

Pneumocoque résistant à la pénicilline vs traitement

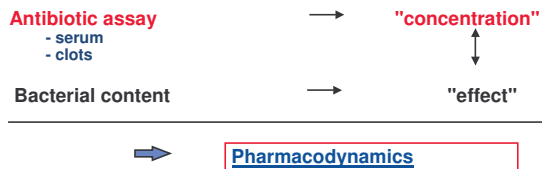
- **Question:**
l'association céfotaxime-fosfomycine est-elle synergique in vivo ?
- **contraintes :**
 - PSDP : CMI :
péni=2; CTX = 0.5; fosfo 16-32
 - Cmax locale : "LCRbas" CTX= 2 - 3 mg/l
Fos= 25 - 35 mg/l

Le modèle de caillots de fibrine infectés sous-cutanés chez le lapin

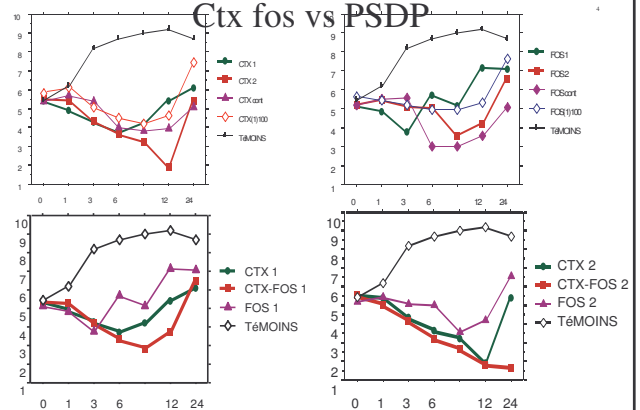
- Caillots de fibrine:**
- + immunodépression locale
 - + diffusion passive des antibiotiques
 - + centre ≠ périphérie

Fibrinogène : ne modifie pas les "CMI"

Fibrin clots model in rabbits



Ctx fos vs PSDP

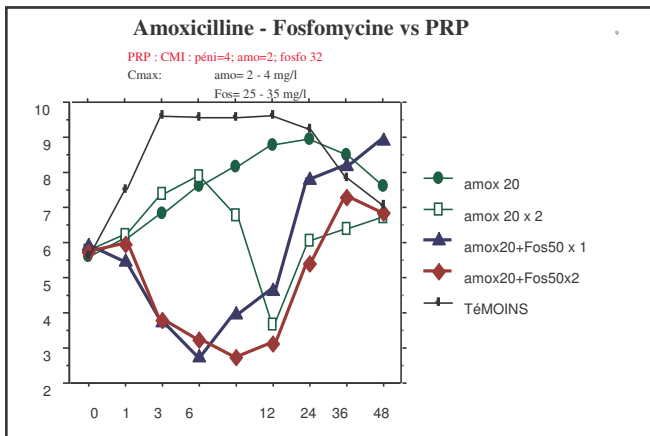
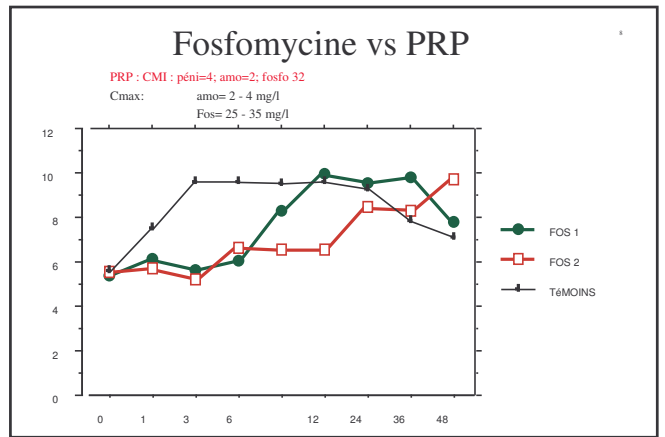
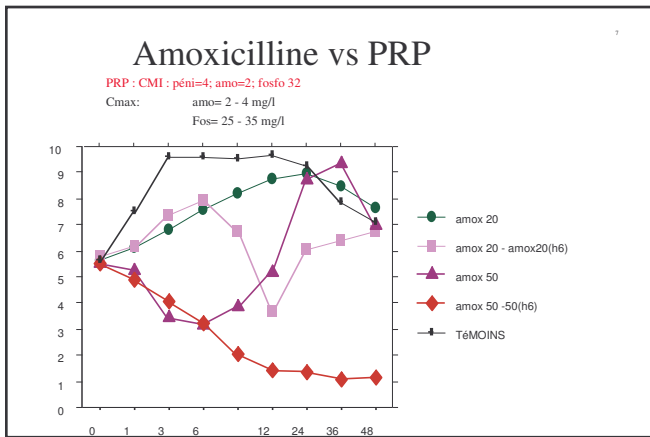


Cefotaxime - Fosfomycine vs PSDP

- **Question:** l'association céfotaxime-fosfomycine est-elle synergique in vivo ?
- **Réponse: oui**
- **commentaires :**
 - les concentrations locales utilisées sont faibles
 - l'observation sur 24 h est insuffisante

Pneumocoque résistant à la pénicilline vs traitement

- **Question:**
l'association amoxicilline-fosfomycine est-elle synergique in vivo ?
- **contraintes :**
 - PRP : CMI :
péni=4; amo=2; fosfo 32
 - Cmax locale : "LCRbas":
amo= 2 - 4 mg/l
Fos= 25 - 35 mg/l

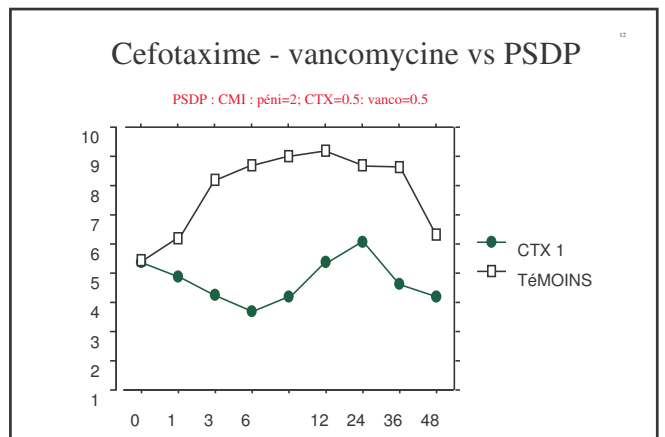


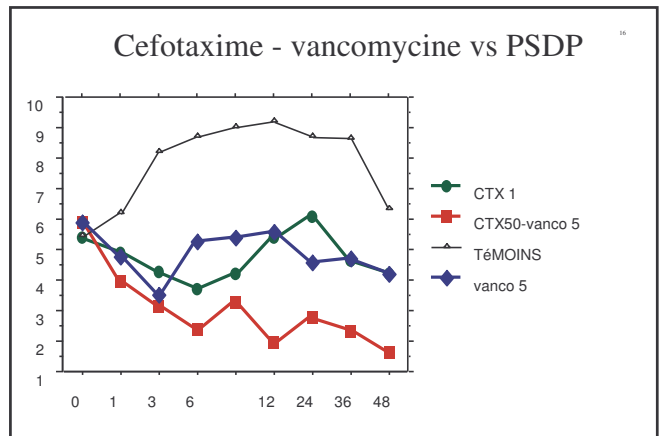
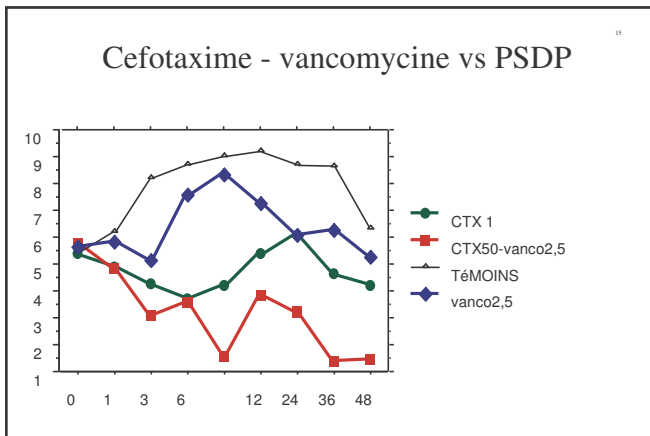
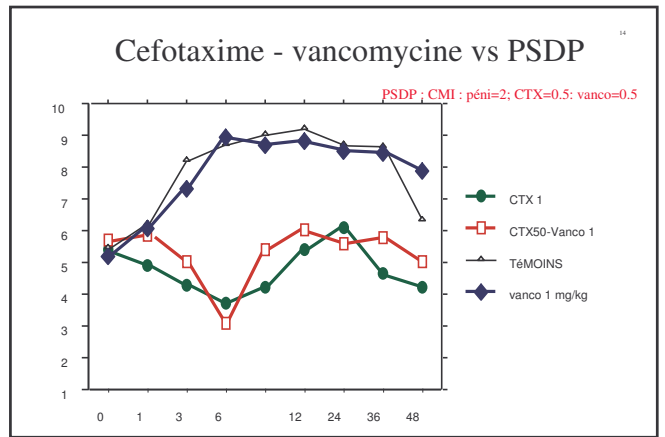
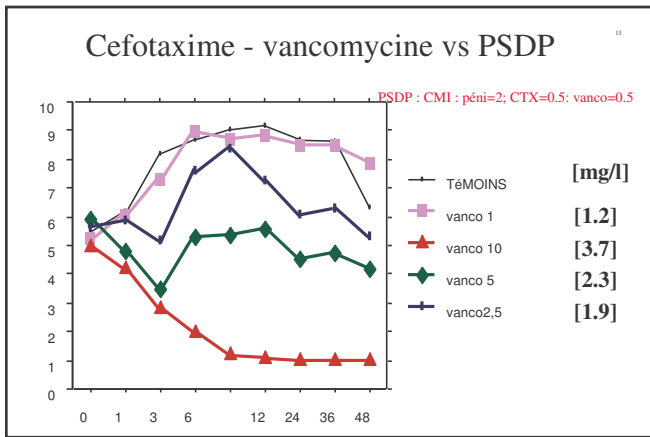
Amoxicilline - Fosfomycine vs PRP

- **Question:** l'association amoxicilline-fosfomycine est-elle synergique in vivo ?
- **Réponse: oui**
- **commentaires**
 - les concentrations locales utilisées sont faibles
 - association utile pour le traitement présomptif

Pneumocoque résistant à la pénicilline vs traitement

- **Question:**
l'association cefotaxime - vancomycine est-elle synergique in vivo ?
- **contraintes :**
 - PSDP : CMI : péni=2; CTX=0.5; vanco=0.5
 - Cmax locale : "LCRbas":
 - CTX= 2 - 3 mg/
 - vanco: variations



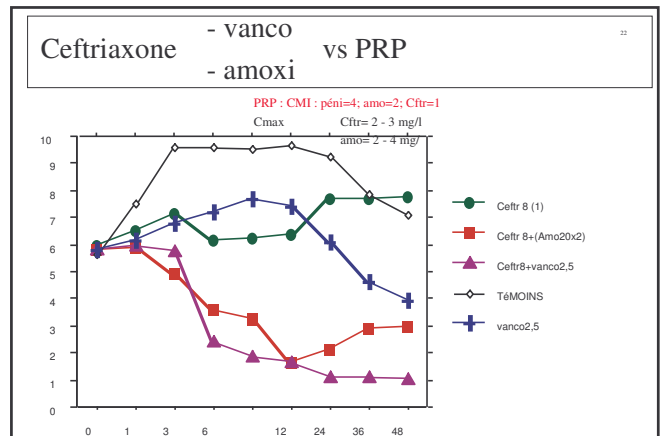
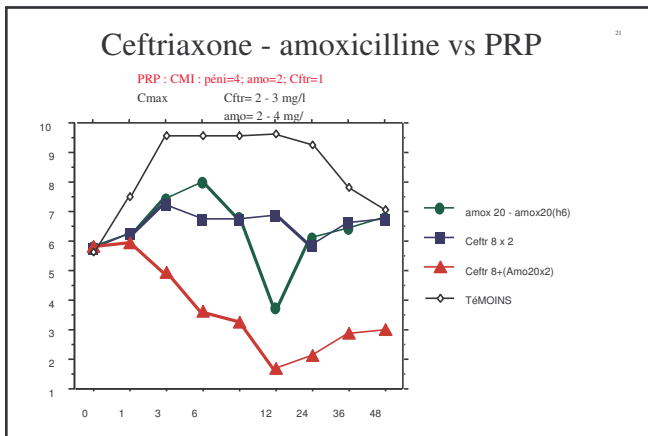
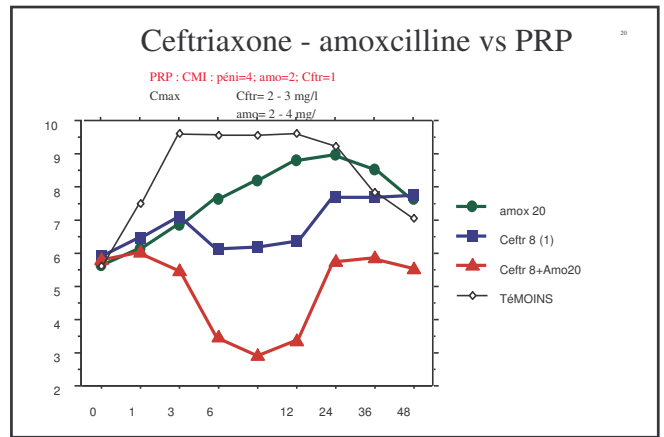
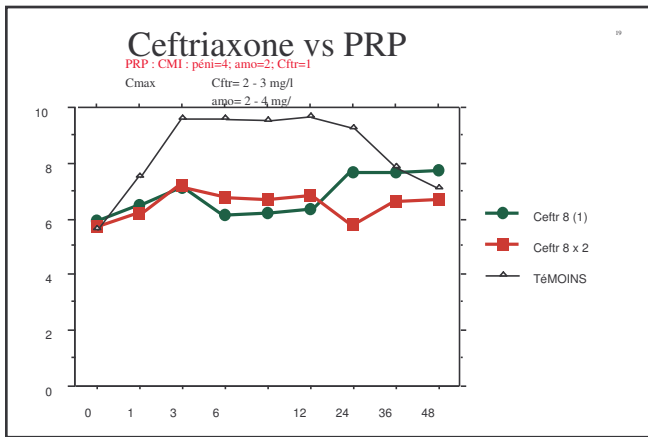


Cefotaxime - vancomycine vs PSDP

- **Question:** l'association cefotaxime - vancomycine est-elle synergique in vivo ?
- **Réponse:** oui si
- **commentaires**
 - la souche utilisée est pourtant sensible
 - la concentration de CTX est "standard-faible"
 - la concentration de vanco doit être élevée (≥ 1.9 mg/l)

Pneumocoque résistant à la pénicilline vs traitement

- **Question:** l'association ceftriaxone - amoxicilline est-elle synergique in vivo ?
- **contraintes :**
 - PRP : CMI : péni=4; amo=2; Cfr=1
 - Cmax locale : "LCRbas": Cfr= 2 - 3 mg/l; amo= 2 - 4 mg/



Ceftriaxone - vanco - amoxi vs PRP

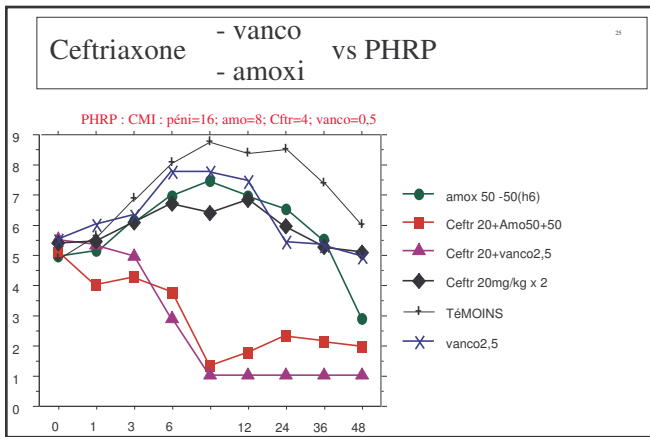
PRP : CMI : péni=4; amo=2; Cfr=1

- **Question:** l'association ceftriaxone - amoxicilline est-elle synergique in vivo ?
- **Réponse:** oui
- **commentaire:**
 - aussi efficace que Roc-vanco
 - englobe toutes les causes de méningites bactériennes

Pneumocoque résistant à la pénicilline vs traitement

PRP : CMI : péni=16; amo=8; Cfr=4; vanco=0,5

- **Question:** l'association ceftriaxone - amoxicilline est-elle synergique in vivo ?
- **contraintes :**
 - PHRP : CMI : péni=16; amo=8; Cfr=4; vanco=0,5
 - Cmax locale : "LCRbas": Cfr= 6 mg/l amo= 4 - 5 mg/



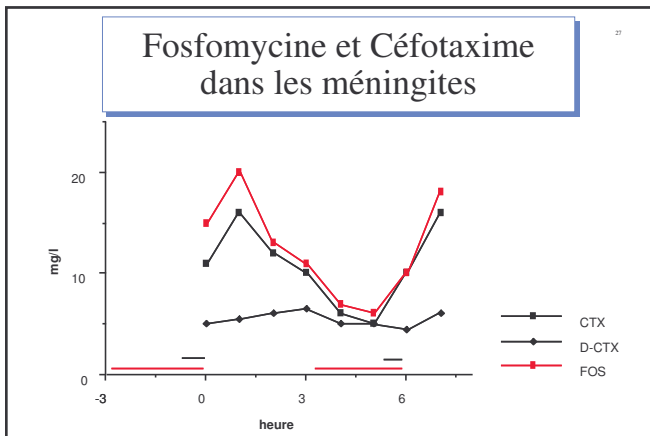
EVALUATION OF FOSFOMYCIN ALONE AND COMBINED WITH CEFTRIAXONE OR VANCOMYCIN IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF MENINGITIS CAUSED BY TWO STRAINS OF CEPHALOSPORIN-RESISTANT STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE.
Ribes S, JAC 2006

HUB

- MICs: FOs 16 mg/L; CRO 2 mg/L)

ATCC 51916 strain

- MICs: FOF 4 mg/L; CRO 32 mg/L).



Concentration méningée Fos, CRO, Vanco

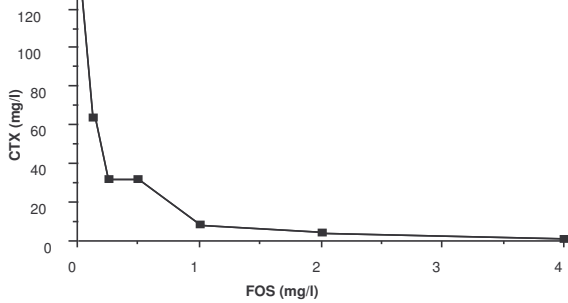
Antibiotics (doses in mg/kg/day) ^{a,b}	CSF concentrations (mg/L) - HUB 2349 strain			
	2 h	6 h	24 h	26 h
CRO 100	3.30 ± 1.54	2.30 ± 0.98	0.64 ± 0.12	3.23 ± 0.97
FOF 1200	58.40 ± 21.81	36.64 ± 15.58	37.05 ± 23.18	66.27 ± 29.63
VAN 30	1.93 ± 1.06	1.21 ± 0.49	0.80 ± 0.29	1.89 ± 1.11
Antibiotics (doses in mg/kg/day) ^{a,b}	CSF concentrations (mg/L) - ATCC 51916 strain			
	2 h	6 h	24 h	26 h
CRO 100	4.61 ± 2.74	1.76 ± 0.89	0.30 ± 0.02 ^c	4.84 ± 3.06
FOF 1200	47.82 ± 16.86	31.52 ± 15.13	30.46 ± 11.58	50.95 ± 21.45
VAN 30	1.01 ± 0.59	0.52 ± 0.16	0.39 ± 0.25	1.44 ± 1.27

Méningite expérimentale

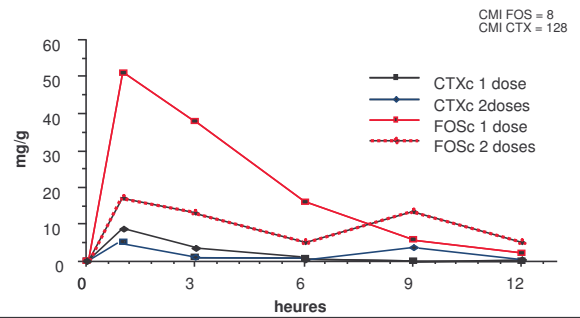
Therapy group (dose in mg/kg/day) ^a	HUB 2349 strain		ATCC 51916 strain			
	Initial titers (log cfu/mL) ^b	Bacterial decreases (Δlog cfu/mL) ^b		Initial titers (log cfu/mL) ^b	Bacterial decreases (Δlog cfu/mL) ^b	
		6 h	24 h		6 h	24 h
FOF 1200	4.55 ± 0.40	-1.80 ± 0.81	-2.46 ± 1.77	5.16 ± 0.89	-2.95 ± 1.31 ^f	-4.29 ± 0.86 ^f
CRO 100	4.55 ± 0.47	-2.73 ± 0.72	-3.38 ± 1.38	5.23 ± 0.88	-0.76 ± 1.70	-0.75 ± 1.72
VAN 30	4.45 ± 0.55	-3.16 ± 0.66 [*]	-3.85 ± 0.73	5.00 ± 0.76	-2.71 ± 1.80	-3.44 ± 1.47 ^f
FOF + CRO	4.89 ± 1.02	-3.50 ± 0.96 [*]	-4.52 ± 0.84 [*]	4.91 ± 0.78	-3.92 ± 0.78 ^f	-4.78 ± 0.73 ^f
FOF + VAN	4.59 ± 0.66	-3.60 ± 0.66 [*]	-4.30 ± 0.97 [*]	4.85 ± 0.59	-3.15 ± 1.23 ^f	-4.23 ± 0.63 ^f
CRO + VAN	4.48 ± 0.57	-3.45 ± 0.56 [*]	-4.24 ± 0.74 [*]	5.17 ± 1.14	-3.90 ± 1.47 ^f	-4.25 ± 1.17 ^f
Control	4.59 ± 1.04	0.34 ± 0.83	0.97 ± 1.94	4.78 ± 0.84	1.11 ± 0.87	1.12 ± 2.09

SAMR

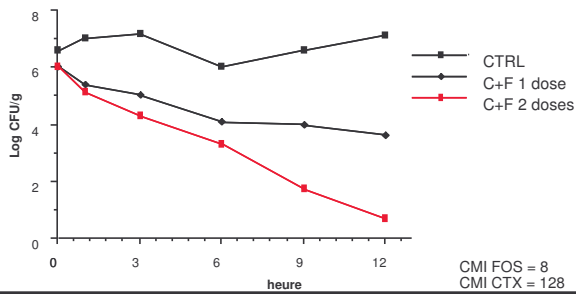
Synergie CTX-FOS vs Staph.aureus MR



Concentration Modele animal: CTX-FOS même dose totale = 1 vs 2 injections



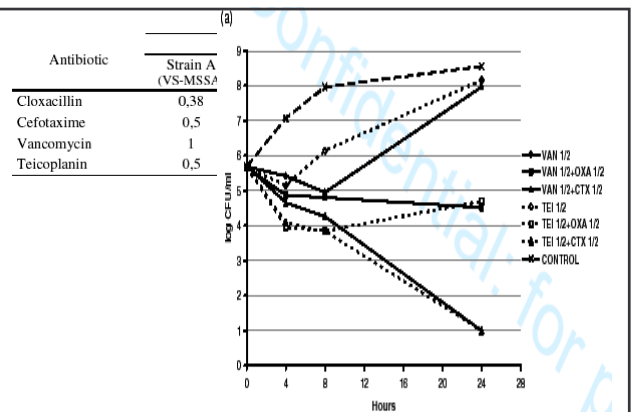
Modele animal CTX-FOS Efficacité sur SAMR



EXPERIMENTAL STUDY ON THE EFFICACY OF THE COMBINATIONS GLYCOPEPTIDES AND -LACTAMS AGAINST STAPHYLOCOCCUS WITH REDUCED SUSCEPTIBILITY TO GLYCOPEPTIDES Domenech JAC 2005

Les souches

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	Strain A (VS-MSSA)	Strain B (VS-MRSA)	Strain C (hGISA)	Strain D (GISA)
Cloxacillin	0,38	512	1024	1024
Cefotaxime	0,5	1024	1024	2048
Vancomycin	1	2	4	8
Teicoplanin	0,5	1	8	16



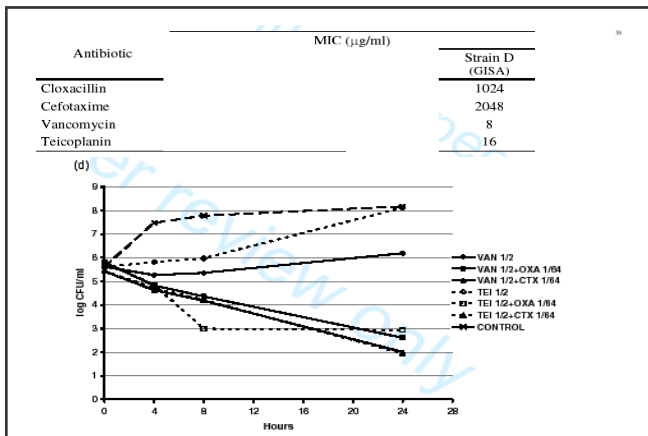
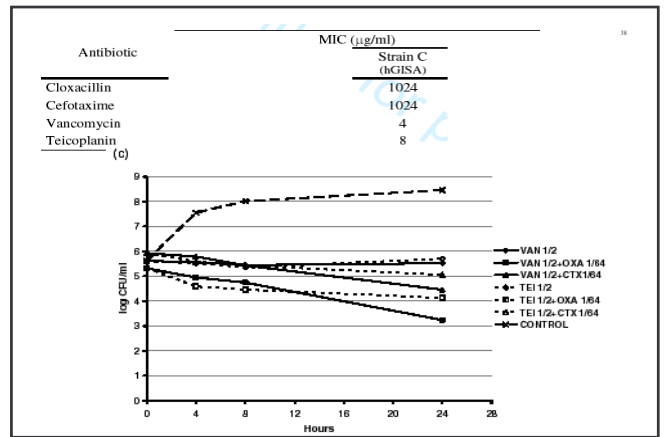
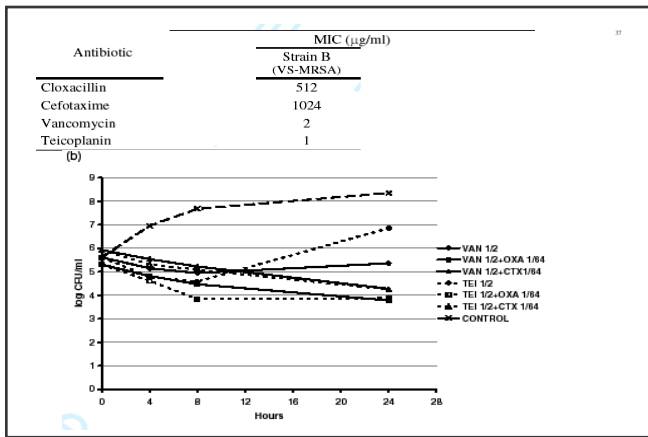
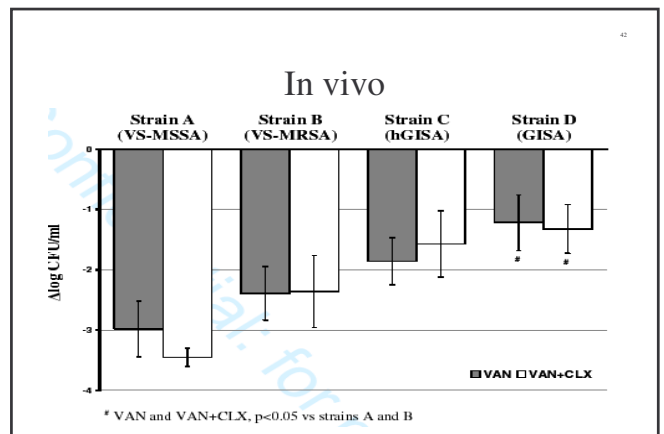


TABLE 2. Bacterial count in peritoneal fluid (PF) after 24h therapy.

Therapy [#]	PF Bacterial count \pm SD (log cfu/ml) [n]			
	Strain A (VS-MSSA)	Strain B (VS-MRSA)	Strain C (hGISA)	Strain D (GISA)
Vancomycin	4,64 \pm 0,46 [6]	4,66 \pm 0,44 ^b [6]	5,19 \pm 0,39 ^c [6]	5,80 \pm 0,46 [6]
Teicoplanin	5,26 \pm 0,65 [6]	4,73 \pm 0,63 ^b [6]	6,02 \pm 0,88 ^c [7]	6,37 \pm 0,87 [6]
Cloxacillin	4,40 \pm 0,32 [6]	6,26 \pm 0,47 [6]	6,08 \pm 0,90 [6]	5,98 \pm 0,69 [6]
Cefotaxime	4,05 \pm 0,65 [6]	6,35 \pm 0,67 [6]	7,59 \pm 0,38 [6]	7,26 \pm 0,45 [6]
VAN+CLX	4,17 \pm 0,05 ^a [6]	4,69 \pm 0,60 ^b [6]	5,48 \pm 0,55 ^c [6]	5,70 \pm 0,40 ^d [7]
TEI+CLX	4,69 \pm 0,34 [6]	4,43 \pm 0,27 ^b [6]	5,37 \pm 0,60 ^c [6]	4,98 \pm 0,33 ^{d,e} [6]
VAN+CTX	3,96 \pm 0,25 ^a [6]	4,92 \pm 0,47 ^b [6]	4,61 \pm 0,79 ^c [6]	5,77 \pm 0,37 [7]
TEI+CTX	4,13 \pm 0,20 ^a [5]	5,44 \pm 0,36 ^b [5]	6,45 \pm 0,43 [7]	5,91 \pm 0,68 [7]
Control	6,95 \pm 0,62 ^e [13]	7,01 \pm 0,62 [15]	7,18 \pm 0,73 [14]	7,02 \pm 0,75 [12]

TABLE 2. Bacterial count in peritoneal fluid (PF) after 24h therapy.

Therapy [#]	PF Bacterial count \pm SD (log cfu/ml) [n]			
	Strain A (VS-MSSA)	Strain B (VS-MRSA)	Strain C (hGISA)	Strain D (GISA)
Vancomycin	4,64 \pm 0,46 [6]	4,66 \pm 0,44 ^b [6]	5,19 \pm 0,39 ^c [6]	5,80 \pm 0,46 [6]
Teicoplanin	5,26 \pm 0,65 [6]	4,73 \pm 0,63 ^b [6]	6,02 \pm 0,88 ^c [7]	6,37 \pm 0,87 [6]
Cloxacillin	4,40 \pm 0,32 [6]	6,26 \pm 0,47 [6]	6,08 \pm 0,90 [6]	5,98 \pm 0,69 [6]
Cefotaxime	4,05 \pm 0,65 [6]	6,35 \pm 0,67 [6]	7,59 \pm 0,38 [6]	7,26 \pm 0,45 [6]
VAN+CLX	4,17 \pm 0,05 ^a [6]	4,69 \pm 0,60 ^b [6]	5,48 \pm 0,55 ^c [6]	5,70 \pm 0,40 ^d [7]
TEI+CLX	4,69 \pm 0,34 [6]	4,43 \pm 0,27 ^b [6]	5,37 \pm 0,60 ^c [6]	4,98 \pm 0,33 ^{d,e} [6]
VAN+CTX	3,96 \pm 0,25 ^a [6]	4,92 \pm 0,47 ^b [6]	4,61 \pm 0,79 ^c [6]	5,77 \pm 0,37 [7]
TEI+CTX	4,13 \pm 0,20 ^a [5]	5,44 \pm 0,36 ^b [5]	6,45 \pm 0,43 [7]	5,91 \pm 0,68 [7]
Control	6,95 \pm 0,62 ^e [13]	7,01 \pm 0,62 [15]	7,18 \pm 0,73 [14]	7,02 \pm 0,75 [12]

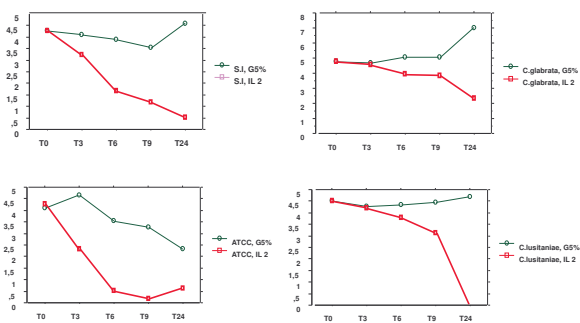


Amphotericin B - lipid

Fongizone - Intralipide

- Préalable
 - Fz-IL est moins toxique que Fz-G chez l'homme
 - l'expérience clinique semble montrer une équivalence d'efficacité des deux formulations
- Question : Fz-IL est-il aussi, moins ou plus efficace que Fz-G sur la candidose ?

Fongizone - Intralipide : in vitro 1 mg/l



Fongizone - Intralipide : in vivo

Candidose systémique chez le lapin neutropénique

Cathéter

ChimioTT aplasiantes => neutropénie

TT antibactérien

inoculum IV

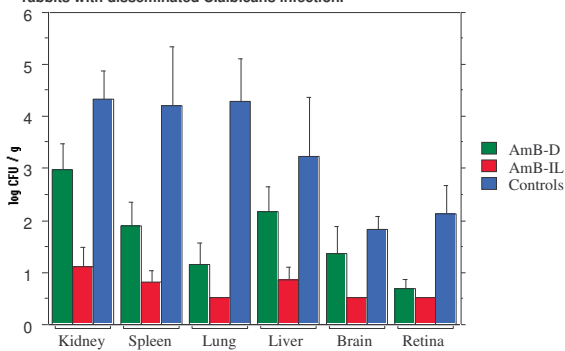
4 log

candidose systémique

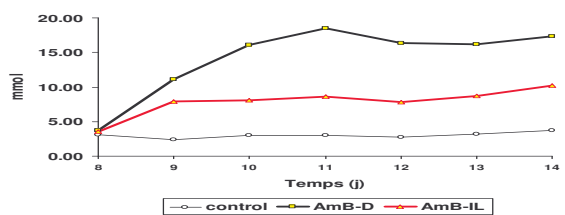
Traitement antifongique

autopsie

Effects of therapy with amphotericin B, 1 mg/kg/d, prepared either in dextrose (AmB-D) or in Intralipid (AmB-IL) in persistently neutropenic rabbits with disseminated *C.albicans* infection.



Toxicity : Evolution of blood urea nitrogen



Toxicity :
Evolution of creatinemia

