Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com
ScienceDirect
Médecine et maladies infectieuses 36 (2006) 599–613
Médecine et maladies infectieuses
http://france.elsevier.com/direct/MEDMAL/

Texte d'expert

05 – Diffusion sérique et respiratoire des antibiotiques. Analyse critique des paramètres prédictifs d'efficacité clinique

Blood and respiratory diffusion of antibiotics. A critical analysis of predictive parameters for clinical effectiveness

B. Fantin

Service de médecine interne, hôpital Beaujon, et EA3964, « Émergence de la résistance bactérienne in vivo », faculté de médecine Denis-Diderot, université Paris-VII, 100, boulevard du Général-Leclerc, 92110 Clichy, France

Reçu et accepté le 19 mai 2006
Disponible sur internet le 11 juillet 2006

Résumé

L'optimisation du traitement des infections respiratoires basses passe par l'intégration des données pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) des antibiotiques. L'activité des β-lactamines est liée au temps pendant lequel les concentrations sériques sont supérieures à la CMI (T > CMI). Un T > CMI de l'ordre de 30–40 % de l'intervalle de dose est suffisant chez l'immunocompétent pour obtenir une guérison. Cela est obtenu avec l'amoxicilline pour *Streptococcus pneumoniae* sensible ou résistant à la pénicilline et avec l'amoxicilline–clavulante et la ceftriaxone pour *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Moraxella catarrhalis*. Pour les macrolides, l'activité est liée au T > CMI et pour l'azithromycine et la télithromycine au rapport aire-sous-courbe/CMI (ASC/CMI). Des valeurs de PK–PD suffisantes ne sont obtenues avec les macrolides que pour les souches sensibles de *S. pneumoniae* et pour *M. catarrhalis* ; pour la télithromycine, un rapport ASC/CMI supérieur à 25, nécessaire pour l'éradication bactérienne est obtenu chez plus de 99 % des patients pour *S. pneumoniae* et *M. catarrhalis* et plus de 90 % des patients pour *H. influenzae*. Pour les fluoroquinolones, les rapports pic/CMI et ASC/CMI sont prédictifs de l'activité clinique et bactériologique. Les ASC/CMI à atteindre varient en fonction de la gravité et du germe de 48 à 125. Ce seuil est atteint pour les germes respiratoires ; pour le pneumocoque, les rapports ASC/CMI_{90} sont de 96 pour la lévofloxacine et 192 pour la moxifloxacine ; la présence d'une mutation dans *par*C augmente le risque d'acquisition de mutations supplémentaires et d'échec.
© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The implementation of a treatment for lower respiratory tract infections must integrate a pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK–PD) approach of antibiotic dosing. The activity of β-lactam antibiotics is best predicted by the duration of time during which serum concentrations exceed the MIC (T > MIC). T > MIC of 30-40% is sufficient to achieve clinical cure in immunocompetent patients. This threshold is achieved with amoxicillin for penicillin susceptible or resistant *Sreptococcus pneumoniae* and with amoxicillin-clavulanate and ceftriaxone for *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae,* and *Moraxella catarrhalis*. For macrolides, the activity is best predicted by T > MIC and for azithromycin and telithromycin by area-under-the-curve/MIC (AUC/MIC). Sufficient PK–PD values are only achieved for macrolides against susceptible strains of *S. pneumoniae* and against *M. catarrhalis*; for telithromycin, an AUC/MIC > 25, which is necessary for bacterial eradication, is achieved in > 99% of patients for *S. pneumoniae* and *M. catarrhalis* and > 90% of patients for *H. influenzae*. For fluoroquinolones, both peak/MIC and AUC/MIC are predictors of clinical and bacteriological efficacy. AUC/MIC required ratios vary according to pathogens and severity of diseases from 48 to 125. These thresholds are reached for respiratory pathogens; for *S. pneumoniae*, AUC/MIC90 ratios of levofloxacin and moxifloxacin are 96 and 192, respectively; the presence of a mutation in *par*C increases the risk for the acquisition of additional mutations and failure.
© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Adresse e-mail : bruno.fantin@bjn.aphp.fr (B. Fantin).

0399-077X/$ - see front matter © 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
doi:10.1016/j.medmal.2006.05.010

Mots clés : Pneumopathie communautaire ; Pharmacodynamie ; Pharmacocinétique

Keywords: Community acquired pneumonia; Pharmacodynamics; Pharmacokinetics

L'optimisation du traitement antibiotique passe en outre par l'intégration des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques dans la prescription. Le but de cette revue est d'analyser, pour chacune des trois grandes classes d'antibiotiques utilisées en pratique clinique pour les traitement des infections respiratoires basses de l'adulte immunocompétent, à savoir β-lactamines, macrolides et fluoroquinolones :

- la diffusion sérique et respiratoire ;
- l'apport des paramètres pharmacocinétiques–pharmacodynamiques (PK–PD) des différentes molécules pour prédire l'efficacité clinique, microbiologique et la survenue de résistance ;
- les paramètres à prendre en compte pour la prescription.

1. β-lactamines

1.1. Diffusion sérique et respiratoire

Les principales données de pharmacocinétique sérique et respiratoire des β-lactamines sont indiquées dans les Tableaux 1 et 2 [1–21]. Ces tableaux mettent en évidence un certain nombre de caractéristiques générales à cette classe d'antibiotiques :

- la biodisponibilité orale des molécules est généralement bonne, notamment pour les pénicilline A, plus limitée pour les céphalosporines orales de deuxième et troisième génération pour lesquelles elle est de l'ordre de 50 % ;
- la distribution tissulaire est modérée, avec un volume de distribution moyen de l'ordre de 0,2 à 0,3 l/kg :
  - la fixation protéique est moyenne, sauf pour la ceftriaxone, et n'apparaît pas comme un facteur limitant la diffusion tissulaire ;
  - la demi-vie d'élimination est courte pour les pénicillines et les céphalosporines orales de première et deuxième génération, de l'ordre de 1 à 1,5 heure, rendant injustifié pour ces molécules le rythme d'administration souvent pratiqué de deux fois par jour. Cela est particulièrement important pour cette classe de médicaments dont l'activité est liée au rythme d'administration (Cf. infra). Seule la ceftriaxone a une demi-vie suffisamment longue pour justifier une seule administration quotidienne ;
  - l'élimination est majoritairement rénale sous forme active, par filtration glomérulaire et/ou sécrétion tubulaire, justifiant une réduction posologique en cas d'insuffisance rénale.

Pour les molécules souvent utilisées en ville ou à l'hôpital, plusieurs remarques :

- l'adjonction de clavulante ne modifie pas la pharmacocinétique de l'amoxicilline ; ces deux molécules ont des caractéristiques proches ;
- il existe une bioéquivalence entre les formes sous-cutanée, intramusculaire et intraveineuse de la ceftriaxone ;
- la demi-vie d'élimination très courte du céfotaxime en injection intraveineuse directe (40 minutes) justifie au moins trois injections par jour.

Concernant la pharmacocinétique intrapulmonaire et cellulaire des β-lactamines, les données de la littérature sont souvent limitées, voire inexistantes. La méthodologie pour quantifier la diffusion dans la muqueuse bronchique, les secrétions bronchiques ou le parenchyme pulmonaire est très variable, rendant souvent difficile la comparaison entre molécules. D'après les données disponibles :

- les concentrations dans les macrophages alvéolaires sont pratiquement nulles ;
- les concentrations dans le film alvéolaire, mesurées pour l'amoxicilline et la clavulanate sont de 12 à 18 % des concentrations sériques ;
- les concentrations dans la muqueuse bronchique sont habituellement supérieures à celles des secrétions bronchiques, en sachant que cette comparaison est difficile car rarement effectuée de façon simultanée par les mêmes auteurs selon la même méthodologie. Les concentrations dans la muqueuse bronchique sont au moins égales à 35–40 % des concentrations sériques ;
- les données concernant le parenchyme pulmonaire témoignent d'une diffusion significative des principales molécules, atteignant 60 % des concentrations sériques pour le céfuroxime axétil.

La relevance clinique de ces données est difficile à préciser pour un organe comme le poumon, très richement vascularisé, et pour lequel il n'existe pas de barrière anatomique constituant un facteur pharmacocinétique limitant.

1.2. Apport des paramètres pharmacocinétiques–pharmacodynamiques (PK–PD) des différentes molécules pour prédire l'efficacité clinique, microbiologique et la survenue de résistance

1.2.1. Paramètres PK–PD et succès clinique et microbiologique

Il n'y a pas de donnée clinique ayant identifié le paramètre PK–PD prédicitif du succès clinique, mais il n'y a pas de raison de penser que ce paramètre puisse être différent chez l'homme de chez l'animal, la cible bactérienne étant la même dans les deux cas. Chez l'animal, le temps pendant lequel les

Download English Version:

https://daneshyari.com/en/article/3414224

Download Persian Version:

https://daneshyari.com/article/3414224

Daneshyari.com