

PK/PD des antibiotiques

Infections oculaires complexes

Infections en ORL

Infections en stomatologie

Etienne CANOÛ

Equipe mobile d'infectiologie

HUPC- Hôpital Cochin

DESC-MIT Jeudi 31 mars 2022

PK/PD: généralités

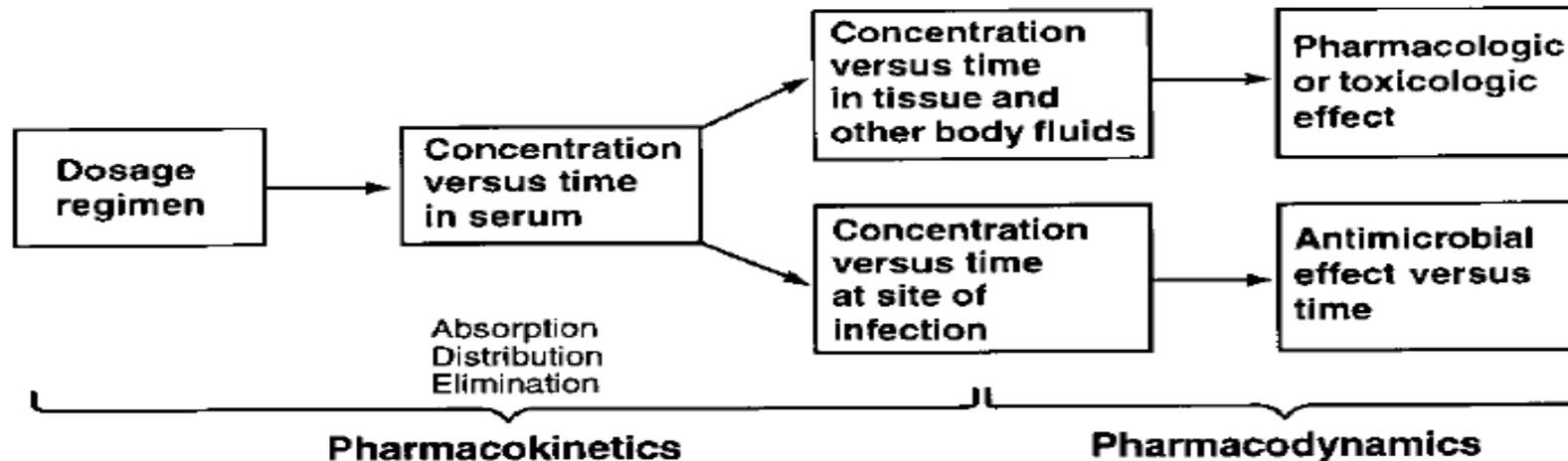


Figure 1. Overview of pharmacokinetics and pharmacodynamics in antimicrobial chemotherapy.

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

- Absorption (Cmax)
- Métabolisme (AUC)
- Élimination (demi-vie)
- Diffusion (PM, Lipophilie)
- Fixation protéique

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

- Spectre
- Effets directs (bactéricidie/ bactériostase)
- Effets post-exposition (EPA)
- Sélection / induction résistance
- Toxicité

Dans quelles situations la PK/PD?

- Conditions défavorables liées au patient (PK):
 - Réanimation, hématologie, Cirrhose (*données cliniques disponibles*)
 - Patients “particuliers”: choc, ventilation mécanique, oedèmes, dysfonction rénale, hépatique, hypo albuminémie
 - Interactions médicamenteuses
- Conditions défavorables liées au site infecté (PK):

Table 2
Infection Site, PK Considerations, and Adaptation of Dosing Regimen

Infection Site	PK Alteration	Potential Change to Dosing Regimen
Blood	Expanded V_d , Enhanced CL	Provision of LD, Increase frequency
Lung	Impaired permeability ^a	Increase dose ^a
Soft Tissue	Contingent on body composition	Increase dose in obesity
Bone	Impaired permeability	Increase dose, duration of therapy
CNS	Impaired permeability	Maximal dose

- Type d'infection (PK/PD):
 - Sévérité, site complexe
 - Sensibilité du germe

Dans quelles situations la PK/PD?

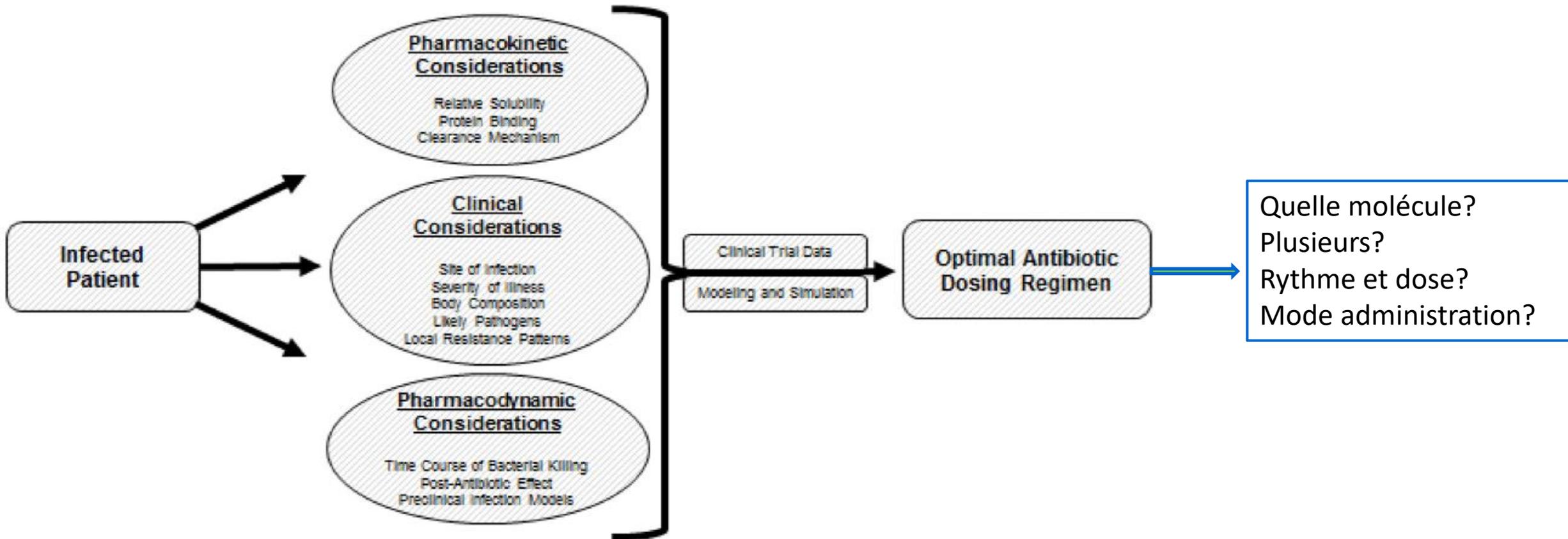
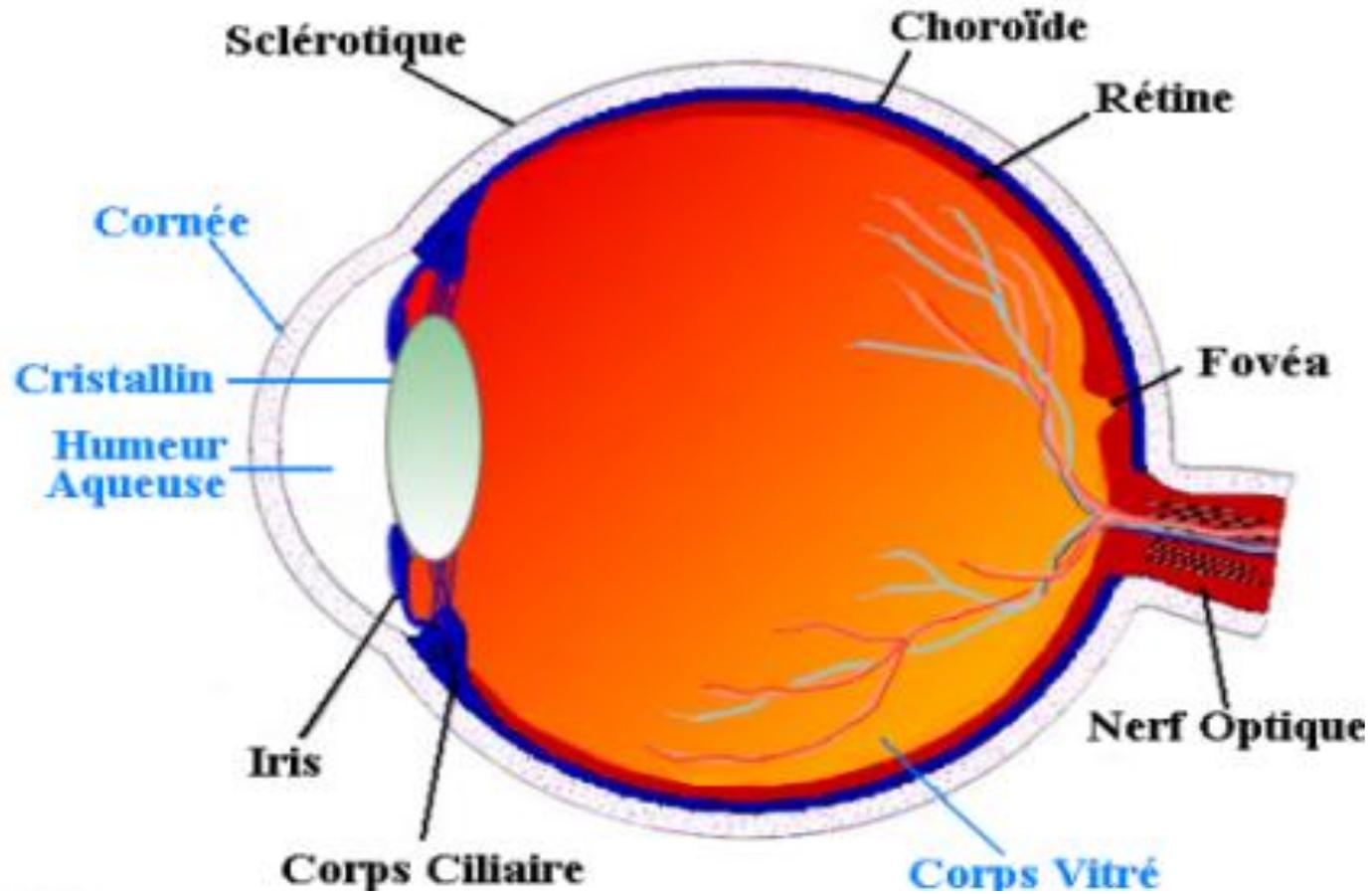


Figure 1.
Approach to the Infected Patient for the Provision of Optimal Antibiotic Therapy.

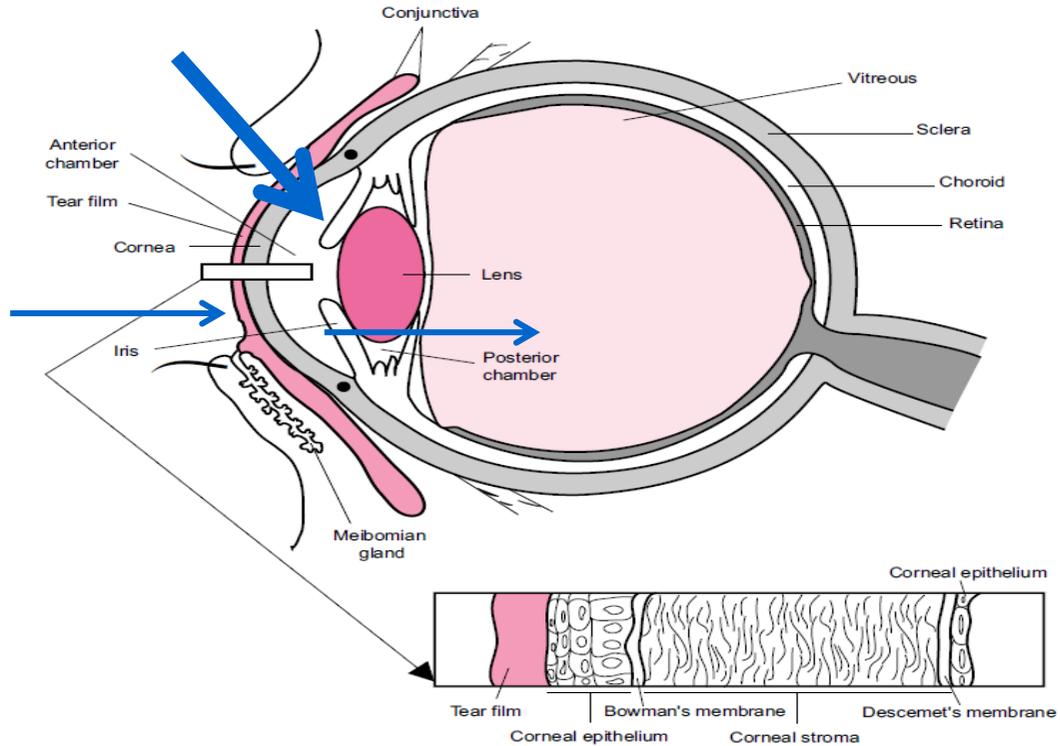
Infections oculaires bactériennes

Et l'œil dans tout ça?



Un site complexe

Surface oculaire



Barrière hémato-rétinienne

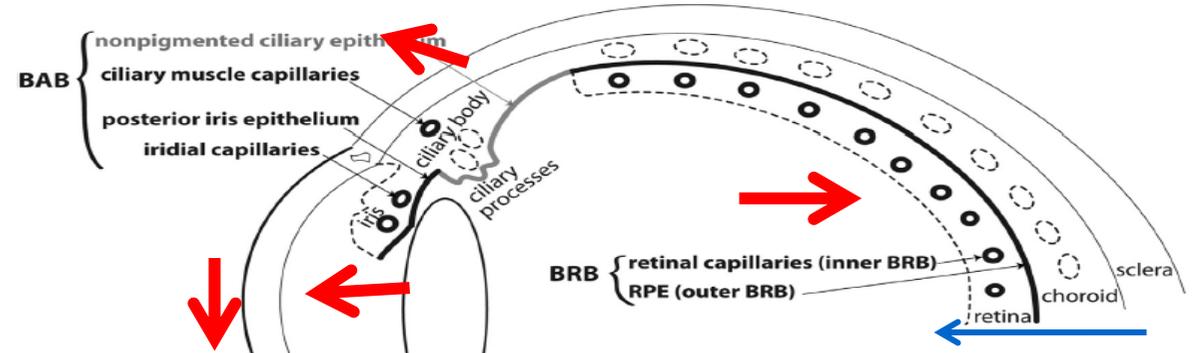


Fig. 2. Blood-ocular barriers. The thicker lines indicate tight endothelium/epithelium while the dashed ones indicate leaky endothelium/epithelium.

Système lacrymal (élimination continue):

- CDS lacrymal: 10 μ l
- Flux lacrymal: <5 minutes

Cornée: 3 barrières (absorb max: 10%):

- Epithélium, stroma, endothélium
- Jonctions serrées, riche en lipide ET liquide

Conjonctive/ sclère:

- Jonctions moins serrées
- vascularisés
- diffusion uvée

Barrière hémato-aqueuse:

- perméabilité difficile à évaluer

Barrière hémato-rétinienne:

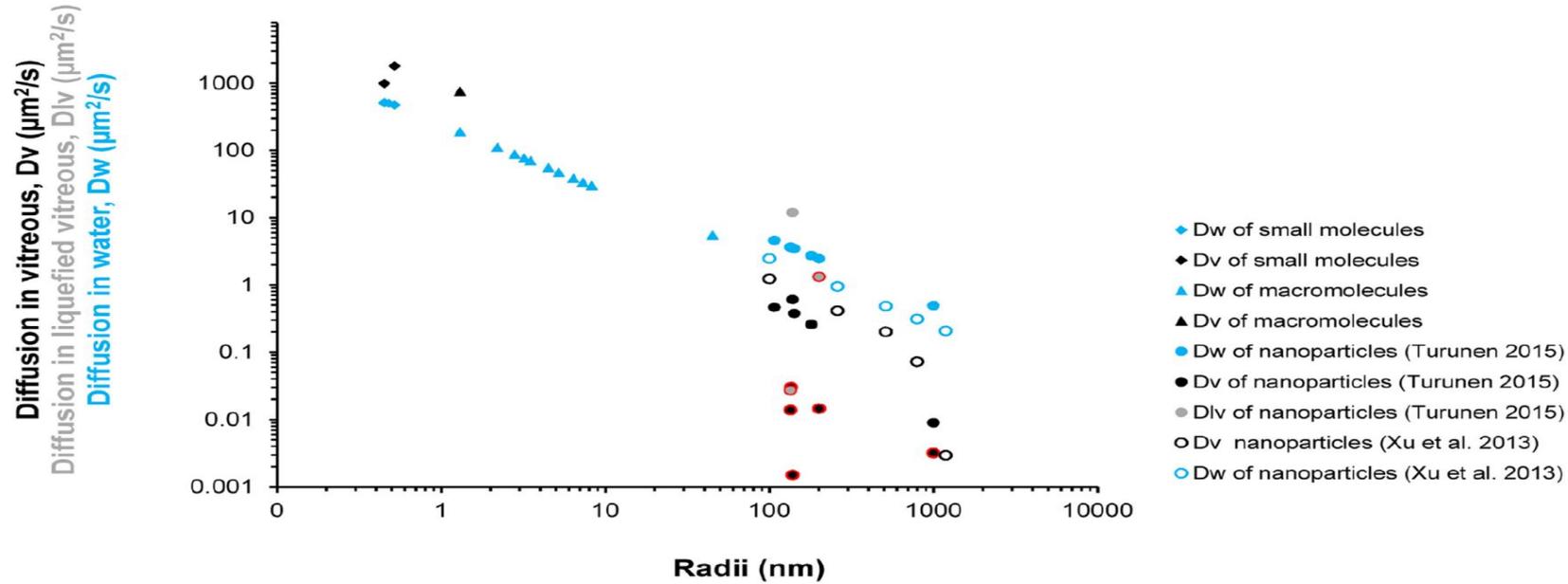
- Capillaire imperméable > 2 nm
- Epithélium rétinien: lipophile, jonctions serrée
- Pour la diffusion et l'élimination

Vitré

- Diffusion hétérogène en son sein
- Expression protéique variable
- Diffusion hétérogène



Diffusion au sein du vitré



E.M. del Amo et al. / Progress in Retinal and Eye Research 57 (2017) 134–185

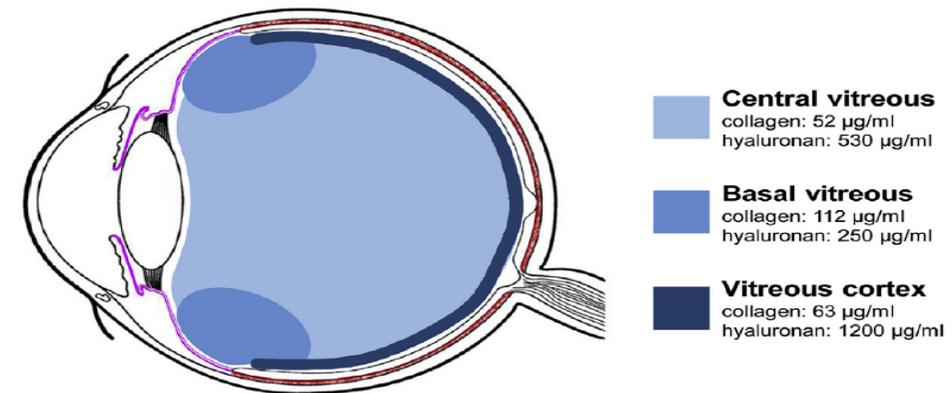
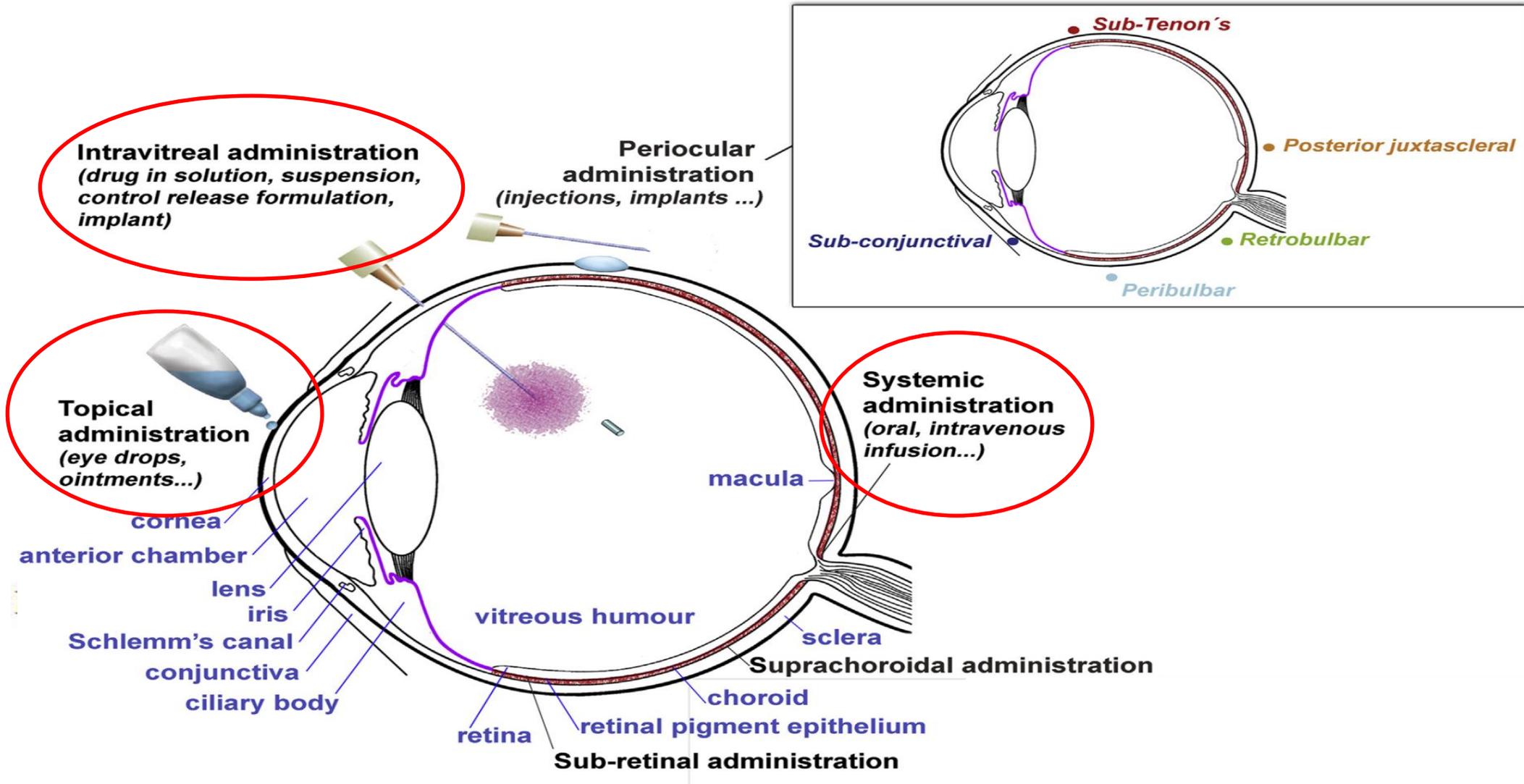


Fig. 3. Zones of hyaluronic acid concentrations in the vitreous (Bos et al., 2001).

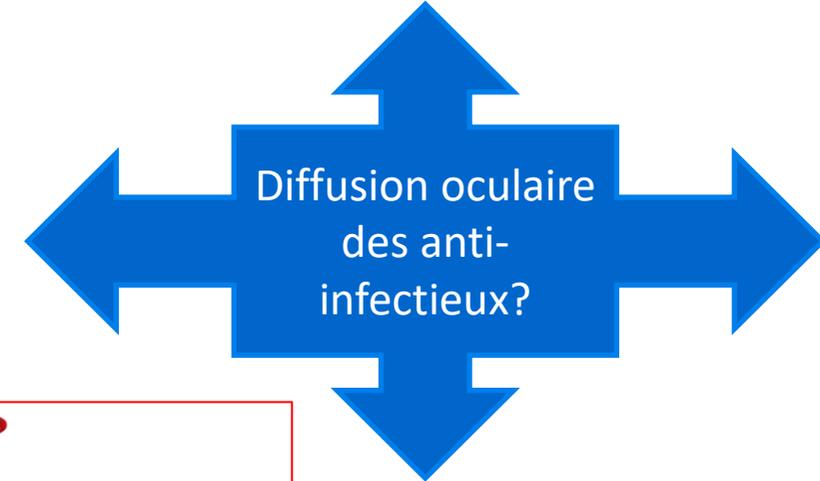
Il faut donc trouver la bonne porte d'entrée



Caractéristique ATB (solubilité/ liaison protéique): ✓

Diffusion oculaire ⚡?

Clairance oculaire ⚡?



Œil: quelle partie/PK? ⚡?

Sévérité ✓

Pathogène/ sensibilité ✓ ⚡?

Pharmacokinetic Considerations

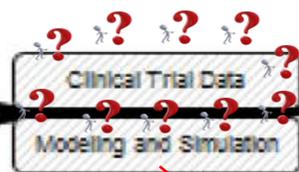
Relative Solubility
Protein Binding
Clearance Mechanism

Clinical Considerations

Site of Infection
Severity of Illness
Body Composition
Likely Pathogens
Local Resistance Patterns

Pharmacodynamic Considerations

Time Course of Bacterial Killing
Post-Antibiotic Effect
Preclinical Infection Models



Optimal Antibiotic Dosing Regimen

Pour quelle pathologie?
Quelle molécule?
Plusieurs?
Rythme et dose?
Modes administration?

Avenir?

Caractéristique ATB ✓

Toxicité oculaire ⚡?

Figure 1. Approach to the Infected Patient for the Provision of Optimal Antibiotic Therapy.

Les infections oculaires: Groupe 1 « œil extérieur »

	Localisation	Etiologie	Présentation clinique	Thérapeutique
BLEPHARITE	Orgelet : glande sébacée du cil	<i>S.aureus, SCN, C.acnes</i>	Gonflement paupière	Rifampicine OPH Incision+/- trt anti staph (cycline, azythro...)
	Chalazion : glande de Meibomius	Inflammation (sébacée) ou Staph	Gonflement paupière	Compresse chaudes DXM + Oxytétracycline OPH
SYST. LACRYMAL	Canaliculite: canalicule (drainage des larmes)	Flore: <i>SCN, C.acnes, Strepto, Actino</i> Plus rare: <i>P.aeruginosa, RGM</i>	Sécrétions mucopurulentes, conjonctivite récurrente	Drainage, DRP (dacryocystite), collyres ATB
	Dacryocystite: Sac lacrymal	<i>S.aureus, SCN, Pneumo, C.acnes, P.aeruginosa, H.influenzae, RGM</i>	Pu au niveau du sac lacrymal +/- cellulite	
PERI-ORBITE	Cellulite pré-septale: pas d'atteinte profonde	<i>S.aureus, Strepto, Pneumo, H.influenzae, Pyo</i>	Pas de douleur oculaire, œil rouge, oedème, notion sinusite, dent, cut, dacryocystite... Peu de fièvre	ATB systémiques
	Cellulite orbitaire: atteinte des tissus profonds et du globe	<i>S.aureus, Strepto, H.influenzae, Pyo, Bacteroïdes</i>	Douleur oculaire, fièvre, BAV, céphalée. Origine : sinus, dent, post-op...	Urgence, ATB IV + avis chir (OPH, neuro, ORL)
CONJONCTIVITE Œil rouge, pas de douleur ni BAV	Conjonctive : Muqueuse qui tapisse la face postérieure des paupières et la face ant du globe	Adénovirus+++ Coxsackie, enterovirus Rare: HSV, VZV (réactivation)	bilatérales Sécrétions claires Sensation de grain de sable Larmoiement, Contage (J5-J14)	Lavage sérum phy Collyre antiseptique Vitabact +/- ctc locaux Isolement (goutelette/contact), hygiène des mains,
		NN: <i>C.trachomatis</i> Adulte: <i>S. aureus, Haemophilus, S. pneumoniae</i> Enfant: <i>Haemophilus S. pneumoniae, Moraxella, S. epi</i> <i>N. Gonorrhoeae+++</i> Rare: <i>C.psitacci, C.pneumoniae, Microsporidie</i>	Unilateral Sécrétions purulentes	Lavage sérum phy Collyre ATB (Tobrex, Rifampicine, azythromycine)

Les infections oculaires: Groupe 2 « œil intérieur »

	Localisation	Etiologie	Présentation clinique	Thérapeutique
KERATITE Douleur/ œil rouge/ BAV « urgence », 4 ^{ème} cause de cécité	Cornée=> Lentille de contact (LC) Trauma Post chir Bactérienne/ fongique/ virale/ parasitaire	LC: <i>Staph aureus</i> , <i>Strepto</i> (75%) <i>Pyo</i> (20%) Mycobactéries Levure, filamenteux (asp, <i>Fusarium</i>) Amibes	Début brutal Photophobie Larmolement Douleur/ œil rouge/ BAV => perforation/ endoph/ énucléation	Collyres ATB: Tobra+Cipro VS collyres renforcés
		Post-trauma: Bactérie environnement, Champignons (rarissime, trauma végétal++)		Collyre amphotéricine B, fluco, vorico Vorico/Fluco PO
		Post-chir: <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>C. acnes</i> , <i>coagulase-negative staphylococci</i> , <i>viridans group streptococci</i> , <i>beta-hemolytic streptococci</i> , <i>coryneform bacteria/diphtheroids</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Moraxella spp.</i> , <i>Candida albicans</i> , and <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Mycobacterium chelonae</i>		Associer 2 collyres antiseptiques
		Bactéries: microbiote conjonctival: CNS, <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , and <i>C. acnes</i> . Non-anthraxis <i>Bacillus spp.</i> Can, <i>Moraxella</i> Levures: candida (lésion pre-existante, greffe), crypto, blastomyces Filaments: <i>Fusarium spp.</i> , <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Scedosporium apiospermum</i> , <i>Paecilomyces spp.</i> , and <i>Curvularia spp</i> (LC et trauma) Parasites: microsporidie (trauma), <i>Acanthamoeba</i> (LC) Virus: (contact direct/conjonctivite/hématogène/ neurotrope): ADV, EV, Cox, rubeole, Ebola, ArboV, HSV, VZV, CMV, EBV, HHV6,		Formes épithéliales : Aciclovir OPH Formes stromales : Zelitrex PO

Les infections oculaires: Groupe 2 « œil intérieur »

	Localisation	Etiologie	Présentation clinique	Thérapeutique
<p>Endophtalmie Douleur/ œil rouge/ BAV « urgence médicale » -Exogène -Endogène</p> <p>Panophtalmie</p>	<p>Inflammation du vitré</p> <p>Endophtalmie + atteinte de tout l'œil y compris sclère et tissus adjacents.</p>	<p>Exogène: (microflore conjonctive/ peau / environnement) <i>CNS, Streptococcus spp., S. aureus, and Bacillus spp., P. aeruginosa, Nocardia spp, Candida, fusarium, Aspergillus</i></p> <p>-Post- Trauma: fongique</p> <p>-Cataracte: <i>CNS, streptococci, enterococci, and S. aureus. P. aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia, Candida species, Nocardia species, RGM</i></p> <p>- Post-IVT: (0.013% d'Eex): <i>staphylococci and streptococci++, Pseudomonas, Acinetobacter, Stenotrophomonas, Burkholderia, Enterobacterales, Fusarium spp., and Bipolaris spp.</i></p> <p>-Post « Bleb »: SCN ou strepto</p> <p>-Tube intraoculaire ou shunt: <i>C.acnes ou RGM</i></p>	<p>Douleur/ œil rouge/ BAV/oedème de cornée, hypopion, réaction CA</p>	<p>Injections intra vitréennes +/- ATB systémiques Vitrectomie Corticoïdes</p>
		<p>Endogène:</p> <p>-Bactérie: <i>S.aureus, Strepto (pneumocoque), Meningocoque, KPHV,E.coli, Pyo, Bacillus cereus, Listeria</i></p> <p>-Champignons: <i>Candida, aspergillus, autres levures et dimorphiques</i></p>		
<p>RETINITE « urgence médicale »</p>	Rétine	<p>mmunocompétent HSV, VZV+/- toxo, syphilis</p> <p>ImmunoD (VIH) CMV +/- toxo, syphilis</p> <p>Emboles septiques: <i>Candida, endocardite</i></p>	<p>+/- œil rouge/ BAV++/ pas de douleur</p>	<p>HSV : Aciclovir IV VZV : Foscarnet + Ganciclovir CMV : Rovalcyte PO Traitement systémique</p>



PK/PD et Kératite



La surface oculaire: site complexe!

Quelles solutions?

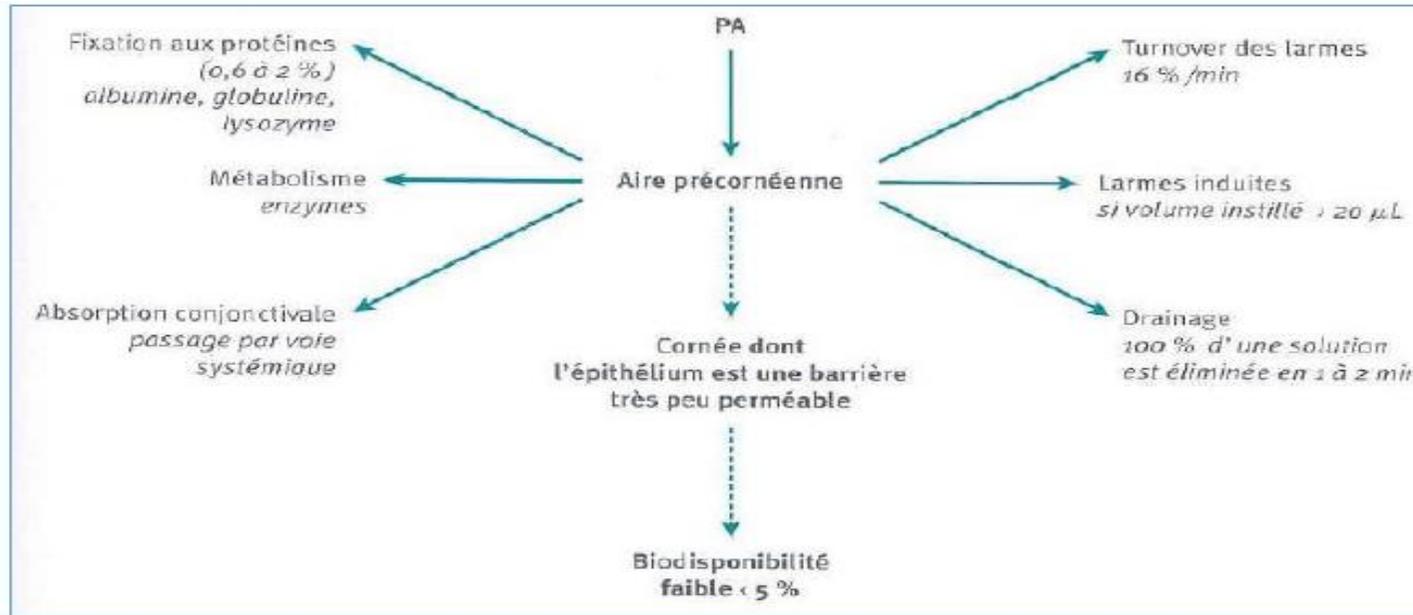


Figure 5 : Facteurs affectant la biodisponibilité des principes actifs après instillation ou application des préparations ophtalmiques ⁷

Le traitement de référence: Collyre officine ou renforcé:
Fluoroquinolones vs « TGV »

Injection sous-conjonctival si atteinte scléral

Trt systémique: si atteinte tissus adjacent, perforation cornéenne, Gonocoque
Doxycycline pour un effet anti-collagénase (diffusion cornéenne...)

Le film lacrymal:

- ⇒ Administrations répétée (dose de charge)
- ⇒ Galénique (gel?)
- ⇒ Volume des gouttes
- ⇒ Optimisation l'administration

Cornée et conjonctive:

- ⇒ BPM
- ⇒ Concentration (collyre fortifiés)
- ⇒ Etat de la cornée
- ⇒ Lipophilie/ hydrophilie (FQ)

Elimination (CA et Syst.lacrima):

- ⇒ Concentration (collyre fortifiés)
- ⇒ Mode administration



Figure 19 : Administration d'un collyre (Omedit Pays de la Loire)

Quels anti-infectieux pour les kératites?

Tableau 5.

Traitement des kératites bactériennes : exemples de protocoles antibiotiques. Quel que soit l'antibiotique prescrit, renforcé ou non, une « dose de charge » (instillations répétées toutes les cinq à dix minutes la première heure de traitement) permet d'obtenir rapidement des concentrations cornéennes satisfaisantes. Le respect d'un intervalle de cinq minutes entre chaque instillation de collyre est nécessaire. Les collyres sont ensuite prescrits à la posologie d'une goutte par heure pendant 48 heures. L'utilisation de pommades antibiotiques est à éviter à la phase aiguë de l'infection pour ne pas diminuer la pénétration des collyres. Néanmoins, cette forme galénique a pour avantage d'augmenter le temps de contact cornéen et est particulièrement utile chez l'enfant ou en application nocturne, une fois l'infection contrôlée.

Kératites bactériennes menaçant la vision (critères de gravité locaux 1-2-3 présents) : associations de collyres renforcés (pharmacies hospitalières) dans le cadre d'une hospitalisation	Ticarcilline (6,6 mg/ml) + gentamycine (15 mg/ml) + vancomycine (50 mg/ml) Ceftazidime (20 mg/ml) + vancomycine (50 mg/ml) Céfazoline (50 mg/ml) + tobramycine (20 mg/ml) Céfazoline (50 mg/ml) + quinolone
Kératites bactériennes ne menaçant pas immédiatement la vision (critères 1-2-3 absents) : associations de collyres d'officine Suivi ambulatoire rapproché	Quinolone ± aminoside Quinolone ± rifamycine

Tableau 6.

Traitement des kératites bactériennes : antibiotiques pour injections sous-conjonctivales. Les antibiotiques sont dilués dans une solution de chlorure de sodium (NaCl) à 0,9 %.

DCI	Préparation	Injection	Dose
Céfazoline Ceftazidime Céftriaxone	200 mg/ml	0,5 ml	100 mg
Gentamycine Tobramycine Amikacine	40 mg/ml	0,5 ml	20 mg
Vancomycine	50 mg/ml	0,5 ml	25 mg
Érythromycine	100 mg/ml	0,5 ml	50 mg
Bacitracine	10 000 U/ml	0,5 ml	5000 U
Ticarcilline	200 mg/ml	0,5 ml	100 mg

DCI : dénomination commune internationale.

AFSSAPS, 2004

Leeming, Clin Pharm, 1999

T.Bourcier, EMC 2020

AOO guidelines, 2018

Recommandations américaines

TABLE 2 ANTIBIOTIC THERAPY FOR BACTERIAL KERATITIS

Organism	Antibiotic	Topical Concentration	Subconjunctival Dose
No organism identified or multiple types of organisms	Cefazolin or vancomycin	25–50 mg/ml	100 or 25 mg in 0.5 ml
	with Tobramycin or gentamicin	9–14 mg/ml	20 mg in 0.5 ml
	or Fluoroquinolones*	Various†	
Gram-positive cocci	Cefazolin	50 mg/ml	100 mg in 0.5 ml
	Vancomycin‡	10–50 mg/ml	25 mg in 0.5 ml
	Bacitracin‡	10,000 IU	
	Fluoroquinolones*	Various†	
Gram-negative rods	Tobramycin or gentamicin	9–14 mg/ml	20 mg in 0.5 ml
	Ceftazidime	50 mg/ml	100 mg in 0.5 ml
	Fluoroquinolones	Various†	
Gram-negative cocci§	Ceftriaxone	50 mg/ml	100 mg in 0.5 ml
	Ceftazidime	50 mg/ml	100 mg in 0.5 ml
	Fluoroquinolones	Various†	
Gram-positive rods (Nontuberculous mycobacteria)	Amikacin	20–40 mg/ml	20 mg in 0.5 ml
	Clarithromycin	10 mg/ml	
	Azithromycin¶	10 mg/ml	
	Fluoroquinolones	Various†	
Gram-positive rods (<i>Nocardia</i>)	Sulfacetamide	100 mg/ml	
	Amikacin	20–40 mg/ml	20 mg in 0.5 ml
	Trimethoprim/sulfamethoxazole:		
	trimethoprim	16 mg/ml	
sulfamethoxazole	80 mg/ml		

Modified with permission from the American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course Subcommittee. Basic Clinical and Science Course. External Disease and Cornea: Section 8, 2017–2018. Table 10-6. San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 2017.

* Fewer gram-positive cocci are resistant to gatifloxacin, moxifloxacin, and besifloxacin than other fluoroquinolones.

† Besifloxacin 6 mg/ml; ciprofloxacin 3 mg/ml; gatifloxacin 3 mg/ml; levofloxacin 15 mg/ml; moxifloxacin 5 mg/ml; ofloxacin 3 mg/ml, all commercially available at these concentrations.

‡ For resistant *Enterococcus* and *Staphylococcus* species and penicillin allergy. Vancomycin and bacitracin have no gram-negative activity and should not be used as a single agent in empirically treating bacterial keratitis.

§ Systemic therapy is necessary for suspected gonococcal infection.

¶ Data from Chandra NS, Torres MF, Winthrop KL. Cluster of *Mycobacterium chelonae* keratitis cases following laser in-situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol.* 2001;132(6):819-30.

Et In Vivo?

Topical antibiotics for the management of bacterial keratitis: an evidence-based review of high quality randomised controlled trials

Elissa M McDonald,¹ Felix S F Ram,² Dipika V Patel,¹ Charles N J McGhee¹

Collyre de fluoroquinolones (Oflo/ Cipro/ moxiflo) = collyre renforcé (BL+ aminoside)
Moins de toxicité, Grade de sévérité modéré=> optimisation de la PK

- ⇒ Attention au Spectre des Quinolones: Optimisation de la PD (LVX?)
- ⇒ Documentation +/-antibiogramme

Am J Ophthalmol. 2008 Mar;145(3):409-412. doi: 10.1016/j.ajo.2007.11.004. Epub 2008 Jan 22.

Does in vitro susceptibility predict clinical outcome in bacterial keratitis?

Chen A¹, Prajna L, Srinivasan M, Mahalakshmi R, Whitcher JP, McLeod S, Lietman TM, Acharya NR.

RESULTS: MIC was associated with three-month infiltrate/scar size: each two-fold increase in MIC was associated with a 0.33-mm average diameter increase in scar size (P=.01). MIC was not associated with three-month BSCVA (P=.71) or time to epithelialization (P=.35).



Article

Antibiotics Used in Empiric Treatment of Ocular Infections Trigger the Bacterial Rcs Stress Response System Independent of Antibiotic Susceptibility

Nathaniel S. Harshaw, Nicholas A. Stella, Kara M. Lehner[†], Eric G. Romanowski[✉], Regis P. Kowalski[✉] and Robert M. Q. Shanks^{*✉}

Comment la PK/PD peut-elle nous aider?

- **Connaitre le spectre anti-microbien des molécules:**
 - Optimisation de la documentation
 - Coopération: Ophthalmologue/ microbiologiste/ Infectiologues
- **Choisir les molécules avec la meilleur diffusion vs activité intrinsèque vs toxicité**
- **Etude randomisée? Développement de nouveaux collyres**

Table 2: Empiric therapy - comparison of fluoroquinolones

	Ciprofloxacin	Gatifloxacin	Moxifloxacin
Gram-positive cover	Fair	Good	Very good
Gram-negative cover	Very good	Good	Fair
Penetration	Fair	Good	Very good
Tolerance	Fair	Good	Good
Dosing	Hourly	Lower 2 hourly	Lowest 4 hourly
Cost	Low	Moderate	Higher

Table 1: Comparison of fluoroquinolones and fortified eye drops

Fluoroquinolones (FQ)	Fortified drops
Cheaper	More expensive
Readily available	Need to be prepared
Stable	Preferable to refrigerate
Shelf-life of a month	Shelf-life of one week
Less toxic	More toxic
Gram-positive coverage poor with old generation	Better

Cornea

Pharmacokinetics of Meropenem for Use in Bacterial Keratitis

Henri Sueke,^{*,1,2} Stephen Kaye,^{1,2} Mark C. Wilkinson,³ Stephnie Kennedy,² Victoria Kearns,² Yalin Zheng,² Paul Roberts,⁴ Stephen Tuft,⁵ and Timothy Neal⁴

Choix de la molécule

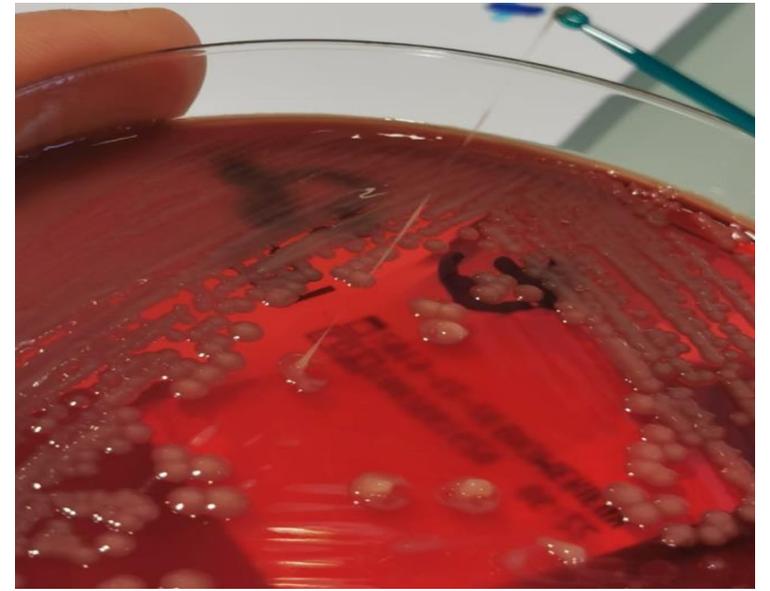
Tableau 4.

Principaux antibiotiques locaux non associés disponibles en France et utilisés pour le traitement des kératites bactériennes. Les collyres renforcés sont à conserver au réfrigérateur à + 4 °C. Les spectres sont donnés à titre indicatif, et sont à vérifier par un antibiogramme.

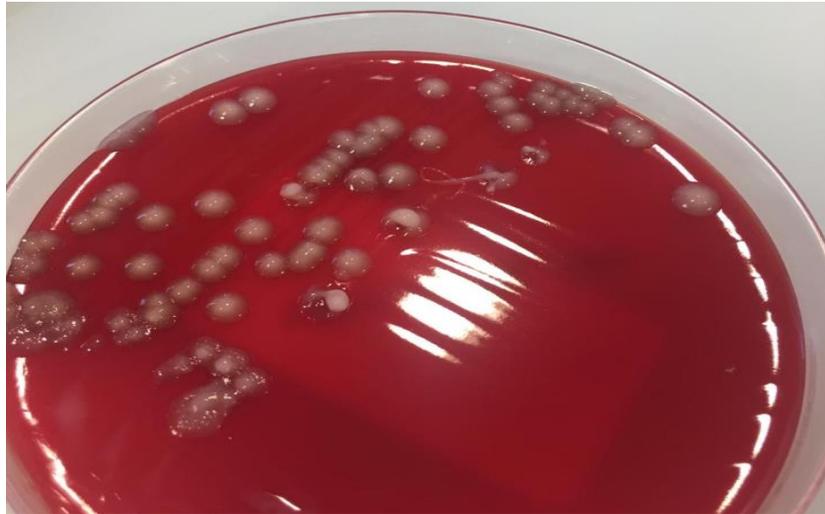
Antibiotique	Famille	Spectre habituel	Collyre renforcé (concentration/solvant/durée de conservation)			Collyre/pommade d'officine	Principaux inconvénients/ effets indésirables
Céfazoline	Céphalosporine 1 ^{re} génération	Staphylocoques MétiS Streptocoques Certaines BGN (<i>E. coli</i> , <i>Haemophilus</i>)	50 mg/ml	NaCl 0,9 %	3 jours	-	Allergie Instabilité en solution Mauvaise pénétration cornéenne
Ceftazidime	Céphalosporine 3 ^e génération	Staphylocoques MétiS La plupart des BGN	12,5, 20 ou 50 mg/ml	NaCl 0,9 %	10 jours	-	
Céfotaxime	Céphalosporine 3 ^e génération		50 mg/ml	BSS	7 jours	-	
Ticarcline	Carboxypénicilline	Streptocoques BGN (sauf klébsielles) Certaines bactéries anaérobies	6,6 mg/ml	NaCl 0,9 %	30 jours	-	Allergie Instabilité en solution Mauvaise pénétration cornéenne
Pipéracilline	Uréidopénicilline	Streptocoques BGN	20 mg/ml	NaCl 0,9 %	7 jours	-	Toxicité locale
Imipénème	Carbapénème	Streptocoques Staphylocoques MétiS BGN	2 ou 5 mg/ml	NaCl 0,9 %	3 jours	-	
Vancomycine	Glycopeptide	Cocci à Gram + Certains BGP	25 ou 50 mg/ml	Eau PPI	30 jours	Gentalline® collyre 0,3 % et pommade ophtalmique 0,3 %	Toxicité locale
Gentamicine	Aminoside	BGN BGP (inactifs sur streptocoques et anaérobies)	15 mg/ml	NaCl 0,9 %	3 jours	Néomycine Diamant® collyre 3500 UI/ml	
Néomycine			-	-	-	Tobrex® collyre 0,3 % et pommade ophtalmique 0,3 % Tobrabort®	
Tobramycine			20 mg/ml	NaCl 0,9 %	3 jours	-	
Amikacine			25 à 30 mg/ml	NaCl 0,9 %	7 jours	-	
Bacitracine	Polypeptide	CGP Certaines BGN	5000 UI/ml	NaCl 0,9 %	7 jours	-	
Colimycine		BGN (sauf <i>Serratia</i> , <i>Proteus</i> , <i>Bacteroides</i>)	125 000 UI/ml	NaCl 0,9 %	3 jours (flacon opaque)	Azyter® collyre 15 mg/g	
Azythromycine	Macrolide	Cocci à Gram négatif ou positif Certaines BGN Certaines mycobactéries <i>Chlamydia</i>	-	-	-	Gentalline® collyre 0,3 % et pommade ophtalmique 0,3 %	Sélection rapide de mutants résistants en monothérapie
Rifamycine	Rifamycine	Gram positif	-	-	-	Rifamycine Chibret® collyre 1 000 000 UI/100 ml et pommade ophtalmique 1 000 000 UI/100 g	Pénétration cornéenne variable Dépôts cornéens Résistances
Norfloxacine	Fluoroquinolone 2 ^e génération	Staphylocoques MétiS, Staphylocoques MétiR	-	-	-	Chibroxine® collyre 0,3 %	
Ofloxacine		inconstamment sensibles, Streptocoques modérément sensibles, BGN	-	-	-	Exocine® collyre 0,3 % Quinofree® 1,5 mg/0,5 ml	
ciprofloxacine			-	-	-	Ciloxan® collyre 0,3 % et pommade ophtalmique 0,3 %	
Linézolide	Oxazolidinedione	Spectre large à Gram positif					

MétiS : sensibles à la méticilline ; MétiR : résistants à la méticilline ; BGN : bactéries à Gram négatif ; CGP : cocci à Gram positif ; BGP : bacilles à Gram positif ; PPI : pour préparation injectable ; NaCl : chlorure de sodium.

Les vieilles molécules et les nouvelles molécules?



PK/PD et Endophtalmie



Endophthalmitis

M. L. Durand^{1,2,3}

1) Infectious Disease Service, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

Pour quelle pathologie?
Quelle molécule?
Plusieurs?
Rythme et dose?
Modes administration?



PK/PD

2) Infectious Disease Service, Massachusetts General Hospital and 3) Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Clin Microbiol Infect 2013; **19**: 227–234

TABLE 1. Types of endophthalmitis, common pathogens, and treatment

Type	Most common pathogens	Initial intravitreal treatment ^a	Vitrectomy necessary ^c	Need to remove artificial intra-ocular lens?	Initial systemic antibiotics ^b
Acute post-cataract	Coagulase-negative staphylococci (70% of cases), other Gram-positive cocci (25%)	Intravitreal vancomycin plus ceftazidime	Yes, if severe infection or fungal aetiology	No, unless fungal aetiology	Value unknown, rarely given
Chronic post-cataract	<i>Propionibacterium acnes</i>	Intravitreal vancomycin	Varies	Yes	No
Post-injection	Coagulase-negative staphylococci, viridans streptococci	Intravitreal vancomycin plus ceftazidime	Yes, if severe infection	No	Moxifloxacin or similar?
Bleb-related	Streptococci, <i>Haemophilus influenzae</i>	Intravitreal vancomycin plus ceftazidime	Most cases	No	Moxifloxacin or similar?
Post-traumatic	<i>Bacillus cereus</i> , coagulase-negative staphylococci (fungi in some cases)	Intravitreal vancomycin plus ceftazidime (plus amphotericin if fungi suspected)	Most cases	Varies (always if fungal)	Intravenous vancomycin plus either ceftazidime or ciprofloxacin
Endogenous bacterial	<i>Staphylococcus aureus</i> , streptococci, Gram-negative bacilli (e.g. <i>Klebsiella</i>)	Intravitreal vancomycin plus ceftazidime (or amikacin)	Yes, nearly all cases	No	Intravenous antibiotics tailored to systemic infection
<i>Candida</i>	<i>Candida</i> species	Intravitreal amphotericin (or voriconazole)	Yes, if vitritis	Often	Yes
Mould	<i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i>	Intravitreal amphotericin	Yes	Yes	Yes

^aIntravitreal antibiotics are given at the end of a vitrectomy case in the operating room, or as an office procedure without a vitrectomy (see text). Whereas initial therapy is empirical, subsequent injections may be tailored to culture results.

^bSystemic antibiotics alone are not effective in treating endophthalmitis, except for most cases of *Candida chorioretinitis* without vitritis. They are indicated in endogenous endophthalmitis and fungal endophthalmitis. Whether they are beneficial as adjunctive therapy in exogenous bacterial endophthalmitis is unknown (see text).

^cSee text for exceptions.

Quels sont les conditions locales?

Figure 4A, 4B

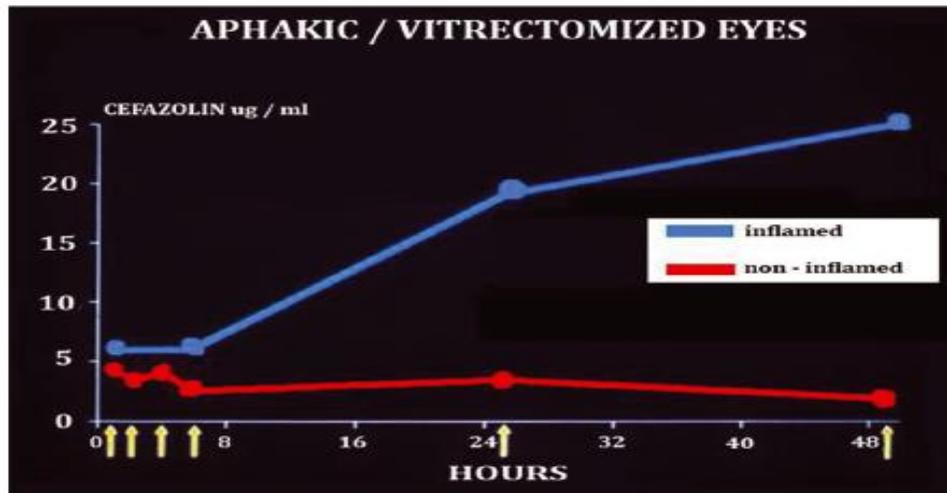
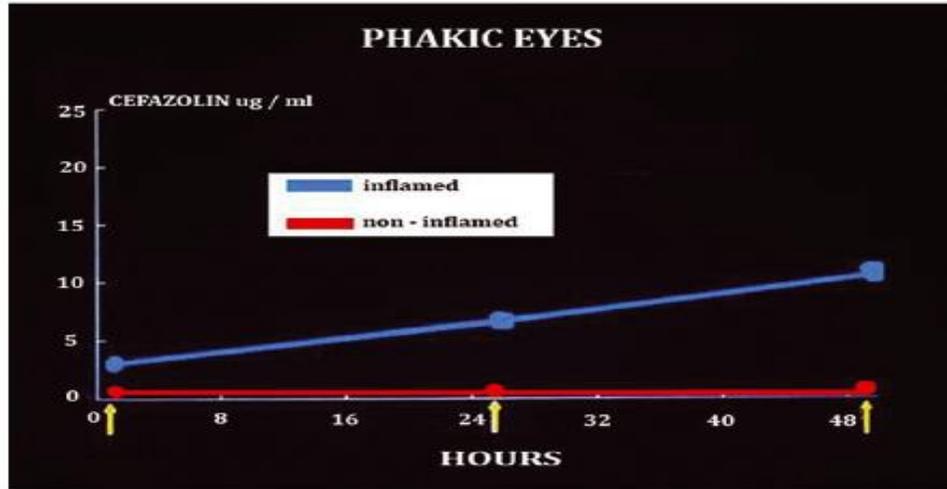
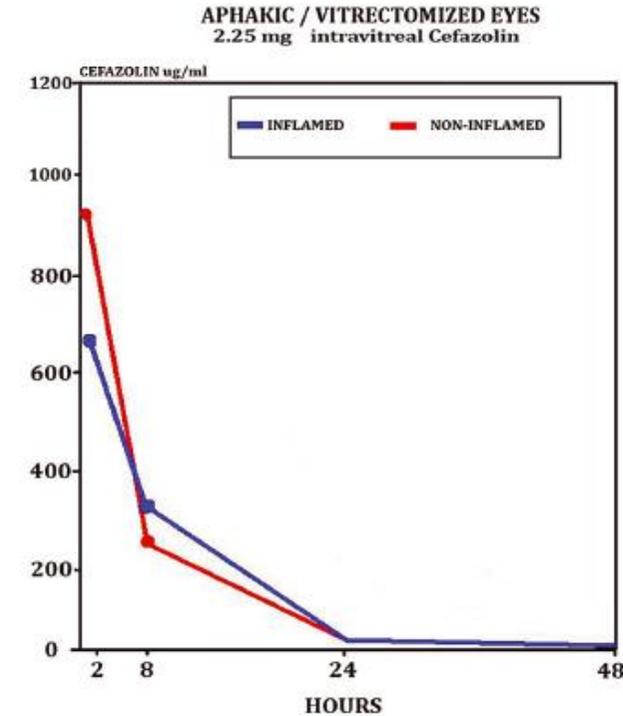
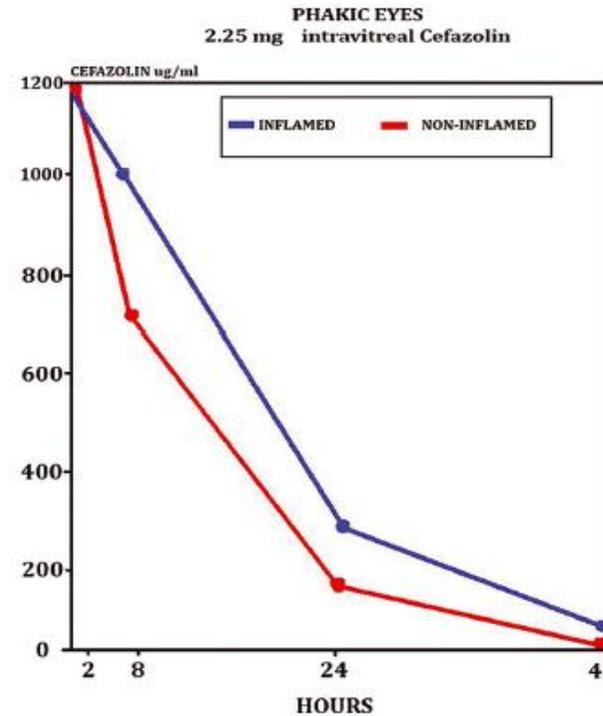


Figure A shows poor vitreous penetration in non-inflamed eyes, but a gradual increase in the presence of inflammation. However, aphakia and vitrectomy (Figure B) increase penetration even more substantially. Adapted from Martin et al. 1990.

Figure 3. Drug elimination rates in vitreous



Adapted from Ficker et al. 1990.

Inflammation?
Cristallin?
Vitrectomie?
Possibilité technique?

Quels sont les molécules systémiques qui diffusent?

Tienam (2-3g/j)+ Levo (1g/j) 10 jour?



Clinical Microbiology and Infection

Available online 14 February 2019

In Press, Corrected Proof 



Narrative review

Revisiting systemic treatment of bacterial endophthalmitis: a review of intravitreal penetration of systemic antibiotics

L. Brockhaus ¹  , D. Goldblum ², L. Eggenschwiler ², S. Zimmerli ³, C. Marzolini ¹

Caractéristiques requises:

- BPM
- Lipophile
- Faible fixation protéique
- Bactéricide
- Longue demi-vie
- Tolérance permettant de monter les doses

	Diffusion		
Moécule (coeff: V/S)	Œil phaque	Œil Aphaque/ Vitrectomie/	Utilisation recomandée
Vancomycine	Pas d'accumulation	[C] > CMI (lapin)	Non sauf si IVT associée
Penicilline (2%)	insuffisante	insuffisante	Non sauf HD/strepto
Céphalosporine -Cefazoline (lapin) -Ceftriaxone (Homme) (4%) -Ceftazidime (lapin) (30%) -Céfépime (8%)	Faible [C]>CMI strepto/enterobact 0 si pas d'inflammation Faible	[C]>CMI strepto (si inflammation) [C]>CMI enterobact (si inflammation) Pas de donnée	Cefazo/ ceftriaxone/ cefta OK si germe/ CMI connu et conditions favorables
Carbapénèmes - Imipénème (10%) - Meropénème (30%)	[C]>2 mg/L (œil sain) [C]+++ (œil sain)		Meropénème: très bonne diffusion, spectre large
Fluoroquinolones - LVX (30-50%) - Moxi (40%)	Faibles diffusions sauf moxiflo HD		Pas d'argument de PK pour leur utilisation sauf moxifloxacine
Rifampicine	Bonne diffusion		Peu de data
Daptomycine (30%)		1 case report, bonne diff si inflammation	A suivre
Linézolide (30-80%)	[C]>4 (œil sain)		Bonne diffusion

Bactrim	[c] insuffisante mais à dose non méningé		Pas assez de donnée pour son utilisation
Clarithromycine (20%)	faible		Pas d'argument de PK pour leur utilisation
Aminosides		Faible, > CMI	Non recommandé car alternative

Fiscella et al • Intraocular Penetration of Oral Levofloxacin

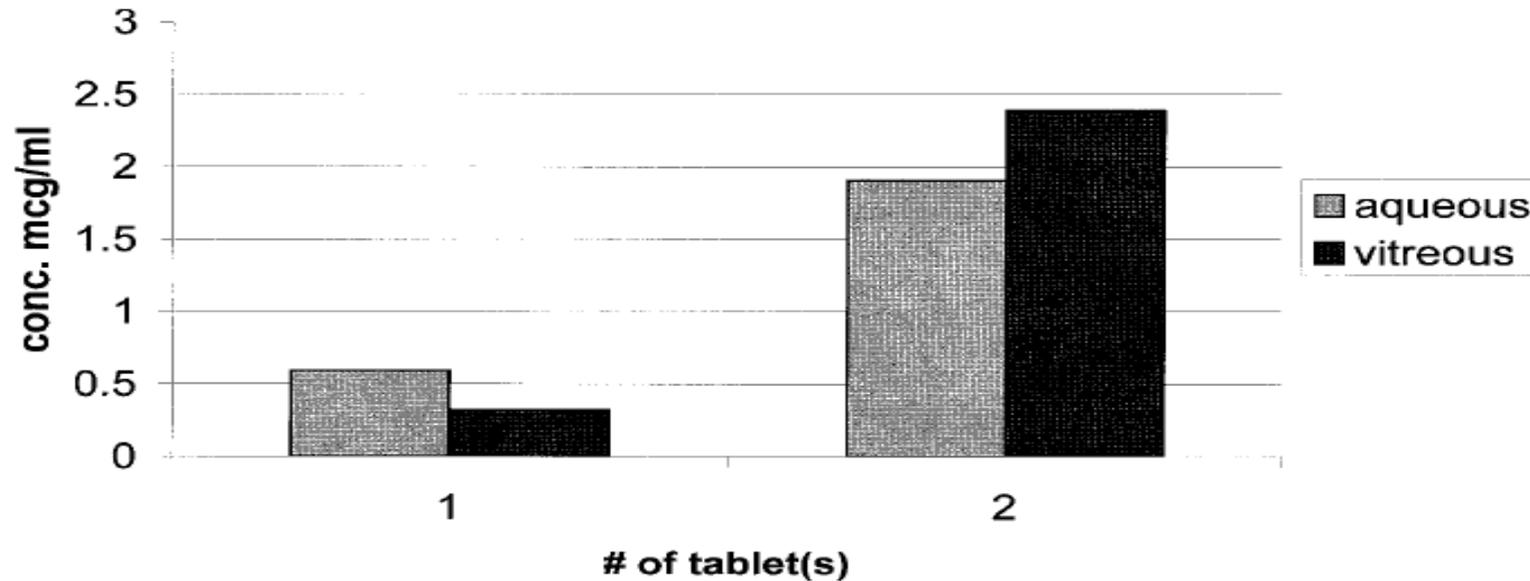


Figure 1. Levofloxacin mean aqueous/vitreous concentrations for one- and two-tablet doses.

Comment la PK/PD peut-elle nous aider?

- **Connaitre le spectre anti-microbien des molécules:**
 - Optimisation de la documentation
 - Coopération: Ophtalmologue/ microbiologiste/ Infectiologues
- **Choisir les molécules avec la meilleur diffusion vs activité intrinsèque vs toxicité**
 - Optimisation de l'administration des molécules
- **Choisir les molécules avec la meilleure diffusion vs activité intrinsèque et leurs posologies**
- **Etude randomisée?**
- **IVT vs trt systémique :**
 - Seul
 - En association
- **La vitrectomie**
- **Les corticoïdes?**

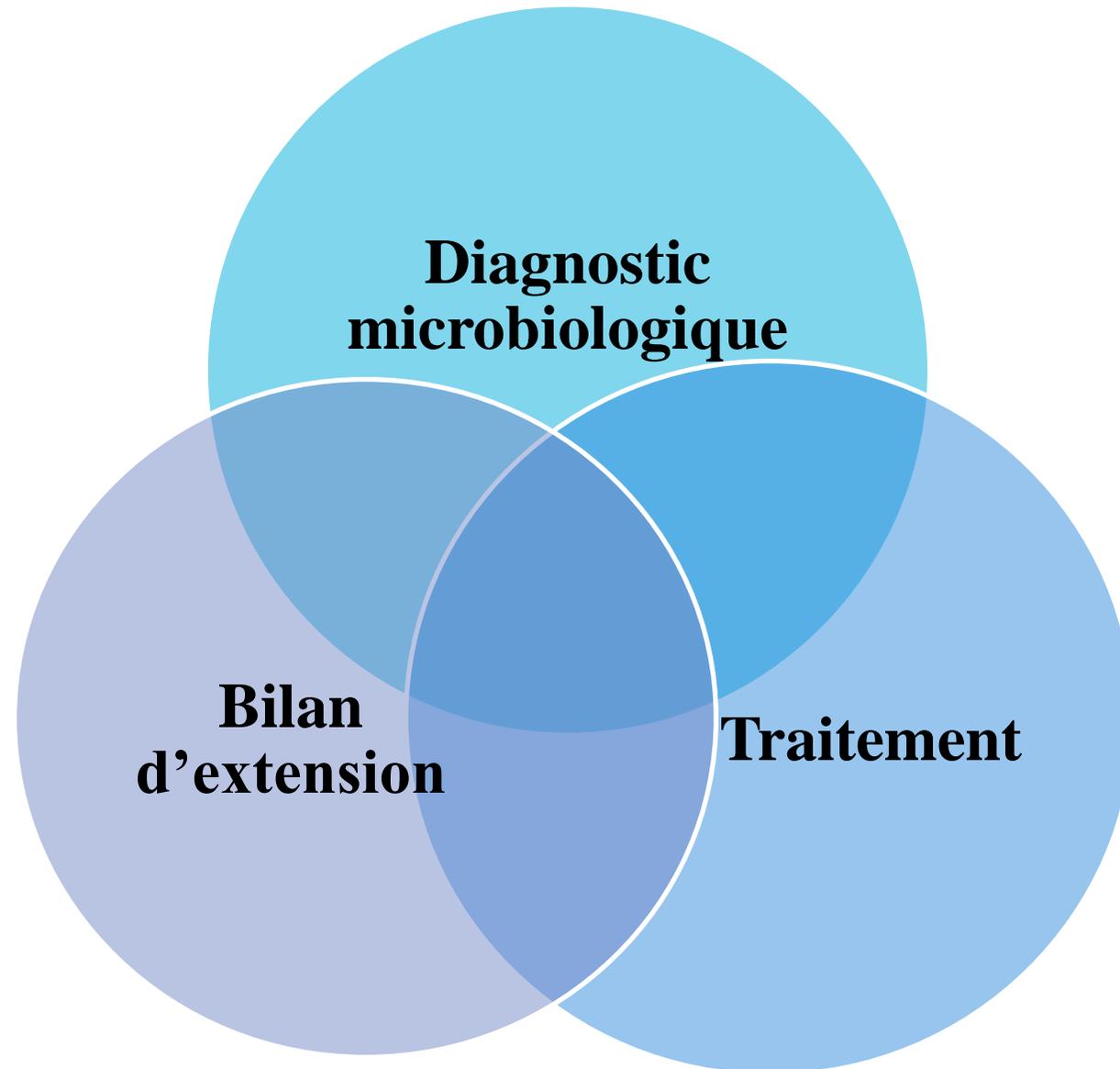


Focus: Endophtalmies endogènes

avec l'aide précieuse de Dr Daphné Dedieu

- 2 à 8% des endophtalmies
- Terrain d'immunodépression
- Variations microbiologiques
- Signes aspécifiques → 22% à 63% erreurs diagnostiques
- Pas de prise en charge diagnostique standardisée → 30% EE non documentées
- Pas de consensus thérapeutique → Traitement systémique 100%... Mais lequel ?
→ IVT ? Vitrectomie ? Corticothérapie ?
- Pronostic visuel péjoratif → AV finale < 1/20 chez 36% à 96% des patients
→ Perte du globe oculaire chez 19% à 36% des patients
- Risque de mortalité significatif → 4% à 38% de décès

Proposition de prise en charge de l'EE



Suspicion EE = urgence vitale et fonctionnelle

DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE

1^{ère} intention :

- 2 paires d'hémocultures
- PV au mieux et/ou PCA
 - o Culture bactériologique sur milieu enrichi ($\geq 100\mu\text{l}$)
 - o PCR 16S ($\geq 200\mu\text{l}$)
- Suspicion EE fongique*:
 - o Hémocultures, béta-D-glucane sang
 - o PV et/ou PCA : culture mycologique ($\geq 100\mu\text{l}$) + béta-D-glucane ($\geq 10-20\mu\text{l}$) +/- PCR 18S ($\geq 200\mu\text{l}$)
- Prélèvement de toute localisation secondaire : ponction d'abcès hépatique, ponction articulaire, PL, ECBU,...
 - o Culture
 - o +/- PCR si antibiothérapie préalable

2^{ème} intention : si absence de diagnostic microbiologique, discuter 2nd prélèvement par PV au mieux et/ou PCA

- PCR 16S +/- 18S ($\geq 200\mu\text{l}$)
- NGS ($\geq 200\mu\text{l}$)
- Béta-D-glucane ($\geq 10-20\mu\text{l}$)

BILAN D'EXTENSION / PORTE D'ENTREE

- Examen clinique
- TDM TAP injecté systématique
- IRM cérébrale systématique si *K. pneumoniae* et/ou signes neurologiques
- ETT +/- ETO selon les germes et critères de Duke (recommandations ESC 2015)
- Autres examens selon les points d'appels cliniques (IRM du rachis, TEP TDM, PL,...)

Avis infection oculaire Cochin: 01.58.41.41.11

TRAITEMENT LOCAL

A discuter selon l'AV, l'intensité de la hyalite et autres lésions oculaires

1^{ère} intention :

- Traitements topiques, injections LB de corticoïdes
- IVT vancomycine (1mg/0,1ml) + ceftazidime (2,25mg/0,1ml)
- Suspicion EE fongique* : IVT amphotéricine B (0,005mg/0,1ml)
- Discuter la vitrectomie

Puis selon l'évolution clinique, l'identification du germe, le terrain : discuter la répétition des IVT, la vitrectomie, les corticoïdes intravitréens

TRAITEMENT SYSTEMIQUE

Probabiliste :

- 1^{ère} intention : méropénème IV 2gx3/j (perfusion prolongée sur 4h)
- 2^{ème} intention : linézolide 600mgx2/j + lévofloxacine 500mgx2/j IV ou PO
- Si gravité (qSOFA** ≥ 2) : ajout amikacine 25mg/kg/j sur 30 min

Ciblé :

- Fonction du germe et de sa sensibilité
- Fonction des localisations secondaires
- Choix d'une molécule à bonne diffusion intraoculaire

EE fongique suspectée* ou documentée :

- 1^{ère} intention :
 - o Fluconazole IV ou PO (12mg/kg/j J1 puis 6-12mg/kg/j)
 - o Ou voriconazole IV ou PO (6mg/kg/12h J1 puis 4mg/kg/12h à jeun)
- 2^{ème} intention : amphotéricine B liposomale IV (3mg/kg/j) +/- flucytosine orale (25mg/kg/6h)

Durée :

- EE bactérienne isolée : 2 à 3 semaines
- EE fongique isolée : 4 à 6 semaines
- Adaptée selon les localisations secondaires et l'évolution des lésions oculaires

Conclusion

- Peu de données in vivo
- PEC multidisciplinaire
- Traitement « topique »
- Optimisation du diagnostic
- Optimisation des anti infectieux
 - Mode d'administration
 - Choix de la molécule
- Les antibiotiques systémiques, c'est pas automatique

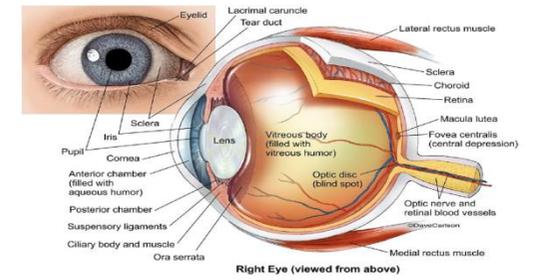


FIG 1 Anatomy of the eye and surrounding tissues. (Licensed from <https://www.carlsonstockart.com/photo/human-eye-anatomy-illustration-1/>)

Infections en ORL

Infections complexes sur le plan PK/PD?

- OtiteS: externe, moyenne aigue, **maligne externe**
- AngineS
- SinusiteS

Quelles données PK/PD?

- La diffusion des principales molécules est satisfaisante:
 - Macrolides, amoxicillines: oreille, sinus, amygdales (1985)
 - Ofloxacine: sinus (1993)
 - Augmentin 2gx2: sinusite à Pneumocoque (2006)
 - Augmentin 1gx2: sinusite (2001)
 - Amoxicilline 1gx2: sinusite (1995)
 - Cefpodoxime: amygdale (1990)

Berezin A et al. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac. 1985

Tolsdorff P, Infection. 1993

Anon JB et al. Ear Nose Throat J. 2006

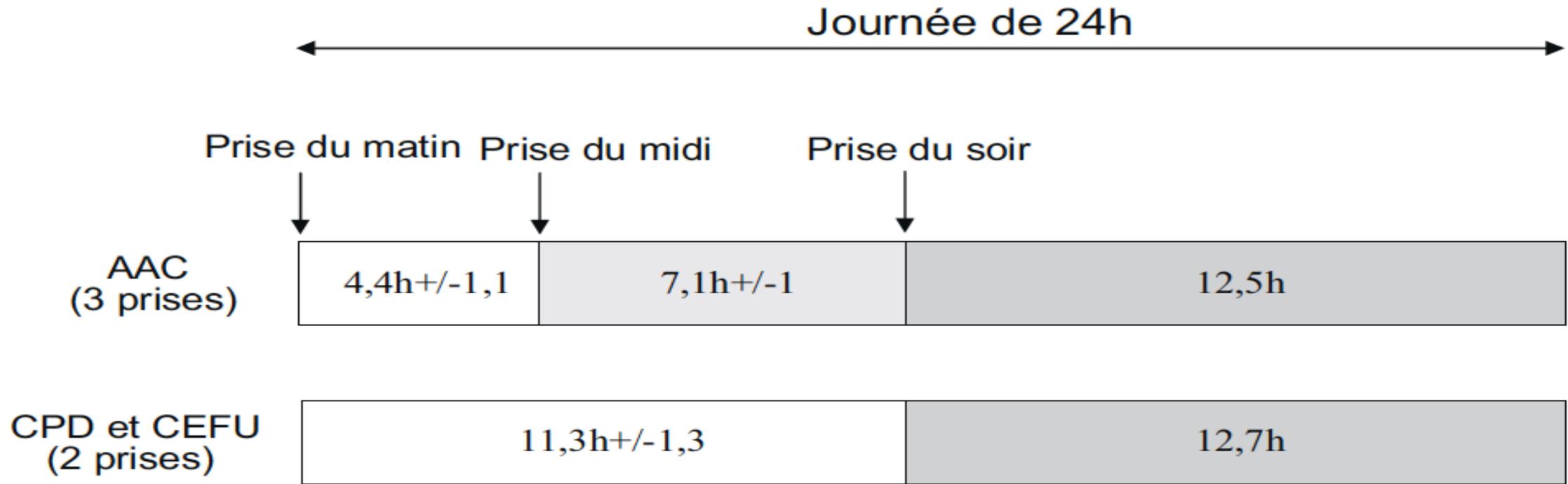
Kment G et al Eur Arch Otorhinolaryngol. 1995

Gehanno P et al J Antimicrob Chemother. 1990

Passàli D et al Acta Otorhinolaryngol Belg. 2001.

La PK en ORL: suivre les recommandations

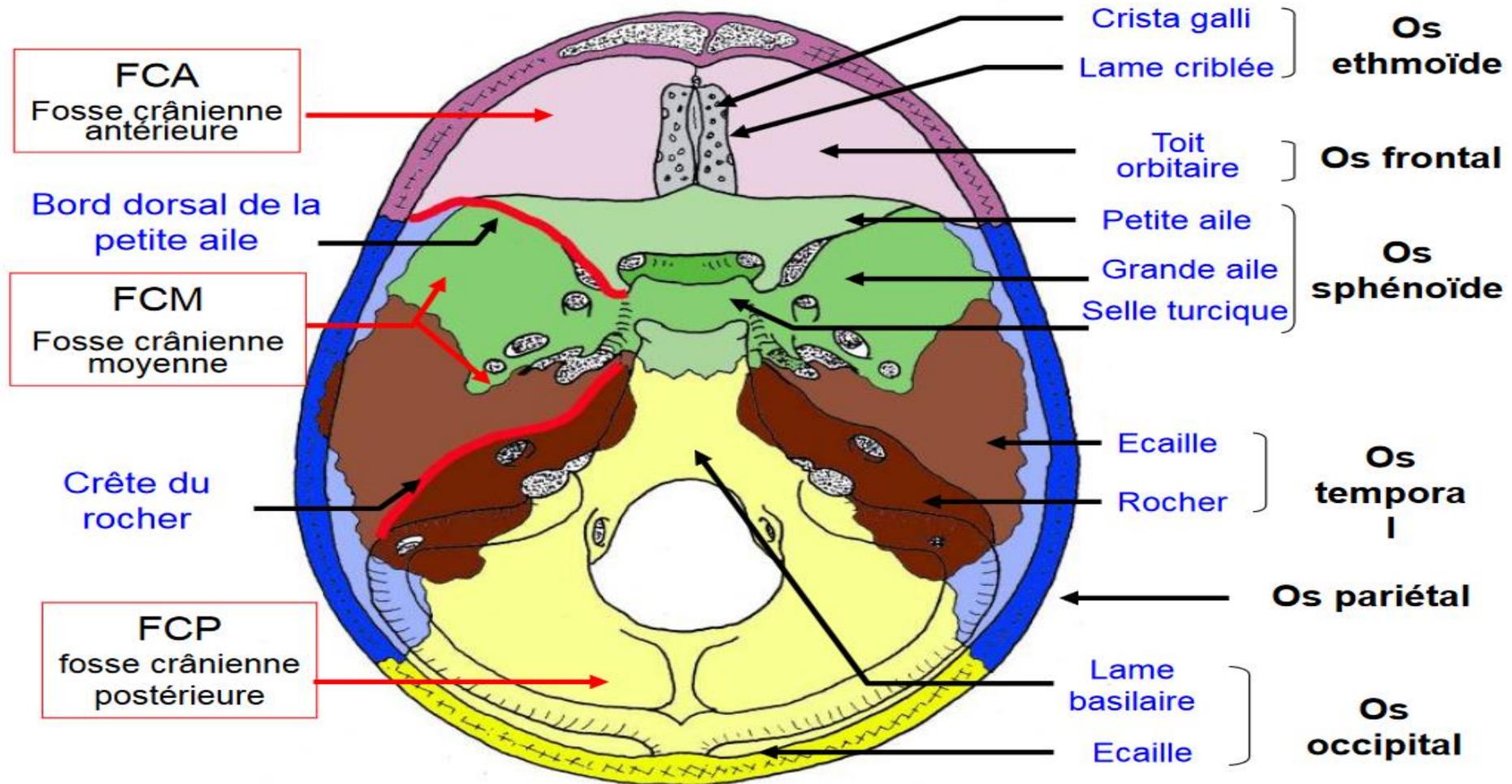
Horaires des Prises des Antibiotiques



Acceptabilité, compliance et rythme d'administration des antibiotiques

Archives de Pédiatrie 2011;18:611-616

Infection complexe en ORL: OME/ osteite de base du crâne



Base interne du crâne (fosses crâniennes et os)

Table 3. Common Pathogens Causing Cranial Osteomyelitis in Different Locations of Skull Base

Infection in Different Location of Skull

Common Causative Pathogens

Anterior skull base osteomyelitis

Bacteria: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacteroides* spp, *Peptostreptococcus*, *Mycobacterium tuberculosis*, microaerophilic *Streptococcus* spp, and nontuberculous *Mycobacterium* spp
Fungi: *Candida ciferi*, *Candida parapsilosis*, *Aspergillus* spp, and mucormycosis

Middle skull base osteomyelitis

Bacteria: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* spp, Nontuberculous *Mycobacterium* spp *Bacteroides* spp, *Peptostreptococcus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Proteus* spp, and *Klebsiella* spp
Fungi: *Aspergillus fumigates*, *Aspergillus niger*, mucormycosis, *Scedosporium apiospermum*, blastomycosis, and *Cryptococcus neoformans*
Mixed bacterial and fungal infections: occasionally

Posterior skull base osteomyelitis

Bacteria: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* spp, Nontuberculous *Mycobacterium* spp, anaerobes, *Mycobacterium tuberculosis*, and *Streptococcus* spp
Fungi: *Aspergillus fumigates*, *Aspergillus niger*, mucormycosis, *Scedosporium apiospermum*, blastomycosis, and *Cryptococcus neoformans*
Mixed bacterial and fungal infections: occasionally

OBM origine ORL

PE: Rhinosinusite, trauma, chirurgie.
Complications: Abscès sousperiostés, empyème sous dural, méningite, encéphalites, thrombophlébite
Présentations: céphalées frontales, méningisme, signes de loc, convulsions , rhinorrhées

PE: sinusite, mastoidite, Otite externe
Complications: nerfs craniens (IX,X,XI), ATM, Parotide, thrombophlébite sinus sigmoïde, VJI, méningite, abcès cérébral, SDI cervicale
Présentation: otorrhée, surdit , otalgie, cephal e, ATM, cellulite

Rare++, **PE:** extension de la base moy
Complications: c phal e, atteinte nerfs faciaux, atteinte prevertebrale, tronc basilaire

Current management of necrotising otitis externa in the UK: survey of 221 UK otolaryngologists

Gaurav Chawdhary^a, Miran Pankhania^b, Susan Douglas^b and Ian Bottrill^c

^aDepartment of Otolaryngology, Milton Keynes University Hospital, Milton Keynes, UK; ^bENT Department, Rotherham District General Hospital, Rotherham, UK; ^cDepartment of ENT, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK



Figure 2. Duration of treatment.

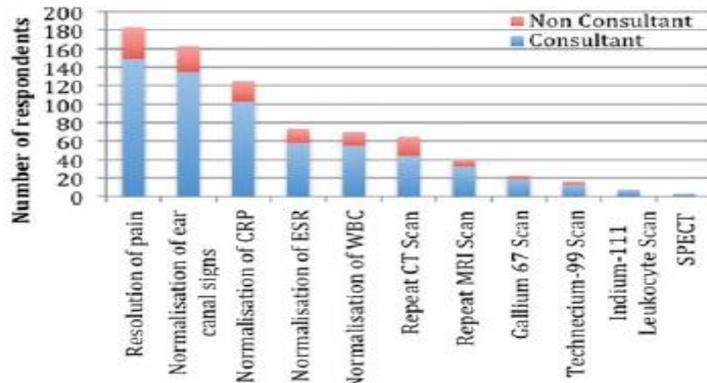


Figure 5. Monitoring of clinical resolution.

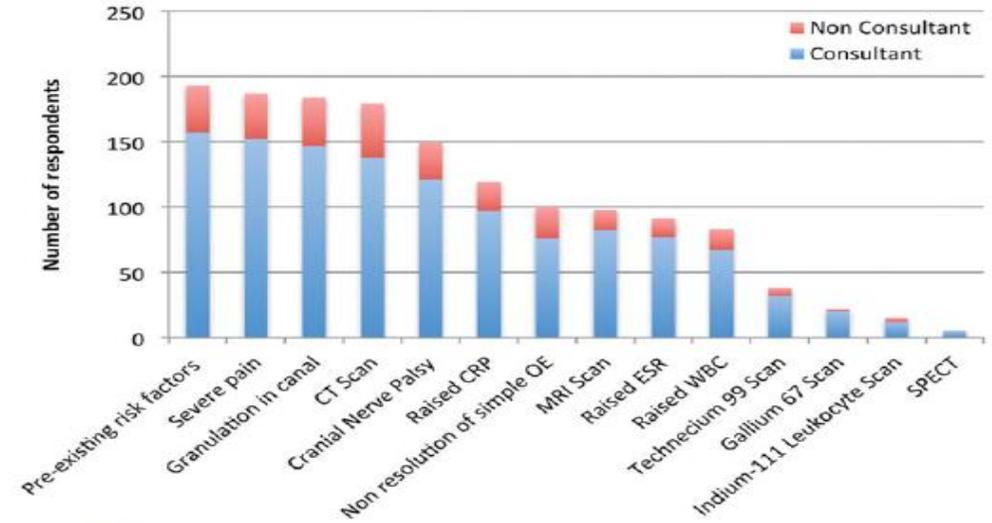


Figure 1. Criteria used to diagnose NOE.

PK et OME: diffusion osseuse:

TUE6-153-4 : Pénétration osseuse des antibiotiques

Pénétration osseuse bonne	Pénétration osseuse moyenne à faible
Rifampicine Fluoroquinolones Acide fusidique Clindamycine Cyclines	Aminosides Bêta-lactamines Cotrimoxazole Vancomycine

Traitement anti-infectieux

Pseudomonas:

Ceftazidime (100 mg/kg) par voie parentérale prolongé 4 -6 semaines
puis relayé/associé par voie orale par une fluoroquinolone antipyocyanique (ciprofloxacine, lévofloxacine) 6 semaines.

Staphylocoque:

B-Lactamines antistaphylocoque par voie systémique > 14 j
puis relayé/associé par voie orale par clindamycine/ fluoroquinolone/ rifampicine pendant 6 semaines.

Infection fongique

Amphotéricine/echinocandine par voie systémique puis azolé,(voriconazole +++) 3 à 6 mois

Hariga I,. Necrotizing otitis externa: 19 cases' report. Eur Arch Otorhinolaryngol 2010;267:1193-8

Phillips JS, Jones SE. Hyperbaric oxygen as an adjuvant treatment for malignant otitis externa. Cochrane Database Syst Rev. 2013

Hollis S, Evans K. Management of malignant (necrotising) otitis externa. J Laryngol Otol. 2011 Dec;125(12):1212-7.

Courson AM, Vikram HR, Barrs DM. What are the criteria for terminating treatment for necrotizing (malignant) otitis externa? Laryngoscope. 2014;124(2):361-2.

Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

Infections en Stomatologie

La cellulite dentaire

- Antibiothérapies de dermohypodermite bactériennes nécrosantes=> PK/PD peau et tissus mous
- Prise en charge chirurgicale

Conclusion

- Infections médico-chirurgicales
- PEC multidisciplinaire
- Traitement « topique »
- Optimisation du diagnostic
- Optimisation des anti infectieux
 - Mode d'administration
 - Choix de la molécule

Table 3
PD and Dosing Characteristics of Commonly Administered Antibiotics

Antibiotic	PD Index	PAE ^a	Dosing Paradigm
Beta-lactams	$fT_{>MIC}$	Minimal ^b	Higher frequency; prolonged infusions
Vancomycin	$fAUC:MIC$	--	Flexible
Fluoroquinolones	$fAUC:MIC$, $C_{max}:MIC$	Prolonged	Flexible; high dose
Aminoglycosides	$C_{max}:MIC$, $fAUC:MIC$	Prolonged	High dose, low frequency ^c

PAE = post-antibiotic effect; $fT_{>MIC}$ = percent of time free drug remains above the minimum inhibitory concentration; $fAUC:MIC$ = ratio of free drug area under the concentration-time curve to minimum inhibitory concentration; $C_{max}:MIC$ = ratio of maximum concentration to minimum inhibitory concentration

^aFor Gram-negative pathogens only

^bException: carbapenems (Prolonged)

^cException: enterococcal endocarditis (lower dose, higher frequency)

Tableau 1 Diffusion des principaux antibiotiques utilisés dans les infections neuroméningées

Molécule	Poids moléculaire (Da)	Liaison aux protéines plasmatiques (%)	Ratio de diffusion entre le LCS et le sérum ou le plasma en cas d'inflammation méningée (en cas d'absence d'inflammation)	Références
Bêtalactamines				
Amoxicilline	365	18	6 %	[19]
Cloxacilline	436	90	(1 %)	[15]
Pipéracilline	517	30	32 % (3 %)	[20,21]
Céfazoline	454	90	(6 à 12 %)	[16]
Céfépime	480	< 20	10 %	[22]
Ceftriaxone	554	95	14 % (1 %)	[13]
Céfotaxime	455	20 à 40	4 à 17 % (12 %)	[13]
Imipénem	299	20	14 à 50 %	[23,24]
Méropénème	383	2	14 à 31 % (9 %)	[17,18]
Acide clavulanique	199	22	8 % (4 %)	[16]
Tazobactam	300	20 à 30	(11 %)	[21]
Fluoroquinolones				
Ciprofloxacine	331	20 à 30	92 % (24 à 43 %)	[25–27]
Lévofloxacine	361	30 à 40	(71 %)	[28]
Antistaphylococciques				
Vancomycine	1 449	55	26 à 81 % (5 à 19 %)	[29–31]
Linézolide	337	31	100 % (56 à 77 %)	[29,32,33]
Daptomycine	1 621	90	5 % (0,5 %)	[34,35]
Rifampicine	823	80	(22 %)	[13]
Autres				
Fosfomycine	138	< 10	(27 %)	[36]
Sulfaméthoxazole	253	66	42 à 51 % (18 %)	[37,38]
Triméthoprime	290	45	24 à 30 (12 %)	[37,38]
Colistine	1 155	50	5 %	[39]
Tigécycline	586	71–89	(10 %)	[40]
Chloramphénicol	323	60	(60–70 %)	[41]

Les infections/ inflammations oculaires: Groupe 2 « œil intérieur»

<p>UVEITE, peut être un continuum de l'endophtalmie</p> <p>Douleur/ œil rouge/ BAV</p>	<p>Antérieure :</p> <p>Iris (iritis)</p> <p>Corps ciliaires (cyclite)</p>	<p>Inflammatoires: B27?</p> <p>Spondylarthropathie (HLAB27) Crohn, RCH</p> <p>Sarcoïdose, Behcet</p> <p>Arthrite juvénile Fuchs</p> <p>Infectieuses: Granulomateuse?</p> <p>HSV1 et 2, CMV, VZV, EBV</p> <p>Syphilis</p> <p>Hypersensibilité BK, HTLV1</p> <p>Lyme, brucella, rickettsies, leptospirose</p>	
	<p>Intermédiaire :</p> <p>Vitré (hyalite)</p>	<p>Sarcoïdose, SEP, MICI</p> <p>Lyme, Toxocara, Toxoplasme</p> <p>BK, syphilis</p> <p>Bartonelle, Whipple, HTLV1, Brucella</p>	
	<p>Postérieure :</p> <p>Choroïde</p> <p>Rétine</p>	<p>Toxoplasme++</p> <p>Candida++ Aspergillus</p> <p>HSV, VZV, CMV</p> <p><u>Atteinte méningée souvent associée:</u></p> <p>Syphilis</p> <p>BK</p> <p>Lyme, Bartonella, Rickettsia, Toxocara</p> <p><u>non infectieuses:</u></p> <p>Behcet, sarcoïdose, SEP</p>	