

# Pharmacodynamie des antibiotiques dans les méninges

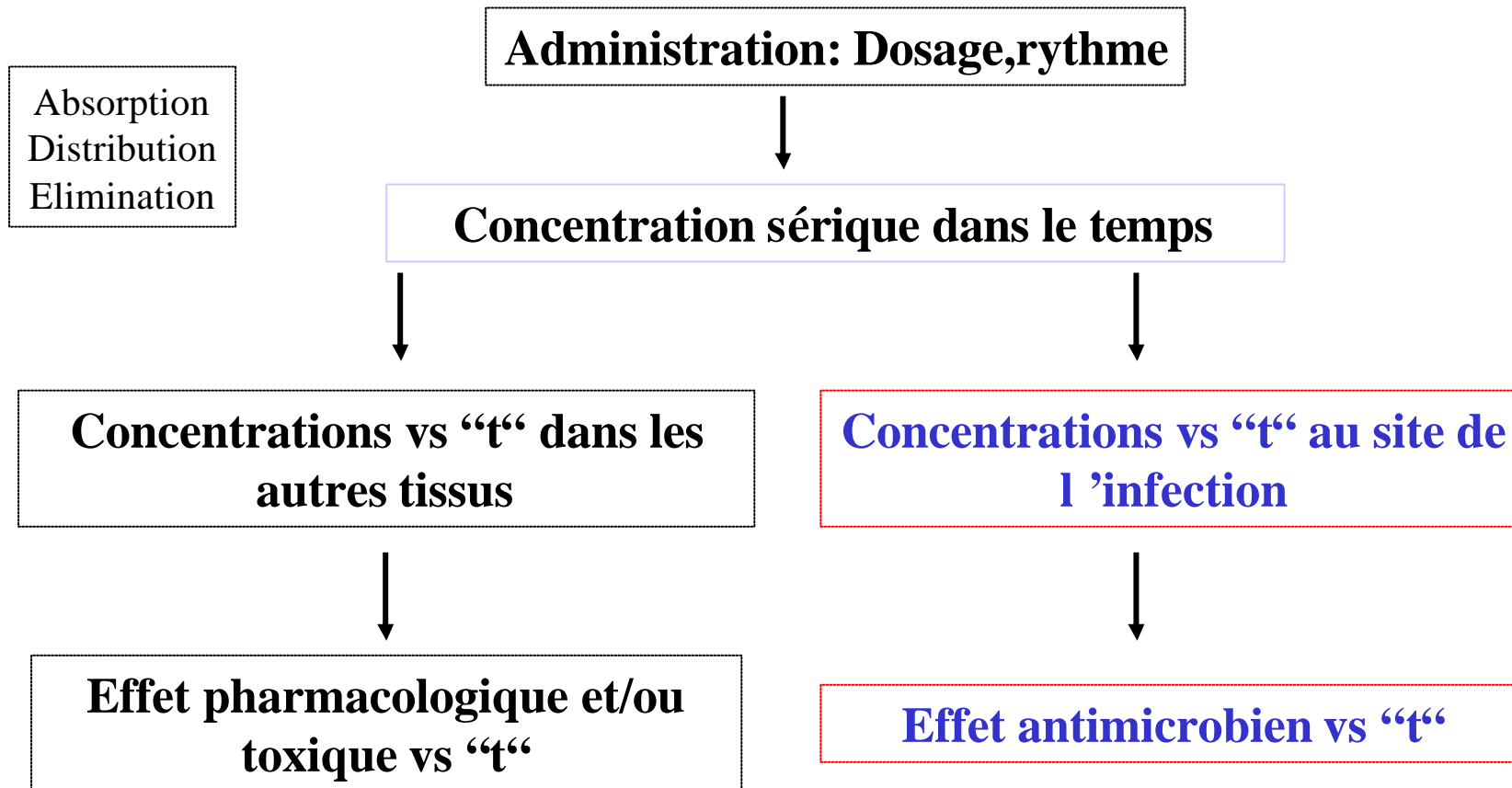
**Pascal CHAVANET**

**Service de Maladies Infectieuses (Pr H Portier)**

**EA 562**

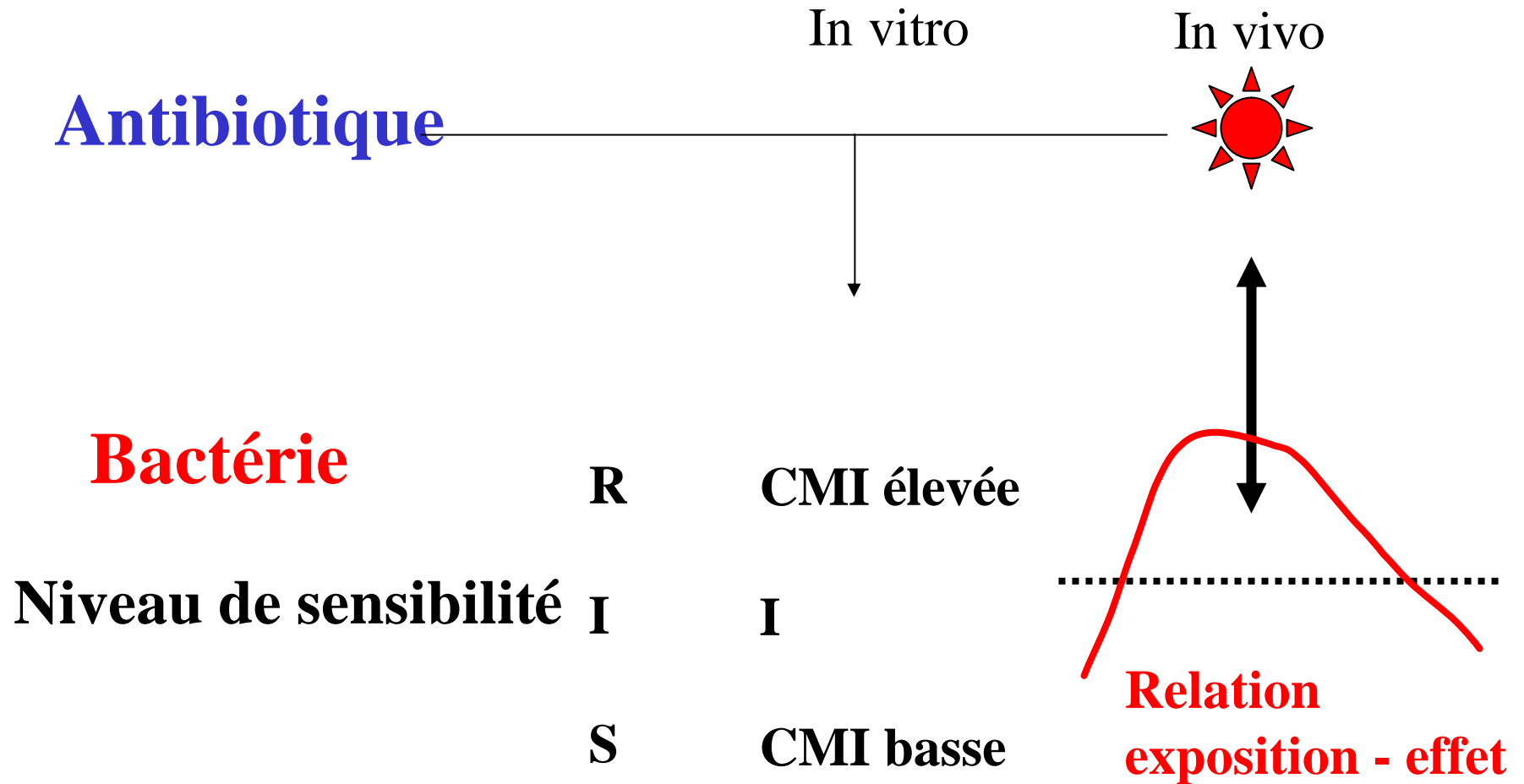
**Dijon**

# Pharmacocinétique - Pharmacodynamie



Pharmacocinétique  
Pharmacodynamie

# Relation concentration - effet



# **Relation exposition - effet**



**Traitement antibiotique**

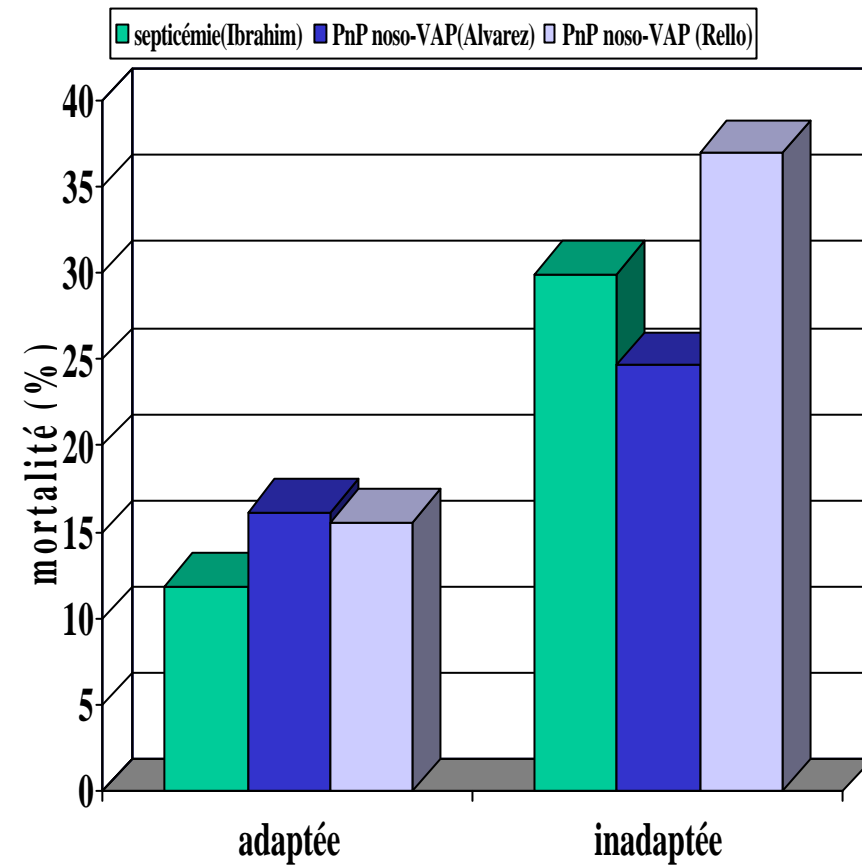


**But du traitement**

# PK-PD

## une évidence confirmée !!

**Une antibiothérapie  
« inadéquate »  
=> mortalité accrue**



Ibrahim EH, Chest 2000,118:146-55

Alvarez-Lerma F, Intensive Care Med 1996,22:387-94

Rello J, Am J Respir Crit Care Med, 1997,156:196-200

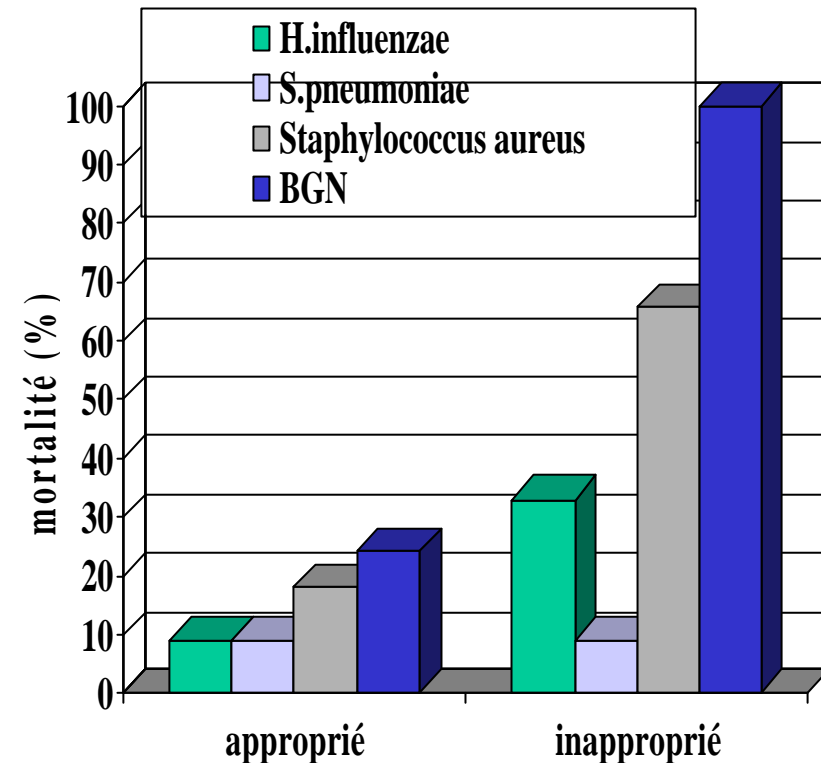
# Traitement des méningites: **Effet** que veut-t-on ? **Eviter le décès**

- **Eviter le décès secondaire à la méningite:**

- *H.influenzae*
- Pneumocoque
- Méningocoque
- *S.aureus*
- Bacille à Gram négatif

• TT « inadéquate » => mortalité accrue

• « R » *in vitro* => forte probabilité d'échec



Traitement de la méningite

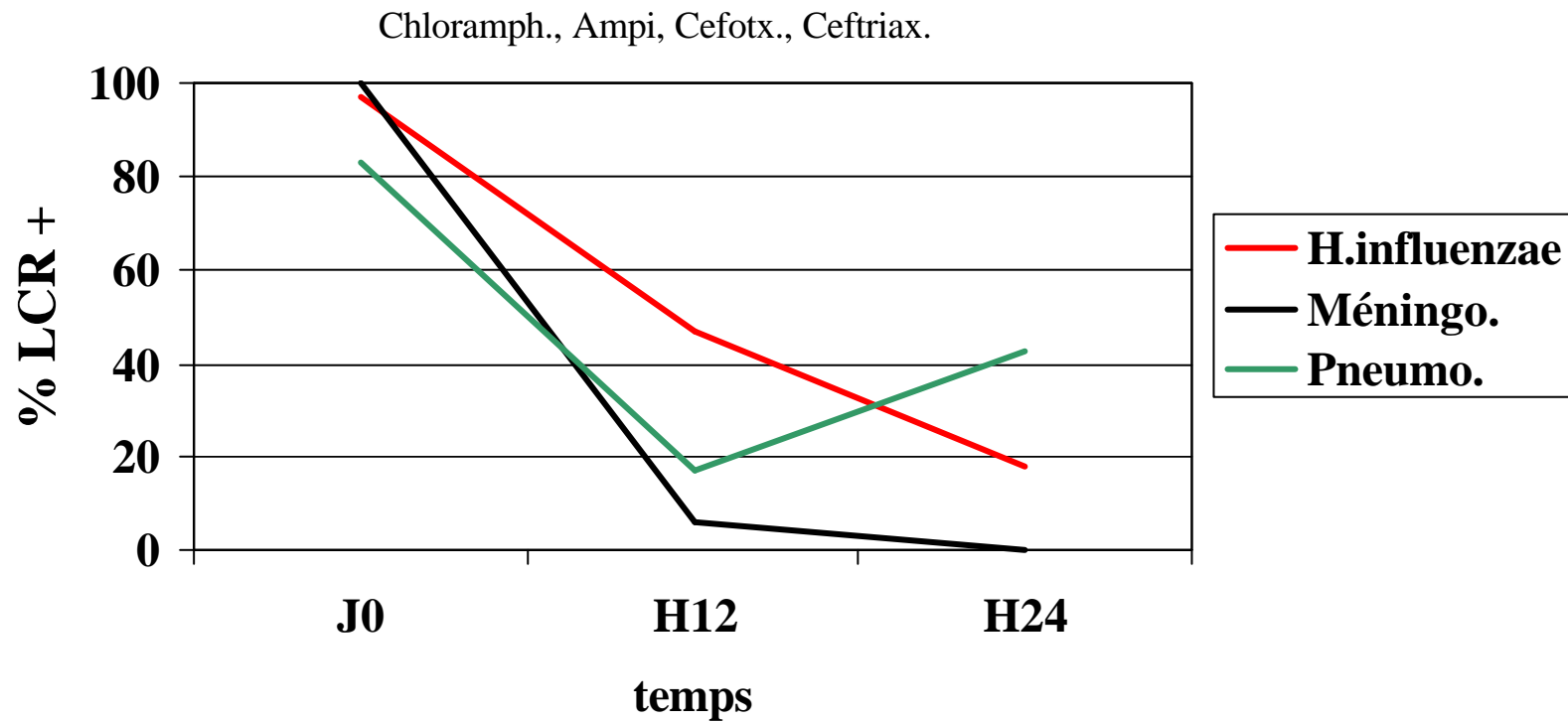
# Traitement des méningites: **Effet** que veut-t-on ? **Eviter les séquelles**

**Eviter les séquelles secondaires à la méningite:**

	<b>ceftriaxone</b>	<b>cefuroxime</b>	
<b>Déficit auditif (%)</b>	<b>4</b>	<b>17</b>	p=0.05
<b>Stérilisation LCR à J2 (%)</b>	<b>2</b>	<b>12</b>	p=0.1

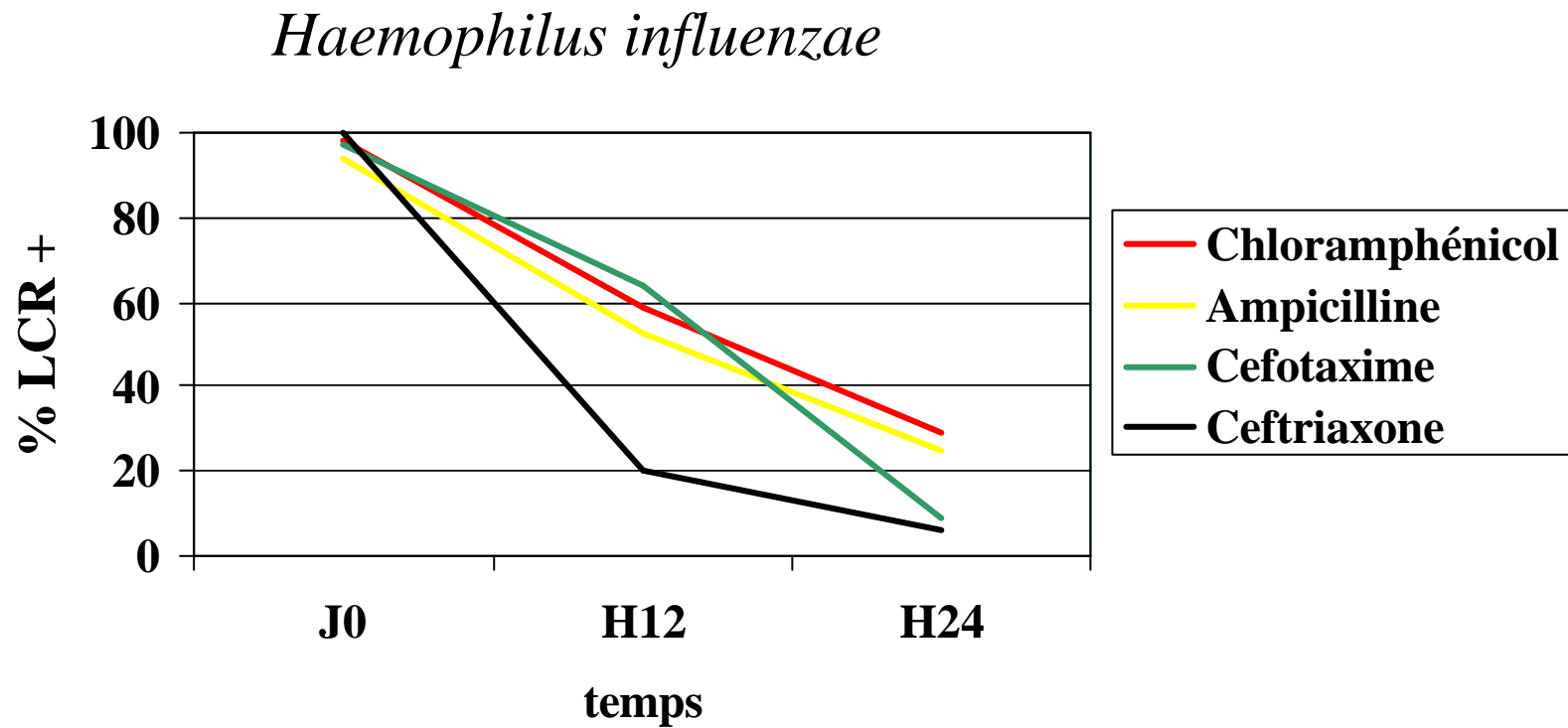
**=> objectif = stérilisation précoce du LCR**

# La réduction bactérienne sous traitement est différente selon le germe



# Efficacité antimicrobienne chez les malades:

## % LCR+



# Traitement des méningites: **Effet**

**objectif = stérilisation précoce du LCR**

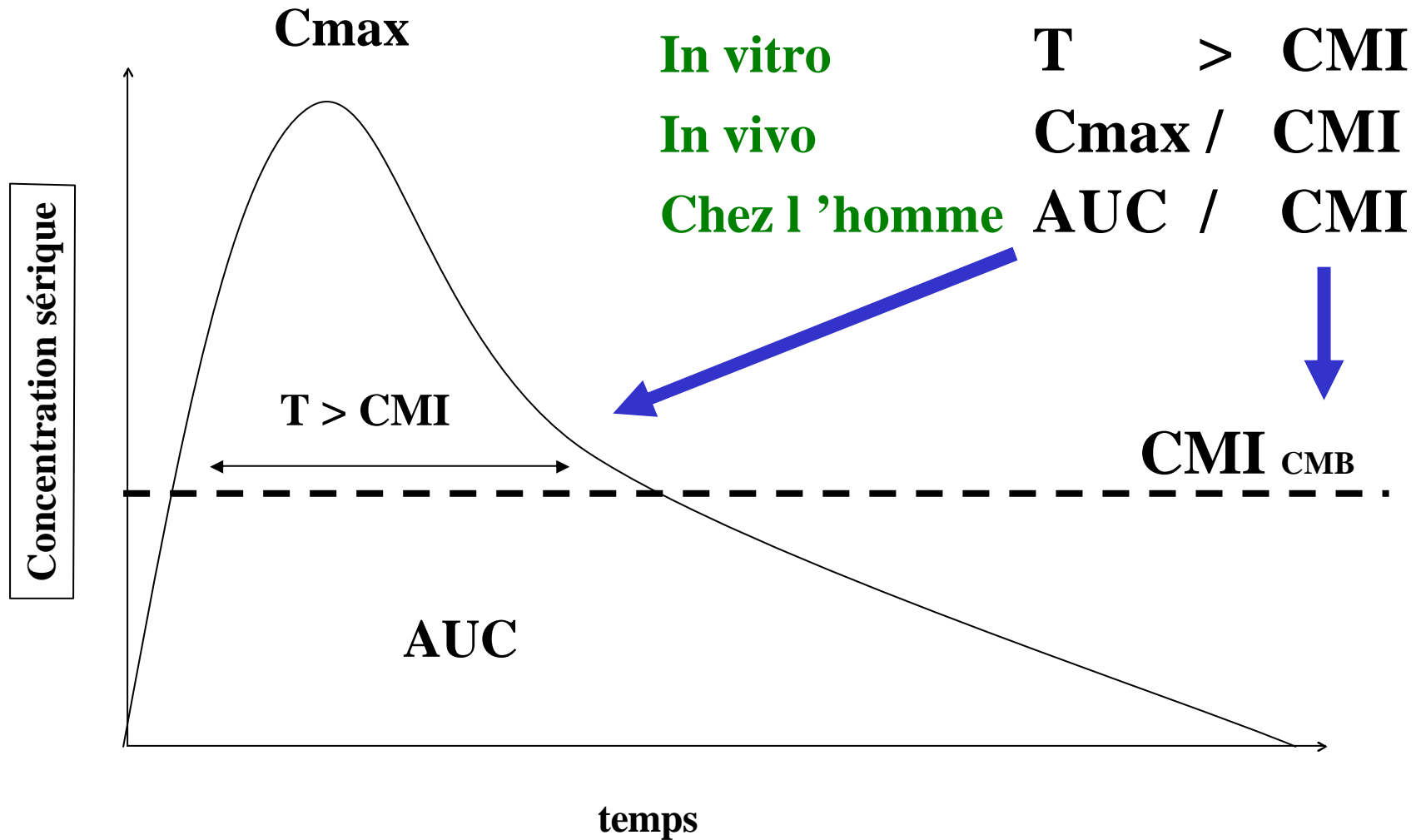


**Réduction microbienne :4.7 - 5 logCFU  
dans les 4-12 h**

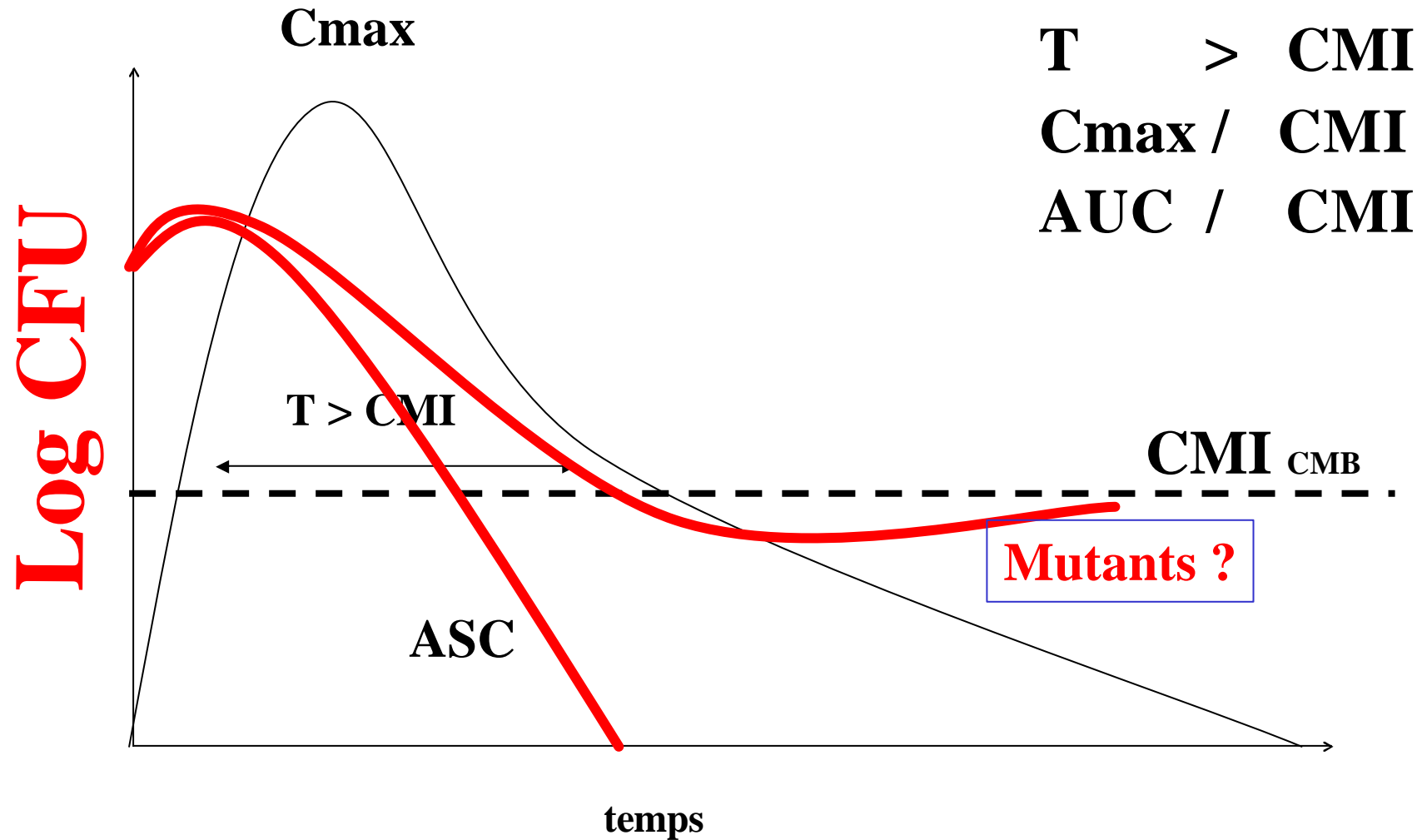


**0.5 logCFU/ml par heure**

# Pharmacocinétique - Pharmacodynamie

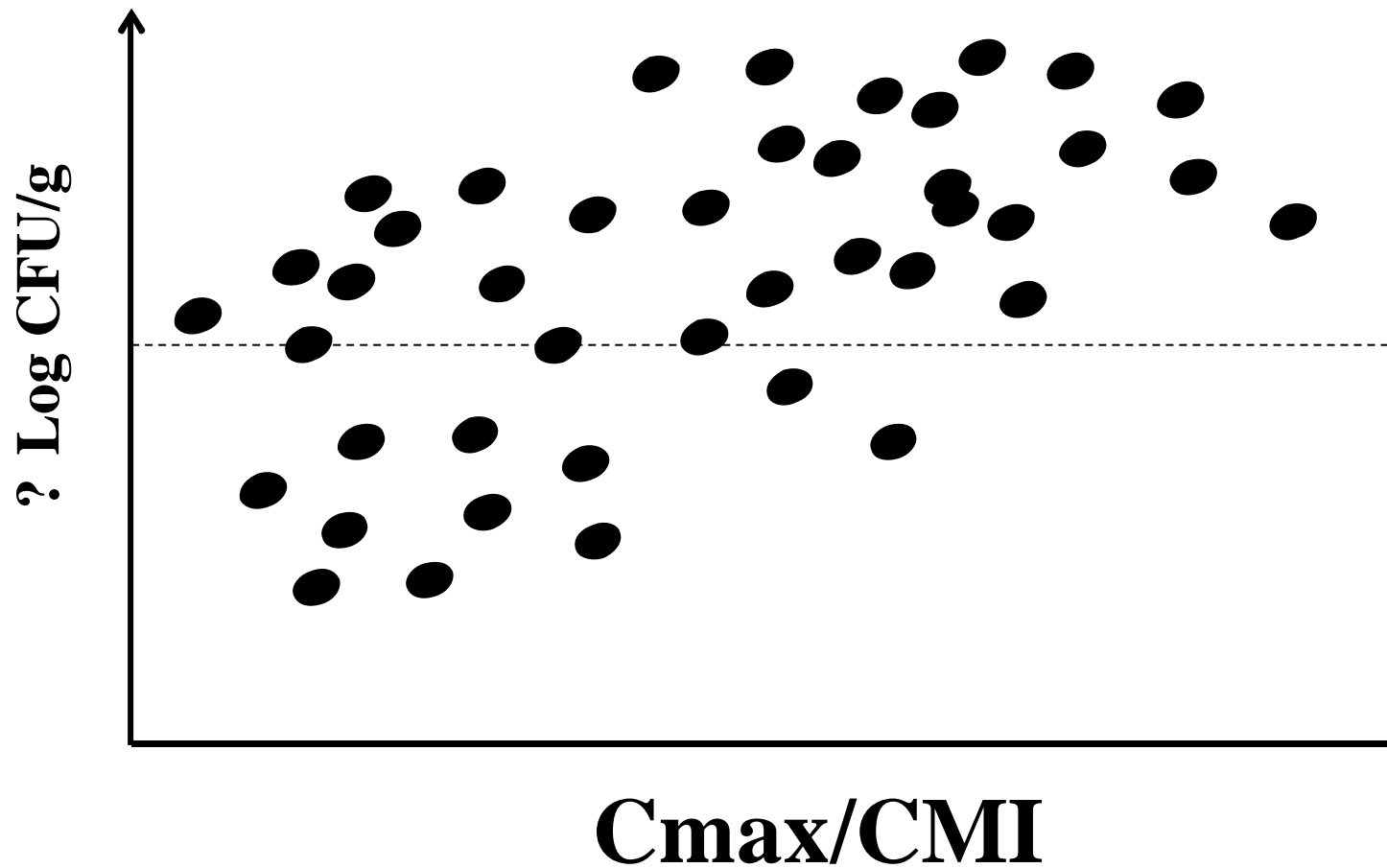


# Pharmacodynamie



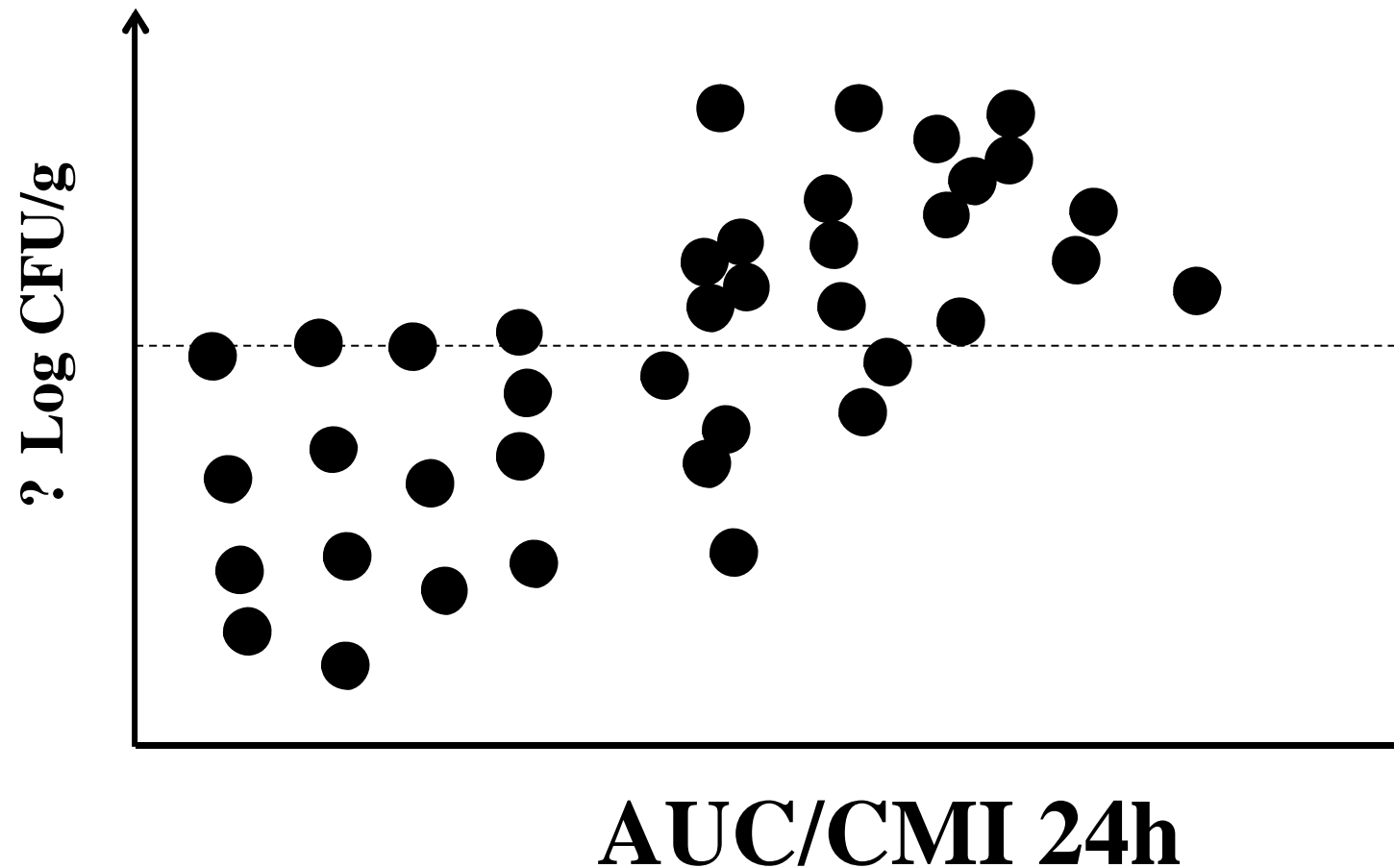
Méningite  
expérimentale

Efficacité anti-bactérienne  
b-lactam (perf.discontinue) -1



Méningite  
expérimentale

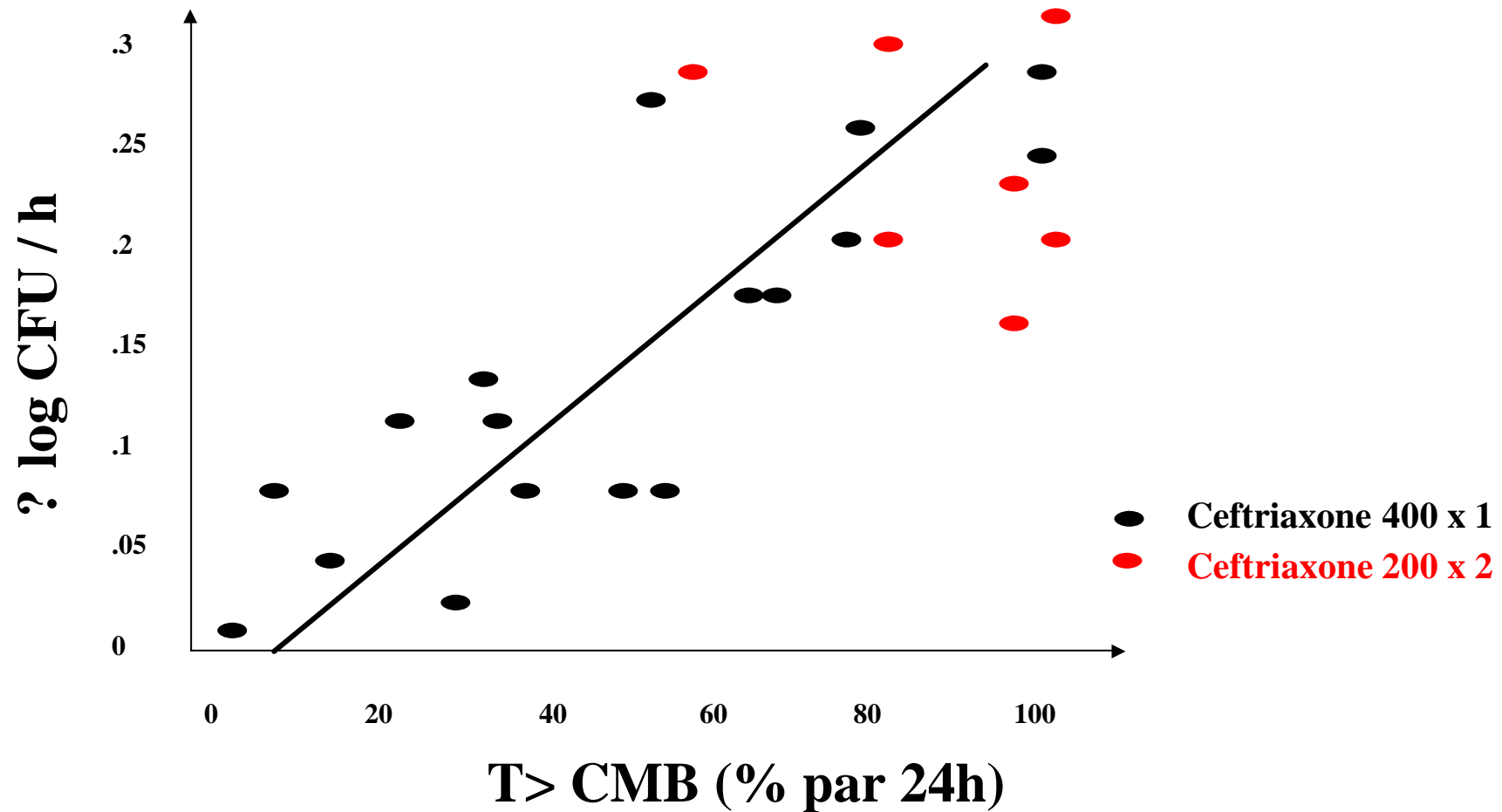
Effacité anti-bactérienne  
b-lactam (perf.discontinue) -2



Méningite  
expérimentale

# Efficacité anti-bactérienne

## b-lactam vs pneumocoque C3G-résistant



Méningite  
expérimentale

## Effacité anti-bactérienne b-lactam vs pneumocoque C3G-résistant

**T > CMB<sub>(CMI)</sub> = 95 - 100 %**

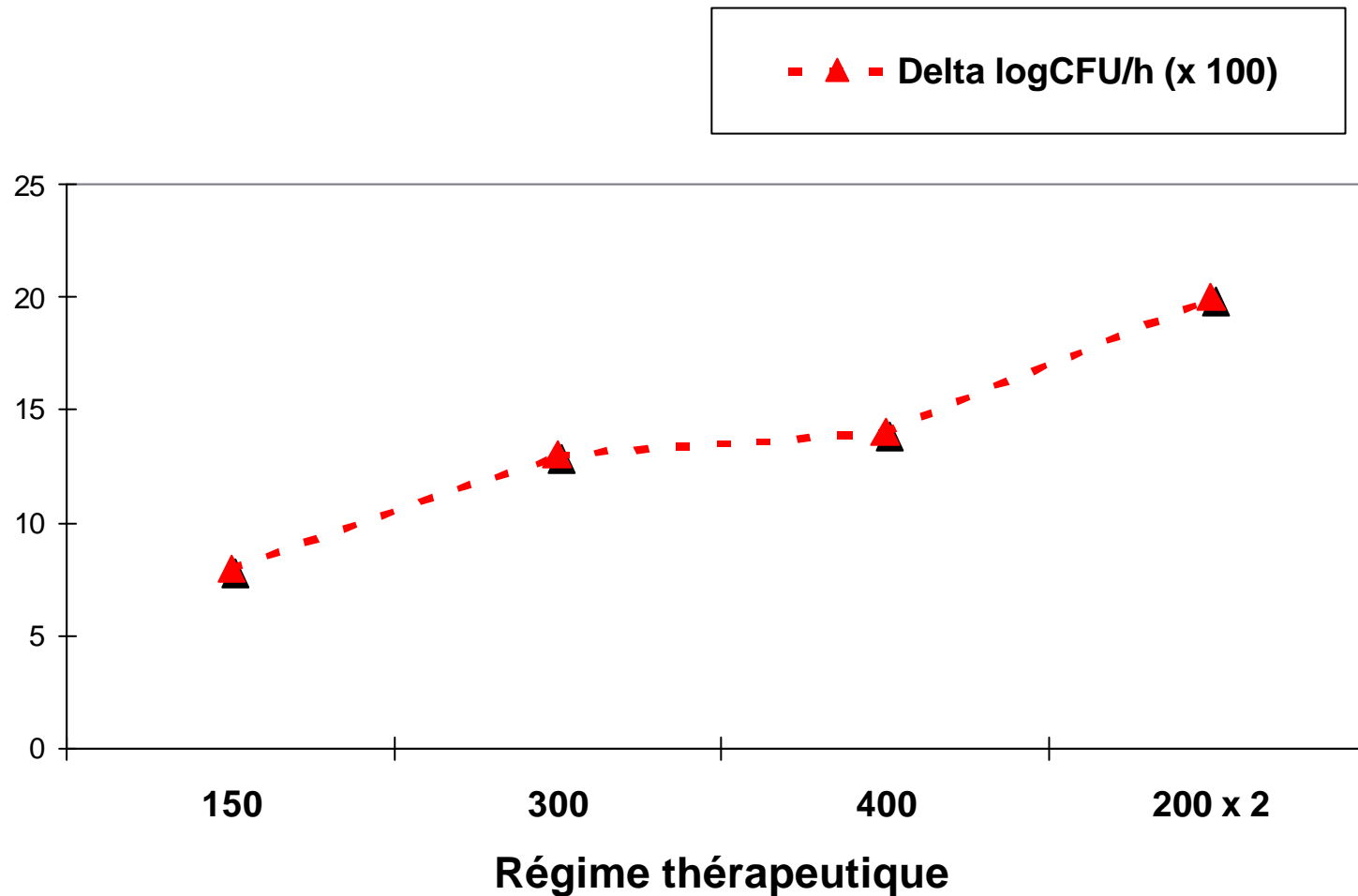
**=> Stérilisation du LCR**

**b-lactam => perfusion continue**  
– après dose de charge

Méningite  
expérimentale

# Effacité anti-bactérienne

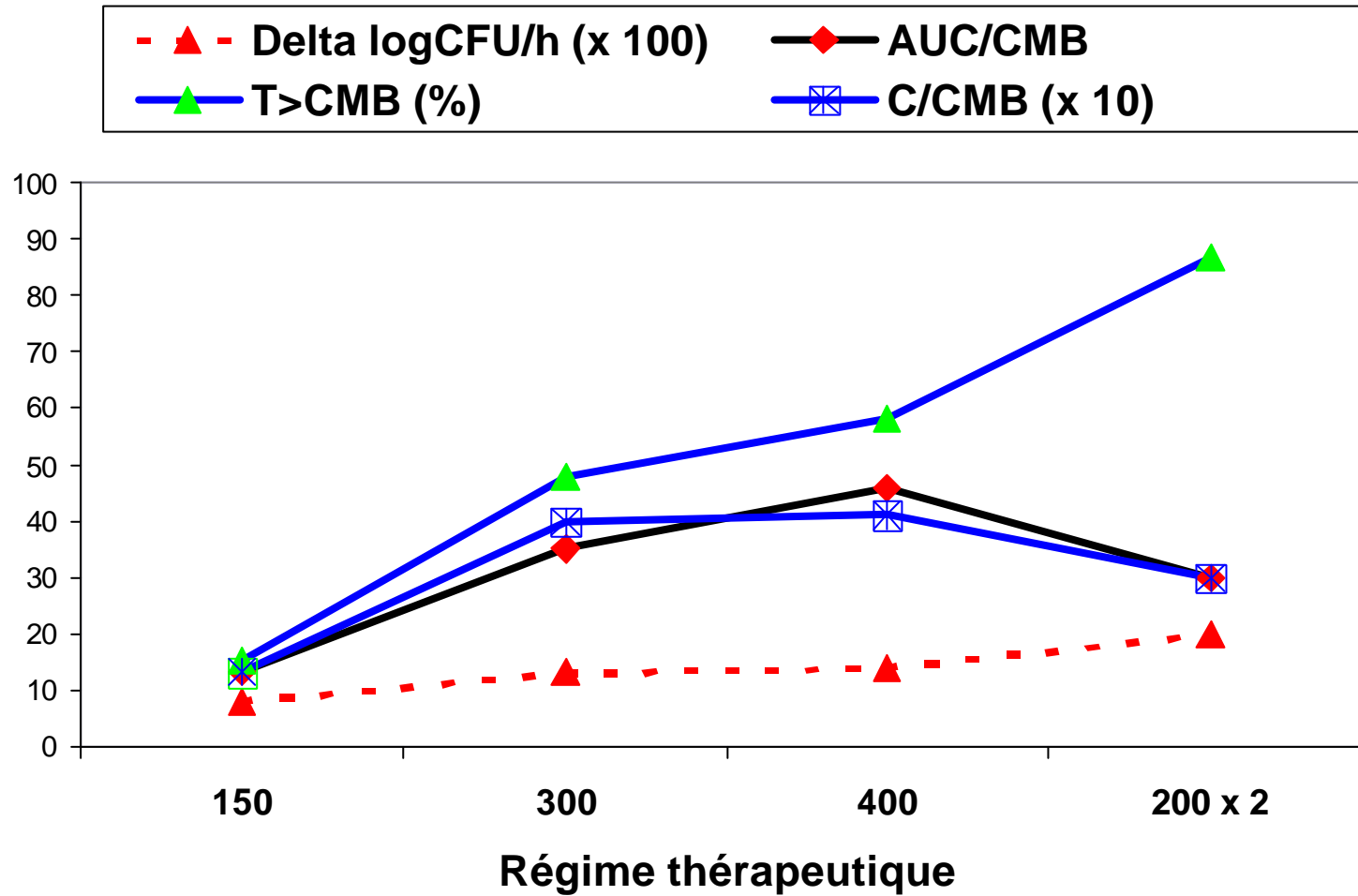
## b-lactam vs pneumocoque C3G-résistant



Méningite  
expérimentale

# Effacité anti-bactérienne

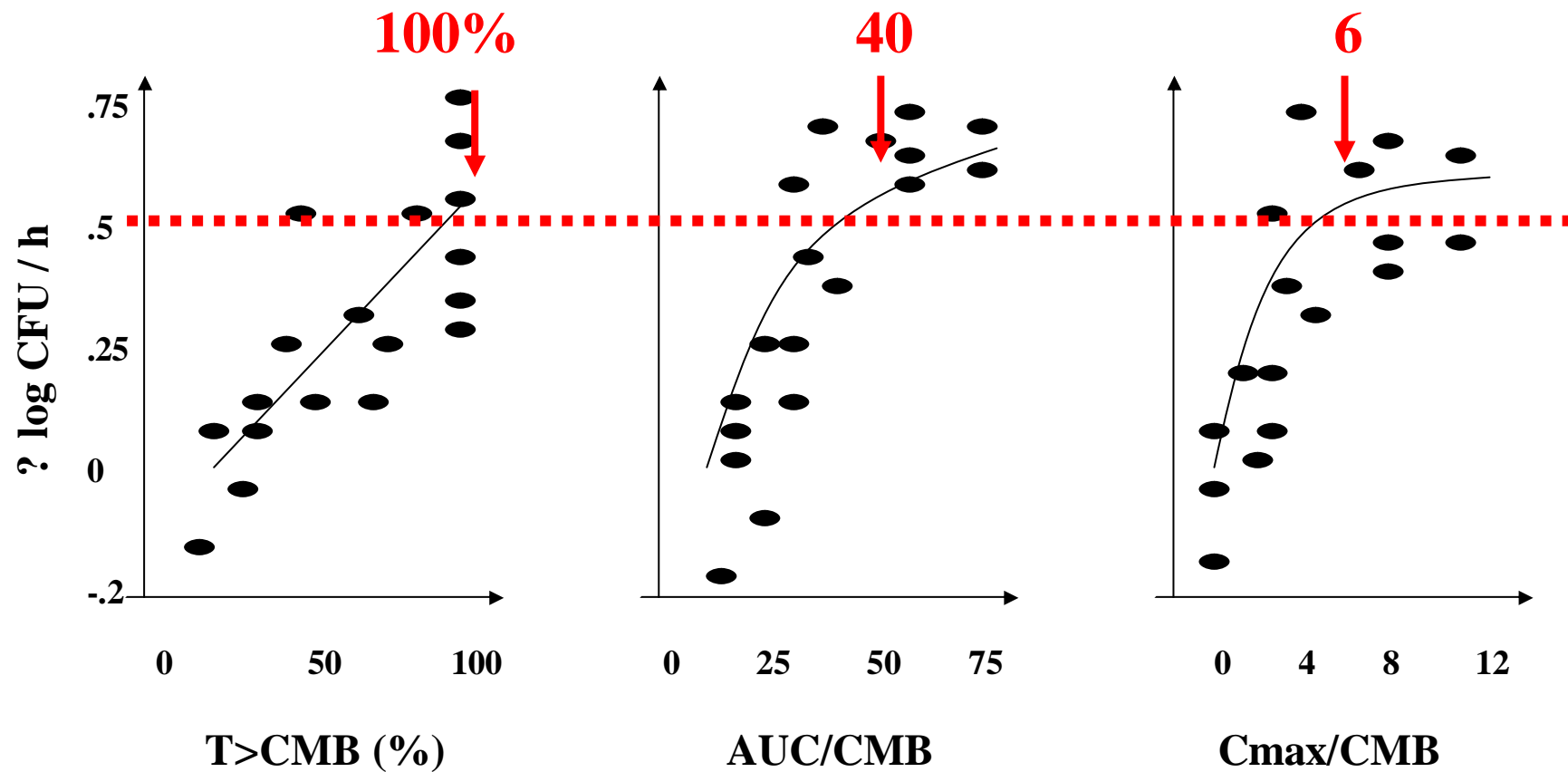
## b-lactam vs pneumocoque C3G-résistant



Méningite  
expérimentale

# Effacité anti-bactérienne

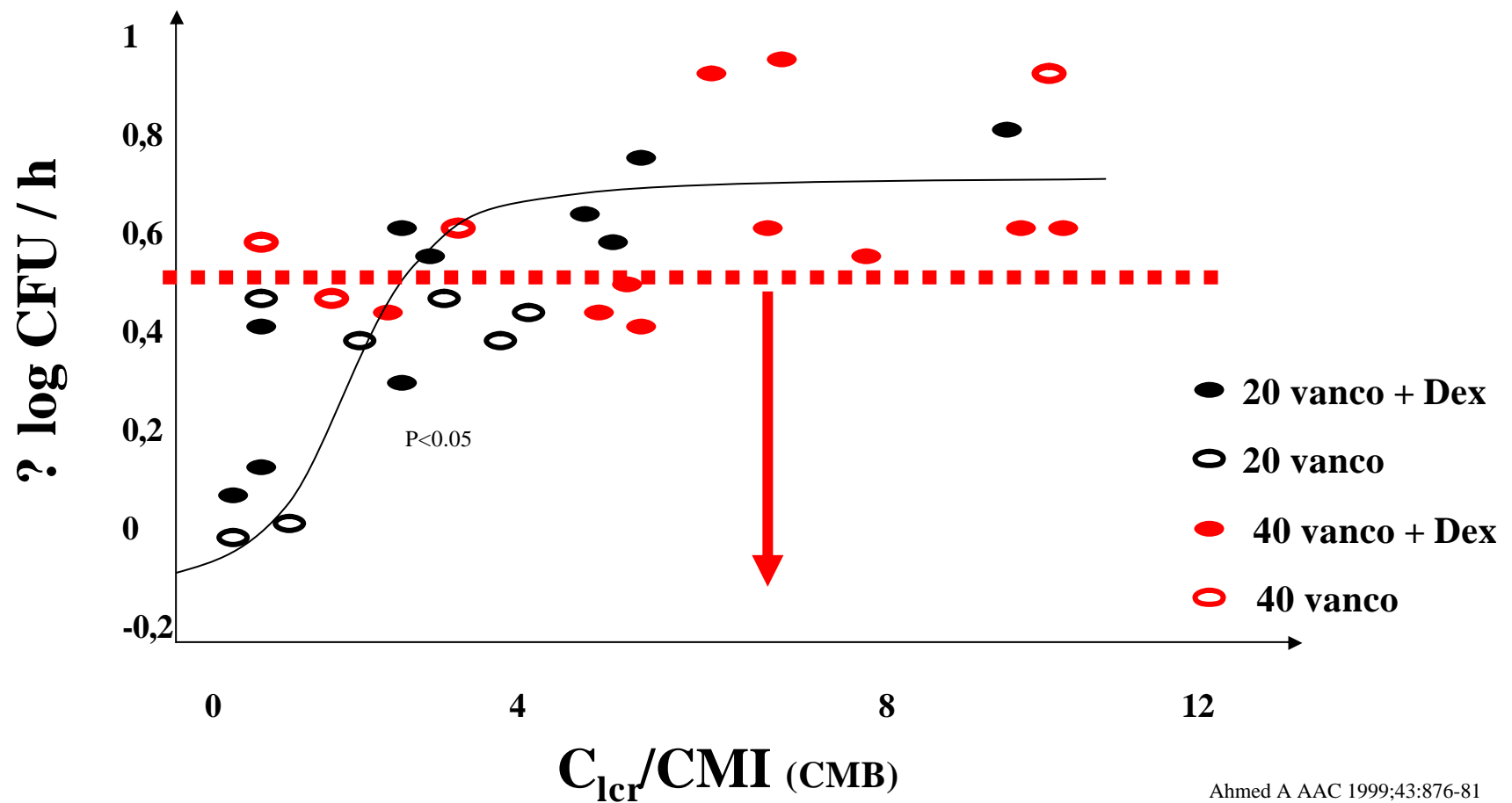
## Fluoroquinolone vs pneumocoque C3G- résistant



Méningite  
expérimentale

# Efficacité anti-bactérienne

## Vancomycine vs pneumocoque C3G- résistant



# Effacité anti-bactérienne maximale vs pneumocoque (*-staphylocoque ?*)

<b>Gram+</b>	<b>PK-PD</b>	<b>valeur</b>
b-lactamine	T>CMB	95-100%
	C <sub>1cr</sub> /CMB	5
Fluoroquinolone	C <sub>1cr</sub> /CMB	5
Vancomycine	C <sub>1cr</sub> /CMB	4-8
<i>Linezolid</i>	C <sub>1cr</sub> /CMI	4-20



**Critère PK-PD => cible thérapeutique**

# Effacité anti-bactérienne maximale vs E.coli (*autre BGN, Pyo ?*)

---

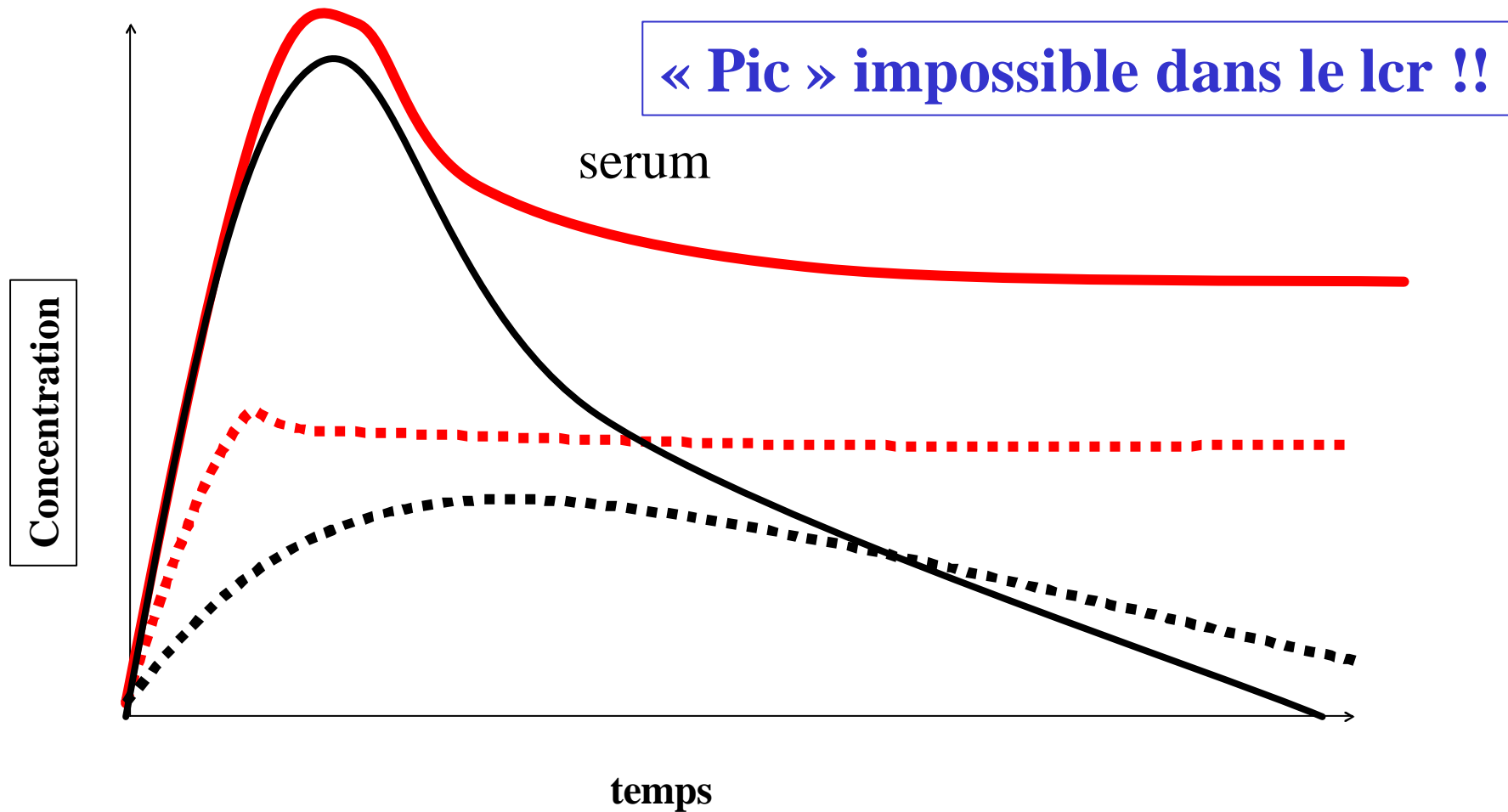
<b>Gram-</b>	<b>PK-PD</b>	<b>valeur</b>
b-lactamine	$C_{1cr}/CMB$	<b>10</b>
Fluoroquinolone	$C_{1cr}/CMB$	<b>10</b>
Aminoside	$C_{1cr}/CMB$	<b>5 - 30</b>

---



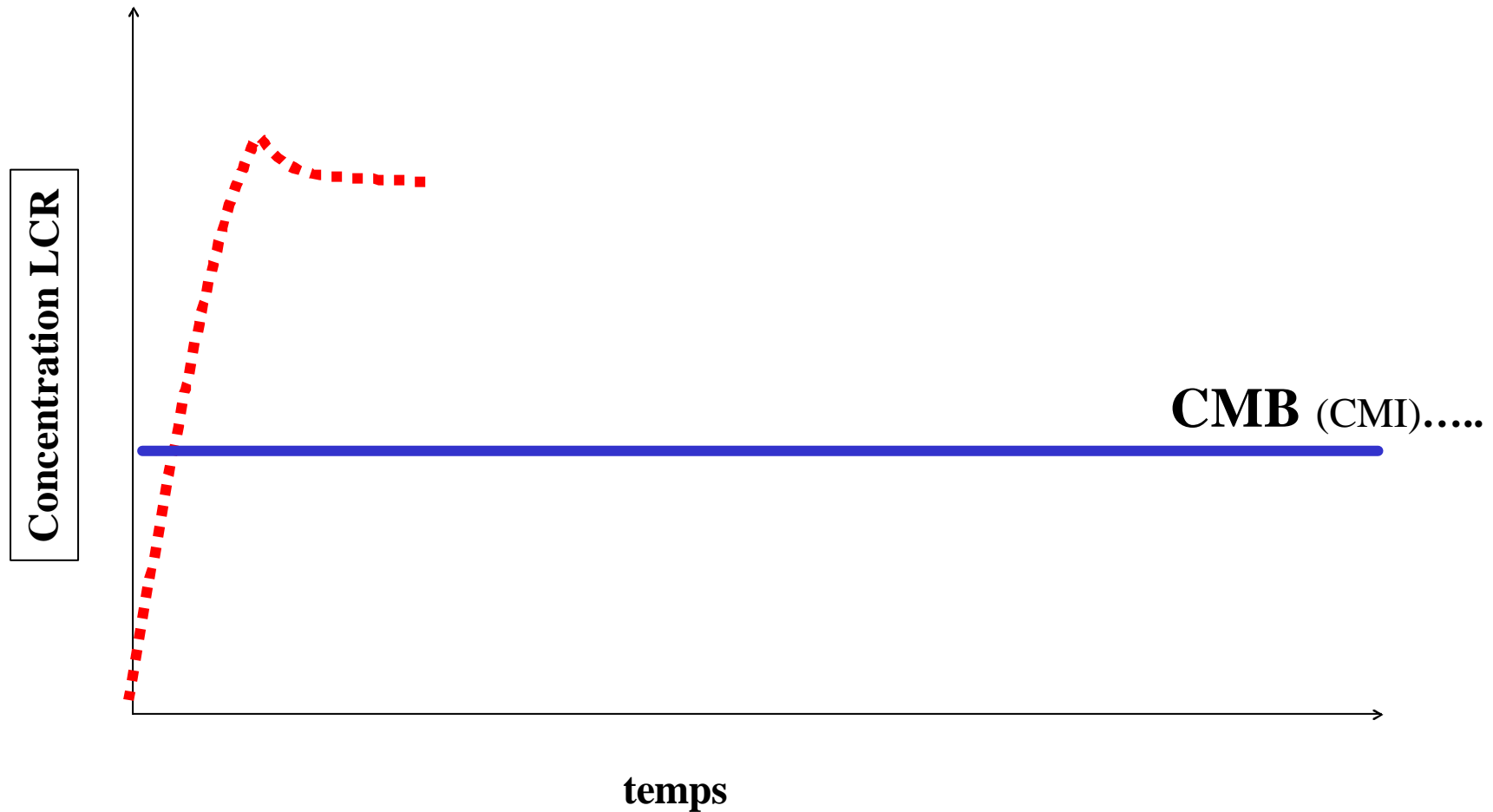
**Critère PK-PD => cible thérapeutique**

# Dose de charge + Perfusion continue si $t_{1/2}$ courte



# Relation concentration - effet

## $C_{lcr}$ vs CMI



# *Relation* **concentration** - *effet*

## **Facteurs influençant la diffusion méningée des antibiotiques:**

- **Liposolubilité**
- **Efflux cellulaire**
- **Pompe du plexus choroïde**
- **Poids moléculaire**
- **Fixation protéique**
- **Inflammation méningée**
- **.....**

# *Relation* **concentration** - *effet*

---

**% pénétration méningée**

---

**Linezolid**

**Metronidazole**

**Sulfamides**

**Chloramph.**

**Fluoroquino.**

**Rifampicine**

**b-lactams**

**Amphotericin**

**Vancomycine**

**20-90**

**20-66**

**20-60**

**10-50**

**5-20**

**0-30**

**7-14**

**Variations inter et intra individuelles !!**

# *Relation* **concentration** - *effet*

	concentration (mg/l)		
	sang	méningée	
		<u>m</u>	<u>max</u>
<b>Amoxicilline</b>		4-6	
<b>Cefotaxime</b> (12g/j)	40	4-8	15
<b>Ceftriaxone</b>		4-8	
<b>Cefepime</b> (4g/j)	25	3-5	
<b>Ceftazidime</b> (12g/j)	65	5-10	35
<b>Imipenem</b> (4g/j)	18	4	
<b>Gatifloxacin</b>		1	
<b>Ciprofloxacin</b>		0,5	
<b>Rifampicine</b>		1-2	
<b>Amikacine</b>		2	
<b>Vancomycine</b> (40-60mg/kg/j)40		2-4	7
<b>TMP/SMZ</b>		2/50	

# Relation **concentration** - effet

	concentration (mg/l)		<b>CMI<sub>90%</sub></b>
	sang	méningée	
		<u>m</u>	
<b>Amoxicilline</b>		4-6	
<b>Cefotaxime</b> (12g/j)	40	4-8	15
<b>Ceftriaxone</b>		4-8	
<b>Cefepime</b> (4g/j)	25	3-5	
<b>Ceftazidime</b> (12g/j)	65	5-10	35
<b>Imipenem</b> (4g/j)	18	4	
<b>Gatifloxacin</b>		1	
<b>Ciprofloxacin</b>		0,5	
<b>Rifampicine</b>		1-2	
<b>Amikacine</b>		2	
<b>Vancomycine</b> (40-60mg/kg/j)40		2-4	7-15
<b>TMP/SMZ</b>		2/50	

# Cible PKPD vs méningite à pneumocoque

<b>b-lactamine</b>	% « $C_{lcr}/CMI > 5$ »
• <b>Amoxicilline</b>	<b>80</b>
• <b>Cefotaxime</b>	<b>92</b>
• <b>Ceftriaxone</b>	<b>92</b>
<b>Vancomycine</b>	% « $C_{lcr}/CMI > 4 - 8$ »
	<b>89 – 98</b>
<i>Si 40-60 mg/kg/j</i>	<i>99-100</i>
<b>Fluoroquinolone</b>	% « $C_{lcr}/CMI > 5$ »
	<b>60</b>

# Cible PKPD vs méningite à H.influenzae

**C3G**

**% «  $C_{lcr}/CMI > 10$  »**

- **H.infl. Base -**
- **H.infl. Base +**

**100**  
**99**

**Fluoroquinolone**

**% «  $C_{lcr}/CMI > 5$  »**

Gatiflo.

**88**

# Cible PKPD vs méningite à E.coli

	<b>% <math>C_{1cr}/CMI &gt; \text{cible pk-pd}</math></b>	
	<b>E.coli</b>	
	<b>tous</b>	<b>sensible</b>
<b>Cefotaxime</b>	<b>100</b>	
<b>Imipenem</b>	<b>-</b>	<b>4</b>
<b>Ciprofloxacine</b>	<b>63</b>	<b>99</b>
<b>Amikacine</b>	<b>3</b>	<b>3,2</b>

# Cible PKPD vs méningite à Pyo.

**% «  $C_{1cr}/CMI >$  cible pk-pd (?)**

***P.aeruginosa***

	<b>tous</b>	<b>sensible</b>
<b>Ceftazidime</b>	<b>77</b>	<b>94</b>
<b>Cefepime</b>	<b>25</b>	<b>52</b>
<b>Imipenem</b>	<b>4</b>	<b>48</b>
<b>Ciprofloxacine</b>	<b>45</b>	<b>56</b>
<b>Amikacine</b>	<b>3</b>	<b>11</b>

# Cible PKPD vs méningite à MRSA

---


$$\% C_{\text{ICR}}/\text{CMI} > \text{cible}$$


---

**Vancomycine** (??)  
 (50-60 mg/kg/24h  $\Leftrightarrow$  Csérum 11-46 mg/l)

- Si cible=8 9
- Si cible=4 59
- Si cible=2 96

**Linezolid** (??)

- Si cible = 4 87
- Si cible = 20 26

antibiotiques vs méningite  
**40 ans d'effort(s)**  
**pour une vraie stabilité !!**

---

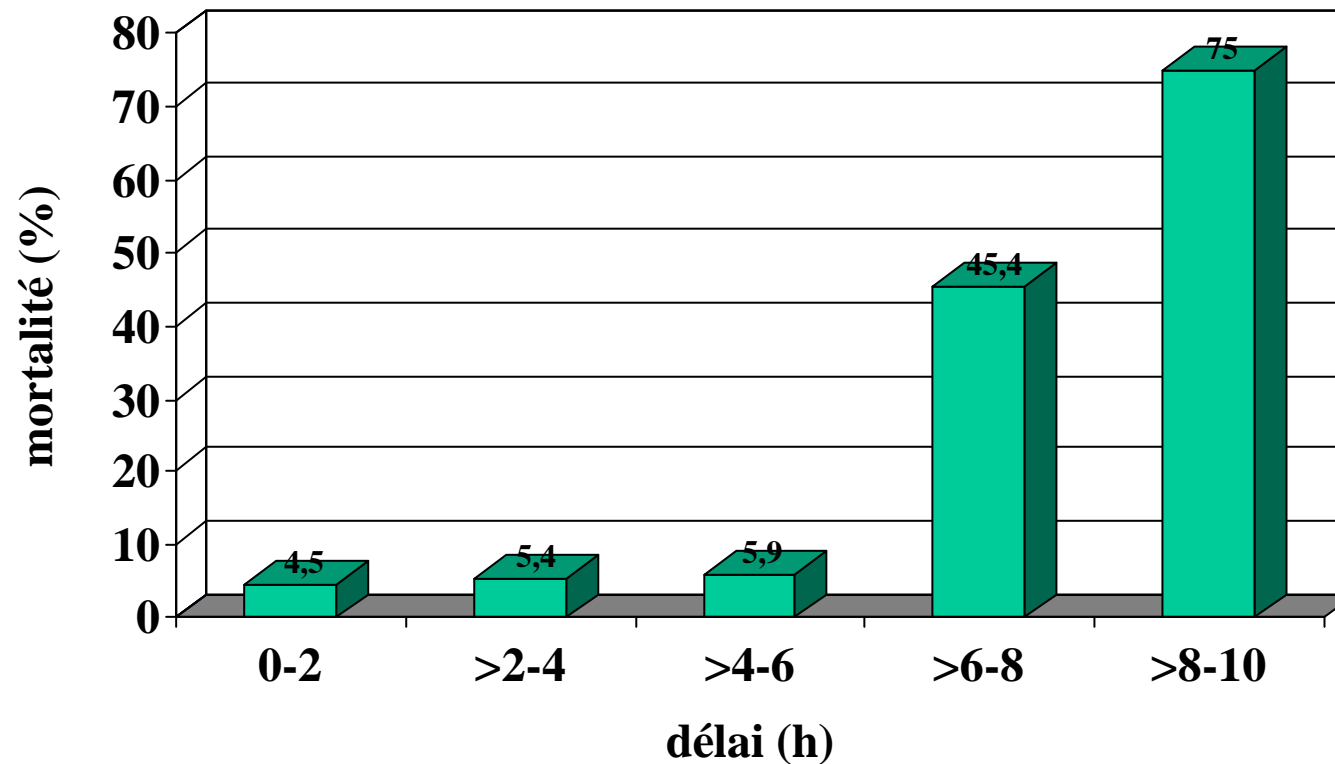
**Mortalité hospitalière  
imputable (%)**

---

<b>1962-1970</b>	<b>21</b>	
<b>1971-1979</b>	<b>18</b>	
<b>1980-1988</b>	<b>17</b>	<b>ns</b>

---

# Méningite Pharmacodynamite



Malades apyrétique, syndr méningé atypique,.....  
Scanner, avant PL

Proulx M, ICAAC 2003, L-614  
Aronin SI, Ann Intern Med, 1998; 129:862-9  
Hasbun R, NEJM 2001; 345:1727-33