

EN PRATIQUE:
FAUT-IL DOSER LES ANTIBIOTIQUES
POUR LA PRISE EN CHARGE DES
INFECTIONS OSTEO-ARTICULAIRES ?

Marie-Dominique Kitzis
GH Paris Saint Joseph

Paris

Infections ostéo-articulaires

Difficiles à traiter :

- Modifications de la vascularisation
- Modifications de la structure osseuse
- Présence de séquestres, matériel: niches bactériennes
- Existence du biofilm:
 - adhérence bactérienne
 - modifications métaboliques des bactéries
 - accessibilité aux antibiotiques ?

Infections ostéo-articulaires traitement difficile!!!

Antibiothérapie doit être:

- adaptée au germe (CMI in vitro \neq CMI au site infectieux)
- à posologie maximale pour atteindre le site infectieux
- donnée pour une durée prolongée (risque de toxicité, problème des interactions médicamenteuses, compliance..)

Norden.C, 1983. Journal of Infectious Diseases; Norden.C, 1986. Infection
Tunney. M,..1998. AAC

Optimisation des posologies

Optimisation des posologies (1)

Variations liées au patient:

- Âge
- Poids
- Insuffisance rénale et/ou hépatique
- Pathologies associées
- ...

Optimisation des posologies (2)

Variations liées au site infecté:

- Inflammation
- Structure du tissu osseux (ions calcium \searrow l'activité des aminosides, ceftazidime vis-à-vis de *P. aeruginosa*)
- **Anaérobiose** (\searrow activité aminosides, glycopeptides)
- **pH** (acidose: inhibe aminosides et macrolides, mais favorise β -lactamines et tétracyclines)
- Teneur en lipides (aminosides \nearrow sur Gram+, \searrow sur les Gram -)
- Inoculum bactérien
- **Bactéries en phase stationnaire** (milieu pauvre en fer, ralentit son métabolisme) \searrow bactéricidie
- Présence de **biofilm**
- ...

Optimisation des posologies (3)

Variations liées à l'antibiotique:

- Pharmacocinétique / pharmacodynamie
- Fixation protéique (passage sous forme libre, par diffusion passive)
- **Liposolubilité** (tissu osseux riche en lipides permet une pénétration
↗ des molécules lipophiles: macrolides, clindamycine, rifampicine, triméthoprime, ac. fusidique)
- Variations inter et intra individuelles
- ...

Diffusion osseuse (1)

- Peu de données sur la pharmacocinétique osseuse (méthodologie, difficulté d'avoir des prélèvements, os sain/os infecté..)
- Pénétration propre à chaque antibiotique
- Proportionnelle aux concentrations sériques
- Dépendante de la posologie administrée
- Pas de QI connu

Kolczun M.C and.. J of Bone Joint Surg 1974

Desplaces N. et.. Med Mal Infect 1997

Boselli E. Presse Med 1999

Breilh D. J. Chemother 2003

Diffusion osseuse (2)

Concentrations osseuses:

- 10 à 30% pour la plupart des antibiotiques
- >30 %: fluoroquinolones
clindamycine
rifampicine
acide fusidique
vancomycine

Choix de l'antibiotique

- **Bonne diffusion : oui** - Ce n'est pas suffisant !
- Posologie élevée et une durée prolongée.
- Fortes concentrations. - Taux sériques élevés seul reflet indirect des taux osseux.

« Intérêt du dosage sérique pour valider la posologie ou permettre l'adaptation »

IMPORTANCE OF MONITORING ANTIBIOTIC PLASMA LEVELS IN BONE AND JOINT INFECTIONS

V. Zeller..... RICAI 2004

- 186 patients
- âge: 55 +/- 19 ans
- poids: 78 +/- 16 kg
- clairance rénale: 95 +/- 30 ml/min.
- prothèse de hanche infectée: 42 (25%)
prothèse de genou infectée: 22 (12%)
ostéite: 73 (39%)
infection du pied: 15 (8%)
arthrite septique: 13 (7%)
autre infection osteo-articulaire: 17 (9%)

Fluoroquinolones: concentrations plasmatiques

(Zeller et al, RICAI 2004)

	RIF	PEF	CIP
N. patients	100	50	36
C max (mg/L)	11,5 +/- 4,5	9,9 +/- 4,7	2,3 +/- 1,1
C min (mg/ml)	1,7 +/- 2,7	6,6 +/- 4,2	0,9+/- 0,5
Zone thérapeutique (%)	43	40	58
Surdosage (%)	23	22	8
Sousdosage (%)	34	36	34
Adaptation posologie (%)	48	56	42

Utilisation des dosages plasmatiques de quinolones

Pulcini C. Press Med 2004

- Etude rétrospective sur 18 mois du résultat des dosages
- 78 patients
- Ofloxacine (49), ciprofloxacine (16), péfloxacine (13)
- Durée médiane de traitement: 90 jours [35-100]
- 65 patients ont une bithérapie (38% avec rifampicine)
- **56 (72%) de sous-dosage en début de traitement**
- 40% posologie augmentée
- **26% de taux faibles pas contrôlés**

- Sous-dosage: 65.2% avec inducteur enzymatique
45.7% sans inducteur (p=0.08)

Beta-lactamines en perfusion continue : adaptations

	AMOX	PIP-TAZO	CEFAZO	CEFTAZ	CEFEPIME	Total
Patients (N)	12	11	41	14	4	82
Posologie initiale (g/24h)	12 [6-12]	12 [8-16]	8 [4-16]	6 [3-8]	5 [3-6]	
Conc 1 (mg/L)	41,3 [8,8-111]	57 [15-84] / 7 [1,5-12]	70 [27-141]	44 [10,5-170]	52,5 [31-67]	
Conc 2 (mg/L)	46,2 [15,5-89,5]	43 [21,5-71] / 7 [4-12]	61 [38-128]	44 [20-94,3]	42 [31-55]	
Adaptation de la posologie (N)	(7) ↙ 5 ↘ 2	(8) ↙ 4 ↘ 4	(20) ↙ 3 ↘ 17	(10) ↙ 7 ↘ 3	(3) ↙ 1 ↘ 2	(58%)

Céfazoline en perfusion continue

Zeller et al. soumis AAC 2008

- 100 patients
- Durée médiane de traitement (jrs) 42 [14-82]
- Posologie médiane (g/24h) 6 [4-16]
- Conc. sériques (mgL):
 - J2-J10 63 [13-166]
 - J11-J21 57 [29-128]
- Adaptation **47%**
 - augmentation 9
 - diminution 38

Clindamycine en perfusion continue

Dzeing-Ella A. RICAI 2007

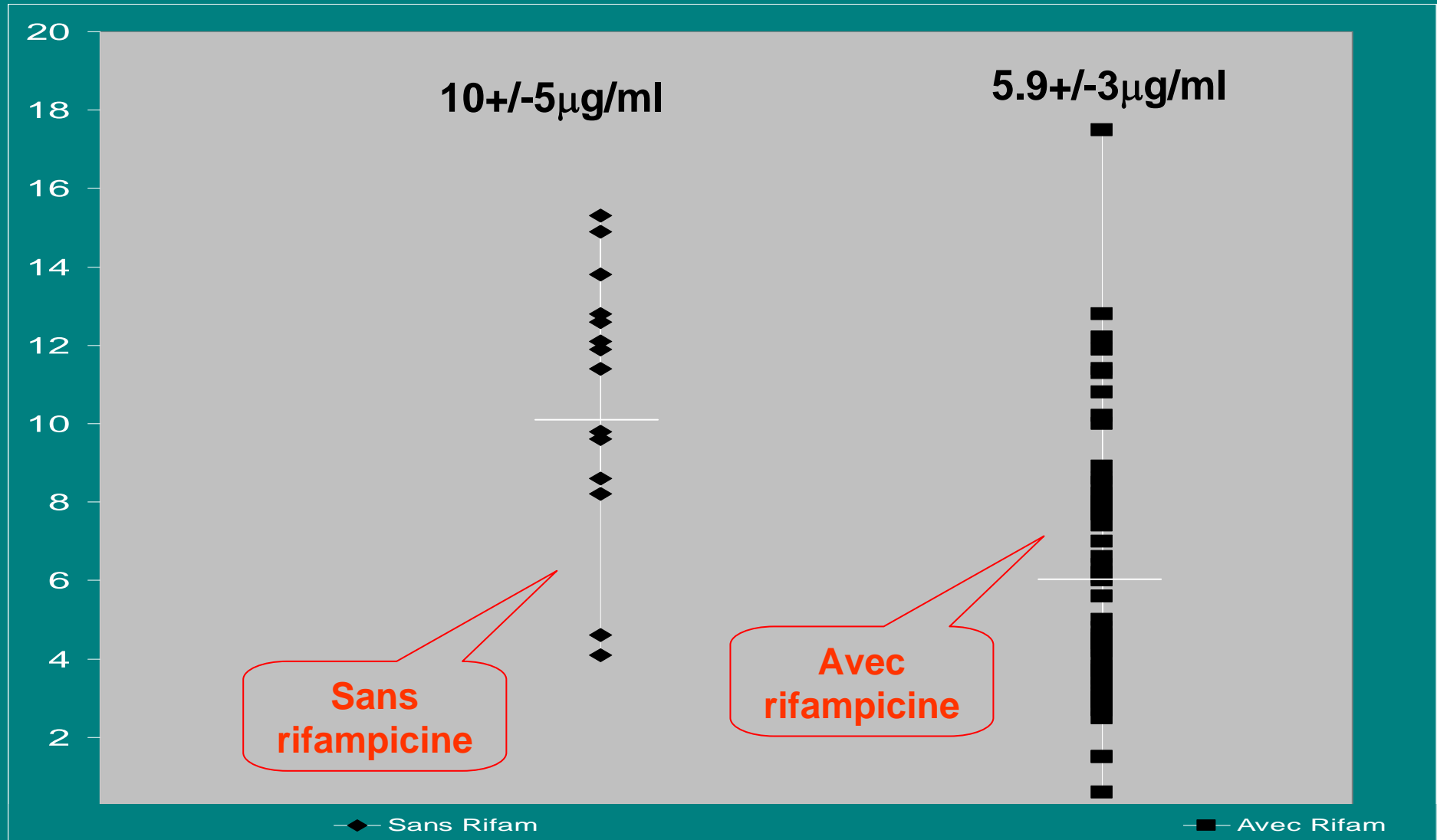
- 70 patients
- Age 64 +/- 17 ans
- Poids 75 +/- 16 kg
- Durée moyenne de traitement 33 +/- 14 jrs
- Posologie médiane 2.6 +/- 0.5 g/24h
- Conc. sériques (mgL):
 - associé à la rifampicine **5.9 +/- 3**
 - sans rifampicine **10 +/- 5**

Adaptation **36 (50%)**

sans rifampicine: diminution plus fréquente: 9/14 vs 5/56 (p<0.0001)

avec rifampicine: augmentation plus fréquente: 20/56 vs 2/14 (p=0.1)

Clindamycine en perfusion continue +/- rifampicine

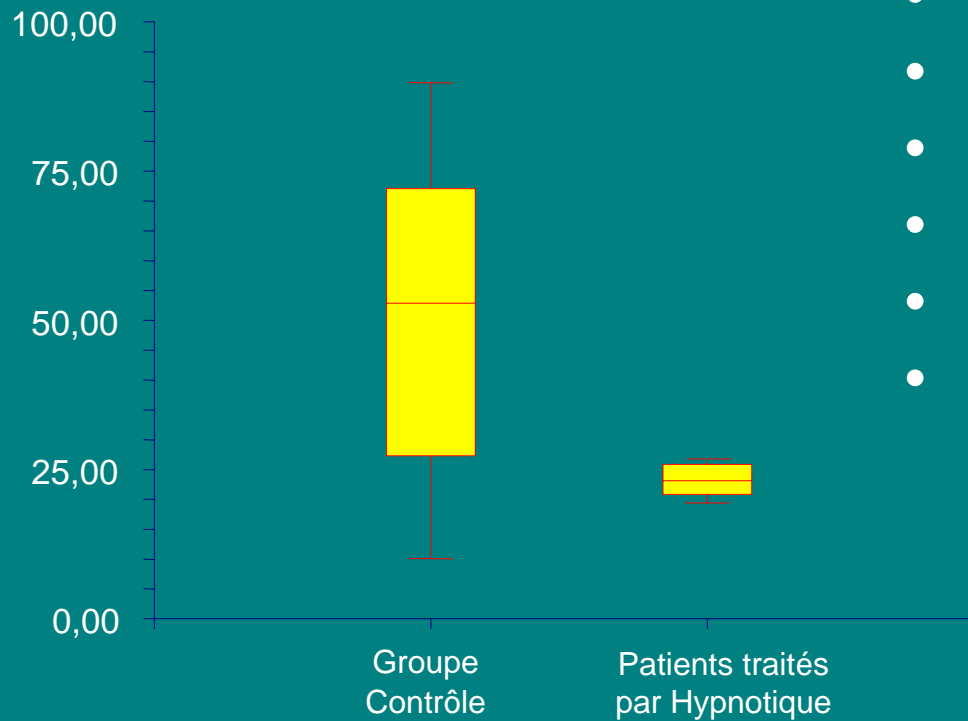


Interaction acide fusidique /benzodiazépines

Guiller E. (Master M1)

- Carbamazépine (Tégréto[®])
- Zopiclone (Imovan[®])
- Clonazepam (Rivotril[®])
- Diazepam (Valium[®])
- Tetrazepam (Myolastan[®])
- Zolpidem (Stilnox[®])
- Bromazepan (Lexomil[®])
-

Résiduel ac.fusidique



Infections graves chez l'enfant drépanocytaire (11 cas)

- 3 septicémies avec atteinte plurifocale
- 8 infections ostéo-articulaires
- Salmonelles (n=7); Klebsiella sp (n=1);
S.aureus (n=1); *E. cloacae* (n=1);
F. necrophorum (n=1)

Infections graves chez l'enfant drépanocytaire (11 cas)

Antibiothérapie adaptée après identification du germe (9 cas)

ATB posologie usuelle: 3 cas

Évolution compliquée
2/3 cas: taux sériques bas

ATB posologie \nearrow (6 cas)

Évolution compliquée
2/6 cas: taux sériques bas

Infections graves chez l'enfant drépanocytaire (11 cas)

Posologie optimale = taux sériques adéquates

- Cefotaxime (300mg/kg/j),
- Ciprofloxacine (30mg/kg/j)

Pourquoi?

- Métabolisme hépatique différent?
- Volume de distribution ↗ (lié à l'anémie et à l'hyperhydratation)
- **Étude prospective envisagée**

Linézolide

- Patient de 75 ans
- 80 kg
- ponction genou à SAUR GISA
- Allergie +++
- Linézolide: 600 mgx2 en IV puis relais per os

		résiduel (mg/L)	pic (mg/L)
IV		1,2	13,3
per os	20h	5,1	18
per os	20h	3,7	20,6
per os	8h	3,6	6,3
per os	8h	6,6	5

Conclusions

- Fortes doses d'antibiotiques nécessaires pour pénétrer dans l'os vascularisé
- Plus la vascularisation est altérée, moins la diffusion osseuse est bonne
- Le dosage sérique permet d'éviter le sous dosage (concentrations au moins > 8 fois la CMB!)

Bon équilibre en taux sériques élevés et toxicité