

Pharmacocinétique et pharmacodynamie des antibiotiques : des clés pour une optimisation d'usage et une prévention de la résistance

P. M. Tulkens, Dr méd.

F. Van Bambeke, Pharm., Dr Sc. Pharm.

Anne Spinewine, Pharm. Ms Clin. Pharm.



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

&

International Society of Anti-infective Pharmacology



www.md.ucl.ac.be/facm



www.isap.org

**Rencontres Franco-Tunisiennes de Pharmacie Hospitalière
Tozeur, Tunisie, 11-13 octobre 2002**

Lecture de la presse ...

The screenshot shows a Netscape browser window titled "Le Monde interactif : Recherche - Netscape". The address bar contains the URL "http://www.lemonde.fr/recherche_articleweb/1,9687,2932". The page header includes the "Le Monde.fr" logo, the date "mercredi 9 octobre 2002", and a search bar with the text "antibiot" and "depuis 7 jours". A navigation menu on the left lists various categories like "ACTUALITES", "LE QUOTIDIEN", "EDITION ABONNES", and "CHAINES". The main content area features a thumbnail of a newspaper front page and a text block discussing antibiotic resistance.

Le Monde.fr mercredi 9 octobre 2002

Recherche

Rechercher un article depuis 7 jours [Vous identifier](#) [Vous inscrire](#) Créez gratuitement vos newsletters et a

ACTUALITES

- à la une
- international
- europa
- france
- société
- régions
- carnet
- horizons
- analyses & forum
- entreprises
- communication
- aujourd'hui
- météo
- sports
- sciences
- culture
- nuit blanche
- version texte

LE QUOTIDIEN



EDITION ABONNES

- le desk
- les dépêches
- les dossiers
- les fiches pays
- les thématiques
- la check-list
- les portfolios

CHAINES

Les chiffres du mauvais usage des antibiotiques sont impressionnants : chaque année, sur les 80 millions de prescriptions de ces médicaments en ville, au moins 30 millions sont injustifiées car elles concernent des infections virales et non bactériennes. Cette utilisation inappropriée a amené le taux de résistance du pneumocoque aux pénicillines de 0,5 % en 1984 à 42 % en 1999 et, pour les enfants, à 60 % en 2001.

médecin britannique a ouvert la voie au traitement des maladies infectieuses (tuberculose, diphtérie, choléra, etc.) par les antibiotiques, ces médicaments sont aujourd'hui dangereusement surconsommés.

Pour promouvoir le "bon usage" des antibiotiques et limiter le phénomène de résistance des bactéries, la Caisse nationale d'assurance-maladie (CNAM) lance, en ce mois d'octobre, une vaste campagne d'information et de sensibilisation auprès des médecins et du grand public, conformément au calendrier du plan pluriannuel pour "préserver l'efficacité des antibiotiques" lancé en novembre 2001 par Bernard Kouchner, l'ancien ministre de la santé.

[voir séquence](#) Société >>>

Et dans les autres pays ...

Canada

Back Forward Reload Home Search Netscape Print Security Shop

Bookmarks Location: <http://www.antibiotiques-info.org/>

ANTIBIOTIQUES
FAITES-EN BON USAGE

PNIA

Programme national d'information sur les antibiotiques

Bienvenue au PNIA

ENGLISH

Bienvenue au centre de ressources électroniques du Programme national d'information sur les antibiotiques (PNIA). Ce programme est le produit d'une coalition d'organismes du secteur de la santé qui cherchent à promouvoir l'usage approprié des antibiotiques.

Dans le but de suivre l'évolution des taux de résistance, les chercheurs du RCRCB font appel à des techniciens de laboratoires privés, communautaires et

Le présent site renferme des renseignements à l'intention des consommateurs et des professionnels de la santé sur différents sujets liés à la question de la résistance aux antibiotiques au Canada.

Jeu-questionnaire **Opinion des médecins**
Opinion des Canadiens

Les partenaires du PNIA

(Programme national d'information sur les antibiotiques)

« Copyright 2000, Programme national d'information sur les antibiotiques. Tous droits réservés. »

Belgique

les antibiotiques:
à utiliser
moins souvent
et mieux

be HEALTH
Ministère de la Santé publique et de l'Environnement

www.antibiotiques.org

Le message ...

le.fr mercredi 9 octobre 2002

Envoyez METEO 33 au

depuis 7 jours

[Vous identifier](#) [Créez gratuitement vos newsletters et a](#)
[Vous inscrire](#)

LE MONDE | 07.10.02 | 16h43
MIS A JOUR LE 07.10.02 | 17h04

Mobilisation contre la surconsommation d'antibiotiques

L'assurance-maladie lance une campagne d'information afin de limiter une pratique chère et nocive.

Alexander Fleming, inventeur de la pénicilline en 1929, n'en reviendrait pas. Moins d'un siècle après que ce médecin britannique a ouvert la voie au traitement des maladies infectieuses (tuberculose, diphtérie, choléra, etc.) par les antibiotiques, ces médicaments sont aujourd'hui dangereusement surconsommés.

[voir séquence](#) Société

Pour promouvoir le "bon usage" des antibiotiques et limiter le phénomène de résistance des bactéries, la Caisse nationale d'assurance-maladie (CNAM) lance, en ce mois d'octobre, une vaste campagne d'information et de sensibilisation auprès des médecins et du grand public, conformément au calendrier du plan pluriannuel pour "préserver l'efficacité des antibiotiques" lancé en novembre 2001 par Bernard Kouchner, l'ancien ministre de la santé.

Le bon usage...

Le message de Bayer ...

LIBRA - Netscape

File Edit View Go Bookmarks Tools Window Help

http://www.librainitiative.com/index.html

LIBRA

Search · Site Map
Contact · About · Deutsch

Protecting Health & Life

Appropriate Use of Antibiotics

Surveillance

Activities

Because our future needs effective antibiotics.

New Section:
[LIBRA Symposia offers an abstract book and symposium presentations from ECCMID, April 2002...](#)

Protecting Health & Life

Appropriate Use of Antibiotics

Surveillance

September 30, 2002
Determinants of Co-Colonization with Group B Streptococcus Among Heterosexual College Couples
Shannon D. Manning et al.
Epidemiology, 13: 533-539 (2002)

September 16, 2002
Inhibition, Resistance Development and Increased Antibiotic and Antimicrobial Resistance Caused by Nutraceuticals
Ward PM, Fasitxas S, Katz SE
Journal of Food Protection, 65 (3): 526-533 (2002)

Inquiry of the week

Which is the predominant pathogen accounting for 70-95% of urinary tract infection (UTI) cases?

- Escherichia coli
- Staphylococcus saprophyticus
- Proteus mirabilis

GO

Disclaimer
© Copyright Bayer AG 2001

L'usage approprié

www.librainitiative.com

Présentation personnelle

Affiliation

Université catholique de Louvain (à Bruxelles)



- Enseignement de la Pharmacologie/Pharmacothérapie (Ecole de Pharmacie)
- Cours de 3ème cycle sur le développement du médicament (Faculté de médecine)
- Création de la Pharmacie clinique
- Cours WEB de Chimiothérapie antiinfectieuse



Université Catholique de Louvain (UCL-Bruxelles)

Infectious Diseases and Chemotherapy information Center

under the responsibility of /organisé par:

Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire (Dir.: Prof. P. Tulkens), **Département des Sciences Pharmaceutiques, Faculté de Médecine**

[English version](#)

<http://www.antiinfectieux.org>

[Buts](#) | [Moyens](#) | [Réalisations](#) | [Liens utiles](#)

Buts: permettre aux personnes actives professionnellement dans le domaine des maladies infectieuses et de leur traitement (médecins, pharmaciens, biologistes, chercheurs) d'obtenir des informations objectives en Pathologie Infectieuse et sur les Agents antiinfectieux.

Moyens: une équipe de pharmaciens et de médecins actifs dans l'enseignement et la recherche en pharmacologie et toxicologie des agents antiinfectieux, travaillant sur des données ayant fait l'objet d'une évaluation scientifique (peer review)

Réalisations:

1. [Cours de Chimiothérapie antiinfectieuse](#) (en construction)
2. **Séminaires** ou des **ateliers** de formation de 3° cycle et post-universitaires
 1. [Séminaire et Ateliers de Pathologie Infectieuse](#)
 2. [Séminaires et Conférences du Département des Sciences Pharmaceutiques](#)
 3. [Diplôme d'Etudes Approfondies \(D.E.A.\) en Sciences Pharmaceutiques](#)
3. Publications de **monographies** et de mises au points disponibles sur INTERNET
 1. [La maladie de Lyme \(Borreliose\): Pour une approche diagnostique et thérapeutique rationnelle](#)
(Vlaamse versie of dit tekst: *Lyme-ziekte - rationele diagnostische en therapeutische aandacht*)
4. Publications de **mises au point** dans **Louvain-Médical**

Présentation personnelle

- **Activités scientifiques**

- toxicité des aminosides
- infection intracellulaire
- nouveaux modes d'administration des AB en clinique humaine

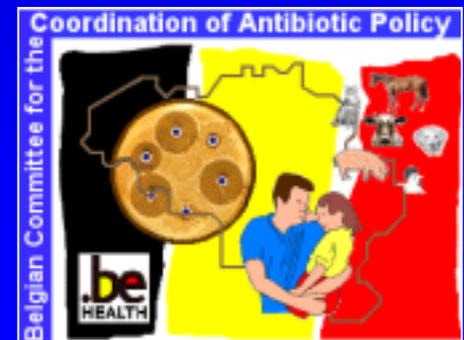
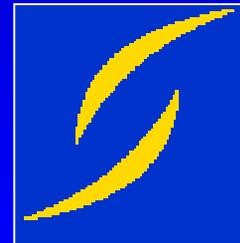
**Administration
uniquotidienne
(1985-1990)**

- **molécules existantes**
- **nouveaux dérivés**

- **Activités réglementaires belges**

- Membre de la Commission de transparence / Commission de remboursement des médicaments
- Membre du Comité national pour la coordination de la politique antibiotique

**β -lactames en infusion
continue**



Présentation personnelle

- **Activités internationales**

- Membre du Comité éditorial et du Comité de lecture de plusieurs revues scientifiques
- Membre de comités d'experts pour l'Industrie
- Membre fondateur et ancien président (1998-2000) de **l'International Society for Antiinfective Pharmacology (ISAP)**

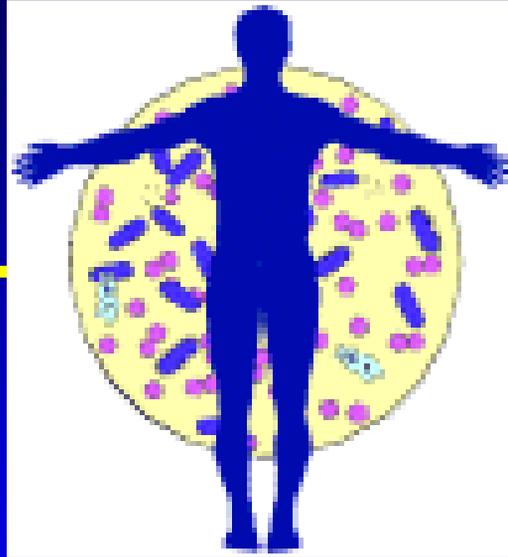


International Society of Anti-Infective Pharmacology
Founded in 1991

<http://www.isap.org>

Bien utiliser un antibiotique : quel est le problème fondamental ?

molecule

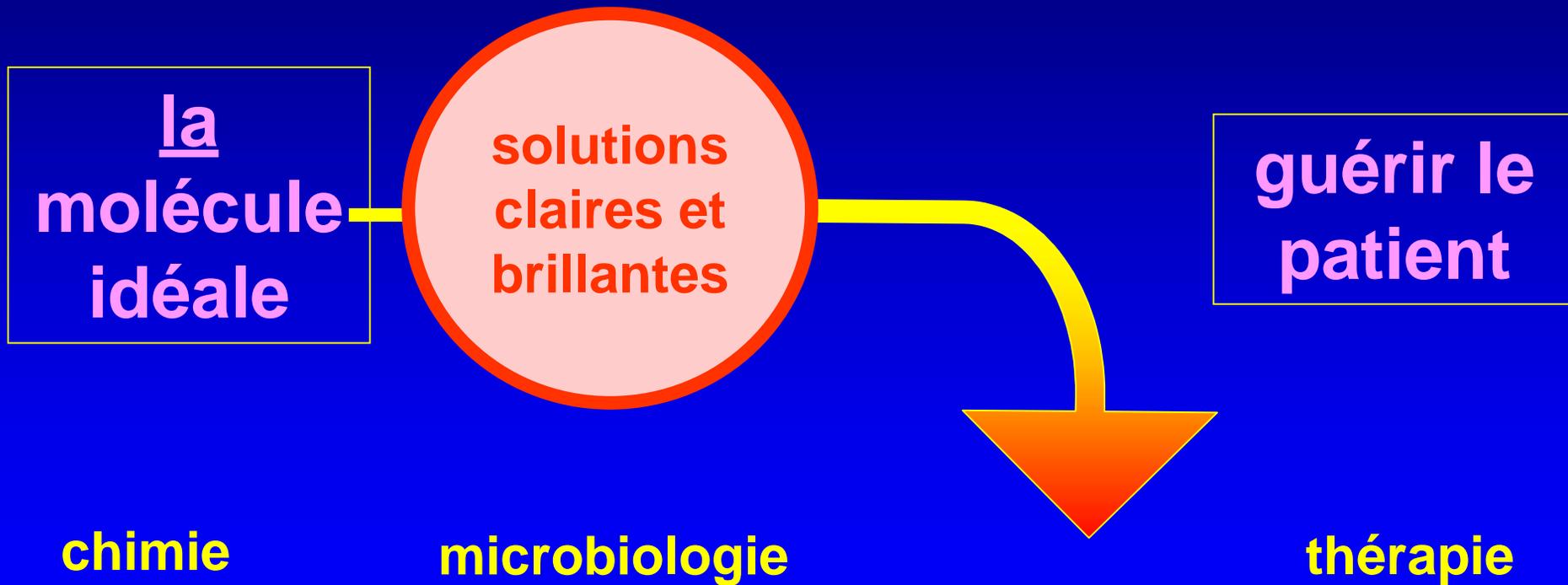


patient

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

Plan des exposés

- **les fondements de la pharmacodynamie des antibiotiques et les premiers pas**
 - pourquoi ?
 - comment ?
 - que sait-on des principales classes d'AB ?
 - exercices avec les β -lactames (et deux mots sur les aminoglycosides)

- **pharmacodynamie et résistance ...**
 - mécanismes ...
 - rapports pic/CMI, MPC, ...
 - exercices avec les fluoroquinolones

1ère partie ...

**Les fondements de la pharmacodynamie des
antibiotiques,**

ou

le BA BA du PK/PD ...

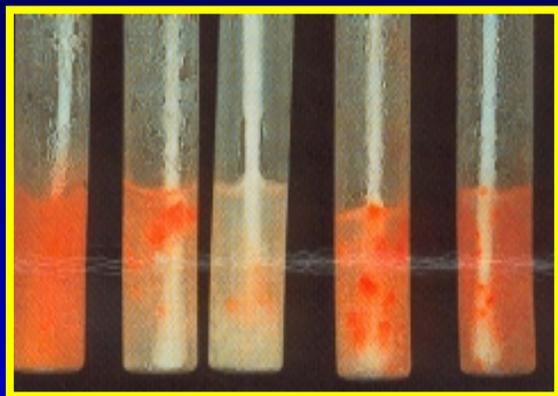
Un nouvel antibiotique arrive ...

Que demandez-vous / Que vous donne l'Industrie ?

- des sensibilités (S, R , I)
 - points critiques
- des distributions sériques et tissulaires
 - concentrations ...
- des essais cliniques
 - conditions, posologies ...

**Intuitivement, nous savons que ceci est insuffisant
mais pourquoi et en quoi ?**

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



identification

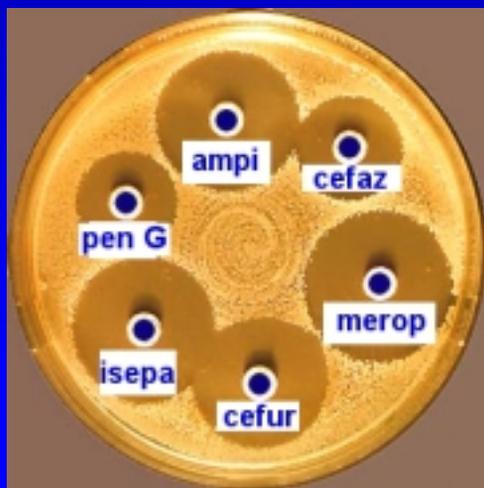


sensibilité



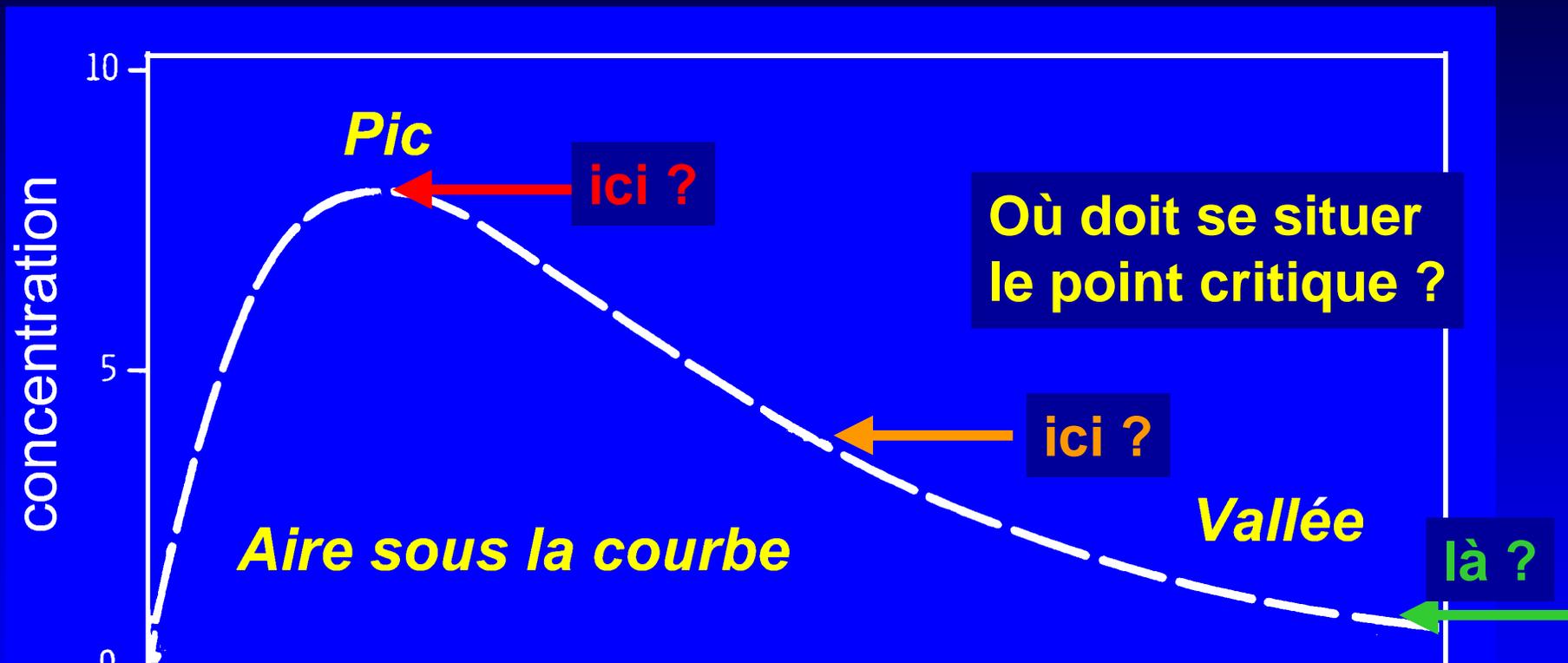
CMI

Point critique



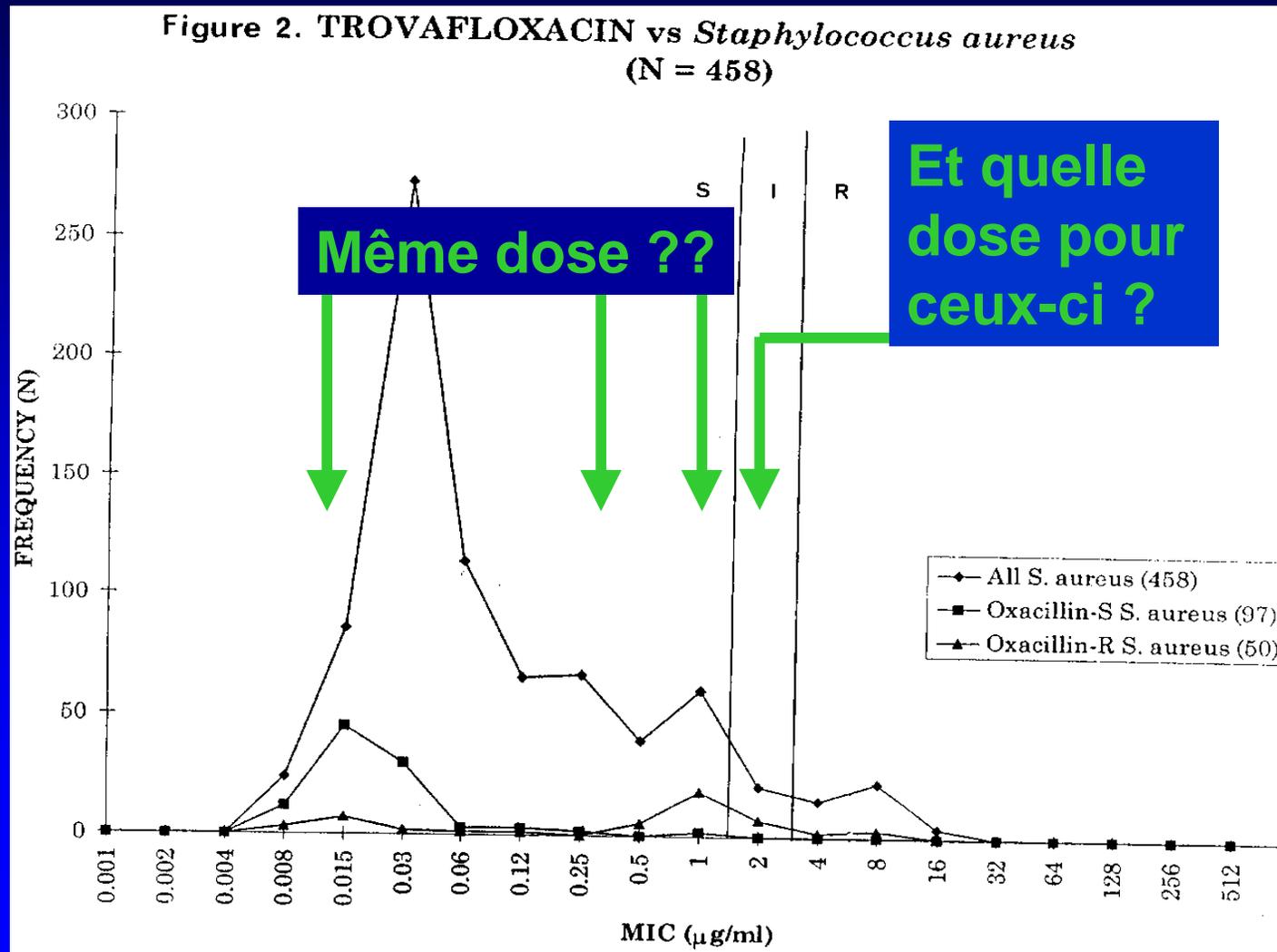
**concentrations
constantes
dans le temps**

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

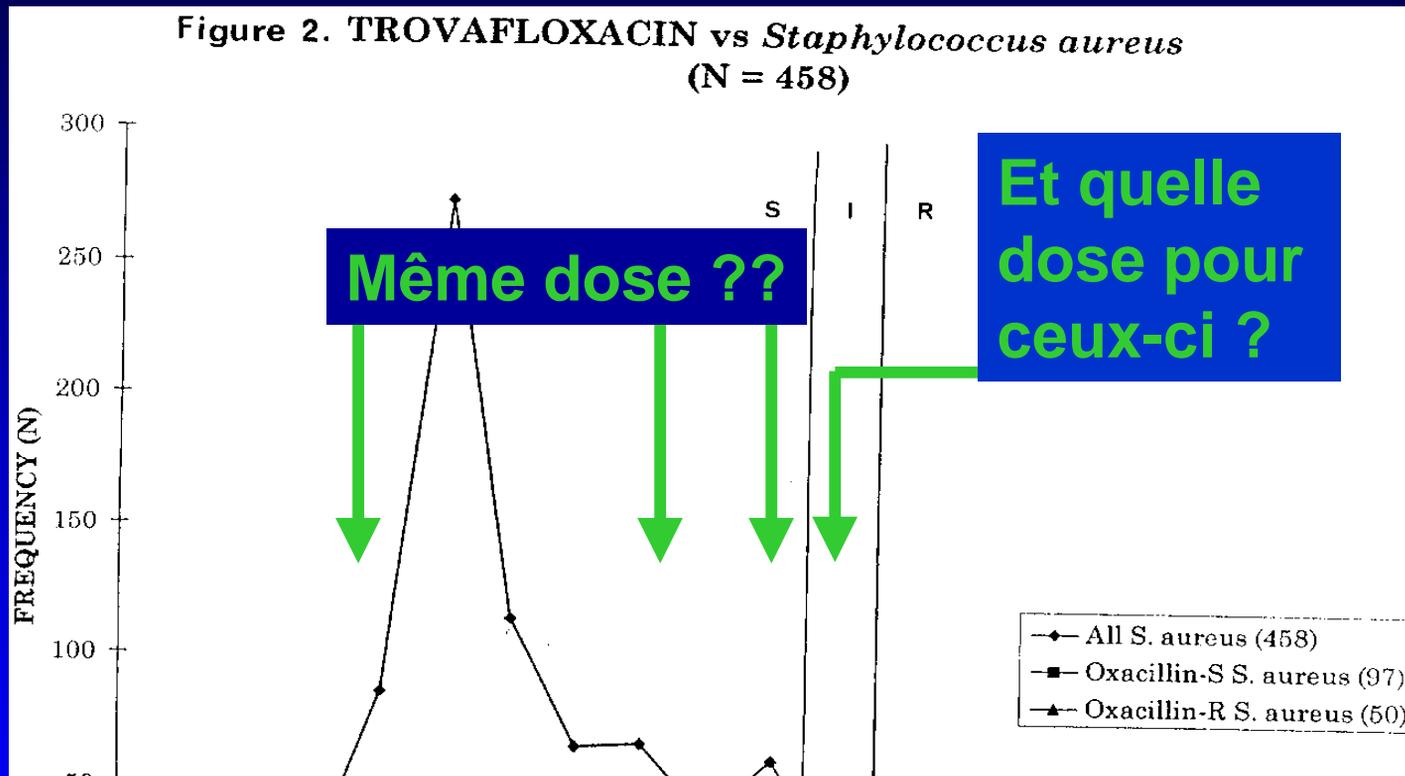


Première difficulté:
les points critiques ignorent le caractère variable des taux sériques de l'antibiotique au cours du temps ...

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

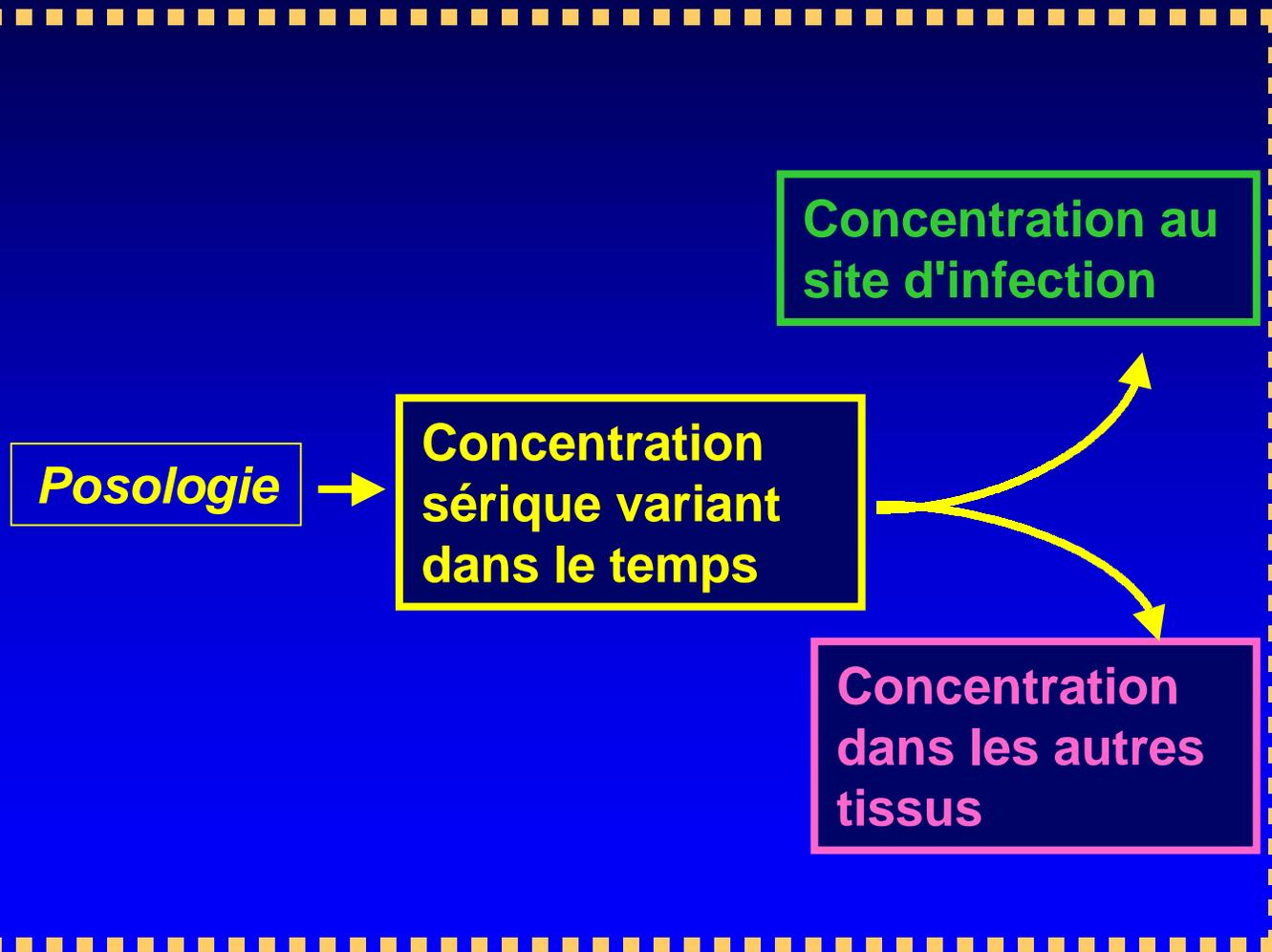


La sensibilité des microorganismes suit une fonction continue (potentiellement) complexe



Deuxième difficulté: les points critiques introduisent des limites quantiques (parfois arbitraires) dans ce qui est fondamentalement une distribution continue de CMI

Pharmacocinétique



Pharmacocinétique / Pharmacodynamie des AB

- Pharmacocinétique

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

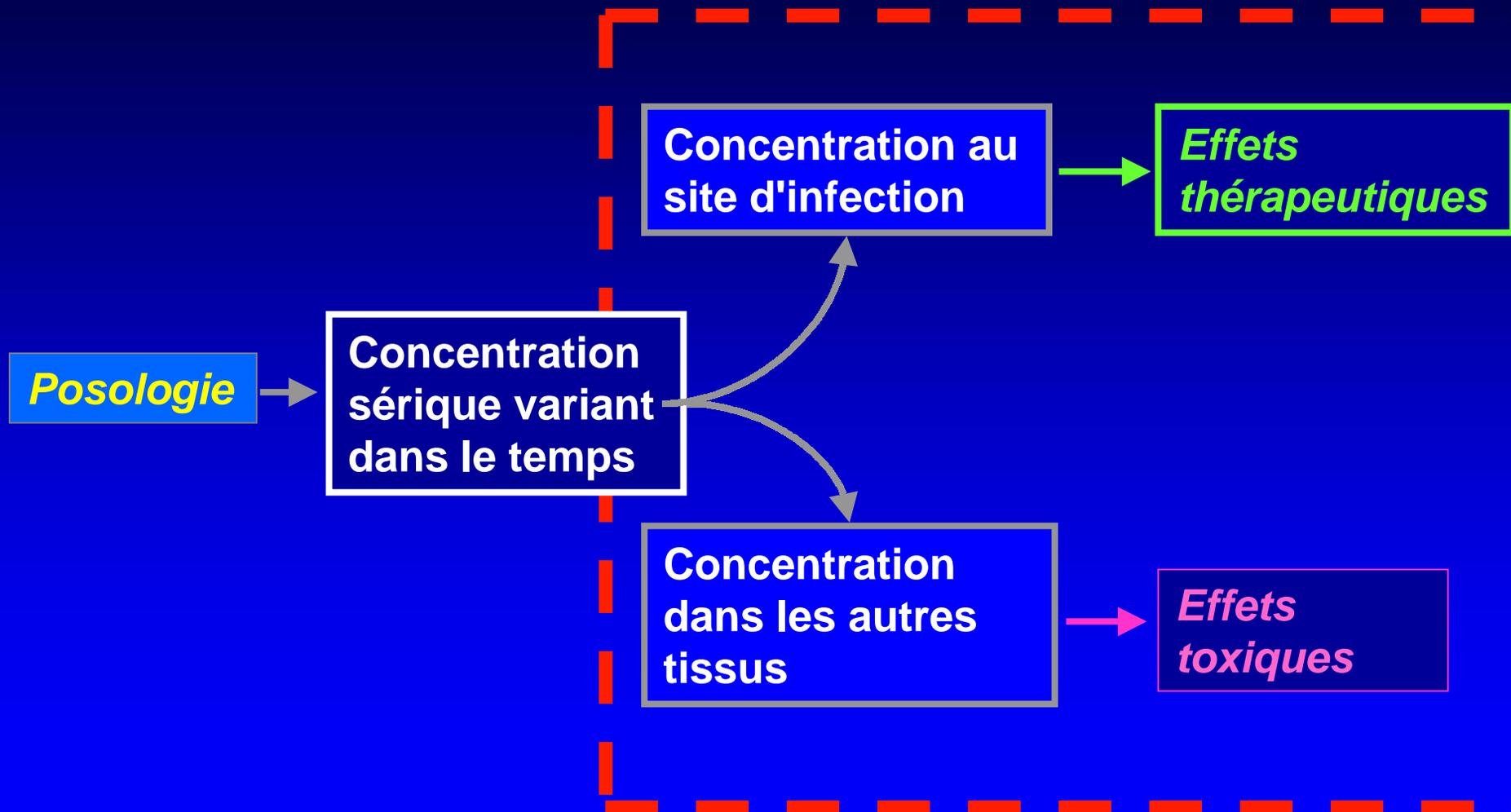
- absorption
- métabolisme
- élimination



C_{\max}
ASC
demi-vie

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

Pharmacodynamie



Pharmacocinétique / Pharmacodynamie des AB

- Pharmacocinétique

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

- absorption
- métabolisme
- élimination

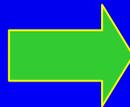


C_{max}
ASC
demi-vie

- Pharmacodynamie

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

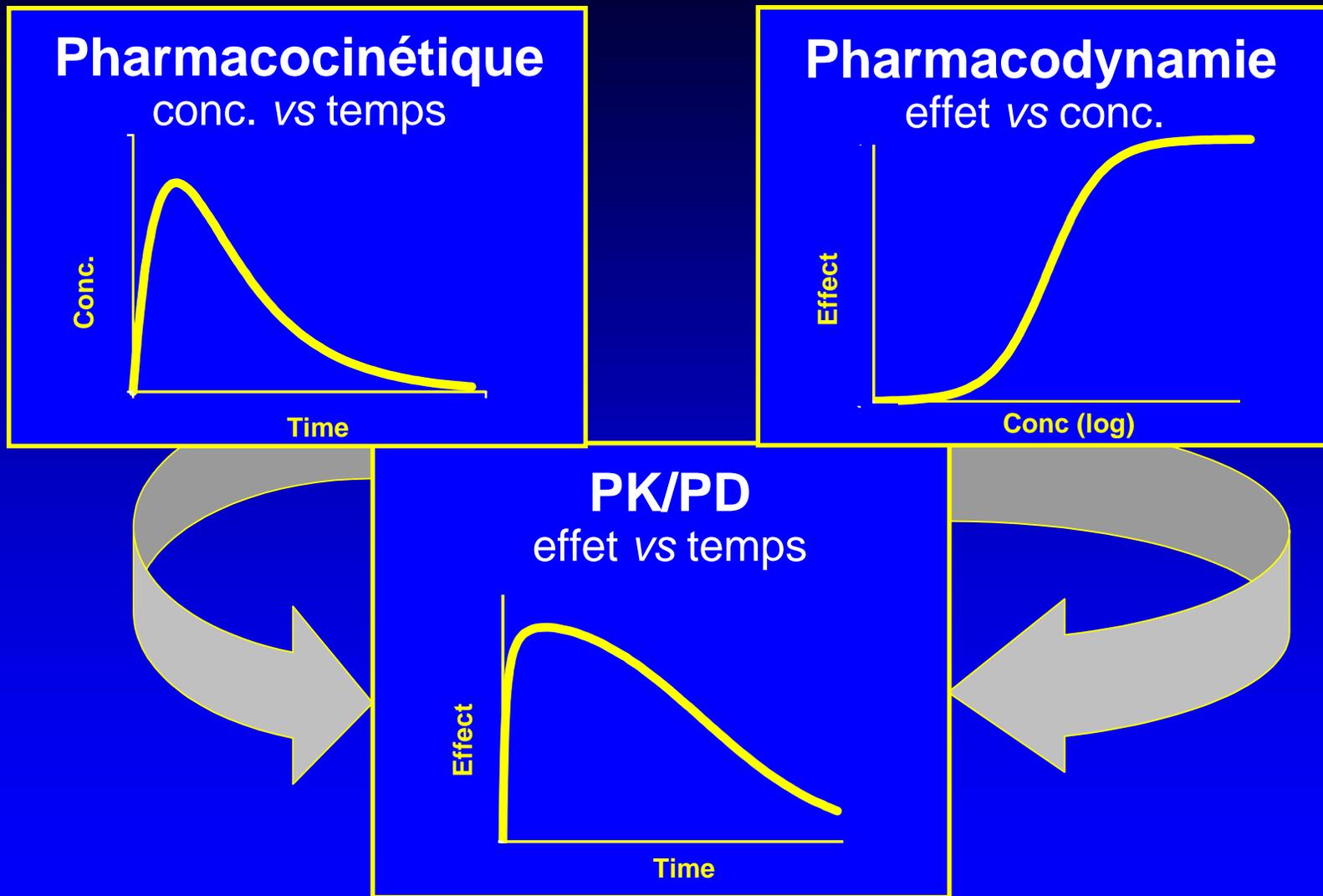
- effets directs
- effets post-exposition
- sélection / induction



E_{max} , vitesse de bactéricidie...
PAE, PASME, ...
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 et efficacité / toxicité ?

- Recherche sur Medline réalisée sur la période 1990-2002 pour :
 - pharmacodynamics, *and*
 - pharmacokinetics, *and*
 - efficacy or toxicity, *and*
 - antibiotic*

 **230 references...**

Pharmacocinétique / Pharmacodynamie dans le processus de développement et d'enregistrement du médicament

La combinaison et l'intégration des données

- des **modèles in vitro**,
- des **modèles animaux** bien conçus,
- des études **pharmacocinétiques** obtenues au cours des essais cliniques

permettent de définir de façon approfondie
quels sont les paramètres d'**exposition au médicament** qui

- sont le plus liés aux résultats thérapeutiques (**succès** autant qu'**échecs** !!)
- permettent de prédire et de quantifier les **risques de toxicité**

1st ISAP Discussion Workshop with Regulatory Authorities,
Rockville, MD, March 1st, 1999 (<http://www.isap.org>)

**PK/PD et
développement
du médicament**

**Le point
de vue de
la FDA**

The image shows a Netscape browser window with the title "PK/PD - Potential Benefits - Netscape". The address bar shows the URL "www.fda.gov/cder/present/anti-infective798/biopharm/sld007.htm". The main content area displays a slide with a blue background and yellow text. The slide title is "PK/PD - Potential Benefits" in yellow. Below the title is a bulleted list of four points in white text. At the bottom left of the slide is the date "July 1998" and at the bottom right is the number "7". The browser's status bar at the bottom shows the URL "http://www.fda.gov/cder/present/anti-infective798/biopharm/sld008.htm".

PK/PD - Potential Benefits

- Facilitate Early Selection of Lead Drug Candidate (e.g., Pre-Clinical Screening)
- Select Appropriate Dosage Regimen (e.g., Phase 1/2)
- Better Understand Clinical / Microbiological Outcome (e.g., Phase 3)
- More Efficient Drug Development Program

July 1998 7

<http://www.fda.gov/cder/present/anti-infective798/biopharm/sld008.htm>

<http://www.fda.gov/cder/present/anti-infective798/biopharm/index.htm>

Pharmacocinétique / Pharmacodynamie et résistance aux antibiotiques...

“**Inadequate dosing** of antibiotics is probably an important reason for misuse and **subsequent risk of resistance**.”

A recommendation on proper dosing regimens for different infections would be an important part of a comprehensive strategy.

The possibility to produce such a **dose recommendation based on pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations** will be further investigated in one of the CPMP working parties...”

EMA discussion paper on Antimicrobial resistance,
January 3, 1999 -- EMA/9880/99



Les actions récentes de l'EMA ...



The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products

25 March 1999
EMA/9880/99, Rev. 1

EMA Discussion Paper on Antimicrobial Resistance

London, 27 July 2000
CPMP/EWP/2655/99

**POINTS TO CONSIDER ON PHARMACOKINETICS AND
PHARMACODYNAMICS IN THE DEVELOPMENT OF
ANTIBACTERIAL MEDICINAL PRODUCTS**

Pharmacocinétique / Pharmacodynamie : quels sont les buts ?

- **Efficacité:** définir de façon prospective

- la ou les doses journalières qui **seront** efficaces
- le schéma optimal d'administration;
- le risque d'échec par résistance

téicoplanine

aminoglycosides

fluoroquinolones

- **Absence ou minimisation des effets indésirables:**

- caractéristiques de la capture par les organes cibles
- influence des phénomènes de réparation

- **Prévention de la résistance**

- risques associés aux doses faibles
- importance de la vitesse de bactéricidie
- synergie potentielle
- posologies à utiliser en cas de résistance

β -lactames

linézolid

ampicilline x AG

souches GISA

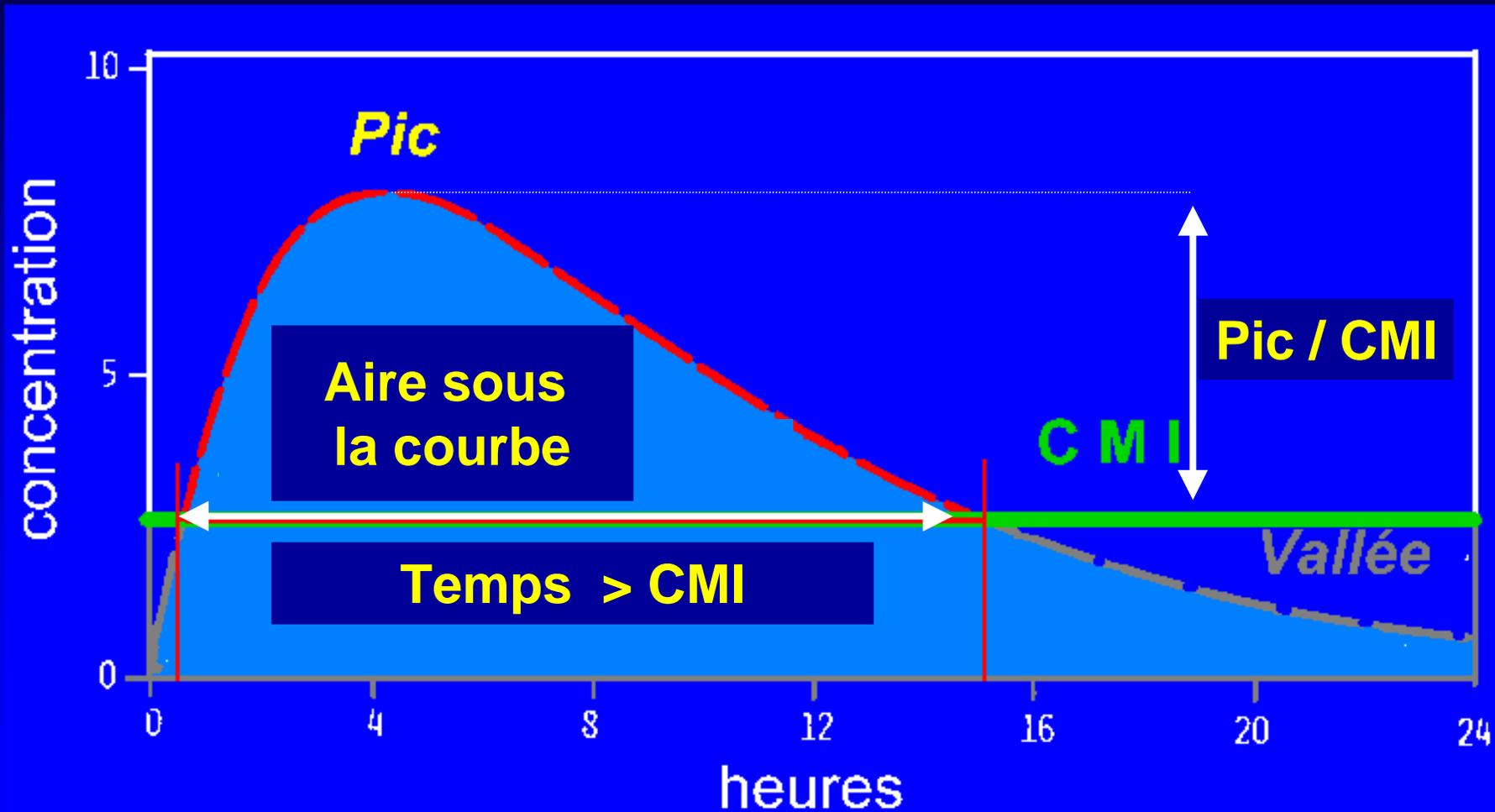
Pharmacocinétique / Pharmacodynamie en 2001 ?

- **Beaucoup d'éléments de base sont acquis et disponibles**
 - **articles de revue**
Craig, Drusano, Schentag, Dalhoff, Zinner, Carbon, Garaffo, ...
 - **chapitres de livre**
Mandell, Armstrong, ...
- **les nouvelles molécules sont développées et enregistrées en tenant compte des données PK/PD**
 - moxifloxacine (fluoroquinolones ...)
 - télithromycine (kétolidés ...)
 - ...
- ➔ **Nous devons appliquer les concepts PK/PD aux molécules anciennes ET à celles plus récentes mais introduites sans base PK/PD solide ...**

Paramètres contrôlant l'efficacité

- **concentration (rapport “ pic / CMI ”)**
- **temps “ au-delà de la CMI ”**
- **rapport ASC / CMI (AUC_{24h} / MIC)ratio**
- **effet post-antibiotique et autres effets persistants**
 - effets subinhibiteurs;
 - effets subinhibiteurs post-exposition;
 - effets de sensibilisation aux leucocytes

Pharmacocinétique → Pharmacodynamie



La suite de l'exposé (1ère partie) ...

- Méthodes utilisées pour définir quels sont les paramètres PK/PD pertinents
- Paramètres PK/PD des antibiotiques actuels
- Que peut (et doit) faire le pharmacien et le clinicien dans sa pratique journalière...
 - un exercice avec les β -lactames
et quelques mots sur les aminoglycosides

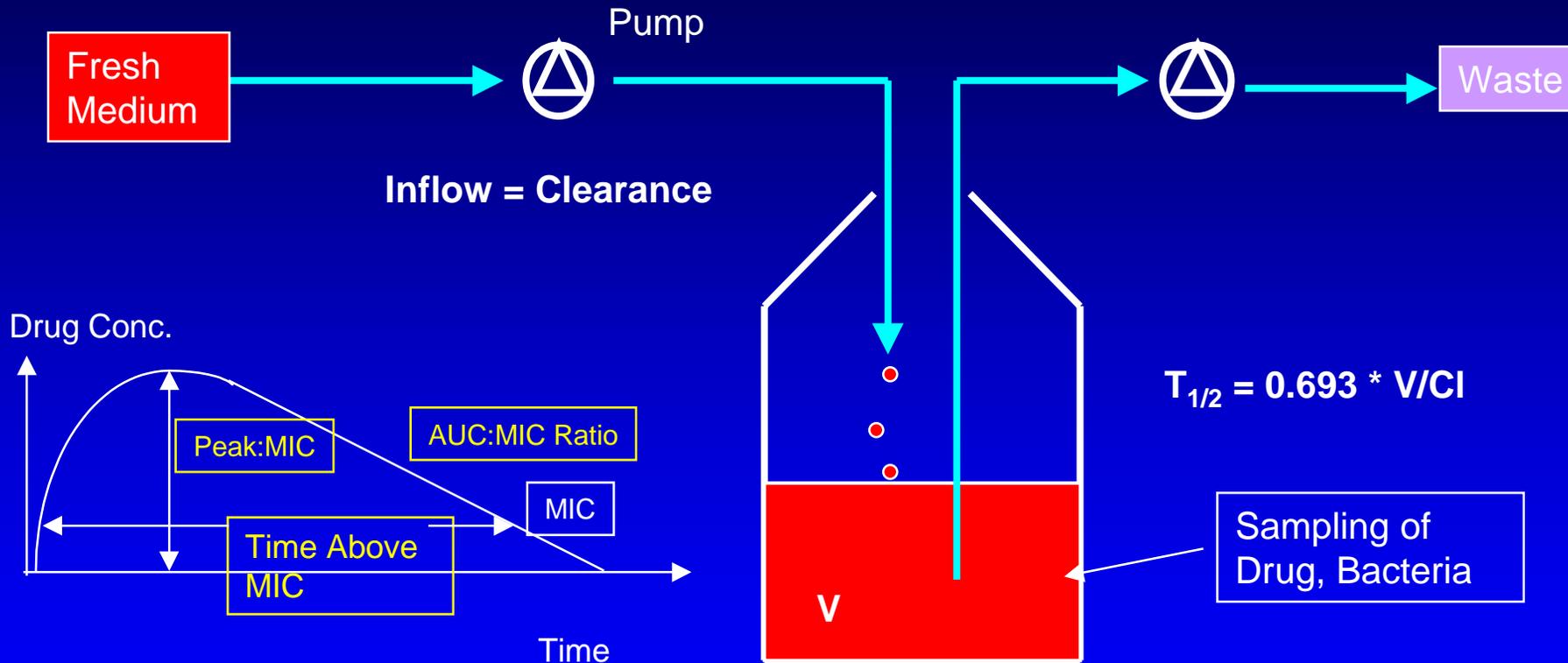
Méthodes utilisées pour définir quels sont les paramètres PK/PD pertinents

Méthodes utilisées pour définir quels sont les paramètres PK/PD pertinents:

- Modèles dynamiques *in vitro*
- Modèles animaux
- Essais cliniques
- Pharmacocinétique de population et simulations

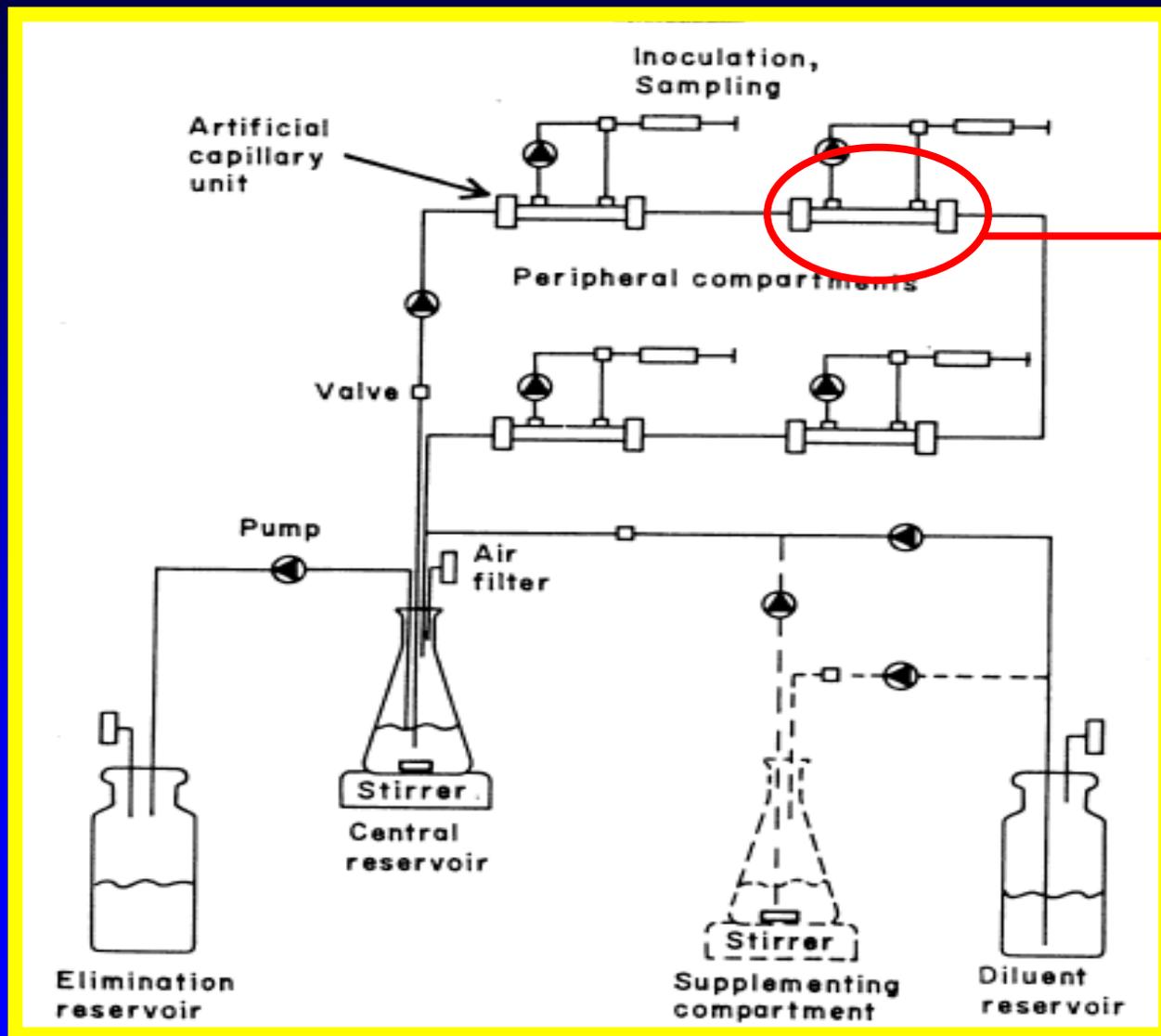
Modèles dynamique in vitro:

1. modèle par dilution (simple mais efficace)



Adapté de M.N. Dudley, ISAP / FDA Workshop, March 1st, 1999

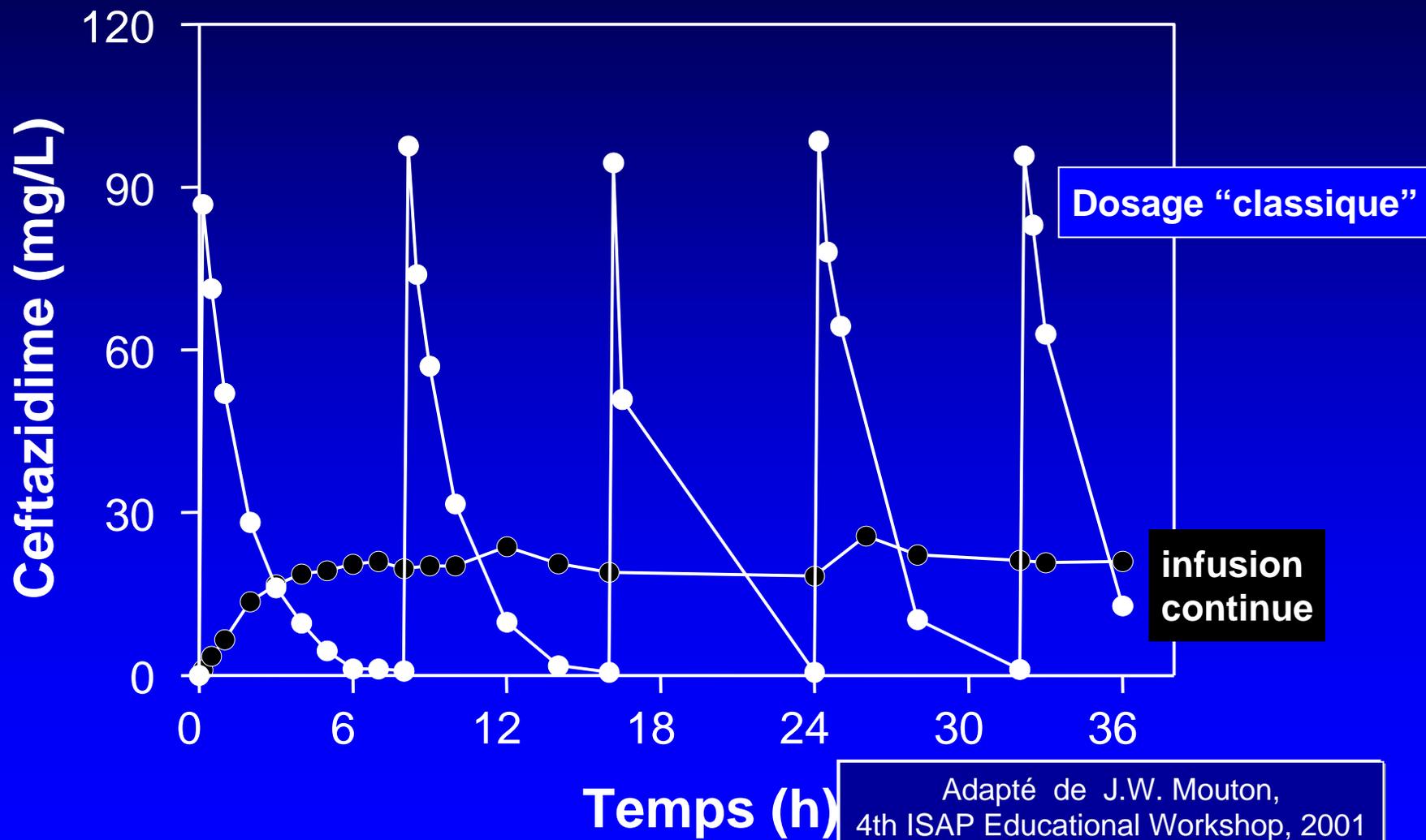
2. modèle par diffusion ... (plus sophistiqué)



- **Membranes**
(hollow fibers)
- **dialyzers**
(artificial kidneys)

Adapté de M.N. Dudley,
ISAP / FDA Workshop, 1999

Le but est de mimer les schémas thérapeutiques potentiellement utilisables chez le patient



Modèles animaux

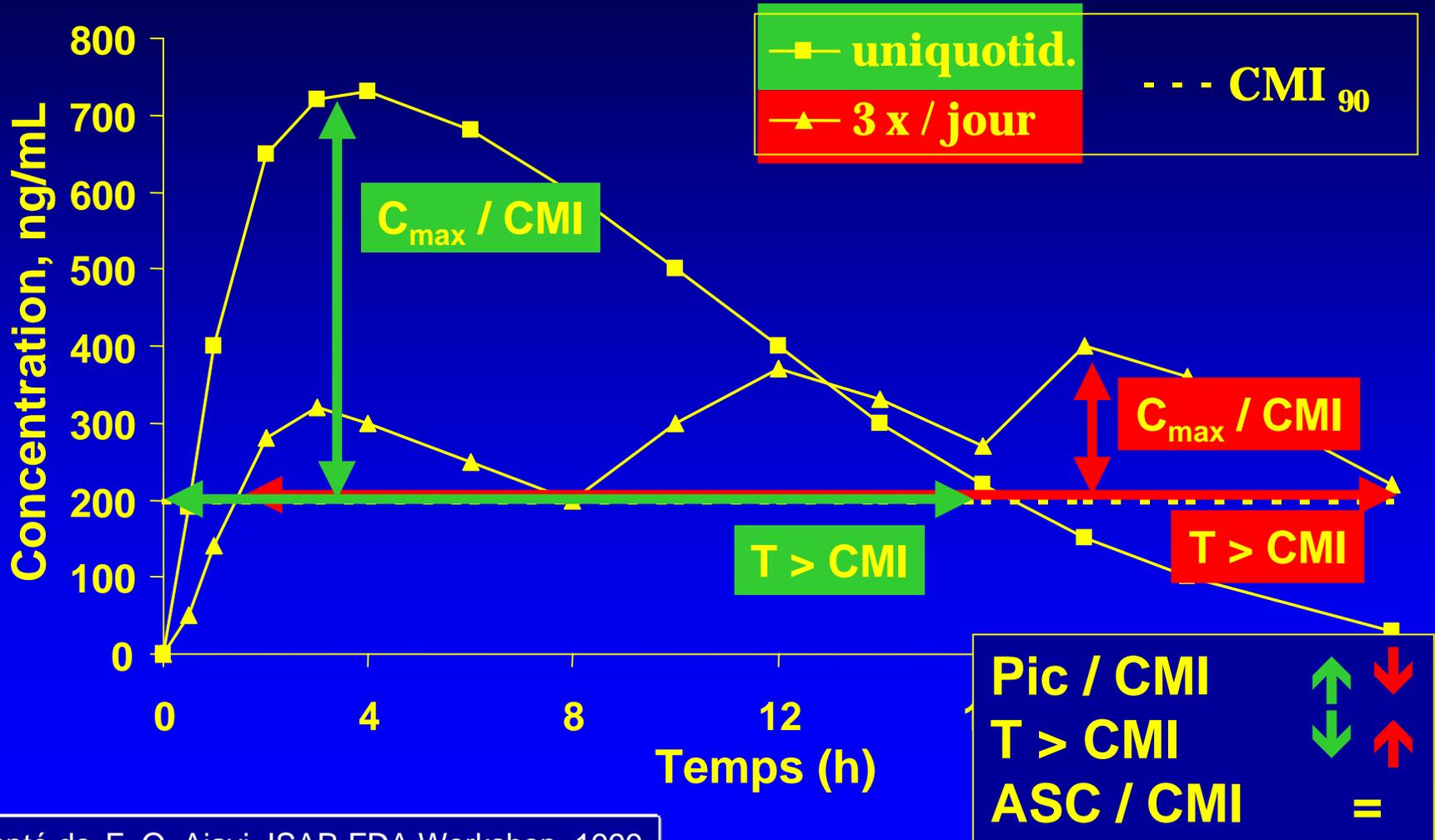
- souris neutropénique
- lapin (endocardite, ...)
- rat, cobaye, ...

Le principal avantage 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”**

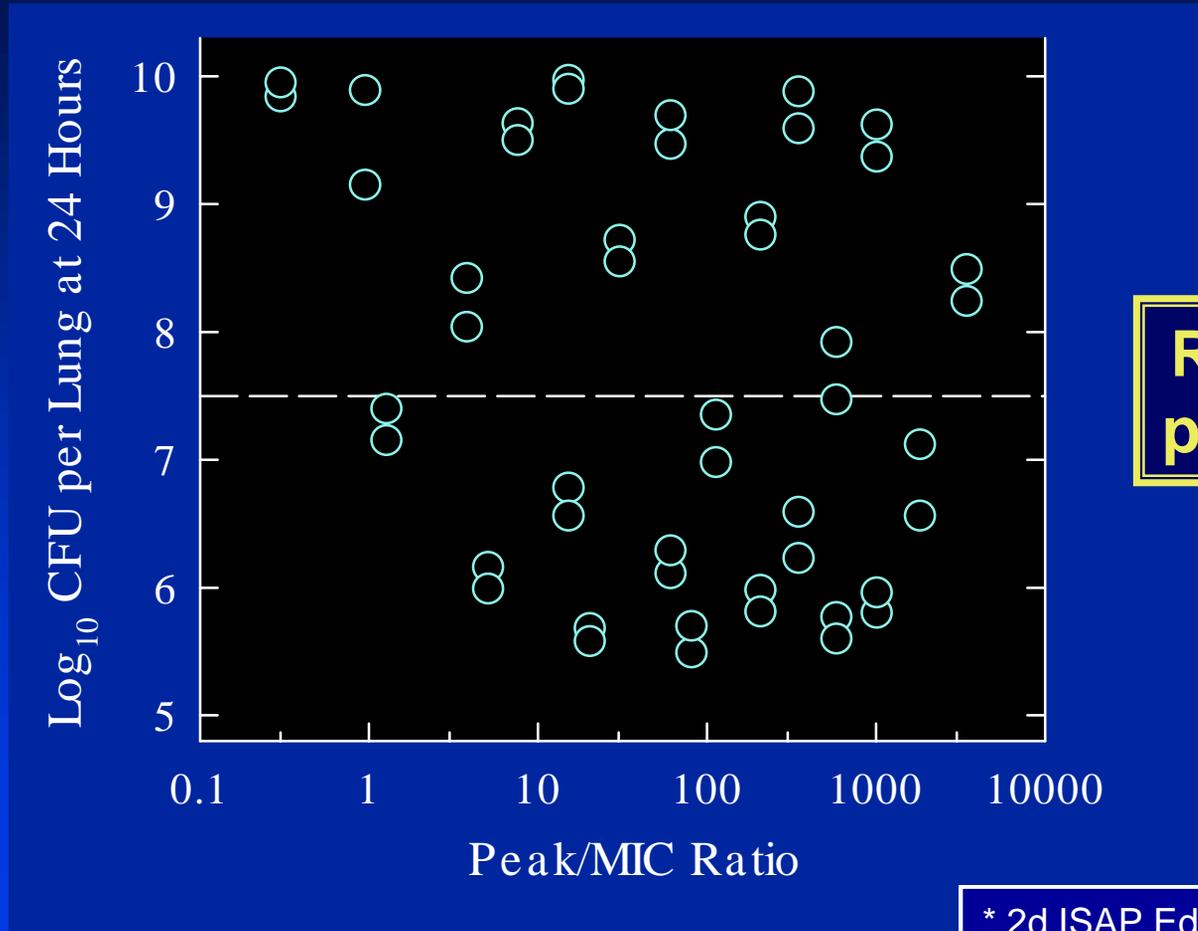
Adapté de W.A. Craig, 2d ISAP Educational Workshop, 2000

Dissocier les co-variables pharmacocinétiques



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

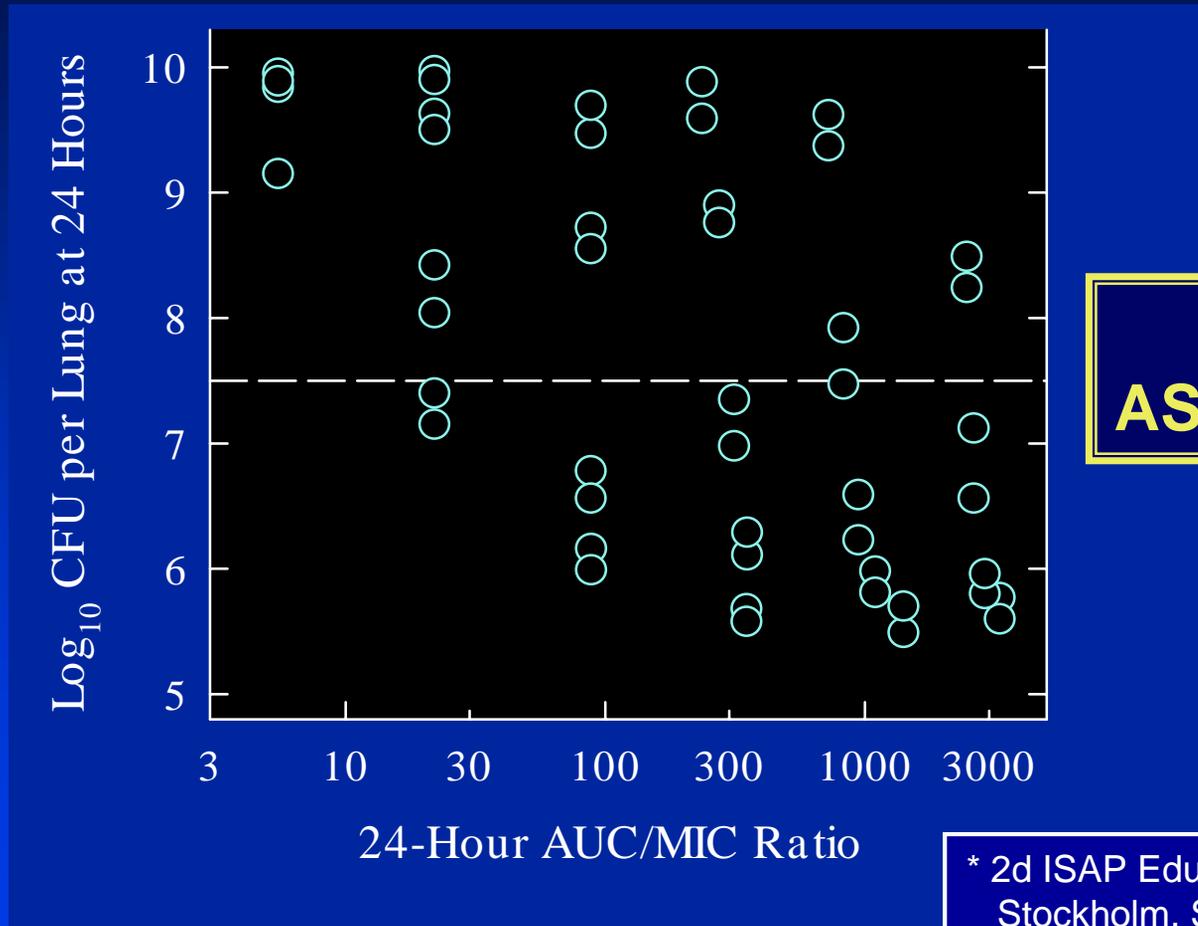
Recherche des paramètres pharmacocinétiques prédictifs d'efficacité d'une β -lactame dans un modèle pneumonie murine (*Klebsiella pneumoniae*) chez la souris neutropénique (suivant W.A. Craig *)



**Rapport
pic / MIC**

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

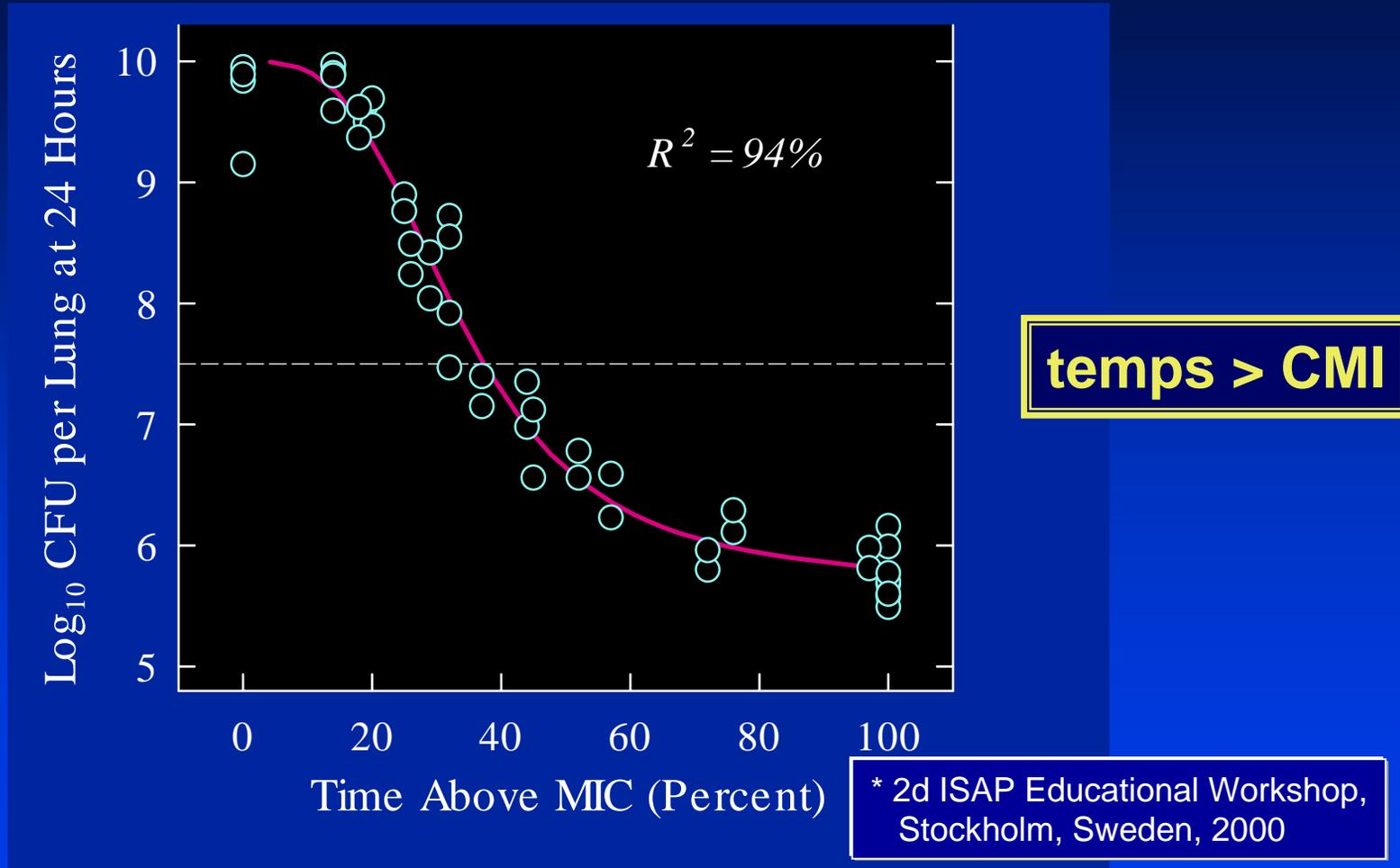
Recherche des paramètres pharmacocinétiques prédictifs d'efficacité d'une β -lactame dans un modèle pneumonie murine (*Klebsiella pneumoniae*) chez la souris neutropénique (suivant W.A. Craig *)



**Rapport
ASC 24h / MIC**

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

Recherche des paramètres pharmacocinétiques prédictifs d'efficacité d'une β -lactame dans un modèle pneumonie murine (*Klebsiella pneumoniae*) chez la souris neutropénique (suivant W.A. Craig *)



temps > CMI

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

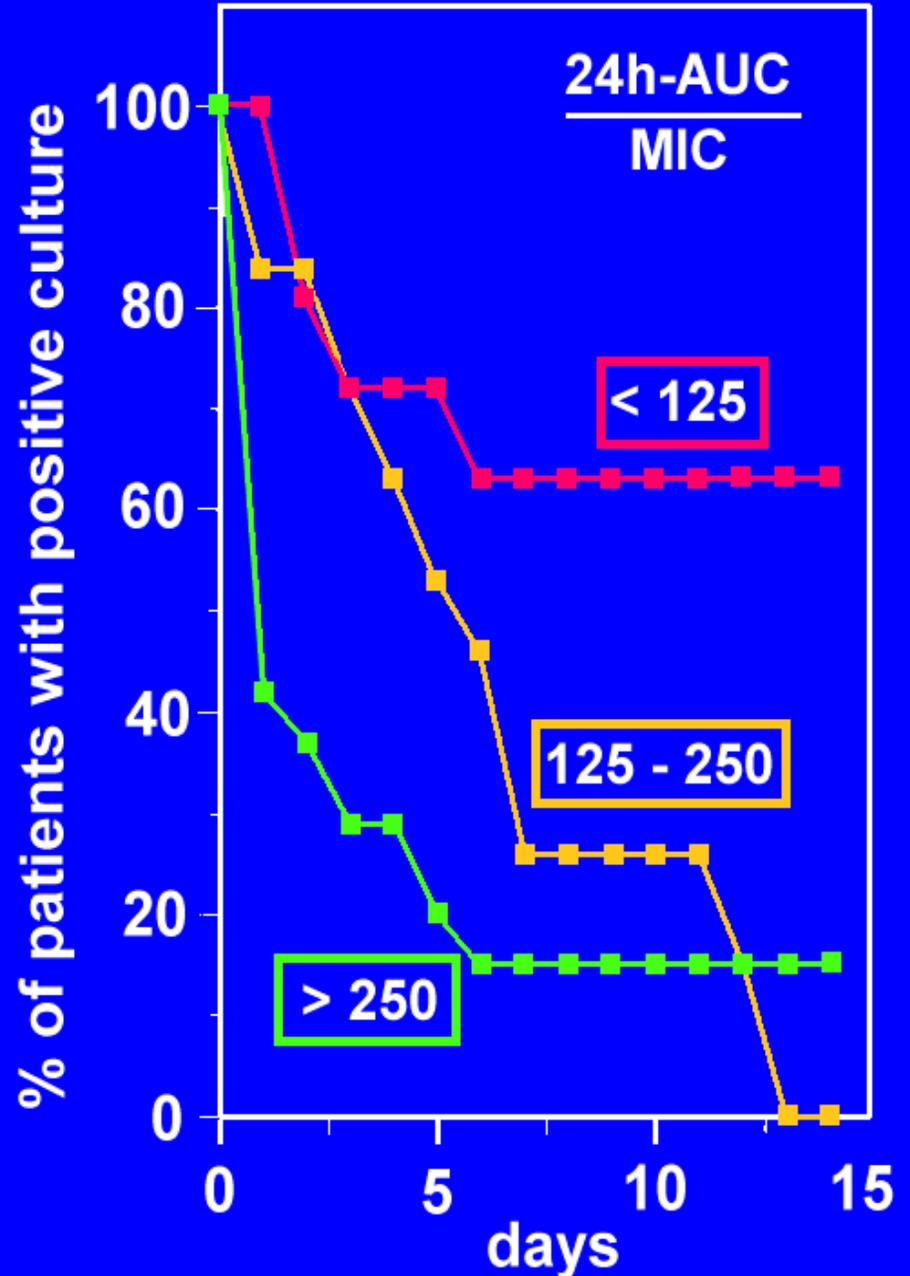
Methodes (suite)

- Modèles dynamiques in vitro
- Modèles animaux
- Essais cliniques
- Pharmacocinétique de population et simulations

Fluoroquinolones en clinique

Demonstration du
rôle du rapport
 ASC_{24h} / CMI

Forrest et al., AAC, 1993



ASC_{24h} / CMI : donnée brutes ...

Paramètre	Nbr.Pat.	% Cure microb.	% Cure clinique
CMI (mg/L)			
<0,125	28	82	79
0,125-0,25	13	75	69
0.5	14	54	79
1	9	33	44
2	2	0	0

succès

échec

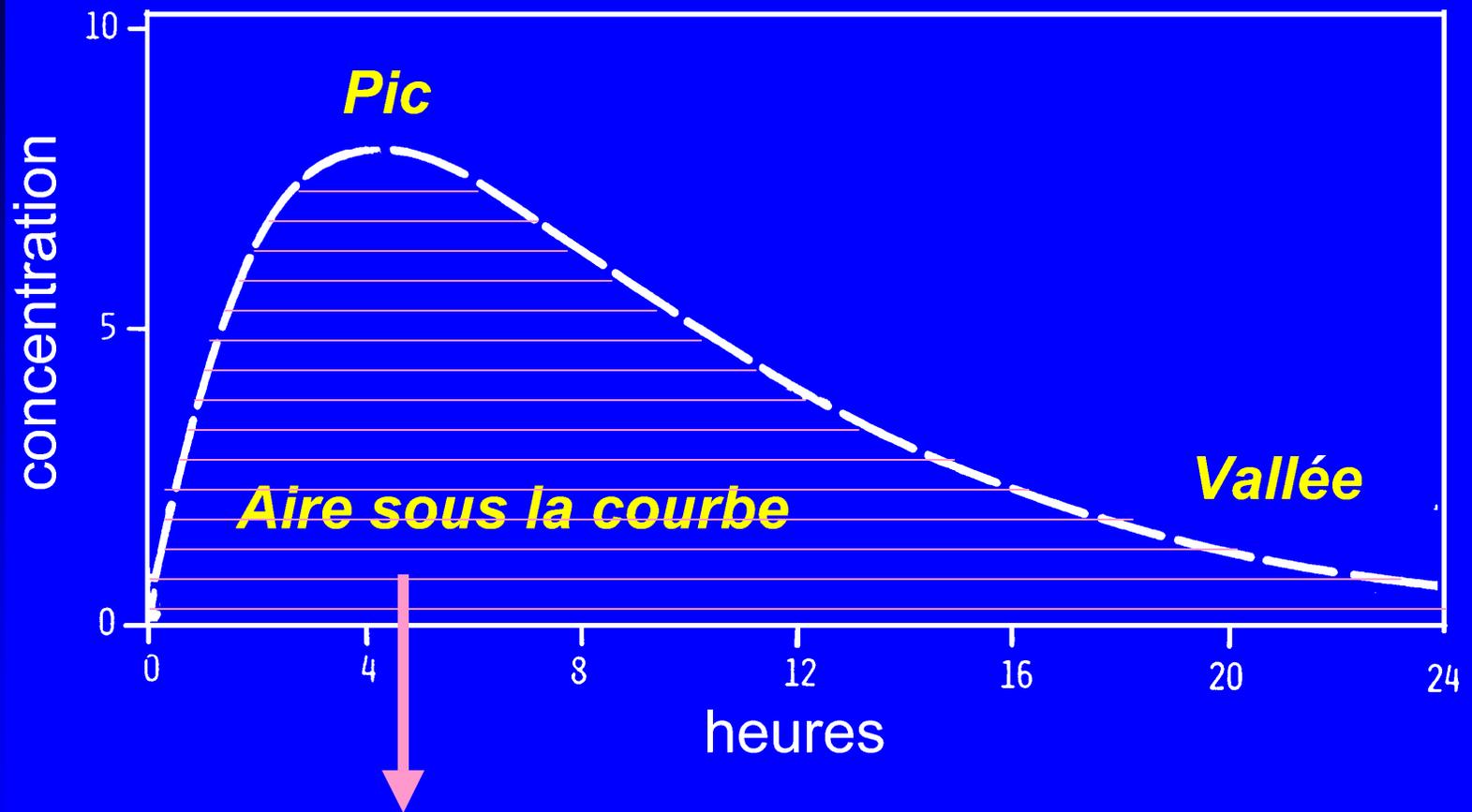
Forrest et al., AAC, 1993

ASC_{24h} / CMI : donnée brutes ...

Paramètre	Nbr.Pat.	% Cure microb.		% Cure clinique
CMI (mg/L)				
<0,125	28	82		79
0,125-0,25	13	75	succès	69
0.5	14	54		79
1	9	33	échec	44
2	2	0		0
ASC_{24h} / CMI				
0-125	19	32	échec	42
125-250	16	81	succès	88
250-1000	14	79		71
1000-5541	15	87		80

Forrest et al., AAC, 1993

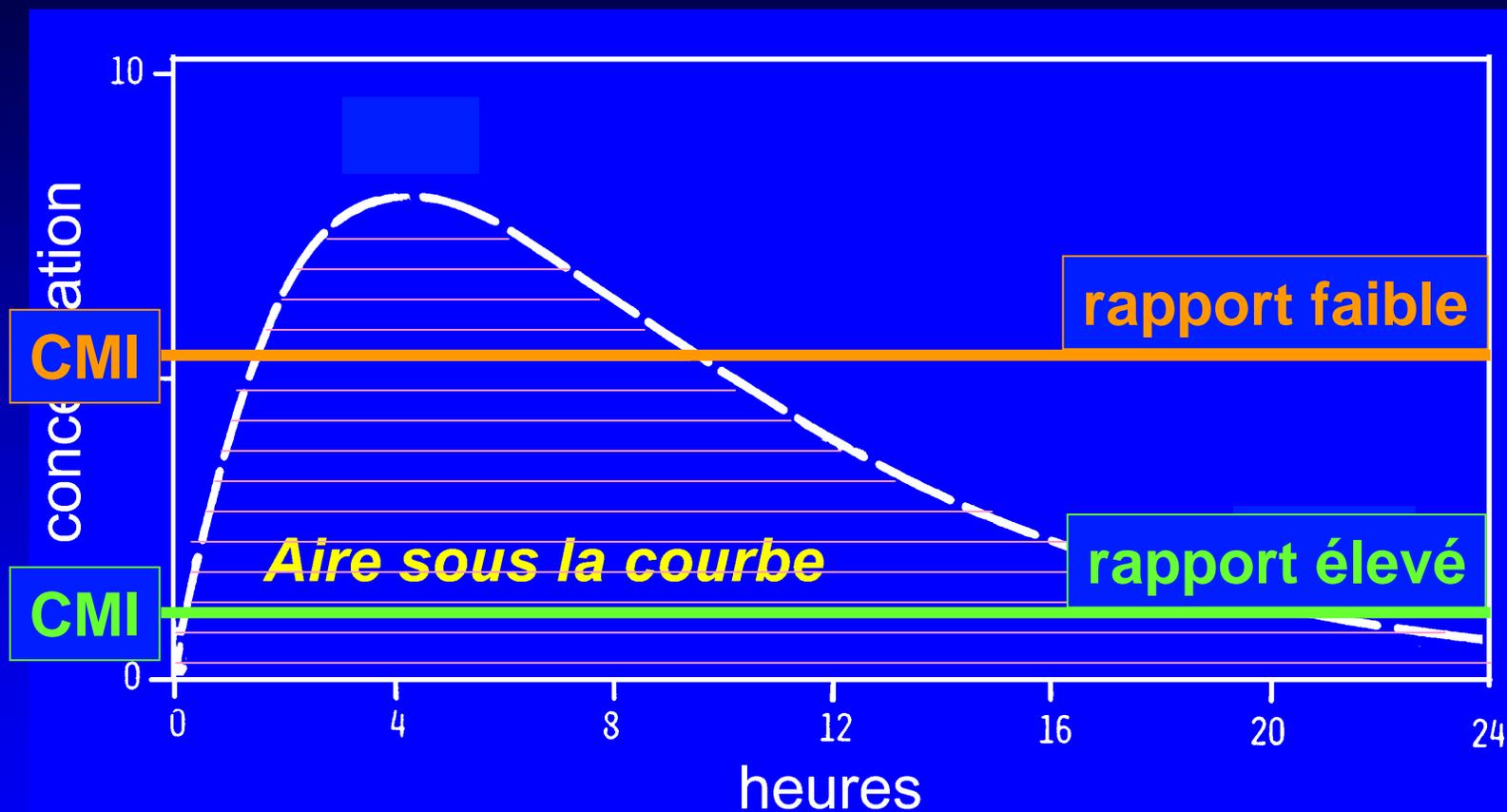
Que veut dire une "ASC_{24h}" ?



$$ASC_{24h} = \text{dose}_{24h} / \text{clairance}$$

(unités: mg x h x ml⁻¹)

Que veut dire un rapport “ ASC_{24h} / MIC ” (AUIC) ?



$$ASC_{24h} / CMI = 125 \rightarrow 5 \times CMI \text{ sur } 24h$$

(unités: h)

Limites des essais cliniques ...

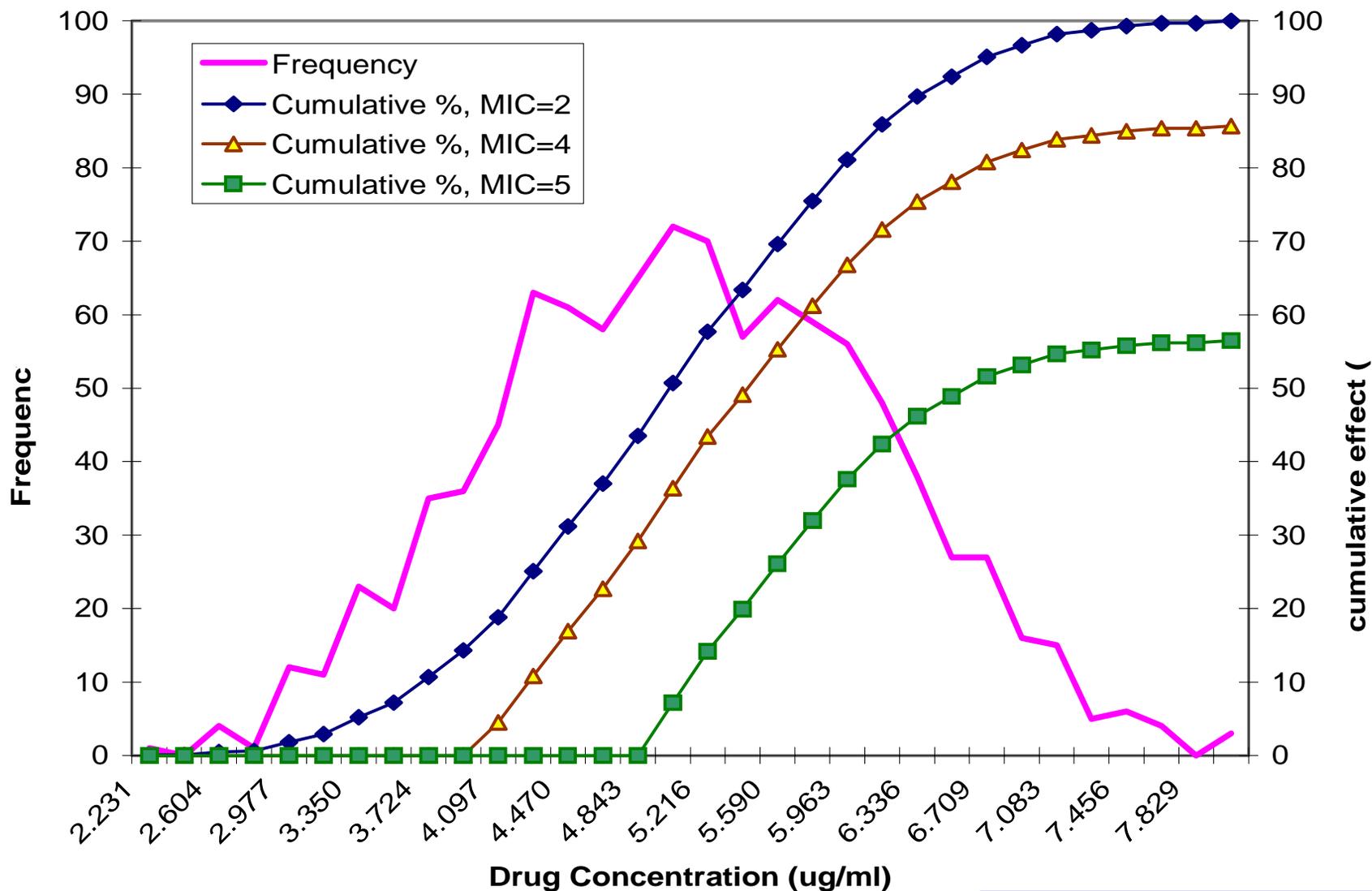
- Difficultés pour explorer les conditions de l'échec
 - **traitements (et variables ...) multiples**
- Schémas thérapeutiques monotones
 - **dissociation insuffisante des co-variables**
- Pathologies variables et co-morbidités
 - **base expérimentale complexe**

Les essais cliniques sont utiles mais leurs réponses et la qualité de ces réponses sont intrinsèquement liées aux conditions de l'étude ...

Méthodes

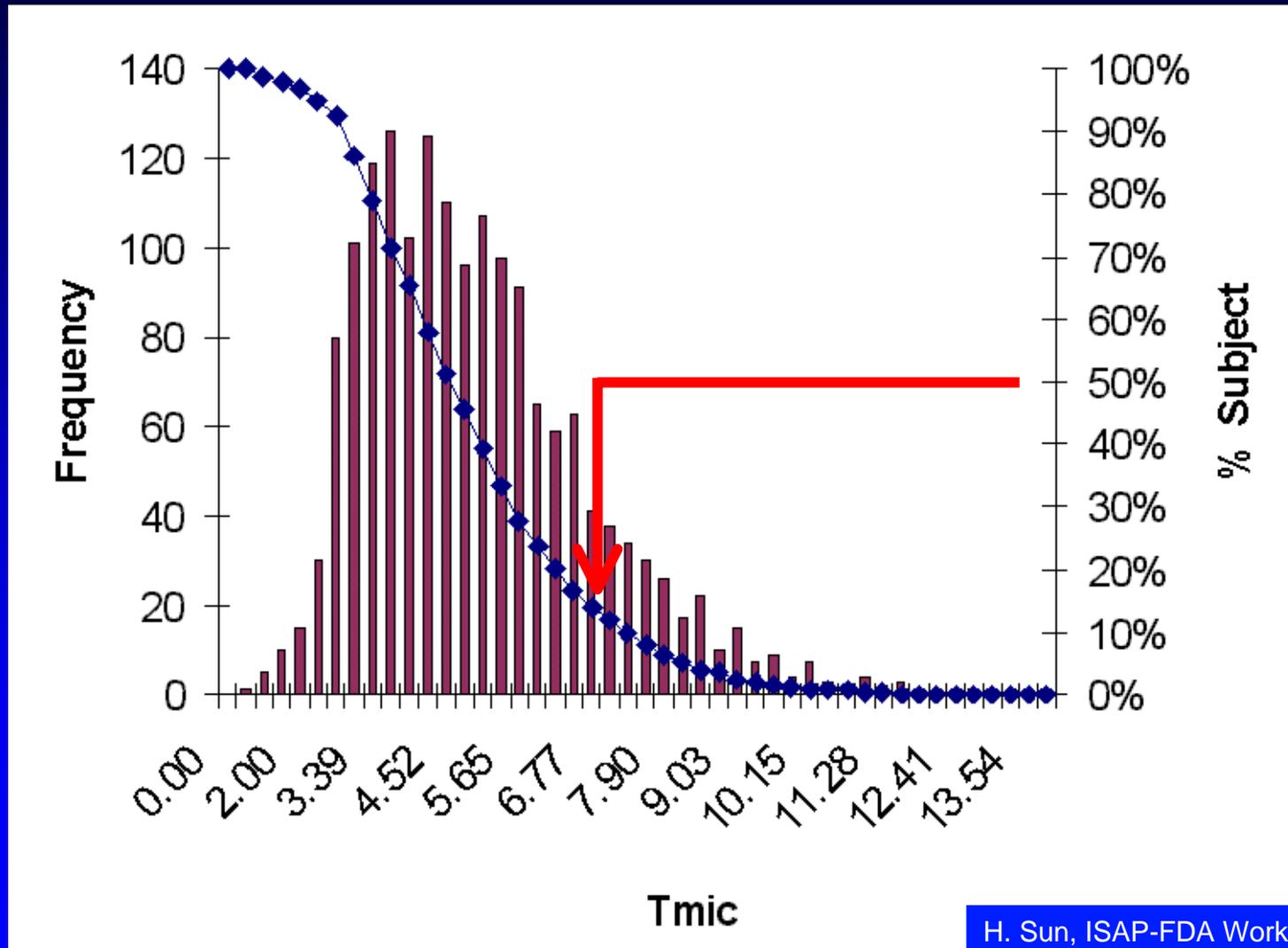
- Modèles dynamiques *in vitro*
- Modèles animaux
- Essais cliniques
- Pharmacocinétique de population et simulations

Fréquences cumulatives au niveau d'une population



H. Sun, ISAP-FDA Workshop, 1999

Fréquence directe et fréquence cumulative du "T > MIC" au niveau de la population...



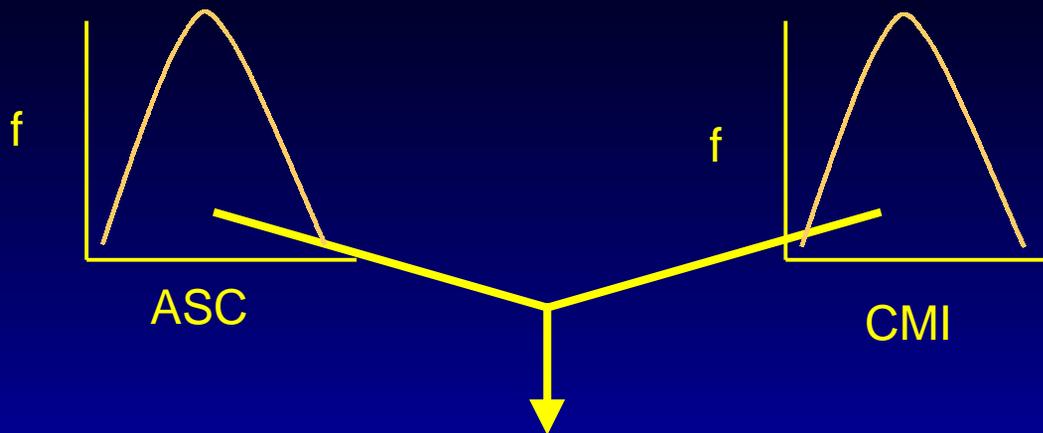
H. Sun, ISAP-FDA Workshop, 1999

Simulations “Monte Carlo”

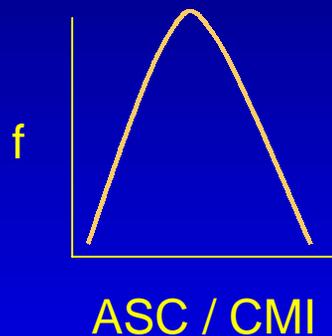


R. Wise, 11th ECCMID, 2001

patients

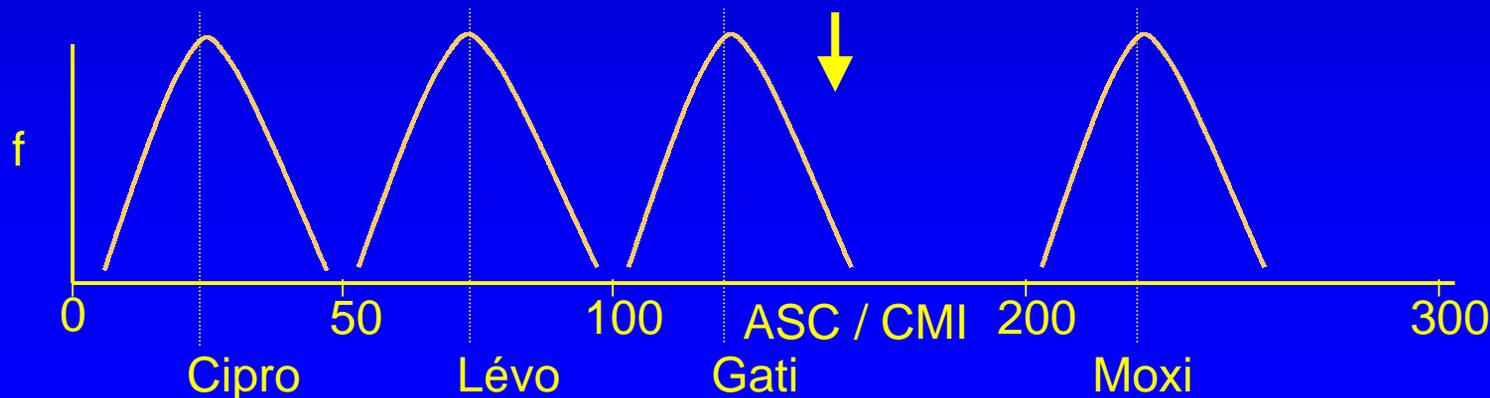


bouillon



Simulation "Monte Carlo"
vis-à-vis du pneumocoque

R. Wise, 11th ECCMID, 2001



Pour suivre ...

- Methodes utilisées pour définir quels sont les paramètres PK/PD pertinents
- Paramètres PK/PD des antibiotiques actuels
- Que peut (et doit) faire le clinicien et le pharmacien ?

Type de “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

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

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

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

AB	paramètre PK/PD	But
β-lactames clindamycine oxazolidinones 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; révisé en 2002)

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

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

* 2d ISAP Educational Workshop, Stockholm, Sweden, 2000; revised accord. Craig, ICAAC 2002

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

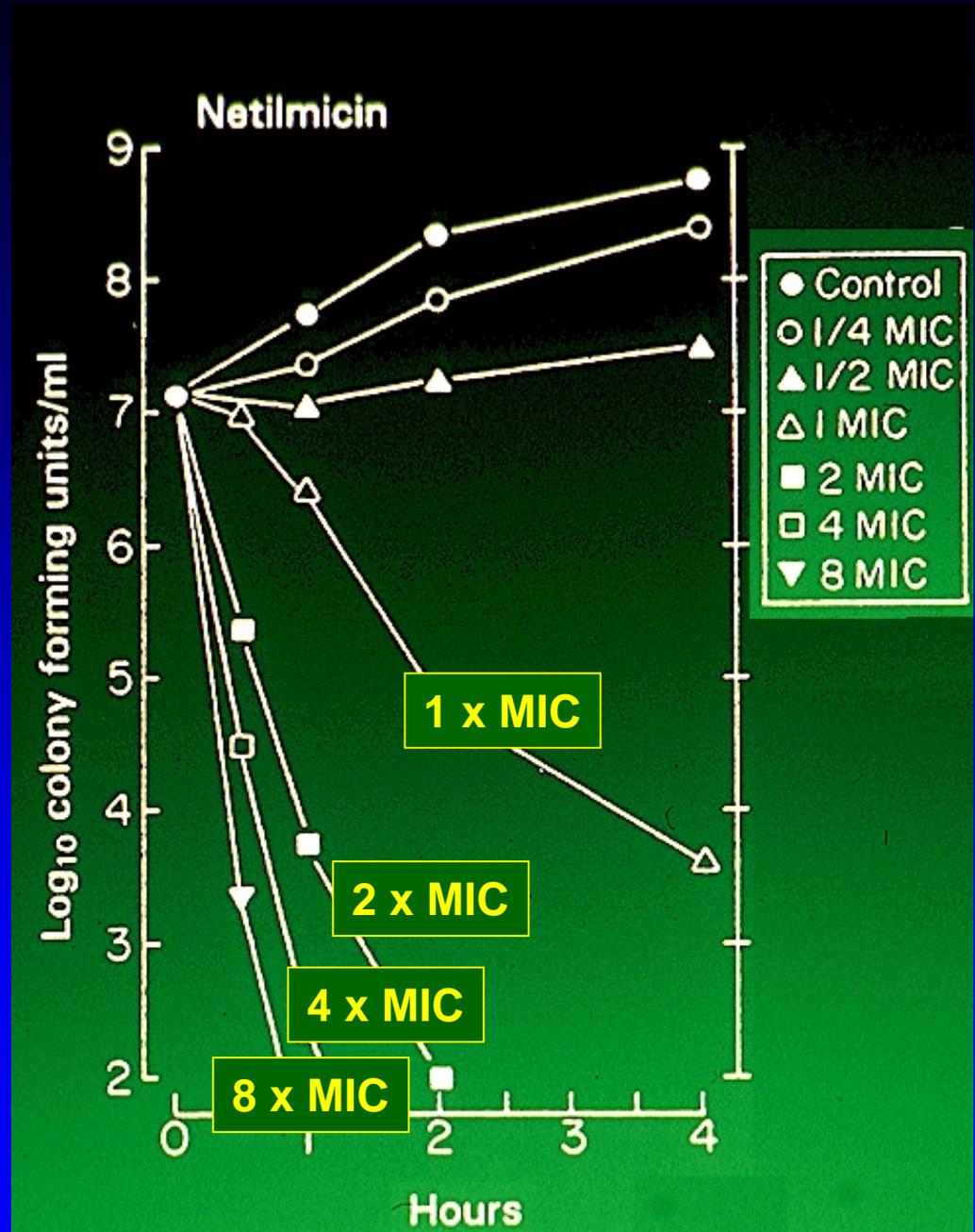
(d'après WA. Craig, 2000)

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

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

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

Bactéricidie
concentration-
dépendante:
exemple avec les
aminoglycosides



Illustrations et exercices

Efficacité ...

- β -lactames
- quelques mots sur les aminoglycosides

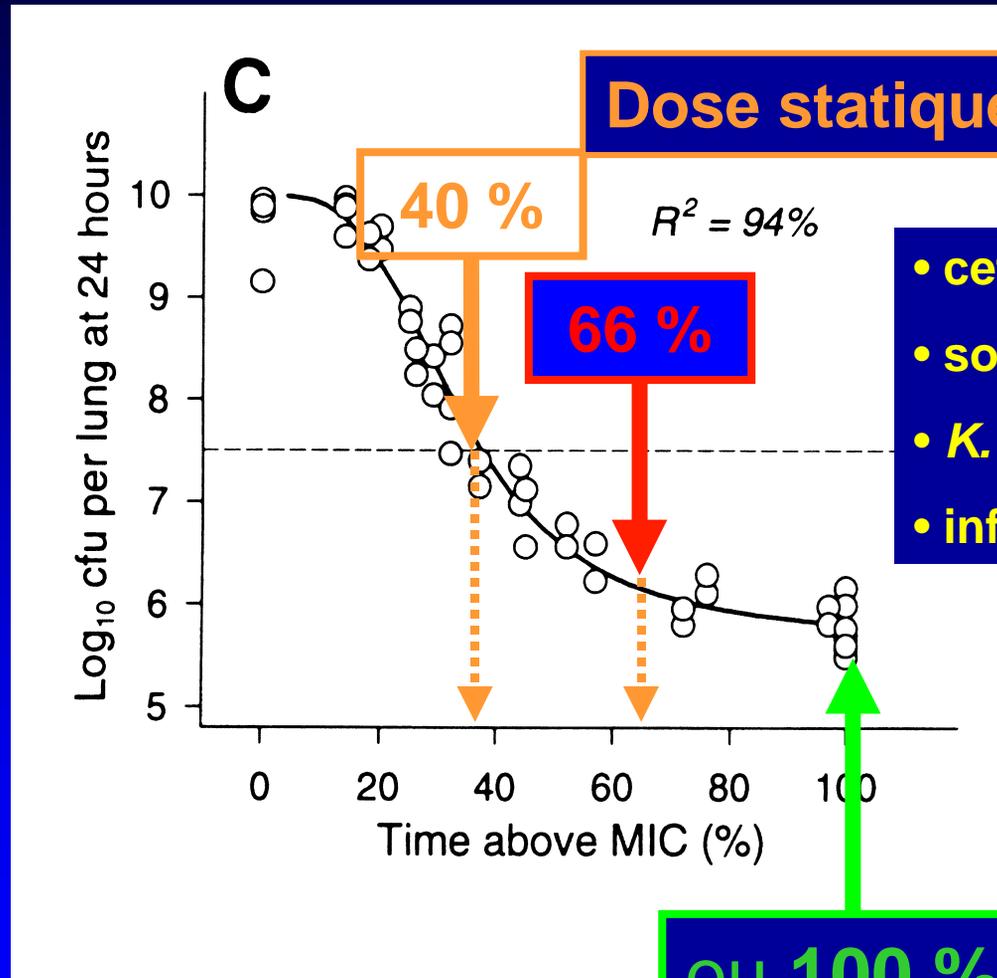
Efficacité et résistance ...

- Fluoroquinolones et résistance

β -lacames: obtenir un $T > CMI$?

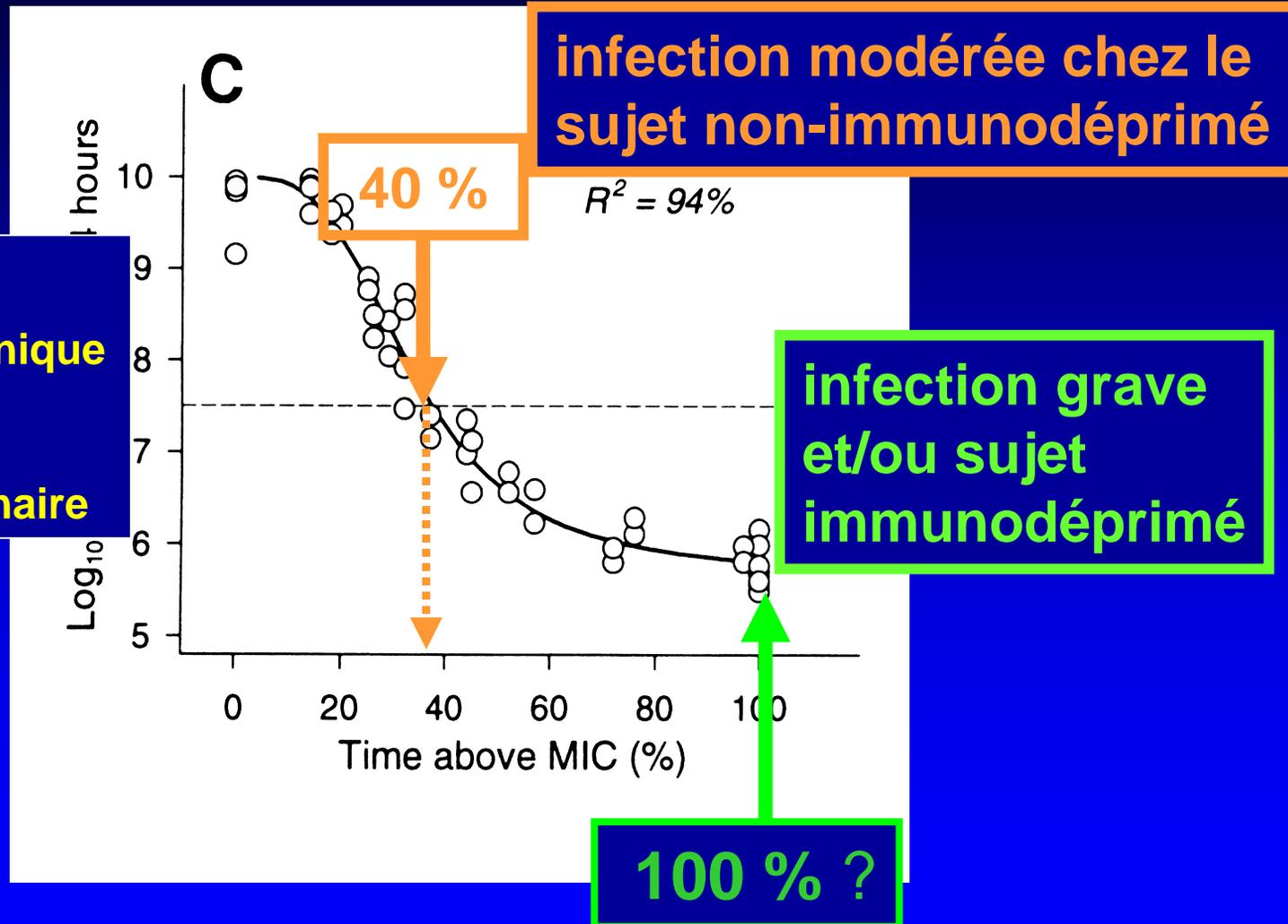
- Combien ?
- Comment ?

Combien de temps la concentration sérique doit-elle demeurer supérieure à la CMI ?



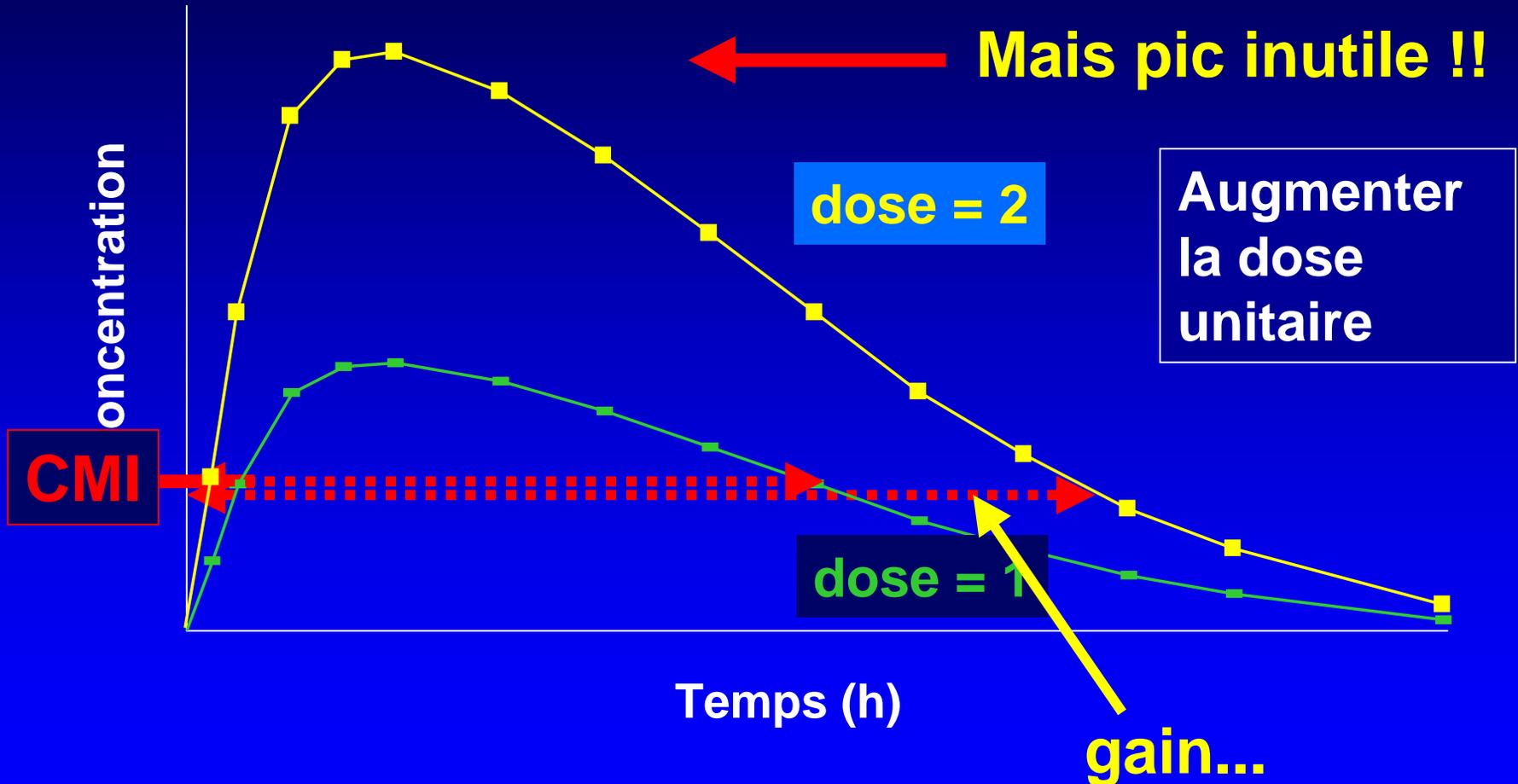
- cefotaxime
- souris neutropénique
- *K. pneumoniae*
- infection pulmonaire

Combien de temps la concentration sérique doit-elle demeurer supérieure à la CMI ?

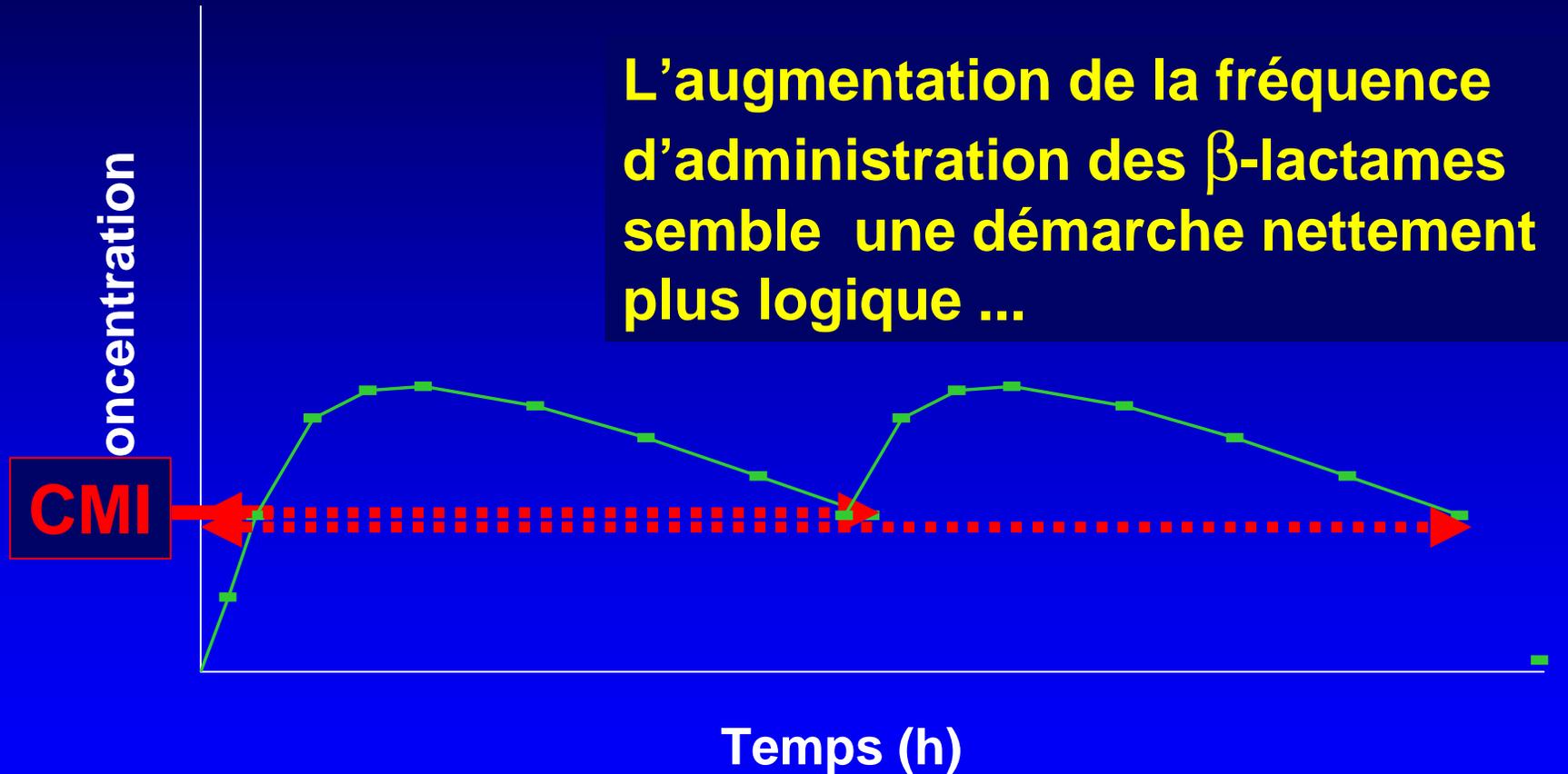


- cefotaxime
- souris neutropénique
- *K. pneumoniae*
- infection pulmonaire

Comment augmenter le "T > CMI ?..."



Augmenter la fréquence d'administration ...



β -lactames : applications...

- Infections respiratoires (formes orales)...
- Infections graves (formes intraveineuses)

Pharmacocinétique typique de l'amoxicilline orale *

time (hours)	serum concentration (mg/L) for			NCCLS Amox. bkpts : <ul style="list-style-type: none"> • S < 2 • I < 4 • R > 8
	0.5 g	1 g	2 g	
1	7.2	14.4	28.8	
2	3.6	7.2	14.4	
4	0.9	1.8	3.6	
6	0.23	0.45	0.9	
8	0.06	0.11	0.23	
10	0.02	0.03	0.06	
12	0.01	0.01	0.01	

* after AUGMENTIN® administration

Pharmacocinétique typique de l'amoxicilline orale *

T > CMI à 50 %
pour un schéma
3 X / jour

Et pour un schéma
2X / jour

Peak concentration (mg/L) for

	0.5 g	1 g	2 g
1	7.2	14.4	28.8
2	3.6	7.2	14.4
4	0.9	1.8	3.6
6	0.23	0.45	0.9
8	0.06	0.11	0.23
10	0.02	0.03	0.06
12	0.01	0.01	0.01

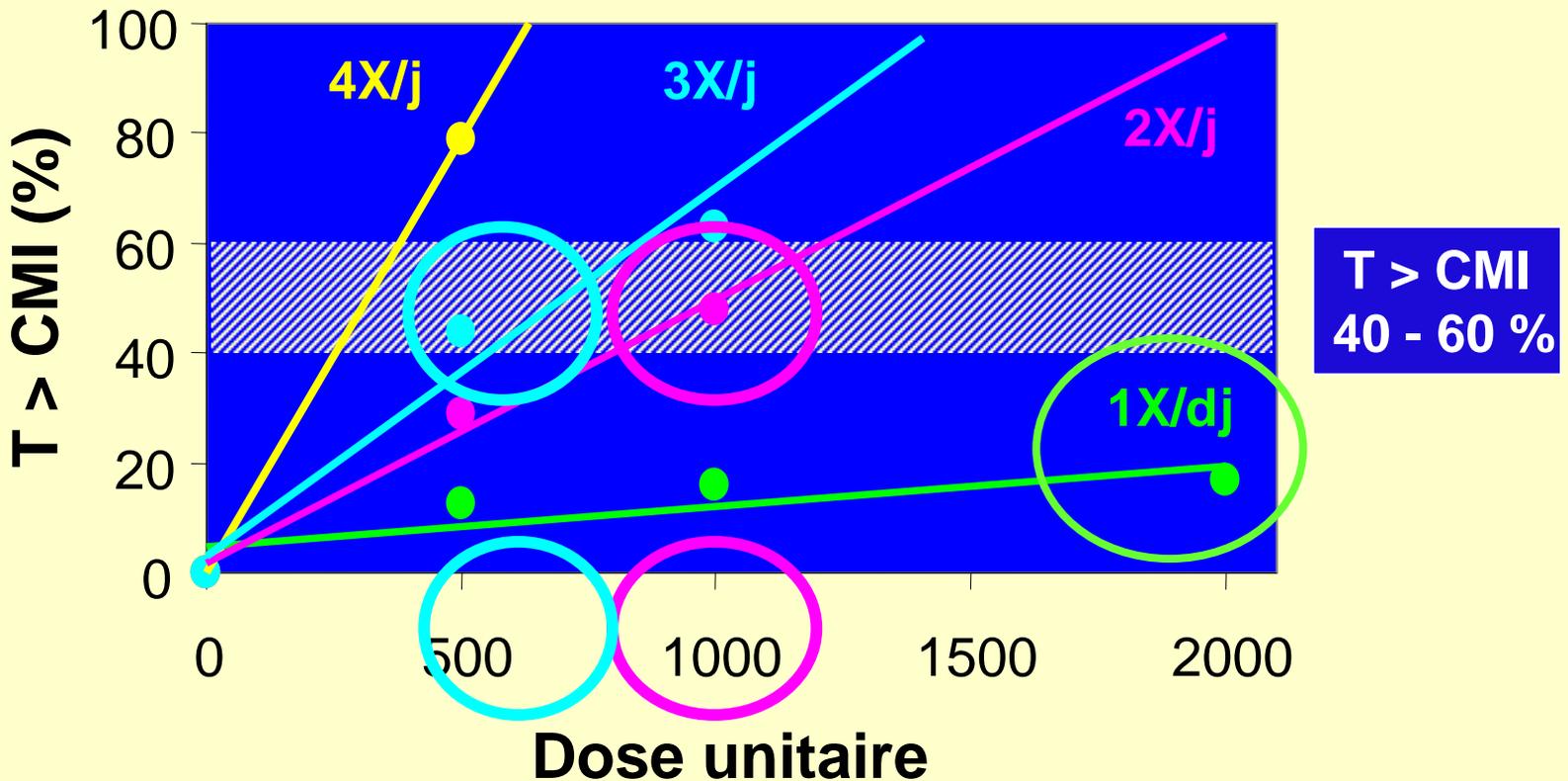
NCCLS
Amox.
bkpts :

- S < 2
- I < 4
- R > 8

* after AUGMENTIN® administration

Optimisation du dosage de l'amoxicilline vis-à-vis de *S. pneumoniae*

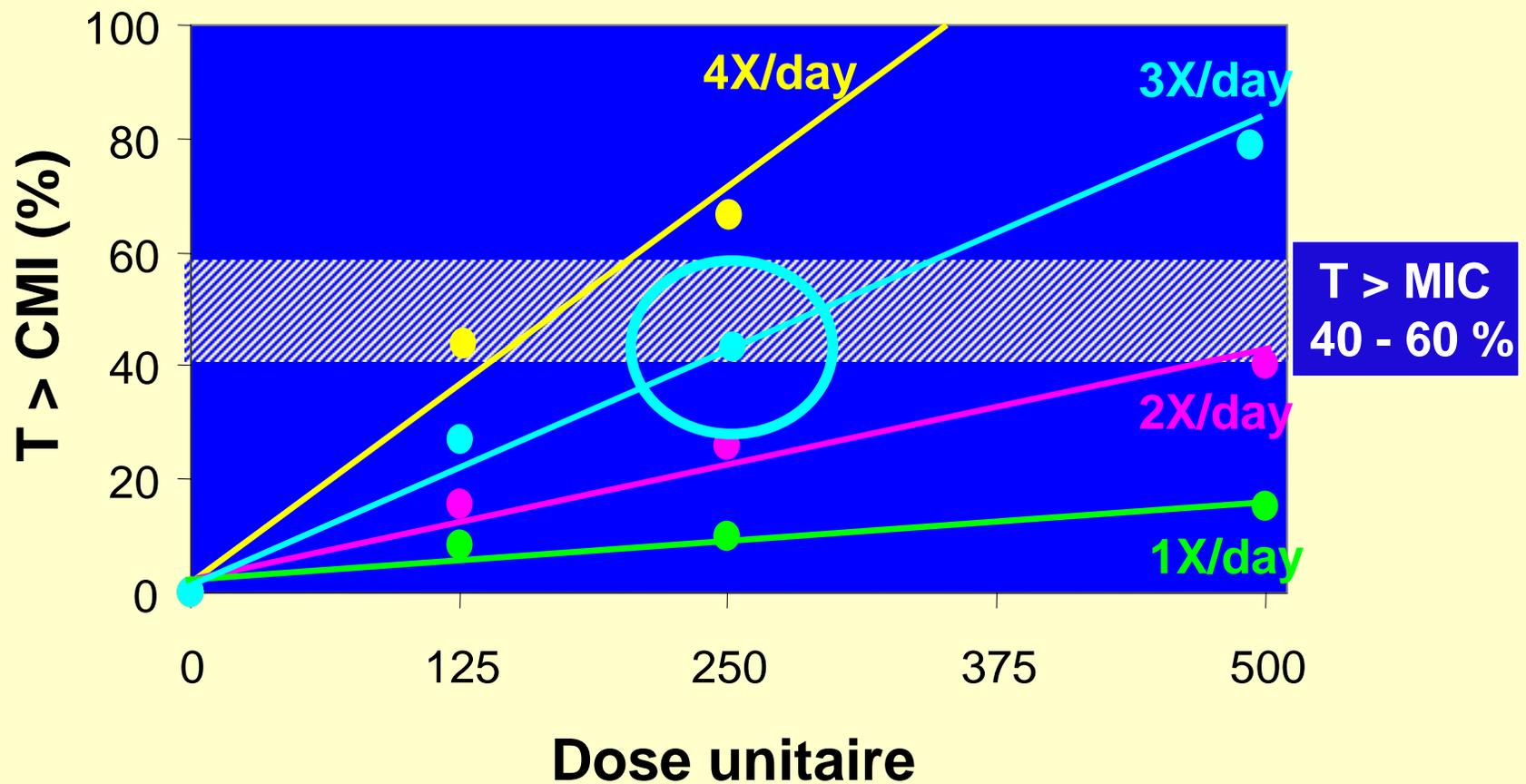
amoxicilline orale (CMI = 1 mg/l)



$T > CMI$
40 - 60 %

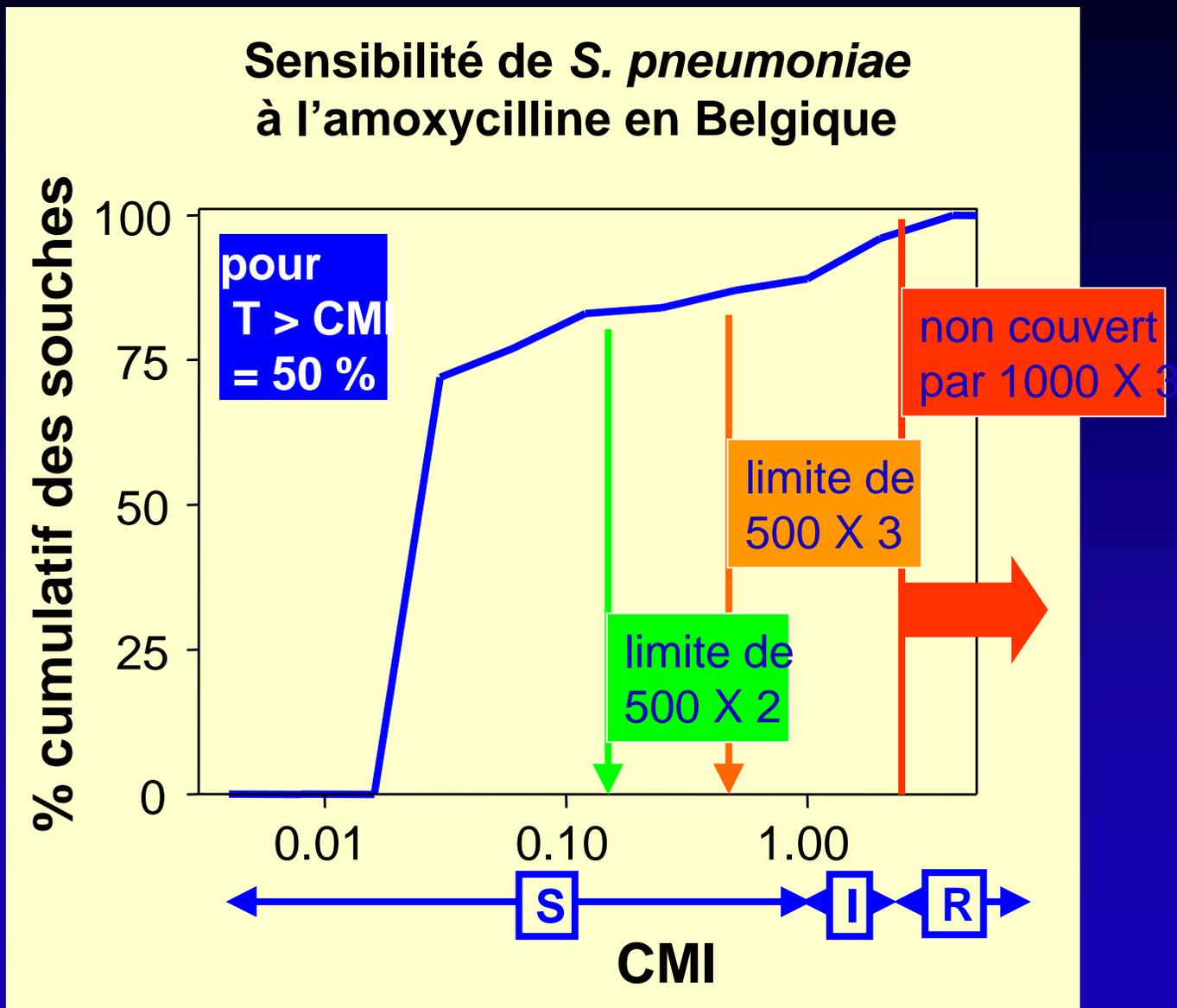
Optimisation du dosage pour les bêta-lactames

cefuroxime oral (CMI = 1 mg/l)



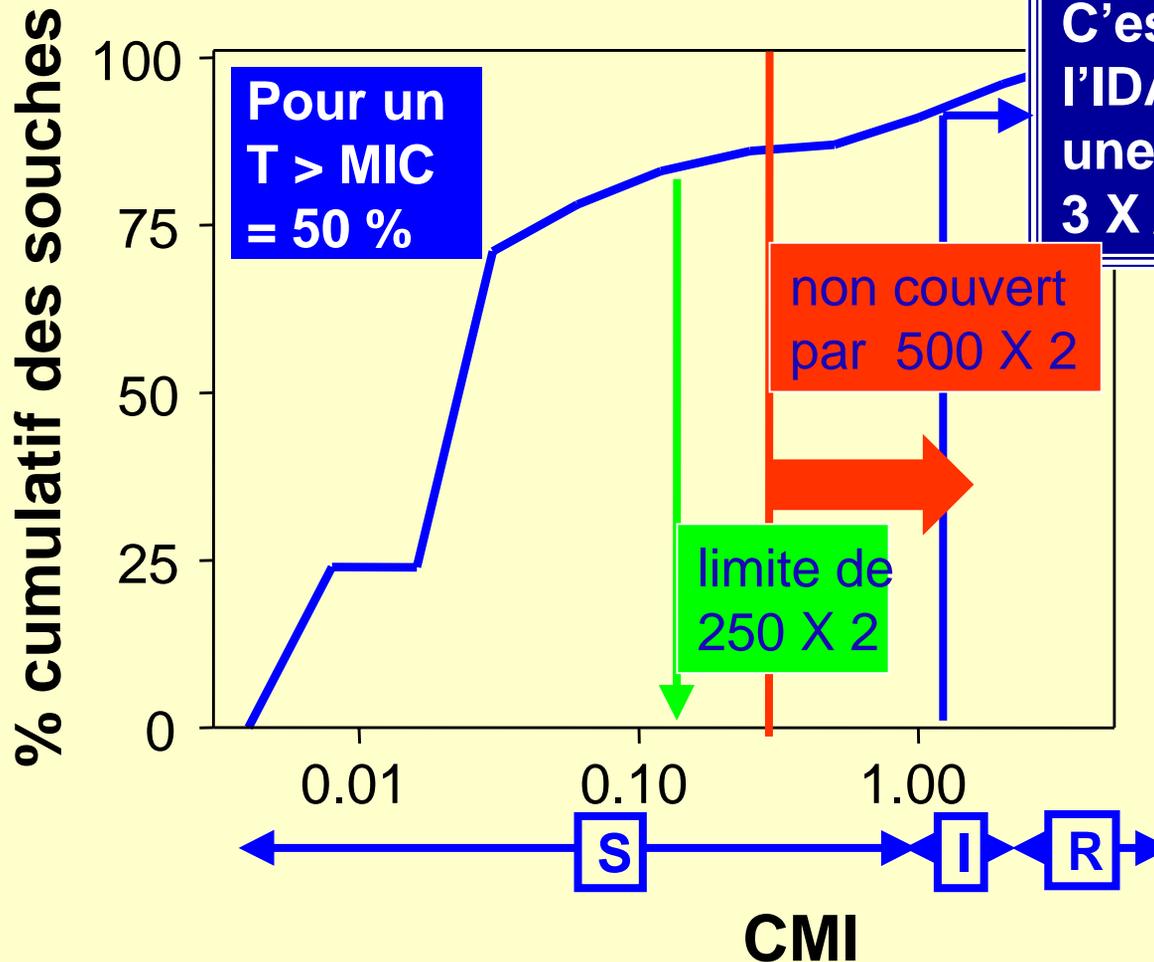
$T > MIC$
40 - 60 %

Dosage des bêta-lactames et résistance



Dosage des bêta-lactames et résistance

Sensibilité de *S. pneumoniae* au céfuroxime en Belgique

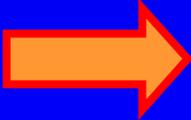


C'est pourquoi l'IDAB recommande une administration 3 X / jour

β - 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



Le point critique PK/PD doit être $< 2 \mu\text{g/ml}$

β -lactames : applications...

- Infections respiratoires (formes orales)...
- Infections graves (formes intraveineuses)

Pharmacocinétique typique d'une β -lactam IV *

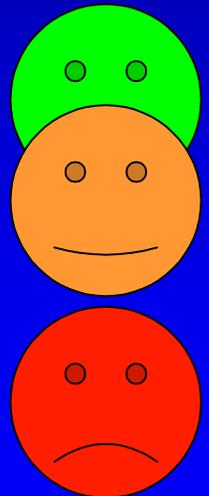
time (hours)	concentration for		
	0.5 g	1 g	2 g
2	25	50	100
4	12.5	25	50
6	6	12	25
8	3	6	12
10	1.5	3	6
12	0.75	1.5	3

* single administration; 2h half-life; $V_d = 0.2$ l/kg

Pharmacocinétique typique d'une β -lactam IV *

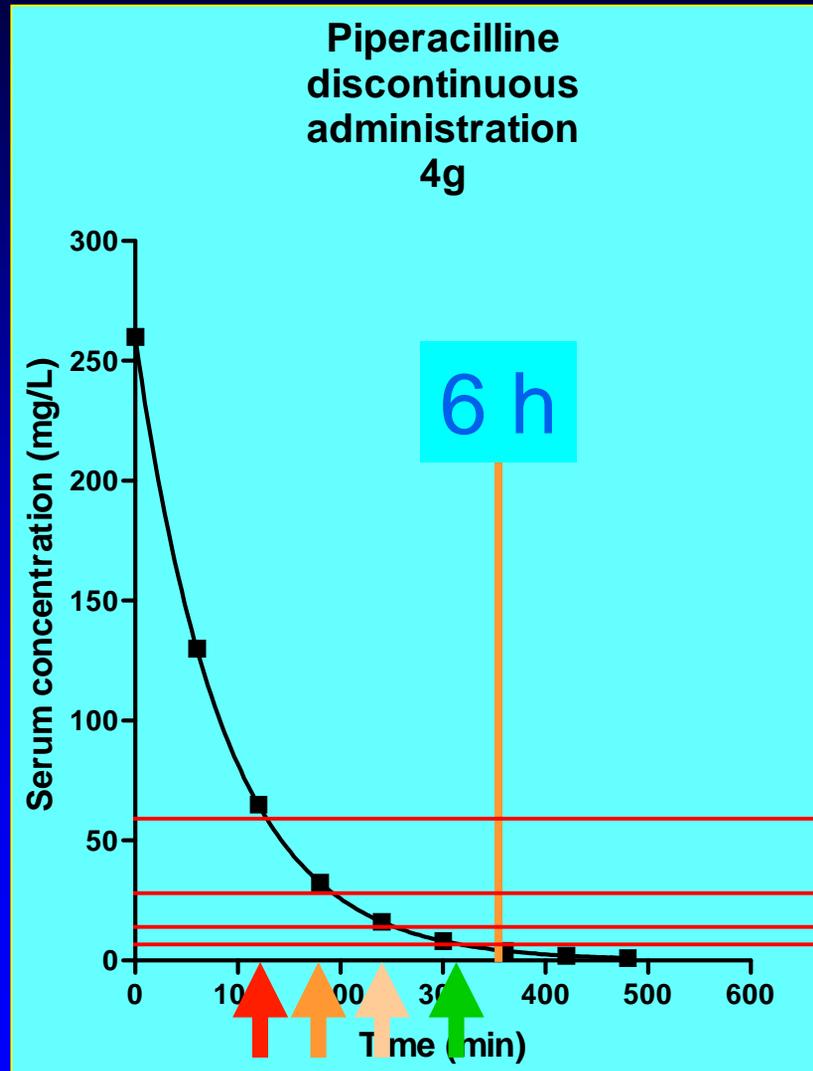
time (hours)	concentration for		
	0.5 g	1 g	2 g
2	25		
4	12.5	25	50
6	6	12	25
8	3	6	12
10	1.5	3	6
12	0.75	1.5	3

Où voulez-vous vous situer ?



* single administration; 2h half-life; $V_d = 0.2$ l/kg

Application à la pipéracilline (q8h)



Où doit se situer
le point critique ?

64 µg/ml

32 µg/ml

16 µg/ml

8 µg/ml

Optimizing β -lactam IV for difficult organisms

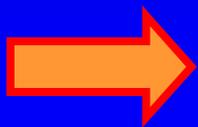
- 2 g every 8 h  100 % coverage up to 12 mg/L
- 2 g every 12 h  100 % coverage up to 3 mg/L only...

More frequent administrations is the most effective way to increase the limits ...

PK/PD en action ...

β - lactames : que pouvez-vous réellement espérer (et faire...)

Je considère qu'un organisme dont la CMI est $\sim 10 \mu\text{g/ml}$ est à la limite supérieure de ce que vous pouvez atteindre si vous utilisez un β -lactame de façon optimale avec les schémas conventionnels (2 to 3 x / jours avec une dose totale de 4 à 6 g)



**Point critique "PK / PD" pour les β -lactames:
8 $\mu\text{g/ml}$**

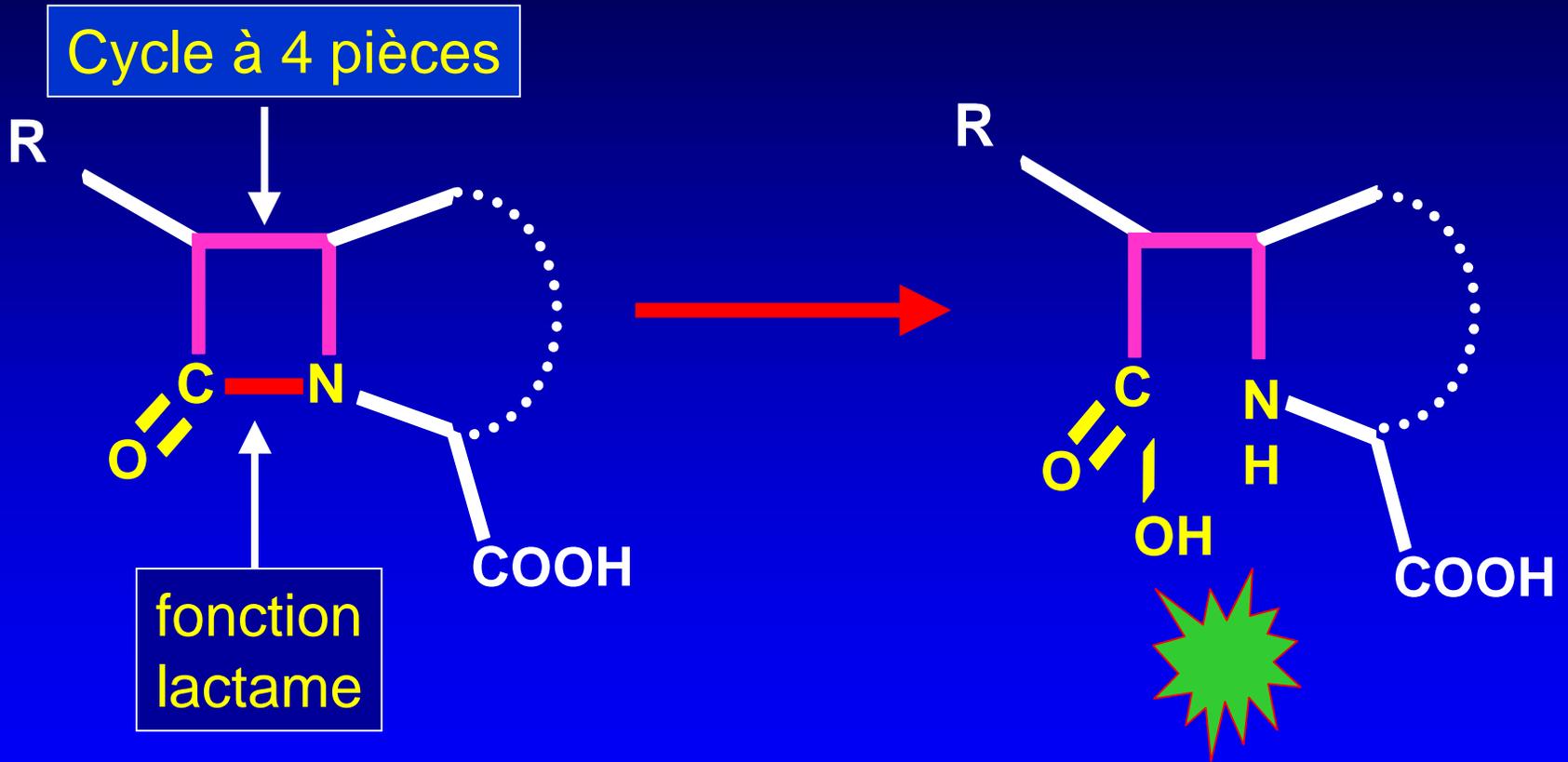
β -lactames en perfusion continue ?

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

Mais attention ...

- à la **stabilité** des molécules
 - le noyau β -lactame est intrinsèquement fragile ...
→ température !!!
 - incompatibilités avec d'autres molécules devant être également administrées en continu

Instabilité chimique des β -lactames: pourquoi ?



Possibilité d'usage des β -lactames en infusion continue : données expérimentales de stabilité ...

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Sept. 2001, p. 2643-2647
0066-4804/01/\$04.00+0 DOI: 10.1128/AAC.45.9.2643-2647.2001
Copyright © 2001, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Stability and Compatibility of Ceftazidime Administered by Continuous Infusion to Intensive Care Patients

HÉLÈNE SERVAIS* AND PAUL M. TULKENS

Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire, Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium

Received 23 October 2000/Returned for modification 11 March 2001/Accepted 5 June 2001

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Aug. 2002, p. 2327-2332
0066-4804/02/\$04.00+0 DOI: 10.1128/AAC.46.8.2327-2332.2002
Copyright © 2002, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Comparative Stability Studies of Antipseudomonal β -Lactams Potential Administration through Portable Elastomeric (Home Therapy for Cystic Fibrosis Patients) and Motor-Operated Syringes (Intensive Care Units)

Eric Viaene,* Hugues Chanteux, Hélène Servais, Marie-Paule Mingeot-Leclercq,
and Paul M. Tulkens

Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire, Université Catholique de Louvain, B-1200 Brussels

Received 16 August 2001/Returned for modification 25 February 2002/Accepted 10 April 2002

Aztréonam:

→ **OUI**

Ceftazidime:

→ **OK jusque 25°C**

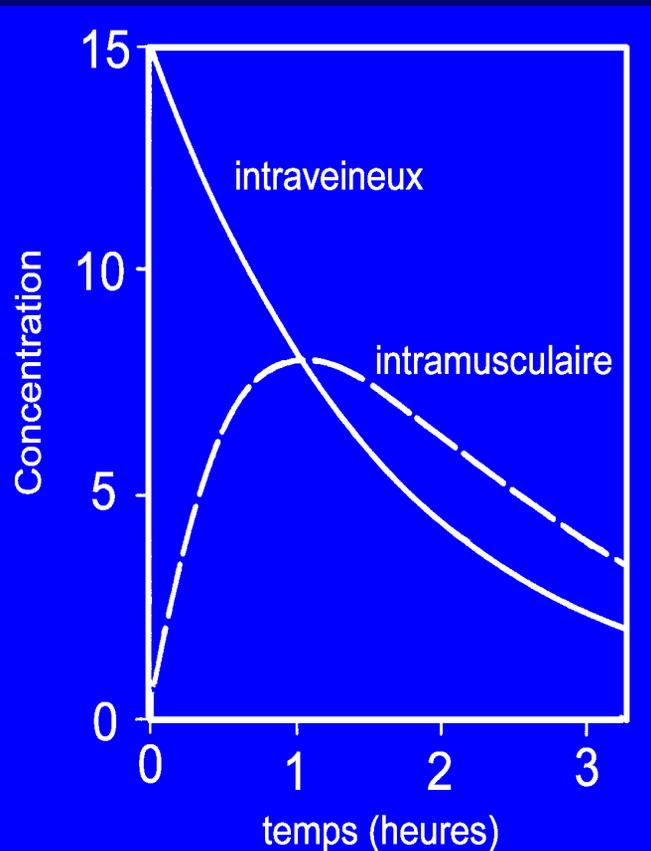
Céfépime:

→ **???** (prod. de dégrad.)

**Meropenème et
imipenème:**

→ **NON (instable !!)**

Aminoglycosides : obtain a peak !



1. adequate mode of administration

➡ i.v. administration

2. calculate the peak you need

➡ minimal peak = $MIC / 8$

3. calculate the dose you need

➡ peak = dose / V_d

➡ dose = peak x V_d

Pharmacokinetics / Pharmacodynamics in action ...

Aminoglycosides :

increase the unit dose to get the appropriate peak !

MIC = 1 mg/L \Rightarrow C_{\max} = 8 mg/L \Rightarrow 3 mg/kg

MIC = 2 mg/L \Rightarrow C_{\max} = 16 mg/L \Rightarrow 6 mg/kg \leftarrow limit of G, T,
N

MIC = 4 mg/L \Rightarrow C_{\max} = 32 mg/L \Rightarrow 15 mg/kg \leftarrow limit of A, I

Pharmacokinetics / Pharmacodynamics in action ...

Aminoglycosides 1st of the two rules of tumb...



anything with an MIC < 1 will be treatable



efficacy will become a problem important for MIC's

- > 2 for G, T, N (up to 6 mg/kg)
- > 4 for A, I (up to 15 mg/kg)

PK / PD “safe” breakpoints for AG

- G, N, T : 2 µg / ml
- A / I : 4 µg / ml

Pharmacokinetics / Pharmacodynamics in action ...

Aminoglycosides 2d rule of thumb...



give them once-a-day to reduce toxicity

- 1h peaks of 12-18 mg/L for G, T, N
- 1h peaks of 20-30 mg/L for A, I

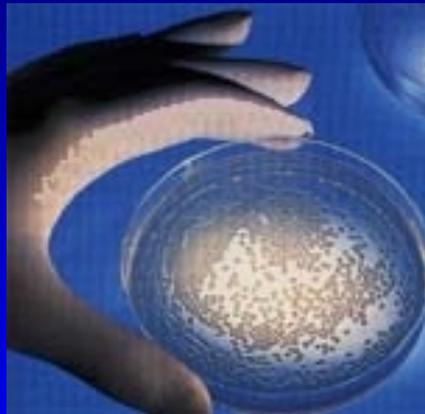
Increase interval (→ 36h, → 48h)

in case of renal failure

before reducing the unit dose...

PK/PD et fluoroquinolones ...

Nous avons vu l'importance du PK/PD pour l'efficacité ...



Nous allons maintenant discuter son importance pour la résistance...

PK/PD et prévention des résistances

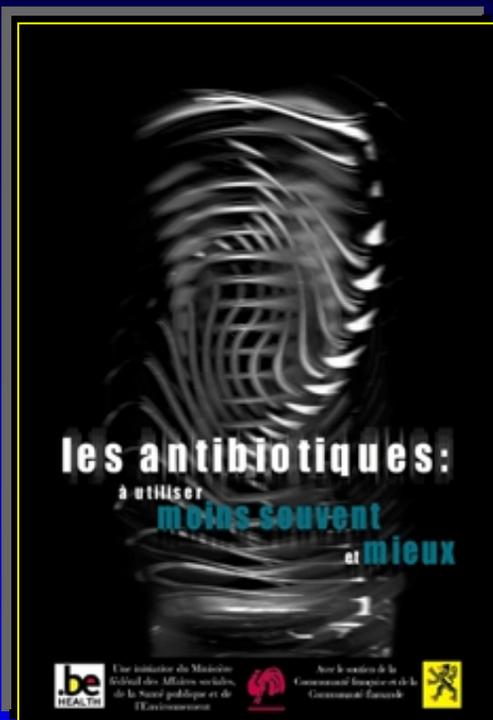


mais des
environnements
subtils

une médecine solide...



Politique antibiotique ...



LIBRA - Netscape
File Edit View Go Bookmarks Tools Window Help
http://www.librainitiative.com/index.html

LIBRA

Search · Site Map
Contact · About · Deutsch

Protecting Health & Life
Appropriate Use of Antibiotics
Surveillance
Activities

Because our future needs effective antibiotics.

September 30, 2002
Determinants of Co-Colonization with Group B Streptococcus Among Heterosexual College Couples
Shannon D. Manning et al.
Epidemiology, 13: 533-539 (2002)

September 16, 2002
Inhibition, Resistance Development and Increased Antibiotic and Antimicrobial Resistance Caused by Nutraceuticals
Ward PM, Fadloun S, Katz SE
Journal of Food Protection, 65 (3): 526-533 (2002)

New Section:
LIBRA Somocost offers an abstract bank and research cooperation from ECCHMO, April 2002. →

Inquiry of the week

Which is the predominant pathogen accounting for 70-95% of urinary tract infection (UTI) cases?
 Escherichia coli

Bayer

Prévenir la résistance = conserver la possibilité d'utiliser les antibiotiques à moyen et long terme

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 bactéricide insuffisante et persistance bactérienne**

- effet inoculum



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

Pourquoi la pharmacocinétique et la pharmacodynamie sont-elles importantes dans le cadre de la résistance ?

- **vitesse et intensité de la bactéricidie**
- **acquisition et implantation des mécanismes de résistance**
- **sous-populations avec sensibilité diminuée**

Pourquoi la pharmacocinétique et le pharmacodynamie sont-elles importantes dans le cadre de la résistance ?

vitesse et intensité de la bactéricidie

- acquisition et implantation des mécanismes de résistance
- sous-populations avec sensibilité diminuée

PK/PD et résistance: importance de la vitesse et de l'intensité de la bactéricidie

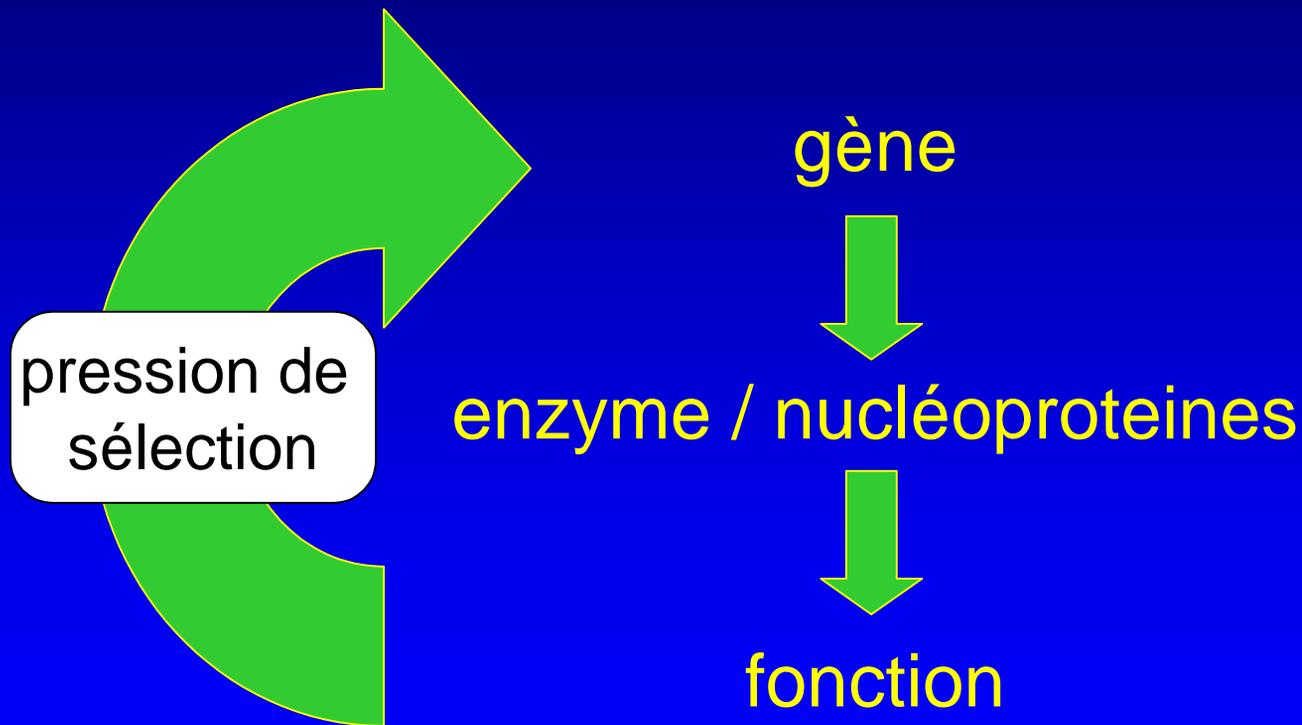
- **moins de temps laissé au microorganisme**
 - **pour construire des barrières physiques**
 - **pour acquérir des mécanismes de résistance**
- **meilleure coopération avec les défenses de l'hôte par réduction rapide l'inoculum**

Pourquoi la pharmacocinétique et le pharmacodynamie sont-elles importantes dans le cadre de la résistance ?

- vitesse et intensité de la bactéricidie
- ☞ acquisition et implantation des mécanismes de résistance
- sous-populations avec sensibilité diminuée

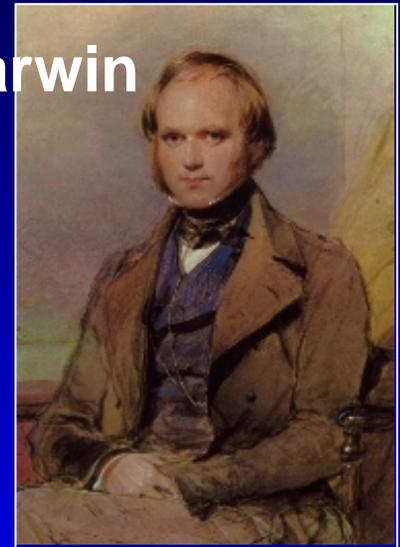
Résistance bactérienne : pourquoi ?

Une simple application des principes de Darwin

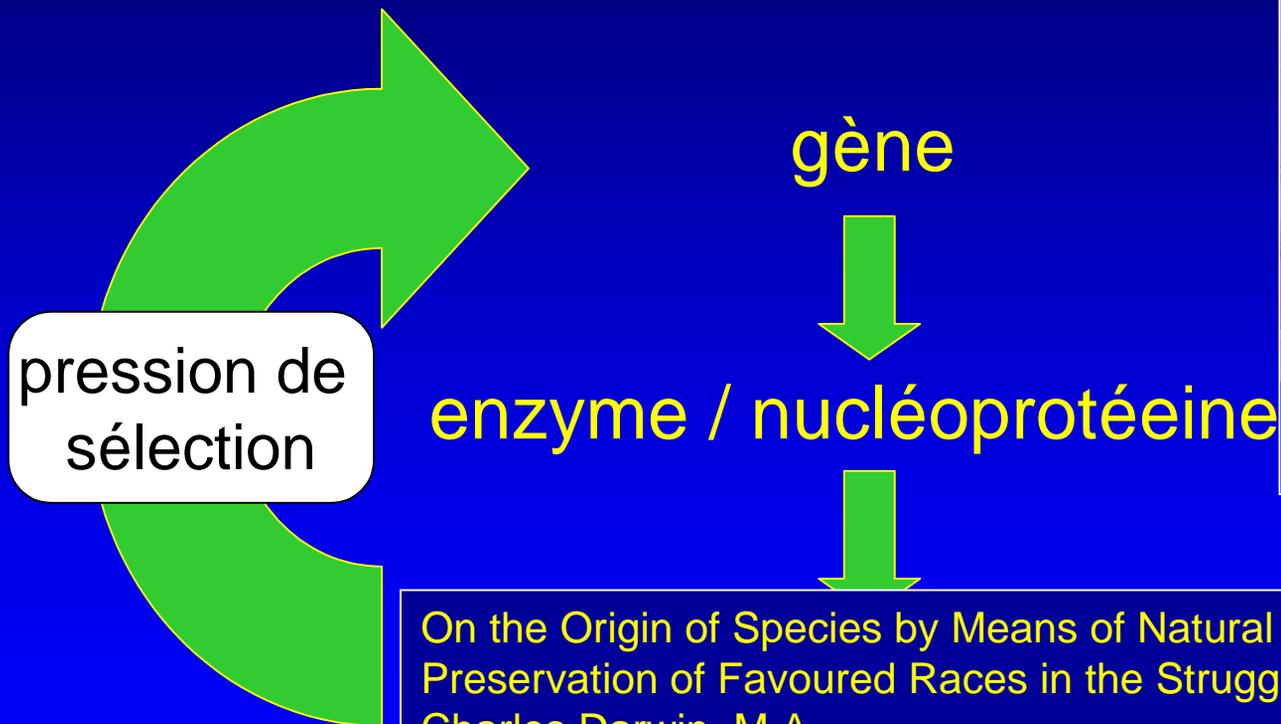


Pourquoi évoluer ?

Une simple application des principes de Darwin



Detail of watercolor by George Richmond, 1840. Darwin Museum at Down House



On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life.

Charles Darwin, M.A.,

Fellow of the Royal, Geological, Linnæan, etc. societies; Author of Journal of researches during H. M. S. Beagle's Voyage round the world. London: John Murray, Albemarle Street, 1859

<http://www.literature.org/authors/darwin-charles/the-origin-of-species/index.html>

Mécanismes de résistance ...

Comment les bactéries appliquent-elles les lois de Darwin



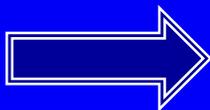
Résistance bactérienne : mutations ponctuelles

Application des principes de Darwin à un matériel hautement plastique et comptant de nombreux individus



Pression de
sélection

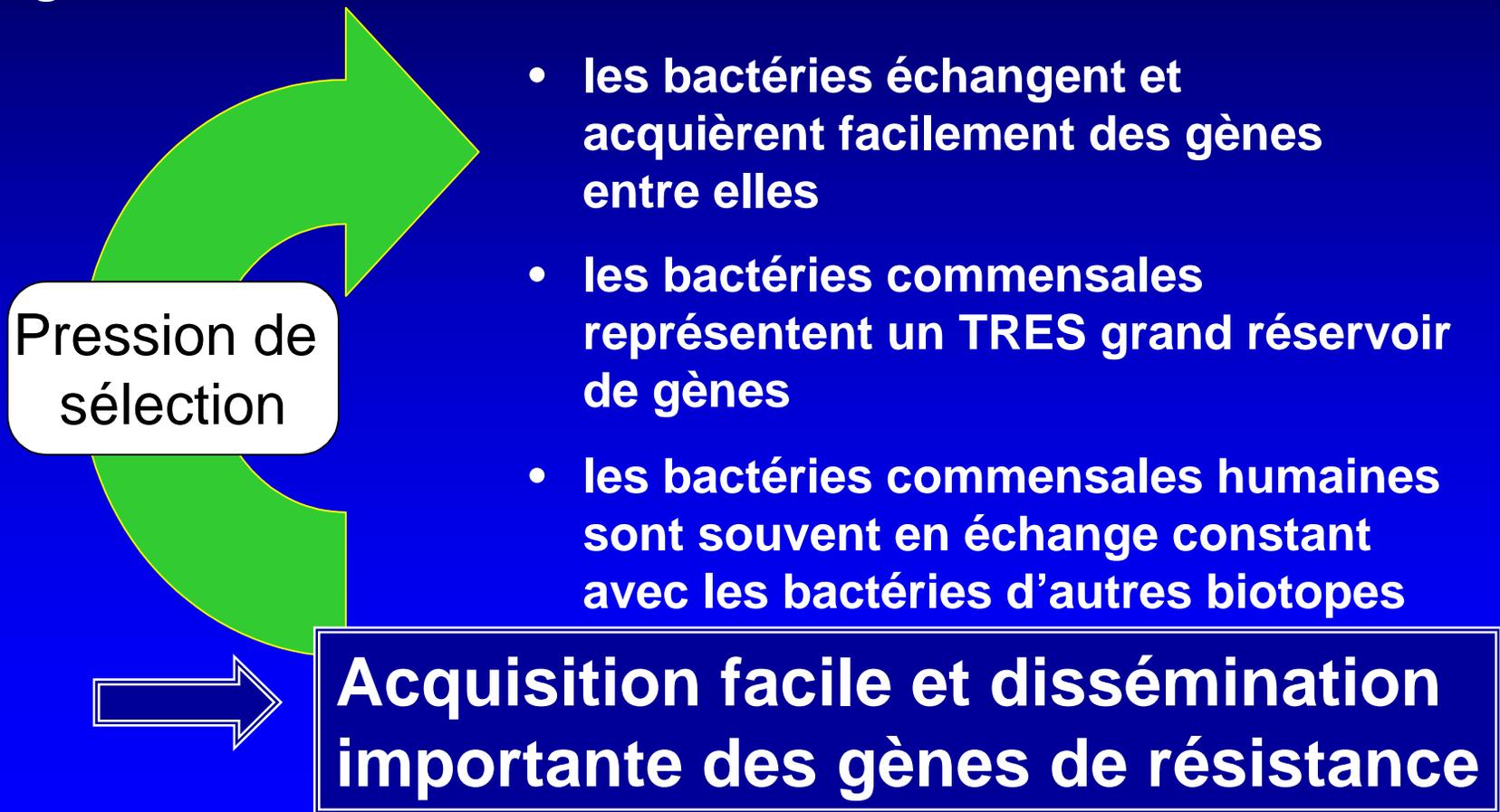
- un foyer infectieux typique peut contenir plus de 10^6 - 10^9 organismes
- la plupart des bactéries et virus se multiplient très vite (20 min...)
- les bactéries font beaucoup de fautes de lecture de leur gènes...



Apparition rapide de mutations

Résistance bactérienne : échanges de matériel génétique

Application des principes de Darwin à une population de grande taille formés d'individus non-isolés

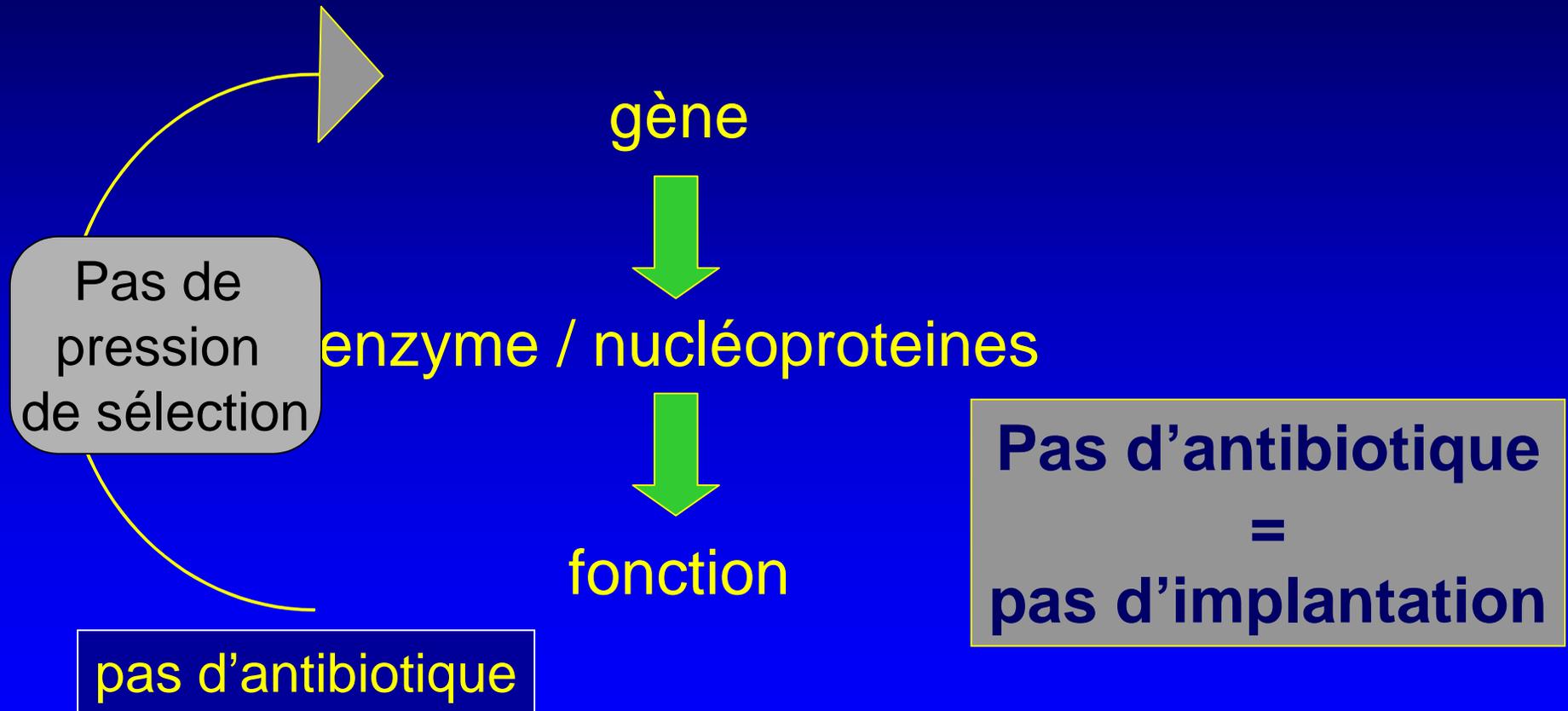


Pression de
sélection

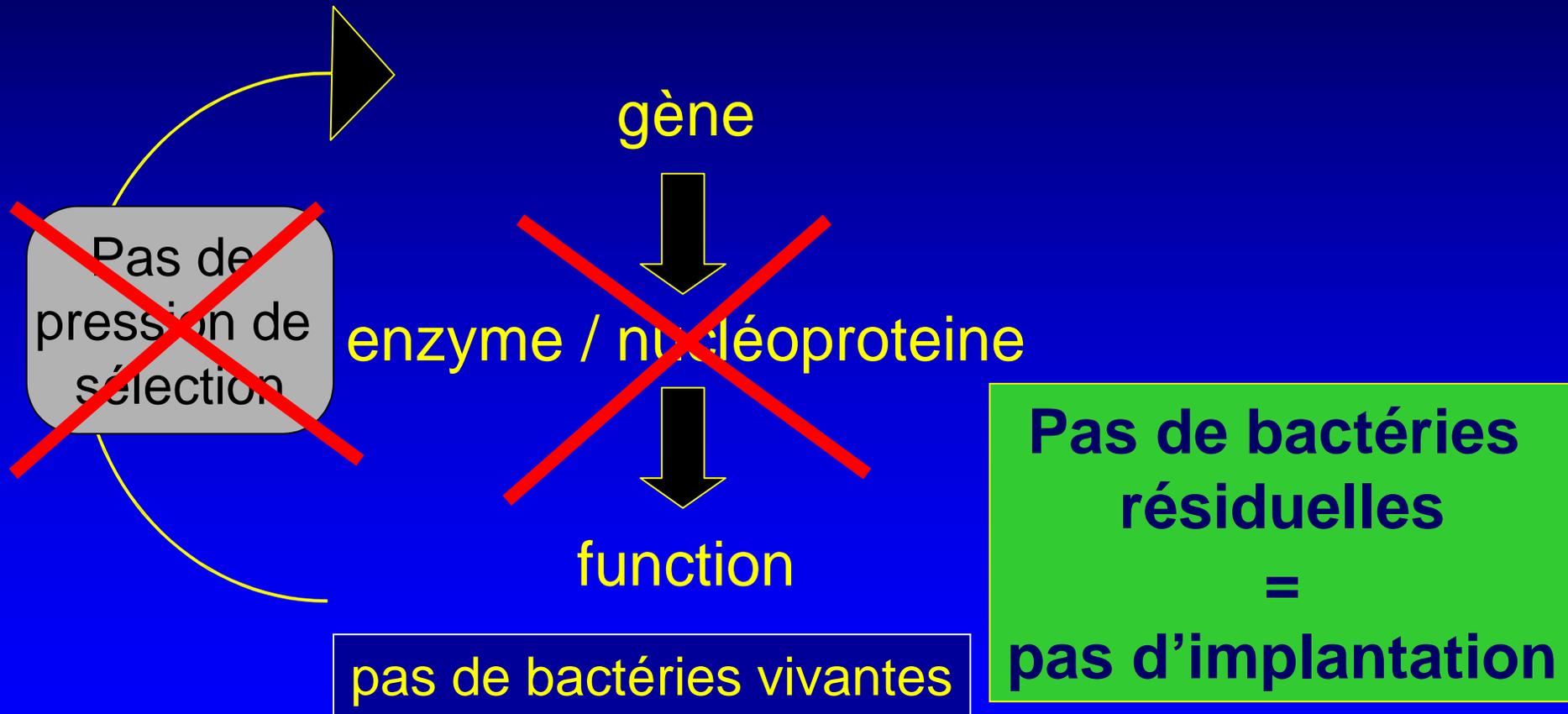
- les bactéries échangent et acquièrent facilement des gènes entre elles
- les bactéries commensales représentent un TRES grand réservoir de gènes
- les bactéries commensales humaines sont souvent en échange constant avec les bactéries d'autres biotopes

Acquisition facile et dissémination importante des gènes de résistance

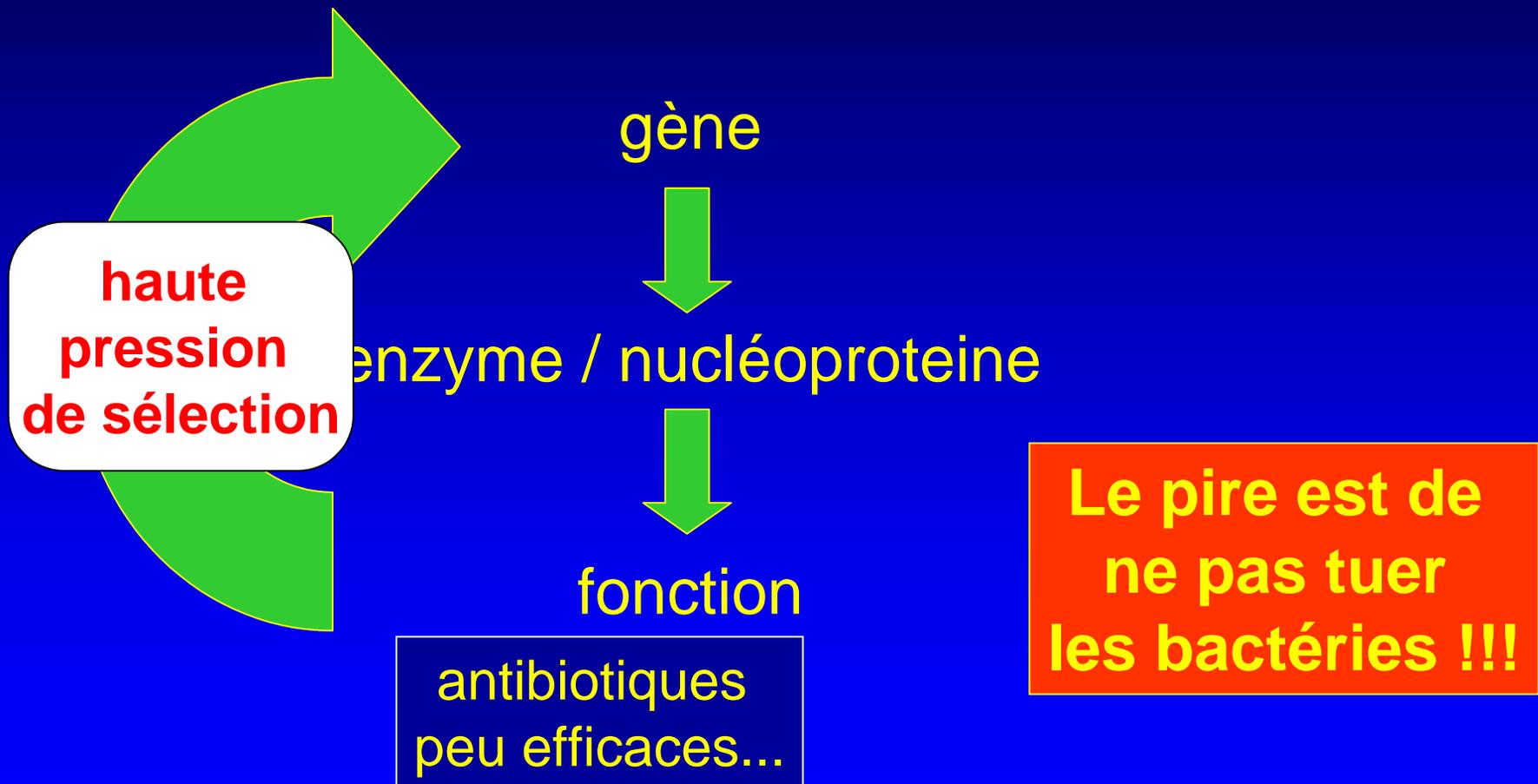
Implantation de la résistance : rôle des antibiotiques



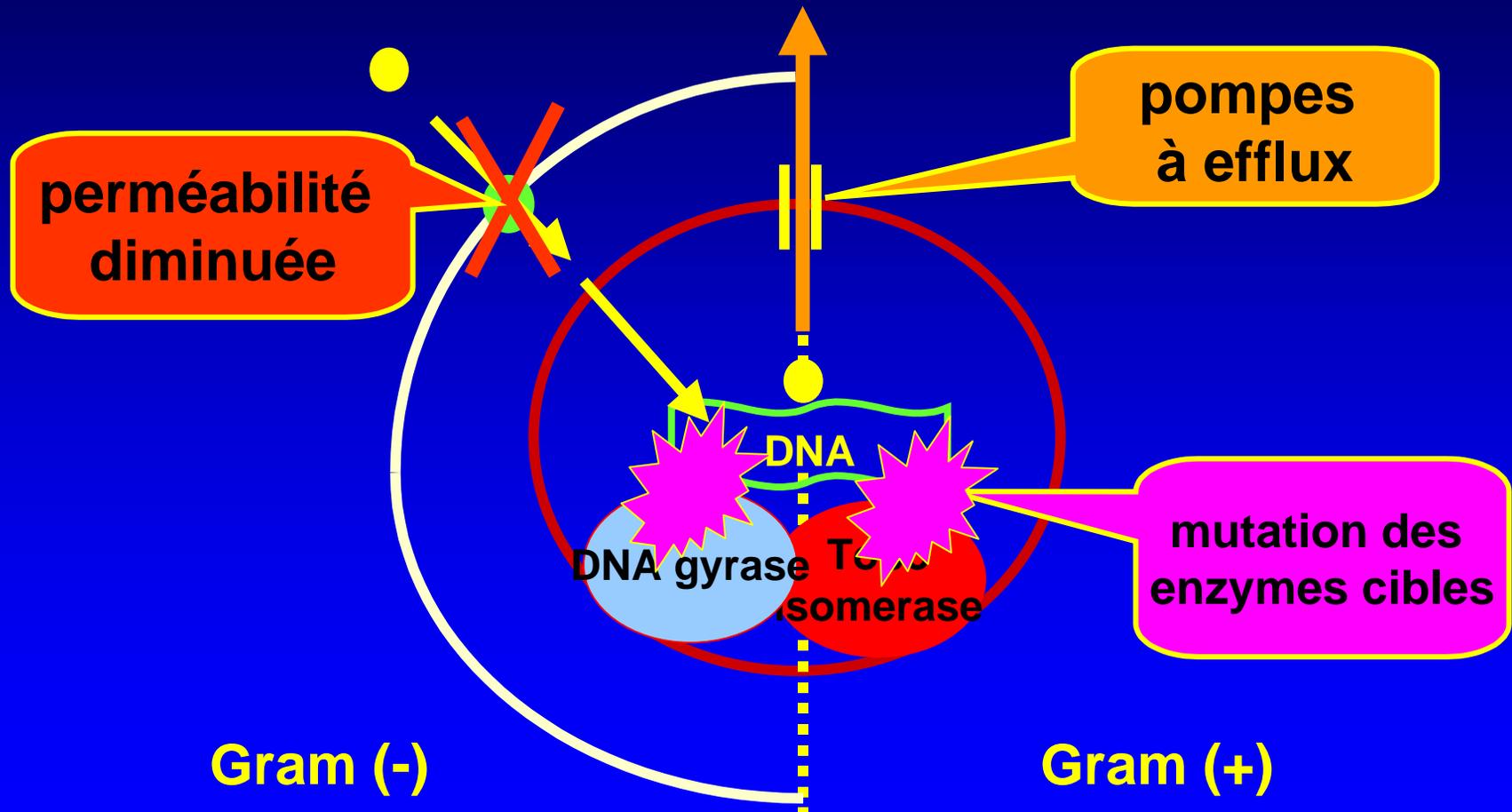
Implantation de la résistance : rôle de la bactéricidie



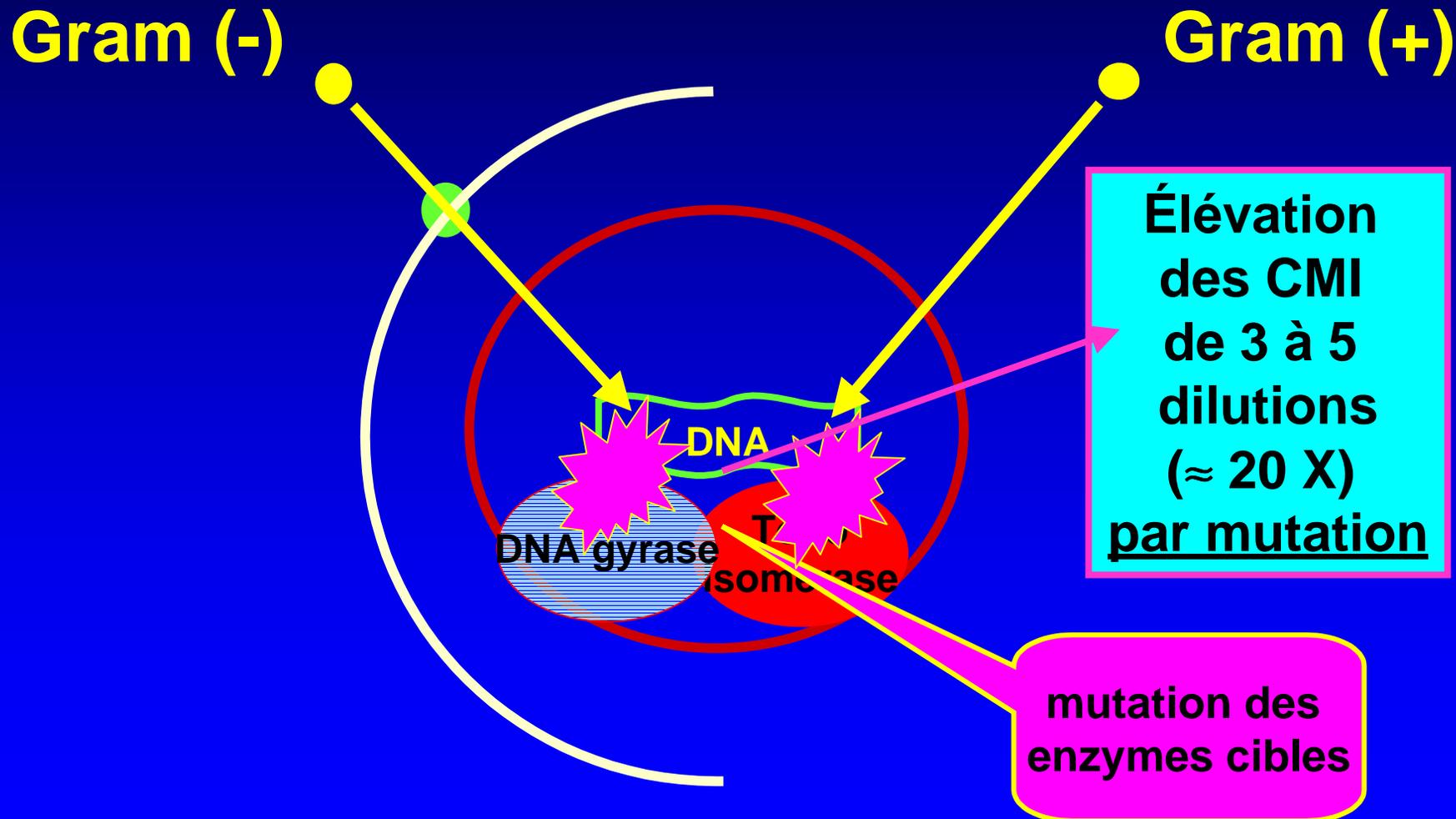
Implantation de la résistance : impact du mauvais usage...



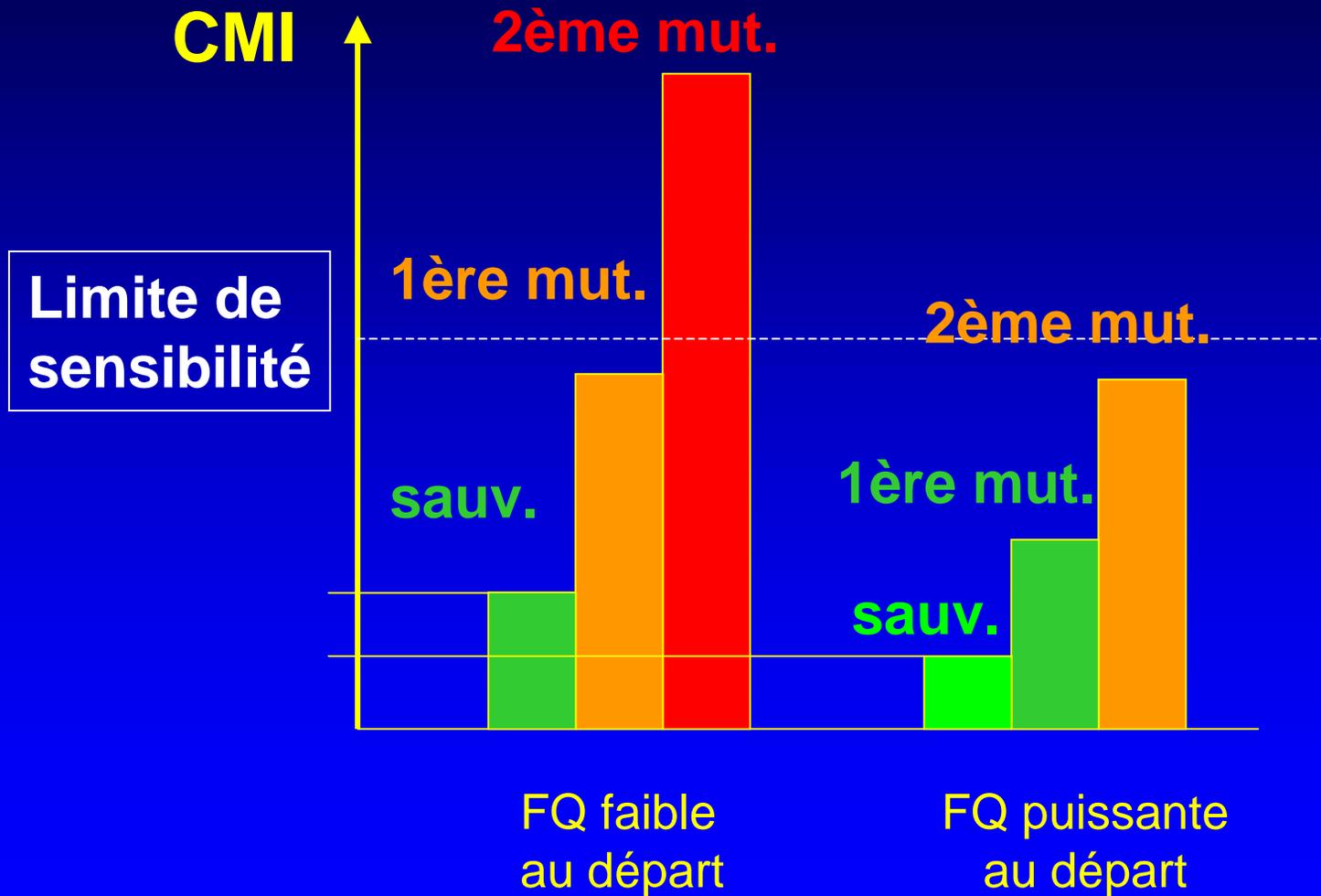
Resistance au fluoroquinolones : les mécanismes de base ...



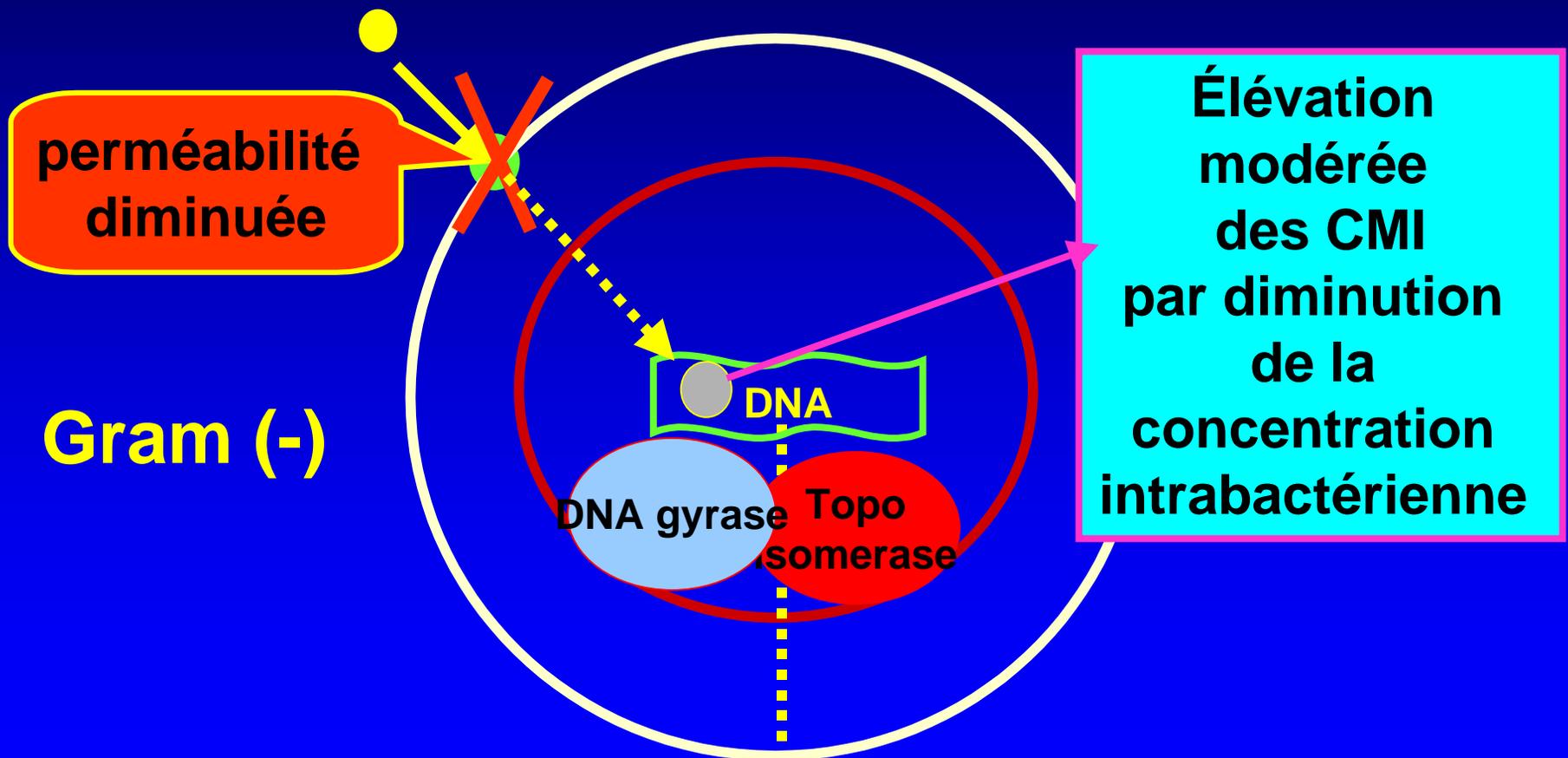
Resistance au fluoroquinolones : rôle des mutations au niveau de la cible



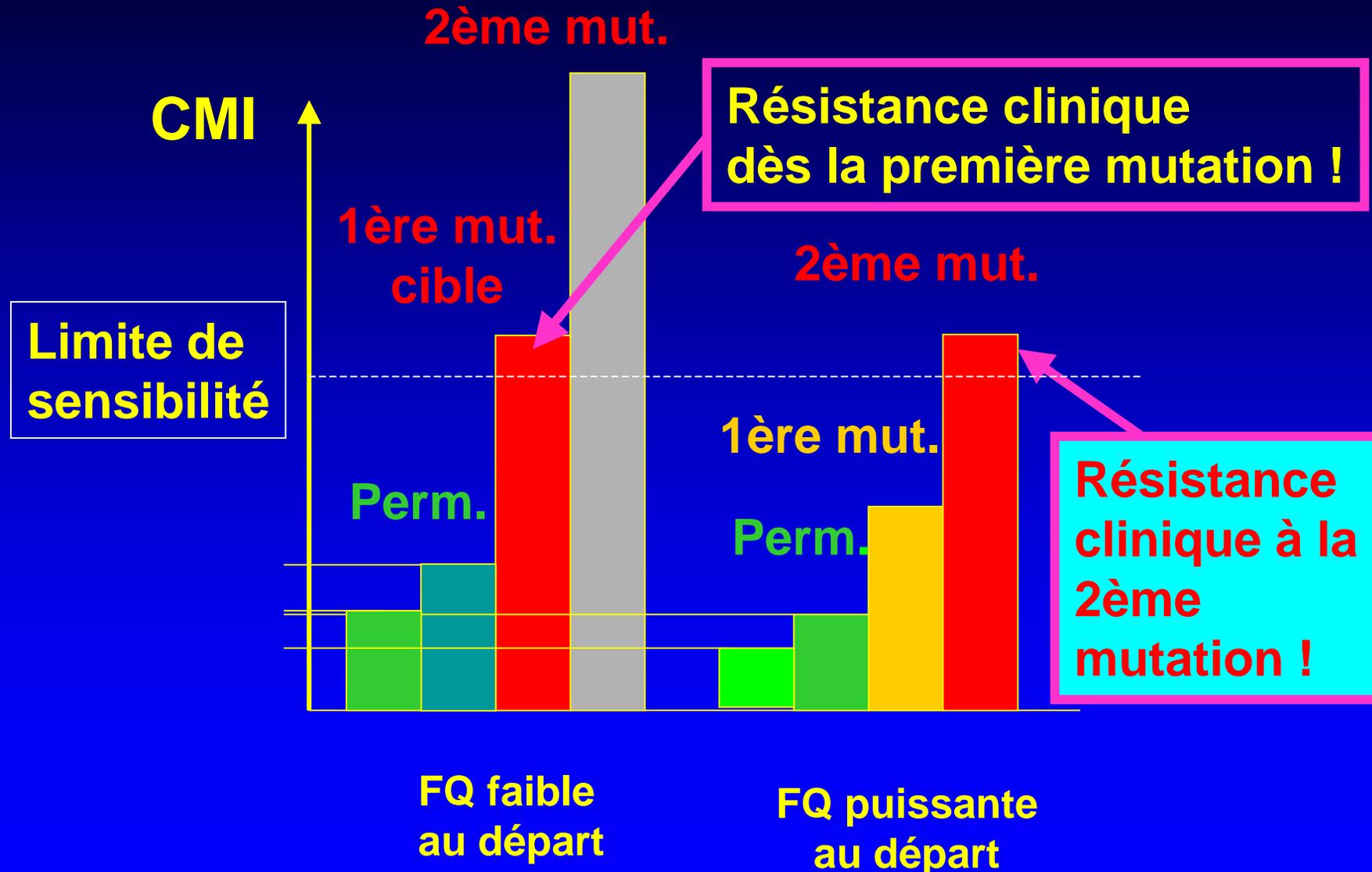
Les mutations ont des effets additifs ... mais leur influence dépend de la sensibilité de départ



Resistance au fluoroquinolones : rôle de la perméabilité ...



Les mutants de perméabilité rendent les fluoroquinolones moins puissantes ...



Resistance au fluoroquinolones : rôle des pompes à efflux

Les pompes à efflux sont

- ubiquitaires (procaryotes, eucaryotes, ...)

→ confèrent probablement des avantages

- très largement non-spécifiques vis-à-vis de leurs substrats

→ transportent plusieurs types de médicaments, dont des antibiotiques

- responsables tant de résistances "intrinsèques" qu'acquises

SMR

RND

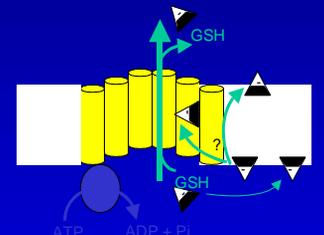
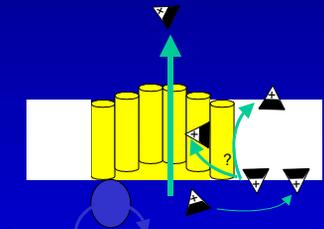
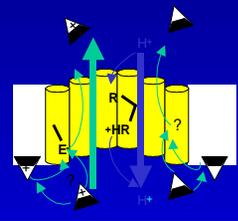
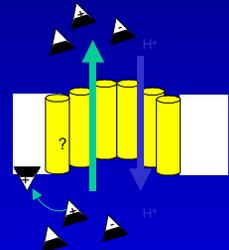
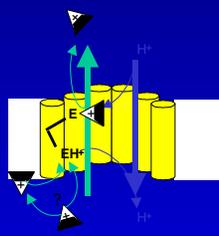
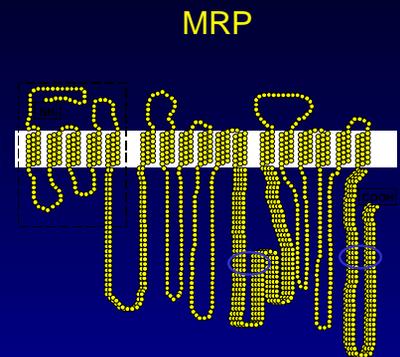
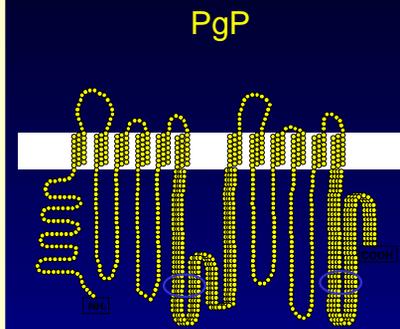
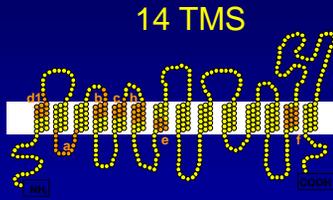
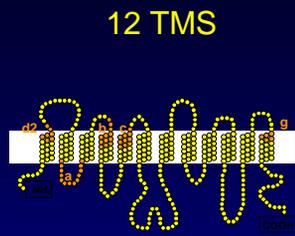
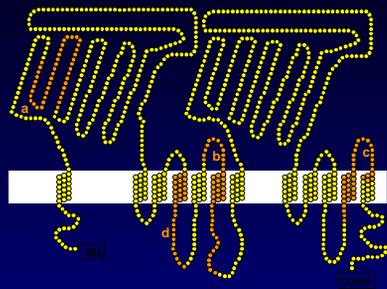
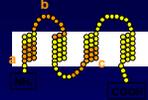
MFS

ABC

TOPOLOGY

MECHANISM

ANTIBIOTICS



procaryotes

eucaryotes

- ▲ tetracyclines
- ▲ erythromycin
- ▲ sulfadiazine

- ▲ tetracyclines
- ▲ fluoroquinolones
- ▲ erythromycin
- ▲ rifampicin

- ▲ β-lactams
- ▲ fluoroquinolones
- ▲ fusidic acid

- ▲ chloramphenicol

- aminoglycosides

- ▲ tetracyclines
- ▲ fluoroquinolones
- ▲ erythromycin
- ▲ lincosamides
- ▲ rifampicin
- ▲ pristinamycin

- ▲ chloramphenicol

- aminoglycosides

- ▲ tetracyclines
- ▲ fluoroquinolones
- ▲ macrolides
- ▲ lincosamides
- ▲ rifampicin

- ▲ chloramphenicol

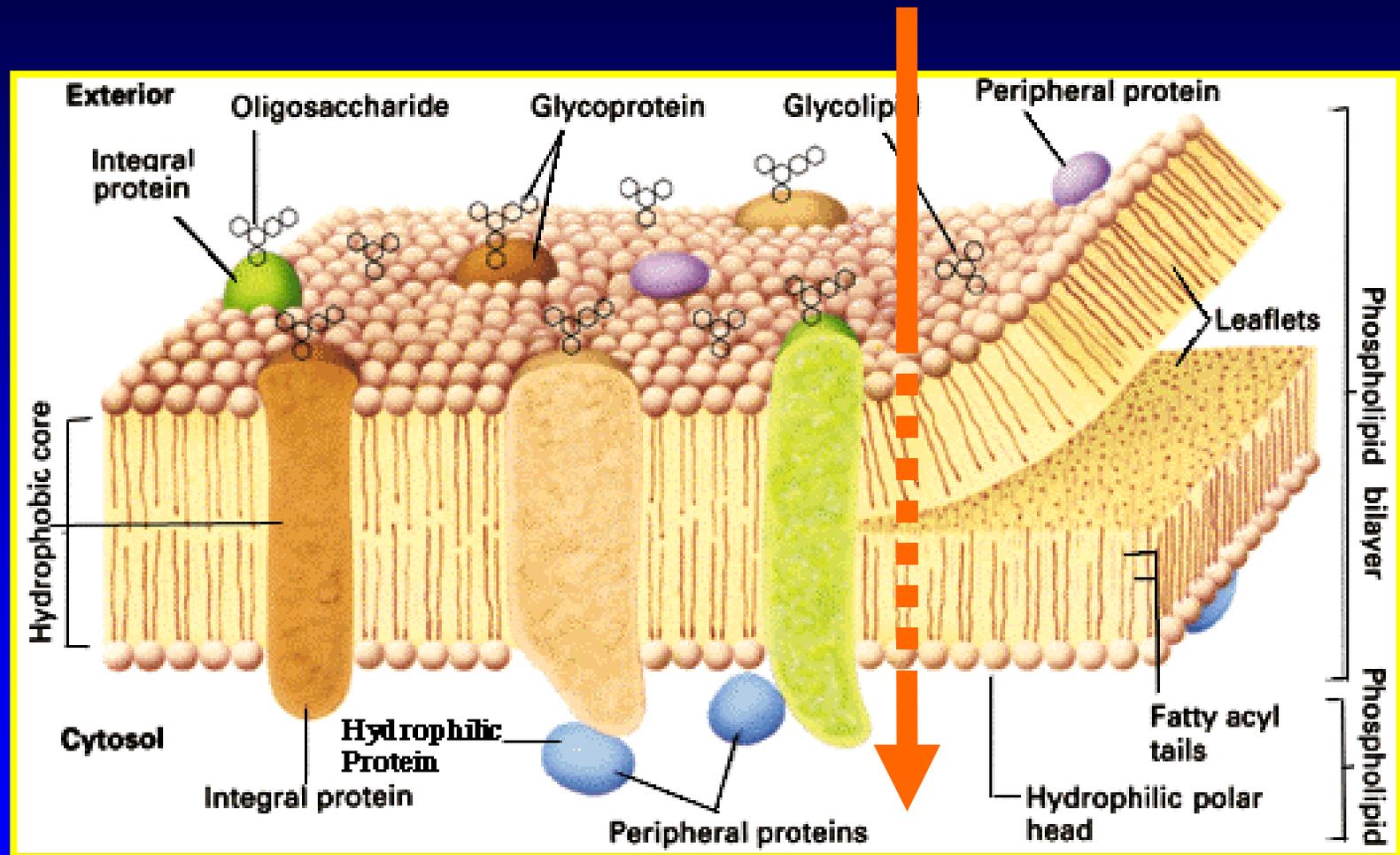
- aminoglycosides

- ▲ fluoroquinolones

- ▲ tetracyclines
- ▲ macrolides

Van Bambeke et al., 2000

Les pompes à efflux permettent d'expulser les substances étrangères amphiphiles ...



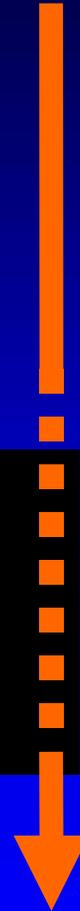
Que sont les composés amphiphiles ?

- **composés hydrophiles**
 - polaires (glucose, acétate, ...)
 - se dissolvent dans l'eau mais pas dans les lipides
 - ne passent pas les membranes
- **composés lipophiles**
 - non-polaires (cholesterol estérifié, triacylglycérols, ...)
 - ne se dissolvent pas dans l'eau mais bien dans les lipides
 - restent "trappés" dans les membranes
- **composés amphiphiles**
 - à la fois polaires et non-polaires (phospholipides, cholestérol libre)
 - se dissolvent à la fois dans l'eau et dans les lipides
 - traversent les membranes

Pourquoi les médicaments sont-ils amphiphiles ?

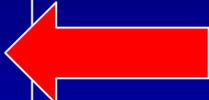
Parce que nous les avons faits ou sélectionnés comme tels

Afin de pénétrer dans les tissus et les cellules



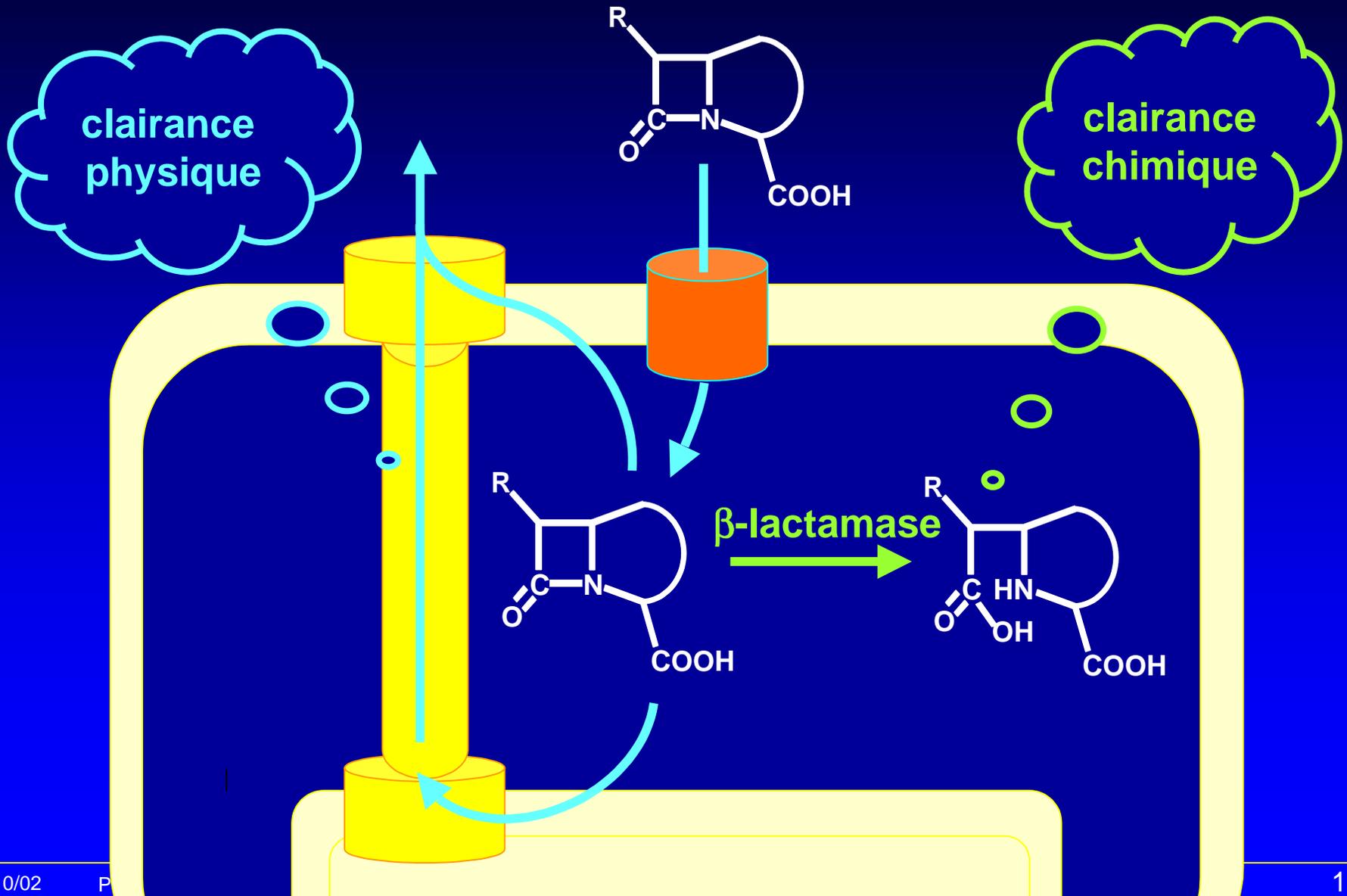
Les pompes à efflux sont souvent responsables de la "résistance" intrinsèque ...

l'exemple de la lévofloxacine et *Pseudomonas*

Gènes	MIC
souches "sauvages"	0.25 
Δ mexAB-oprM	0.015
Δ mexCD-oprJ	0.25
Δ mexEF-oprN	0.25
Δ mexAB-oprM; Δ mexEF-oprN	0.015 
Δ mexCD-oprJ; Δ mexEF-oprN	0.25
Δ mexAB-oprM; Δ mexCD-oprJ	0.015
Δ mexAB-oprM; Δ mexCD-oprJ; Δ mexEF-oprN	< 0.015 

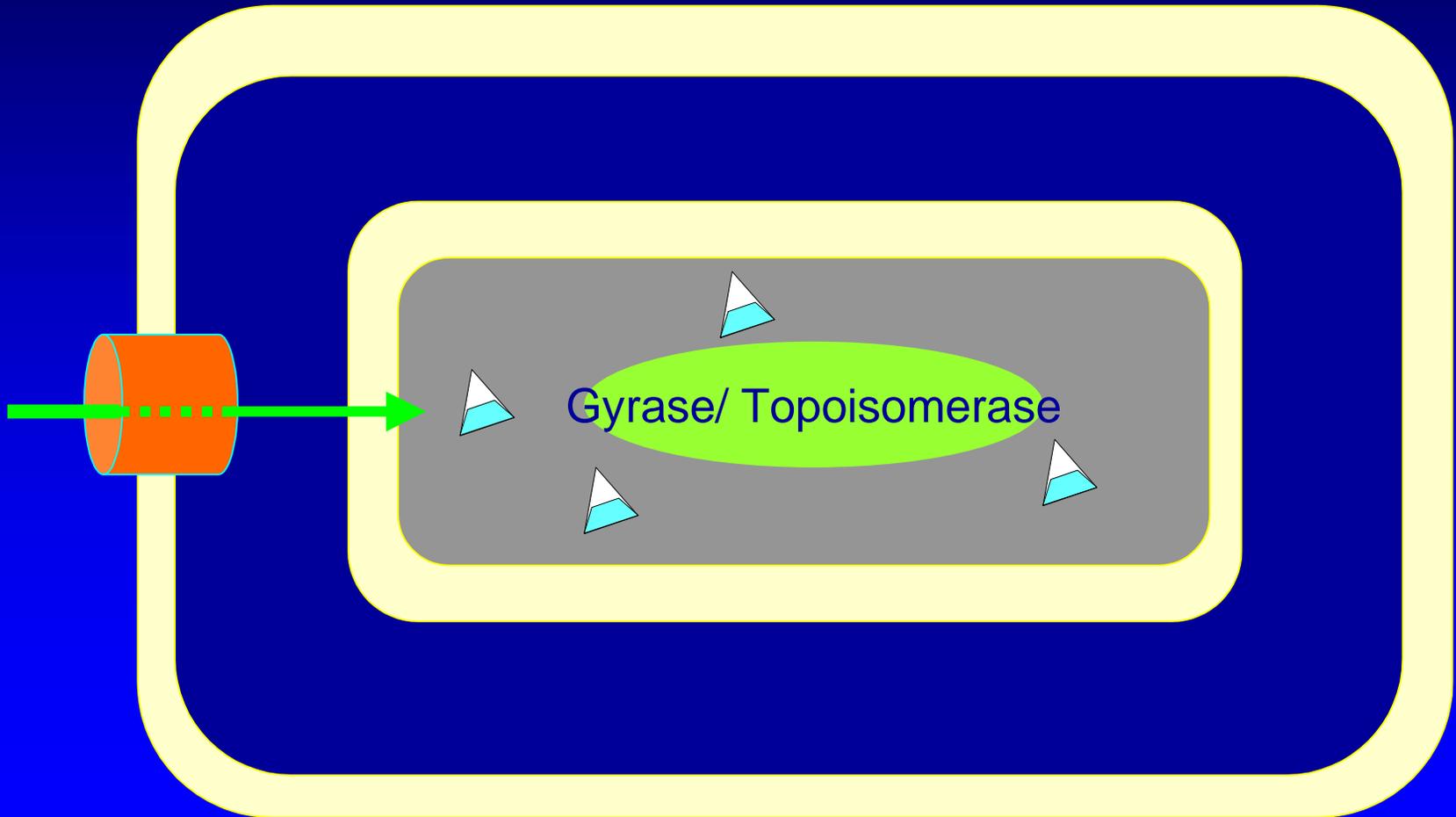
Lomovskaya *et al*,
AAC (1999) 43:1340-1346

Les pompes à efflux coopèrent avec les autres mécanismes de résistance: l'exemple des pénèmes

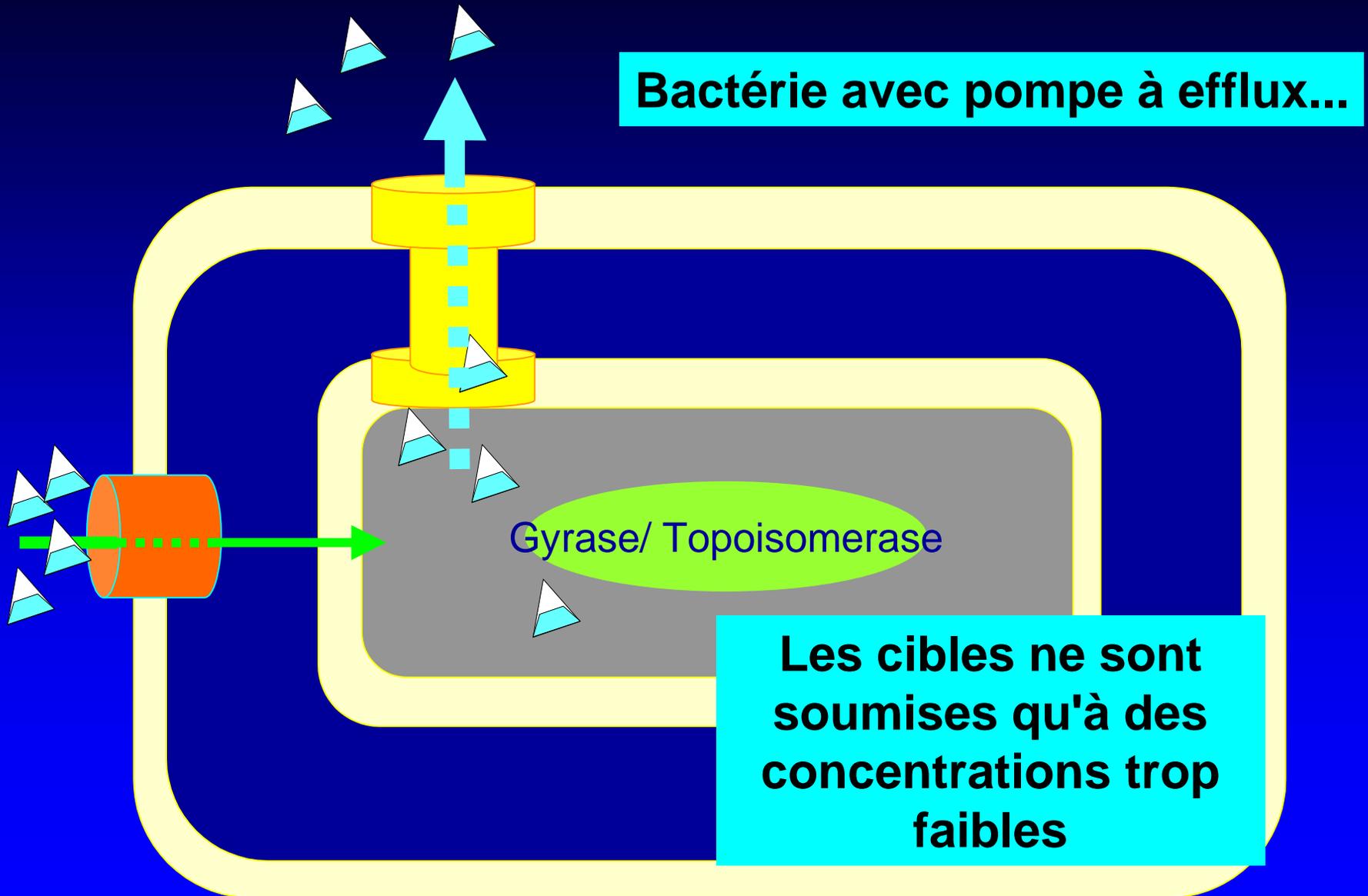


Efflux and sélection de résistance aux FQ

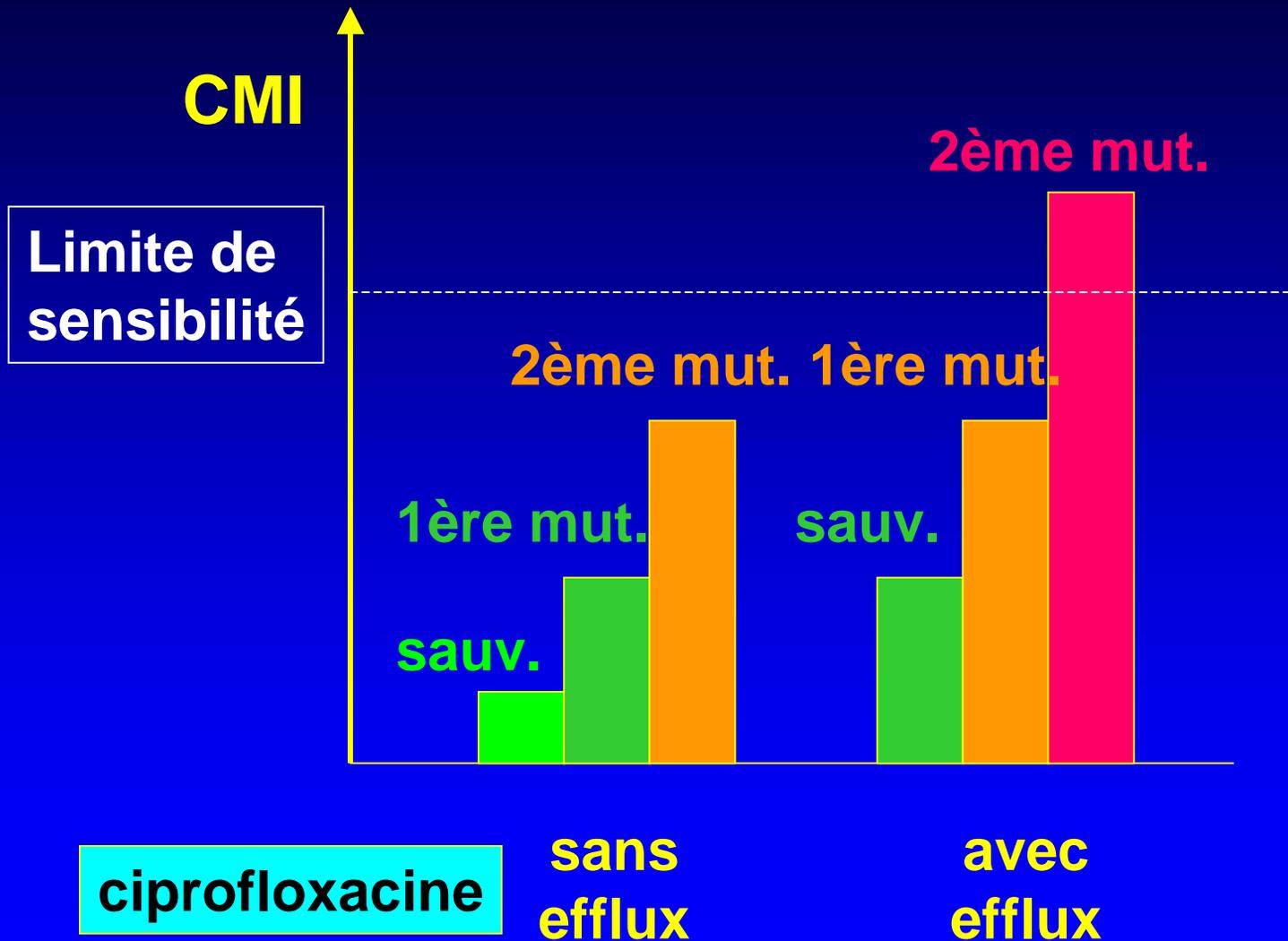
Bactérie sans pompe à efflux...



Efflux and selection de résistance aux FQ



Pompes à efflux et mutations peuvent coopérer pour faire franchir la barrière de sensibilité ...



Les pompes à efflux entraînent une augmentation de la fréquence apparente des mutations

Fréquence des mutants résistants de *Pseudomonas aeruginosa* vis-à-vis de la Lévofloxacine

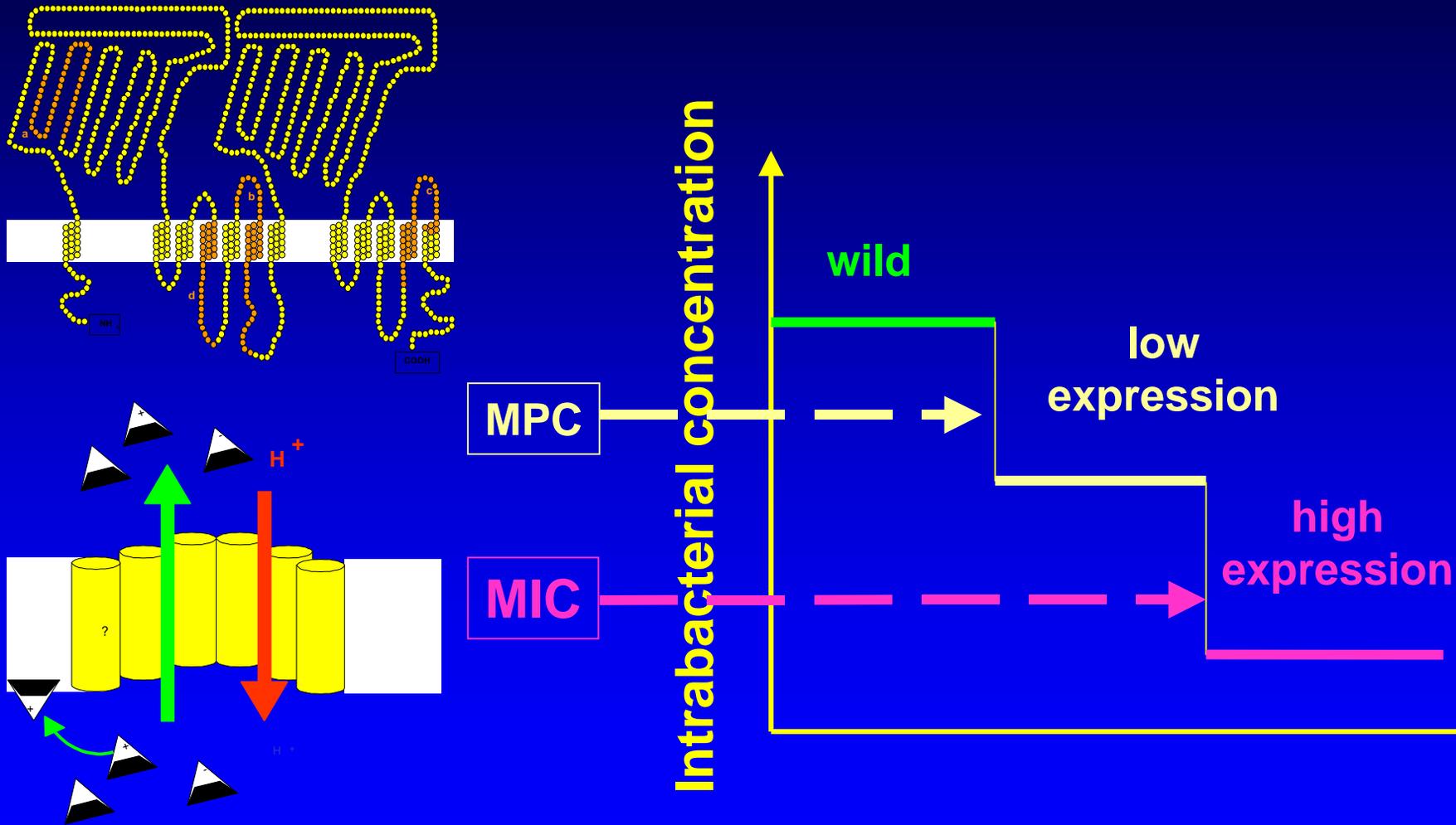
Fréquence de mutation élevée !!

Gènes		mutants résistants
sauvage	0.25	$2 \times 10^7 - 4 \times 10^7$
Δ mexAB-oprM	0.015	$2 \times 10^7 - 4 \times 10^7$
Δ mexCD-oprJ	0.25	$2 \times 10^7 - 4 \times 10^7$
Δ mexEF-oprN	0.25	$2 \times 10^7 - 4 \times 10^7$
Δ mexAB-oprM; Δ mexEF-oprN	0.015	$2 \times 10^7 - 10^7$
Δ mexCD-oprJ; Δ mexEF-oprN	0.25	2×10^6
Δ mexAB-oprM; Δ mexCD-oprJ	0.015	1×10^9
Δ mexAB-oprM; Δ mexCD-oprJ; Δ mexEF-oprN	0.015	$<1 \times 10^{11}$

La sélection de mutants résistants devient pratiquement impossible si les gènes de toutes les pompes sont inactivés

Lomovskaya *et al*,
AAC (1999) 43:1340-1346

Les pompes à efflux fonctionnant à bas niveau font en sorte que la concentration intrabactérienne passe en dessous de la concentration prévenant les mutations



Van Bambeke et al., 2000

Concentration prévenant les mutations ...

"Mutant Prevention Concentration" *



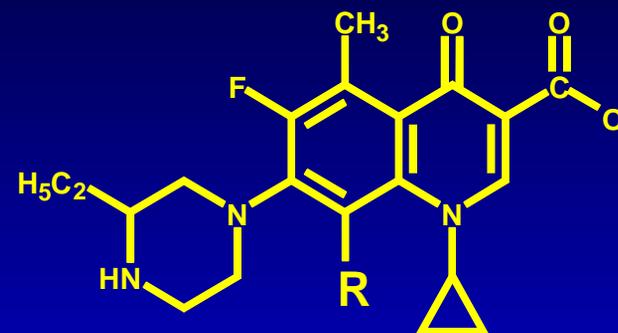
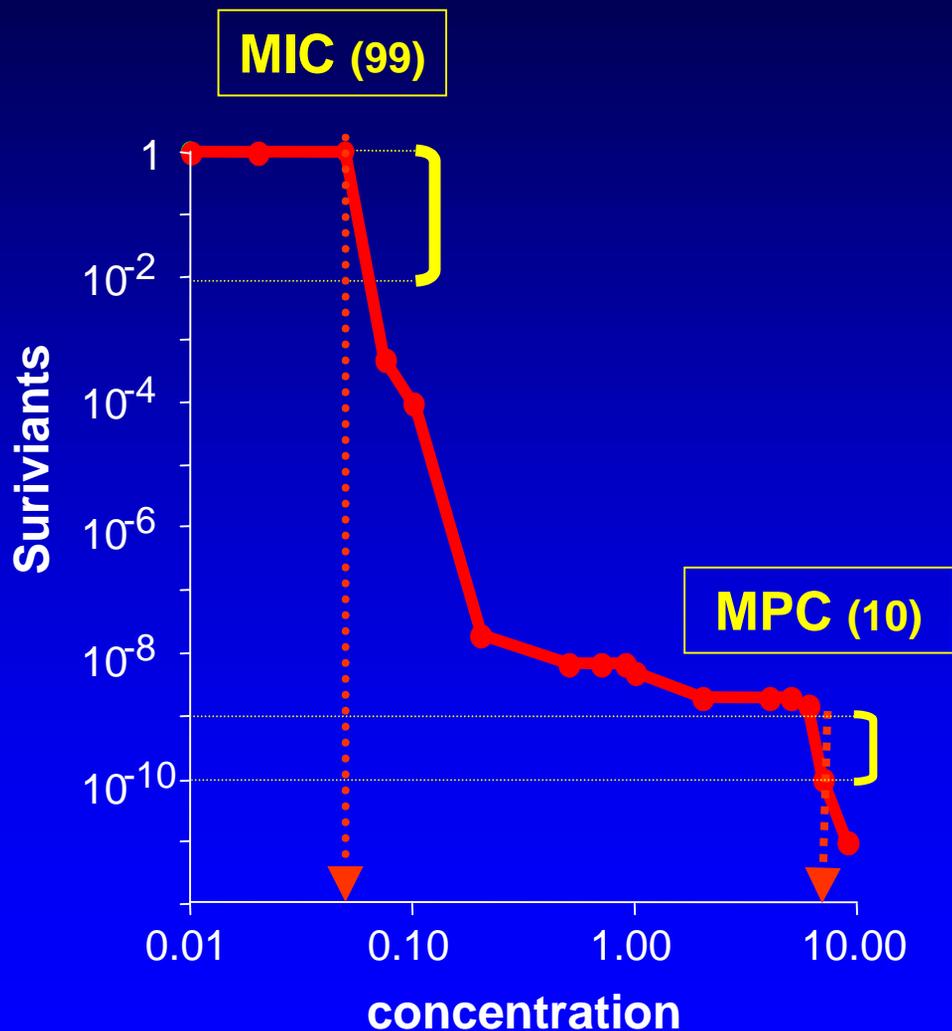
"Quand *Mycobacterium bovis* BCG ou *Staphylococcus aureus* est ensemencé sur agar contenant des concentrations croissantes de fluoroquinolones, le nombre de colonies diminue de manière brutale dès que la CMI est dépassée pour atteindre ensuite un plateau; une seconde chute importante n'est observée qu'à des concentrations nettement plus élevées.

Les bactéries survivantes au niveau du plateau sont en fait des résistants de première mutation. Ces mutants ne sont plus isolés si la concentration est portée au-delà de celle permettant la seconde chute du nombre de bactéries. Cette concentration est définie comme la "Mutant prevention concentration" (MPC).

K. Drlica et al., NY Public Health Laboratory

Concentration prévenant les mutations

Activité bactéricide des FQs vis-à-vis de *Mycobacterium bovis*



PD161148

R = H

MIC 99 0.8

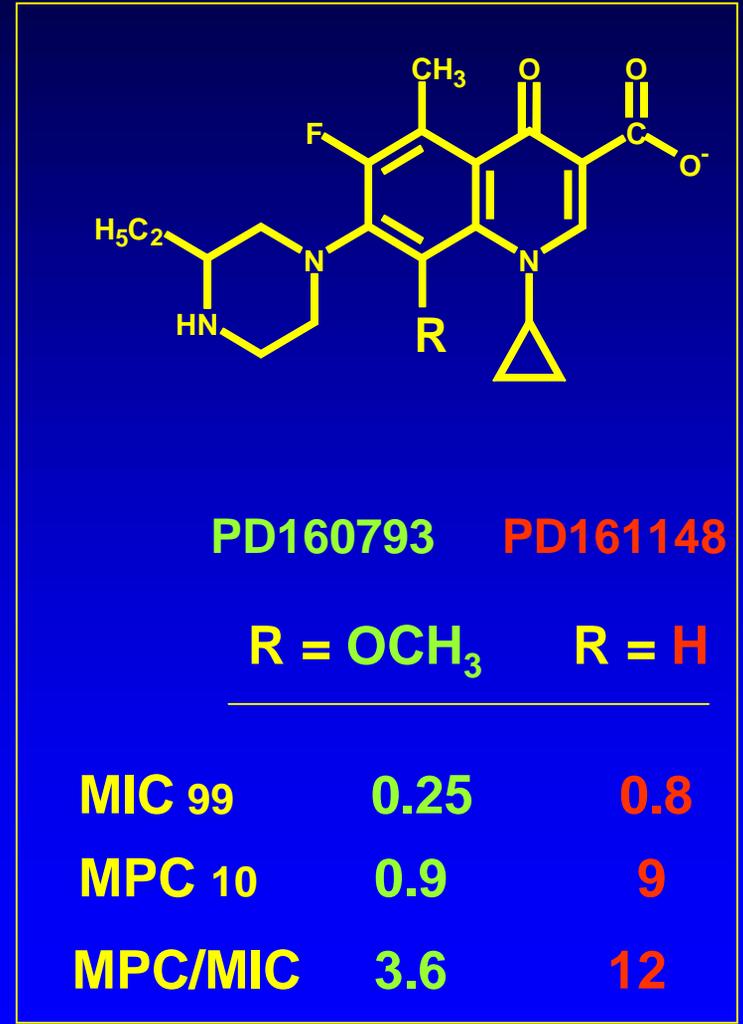
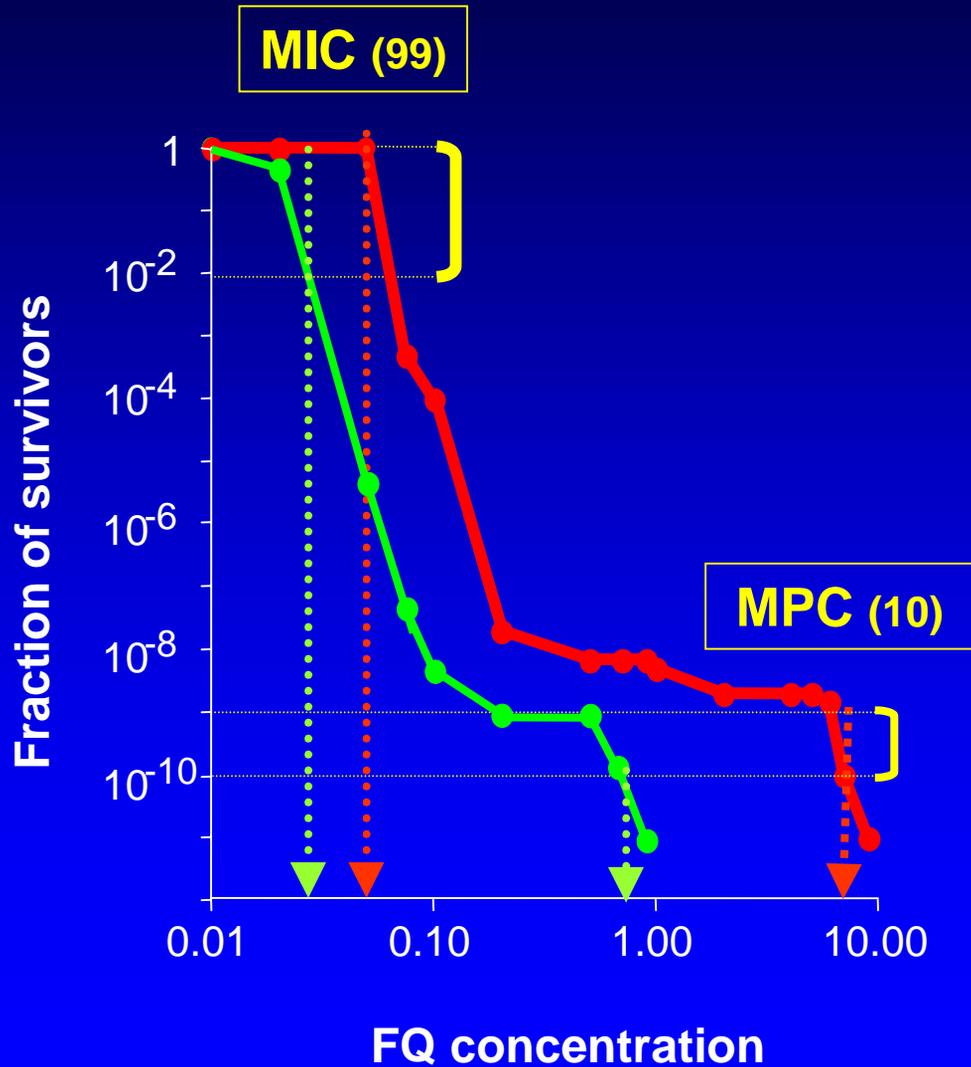
MPC 10 9

MPC/MIC 12

Dong et al; AAC 43:1756-1758

MPC: importance du groupe méthoxy en C8

Activité bactéricide des FQs vis-à-vis de *Mycobacterium bovis*



Dong et al; AAC 43:1756-1758

PK/PD et MPC: comment prévenir l'émergence de résistance

Drug	Dosage (unitaire)	C _{max} (mg/L)	MPC (mg/L)
norfloxacin	400	1.2 *	~ 2.0
ciprofloxacin	500	2.4 *	~ 2.0
ofloxacin	400	3-4.5 *, +	~ 4.8
lévofloxacin	500	5-6 *, +	~ 9.6
moxifloxacin	400	4.5 *	~ 1.4

* données pharmacocinétiques d'enregistrement; doses usuelles en France

littérature data;

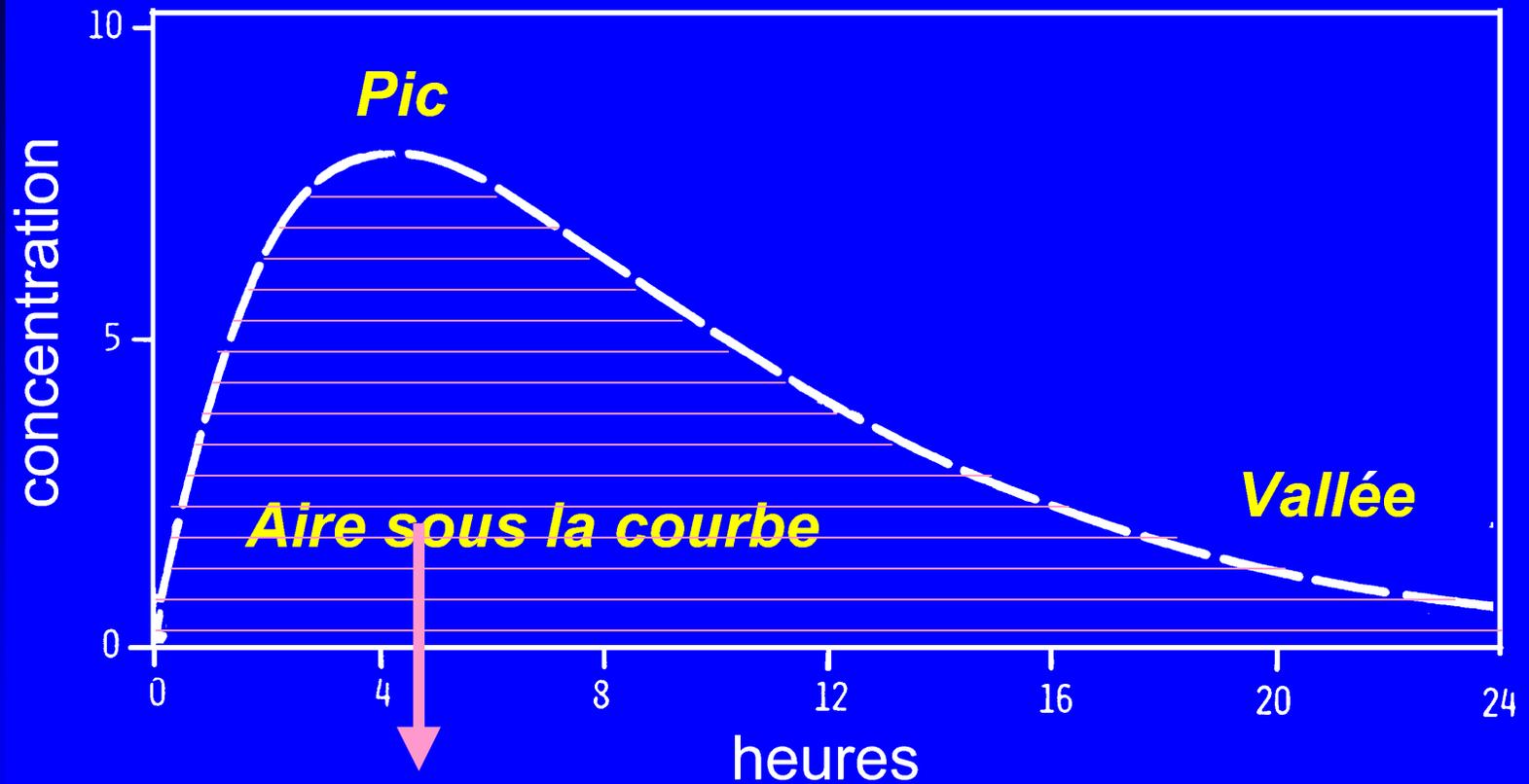
+ first dose to equilibrium

dû à la présence du C8-methoxy

Un exercice avec les fluoroquinolones...

- Efficacité: AUC_{24h} / CMI
 - ➡ > 125 pour les Gram(-)
 - ➡ > 30 pour les Gram (+) chez le sujet non-immunodéprimé...

Que veut dire une “ASC_{24h}” ?



$$ASC_{24h} = \text{dose}_{24h} / \text{clairance}$$

(unités: mg x h x ml⁻¹)

$ASC_{24h} / MIC = 125$ comme guide pour fixer une limite de sensibilité acceptable aux doses standard de FQ

FQ	Dose (mg/24h)	ASC_{24h} (mg/L x h)	Pt crit. PK/PD [AUC/MIC = 125]
norfloxacin	800	14 [*] , #	0.1
ciprofloxacin	500	12 [*]	0.1
ofloxacin	400	31 to 66 [*] , +	0.2 - 0.4
lévofloxacin	500	47 [*]	0.4
gatifloxacin	400	35 [*]	0.3
moxifloxacin	400	48 [*]	0.4

* US prescrib. inf. (adult of 60 kg) of NOROXIN®, CIPRO®, FLOXIN®, LEVAQUIN®, TEQUIN® and AVELOX®; # literature data; + first dose to equilibrium

Fluoroquinolones: ajuster la dose pour une CMI donnée...

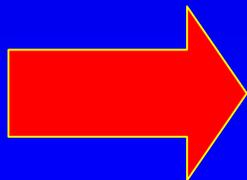
Dosage journalier en ciprofloxacine	ASC	CMI pour $ASC_{24h}/CMI=125$
400	17	0.125
800	34	0.25
1200	51	0.5

* sur base d'une demi-vie normale et d'un patient adulte de 60 kg

Points critiques ??

Les points critiques du NCCLS pour la plupart des fluoroquinolones ont probablement été fixés à des valeurs trop élevées et ne donnent des rapport $ASC_{24h}/CMI > 125$ que si

- leur clairance est plus faible que chez des sujets normaux
- des doses **plus élevées** que les doses standard sont administrées ...



Le point critique des fluoroquinolones ne devrait pas exéder 0.5 mg/L

Un exercice avec les fluoroquinolones...

Prévention de la résistance:

 $\text{pic} / \text{CMI} > 12$ et/ou $> \text{MPC}$

Pic / CMI > 10 comme guide pour fixer une limite de sensibilité acceptable aux doses standard de FQ

FQ	Dose (mg/24h)	C _{max} (mg/L)	Pt crit. PK/PD [C _{max} / 12] (mg/L)
norfloxacin	800	2.4 *	0.2
ciprofloxacin	500	2.4 *	0.2
ofloxacin	400	3-4.5 *, +	0.3 - 0.4
lévofloxacin	500	5-6 *, +	0.4 - 0.5
gatifloxacin	400	4.2 *	0.4
moxifloxacin	400	4.5 *	0.4

* US prescrib. inf. (adult of 60 kg) of NOROXIN®, CIPRO®, FLOXIN®, TEQUIN®, LEVAQUIN®, and AVELOX®

+ first dose to equilibrium

$ASC_{24h} / MIC = 125$ **ET** $Pic / CMI > 10$ comme
 paramètres fixant la limite de sensibilité aux FQ

FQ	Dose (mg/24h)	Pt crit. PK/PD (mg/L)		NCCLS Bkpt (mg/L)
		ASC/CMI (24h)	pic / MIC	
norfloxacin	800	0.1	0.2	4
ciprofloxacin	500	0.1	0.2	1
ofloxacin	400	0.2-0.4	0.3 - 0.4	2
lévofloxacin	500	0.4	0.4 - 0.5	2
gatifloxacin	400	0.3	0.4	2
moxifloxacin	400	0.4	0.4	2

* US prescrib. inf. (adult of 60 kg) of NOROXIN®, CIPRO®, FLOXIN®, LEVAQUIN®, TEQUIN® and AVELOX®

Pseudomonas : quelles sont les CMI ?

ofloxacine



lévofloxacine

isomère actif
de l'ofloxacine



ciprofloxacin



CMI *P. aeruginosa*
(données USA)

1 - 8

MPC

10-80

Pic = 5-6 mg/L 0.5 - 4

5-40

Pic = 2-3 mg/L

0.25 - 2

2.5-20

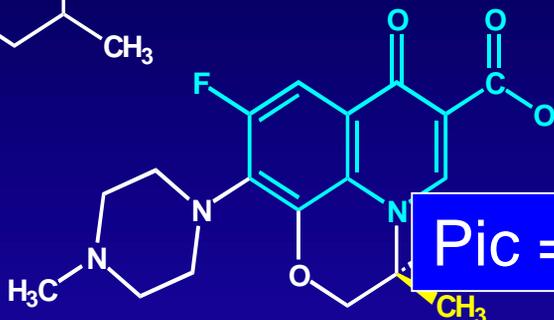
Données de Fung-Tomc, et al., 2000
Antimicrob. Agents Chemother, 44: 3351

Pneumocoques : quelles sont les CMI des FQ ?

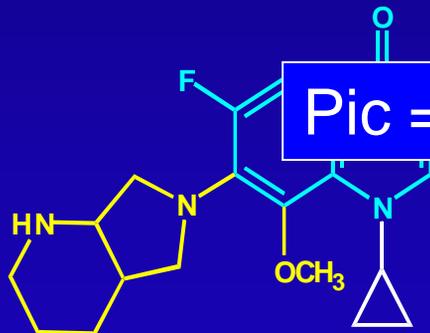
ofloxacine



lévofloxacine
isomère actif
de l'ofloxacine



moxifloxacine



CMI *S. pneumoniae*
(données USA)

2 - 4

MPC

20-40

Pic = 5-6 mg/L

1 - 2

10-20

Pic = 4-5 mg/L

0.12 - 0.25

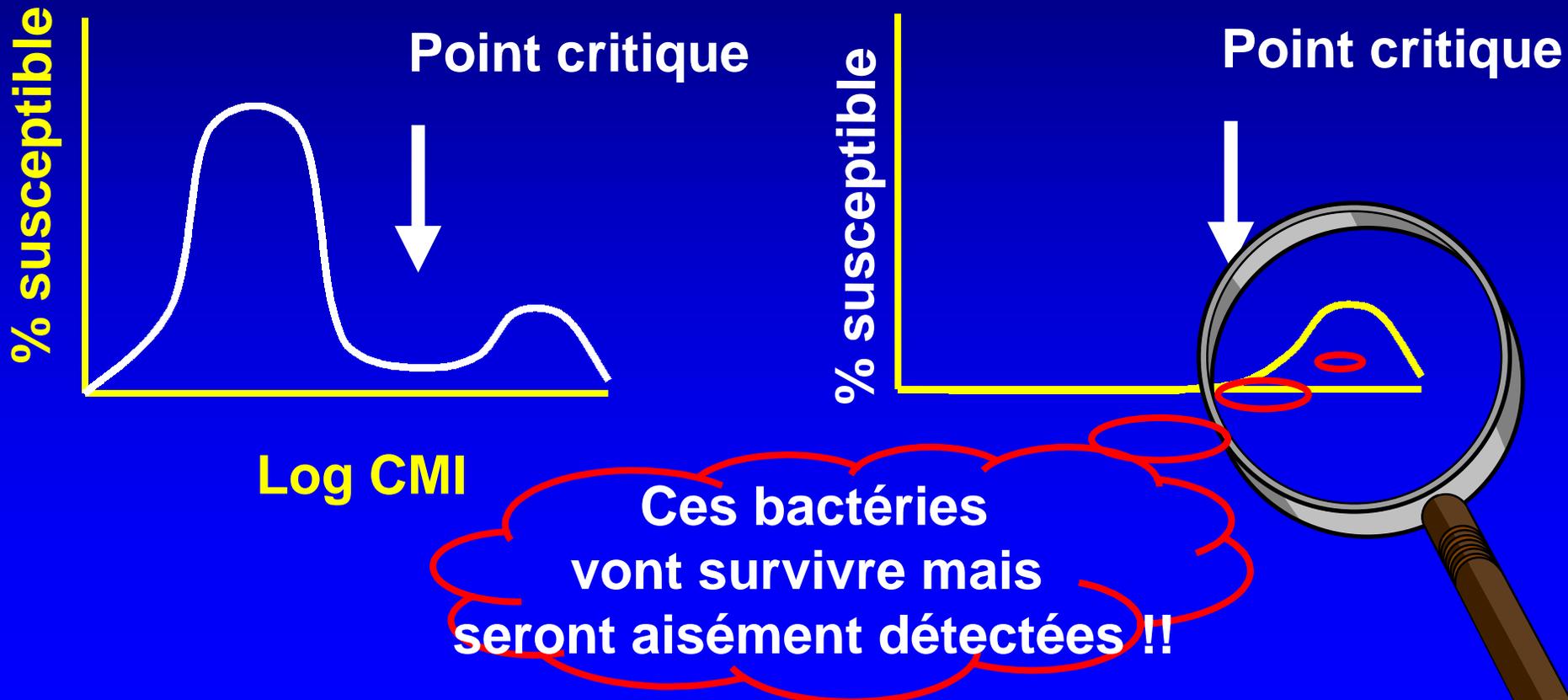
1.2-2.5

Données de Fung-Tomc, et al., 2000
Antimicrob. Agents Chemother, 44: 3351

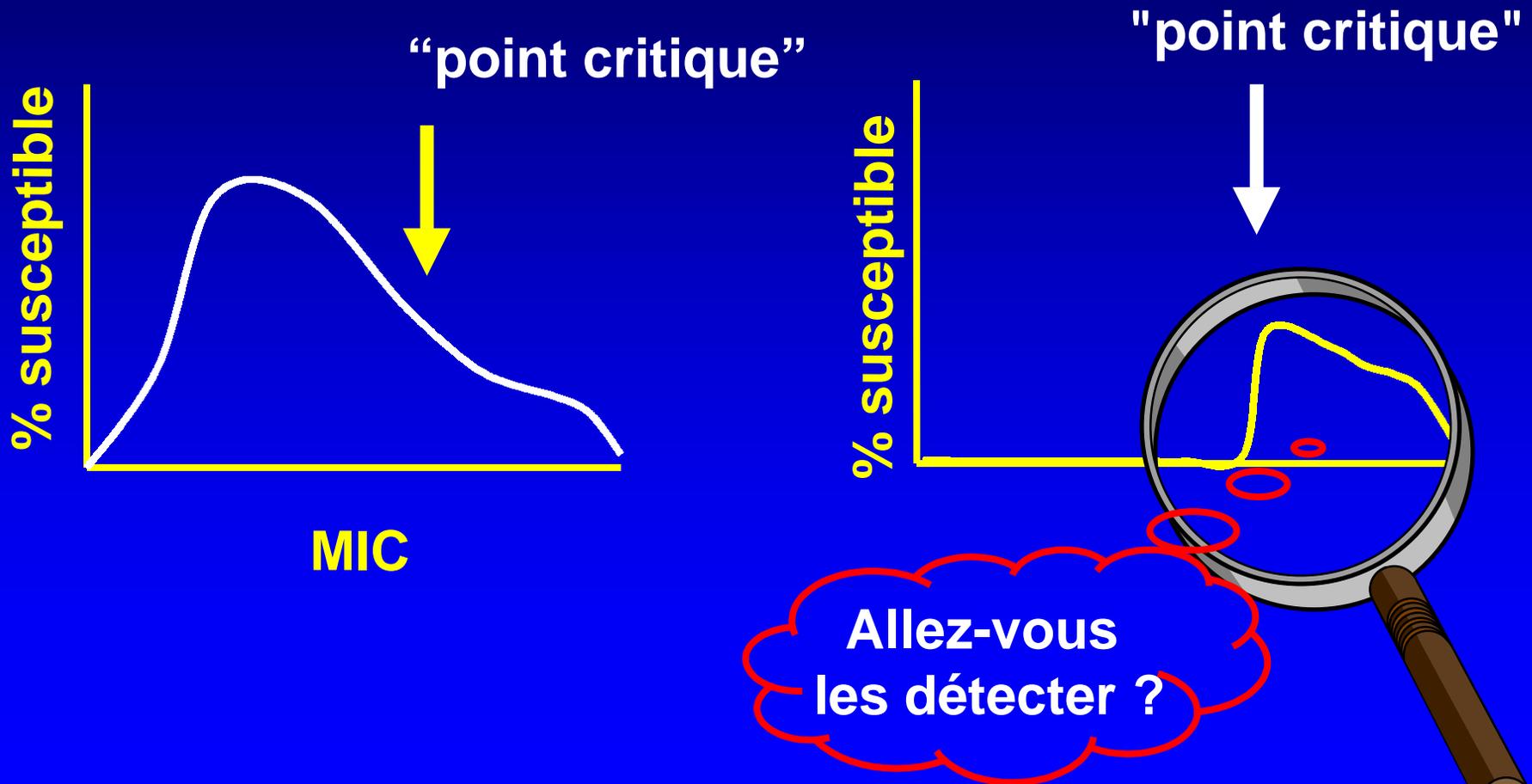
Pourquoi la pharmacocinétique et le pharmacodynamie sont-elles importantes dans le cadre de la résistance ?

- vitesse et intensité de la bactéricidie
- acquisition et implantation des mécanismes de résistance
- ☞ **sous-populations avec sensibilité diminuée**

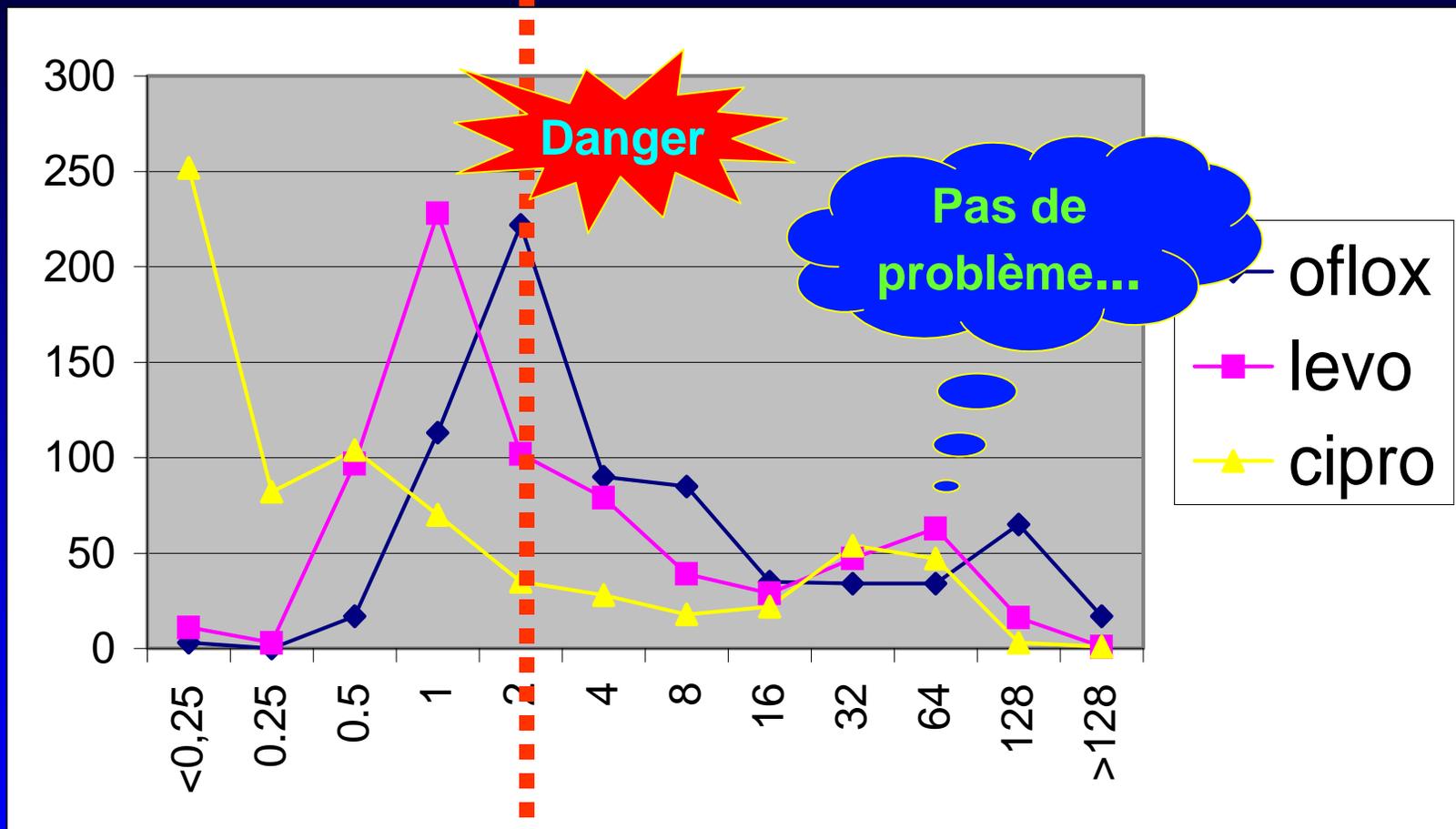
PK/PD and résistance: sous-populations situées nettement au- delà du point critique



PK/PD and résistance: le dilemme des souspopulations à "sensibilité diminuée"



Distribution des CMI de Ps. aeruginosa en Belgique

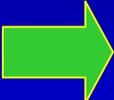


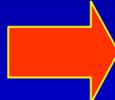
J. Van Eldere, KU-Leuven, 2002

PK/PD et résistance: les dangers des souspopulations...

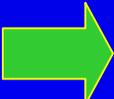
Résultat clinique défavorable:

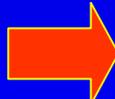
- en cas de populations "glissantes"

 y-a-t-il une limite ?

 quelle est la dose ?

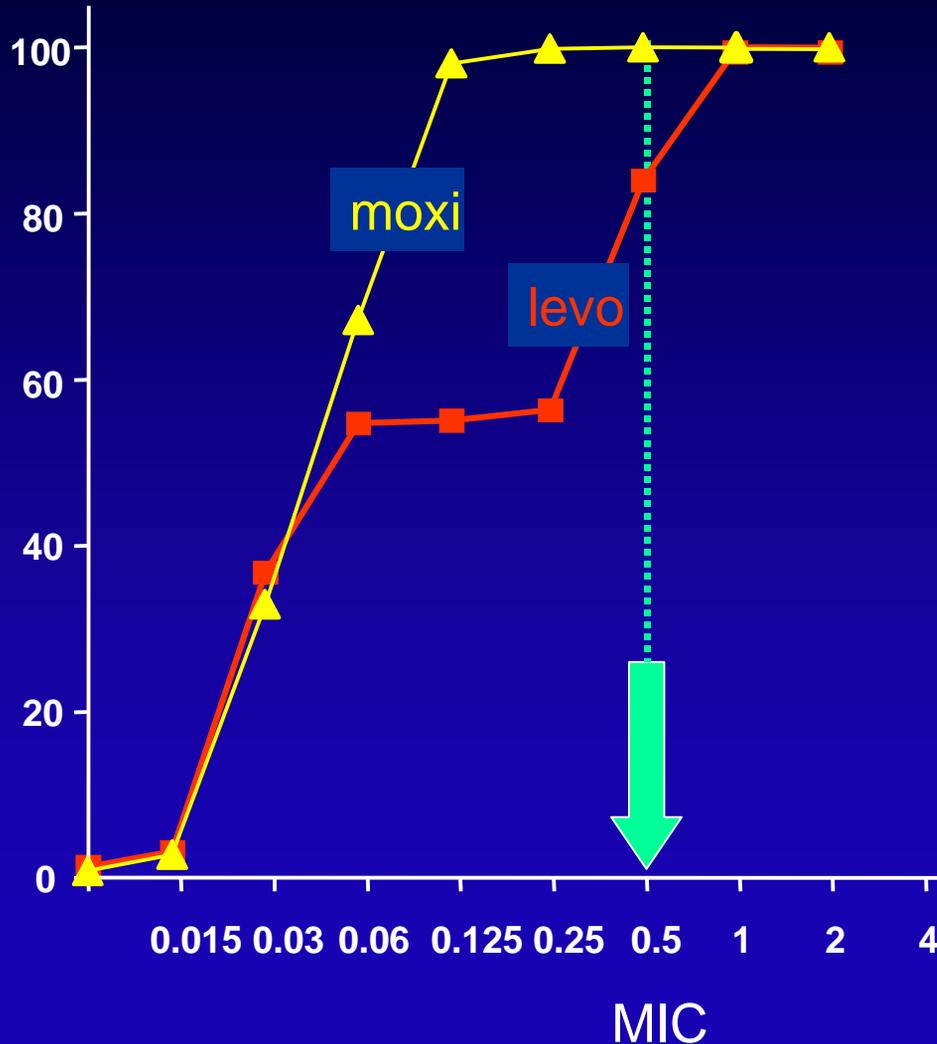
- si le nombre d'organismes peu sensibles est grand

 inoculum résiduel élevé

 risque de sélection

Application aux pneumocoques en Belgique

% of sensitive strains



Levofloxacin 500 mg
1X /day

- AUC [(mg/l)xh] 47
- peak [mg/l] 5
- ➡ **MIC_{max}** < 0.5

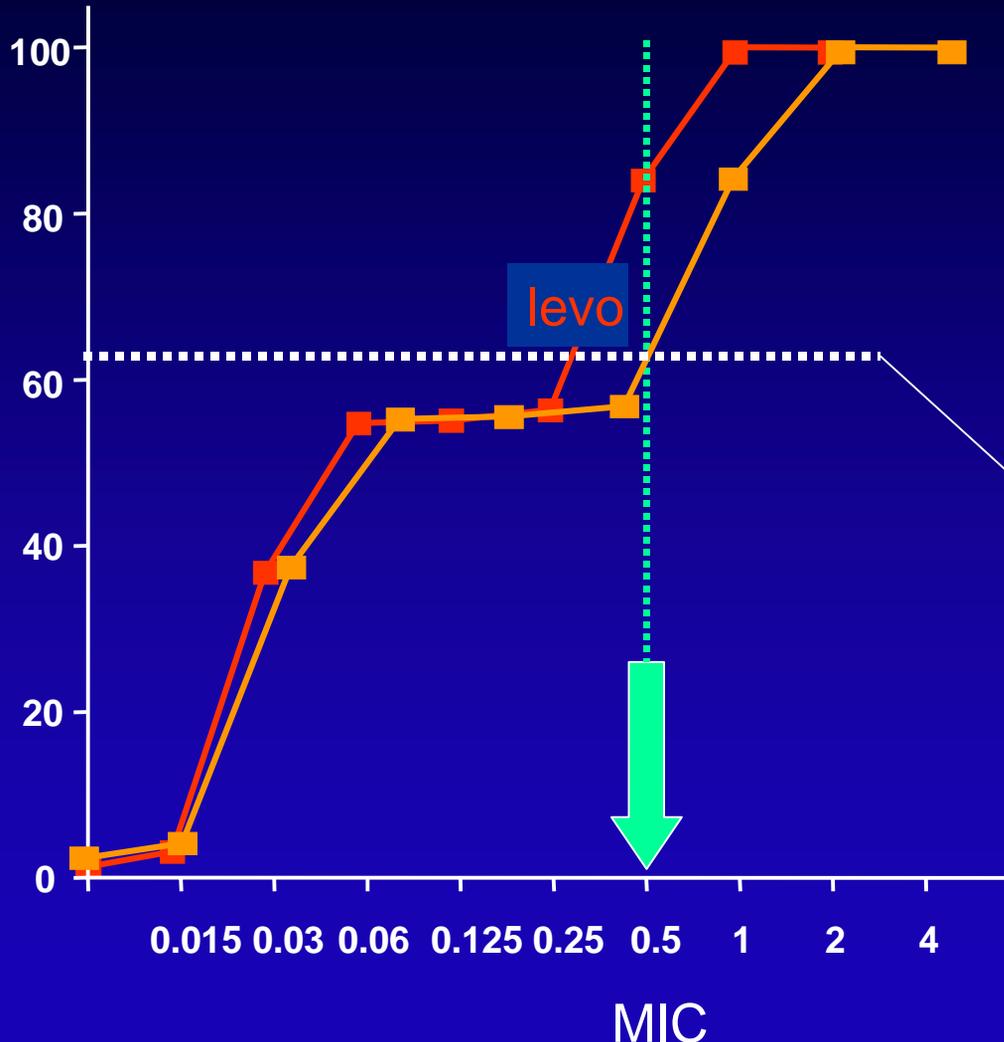
Moxifloxacin 400 mg
1X/day

- AUC [(mg/l)xh] 48
- peak [mg/l] 4.5
- ➡ **MIC_{max}** < 0.5

MIC data: J. Verhaegen et al., 2001

Pourquoi craignons nous une rapide émergence de résistance à la lévofloxacine ?

% of sensitive strains



Resistance to FQ occurs easily and rapidly by

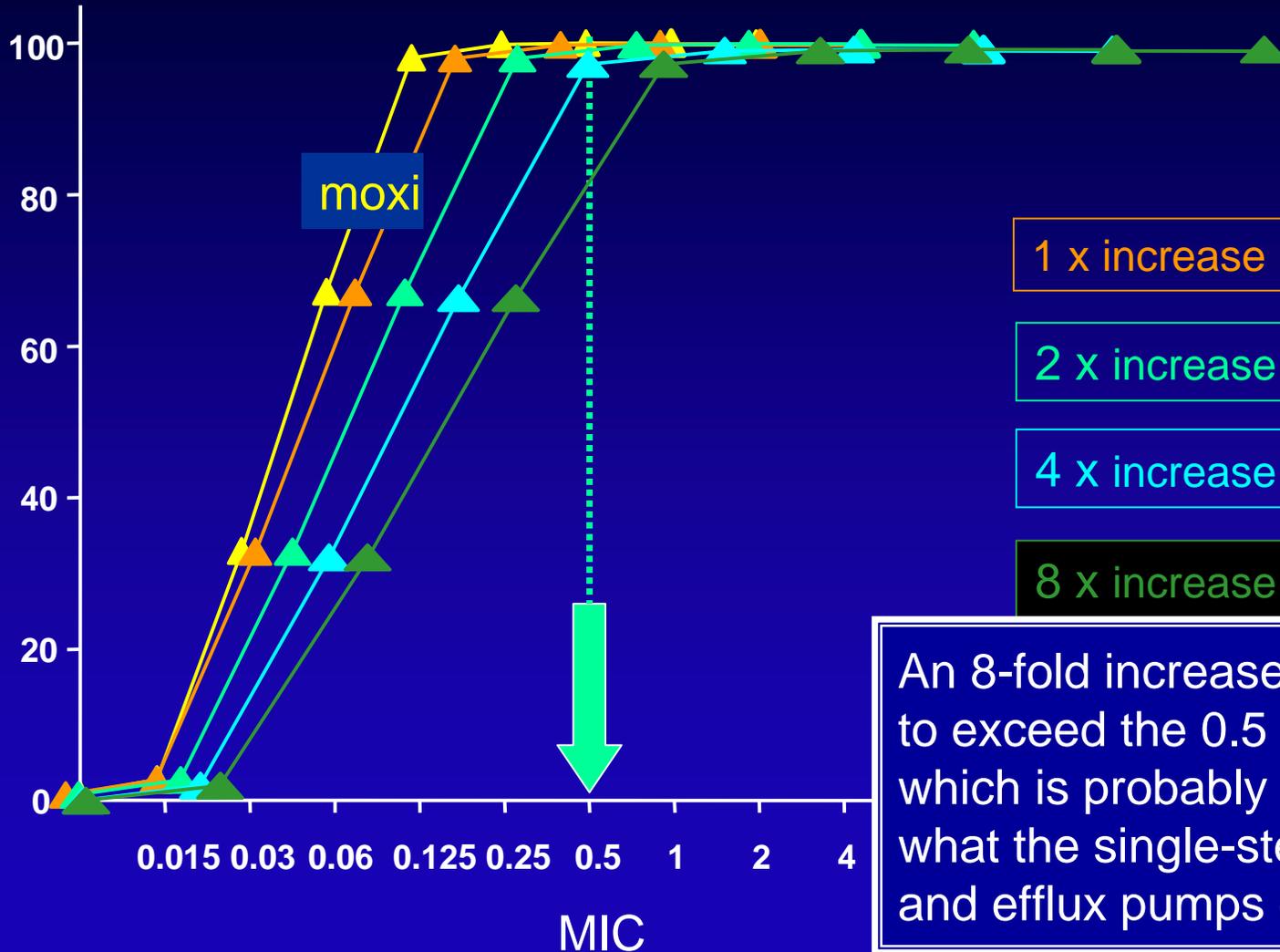
- single-step mutation
- express. of efflux pumps

➔ increase of MICs by 1 or 2 dilutions

One dilution increase will be enough to cause ~ 40 % of strains to have MICs > 0.5 mg/L for levofloxacin

Pourquoi la moxifloxacine pourrait-elle offrir une plus grande marge de sécurité ?

% of sensitive strains



1 x increase

2 x increase

4 x increase

8 x increase

An 8-fold increase is necessary to exceed the 0.5 mg/L limit which is probably more than what the single-step mutations and efflux pumps can achieve

PK/PD : pour quoi ?

- Efficacité

certainement ...

- Prévention de la résistance

très probablement ...

- Diminution de la toxicité

ce sera un prochain exposé ...

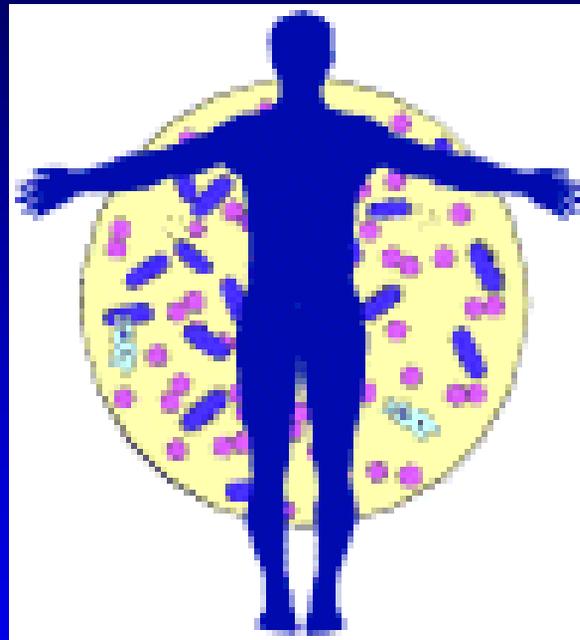
Aurons-nous un futur sans résistance ?



www.antiinfectieux.org

F. Van Bambeke
Y. Ouadrhiri
S. Carryn
H. Chanteux
H. Servais

...



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

...



www.isap.org

Mais il faut agir ...

Bookmarks Location: <http://www.antibiotiques.org/>

[Nederlands](#) | [Deutsch](#) | [English](#) (for professionals)

The initiative of the Minister of Federal Affairs, Social Affairs, Health and the Environment, with the support of the Communities, Regions, Flanders and Brussels

.be HEALTH

les antibiotiques à utiliser moins souvent et mieux

Le contenu de ce site a été mis à jour en novembre 2001

accès brochure

pour en savoir plus

SPOTTU

Avec le soutien des sociétés scientifiques suivantes:

www.antibiotiques.org
www.red-antibiotica.org
www.antibiotika-gezielt.org

LIBRA

Search · Site Map · Contact · About · Deutsch

Protecting Health & Life

Appropriate Use of Antibiotics

Surveillance

Activities

Because our future needs effective antibiotics.

Bayer

Disclaimer
© Copyright Bayer AG 2001

Protecting Health & Life

Appropriate Use of Antibiotics

Surveillance

Inquiry of the week

Do antibiotics aid the treatment of a common cold or flu?

- yes, definitely
- no, not necessarily
- I don't know

www.librainitiative.com