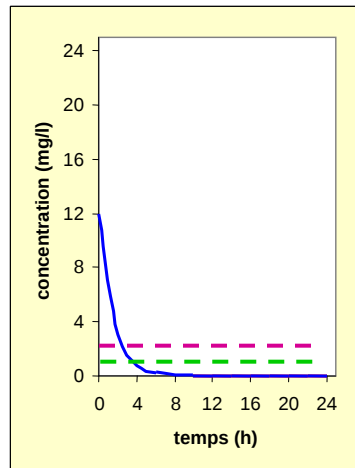
$\text{dose} = \text{MIC} \times 8 \times V_d$

25/09/2011

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

66

Aminoglycosides * : exemple pratique



3 mg / kg - 1 X jour

CMI = 2 → pic /CMI ~ 6
CMI = 0.5 → pic /CMI ~ 24



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

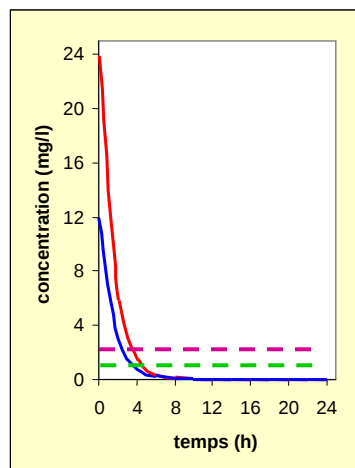
25/09/2011

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

67

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

25/09/2011

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

68

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 $\geq 32 \mu\text{g/ml}$.

~ 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 ~ 12

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 ~ 6

A la dose de 15 mg/kg, les concentrations dans les trente minutes suivant la fin de l'injection seraient normalement inférieures à 85 $\mu\text{g/ml}$. 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 $\mu\text{g/ml}$.

25/09/2011

01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

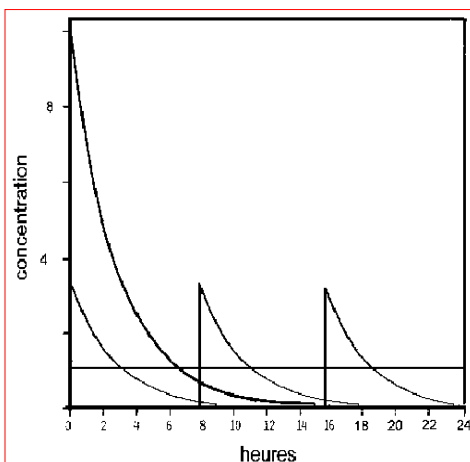
69

Fluoroquinolones



optimiser 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

25/09/2011

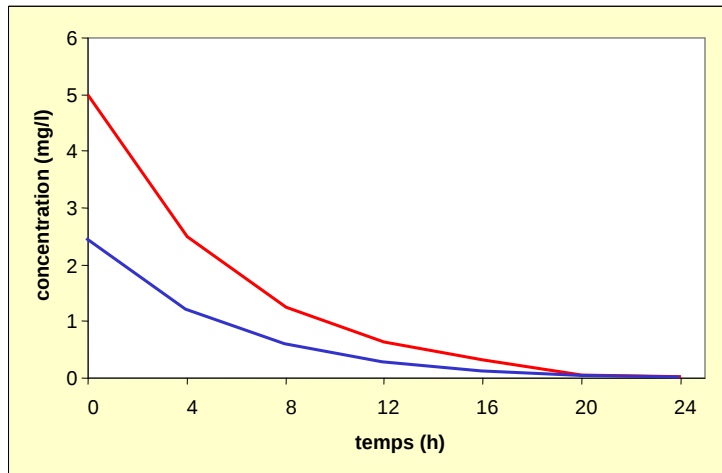
01: principes chimiothérapie anti-infectieuse

70

Fluoroquinolones : exemple pratique

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

→ ajuster la dose



25/09/2011

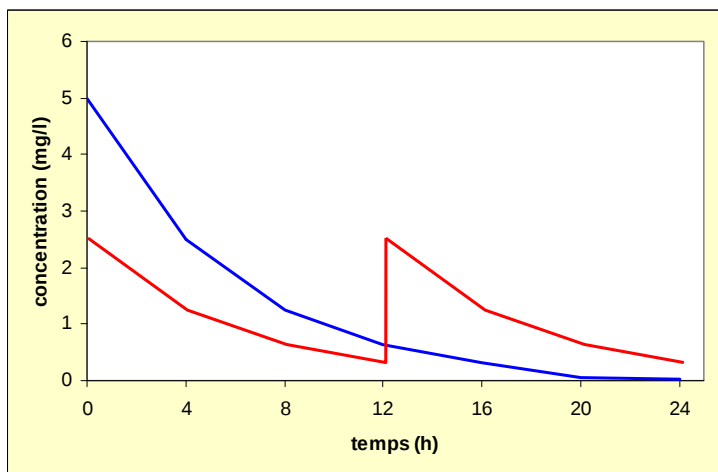
01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

71

Fluoroquinolones : exemple pratique

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

→ prendre le schéma qui convient



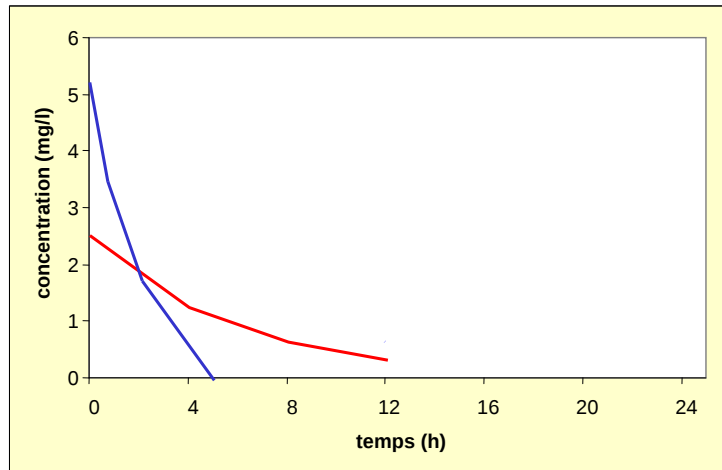
25/09/2011

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

72

Fluoroquinolones : exemple pratique

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



25/09/2011

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

73

Fluoroquinolones

Résumé

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

25/09/2011

01: principes chimiothérapie antiinfectieuse

74

Fluoroquinolones : choix du schéma posologique

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

Avantages

- rapport pic /MIC
- compliance améliorée



Effets secondaires liés à des pics TROP élevés :

Toxicité pour le SNC

Inhibition de l'activité des CYP 450

chondrotoxicité

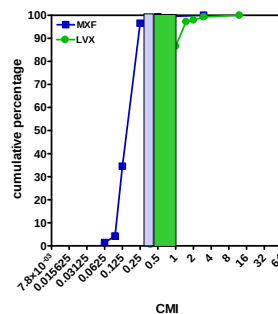
phototoxicité

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

Fluoroquinolones : quel choix sur base des doses recommandées ?

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