

Les antibiotiques : comment mieux les administrer ?

J. Buyck

Déclaration d'intérêts de 2014 à 2019

- Intérêts financiers :
- Liens durables ou permanents :
- Interventions ponctuelles :
- Intérêts indirects :

NOTHING TO DECLARE

Démarrer une antibiothérapie

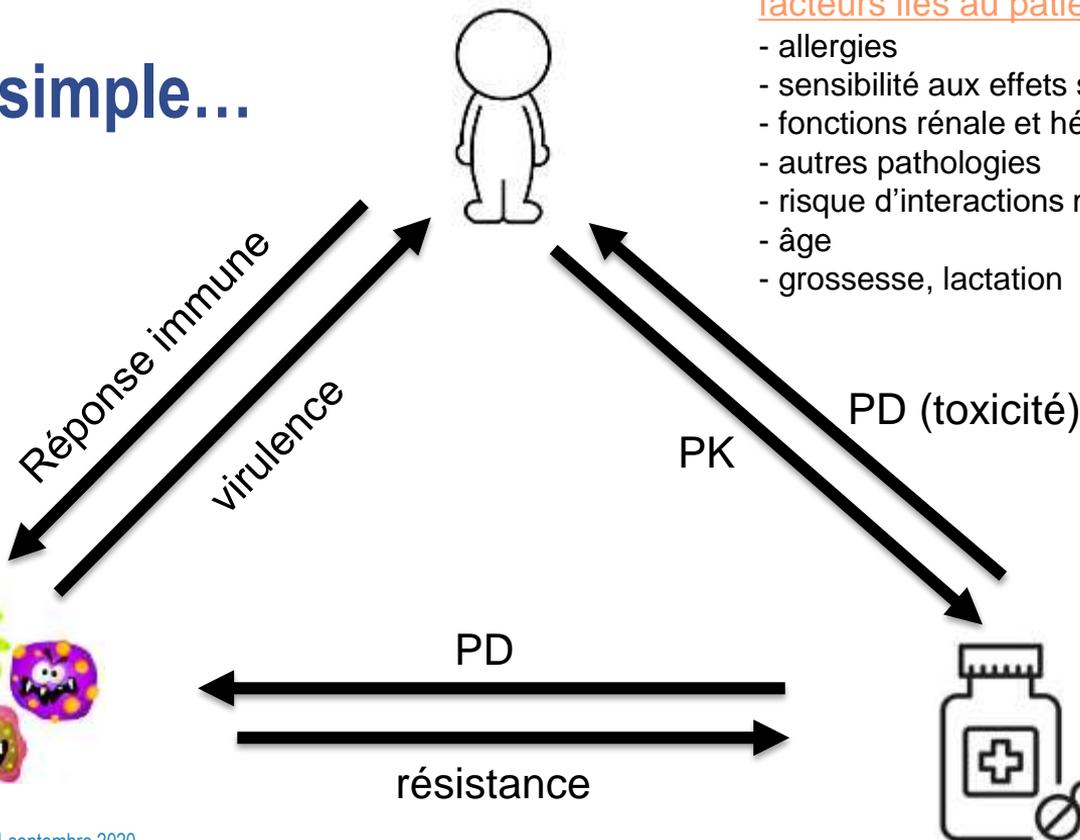
- Pas si simple...

facteurs liés au patient

- allergies
- sensibilité aux effets secondaires
- fonctions rénale et hépatique
- autres pathologies
- risque d'interactions médicamenteuses
- âge
- grossesse, lactation

facteurs liés au pathogène

- G+/G-
- sensibilité aux antibiotiques
- fréquence des résistances

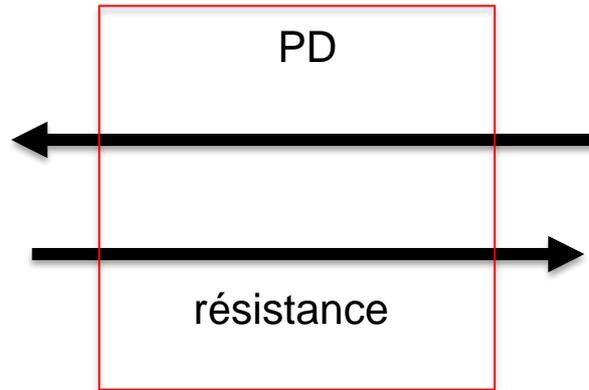


facteurs liés à l'antibiotique

- pharmacocinétique :
pénétration au site infecté
- relation PK/PD

Démarrer une antibiothérapie

- Mais si...



La Concentration Minimale Inhibitrice (CMI)

Résistant
Forte Probabilité
d'échec thérapeutique

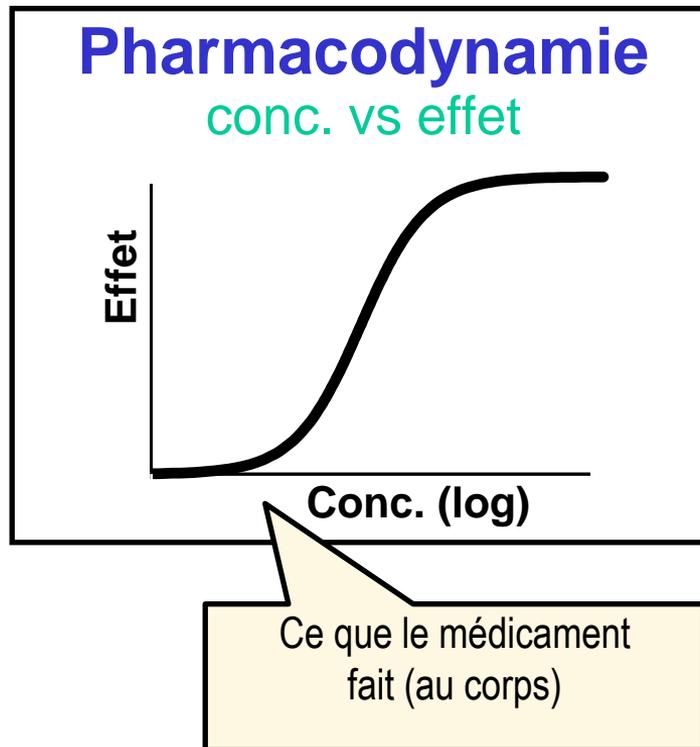
Intermédiaire



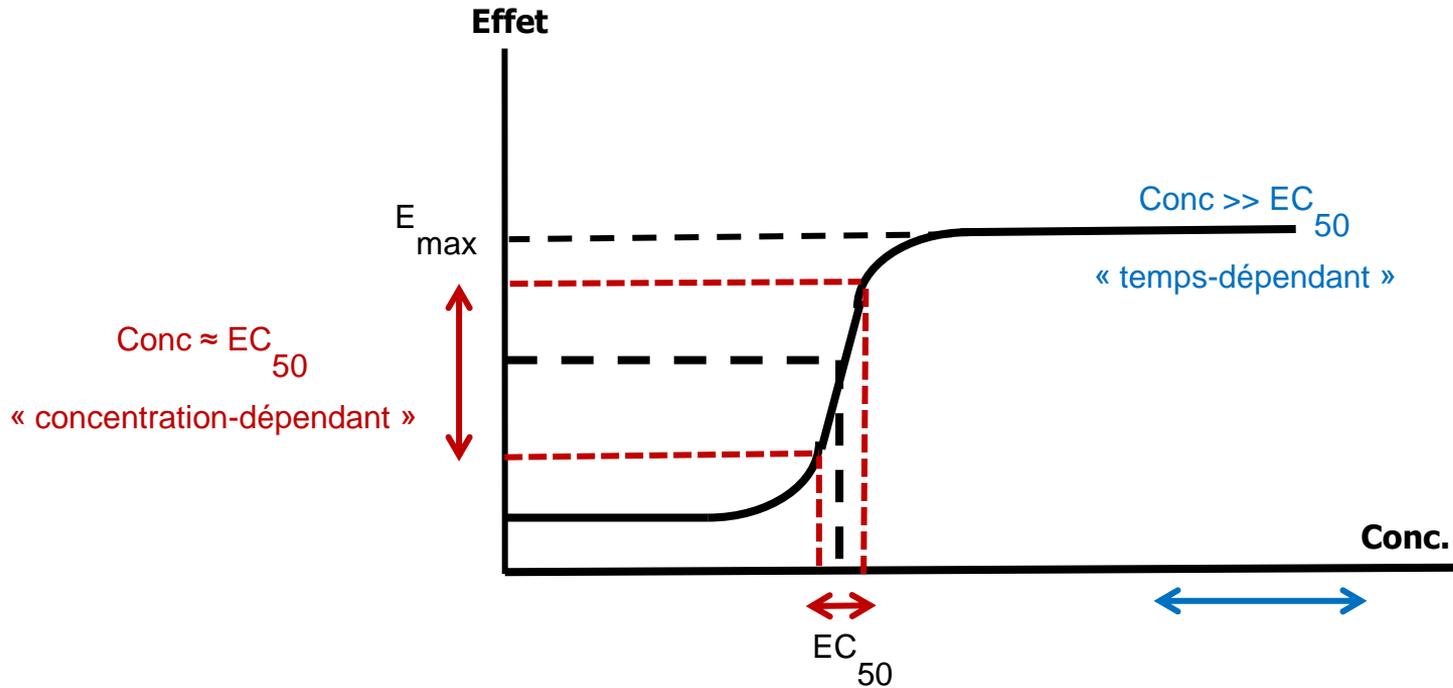
Sensible
Forte Probabilité de
succès thérapeutique

Très utile, très simple...voire mais un peu trop...

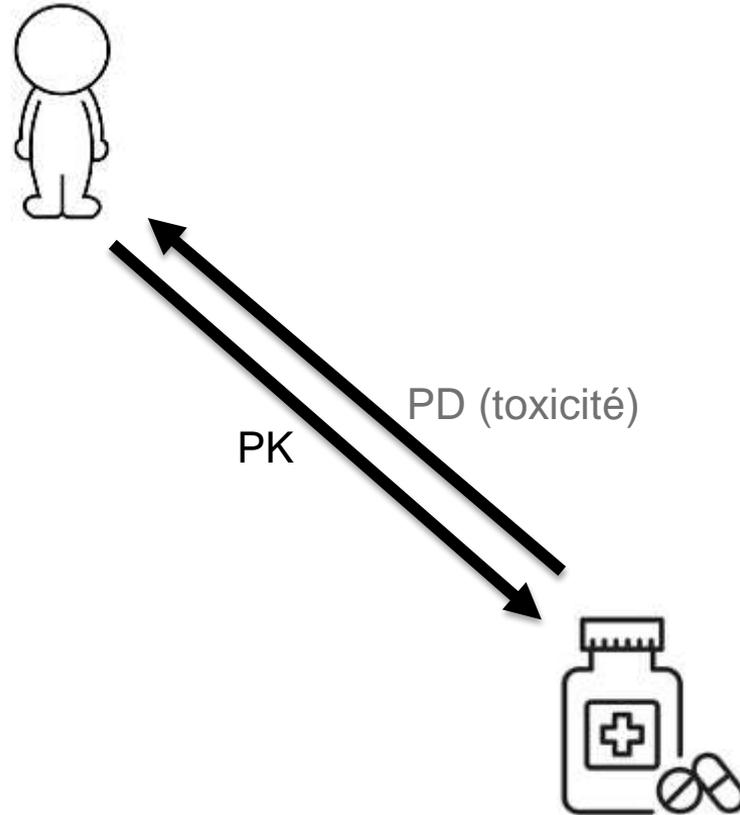
La pharmacodynamie (PD)



La pharmacodynamie (PD)



La pharmacocinétique (PK)

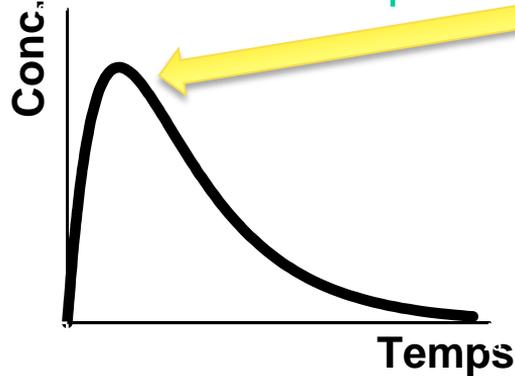


La pharmacocinétique (PK)

Ce que le corps fait au médicament

Pharmacocinétique

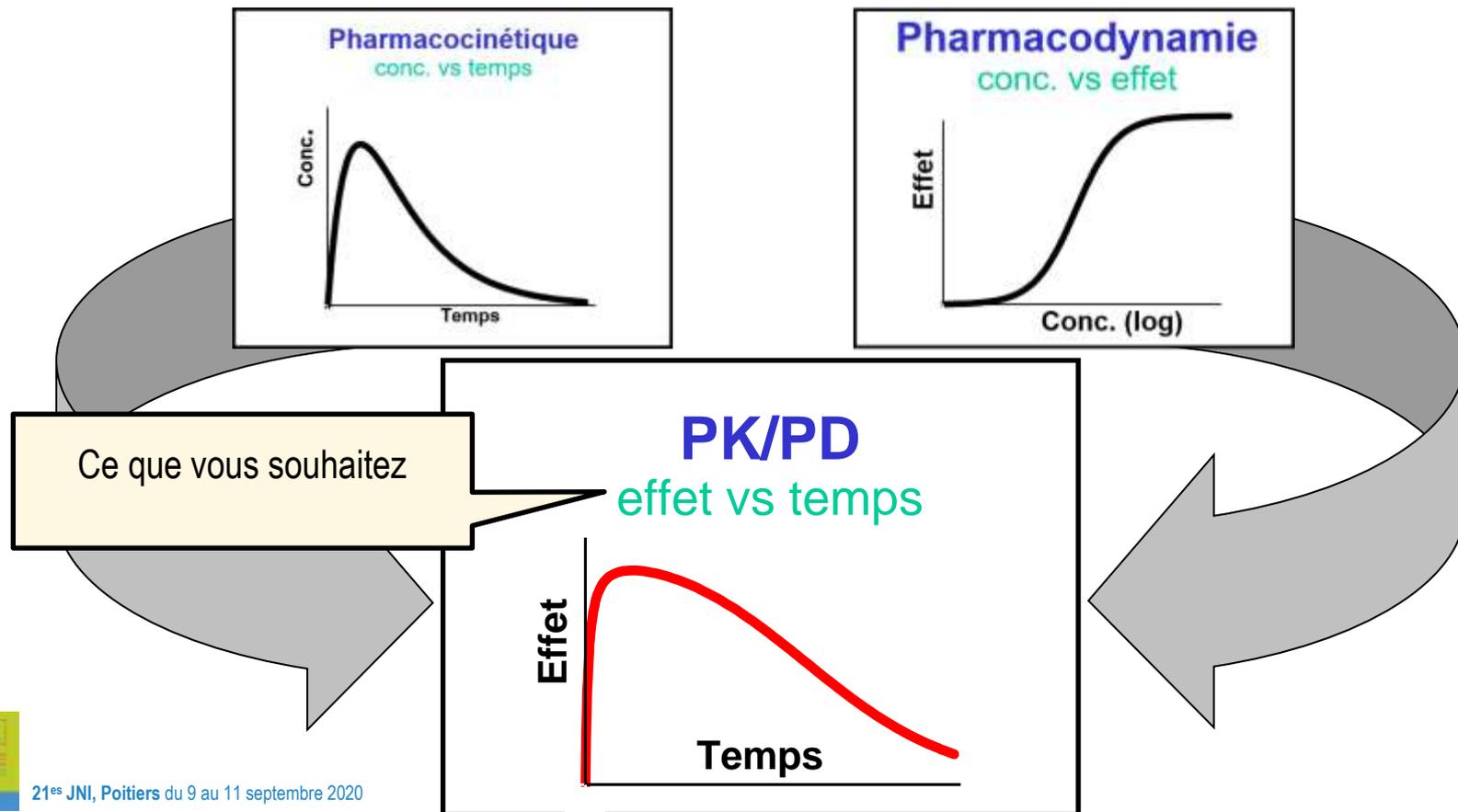
conc. vs temps



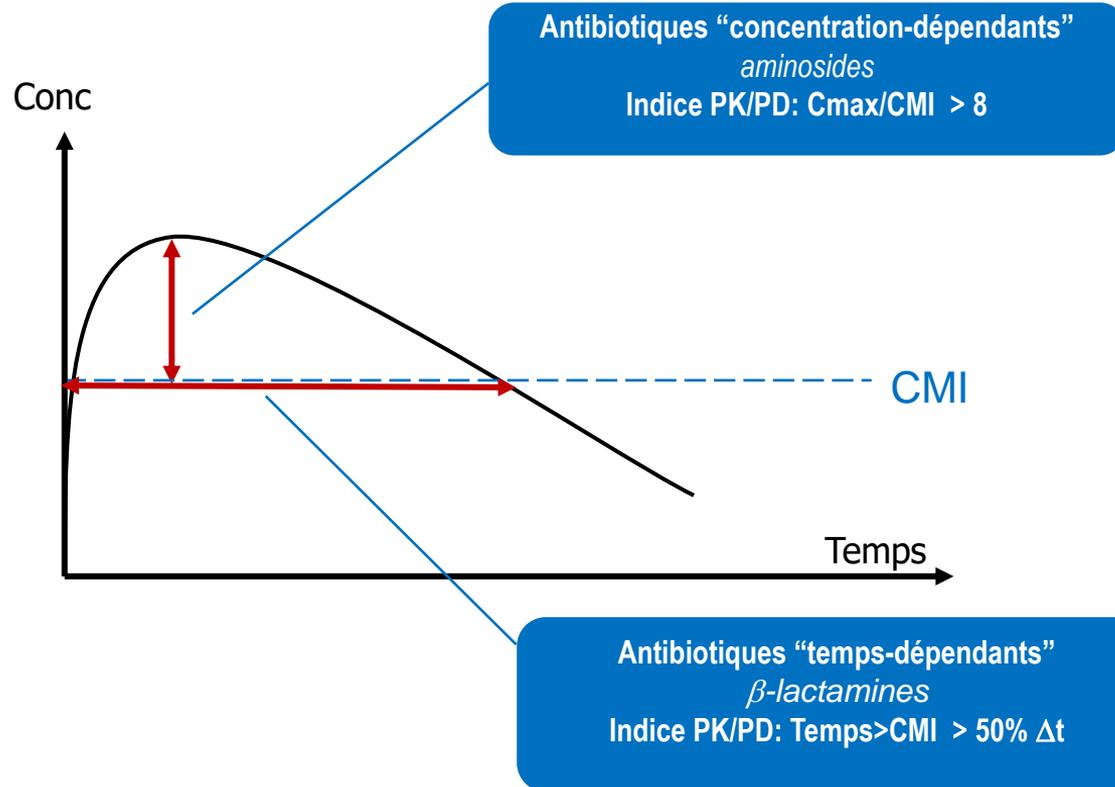
Influencé par :
absorption,
distribution,
métabolisme,
élimination

demi-vie de l'antibiotique

La PK/PD



Les indices PK/PD

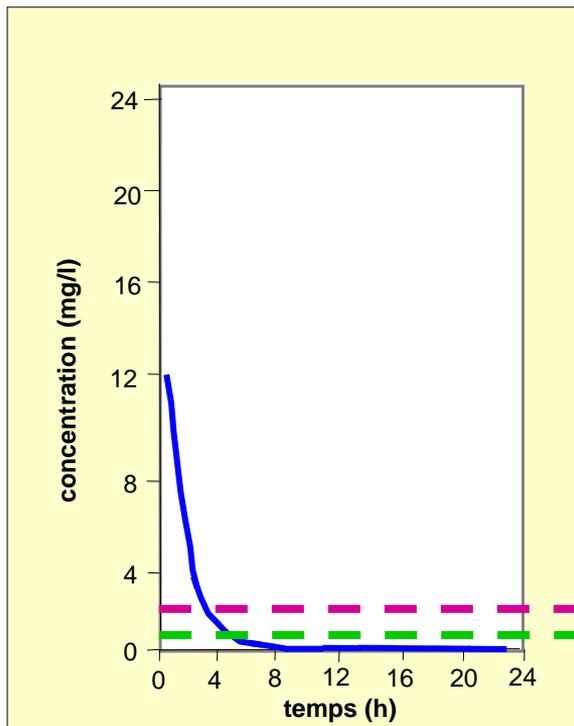


Les aminosides (concentration-dépendant)



Optimiser le rapport pic /CMI

cible ≥ 8



3 mg / kg - 1 X jour

CMI = 2 → pic /CMI ~ 6

CMI = 0.5 → pic /CMI ~ 24

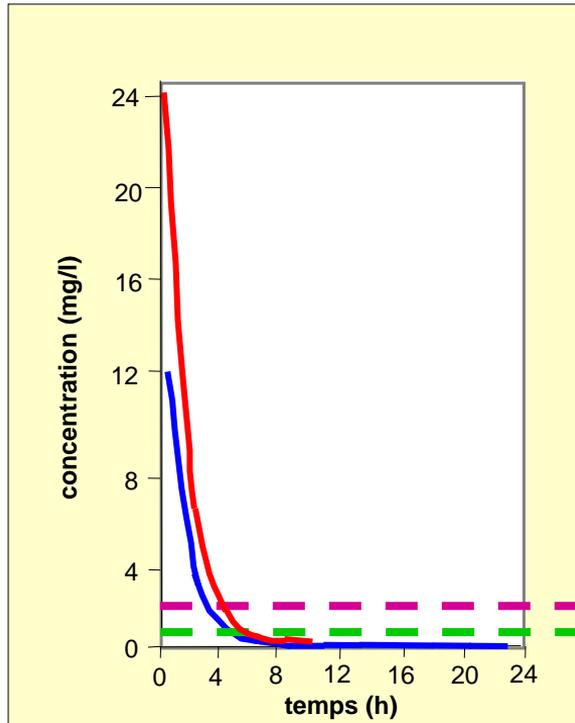


Les aminosides (concentration-dépendant)



Optimiser le rapport pic /CMI

cible ≥ 8



3 mg / kg - 1 X jour

6 mg / kg - 1 X jour

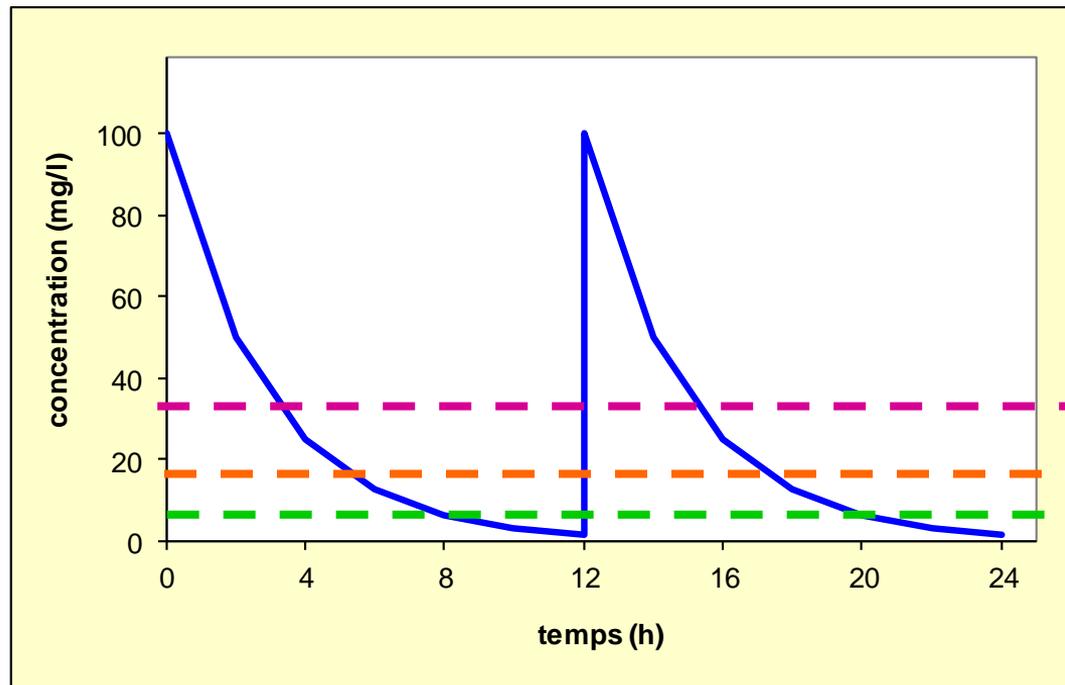
CMI = 2 → pic /CMI ~ 12
CMI = 0.5 → pic /CMI ~ 48



Les betalactamines (temps-dépendant)

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

cible $t \geq \text{CMI} = 50\%$



CMI = 32
T > CMI ~ 30 %
CMI = 16
T > CMI ~ 50 %
CMI = 8
T > CMI ~ 65 %

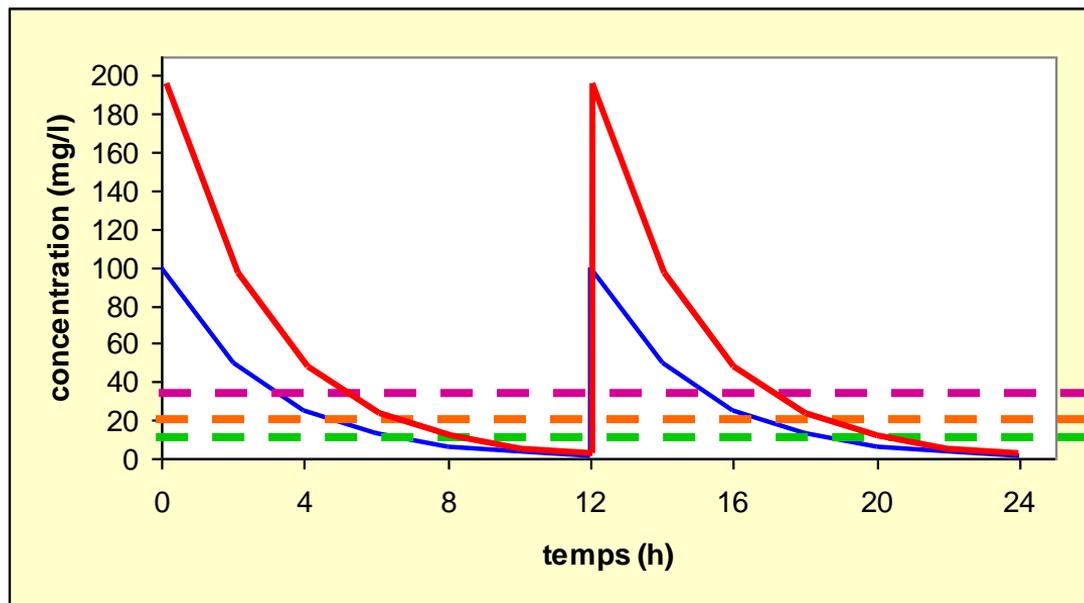


* β -lactamine avec une demi-vie de 2 h et un $V_d = 0.2$ l/kg

Les bêtalactamines (temps dépendant)

augmenter la dose unitaire ? de 1 g à 2 g - dose totale: 4 g/jour

cible $t \geq \text{CMI} = 50\%$



CMI = 32
T > CMI ~ 40 %
CMI = 16
T > CMI ~ 60 %
CMI = 8
T > CMI ~ 75 %

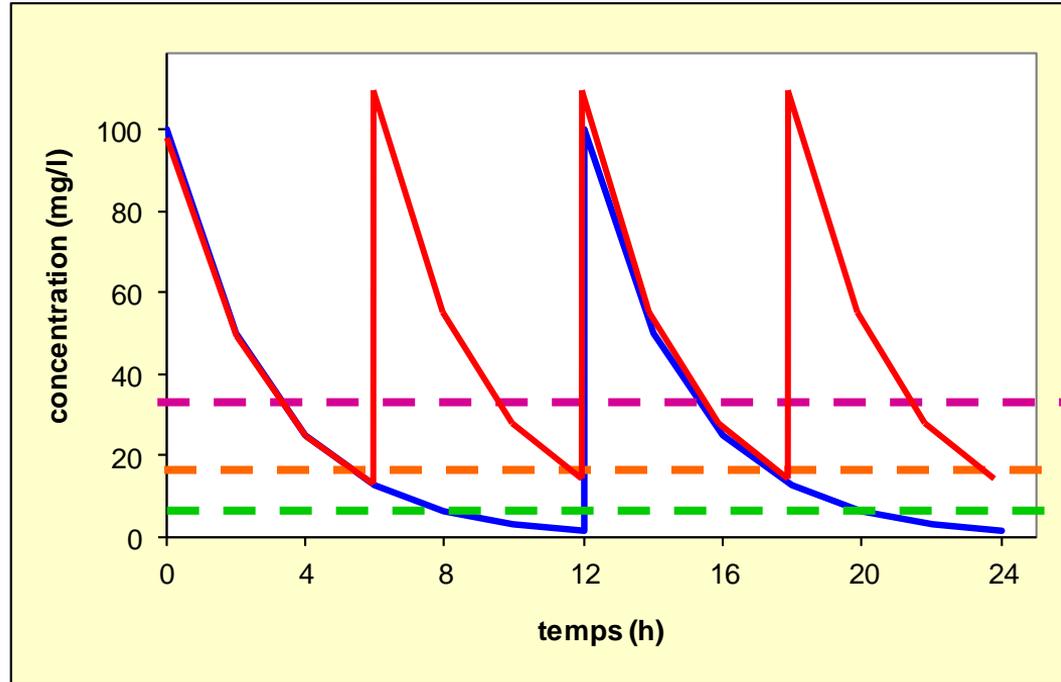


* β -lactamine avec une demi-vie de 2 h et un $V_d = 0.2$ l/kg

Les betalactamines (temps-dépendant)

Multiplier le nombre d'administration? De 2 X à 4X 1 g - dose totale: 4 g/jour

cible $t \geq \text{CMI} = 50\%$



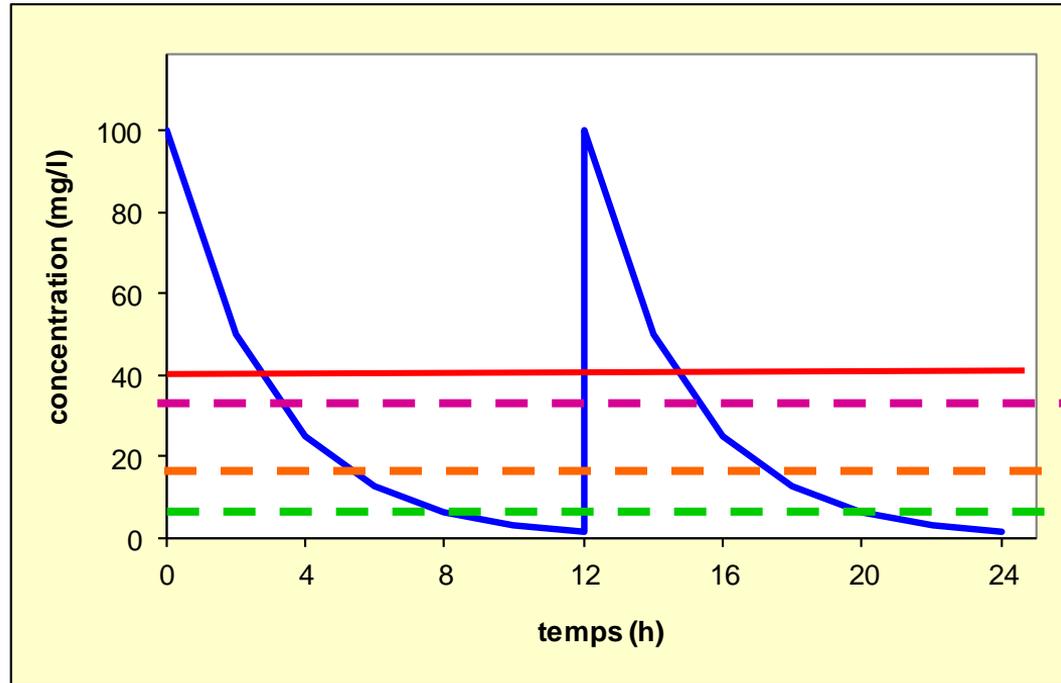
- CMI = 32
T > CMI ~ 70 % 
- CMI = 16
T > CMI ~ 100 % 
- CMI = 8
T > CMI ~ 100 % 

* β -lactamine avec une demi-vie de 2 h et un $V_d = 0.2$ l/kg

Les betalactamines (temps-dépendant)

Maintenir une concentration constante? **Infusion continue - dose totale: 4 g/jour**

cible $t \geq \text{CMI} = 50\%$



CMI = 32
T > CMI ~ 100 %
CMI = 16
T > CMI ~ 100 %
CMI = 8
T > CMI ~ 100 %



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

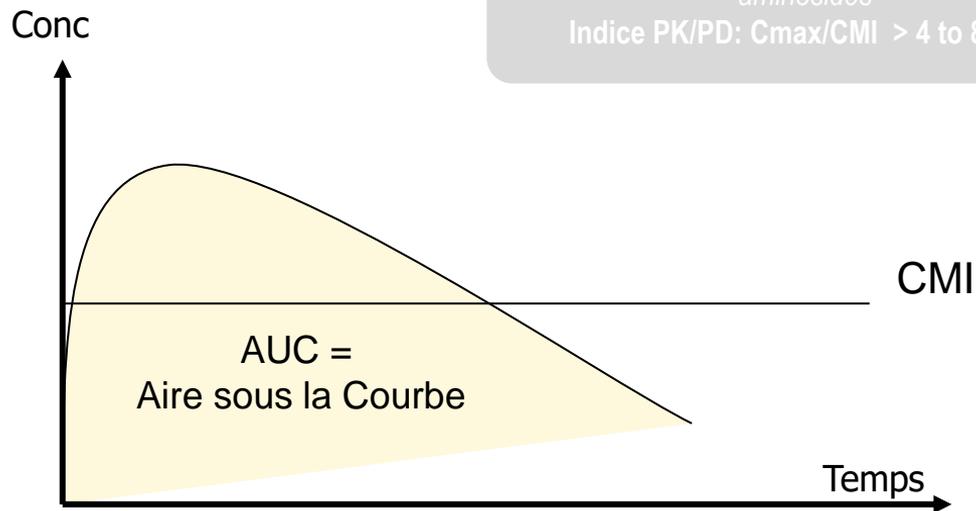
Les indices PK/PD pour résumer

Paramètres PK/PD	Pic / CMI
Antibiotiques	aminoglycoside
But	Optimiser la concentration

Paramètres PK/PD	$T [ATB] > CMI$
Antibiotiques	bétalactamines
But	Optimiser la durée d'exposition

D'autres paramètres à aborder ?

Glycopeptides, fluoroquinolones,
tetracyclines...
Indice PK/PD: $AUC/CMI > 125$



Antibiotiques "concentration-dépendants"
aminosides
Indice PK/PD: $C_{max}/CMI > 4$ to 8 CMI

Antibiotiques "temps-dépendants"
 β -lactamines
Indice PK/PD: $Temps > CMI > 50\% \Delta t$

D'autres paramètres à aborder ?

Paramètres PK/PD	Pic / CMI
Antibiotiques	aminoglycoside
But	Optimiser la concentration

Paramètres PK/PD	T [ATB] > CMI
Antibiotiques	bétalactamines
But	Optimiser la durée d'exposition

Paramètres PK/PD	AUC/CMI
Antibiotiques	Fluoroquinolones Glycopeptides Tétracyclines...
But	Optimiser la dose journalière

D'autres paramètres à aborder ?

- **La toxicité**

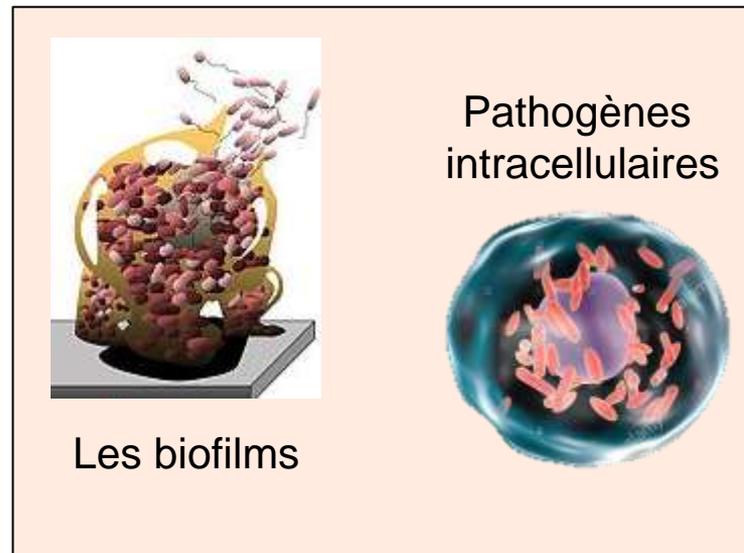
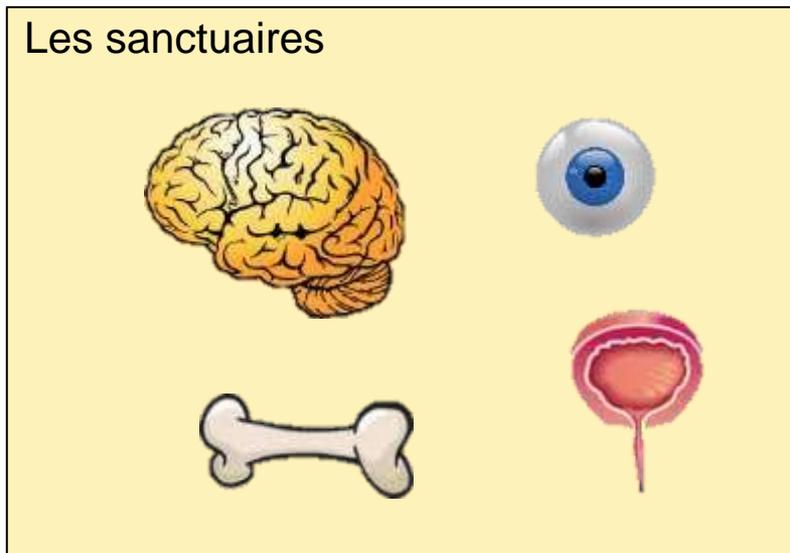


pics TROP élevés = Effets secondaires



D'autres paramètres à aborder ?

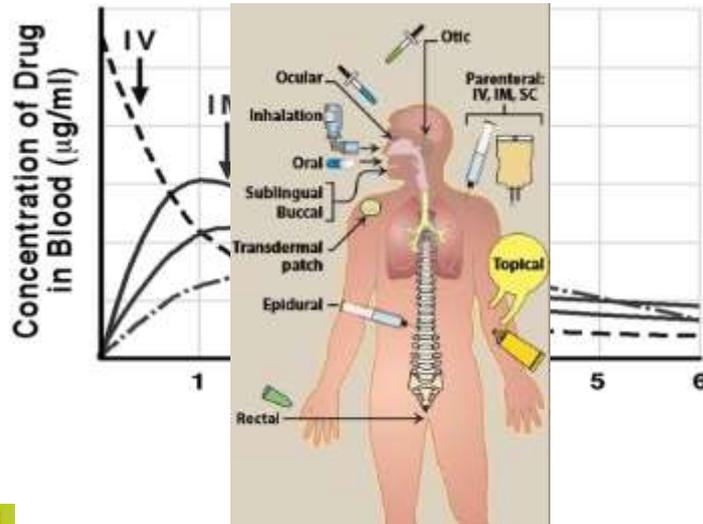
- **L'accessibilité au site d'infection**



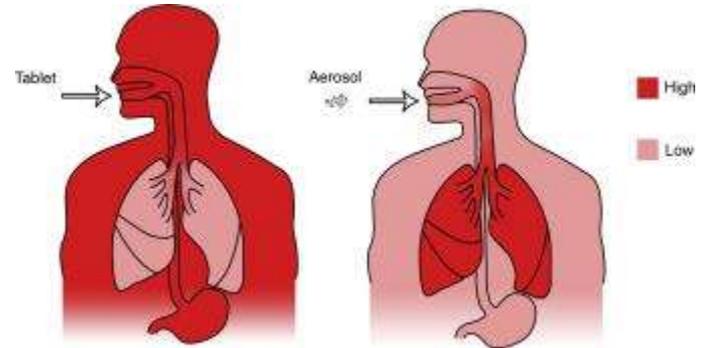
D'autres paramètres à aborder ?

- Le type d'administration

IV vs IM vs PO



Infection pulmonaire



D'autres paramètres à aborder ?

- Les associations d'antibiotiques



Synergie
 $1 + 1 > 2$



Elargir le spectre
Eviter l'émergence
de résistances

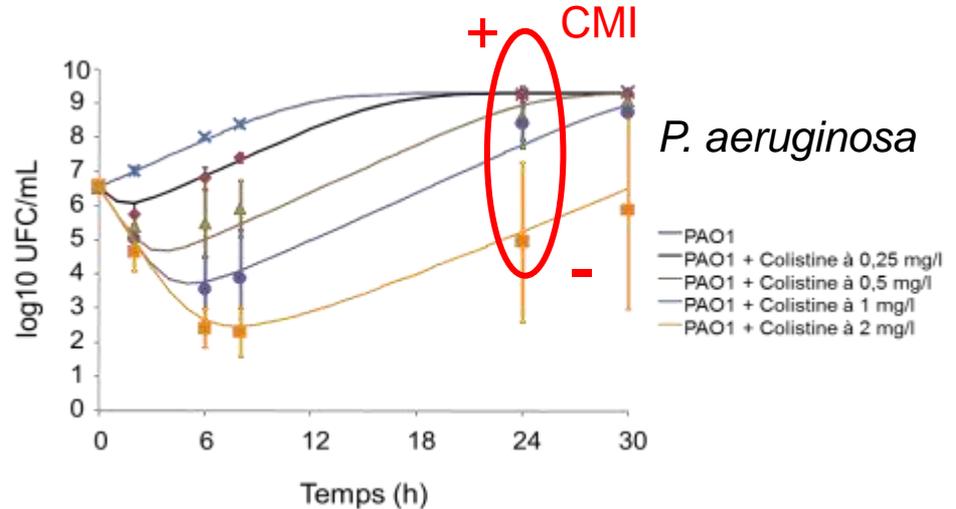
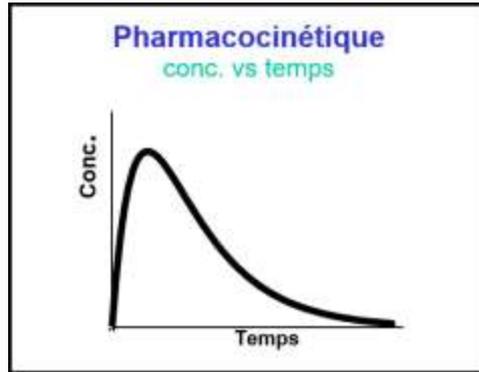


Réduire les doses
(toxicité)

Mais comment les administrer ???

Les limites de tout ça

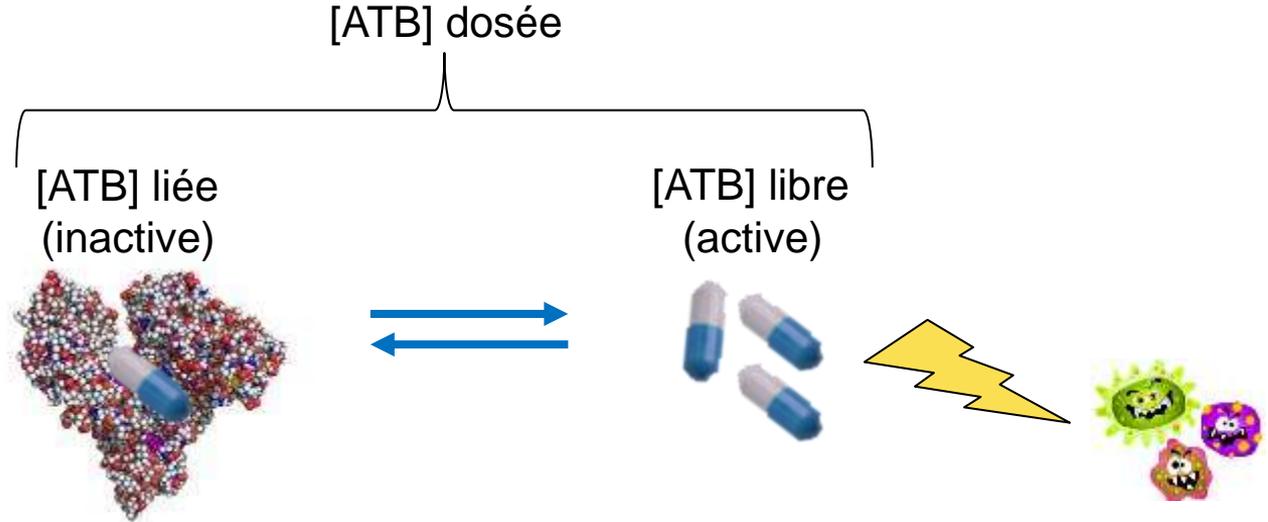
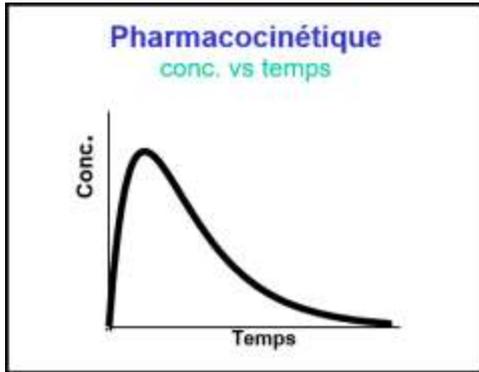
- Le paramètre CMI est à [ATB] constante or...



Courbes de survie *in vitro*
(kill curves)

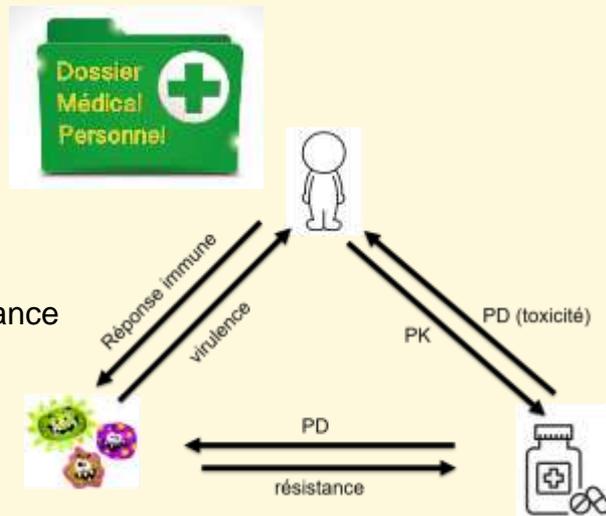
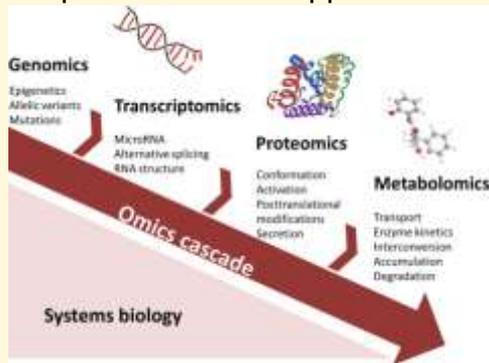
Les limites de tout ça

- Les [ATB] mesurées sont totales or...

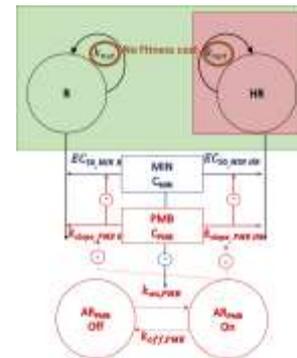


Et à l'avenir?

Comprendre le développement de résistance



Modèle mathématiques



« Machine learning »



Merci...

INSERM U1070 : « Pharmacologie des anti-infectieux »



21^{es} JNI, Poitiers du 9 au 11 septembre 2020

