

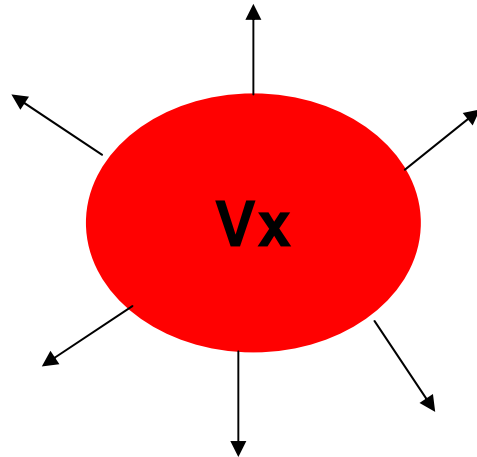
Pharmacodynamie et pharmacocinétique osseuse et systémique des antibiotiques administrés par voie systémique ou locale

Bruno Fantin

EA3964 Université Paris Diderot

Service de Médecine Interne, Beaujon

Os spongieux

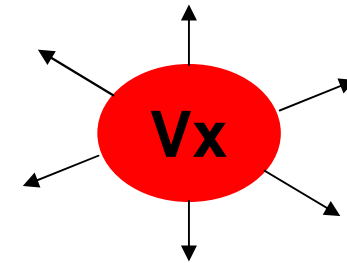


Espace interstitiel osseux
11 ml/100 ml d'os

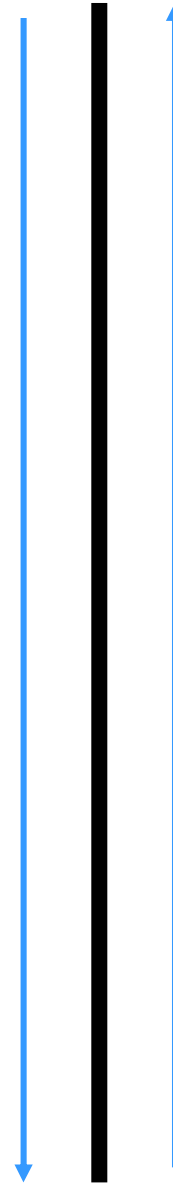


Relation PK/PD locale AB
versus bactérie

Os cortical



*Hughes & Anderson,
JAC 1985*



Dosage des ABs dans l'os: difficultés méthodologiques

- Dose unique vs doses multiples
- Os sain vs infecté
- Os total vs spongieux/cortical
- Dosage HPLC vs microbiologique
- Données anciennes vs récentes
- Dosage unique: pas de relation Cions vs temps

Nécessité d'interpréter les données en relation avec les résultats thérapeutiques

Facteurs limitant la diffusion des ABs dans EIO: facteurs liés à l'AB

AB liposolubles

AB hydrosolubles

Gradient de Cion plasma/EIO

- Diffusion libre
 - Taille de la molécule
 - Fixation protéique
 - PKa/pH: forme ionisée diffusible
-

Facteurs limitant la diffusion des ABs dans EIO: facteurs liés à l'infection

AB liposolubles AB hydrosolubles

Ostéite aiguë

Augmentation du flux et de la diffusion

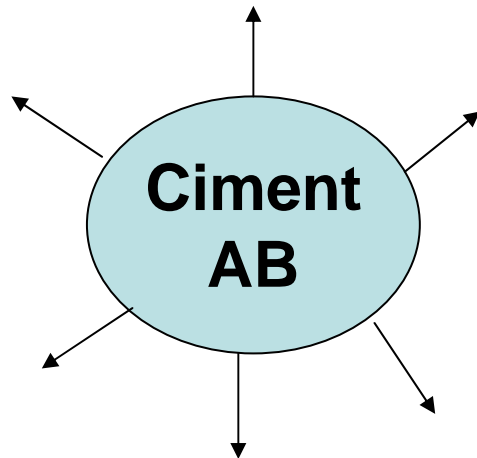
Ostéite chronique

Diminution du flux

- Pas d'impact
- Diffusion libre

- Diminution de la diffusion
 - Intérêt formes à diffusion locale
-

Os spongieux

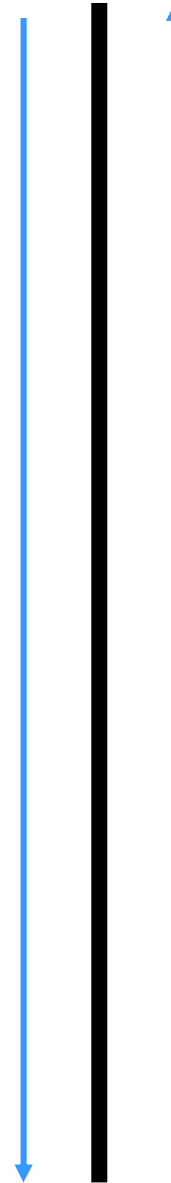


Gradient de concentration
continu dans le temps et EIO



Relation PK/PD locale AB
versus bactérie

Os cortical



*Hughes & Anderson,
JAC 1985*

Utilisation d'ABs par voie locale

- Concept: diffusion EIO dans ostéite chronique pour ABs peu diffusibles
 - Plusieurs formes (spacers en polyméthylméthacrylate...)
 - ABs: gentamicine, vancomycine...
 - Quantité biodisponible après 3-6 mois:
 - Genta: 0.05-0.4%
 - Vanco: 0.8-3.3% (*Batazzoni Minelli, JAC 2004*)
 - Risque: gradient de sélection de résistance
-

Facteurs PK/PD limitant l'activité des ABs dans l'os

- Facteurs pharmacodynamiques:
 - Matériel étranger
 - Slime
 - Anaérobiose
 - Calcium
- Facteurs pharmacocinétiques
 - Sequestres
 - Bactéries intra-cellulaires

Pas de corrélation systématique entre rapports C_{ion}/C_{MI} plasmatiques ou locaux et activité locale

AB à visée osseuse: Profil PK/PD idéal

- Bonne biodisponibilité orale
 - Bonne diffusion EIO
 - Bactéricide
 - Activité maintenue sur bactéries adhérentes
 - Activité maintenue sur bactéries en phase dormante ou stationnaire
 - Diffusion dans cellules phagocytaires
 - Pas de sélection de mutants résistants
-

Rifampicine

- Caractéristiques idéales:
 - Diffusion osseuse et intraphagocytaire
 - Activité vs bactéries adhérentes, matériel étranger
 - Posologie de 600 mg x 2/j:
 - Pic sérique: 10-15 mg/L vs CMI # 0.06
 - Cions locales >> CMI pendant 24h (*Cluzel, JAC 1984*)
 - Loi du « tout ou rien » :
 - stérilisation ou sélection de mutants
 - antibiothérapie basée sur la préservation de son activité
 - 2 conséquences:
 - Association avec AB ayant une bonne diffusion (concept de monothérapie locale)
 - Introduire la rifampicine quand inoculum réduit (*Riedel AAC 2008*)
-

Fluoroquinolones

- Excellente biodisponibilité orale
 - Excellente diffusion osseuse
 - ASC os # ASC plasmatique
 - Comparable cipro/oflo/levo/moxiflo
 - Objectifs PK/PD os = plasma: pic/CMI > 12; ASC/CMI > 125
 - Diffusion intracellulaire
 - Activité sur bactéries adhérentes matériel étranger
 - Partenaire idéal à la rifampicine pour prévenir l'émergence de R (*Zimmerli, JAMA 1998*)
 - Risque de sélection de mutants en monothérapie sur matériel étranger (*Zimmerli, JAMA 1998*)
-

Fluroquinolones: Impact de la CMI sur la probabilité d'atteindre le seuil PK/PD

TABLE 1. Probability of target attainment (PTA) and probability of cure (POC) for each ciprofloxacin dosing regimen^a

| Ciprofloxacin regimen | Mean PTA with MIC of: | | | | Mean POC with MIC of: | | | |
|-----------------------|-----------------------|------|------|------|-----------------------|------|------|------------------|
| | 0.125 | 0.25 | 0.5 | 1.0 | 0.125 | 0.25 | 0.5 | 1.0 |
| Standard dose | 0.99 | 0.69 | 0.11 | 0 | 0.99 | 0.90 | 0.59 | 0.27 |
| High dose | 0.99 | 0.77 | 0.38 | 0 | 0.99 | 0.92 | 0.72 | 0.40 |
| PD targeted | 0.98 | 0.96 | 0.76 | 0.40 | 0.98 | 0.97 | 0.91 | 0.72 (> 1800 mg) |

^a Standard dose is 400 mg i.v. q12h or 400 mg i.v. q24h if CL_{cr} is ≤ 30 ml/min, high dose is 400 mg i.v. q8h or 400 mg i.v. q24h if CL_{cr} is ≤ 30 ml/min, and PD-targeted regimens to attain a $fAUC/MIC$ value of >86 .

CA-SFM: cc : 1 μ g/ml

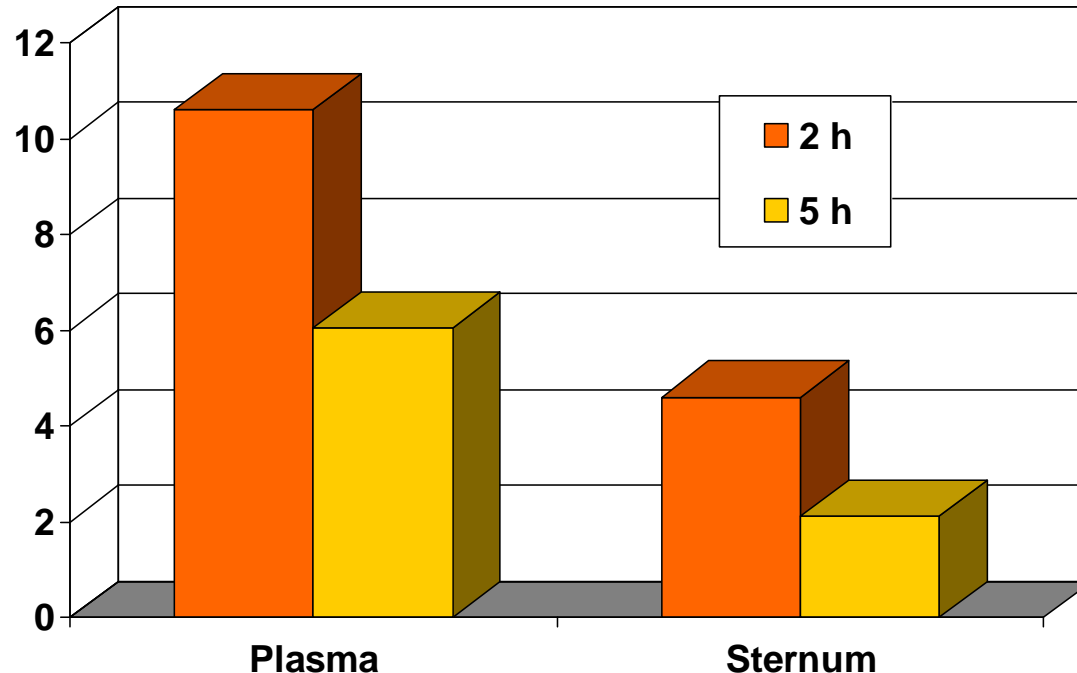
Zelenitsky, AAC 2005

Clindamycine

- Paramètre PK/PD: $T > CMI$; $T_{1/2}$ 2-3h
 - Très bonne diffusion osseuse # 40-45% chez l'homme (*Schurman, Clinical Orthopedics 1975*)
 - Concentrations au pic # 2.6 $\mu\text{g}/\text{gr}$ après dose de 300mg pour CMI # 0.1-0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (*Nicholas, AAC 1975*)
 - Biodisponibilité orale # 90%
 - Bonne diffusion intra-cellulaire
 - Association à la rifampicine prévient efficacement l'émergence de la R (*O'Reilly, AAC 1992*).
-

Linezolid

- Excellente biodisponibilité orale (# 100 %); $CMI_{90} = 4 \mu\text{g/ml}$
- $T > CMI$ pendant 40% du temps # effet bactériostatique
(MacGowan, JAC 2003)
- Pas actif dans osteite expérimentale malgré $T > CMI$ # 75%
(Patel, AAC 2000)

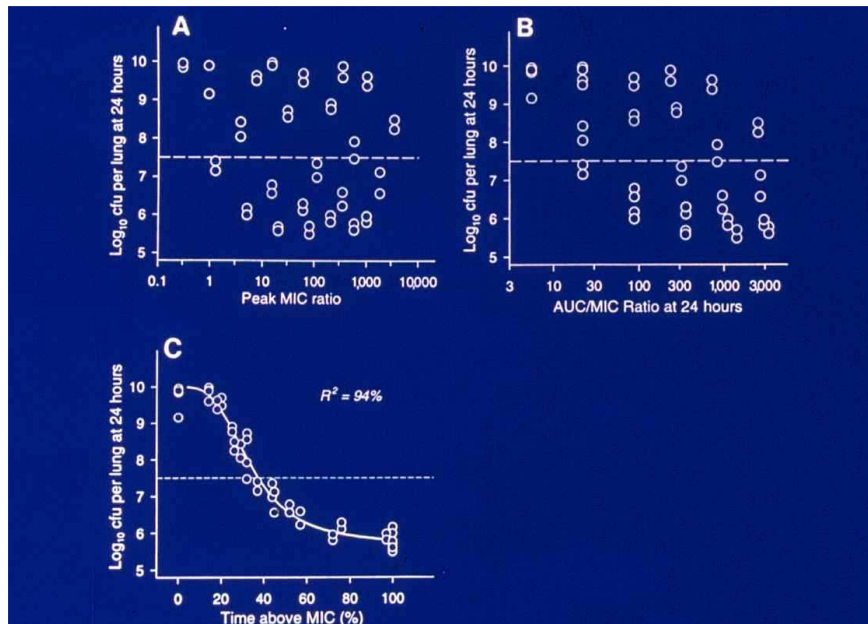


- Diffusion osseuse de 32 à 44%
- Objectif PK/PD :
 - Obtenu dans le plasma
 - Pas dans l'os

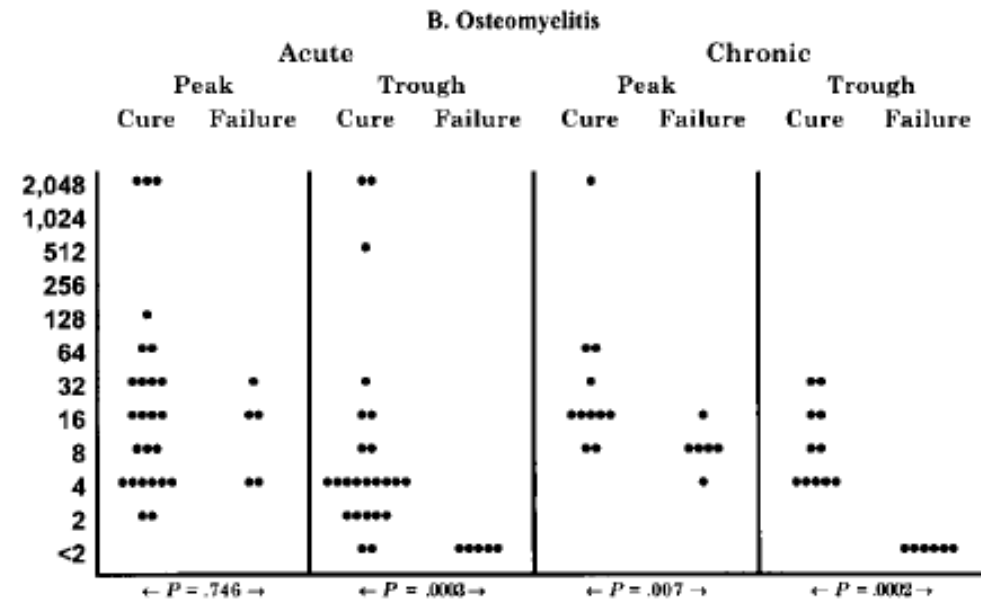
Metallidis, IJAA, 2007

Stolle, Scand J Infect Dis 2008

Pharmacodynamie des β -lactamines : quelle cible dans l'os ?

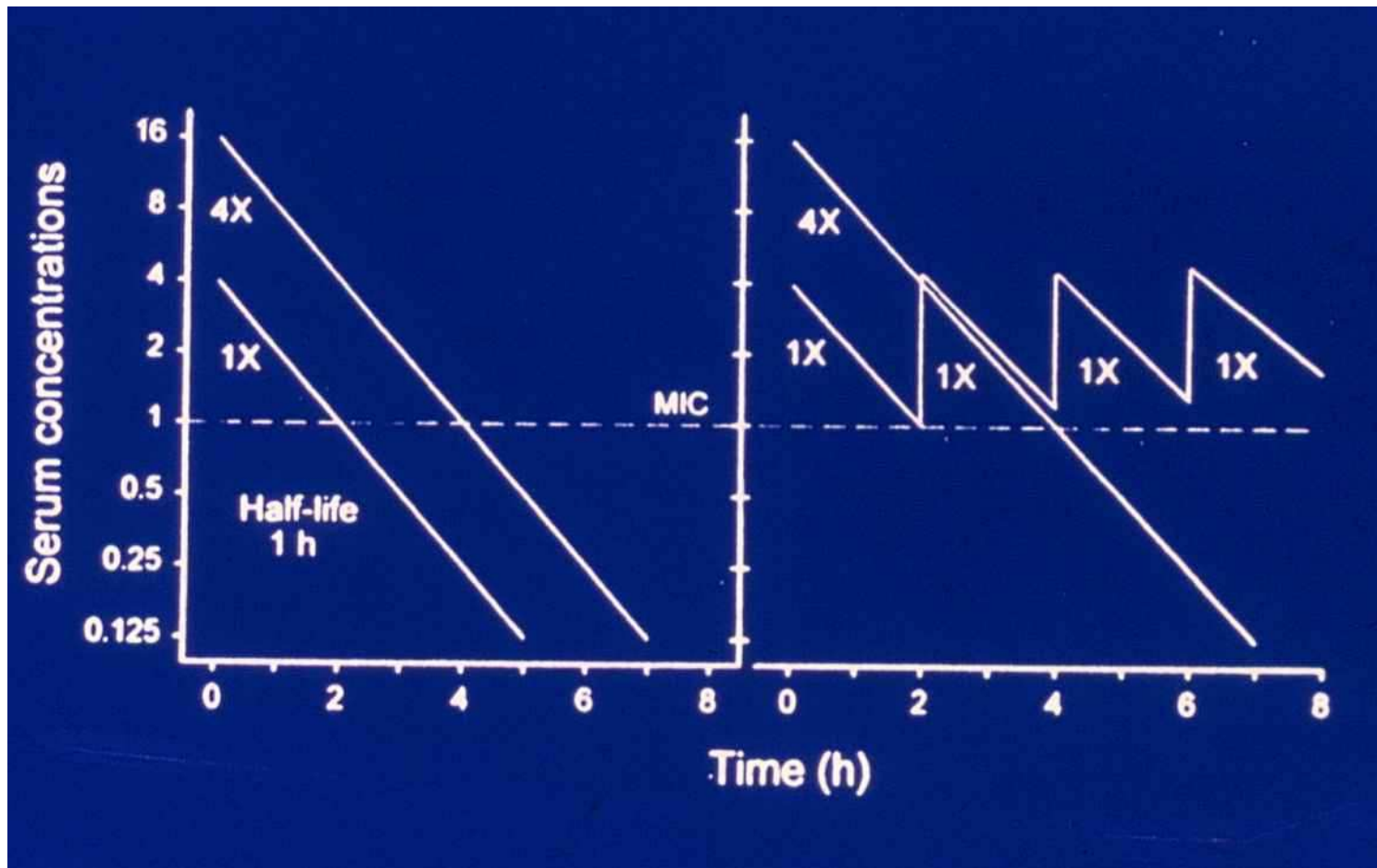


T > CMI # 50%



PBS résiduel 1: 4

Pharmacodynamie des β -lactamines: impact sur le rythme d'administration



Craig, Diagn Microbiol Infect Dis, 1995

Importance du mode d'administration de la flucloxacilline pour atteindre le seuil PK/PD

Etude chez le volontaire sain; simulation pour $CMI_{90} = 0.5$

| Regime thérapeutique | Probabilité d'atteindre la cible de $T > CMI$ # 50% |
|----------------------|---|
|----------------------|---|

| | |
|---------------------------|-----|
| 1.5 gr iv x 4 = 6 gr/24 h | 46% |
|---------------------------|-----|

| | |
|---|--------|
| 1.5 gr en perfusions de 4h x 4 = 6gr/24 h | # 100% |
|---|--------|

| | |
|--------------------------|--------|
| 2 gr iv x 6 = 12 gr/24 h | # 100% |
|--------------------------|--------|

Pharmacocinétique des Peni M dans l'os

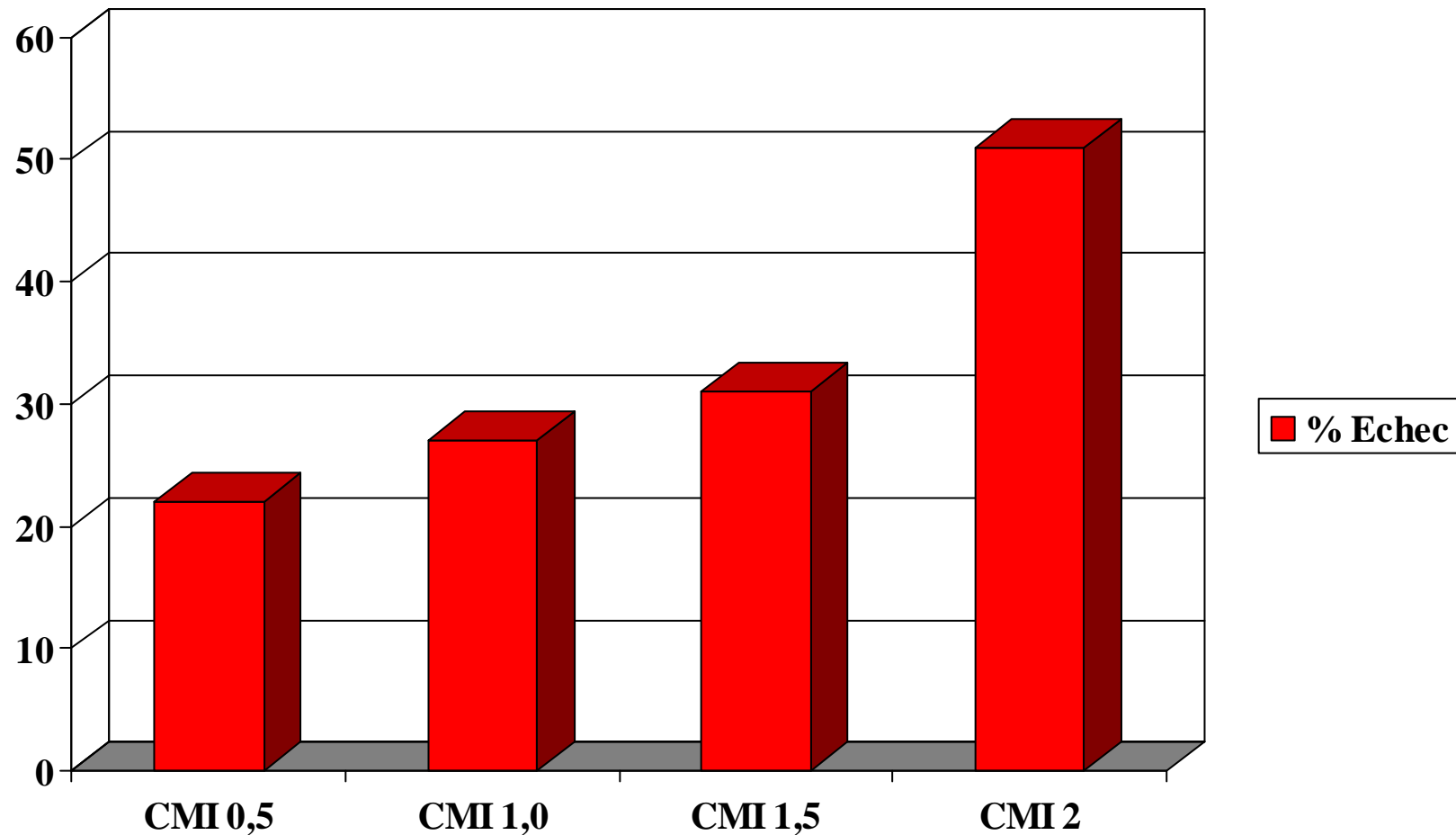
| Molécule | Diffusion (%) | T1/2 (h) | Biodisponibilité orale (%) |
|--------------|---------------|----------|----------------------------|
| Oxacilline | 22 | 0.5 | 40 |
| Cloxacilline | 15-34 | 0.75 | 70 |

- 1 gramme de cloxacilline per os # 2.4-2.9 µg/gr os spongieux
- Nécessité de 1gr toutes les 4 heures (6 gr/j) pour optimiser le T > CMI

Pharmacodynamie de la vancomycine: quelles concentrations ?

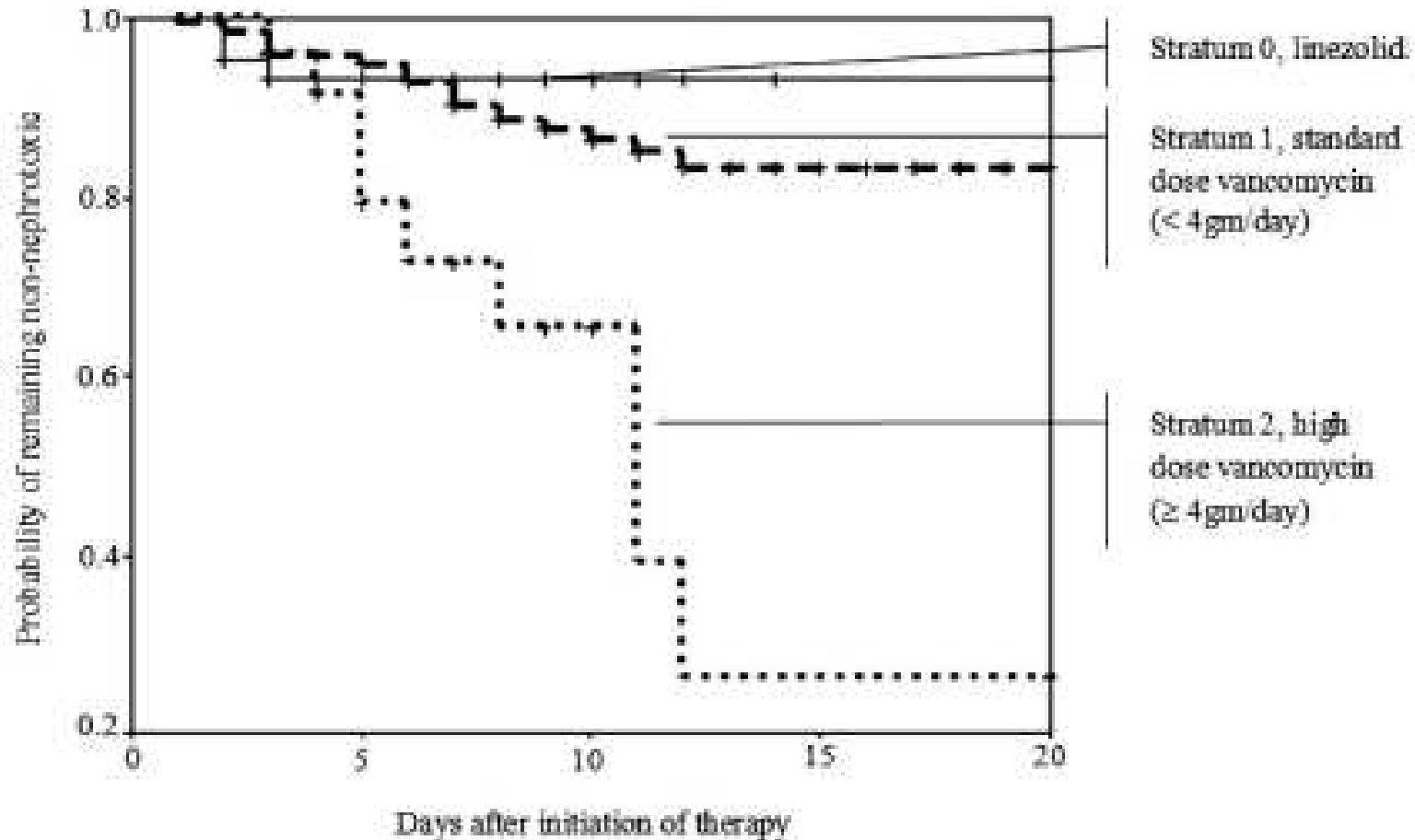
- Activité surtout ASC-dépendante, évaluée par la résiduelle
 - Concentrations résiduelles nécessaires:
 - CMI90: 1 µg/ml (SENTRY, *Jones CID 2006*)
 - 4 X CMI
 - Fixation protéique: # 50%
 - Diffusion osseuse: 13-57% (# 35%) (*Graziani, AAC 1998; Massias AAC 1992*)
 - Concentration résiduelle # 25 µg/ml
 - 3 gr/j IVSE # 24 µg/gr os spongieux (*Etesse-Carsenti 1994*)
-

Relation CMI - échec clinique à la vancomycine dans les bactériémies *S. aureus*



Adapté de *Moise-Broder, CID 2004*

Relation posologie de vancomycine et survenue d'une insuffisance rénale



Teicoplanine

- Activité surtout ASC-dépendante, évaluée par la résiduelle
 - Diffusion osseuse:
 - 65% dans le sternum > 50% dans l'os spongieux (*Saleh Mghir, AAC 1998*) (*Wilson, JAC 1988*)
 - Succès clinique dans infections osseuses associé à:
 - Résiduelle > 30 mg/L
 - PBS résiduel médian de 1:16 (*Greenberg, AAC 1990*)
 - Concentration cible obtenue avec posologies de l'ordre de 6-12 mg/kg/j
 - Posologies > 12 mg/kg associées à des effets secondaires chez 28% des patients (*Greenberg, AAC 1990*)
-

Conclusion

- Activité intra-osseuse fonction:
 - PK/PD plasmatique: Cions vs CMI
 - PK/PD locaux spécifiques
 - Facteurs limitants variables:
 - BL: voie orale ?
 - Glycopeptides: CMI > 1 µg/ml
 - FQ: Augmentation de la CMI et risque de R
 - Rifampicine: risque de monothérapie locale
-