



**DUI Physiopathologie et thérapeutique  
des maladies infectieuses et tropicales**

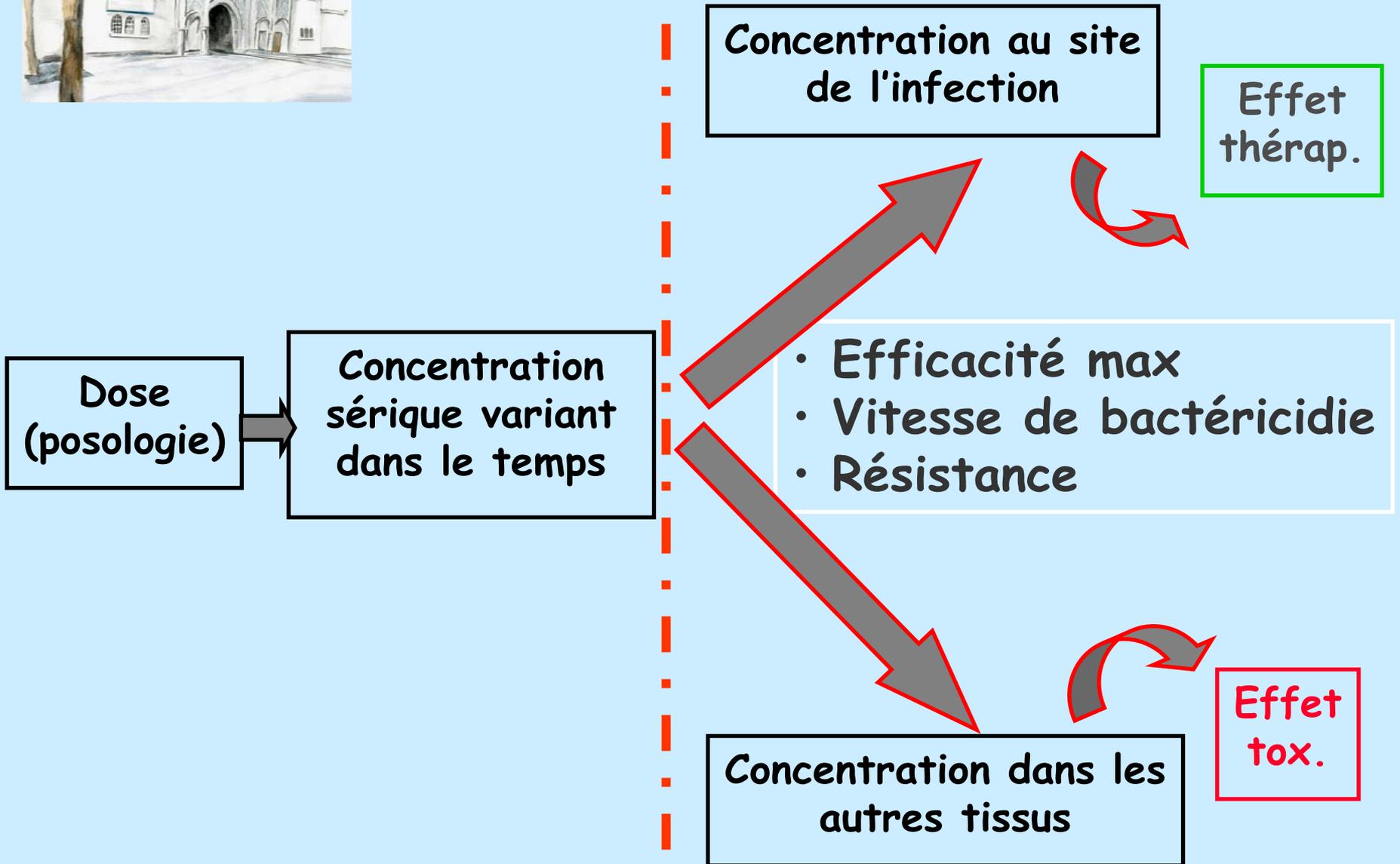
# **Pharmacocinétique / Pharmacodynamie et interactions des anti-infectieux**

**7 décembre 2006**

**C. PADOIN  
Service Pharmacie - CHU AVICENNE**

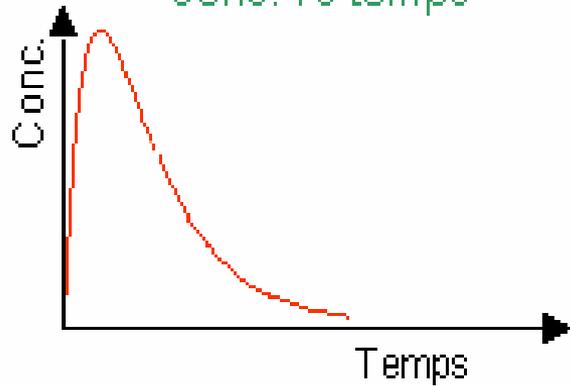


# PHARMACODYNAMIE

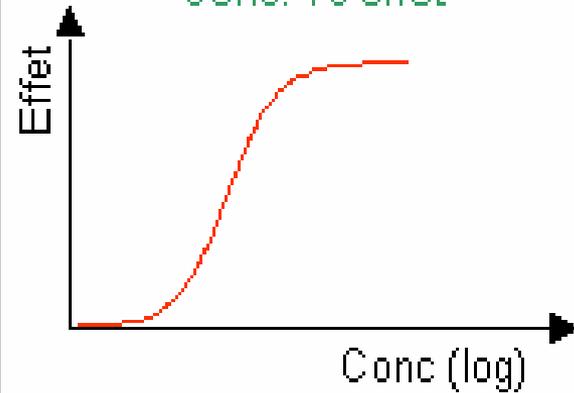




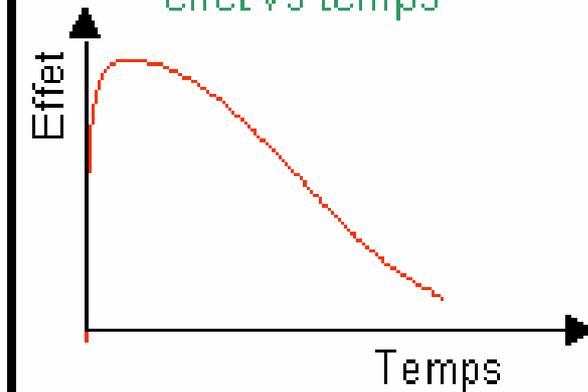
Pharmacocinétique  
conc. vs temps



Pharmacodynamie  
conc. vs effet



PK/PD  
effet vs temps





# Paramètres microbiologiques et pharmacodynamiques

## ↳ P. microbiologiques

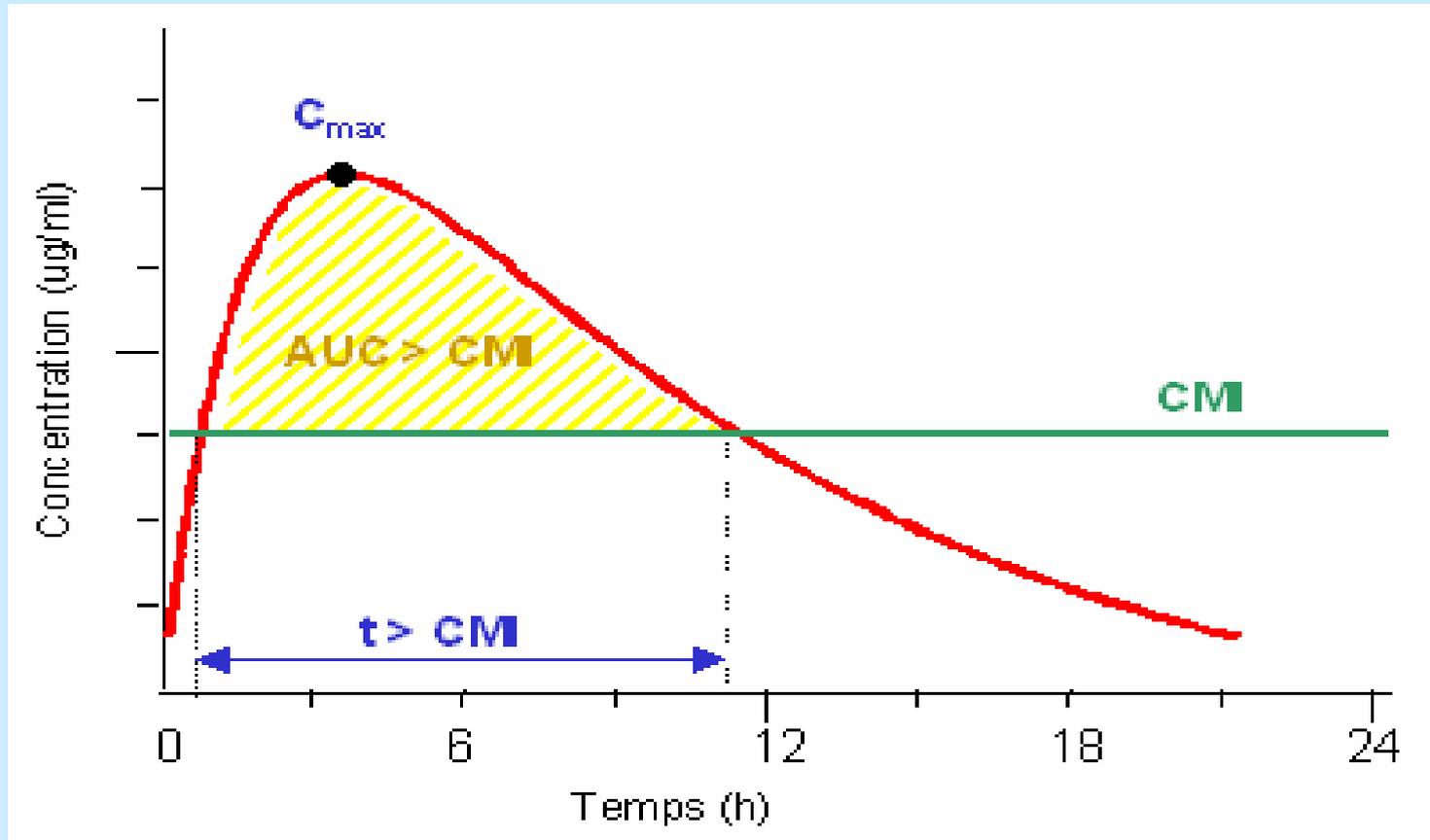
- CMI
- CMB
- EPA
- Résistance adaptative

## ↳ P. Pharmacodynamiques

- $C_{\max} / CMI$
- $ASC_{24h} / CMI$
- $T > CMI$



# Paramètres pharmacodynamiques





## **I. Optimisation en fonction de la pharmacodynamie**

- 1. Propriétés pharmacodynamiques importantes**
- 2. Règles générales de choix du mode d'administration**
- 3. Synthèse des données pour les principales classes d'ATB**
  - 3.1. Bétalactamines**
  - 3.2. Aminosides**
  - 3.3. Fluoroquinolones**
  - 3.4. Glycopeptides**
  - 3.5. Antifongiques**

## **II. Interactions médicamenteuses**

- 1. Absorption**
- 2. Métabolisme**
- 3. Excrétion**



# Propriétés pharmacodynamiques importantes pour l'optimisation du mode d'administration

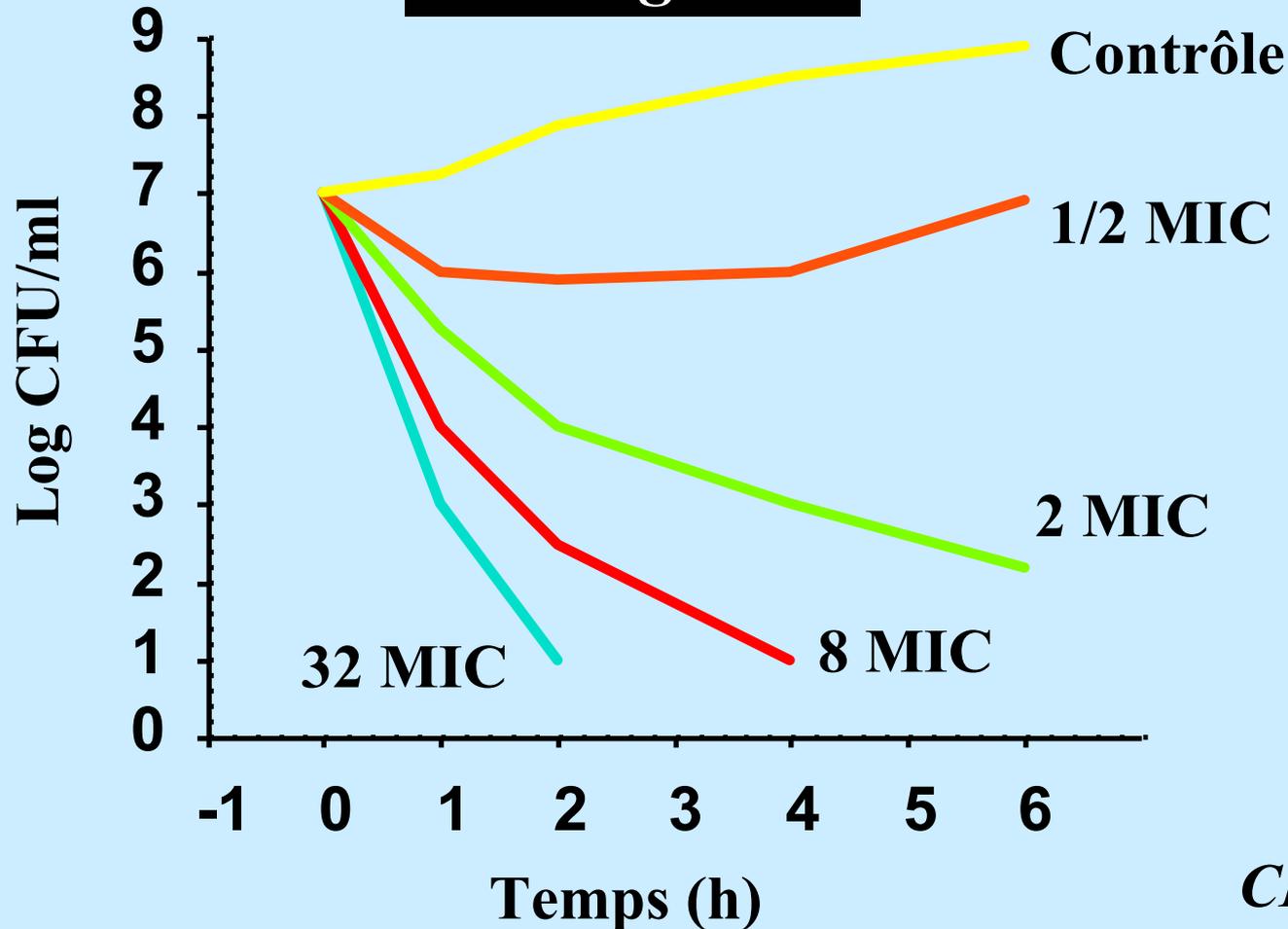
## Définitions

1. Effet temps ou concentration dépendant
2. Effet post-antibiotique
3. Effet inoculum
4. Résistance adaptative



# Bactéricidie de l'isépamicine en fonction de la concentration

*P. aeruginosa*



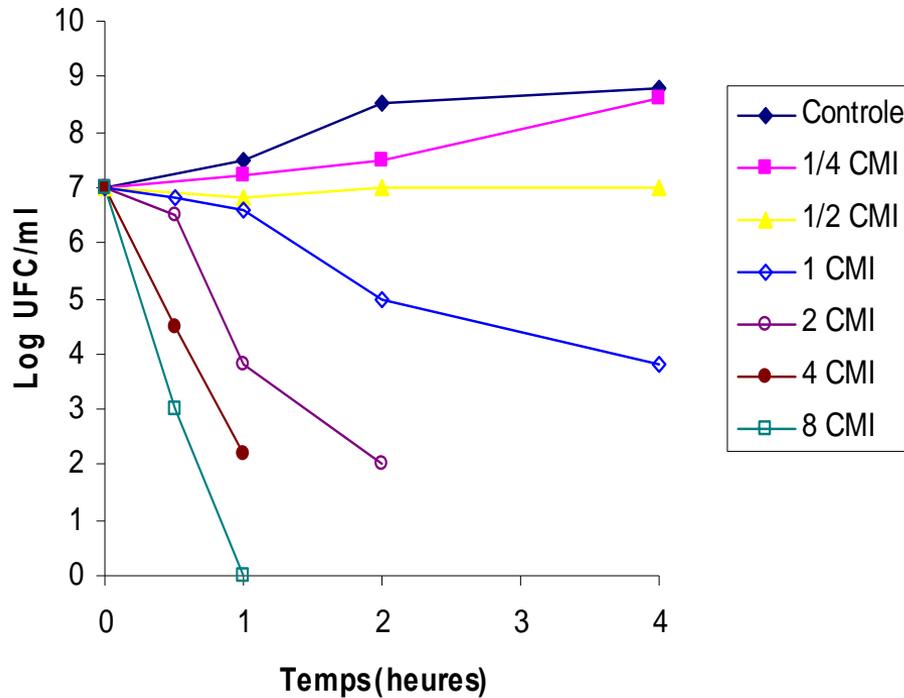
*CRAIG, 1995*



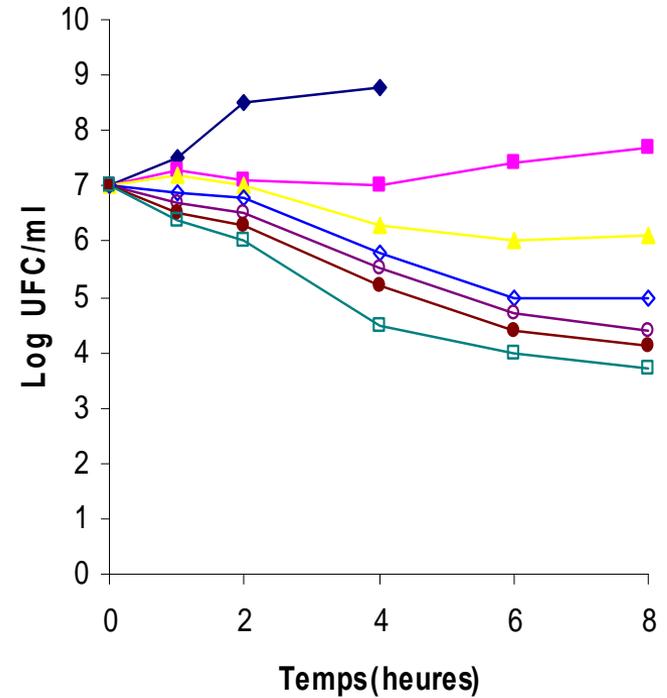
# Activité bactéricide

## Activité bactéricide *in vitro* vis à vis d'*E. coli* ATCC 25922

### NETILMICINE



### CEFTAZIDIME



**CRAIG, 1988**



# ATB "concentration - dépendants"

- Aminosides
- Quinolones
- Imipénem, Meropénem sur certains BGN  
+/- Fosfomicine sur BGN

*DRUGEON, 1989*



## ATB "temps - dépendants"

- Béta-lactamines
- Macrolides
- Glycopeptides
- Fosfomycine sur ; ram +
- +/- tous les ATB sur *P. aeruginosa*

*DRUGEON, 1989*



## Effet **post-Untibiotique** : EPA

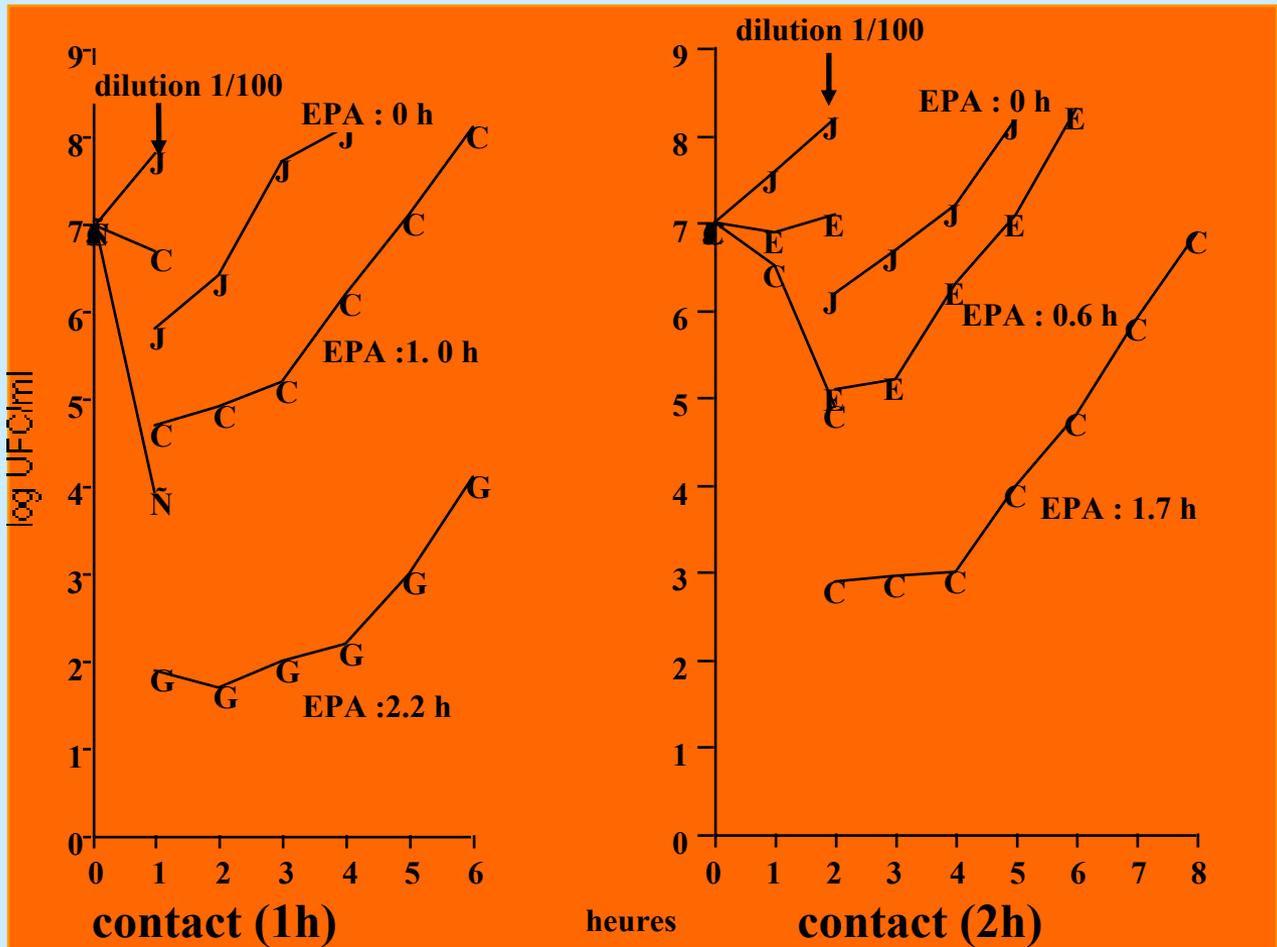
- Maintien d'une absence de recroissance bactérienne
- alors que l'ATB n'est plus ou quasiment plus présent dans
- le milieu (*in vitro*) ou à concentration  $<$  au seuil d'efficacité (*in vitro*).

*Craig, 1986*



# Effet post-Antibiotique : EPA

## Nétilmicine



- J - contrôle
- E - 1/2 CMI
- C - 1 CMI
- G - 2 CMI



## L'EPA concerne :

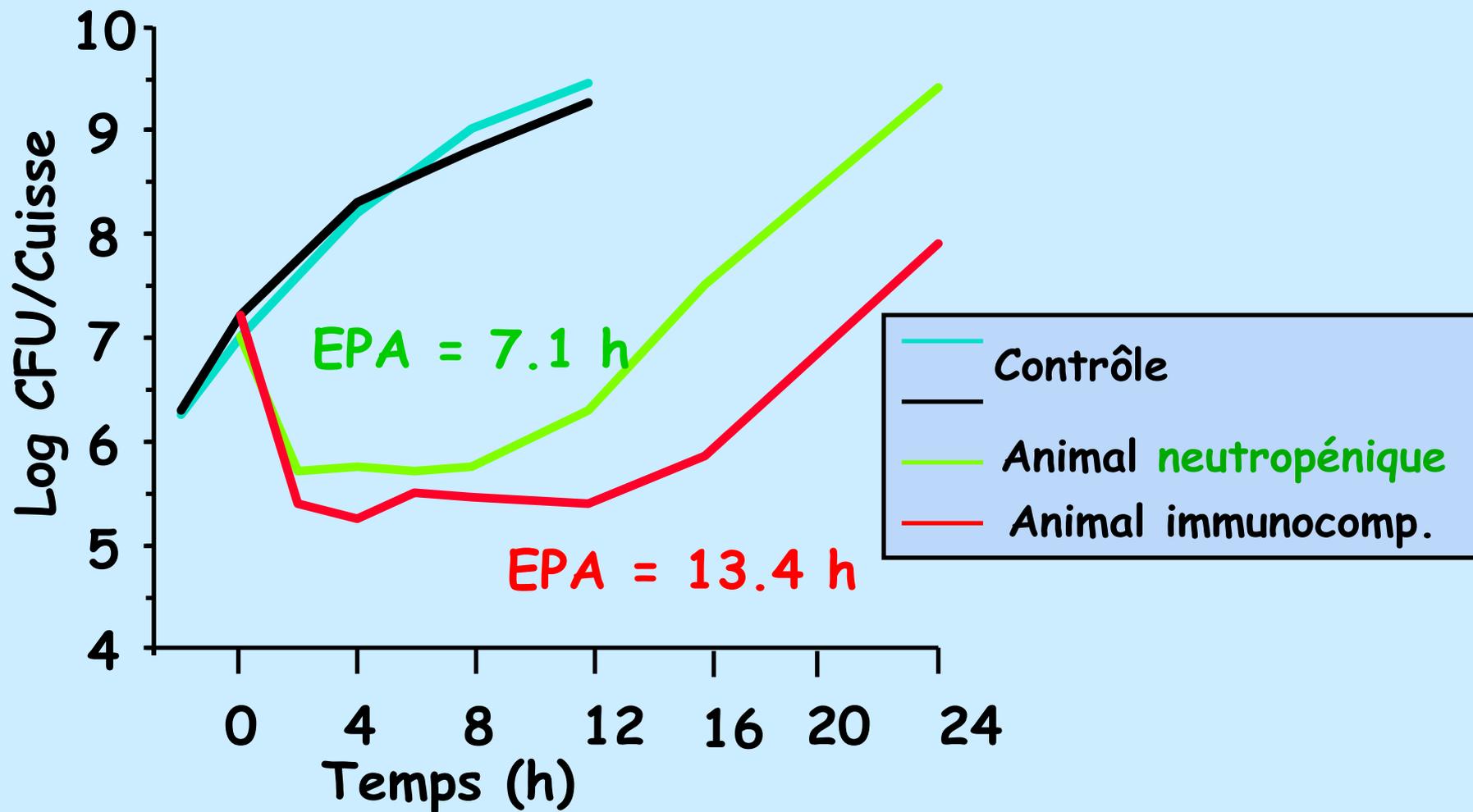
- La majorité des ATB actifs sur les streptocoques et les staphylocoques, aminosides et fosfomycine

### exceptés

- Les aminosides, les quinolones, parfois l'imipénem, éventuellement la fosfomycine, sur les BGN, dont *P. aeruginosa*



# Effet post-antibiotique et neutropénie



*CRAIG, J. Chemotherapy, 1995*



L'EPA est lui - même :

- Plus prolongé *in vivo* qu'*in vitro*
- Réduit chez l'animal granulopénique
- "Concentration - dépendant"
- "Temps - dépendant"
- Influencé par l'inoculum



## Effet inoculum

- Des concentrations bactériennes très supérieures à celles de l'inoculum utilisé pour l'antibiogramme *in vitro* risquent d'induire un effet inoculum,
- c'est-à-dire une **augmentation des concentrations minimales inhibitrices**.
  
- La détermination de la CMI est réalisée *in vitro* avec des concentrations bactériennes de l'ordre de  $5 \times 10^5$  germes/L. **Lorsque les concentrations *in vivo* sont supérieures ( $10^8$  ou  $10^9$  dans les otites moyennes aiguës et dans les méningites) l'effet *in vivo* de l'antibiotique est diminué.**



# Résistance adaptative

Tolérance phénotypique à une seconde dose d'AG (Jakson, 1988; Daikos, 1991)



- ↪ Forte élévation des CMI dès la 2ème dose
- ↪ Réversible (Karlowski, 1994)



# Résistance adaptative

**Modèle statique *in vitro*. Karlowsky, 1994.**

**Modifications observées après la première dose**

<b>Tobramycine</b>	<b>1<sup>ère</sup> dose</b>	<b>2<sup>ème</sup> dose</b>	<b>3<sup>ème</sup> dose</b>
<b>(8 mg, toutes les 8h, CMI = 1 mg/l)</b>			
<b>CMI (mg/l)</b>	<b>8</b>	<b>12</b>	<b>12</b>
<b>Bactéricidie (log<sub>10</sub>CFU/ml, après 2 h de contact)</b>	<b>3.9</b>	<b>0.8</b>	<b>0.1</b>
<b>EPA (min)</b>	<b>230</b>	<b>110</b>	<b>65</b>



## **I. Optimisation en fonction de la pharmacodynamie**

- 1. Propriétés pharmacodynamiques importantes**
- 2. Règles générales de choix du mode d'administration**
- 3. Synthèse des données pour les principales classes d'ATB**
  - 3.1. Bétalactamines**
  - 3.2. Aminosides**
  - 3.3. Fluoroquinolones**
  - 3.4. Glycopeptides**
  - 3.5. Antifongiques**

## **II. Interactions médicamenteuses**

- 1. Absorption**
- 2. Métabolisme**
- 3. Excrétion**



# Règles générales du choix du mode d'administration

**ATB temps dépendant =**

perfusion continue ou doses fractionnées

**ATB concentration dépendant =**

perfusion courte, forte dose unitaire

**Présence d'un effet post-antibiotique =**

allongement de l'intervalle posologique

**Résistance adaptative =**

perfusion courte, forte dose unitaire

**Effet inoculum =**

associer à un ATB dépourvu d'effet inoculum  
= aminosides, les fluoroquinolones et l'imipénème

*d'où l'effet synergique des aminoglycosides avec les pénicillines car diminue l'inoculum et fait baisser la CMI pour les pénicillines!*

**Tenir compte de la relation concentration-toxicité**



## **I. Optimisation en fonction de la pharmacodynamie**

1. Propriétés pharmacodynamiques importantes
2. Règles générales de choix du mode d'administration
3. **Synthèse des données pour les principales classes d'ATB**
  - 3.1. Bétalactamines
  - 3.2. Aminosides
  - 3.3. Fluoroquinolones
  - 3.4. Glycopeptides
  - 3.5. Antifongiques

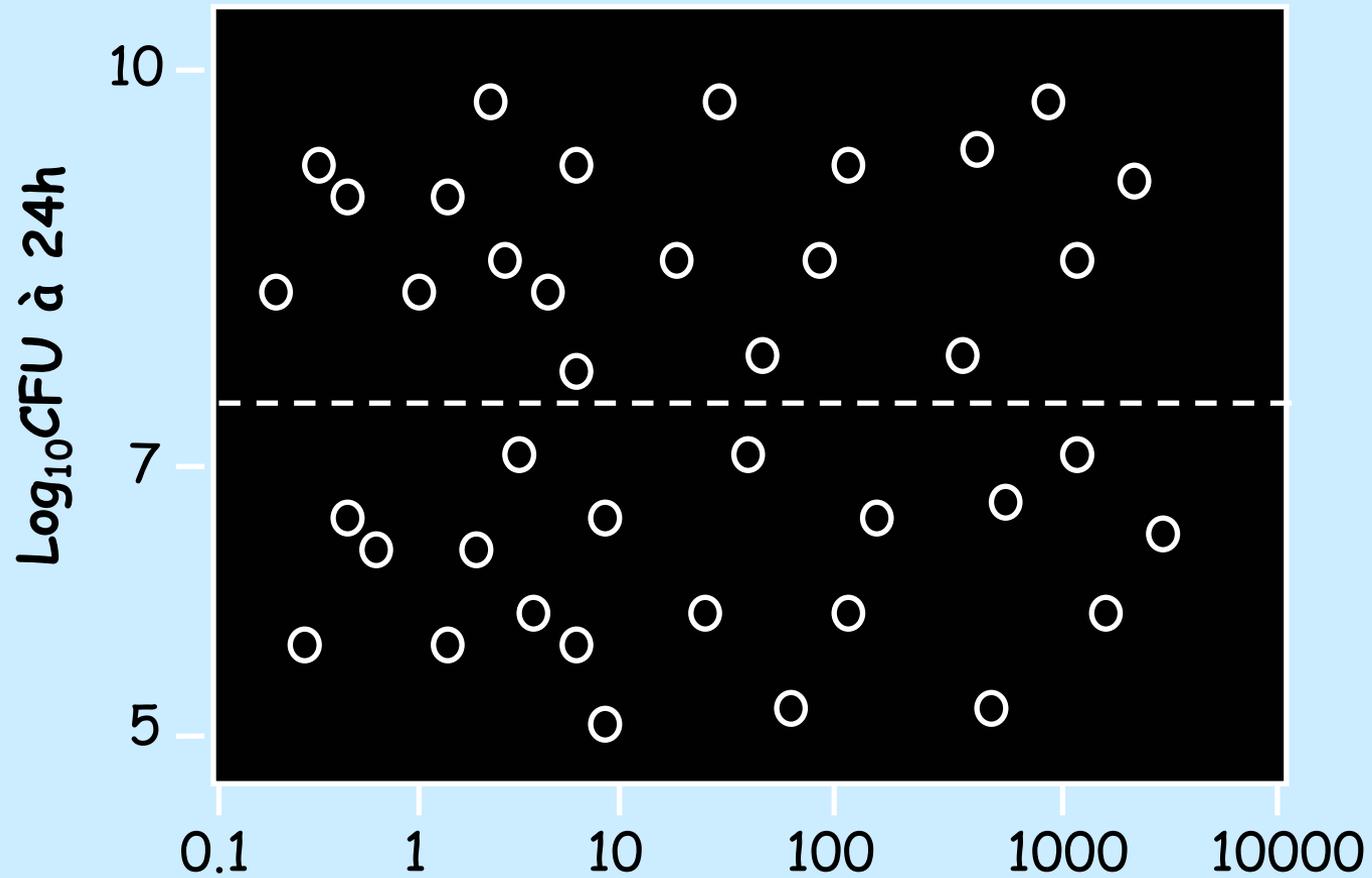
## **II. Interactions médicamenteuses**

1. Absorption
2. Métabolisme
3. Excrétion



# Béta-lactamines

Paramètres PK/PD prédictifs d'efficacité d'une  $\beta$ -lactame dans un modèle de pneumonie murine (*K. pneumoniae*)



Rapport  
 $AUC_{24h} / CMI$

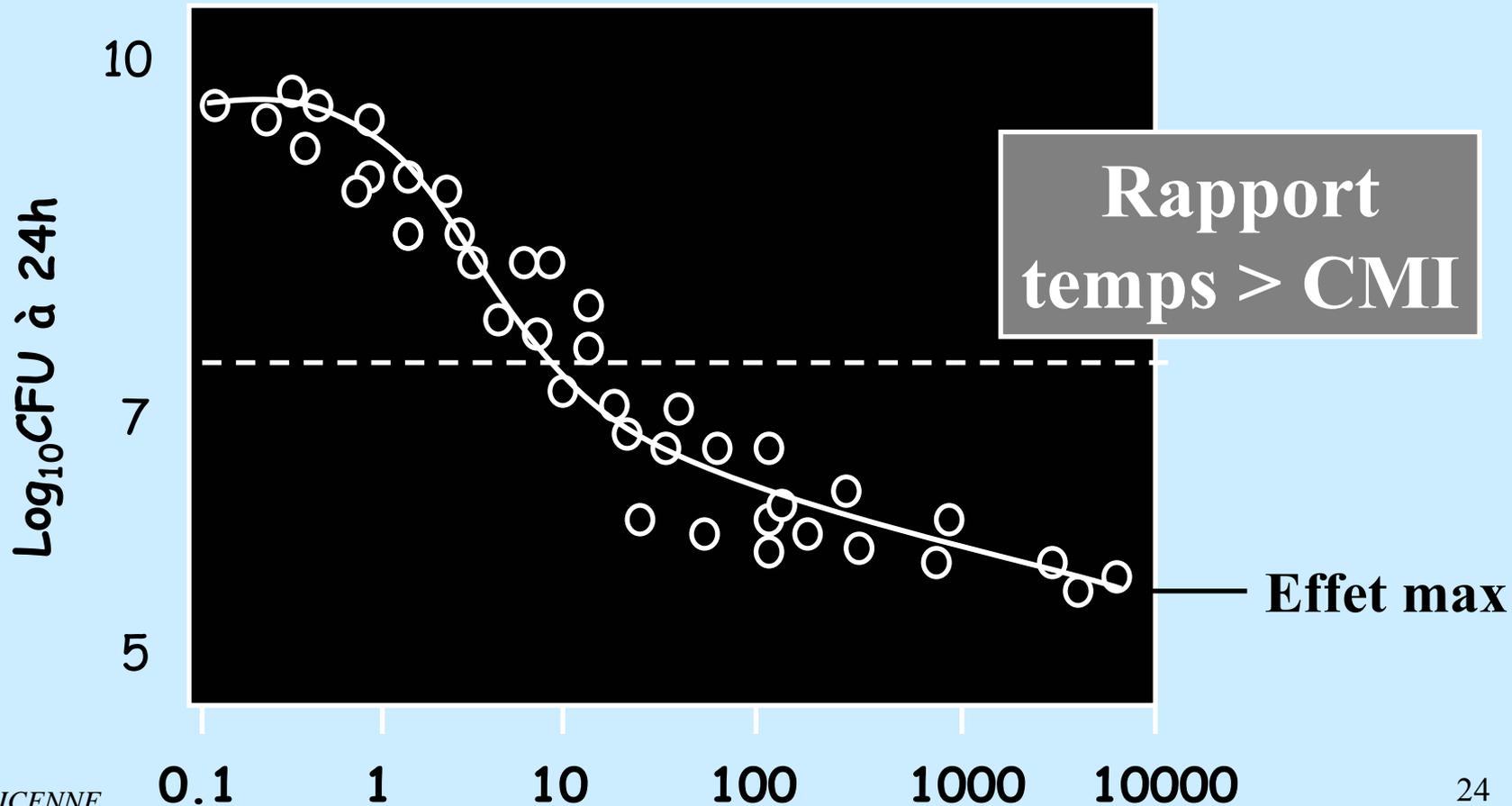
ou

Rapport  
Pic / CMI



# Béta-lactamines

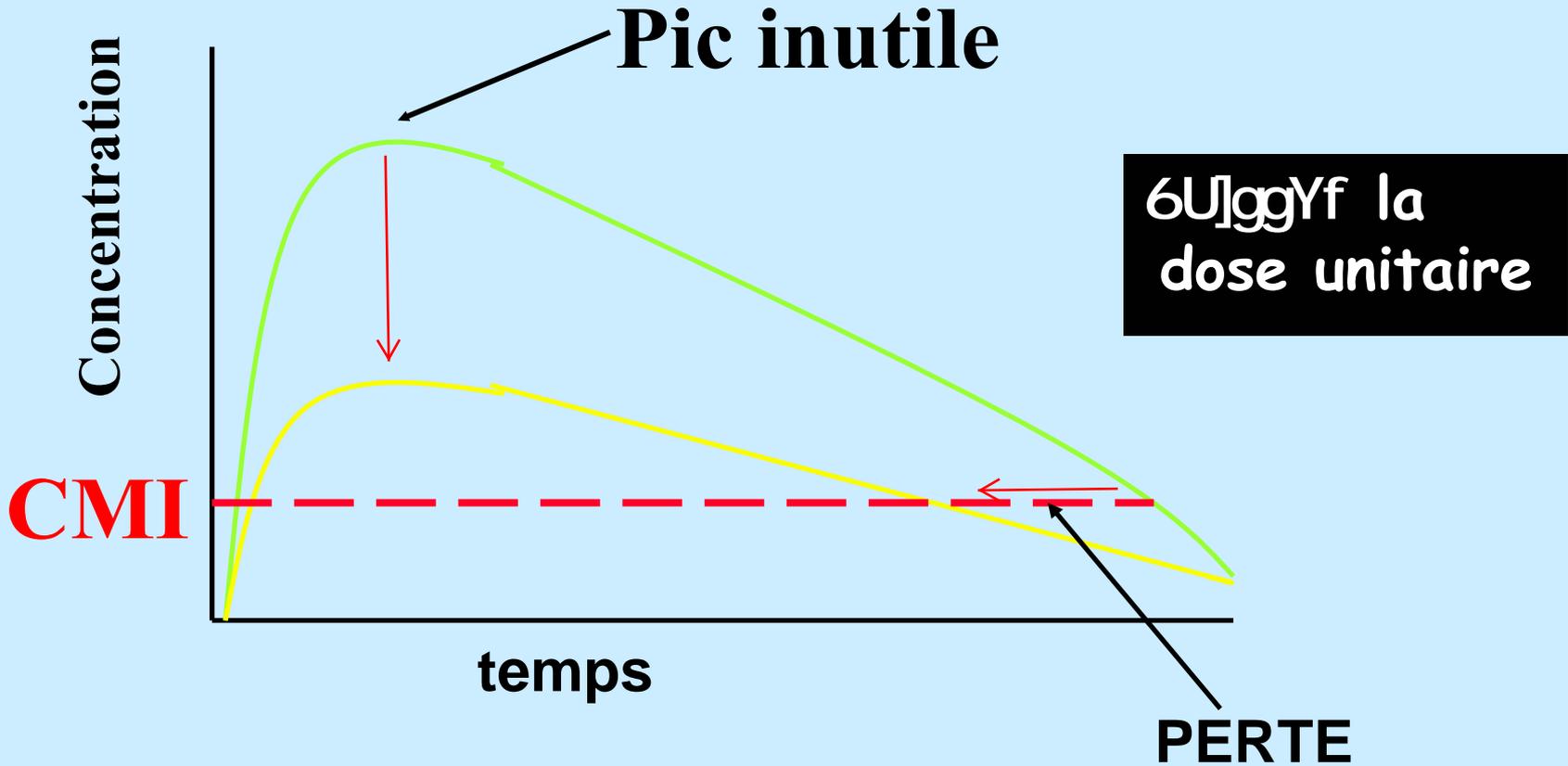
Paramètre PK /PD prédicteurs d'efficacité d'une  $\beta$ lactame dans un modèle de pneumonie murine (*K. pneumoniae*)





# Béta-lactamines

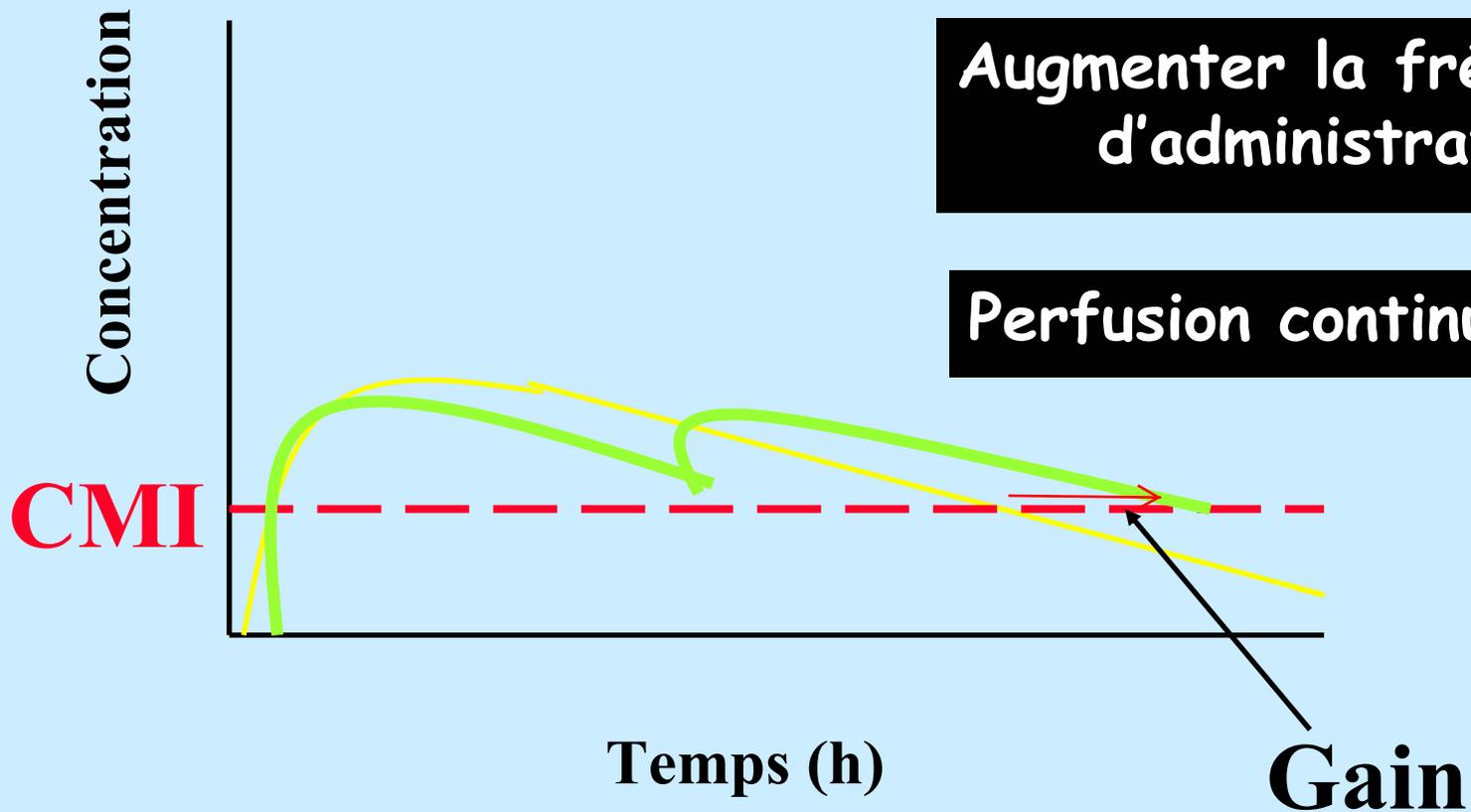
Comment augmenter le temps > CMI ?





# Béta-lactamines

Comment augmenter le temps  $>$  CMI ?





# Béta-lactamines et perfusion continue: Arguments in vitro

## Bactéricidie

Son importance dépend du temps de contact entre bactérie et antibiotique à une concentration  $>$  CMI

## Effet post-antibiotique

Recroissance bactérienne dès que la concentration d'antibiotique est en dessous de la CMI.

## Prévention de la résistance

Importance de l'aire sous la courbe, plus que le mode d'administration **pour empêcher l'émergence de résistance** (E. coli / ampicilline) White AAC 1989.



# Béta-lactamines et perfusion continue: Arguments des modèles animaux

## Infections à Cocci à Gram positif

**Efficacité supérieure de perfusion continue** (ou toutes les heures) si animal immunodéprimé (modèle de cuisse de souris ou pneumopathie chez le rat).

## Infections à BGN

- Pneumopathie à *K. pneumoniae* du rat immunocompétent avec ceftazidime (Roosendaal, 1985).
- Cuisse de souris neutropénique infectée (*P. aeruginosa*) avec ticarcilline (Gerber, 1983).
- Péritonite du rat neutropénique à *P. aeruginosa* avec ticarcilline ± amikacine (Moredenti, 1985).



# Etudes chez l'homme : réanimation (1)

**n = 12**

**Ceftazidime  
continue**

**Bolus répété**

**Perfusion**

**Dose**

**2 g 3 fois/24 h**

**2 g puis 3g/24h**

**AUC mg.h/l**

**331 ± 165**

**112 ± 56**

**C<sub>ss</sub> mg/l**

**-**

**29.7 ± 17.4**

**T > MIC**

**92**

**100**

***Benko, AAC, 1996***



## Etudes chez l'homme : patient neutropénique (2)

### Céfépime (Breilh, ICAAC, 1996)

100 patients recevant 4 g de céfépime/j (2 perfusions ou perfusion continue)

Pas de modification des paramètres pharmacocinétiques (Vd et clairance)

Concentration moyenne stable de 32-33 mg/l en perfusion continue vs résiduelle moyenne à 9-10 mg/l en perfusion discontinue.



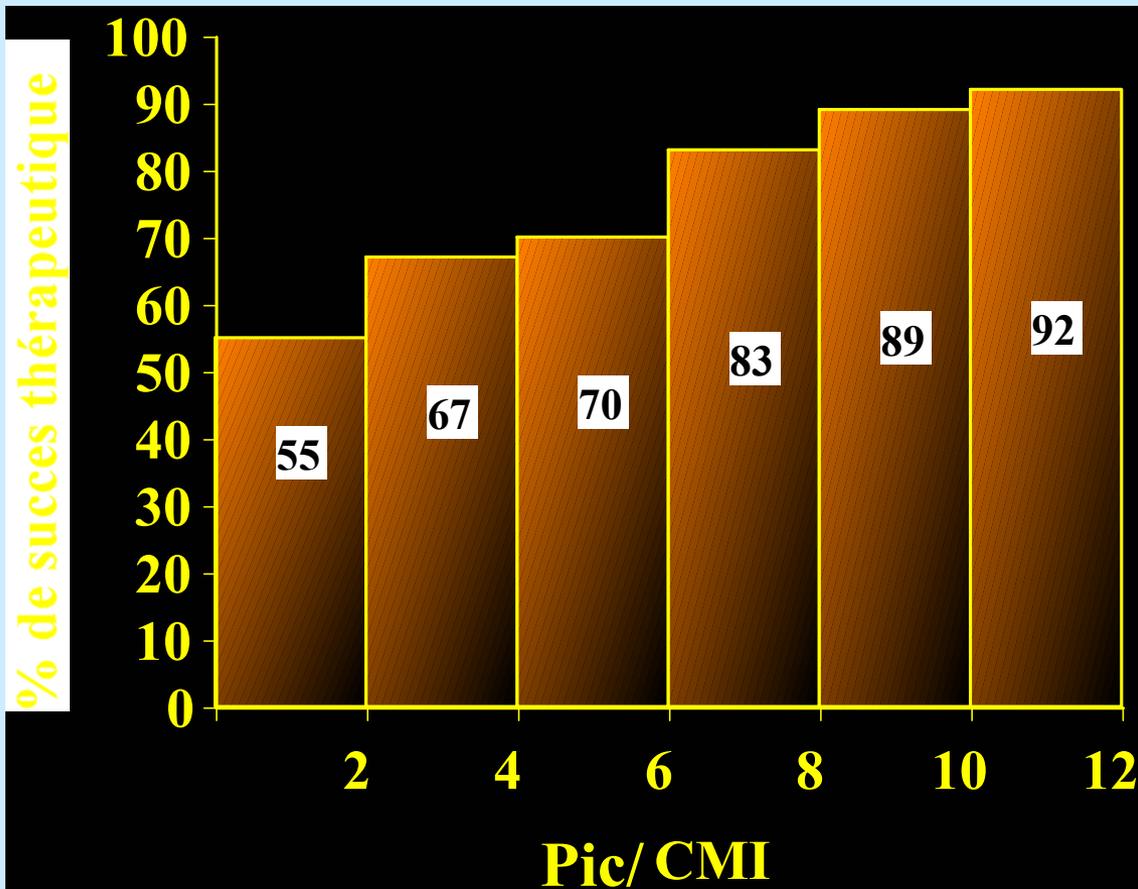
# Etudes comparatives chez le neutropénique. Efficacité dans les infections à BGN

Groupe	% neutro	Administration	Réponse favorable
Céfopérazone	11	Continue Intermitt	14/20 (70) 20/25 (80) NS
Céfamandole + carbéni	72	Continue Intermitt	48/74 (65) 52/92 (57) NS
Bactéries sensibles Majorité à céfamandole		Continue Intermitt	22/24 (92) 19/30 (63) 0.04
Neutropénie persistante	Tous	Continue Intermitt	13/20 (65) 3/14 (21) 0.03



# Propriétés pharmacodynamiques des aminosides

Relation entre le rapport Pic/CMI et le % de succès thérapeutique.



N = 236 patients  
infection grave à BGN  
association aminosides  
/  $\beta$ -lactamines

Pour les aminoglycosides la CMI  
efficaces est de 8x (mais 30X pour les  
quinolones)

*Moore, 1987*



# Propriétés pharmacodynamiques des aminosides

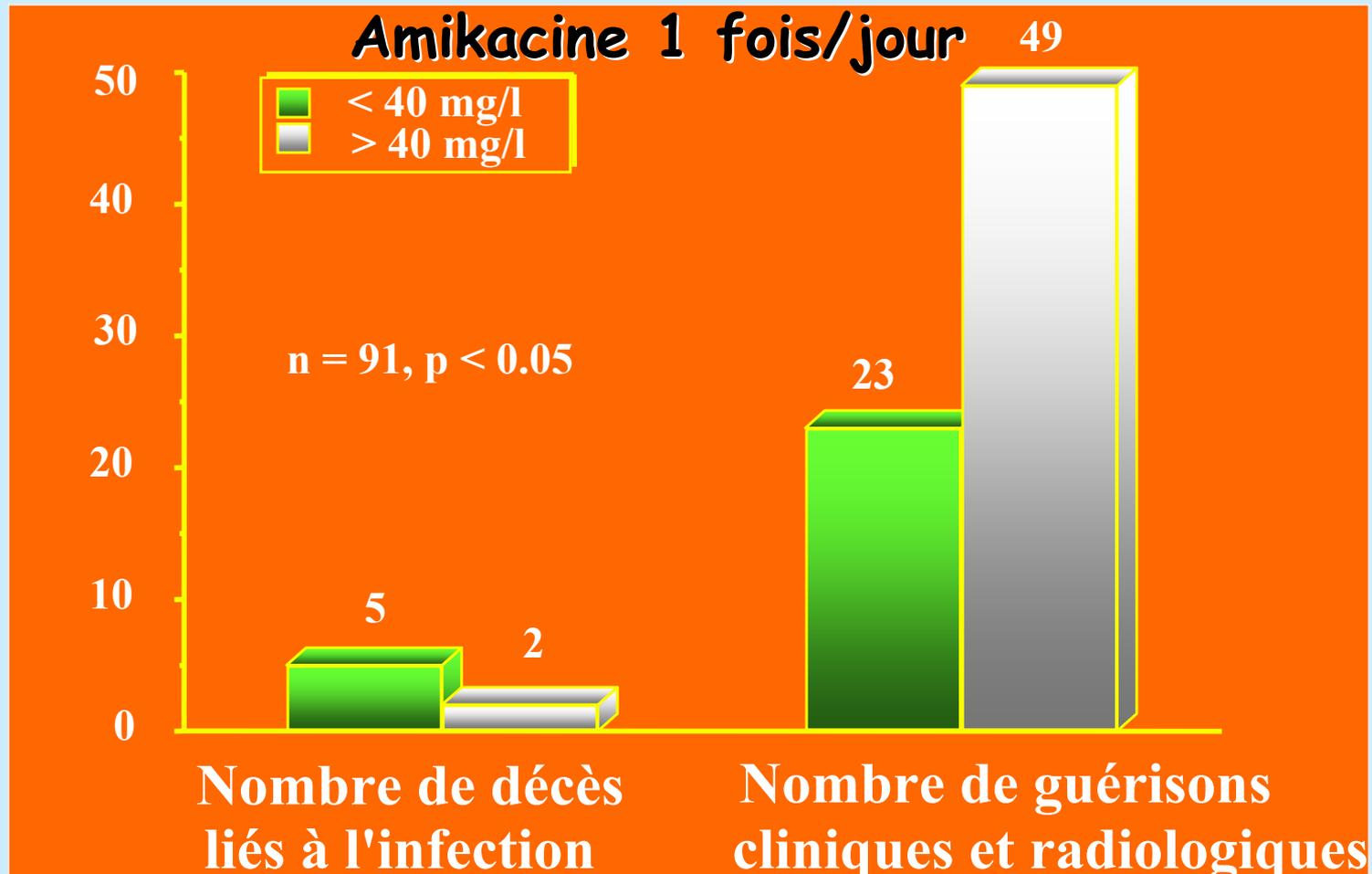
## Concentrations cibles théoriques

	CMI des souches sensibles	Conc. au pic
Tobramycine		
Gentamicine	$\leq 4 \text{ mg/l}$	32 mg/l
Netilmycine		$\xrightarrow{8x \text{ CMI}}$
Amikacine	$\leq 8 \text{ mg/l}$	64 mg/l
Isépamicine		



# Propriétés pharmacodynamiques des aminosides

## Infections nosocomiales de réanimation





# Résistance adaptative

**Modèle statique *in vitro*. Karlowsky, 1994.**

Modifications observées après la première dose

Tobramycine	1 <sup>ère</sup> dose	2 <sup>ème</sup> dose	3 <sup>ème</sup> dose
<b>(24 mg, toutes les 24h, CMI = 1 mg/l)</b>			
CMI (mg/l)	3	6	6
Bactéricidie (log <sub>10</sub> CFU/ml, après 2 h de contact)	5.3	3.1	2.7
EPA (min)	345	200	125



# Cinétique de population de l'amikacine en hématologie

## Histogramme des doses journalières nécessaires

D (mg/kg/j)

40

20

Objectifs :

$C_{\max} = 25 \text{ mg/l}$

$C_{\min} = 2 \text{ mg/l}$

38

36

32

28

$\tau = 12 \text{ h}$

n=207

Contrôle Hémato. Hémato LAM LAM  
+h Alb +h Alb

ROMANO, 1999.



# Répartition des patients en fonction de la valeur du pic mesuré après la 1<sup>ère</sup> dose d'isépamicine

## Réanimation

■ Isépa 25 mg/kg (D1) [ n=98 ]

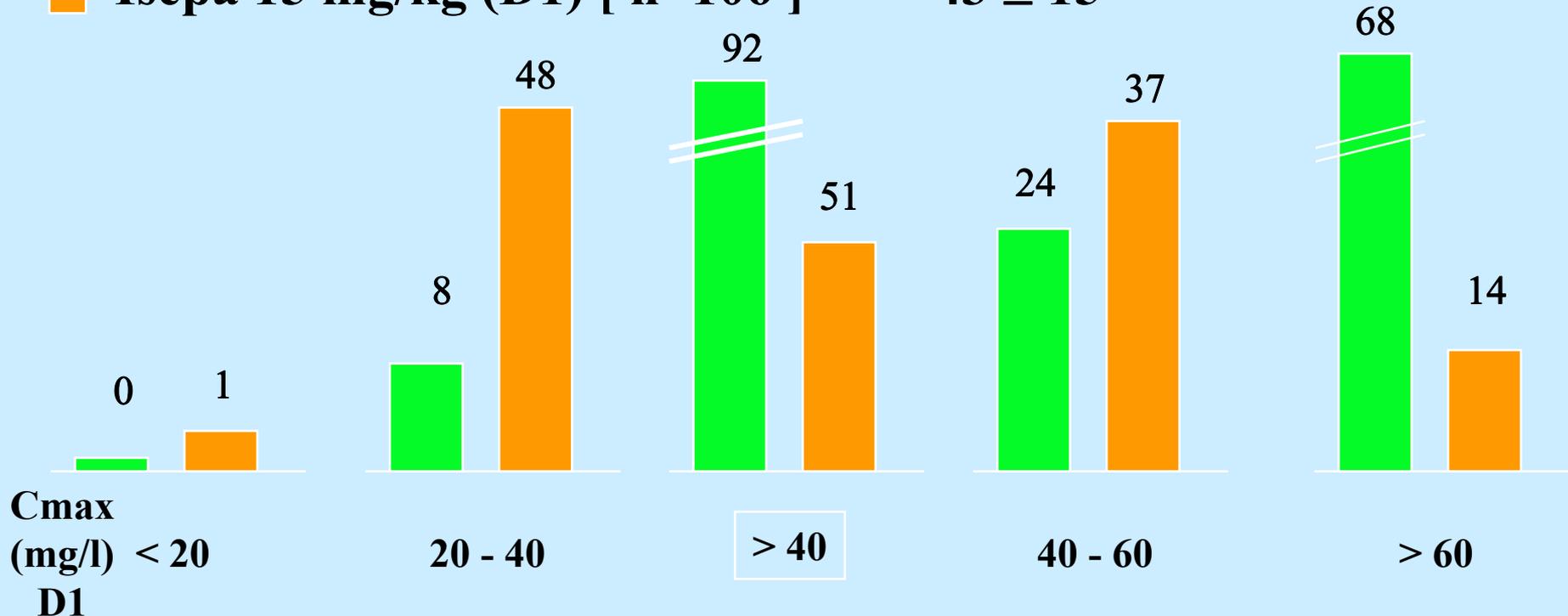
■ Isépa 15 mg/kg (D1) [ n=106 ]

C<sub>max</sub> (mg/l)

76 ± 32

43 ± 15

CV ≈ 40 %





## VD des aminosides

Le VD des AG chez le patient granulopénique est, selon les séries, compris entre :

**0.35 et 0.5 l/kg**

+

**Forte variabilité**

Le VD des AG chez le patient de réanimation est, fonction du score de gravité et selon les séries, compris entre :

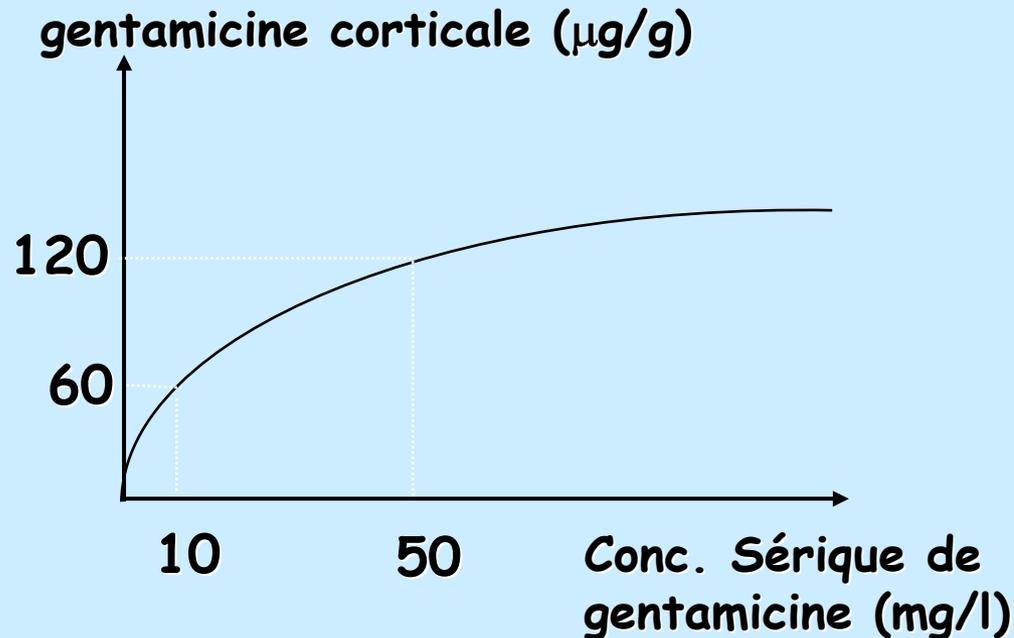
**0.30 et 0.40 l/kg**



# Toxicité des aminosides

## Toxicité rénale

Quantité de gentamicine **fixée dans le cortex rénal** en **1h** selon la concentration réalisée lors d'une perfusion continue chez le rat.

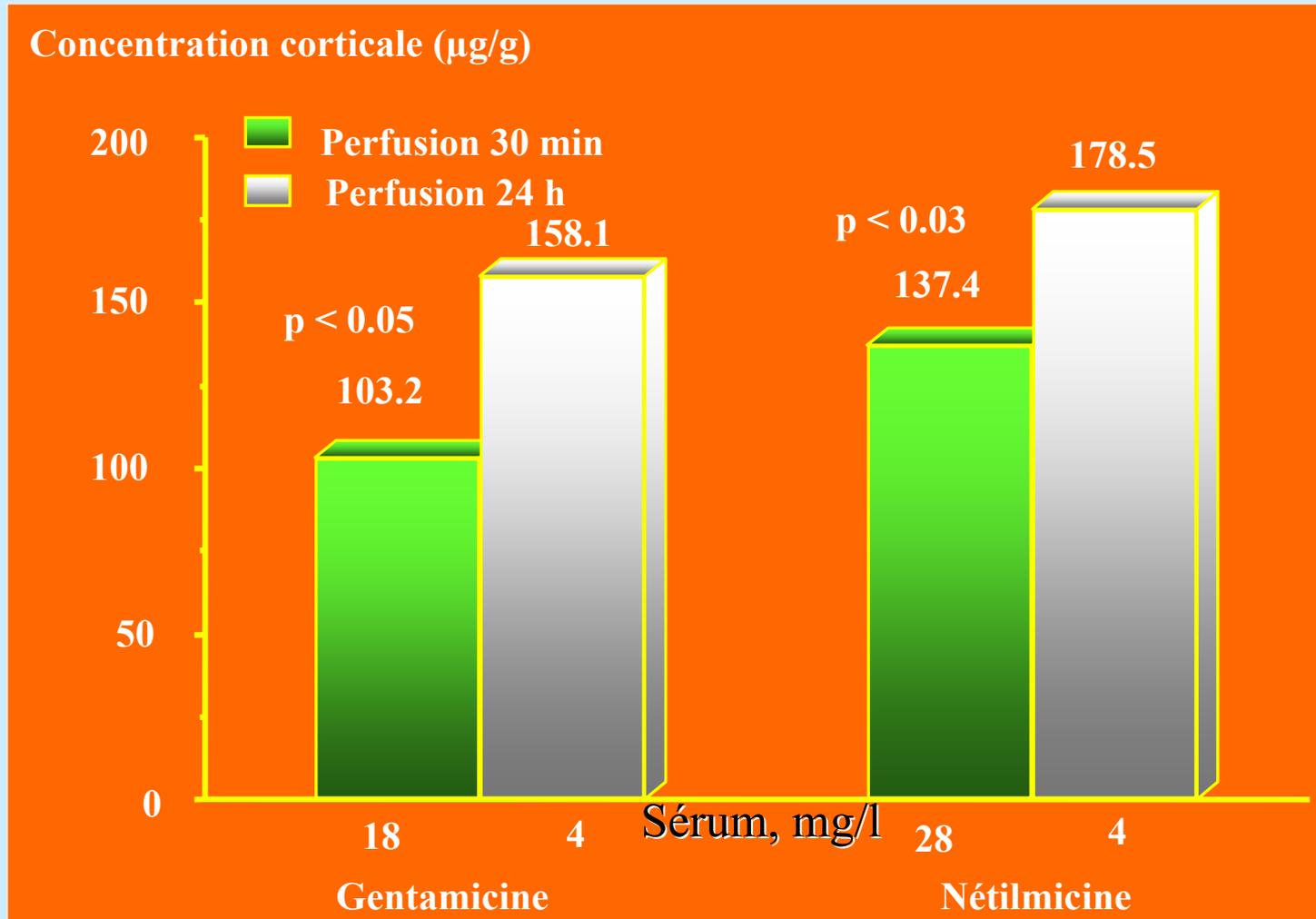


*Giuliano, 1986*



# Toxicité des aminosides

## Toxicité rénale



*Verpooten, 1989.*



# Toxicité des aminosides

## Ototoxicité

Pénétration de la gentamicine dans l'oreille moyenne du lapin après une perfusion de 3h. Tran Ba Huy, 1988.

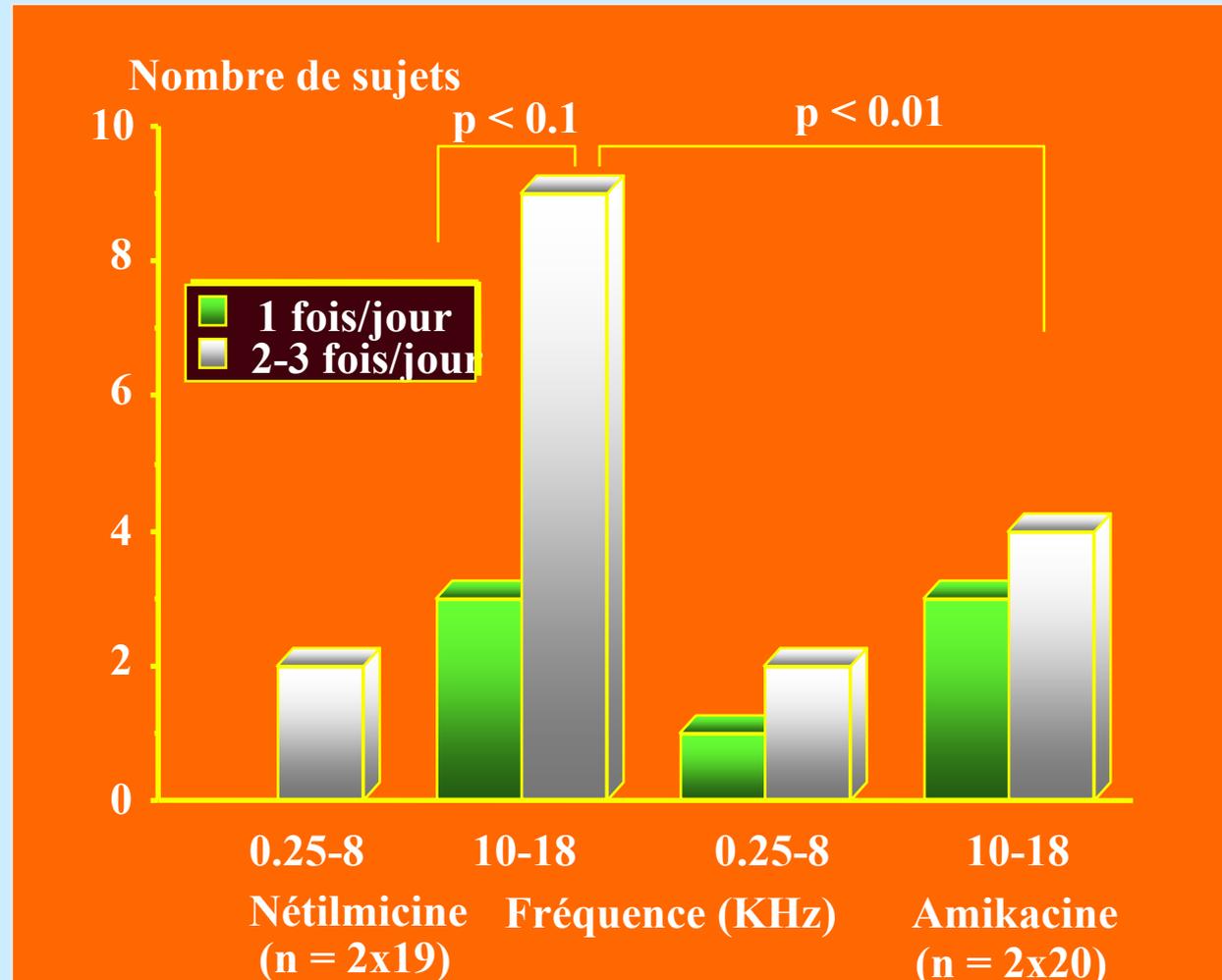
Dose (mg/kg)	Conc. tissulaire ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ de prot)
1 à 1.5	$0.08 \pm 0.02$
10 à 15	$0.87 \pm 0.15$
100 à 150	0.80



# Toxicité des aminosides

## Ototoxicité

- Nombre de patients présentant un déficit  $\geq 15$  dB à 1 ou plusieurs fréquences



*Tulkens, 1991.*



# Toxicité des aminosides

**Efficacité et tolérance de la gentamicine à la dose de 4 mg/kg/j en 3 injections ou 1 injection par jour**

n = 82

## Description de la population

	DUJ	3 fois/j
Age ( ans)	59	59
APACHE II	10.5	9.8
1 <sup>er</sup> Pic (mg/l)	10.2	5.2
1 <sup>er</sup> Pic > 6 mg/l	39/41	12/41

**Vd estimé = 0.34 l/kg**

*Prins, 1993*



# Toxicité des aminosides

Effacité et tolérance de la gentamicine à la dose de 4 mg/kg/jen 3 injections ou 1 injection par jour

n = 82	Résultats :	
	DUJ	3 fois/j
Durée de traitement (j)	7.0	7.4
Néphrotoxicité	3/12 (5%)	11/45 (24%)
<b>Ototoxicité</b>	<b>3/12</b>	<b>3/11</b>
Succès clinique	32/35 (91%)	25/32 (78%)
Echec clinique	3/35	7/32

Vd estimé = 0.34 l/kg

*Prins, 1993*



# Arguments en faveur de la dose unique journalière des aminosides

CRAIG, 1995

- Effet concentration-dépendant
- Effet post-antibiotique prolongé, dose-dépendant
- Potentialisation de l'effet des leucocytes dans la phase post-antibiotique
- Réduction des effets de la résistance adaptative
- Réduction de l'émergence de mutants résistants
- Décroissance rapide de l'inoculum qui favorise l'action des  $\beta$ -lactamines
- Moindre pénétration rénale, qui retarde et diminue la néphrotoxicité

car accumulation des AB dans OMA



# QUINOLONES :

## Données pharmacodynamiques

- L'effet bactéricide est **concentration-dépendant** sur Gram + et Gram -
- L'efficacité est corrélée au rapport pic/CMI ou AUC/CMI  
LEGETT, 1991
- Il existe un **effet maximal qui est atteint à 30-60 fois la CMI**
- L'effet diminue lorsque la concentration dépasse 60 fois la CMI  
**il est inutile de dépasser 30 fois la CMI**
- Un pic élevé (**>20 CMI**) prévient l'émergence de mutants  
**résistants** DRUSANO, 1993
- Il existe un **effet post-antibiotique de 2 à 6h sur Gram+ et Gram-**  
CHIM, 1987



Quel est le paramètre le plus prédictif de l'efficacité des fluoroquinolones ?

Modèle de sepsis à *Pseudomonas* chez le rat neutropénique (loméfloxacin)

- $T > CMI$  : Non
- $AUC/CMI$  (AUIC) : Le meilleur prédicteur de l'efficacité si le rapport  $Pic/CMI < 10$
- $Pic/CMI$  : Le meilleur prédicteur de l'efficacité si le rapport  $Pic/CMI > 10$

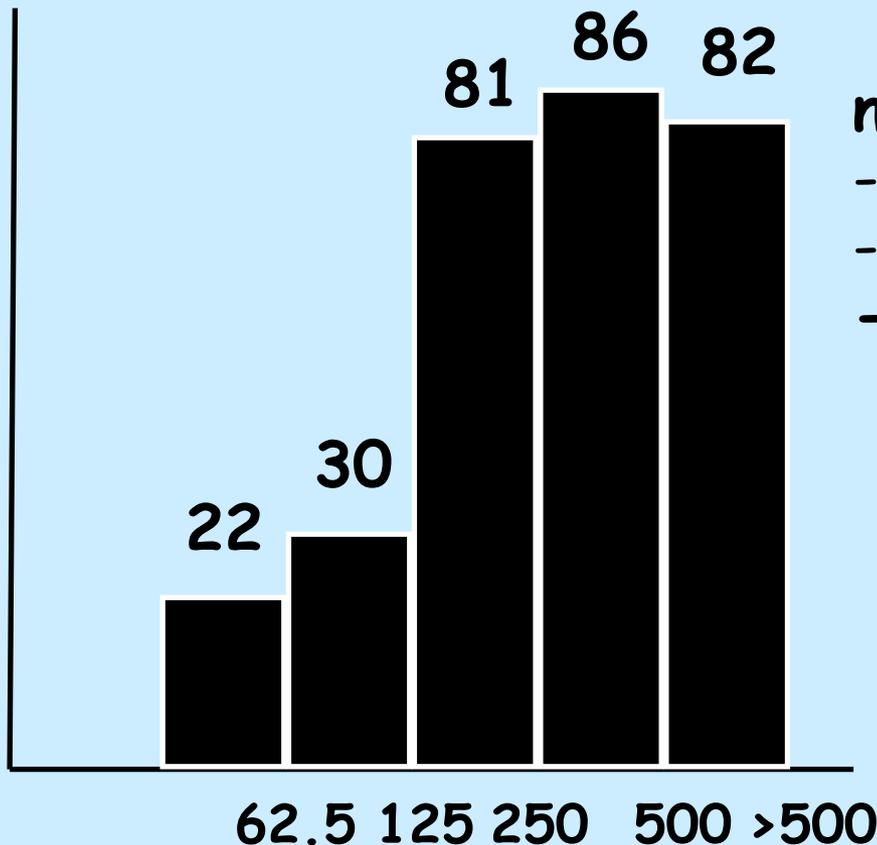
DRUSANO, 1993



# AUIC de la ciprofloxacine et succès thérapeutique

## Eradication bactérienne

%  
d'éradication



n=74 patients, majoritairement  
- Réa  
- pneumonie (58/74)  
- ventilés

$E_{max} = 86.4\%$  pour  
AUIC de 350

AUIC

*Forrest, AAC, 1993*



# AUIC de la ciprofloxacine et succès thérapeutique

## Succès clinique

AUIC	<125	>125	n=74 patients, majoritairement Réa pneumonie(58/74) ventilés
% Echec	58	18	
% Succès	42	82	

AUIC	<125	125 < AUIC < 250	>250
Délai éradication (j) (Sécrétion bronchique, collections purulentes)	>32	6.6	1.9

*Forrest, 1993*



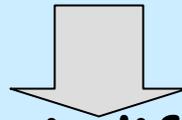
# Conduite d'un traitement par une fluoroquinolone

Souche ayant une CMI inférieure à la concentration critique (0.125 pour cipro, 0.25 pour oflo)

- Monothérapie possible
- Dose calculée selon algorithme de Forrest

Souche ayant une CMI supérieure à la conc. critique

- Associer



- Avec les  $\beta$  lactamines : indifférent ou synergique (en particulier sur *P. aeruginosa* et les entérobactéries)

HYATT, 1995

- Avec les aminosides : indifférent ou additif, parfois antagoniste VAN DER AUWERA, 1986
- Avec les glycopeptides : synergie sur les Gram +



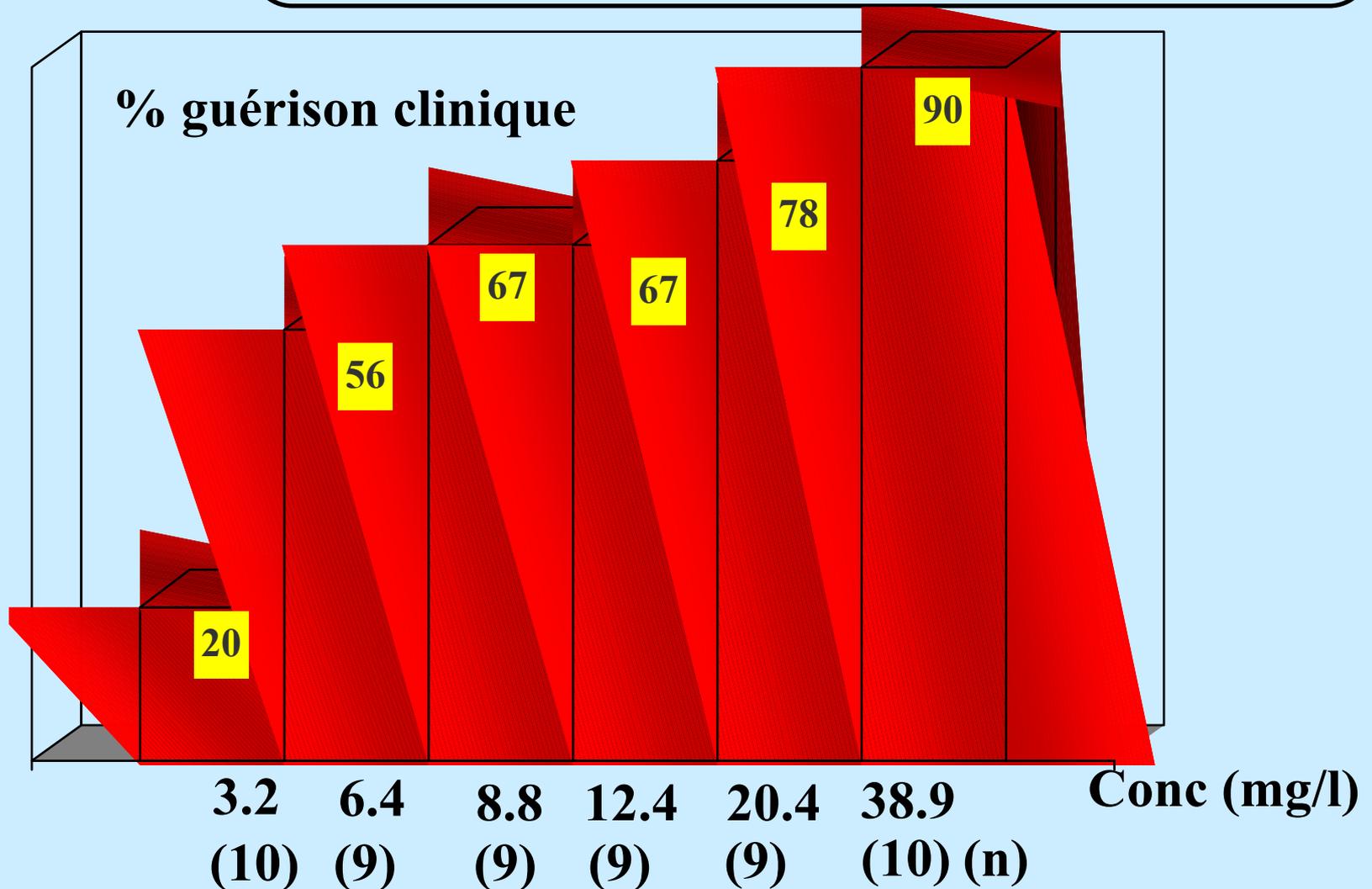
# Relation concentration-effet bactéricide des glycopeptides

## Etudes in vitro

- Les glycopeptides ont une bactéricidie **temps dépendante** sur les Staphylocoques et Streptocoques  
*Ackerman, AAC, 1992*
- Le meilleur schéma posologique consiste à maintenir une concentration constante supérieure à la  $CM_{50}$   
*Duffull, AAC, 1994*



# % de succès et le Cmin lors de traitements d'infections sévères à Gram+ par la teicoplanine





# Teicoplanine - Vancomycine

## Pharmacocinétique

	Vancomycine	Teicoplanine
F		94% IM
T1/2	6 h	70 - 100 h
liaison	55 %	90 - 95 %
VD	0,3 à 0,43 L/kg	0,6 à 1,2 L/kg
Métab.	0	0
Excrétion	Rénale	Rénale

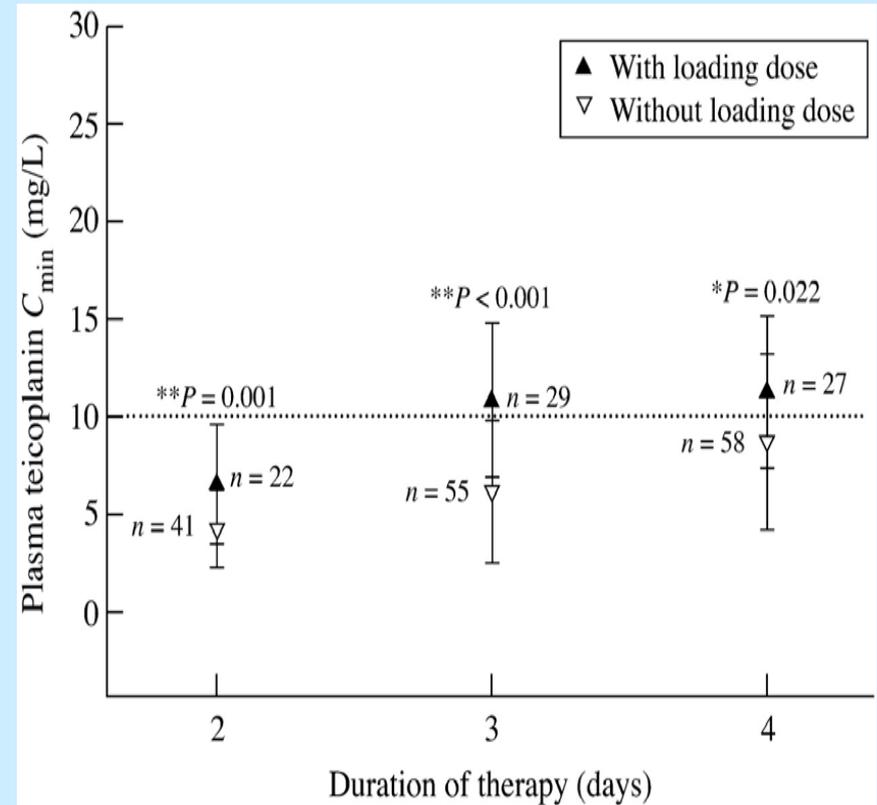
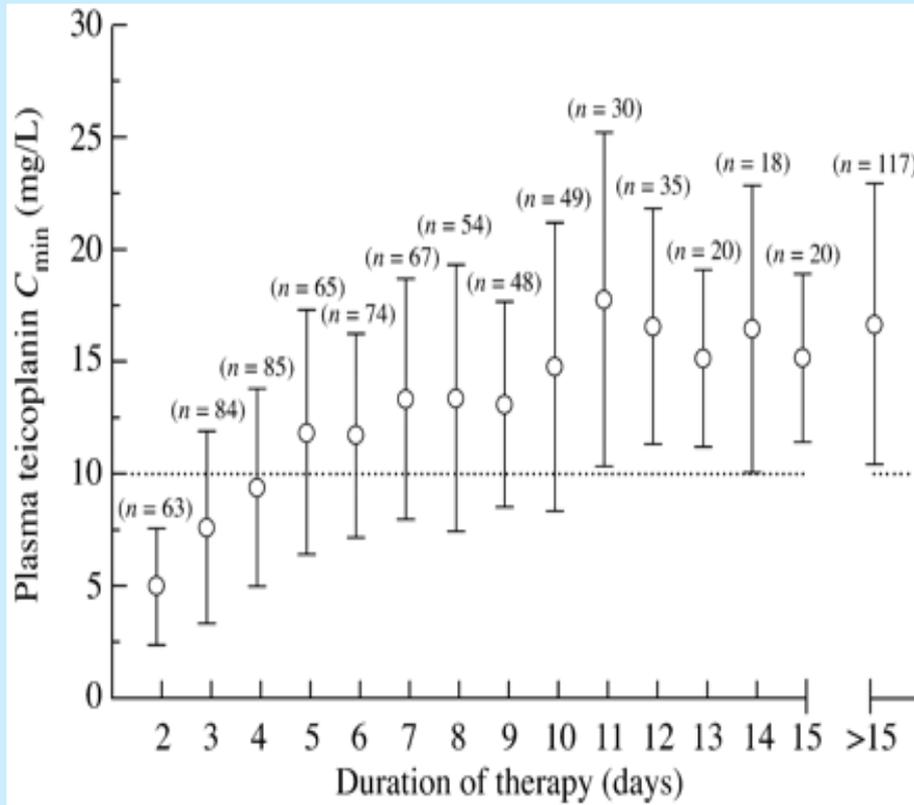
Dose  
de  
charge



# Teicoplanine - Vancomycine

## Dose de charge de la teicoplanine

N = 202 patients de réanimation

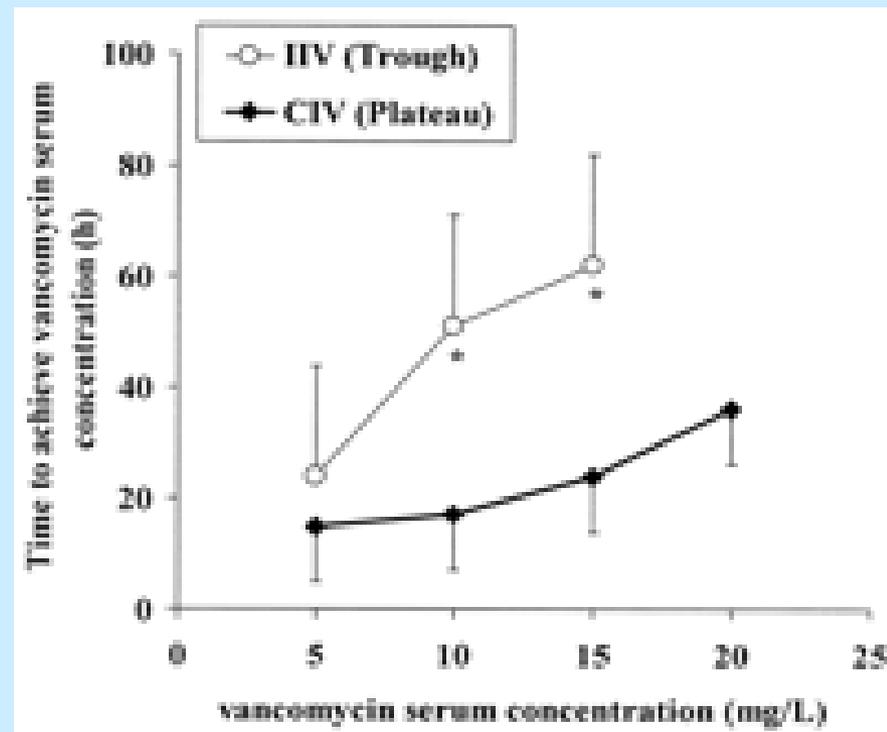
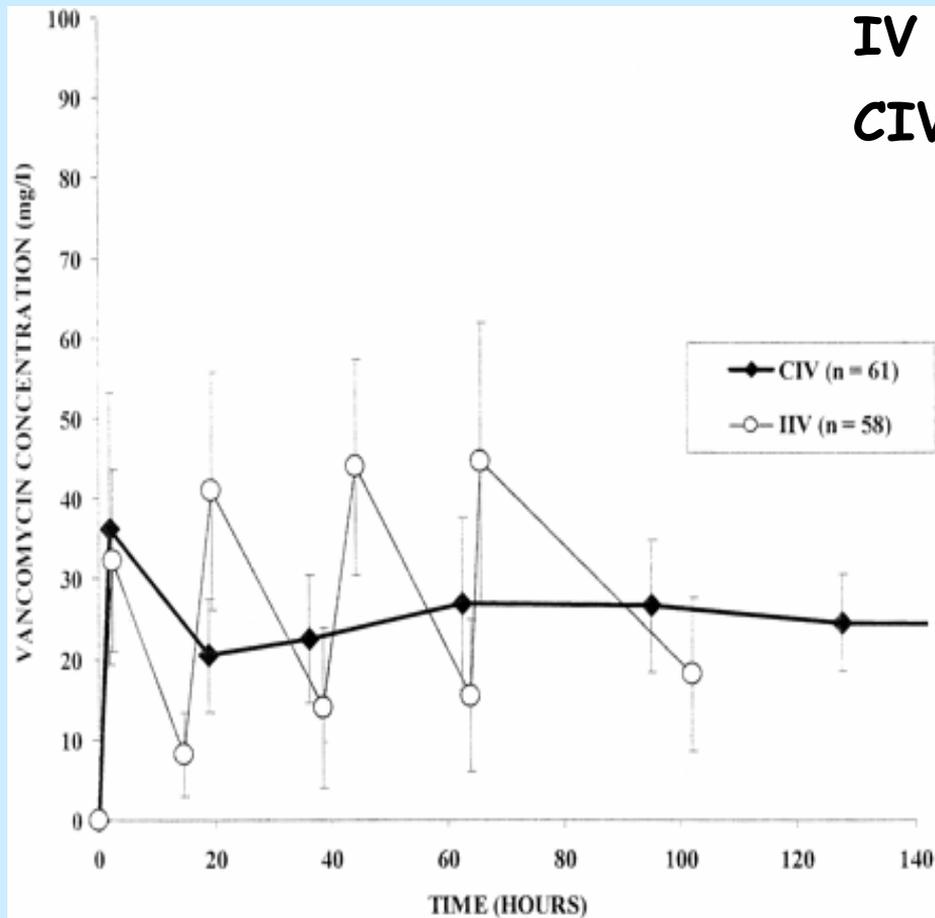




# Vancomycine : perfusion continue versus discontinue

IV : 15 mg/kg toutes les 12 h

CIV : 15 mg/kg 60 ' puis 30 mg/kg



*Wysocki, 2001*



# Vancomycine : perfusion continue versus discontinue

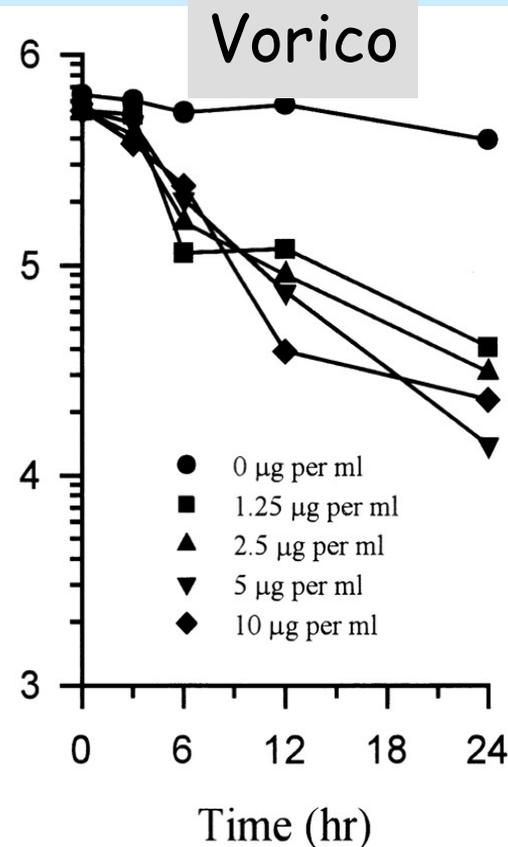
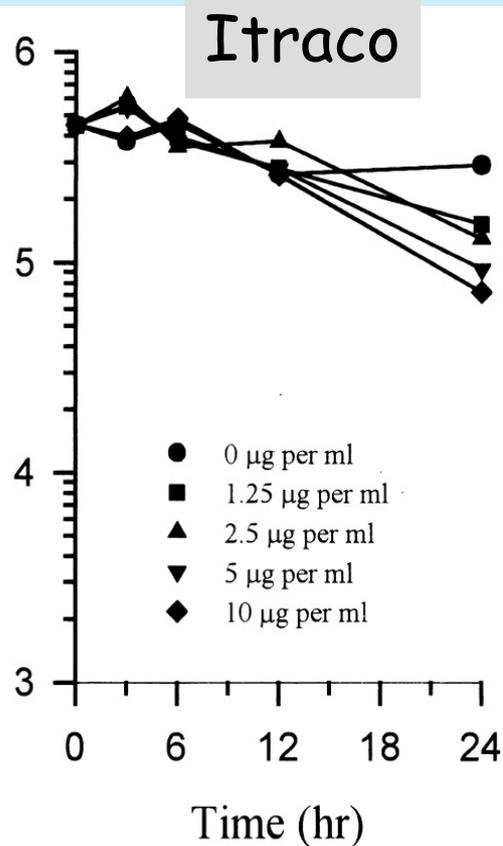
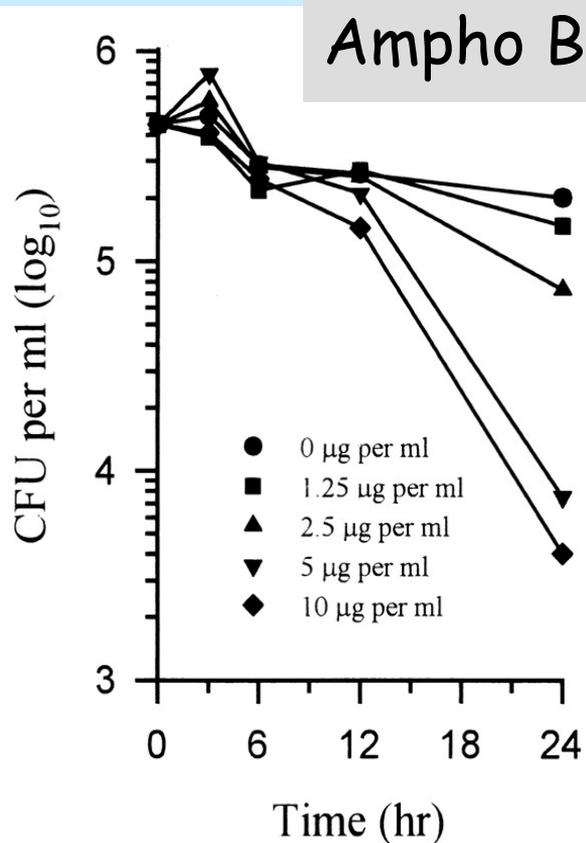
Vancomycine	Discontinue Perfusion		P
• Nb de prélèvements (suivi thérapeutique)	12	8	p<0.001
• Temps pour atteindre la [C] cible (h)	51	17	p<0.05
• [C] insuff. à 24 h	31	0 %	p<0.001

*Wysocki, 2001*



# Pharmacodynamie : modèles *in vitro*

Comparaison de l'activité d'antifongiques vis à vis d'*A. fumigatus*

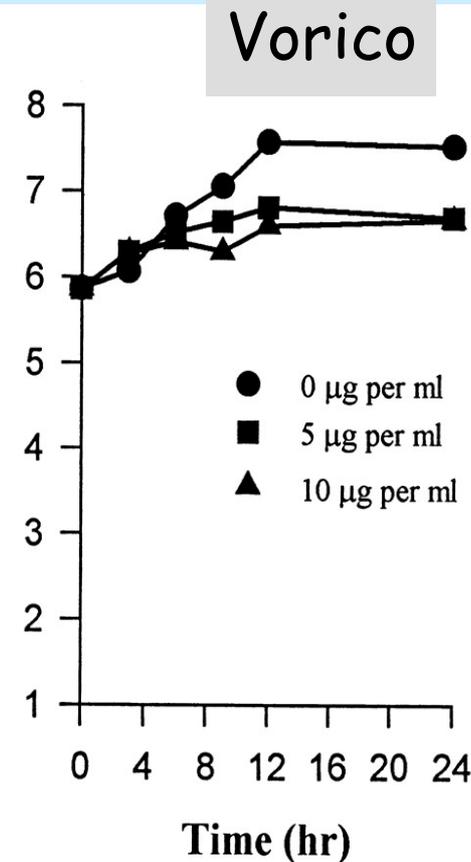
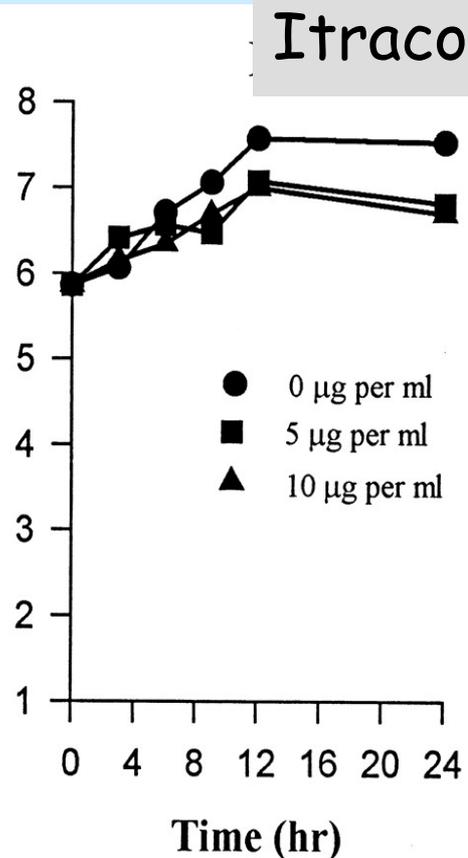
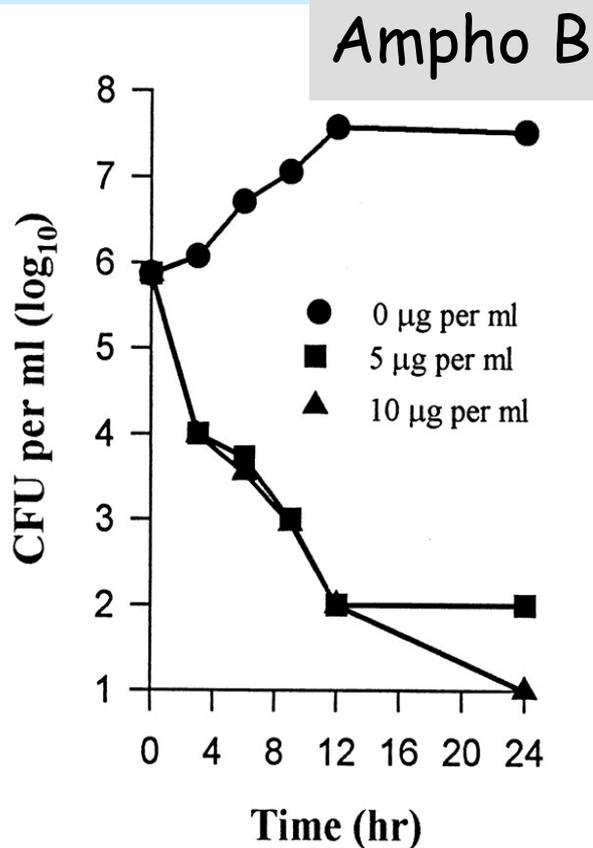


Manavathu, *AAC*, 1998



# Pharmacodynamie : modèles *in vitro*

Comparaison de l'activité d'antifongiques vis à vis de *C. albicans*

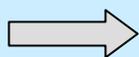


Manavathu, *AAC*, 1998

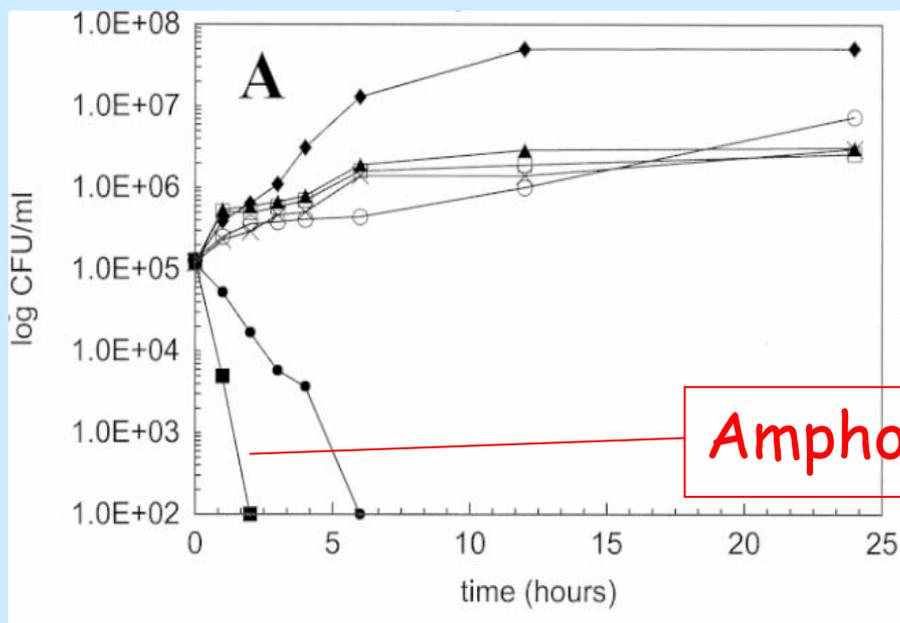


# Pharmacodynamie : modèles *in vitro*

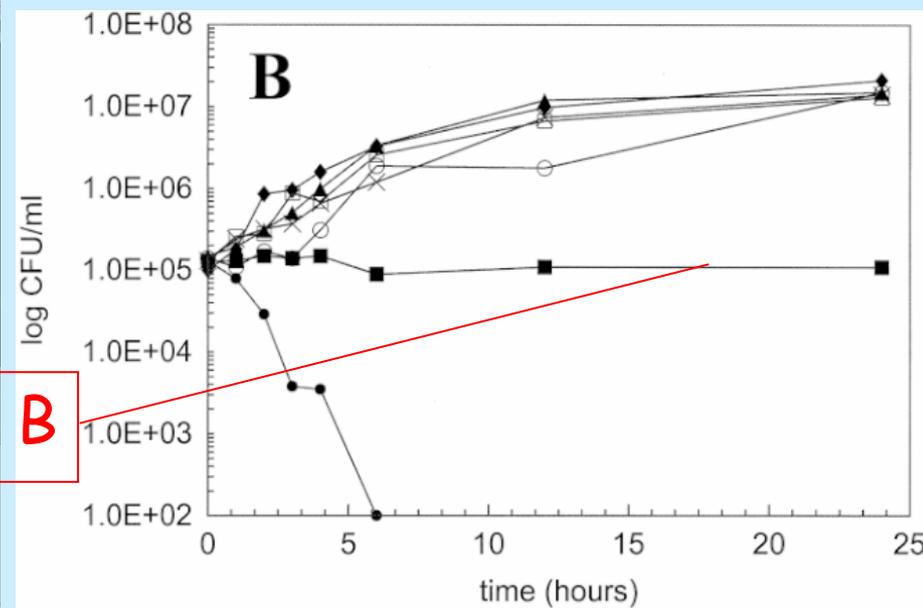
- Influence des conditions de réalisation des courbes de fongicidie (Klepser, *AAC*, 1998) : Standardisation pH, T° d'incubation (35°), inoculum initial (10<sup>5</sup> CFU/ml)



*C. Albicans*



RPMI



Serum 80% - RPMI 20%

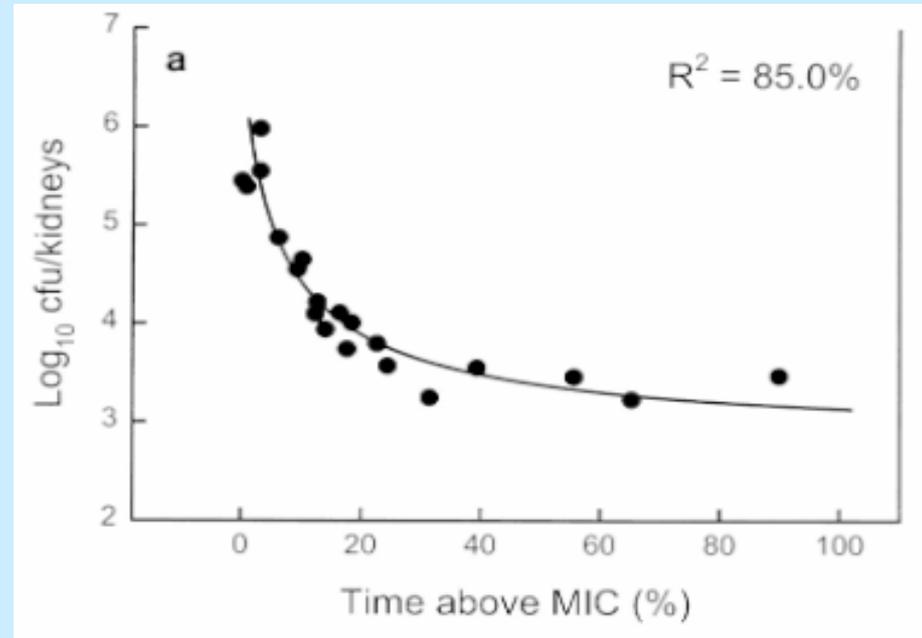
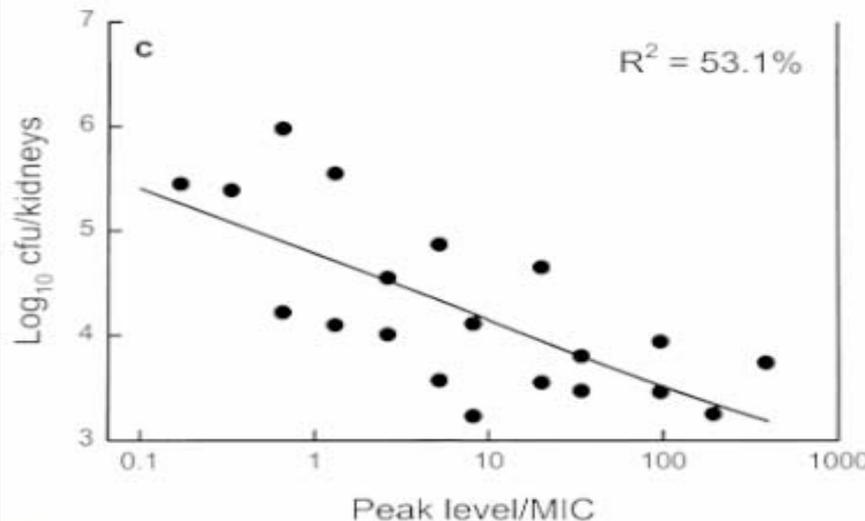
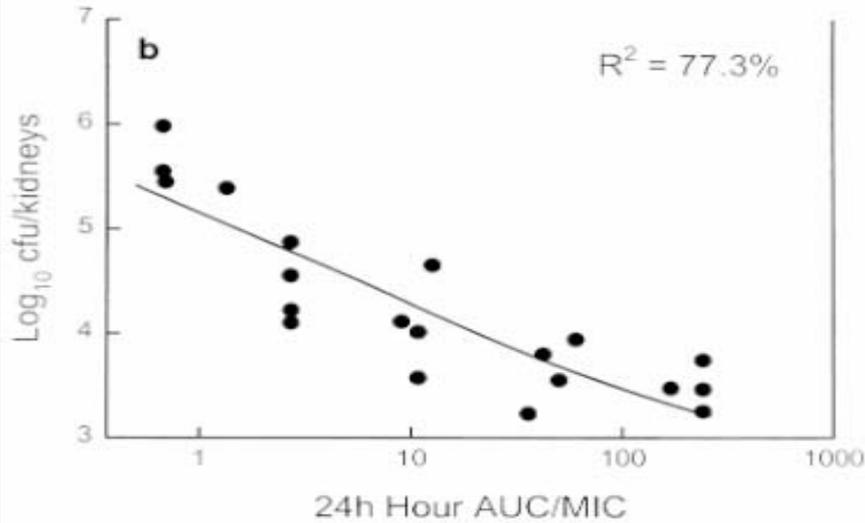
# Pharmacodynamie : modèles *in vivo*



## Flucytosine

Candidose disséminée chez la souris neutropénique.

Inoculation IV de  $10^6$  CFU/ml  
Administration SC de 5-FC



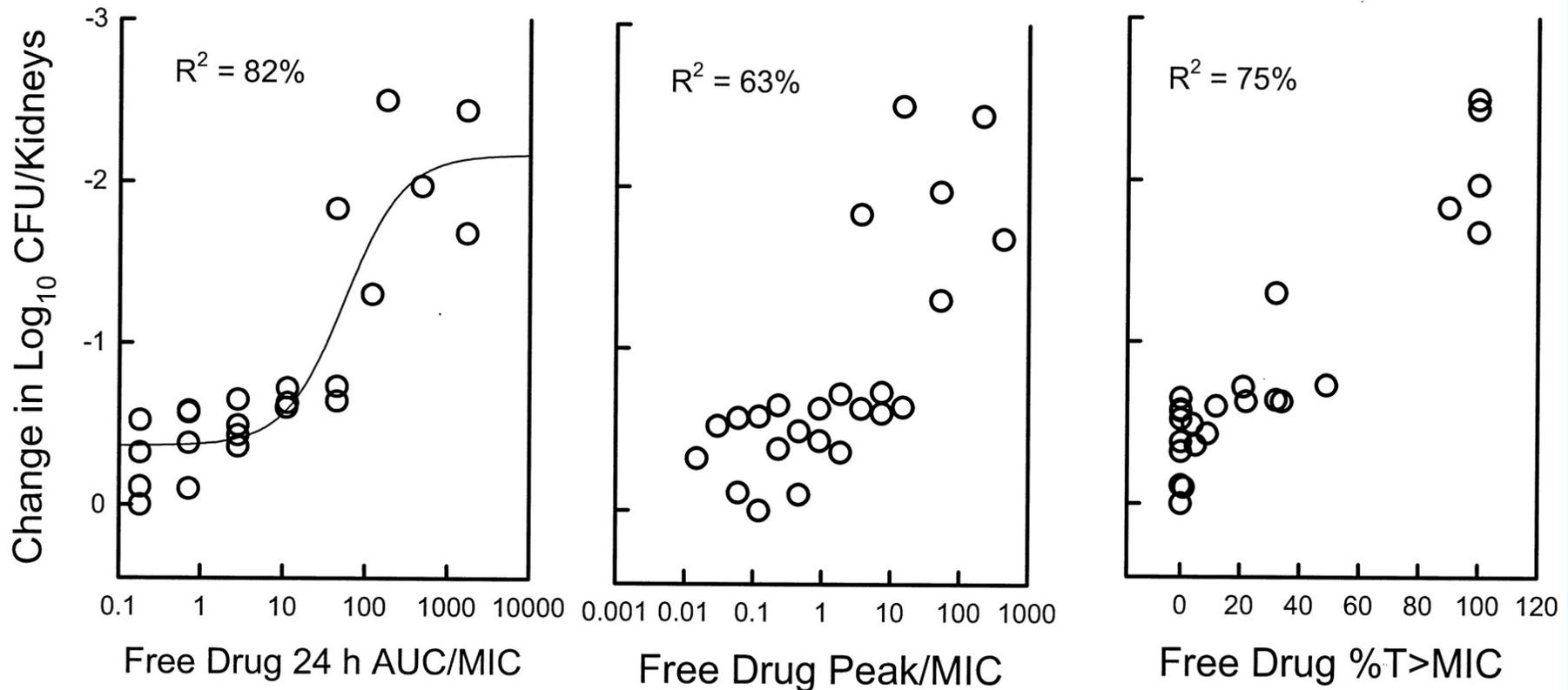
Andes et Ogtrop, AAC, 2000



# Pharmacodynamie : modèles *in vivo*

Voriconazole

Candidose disséminée chez la souris neutropénique.



Fixation protéique chez la souris : 78%

Andes, AAC, 2003



# Pharmacodynamie

	Activité	PAFE	Paramètre PK/PD	Cible <sup>a</sup>
Azolés	Temps dep	Long	AUC/CMI	25
Polyène	Conc dep	Long	C <sub>max</sub> /CMI	4 (10)
Flucytosine	Temps dep	Court	T>CMI	25%
Echinocandines	Conc dep	Long	C <sub>max</sub> /CMI	3 (10)

<sup>a</sup> 50% de l'effet max dans des modèles animaux

Andes, Curr Opin Infect Dis, 2004



# Pharmacodynamie : Remarques

- Difficulté d'affirmer la prédominance d'un index
- Valeurs cibles à 50% de  $E_{max}$
- PAFE : existence de différences *in vitro* et *in vivo*
- Valeurs de l'index : exemple du posaconazole

La cible :  $AUC_{free}/CMI = 100$  ( pour l'effet max)

- fraction libre : 2%

-  $AUC_{SS24h} = 73.1 \text{ h.mg/ml}$ , 400 mg BID

➔  $CMI_{\text{théorique critique}} = 0,014 \text{ mg/l}$



# Voies d'élimination et demi-vie

	Fluco	Itraco	Vorico	Posaco
Métabolisme	10 à 25 %	95 %	95 %	14 %
Effet de 1er passage	0	+++	+	0
% élimination rénale	70 à 90	< 5	< 5	biliaire
$t_{1/2}$ ( h )	30 - 35	34 - 72	6	25 - 30
Délai équilibration ( j )	6 - 10	14 - 15	1 - 6	5
Dose de charge	oui	oui	oui	oui



## **I. Optimisation en fonction de la pharmacodynamie**

1. Propriétés pharmacodynamiques importantes
2. Règles générales de choix du mode d'administration
3. Synthèse des données pour les principales classes d'ATB
  - 3.1. Bétalactamines
  - 3.2. Aminosides
  - 3.3. Fluoroquinolones
  - 3.4. Glycopeptides
  - 3.5. Antifongiques

## **II. Interactions médicamenteuses**

1. Absorption
2. Métabolisme
3. Excrétion



# Interactions médicamenteuses modifiant l'absorption (1)

## Changement du **pH gastrique** ou intestinal

- Influence de la solubilité des AI : modification des propriétés de dissolution et/ou d'absorption (**kétoconazole et itraconazole**)
- Dégradation de l'AI (**Erythromycine - pénicilline G**)

## **Chélation**

- Formation de complexes insolubles qui ne peuvent passer la muqueuse intestinale (FQ + anhiacides à base de **Mg** ou d'**Al**, sulfate de **fer**, sucralfate ; Tétracycline + fer)



# Interactions médicamenteuses modifiant l'absorption (2)

## Modification de la vidange gastrique et de la motilité intestinale

- Présence - absence de nourriture (Erythromycine : absorption diminuée Par la prise de nourriture, posaconazole)
- Administration de prokinétique

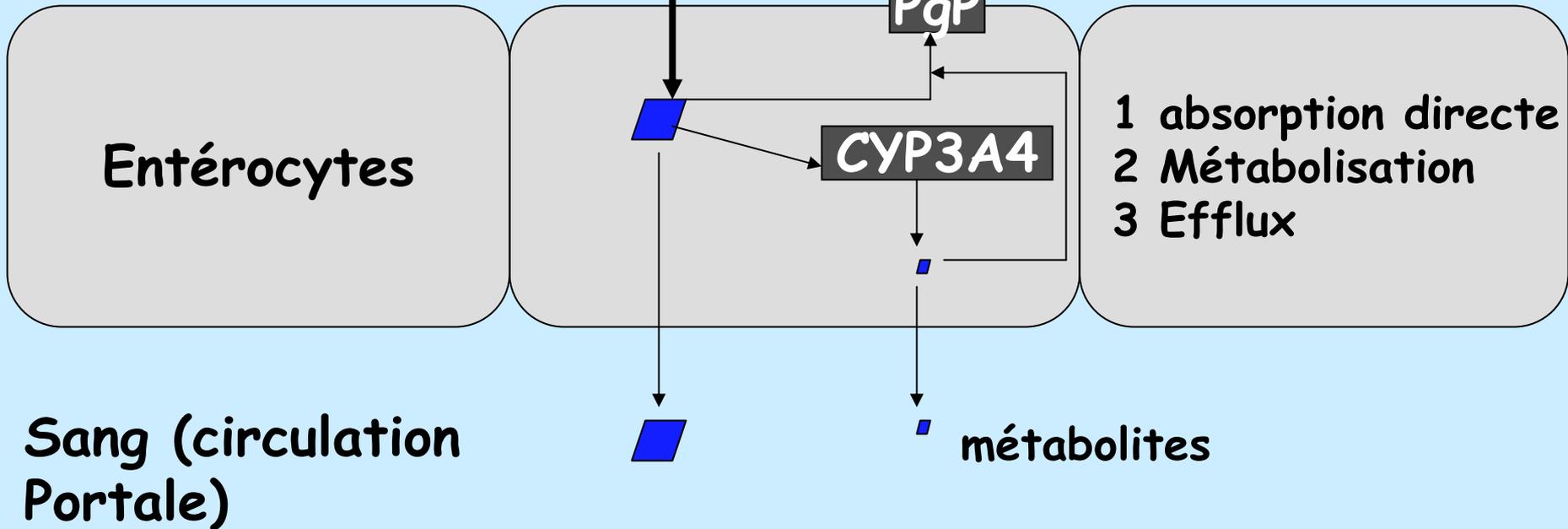
## Modification de la clairance présystémique

- CYP 3A4/5 présent dans les entérocytes  $\longrightarrow$  interaction entre médicaments métabolisés et les inhibiteurs (jus de pamplemousse +, Saquinavir ; ritonavir inhibiteur du CYP3A4)
- Glycoprotéine P (PgP) : pompe à efflux, membrane apicale des Entérocytes (inhibiteurs de la PgP : ciclosporine, érythromycine, Kétoconazole, clarithromycine)



# Interactions médicamenteuses modifiant l'absorption (3)

Lumière intestinale





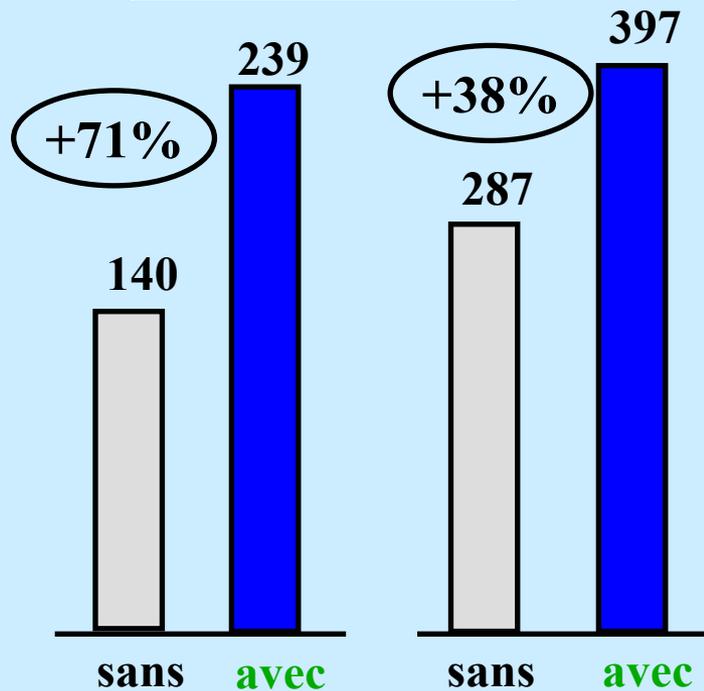
# Facteurs modifiant l'absorption des azolés

- **Aliments**
- **pH**
- **inducteurs enzymatiques**
- **Neutropénie**
- **SIDA**



# Influence des aliments

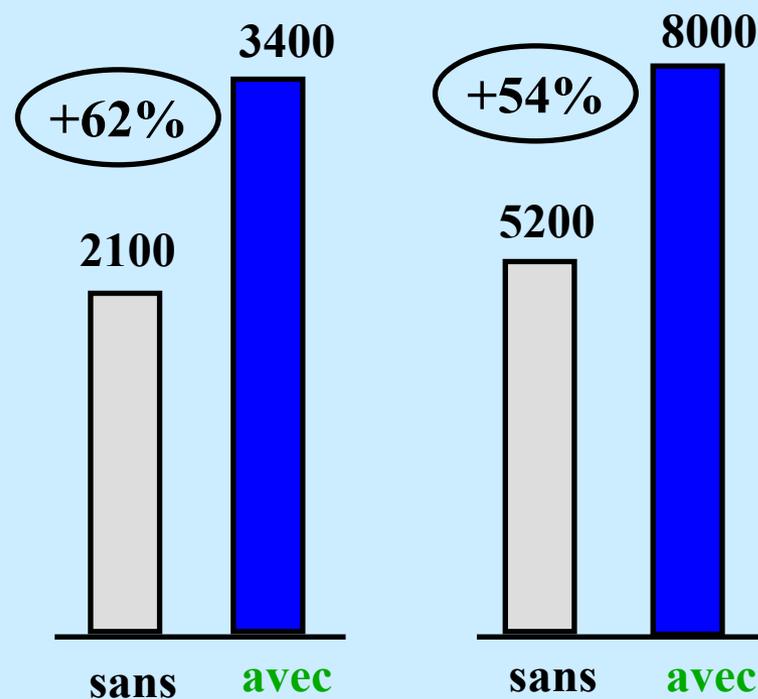
**C<sub>max</sub> (ng/ml)**



**Itraconazole**

**OH-Itraco.**

**AUC (h.ng/ml)**



**sans avec**

**sans avec**

**Itraconazole**

**OH-Itraco.**

**200 mg d'Itraconazole (gélule) donnés avec ou sans aliments**

**n = 27 volontaires sains, cross over**

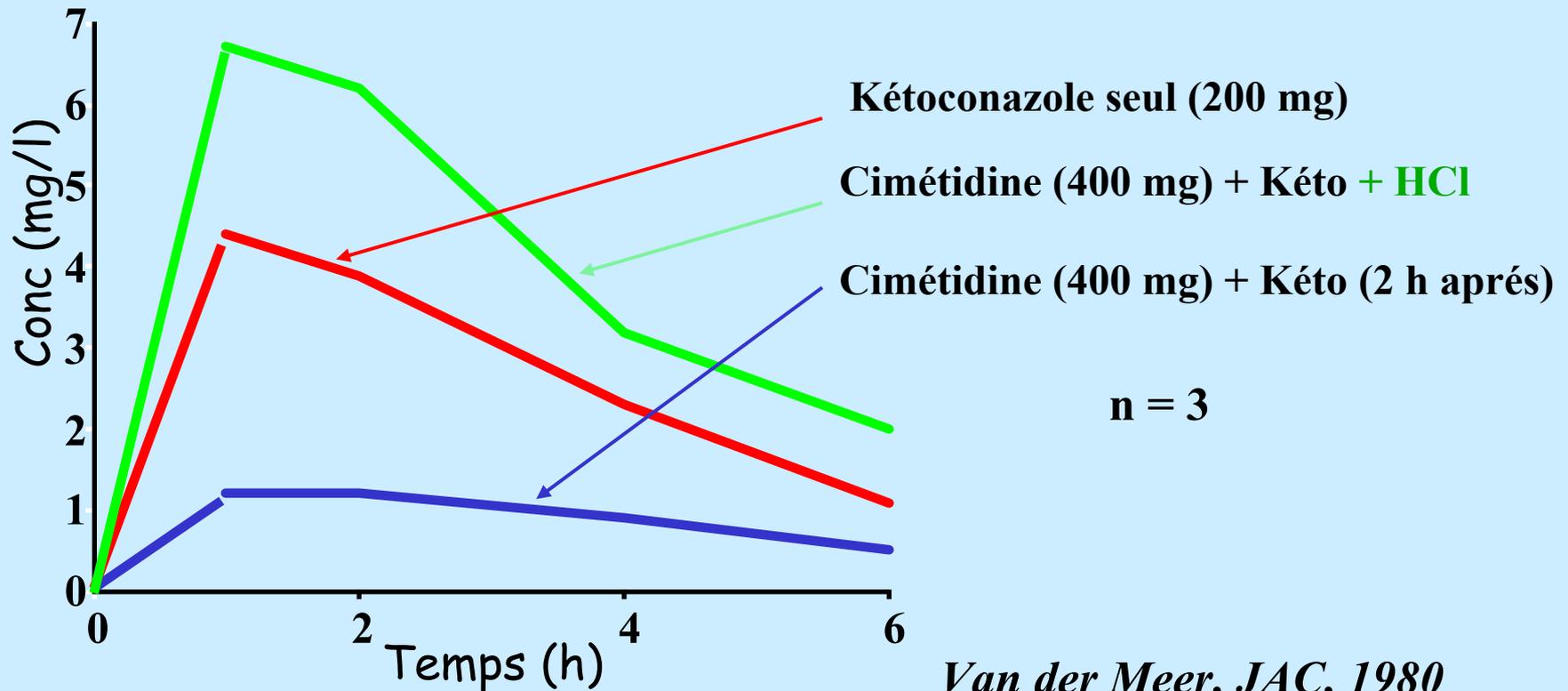
*Barone, AAC 1993*



# Le pH

**Kétoconazole : pratiquement insoluble à pH > 3**

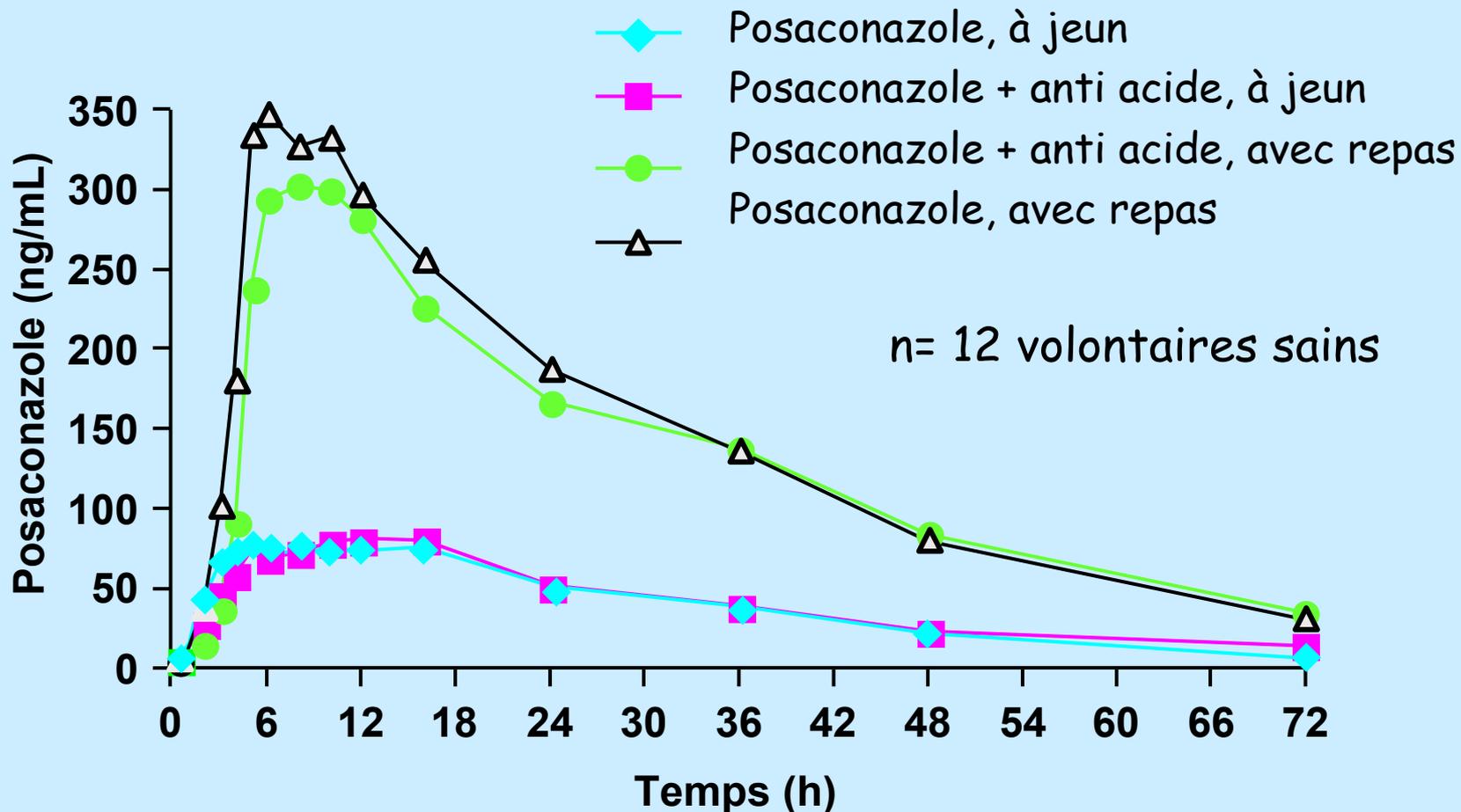
⇒ Biodisponibilité    ↘ ↘    **par les antiacides**



*Van der Meer, JAC, 1980*



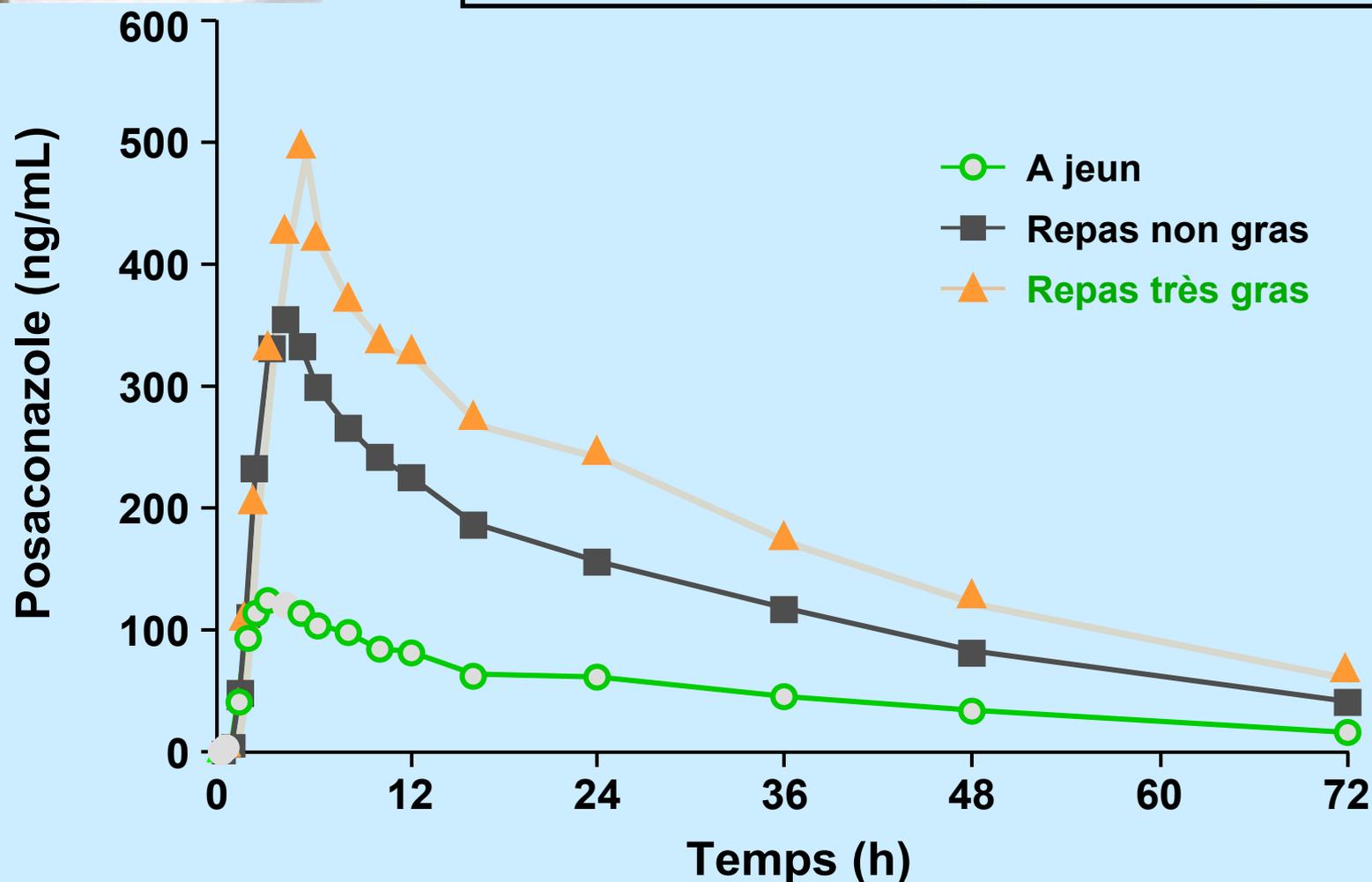
# Posaconazole : effet de l'alimentation et du pH



Courtney, AAC, 2004



# Posaconazole : effet du type de repas



Courtney, *Br J Clin Pharmacol.* 2004



# la neutropénie

## Itraconazole

---

**Cmin [ J<sub>7</sub> - J<sub>14</sub> ]**

---

**(neutropénique)**

**200 mg x 2 /j  
ou 400 mg/j**

**< 250 ng/ml dans  
50% des cas**

---

**(sujet sain)**

**200 mg/j**

**420 ± 180 ng/ml**

---

*Hardin, 1988; Persat, 1992 ; Tricot, 1987*



# le SIDA

## 1. **Itraconazole** 200 mg/j (gélule), pendant 15 jours,

	SIDA <i>Smith, 1992</i>	Sujet sain <i>Hardin, 1988</i>
Cmax (ng/ml)	<b>530</b>	1070
Cmin (ng/ml)	280	419
AUCt (h.ng.ml <sup>-1</sup> )	8748	15400

**Perte de biodisponibilité de 50 %**

## 2. La biodisponibilité du **fluconazole** n'est pas modifiée.

**Diflucan**



## **I. Optimisation en fonction de la pharmacodynamie**

1. Propriétés pharmacodynamiques importantes
2. Règles générales de choix du mode d'administration
3. Synthèse des données pour les principales classes d'ATB
  - 3.1. Bétalactamines
  - 3.2. Aminosides
  - 3.3. Fluoroquinolones
  - 3.4. Glycopeptides
  - 3.5. Antifongiques

## **II. Interactions médicamenteuses**

1. Absorption
2. Métabolisme
3. Excrétion



# Azolés : principales interactions médicamenteuses (1)

**Les azolés sont inhibiteurs du cytochrome P450.**

- **Fluconazole : 2C9**
- **Itraconazole : 3A**
- **Kétoconazole : 3A, 2C19**
- **Voriconazole : 2C19, 2C9, 3A4**
- **Posaconazole : 3A4**

*Wexler, Eur J Pharm Sci, 2004*



# Azolés : principales interactions médicamenteuses (2)

Ils augmentent les concentrations de :

Alfentanil, Cisapride, Triazolam, **Warfarine**, Sulfamides hypoglycémiants, **Ciclosporine**, Tacrolimus, Sirolimus, Rifabutine, **Phénytoïne**, Théophylline

*Pour tous sauf fluconazole :*

Terfénadine et Astémizole, Simva- Ceriva- Atorva- statine, IP-VIH.

*Pour le voriconazole :*

Oméprazole (AUC x 3), **Phénytoïne** (AUC x 2), Tacrolimus



# Effets des inducteurs et inhibiteurs enzymatiques sur PK du voriconazole

Médicaments	C <sub>max</sub>	AUC
Rifampicine	↘ 93%	↘ 96%
Rifabutine	↘ 69%	↘ 78%
Phénytoïne	↘ 93%	↘ 31%
Ritonavir	↘ 24%	↘ 39%
Indinavir	↗ 2%	↗ 7%
Oméprazole	↗ 15%	↗ 41%
Cimétidine	↗ 18%	↗ 23%
Erythromycine	↗ 8%	↗ 1%

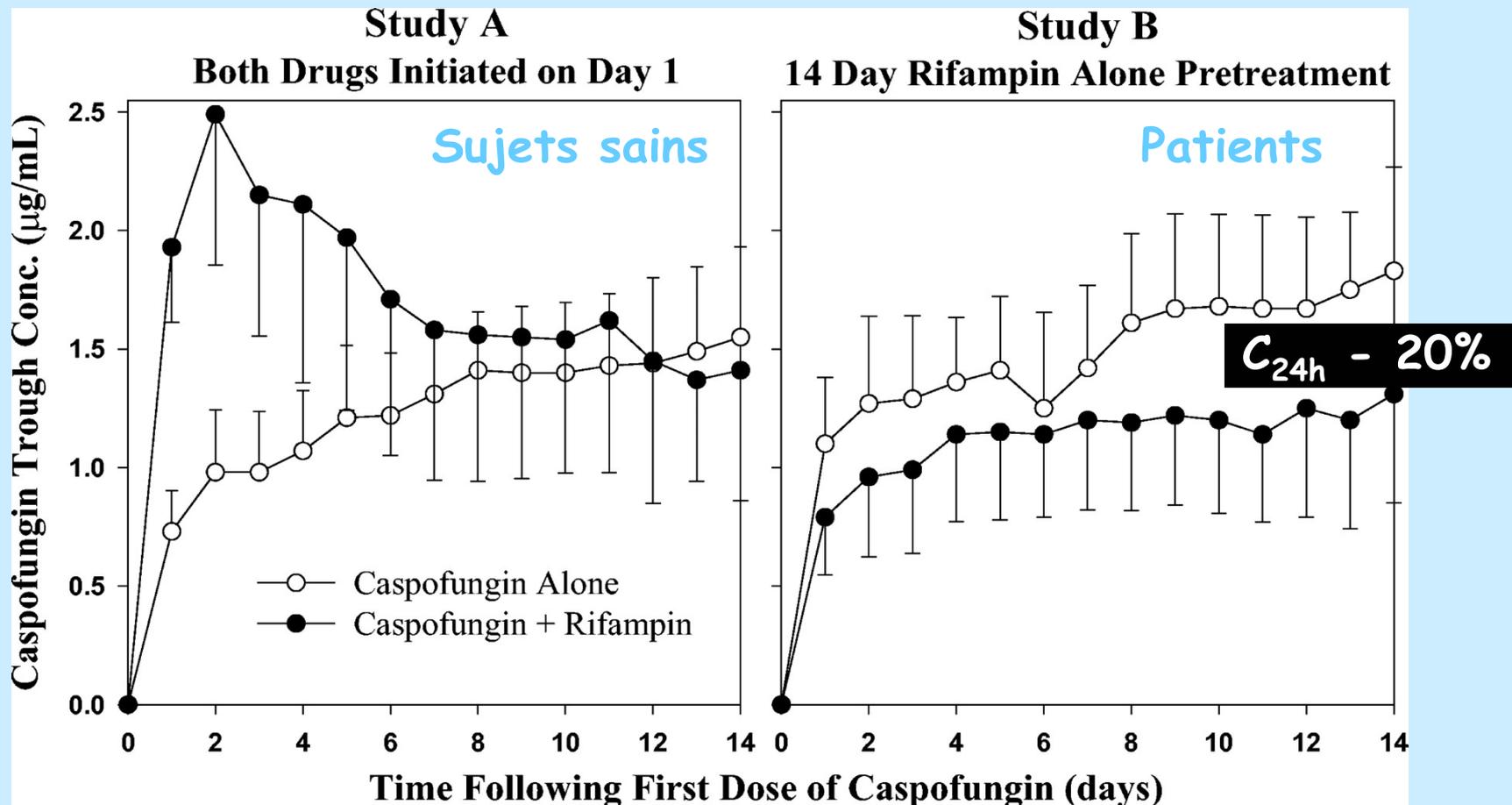


## Effets du voriconazole sur PK des autres médicaments

Médicaments	C <sub>max</sub>	AUC
Cyclosporine A	↗ 10%	↗ 70%
Tacrolimus	↗ 220%	↗ 320%
Sirolimus	↗ 700 %	↗ 1100%
Mycophénolate	↗ 2%	↗ 10%
Prednisolone	↗ 11%	↗ 34%
Phénytoïne	↗ 67%	↗ 81%
Indinavir	↗ 9%	↗ 11%
Methadone	↗ 31%	↗ 47%
Omeprazole	↗ 380%	↗ 220%



# Interaction caspofungine-rifampicine



**Augmenter la dose d'entretien à 70 mg/j**

**Stone, AAC 2004**



# Posaconazole : principales interactions médicamenteuses

## Tacrolimus et Posaconazole :

Augmentation du  $C_{max}$  et de l'AUC du Tacrolimus, respectivement de 121% et 358%.

## Ciclosporine et Posaconazole :

Diminution de la clairance de la ciclosporine de 16-33%  
→ réduction posologique de 15 à 30%.

## Rifabutine et Posaconazole :

Réduction de 57 et 51 % du  $C_{max}$  et  $AUC_{\tau}$  du Posaconazole.  
Augmentation de 31 et 72 % de  $C_{max}$  et  $AUC_{\tau}$  de Rifabutine.

*Keating, Drugs, 2005*



# Facteurs de variation de la cinétique des azolés

- **insuffisance rénale**
- **insuffisance hépatique**
- **age**
- **polymorphisme génétique**



# Facteurs de variation : insuffisance rénale

**comparaison au sujet sain**

	<b>Kéto-, Vorico-</b>	<b>Itraconazole</b>	<b>Fluconazole</b>
<b>C<sub>max</sub></b>	<b>0</b>	<b>↓ 20 %</b>	<b>0 (à J1)</b>
<b>AUC</b>	<b>0</b>	<b>↓ 15 - 20 %</b>	<b>↑↑</b>
<b>t<sub>1/2β</sub></b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>x 2 (CL<sub>cr</sub> = 20-70 )</b> <b>x 3 ( CL<sub>cr</sub> &lt; 20 )</b>
<b>Adaptation Non posologique</b>	<b>Non</b>	<b>Non</b>	<b>Oui*</b>
<b>Suivi thérap. 0</b>	<b>0</b>	<b>Oui</b>	<b>Oui</b>

**\* Diviser la dose unitaire par 2 ou 3**



# Facteurs de variation: insuffisance hépatique

comparaison au sujet sain

	Itraco	Vorico	Fluco
$C_{max}$	x 2 (à jeun)	x 2	ND
$t_{1/2\beta}$	x 1.5 à 2	x 2	ND
AUC	x 2	x 2	ND
Adapt poso ?		Dose unitaire/2	Non
Suivi thérap.	Oui	Non/Oui	Non



# Facteurs de variation : Polymorphisme génétique

## Voriconazole et statut CYP 2C19

	<b>Homozygote rapide</b>	<b>Hétérozygote</b>	<b>Homozygote lent</b>
<b>t<sub>1/2β</sub></b>	<b>1</b>	<b>x 2</b>	<b>x 4</b>
<b>AUC<sub>t</sub></b>	<b>1</b>	<b>x 2</b>	<b>x 4</b>
<b>Posologie</b>	<b>400 mg bid</b>	<b>x 1/2</b>	<b>x 1/4</b>

### Proportions :

**Asiatiques**

**15 à 20 %**

**Caucasiens et Noirs**

**3 à 5 %**



Merci