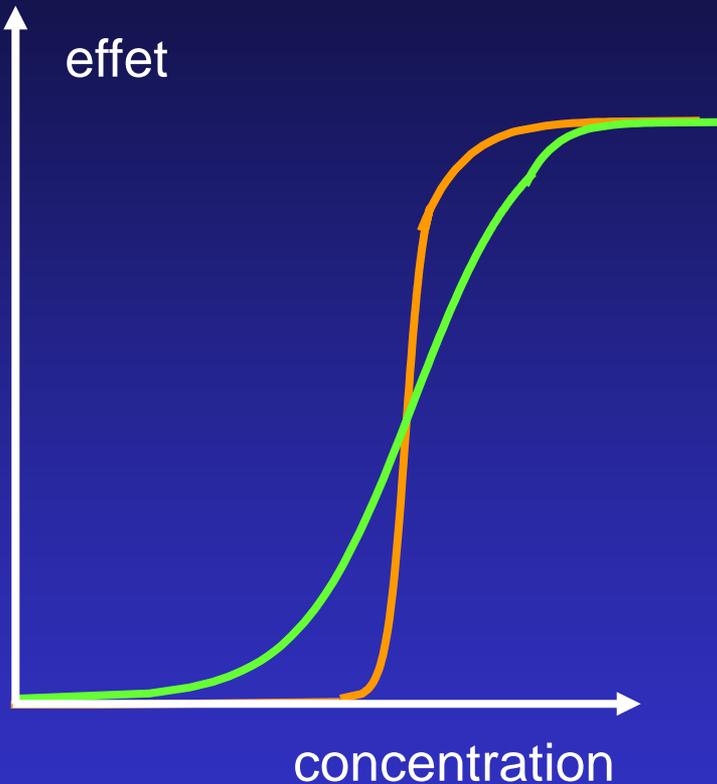


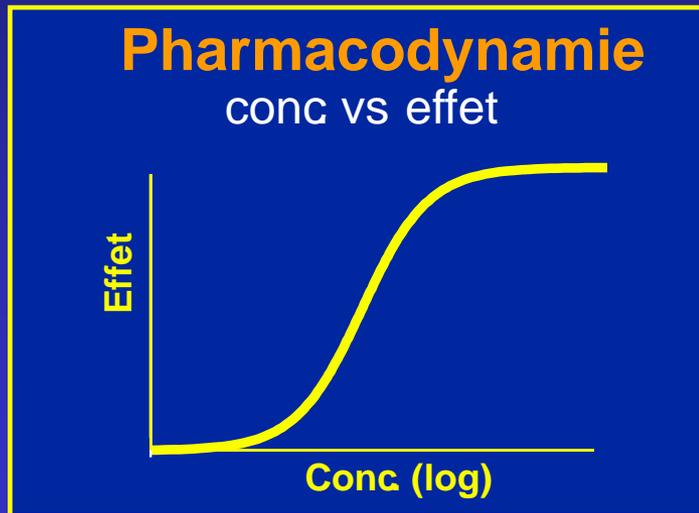
Pharmacodynamie: concepts

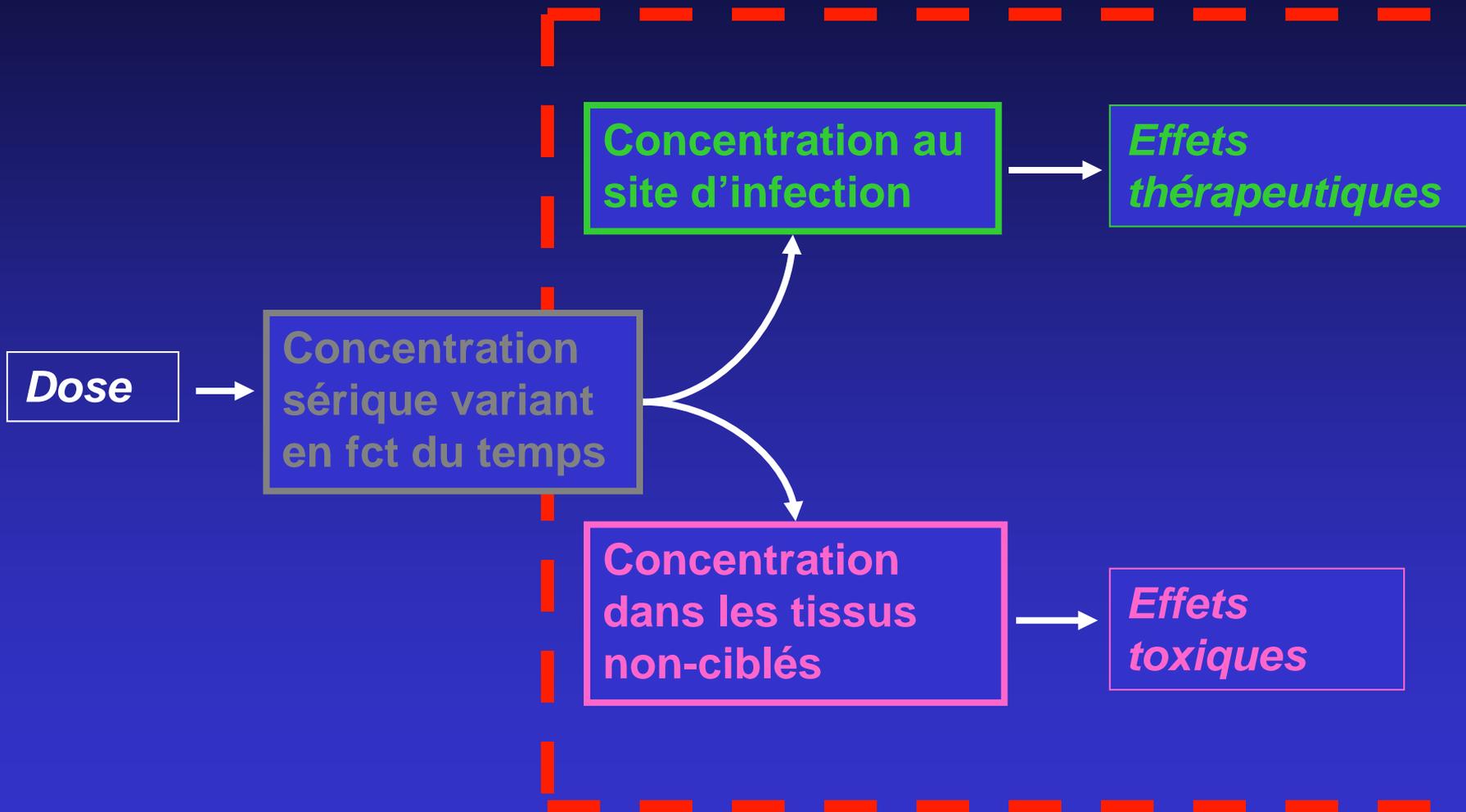


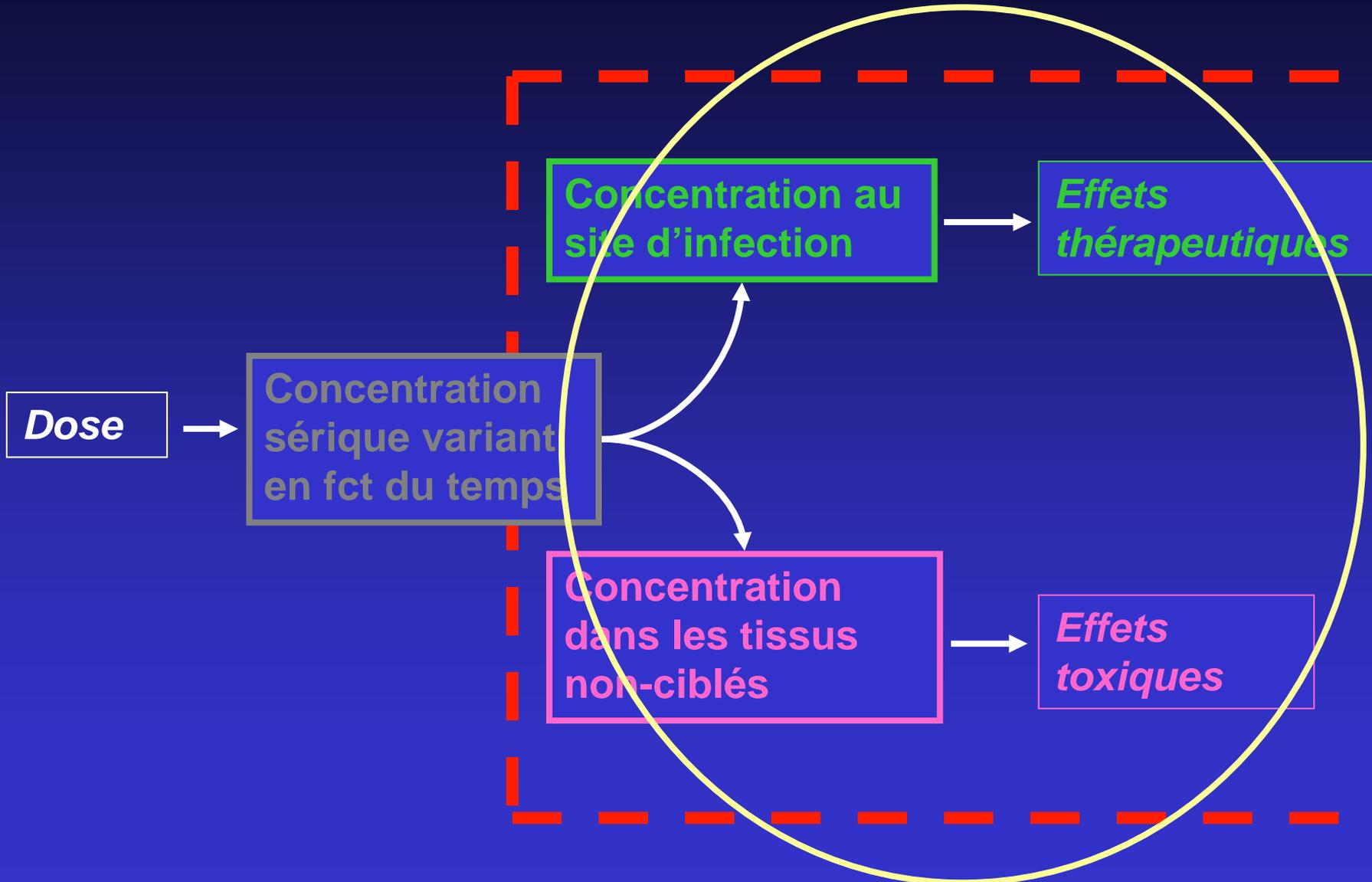
- En quoi consiste la pharmacodynamie (PD) ?
- Modèles d'études des relations dose-effet
 - Le modèle “tout-ou-rien”
 - Le modèle linéaire
 - Le modèle sigmoïde
- Influence du temps

En quoi consiste la pharmacodynamie ?

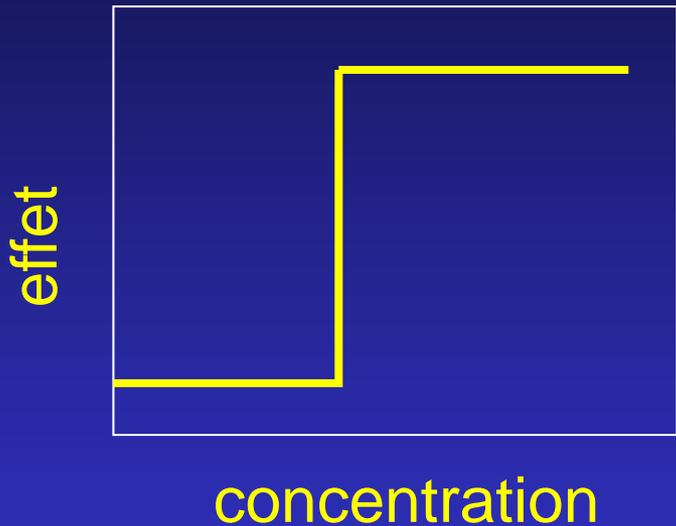
Ce que le médicament fait à l'organisme ...







Pharmacodynamie : le modèle tout-ou-rien



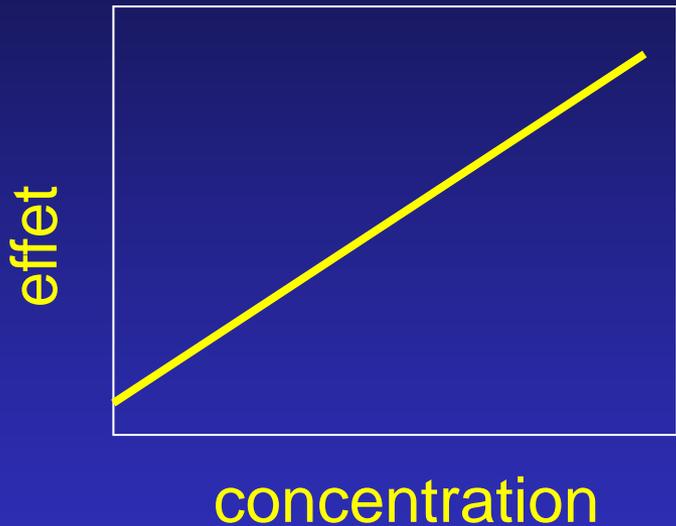
- Seuil brutal pour observer une activité
- Effet maximal obtenu immédiatement

C'est le modèle considéré pour

- **La définition des points critiques !! (S - R)**
- **un résultat clinique "succès / échec" !!**

MAIS peut-on être tout à fait noir ou blanc ?

Pharmacodynamie : le modèle linéaire ...

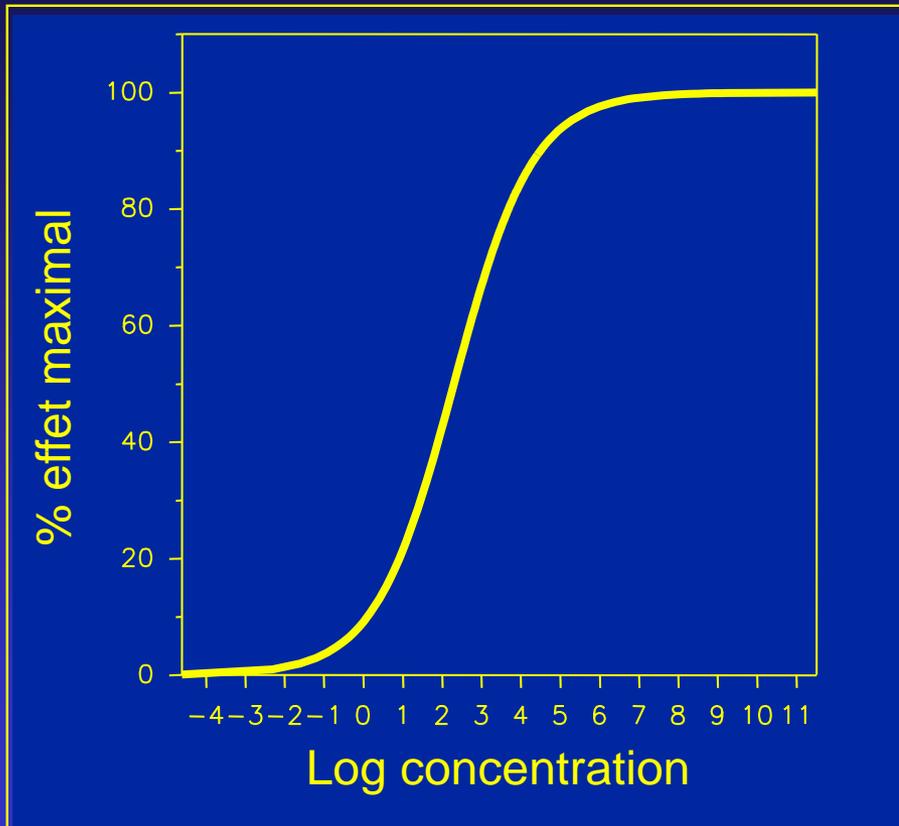


- L'effet augmente de façon continue en fonction de la dose

C'est le modèle considéré dans l'approche "dose élevée pour infections sévères" ...

→ *Au plus je donne, au plus le médicament sera actif, ... n'est-ce pas ?*

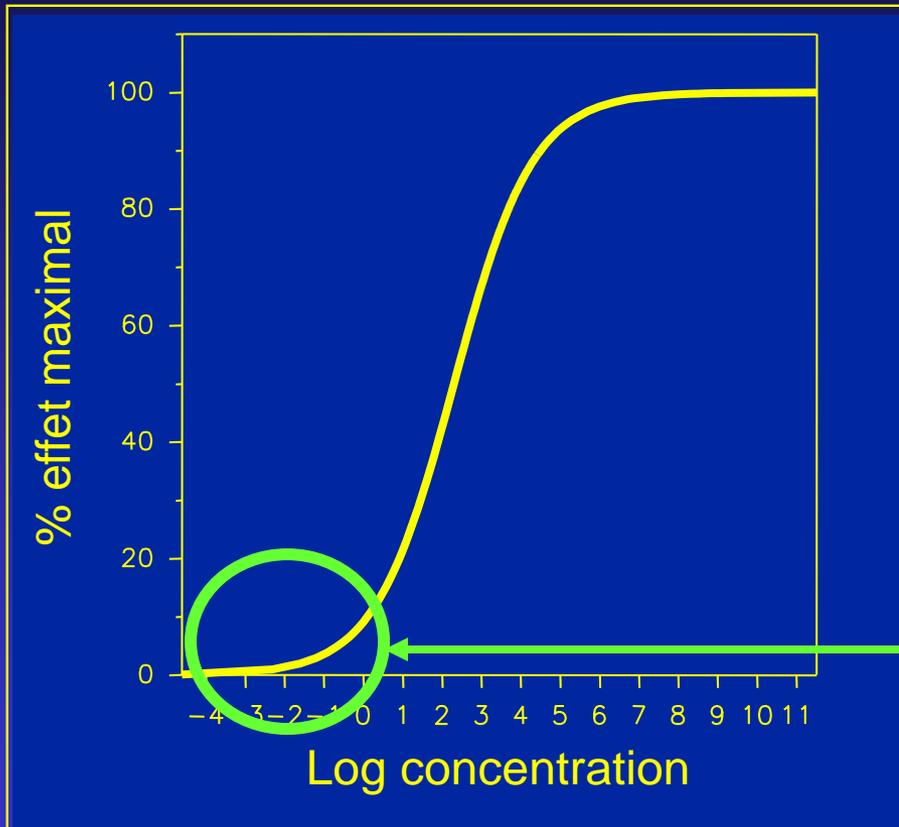
Pharmacodynamie : le modèle sigmoïde



- seuil de concentration minimale
- dose-réponse dans une zone déterminée
- maximum atteint

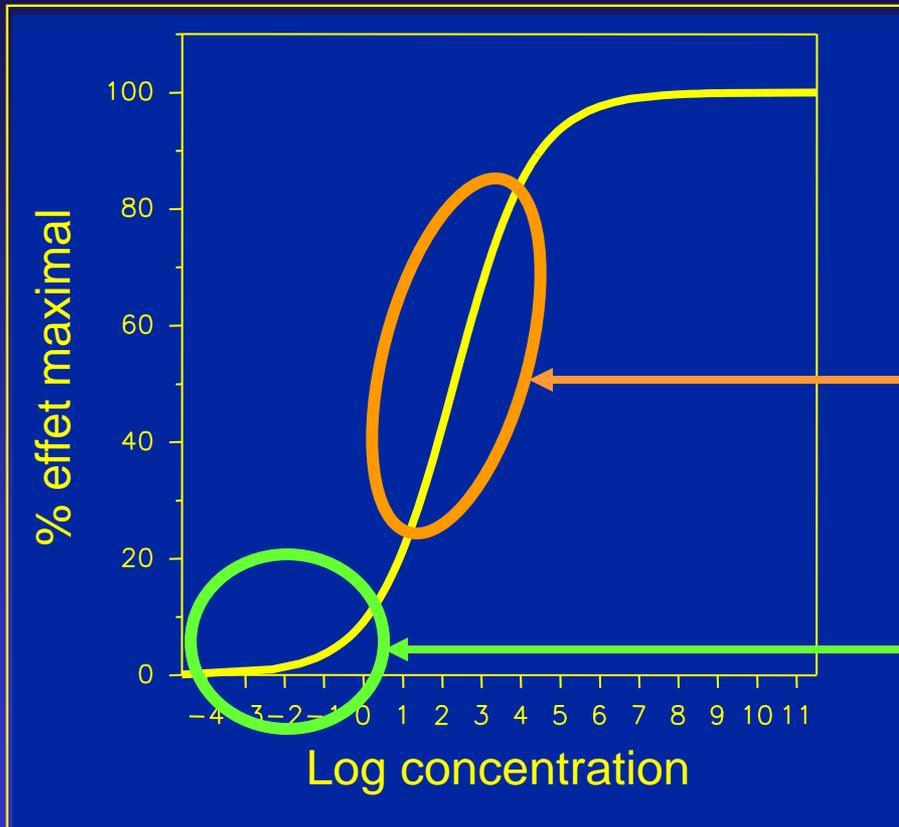
C'est le modèle pharmacologique classique, qui correspond à la réalité

Pharmacodynamie : le modèle sigmoïde



Limite inférieure de l'activité

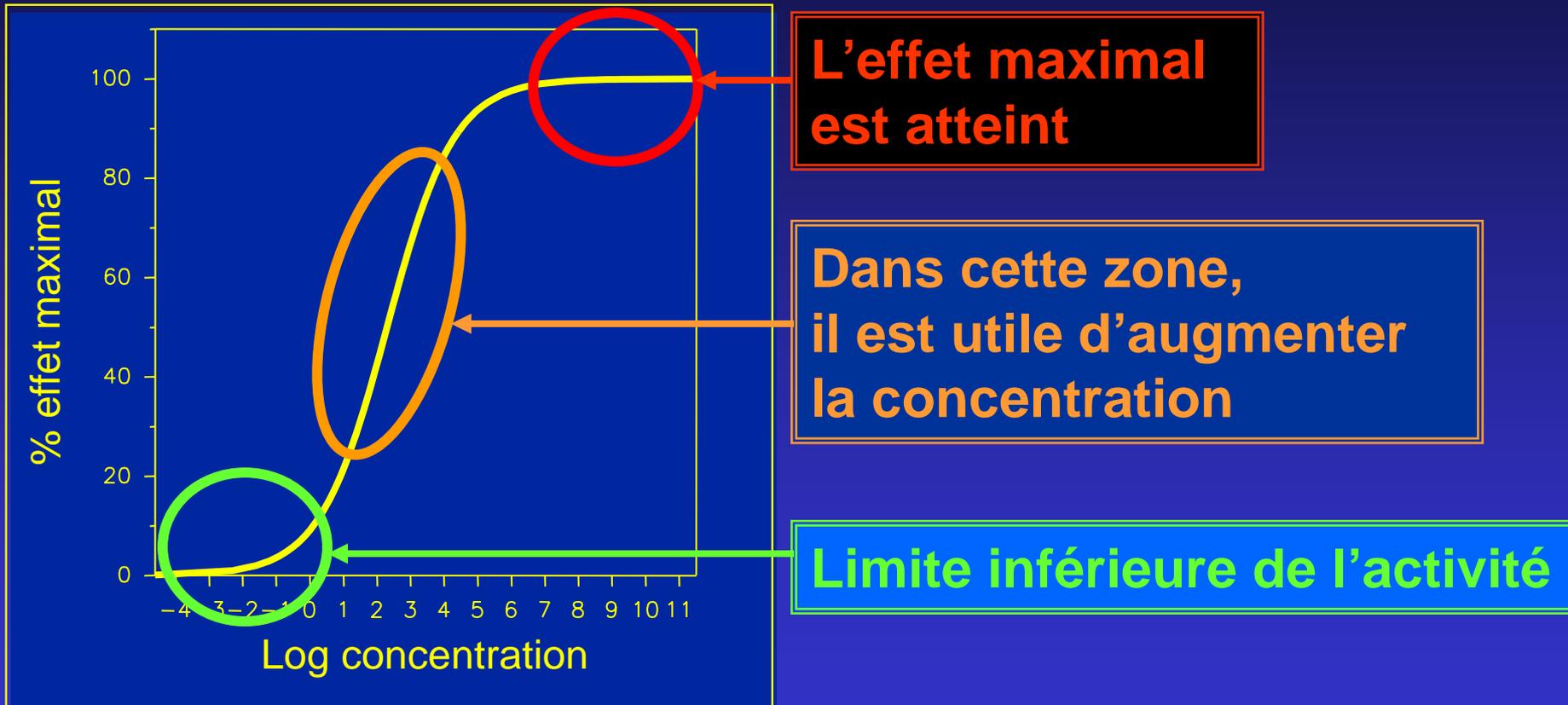
Pharmacodynamie : le modèle sigmoïde



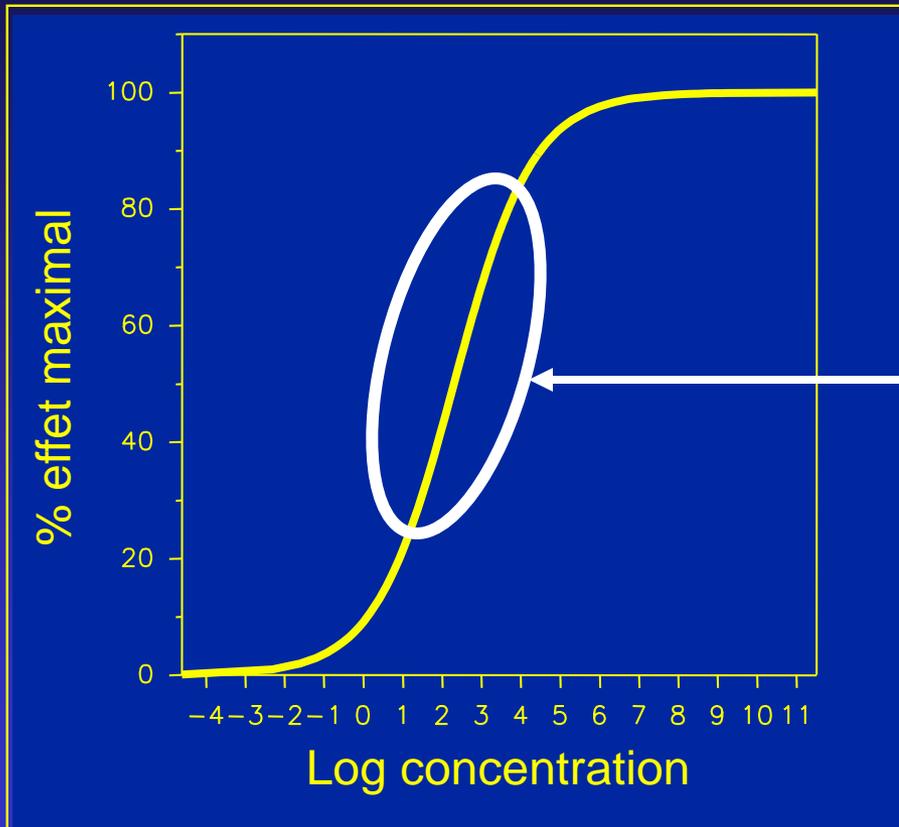
Dans cette zone,
il est utile d'augmenter
la concentration

Limite inférieure de l'activité

Pharmacodynamie : le modèle sigmoïde

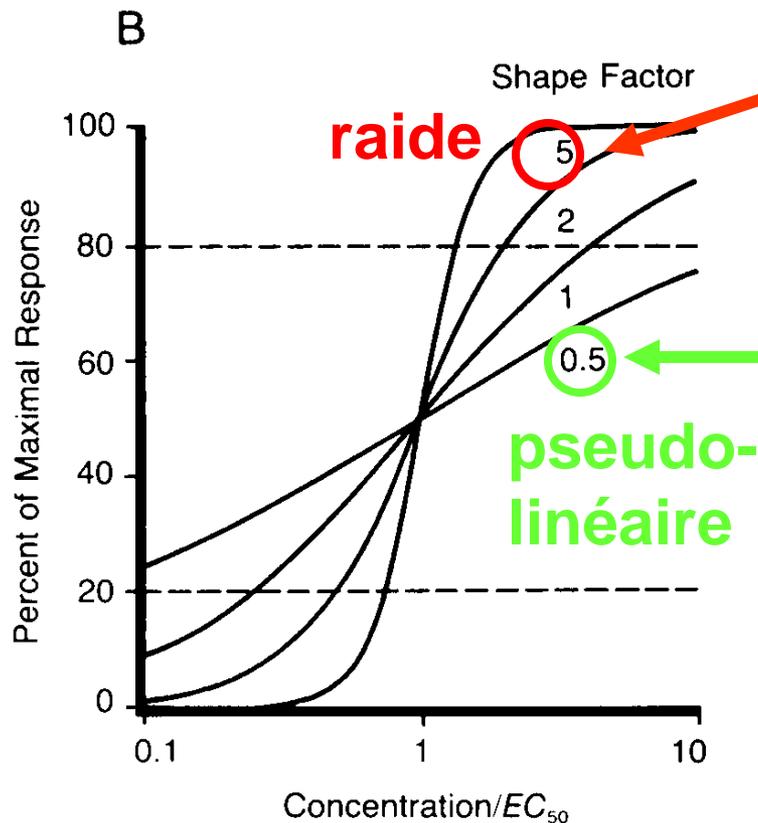


Réponse sigmoïde: importance de l'allure de la courbe



L'allure de la courbe décrit la "raideur" de la réponse (étendue de la zone de concentrations où l'effet de la concentration se manifeste)

Pour certains antibiotiques, la pente est raide; pour d'autres, moins...



β -lactames,
vancomycine, ... :

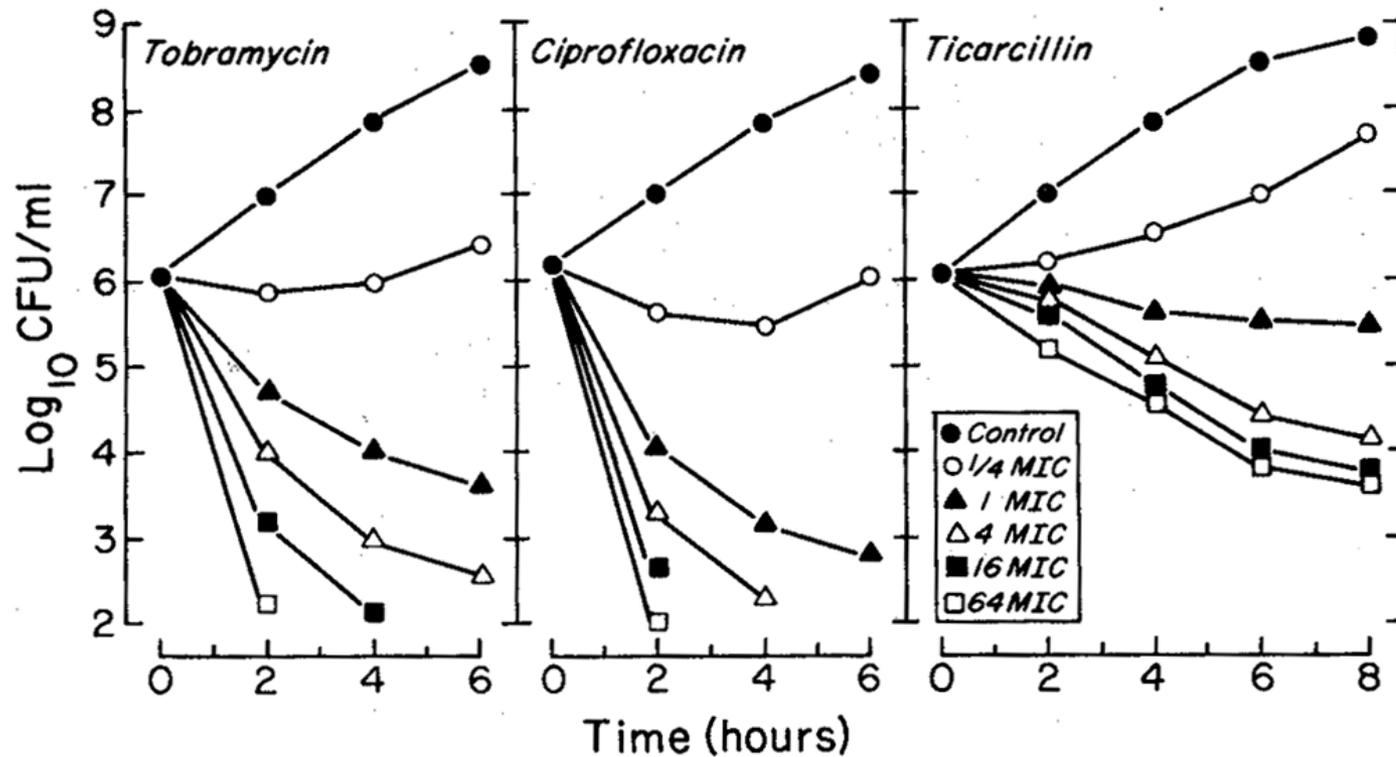
- zone de dose-effet étroite
- tendance à l'effet 'tout-ou-rien'

aminoglycosides,
fluoroquinolones :

- zone de dose-effet étendue
- une augmentation de concentration entraîne un accroissement de l'effet

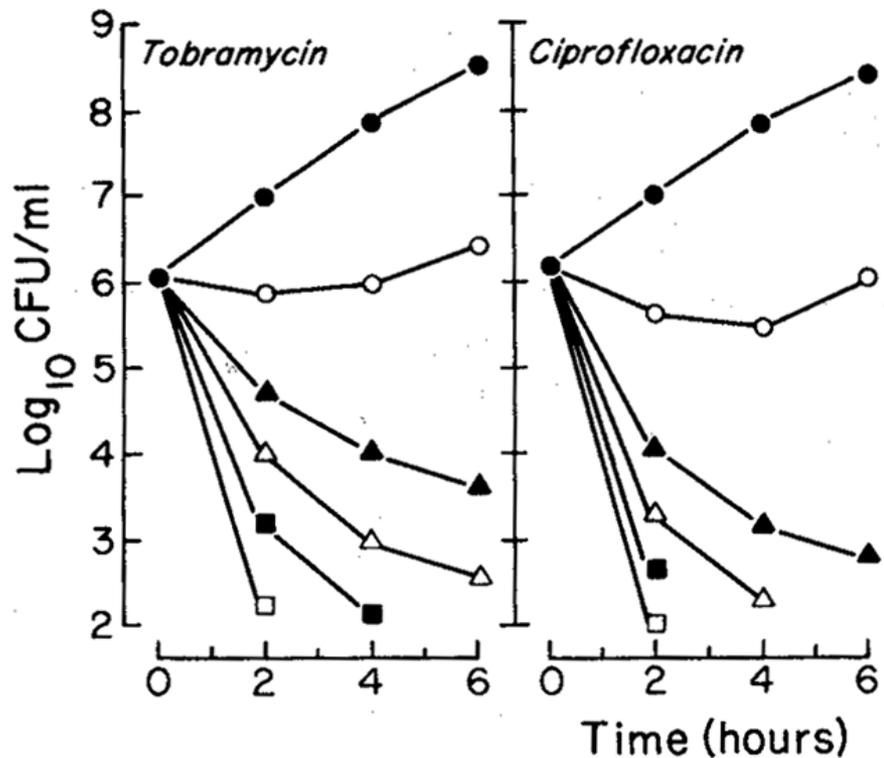
Pharmacodynamie : influence du temps ...

L'action de tous les antibiotiques dépend du temps ...

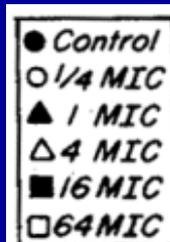


Pharmacodynamie : influence du temps ...

Mais certains tuent si vite que le temps devient peu important.



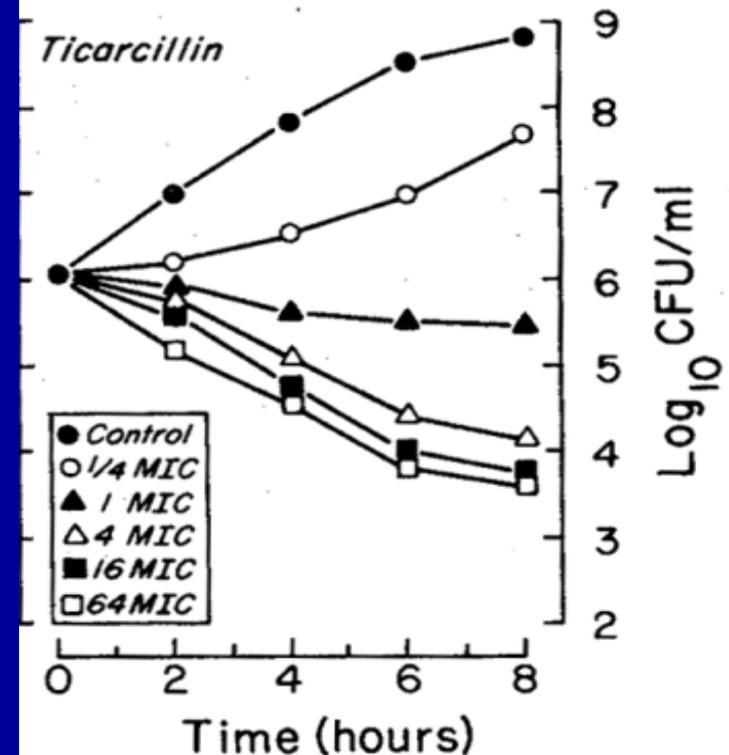
avec un **aminoglycoside** (tobramycine), ou une **fluoroquinolone** (ciprofloxacine), on obtient une réduction de 4 log en moins de 4-6 h pour une concentration = 4 X CMI



Pharmacodynamie : influence du temps ...

Mais certains tuent si vite que l'effet du temps devient négligeable

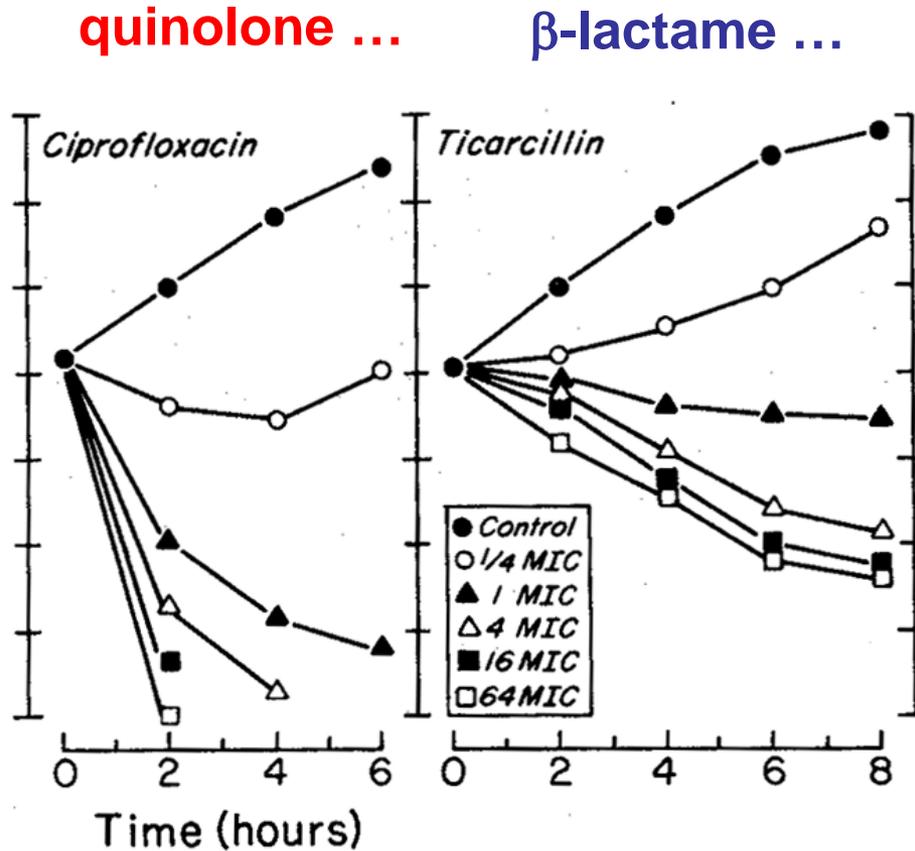
Mais avec une **β -lactame**, on obtient seulement une réduction de 2 log en 6 h, ... et pas beaucoup plus si on augmente la concentration au-dessus de 4 X la CMI



Une simple comparaison *in vitro*

- bactéries en bouillon
- concentrations croissantes
- (multiples de la CMI)
- mesure de la variation du nombre de colonies au cours du temps

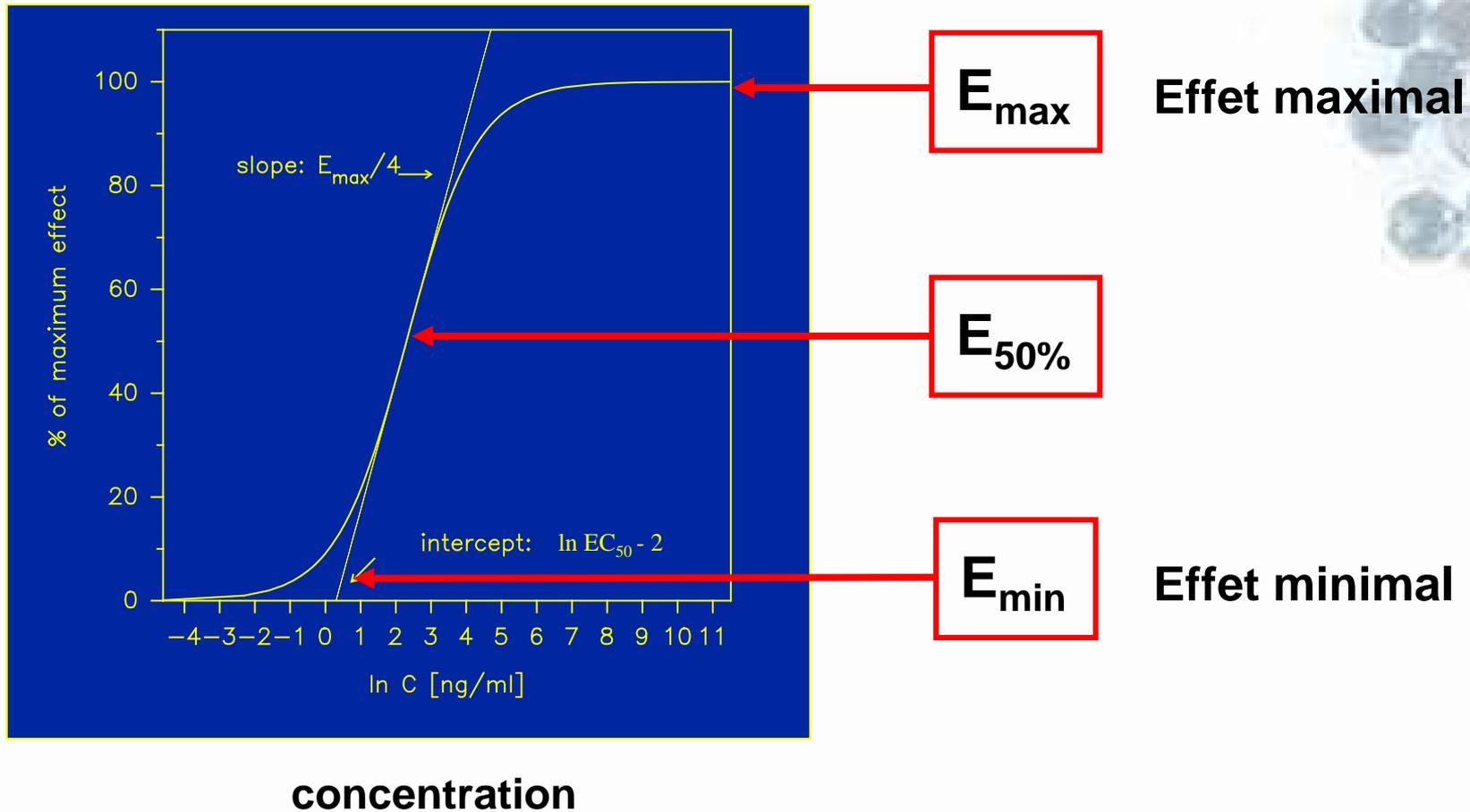
Craig et al., 1998



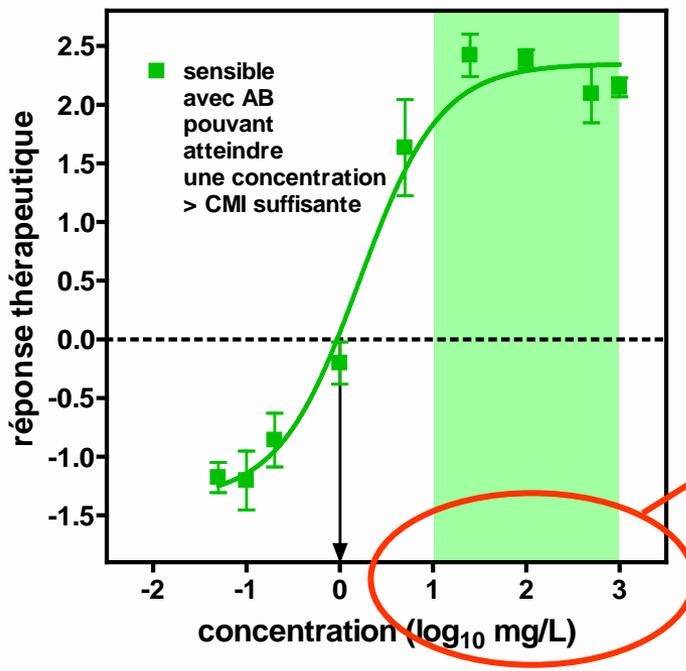
Rapide et
concentration-
dépendant

Lent et temps
dépendant

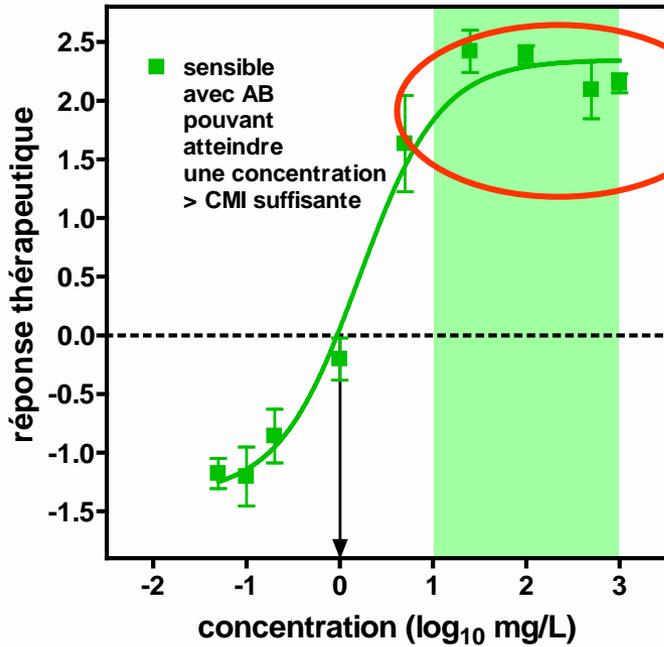
Un antibiotique, comme tout médicament, suit la d'action des masses



Mais il faut tenir compte de la fenêtre pharmacocinétique



Fenêtre typique d'une β -lactame:
de 10 à 1000 x la CMI...



Fenêtre pharmacocinétique et réponse thérapeutique

β -lactames: effet quasi-toujours atteint

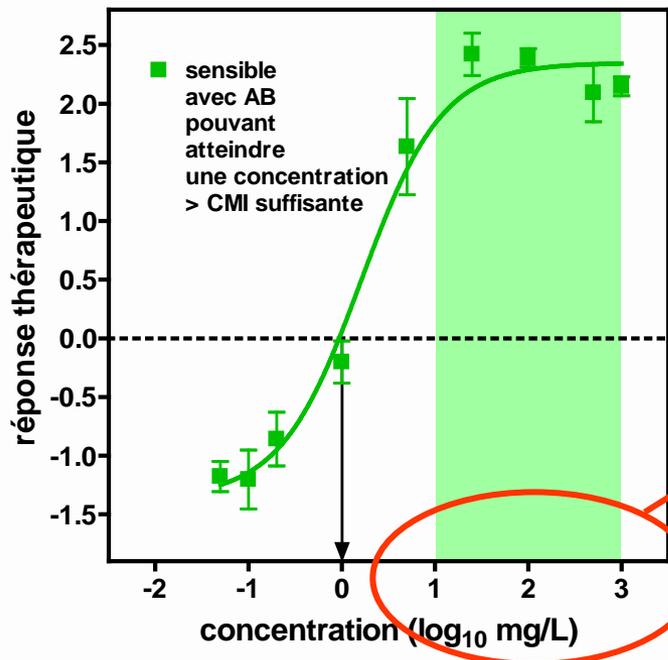
➔ seul le **temps** peut devenir critique

➔ l'antibiotique devient donc **temps-dépendant**

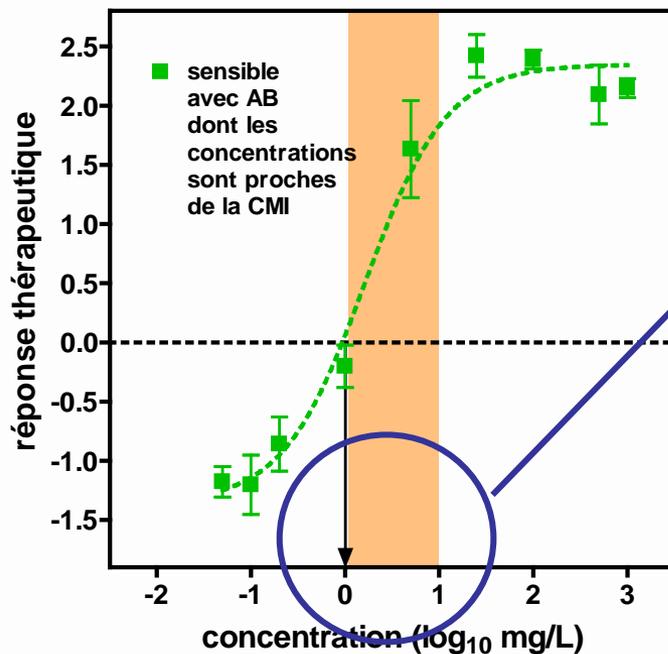
☞ (effet max. si concentr. > 4 x la CMI)

Mais il faut tenir compte de la fenêtre pharmacocinétique

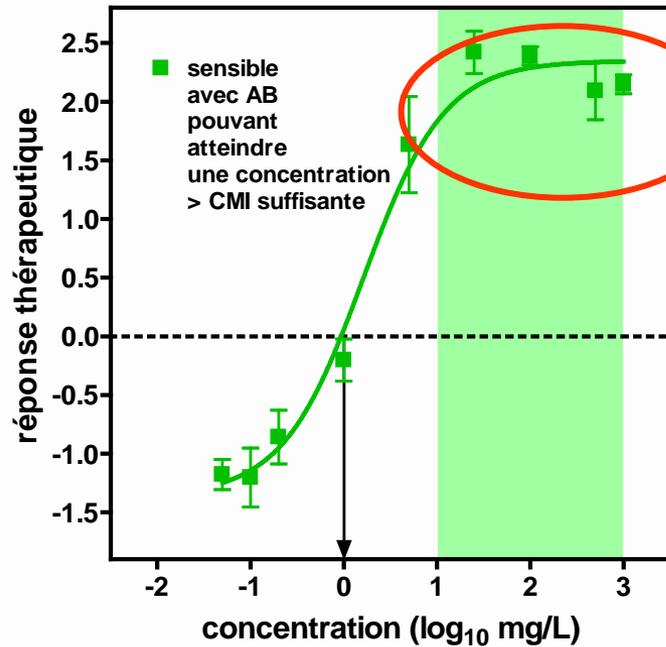
Fenêtre typique d'une β -lactame:
de 10 à 1000 x la CMI...



Fenêtre typique d'une fluoroquinolone ou d'un aminoglycoside:
de 1 à 10 x la CMI ...



Fenêtre pharmacocinétique et réponse thérapeutique

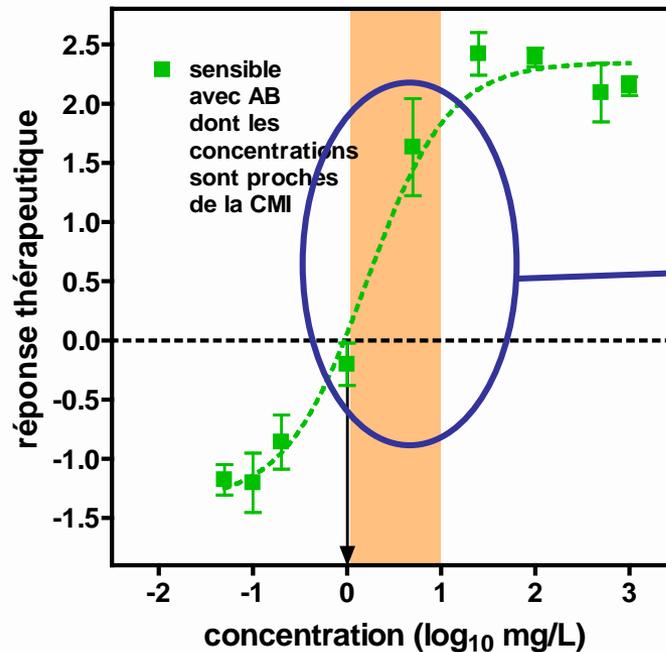


β-lactames: effet quasi-toujours atteint

➔ seul le **temps** peut devenir critique

➔ l'antibiotique devient donc **temps-dépendant**

☞ (effet max. si concentr. > 4 x la CMI)



Fluroquinolones ou aminoglycosides: effet variable selon la **concentration**

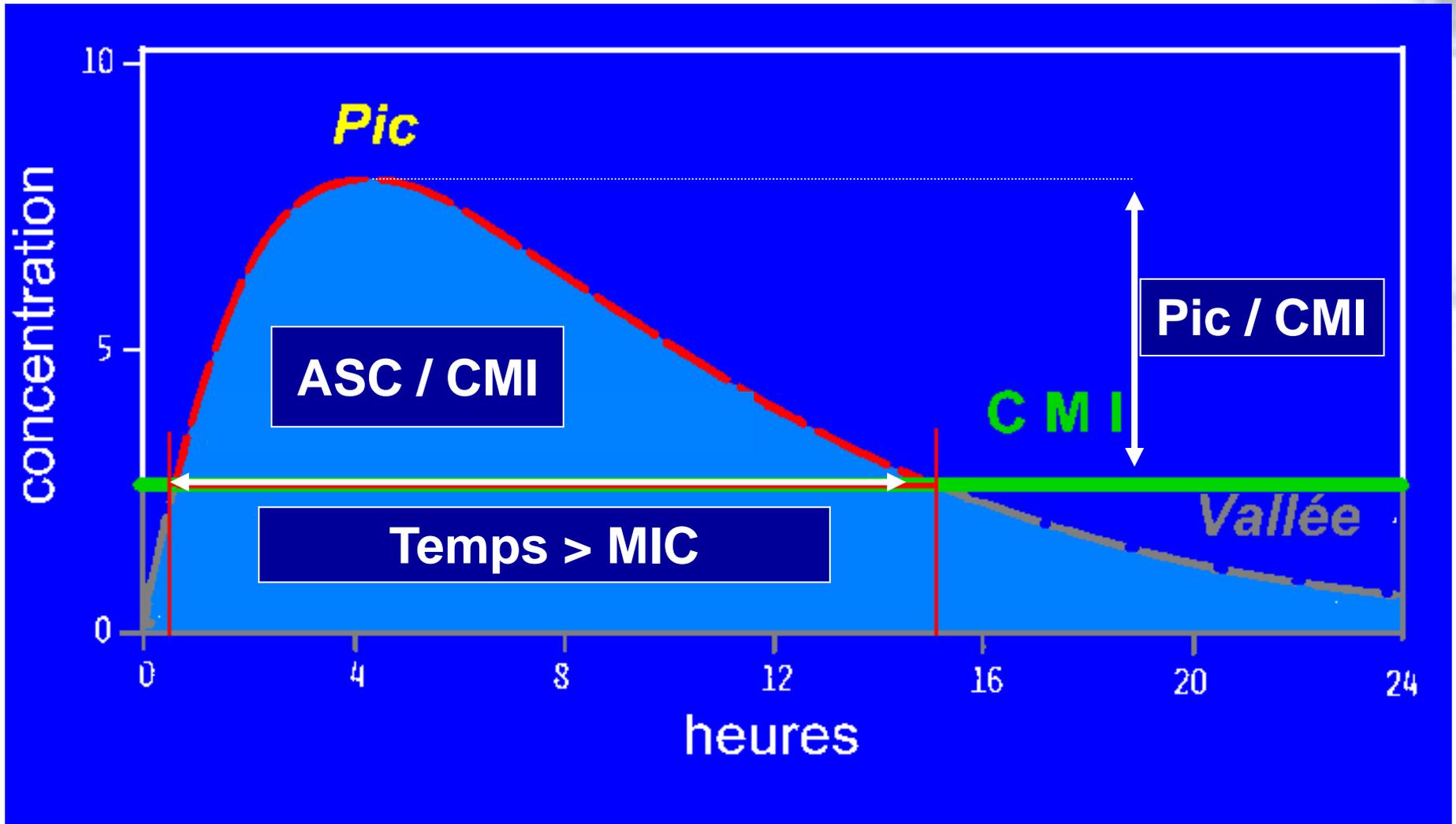
➔ la **concentration** ET le temps sont critiques

➔ antibiotique concentration x temps-dépendant (C_{max} et AUC_{24h})

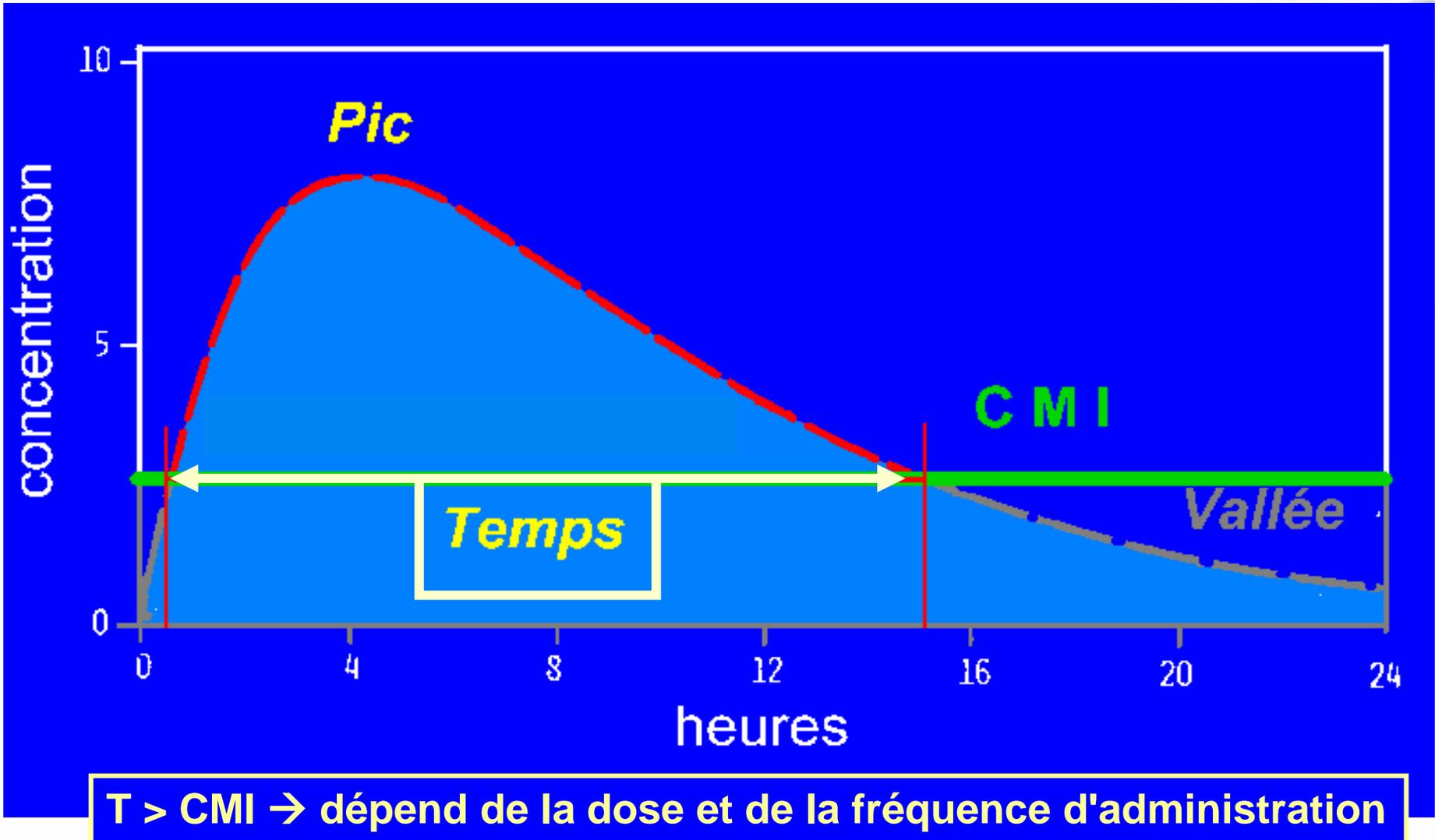
☞ Exemple pr les fluoroquinolones et un Gram -):

(concentr. > 10 x la CMI et ASC > 125)

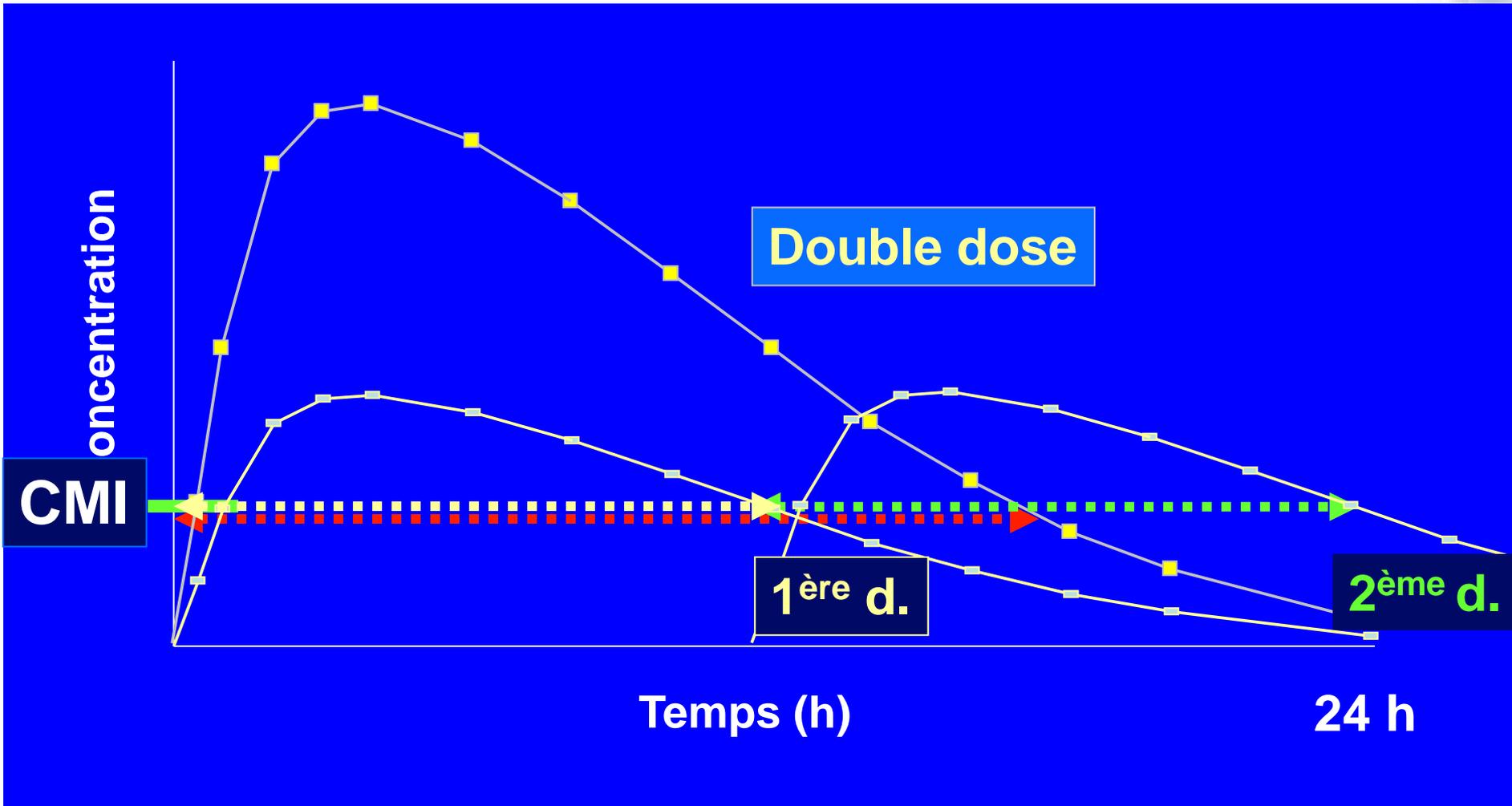
Les paramètres PK/PD



Que signifie un " temps > CMI " ... ?



Temps > CMI: faut-il augmenter la dose ou la fréquence d'administration ?



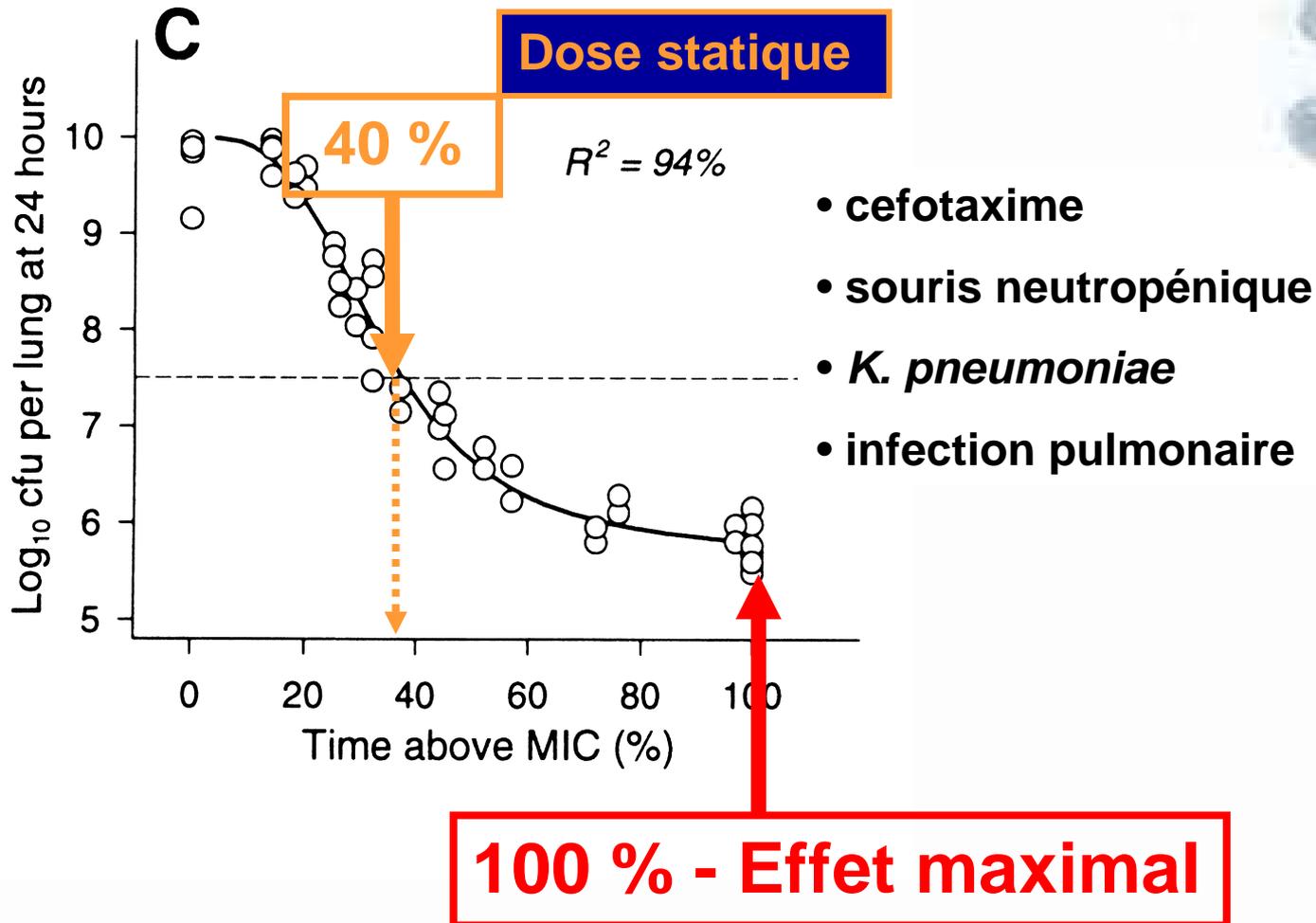
Dès lors, si vous voulez être efficace (exemples) ...

Si vous choisissez une β -lactame ...

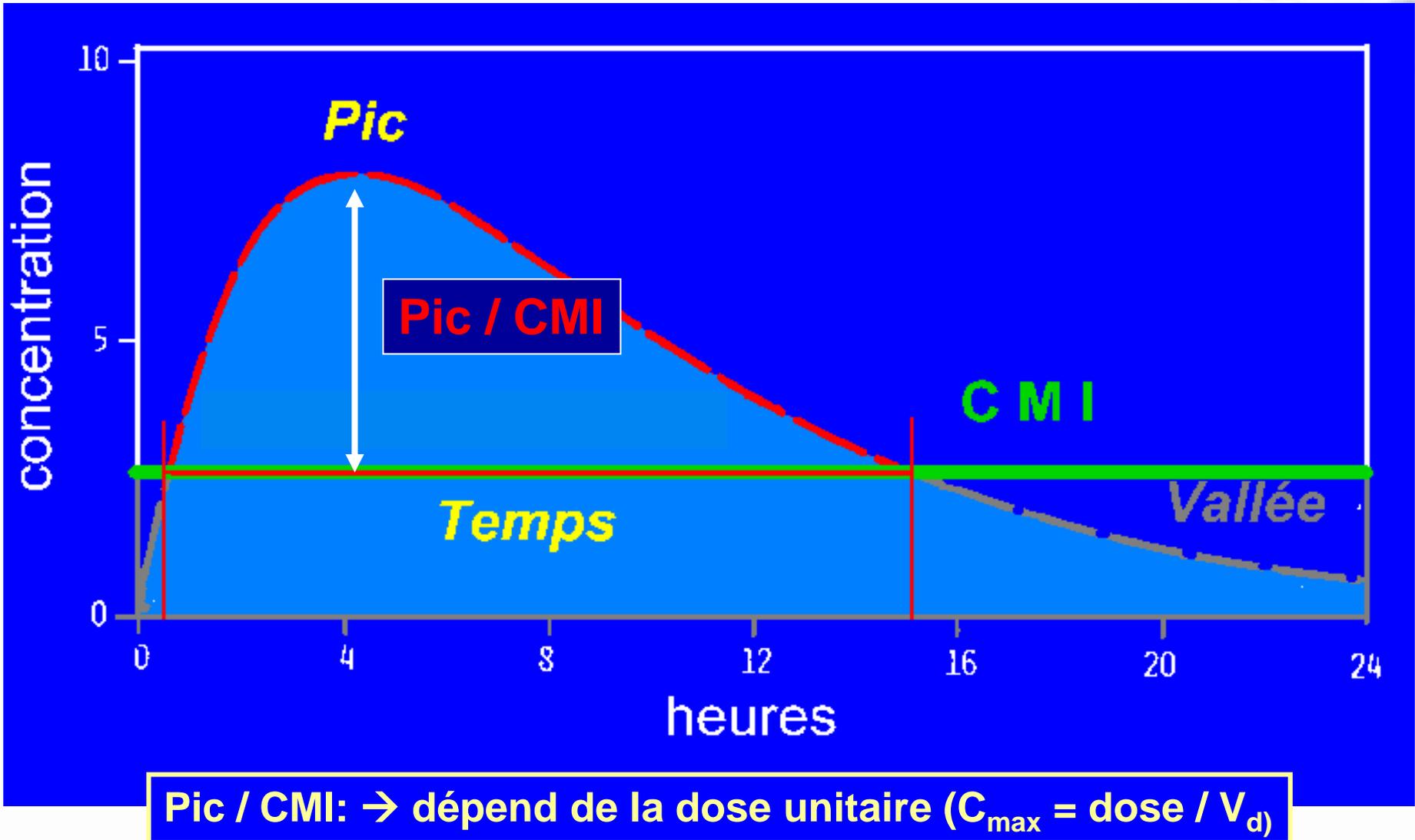
- donnez la plusieurs fois par jour (3 à 4 fois; ou utilisez une "forme retard");
- ajustez (dose et fréquence) pour que la concentrations sérique (libre) demeure au-delà de la CMI des germes considérés (au moins 40 % du temps mais peut-être 100 % ...)

Dès lors, si vous voulez être efficace (exemples) ...

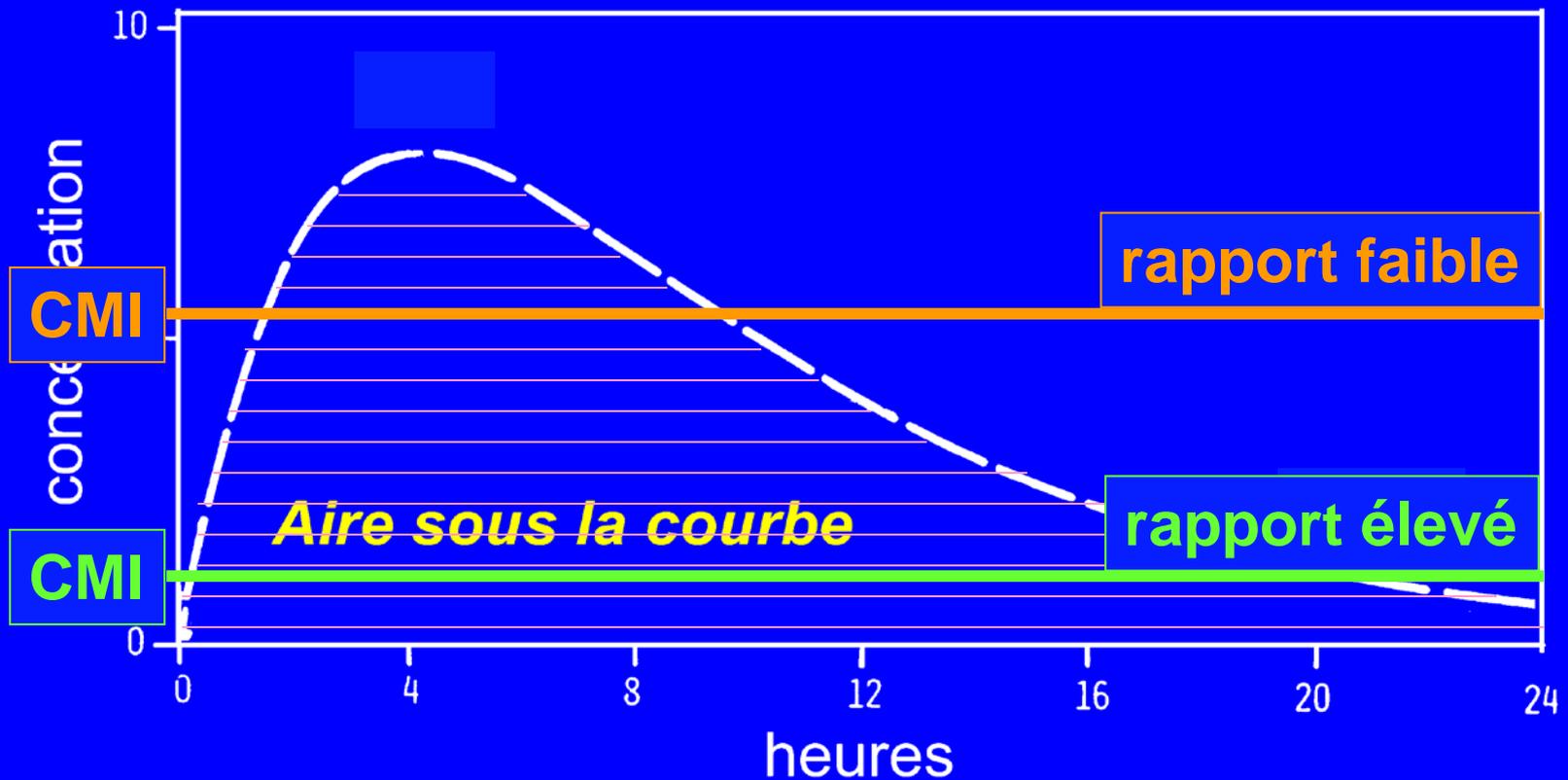
Si vous choisissez une β -lactame ...



Que signifie un rapport "PIC / CMI " ... ?



Que veut dire une "ASC / CMI" ?



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

Dès lors, si vous voulez être efficace (exemples) ...

Si vous décidez d'utiliser une fluoroquinolone ...

- vérifiez que VOTRE fluoroquinolone crée un pic suffisant (10 x the MIC);
- permet d'obtenir une ASC_{24h} / CMI d'au moins 30 pour un Gram (+) à 125 pour un Gram - .

Drug	Typical daily dosage ^a	Typical PK values	
		C_{max} in mg/L total/free (dose)	AUC_{24h} (mg × h/L) total/free
Norfloxacin	800 mg	1.4/1.1 (400 mg PO)	14/11
Ciprofloxacin	1000 mg	2.5/1.75 (500 mg PO)	24/18
Ofloxacin	400 mg	4/3 (400 mg PO)	40/30
Levofloxacin	500 mg	4/2.8 (500 mg PO)	40/28
Moxifloxacin	400 mg	3.1/1.8 (400 mg PO)	35/21

Un exemple (probablement catastrophique) de concentrations critiques irréalistes

Drug	Typical daily dosage ^a	Typical PK values		Proposed PK/PD upper limit		Breakpoints (mg/L) ^d
		C _{max} in mg/L total/free (dose)	AUC _{24 h} (mg × h/L) total/free	Efficacy ^b	Prevention of resistance ^c	NCCLS (S/I/R)
Norfloxacin	800 mg	1.4/1.1 (400 mg PO)	14/11	0.1–0.4	0.1	≤4/8/>16 ^j
Ciprofloxacin	1000 mg	2.5/1.75 (500 mg PO)	24/18	0.2–0.8	0.2	≤1/2/>4 ^k
Ofloxacin	400 mg	4/3 (400 mg PO)	40/30	0.3–0.9	0.4	≤2/4/8 ^l
Levofloxacin	500 mg	4/2.8 (500 mg PO)	40/28	0.3–0.9	0.3	≤2/4/8 ^l
Moxifloxacin	400 mg	3.1/1.8 (400 mg PO)	35/21	0.2–0.7	0.2	≤1/2/4 ^m

NCCLS, National Committee for Clinical Laboratory Standards (Clinical and Laboratory Standards Institute) (<http://www.ncc>)

^a as per official labellings

^b AUC_{24 h}/MIC ratio ranging from 30 to 100

^c C_{max}/MIC ratio of 10 (also needed for efficacy).

Van Bambeke F, Michot JM, Van Eldere J, Tulkens PM.
Quinolones in 2005: an update. Clin Microbiol Infect. 2005 Apr;11(4):256-80. PMID: 15760423

Pharmacodynamie : concentration x temps

antibiotique

dose-
réponse

influence
du temps

conséquence
clinique

- β -lactames (toutes)
- glycopeptides
- macrolides
- tétracyclines

zone
étroite

essentielle

- le temps d'exposition doit être prolongé
- des concentrations très élevées ne sont pas importantes

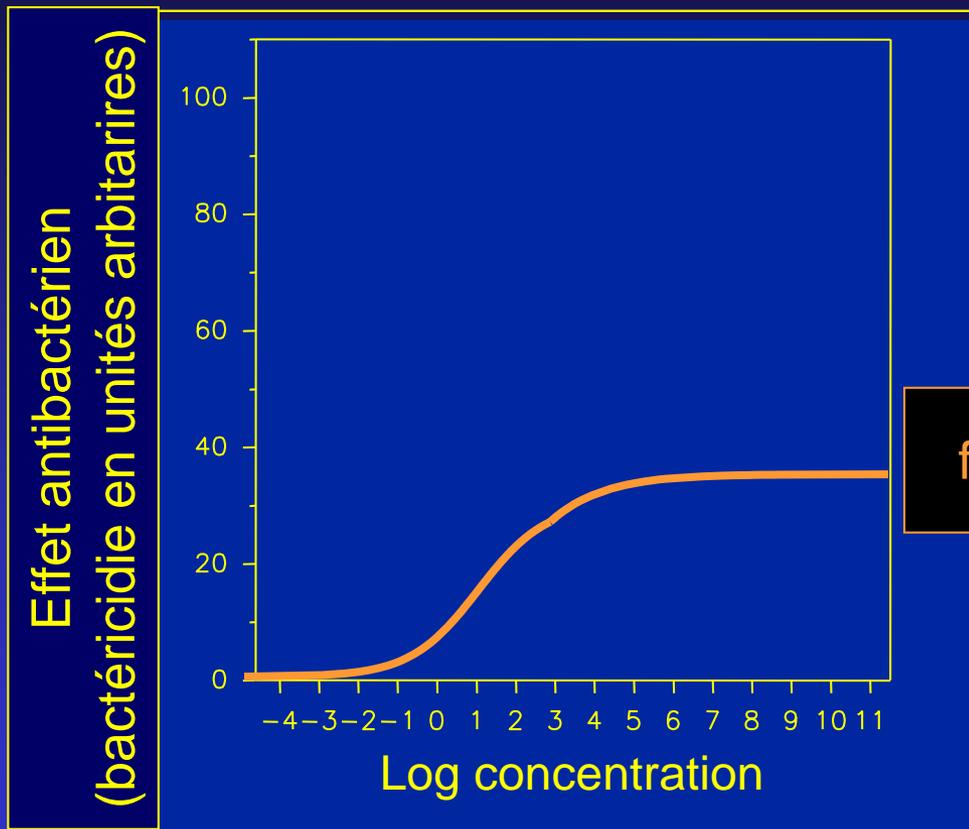
- aminoglycosides
- fluoroquinolones

zone
étendue

limitée

- la concentration est importante
- le temps d'exposition n'est pas essentiel

Certains antibiotiques sont plus puissants que d'autres : recherche de l' E_{max}

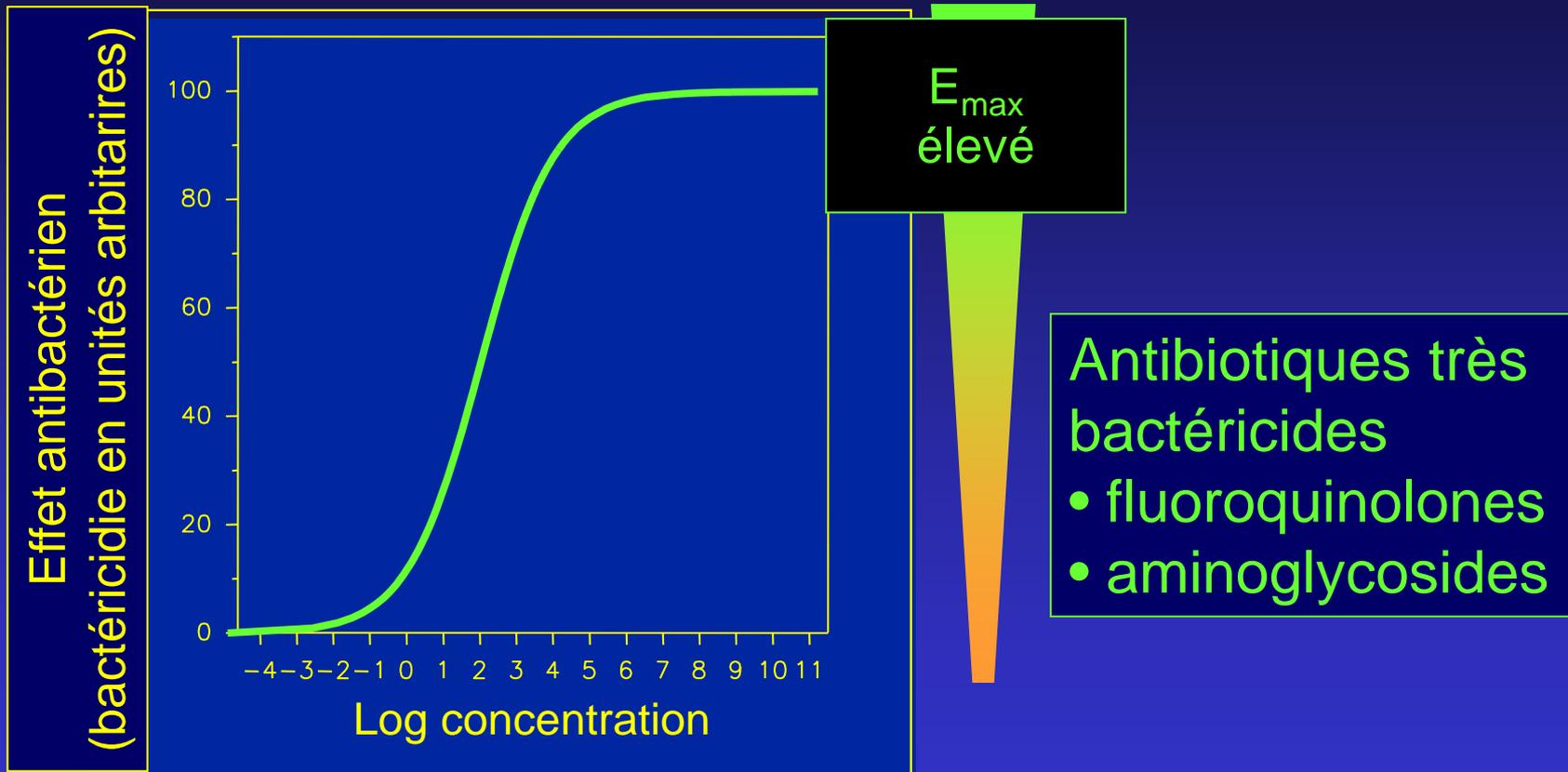


faible E_{max}

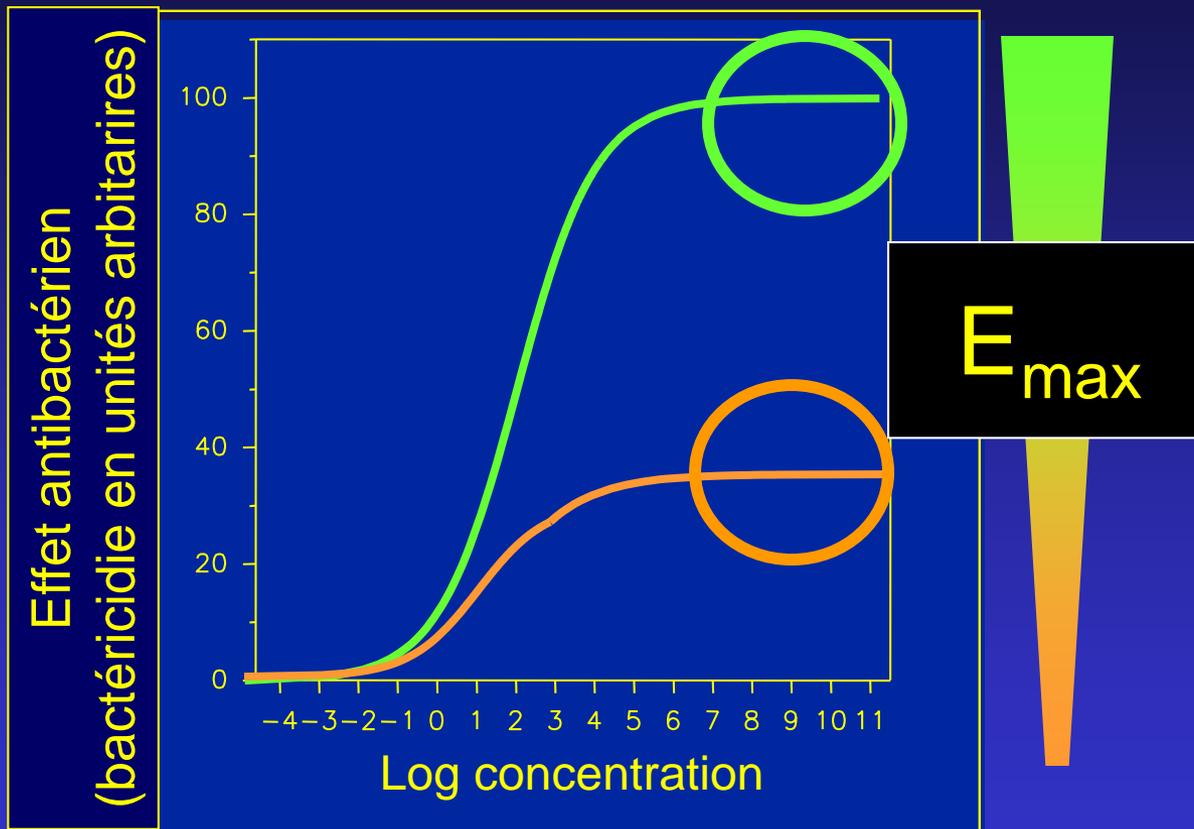
Antibiotiques
peu bactéricides

- vancomycine
- macrolides
- tétracyclines

Certains antibiotiques sont plus puissants que d'autres : recherche de l' E_{max}



L' E_{max} indique votre niveau d'activité ...



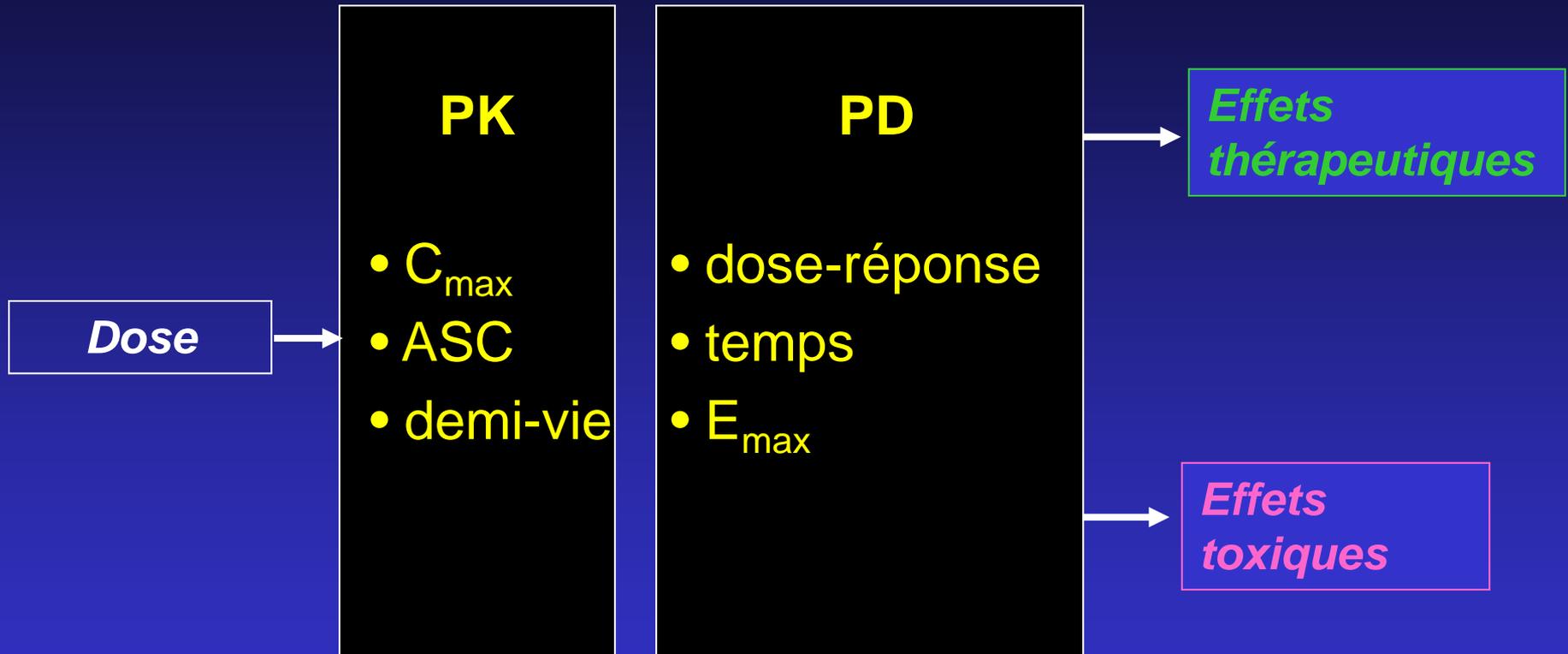
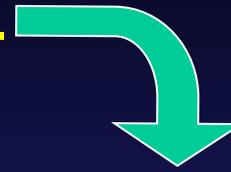
Antibiotiques très bactéricides

- fluoroquinolones
- aminoglycosides

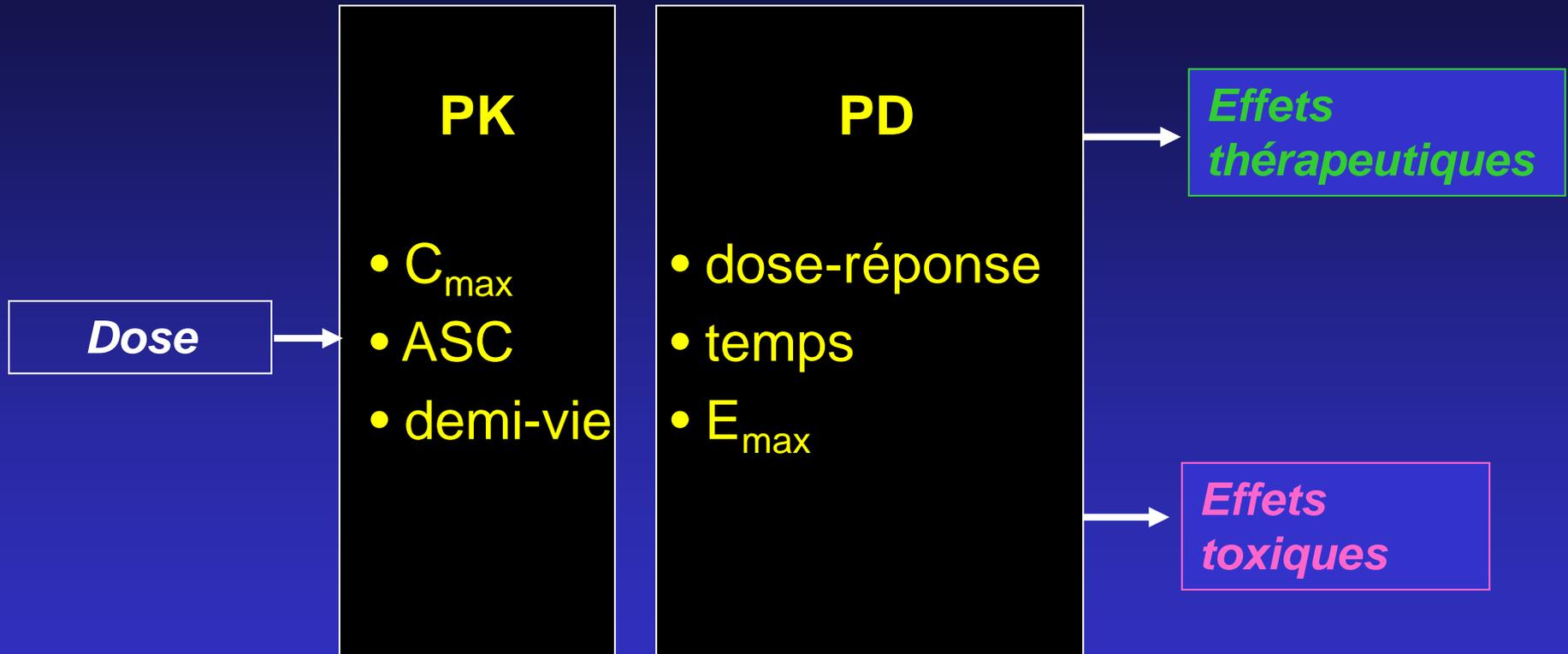
Antibiotiques peu bactéricides

- vancomycine
- macrolides
- tétracyclines

Voici où nous en sommes ...



Voici où nous en sommes ...



Voyons à présent les méthodes utilisées ...



Section 3B