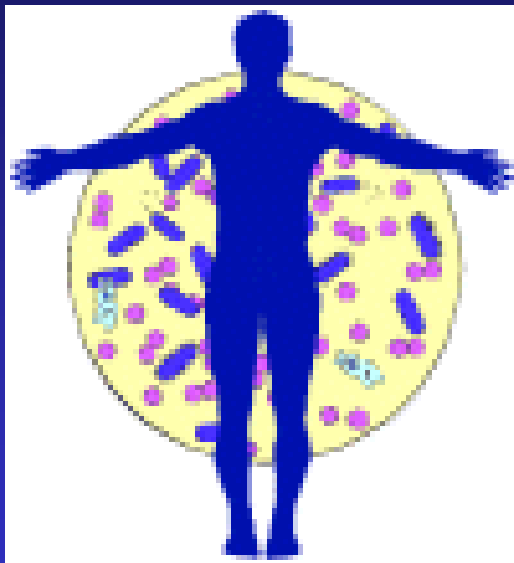


Pharmacocinétique/Pharmacodynamie (PK/PD) des antibiotiques : cours de perfectionnement



Welcome

- Pourquoi le PK/PD est-il important ?
- Qui sommes-nous ?
- Programme de la session

Cliquez sur chacun des titres pour vous rendre à la section correspondante, ou pressez la barre d'espace pour visionner la dia suivante

PK / PD des anti-infectieux : les origines

La base:

- l'usage des anti-infectieux a souvent été irrationnel ou non fondé sur des principes de pharmacodynamie
 - recherche de doses faibles par crainte de toxicité
 - “erreurs” dans la dose sélectionnée lors de l'enregistrement
 - mauvaise compréhension des “schémas optimaux”
- la pharmacocinétique était utilisée pour établir la “présence de médicament” dans l'organisme plutôt que pour corrélérer la dose et l'efficacité



La pharmacodynamie des anti-infectieux est restée “*terra incognita*” jusqu'il y a une dizaine d'années

PK/PD des ant-infectieux : où en sommes-nous ?

Au cours des 10 dernières années, 3 concepts principaux ont émergé et ont montré leur utilité :

- **Les relations dose-effets ne sont pas les mêmes pour tous les anti-infectieux**
par ex.: beta-lactames ou glycopeptides
vs fluoroquinolones ou aminoglycosides
- **L'intégration d'études PK/PD dans le développement préclinique et clinique précoce permet actuellement de prédire le succès ou l'échec de nouvelles molécules**
- **Le PK/PD peut aider à prévenir l'émergence de résistance**

PK/PD: applications depuis 1989 ...

- Amélioration de l'usage d'antibiotiques existants
 - aminoglycosides 1 X/jour
 - ASC (= AUC*) des fluoroquinolones
 - infusion continue des β -lactames
- Amélioration de l'usage de nouveaux antibiotiques
 - enregistrement de nouvelles molécules
 - définition des doses optimales dans les schémas de remboursement
- Lutte contre la résistance ...

PK /PD en action auprès des autorités d'enregistrement

**EMEA
Juillet
1999**



" **le dosage inapproprié** des antibiotiques est probablement une cause importante **de mauvais usage** et **de la sélection de résistance** qui y est liée .

La recommandation de dosages appropriés dans différents types d'infections constituerait à cet égard une partie importante d'une stratégie intelligente.

La possibilité d'approuver un dosage sur base de considérations **pharmacocinétiques** et **pharmacodynamiques** sera étudiée par un groupe de travail du CPMP* ...”

* Committee for Proprietary Medicinal Products

PK / PD en action en clinique

Bacterial eradication in the treatment of otitis media

Ron Dagan and Eugene Leibovitz

Drugs differ in their ability to eradicate various pathogens from the middle-ear cavity during acute otitis media (AOM), and these differences clearly affect clinical outcome. Outcome is derived from differences in the association between concentrations of the drugs at the site of infection and the antimicrobial effect (termed pharmacodynamics). These differences are even more marked in the present era of antimicrobial resistance. However, since AOM is a self-limiting disease in most cases, difference in clinical outcome is more difficult to ascertain than that of bacteriological outcome, which is measured within 3–5 days. A favourable clinical outcome regardless of the bacteriological effect of the drug can result in false optimism when less-effective antibiotic drugs are used. Inappropriate study design and manipulation of clinical results add to this confusion. In this review we attempt to highlight the evidence regarding bacteriological response to antibiotics in AOM and to draw attention to potential flaws that may mislead clinicians.

Lancet Infect Dis 2002; 2: 593–604

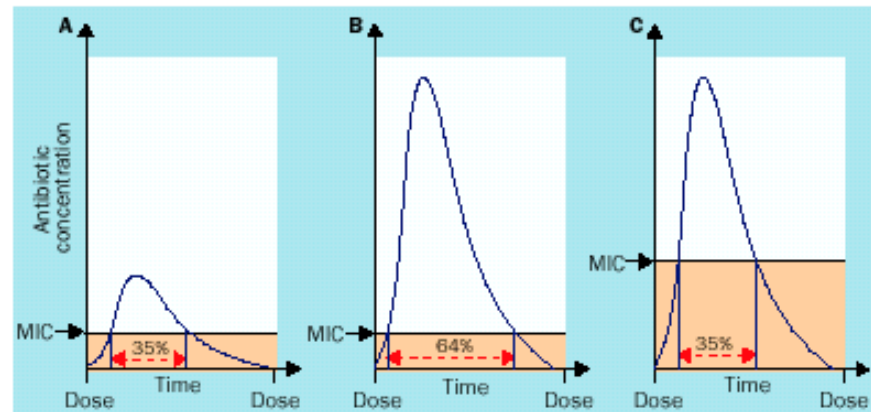


Figure 1. Relation of the free drug concentration at the site of infection to the minimal inhibitory concentration of the drug to the pathogen. (A) A β -lactam drug that achieves concentration above the MIC for <40% of the dosing interval is predicted to have a high rate of failure. (B) Another drug, if administered against the same organisms as in curve A, will show a high rate of eradication, since its concentration at the site of infection exceeds 40–50% of the dosing interval. (C) By increasing the MIC, the pathogen that was easily eradicated under the condition presented in curve B will not be eradicated if the concentrations of the same drug as in curve B does not exceed 40% of the dosing interval.

exudates worldwide and causes roughly 40% of episodes of otitis media.² However, in some recent studies, *H influenzae* was more common than *S pneumoniae* in AOM.^{10–12} *S pneumoniae* may be a more virulent pathogen than nontypable *H influenzae* and *M catarrhalis*.^{13–18} Altogether, *S pneumoniae* and nontypable *H influenzae* constitute in most studies more than 80% of all AOM pathogens, and thus bacterial eradication of these two organisms is the key

Et donc ...à quoi sert ce cours ?

Nous allons essayer
de répondre à vos questions...

Education ...

Education ...

Education ...



Mais, avant de commencer, qui sommes-nous ?

Françoise Van Bambeke, Pharm, PhD

Els Ampe, Pharm.

Paul M. Tulkens, MD, PhD

Professeurs de Pharmacologie, Pharmacothérapie, et
développement du médicament

Département des sciences
Pharmaceutiques

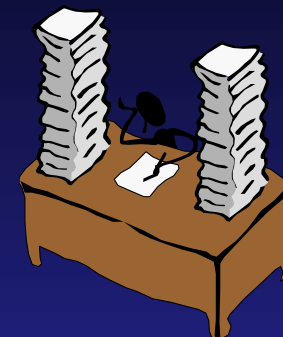
Université catholique de Louvain,
Bruxelles, Belgique





Programme, s.v.pl ...

1. Introduction générales aux paramètres microbiologiques
2. Pharmacocinétique (PK) : les bases
3. Pharmacodynamie (PD)
 - A. les concepts
 - B. les méthodes
 - C. données actuelles sur les principales classes d'antibiotiques
4. Résistance
 - A. mécanismes et épidémiologie
 - B. PK/PD pour combattre la résistance
5. Recommandations cliniques, ou comment mettre le PK/PD en pratique...
 - A. Principes
 - B. Infections respiratoires
 - C. Infections urinaires



References

Ce que vous avez toujours voulu savoir, mais n'avez jamais osé demander, parce que cela semble si simple ... et que vous ne saviez pas comment l'aborder ...