

Quoi de neuf dans les infections intra-abdominales ?



PK-PD des antibiotiques

Olivier MIMOZ

*Département d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale
& Inserm ERI-23, Pharmacologie des agents anti-infectieux*



Conflits d'intérêt

Consultant – Bourses de recherche

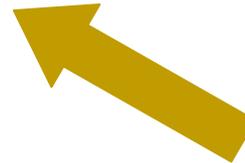
- MSD
- GlaxoSmithKline
- Sanofi Aventis

Bactérie

Sensibilité - virulence
Fréquence des mutants



Guérison



Patient

Etat immunitaire
Tolérance

Antibiotique

Pharmacocinétique
Pharmacodynamie



Pharmacocinétique ?

Le péritoine

- Membrane formée de 2 feuillets – espace virtuel
- Richement vascularisée
- Jonctions intracellulaires lâches
- Surface d'échanges de 1,5 à 2 m²

Distribution dans péritoine sain

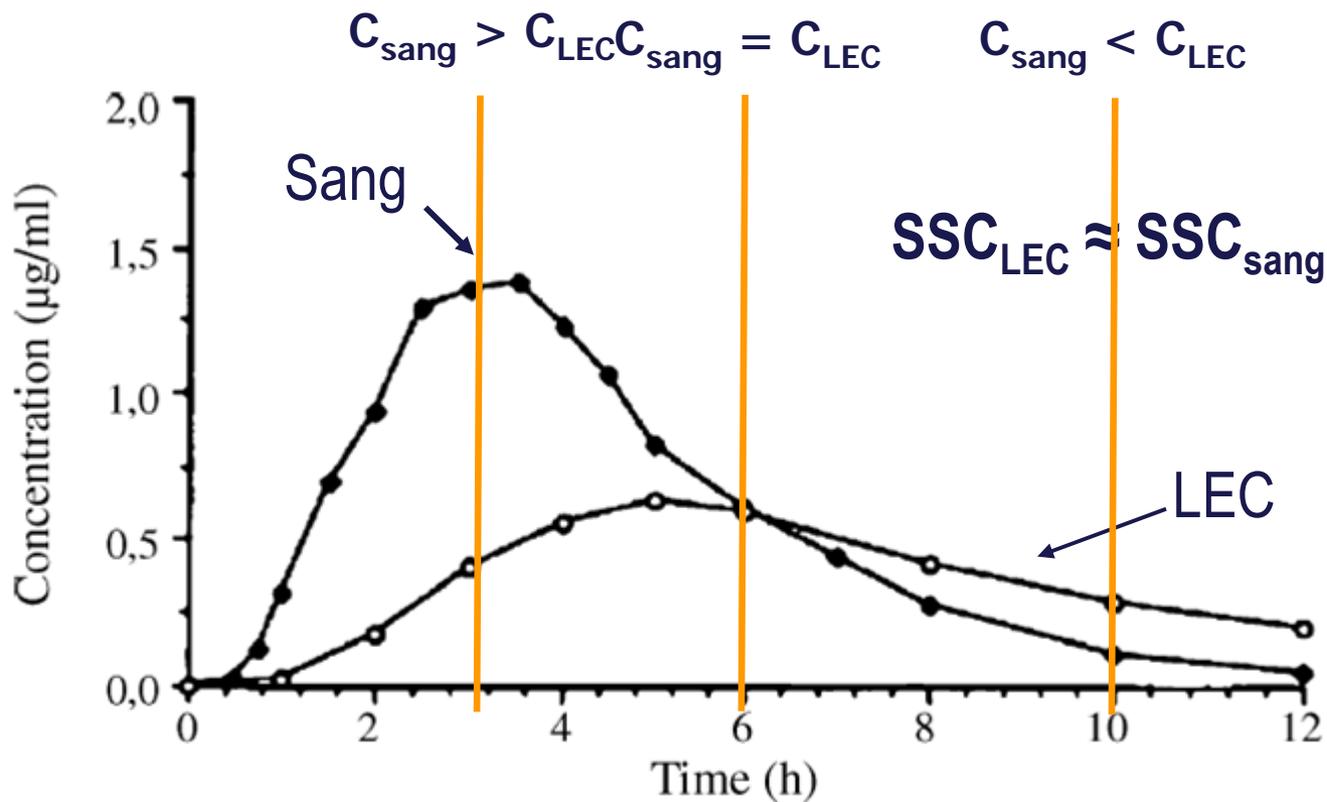
- Etudes nombreuses mais anciennes (>20 ans)
- Patient ASA 1 - Chirurgie réglée
- Dose unique (antibioprophylaxie)
- Le plus souvent, prélèvement unique, par apposition de papier buvard sur le péritoine, couplé à un prélèvement sanguin concomitant
- Dosages par méthodes microbiologiques
- Distribution = ratio des concentrations

Péritoine sain

Antibiotique	Patients/prélèvements	Ratio péritoine/sang
Ampicilline	25/33	92±50%
Ticarcilline	38/38	70±13%
Céfotaxime	8/79	98±25%
Ceftazidime	31/136	62±13%
Imipénème	29/36	74±22%
Méropénème	24/29	95±32%
Métronidazole	10/10	74±10%
Clindamycine	10/10	41±7%
Téicoplanine	34/46	95±66%

Suction-Induced Blister Fluid Penetration of Cefdinir in Healthy Volunteers Following Ascending Oral Doses

MONIQUE RICHER,¹ SYLVIE ALLARD,¹ LUC MANSEAU,¹ FRANÇOIS VALLÉE,¹
RAPHAEL PAK,² AND MARC LEBEL^{1*}



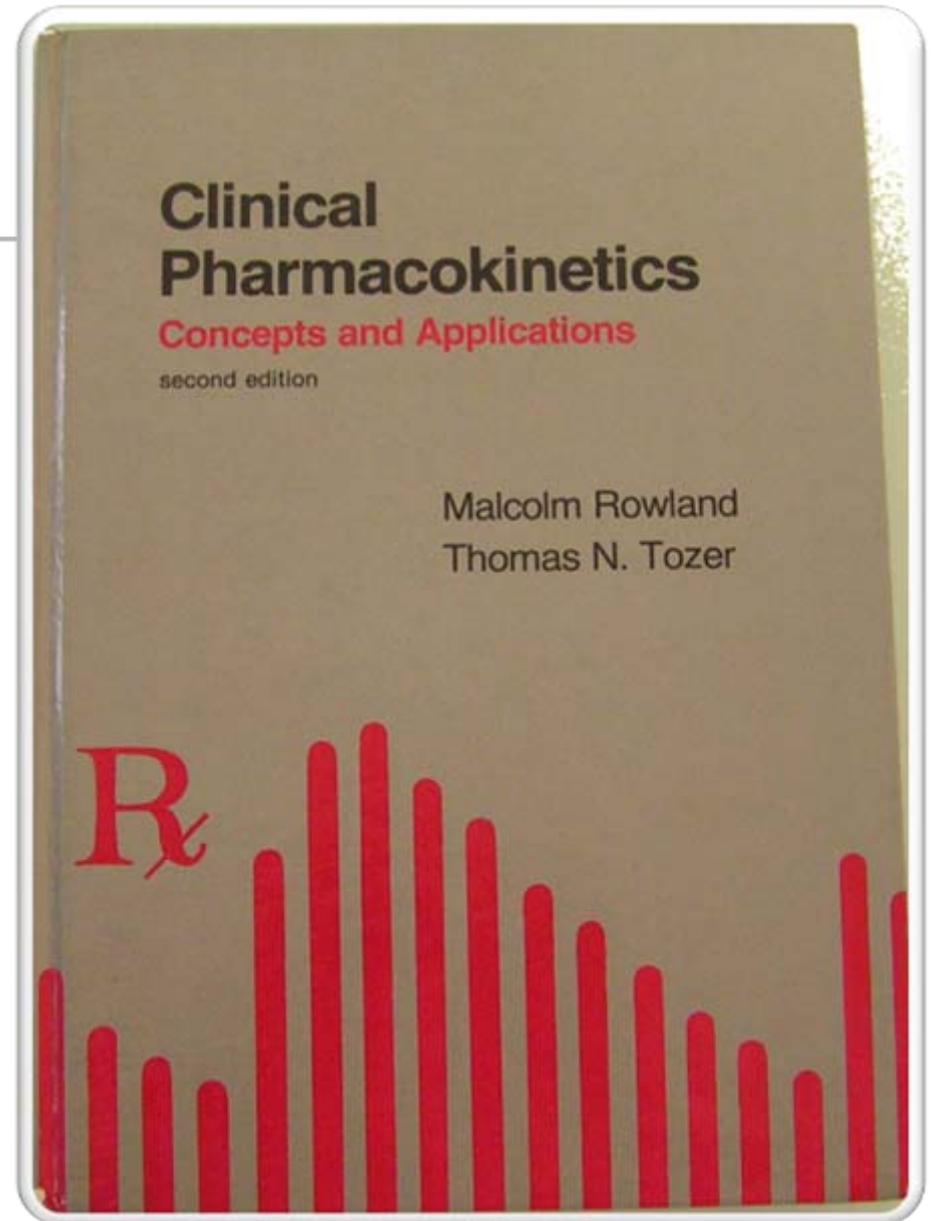
Modifications PK chez l'agressé

- Diminution des débits sanguins
 - Choc
 - Vasopresseurs...
- Modifications perméabilité membranaire liées à l'infection
- Modifications de la fixation protéique
- Altérations des émonctoires....

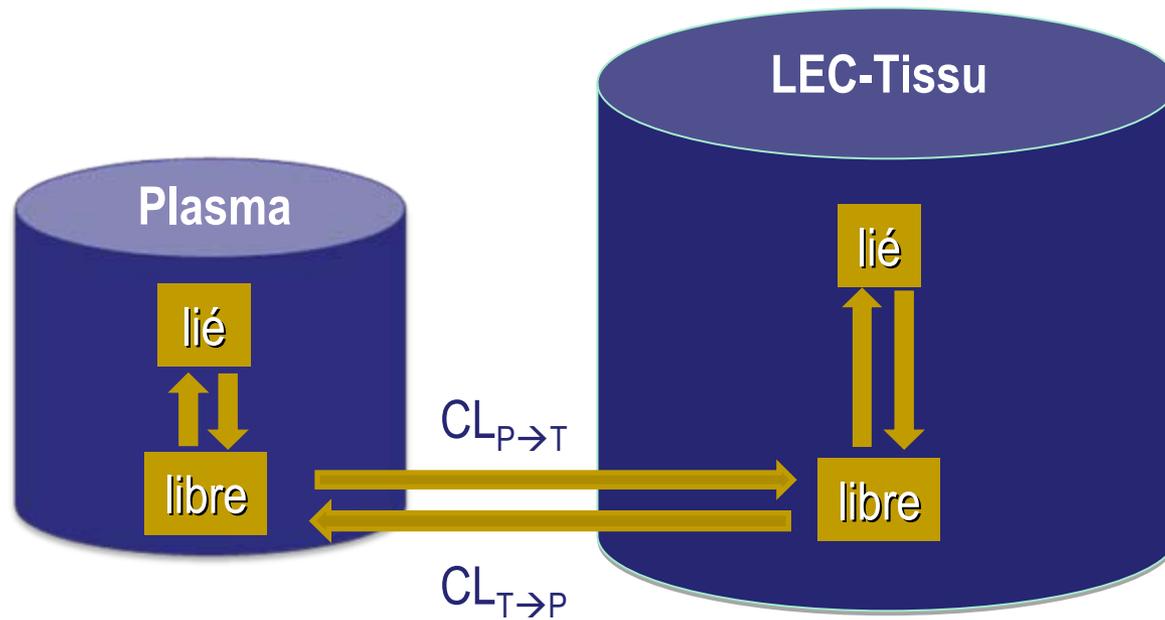
Péritoine infecté

Antibiotique	Patients/prélèvements	Ratios péritoine/sang
Ampicilline	16/16	54 (39-117)%
Amoxicilline	15/15	88 (53-191)%
Ceftazidime	18/18	34 (5-61)%
Céfépime	35/35	66 (0-178)%
Imipénème	6/18	137 (29-220)%
Tobramycine	21/147	46 (0-105)%
Métronidazole	31/31	107%
Clindamycine	31/31	98%
Ciprofloxacine	4/16	1100 (400-1940)%

Et la théorie ?



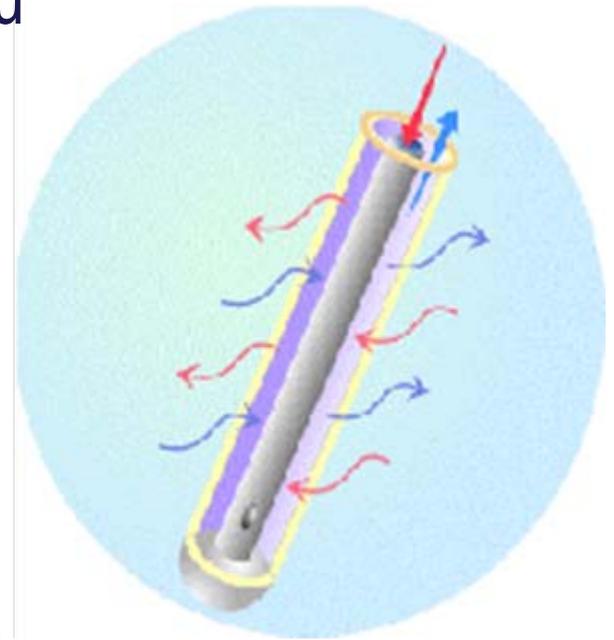
A l'état d'équilibre



$$\frac{C_{u,t}}{C_{u,p}} = \frac{AUC_t}{AUC_p} = 1$$

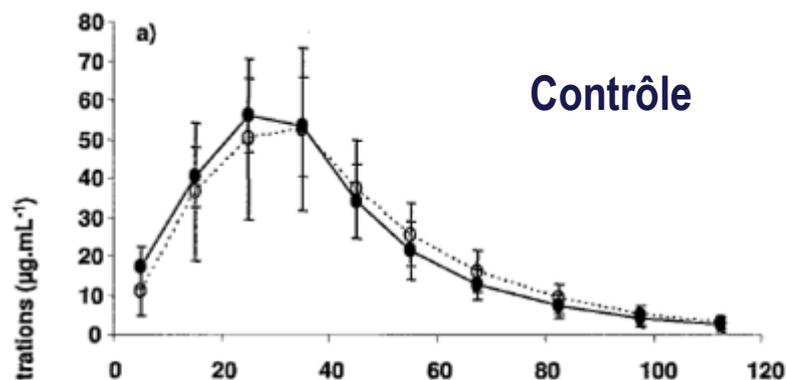
Microdialyse

- Pseudo vaisseau implanté dans un tissu
- Perfusé à débit fixe avec un liquide physiologique
- Diffusion passive selon gradient de C°
- C° dialysat $<$ C° extracellulaire
- Rendement = facteur correctif
- Etude PK complète par individu et sans prélèvement

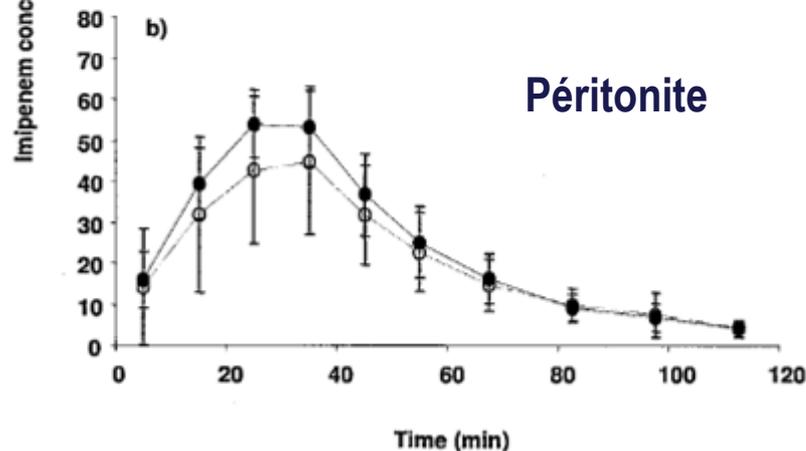


Microdialysis Study of Imipenem Distribution in the Intraperitoneal Fluid of Rats with or without Experimental Peritonitis

Sandrine Lefeuvre,^{1,2} Sandrine Marchand,^{1,2} Isabelle Lamarche,¹ Olivier Mimoz,^{1,3}
and William Couet^{1,2*}



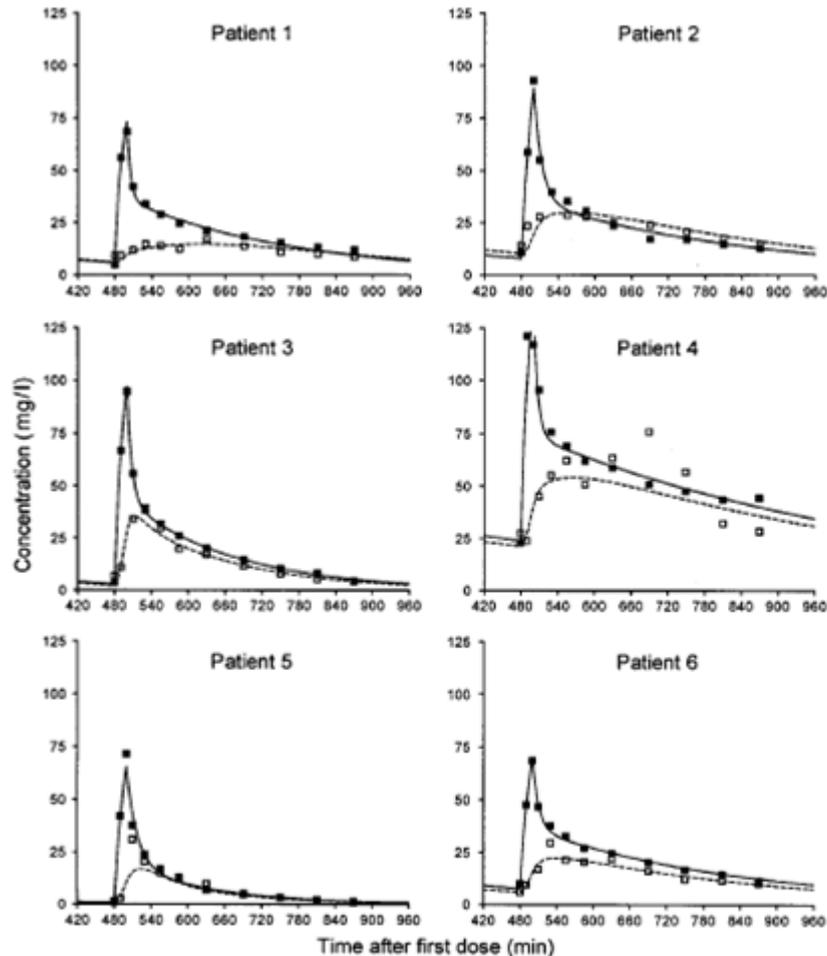
$$AUC_{\text{péritoine}}/AUC_{\text{plasma}} = 1,01 \pm 0,19$$



$$AUC_{\text{péritoine}}/AUC_{\text{plasma}} = 0,89 \pm 0,28$$

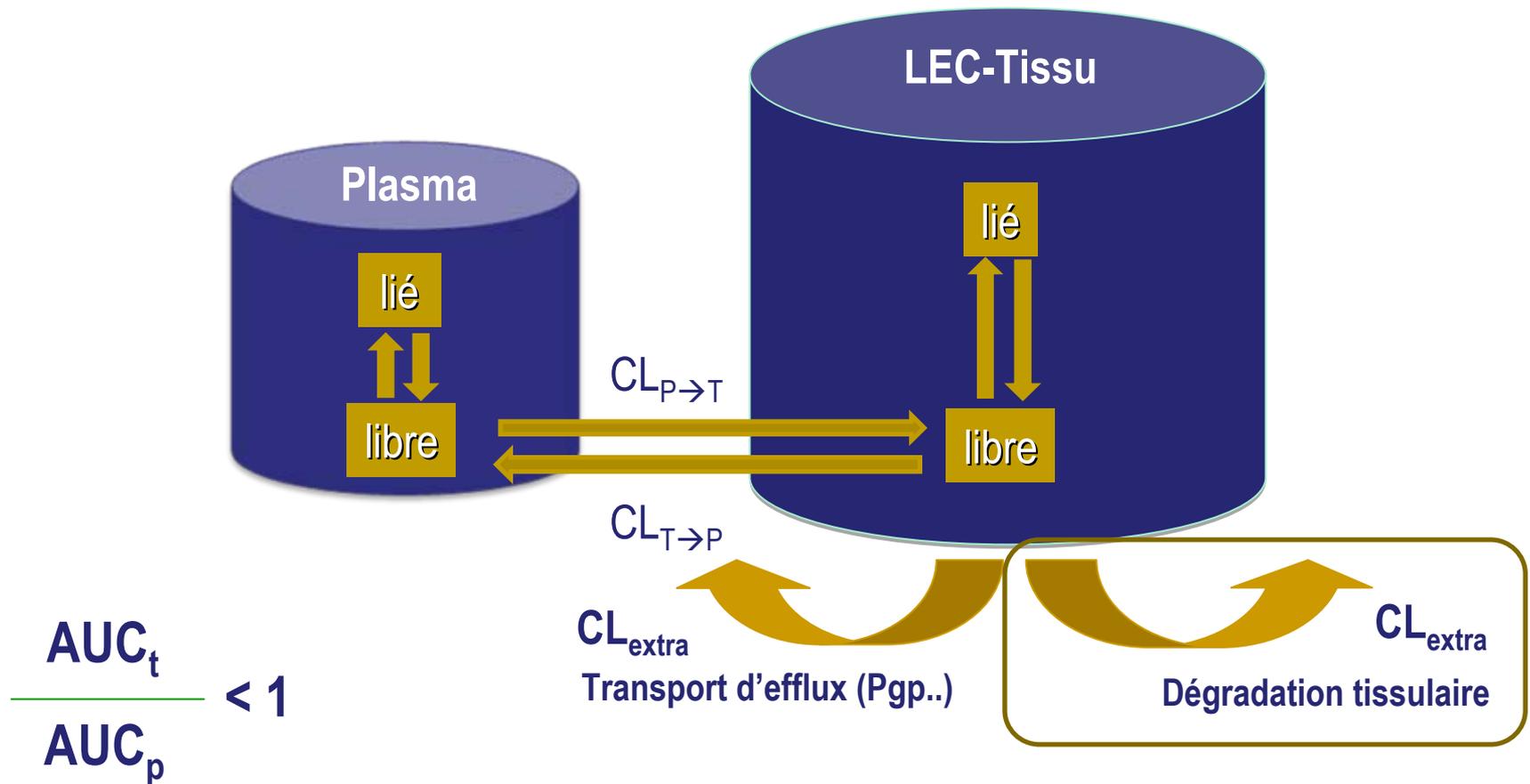
Pharmacokinetics of Meropenem Determined by Microdialysis in the Peritoneal Fluid of Patients With Severe Peritonitis Associated With Septic Shock

J Karjagin¹, S Lefeuvre^{2,3,4}, K Oselin⁵, K Kipper⁵, S Marchand^{2,3,4}, A Tikkerberi¹, J Starkopf¹, W Couet^{2,3,4} and RJ Sawchuk⁶

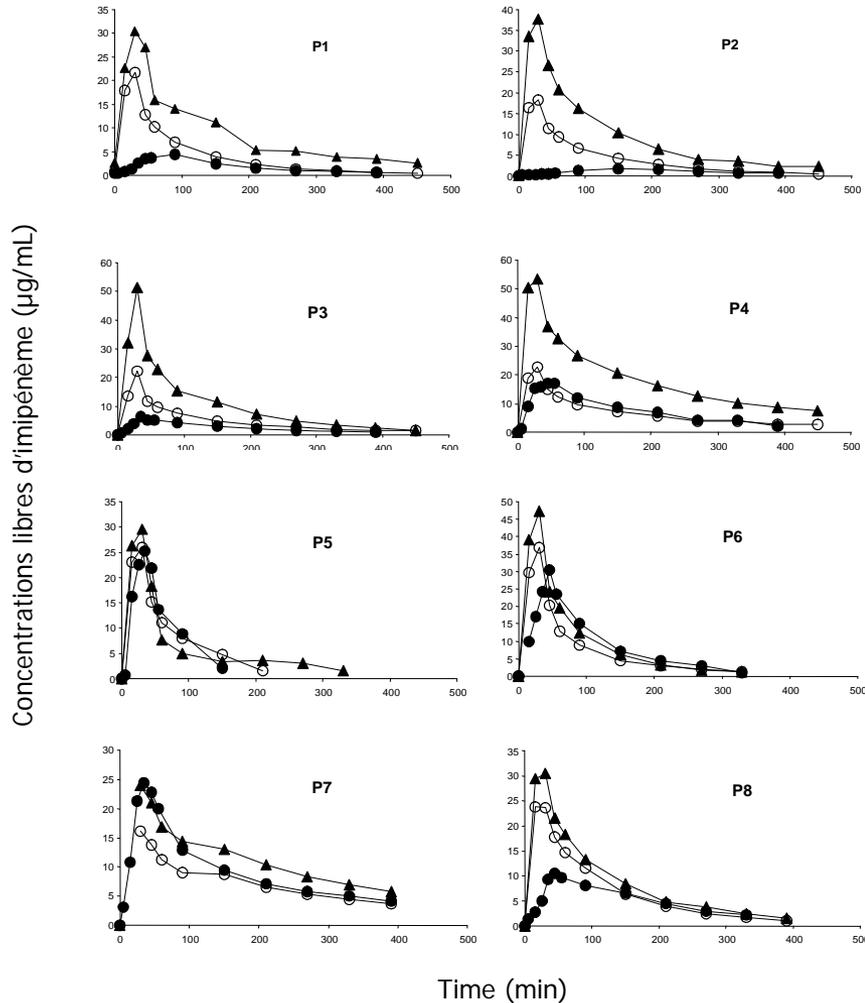


$$\frac{\text{AUC}_{\text{péritoine}}}{\text{AUC}_{\text{plasma}}} = 0,74 \pm 0,15$$

Situations particulières



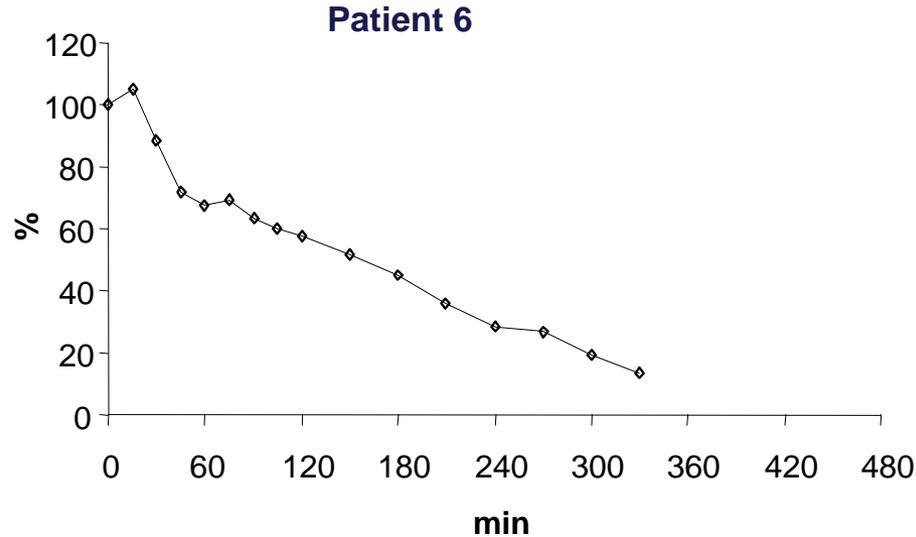
Imipénème et péritonite



- ▲ Total plasma
- Free plasma
- Peritoneal fluid

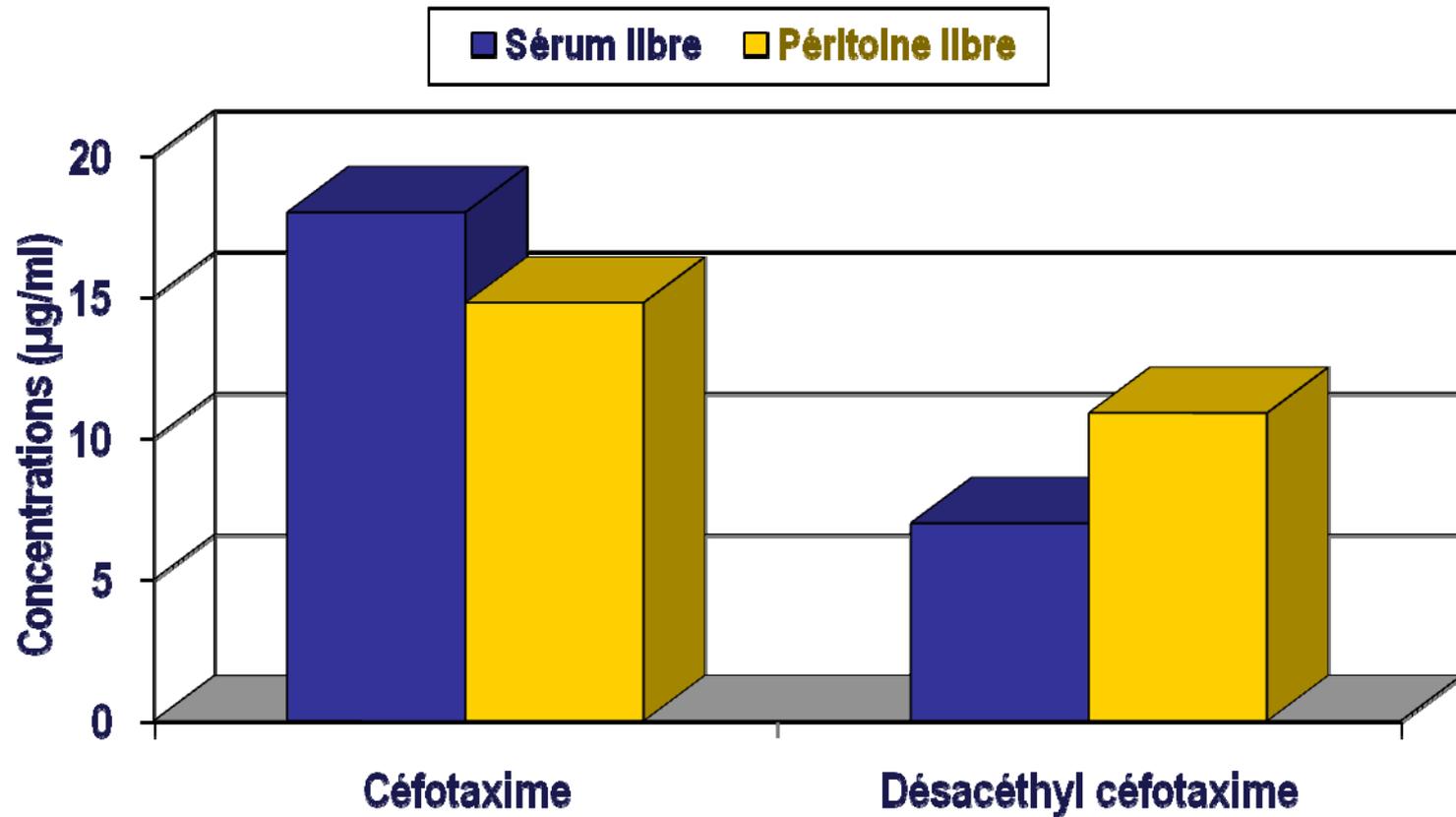
$$\text{AUC}_{\text{péritoine}} / \text{AUC}_{\text{plasma}}$$
$$0,75 \pm 0,33$$

Stabilité *ex vivo* de l'imipénème



- Corrélation entre constante de dégradation de l'imipénème dans le liquide péritonéal des patients et constante d'élimination à partir du compartiment péritonéal estimée *in vivo*

Céfotaxime et péritonite



4 g en perf. continue – J3

Seguin P et al, JAC 2009

Et les autres familles d'antibiotique ?





Pharmacodynamie ?

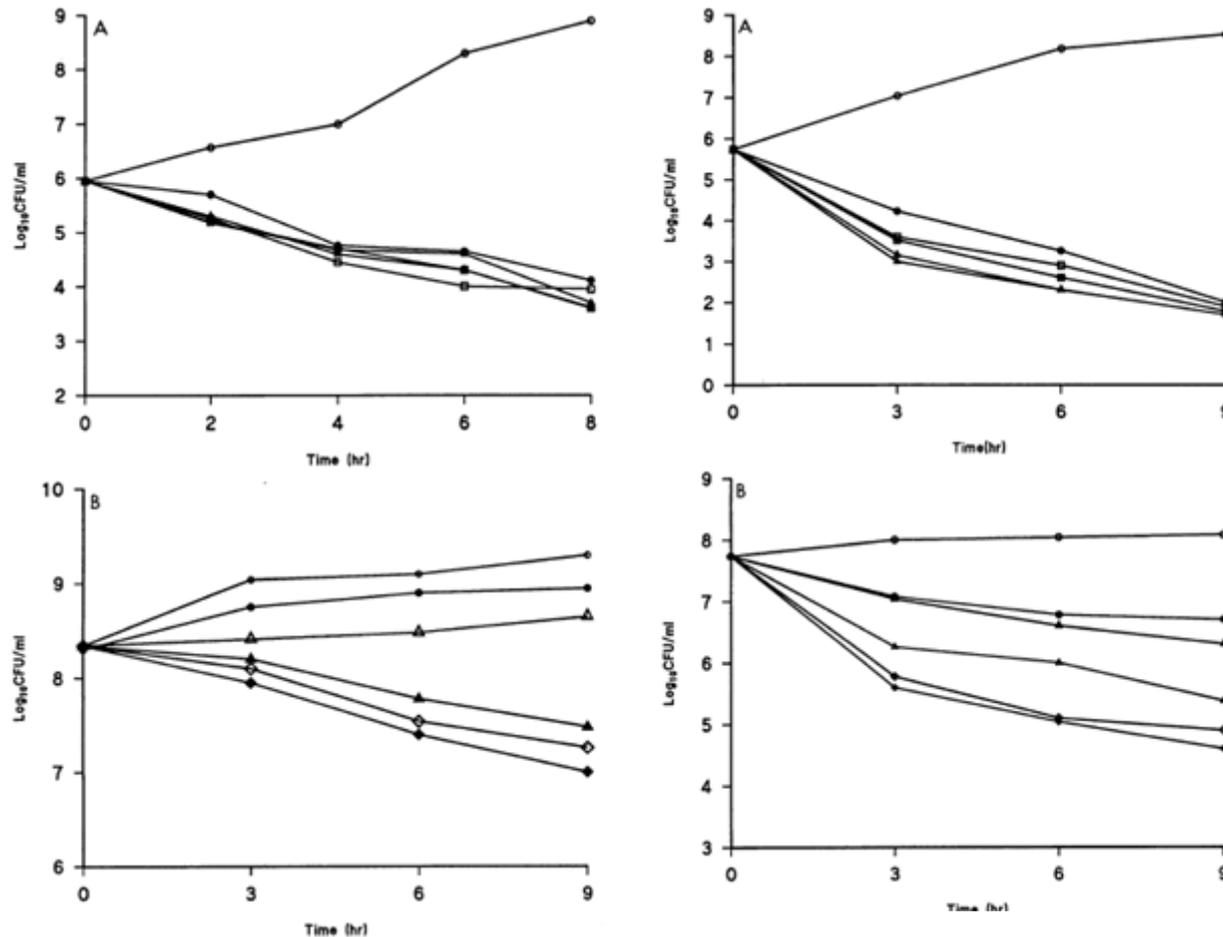
Altérations pharmacodynamiques

- Inoculum élevé – production enzymatique
- Acidose
- Hypoxie
- Corps étrangers
- Abcédation....

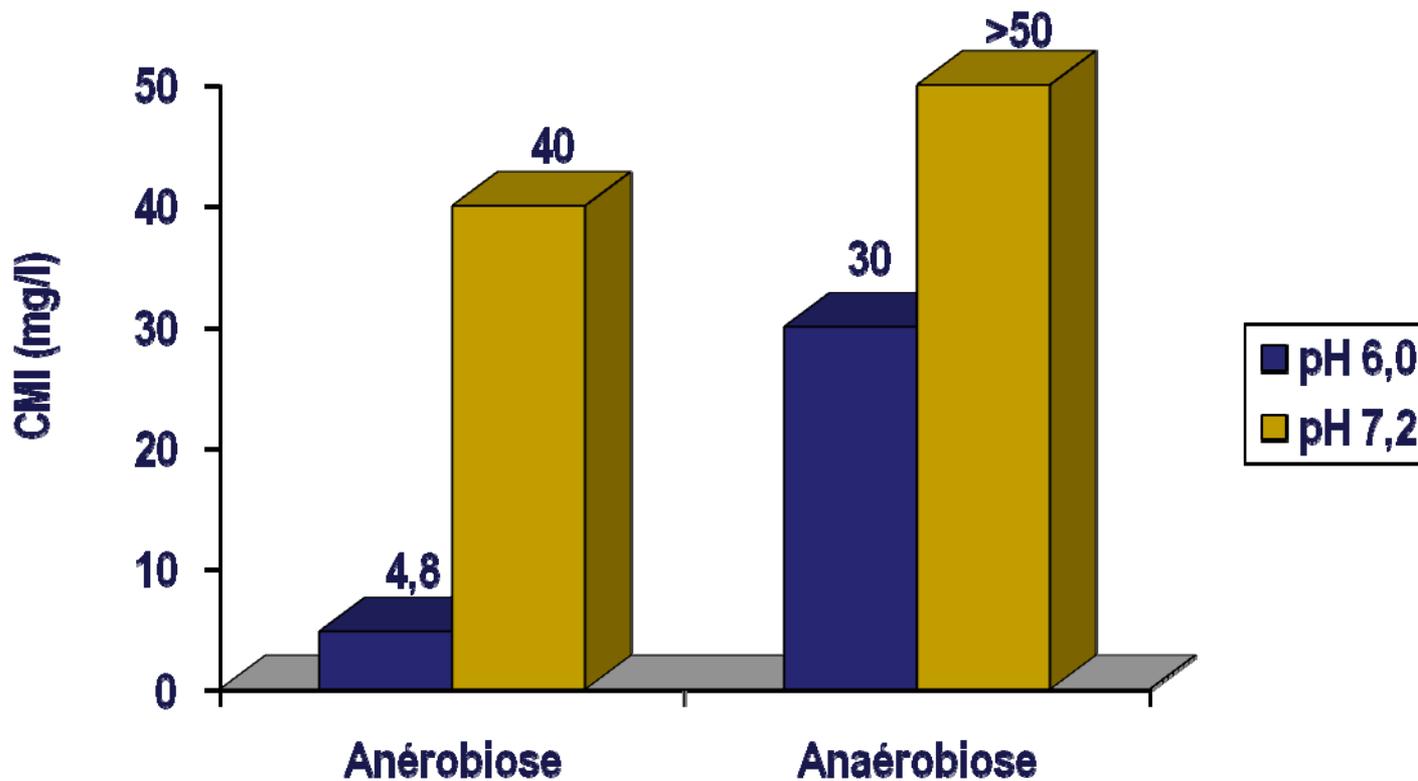
Optimal Times above MICs of Ceftibuten and Cefaclor in Experimental Intra-Abdominal Infections

CYPRIAN O. ONYEJI,¹ DAVID P. NICOLAU,^{1,2} CHARLES H. NIGHTINGALE,^{1*}
AND RICHARD QUINTILIANI²

S. aureus et *K. pneumoniae*, CMI 0.5, 1, 4, 16, 64, 128



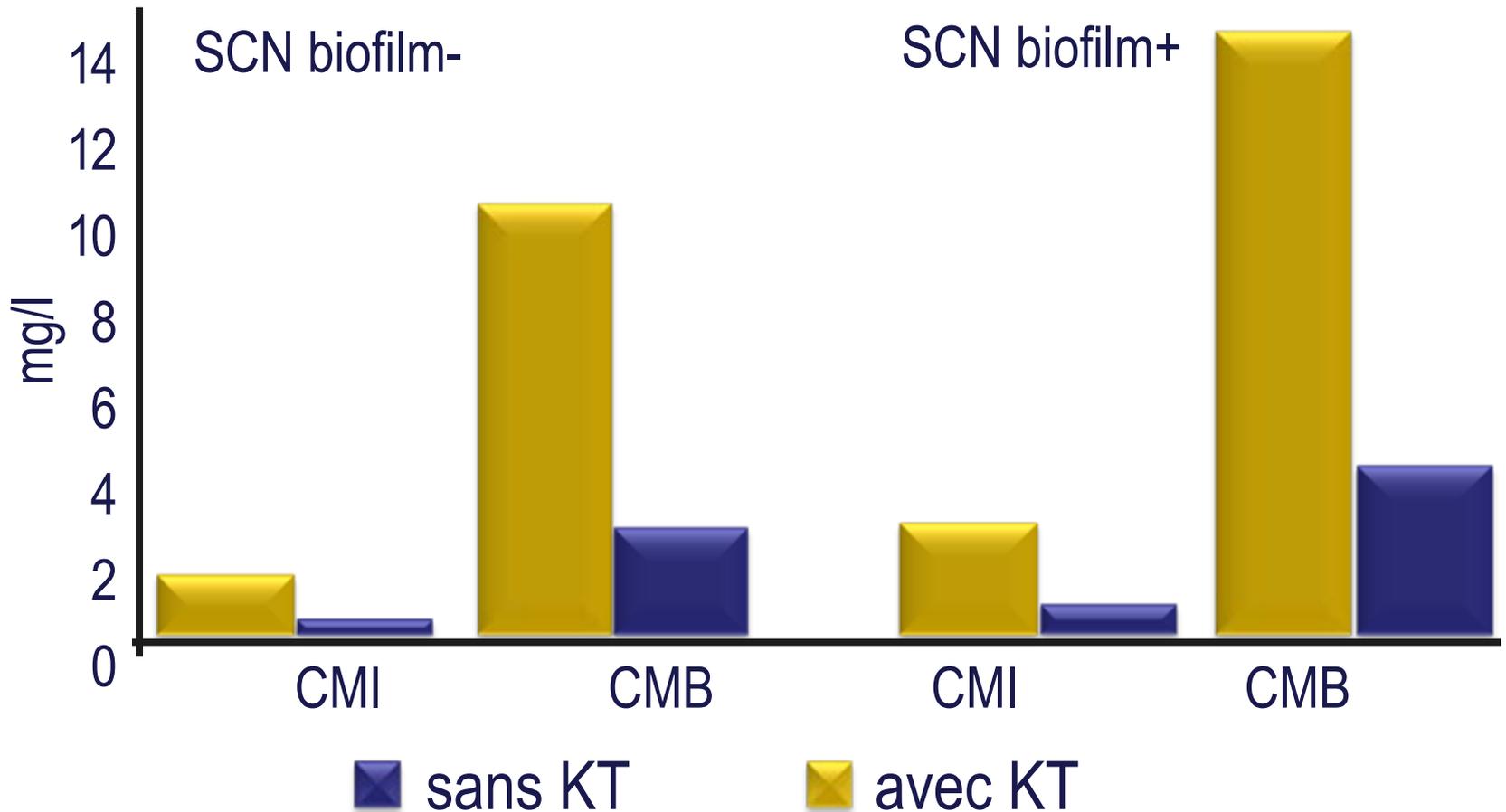
Effet du pH et de la pO₂



Amikacine et E. coli (n=20)

Bryant et al, J Infect Dis 1992

Sensibilité in vitro à la nafcilline



Conclusions

- Pharmacodynamie : réduction de l'inoculum et des débris cellulaires
 - Chirurgie
 - Radiologie interventionnelle
- Pharmacocinétique : dégradation péritonéale des β -lactamines
 - Risque de sous-dosage (échec, sélection de mutants R)
 - Quid des autres molécules ?