

*Quoi de neuf dans les infections intra-abdominales ?*



# PK-PD des antibiotiques

**Olivier MIMOZ**

*Département d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale  
& Inserm ERI-23, Pharmacologie des agents anti-infectieux*



# Conflits d'intérêt

---

Consultant – Bourses de recherche

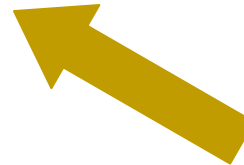
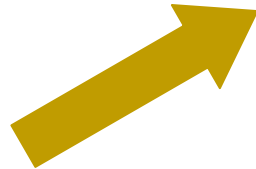
- MSD
- GlaxoSmithKline
- Sanofi Aventis

# Bactérie

Sensibilité - virulence  
Fréquence des mutants



# Guérison



# Patient

Etat immunitaire  
Tolérance

# Antibiotique

Pharmacocinétique  
Pharmacodynamie



# Pharmacocinétique ?

# Le péritoine

---

- Membrane formée de 2 feuillets – espace virtuel
- Richement vascularisée
- Jonctions intracellulaires lâches
- Surface d'échanges de 1,5 à 2 m<sup>2</sup>

# Distribution dans péritoine sain

---

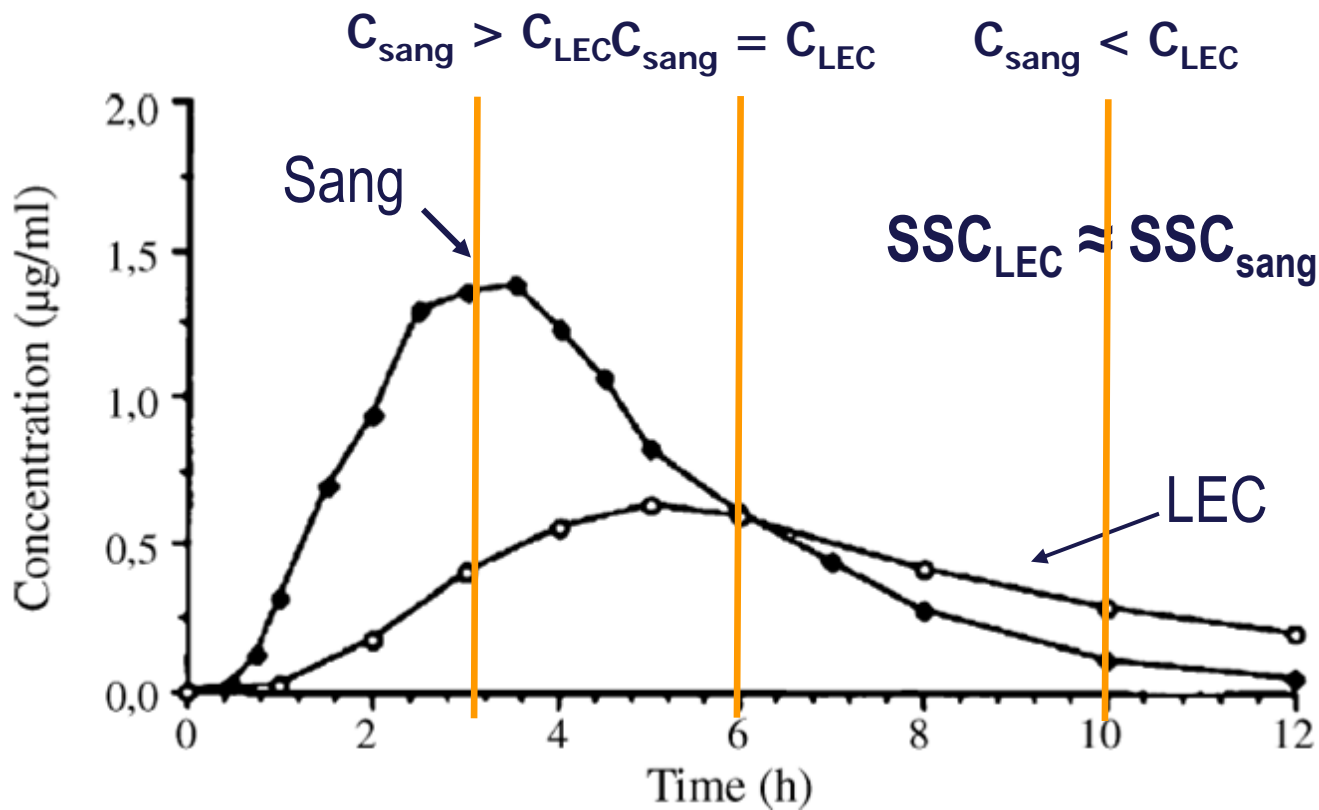
- Etudes nombreuses mais anciennes (>20 ans)
- Patient ASA 1 - Chirurgie réglée
- Dose unique (antibioprophylaxie)
- Le plus souvent, prélèvement unique, par apposition de papier buvard sur le péritoine, couplé à un prélèvement sanguin concomitant
- Dosages par méthodes microbiologiques
- Distribution = ratio des concentrations

# Péritoine sain

Antibiotique	Patients/prélèvements	Ratio péritoine/sang
Ampicilline	25/33	92±50%
Ticarcilline	38/38	70±13%
Céfotaxime	8/79	98±25%
Ceftazidime	31/136	62±13%
Imipénème	29/36	74±22%
Méropénème	24/29	95±32%
Métronidazole	10/10	74±10%
Clindamycine	10/10	41±7%
Téicoplanine	34/46	95±66%

# Suction-Induced Blister Fluid Penetration of Cefdinir in Healthy Volunteers Following Ascending Oral Doses

MONIQUE RICHER,<sup>1</sup> SYLVIE ALLARD,<sup>1</sup> LUC MANSEAU,<sup>1</sup> FRANÇOIS VALLÉE,<sup>1</sup>  
RAPHAEL PAK,<sup>2</sup> AND MARC LEBEL<sup>1\*</sup>





# Modifications PK chez l'agressé

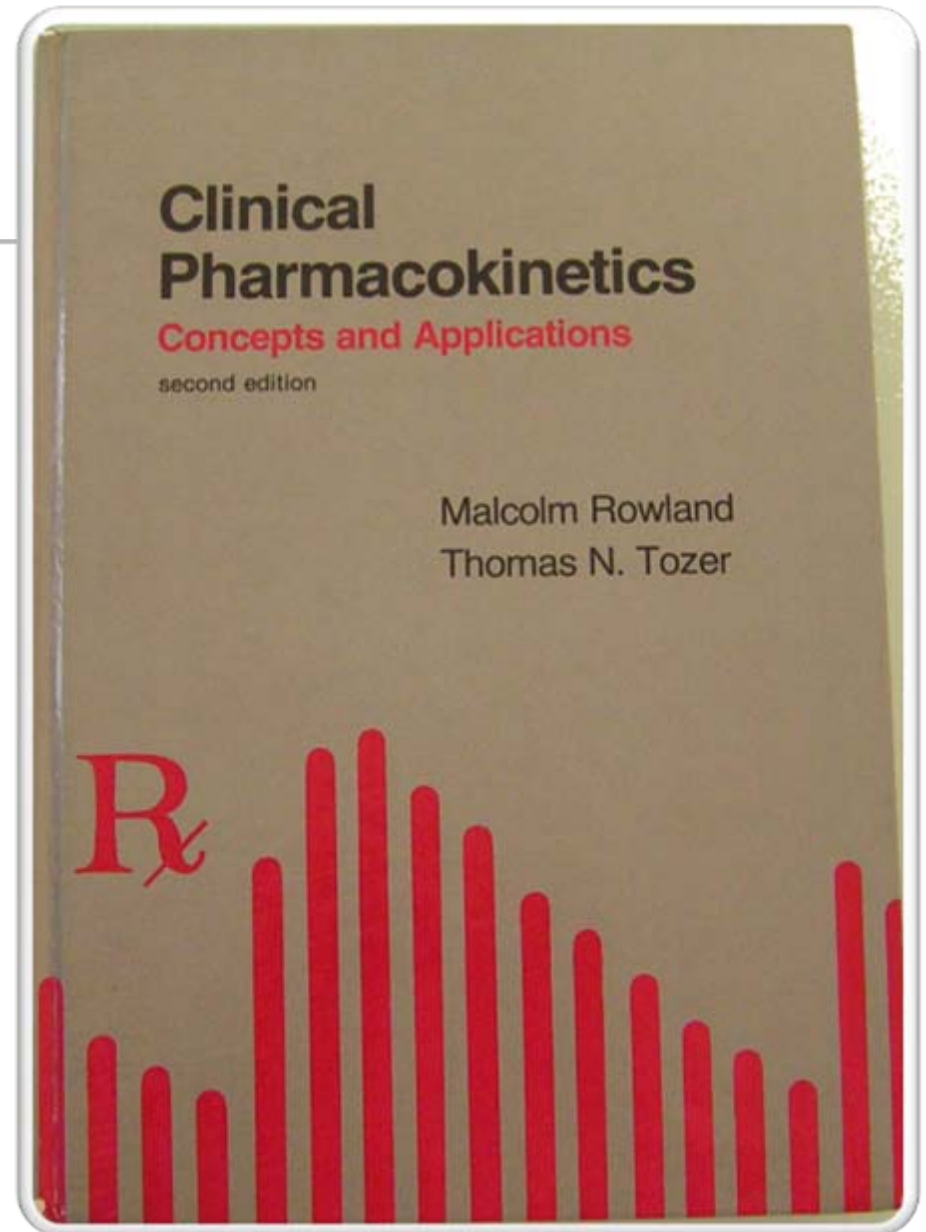
---

- Diminution des débits sanguins
  - Choc
  - Vasopresseurs...
- Modifications perméabilité membranaire liées à l'infection
- Modifications de la fixation protéique
- Altérations des émonctoires....

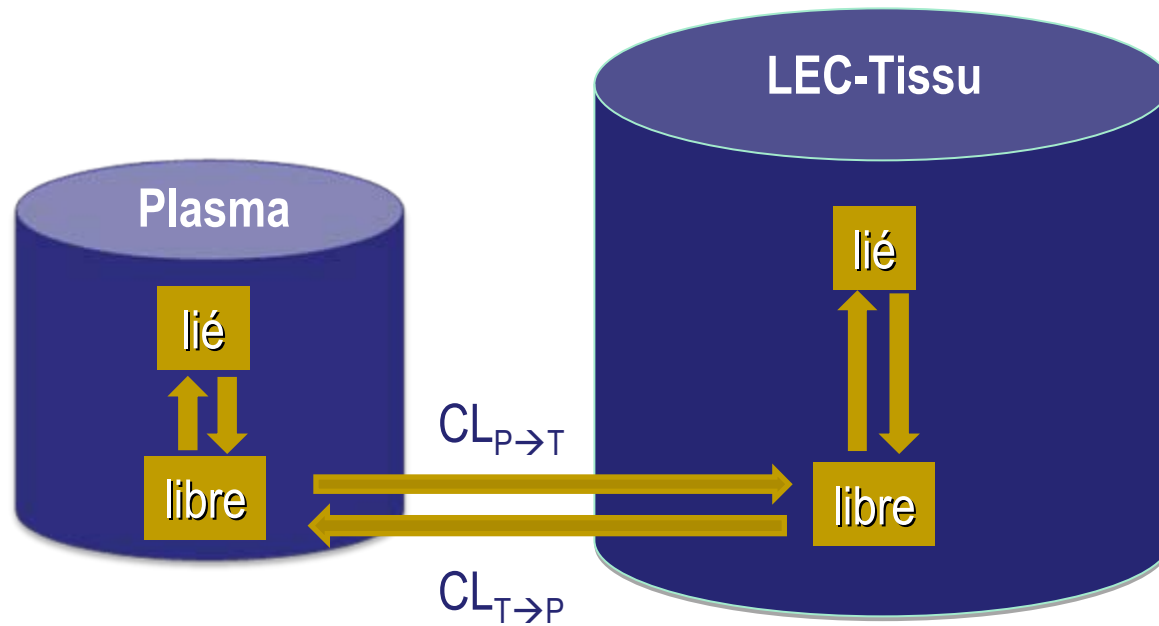
# Péritoine infecté

Antibiotique	Patients/prélèvements	Ratios péritoine/sang
Ampicilline	16/16	54 (39-117)%
Amoxicilline	15/15	88 (53-191)%
Ceftazidime	18/18	34 (5-61)%
Céfépime	35/35	66 (0-178)%
Imipénème	6/18	137 (29-220)%
Tobramycine	21/147	46 (0-105)%
Métronidazole	31/31	107%
Clindamycine	31/31	98%
Ciprofloxacine	4/16	1100 (400-1940)%

# Et la théorie ?



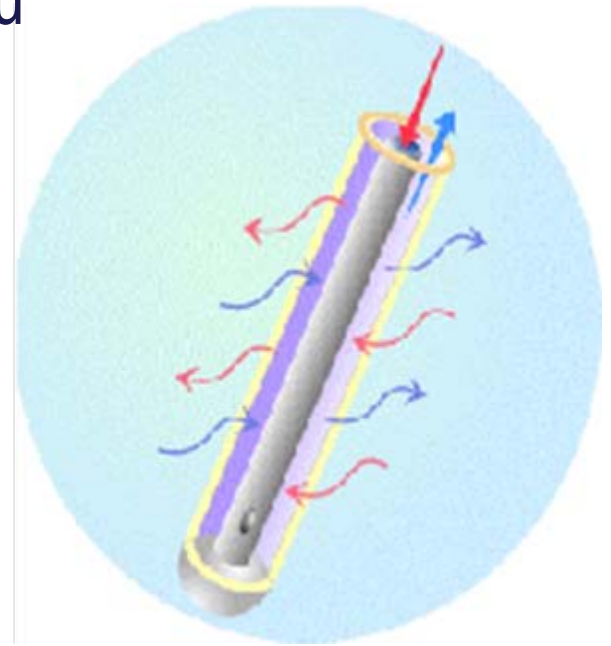
# A l'état d'équilibre



$$\frac{C_{u,t}}{C_{u,p}} = \frac{AUC_t}{AUC_p} = 1$$

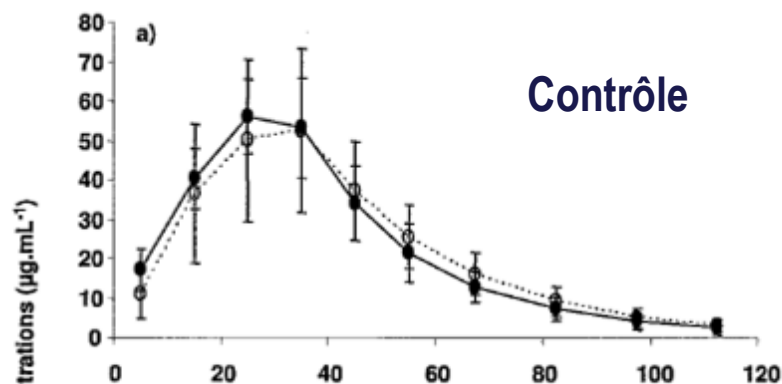
# Microdialyse

- Pseudo vaisseau implanté dans un tissu
- Perfusé à débit fixe avec un liquide physiologique
- Diffusion passive selon gradient de  $C^{\circ}$
- $C^{\circ}$  dialysat  $<$   $C^{\circ}$  extracellulaire
- Rendement = facteur correctif
- Etude PK complète par individu et sans prélèvement

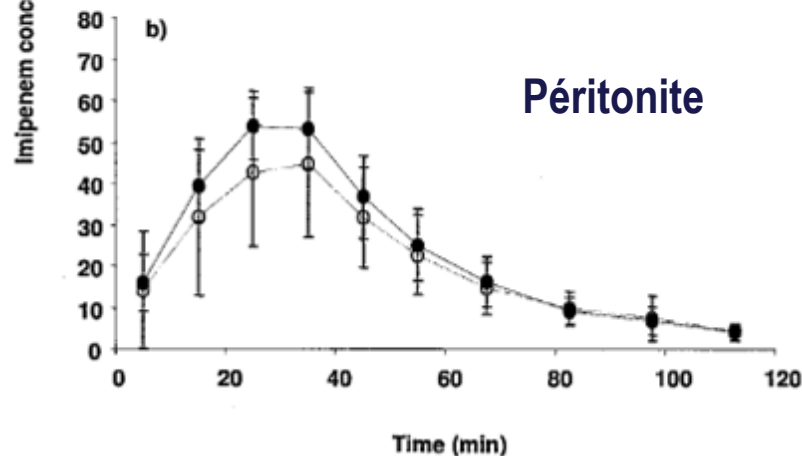


# Microdialysis Study of Imipenem Distribution in the Intraperitoneal Fluid of Rats with or without Experimental Peritonitis

Sandrine Lefeuvre,<sup>1,2</sup> Sandrine Marchand,<sup>1,2</sup> Isabelle Lamarche,<sup>1</sup> Olivier Mimoz,<sup>1,3</sup>  
and William Couet<sup>1,2\*</sup>



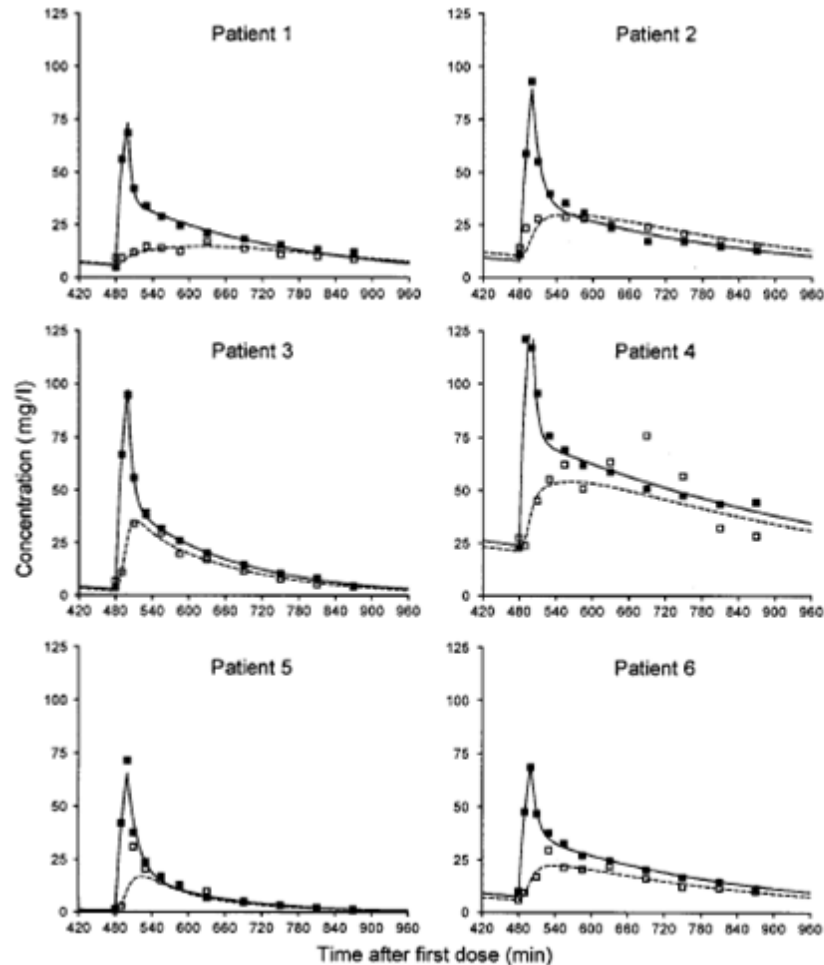
$$\text{AUC}_{\text{péritoine}}/\text{AUC}_{\text{plasma}} = 1,01 \pm 0,19$$



$$\text{AUC}_{\text{péritoine}}/\text{AUC}_{\text{plasma}} = 0,89 \pm 0,28$$

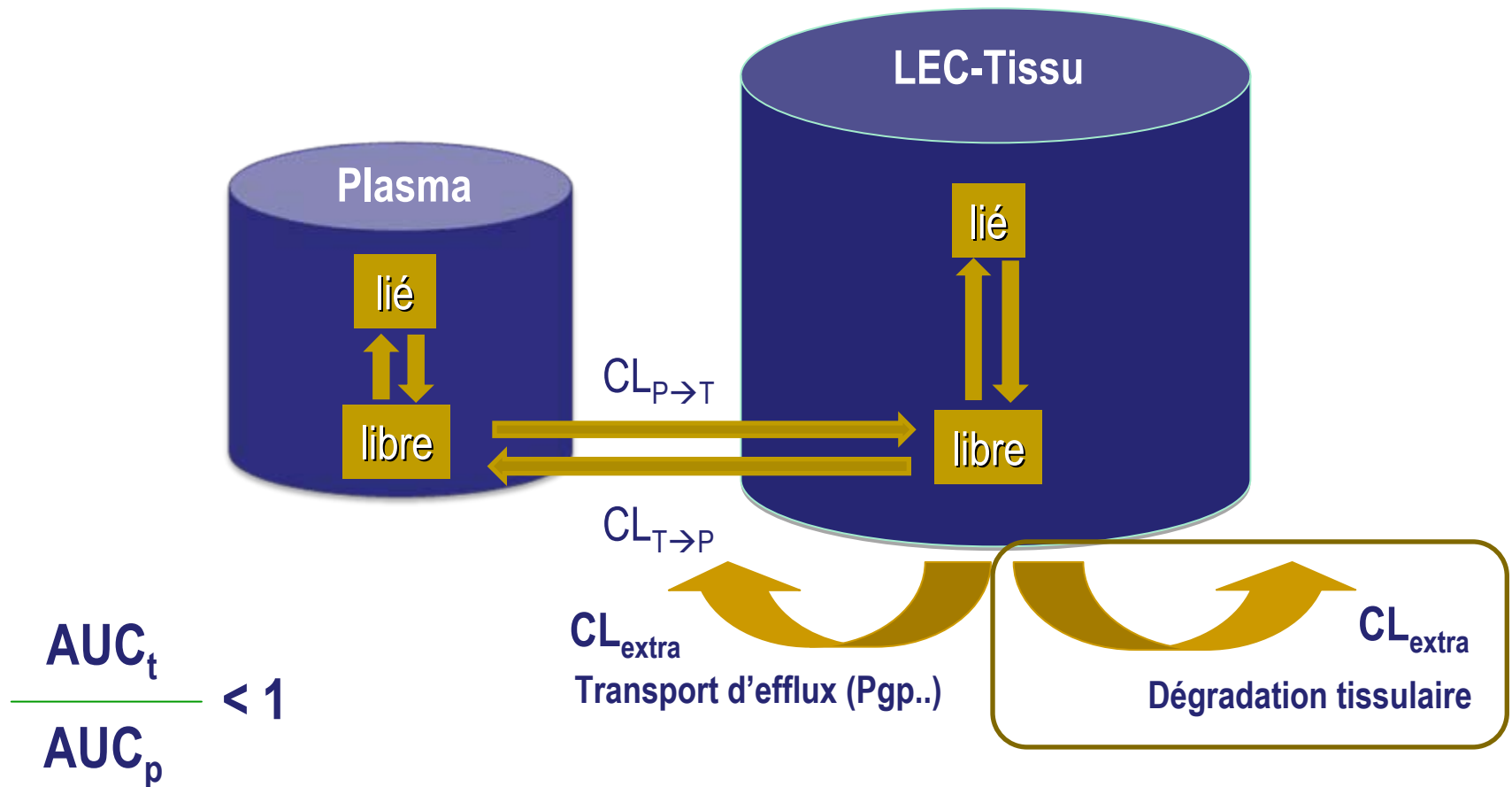
# Pharmacokinetics of Meropenem Determined by Microdialysis in the Peritoneal Fluid of Patients With Severe Peritonitis Associated With Septic Shock

J Karjagin<sup>1</sup>, S Lefeuvre<sup>2,3,4</sup>, K Oselin<sup>5</sup>, K Kipper<sup>5</sup>, S Marchand<sup>2,3,4</sup>, A Tikkerberi<sup>1</sup>, J Starkopf<sup>1</sup>, W Couet<sup>2,3,4</sup> and RJ Sawchuk<sup>6</sup>



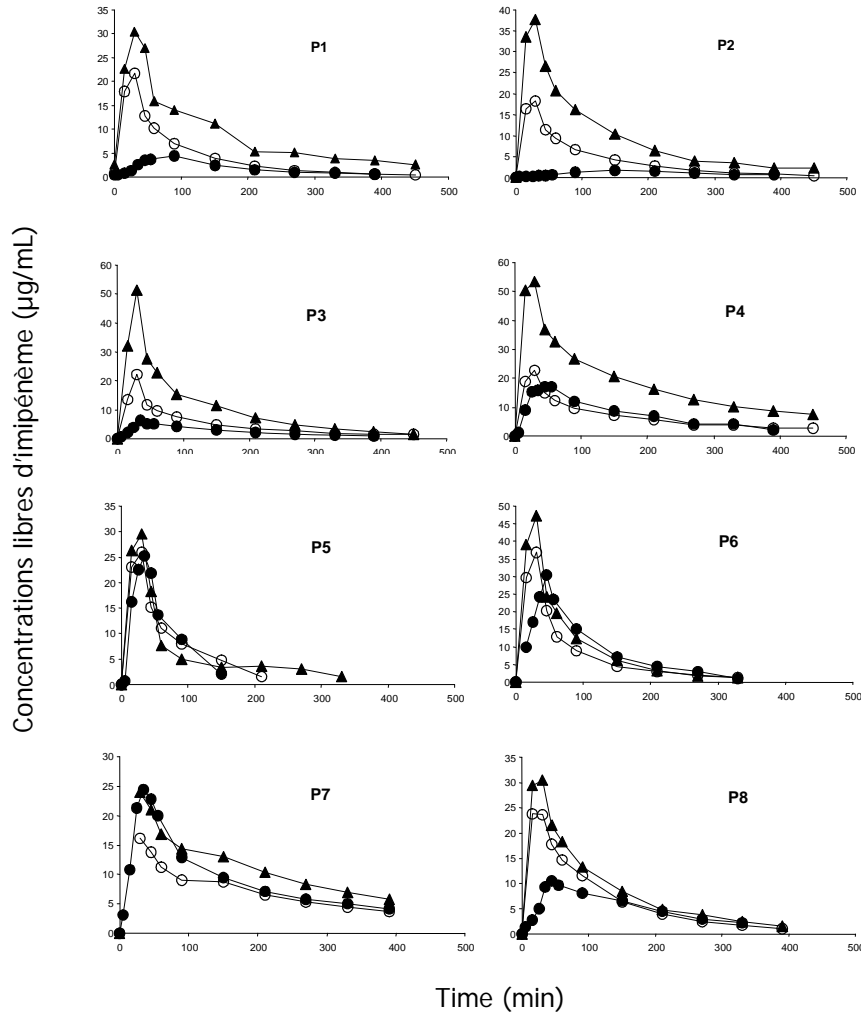
$$\frac{\text{AUC}_{\text{péritoine}}}{\text{AUC}_{\text{plasma}}} = 0,74 \pm 0,15$$

# Situations particulières





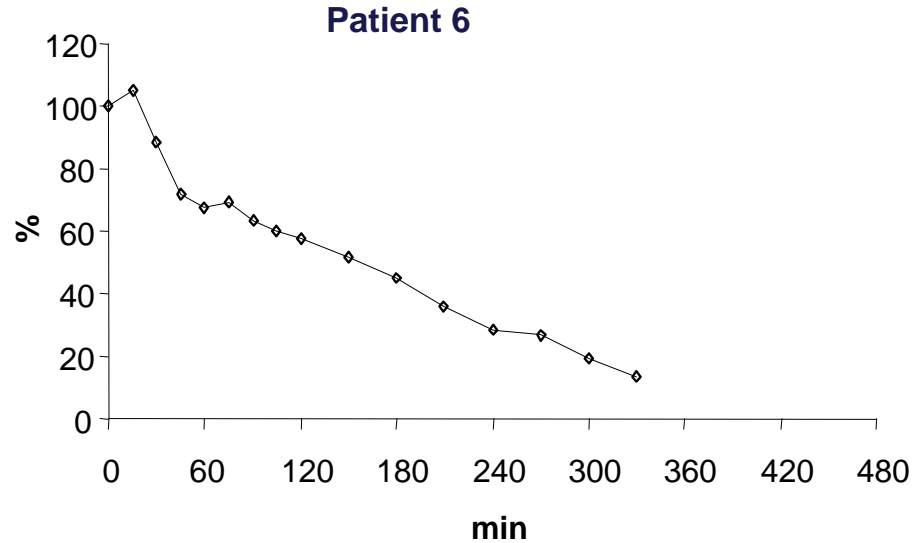
# Imipénème et péritonite



- ▲ Total plasma
- Free plasma
- Peritoneal fluid

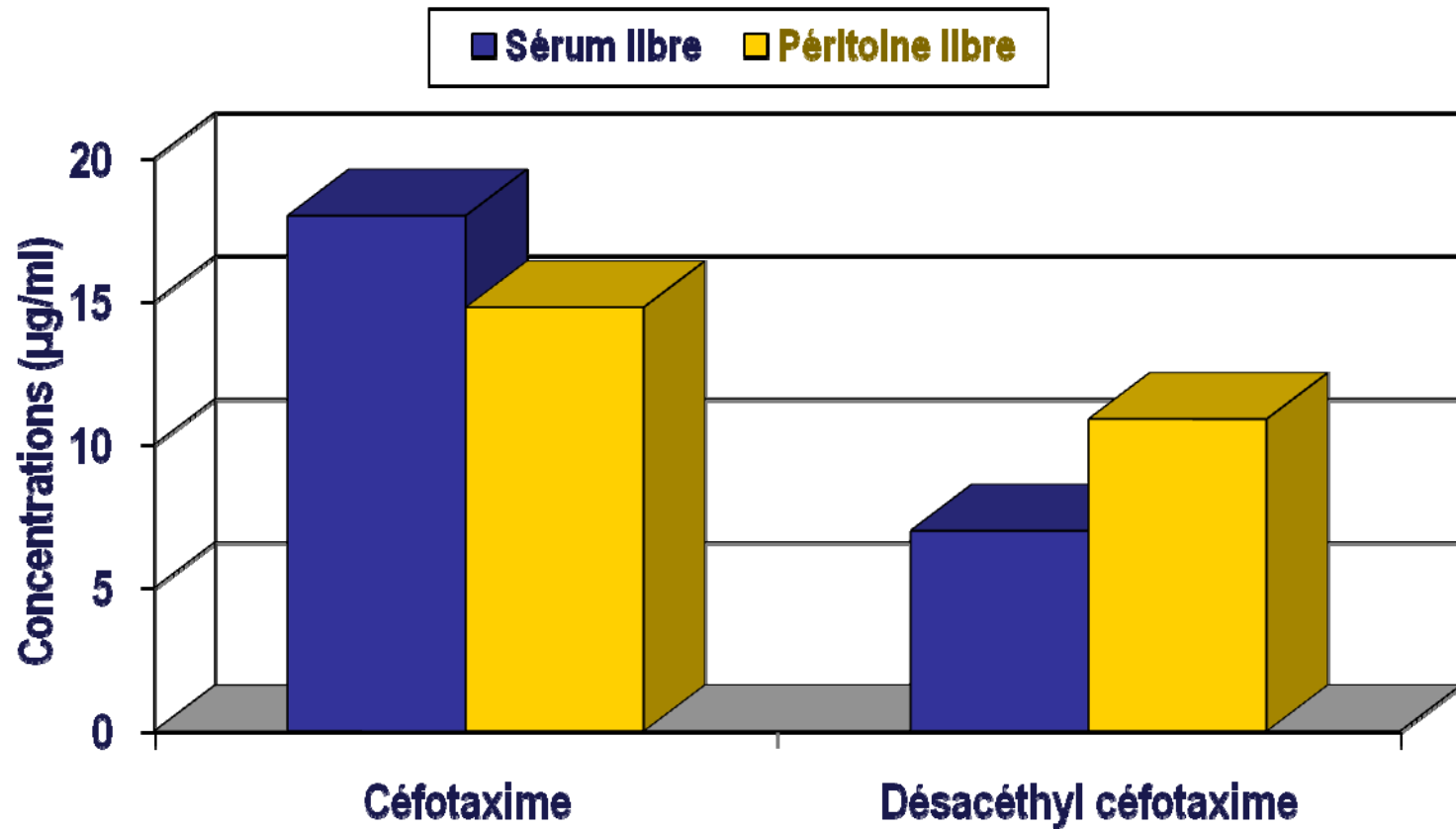
$$\text{AUC}_{\text{péritoine}} / \text{AUC}_{\text{plasma}}$$
$$0,75 \pm 0,33$$

# Stabilité *ex vivo* de l'imipénème



- Corrélation entre constante de dégradation de l'imipénème dans le liquide péritonéal des patients et constante d'élimination à partir du compartiment péritonéal estimée *in vivo*

# Céfotaxime et péritonite



4 g en perf. continue – J3

Seguin P et al, JAC 2009

# Et les autres familles d'antibiotique ?

---





# Pharmacodynamie ?

# Altérations pharmacodynamiques

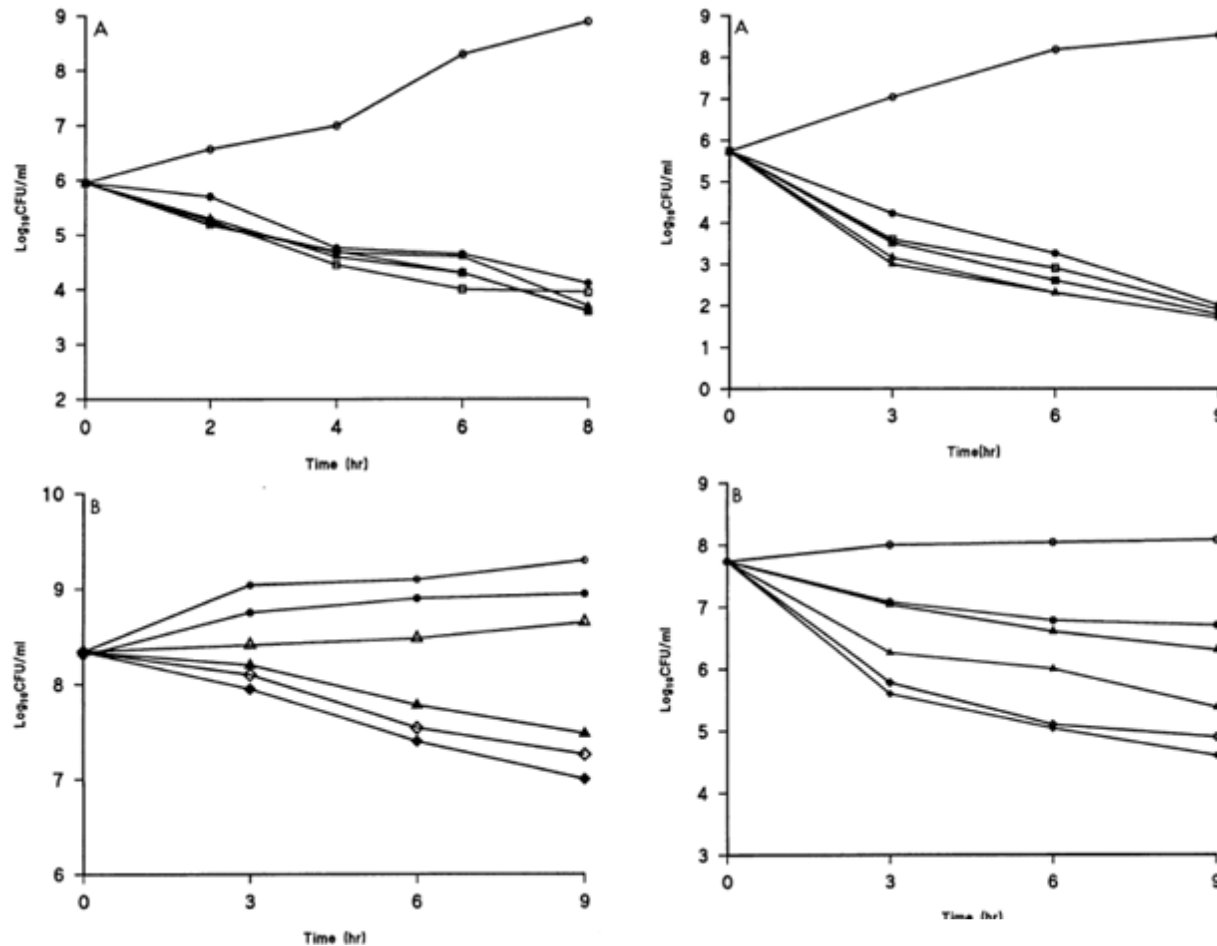
---

- Inoculum élevé – production enzymatique
- Acidose
- Hypoxie
- Corps étrangers
- Abcédation....

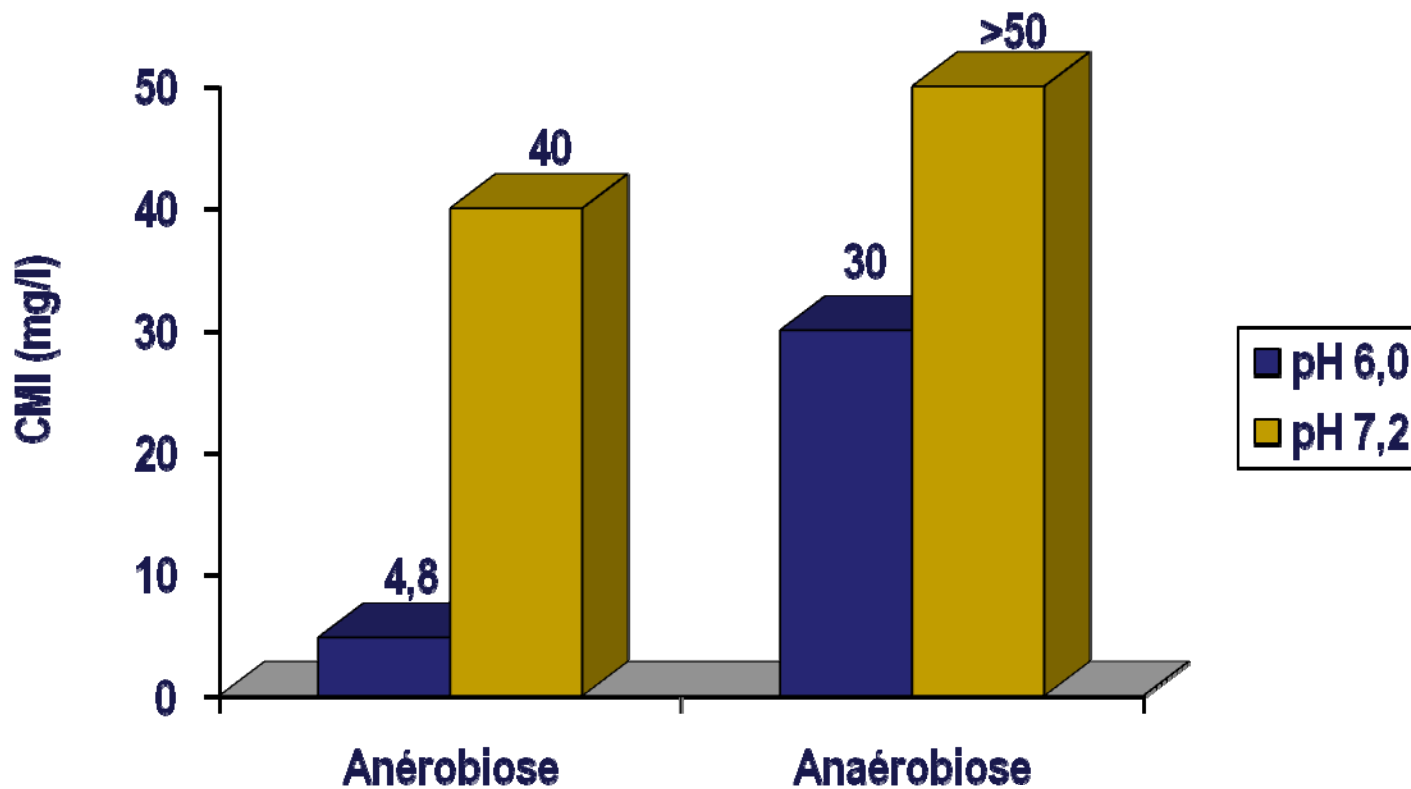
# Optimal Times above MICs of Ceftibuten and Cefaclor in Experimental Intra-Abdominal Infections

CYPRIAN O. ONYEJI,<sup>1</sup> DAVID P. NICOLAU,<sup>1,2</sup> CHARLES H. NIGHTINGALE,<sup>1\*</sup>  
AND RICHARD QUINTILIANI<sup>2</sup>

*S. aureus* et *K. pneumoniae*, CMI 0.5, 1, 4, 16, 64, 128



# Effet du pH et de la pO<sub>2</sub>

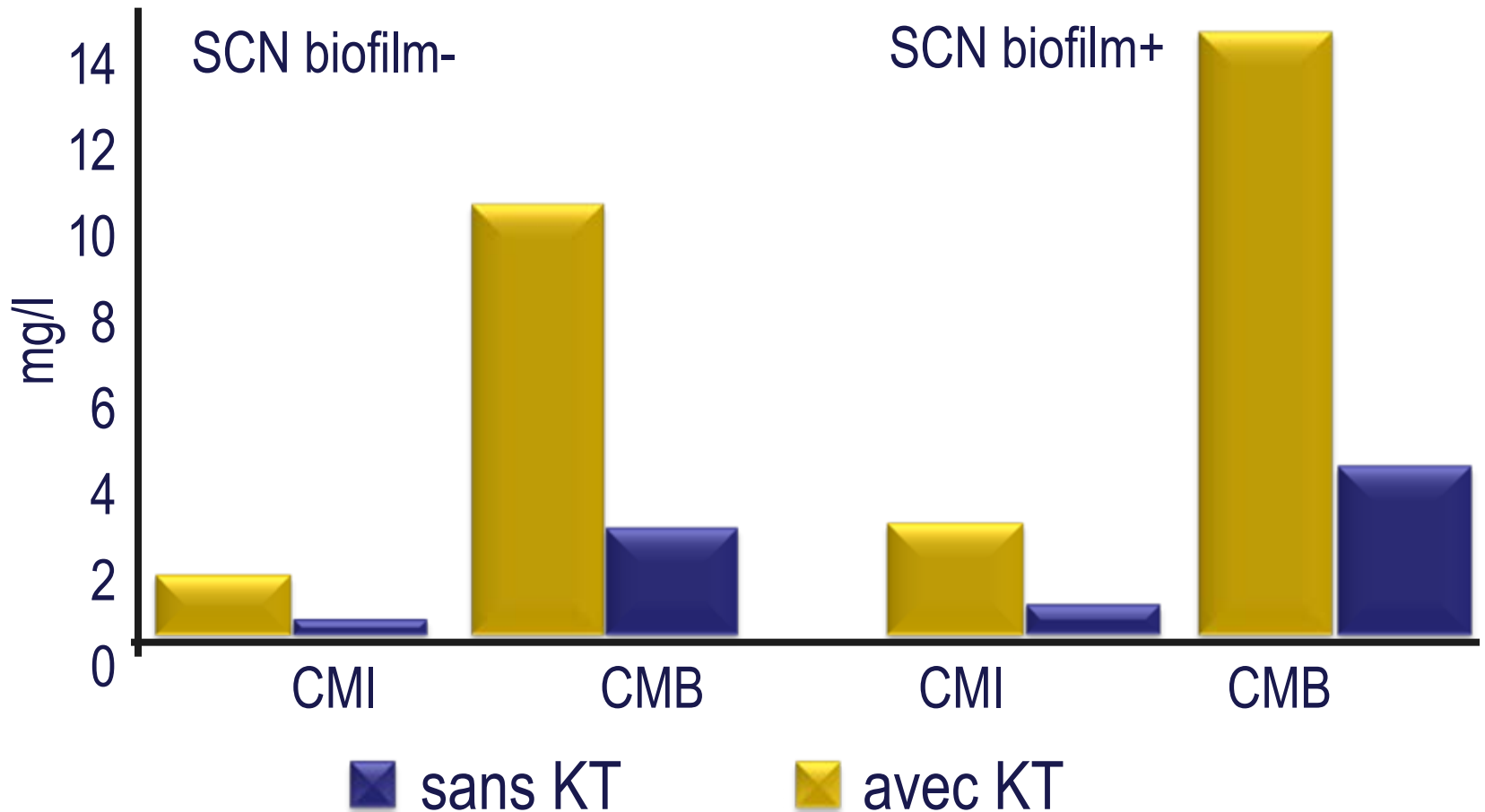


*Amikacine et E. coli (n=20)*

*Bryant et al, J Infect Dis 1992*



# Sensibilité in vitro à la nafcilline



# Conclusions

---

- Pharmacodynamie : réduction de l'inoculum et des débris cellulaires
  - Chirurgie
  - Radiologie interventionnelle
- Pharmacocinétique : dégradation péritonéale des  $\beta$ -lactamines
  - Risque de sous-dosage (échec, sélection de mutants R)
  - Quid des autres molécules ?