



Unité Fonctionnelle d'Infectiologie Régionale
Dr Castan Bernard
Praticien hospitalier

Maladies infectieuses et tropicales
CH Ajaccio
Secrétariat : Stéphanie Torre :
RDV: 04 95 29 94 53
Fax: 04 95 29 94 52
Port: 06 07 65 93 23
bernard.castan@ch-ajaccio.fr



Relations PK/PD des antibiotiques





Particularités au cours des infections neuro-méningées périopératoires



Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Bernard Castan

Titre : Relations PK/PD des antibiotiques

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique OUI NON
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents (Novartis) OUI NON
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations (Novartis, Gilead, BMS) OUI NON
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON

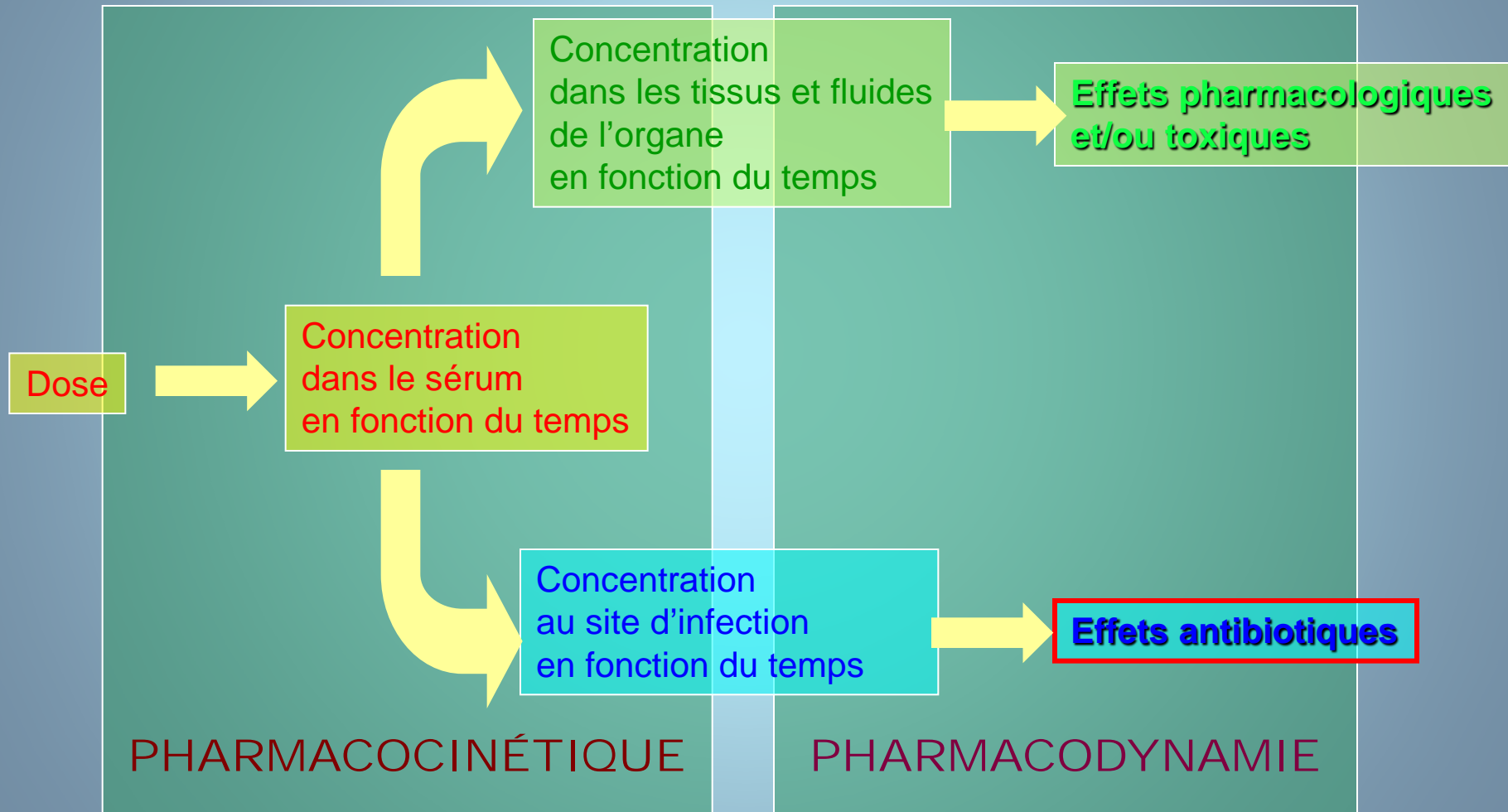
Enjeux de l'antibiothérapie au cours des infections périopératoires du SNC

- Traitement médical quasi exclusif
- Infections graves engageant le pronostic vital
- Défenses immunitaires peu opérantes
- IAS, germes difficiles, prévalence de résistances élevée
- Infections sur matériel
- Abscès cérébraux
- Patients fragiles, pathologies tumorales
- Infections du volet crânien...
- OPTIMISATION IMPERATIVE DE L'ANTIBIOTHERAPIE:
- BACTERICIDIE ET CONCEPT PK/PD AU SITE DE L'INFECTION

Critères de choix de l'antibiotique

- Activité intrinsèque: mais la CMI n'est pas le reflet de la bactéricidie
- PK: PM, Lipophilie, liaison aux protéines plasmatiques, affinité des mécanismes d'efflux, influence de l'inflammation locale
- PK/PD: Bactéricidie si possible rapide, EPA, effet inoculum, mode d'action
- Tolérance à forte posologie (meropeneme versus imipeneme)

Paramètres Pharmacologiques Déterminant L'efficacité des Antibiotiques

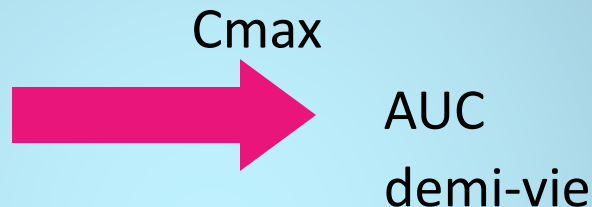


Pharmacocinétique/pharmacodynamie

- Pharmacocinétique

Ce que l' hôte fait avec le médicament....

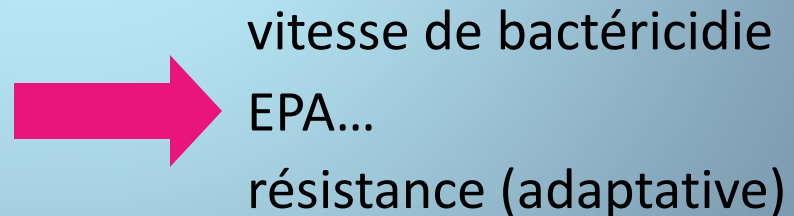
- absorption
- métabolisme
- élimination



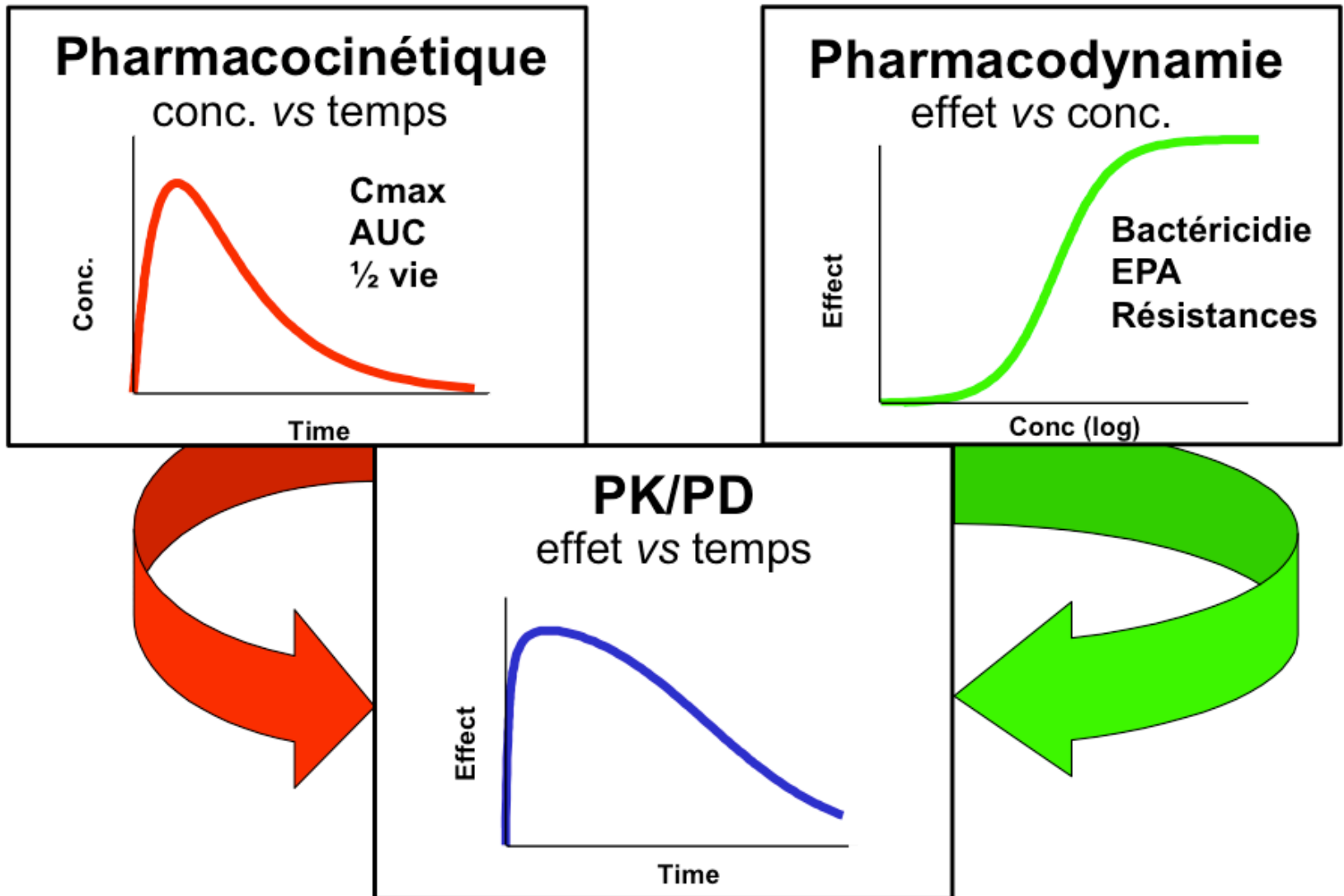
- Pharmacodynamie

Ce que le médicament fait au micro-organisme....

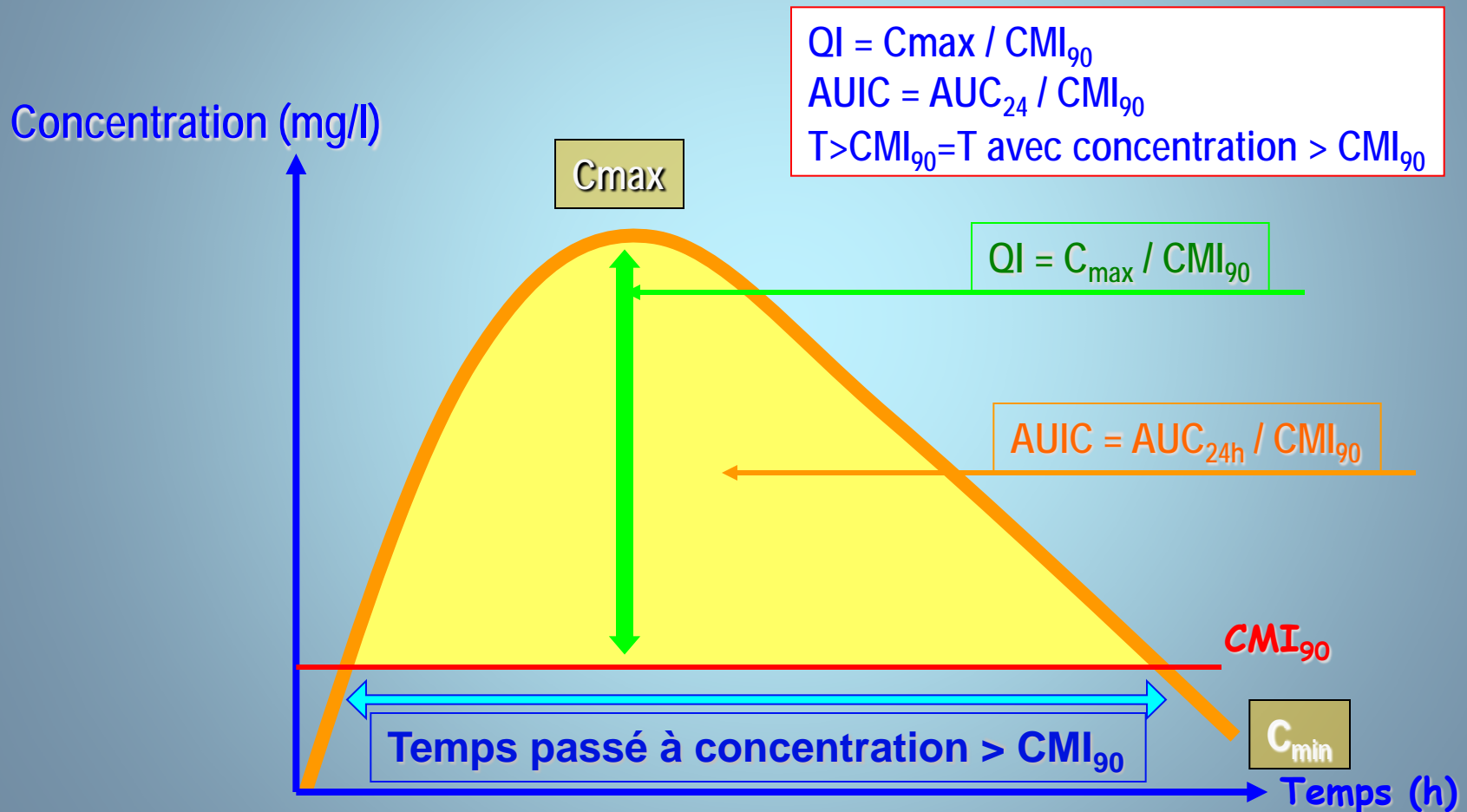
- effets directs
- effets post-exposition
- sélection / induction



Intégration des relations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques



DÉFINITION DES TROIS PRINCIPAUX PARAMÈTRES PHARMACODYNAMIQUES



PARAMETRES « PK/PD » IMPORTANTS

9

CPM:

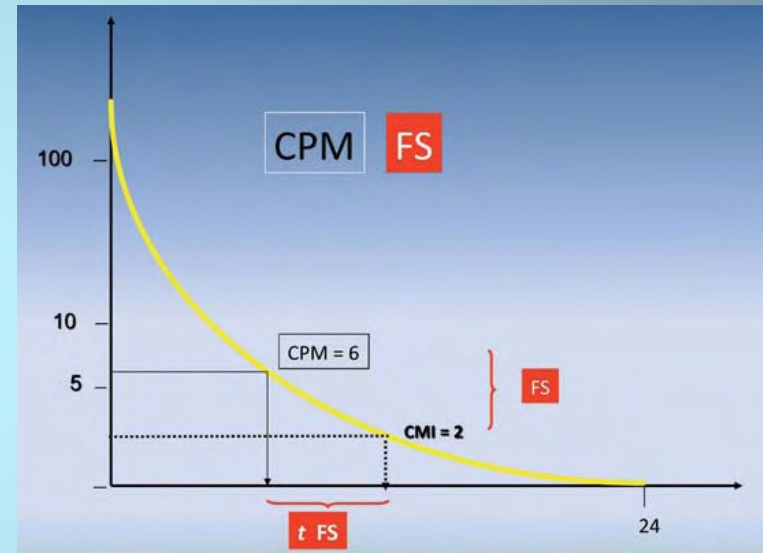
Concentration de
Prévention des Mutations

FS:

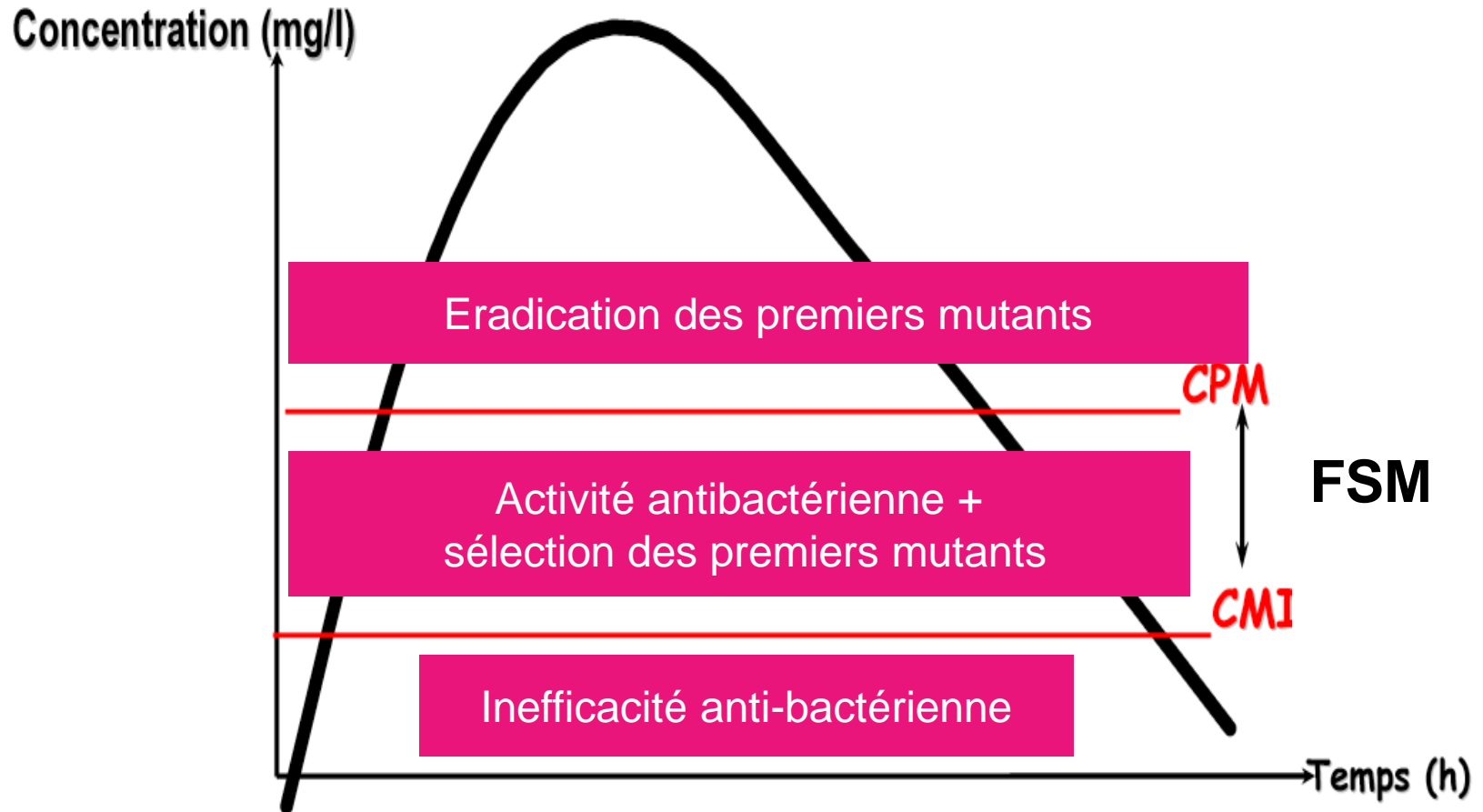
Fenêtre de sélection
= Ensemble des C
comprises entre CMI et
CPM

tFS:

Temps pendant lequel les
C sériques sont dans la FS



Concentration de prévention et fenêtre de sélection de mutants-R



!!Les CMI basses ne prédisent pas nécessairement des CPM basses!!

11

- Pas de corrélation CMI-CPM
 - Détermination individuelle
- ➔ Impossible pour l'instant à déterminer en routine

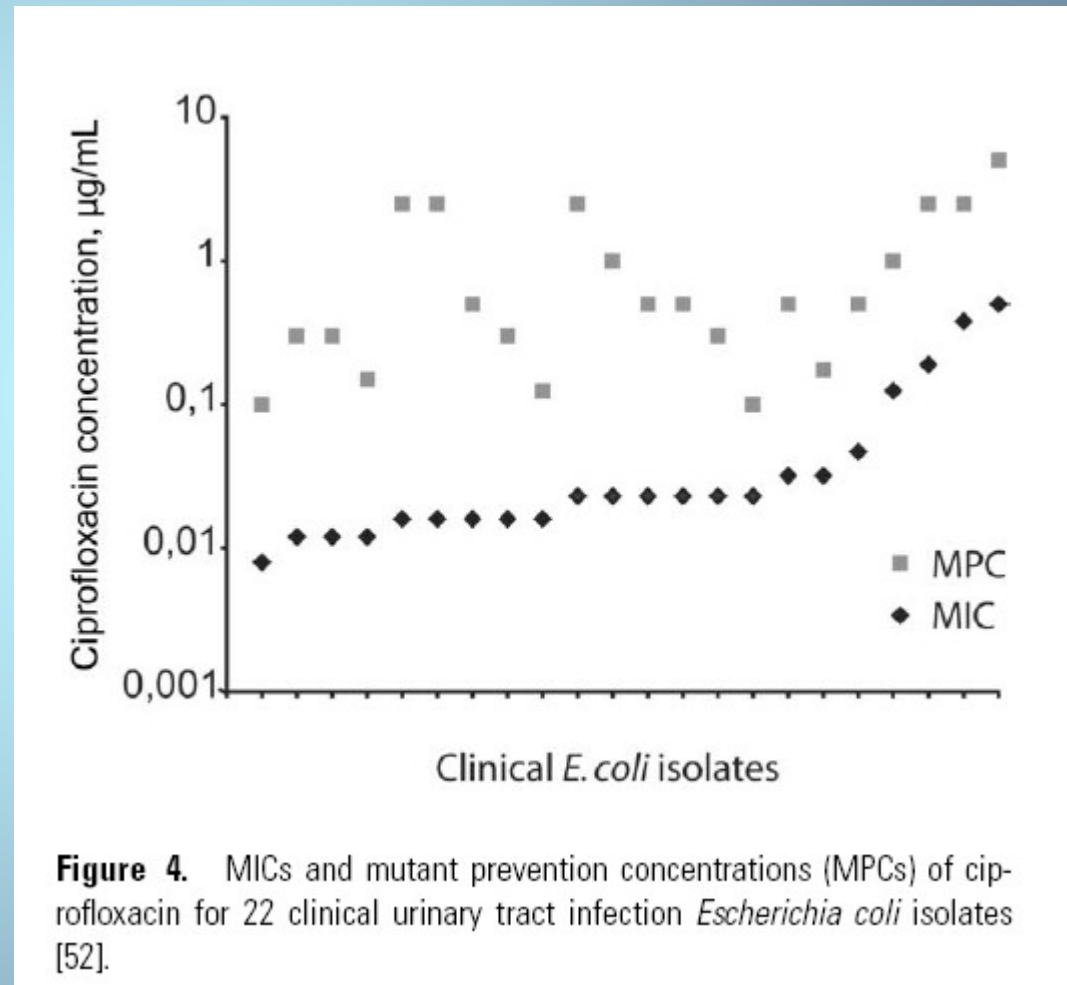
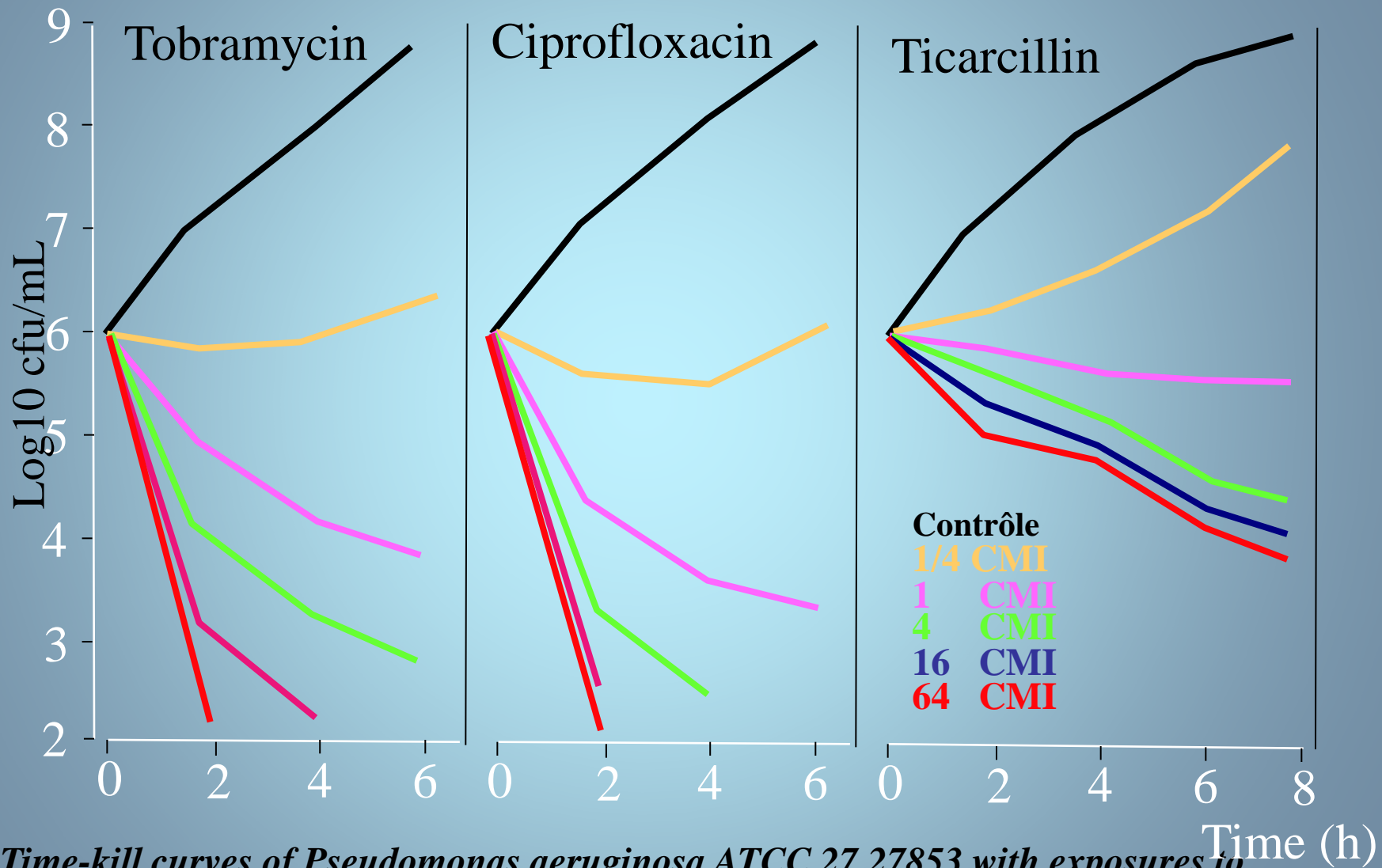


Figure 4. MICs and mutant prevention concentrations (MPCs) of ciprofloxacin for 22 clinical urinary tract infection *Escherichia coli* isolates [52].

Bacterial killing : concentration-dependent vs-independent



▪ Time-kill curves of *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27 27853 with exposures to tobramycin, ciprofloxacin and ticarcillin at 0.25 to 64-times MIC R. Garraffo Nov 1999

ATB temps vs concentration dépendants

Bactéricidie temps dépendante

- β lactamines, Glycopeptides, Clindamycine, Macrolides, Linezolide, Tetracyclines

- Lente
- Intensité liée au temps de contact
- Concentration seuil
- EPA faible ou nul

- Modèles animaux : $T > CMI$, prédictif du succès thérapeutique

Bactéricidie concentration dépendante

- Aminosides, FQ, Daptomycine, Métronidazole, Télithromycine

- Rapide et intense
- V augmente avec C
- Prévention repousse
- EPA prolongé $A \gg \gg FQ$

- Modèles animaux : C_{max}/CMI et AUC/CMI prédictifs du succès

Paramètres PK/PD prédictifs de l'efficacité dans un modèle murin d'infection de la cuisse et du poumon

T>CMI

Penicillines

Cephalosporines

Carbapenèmes

Monobactams

Tribactams

Macrolides

Clindamycine

Oxazolidinones

Glycylcylines



AUC ou Cmax

Aminoglycosides

Fluoroquinolones

Métronidazole

Daptomycine

Ketolides

Azithromycine

Streptogramines

Glycopeptides

Tetracyclines

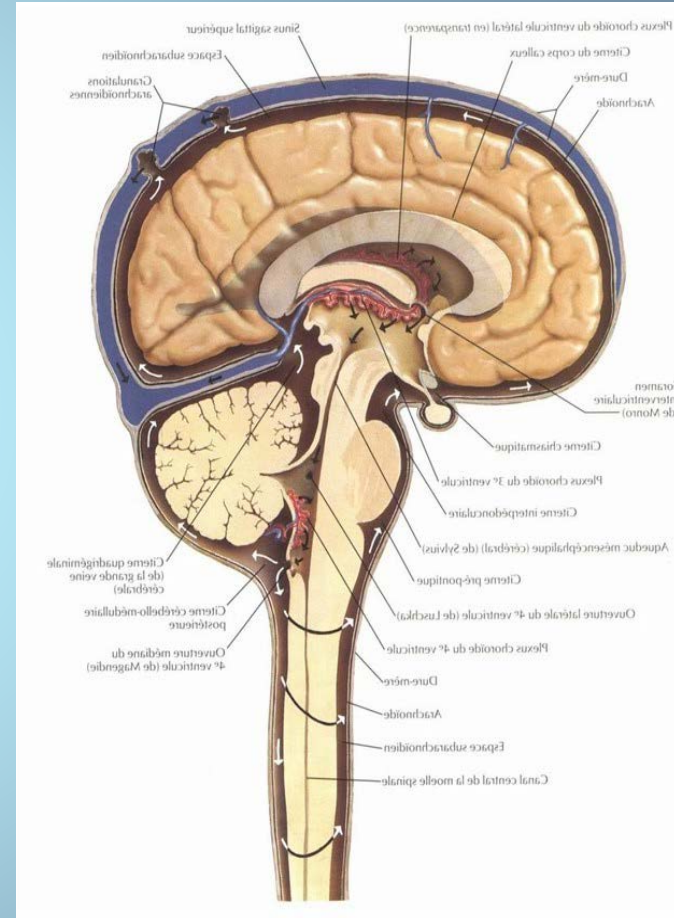
Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques prédictifs de l'activité in vivo des antibiotiques

Paramètres	Antibiotiques
Temps > CMI	β -lactamines Macrolides Linezolide
ASC/CMI	Aminosides Fluoroquinolones Vancomycine
Pic/CMI	Aminoglycosides Fluoroquinolones

Particularités PK/PD dans le SNC

Physiologie du LCR

- LCR= ultra filtrat plasmatique
- ◆ Production:
 - Sécrétion par les plexus choroïdes des ventricules latéraux et IIIème, IVème Ventricules
 - Faible fraction par diffusion passive liquide extracellulaire cérébral
- Flux pulsatile
- ◆ Réabsorption
 - Granulations sous arachnoïdiennes
 - diffusion passive liquide extracellulaire cérébral
- Segal MB extracellular and cerebrospinal fluid. J Inherit metabDis 1993
- Greitz D Cerebrospinal fluid circulation and associated intrcranial dynamics. Acta Radiol 1993



Physiologie du LCR

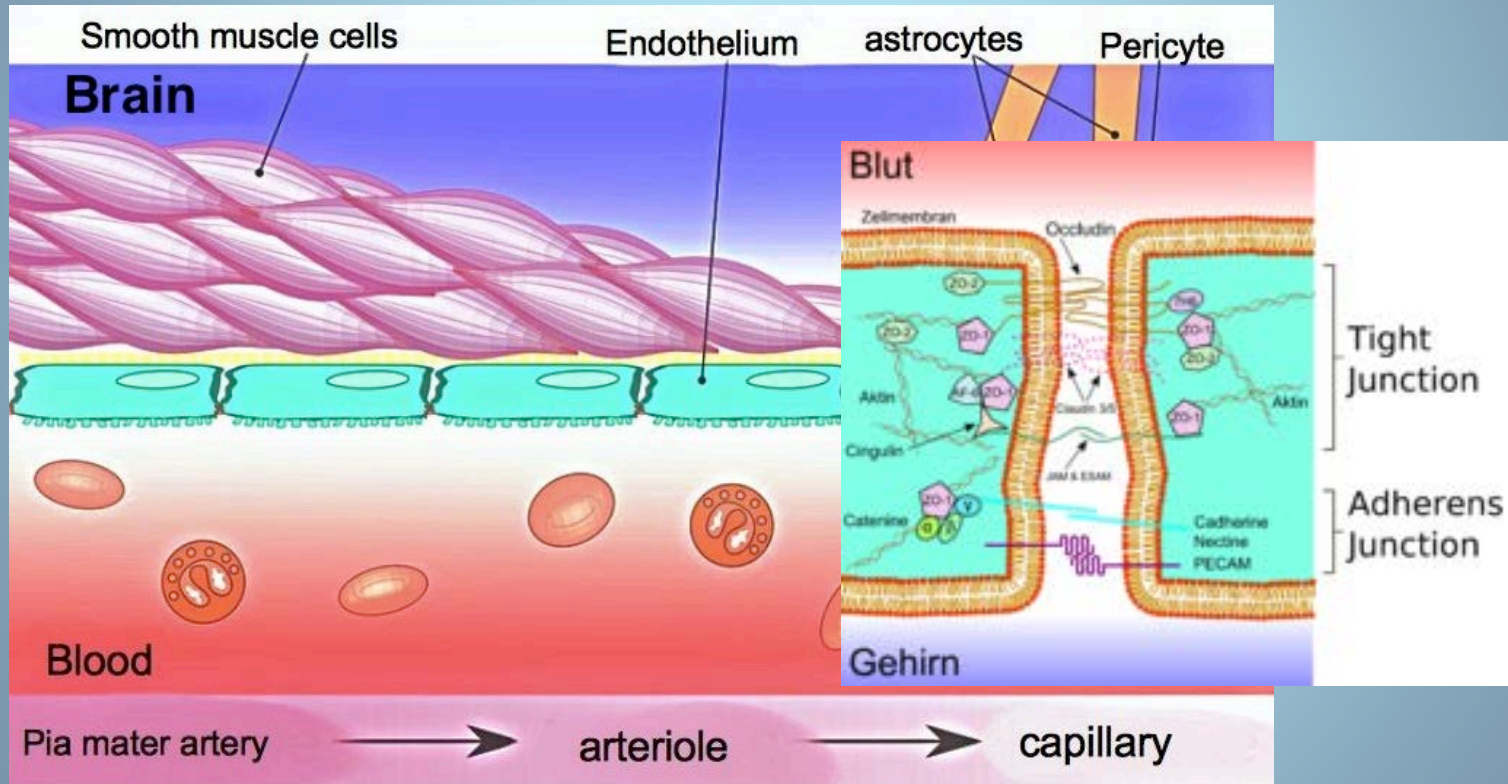
- Production LCR, 0,5 ml/mn; 0,5 μ g/mg de plexus choroïde
 - Turn over 4 à 5 fois / 24H
 - Données constantes dans le règne animal (modèles murins)
 - Altération du taux de production du LCR dans un modèle de ventriculite expérimentale chez le rat
 - Données contradictoires dans les méningites expérimentales
 - Conséquences sur le risque d'induction d'hydrocephalie
 - Sécrétion de LCR réduite de 30% par les corticostéroïdes
-
- Breeze CSF production in acute ventriculitis J Neurosurg 1989
 - Scheld Cerebrospinal fluid outflow resistance in rabbits experimental meningitidis J Clin Invest 1980
 - Cooper Studies in the pathogenesis of meningitidis; J Lab Clin Med 1968
 - Segal Extracellular and cerebrospinal fluids J Metab Dis 1993

Barrière hémato encéphalique

Blood-Brain Barrier

1. Capillaires fenêtrés mais jonctions inter cellulaires complexes

Epithélium des plexus choroïdes

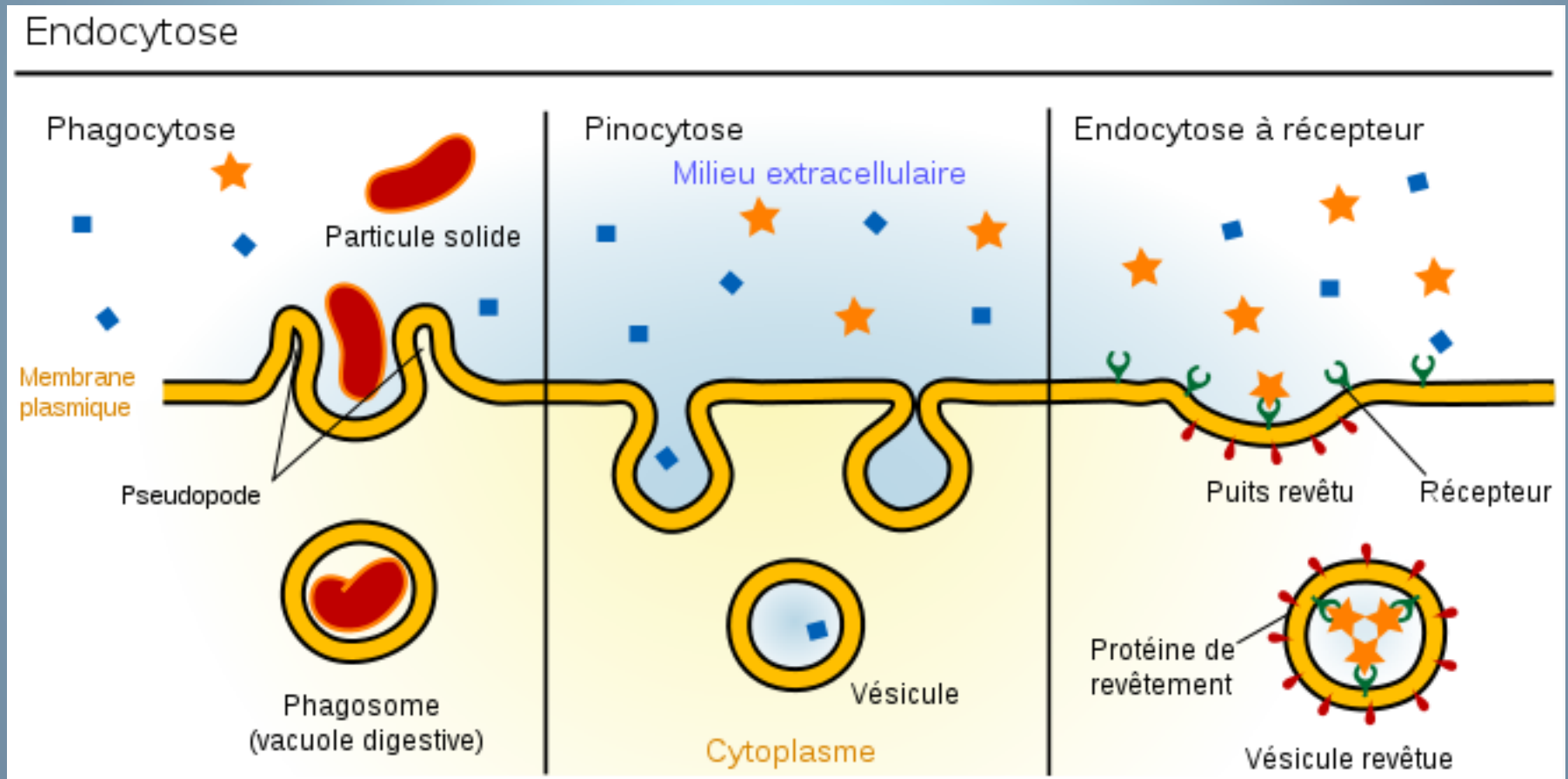


Endothelium microvasculaire de la membrane arachnoïde

Barrière hémato encéphalique

Blood-Brain Barrier

2. Faible taux de vésicules pinocytosiques intra cytoplasmiques



3. Plus grand nombre de transporteurs membranaires

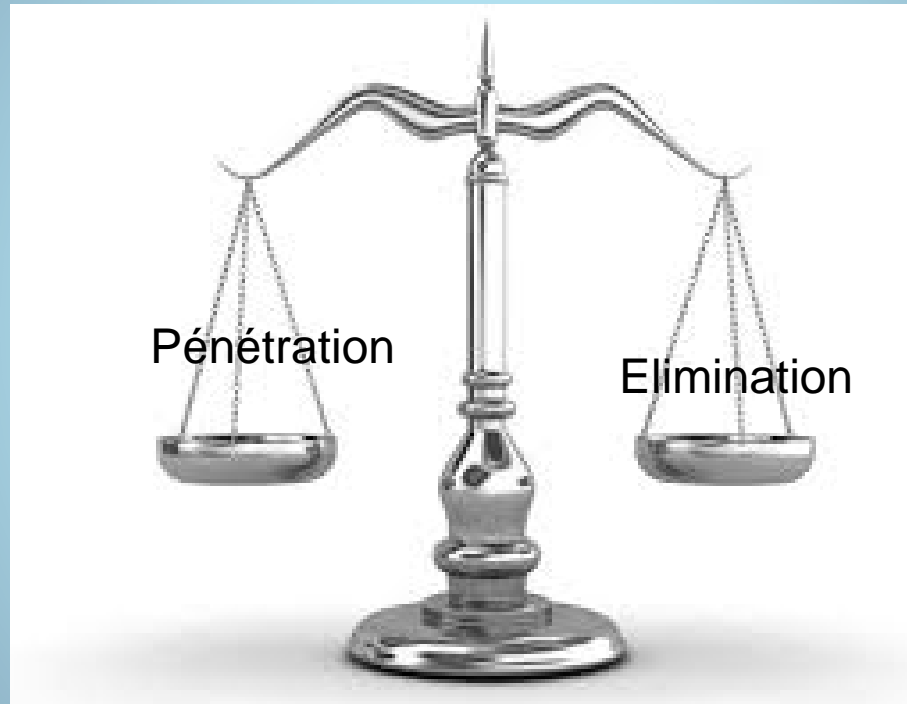
Altérations de la BHE au cours des méningites bactériennes

- Augmentation de la perméabilité de la BHE au cours des processus neuro-inflammatoires
- Modèle de méningite bactérienne à BGN du rat par inoculation intracisternale:
 - ✧ Augmentation nette de la formation de vésicules pinocytiques intracellulaires
 - ✧ Altérations des jonctions inter cellulaires 15-17%
- Altérations non induites par l'agent bactérien mais par la réponse de l'hôte (Cytokines, radicaux libres, eicosanoïdes..) induite par LPS/ Acide lipoteichoïque.
- Devries H, The blood brain barrier in neuroinflammatory diseases Pharmacol Rev
- Quagliariello VJ, Morphologic altérations of the blood-brain barrier with experimental meningitis in the rat. J Clin Invest 1986
- Wispelwey B HI LPS induced BBB permeability during experimental meningitis in the rat J Clin Invest 1988
- Tunkel AR, BBB alterations in bacterial meningitis: In vitro model of LPS. In vitro cell development 1991

PK des ATB dans le LCR

INFLUX:

LPS
PM
IONISATION
LIASON
PROT



EFFLUX

Transporteurs
ou pompes à efflux
MRP
OAT
PgP

Liposolubilité: Déterminant majeur de la pénétration ATB dans le LCR

- Diffusion passive à partir d'un gradient de concentration pour des ATB liposolubles, par voie trans cellulaire: Modèle FQ et Rifampicine. Faible influence de l'inflammation.
- Diffusion par voie intercellulaire ou transporteurs trans membranaires ATP dépendants: Modèle B-lactamines, Glycopeptides. Forte influence de l'inflammation. Variation au cours du temps.

Quel indicateur pour la mesure de la diffusion?

1. Ratio Concentrations CSF/Sérum

- A quel instant? :

✧ Meropeneme: CSF/Sérum Concentrations

✧ 7,8% à 2H00 vs 23,9% > 2H00 (3- 8H)

2. Ratio concentrations au Steady state ou AUC CSF/ Sérum

✧ Ampicilline Cmax CSF/S= 13,4% vs AUC CSF/S= 25,1%

Dagan Penetration of meropenem into cerebrospinal fluid of patient with inflamed meninges J Antimicrob Chemther 1994

Wilson HD ampicillin in HI meningitis Am J Dis Child 1975

Antibiotic Pharmacodynamics in Cerebrospinal Fluid

Antibiotic	$C_{\text{CSF}}/C_{\text{serum}}$ (%)	
	Humans	Animals
<i>β</i> -Lactams		
Penicillin	5–10 [48, 49]	5–6 [31, 50, 51]
Ampicillin	13–14 [28]	8–12 [52, 53]
Cefotaxime	10.1 [54]	3–9 [38, 55]
Ceftriaxone	1.5–9 [13, 41, 48]	6–12 [12, 33, 38, 50, 51]
Cefepime	10 [46]	16–22 [55]
Imipenem	8.5 [48]	3–13 [25, 51]
Meropenem	21 [48]	6.4 [56]
Aminoglycosides		
Gentamicin	0–30 [49]	21–25 [57]
Netilmicin	21–26 [49]	21–26 [53]
Quinolones		
Ofloxacin	42–72 [49]	40–60 [58]
Trovafloxacin	23 [30]	19–27 [11, 43, 58]
Ciprofloxacin	26 [59]	21–25 [58]
Others		
Vancomycin	7–14 [13, 49]	5–13 [12, 60]
Rifampin	7–56 [48]	18–22 [61]
Trimethoprim-sulfamethoxazole	<41 [48]	35–39 [52]

Ordre de grandeur des concentrations des antibiotiques dans le LCR chez l'homme

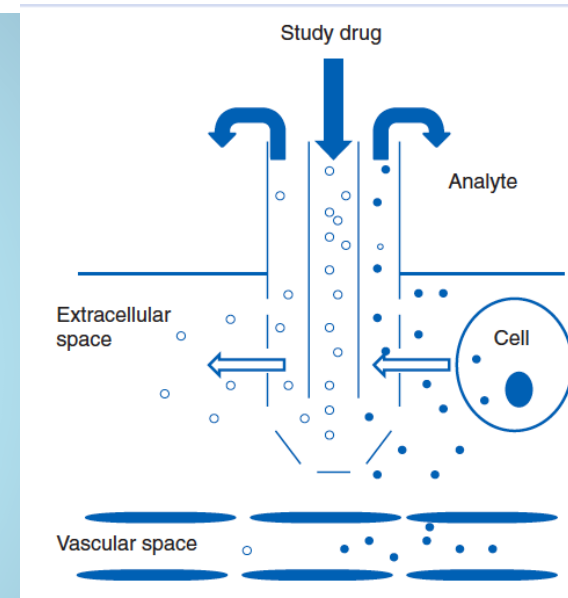
concentration LCR (mg/l)

	m	CI 95
Amoxicilline	4-6	2,9 - 40
Cefotaxime	6-8	0,8 - 18
Ceftriaxone	4-8	1 - 12
Imipenem	4	0,5 - 8
Meropenem	0,6	0,3 - 4
Levofloxacin	2-4	0,5 - 6
Moxifloxacin	1-3	0,7 - 5
Rifampicine	1-2	
Vancomycine	2-4	1,4 - 8

In vivo microdialysis in pharmacological studies of antibacterial agents in the brain

N. Notkina^{1*}, C. Dahyot-Fizelier² and A. K. Gupta¹

- ❑ Current MD systems consist of a perfusion pump connected to the MD catheter introduced into the tissue, and a sample collector.
- ❑ Cerebral MD catheters are made of polyurethane and equipped with a gold tip which makes it visible on a CT scan. The catheter consists of two concentric tubes, connected at the tip
- ❑ The catheter is perfused with an isotonic saline or colloid solution at a constant rate in the range of 0.1–5 ml min⁻¹
- ❑ The exchange of the molecules occurs across the membrane due to simple diffusion down a concentration gradient



In vivo microdialysis in pharmacological studies of antibacterial agents in the brain

N. Notkina^{1*}, C. Dahyot-Fizelier² and A. K. Gupta¹

Study	Antibiotic	Subjects	Tissue studied	Study outcome
Chenel and colleagues ³¹	Norfloxacin	Rats	Brain ECF	AUC blood 10 times higher than AUC brain
Tsai ³²	Amoxicillin	Rats	Brain ECF	AUC blood 20 times higher than AUC brain
Granero and colleagues ³³	Ceftriaxone; ceftazidime	Rats	Brain ECF and CSF	Ceftriaxone—similar levels in brain ECF and CSF; ceftazidime—brain ECF concentration lower than CSF concentration
Wang and colleagues ³⁶	Vancomycin 1 g single i.v. injection	19 postoperative neurosurgical patients	CSF	Easily penetrates into CSF. Concentration above MIC ₉₀ for MRSA maintained for more than 14 h
Caricato and colleagues ⁶	Vancomycin 500 mg every 6 h	4 patients with traumatic brain injury	Peri-contusional brain tissue; subcutaneous tissue	Brain concentration below MIC for <i>Staphylococcus</i> , but subcutaneous concentrations sufficient for clinical use
Mindermann and colleagues ⁵	Rifampicin 600 mg single dose	8 patients with brain tumour	Tissue concentration of brain tumour, perifocal brain, and normal brain, ECF of normal brain	Highest concentration in the tumour followed by the tissue from perifocal area, ECF, and the normal brain tissue
Dahyot-Fizelier and colleagues ²³	Meropenem 1 g every 8 h	2 patients with traumatic brain injury	Brain ECF	Delayed distribution into ECF brain; AUC brain/AUC serum 0.14, 0.78

Paramètres PK/PD prédictifs de l'activité des antibiotiques

paramètre prédictif	classe pharmacol.	exemple	valeur minimale *
$fT > MIC$	β -lactames	pénicilline ceftriaxone méropenème	25 % (carbapenèmes) 40 % (pénicillines) 50 % (céphalosporines) 100 % pour effic. max.
AUC_{24h}/MIC	glycopeptides oxazolidinones tétracyclines	vancomycine linézolide doxycycline	100 – 400 80 – 100 non- défini
AUC_{24h}/MIC et C_{max}/MIC	fluoroquinolones ¹ aminoglycosides ²	moxifloxacine amikacine	$AUC_{24h}/MIC > 30$ (Gram +) à 125 (Gram -) $C_{max}/MIC > 8$

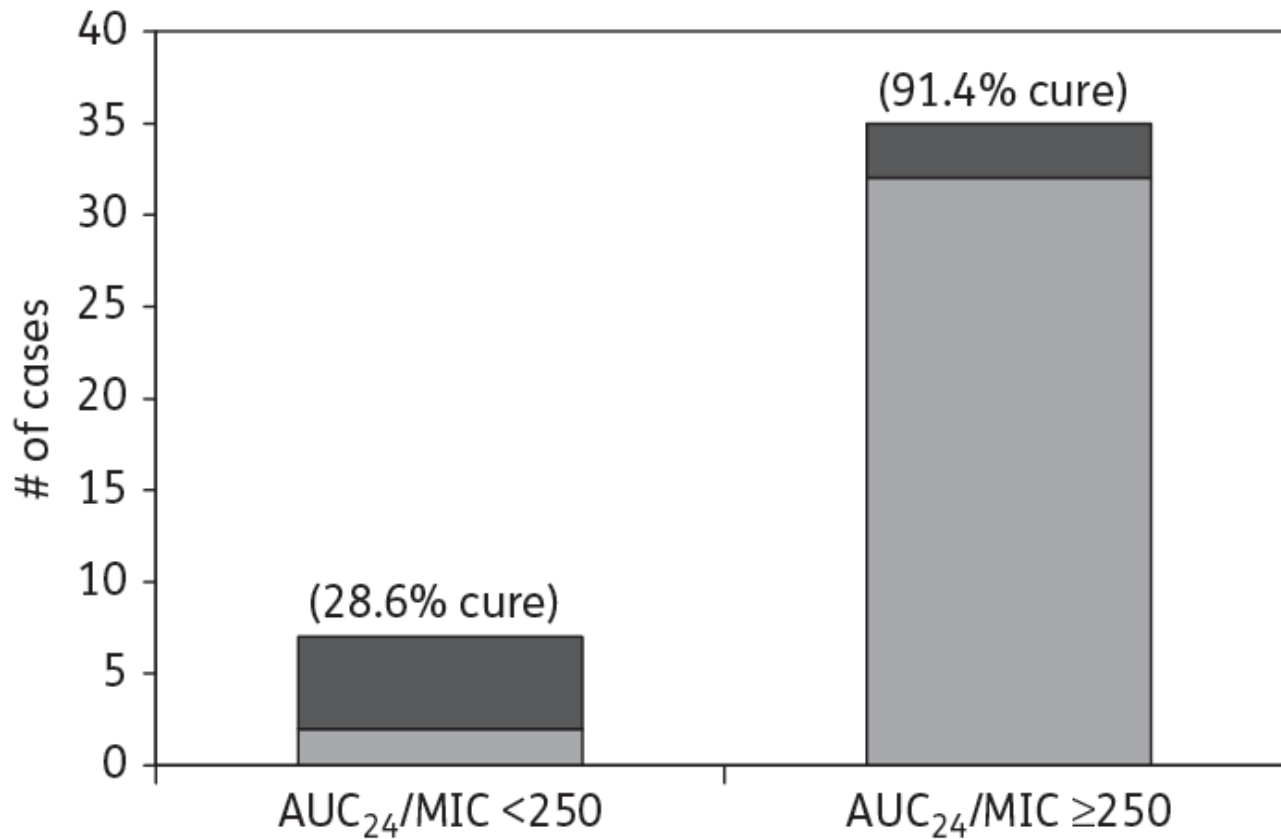
* utilisée par l'EUCAST (*European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing*; <http://www.eucast.org>) pour la détermination des points critiques cliniques (infections systémiques)

¹ le schéma d'administration dépend de la molécule (en partie pour des raisons de tolérance; ciprofloxacine: q8h-q12h; lévofloxacine: q12h-q24h; moxifloxacine: q24h);
un rapport $C_{max}/MIC > 8$ favorise la bactéricidie et diminue le risque de sélection de résistance

² l'administration unique quotidienne (q24h) est systématiquement préférée afin de prévenir / diminuer la toxicité (rénale et auditive)

Support for higher ciprofloxacin AUC_{24}/MIC targets in treating Enterobacteriaceae bloodstream infection

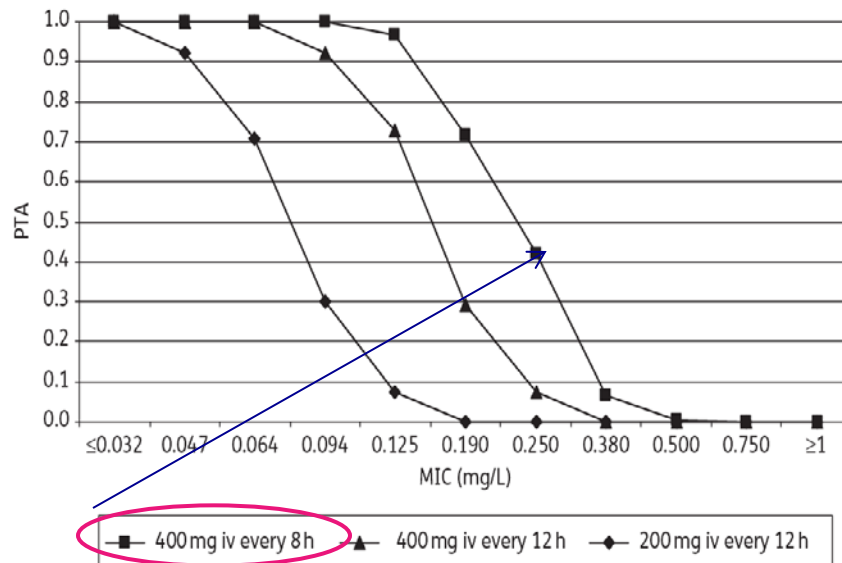
Sheryl A. Zelenitsky^{1,2*} and Robert E. Ariano^{1,2}



Support for higher ciprofloxacin AUC_{24}/MIC targets in treating Enterobacteriaceae bloodstream infection

Sheryl A. Zelenitsky^{1,2*} and Robert E. Ariano^{1,2}

Probabilités d'atteindre $AUC/CMI > 250$ stratifiées sur la CMI (Monte Carlo 5000 pts)



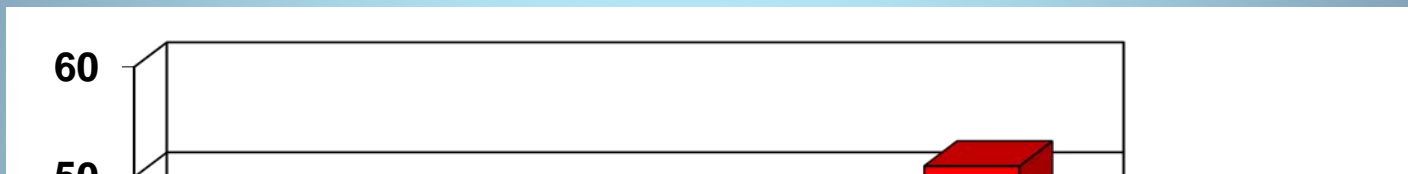
Avec 400 mg/8 h :
objectif atteint dans
< 50 % des cas si
CMI = 0,25

Figure 4. Probability of attaining an $AUC_{24}/MIC \geq 250$ in Monte Carlo simulations of 5000 study subjects with Enterobacteriaceae BSI stratified according to MIC.

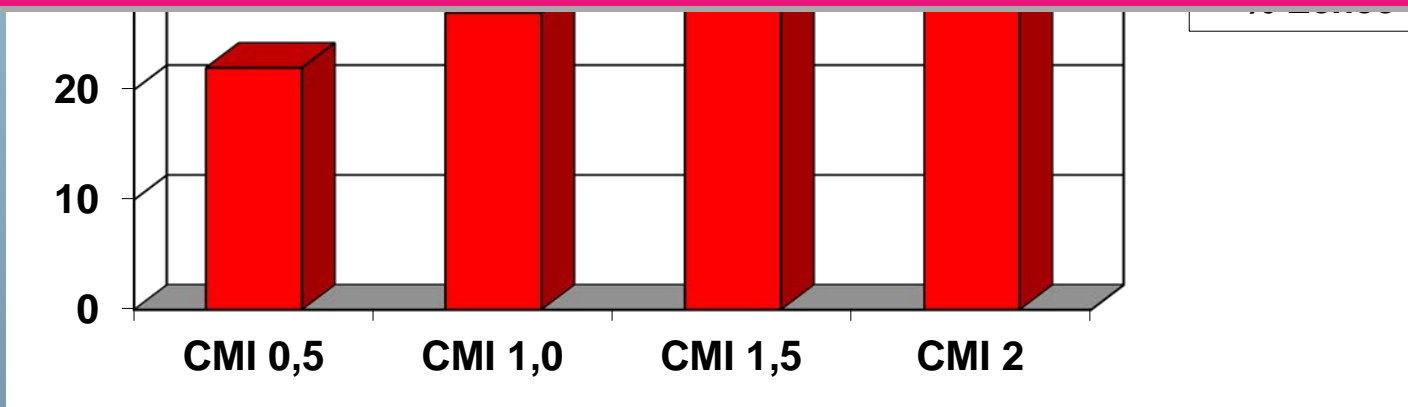
Association indispensable

Relation CMI/échec clinique

87 patients infectés à SARM



- Infection à SARM avec CMI > 1 mg/l : si pas d'amélioration à J3, il faut probablement → alternative à la vancomycine



Vancomycin AUC₂₄/MIC Ratio in Patients with Complicated Bacteremia and Infective Endocarditis Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Its Association with Attributable Mortality during Hospitalization

- Revue rétrospective 2006-2008
- 68 bactériémies à SARM

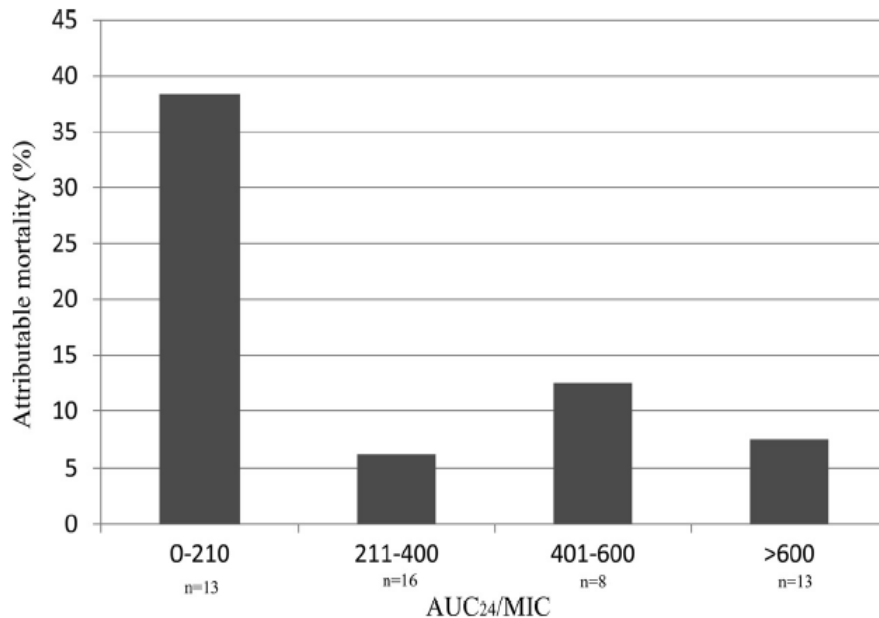


FIG 1 Attributable mortality stratified by the AUC₂₄/MIC ratio.

Objectifs Pk/Pd pour la vancomycine

AUC/CMI > 400

Rybak ICCAC 1997

Drew ICAAC 2004

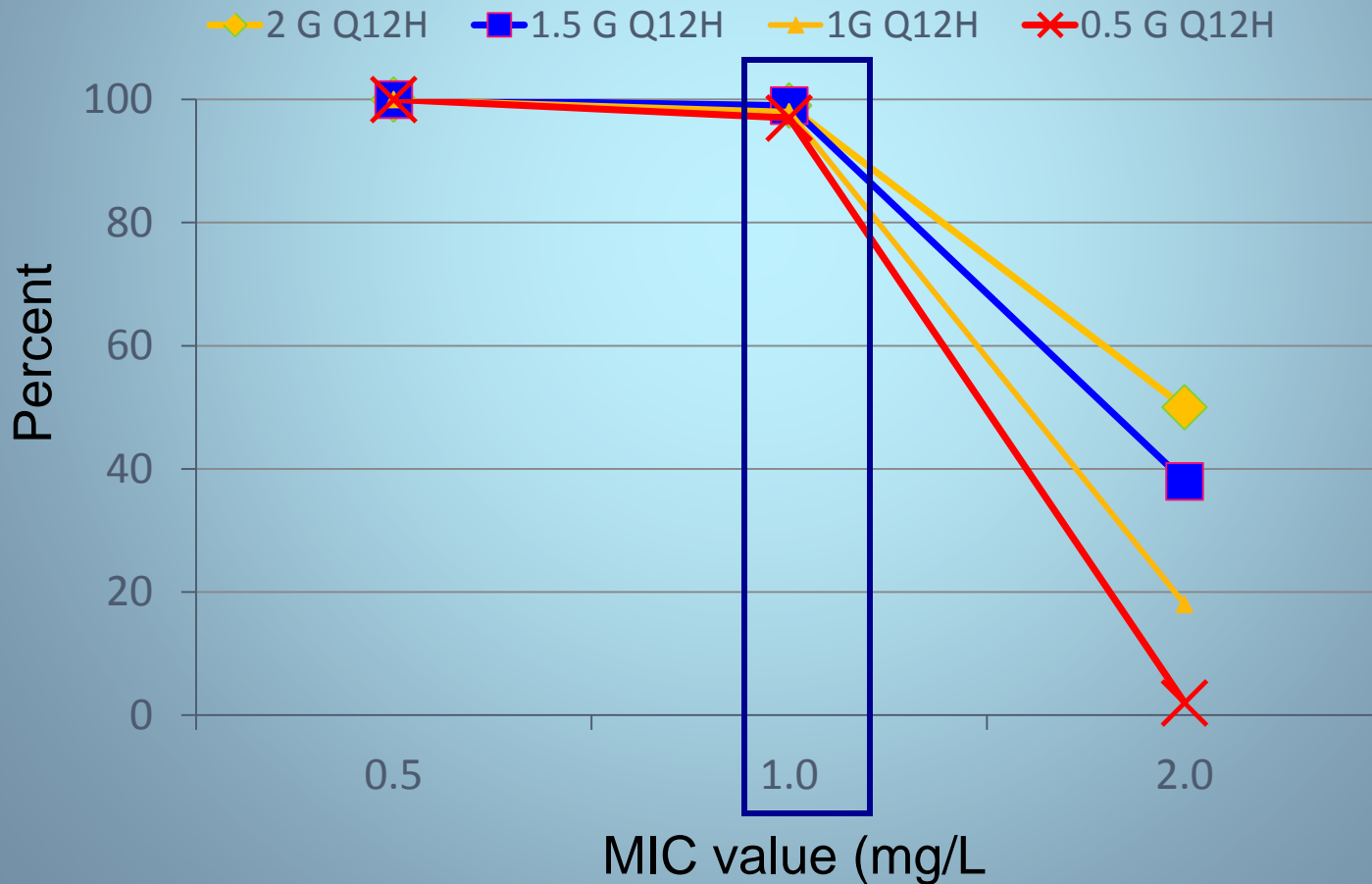
Jeffres Chest 2006

Moise-Broder Pharmacokinet 2004

Hidayat Arch Intern Med 2006

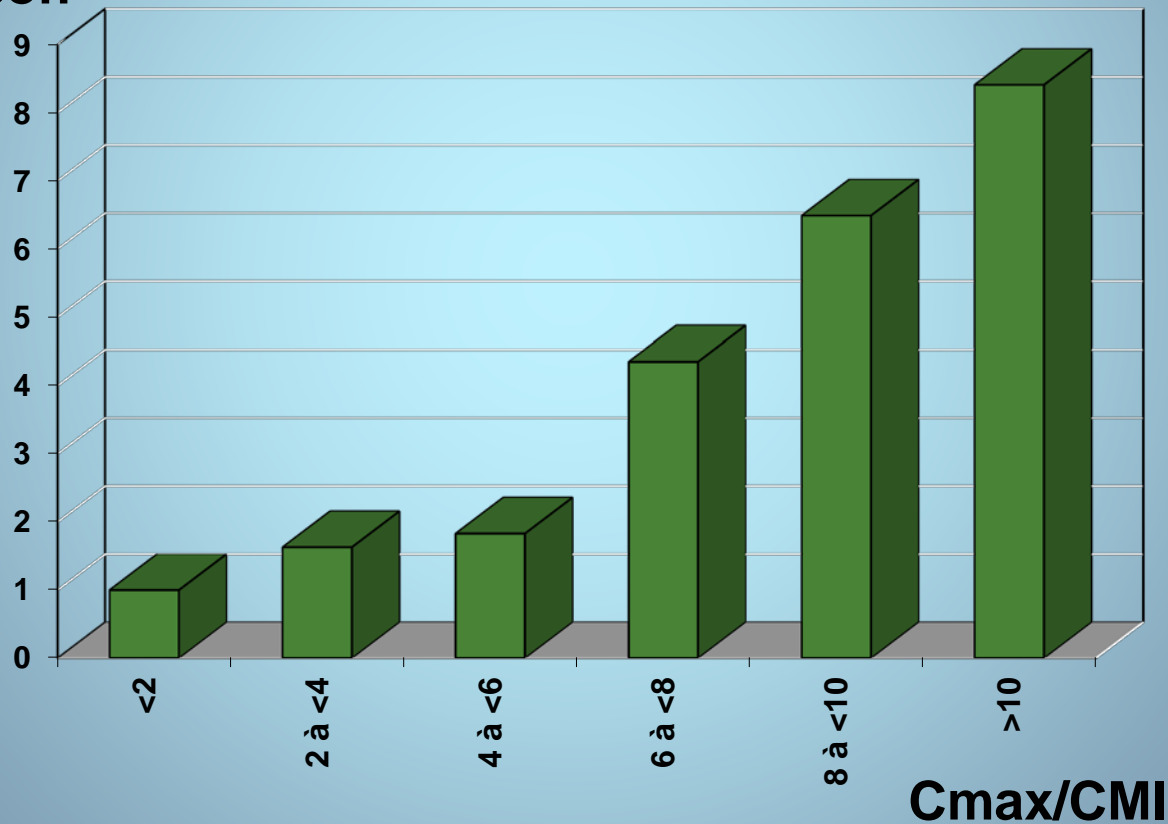
Probability of achieving AUC/MIC ≥ 400 for vancomycin regimens of varying intensity when C_{min} were between 15 and 20 mg/L

Patel N, et al. CID 2011;52:969-74



Aminosides : relation Cmax/CMI et guérison clinique

RR de guérison
clinique



Moore JID 1987; 155 : 93-99

Antibiotic therapy for severe bacterial infections: correlation between the inhibitory quotient and outcome

Teresa Spanu^{a,*}, Rosaria Santangelo^a, Felicita Andreotti^b, Giuliana Lo Cascio^a,
Giuseppe Velardi^a, Giovanni Fadda^a

290 infections sévères

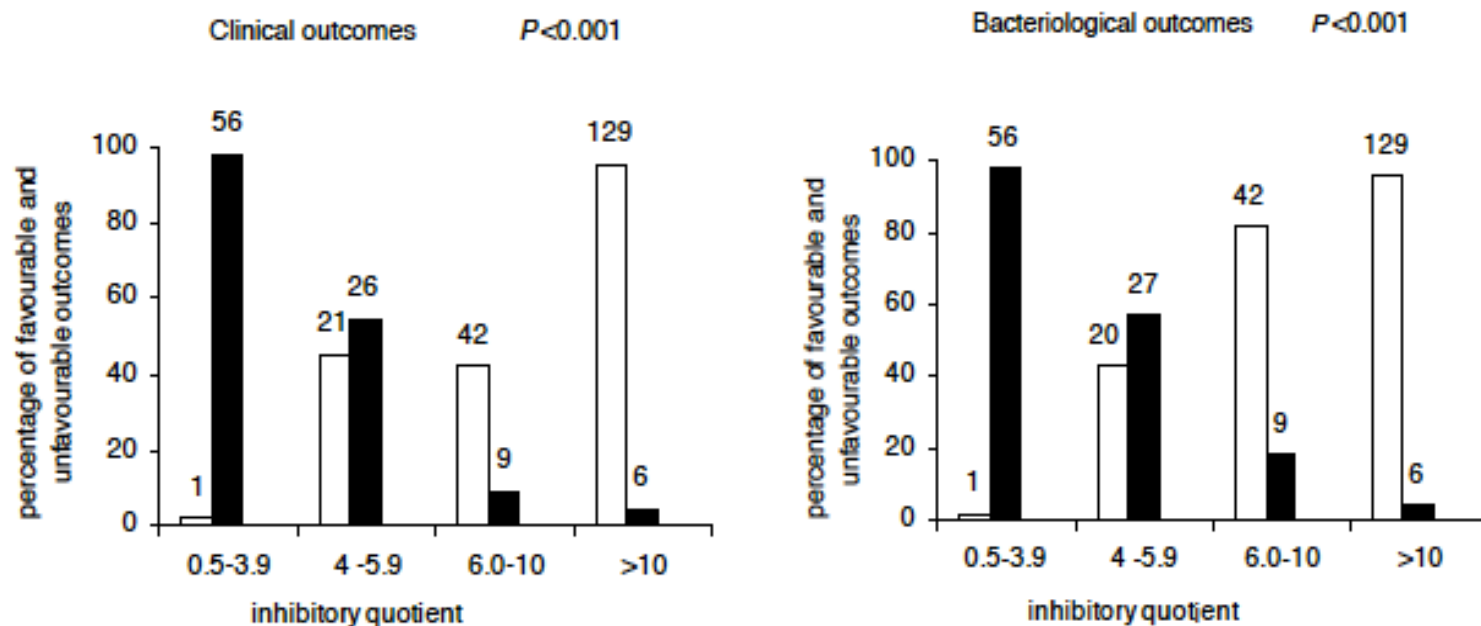
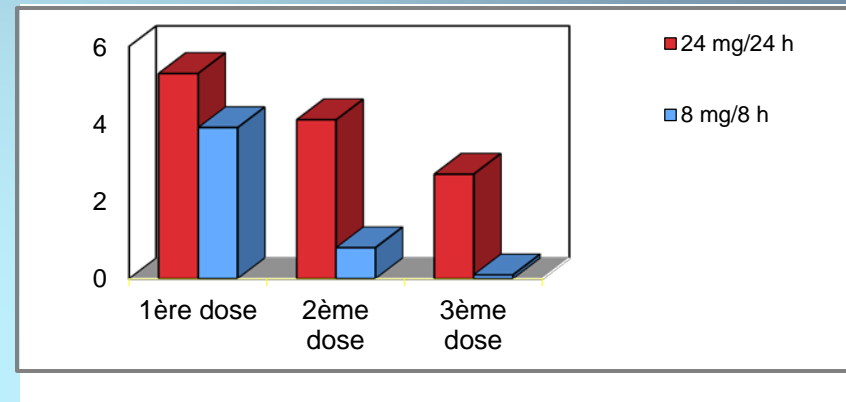


Fig. 1. Frequency distribution of favourable (□) and unfavourable (■) clinical and bacteriological outcomes vs. IQ. The number above each bar indicates the number of infections and the number of infecting organisms. *P*-values are derived from the univariate analysis.

Résistance adaptative et aminoside

(effet 1^{ère} dose)

«Down régulation» du transport entre l'aminoside et sa cible ribosomiale chez les bactéries survivantes après la 1^{ère} dose d'aminoside



Conséquences

- CMI augmente
- ⚡ vitesse de la bactéricidie et de l'EPA
- Réversible après 24h
- Implique principalement Pyocyanique et *E coli*

Antibiothérapie des méningites bactériennes

but = stérilisation précoce du LCR



Réduction bactérienne:

4.7 - 5 logCFU dans les 4-12 h



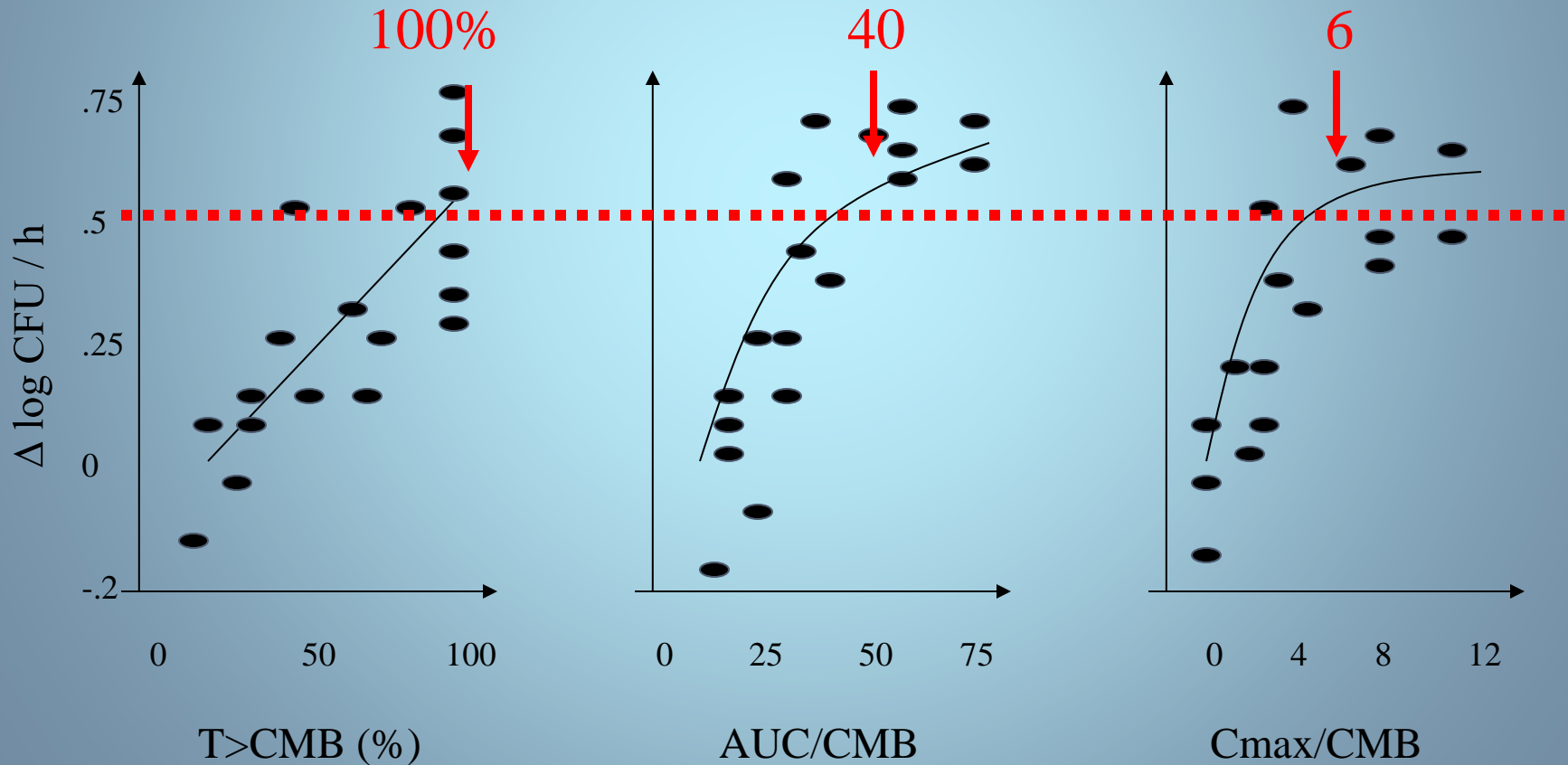
> 0.5 logCFU par heure

Méningite
expérimentale

PKPD

Efficacité antibactérienne

Fluoroquinolone vs pneumococcus





17^e Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-Infectieuse

organisée par la Société de Pathologie
Infectieuse de Langue Française

**Prise en charge des méningites bactériennes aiguës
communautaires (à l'exclusion du nouveau-né)**

Mercredi 19 novembre 2008
ASIEM, Paris

Objectif de concentration dans le LCR

passage du cefotaxime \cong 5 – 20%

% Cefotaxime « LCR » > 3 mg/l

Perfusion continue, 70 kg, $\sqrt{\text{age}}$, $\sqrt{\text{cl.creat}}$.

- **150 mg/kg** **86%**
- **200 mg/kg** **95%**
- **250 mg/kg** **98%**

Antimicrobial activity of ceftriaxone versus cefotaxime: negative effect of serum albumin binding of ceftriaxone

Swapan K. Nath^{a,*}, Gary A. Foster^b, Lionel A. Mandell^c and Coleman Rotstein^c

Table I. Susceptibility of Gram-negative bacilli to ceftriaxone, cefotaxime, and cefotaxime/desacetylcefotaxime (1:1) in broth only and broth with 95% equivalent human serum albumin

					Cefotaxime/ desacetylcefotaxime 95%	
Number of strains					121	
MIC (mg/L)						
arithmetic mean					0.259	
geometric mean					0.169	
median					0.125	
Mode	0.030	0.250	0.060	0.060	0.125	0.125
MIC ₉₀	0.125	1.000	0.250	0.250	0.500	0.500
Range	0.097	3.985	0.0985	1.985	1.985	3.970
MBC (mg/L)						
arithmetic mean	0.164	1.018	0.297	0.460	0.492	0.657
geometric mean	0.072	0.533	0.126	0.183	0.199	0.291
median	0.060	0.500	0.125	0.125	0.125	0.250
mode	0.060	0.500	0.060	0.125	0.125	0.125
MBC ₉₀	0.250	2.000	0.500	1.000	1.000	1.000
range	1.997	15.985	3.985	3.970	7.985	15.970

The ceftriaxone median and mode MBC and MBCW also has an eight-fold increase with serum albumin. However, all isolates remained susceptible to ceftriaxone.