



Pharmacocinétique et pharmacodynamie des antibiotiques dans les infections ostéo-articulaires

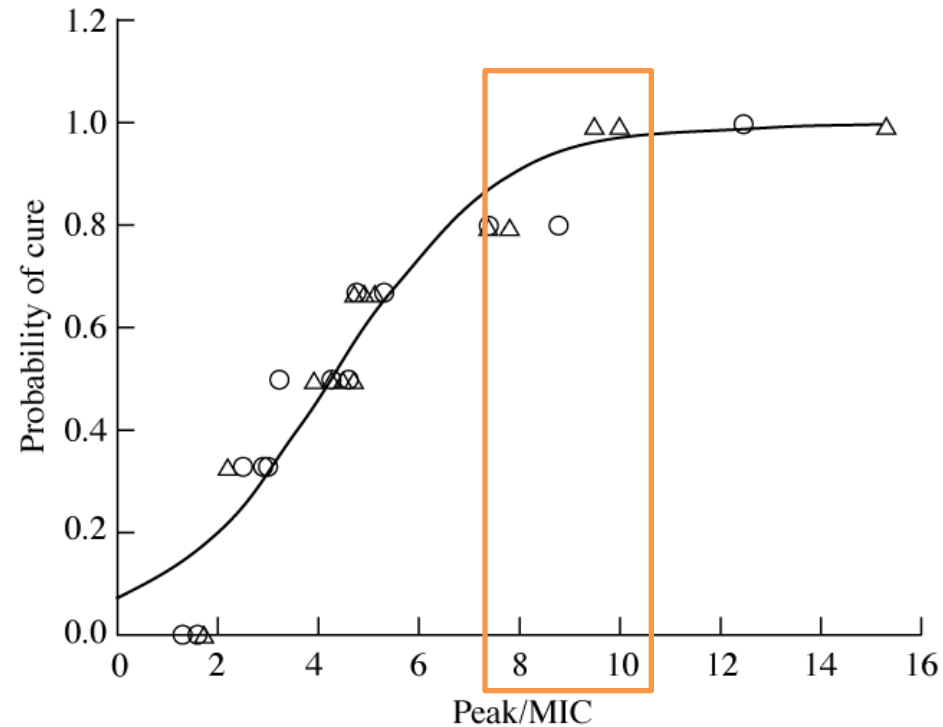
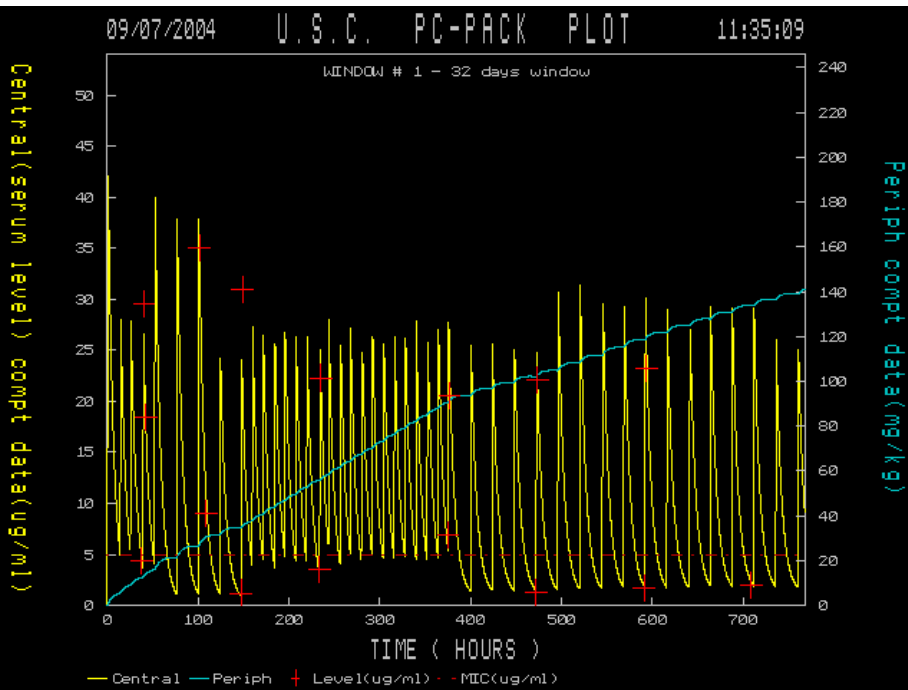
Michel TOD

Laurent BOURGUIGNON

Objectifs

- Pharmacocinétique : relie les doses aux concentrations
- Pharmacodynamie : relie les concentrations aux effets
- Objectif possible : déterminer la capacité d'un antibiotique, d'un schéma posologique à permettre la guérison.

Bactériemies

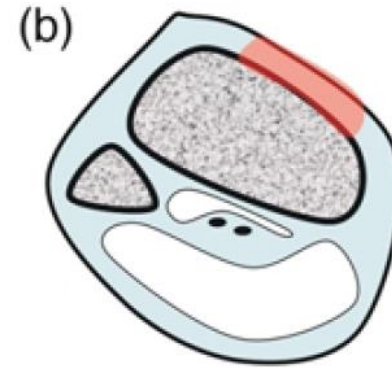
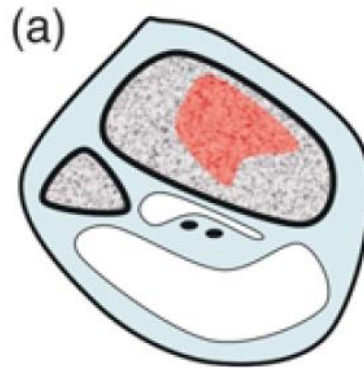


Probabilité de guérison en fonction du ratio Pic/CMI
(triangles : aminosides ; ronds : ciprofloxacine).
Bactériemies à pseudomonas aeruginosa

Spécificités des IOA

- Multiples localisations

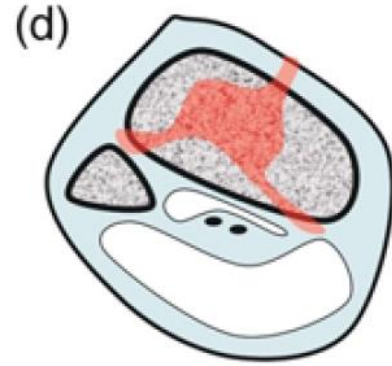
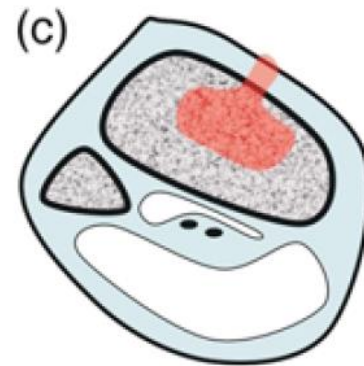
Intramédullaire



Superficiel

The Cierny-Mader anatomic types of adult osteomyelitis

Localisé

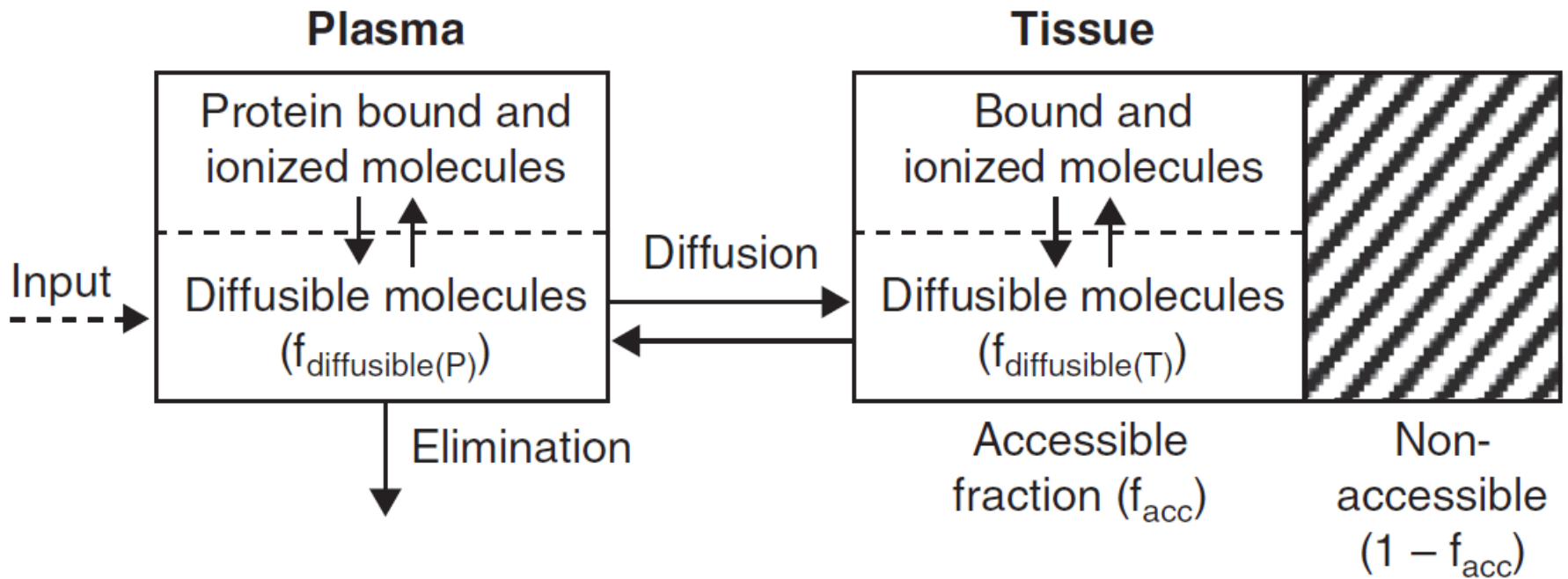


Diffus

Conséquences

- Différentes vascularisations
 - Problème de l'accès de l'antibiotique au site de l'infection
- Où sont les bactéries ?
 - dans le liquide interstitiel,
 - ou liées au collagène,
 - ou dans les ostéoclastes.

Comment l'antibiotique pénètre dans l'os



Liaison des antibiotiques à l'hydroxyapatite de l'os

- Béta-lactamines : non
- Imipenem : faiblement
- Fluroquinolones : oui (complexation du calcium), réversible
- Fosfomycine : oui
- Tétracyclines : oui (complexation du calcium), irréversible

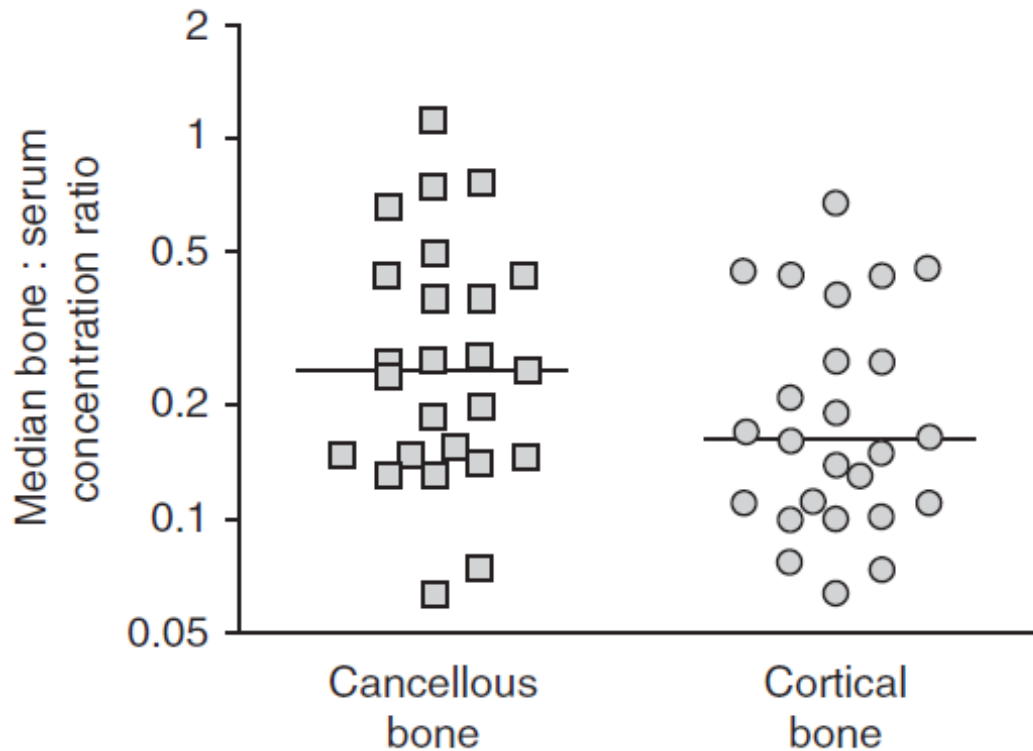
La forme liée est biologiquement inactive

Pénétration osseuse des antibiotiques	
Molécules	Concentration antibiotique os/sérum (%)
β-Lactamines IV	
Pénicillines	10 à 30%
Céphalosporines	10 à 30%
Imipenème	Non précisé
Aztréonam	20%
Glycopeptides IV	
Vancomycine	10 à 30% ou plus
Vanco IVSE (perf continue)	100%
Teicoplanine	10% ou plus ?
Cyclines IV/PO	
Clindamycine IV/PO	30 à 50%
Rifampicine IV/PO	40%
Ac fusidique IV/PO	50%
Fosfomycine IV	15 à 20%
Aminosides IV	
Triméthoprime PO	20 à 50%
Quinolones IV/PO	
Péfloxacine	30 à 250%
Ciprofloxacine	30 à 50%
Ofloxacine	30 à 50%
Lévofloxacine	25 à 100%

- La valeur typique du rapport des concentrations osseuses / sanguines est de 0.2 (à l'équilibre, hors liaison aux constituants de l'os).
- Le liquide interstitiel de l'os = 20 % de la masse osseuse (valeur médiane).
- La concentration de l'ATB dans le liquide interstitiel de l'os est environ 5 fois (2 à 21 fois) supérieure à la concentration dans un homogénat.

Variabilité de l'index de pénétration des antibiotiques dans l'os humain

Toutes molécules confondues



Le ratio médian est de :
0.25 dans l'os spongieux
0.16 dans l'os cortical ($p = 0.06$)

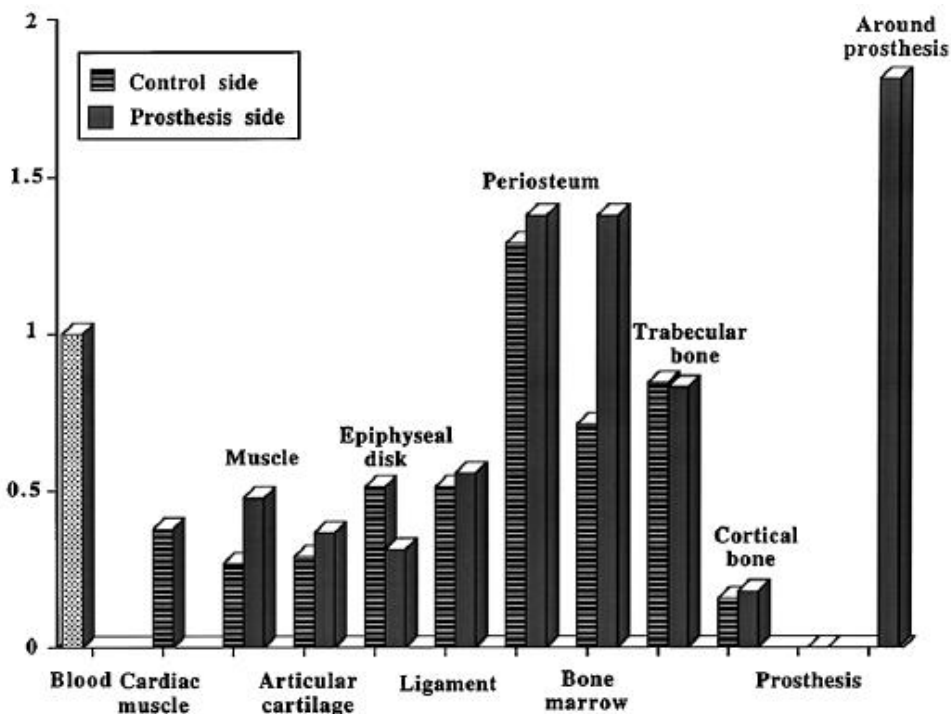
Spécificité de l'os

- Hétérogénéité de ce tissu
 - Conséquence sur la pharmacocinétique des antibiotiques : hétérogénéité des concentrations en antibiotiques

Hétérogénéité de la concentration osseuse de la téicoplanine

Téicoplanine ^{14}C , mesure dans le genou infecté du lapin,
1h après l'injection IV en 0.5h

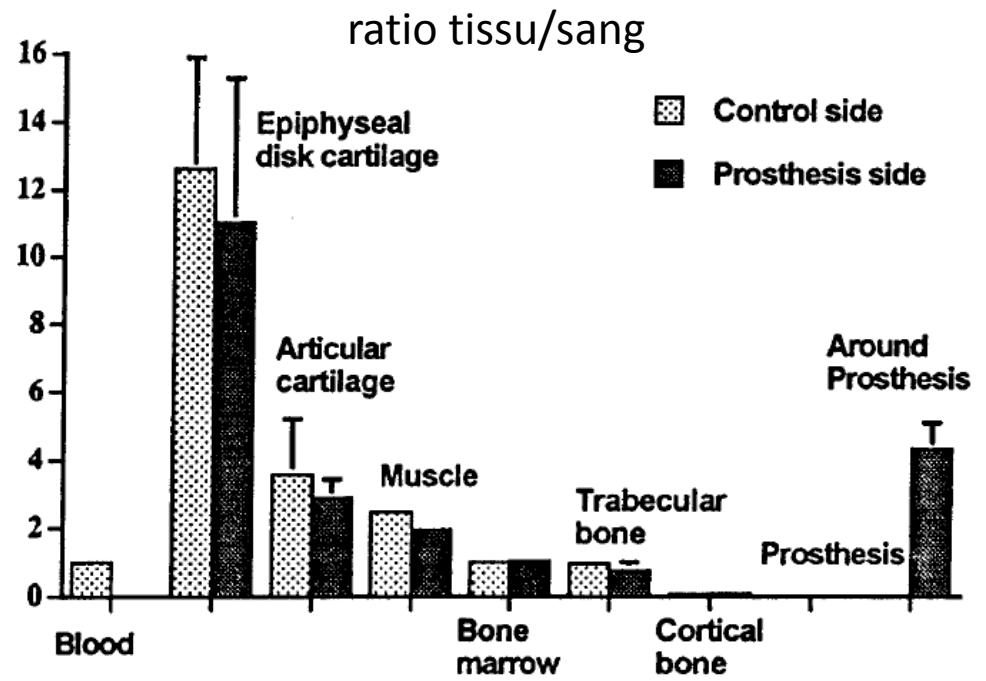
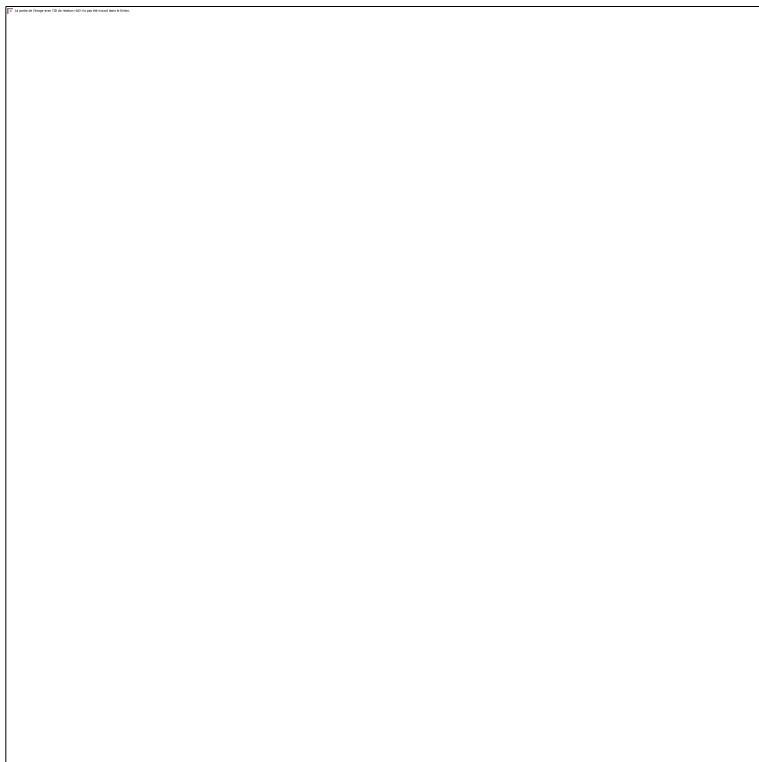
Plus la coloration est noire, plus la concentration est élevée.



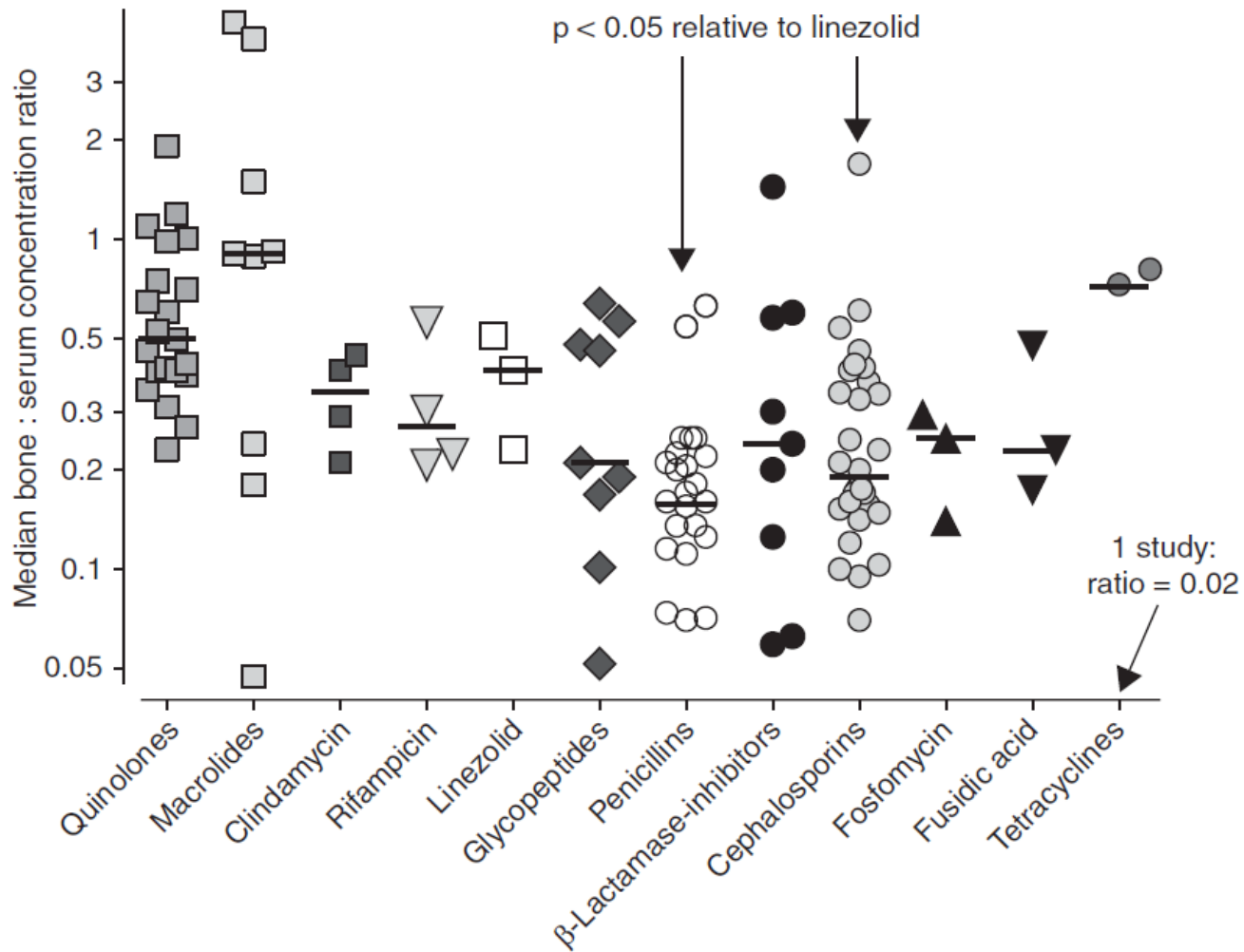
Hétérogénéité de la concentration osseuse de la sparfloxacine

Sparflo ^{14}C , mesure dans le genou non infecté du lapin,
1h après l'injection IV en 0.5h

Plus la coloration est noire, plus la concentration est élevée.



Variabilité de l'index de pénétration des antibiotiques dans l'os humain

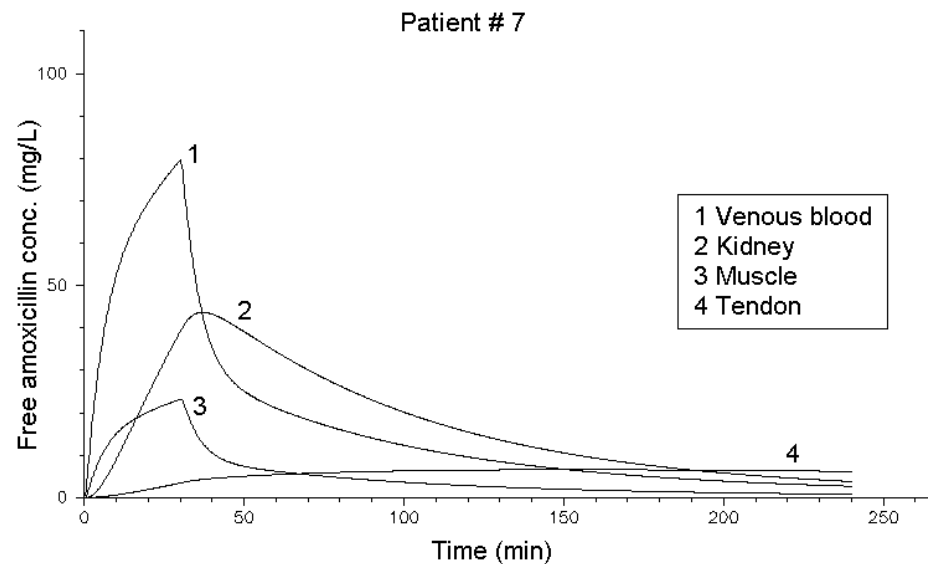
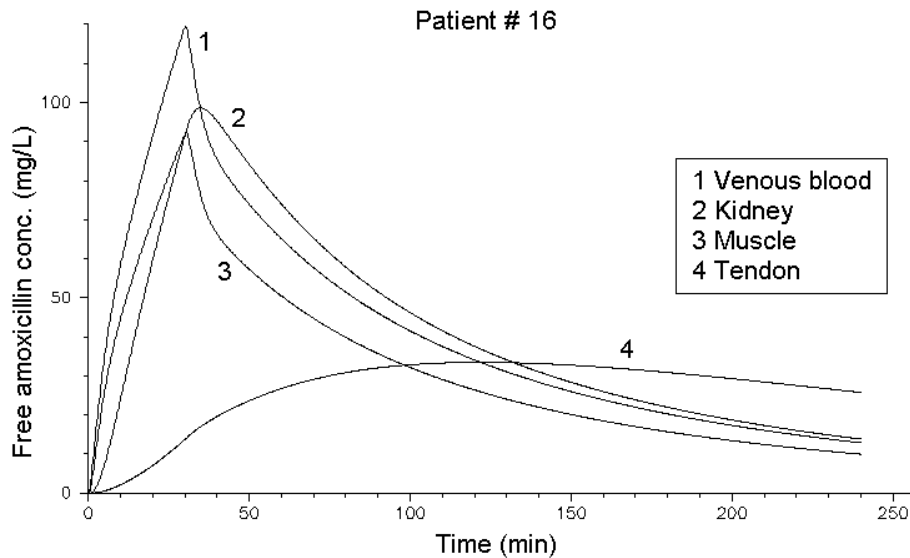


Chaque point = médiane pour une étude
 Trait horizontal = médiane de toutes les études

**Au-delà de l'hétérogénéité de l'os, de la
variabilité de l'index de pénétration des
antibiotiques, et de la fraction libre : problème de
la vitesse de diffusion dans l'os**

Cinétique de la pénétration tissulaire de l'amoxicilline

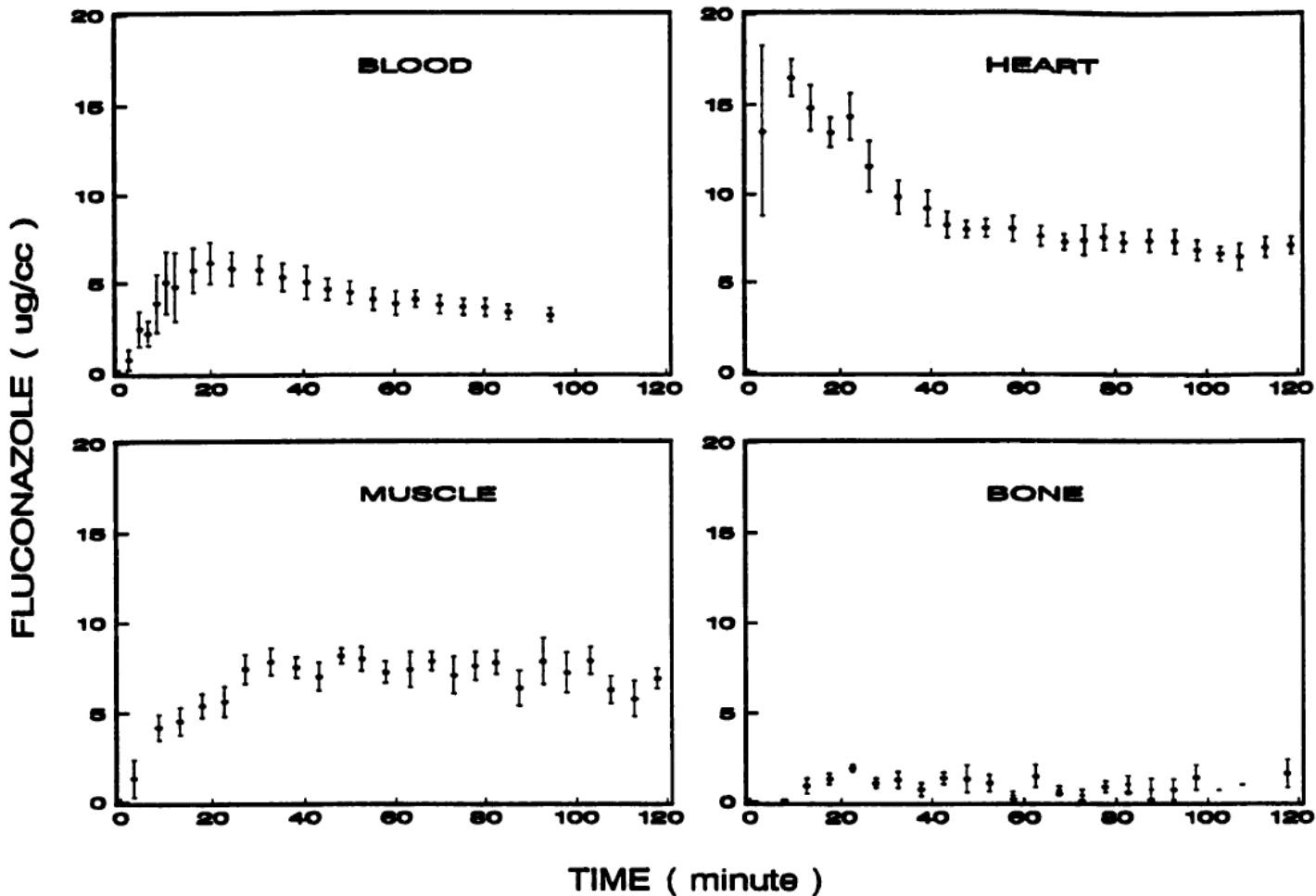
Amoxicilline chez le patient polytraumatisé
Concentration libre dans quelques tissus



Tendon: cinétique lente, concentrations basses,
variable selon les patients

Cinétique de la pénétration tissulaire du fluconazole

^{18}C Fluconazole, PETscan, 9 volontaires sains, $m \pm \text{SEM}$



Pharmacodynamie des antibiotiques dans l'os

Propriétés pharmacodynamiques

Mode d'action

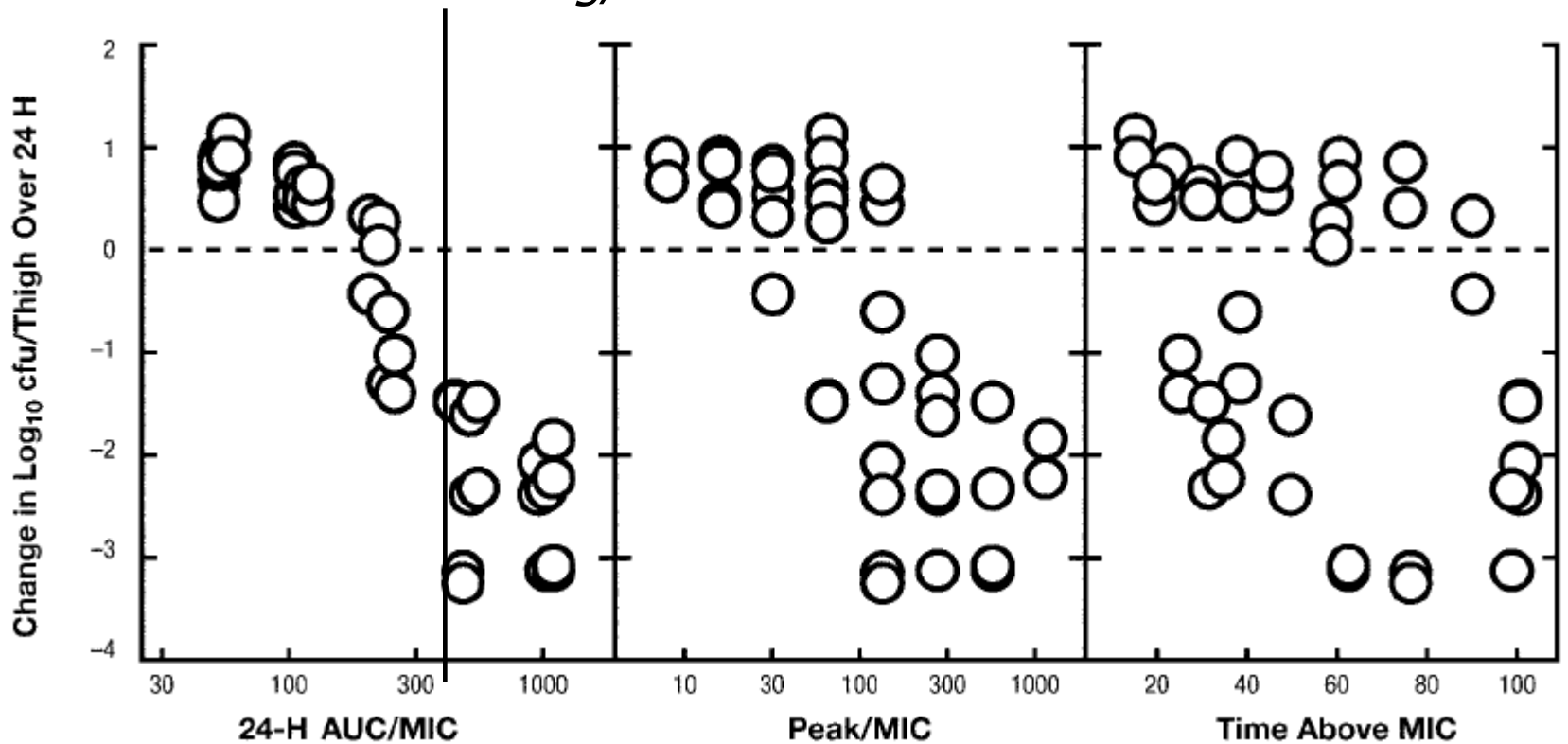
Exemple des glycopeptides et lipoglycopeptides

	Vanco	Teico	Dapto	Telavancine
Bactéricidie	T	T	C	C
Predicteur d'efficacité	T > CMI AUC / CMI	T > CMI	AUC / CMI	AUC / CMI
Effet post-ATB	0.2 – 6 h	négligeable	5-11 h	ND

Prédicteur d'efficacité Vancomycine

SAMS, modèle de cuisse de souris

*Valeur typique chez l'homme pour
une CMI = 1 mg/L*

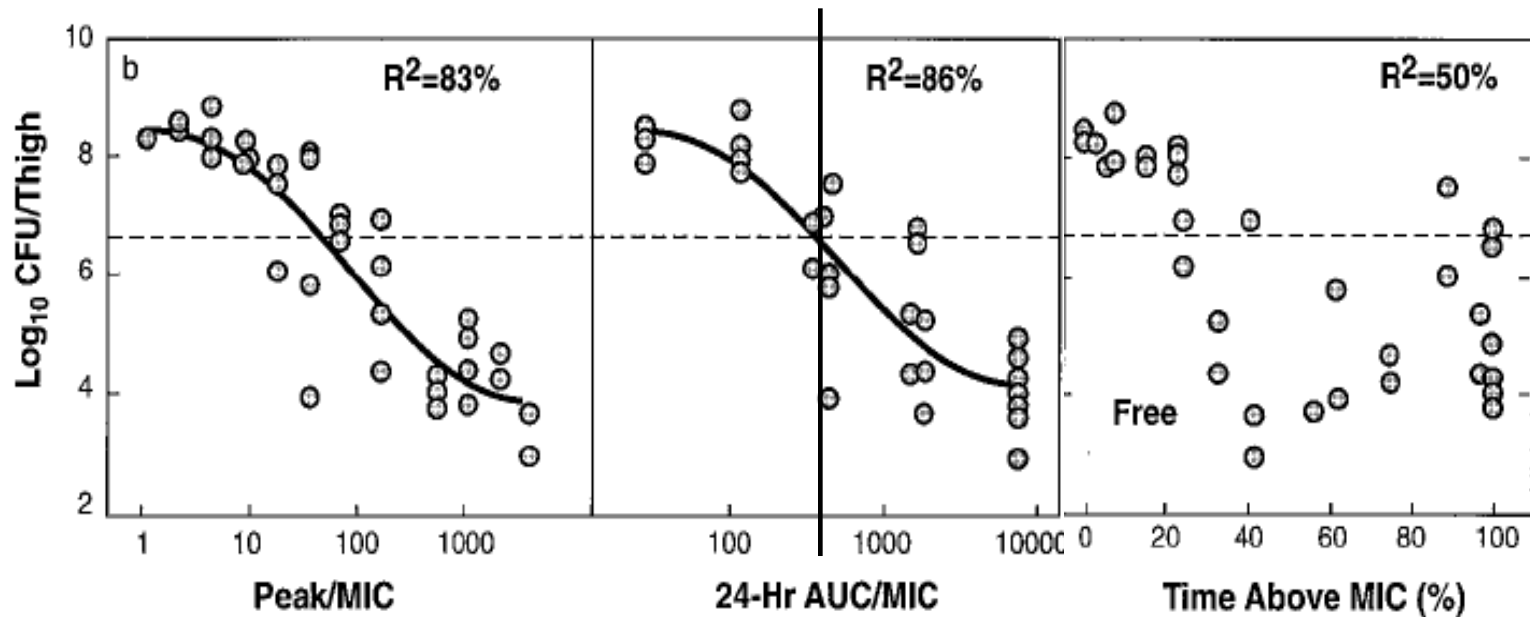


Prédicteur d'efficacité

Daptomycine

SAMS, modèle de cuisse de souris

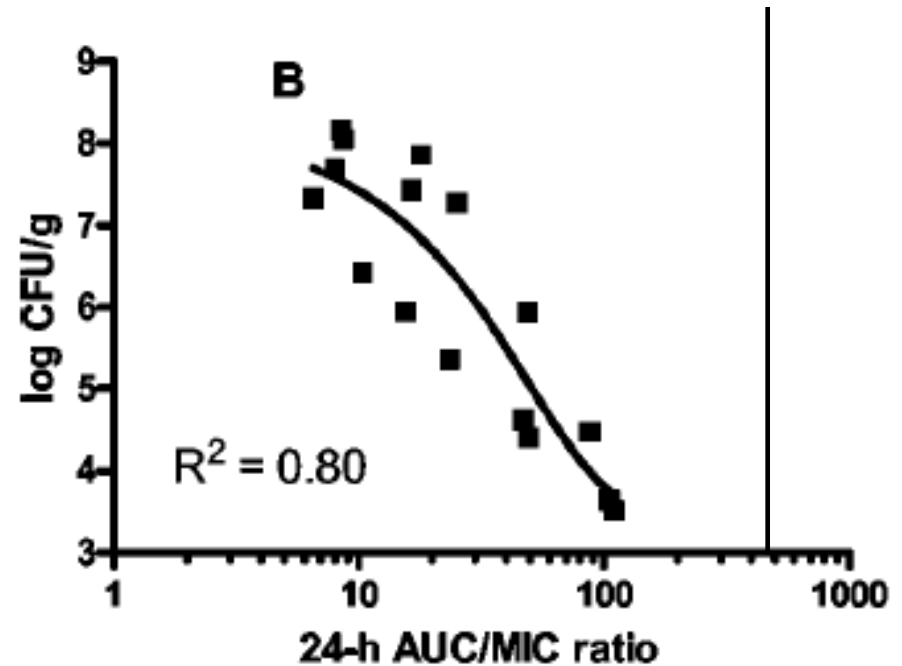
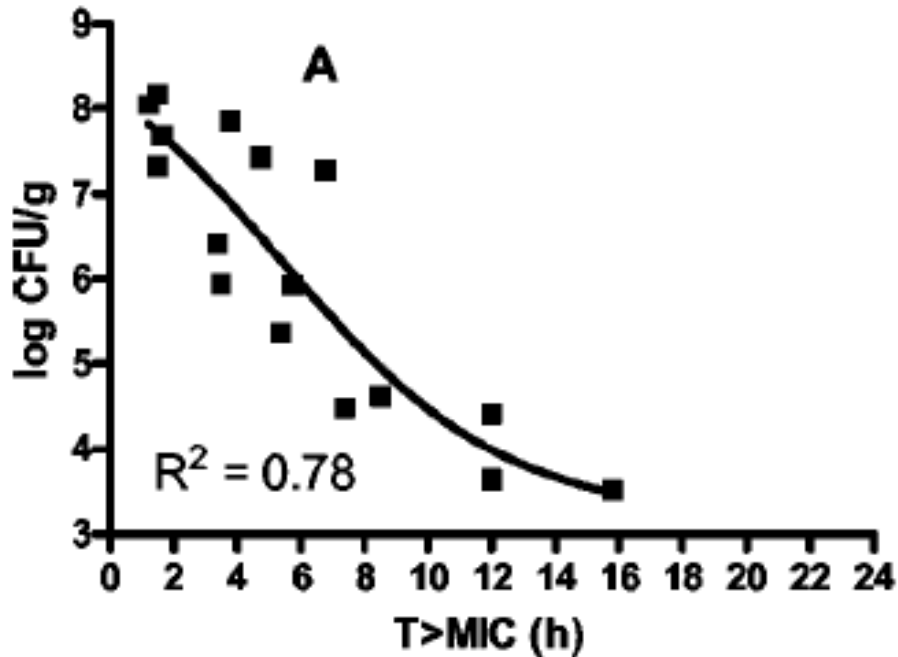
*Valeur typique chez l'homme pour
une CMI = 1 mg/L*



Prédicteur d'efficacité Télavancine

SAMR, modèle de cuisse de souris

*Valeur typique chez l'homme
pour une CMI = 2 mg/L*



Pharmacodynamie

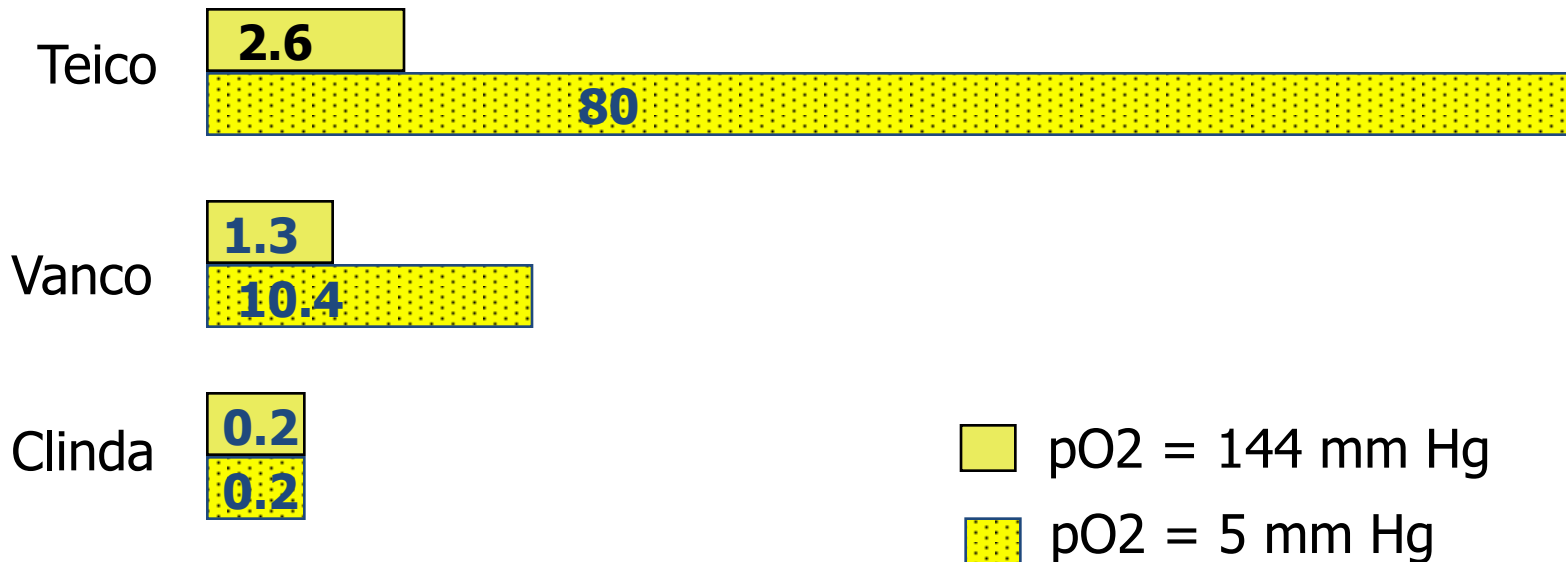
- Des prédicteurs d'efficacité extrapolés de modèles animaux sont disponibles
- Cibles spécifiques aux IOA souvent inconnues
 - Vanco perf continue 25-40 mg/L, AUC/CMI > 400 ou 600
 - Teico résiduelle 20-30 mg/L, AUC/CMI > 400
- Relation PK-PD variable suivant le milieu : la CMI in vitro est-elle le reflet de la CMI in situ ?

Facteurs tissulaires de variation dans la relation PK-PD

- pH, pO₂
- Vitesse de croissance
- Inoculum
- Biofilm
- Tolérance
- ...

La CMI/CMB mesurée in vitro est-elle prédictive de la sensibilité ? (1)

CMB en aerobiose et en anaerobiose



La pO2 dans le canal médullaire est d'environ 21 mmHg

La CMI/CMB mesurée in vitro est-elle prédictive de la sensibilité ? (2)

Problème des biofilms et des bactéries à faible croissance

- Les bactéries (Staph) adhèrent plus à certains matériaux:
Polyméthylmétacrylate > polyéthylène = inox (1 log d'écart)
- Par rapport à la CMB en milieu liquide, la CMB sur les Staph adhérents :
 - est x2 à x256 pour la nafcilline
 - est x2 à x8 pour la vancomycine

La CMI/CMB mesurée in vitro est-elle prédictive de la sensibilité ? (3)

Selon la phase de croissance bactérienne

Antibiotic	CMB <i>S epidermidis</i>		Fold increase
	Phases of bacterial growth ($\mu\text{g/ml}$)		
	Logarithmic	Stationary	
Vancomycin	4	50	12.5
Daptomycin	2	12.5	6
Teicoplanin	4	12.5	3
Ciprofloxacin	0.5	100	200
Rifampin	0.06	0.15	2.5
Netilmicin	8	400	50

La CMI mesurée in vitro est-elle prédictive de la sensibilité ? (4)

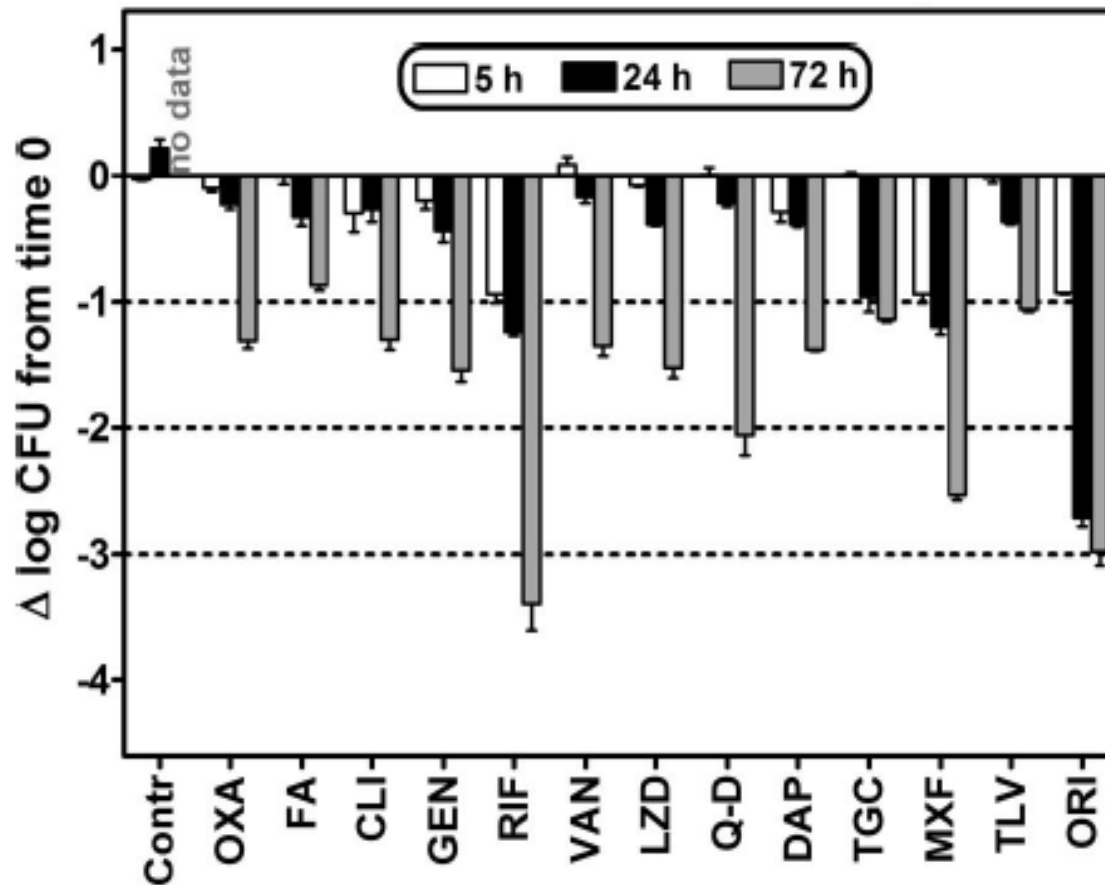
Souche tolérante

- Tolérance: CMB / CMI \geq 32 et bactéricidie faible
- Fréquence: Entérocoque 100 %
Staph, Strepto 50 %
Pneumocoque 5 %
- Survie à 30 jours dans la méningite à pneumocoque / vanco
86 % (souche non tol.) vs 49 % (souche tol.)

Activité sur *S aureus* intracellulaire

Monocytes humains

S aureus Small Colony Variant



Propriétés pharmacodynamiques

Facteurs de variabilité connus

	Vanco	Teico	Dapto	Telavancine
Effet sur bactéries stationnaires	0	ND	+	+
Effet inoculum	++	++	ND	++
Existence de souches tolérantes	SAMS, SAMR # 10 %	SAMS, SAMR # 90 %	0 (?)	ND
Effet sur S. aureus intracell.	-statique	ND	-statique	-statique

Murillo 2009, Cars 2007, Schaad 1994, Hegde 2004, Huang YT 2007, Nguyen HA 2009

Conséquences

- Les déterminants majeurs de la concentration osseuse des ATB sont la vascularisation du tissu et l'affinité pour les constituants de l'os.
- La concentration dans un homogénat osseux ne reflète pas la concentration au contact des bactéries.
- La cinétique plasmatique ne reflète pas la cinétique dans l'os; la valeur des "prédicteurs" ($T > CMI$, etc...) y sont différentes.
- Le lien entre concentration osseuse de l'ATB et concentration active varie d'un ATB à l'autre et n'est connu pour aucun antibiotique.

La zone thérapeutique à atteindre est inconnue !

PK-PD et suivi thérapeutique

Objectifs du suivi thérapeutique dans les ostéomyélites

- éviter le sous-dosage dans le plasma
 - éviter l'émergence de mutant résistant
 - éviter la toxicité
-
- Choix de la dose : fonction de la cible, des résultats des dosages
 - Choix du mode d'administration : exemple de la vancomycine
 - Modélisation et simulation ?

Intérêt du suivi thérapeutique de la vancomycine: étude prospective

Infections non osseuses

	Pas de suivi	Suivi*
Durée du Trait. (j)	20 ± 10	18 ± 8
Succès clinique	19 / 33 (58 %)	24 / 37 (65 %)
Délai d'apyrexie (j)	5.4 ± 4.9	4.1 ± 3.9
Néphrotoxicité	14 / 33 (42 %)	5 / 37 (13 %)
Nbre modif. Dosages	0	1.1 ± 0.9

* Zone thérapeutique : 5 - 10 mg/L

High dose vancomycin for osteomyelitis: continuous vs. intermittent infusion

A. Vuagnat* MD, R. Stern† MD, A. Lotthe‡ MD, H. Schuhmacher§ MD, M. Duong¶ MD, P. Hoffmeyer† MD and L. Bernard†,** MD

	Intermittent vancomycin infusion (IVI) (n = 21)	Continuous vancomycin infusion (CVI) (n = 23)	P-value
Daily dosing (mg/kg)	31.9 ± 12.5	33.9 ± 12.9	0.13
Dosing changes (per treatment)	1.7 ± 1.1	1.1 ± 1.2	0.09
Concentration ^a (mg/L)	21.7 ± 9.3	26.0 ± 6.1	0.0001
Mean time to reach target concentration ^b (weeks)	2.5 ± 2.8	1.4 ± 0.7	0.18
Variability of serum concentration (mg/L)	7.9	5.6	0.001
Serum inhibitor quotient ^c	14.1 ± 8.4	16.5 ± 8.6	0.38
% of serum inhibitor quotient >10 ^c	31.6	68.3	0.27
Serum inhibitor quotient alternatively > or <10 (patients)	12 (70.6%)	5 (25.0%)	0.04

^aVancomycin concentration trough (IVI) or plateau (CVI).

^bTarget vancomycin serum concentration was achieved with a trough (IVI) or plateau (CVI) concentration between 20–25 mg/L.

^cSerum level inhibitor quotient = serum antibiotic level/ MIC.

Vancomycine continue vs intermittente

	Intermittent vancomycin infusion (IVI) (<i>n</i> = 21)	Continuous vancomycin infusion (CVI) (<i>n</i> = 23)	<i>P</i> -value
Treatment termination			
As planned (%)	9 (42·9)	18 (78·3)	0·03
Adverse drug reaction (%)	9 (42·9)	2 (8·7)	
Failure (%)	2 (9·5)	2 (8·7)	
Lost to follow-up or death (%)	1 (4·7)	1 (4·3)	
Mean treatment duration (weeks)	9·4 ± 12·2	14·4 ± 8·4	0·002
Patients cured (%)	7 (77·8)	17 (94·4)	0·25

Vancomycine continue vs intermittente

Conclusions

- Pas de différence d'activité entre perf continue et intermittente
- Un QI > 10 semble suffisant
- Effets indésirables plus fréquents dans le groupe intermittent, 9 (42.9%) vs 2 (8.7%) (P = 0.03).
- Modèle de Cox: les seuls facteurs associés à l'arrêt du ttt par EI =
 - perf intermittente (RR = 5.9, P = 0.03)
 - ostéomyélite du pied (RR = 5.2, P = 0.01)

Bone Penetration of Amoxicillin and Clavulanic Acid Evaluated by Population Pharmacokinetics and Monte Carlo Simulation[∇]

Cornelia B. Landersdorfer,^{1†} Martina Kinzig,¹ Jürgen B. Bulitta,^{1†} Friedrich F. Hennig,²
Ulrike Holzgrabe,³ Fritz Sörgel,^{1,4*} and Johannes Gusinde²

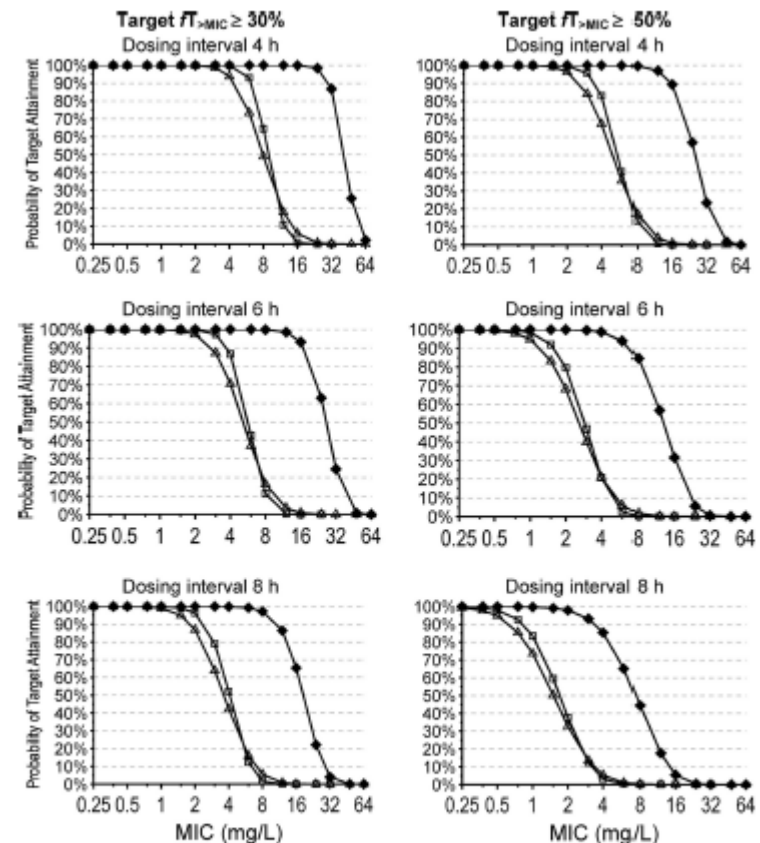
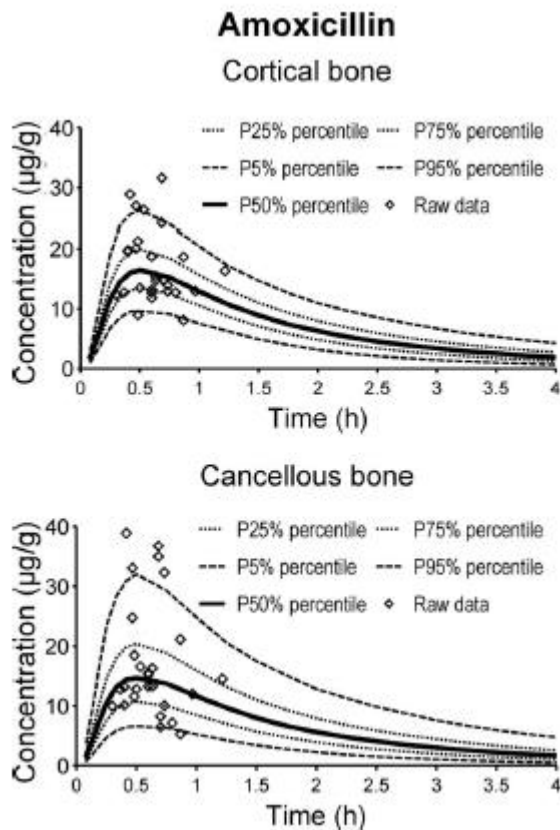


FIG. 5. PTAs for serum (\blacklozenge), cortical bone (\square), and cancellous bone (\triangle) after the administration of 2,000 mg amoxicillin (and 200 mg clavulanic acid) as a 30-min infusion at steady state (based on the results obtained with NONMEM [Table 1]).

Conclusion

- IOA : complexité de la prise en charge :
 - Variabilité des localisations, capacités de diffusion des ATB, facteurs de perturbation
 - Variabilité de l'efficacité potentielle selon l'environnement (biofilm, pO₂)
- Une posologie standardisée ne permet pas d'obtenir des concentrations adéquates chez tous les patients.
- *Leur prise en charge nécessite la présence d'une équipe multidisciplinaire comprenant un laboratoire habitué à l'isolement de ces bactéries modifiées par l'environnement osseux, des cliniciens formés au diagnostic de ces infections ostéoarticulaires et au maniement d'antibiothérapies parfois complexes, prolongées et à forte dose et des chirurgiens expérimentés dans ce domaine. Zeller, 2006, Revue du Rhumatisme*