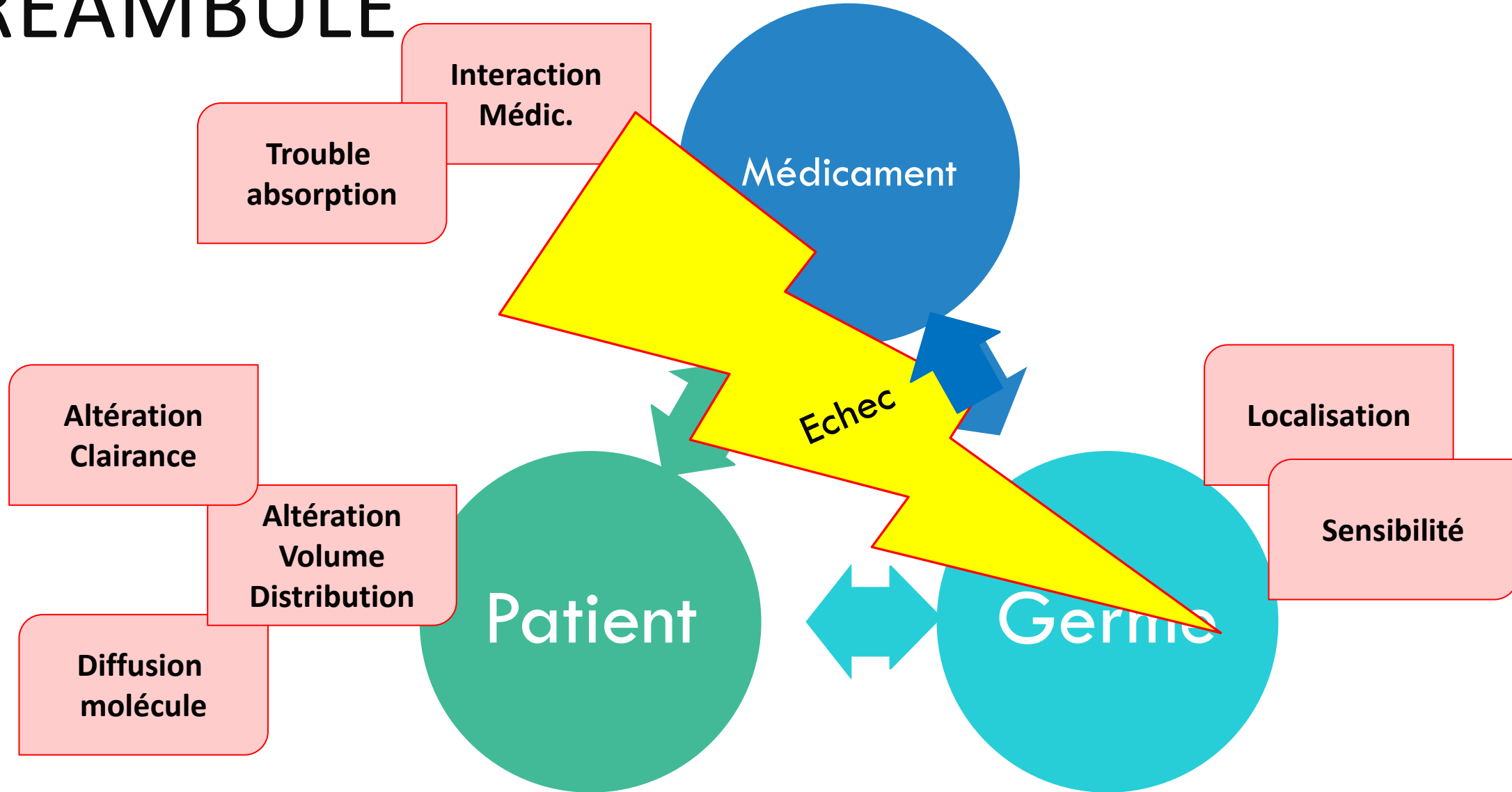




# POSOLOGIES OPTIMALES DES ANTIBIOTIQUES

Marie-Clémence Verdier  
Laboratoire de Pharmacologie  
Biologique  
CHU de Rennes

# PRÉAMBULE



# QUELQUES RAPPELS

Éléments qui doivent vous aider au choix de la bonne posologie

- Liés au patients

- Poids
- Fonction rénale (DFG), fonction hépatique
- Co-morbidités

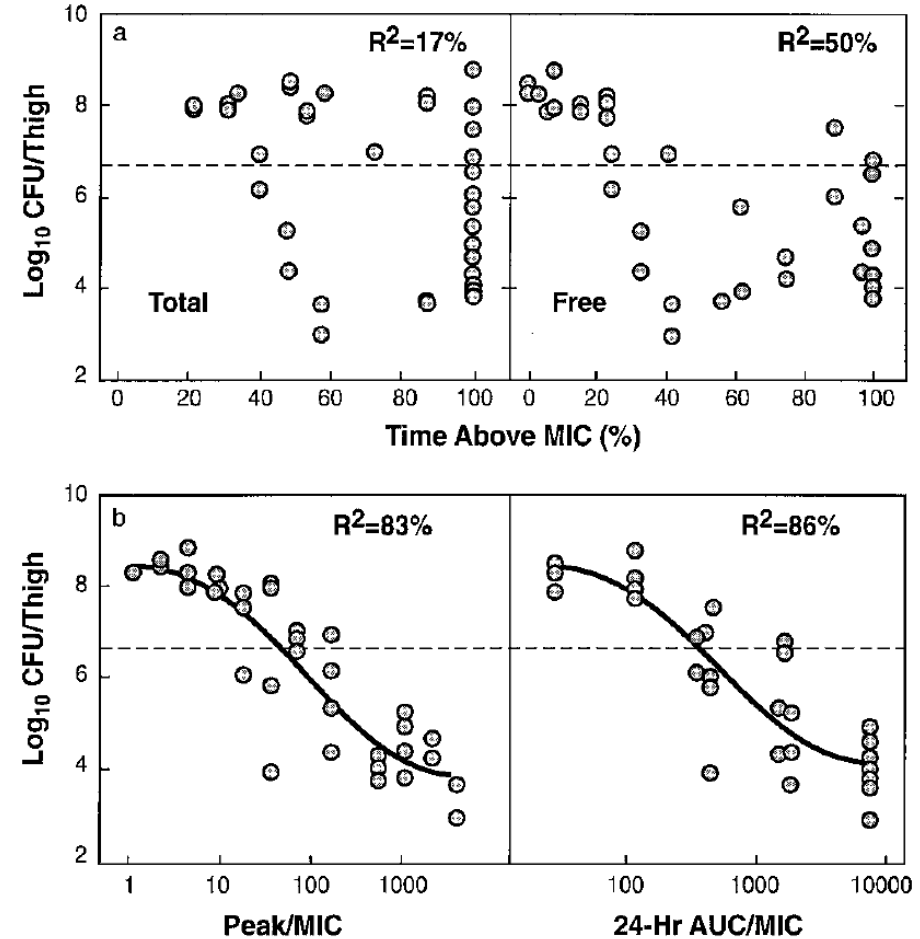
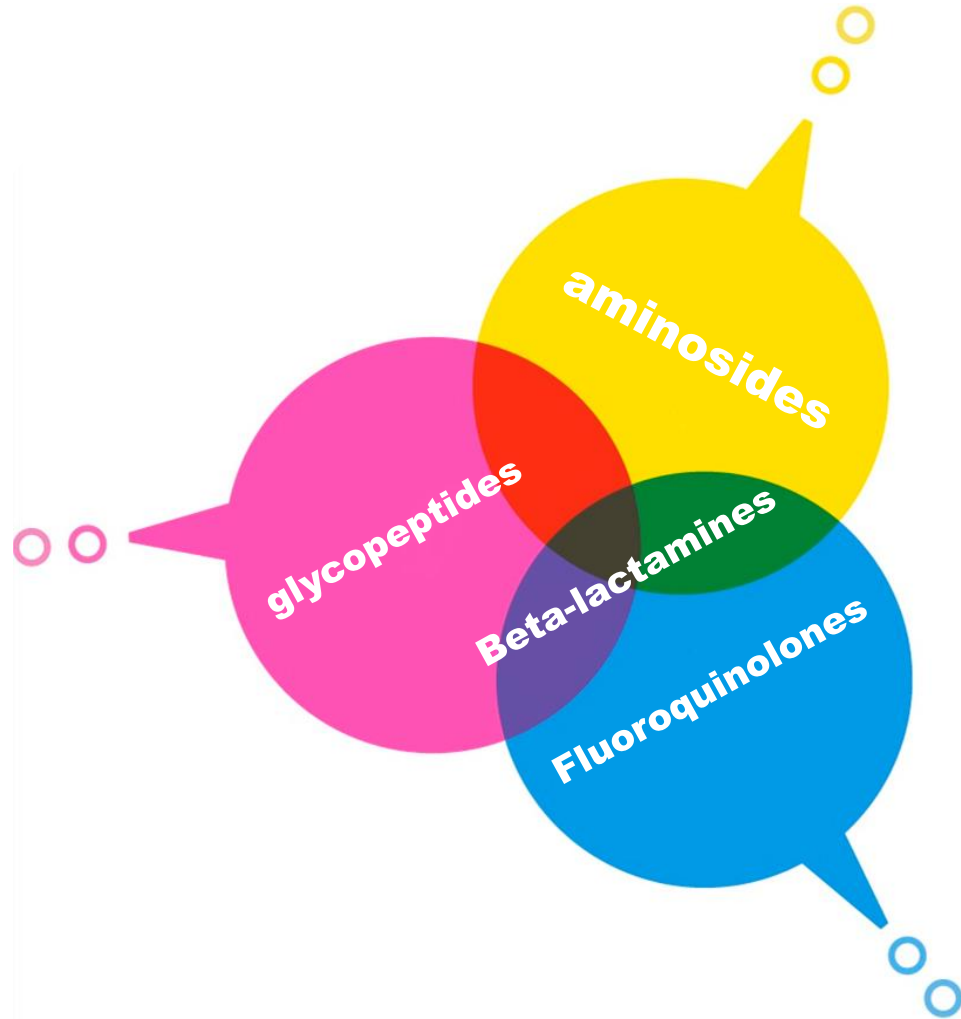
- Liés au site infecté

- Inflammation
- Vascularisation
- Matériel/biofilm
- Teneur en lipides

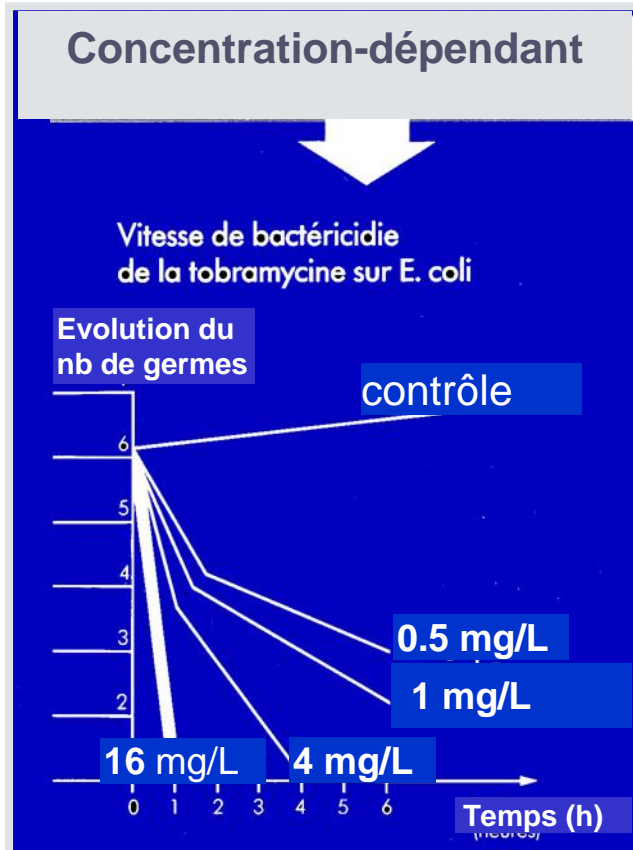
- Liés au médicament

- Pharmacocinétique
- Relation Pharmacocinétique-Pharmacodynamie
- Traitements associés

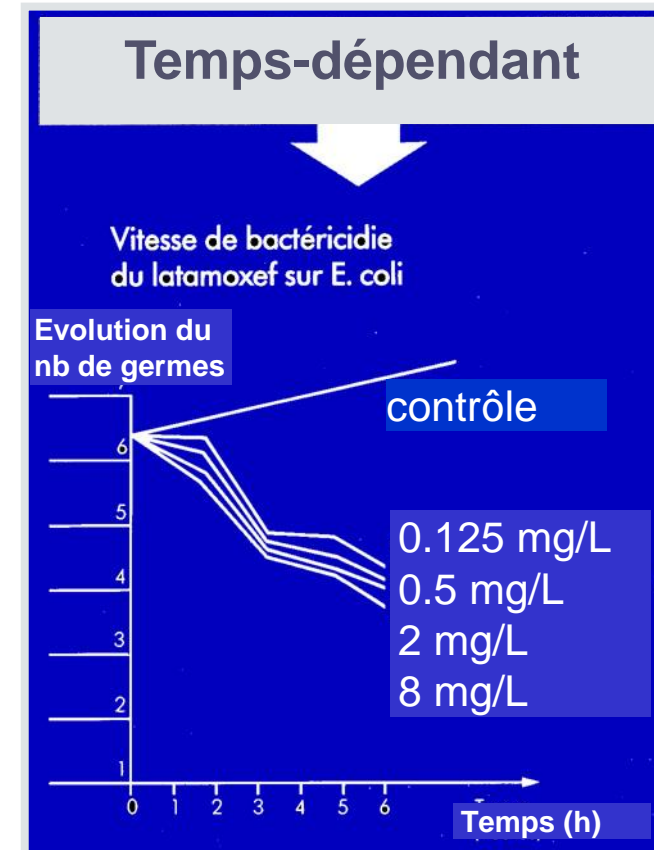
# RELATION PK-PD = CONCENTRATION OU TEMPS-DÉPENDANT ?



# CONCENTRATION OU TEMPS-DÉPENDANT ?



Concentration-dépendants :  
Élimination des germes  $\nearrow$  qd la concentration  $\nearrow$



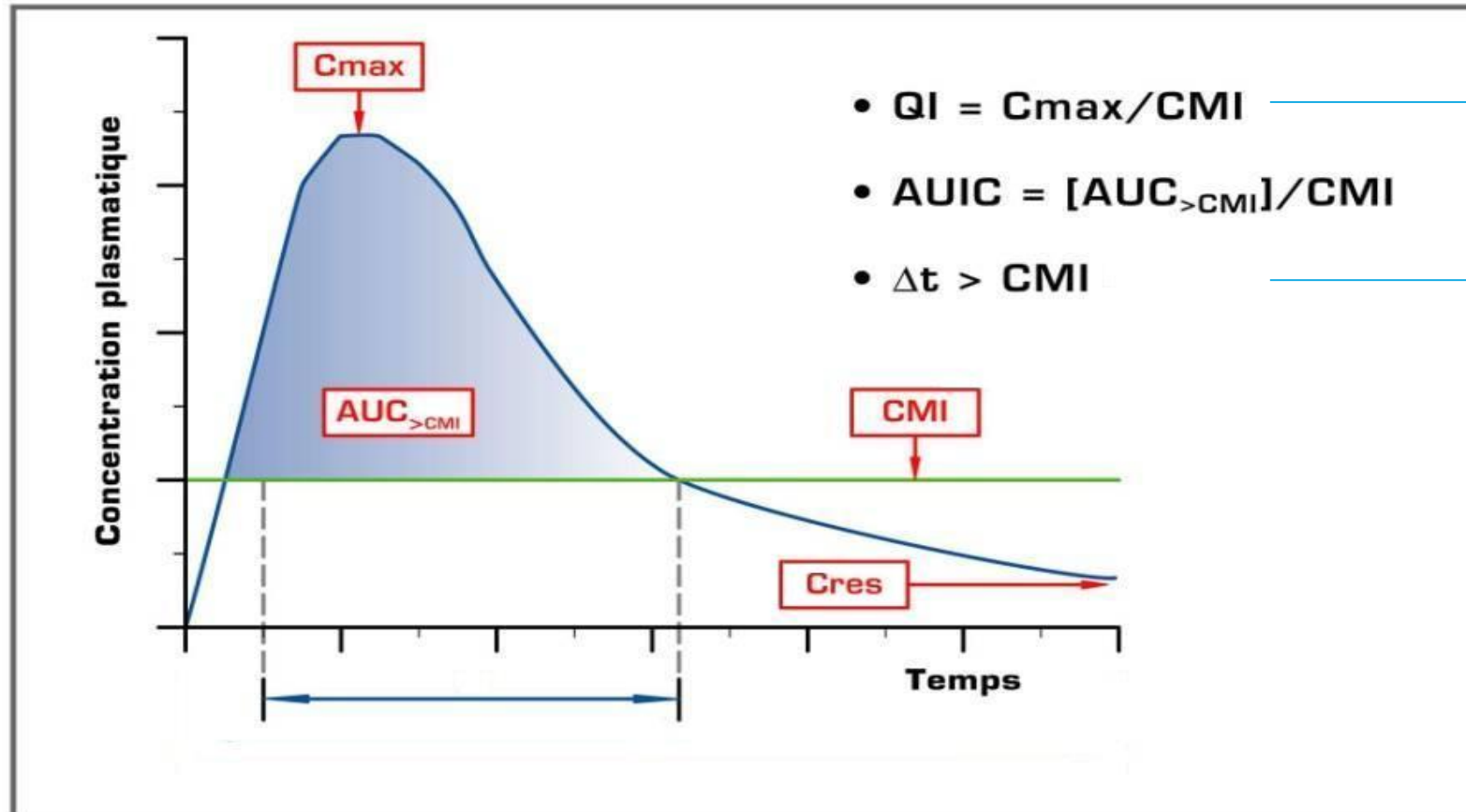
Temps-dépendants :  
L' $\nearrow$  de la concentration n' $\nearrow$  pas l'élimination des germes.

Critère PK-PD différent



Schémas posologiques différents

# NOTIONS DE PK/PD



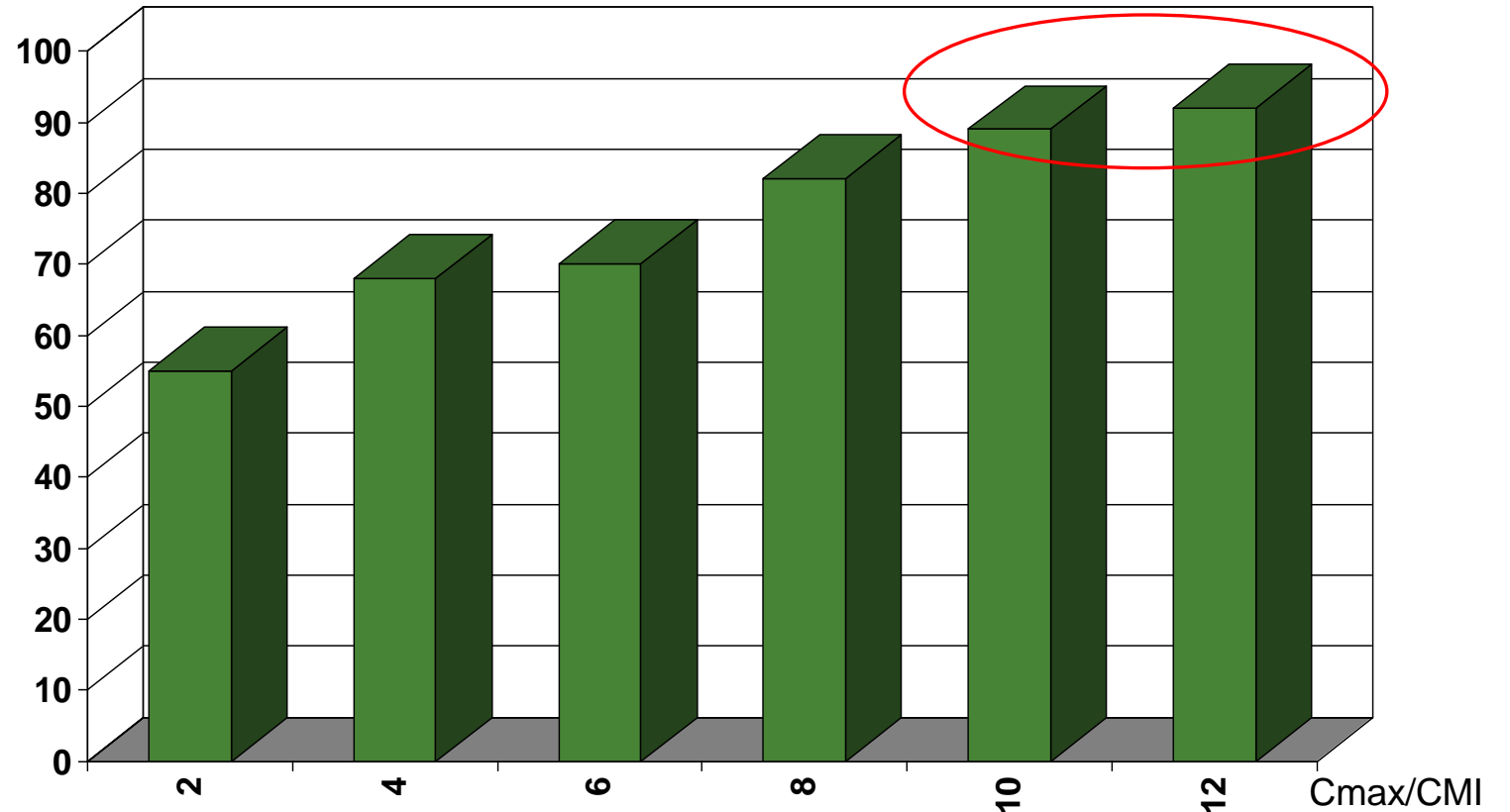
Bolus, forte dose

Perfusion prolongée

# Les aminosides : relation PK-PD

Taux de guérison clinique (%)

- 236 patients
- Infection à bactérie gram $\ominus$
- 4 essais cliniques (gentamicine, tobramycine amikacine)

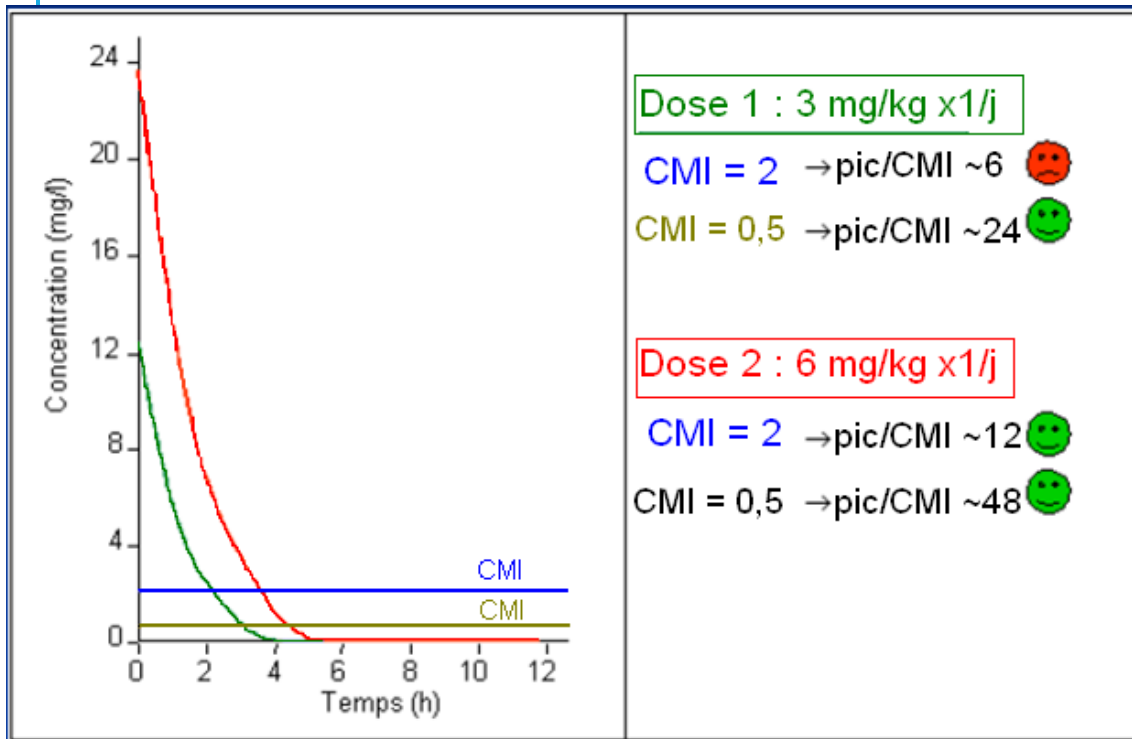


D'après Moore et al, JID, 1987, 155, 93-99

**C Max/CMI  $\geq$  10 = 90 % de réponse clinique**

**C Max/CMI  $\geq$  8 prévient la recroissance de mutants résistants.**

# LES AMINOSIDES

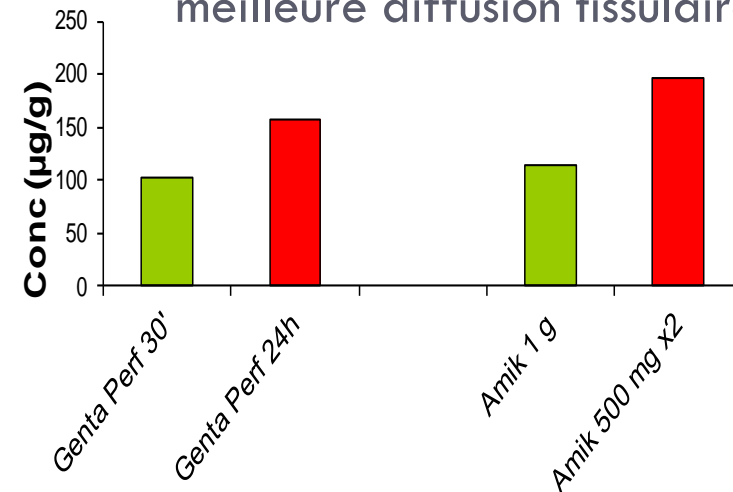


Capture des aminosides par le cortex rénal

↳ Recommandations Dose Unique Journalière (DUJ) vs dose fractionnée.

La DUJ permet :

- un **C<sub>max</sub>** suffisant
- une **C<sub>min</sub>** faible
- efficacité comparable
  - ↳ toxicité
  - ↳ émergence de mutants résistants
- meilleure diffusion tissulaire









# LES AMINOSIDES EN PRATIQUE

## Choix de la dose

- Dans les sous-populations  $V_d$  altéré
- Ex : gentamicine pour traitement Staphylocoques (CMI=1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

Neutropénie fébrile		$V_d = 0,35 - 0,50 \text{ L/kg}$	3,5 – 5 mg/kg/j
Pathologie hémato		$V_d = 0,4-0,45 \text{ L/kg}$	4 – 4,5 mg/kg/j
Mucoviscidose		$V_d > 0,4 \text{ L/kg}$	> 4 mg/kg/j
Brulés (>20% BSA)		$V_d > 0.4 \text{ L/kg}$	> 4 mg/kg/j

# LES AMINOSIDES EN PRATIQUE

## Choix de la dose

- Chez l'insuffisant rénal : même objectif PK-PD:  $C_{max} = 10 \times CMI$  !

Donc : pas de diminution de la dose par administration

MAIS : espacement des injections pour éviter l'accumulation

→ 3 à 8 mg/kg toutes les 36 à 48h

# GLYCOPEPTIDES

Vancomycine, Teicoplanine: antibiotiques temps-dépendants

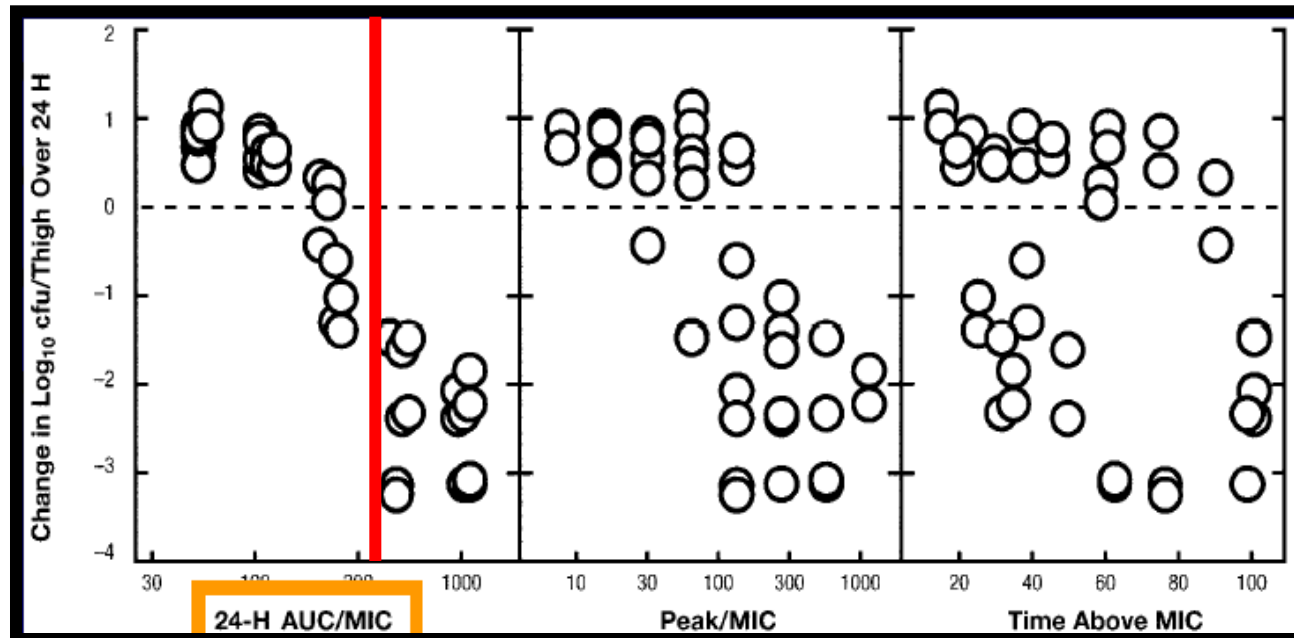
Néphrotoxicité peu problématique si vancomycine seule, sans IR pré-existante.

Mais **attention** si

- association de traitements
- IR préalable ou au décours
- concentrations très importantes

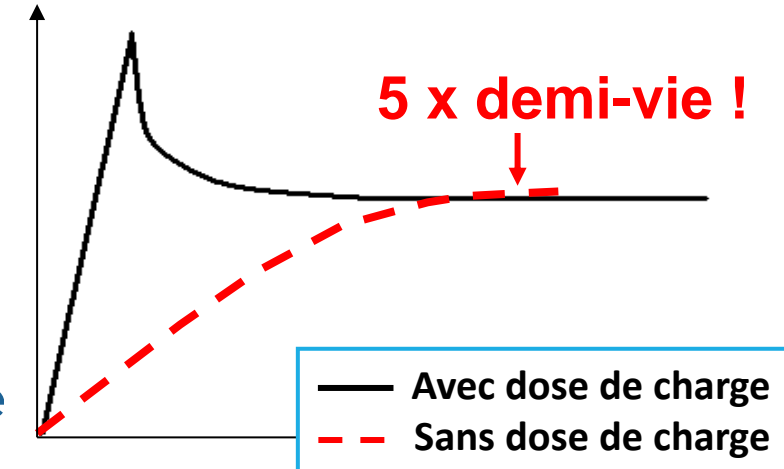
# GLYCOPEPTIDES

- $AUC / CMI > 400$  augmente succès clinique (Moise, Am J Health Clin Pharm 2000; Rybak, CID 2006; Rybak, Consensus ASHSP 2009)



- $AUC / CMI > 200$  prévient la sélection de mutants résistant (Firsov, JAC 2006)

# GLYCOPEPTIDES EN PRATIQUE



- préférer la perfusion continue avec dose de charge
- cibler 4 à 5 fois la CMI, 100 % du temps (/!\ diffusion)
- concentrations maximales : 30  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , jusqu'à 40  $\mu\text{g}/\text{mL}$  en perf continue dans les IOA.
- si concentration trop élevée : diminuer la dose journalière

→ surveillance des concentrations dès 48h après le début de la perfusion sans dose de charge, au moins 12h après si dose de charge

## Diffusion tissulaire

	Vancomycine <sup>1-6</sup>	Teicoplanine <sup>7-10</sup>
<b>Os</b>	<b>≤ 15 %</b>	<b>≤ 60 %</b>
<b>Muscle</b>	<b>~ 30 %</b>	<b>~ 40 %</b>
<b>Film alvéolaire</b>	<b>≤ 20 %</b>	<b>~ 25 %</b>
<b>LCR</b>	<b>≤ 20 %</b>	<b>≤ 10 %</b>

<sup>1</sup>Graziani AL et al. Antimicrob Agents Chemother 1988

<sup>2</sup>Matzke GR et al. Clin Pharmacokinet 1986

<sup>3</sup>Albanèse J et al. Antimicrob Agents Chemother 2000

<sup>4</sup>Georges H, Leroy O et al. EJCMI 2000

<sup>5</sup>Lamer C et al. Antimicrob Agents Chemother 1993

<sup>6</sup>Daschner FD et al. J Antimicrob Chemother 1987

<sup>7</sup>Wilson AP Clin Pharmacokinet 2000

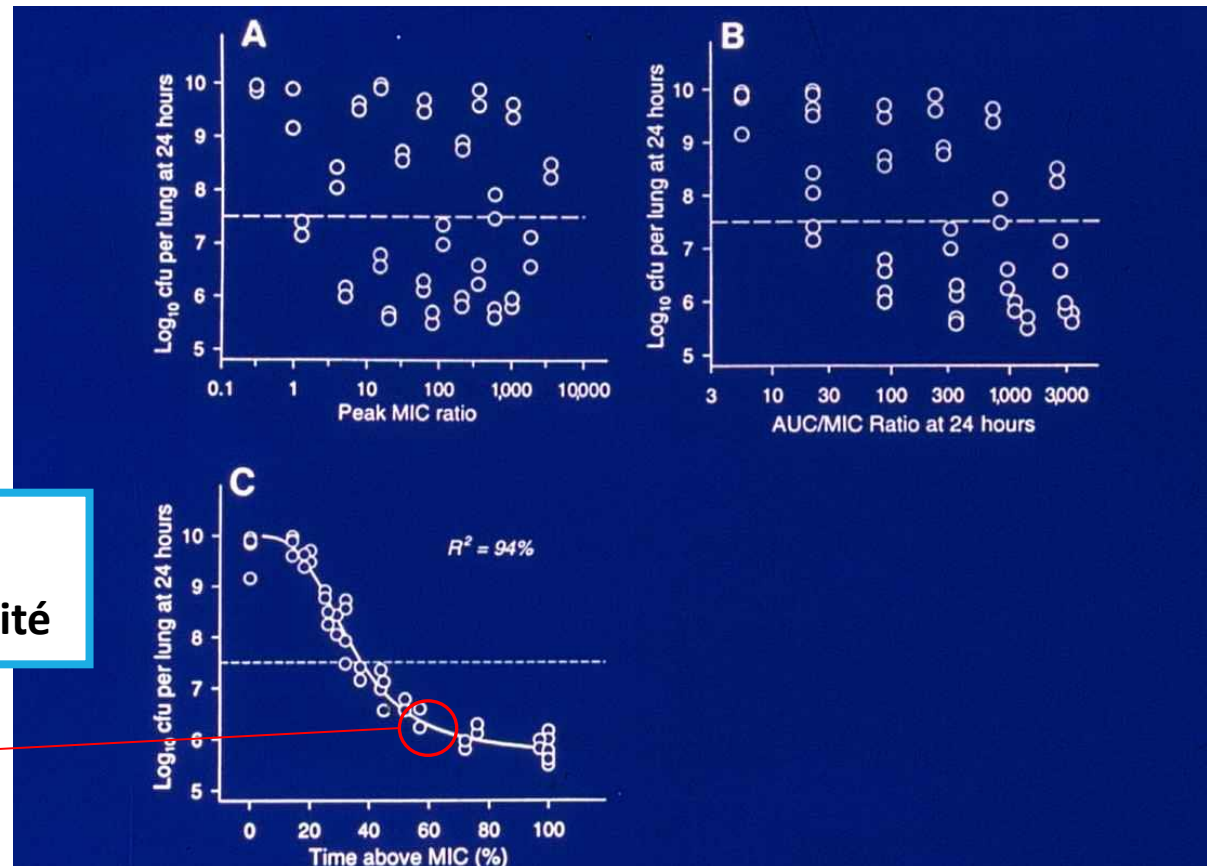
<sup>8</sup>Stahl JP et al. J Antimicrob Chemother 1987

<sup>9</sup>Franck UK et al. Antimicrob Agents Chemother 1997

<sup>10</sup>Mimoz O et al. Intensive Care Med 2000

# LES BETA-LACTAMINES

= antibiotiques temps-dépendants



**T > CMI**  
Relié à l'Efficacité

Efficacité si T > CMI  
= 60%

# BETA-LACTAMINES

Cible :  $T > 4 \times \text{CMI} = 40 \text{ à } 70 \%$  pour les infections modérées, selon germe/ATB

Pour les infections graves :  $T > \text{CMI} = 100 \%$  ; rapport  $\text{Cmin}/\text{CMI} = 10$

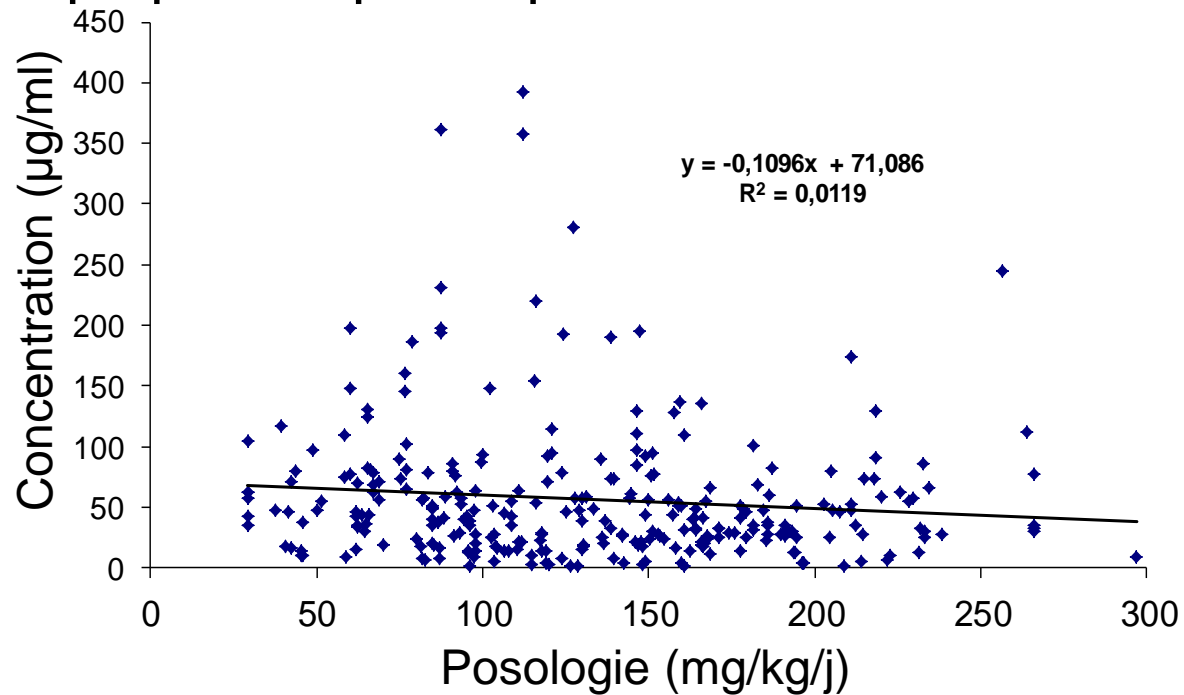
Couple antibiotique/bactéries	$T > \text{CMI}$ pour activité bactéricide
C3G/Entérobactéries	70
C3G/Staphylococcus aureus	40
C3G/Pneumocoques	40
Amoxicilline/Pneumocoques	50



# LES BETA-LACTAMINES

## ○ Relation dose-concentration

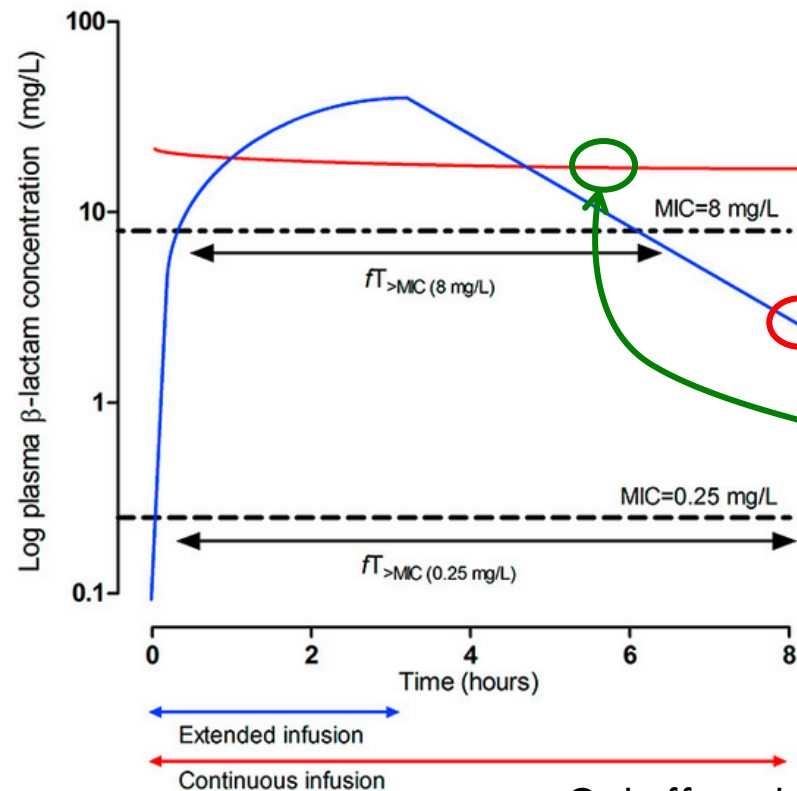
- Très grande variabilité inter-individuelle
- Expliquée en partie par l'élimination rénale mais pas uniquement



→ Intérêt du suivi  
thérapeutique

# LES BETA-LACTAMINES EN PRATIQUE

- Dans les infections graves, quel mode d'administration :  
Perfusion prolongée ou perfusion continue → allonge le T>CMI



Cible **5 à 10 xCMI**, **100 % du temps**  
difficile à atteindre en mode fractionné.

En pratique, quand doser ?

→ Cmin

→ au plateau

} → Cible : 10 à 50 µg/mL

Pour qui ?

réanimation, site difficile, ins. rénale

# AUTRES ANTIBIOTIQUES

## Fluoroquinolones

- Efficacité optimisée si rapport  $AUC/CMI > 125$  (BGN)  $> 35$  CG+
- Diminution sélection de résistants si  $C_{max}/CMI > 12$
- En pratique : dosages répétés  $C_{min}$ , 1h, 3-5h ( $C_{min}$  seule peu d'intérêt)
- Attention aux interactions au niveau de l'absorption : cations (sels de Fer, Ca, Mg, Al...) → décaler la prise de 2h

## Daptomycine

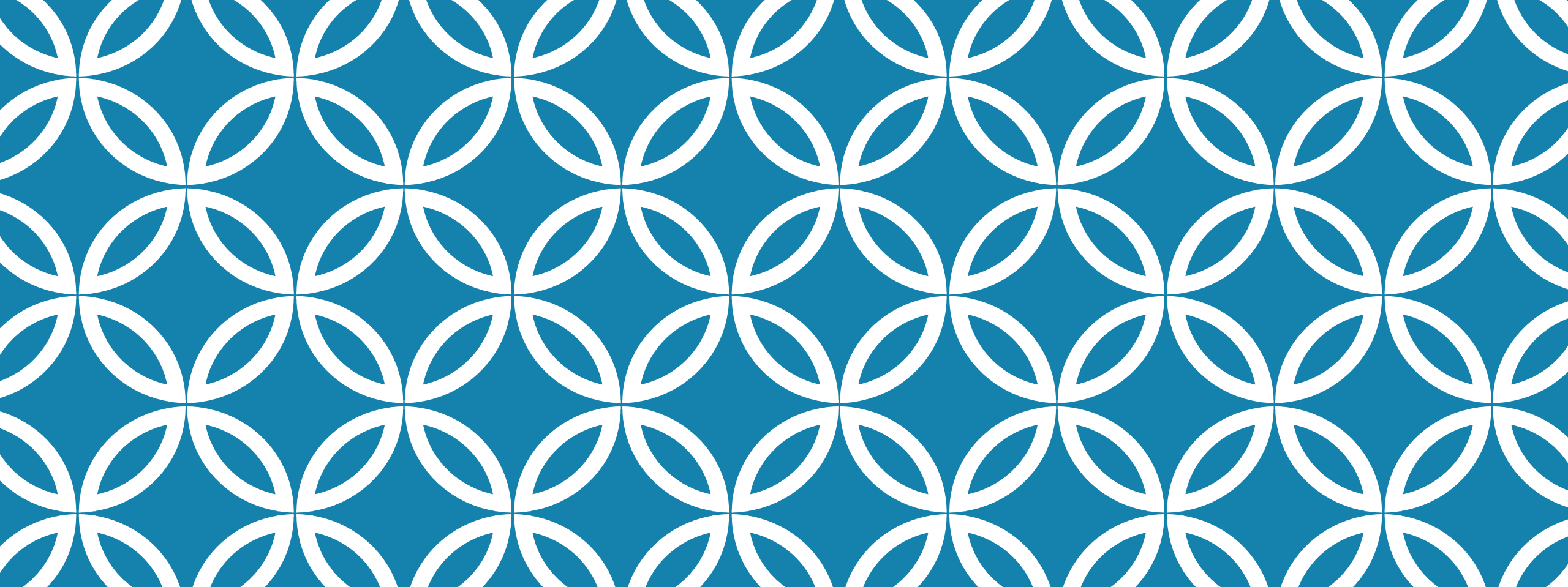
- Efficacité liée au pic : rapport  $C_{max}/CMI = 60 - 100$  pour SARM
- El liés à la  $C_{min}$  ? → cible  $C_{min} < 25 \mu g/mL$
- Si  $Cl_{cr} < 30 mL/min$  : admin toutes les 48h

## Rifampicine

- Efficacité liée au pic:  $C_{max} = 8 \text{ à } 24 \mu g/mL$

# POUR CONCLURE

- infections modérées : moins de variabilité PK, dosage moins pertinent
- infections sévères : grande variabilité PK, importance d'un suivi des concentrations, respect des critères PK-PD si connus
- réflexion trivalente incluant le patient, le germe, le médicament
- nombreux médicaments dosables
  - Si infection sévère, défaut d'élimination, obésité, autres co-morbidités
  - Si interactions médicamenteuses
  - Si échec du traitement
  - Si effets indésirables (ou pour les éviter!)
  - Si CMI élevée



**MERCI POUR VOTRE ATTENTION** |