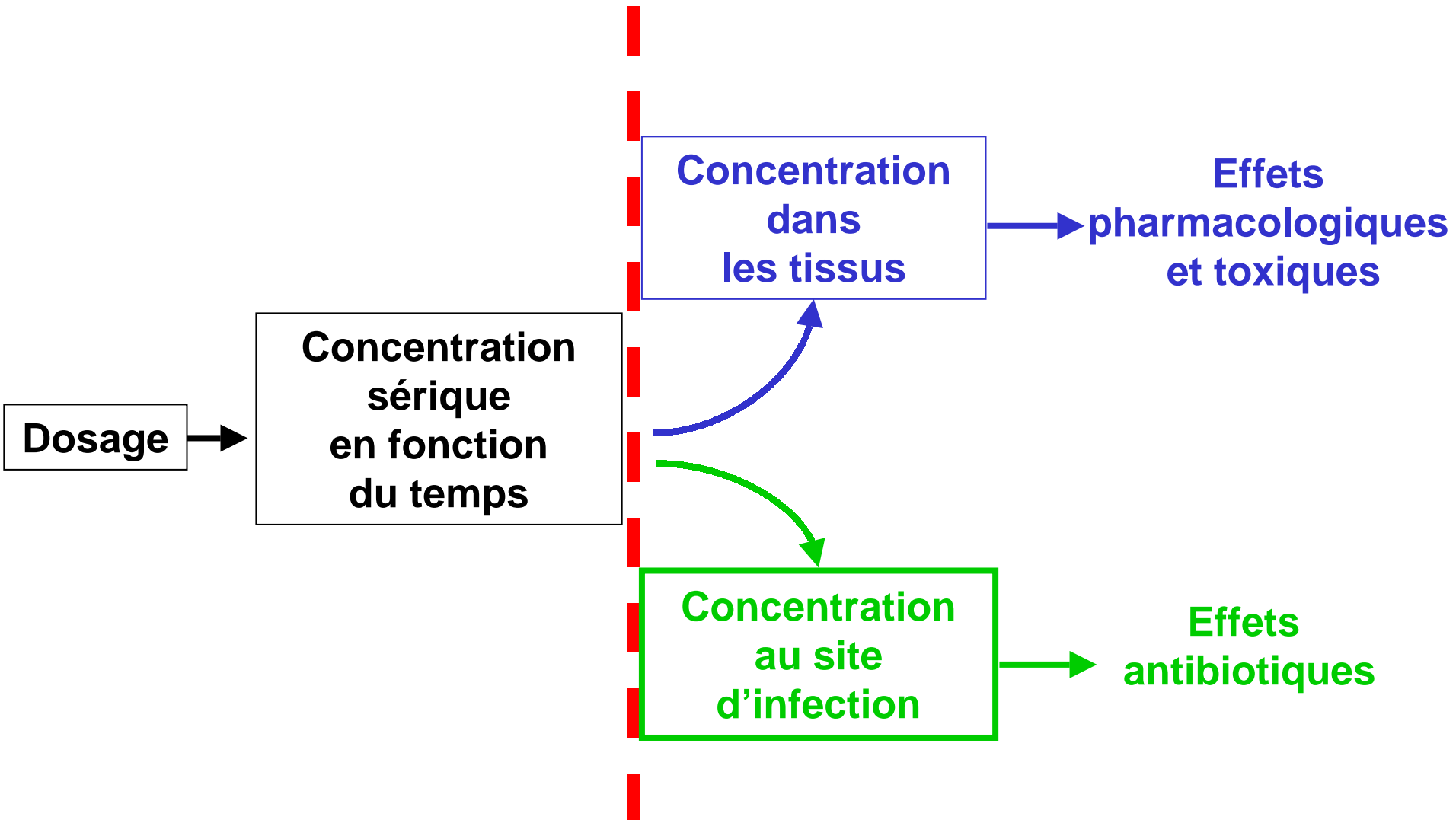


# Pharmacocinétique / Pharmacodynamie des antibiotiques

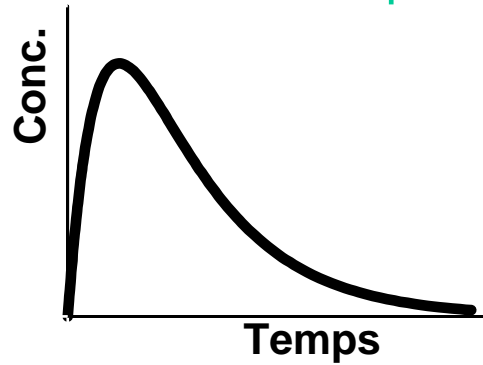
# Pharmacocinétique / Pharmacodynamie



# Pharmacocinétique / Pharmacodynamie

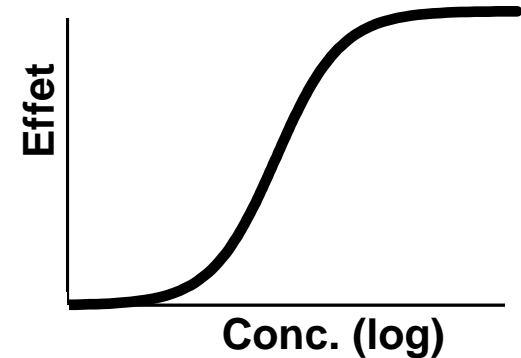
## Pharmacocinétique

conc. vs temps



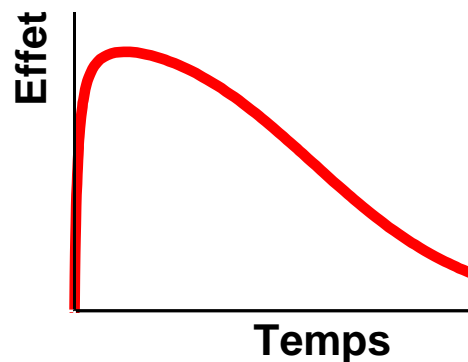
## Pharmacodynamie

conc. vs effet



## PK/PD

effet vs temps



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

- **Faux échecs**

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

- **Echecs liés au patient**

mauvaise compliance, voie d'administration inappropriée, immunodépression

- **Echecs pharmacologiques**

➡ dosage de l'antibiotique insuffisant ou inapproprié

➡ pas de prise en compte des paramètres pharmacodynamiques

- **Echecs liés au microbe**

erreur sur le pathogène

➡ résistance acquise durant le traitement

➡ bactéricidie insuffisante

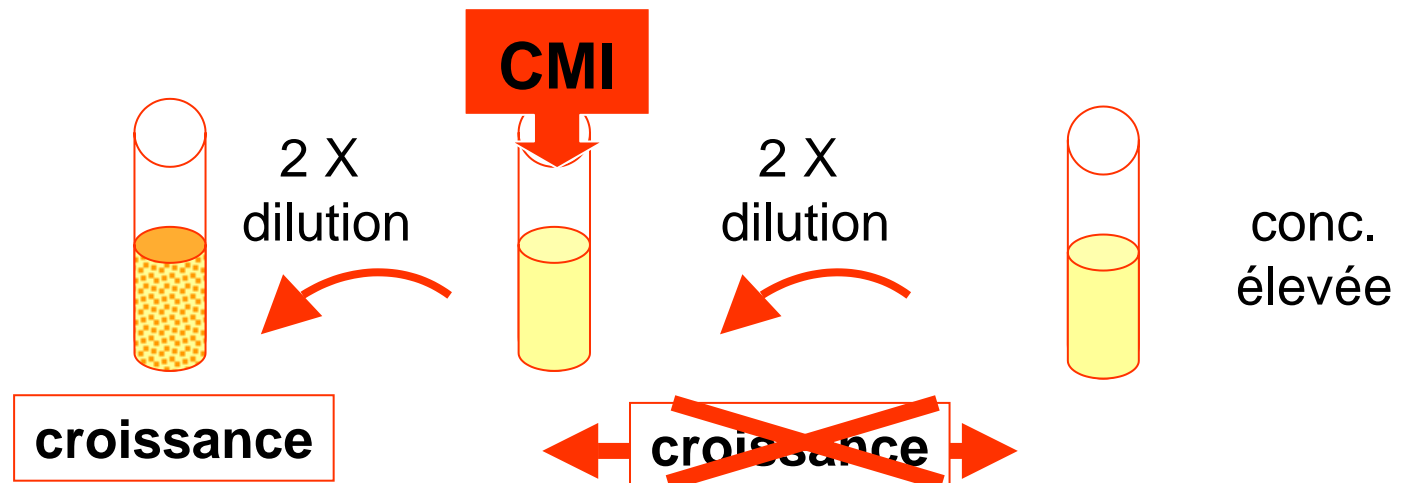
effet inoculum

# Détermination de la sensibilité à un antibiotique

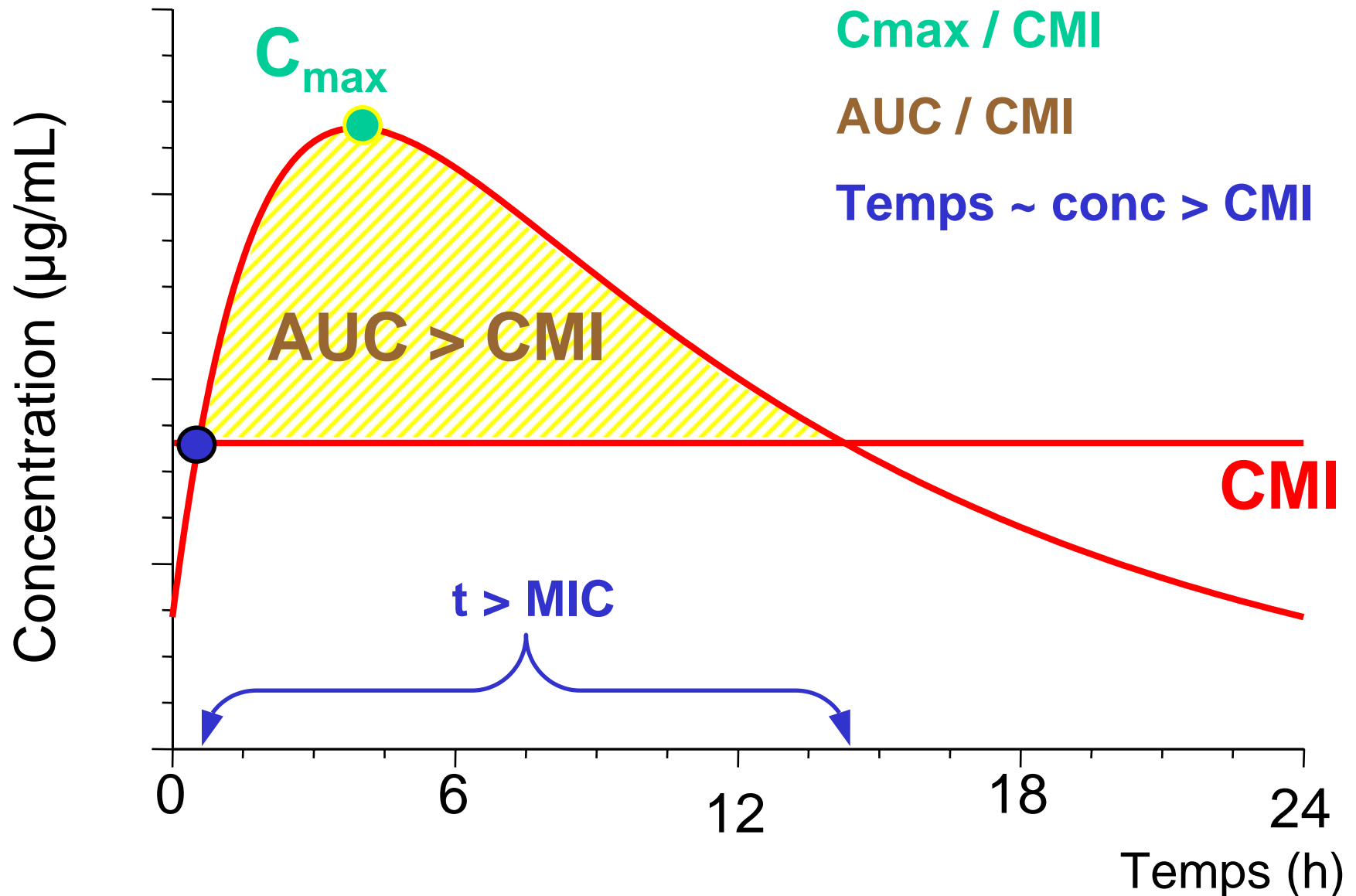
**Antibiogramme:** évaluation approximative de la sensibilité



**CMI** (concentration minimale inhibitrice):

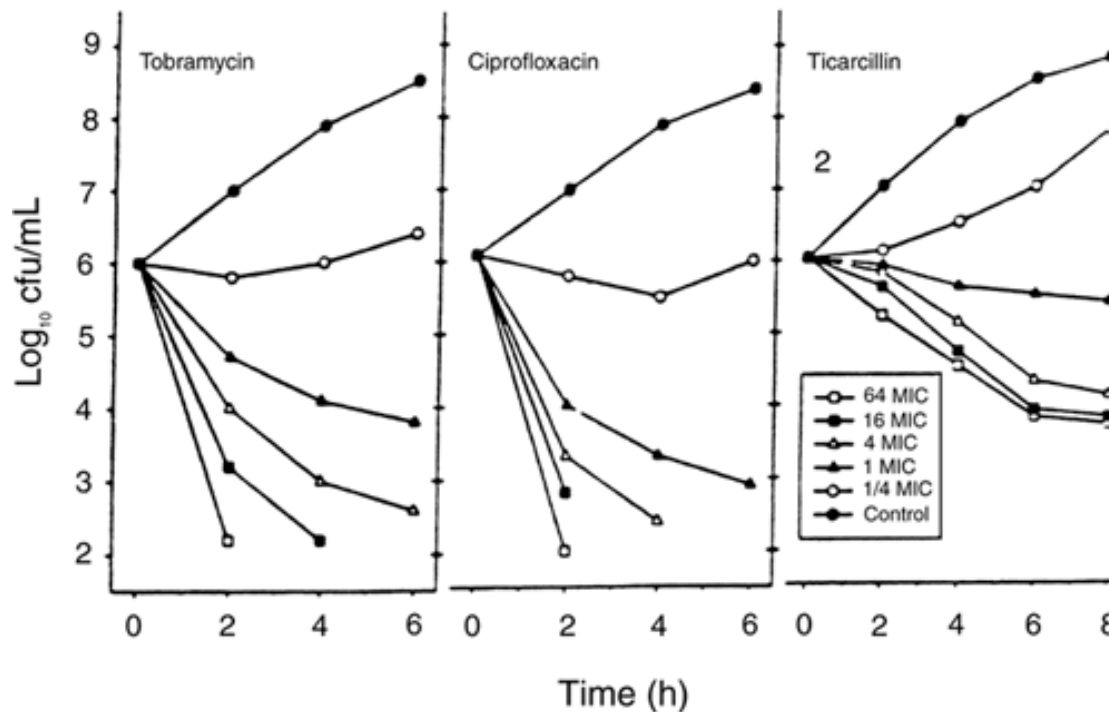


# Paramètres pharmacocinétiques en relation avec l'activité des antibiotiques



# Effet de la concentration sur l'activité des antibiotiques

Etude in vitro (en bouillon de culture)

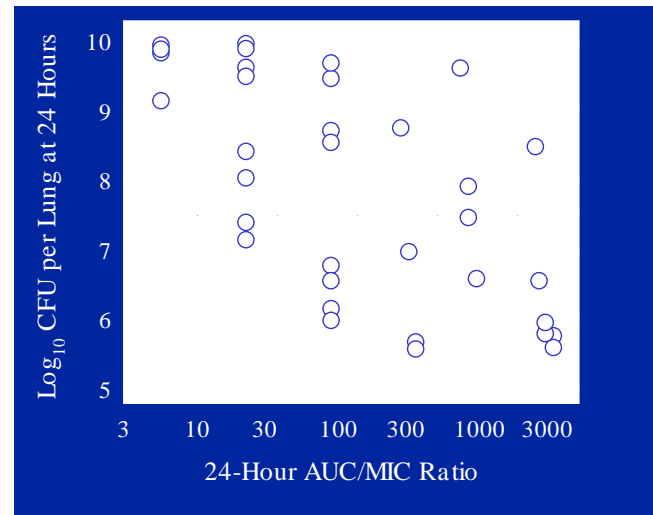
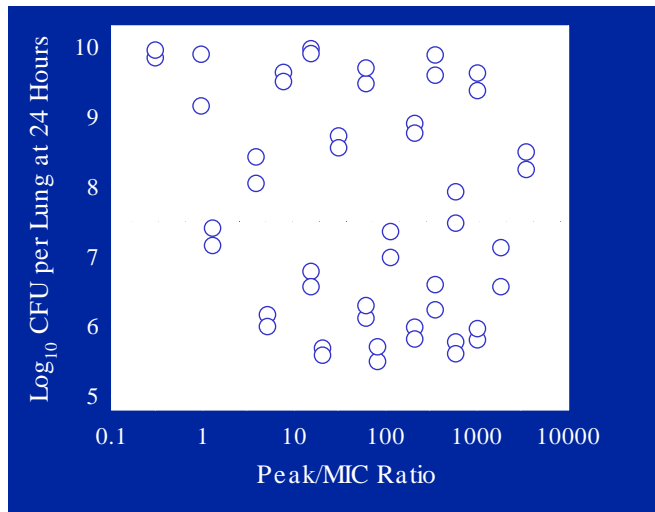


Time kill curves for *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 with exposure to tobramycin, ciprofloxacin, and ticarcillin at concentrations from one fourth to 64 times the minimum inhibitory concentration.  
(From Craig WA, Ebert SC. Killing and regrowth of bacteria in vitro: A review. Scand J Infect Dis. 1991;74:63–70.)

# Antibiotiques temps - dépendants

## Etude animale:

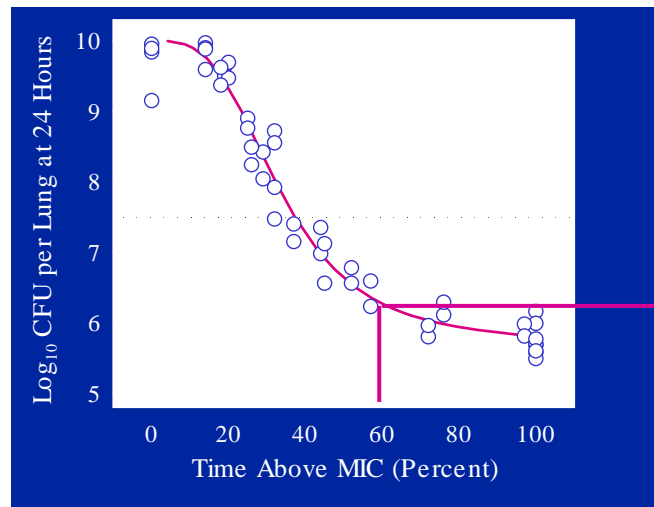
céfotaxime vis-à-vis de *Klebsiella pneumoniae* (pneumonie chez la souris)



croissance

inoculum initial

bactéricidie



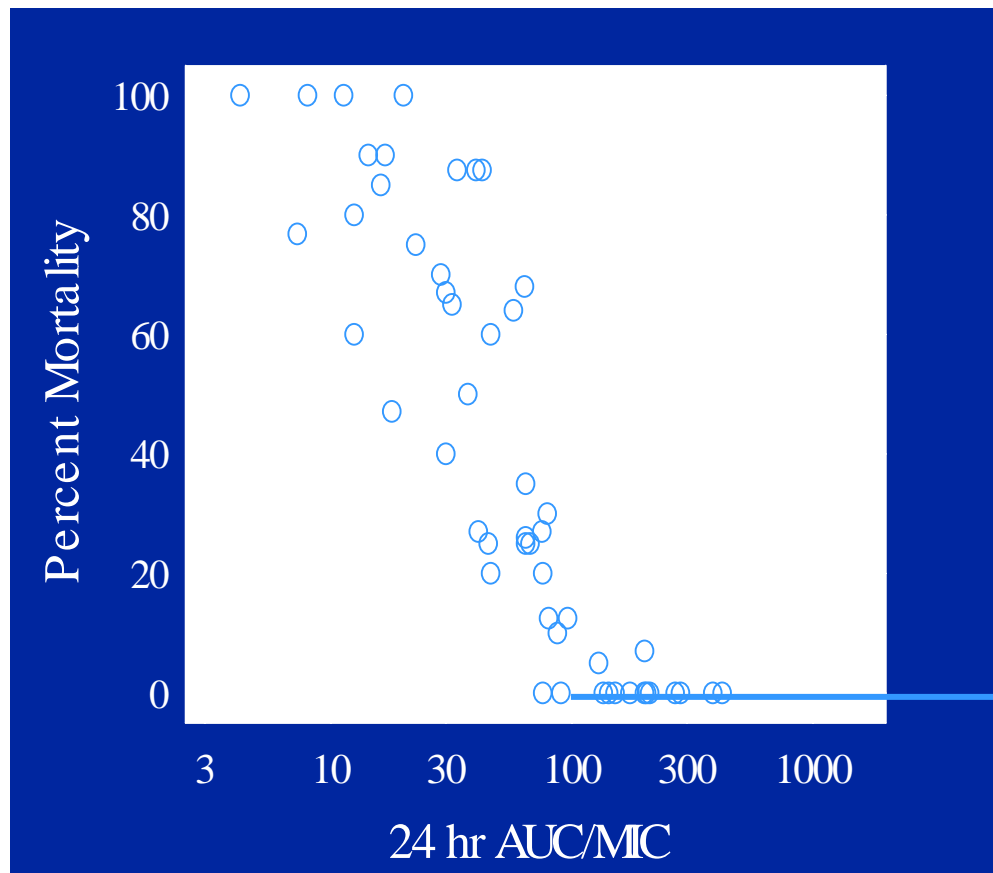
Effet maximal si  
 $t > \text{CMI} = 60\%$



# Antibiotiques concentration - dépendants

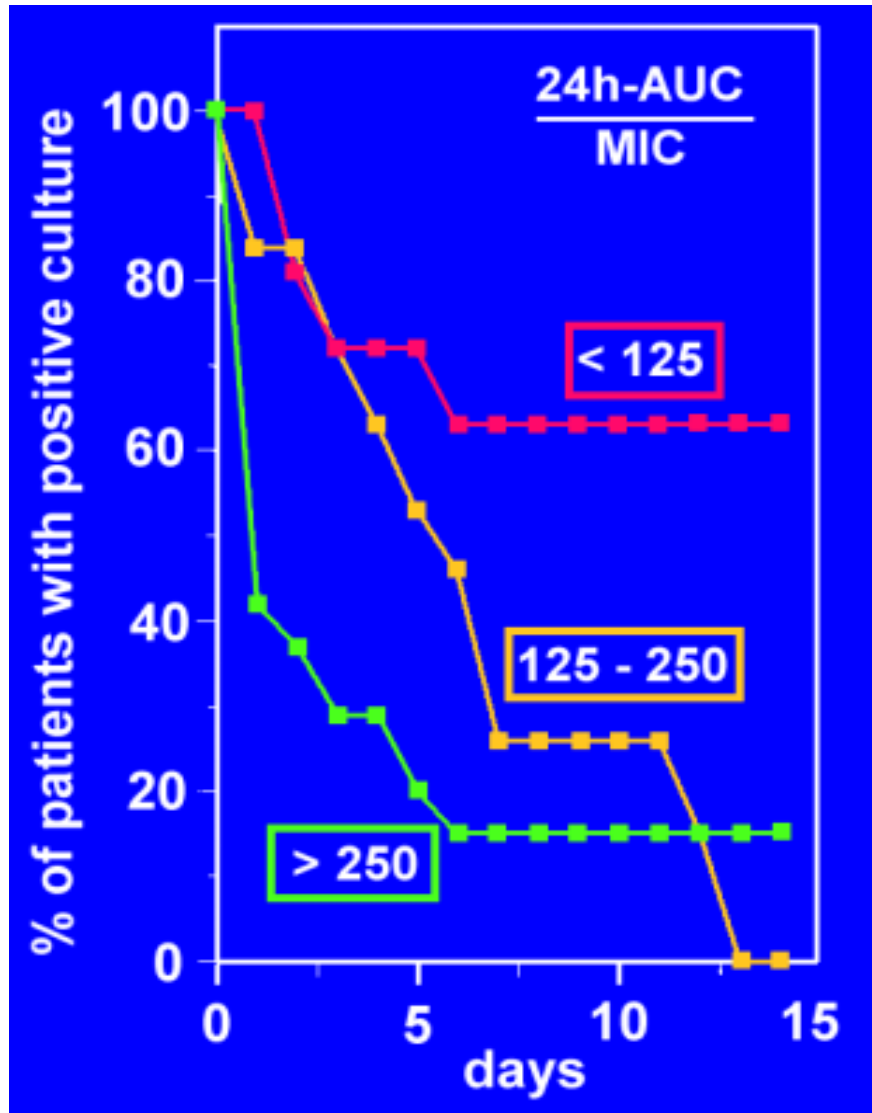
Etude animale:

fluoroquinolones chez l'animal immunocompromis



Effet maximal si  
 $AUC / CMI = 100$

# Antibiotiques concentration - dépendants



Etude clinique:  
ciprofloxacin  
chez des patients  
atteints de pneumonie

Forrest et al., Antimicrob. Agents  
Chemother., 1993

# Paramètres PK/PD prédictifs de l'efficacité des antibiotiques

- activité dépendant du temps
- peu d'effet de la concentration
- peu ou pas d'effets persistants

Antibiotiques	Paramètre PK/PD	But
beta-lactames clindamycine oxazolidinones macrolides	temps où conc > MIC	Optimiser la durée d'exposition

# Paramètres PK/PD prédictifs de l'efficacité des antibiotiques

- activité dépendant du temps
- effets persistants prolongés

Antibiotiques	Paramètre PK/PD	But
glycopeptides tétracyclines streptogramines azithromycine ketolides	AUC / CMI	Optimiser la quantité

# Paramètres PK/PD prédictifs de l'efficacité des antibiotiques

- activité dépendant de la concentration
- effets persistants prolongés

**Antibiotiques**

**Paramètre PK/PD**

**But**

aminoglycosides

**pic /CMI**

**Optimiser**

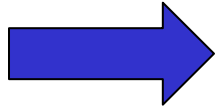
**la concentration**

# Paramètres PK/PD prédictifs de l'efficacité des antibiotiques

- activité dépendant de la concentration
- effets persistants moins prolongés

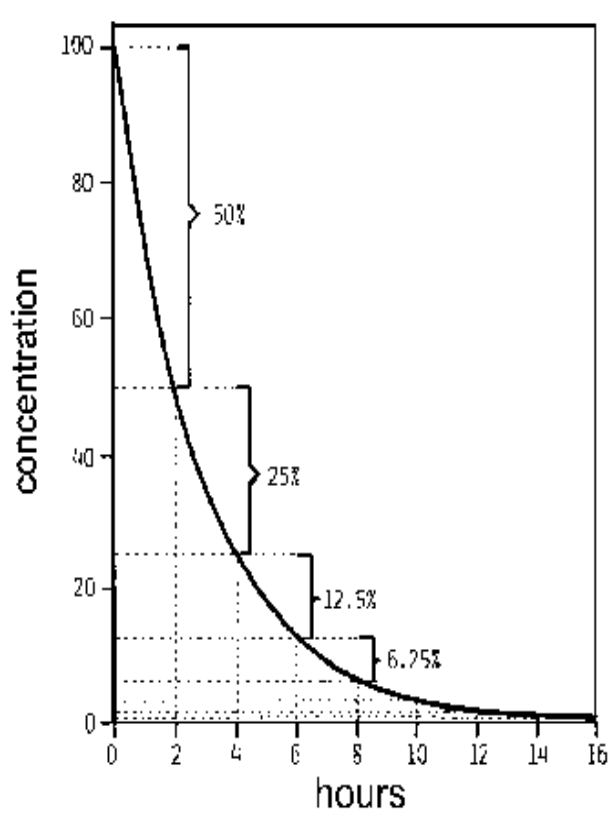
Antibiotiques	Paramètre PK/PD	But
fluoroquinolones	AUC / CMI et pic / CMI	Optimiser la quantité et la concentration

# $\beta$ - lactames



Optimaliser le temps > CMI

cible = 60 %



Adapter pour l'intervalle de dose pour rester > CMI

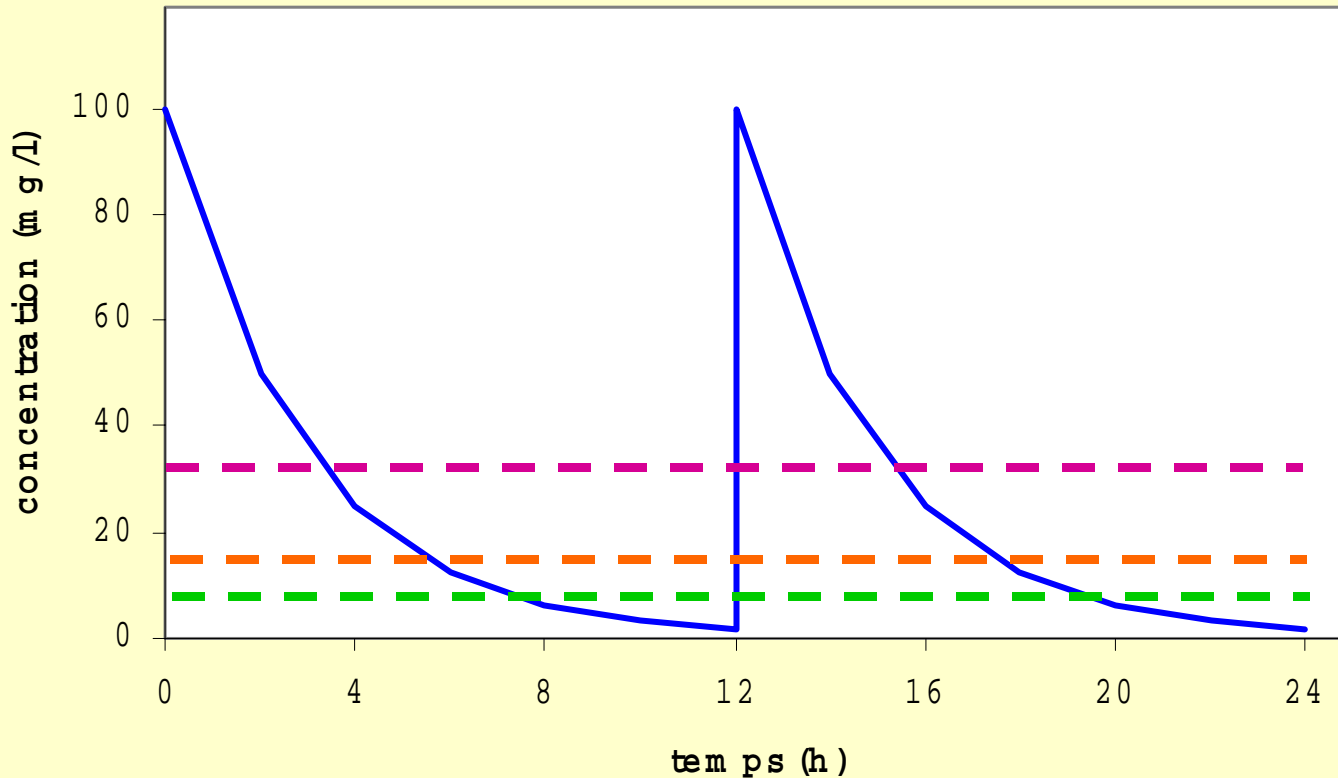
$$C_t = C_0 \times e^{-kt}$$

intervalle acceptable entre deux administrations

- directement proport. à la dose
- inversément proport. à la clairance

# $\beta$ - lactames\* : exemple pratique

1 g toutes les 12 h - dose totale: 2 g/jour



CMI = 32  
T > CMI ~ 30 %



CMI = 16  
T > CMI ~ 50 %

CMI = 8  
T > CMI ~ 65 %



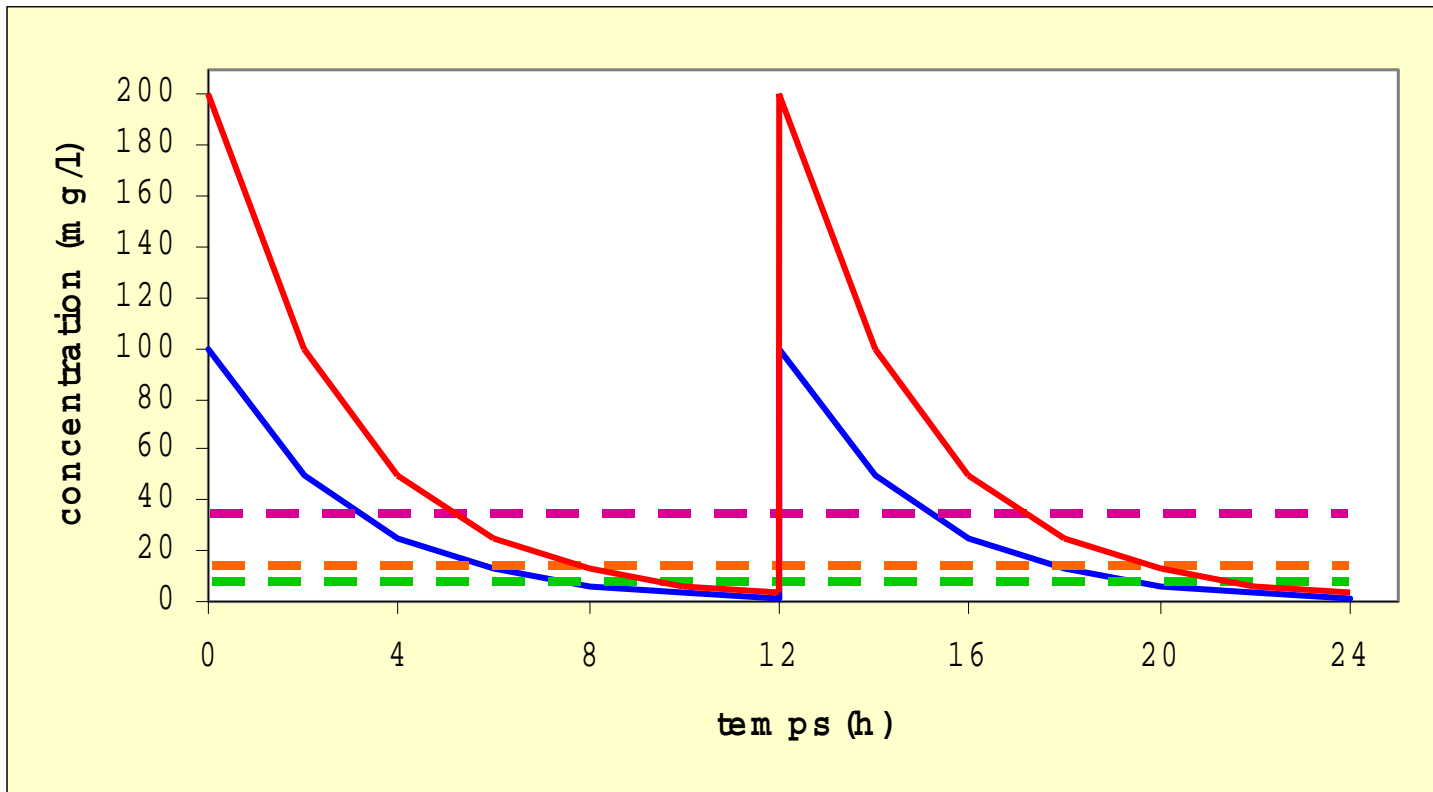
\*  $\beta$  -lactame avec une demi-vie de 2 h et un  $V_d = 0.2$  l/kg



# $\beta$ - lactames\* : exemple pratique

augmenter la dose unitaire ?

de 1 g à 2 g - dose totale: 4 g/jour



CMI = 32  
T > CMI ~ 40 % 😞

CMI = 16  
T > CMI ~ 60 % 😊

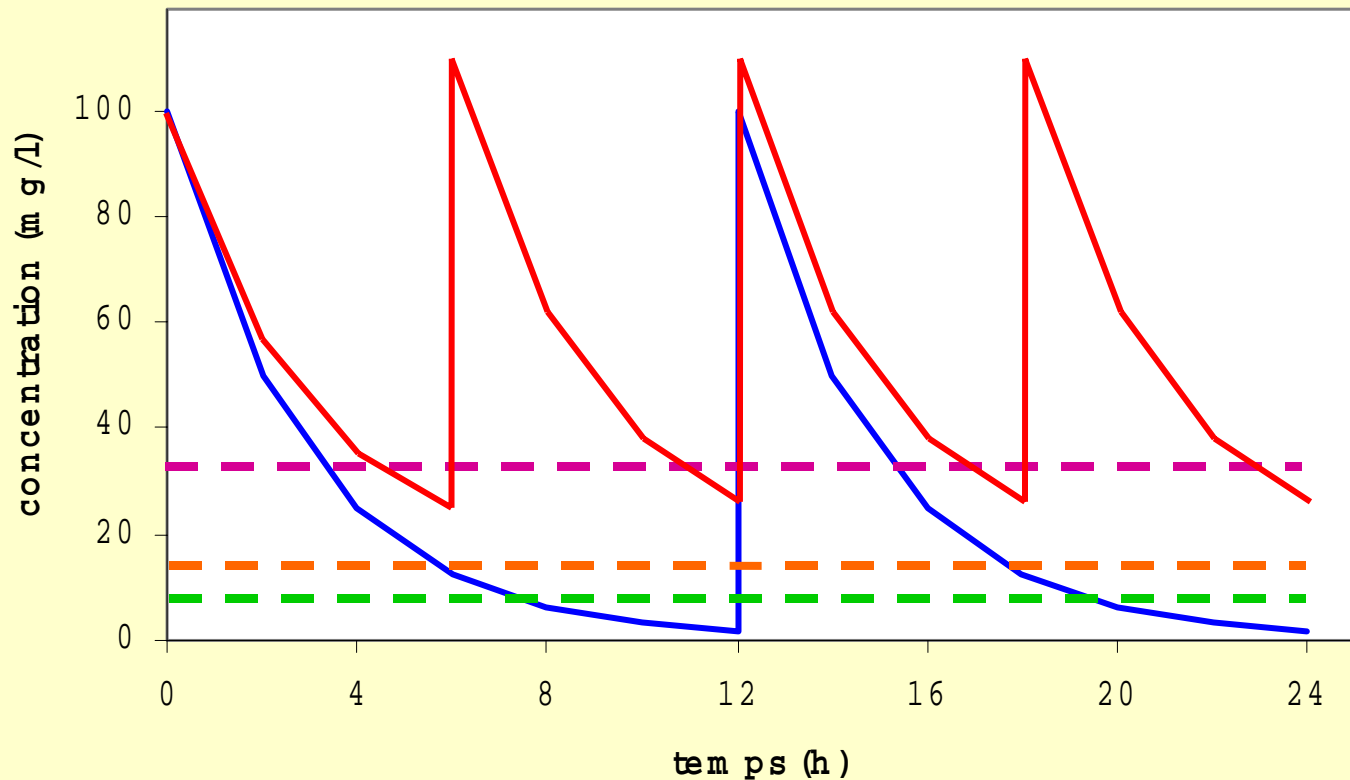
CMI = 8  
T > CMI ~ 75 % 😊

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

# $\beta$ - lactames\* : exemple pratique

multiplier le nombre d'administrations ?

de 2 X à 4 X - dose totale: 4 g/jour



CMI 32  
T > CMI ~ 70 %



CMI = 16  
T > CMI ~ 100 %



CMI = 8  
T > CMI ~ 100 %

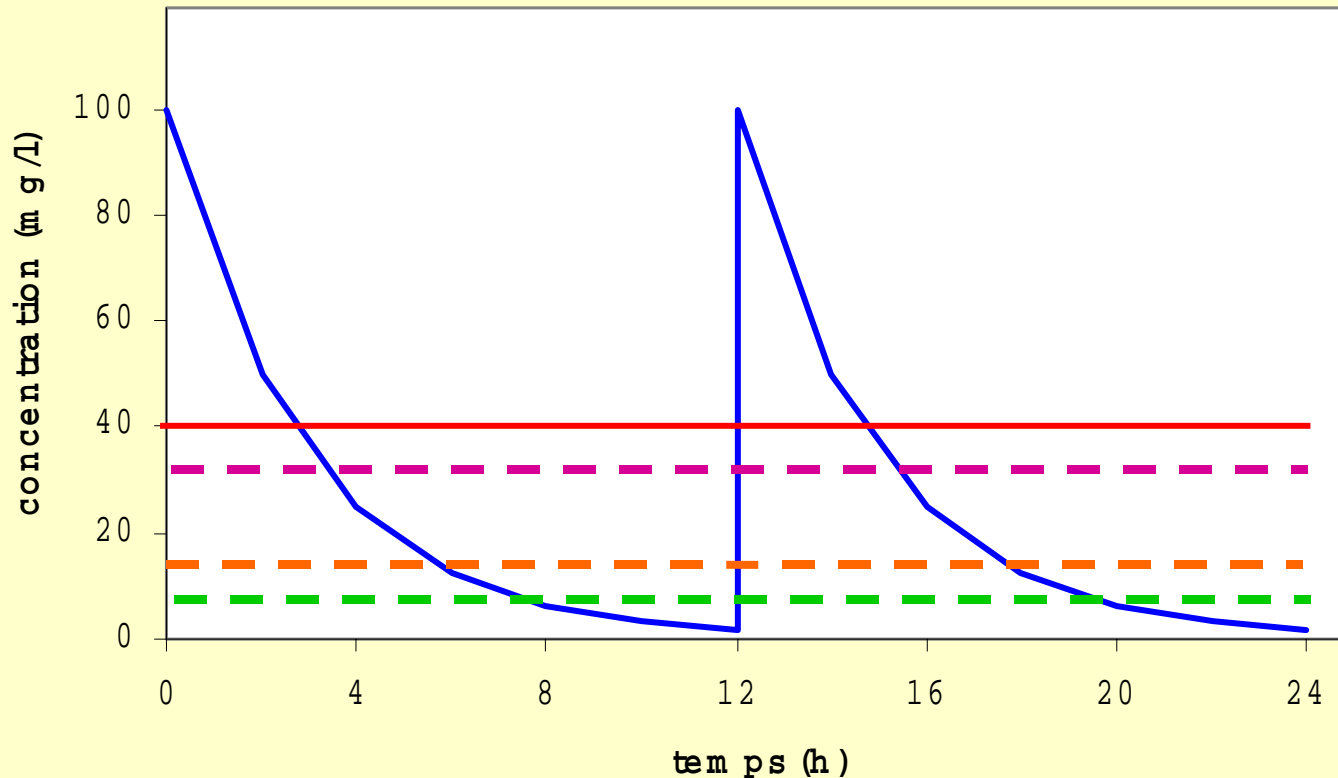


\*  $\beta$  -lactame avec une demi-vie de 2 h et un  $V_d = 0.2$  l/kg

# $\beta$ - lactames\* : exemple pratique

maintenir une concentration constante ?

Infusion continue - dose totale: 4 g/jour



CMI = 32

T > CMI ~ 100 %



CMI = 16

T > CMI ~ 100 %



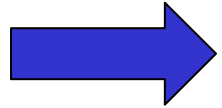
CMI = 8

T > CMI ~ 100 %



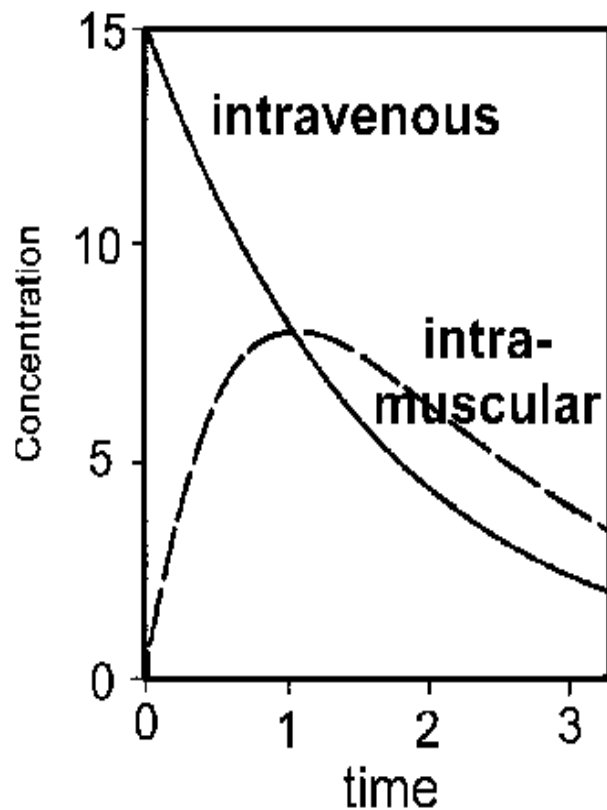
\*  $\beta$  -lactame avec une demi-vie de 2 h et un  $V_d = 0.2$  l/kg

# Aminoglycosides



Optimaliser le rapport pic /CMI

**cible = 8**



## 1. Mode d'administration adequat

i.v.

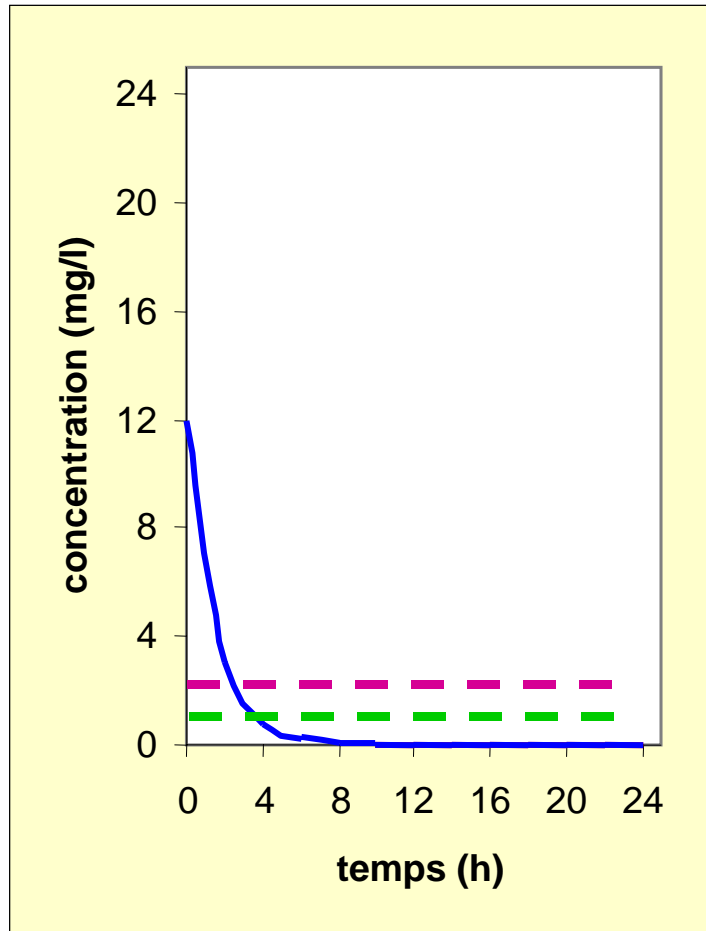
## 2. Ajuster la dose

(a)  $\text{pic/MIC} = 8$

(b)  $\text{pic} = \text{dose} / V_d$

$$\text{dose} = \text{MIC} \times 8 \times V_d$$

# Aminoglycosides \* : exemple pratique



3 mg / kg - 1 X jour

CMI = 2 → pic /CMI ~ 6



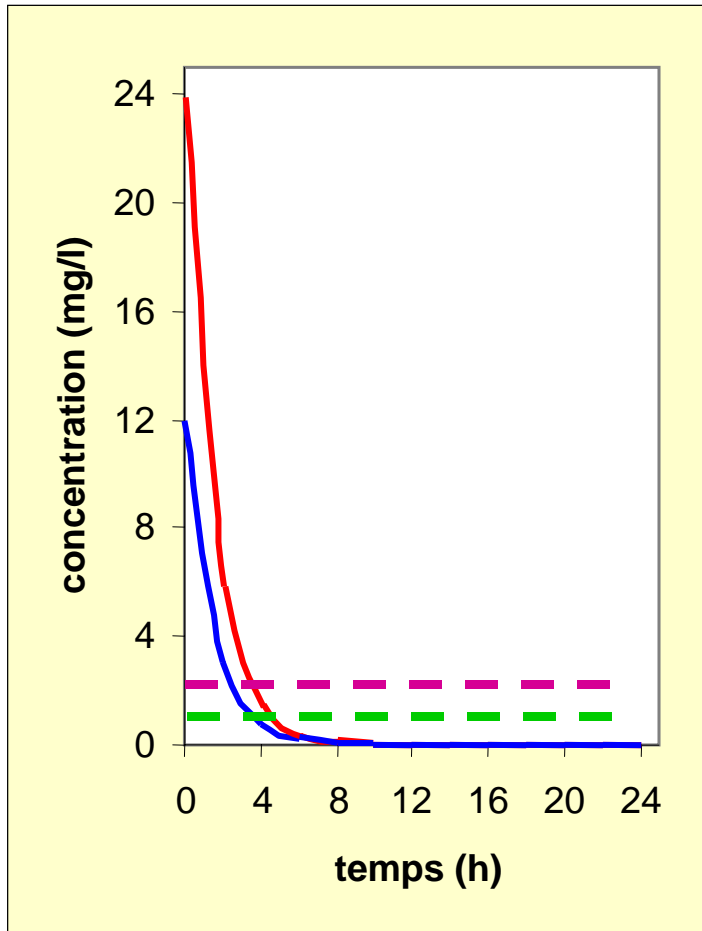
CMI = 0.5 → pic /CMI ~ 24



\* aminoglycoside avec une demi-vie de 1 h et un  $V_d = 0.25$  l/kg

# Aminoglycosides \* : exemple pratique

augmenter la dose ?



6 mg / kg - 1 X jour

CMI = 2 → pic /CMI ~ 12

CMI = 0.5 → pic /CMI ~ 48



\* aminoglycoside avec une demi-vie de 1 h et un  $V_d = 0.25$  l/kg

# Aminoglycosides : $\text{pic} / \text{CMI} \geq 8$

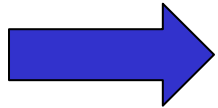
dose	pic (mg/L)	pic/MIC si MIC =			
(mg/kg)	pour $V_d = 0.25 \text{ l/kg}$	4	2	1	0.5
1	4	1	2	4	8
2	8	2	4	8	16
3	12	3	6	12	24
4	16	4	8	16	32
6	24	6	12	24	48
8	32	8	16	32	64

# Aminoglycosides

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

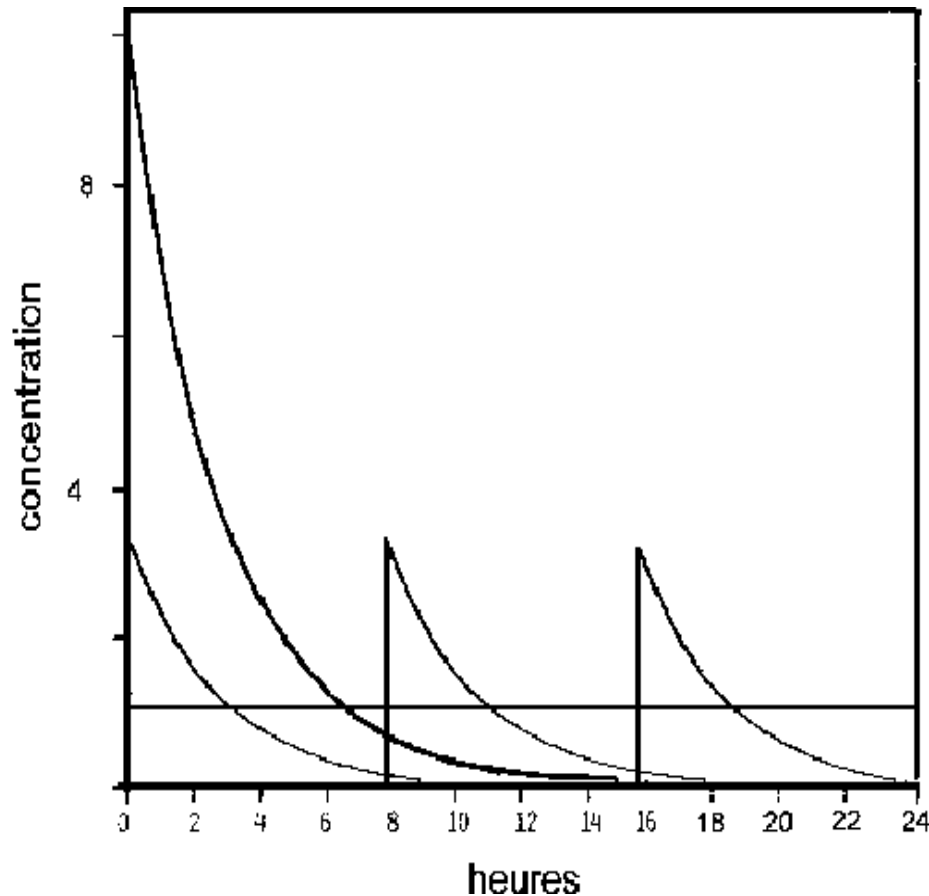


# Fluoroquinolones



optimiser le rapport AUC / CMI

**cible = 125**



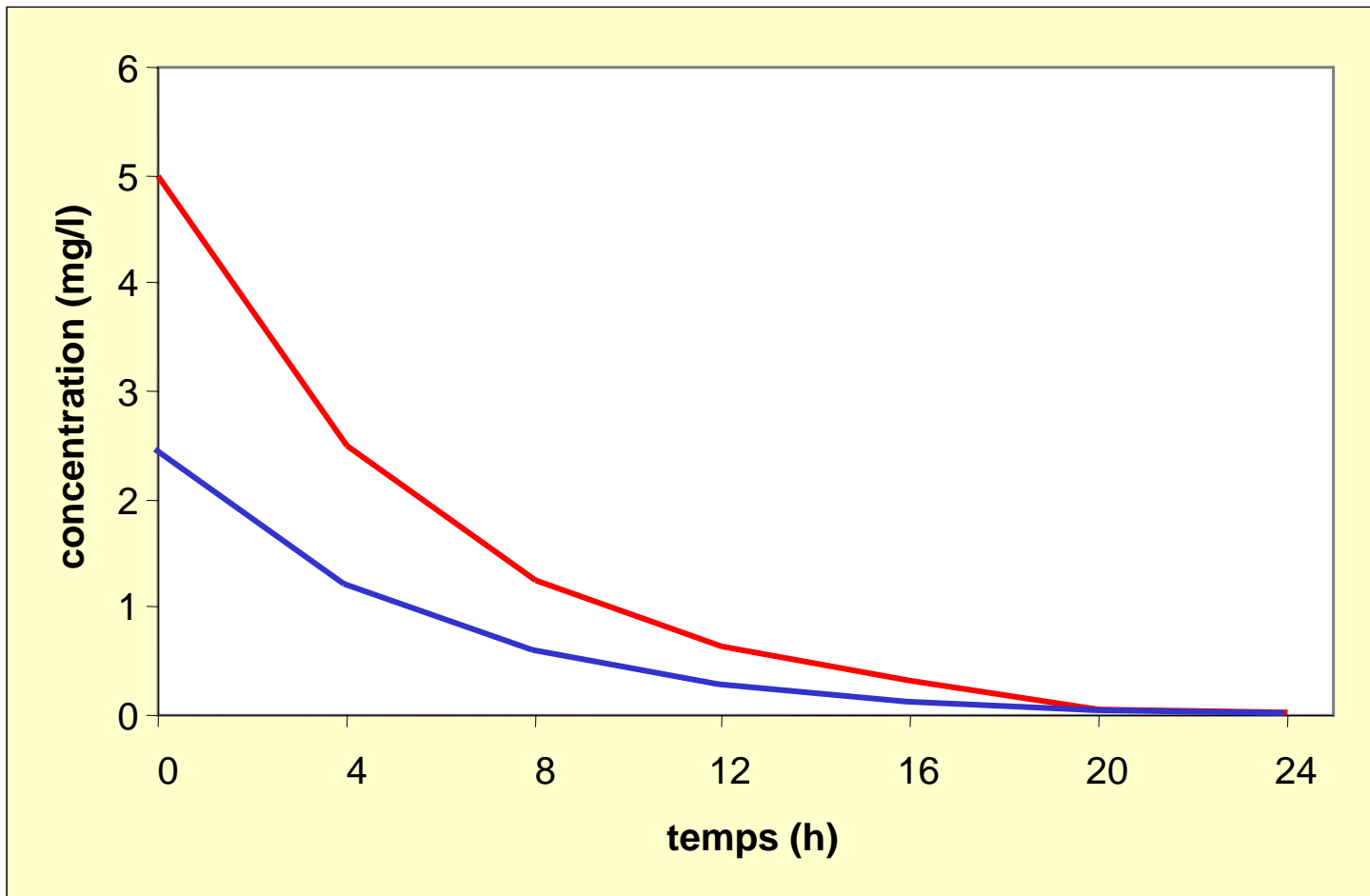
$$\text{AUC} = \text{dose} / \text{CI}$$

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

# Fluoroquinolones : exemple pratique

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

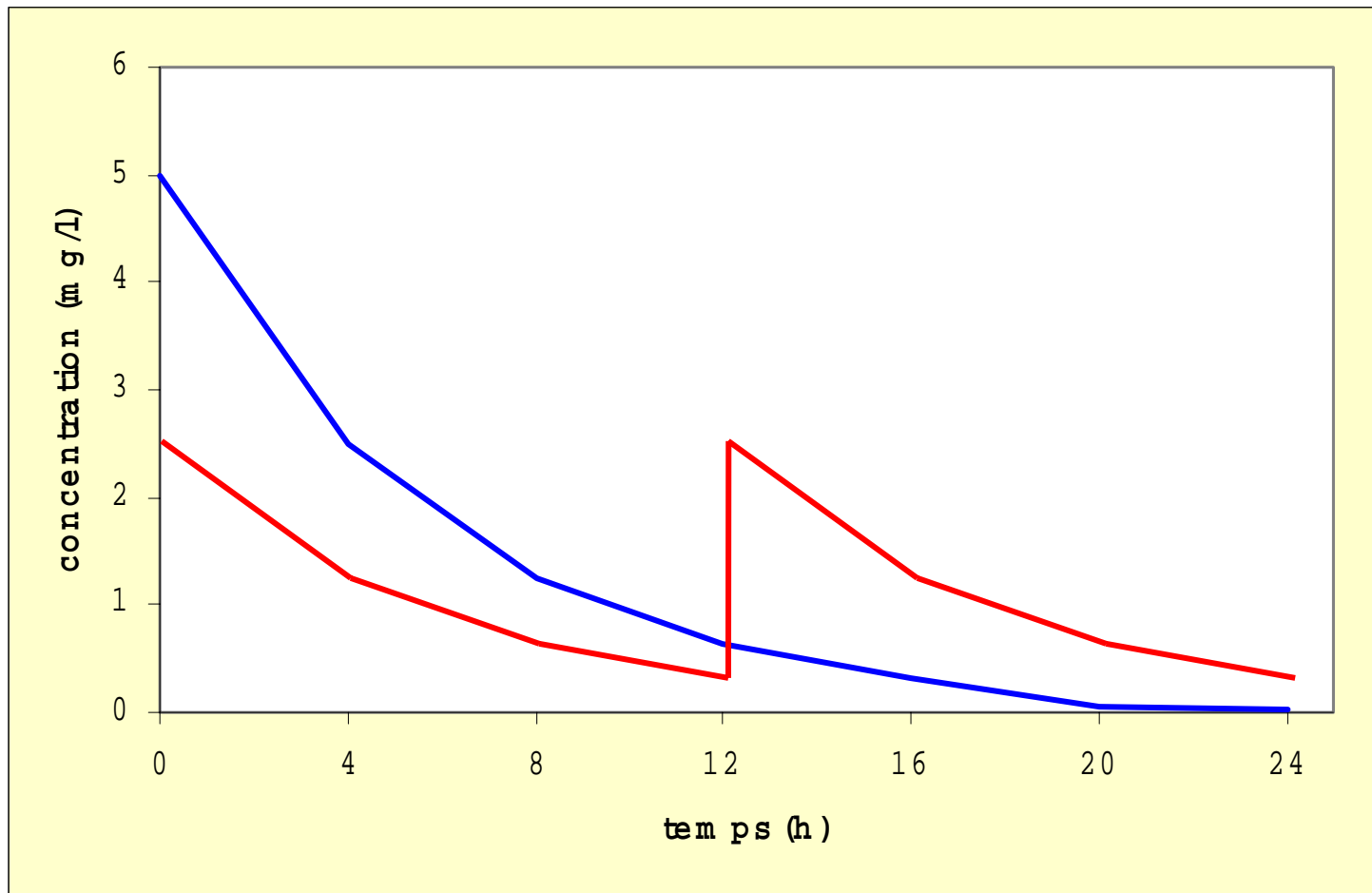
⇒ ajuster la dose



# Fluoroquinolones : exemple pratique

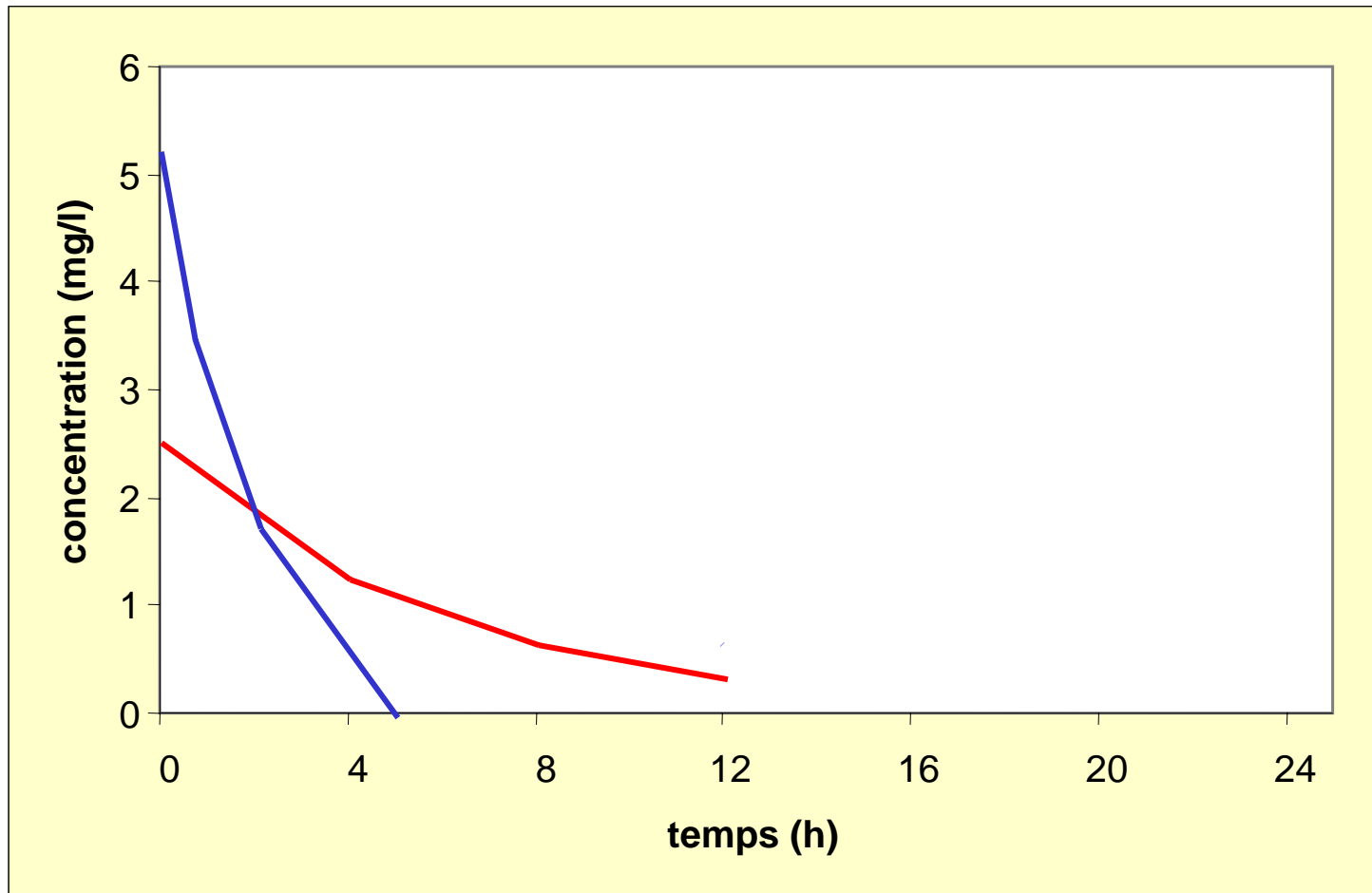
2. L'AUC est indépendante du nb d'administrations (mais PAS le pic)

⇒ prendre le schéma qui convient



# Fluoroquinolones : exemple pratique

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



# Fluoroquinolones

## Résumé

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

# Fluoroquinolones : choix du schéma posologique

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

## Avantages

- rapport pic /MIC
- compliance améliorée



Effets secondaires liés à des pics TROP élevés :

## **Toxicité pour le SNC**

Inhibition de l'activité des CYP 450

chondrotoxicité

phototoxicité

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

# Fluoroquinolones : choix de la dose

$$AUC / CMI = 125$$

**Rechercher la dose pour une  
CMI donnée**

$$AUC = 125 \times CMI$$

# Fluoroquinolones : choix de la dose

## Ciprofloxacin: ajustement des doses en fonction de la CMI

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

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



# Fluoroquinolones : choix de la molécule

$$AUC / CMI = 125$$

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

$$CM I = AUC / 125$$

# Fluoroquinolones : choix de la molécule

molécule	Dosage (mg/24h)	AUC *	CMI pour AUC/ CMI = 125	CMI <i>S. pneumoniae</i>
ofloxacin	400	66	0.5	<b>2</b>
lévofloxacin	500	73	0.4	<b>1</b>
ciprofloxacin	1000	40	0.3	<b>0.5-2</b>
moxifloxacin	400	48	0.4	0.01-0.5

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