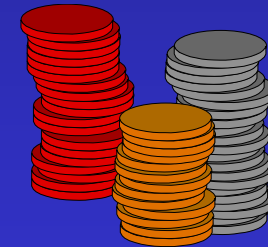


# Pharmacodynamie: données actuelles

comment doser

en fct du temps

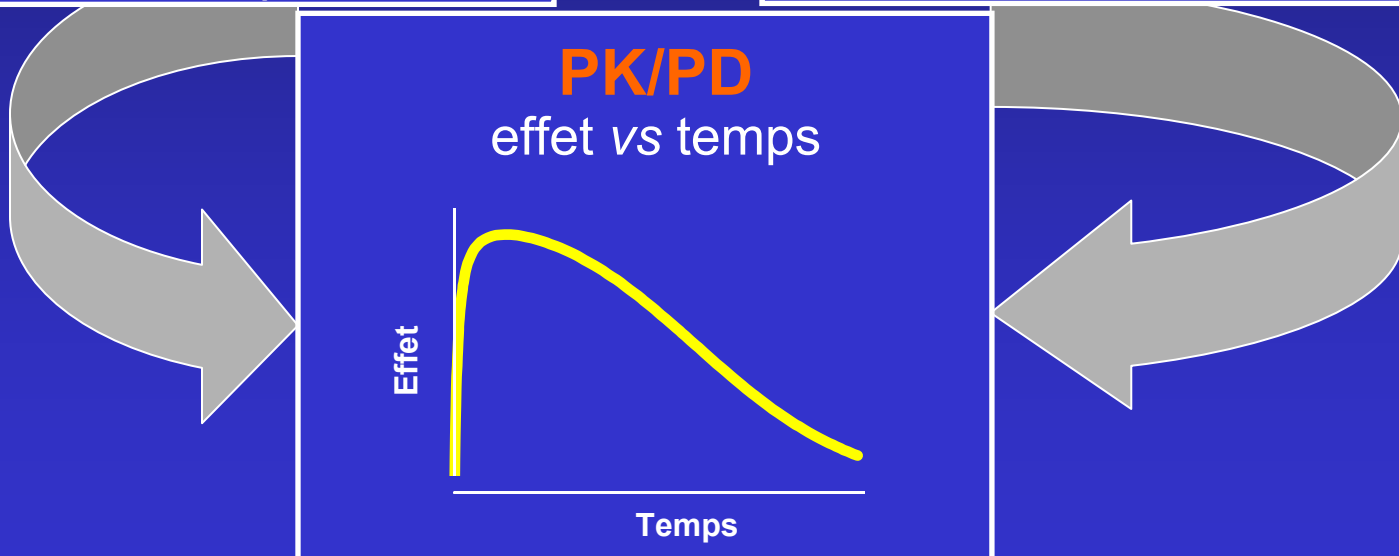
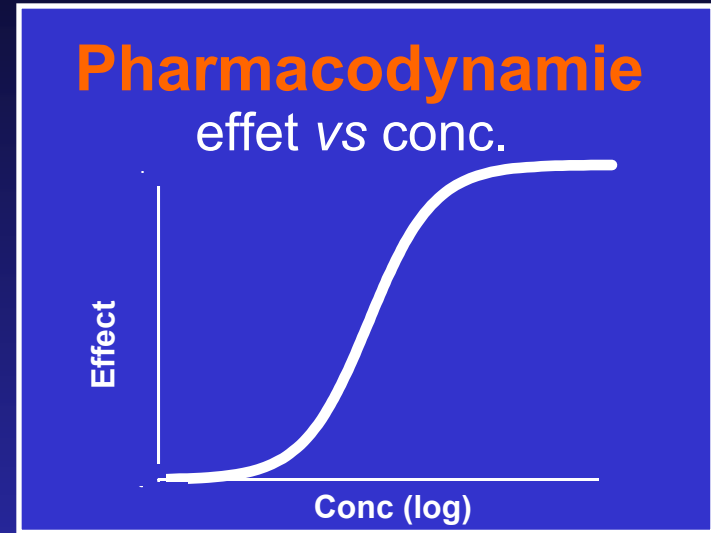
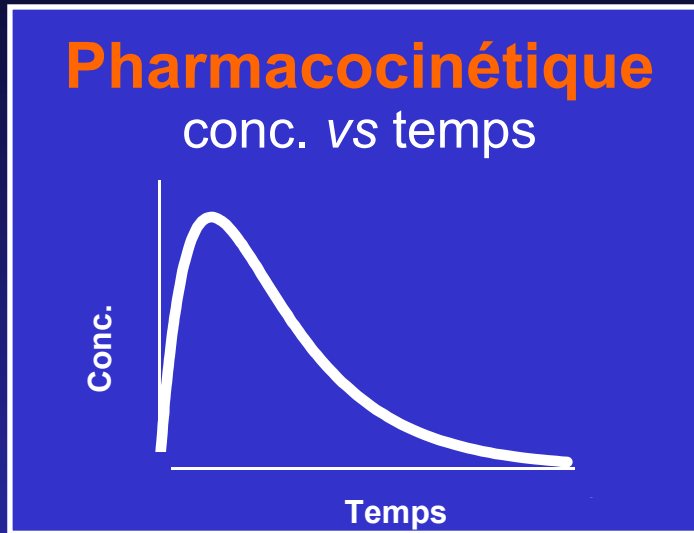
en fct de la concentration



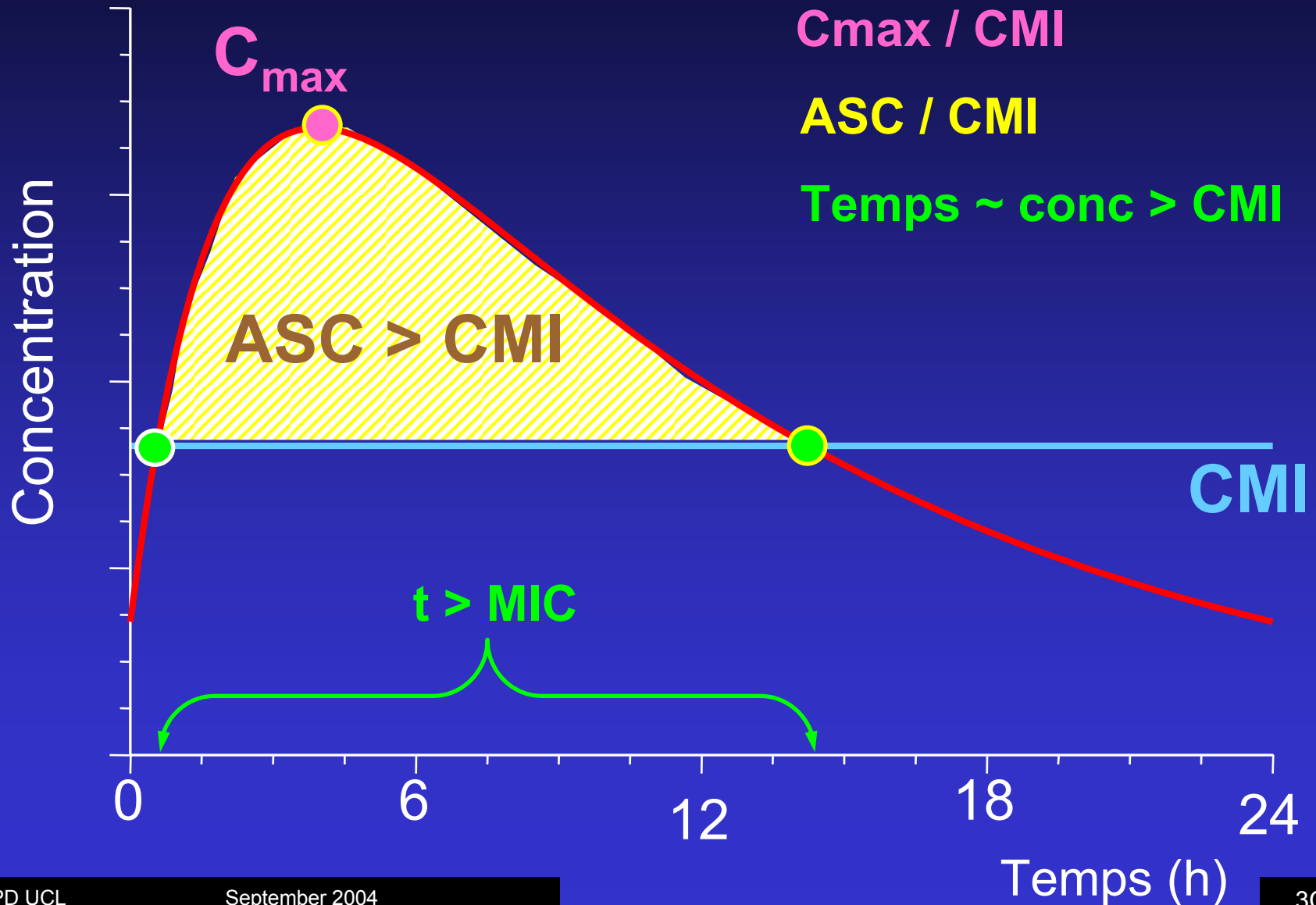
les antibiotiques

?

# De la pharmacocinétique à la pharmacodynamie...



# De la pharmacocinétique à la pharmacodynamie...



# Principales caractéristiques PK/PD des antibiotiques

Les antibiotiques actuels peuvent être divisés en 3 groupes :

- temps - dépendants ( $T > CMI$ )
- ASC / CMI - dépendants
- à la fois ASC / CMI et pic / CMI -dépendants



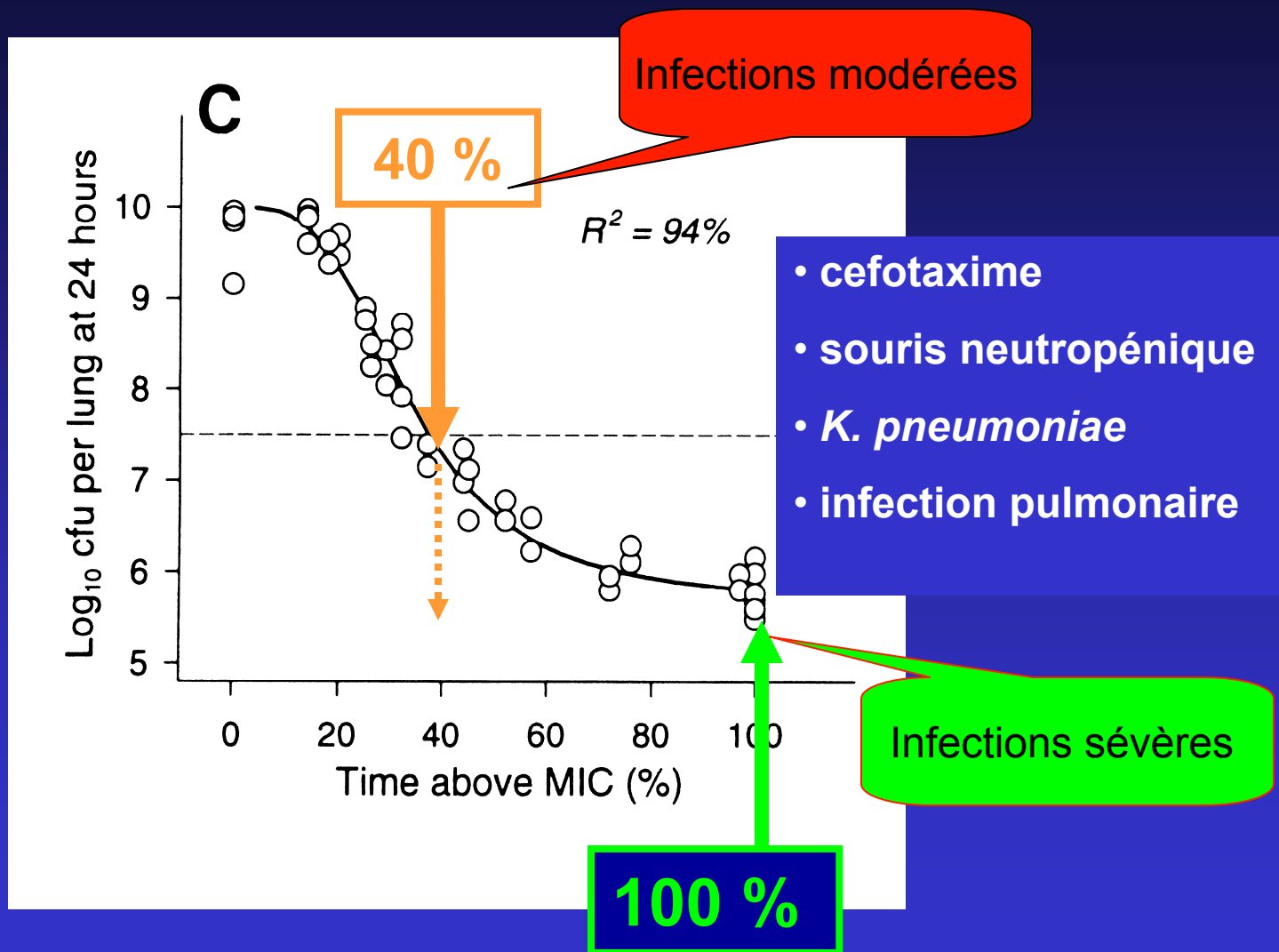
# Antibiotiques du Groupe # 1

(d'après W.A. Craig, 2000; révisé en 2002)

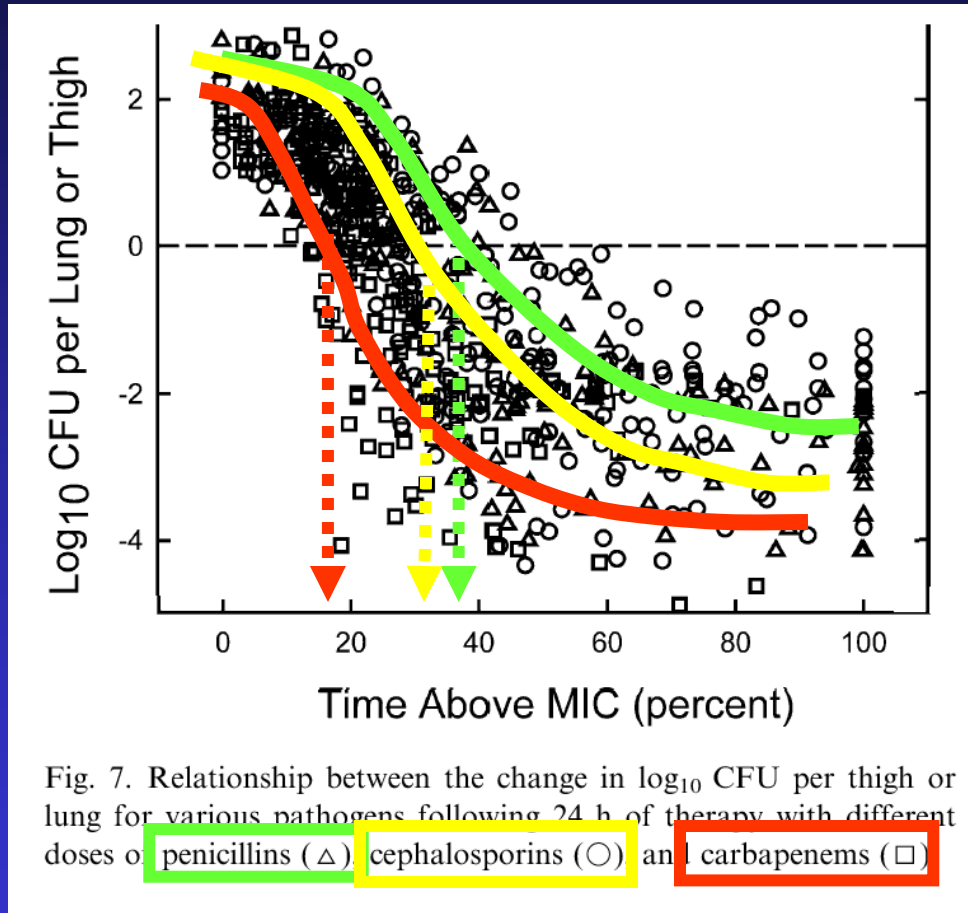
## 1. Antibiotiques à effets temps-dépendants et pas ou peu d'effets persistants

AB	Paramètre PK/PD	But
$\beta$ -lactames clindamycine oxazolidinones flucytosine	Temps > CMI	Maximiser le temps d'exposition

# Combien de temps faut-il rester au-dessus de la CMI ?



# Plus de données expérimentales pour les pénicillines, céphalosporines et carbapénèmes ...



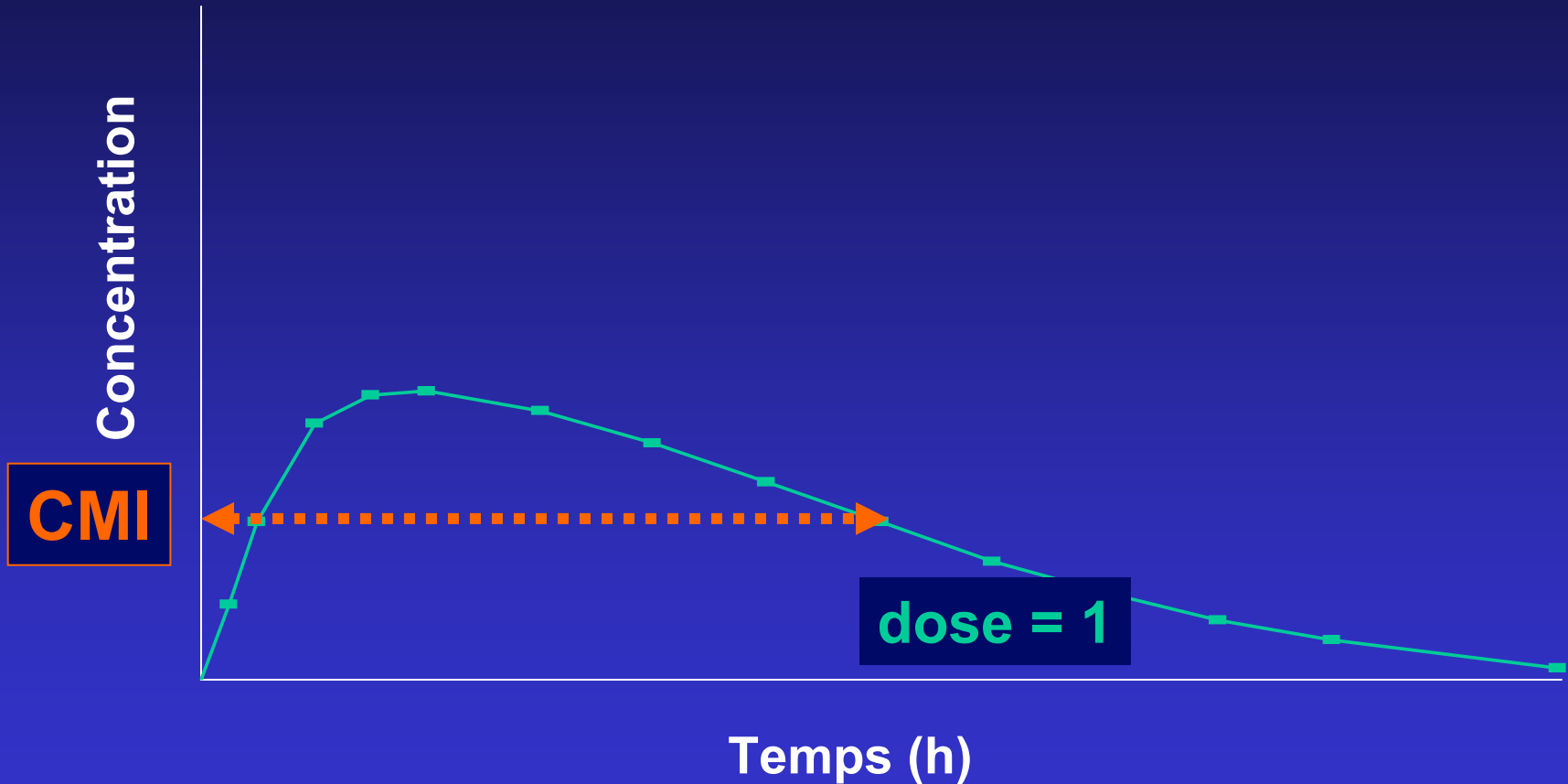
différent pathogènes

- même allure de la dose-réponse
- diff. dans  $T > CMI$  pour un effet statique (penicill. > carbap.)
- différents  $E_{max}$  (penicill. < carbap.)

Andes & Craig Int. J. Antimicrob. Agents 2002, 19: 261-268

# Comment optimiser le $T > CMI$ ?

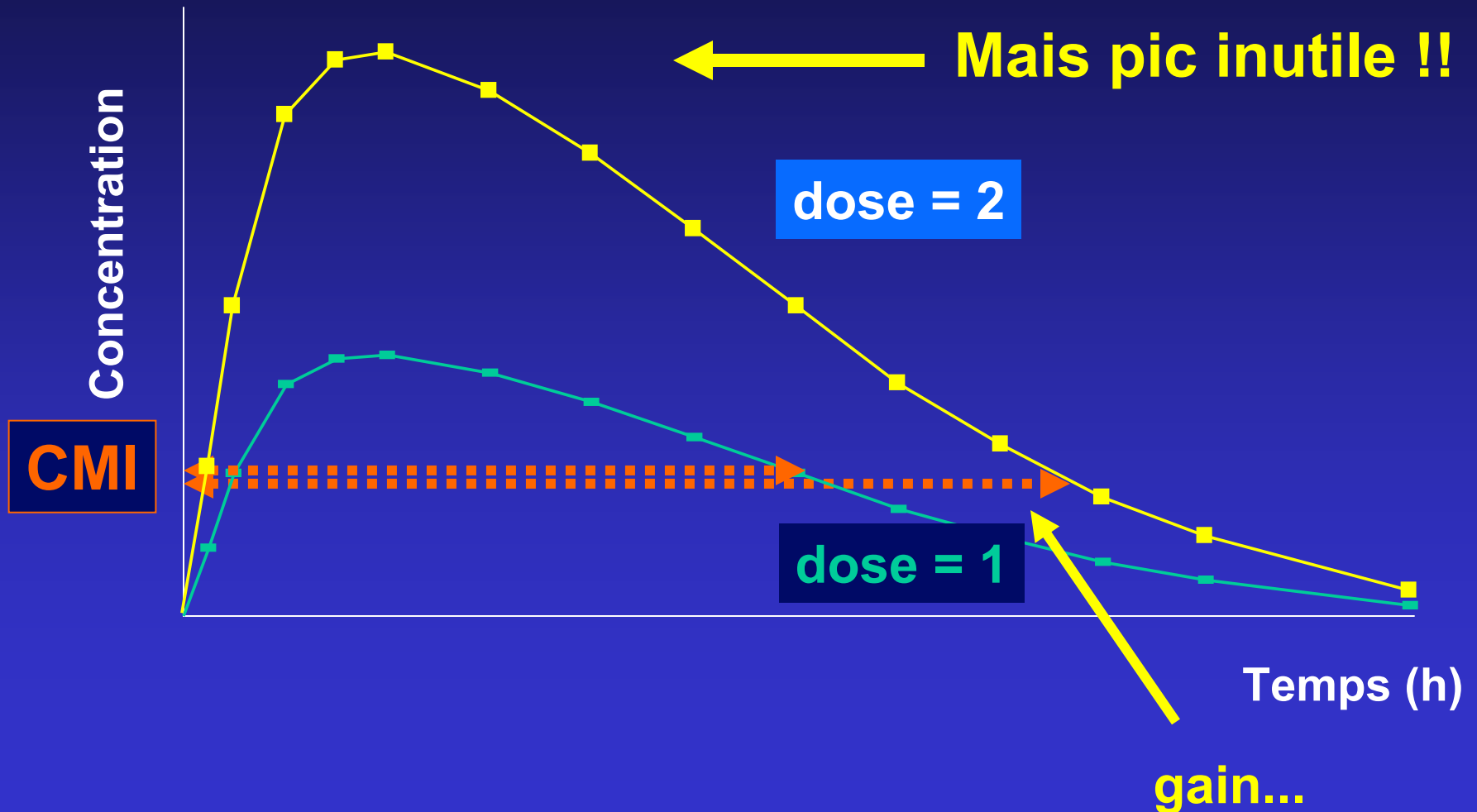
## 1. Augmenter la dose unitaire ?





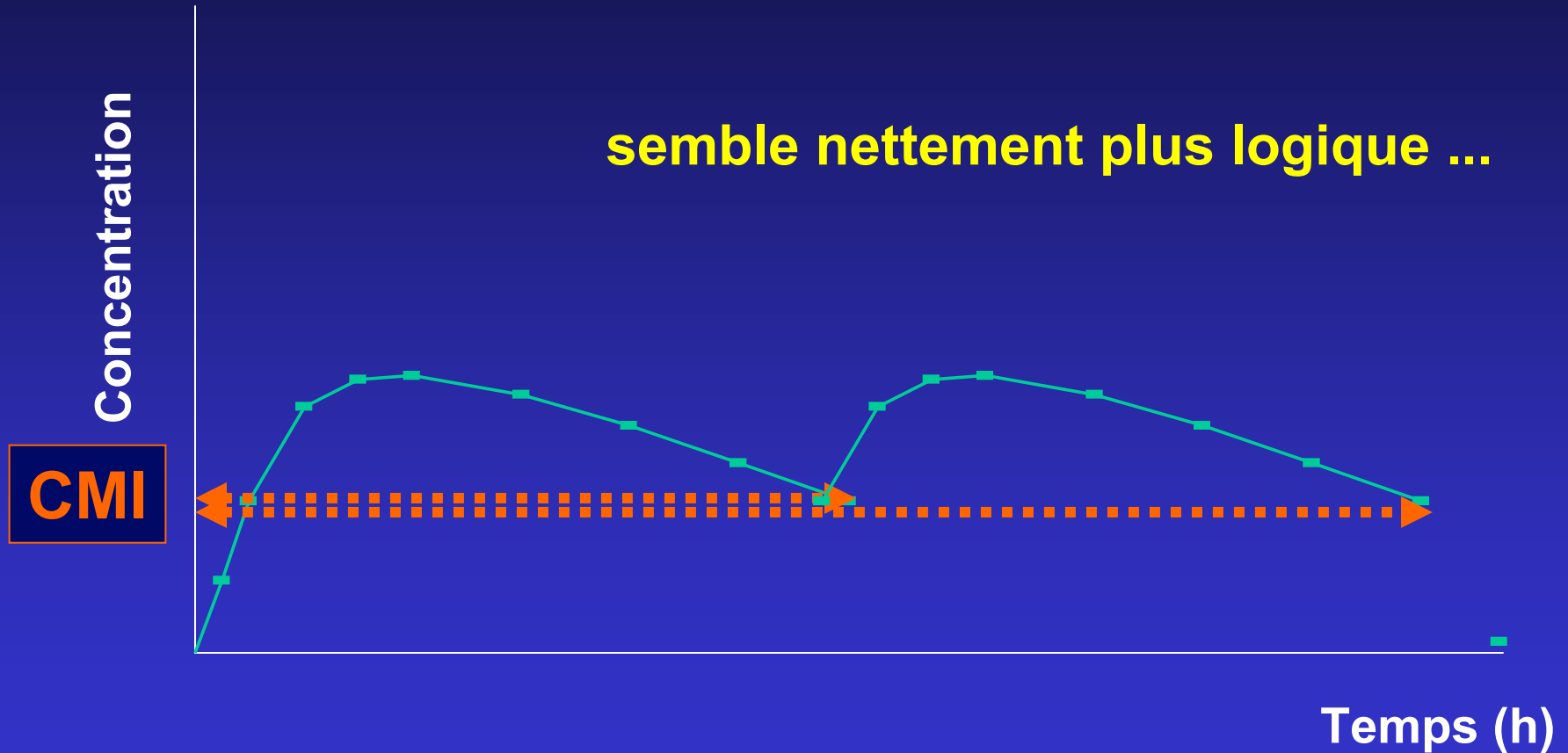
# Comment optimiser le $T > CMI$ ?

## 1. Augmenter la dose unitaire ?



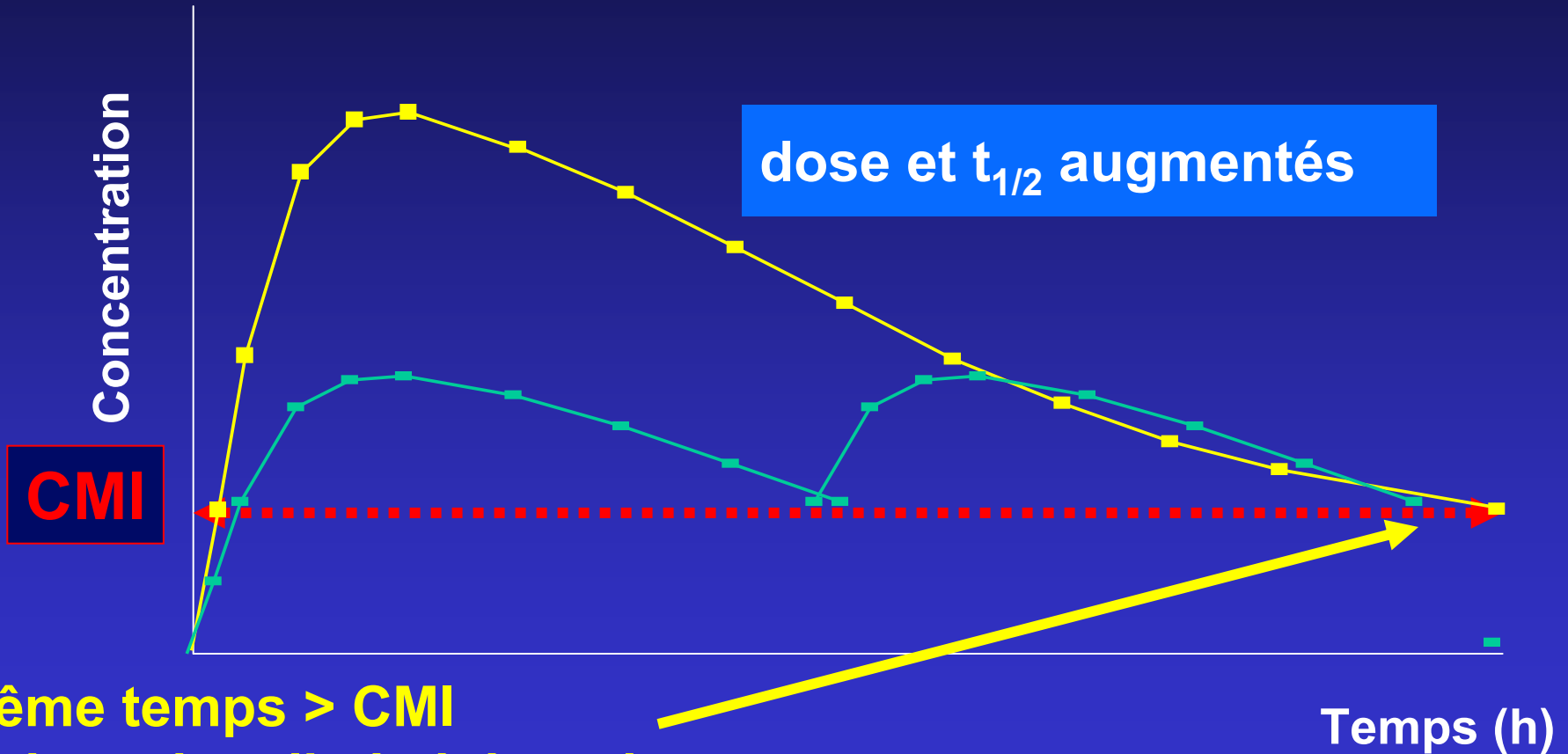
# Comment optimiser le $T > CMI$ ?

## 2. Augmenter le nombre d'administrations ?



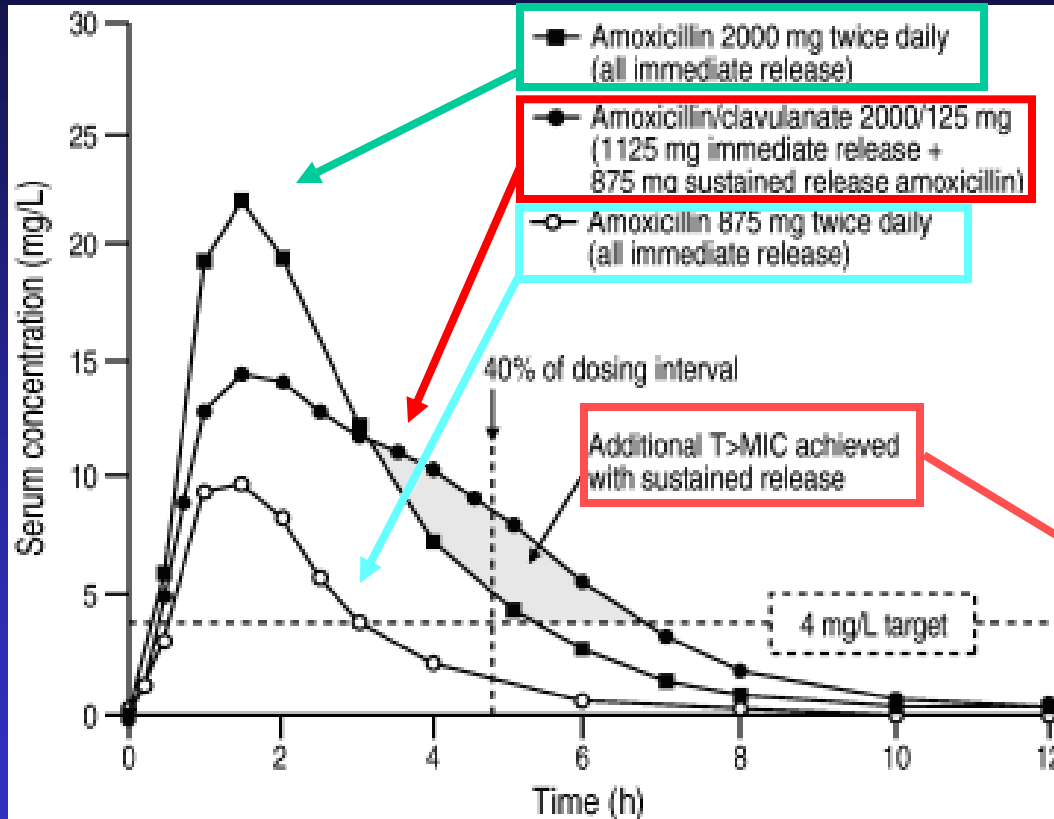
# Comment optimiser le $T > CMI$ ?

## 3. Concevoir une forme retard avec dose augmentée ?



même temps  $>$  CMI  
mais moins d'administrations...  
→ meilleure compliance

# Qu'est-ce qu'une forme retard ?



Jacobs, CMI (2004) 10 suppl 2 18-27

## Exemple : amoxicilline/acide clav.

1125 mg d'amoxi  
+ 875 mg d'amoxi sous  
une forme galénique  
à libération prolongée  
+ 125 mg d'ac. clav.

Permet de

- ↘ le pic (inutile)
- ↗  $t > CMI$  (utile)

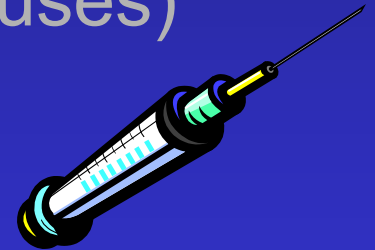
p/r à la même dose à libération immédiate

# $\beta$ -lactames : applications...

- Infections respiratoires (formes orales)...

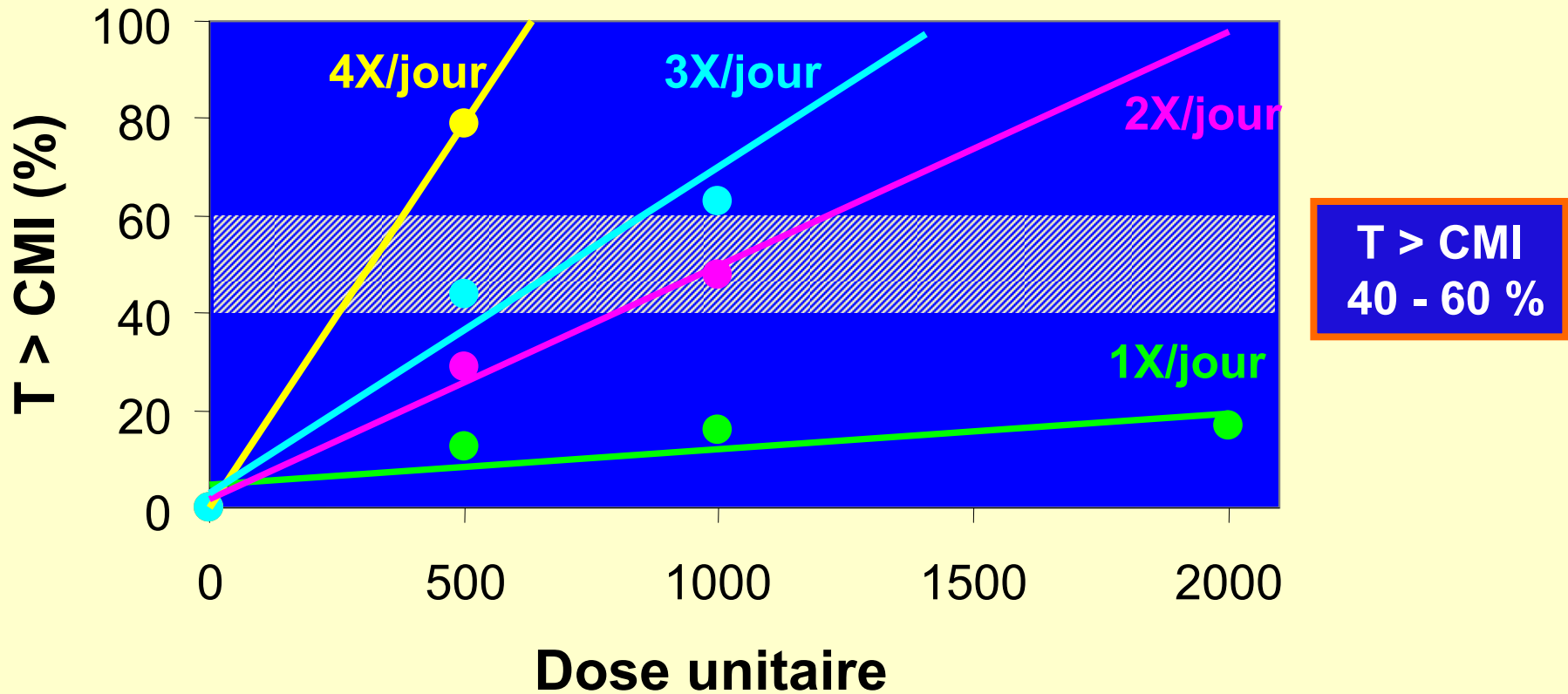


- Infections graves (formes intraveineuses)



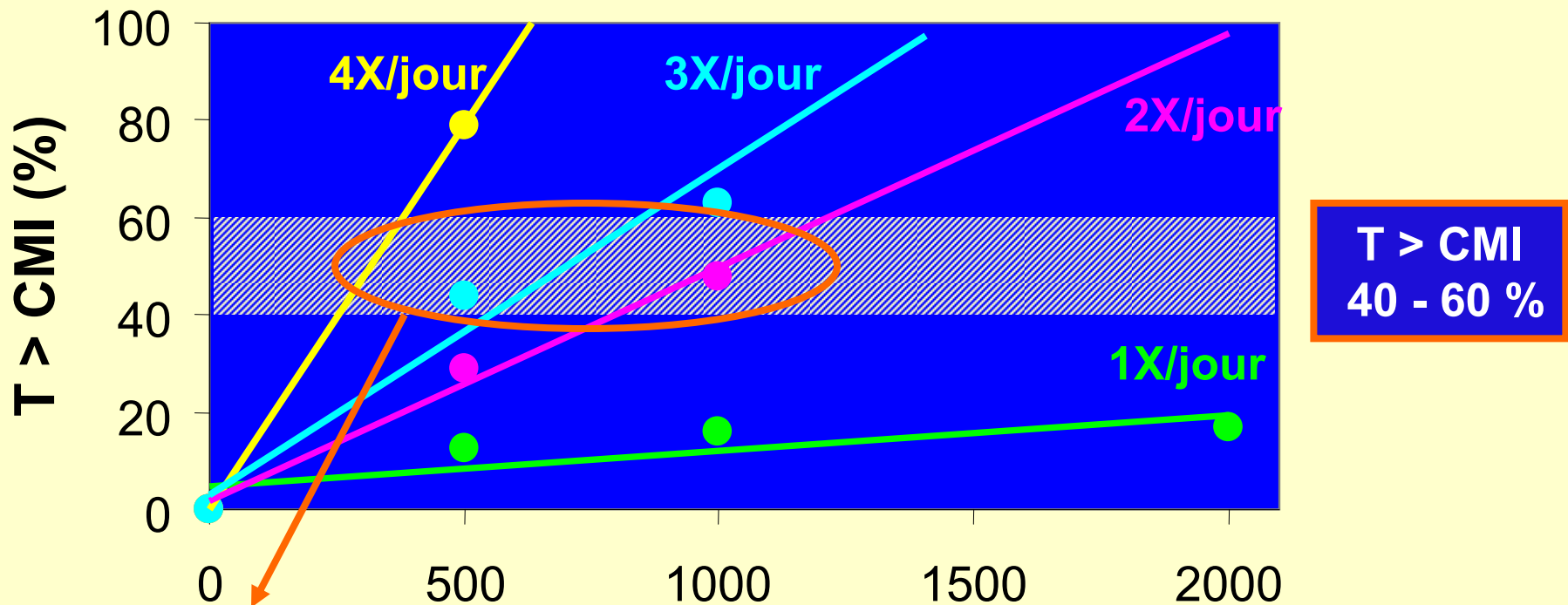
# Optimisation du dosage de l'amoxicilline

## Amoxicilline orale (CMI = 1 mg/l)



# Optimisation du dosage de l'amoxicilline

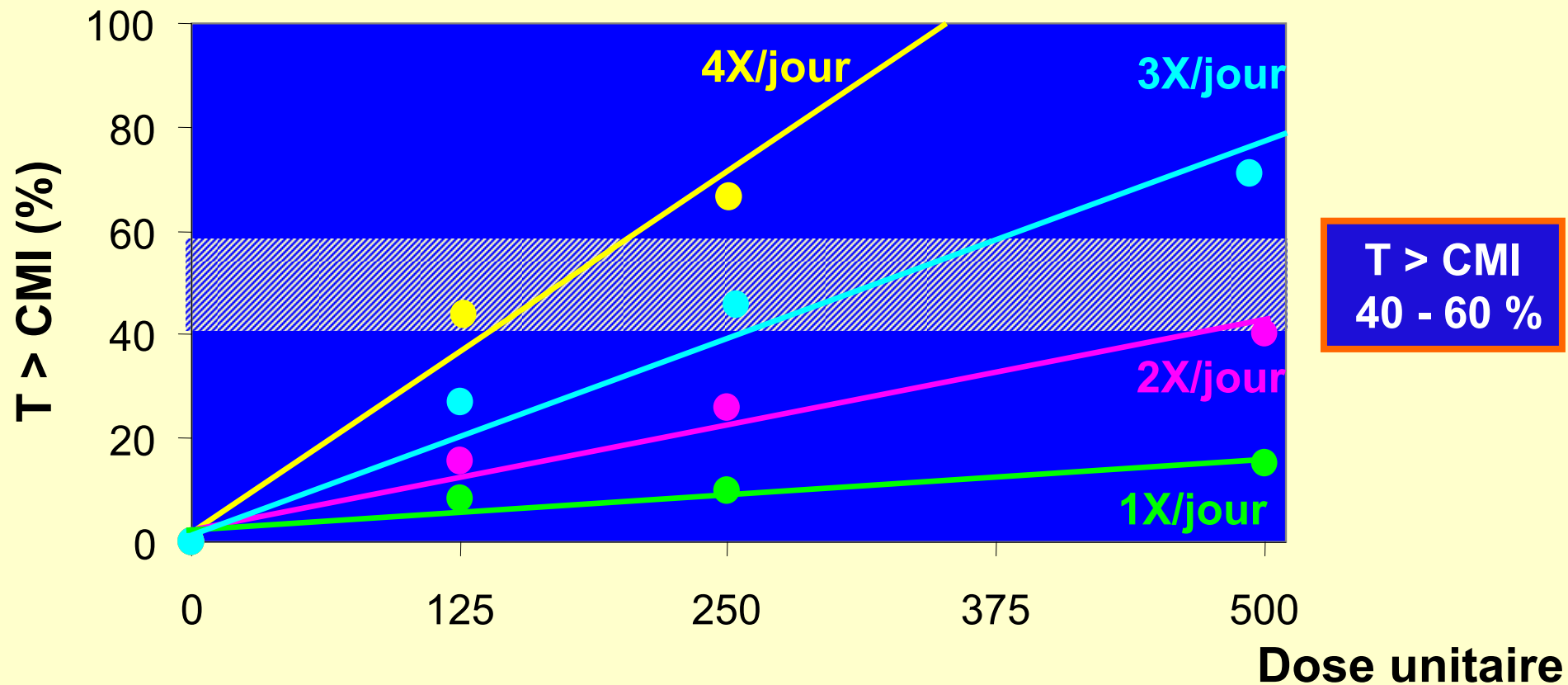
## Amoxicilline orale (CMI = 1 mg/l)



**Doses appropriées: Dose unitaire**  
**500 mg 3-4 X/j ou 1000 mg 2X/j**

# Optimisation du dosage du céfuroxime

## Cefuroxime oral (CMI = 1 mg/l)

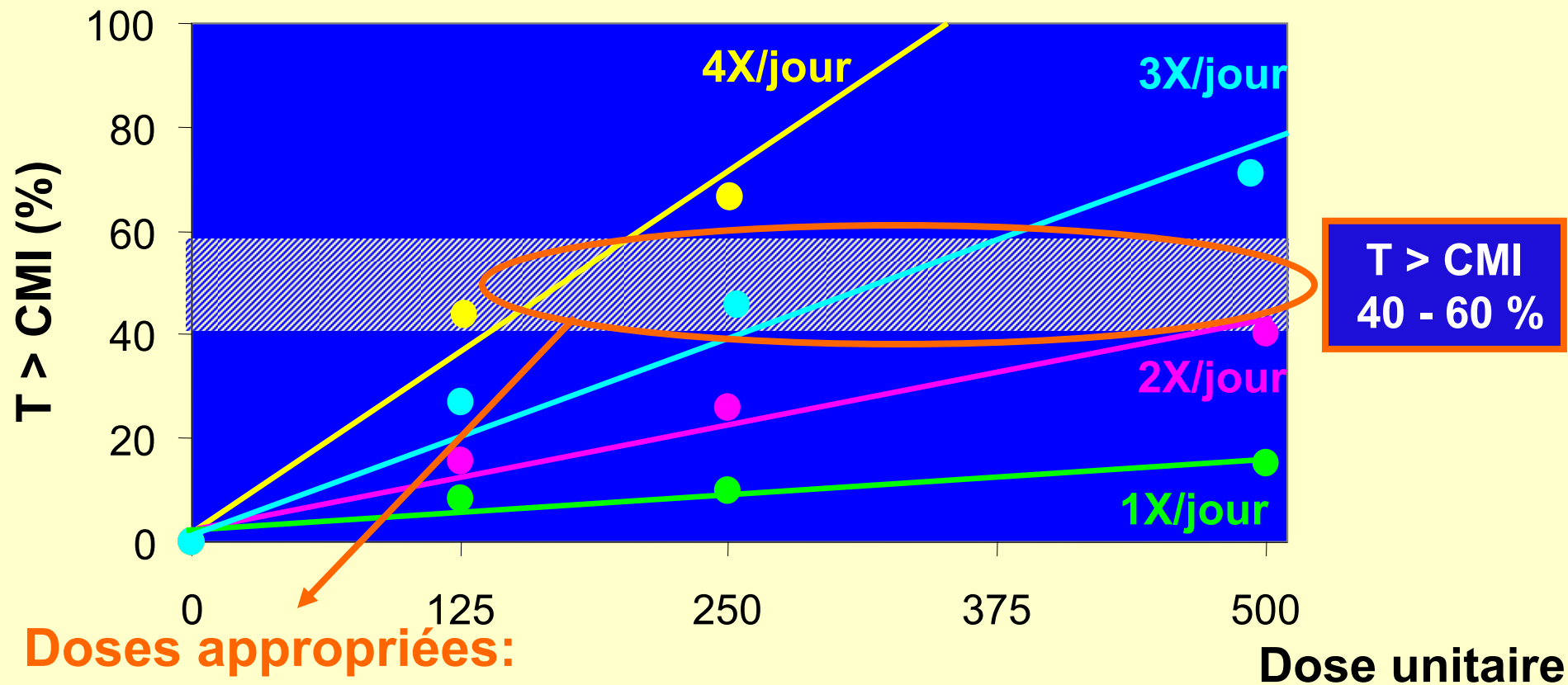


T > CMI  
40 - 60 %



# Optimisation du dosage du céfuroxime

## Cefuroxime oral (CMI = 1 mg/l)



**Doses appropriées:**

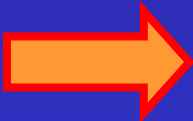
**125 mg 4 X/j ou 250 mg 3X/j ou 500 mg 2X/j**

**T > CMI  
40 - 60 %**

## $\beta$ - lactames orales et *S. pneumoniae*

Une CMI de  $\sim 2 \mu\text{g/ml}$  est la limite de ce que vous pouvez couvrir dans des conditions optimales, c.à.d. 3 x / jour et avec une dose journalière totale de

- 3 g pour l'amoxicilline
- 1-1.5 g pour le céfuroxime-axétil



**point critique PK/PD pour une  $\beta$ - lactame po:  
CMI  $< 2 \mu\text{g/ml}$**

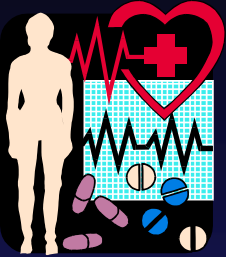
# $\beta$ -lactames : applications...

- Infections respiratoires (formes orales)...



- Infections graves (formes intraveineuses)





# Pharmacocinétique typique d'une $\beta$ -lactame IV \*

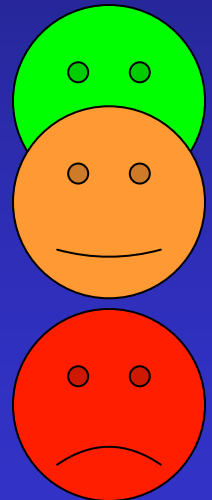
temps (heures)	concentration sérique pour		
	0.5 g	1 g	2 g
2	25	50	100
4	12.5	25	50
6	6	12	25
8	3	6	12
10	1.5	3	6
12	0.75	1.5	3

\* Administration unique; demi-vie 2h ;  $V_d = 0.2$  l/kg

# Pharmacocinétique typique d'une $\beta$ -lactam IV \*



temps (heures)	concentration sérique pour		
	0.5 g	1 g	2 g
2	25		
4	12.5	25	50
6	6	12	25
8	3	6	12
10	1.5	3	6
12	0.75	1.5	3

Où préférez-vous vous situer ?



\* Administration unique; demi-vie 2h ;  $V_d = 0.2$  l/kg

# Optimisation des $\beta$ -lactames IV vis-à-vis des organismes "difficiles"

- 2 g toutes les 12 h  T > CMI = 100 %  
si CMI  $\leq$  3 mg/L !
- 2 g toutes les 8 h  T > CMI = 100 %  
si CMI  $\leq$  12 mg/L

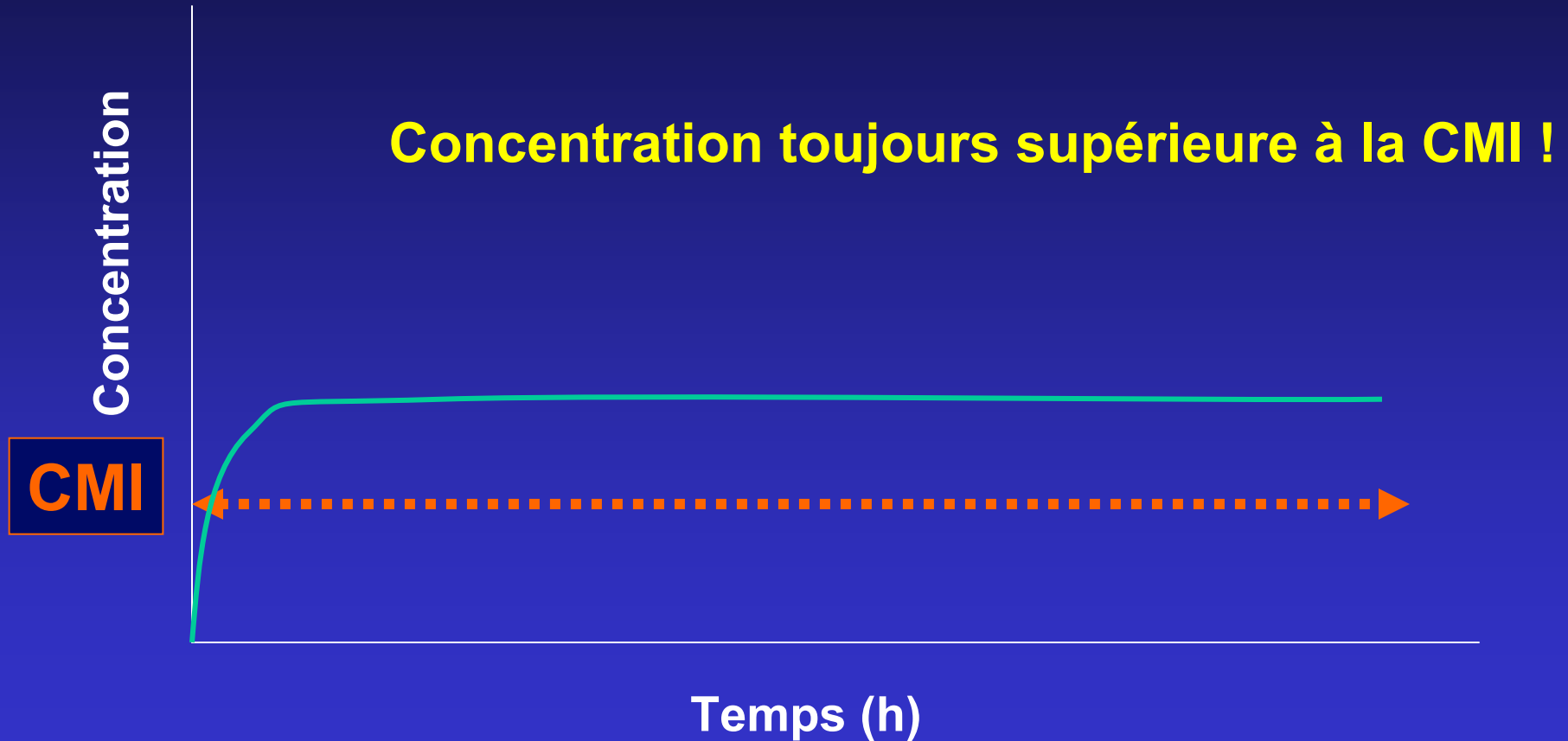
Une administration plus fréquente est la bonne manière d'augmenter les limites d'activité des  $\beta$ -lactames dans les cas difficiles...



**Point critique PK / PD pour  
une  $\beta$ -lactame IV: CMI < 8  $\mu$ g/ml**

# Peut-on faire encore mieux ?

## 4. Infusion continue



# L'infusion continue : la solution ?

## Oui:

- forme optimisée d'administration
- possibilité d'obtenir des concentrations stables aux environs de 20 à 40 mg/L

## Mais attention ...

- à la stabilité des molécules
  - le noyau  $\beta$ -lactame est intrinsèquement fragile ...  
→ température !!!
- Aux incompatibilités avec d'autres molécules également administrées en continu



**Règles du prudence à respecter ....**



# Antibiotiques du Groupe # 2

(d'après W.A. Craig, 2000; révisé en 2002)

2. Antibiotiques avec effet **temps-dépendant**, pas ou peu d'influence de la concentration, mais des effets persistants prononcés

AB	Paramètre PK/PD	But
glycopeptides tétracyclines macrolides streptogramines fluconazole	ASC / CMI	optimiser la quantité d'antibiotique

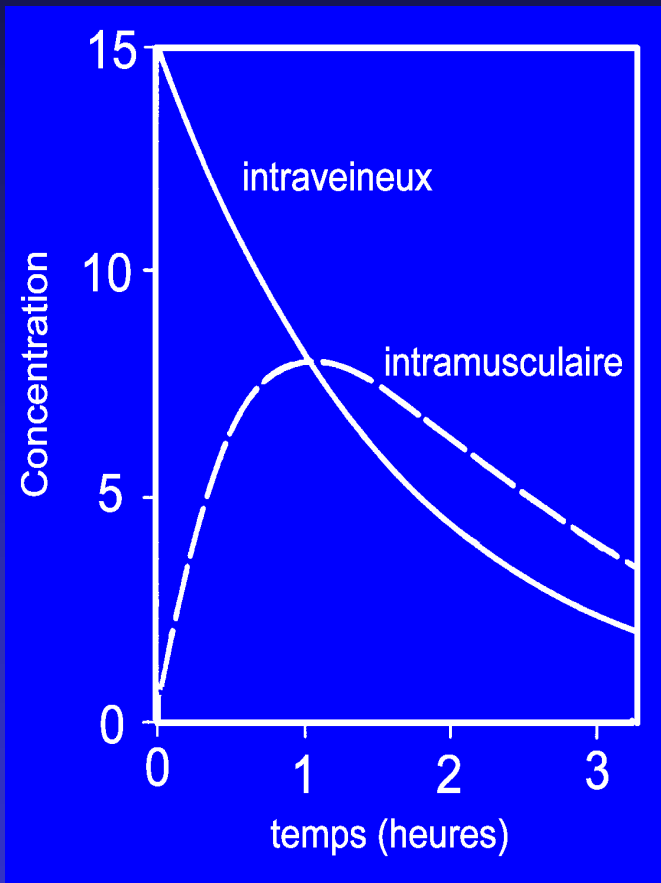
# Antibiotiques du Groupe # 3

(d'après W.A. Craig, 2000; révisé en 2002)

## 3. Antibiotiques à activité bactéricide **concentration-dépendante** et doués d'effets persistants prolongés (effet postantibiotique)

AB	Paramètre PK/PD	But
aminoglycosides fluoroquinolones daptomycine kétolides amphotéricine	pic et ASC / CMI	optimiser le pic et la quantité d'antibiotique

# Aminoglycosides : obtenir un pic



1. Mode d'administration adéquat

➔ administration IV

2. Calcul du pic nécessaire

➔ pic minimal: = 8 X CMI

3. Calcul de la dose nécessaire

➔  $\text{pic} = \text{dose} / V_d$

➔  $\text{dose} = \text{pic} \times V_d$

➔  $\text{dose} = 8 \times \text{CMI} \times V_d$

# Aminoglycosides : quelle dose pour quelle CMI ?

dose (mg/kg)	pic (mg/L) pour $V_d = 0.25$ l/kg	pic/CMI			
		si CMI =			
		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

# Optimisation de l'usage des aminoglycosides

Ne traitons pas avec un aminoglycoside des bactéries présentant une CMI

- > 2  $\mu\text{g/ml}$  pour les molécules dont la dose max. journalière est 6 mg/kg
- > 4  $\mu\text{g/ml}$  pour les molécules dont la dose max. journalière est 15 mg/kg

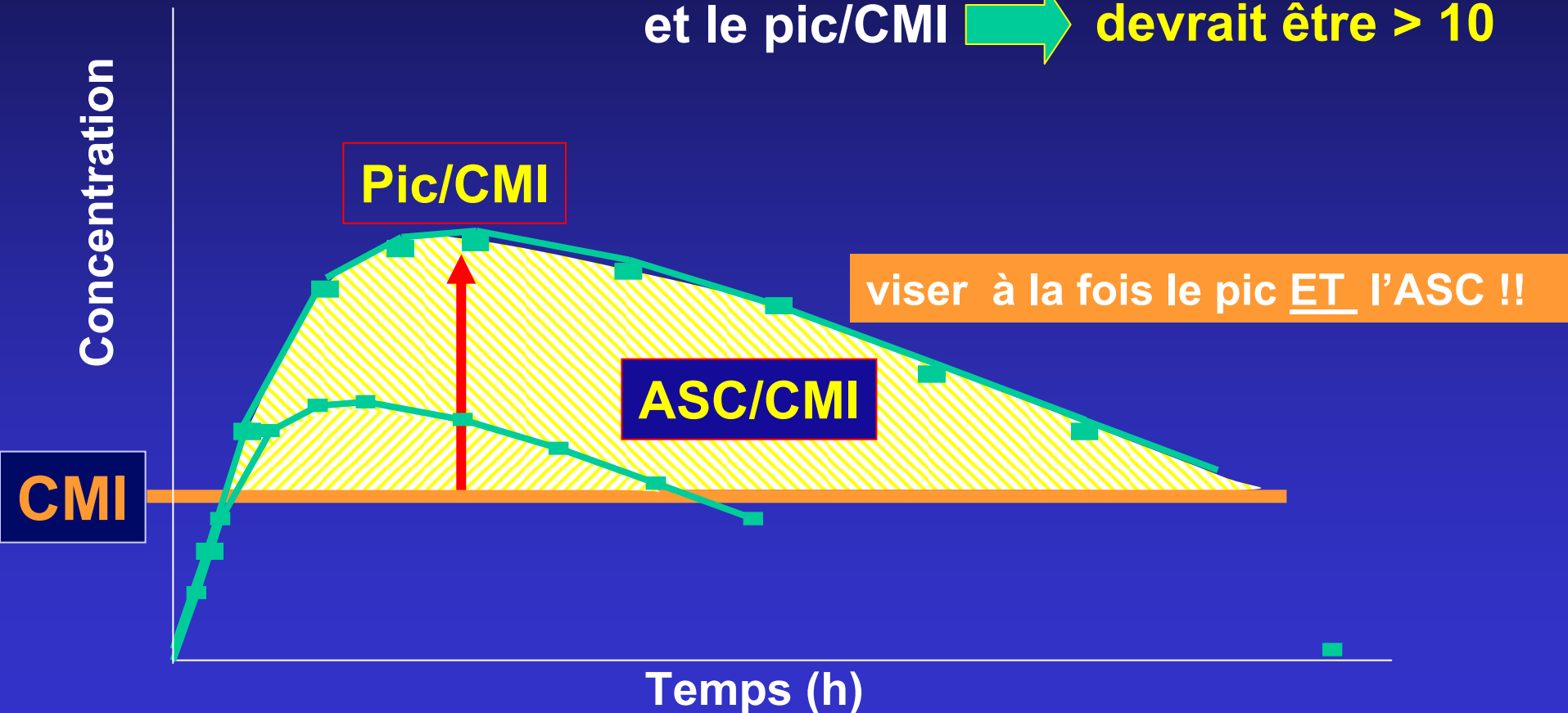
## Points critiques PK / PD pour les AG

- Genta, Netil, Tobra : 2  $\mu\text{g} / \text{ml}$
- Amika / Isépa : 4  $\mu\text{g} / \text{ml}$

# Fluoroquinolones : obtenir un pic et une ASC

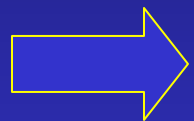
augmenter la quantité administrée,  
dans le but d'optimiser l'ASC/CMI  $\Rightarrow$  devrait être  $> 100$

et le pic/CMI  $\Rightarrow$  devrait être  $> 10$

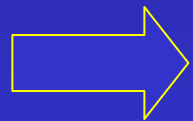


# Comment optimiser ASC/CMI ?

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



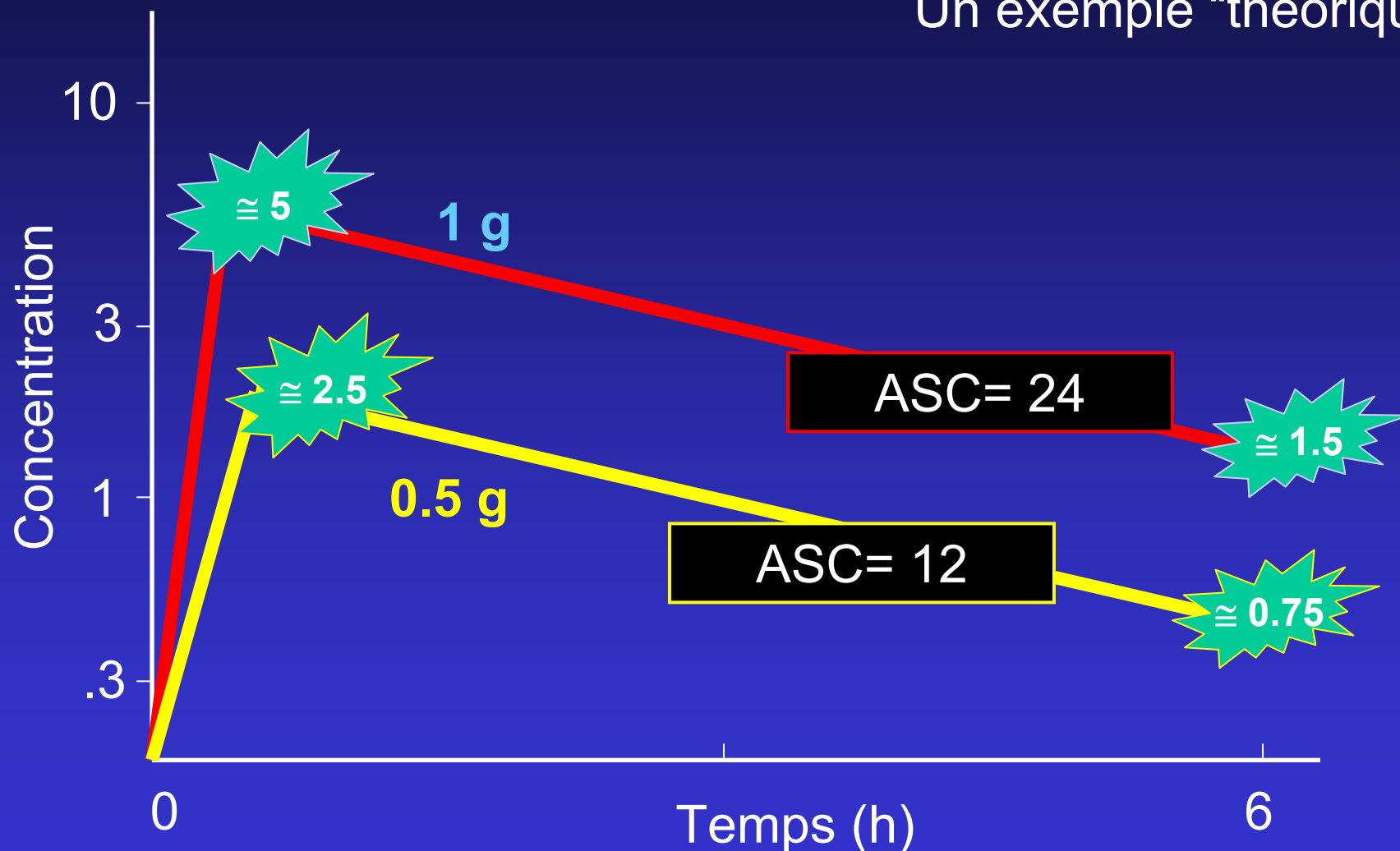
Ajuster la dose journalière  
~ ASC cible



Adapter le nombre d'administrations  
~ pharmacocinétique de la molécule

# ASC et pic après une dose unitaire sont proportionnels à cette dose

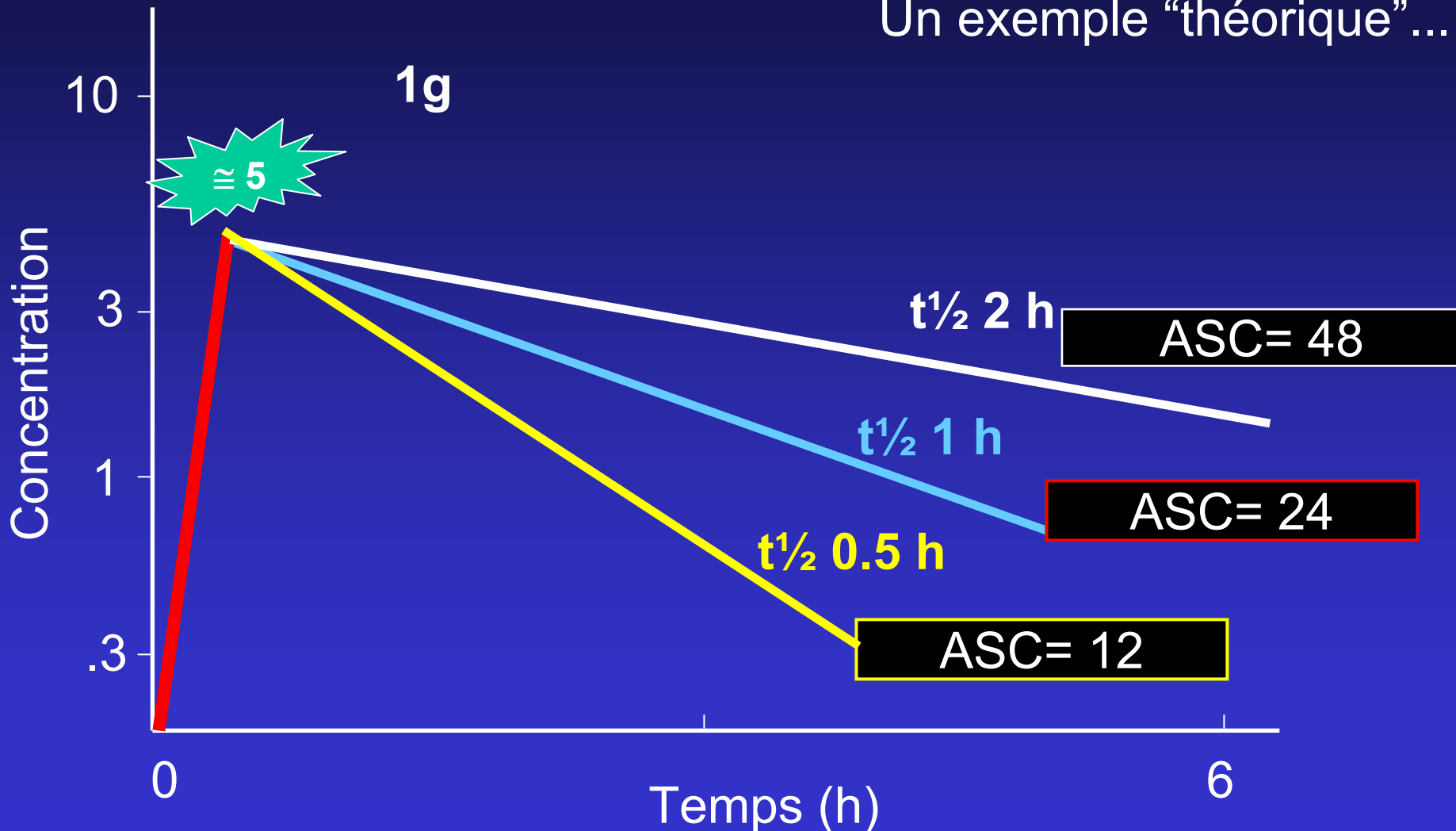
Un exemple "théorique"...





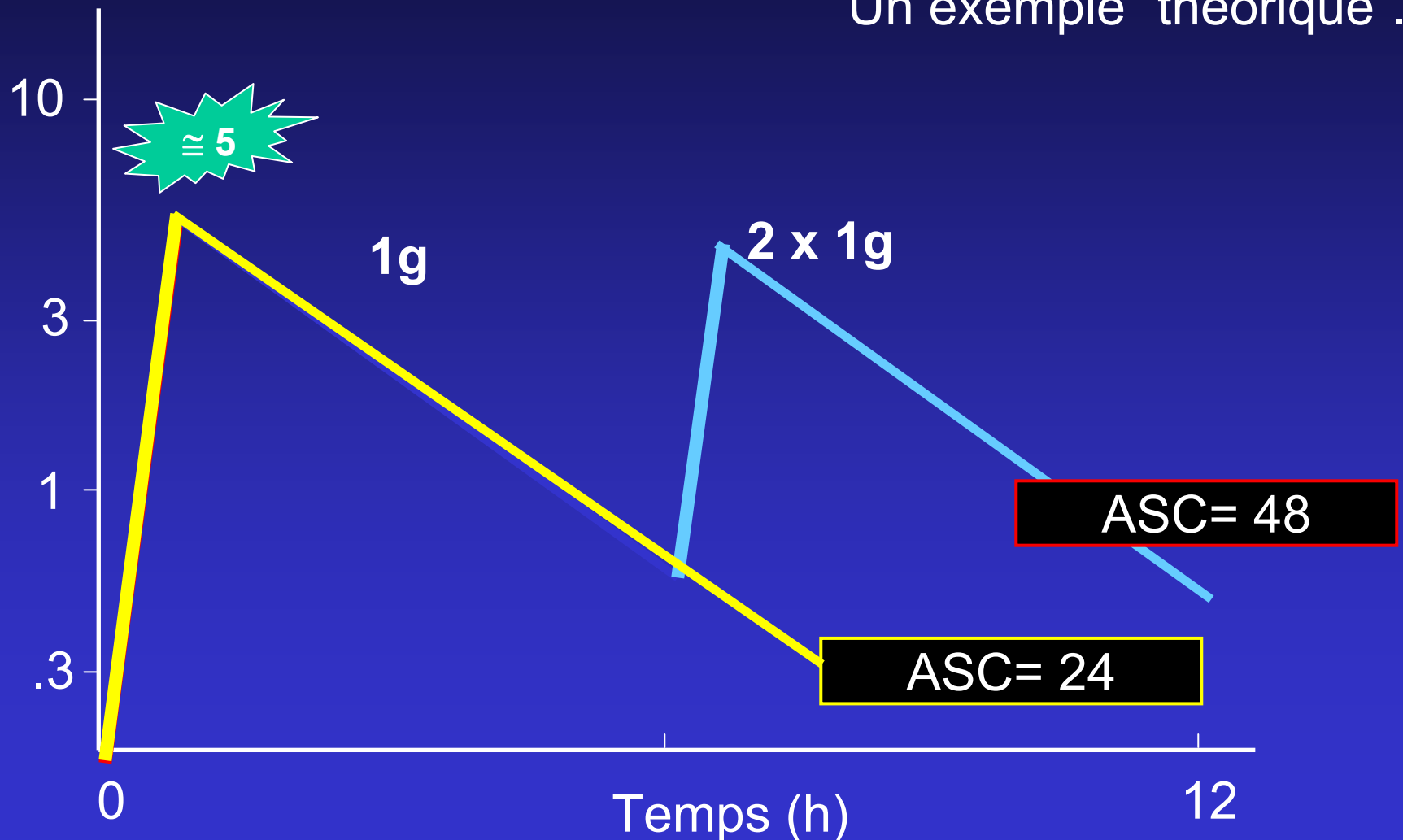
# 24h-ASC (mais **PAS** le pic ...) est inversement proportionnelle la clairance

Un exemple "théorique"...



# 24h-ASC (mais **PAS** le pic ...) est proportionnelle au nombre d'administrations

Un exemple "théorique"...



# PK/PD des fluoroquinolones en 2 mots ...

## Rappel:

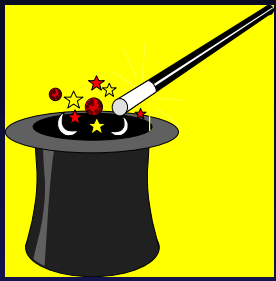
- 24h-ASC est proportionnelle à la dose **journalière**
- le pic est proportionnel à la dose **unitaire**

- obtenir un **24h-ASC / CMI > 125**, et
- obtenir un **pic / CMI > 10**

 efficacité

- adapter en conséquence  
la dose totale journalière  
la dose unitaire ...

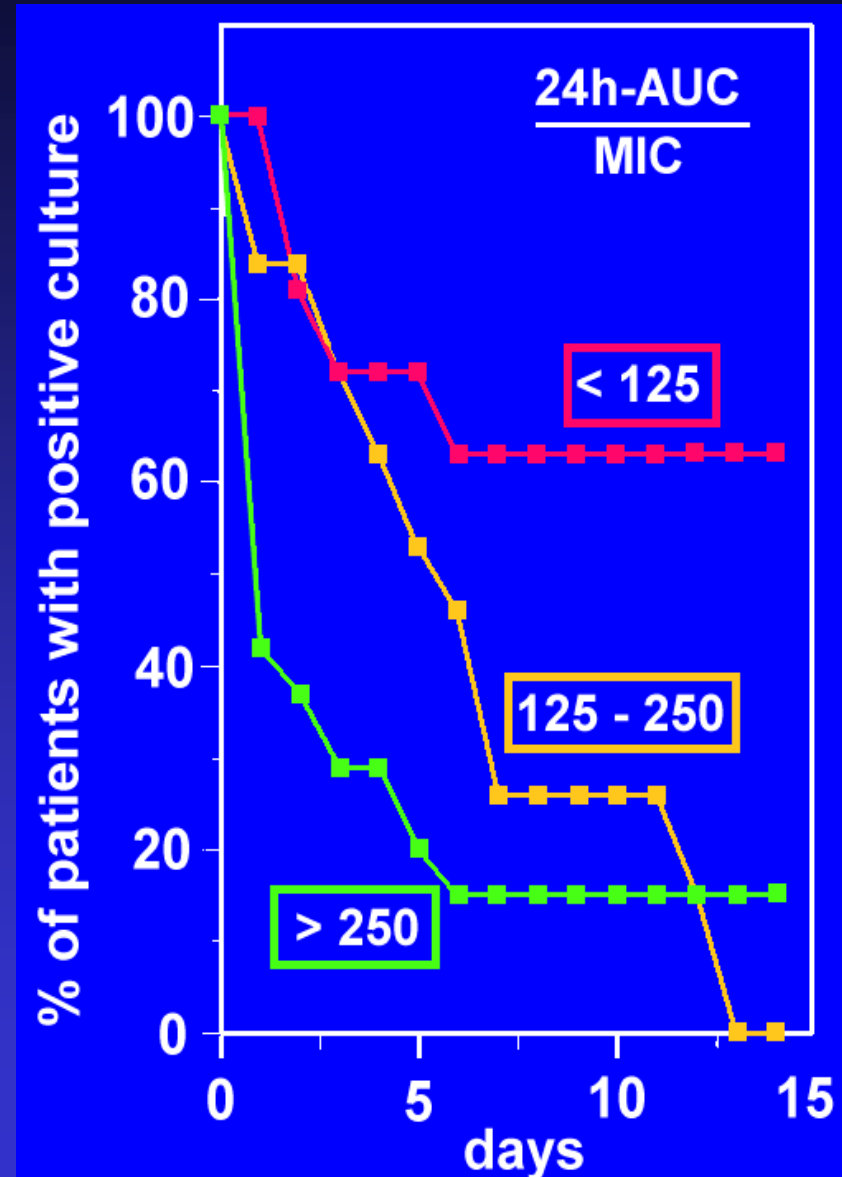




# ASC/CMI = 125 : un nombre magique ?

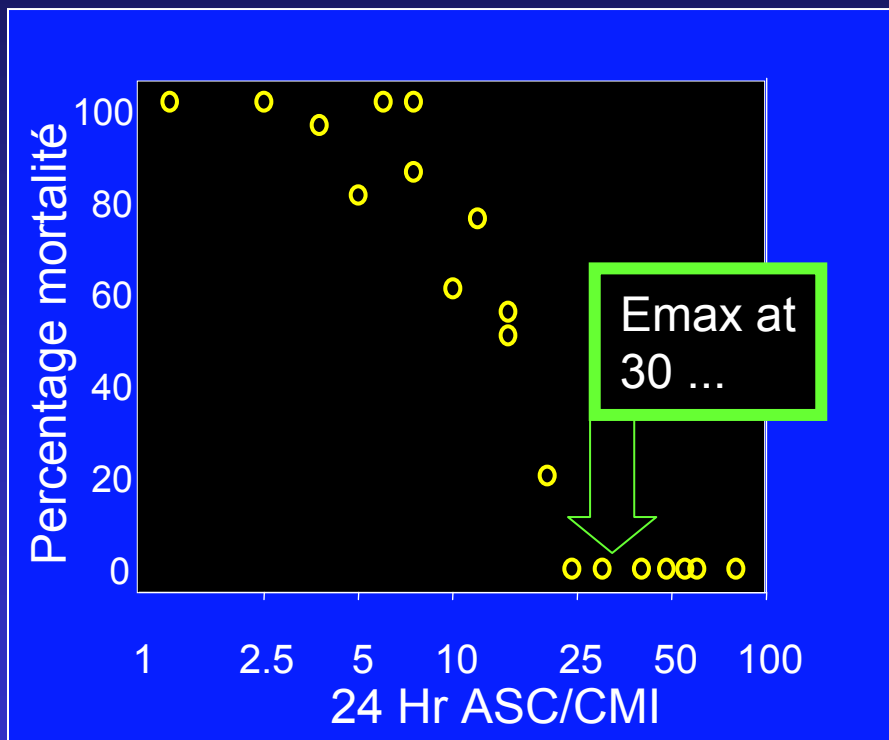
Les patients répondent au traitement en fonction de la 24h-ASC\* de la quinolone qu'ils reçoivent et de la CMI de l'organisme infectant (exemple pour les infections à Gram -; voir section "méthodes")

\* ASC = AUC (Area Under the Curve)

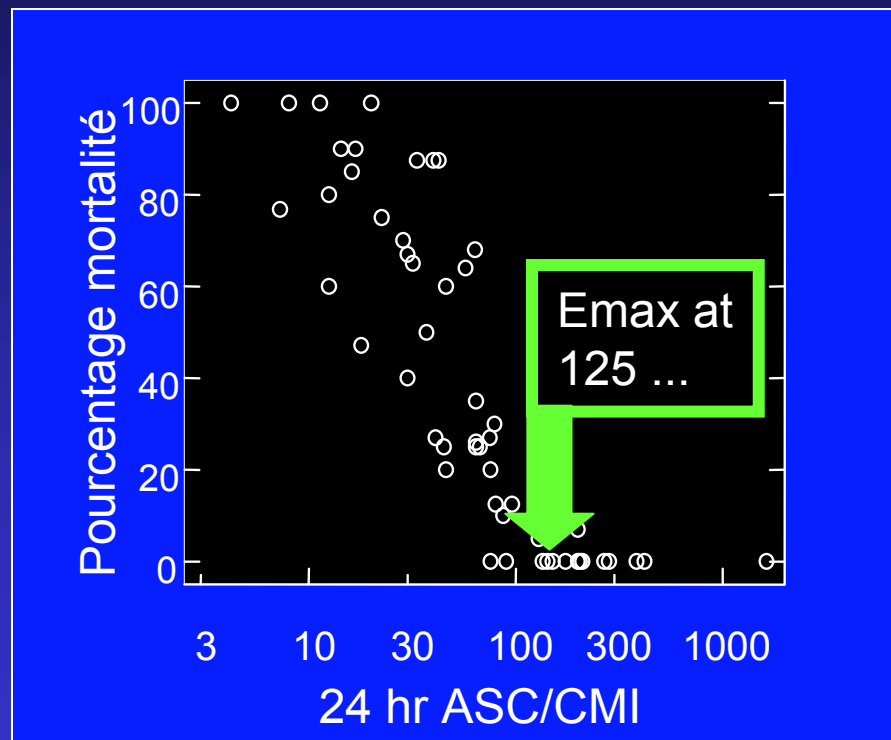


# Mais n'oubliez pas que, pour les infections à Gram (+), le statut immunitaire est critique (voir méthodes)

Relation entre 24 Hr ASC/CMI et mortalité  
pour les fluoroquinolones vis-à-vis de *S. pneumoniae* dans des modèles  
d'animaux immunocompétents ou immunocompromis



non-neutropénique



neutropénique

Adapted from W.A. Craig : 7th ISAP Educational Workshop, San Diego, CA, 2002

# Définition des points critiques PK/PD pour les fluoroquinolones

molécule	dosage (mg/24h)	points critiques PK/PD (mg/L)	
		ASC / CMI (24h)	pic / CMI
norfloxacin	800	0.1	0.2
ciprofloxacin	500	0.1	0.2
ofloxacin	400	0.2-0.4	0.3 - 0.4
levofloxacin	500	0.4	0.4 - 0.5
moxifloxacin	400	0.4	0.4

# Ajustement de la dose à la CMI

---

dose journalière de levofloxacin	ASC *	CMI limite pour $ASC_{24h}/CMI = 125$
250	28	0.2
500	56	0.4
1000	112	0.8

---

\* Basé sur demi-vie normale;  
CL ~ 100 mg/dl  
doses pour un adulte de 65 kg

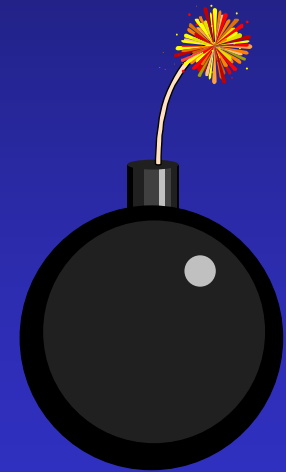
# Mais maintenir la dose unitaire dans les limites autorisées ...



Effets secondaires liés au pic :

## Toxicité pour le SNC

Inhibition des cytochromes P450  
chondrotoxicité  
phototoxicité





# Choix de la molécule la plus active

molécule	Dosage (mg/24h)	ASC *	CMI pour ASC/ CMI = 125	CMI <i>S. pneumo</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



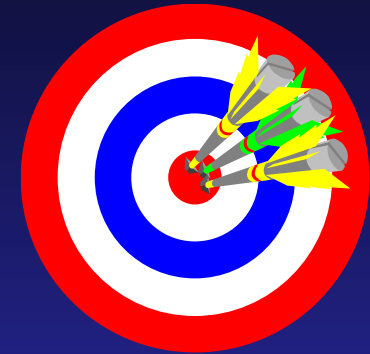
# PK/PD : que retenir ?

1. Pour chaque antibiotique, choisir **sur une base PK/PD**
  - le schéma d'administration
  - la dose journalière
2. Adapter le dosage à la **sensibilité** de la bactérie ciblée,
  - sur base des CMI du germe isolé chez le patient concerné
  - à défaut, sur base de l'épidémiologie locale

# pharmacodynamie: d'aujourd'hui à demain ...

## aujourd'hui :

l'application de ces concepts  
peut nous aider à obtenir  
une efficacité optimale



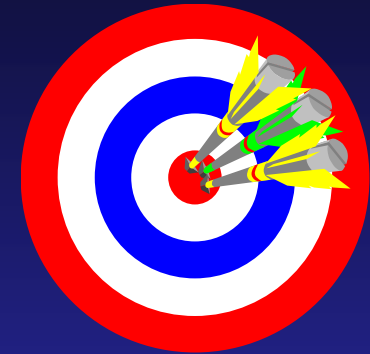
## mais préparons l'avenir:

comment utiliser cette science  
pour éviter le développement  
de résistance ?

# pharmacodynamie: d'aujourd'hui à demain ...

## aujourd'hui :

l'application de ces concepts peut nous aider à obtenir une efficacité optimale



## mais préparons l'avenir:

comment utiliser cette science pour éviter le développement de résistance ?



Section 4A

