

Apport de la pharmacologie au traitement antibiotique dans les infections respiratoires

P. M. Tulkens

*Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire
Université Catholique de Louvain (UCL), Bruxelles*



www.md.ucl.ac.be/facm

Commission de Coordination de la Politique Antibiotique



Commission de Transparence

International Society of Anti-infective Pharmacology

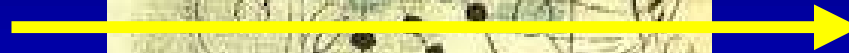


www.isap.org

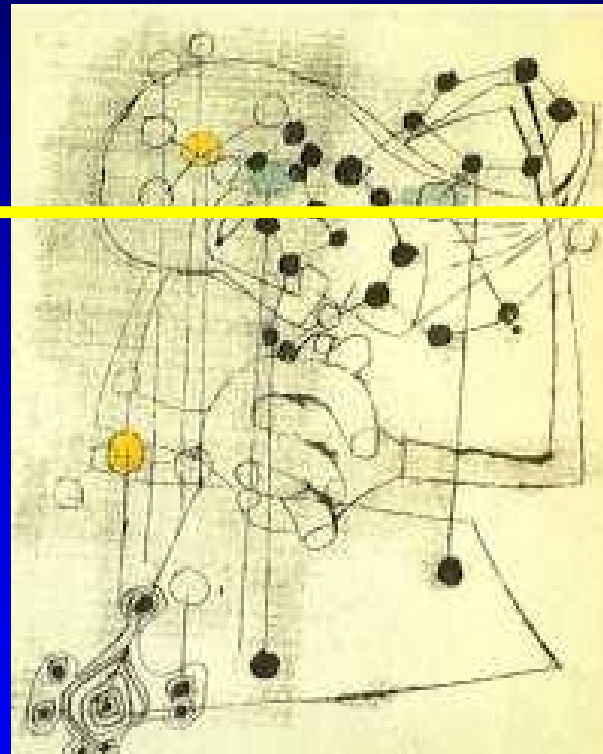
**Société de médecine de Seraing et environs
4 octobre 2001**

Bien utiliser un antibiotique : quel est le problème fondamental ?

molecule

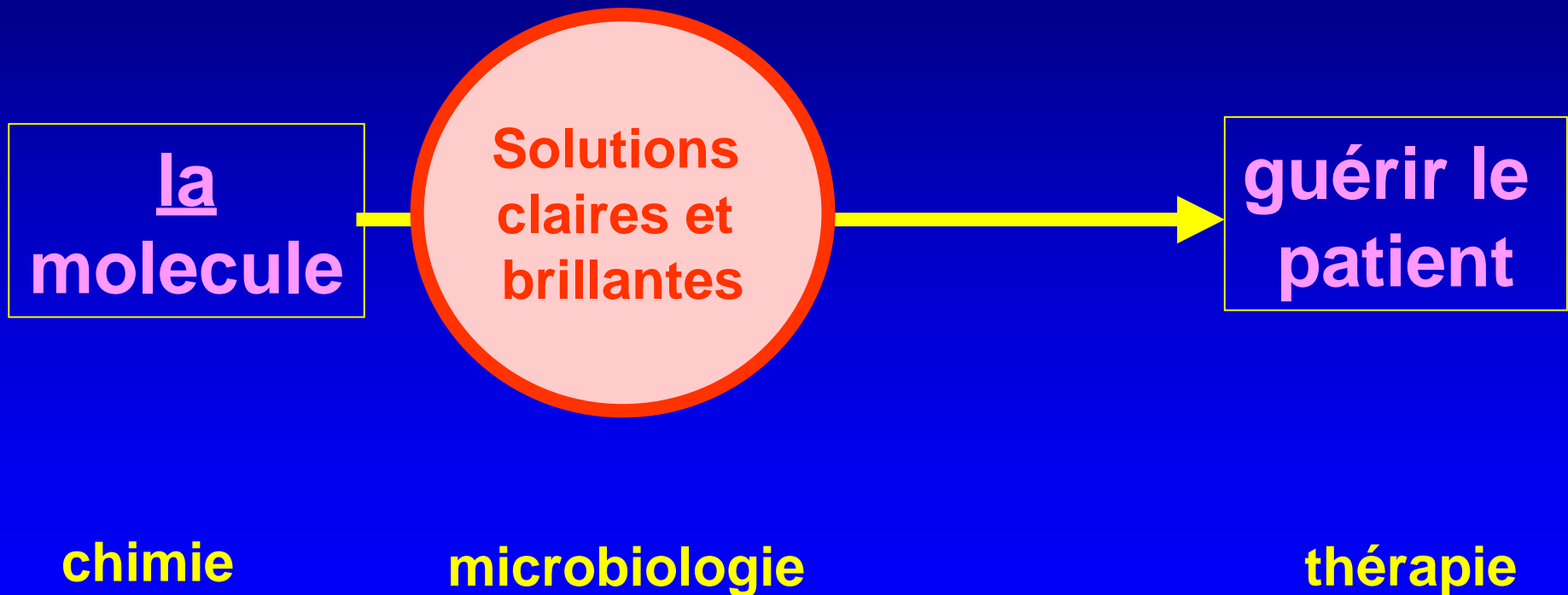


man

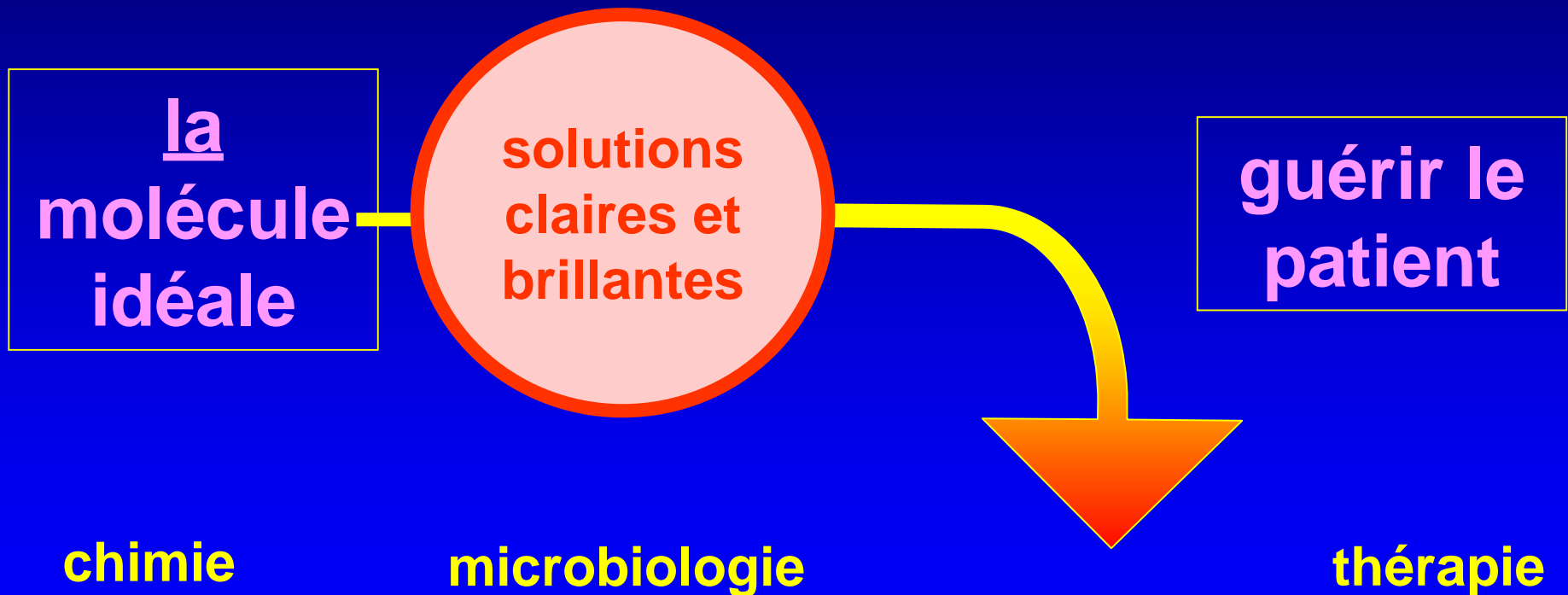


"Scientist" by Ben Shahn
New Jersey State Museum,
Trenton, N.J.

L'antibiotique idéal ...



Est-il toujours idéal ?



Principales causes d'échec antibiotique...

- **Faux échecs**

- diagnostic erroné
- maladie sous-jacente non influencée par les antibiotiques
- manque de patience injustifié
- inactivation de l'antibiotique

- **Echecs dus au patient**

- observance insuffisante (au sens large)
- voie d'administration inadaptée (au sens large)
- sujets immunodéprimés

- **Echecs pharmacologiques**

- **quantité insuffisante de médicament**

- **ignorance des paramètres pharmacodynamiques**

- inactivation *in situ* ou manque de drainage

- **Echecs liés au micro-organisme**

- erreur sur le pathogène

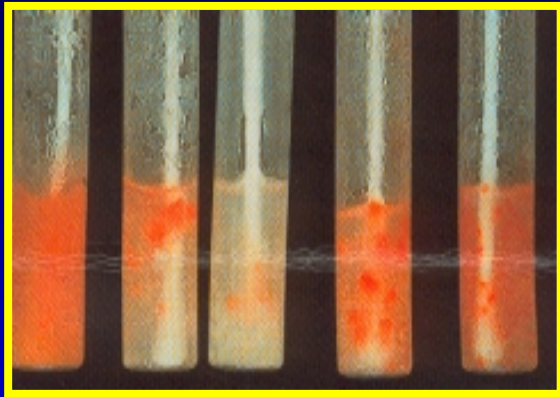
- **résistance acquise pendant le traitement**

- **activité bactericide insuffisante**
persistance bactérienne

- effet inoculum

Adapté de J.C. Pechère (*In Schorderet et coll.*, 1988, 1993, 1998

Les méthodes d'évaluation microbiologiques sont (le plus souvent) statiques



identification



sensibilité

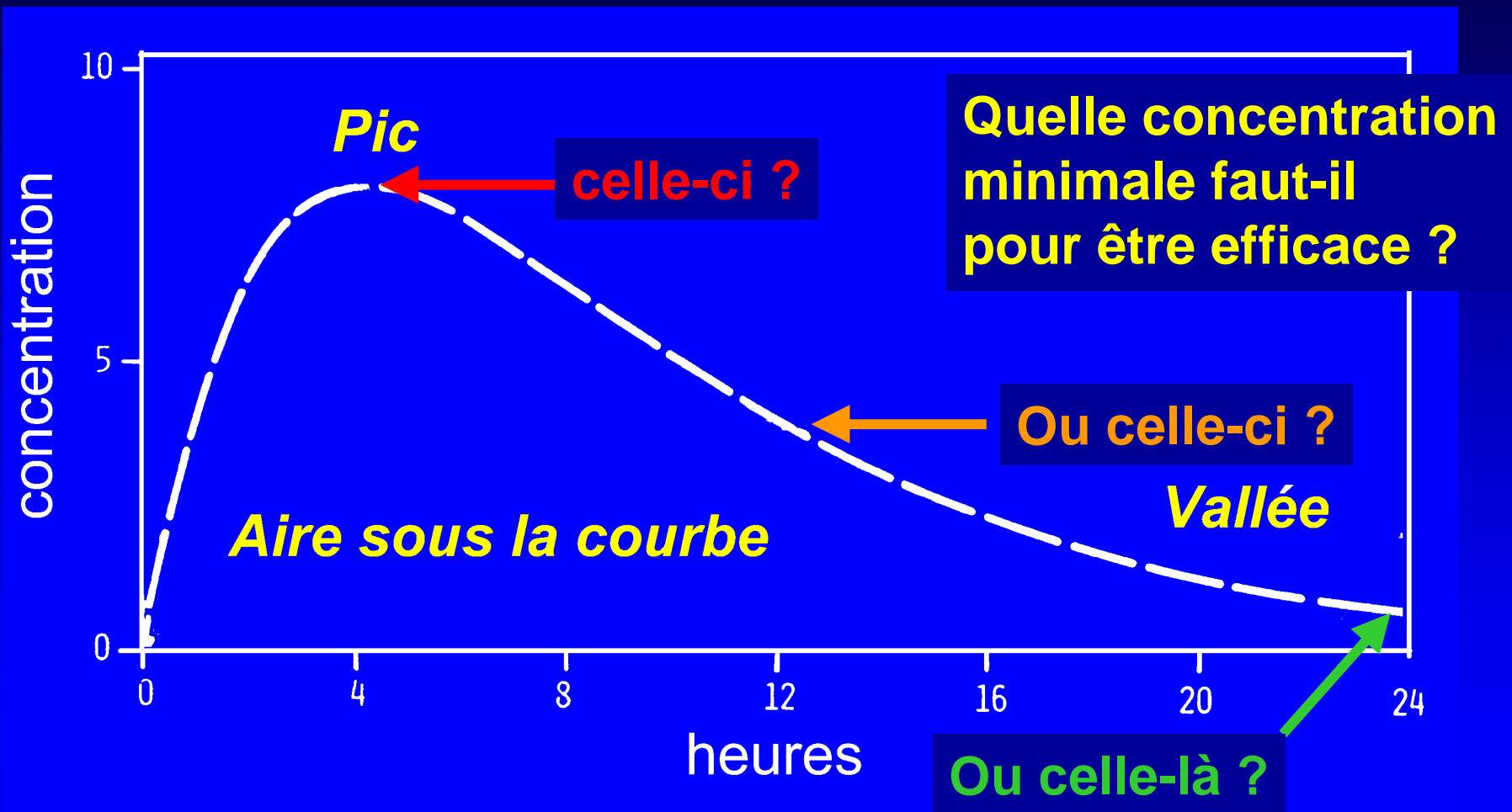


- Sensible
- Intermédiaire
- Résistant

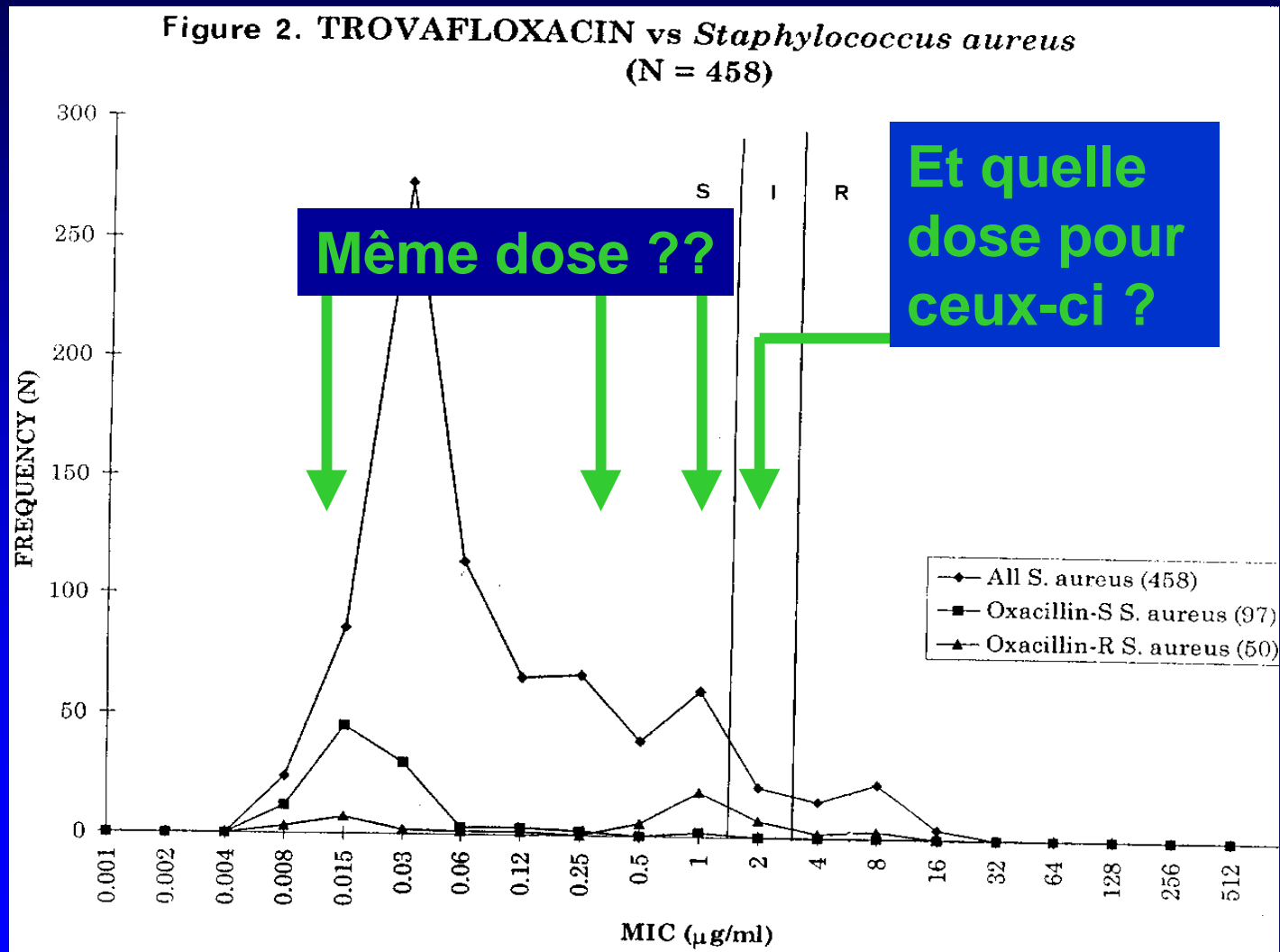


**concentrations
constantes
dans le temps**

Les méthodes statiques sont (souvent) inadaptées pour définir les conditions de sensibilité *in vivo*



La sensibilité des microorganismes suit une fonction continue (potentiellement) complexe



Pharmacocinétique / Pharmacodynamie des AB

- Pharmacocinétique

Ce que l'**hôte** fait avec le médicament ...

- absorption
- métabolisme
- élimination

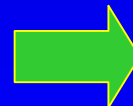


C_{max}
ASC
demi-vie

- Pharmacodynamie

Ce que le médicament fait au **micro-organisme** ...

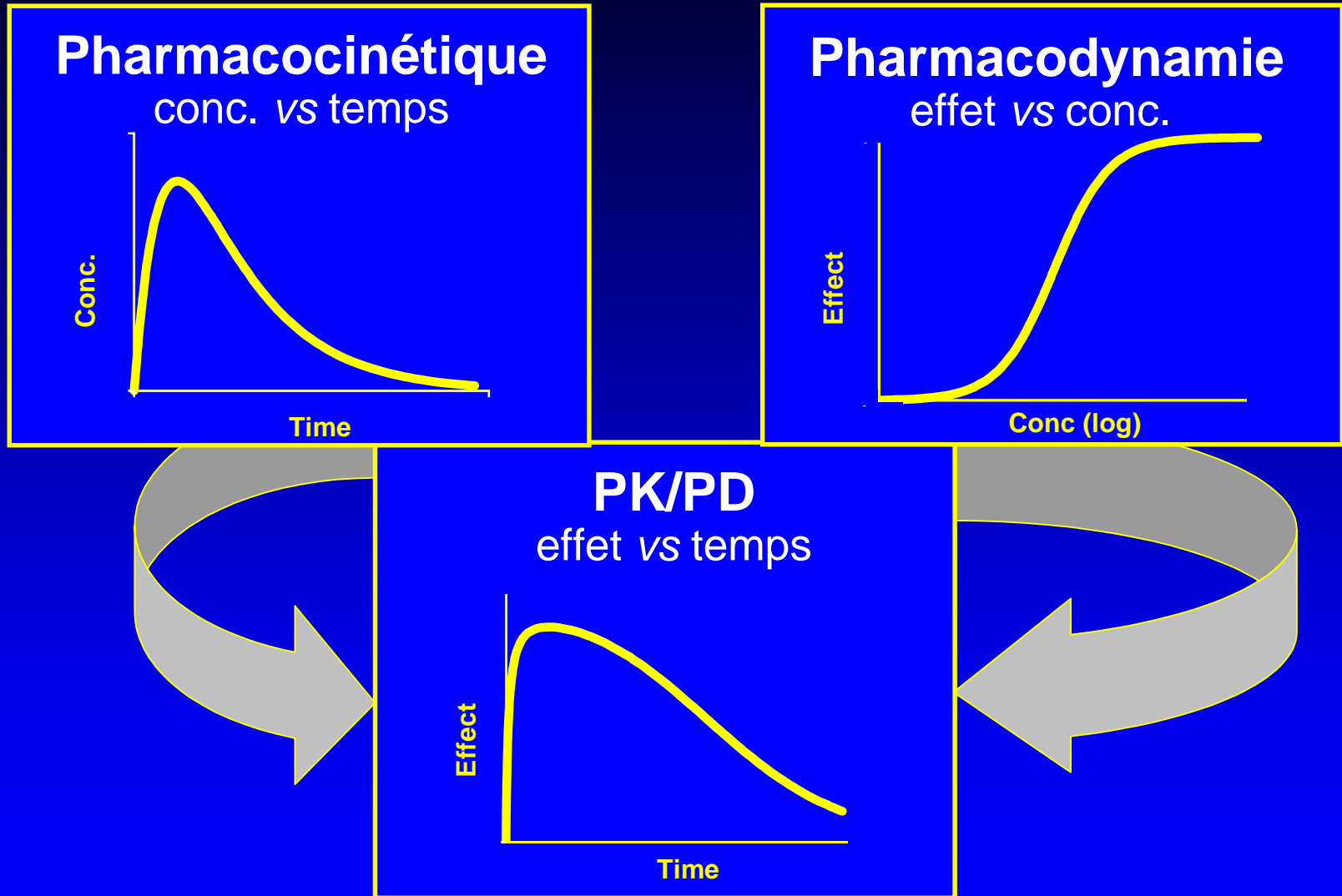
- effets directs
- effets post-exposition
- sélection / induction



Bactéricidie
effet post-antibiotique
sélection et résistance

Adapté de H. Derendorf (2d ISAP Educational Workshop, 2000)

De la pharmacocinétique à la pharmacodynamie ...



Adapté de H. Derendorf (2d ISAP Educational Workshop, 2000)

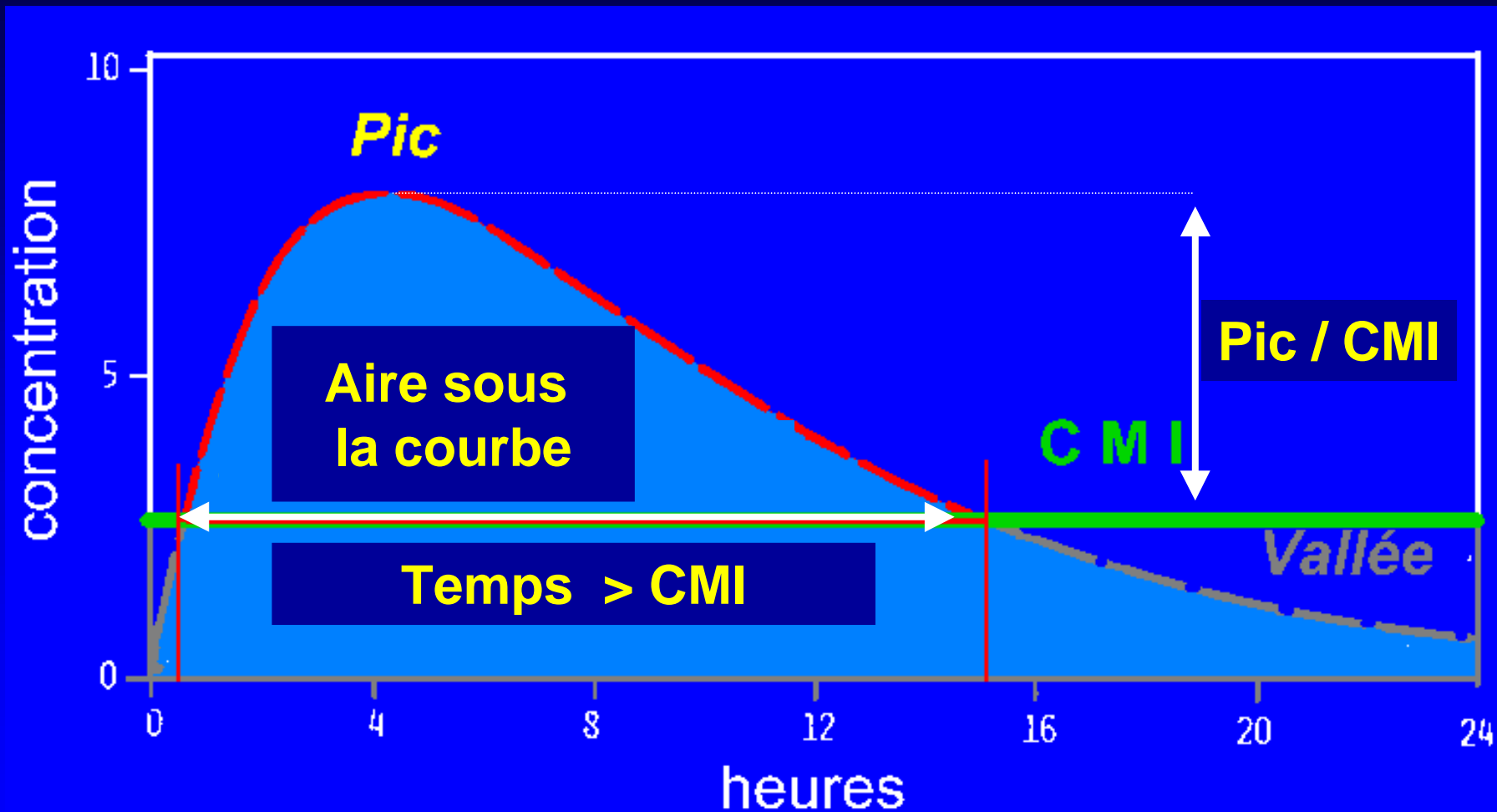
Pharmacocinétique / Pharmacodynamie : quels sont les buts ?

- **Efficacité:** définir de façon prospective les doses et le schéma d'administration optimal;
- **Eviter ou minimiser les effets indésirables**
- **Prevenir l'émergence de résistance**

Paramètres contrôlant l'efficacité

- **concentration (rapport “ pic / CMI ”)**
- **temps “ au-delà de la CMI ”**
- **rapport ASC / CMI (AUC_{24h} / MIC)ratio**

Pharmacocinétique → Pharmacodynamie



La suite de l'exposé ...

- Methodes utilisées pour définir quels sont les paramètres PK/PD pertinents
- Paramètres PK/PD des antibiotiques actuels
- Que fait (et doit faire) le régulateur ?
- Que peut (et doit) faire le clinicien ?
- Que peut (et doit) attendre le clinicien de l'Etat et des "autorités"

Methodes (suite)

- Modèles dynamiques in vitro
- Modèles animaux
- Essais cliniques

Modèles animaux

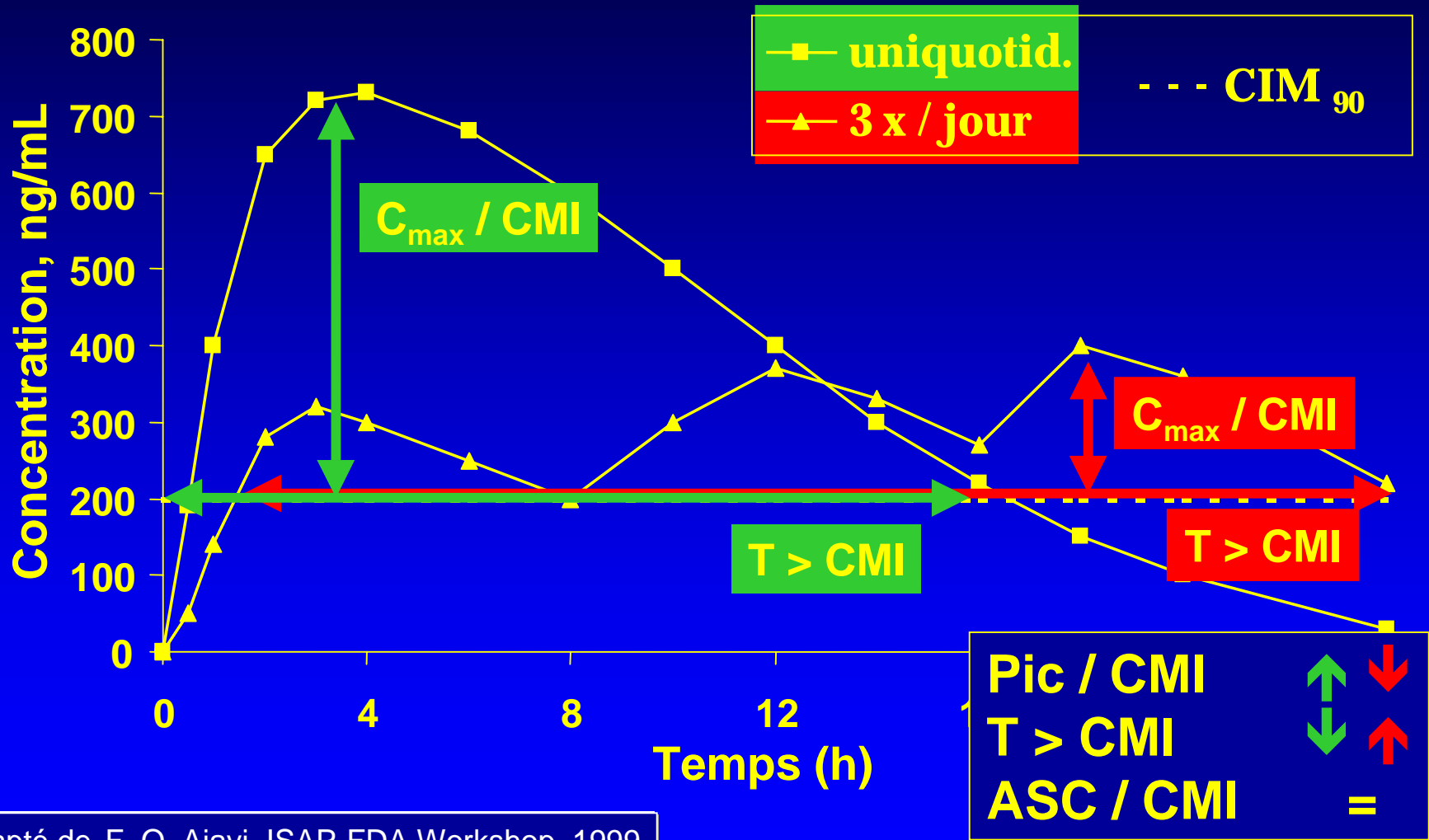
- souris neutropénique
- lapin (endocardite, ...)
- rat, cobaye, ...

La raison d'être de ces modèles est de permettre d'explorer une TRES large gamme de schémas d'administration, de façon à pouvoir

- **dissocier des paramètres covariants (C_{\max} vs ASC ...)**
- **explorer les “conditions de l'échec”**

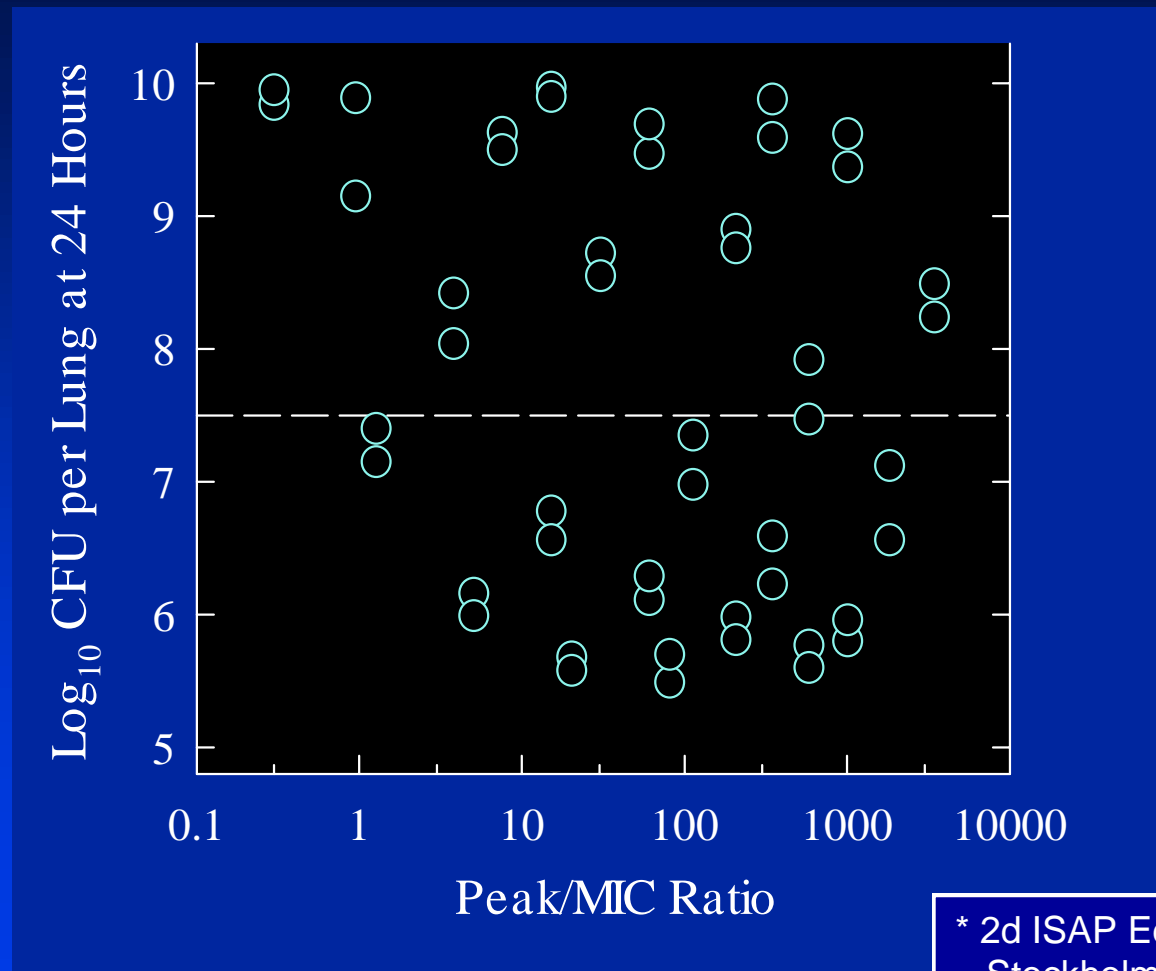
Adapté de W.A. Craig, 2d ISAP Educational Workshop, 2000

Dissocier les co-variables pharmacocinétiques



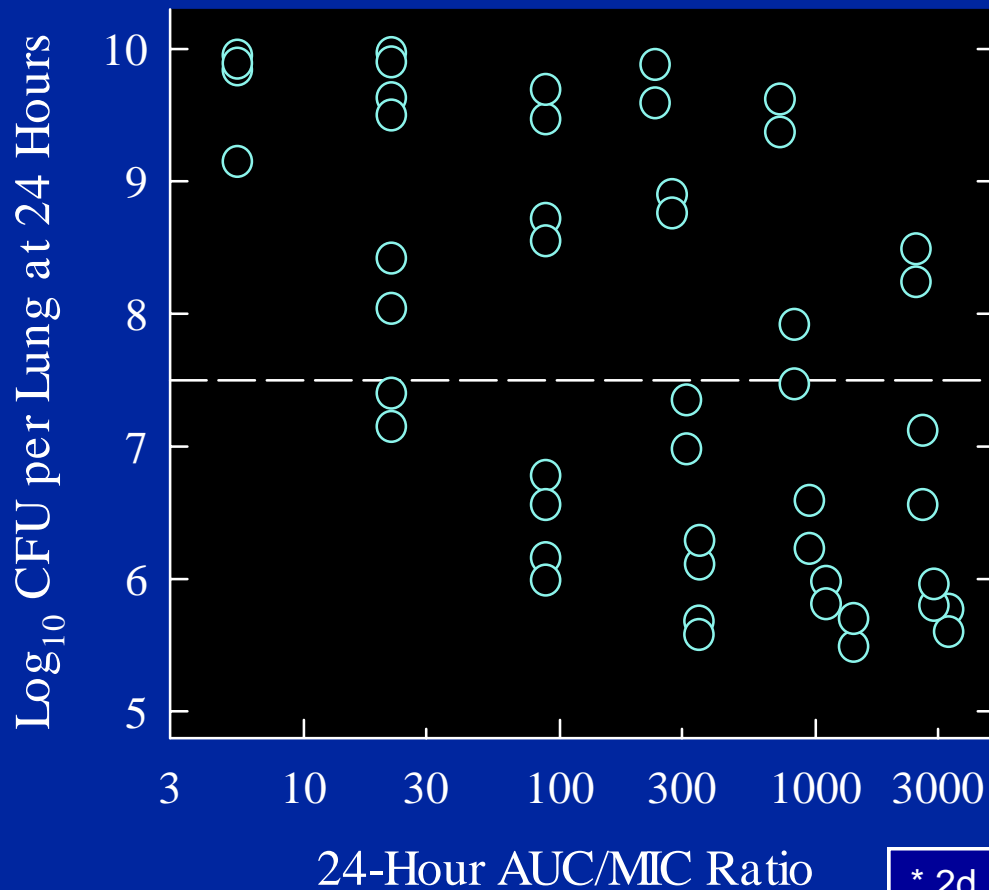
Adapté de F. O. Ajayi, ISAP-FDA Workshop, 1999

Relation entre “pic / CMI” et efficacité du céfotaxime vis-à-vis de *Klebsiella pneumoniae* dans un modèle pneumonie murine (d’après W.A. Craig *)



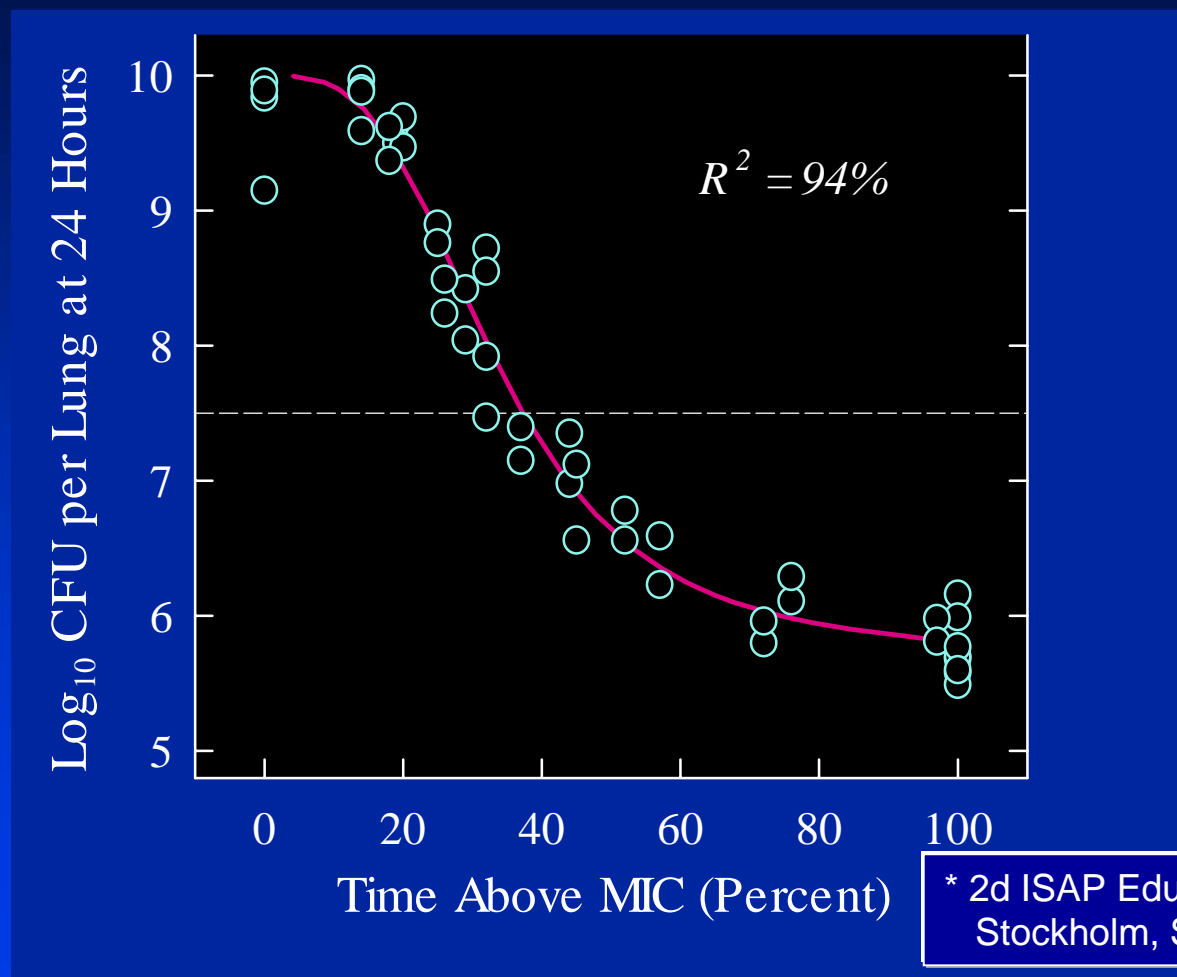
* 2d ISAP Educational Workshop, Stockholm, Sweden, 2000

Relation entre “Aire sous la courbe / CMI” et efficacité du céfotaxime vis-à-vis de *Klebsiella pneumoniae* dans un modèle pneumonie murine (d’après W.A. Craig *)



* 2d ISAP Educational Workshop, Stockholm, Sweden, 2000

Relation entre “ temps > CMI ” et efficacité du céfotaxime vis-à-vis de *Klebsiella pneumoniae* dans un modèle pneumonie murine (d'après W.A. Craig *)



Methodes (suite)

- Modèles dynamiques in vitro
- Modèles animaux
- Essais cliniques

Difficultés d'interprétation des essais cliniques ..

- **Séparation insuffisante des co-variables**
 - un ou max. deux schémas d'administration... et un ou deux dosages...
- **Pas assez d'échecs ...**
 - beaucoup d'infections ont une guérison spontanée
 - la plupart des études faites pour l'enregistrement sont conçues pour obtenir un succès !!
- **Variables intercurrentes influençant le résultat**
- **Insuffisance de données pharmacocinétiques...**

La suite de l'exposé ...

- Methodes utilisées pour définir quels sont les paramètres PK/PD pertinents
- Paramètres PK/PD des antibiotiques actuels
- Que fait (et doit faire) le régulateur ?
- Que peut (et doit) faire le clinicien ?
- Que peut (et doit) attendre le clinicien de l'Etat et des "autorités"

Types de propriétés PK/PD des antibiotiques (1 de 3)

(d'après WA. Craig, 2000)

1. Antibiotiques avec effet **temps-dépendant**, pas ou peu d'influence de la concentration, et peu d'effets persistants

AB	paramètre PK/PD	But
β -lactames macrolides flucytosine	Temps au-delà de la CMI	Maximiser ce temps au-delà de la CMI

Types de propriétés PK/PD des antibiotiques (2 de 3)

(d'après WA. Craig, 2000)

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

AB	paramètre PK/PD	But
tétracyclines azithromycine fluconazole	rapport $ASC_{24\text{ h}} / CMI$	Optimiser la quantité d' AB administré

* 2d ISAP Educational Workshop, Stockholm, Sweden, 2000

Types de propriétés PK/PD des antibiotiques (3 de 3)

(d'après WA. Craig, 2000)

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

AB	paramètre PK/PD	But
aminoglycosides fluoroquinolones	Pic et rapport ASC _{24h} / CMI	Optimiser le pic et la quantité de médicament

* 2d ISAP Educational Workshop,
Stockholm, Sweden, 2000

La suite de l'exposé ...

- Methodes utilisées pour définir quels sont les paramètres PK/PD pertinents
- Paramètres PK/PD des antibiotiques actuels
- Que fait (et doit faire) le régulateur ?
- Que peut (et doit) faire le clinicien ?
- Que peut (et doit) attendre le clinicien de l'Etat et des "autorités"

Que fait (ou doit faire) le régulateur ...

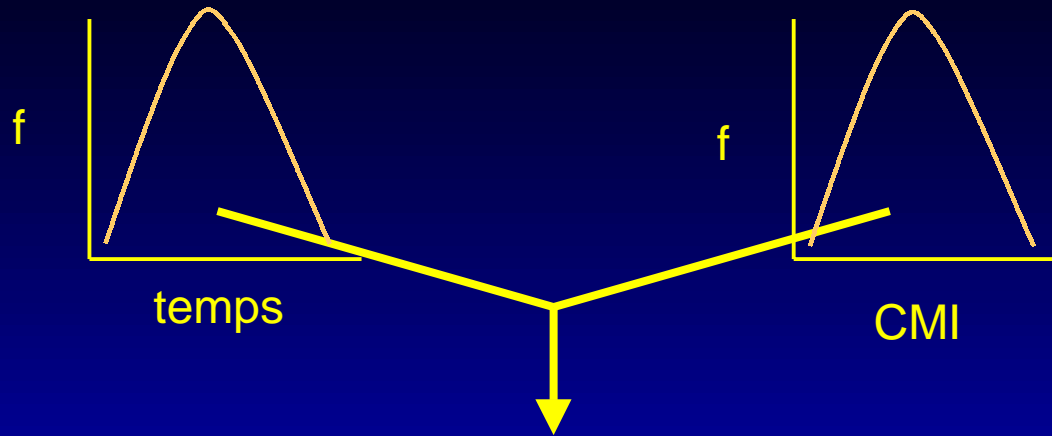
- Simulation de population pour déterminer l'efficacité à ce niveau
- Promouvoir le “bon enregistrement” et le “bon remboursement”
- Promouvoir le bon usage

Simulations “Monte Carlo”



R. Wise, 11th ECCMID, 2001

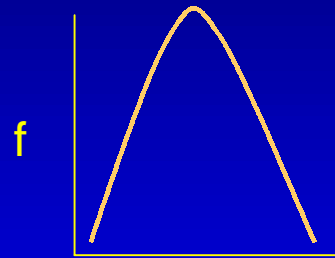
patients



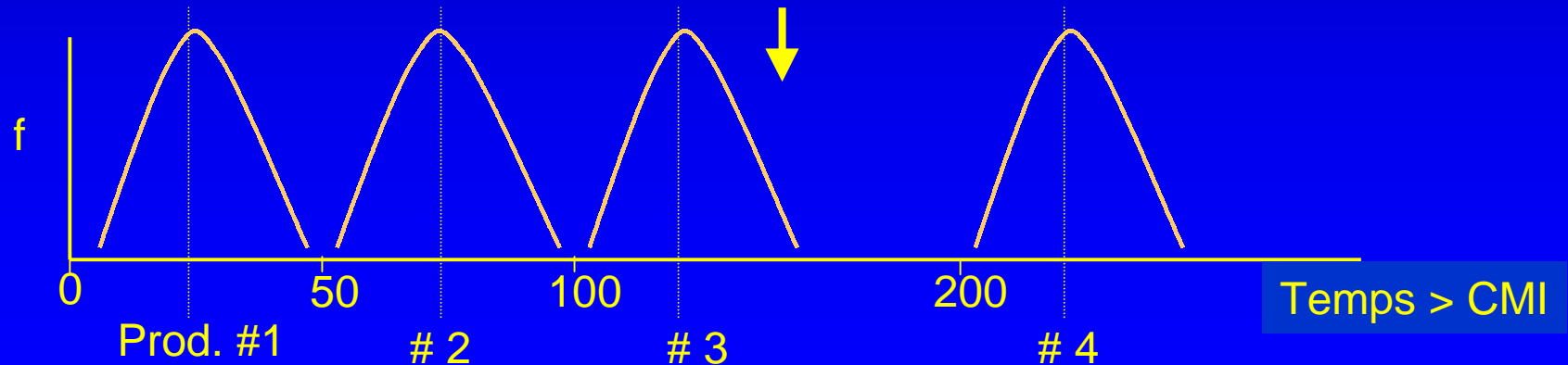
bouillon

Simulation "Monte Carlo"

R. Wise, 11th ECCMID, 2001



Temps > CMI



Temps > CMI

Enregistrement / Remboursement ...

- Tous les nouveaux antibiotiques sont enregistrés sur **base PK/PD**
- Pour le remboursement, la firme doit fournir des **données de sensibilité en Belgique**
- Les génériques sont réévalués et reçoivent un **avis de transparence** sur base de la sensibilité **actuelle.**

Demandez ces documents et discutez les avec le délégué ou en GLEM

La suite de l'exposé ...

- Methodes utilisées pour définir quels sont les paramètres PK/PD pertinents
- Paramètres PK/PD des antibiotiques actuels
- Que fait (et doit faire) le régulateur ?
- Que peut (et doit) faire le clinicien ?
- Que peut (et doit) attendre le clinicien de l'Etat et des "autorités"

1. Connaître les “propriétés PK/PD” des antibiotiques

Les antibiotiques actuellement disponibles peuvent être regroupés en 3 groupes montrant, une dépendance prédominante vis-à-vis soit :


- du temps ($T > CMI$)
- du rapport ASC / CMI
- du rapport ASC / CMI **et** du rapport Pic / CMI

2. Optimiser le traitement...

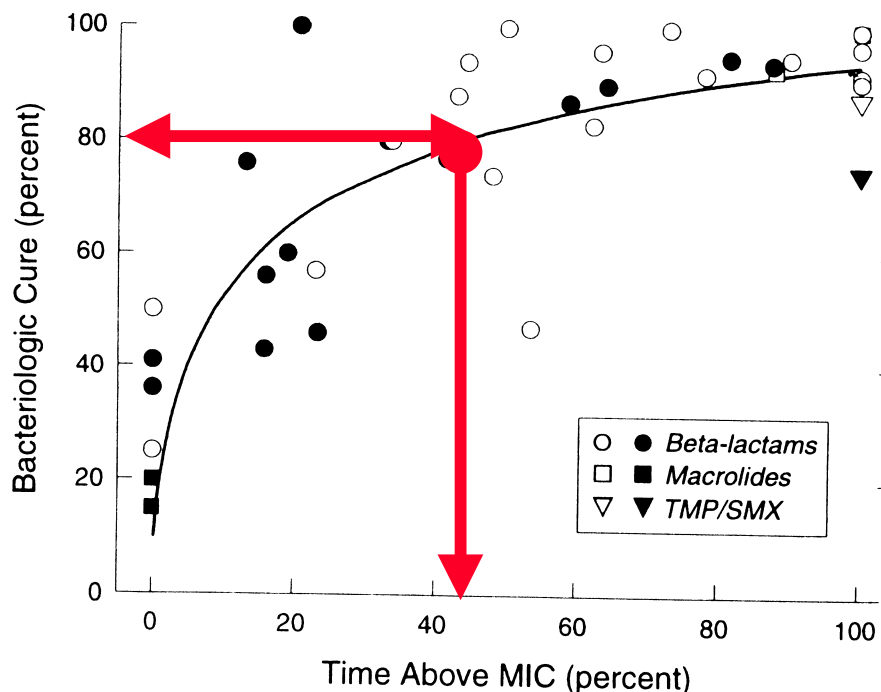
- β -lactames

- pénicillines

- céphalosporines

 $T > CMI$

Relation entre “temps au-delà de la CMI et efficacité pour les β -lactams, les macrolides et le SFX/TMP dans l’otite moyenne



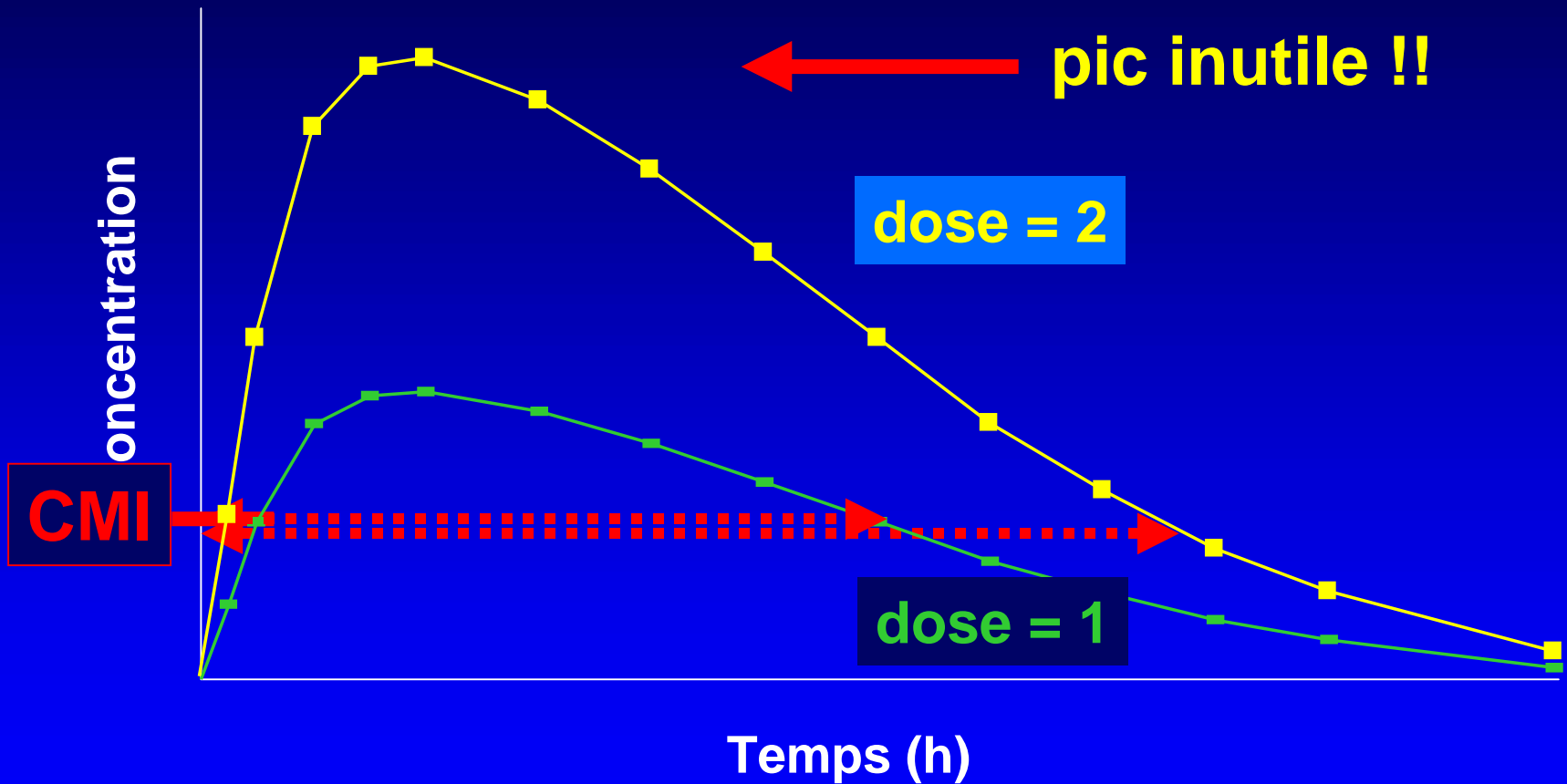
**Le T > CMI
doit dépasser
50 %**

FIG. 1. Relationship between the percentage of time that serum levels exceed the MIC₉₀ and the bacteriologic cure in otitis media caused by *S. pneumoniae* (open symbols) and beta-lactamase-positive and -negative *H. influenzae* (closed symbols). Data available for 10 beta-lactams, 2 macrolides and trimethoprim-sulfamethoxazole. The coefficient of determination was 0.57.

Comment obtenir un $T > CMI$?

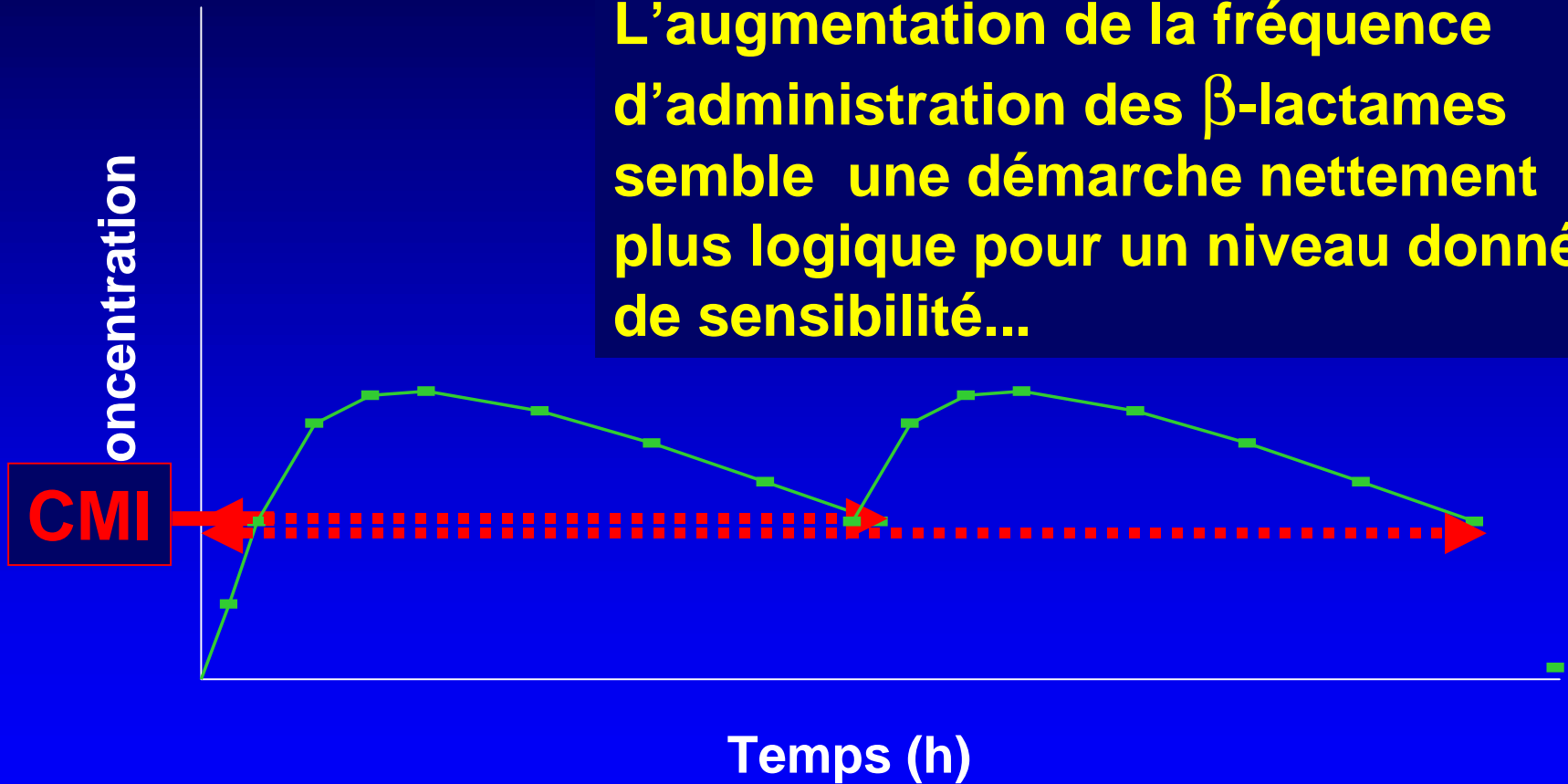
- Augmenter la dose unitaire ?
- Augmenter la fréquence d'administration ?

Augmenter la dose unitaire ...



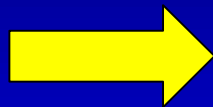
Augmenter la fréquence d'administration ...

L'augmentation de la fréquence d'administration des β -lactames semble une démarche nettement plus logique pour un niveau donné de sensibilité...



Mais que faire en cas de résistance ?

- Augmenter la dose unitaire ?
 - Résistance par “paliers”



St. pneumoniae

- Ajouter un inhibiteur de β -lactamase ?
 - Si producteur



» *Haemophilus influenzae*

» *Moraxella catharralis*

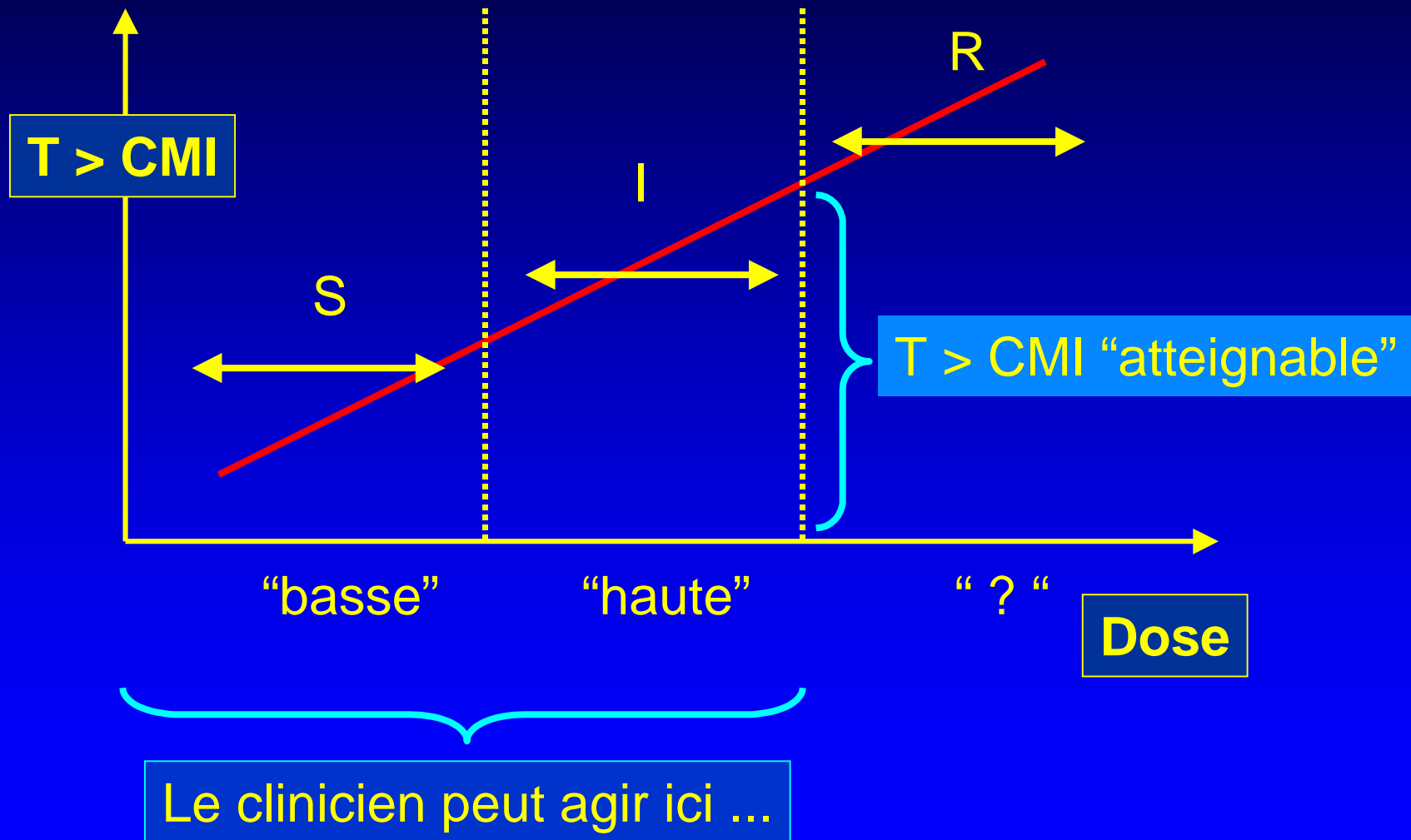
Resistance de *Str. pneumoniae* en Europe

	<u>pénicillines</u>		macrolides	tétracyclines	TMP/SMX
	I	R			
Londres	6.3	6.2	7.2	0.9	12.6
Louvain	10.3	4.8*	31.1	24.4	24.2
Toulouse	20.4	29.3	45.9	25.4	38.7

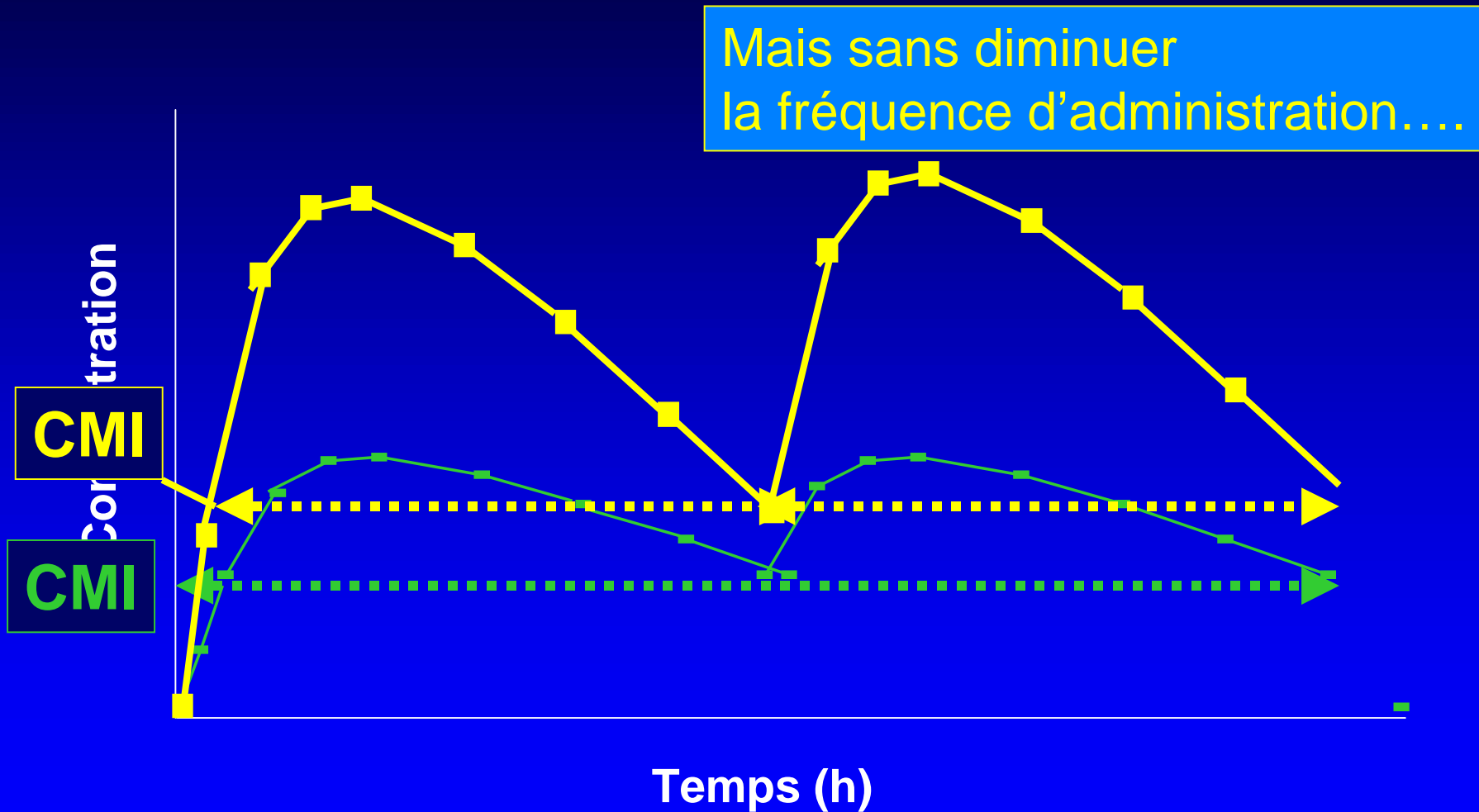
**Ceci explique que
les macrolides ne sont plus
un premier choix**

Tillotson & Watson, Seminars in
Respiratory Infections, September, 2001
* J. Van Eldere, comm. pers.

Que signifie S, I, R pour *Str. pneumoniae* et les β -lactames ?



En cas de germe "I" (pour *S. pneumoniae* !!),
il faut augmenter les doses de la β -lactame



Et pour terminer ...

- Methodes utilisées pour définir quels sont les paramètres PK/PD pertinents
- Paramètres PK/PD des antibiotiques actuels
- Que peut (et doit) faire le clinicien ?
- Que peut (et doit) attendre le clinicien de l'Etat et des "autorités" ?

Apporter une aide de base ..

- Caractériser les microorganismes:

- **données de sensibilité locales**

- distributions de CMI
- analyse de populations

CMI 50, 90, 99 ?

Sous-populations R ?

- Renseigner sur les propriétés intrinsèques du médicament

- paramètres "PK / PD" associés avec

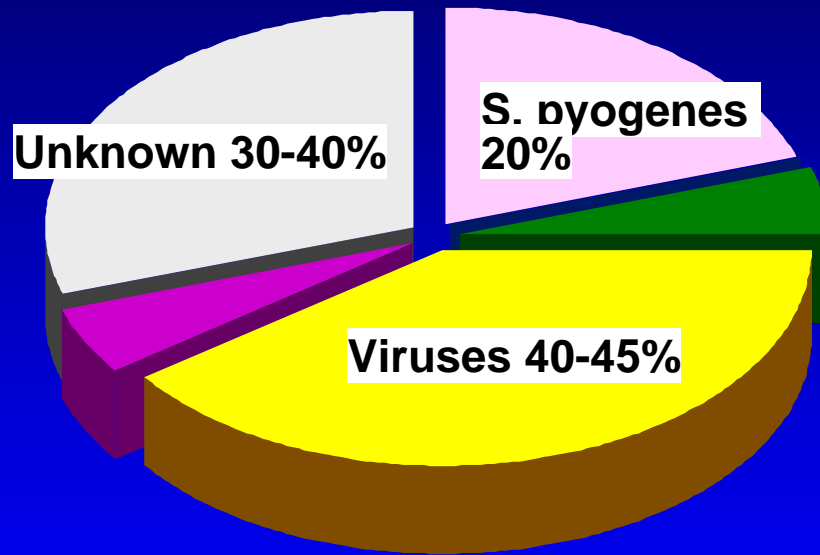
- l'efficacité
- la résistance
- la toxicité

- **Modèles dynamiques**
- **études PK/PD animales**
- **modèles de sélection**

Et fournir des “guidelines”

- Pharyngite
- Otite
- Sinusite
- Bronchite
- Pneumonie communautaire

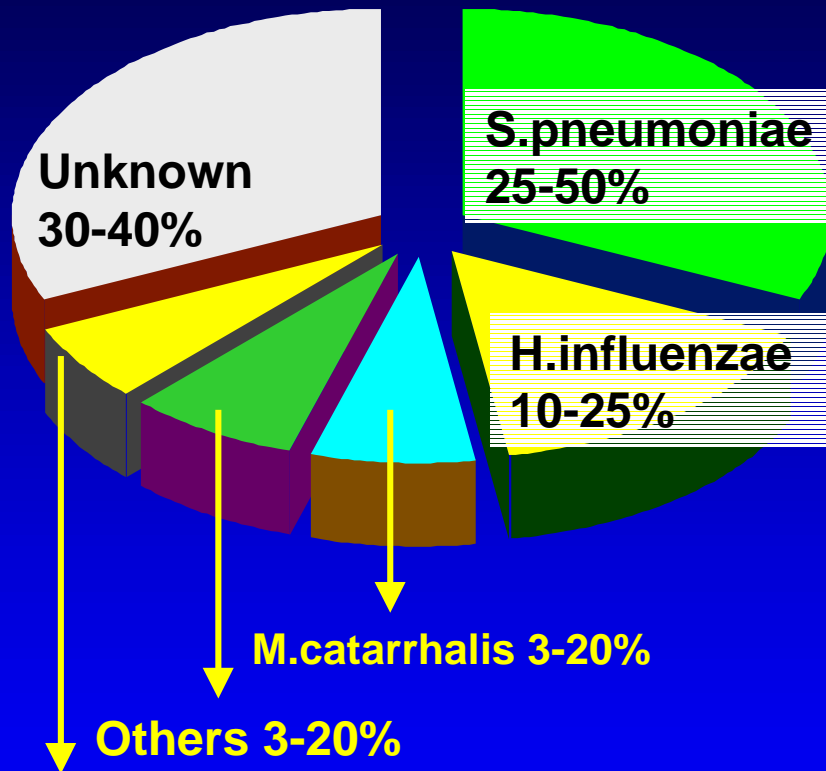
Pharyngite



- diagnostic :
test antigénique rapide;
culture
- traitement
 - pénicilline V (pénicilline orale) / clométocilline
 - alternative : érythromycine ou néomacrolide (16 atomes actifs sur *S. pyogenes* résistant par efflux)

Sources: "Infection 2000", Genval, 1998;
Sanford belge, 1999; Van Bambeke & Tulkens, 1999;
Mandell 2000.

Otite moyenne

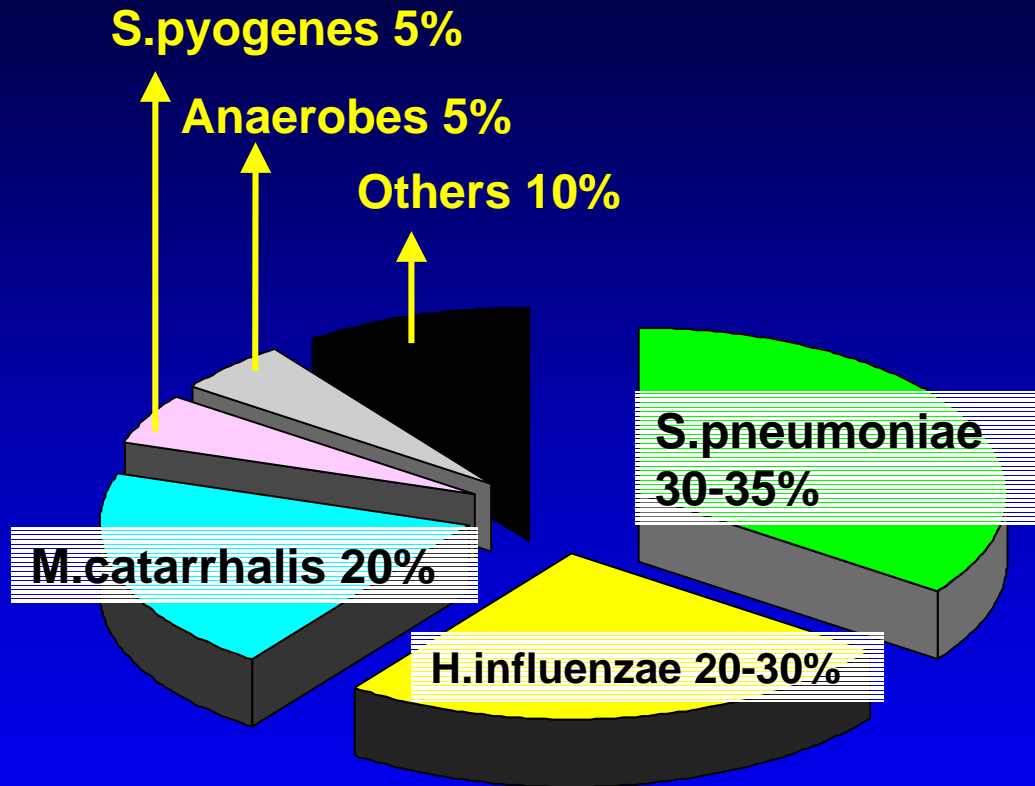


- traitement

- traitement symptomatique: analgésique, antipyrétique
- Traitement empirique:
 - beta-lactame (ampi) + inhibiteur de β -lactamase
 - céphalo II (céfuroxime axétil)
- Si *S. pneumoniae*:
 - ampicilline / amoxicilline seule **mais dose** ↗

Sources: "Infection 2000", Genval, 1998;
Sanford belge, 1999; Van Bambeke & Tulkens, 1999;
Mandell 2000.

Sinusite aiguë



!! Grande résilience spontanée...

- premier choix:
 - amoxicilline (+ inhibiteur de β -lactamase)
 - cephalo II (céfuroxime axétil)
- alternatives:
 - cotrimoxazole
 - macrolide

Sources: "Infection 2000", Genval, 1998;
Sanford belge, 1999; Van Bambeke & Tulkens, 1999;
Mandell 2000.

Mais attention aux sensibilités !!

Bronchite aiguë

- le plus souvent virale
- rarement :
 - *Mycoplasma pneumoniae* *
 - *Chlamydia pneumoniae* *
 - *Bordetella pertussis*

- Traitement de la Br. aiguë :
avant tout symptomatique !
 - Analgésique-antipyrétique (aspirine -ibuprofen)
 - Antitussifs
- Si persistance des signes > 6 jours : antibiotique
 - amoxicilline
 - macrolide *

Sources: "Infection 2000", Genval, 1998;
Sanford belge, 1999; Van Bambeke & Tulkens, 1999;
Mandell 2000.

Bronchite chronique

- souvent virale
- mais aussi, ou en plus:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*
 - *Neisseria spp*
 - *Streptococcus pneumoniae*.
 - *Chlamydia - Mycoplasma*
 - *Pseudomonas*
- Traitement de la Br. Chronique (1)
 - ⇒ symptomatique !
 - Bronchodilatateurs:
 - agonistes β_2
 - anticholinergiques
 - théophylline
 - Antiinflammatoires corticostéroïdes
 - Fluidifiants des sécrétions N-acétyl-cystéine (mais ??)

Sources: "Infection 2000", Genval, 1998;
Sanford belge, 1999; Van Bambeke & Tulkens, 1999;
Mandell 2000.

Bronchite chronique

- Traitement de la Br. Chronique (2)
- souvent virale
- mais aussi, ou en plus:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*
 - *Neisseria spp*
 - *Streptococcus pneumoniae*.
 - *Chlamydia - Mycoplasma*
 - *Pseudomonas*
- si surinfection: R_x antibiotique
- premier choix:
 - β-lactame active contre les producteurs de β-lactamase (amoxy / (clav) ou céphalo II)
 - macrolide (mais risque élevé de résistance...)
- si sputum purulent et abondant : obtenir une culture et
 - *Haemophilus, Moraxella, S. pneumoniae*

→ amoxi / clav; FQ (**levo ... MAIS ...**)

→ éventuel. Azith, Ceftriaxone, tétracyclines

Sources: "Infection 2000", Genval, 1998;
Sanford belge, 1999; Van Bambeke & Tulkens, 1999;
Mandell 2000.

Bronchite chronique

- souvent virale
- mais aussi, ou en plus:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*
 - *Neisseria spp*
 - *Streptococcus pneumoniae*.
 - *Chlamydia - Mycoplasma*
 - *Pseudomonas*
- Traitement de la Br. Chronique (3)
- si comorbidité
 - *Klebsiella, Pseudom.*, Gram (-)
 - FQ (ciproflox. MAIS dose !!)
 - éventuel. ceph III, amoxy/clav
- si comorbidité et sputum purulent
 - *Klebsiella, Pseudomonas*, Gram (-)
 - FQ (ciproflox. MAIS dose !!)
 - sur base d'antibiogramme:
cephalo III, carbapenem

Sources: "Infection 2000", Genval, 1998;
Sanford belge, 1999; Van Bambeke & Tulkens, 1999;
Mandell 2000.

Pneumonie communautaire

- pneumonie typique

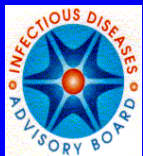
- patient âgé
- expectoration purulente
- température élevée, frissons
- dyspnée
- douleur pleurale
- extrathoraciques

S. pneumoniae
H. influenzae

- pneumonie atypique

- patient jeune
- toux non productive
- température variable
- prodrome grippal et sujet très abattu pour son âge
- symptômes extrathoraciques

Mycoplasma
Chlamydia p.
Legionella p.



Pneumonie communautaire

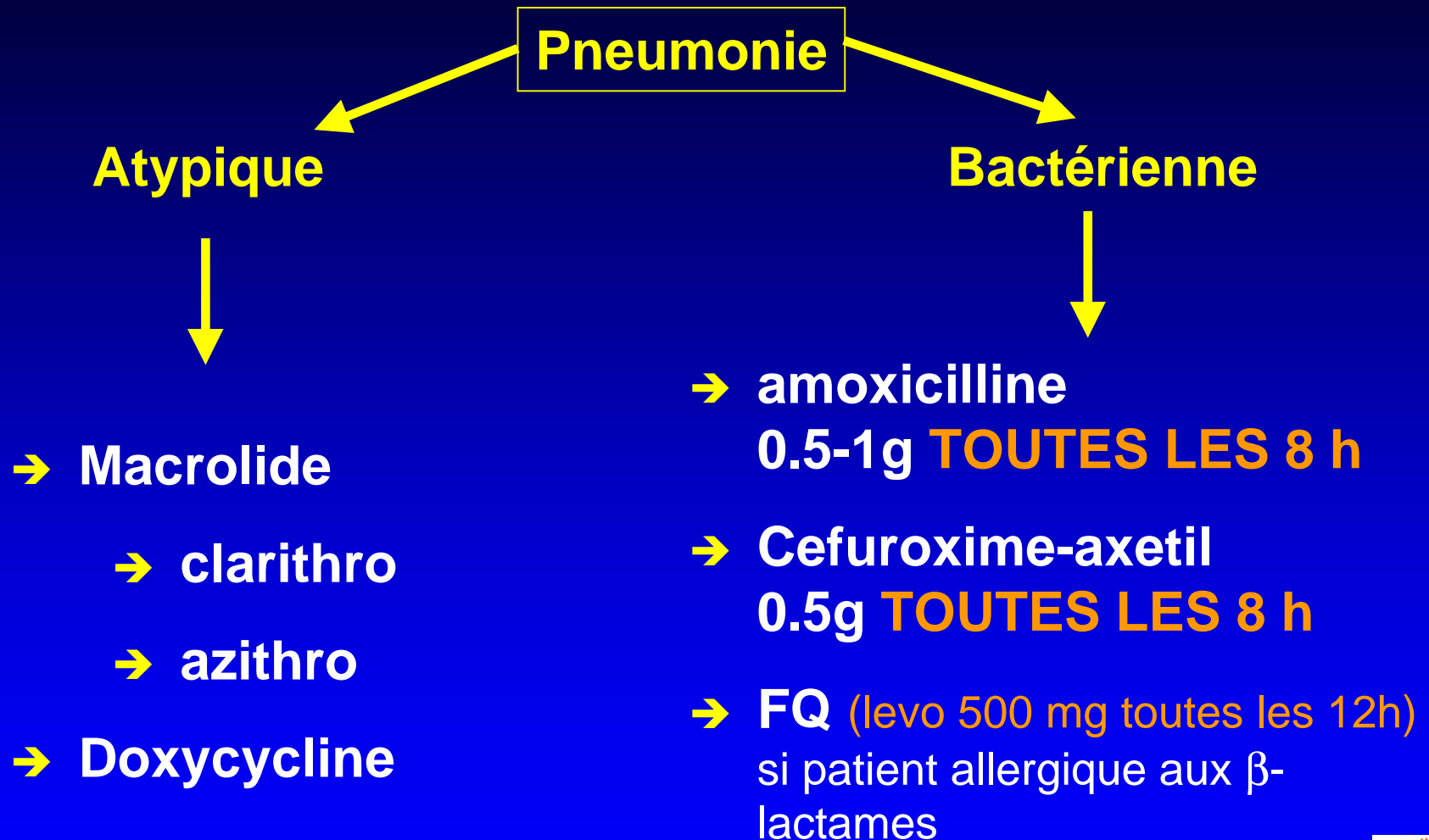
4 classes de patients

- ambulant de < 60 ans, sans facteur de risque
 - principalement *Str. pneumoniae*
(sauf signes cliniques clairs d'atypique)
- patient ambulant avec co-morbidité ou > 60 ans
 - risque réel de co-contamination par *H. influenzae*
- nécessitant une hospitalisation
- hospitalisation aux soins intensifs
(fréquence respiratoire > 30/min; insuff. respir. sévère, anomalies radiologiques profondes, choc

Risque de
S. aureus
et/ou
de Gram (-)



Patient ambulant, < 60 yr, pas de co-morbidité



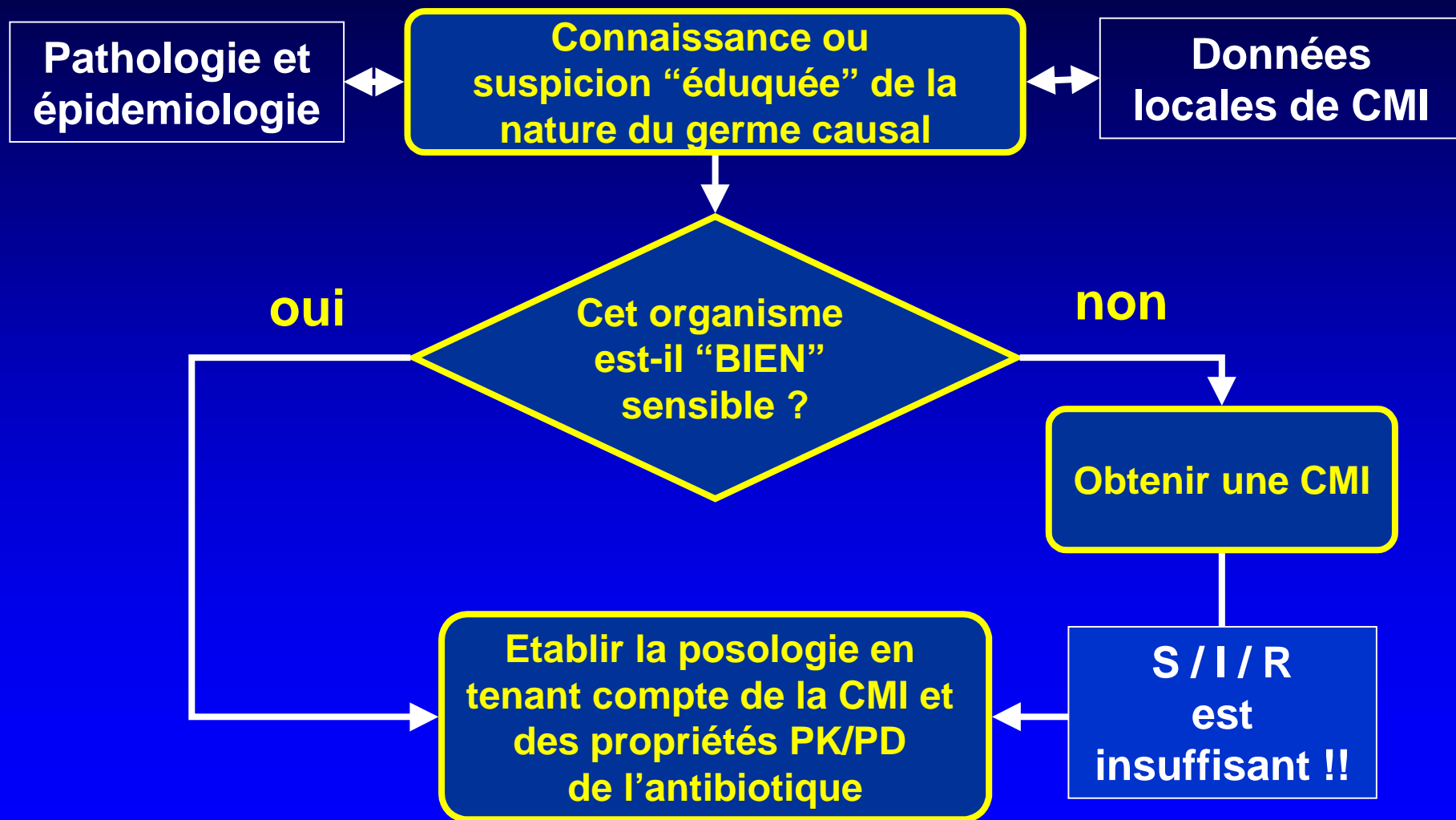
Patient ambulatoire, ≥ 60 ans et/ou comorbidity

- **Premier choix:**
 - amoxi/clav 500/125 mg + amoxi 500 **TOUTES LES 8 h**
 - amoxi/clav 875/125 mg **TOUTES LES 8h**
- **Alternative:**
 - céfuroxime - axétil 500 mg **TOUTES LES 8 h**
 - FQ (IgE-beta-lactam allergy)

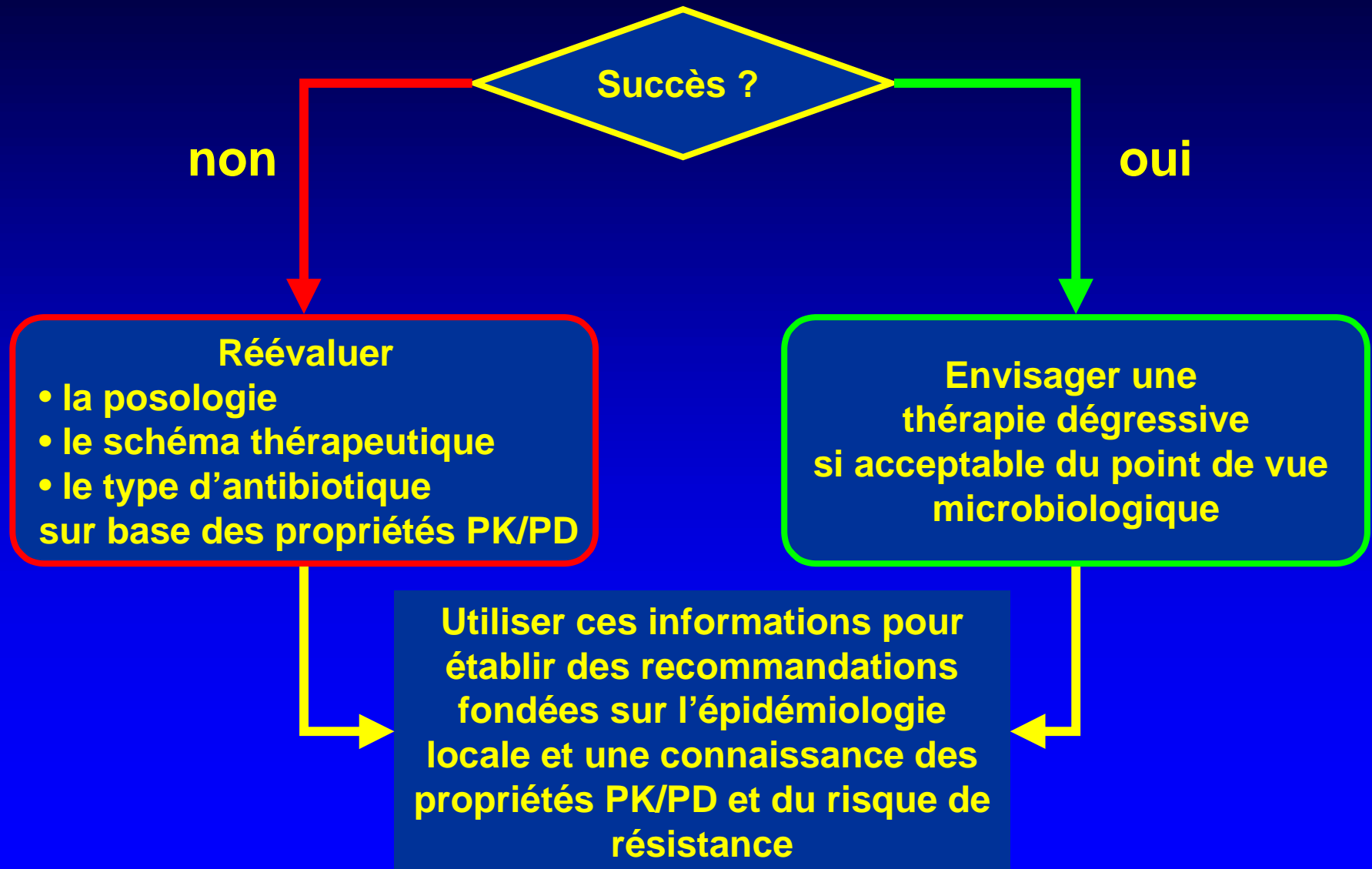
+/- clarithromycine / azithromycine



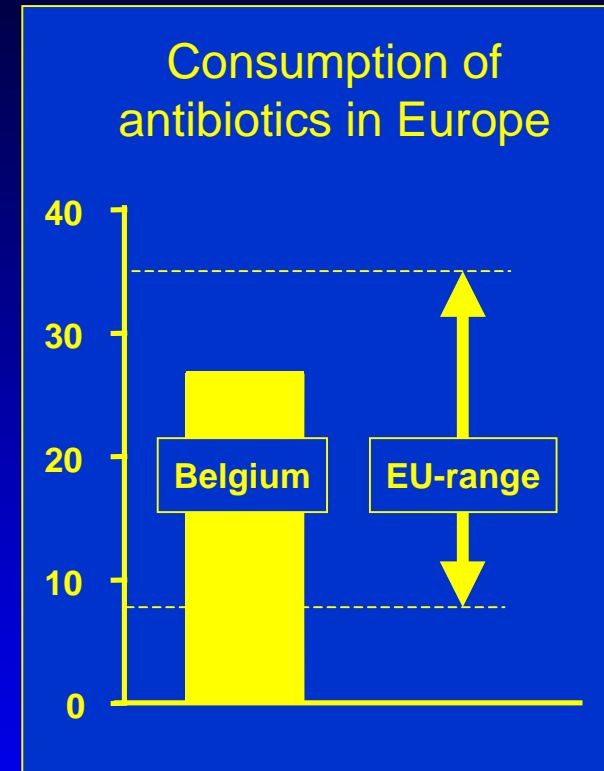
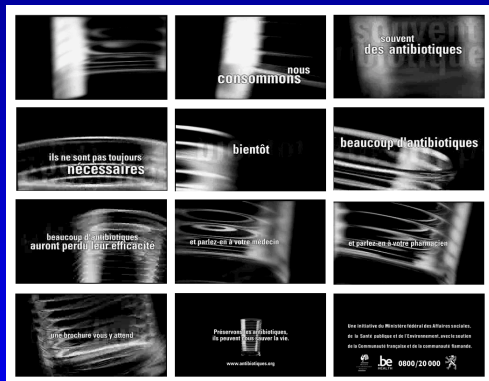
Un algorithme clinique ...



Un algorithme clinique (suite) ...



Meilleur usage de "la molécule"...



Bauraind et al.,
ICAAC, 2001

Peut-être plus tôt et plus simplement que vous ne le pensiez



Meilleur usage de "la molécule"...



Commission de coordination
de la Politique Antibiotique

**H. Goossens
I. Bauraind,
L. Verbist,
et bien d'autres**



www.md.ucl.ac.be/facm

**F. Van Bambeke
A. Spinewine
S. Carryn
H. Chanteux
H. Servais**



"Scientist" by Ben Shahn
New Jersey State Museum,
Trenton, N.J.

**W.A. Craig
G.L. Drusano
J.J. Schentag
A. McGowan
X. Zao
V. Firsov
S. Zinner
A. Dalhoff
...**

**Et voici quelques uns de
ceux qui on travaillé...**



<http://www.isap.org>