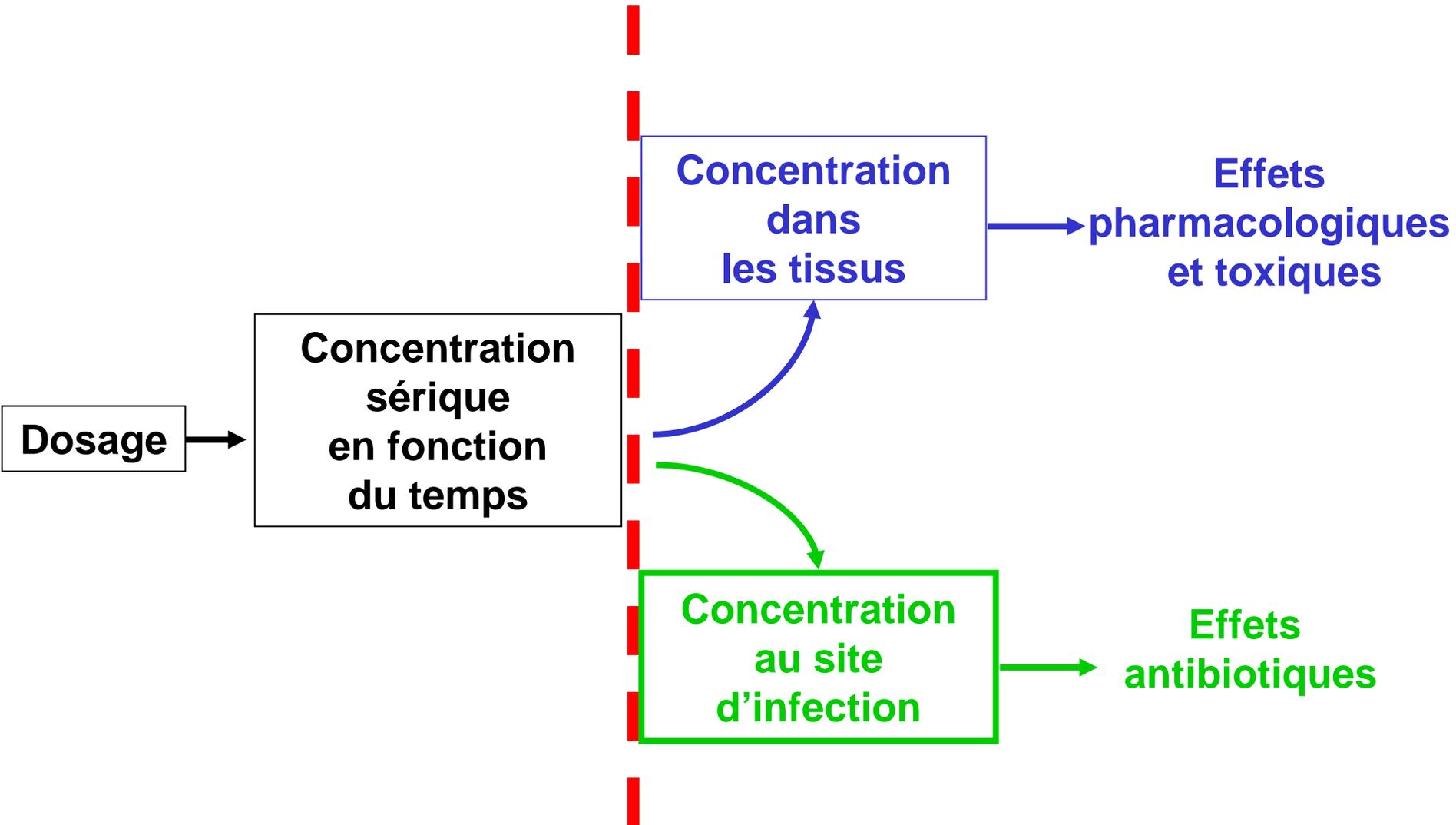


Pharmacocinétique / Pharmacodynamie des antibiotiques

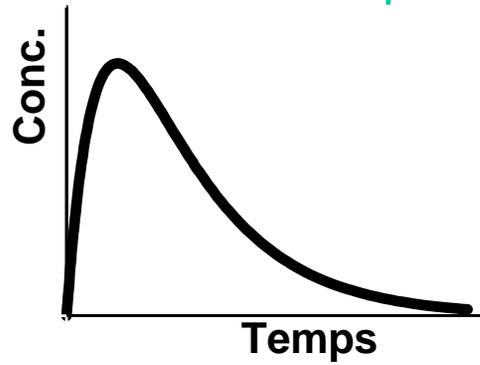
Pharmacocinétique / Pharmacodynamie



Pharmacocinétique / Pharmacodynamie

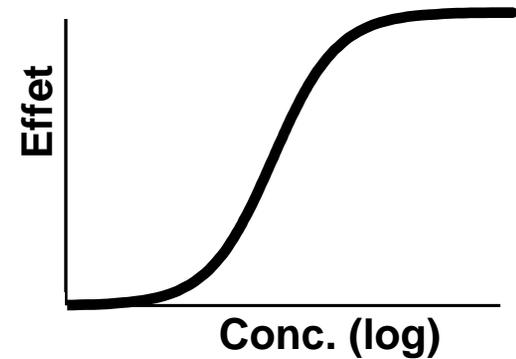
Pharmacocinétique

conc. vs temps



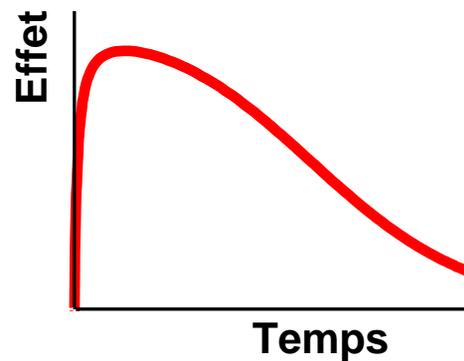
Pharmacodynamie

conc. vs effet



PK/PD

effet vs temps



Principales causes d'échec d'un traitement antibiotique...

- **Faux échecs**

diagnostic erroné, maladie sous-jacente, inactivation de l'antibiotique

- **Echecs liés au patient**

mauvaise compliance, voie d'administration inappropriée, immunodépression

- **Echecs pharmacologiques**

➔ dosage de l'antibiotique insuffisant ou inapproprié

➔ pas de prise en compte des paramètres pharmacodynamiques

- **Echecs liés au microbe**

erreur sur le pathogène

➔ résistance acquise durant le traitement

➔ bactéricidie insuffisante

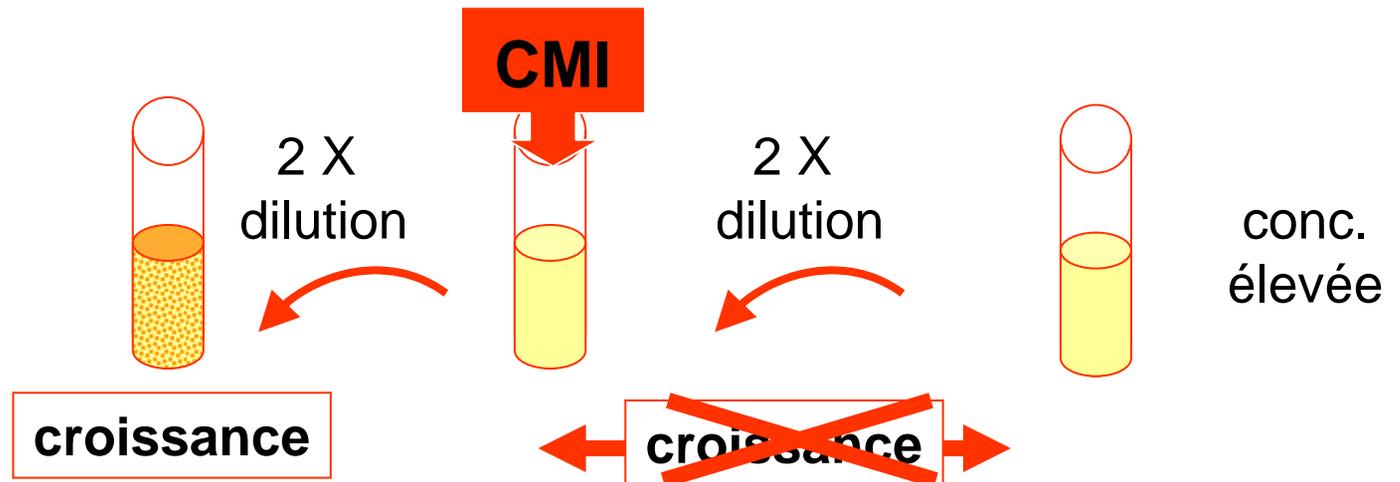
effet inoculum

Détermination de la sensibilité à un antibiotique

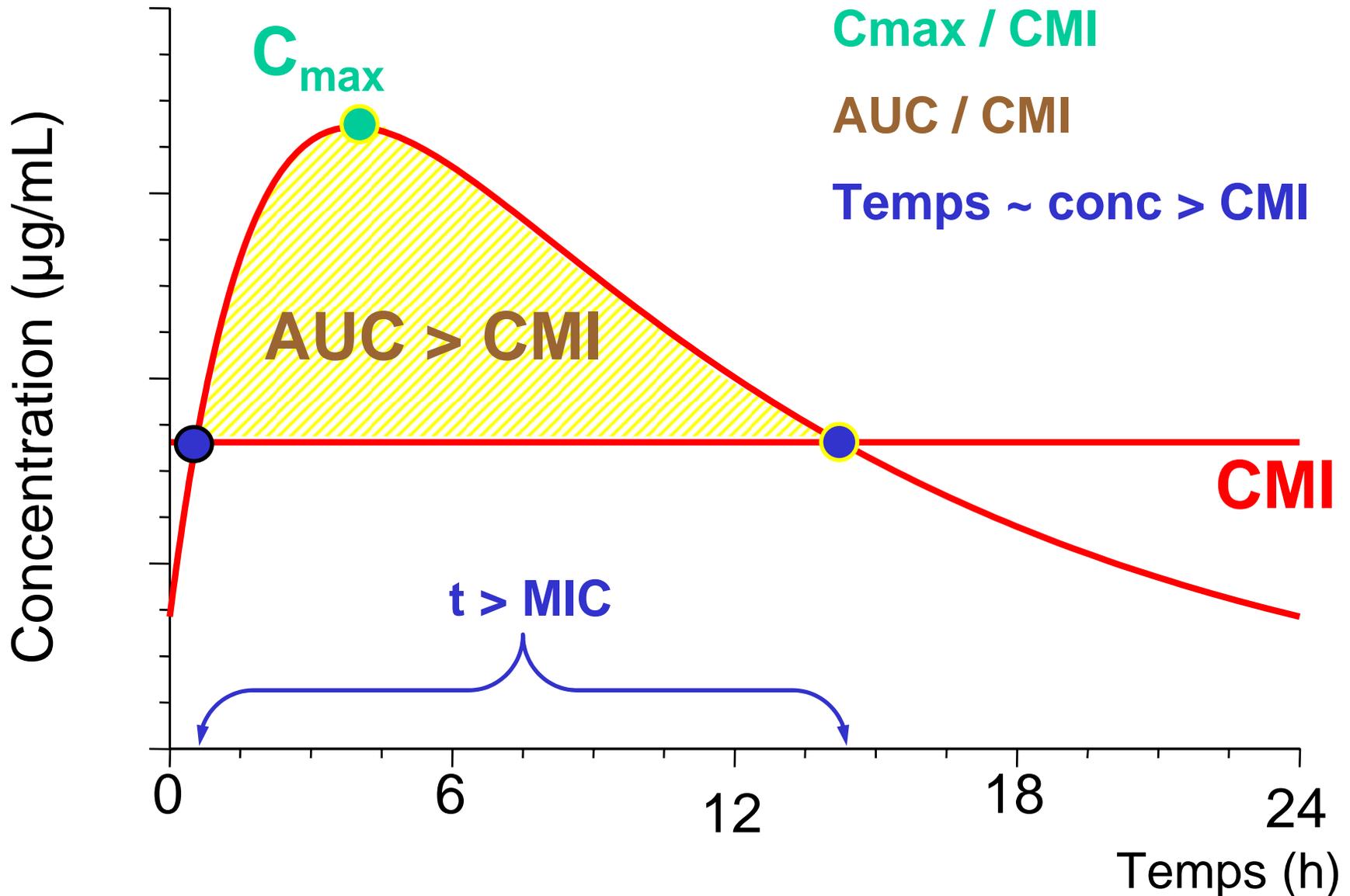
Antibiogramme: évaluation approximative de la sensibilité



CMI (concentration minimale inhibitrice):

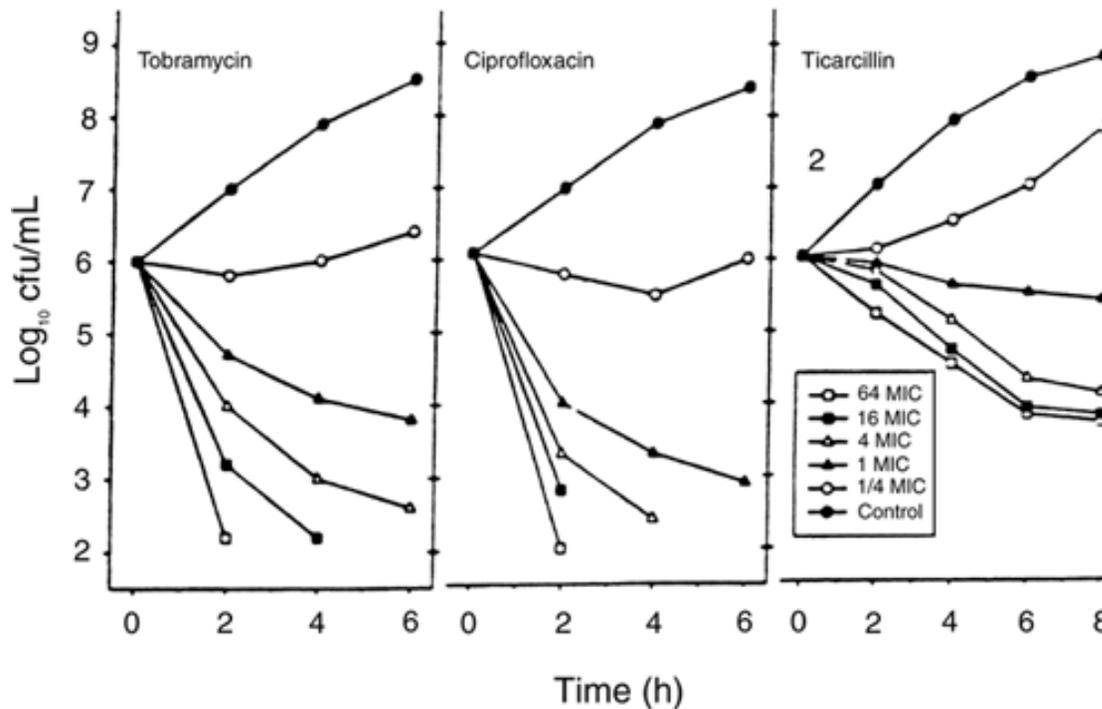


Paramètres pharmacocinétiques en relation avec l'activité des antibiotiques



Effet de la concentration sur l'activité des antibiotiques

Etude in vitro (en bouillon de culture)



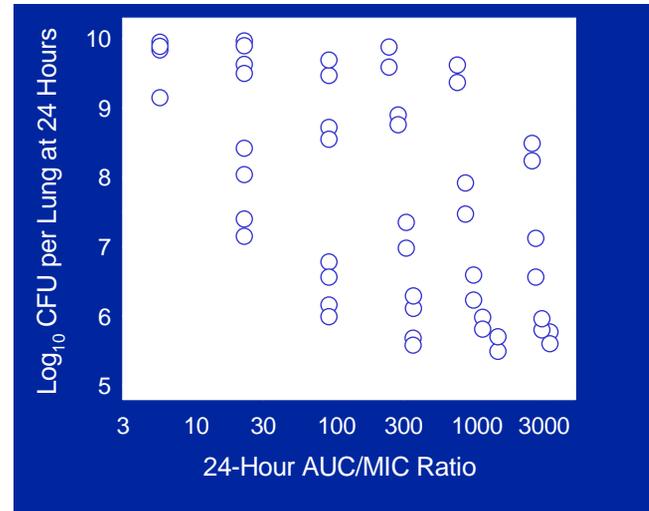
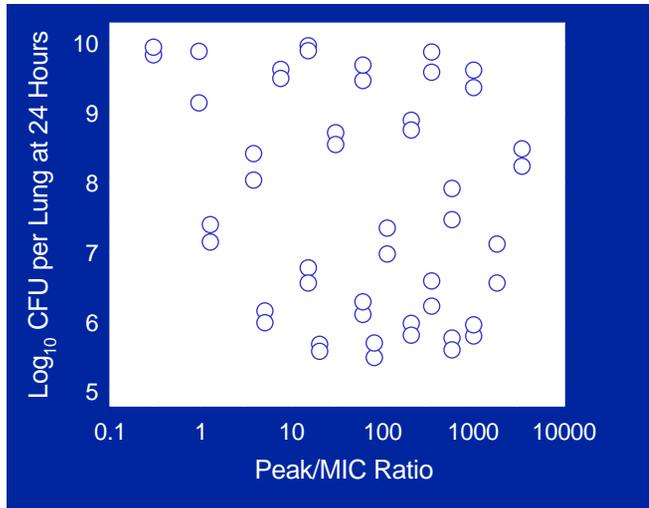
Time kill curves for *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 with exposure to tobramycin, ciprofloxacin, and ticarcillin at concentrations from one fourth to 64 times the minimum inhibitory concentration.

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

Antibiotiques temps - dépendants

Etude animale:

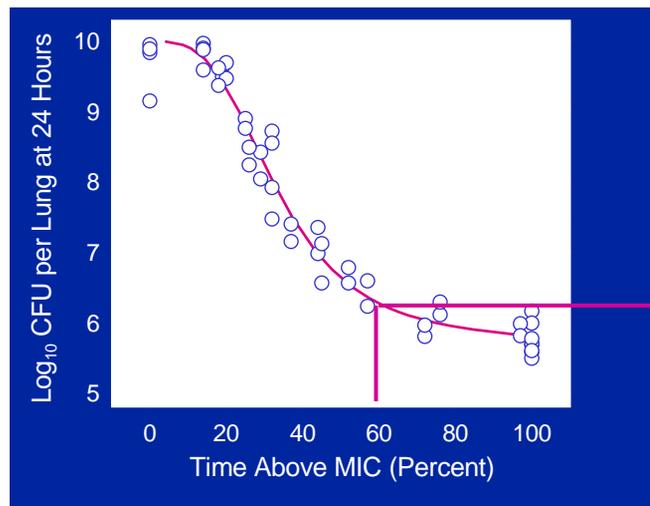
céfotaxime vis-à-vis de *Klebsiella pneumoniae* (pneumonie chez la souris)



croissance

inoculum initial

bactéricidie

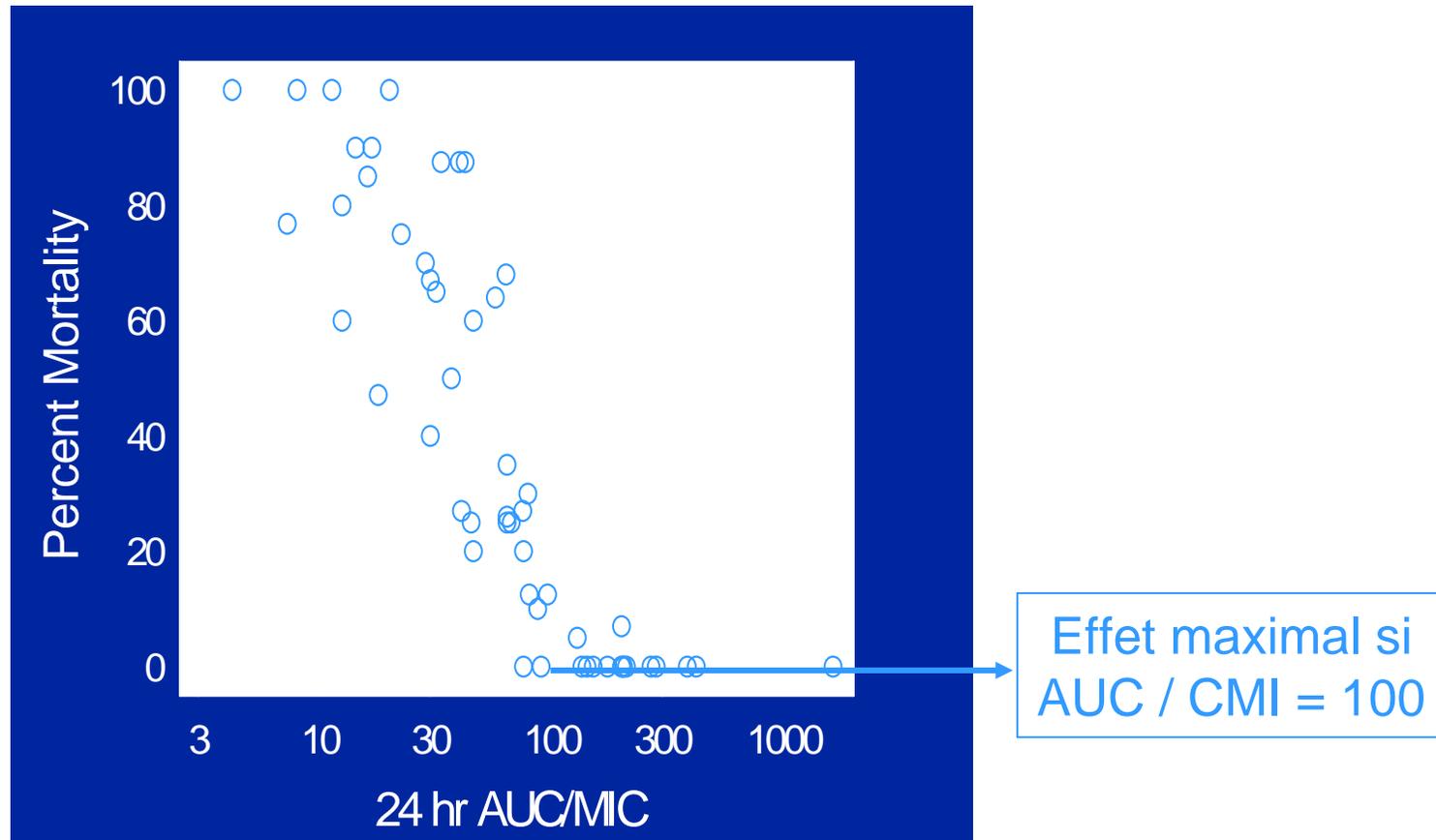


Effet maximal si
 $t > CMI = 60\%$

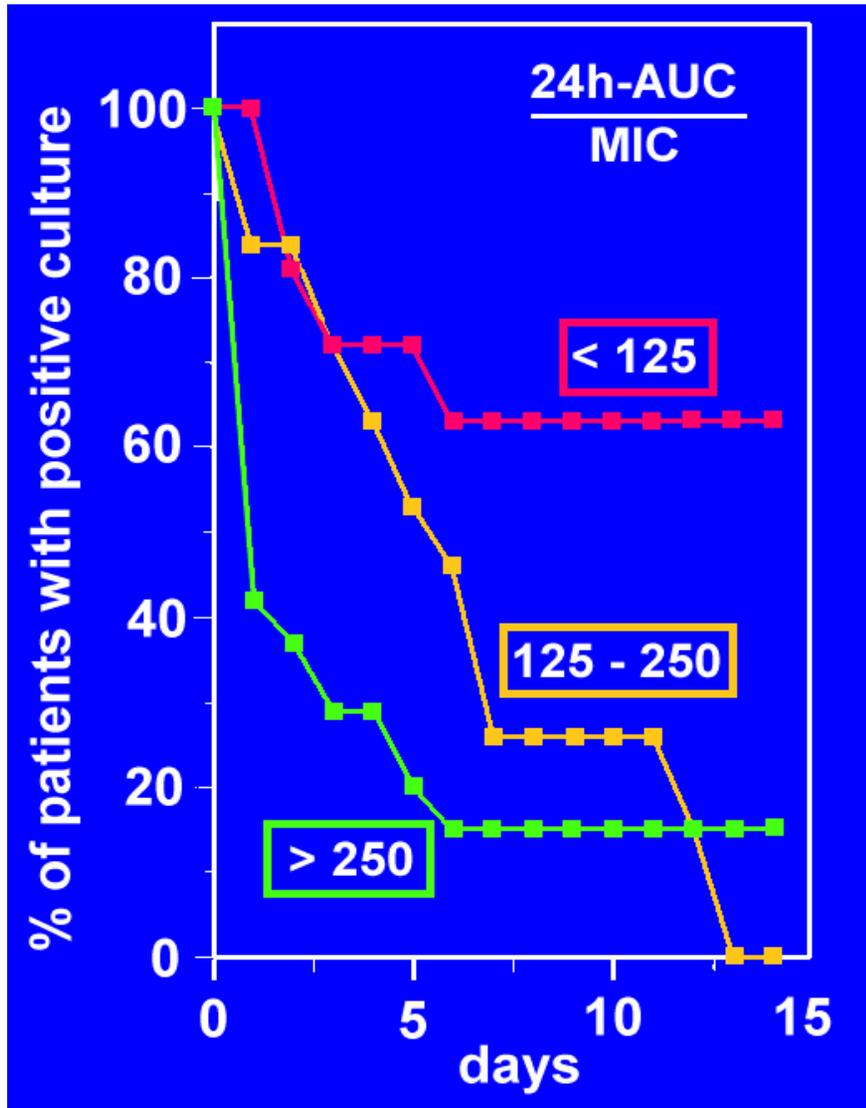
Antibiotiques concentration - dépendants

Etude animale:

fluoroquinolones chez l'animal immunocompromis



Antibiotiques concentration - dépendants



Etude clinique:
ciprofloxacine
chez des patients
atteints de pneumonie

Forrest et al., Antimicrob. Agents
Chemother., 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
clindamycine
oxazolidinones
macrolides

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
streptogramines
azithromycine
ketolides

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

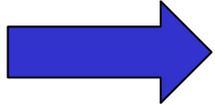
la concentration

Paramètres PK/PD prédictifs de l'efficacité des antibiotiques

- activité dépendant de la concentration
- effets persistants moins prolongés

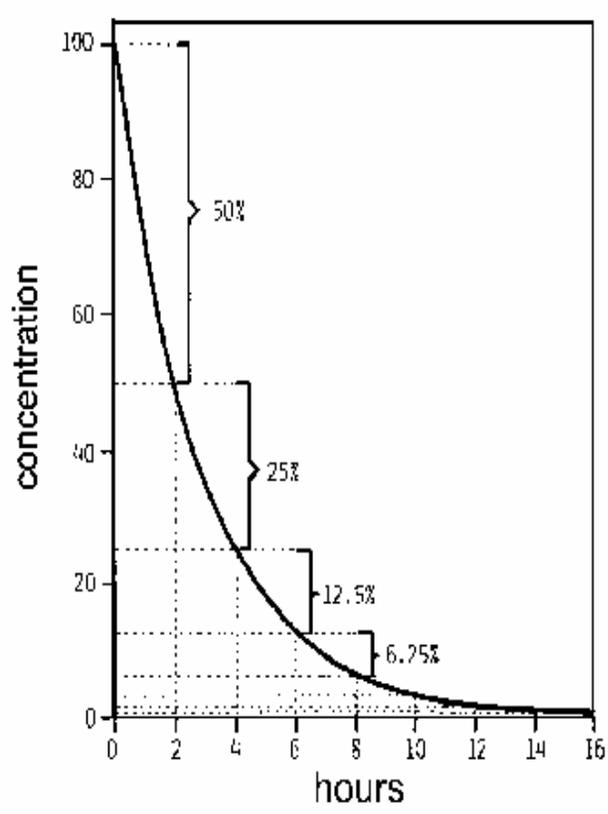
Antibiotiques	Paramètre PK/PD	But
fluoroquinolones	AUC / CMI et pic / CMI	Optimiser la quantité et la concentration

β - lactames



Optimaliser le temps $>$ CMI

cible = 60 %



Adapter pour l'intervalle de dose pour rester $>$ CMI

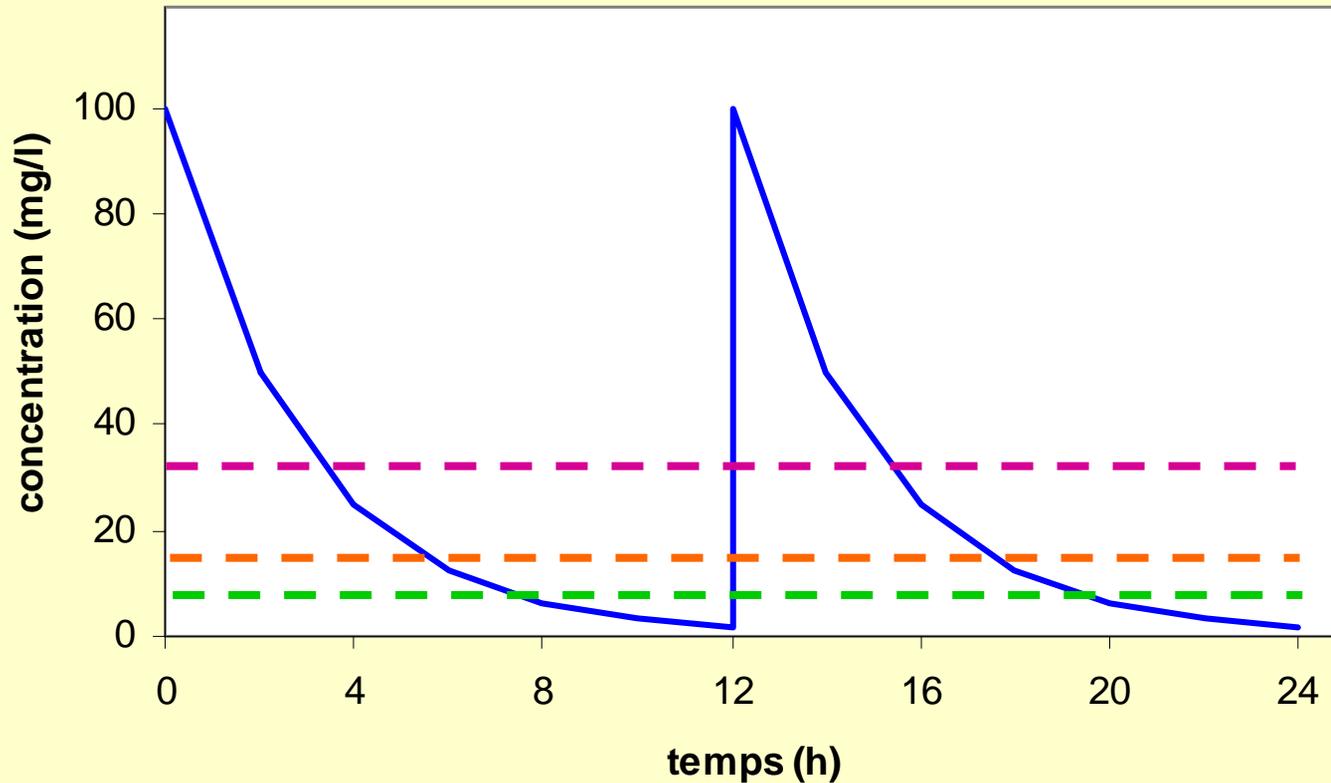
$$C_t = C_0 \times e^{-kt}$$

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 %

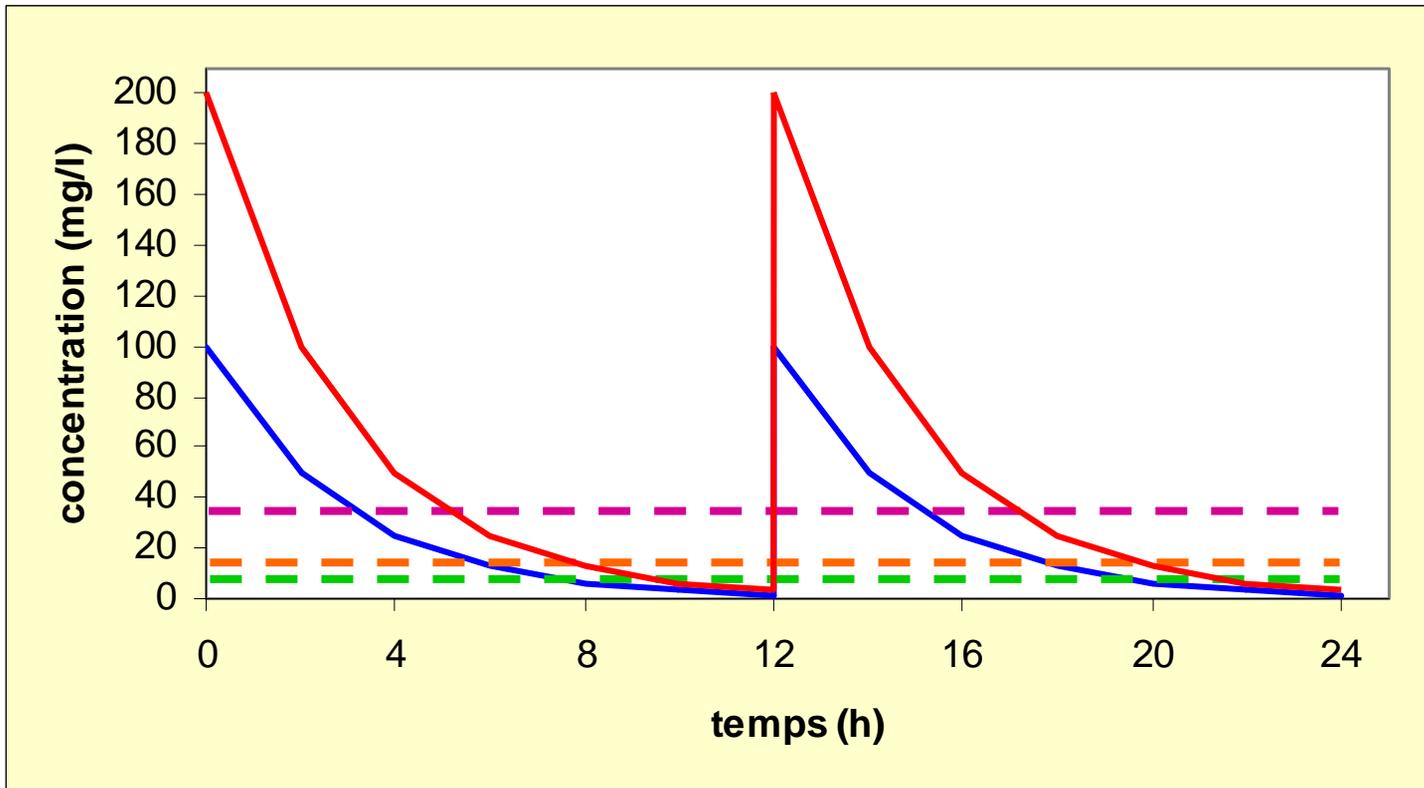


* β -lactame avec une demi-vie de 2 h et un $V_d = 0.2$ l/kg

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 %

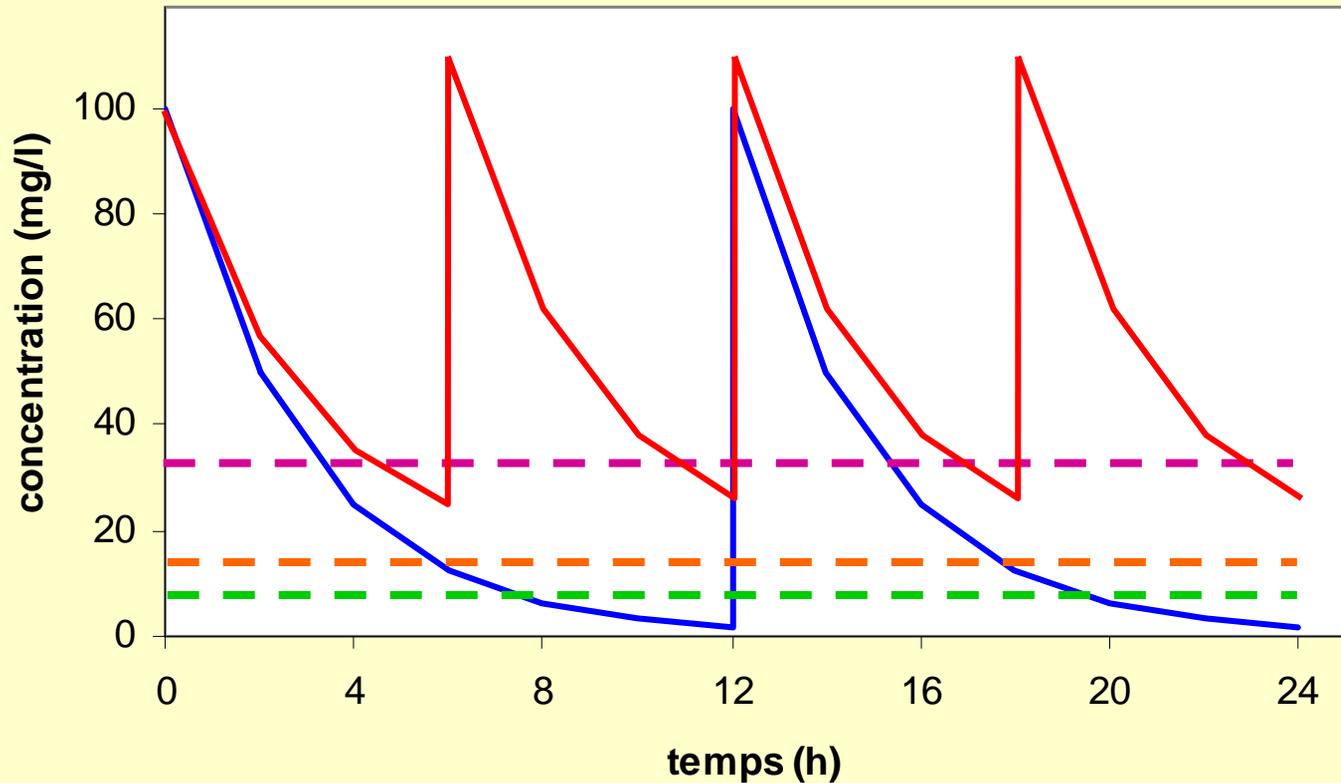
CMI = 8 
T > CMI ~ 75 %

* 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 %

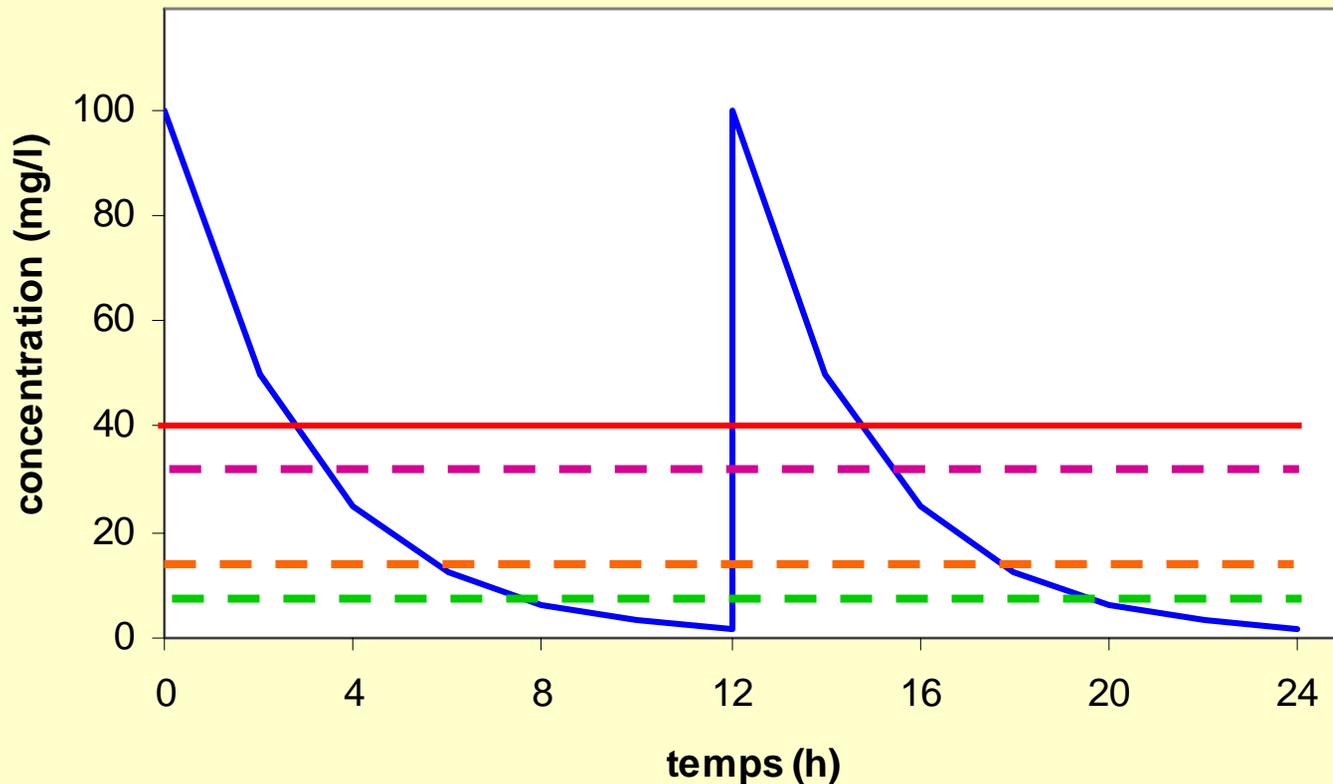


* β -lactame avec une demi-vie de 2 h et un $V_d = 0.2$ l/kg

β - lactames* : exemple pratique

maintenir une concentration constante ?

Infusion continue - dose totale: 4 g/jour



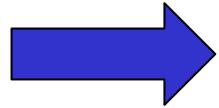
CMI = 32
T > CMI ~ 100 % 

CMI = 16
T > CMI ~ 100 % 

CMI = 8
T > CMI ~ 100 % 

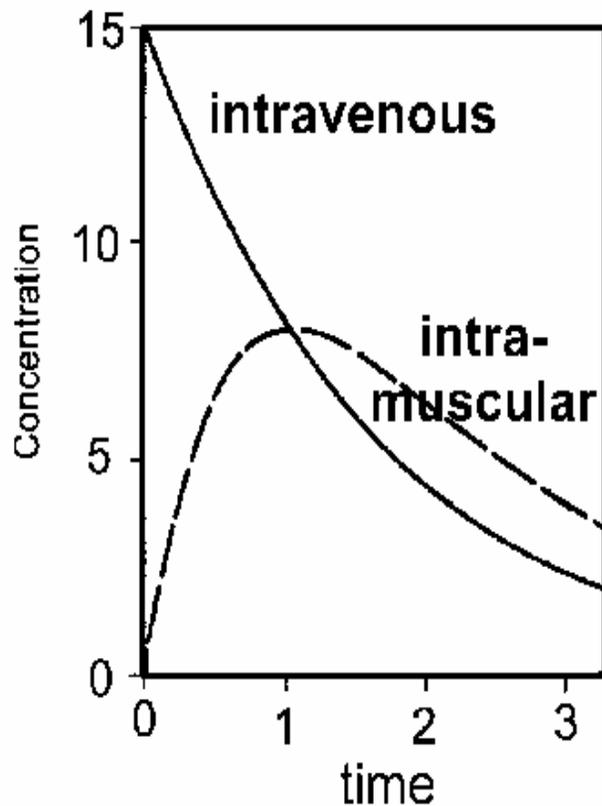
* β -lactame avec une demi-vie de 2 h et un $V_d = 0.2$ l/kg

Aminoglycosides



Optimaliser le rapport pic /CMI

cible = 8



1. Mode d'administration adequat

i.v.

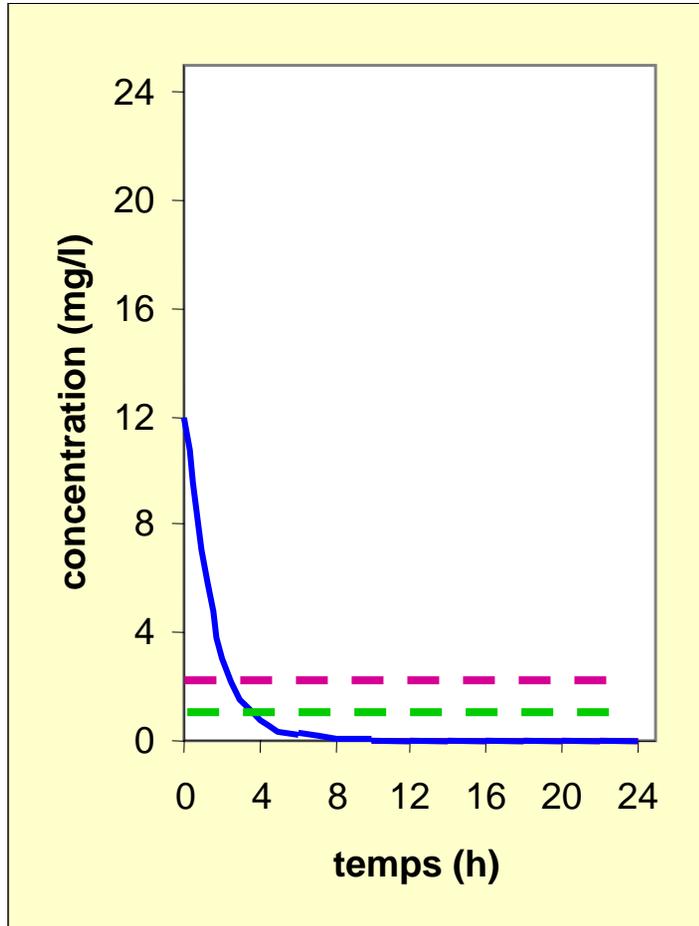
2. Ajuster la dose

(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



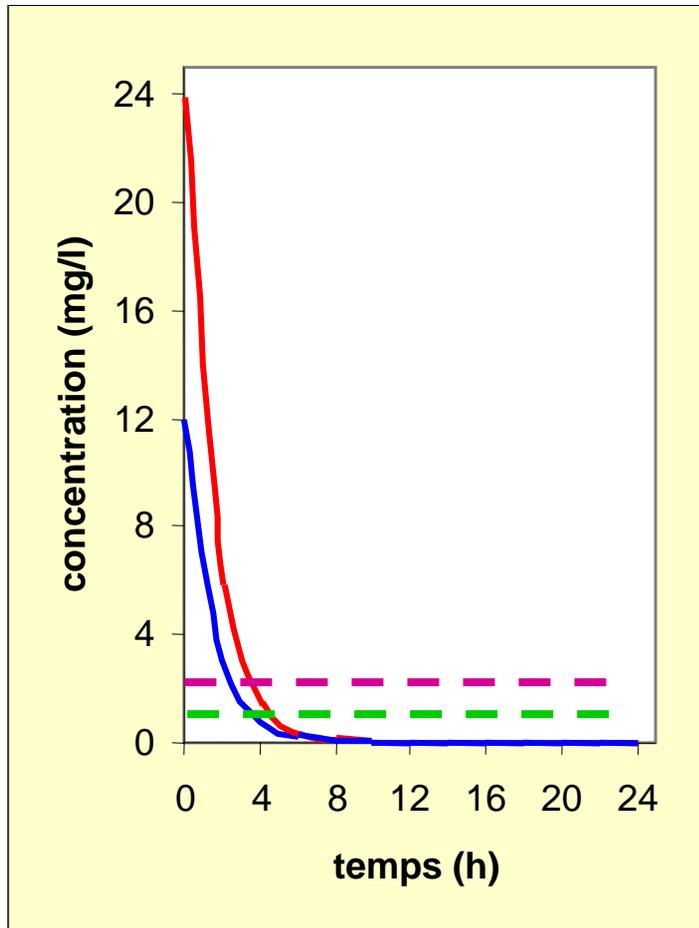
CMI = 0.5 → pic /CMI ~ 24



* 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

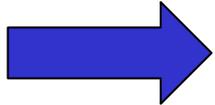
Aminoglycosides : pic /CMI ≥ 8

dose (mg/kg)	pic (mg/L) pour $V_d = 0.25$ l/kg	pic/MIC si MIC =			
		4	2	1	0.5
1	4	1	2	4	8
2	8	2	4	8	16
3	12	3	6	12	24
4	16	4	8	16	32
6	24	6	12	24	48
8	32	8	16	32	64

Aminoglycosides

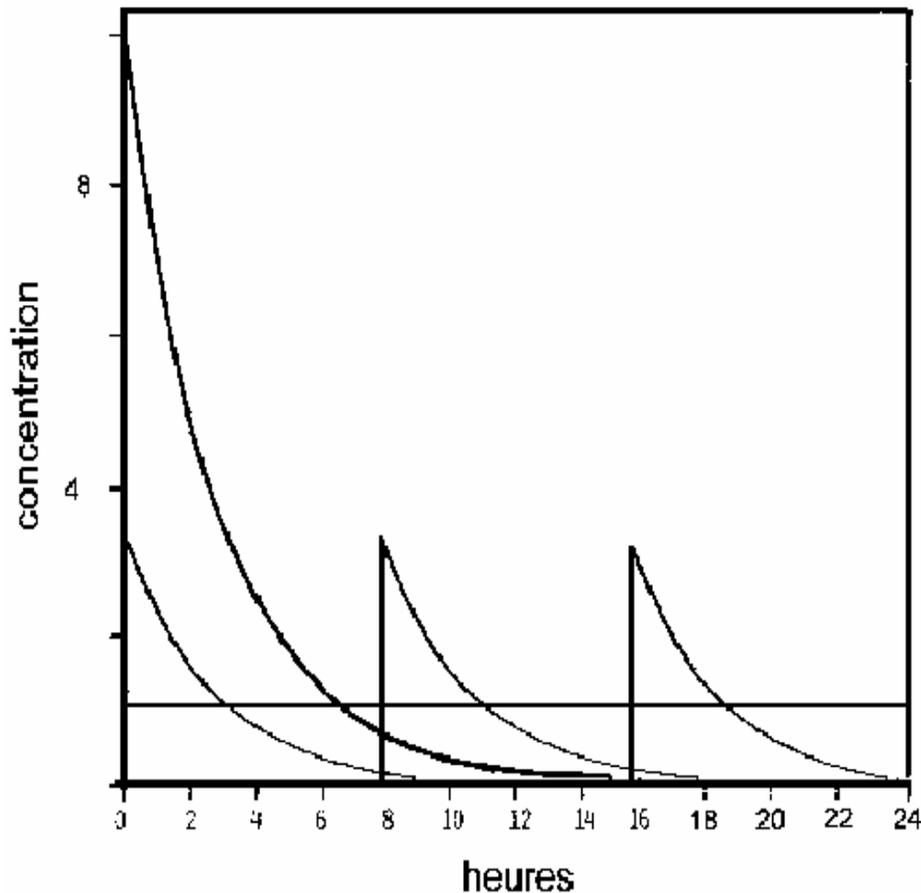
	Dosage (mg/kg)	pic	CMI pour pic/CMI = 8	limite sens. (notice)
isepamicine	8	32	4	
	15	60	8	16
gentamicine	3	12	1.5	
	6	24	3	8

Fluoroquinolones



optimiser le rapport AUC / CMI

cible = 125



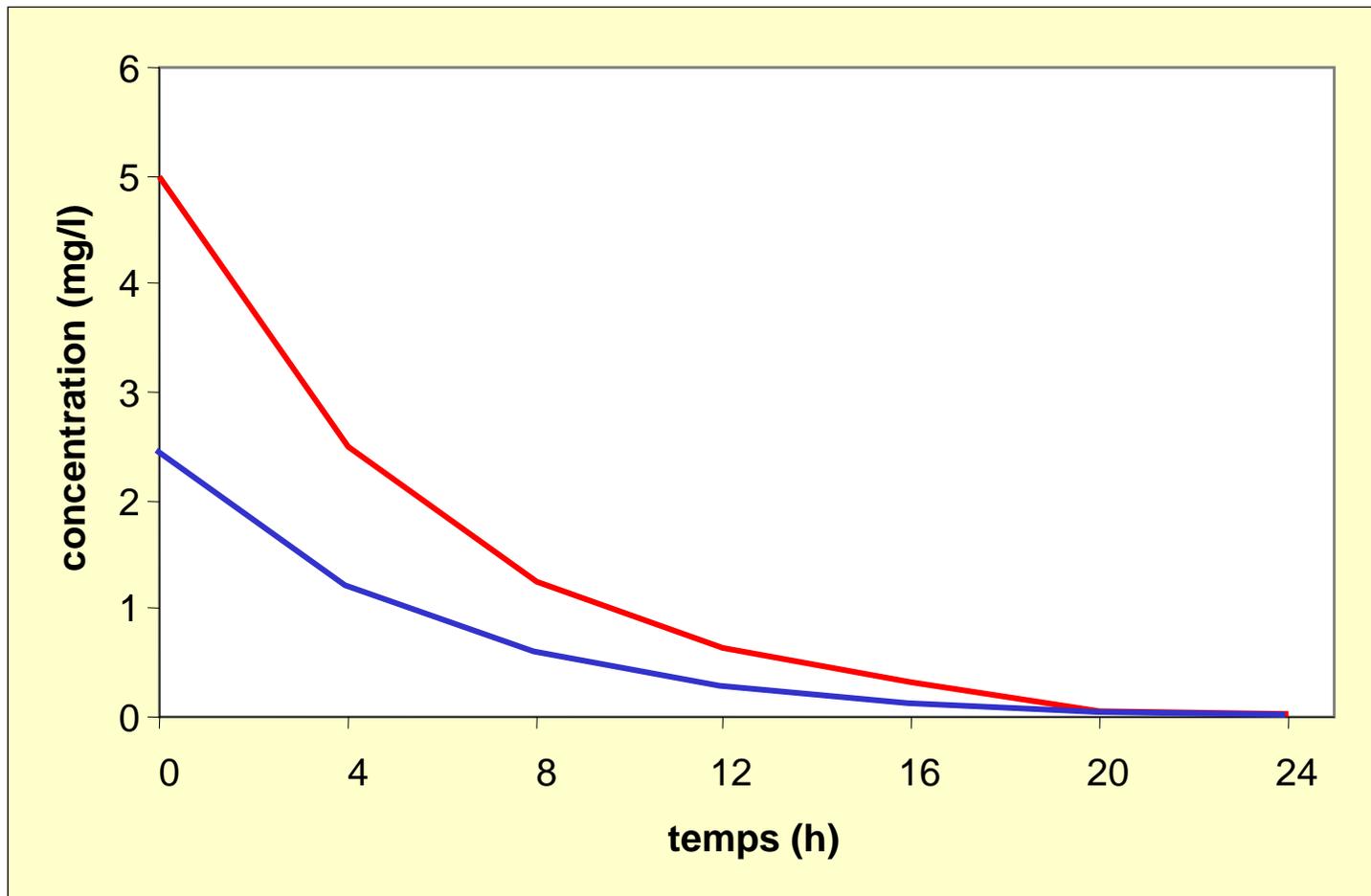
$$\text{AUC} = \text{dose} / \text{Cl}$$

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

Fluoroquinolones : exemple pratique

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

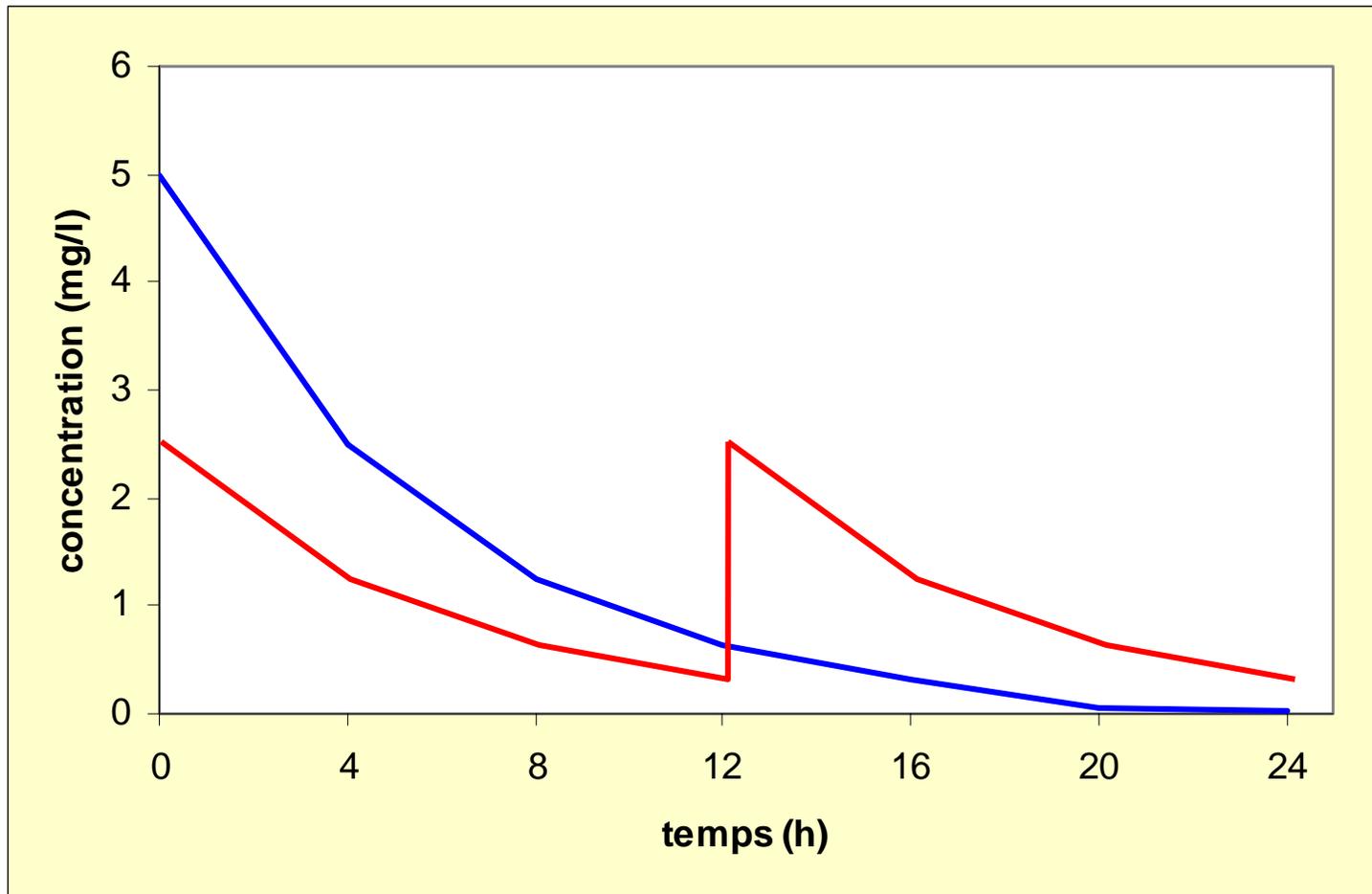
↓ ajuster la dose



Fluoroquinolones : exemple pratique

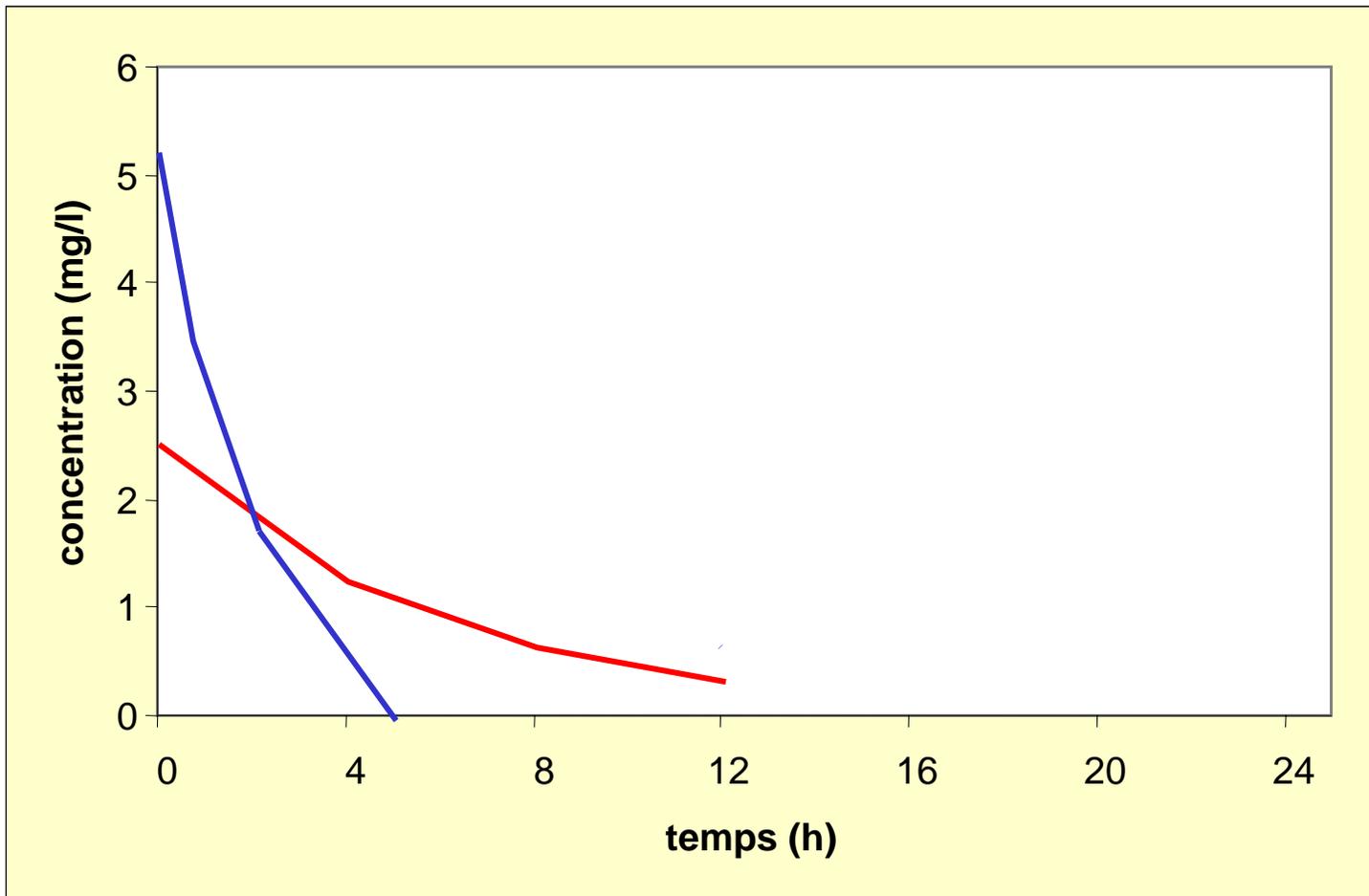
2. L'AUC est indépendante du nb d'administrations (mais PAS le pic)

↓ prendre le schéma qui convient



Fluoroquinolones : exemple pratique

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



Fluoroquinolones

Résumé

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

Fluoroquinolones : choix du schéma posologique

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

Avantages

- rapport pic /MIC
- compliance améliorée



Effets secondaires liés à des pics TROP élevés :

Toxicité pour le SNC

Inhibition de l'activité des CYP 450
chondrotoxicité
phototoxicité

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

Fluoroquinolones : choix de la dose

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

**Rechercher la dose pour une
CMI donnée**

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

Fluoroquinolones : choix de la dose

Ciprofloxacin: ajustement des doses en fonction de la CMI

CMI	AUC pour $AUC/CMI=125$	Dose
0.125	17	400
0.25	34	800
0.4	51	1200

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

Fluoroquinolones : choix de la molécule

$$AUC / CMI = 125$$

**rechercher la molécule
présentant l'activité intrinsèque
adéquate**

$$CMI = AUC / 125$$

Fluoroquinolones : choix de la molécule

molécule	Dosage (mg/24h)	AUC *	CMI pour AUC/ CMI = 125	CMI <i>S. pneumoniae</i>
ofloxacine	400	66	0.5	2
lévofloxacine	500	73	0.4	1
ciprofloxacine	1000	40	0.3	0.5-2
moxifloxacine	400	48	0.4	0.01-0.5

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