

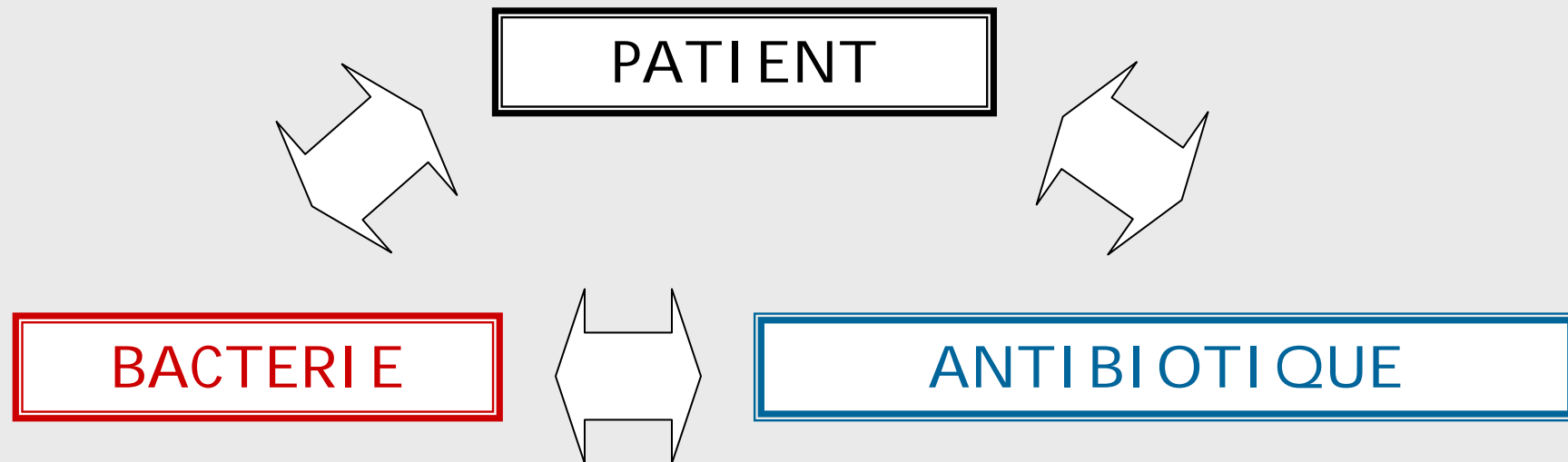
Pharmacocinétique et modalités d'administration des antibiotiques



Professeur Marie-Claude SAUX

Laboratoire de Pharmacocinétique et de Pharmacie Clinique EA 525
Université V. Segalen Bordeaux 2 et Pharmacie centrale hôpital Haut-
Lévêque CHU de Bordeaux.

Pré-requis à l'utilisation des AB



Patient : terrain et critères physiopathologiques

AB : PK et effets pharmacologiques

Bactérie : sensibilité et localisation dans l'organisme.

Pharmacocinétique

- Étude **qualitative et quantitative** du devenir d 'un médicament après son administration dans l 'organisme.
- Comporte 4 phases qui se déroulent simultanément.
 - **RESORPTION**
 - **DISTRIBUTION**
 - **METABOLISATION**
 - **EXCRETION**

NB : métabolisation et excrétion sont réunies dans la phase d 'élimination

Notions de pharmacocinétique (1)

PHASE DE RESORPTION : BIODISPONIBILITE (F)

- Fraction de PA intacte qui arrive dans la circulation générale et la vitesse avec laquelle elle l'atteint.
- Permet de quantifier la phase de résorption (comprise entre 0 et 100%).
- Excellente entre 80 et 100%,
- Bonne entre 60 et 80%,
- Moyenne entre 40 et 60%
- Mauvaise si $< 40\%$.

Notions de pharmacocinétique (2)

PHASE DE DISTRIBUTION

Fixation aux protéines plasmatiques + distribution tissulaire.

- Dépend de la capacité du médicament à diffuser.
- Est caractérisé par le **volume apparent distribution (VAD)**
- Volume apparent de distribution est:
 - petit si < 1 L/kg,
 - moyen si $= 1$ L/kg ,
 - grand si > 1 L/kg.

Notions de pharmacocinétique (3)

- Fixation aux protéines plasmatiques :

Type fixation	Type 1	Type 2
Nature PA	Acide faible	Base faible
Protéine fixatrice	SAH	α 1GPA
Affinité	Forte	Faible
Nombre de sites	Petit <4	Important >30
Saturation	oui	non
Compétition	oui	non
Risques d'interaction	oui	\pm

Seule la fraction libre est active du point de vue pharmacologique


Notions de pharmacocinétique (4)

- Les médicaments sont :
 - **fortement** fixés si fixation $> 75\%$,
 - **moyennement** si fixation comprise entre 40 et 75%,
 - **faiblement** si fixation $< 40\%$.
- Pas de corrélation entre:
 - % de fixation et efficacité,
 - dose, % fixé et activité,
 - % fixé et VAD,
 - % fixé et temps de demi-vie d'élimination.

Notions de pharmacocinétique (5)

PHASE D'ELIMINATION = METABOLISATION + EXCRETION

METABOLISATION

- Voies de métabolisation :
 - Critère de choix,
 - Critère d'exclusion.
 - Modification de la métabolisation
 - Induction enzymatique,
 - Inhibition enzymatique.
-  **Interactions médicamenteuses**

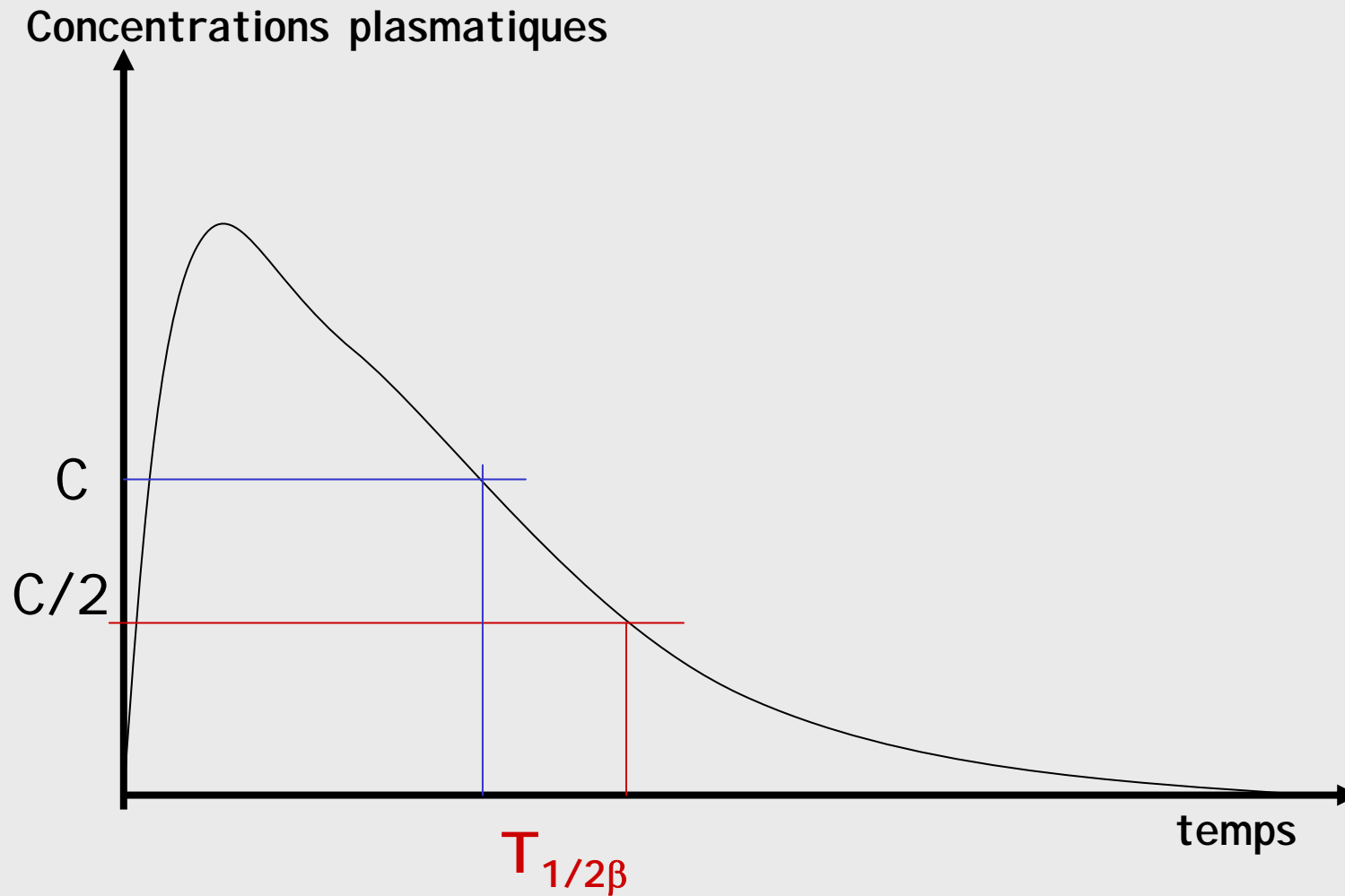
Notions de pharmacocinétique (6)

PHASE D'ELIMINATION = METABOLISATION + EXCRETION

EXCRETION

- Voies d'excrétion :
 - foie avec excrétion biliaire.
 - reins avec excrétion rénale.
- Paramètres pharmacocinétiques : **CLAIRANCES** et **temps de demi-vie d'élimination**.

Demi-vie d'élimination



Demi-vie d'élimination

- Temps pendant lequel la concentration plasmatique diminue de moitié pendant la phase d'élimination.
- Demi-vie:
 - **courte** < 4 h,
 - **moyenne** entre 4 et 12h,
 - **longue** > 12h.
- Demi-vie intervient dans le **calcul de l'intervalle thérapeutique.**

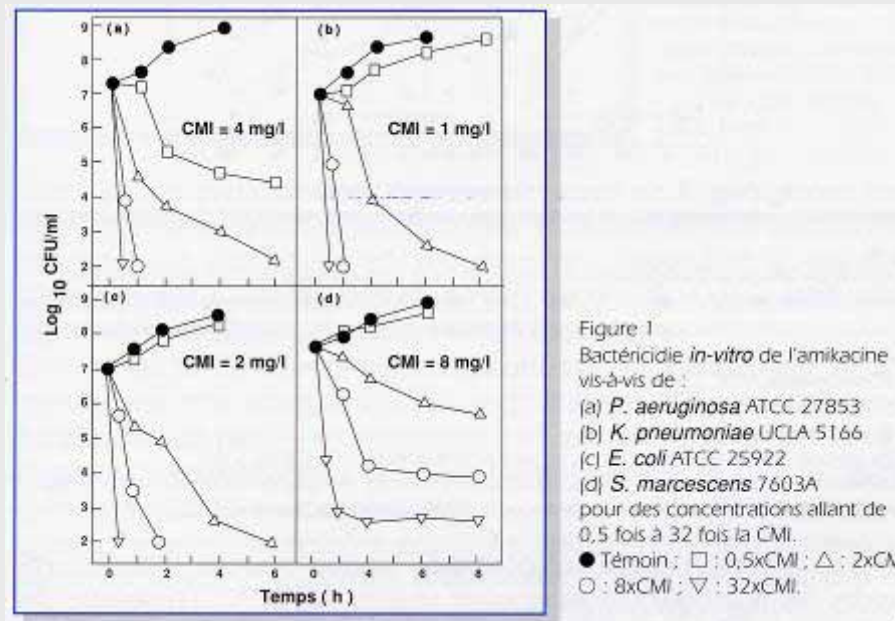
Pharmacologie

- Sensibilité d'une bactérie vis à vis d'un antibiotique (CMI).
- Bactéricide ; bactériostatique.
- Deux grands mécanismes de l'effet :
 - concentration dépendant,
 - temps dépendant.

Effet concentration dépendant : cas des aminosides

- Les aminosides sont des antibiotiques actifs sur les bacilles à Gram négatif.
- Bactéricidie en rapport avec les C_{max} .
- Élimination rénale exclusive.
- Néphrotoxicité et ototoxicité dépendantes de la concentration résiduelle.
- Développement du concept de **l'administration en « une fois »**.

L'augmentation de la concentration s'accompagne d'un accroissement de la bactéricidie :



Craig et al. *J Antimicrob Chemother* ; 1991

Le pourcentage de succès thérapeutique dépend du rapport C_{max}/CMI (quotient inhibiteur), qui doit être d'au moins 4 à 8

NOTION DE PIC ELEVE

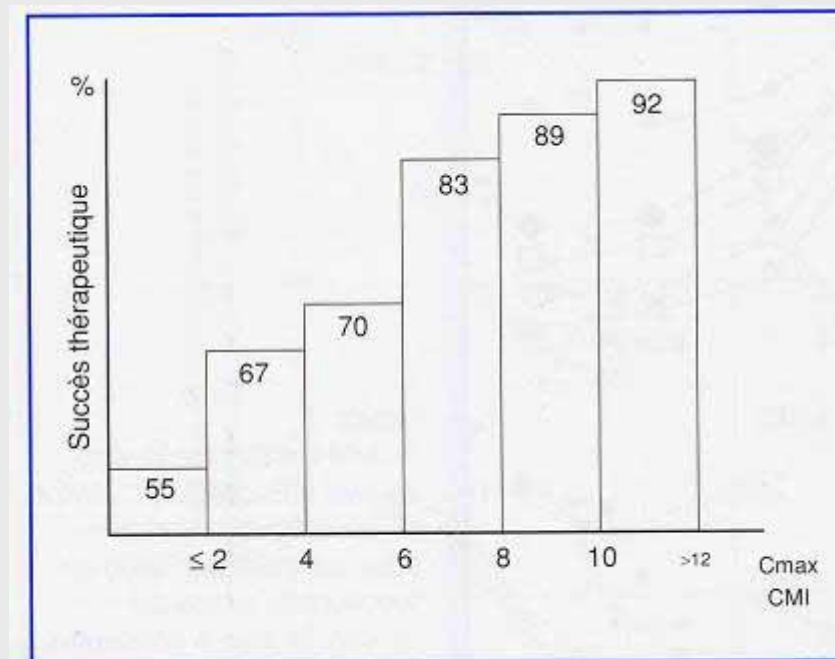
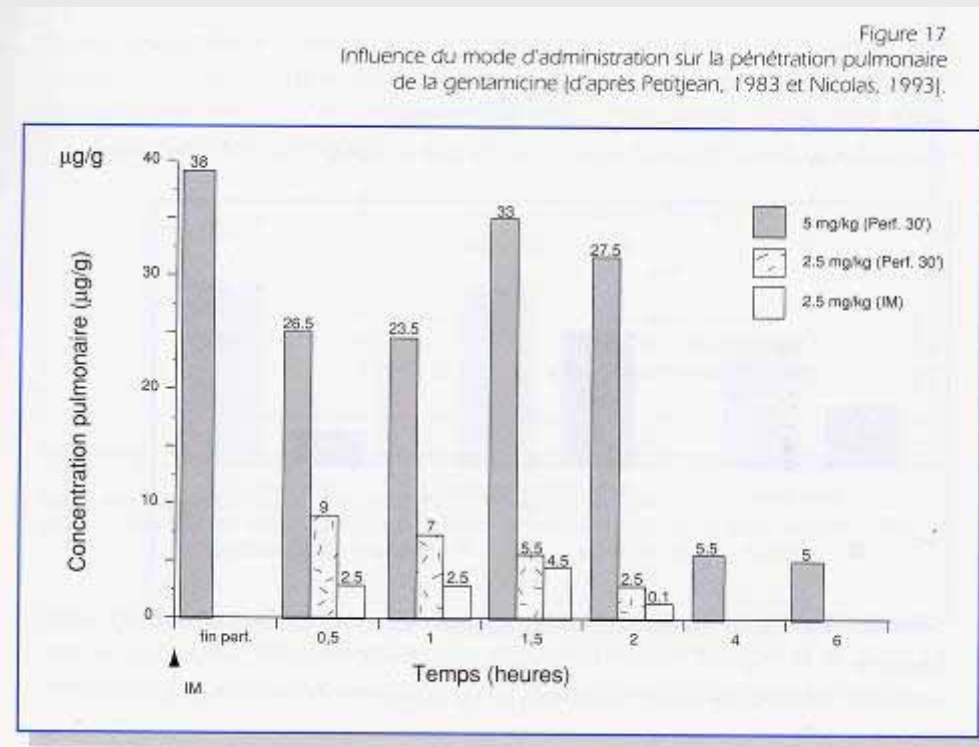


Figure 4
Relation entre le rapport Pic plasmatique/ CMI ($\frac{C_{max}}{CMI}$) et le pourcentage de succès thérapeutique observé sur une série de 236 patients traités pour infection grave à BGN par une association aminoside + β lactamine. D'après Moore, 1987.

La pénétration tissulaire est favorisée par les fortes doses (gradient de concentration)



IMPORTANCE DES DOSAGES

Toxicité rénale est saturable

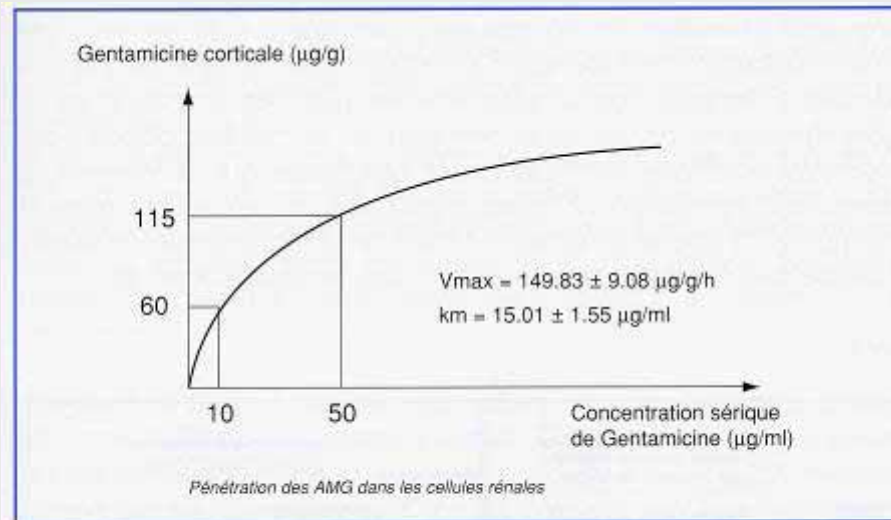


Figure 20 - Représentation de la quantité de gentamicine fixée dans le cortex rénal en 1 heure selon la concentration réalisée lors d'une perfusion continue chez le rat. D'après Giuliano, 1986.

Giuliano et al. *J Pharmacol Exp Ther* ; 1986

Des concentrations supérieures à la zone de saturation permettent à la fraction correspondante d'échapper à la capture rénale

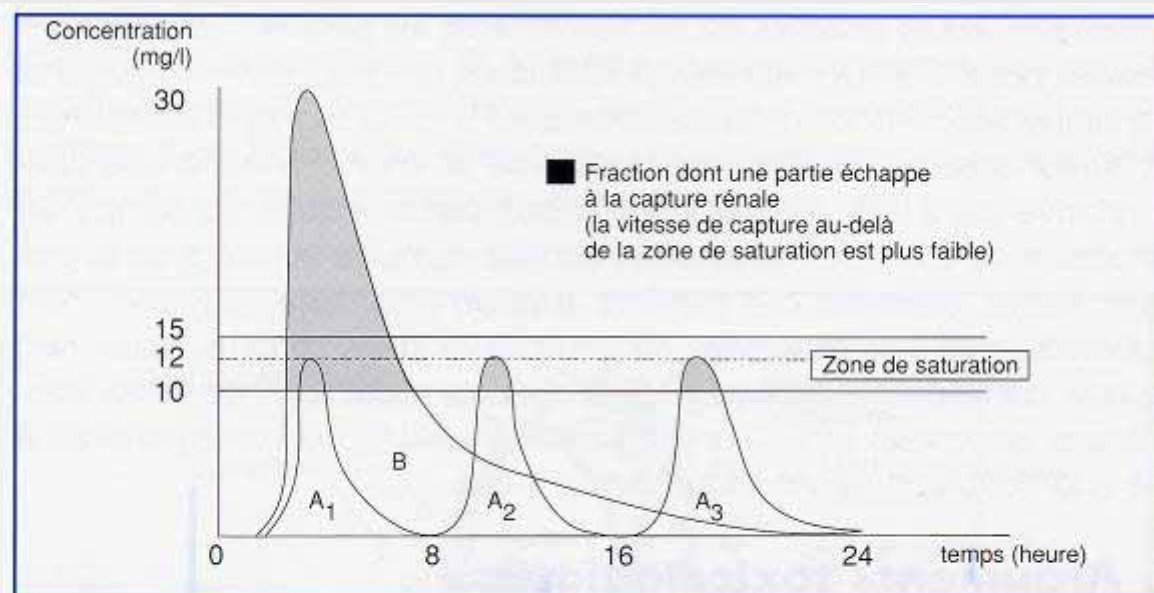


Figure 21 : simulation de 2 types d'administration d'une même dose unique journalière :
A - perfusion de 30 minutes, toutes les 8 heures.
B - perfusion de 30 minutes, toutes les 24 heures.

Toxicité rénale apparaît en moyenne **trois jours plus tard** qu'après une administration fractionnée

EORTC (Int. Antimicrob. Ther. Coop. Group) *Ann Intern Med* 1993

Ototoxicité: mêmes constatations, mais à la différence du rein, les lésions auditives sont **irréversibles**.

Tulkens *J Antimicrob Chemother* ; 1991

***LIMITER LA DUREE DE TRAITEMENT DE 3 A 5
JOURS***

sauf cas du P. Aeruginosa

En pratique

Administration de l'aminoside en 30 minutes, et dosage systematique du pic 30 minutes après la fin de la perfusion.

Valeur des pics (Cmax) à obtenir :

- Gentamicine : 6 à 10 mg/Kg (Pic = 20 à 30 mg/mL)
- Amikacine : 20 à 30 mg/Kg (Pic = 60 à 80 mg/L)

Dosage systematique de la résiduelle 20 à 24H après administration :

- **Résiduelle élevée** (Gentamicine > 1 mg/L, Amikacine > 2 mg/L)
 - Prélever une nouvelle résiduelle 12 à 24H plus tard et administrer l'aminoside en fonction du résultat
- **Résiduelle basse** (Gentamicine < 1 mg/L, Amikacine < 2 mg/L)
 - Administrer la même dose si le pic est correct
 - Augmenter la posologie si le pic est trop bas
 - Diminuer la posologie si le pic est trop élevé

Effet temps dépendant : cas des bêta-lactamines et de la vancomycine

Antibiotiques bactéricides.

Objectif du traitement : maintenir le plus longtemps possible sur l'intervalle thérapeutique, les concentrations plasmatiques au dessus de la CMI de la bactérie ($T > CMI$).

Développement du concept de **l'administration en continu** des antibiotiques.

Perfusion continue des antibiotiques

Concentration à l'état d'équilibre (C_{ss}) doit se situer au moins au dessus **de 4 x CMI** pour obtenir une activité bactéricide efficace.

Mouton JW, den Hollander JG. *Antimicrob Agents Chemother* 1994

Pour réaliser une perfusion continue de bêta-lactamines ou de vancomycine, le pré-requis obligatoire est la **stabilité** de ces antibiotiques pendant 24h à température ambiante.

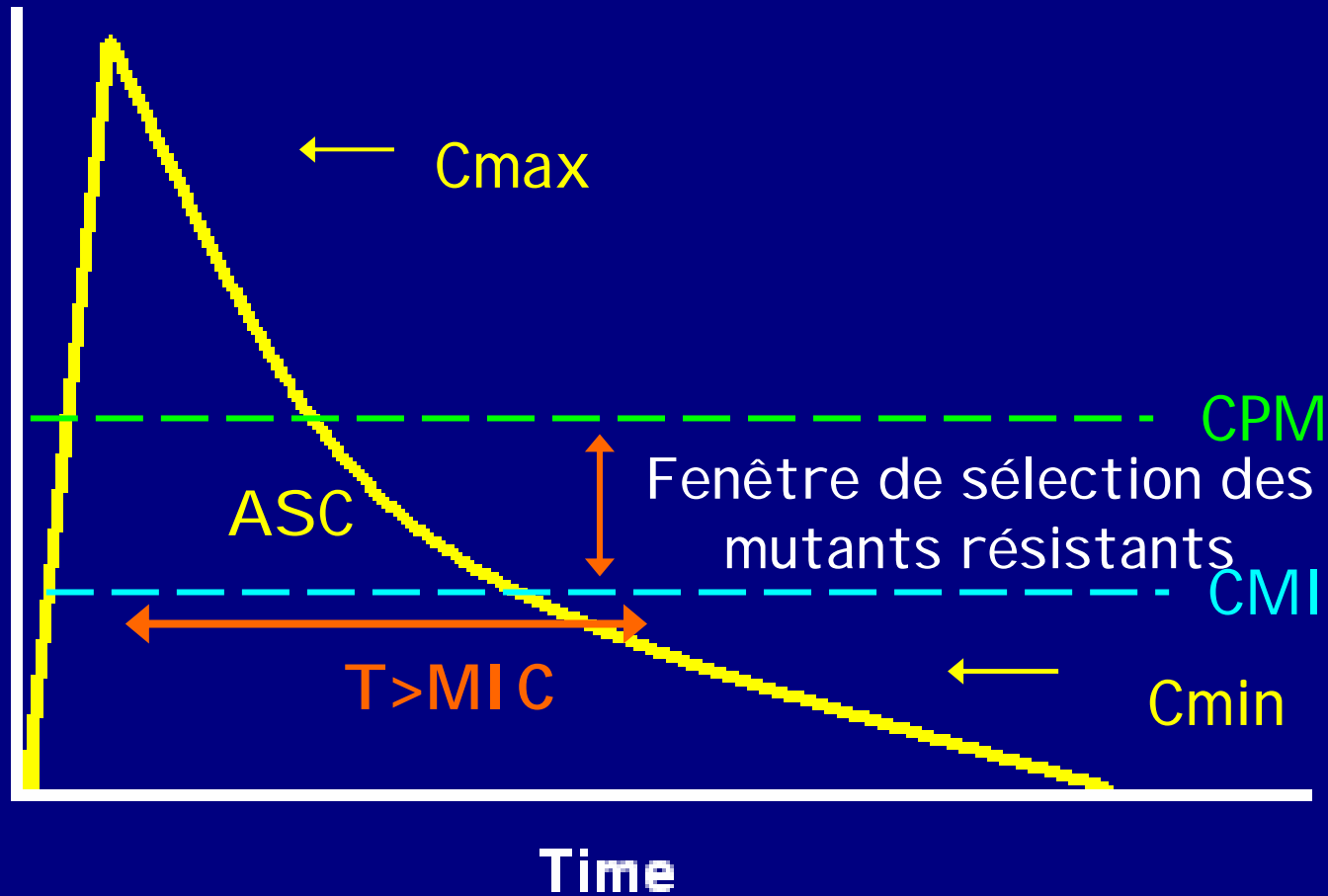
Servais H, Tulkens PM. *Antimicrob Agents Chemother* 2001

Viaene E, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2002

Sprauten PF et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2003

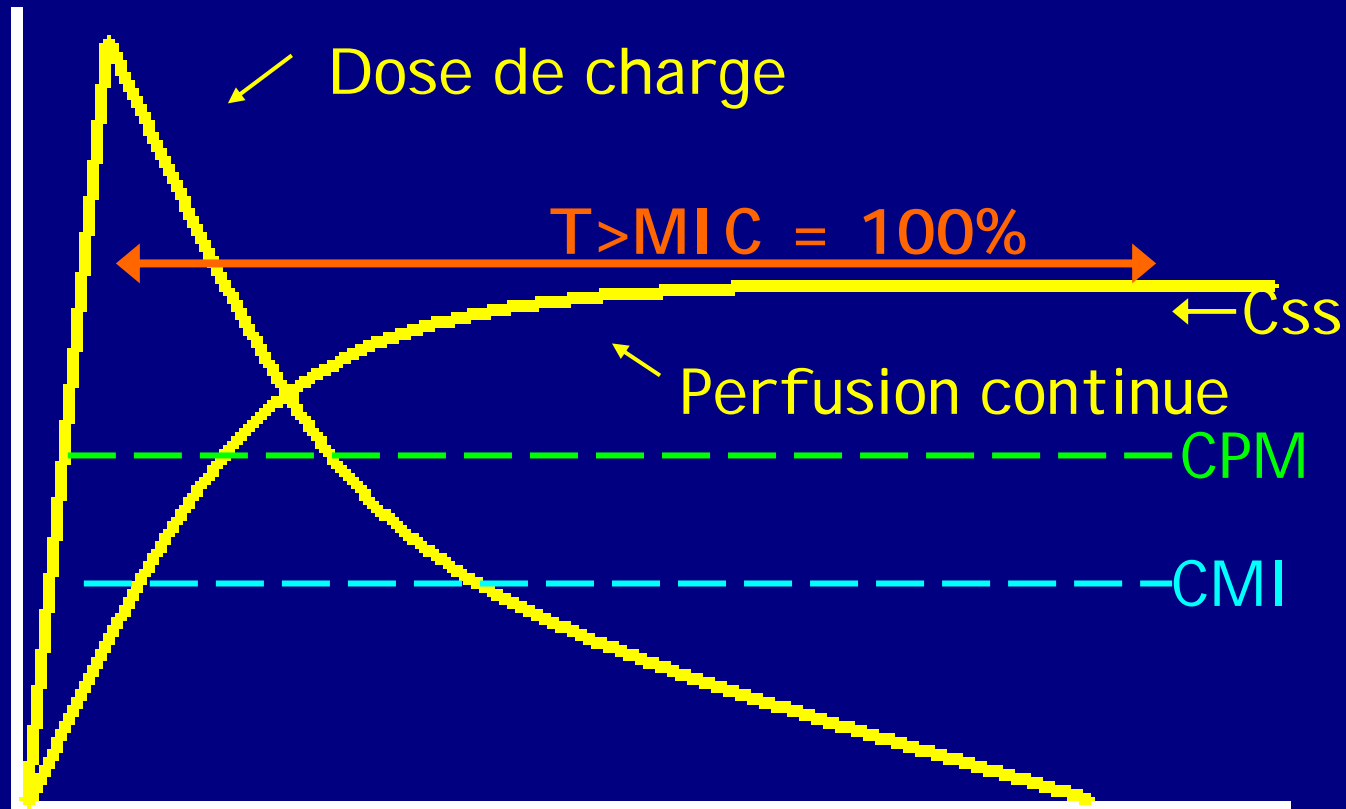
Exemple de perfusion discontinue

Concentration



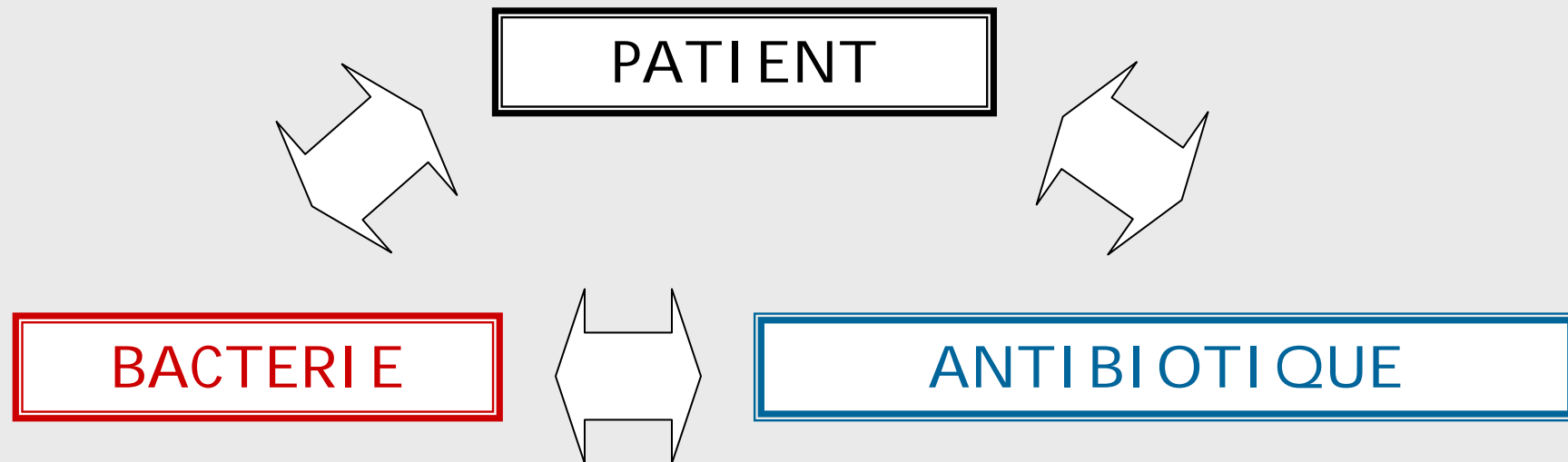
Exemple de perfusion continue

Concentration



Time

Conclusion



Modalités d'utilisation optimales et suivi thérapeutique participent à l'efficacité et à la sécurité des traitements antibiotiques