



# PKPD des glycopeptides et des lipoglycopeptides au cours des IOA

**M. Tod**

11h30-12h



*Hôpitaux de Lyon*

# Les germes et les ATB dans les ostéomyélites

- *Staph aureus*, Streptocoques, anaérobies, BGN (dont *P aeruginosa*)
- Antibiotiques recommandés pour les SAMR:
  - Glycopeptides : vancomycine, teicoplanine
  - Lipoglycopeptides : daptomycine (Cubicin)  
telavancine (Vibativ)
  - Fluoroquinolones
  - Clindamycine, Rifampicine
  - Acide fusidique, Fosfomycine
  - Cotrimoxazole, Linezolide

# Propriétés pharmacocinétiques

## Glycopeptides et lipoglycopeptides

Molécule	Dose	Voie
Vancomycine	15 mg/kg bid	IV
Téicoplanine	6 mg/kg/j	IV, IM, SC
Daptomycine	6 mg/kg/j	IV (0.5 h)
Télavancine	10 mg/kg/j	IV (1 h)

# Propriétés pharmacocinétiques

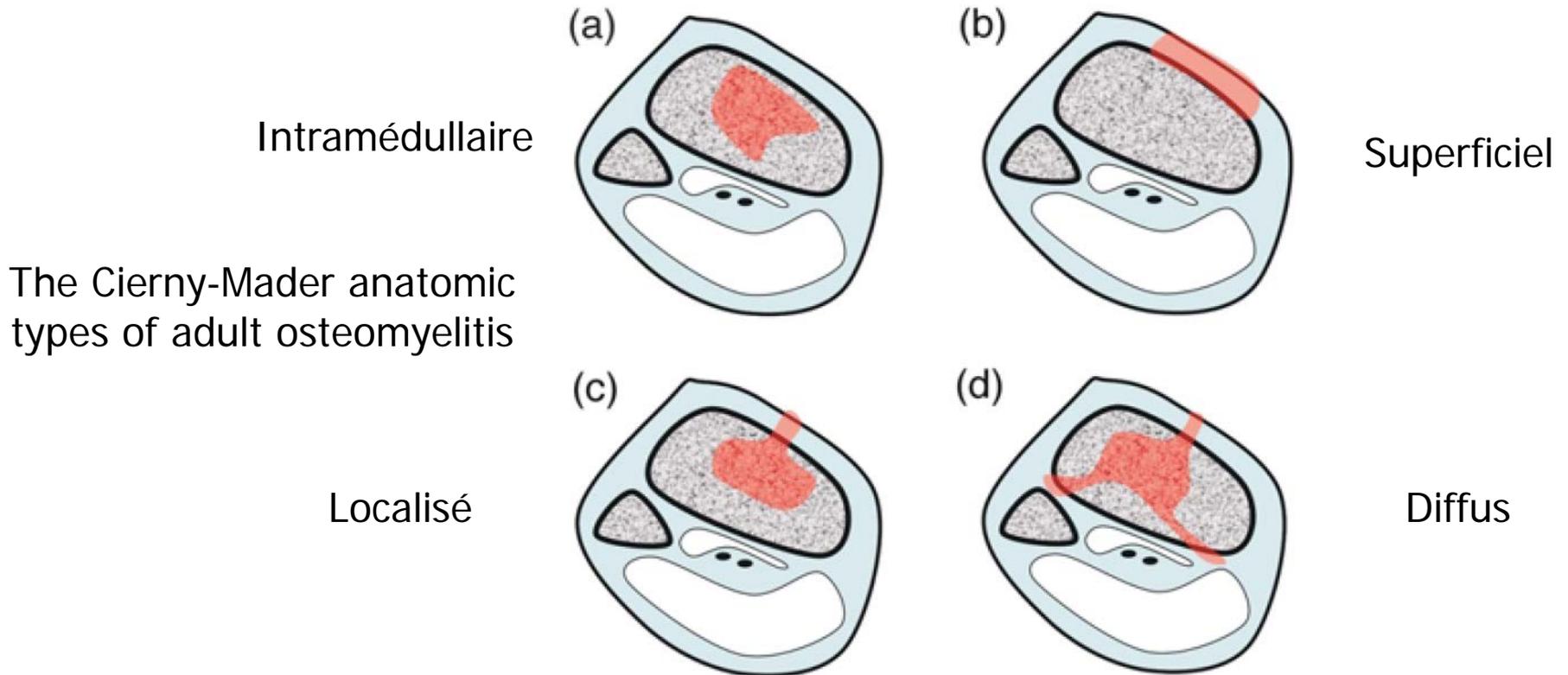
## Glycopeptides et lipoglycopeptides

Molécule	% LP	T1/2 (h)	CL rénale (%)	Adaptation
Vancomycine	10-90	6-12	80-90	selon CLcr
Téicoplanine	95	48 – 72	90	selon CLcr
Daptomycine	90-95	11	80	6 mg/kg/48h si CLcr < 30
Télavancine	93	7 - 9	80	7.5 mg/kg/j si CLcr 30-50

**Faut-il se préoccuper de la  
pénétration osseuse des ATB ?**

# Où se trouvent les bactéries ?

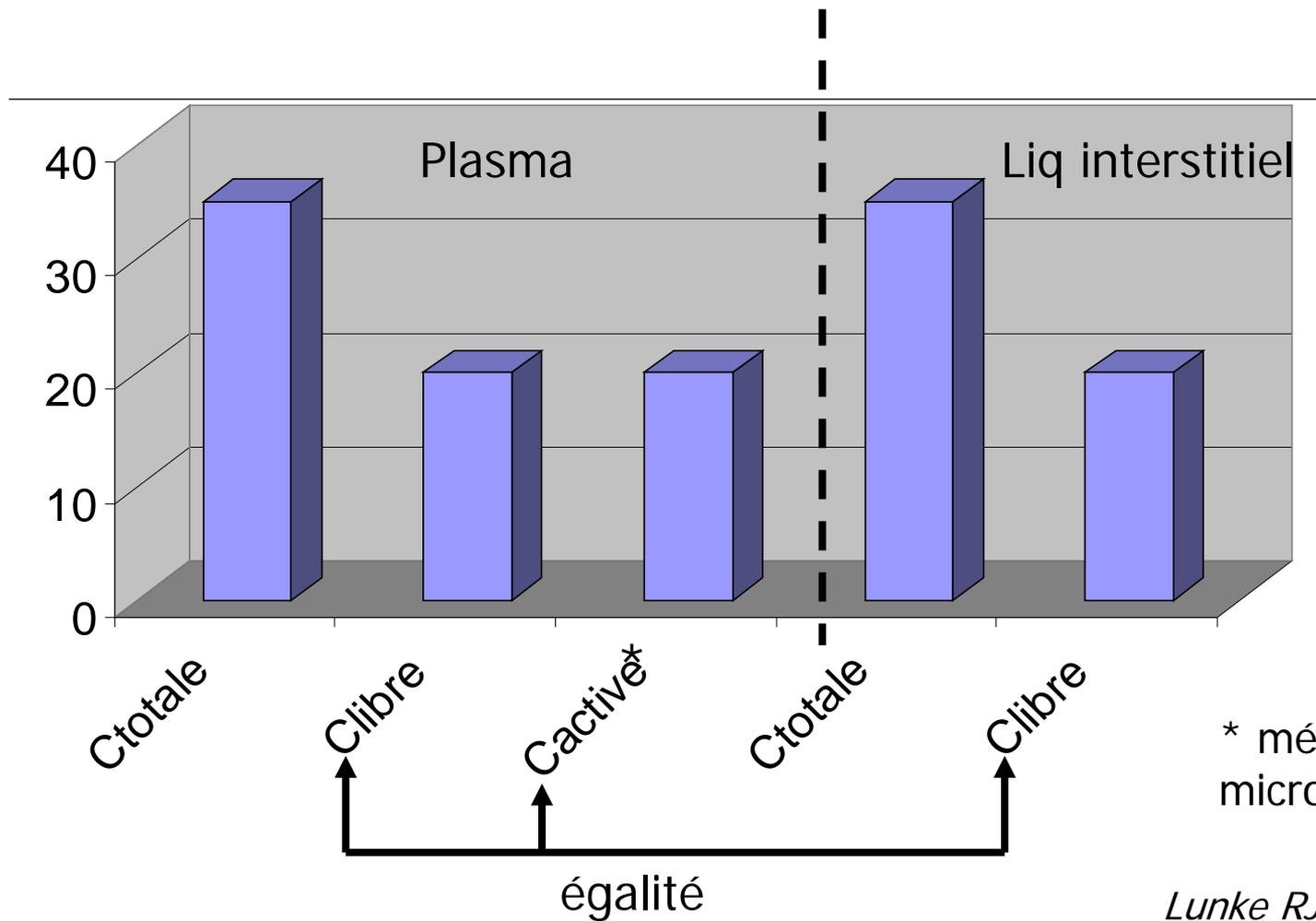
- Variabilité du site d'infection et de sa vascularisation :



- Les bactéries (*S. aureus*) sont dans le liquide interstitiel, ou liées au collagène, ou dans les ostéoclastes.

# Egalité de la concentration libre plasma vs liquide interstitiel

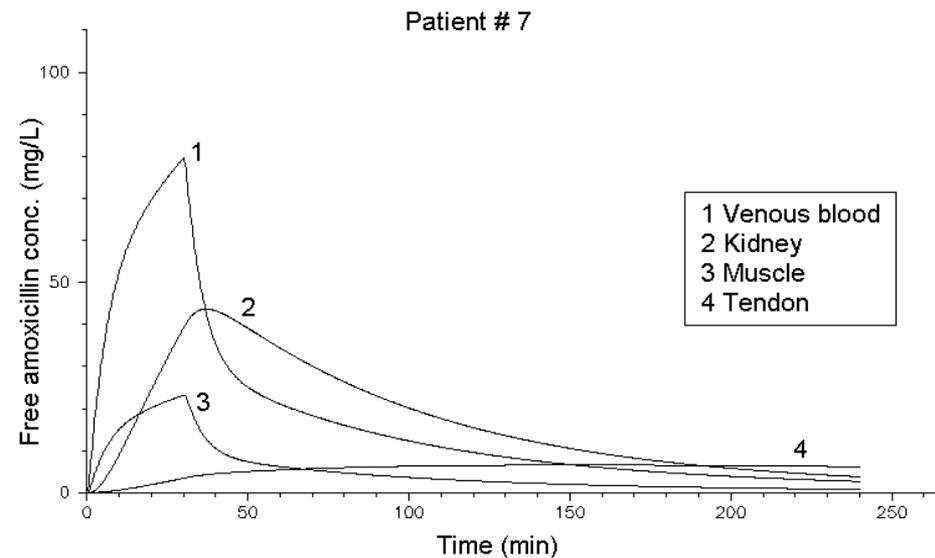
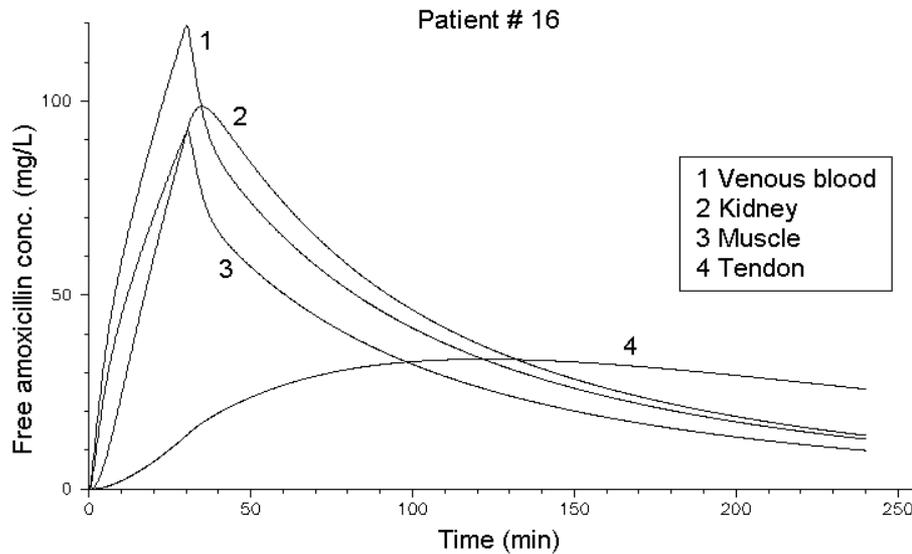
Cefamandole dans l'os cortical



**Le problème est plutôt la  
pénétration lente dans l'os**

# Cinétique de la pénétration tissulaire de l'amoxicilline

Amoxicilline (Augmentin) chez le patient polytraumatisé  
Concentration libre dans quelques tissus



Tendon: cinétique lente, concentrations basses,  
variable selon les patients

# Propriétés pharmacodynamiques

## Mécanisme d'action

Molécule	Mécanisme
Vancomycine Téicoplanine	Inhibition synthèse peptidoglycane
Daptomycine Telavancine	Idem + dépolarisation et perméabilisation de la membrane bactérienne

# Spectre

Molécule	Spectre
Vancomycine	Staphylocoques: SAMS, SAMR <b>mais: VISA et VRS</b>
Téicoplanine	SCN MS et MR, Streptocoques, pneumocoques Entérocoques (faecalis, faecium...) <b>mais: VRE</b>
Daptomycine Telavancine	Idem + VISA, VRS, VRE

# Propriétés pharmacodynamiques

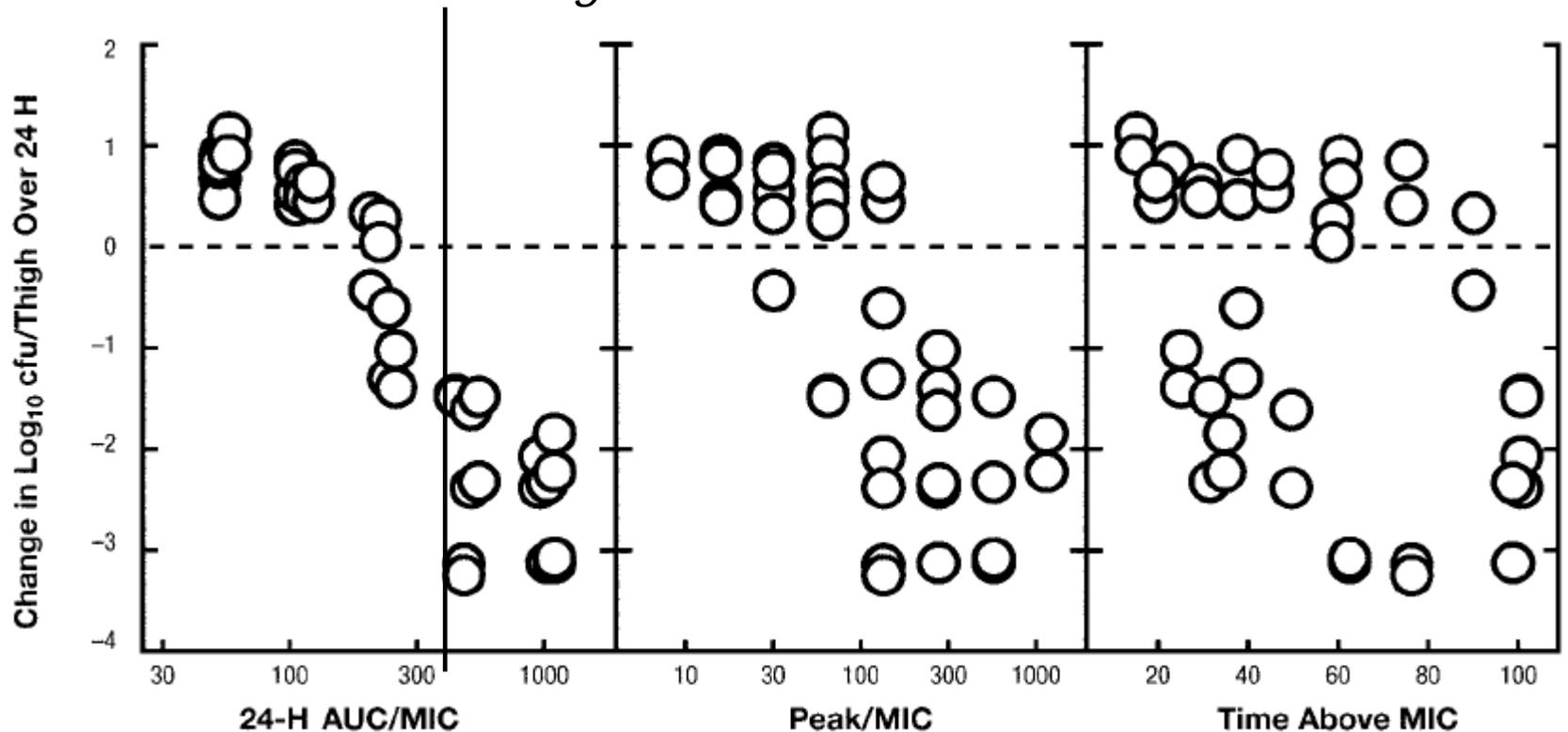
## Mode d'action

	Vanco	Teico	Dapto	Telavancine
Bactéricidie	T	T	C	C
Predicteur d'efficacité	T > CMI AUC / CMI	T > CMI	AUC / CMI	AUC / CMI
Effet post-ATB	0.2 – 6 h	négligeable	5-11 h	ND

# Prédicteur d'efficacité Vancomycine

SAMS, modèle de cuisse de souris

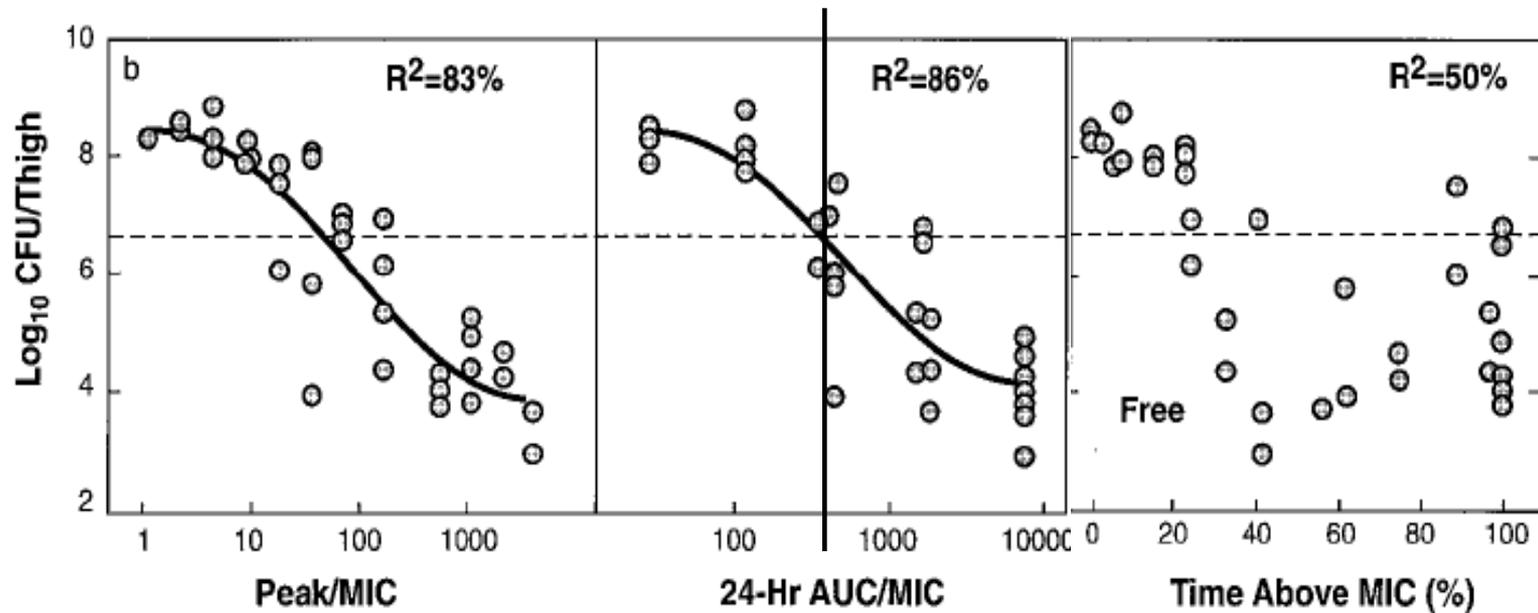
*Valeur typique chez l'homme pour  
une CMI = 1 mg/L*



# Prédicteur d'efficacité Daptomycine

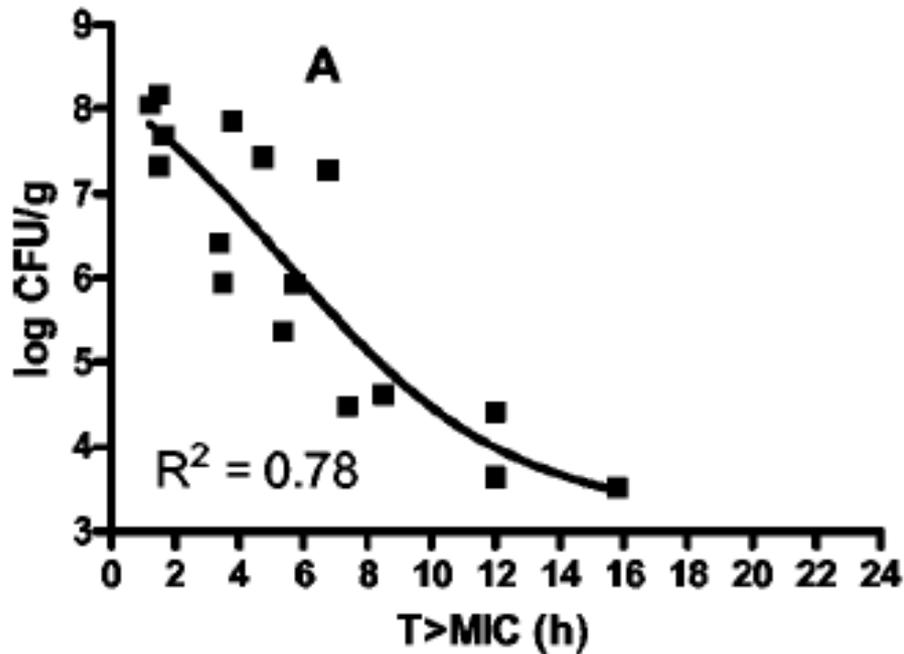
SAMS, modèle de cuisse de souris

*Valeur typique chez l'homme pour  
une CMI = 1 mg/L*

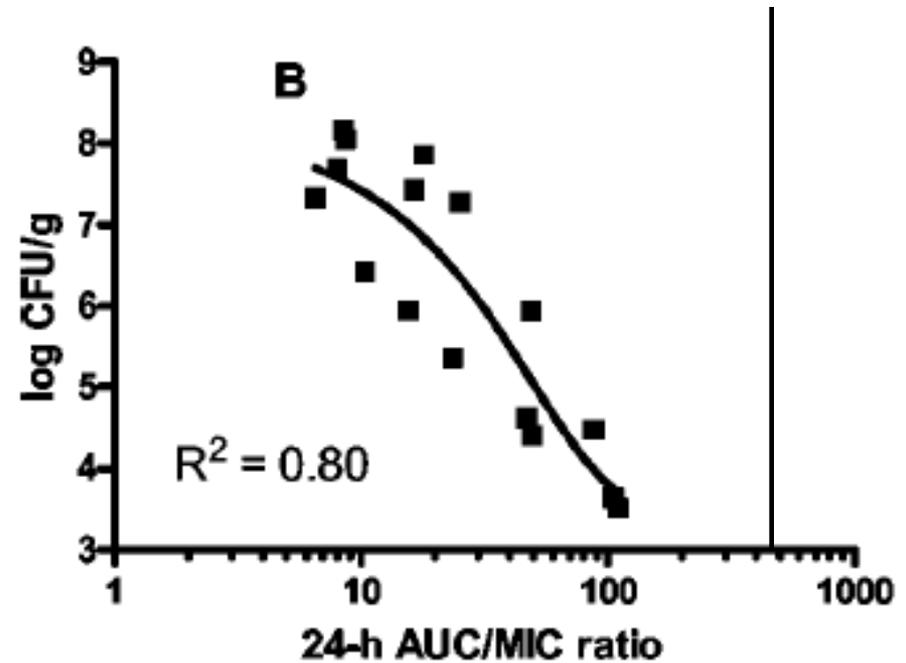


# Prédicteur d'efficacité Télavancine

SAMR, modèle de cuisse de souris



*Valeur typique chez l'homme  
pour une CMI = 2 mg/L*

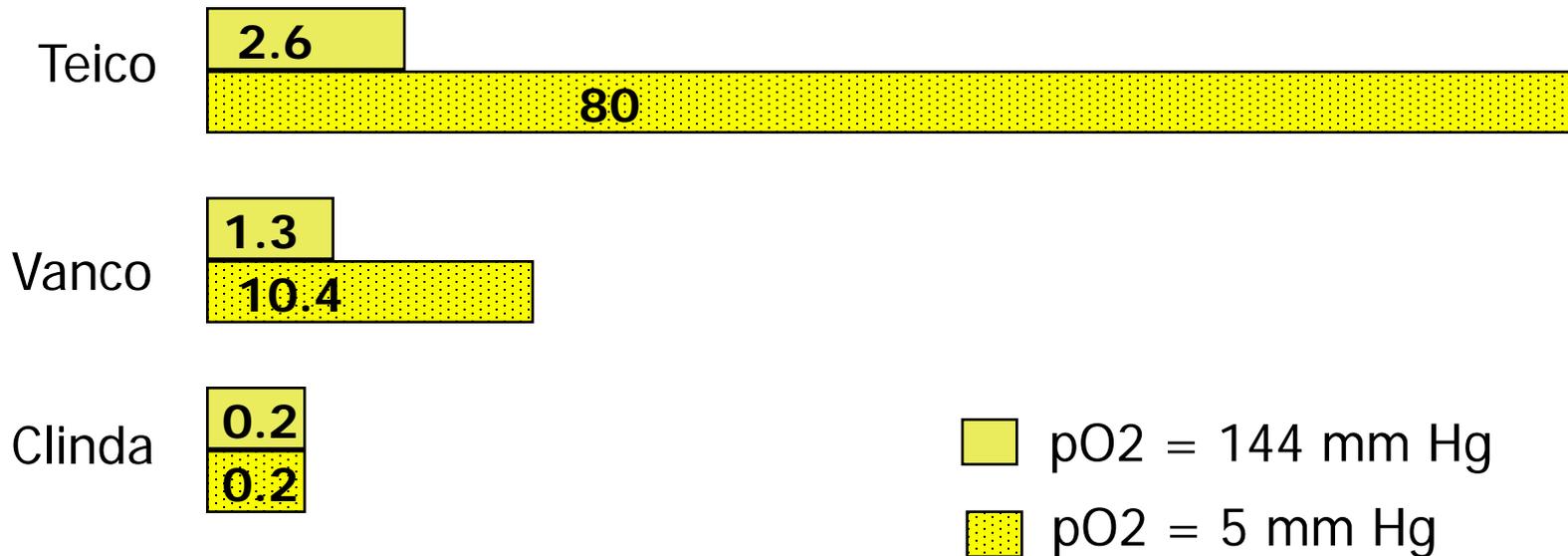


# Facteurs tissulaires de variation dans la relation PK-PD

- Vitesse de croissance
- Inoculum
- pH, pO<sub>2</sub>
- Tolérance
- Biofilm
- Leucocidine Penton Valentine
- Autres ?

# La CMI mesurée in vitro est-elle prédictive de la sensibilité ? (1)

CMB en aerobiose et en anaerobiose



La pO2 dans le canal médullaire est d'environ 21 mmHg

# La CMI mesurée in vitro est-elle prédictive de la sensibilité ? (2)

Problème des biofilms et des bactéries à faible croissance

- Les bactéries (Staph) adhèrent plus à certains matériaux:

Polyméthylmétacrylate > polyéthylène = inox (1 log d'écart)

- Par rapport à la CMB en milieu liquide, la CMB sur les Staph adhérents :

est x2 à x256 pour la nafcilline

est x2 à x8 pour la vancomycine

# La CMI mesurée in vitro est-elle prédictive de la sensibilité ? (3)

## Souche VISA hétérogène

- 2 souches (SF1 et SF2) isolées consécutivement chez un patient avec endocardite à SAMR. CMI vanco: 1 et 2 mg/L
- SF2 est VISA hétérogène (résistance de bas niveau).
- Dans un modèle d'endocardite chez le Lapin,  
SF1 est éradiquée mais SF2 persiste.
- Les souches h-VISA peuvent induire un échec clinique malgré une CMI « sensible ».

# La CMI mesurée in vitro est-elle prédictive de la sensibilité ? (4)

## Souche tolérante

- Tolérance: CMB / CMI  $\geq 32$  et bactéricidie faible
- Fréquence: Entérocoque 100 %  
Staph, Strepto 50 %  
Pneumocoque 5 %
- Survie à 30 jours dans la méningite à pneumocoque / vanco  
86 % (souche non tol.) vs 49 % (souche tol.)

# Propriétés pharmacodynamiques

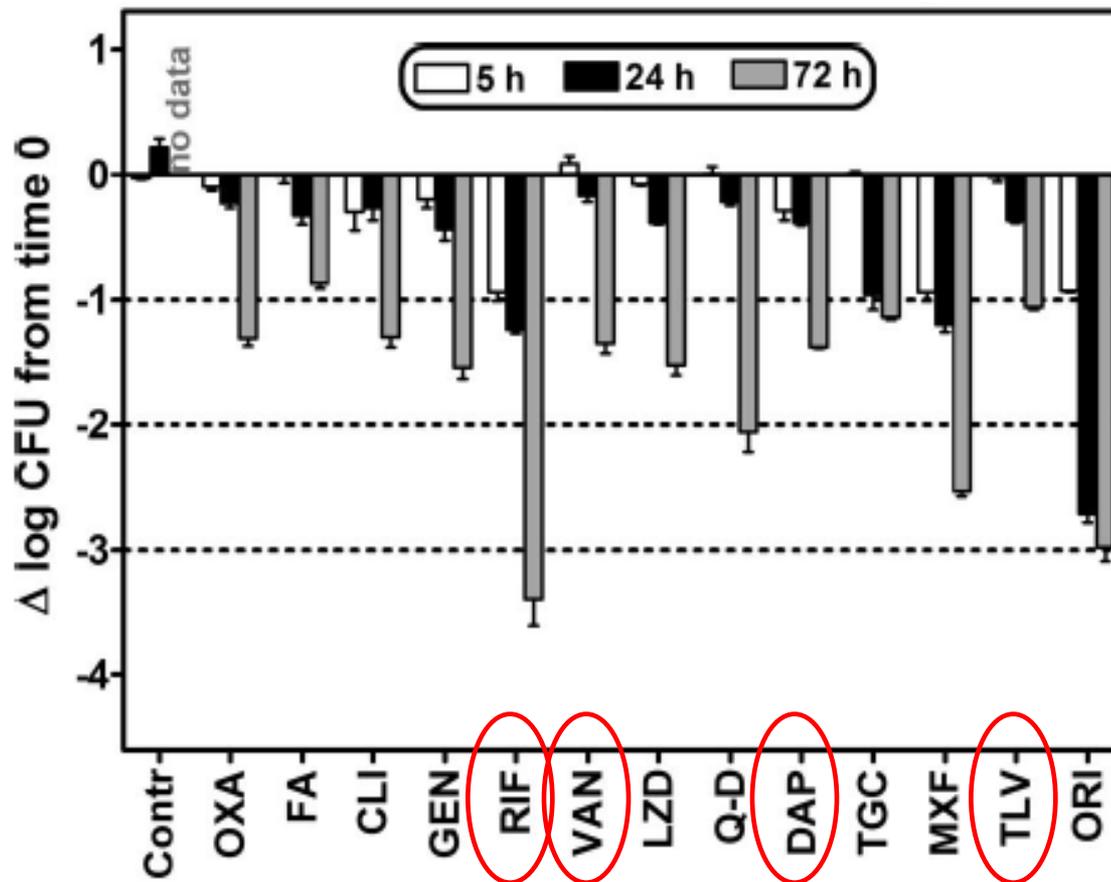
## Facteurs de variabilité connus

	Vanco	Teico	Dapto	Telavancine
Effet sur bactéries stationnaires	0	ND	+	+
Effet inoculum	++	++	ND	++
Existence de souches tolérantes	SAMS, SAMR # 10 %	SAMS, SAMR # 90 %	0	ND
Effet sur S. aureus intracell.	-statique	ND	-statique	-statique

# Activité sur *S aureus* intracellulaire

## Monocytes humains

*S aureus* Small Colony Variant



# Daptomycine et IOA

Analyse posthoc d'un essai randomisé dans les bactériémies

	Daptomycine 6 mg/kg/j	Standard (Péni, vanco, ...)
Effectif	21	11
CLcreat (ml/min)	83	85
SIRS (%)	71	73
Présence de prothèse (%)	48	18
Succès (%) SAMS / SAMR	79 / 43	71 / 25
Durée du TTT (j)	2 – 74	3 - 40

# Problèmes potentiels

## Daptomycine

### 1) SELECTION DE MUTANTS-R

- *S aureus* de sensibilité diminuée CMI (2-4 µg/ml)
- de l'ordre des pics sériques libres attendus (4-5 µg/ml)
- considérés comme résistants.

### 2) RESISTANCE CROISEE DE BAS NIVEAU VANCO-DAPTO

- survenue possible d'une résistance de bas niveau
- concerne les souches GISA

# Une solution: daptomycine à forte dose ?

Rat, ostéite chronique à SAMR sur matériel étranger, traitement

IP pendant 7 j, dapto équivalent à 10 mg/kg/j,

AUC / CMI = 1100

	Controle	Vanco	Rifam	Dapto
$\Delta \log \text{CFU}$ à J11	+1.06 $\pm$ 0.7	-1.1 $\pm$ 1.0	-2.61 $\pm$ 1.1	-2.57 $\pm$ 1.2
Souches R à J11	-	Non Fait	10 sur 17	0 sur 18

# Une solution: daptomycine + rifampicine ?

Lapin, ostéite chronique à SAMR sur prothèse de genou,  
traitement IV ou IM pendant 7 j, dapto équivalent à 8 mg/kg/j,

$$\text{AUC / CMI} = 1200 / 0.125 = 9600$$

Treatment <sup>a</sup>	No. of rabbits with sterile bone/total	Log <sub>10</sub> CFU/g of bone (mean ± SD)	No. of rabbits with daptomycin mutant strain/no. infected
None	0/9	5.93 ± 1.15	2/9
Daptomycin	2/12	4.23 ± 1.44 <sup>b</sup>	6/10 <sup>c</sup>
Vancomycin	0/12	4.63 ± 1.08 <sup>b</sup>	3/12
Daptomycin + rifampin	11/11	1.47 ± 0.04 <sup>d,e</sup>	0/2 <sup>d</sup>
Vancomycin + rifampin	6/8	1.50 ± 0.12 <sup>d</sup>	0/2 <sup>d</sup>

# Effets indésirables

Molécule	Effets indésirables
Vancomycine	Néphrotoxicité, ototoxicité, red man syndrom
Téicoplanine	Néphrotoxicité
Daptomycine	<b>Myalgies</b> , troubles digestifs, céphalées, anémie
Télavancine	Néphrotoxicité, dysgueusie, céphalées, vertiges, cytolyse hépatique

# Objectifs du suivi thérapeutique dans les ostéomyélites

- éviter le sous-dosage dans le plasma
- éviter l'émergence de mutant résistant
- éviter la toxicité

La zone thérapeutique à atteindre est généralement inconnue !

- Vanco per continue 25-40 mg/L, Teico résiduelle 20-30 mg/L
- Autres antibiotiques, utiliser  $C / CMI = 10$
- *Weinstein* 1987: PBS résiduel  $> 4$
- *Desplaces* 1997:  $C_{ss}/CMI = 20$

# Intérêt du suivi thérapeutique de la vancomycine: étude prospective

## Infections non osseuses

	Pas de suivi	Suivi*
Durée du Trait. (j)	20 ± 10	18 ± 8
Succès clinique	19 / 33 (58 %)	24 / 37 (65 %)
Délai d'apyrexie (j)	5.4 ± 4.9	4.1 ± 3.9
Néphrotoxicité	14 / 33 (42 %)	5 / 37 (13 %)
Nbre modif. Dosages	0	1.1 ± 0.9

\* Zone thérapeutique : 5 - 10 mg/L

# High dose vancomycin for osteomyelitis: continuous vs. intermittent infusion

A. Vuagnat\* MD, R. Stern† MD, A. Lotthe‡ MD, H. Schuhmacher§ MD, M. Duong¶ MD, P. Hoffmeyer† MD and L. Bernard†,\*\* MD

	Intermittent vancomycin infusion (IVI) (n = 21)	Continuous vancomycin infusion (CVI) (n = 23)	P-value
Daily dosing (mg/kg)	31.9 ± 12.5	33.9 ± 12.9	0.13
Dosing changes (per treatment)	1.7 ± 1.1	1.1 ± 1.2	0.09
Concentration <sup>a</sup> (mg/L)	21.7 ± 9.3	26.0 ± 6.1	0.0001
Mean time to reach target concentration <sup>b</sup> (weeks)	2.5 ± 2.8	1.4 ± 0.7	0.18
Variability of serum concentration (mg/L)	7.9	5.6	0.001
Serum inhibitor quotient <sup>c</sup>	14.1 ± 8.4	16.5 ± 8.6	0.38
% of serum inhibitor quotient >10 <sup>c</sup>	31.6	68.3	0.27
Serum inhibitor quotient alternatively > or <10 (patients)	12 (70.6%)	5 (25.0%)	0.04

<sup>a</sup>Vancomycin concentration trough (IVI) or plateau (CVI).

<sup>b</sup>Target vancomycin serum concentration was achieved with a trough (IVI) or plateau (CVI) concentration between 20–25 mg/L.

<sup>c</sup>Serum level inhibitor quotient = serum antibiotic level/ MIC.

# Vancomycine continue vs intermittente

## Ostéomyélites

	Intermittent vancomycin infusion (IVI) ( <i>n</i> = 21)	Continuous vancomycin infusion (CVI) ( <i>n</i> = 23)	<i>P</i> -value
Treatment termination			
As planned (%)	9 (42·9)	18 (78·3)	0·03
Adverse drug reaction (%)	9 (42·9)	2 (8·7)	
Failure (%)	2 (9·5)	2 (8·7)	
Lost to follow-up or death (%)	1 (4·7)	1 (4·3)	
Mean treatment duration (weeks)	9·4 ± 12·2	14·4 ± 8·4	0·002
Patients cured (%)	7 (77·8)	17 (94·4)	0·25

# Vancomycine continue vs intermittente

## Conclusions

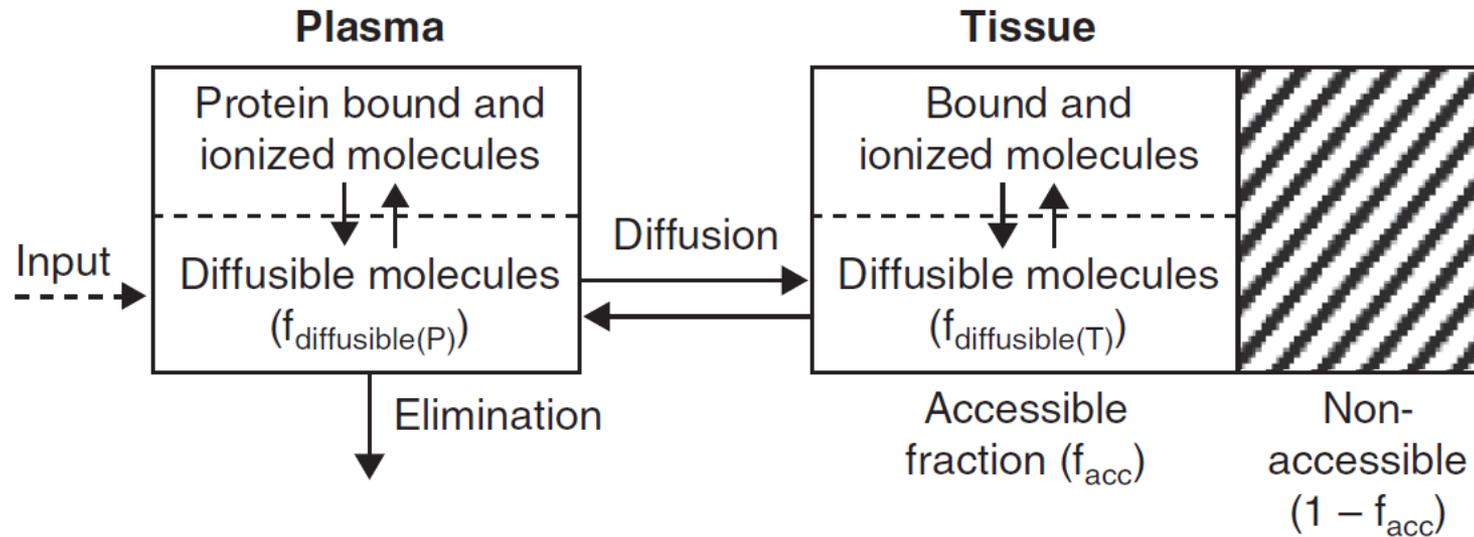
- Pas de différence d'activité entre perf continue et intermittente
- Un QI > 10 semble suffisant
- Effets indésirables plus fréquents dans le groupe intermittent, 9 (42.9%) vs 2 (8.7%) (P = 0.03).
- Modèle de Cox: les seuls facteurs associés à l'arrêt du ttt par EI =
  - perf intermittente (RR = 5.9, P = 0.03)
  - ostéomyélite du pied (RR = 5.2, P = 0.01)

# Conclusions et remarques finales

- La place et la posologie de la dapto dans les IOA restent à préciser (pas d'AMM dans cette indication).
- Une posologie standardisée ne permet pas d'obtenir des concentrations adéquates chez tous les patients (vanco, téico).
- En cas de monothérapie:
  - Vancomycine: perfusion continue, cible 25 à 35 mg/L
  - Teicoplanine: IV ou IM, résiduelle > 25 mg/L
  - Bétalactamines: perfusion continue, QI > 10
- En cas d'association (rifampicine), des cibles plus basses peuvent être efficaces.

**Back-up**

# Comment l'antibiotique pénètre dans l'os

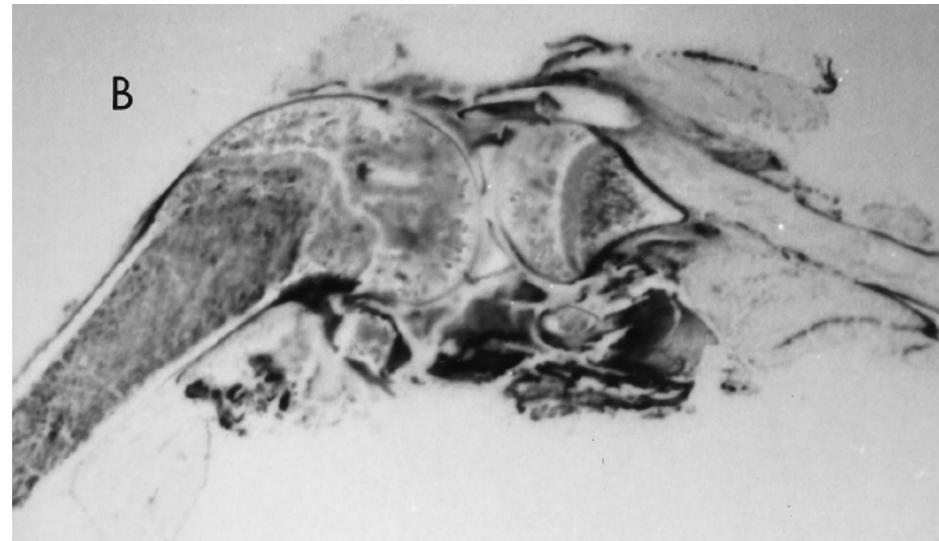
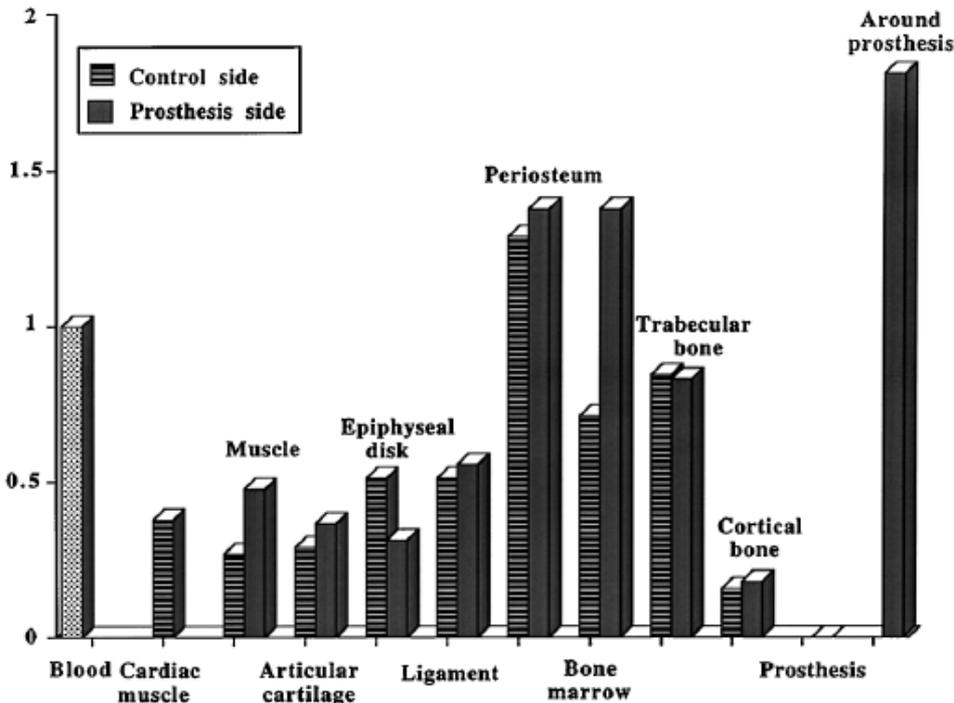


- Le liquide interstitiel de l'os = 20 % de la masse osseuse (valeur médiane).
- La valeur typique du rapport des concentrations osseuse / sanguine est de 0.2 (à l'équilibre, hors liaison aux constituants de l'os).

# Hétérogénéité de la concentration osseuse de la téicoplanine

Téicoplanine  $^{14}\text{C}$ , mesure dans le genou infecté du lapin,  
1h après l'injection IV en 0.5h

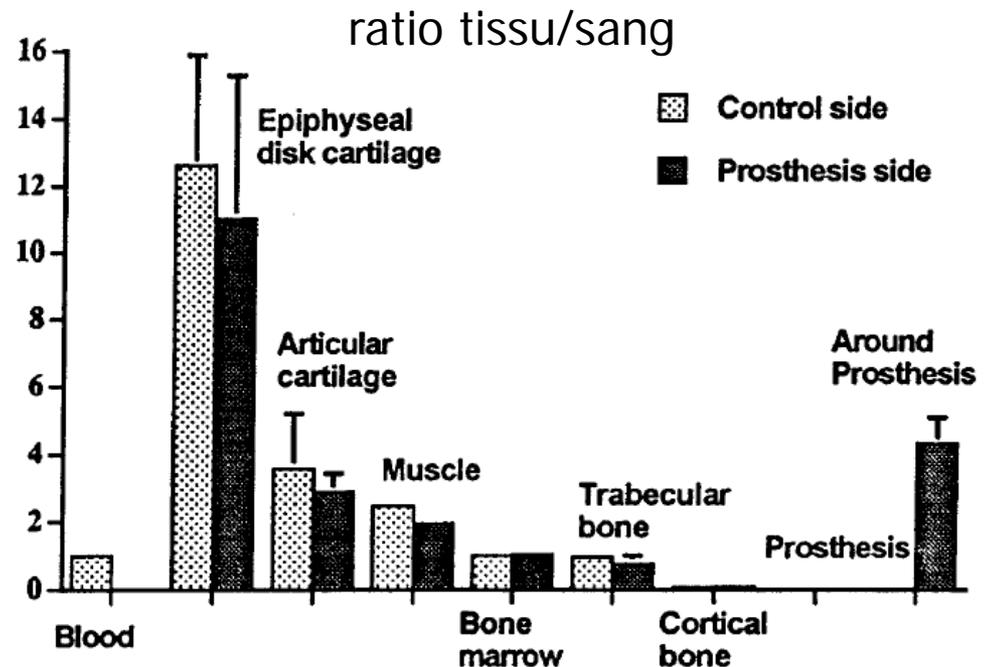
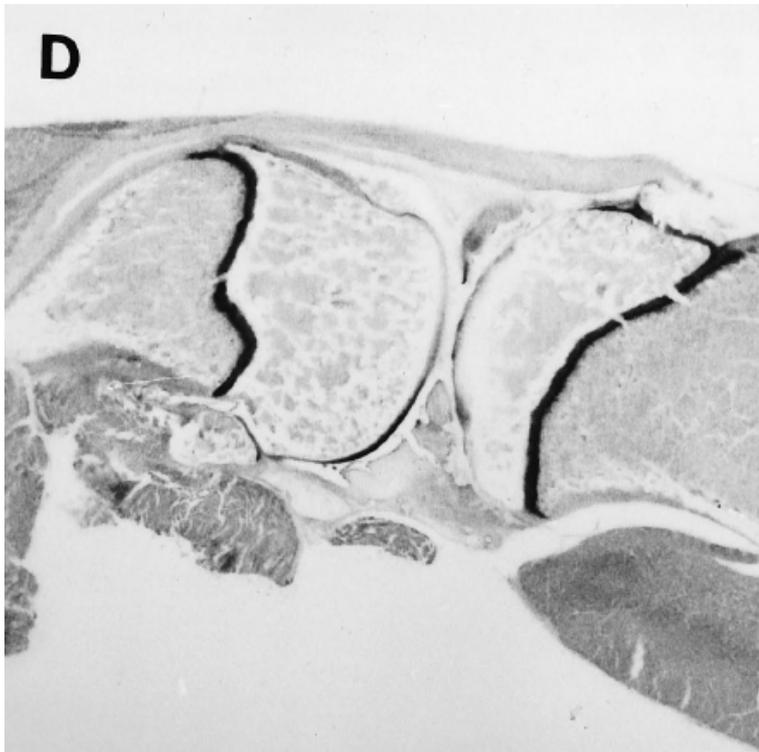
Plus la coloration est noire, plus la concentration est élevée.



# Hétérogénéité de la concentration osseuse de la sparfloxacine

Sparflo  $^{14}\text{C}$ , mesure dans le genou non infecté du lapin,  
1h après l'injection IV en 0.5h

Plus la coloration est noire, plus la concentration est élevée.



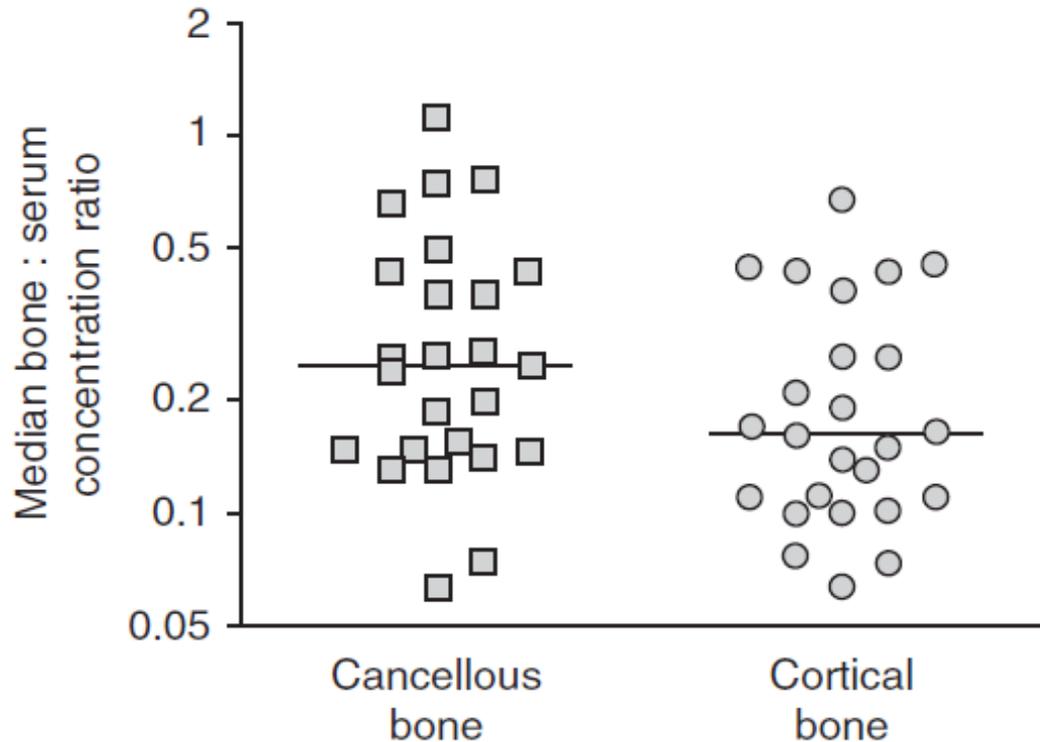
# Liaison des antibiotiques à l'hydroxyapatite de l'os

- Béta-lactamines : non
- Imipenem : faiblement
- Fluroquinolones : oui (complexation du calcium), réversible
- Fosfomycine : oui
- Tétracyclines : oui (complexation du calcium), irréversible

La forme liée est biologiquement inactive

# Variabilité de l'index de pénétration des antibiotiques dans l'os humain

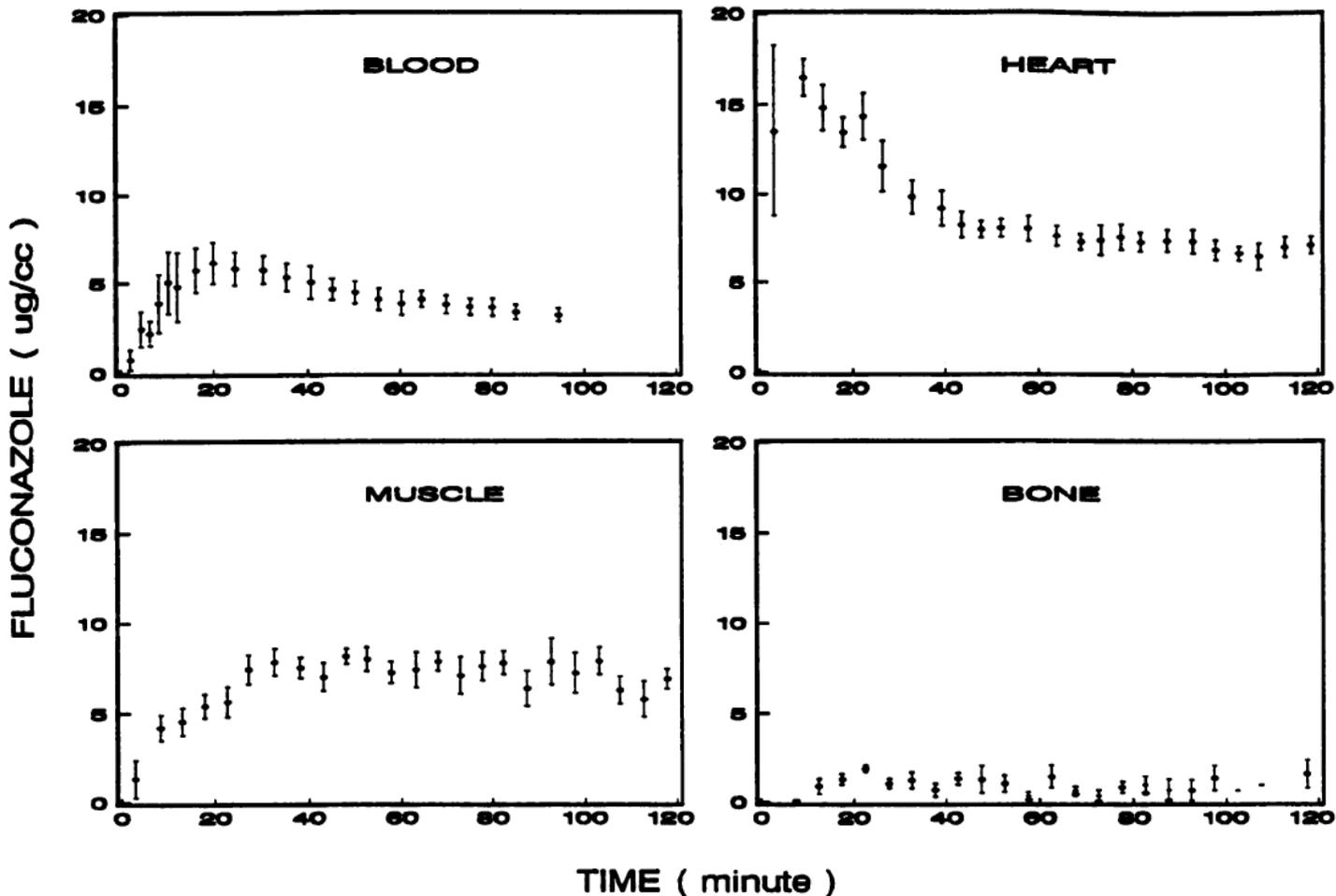
Toutes molécules confondues



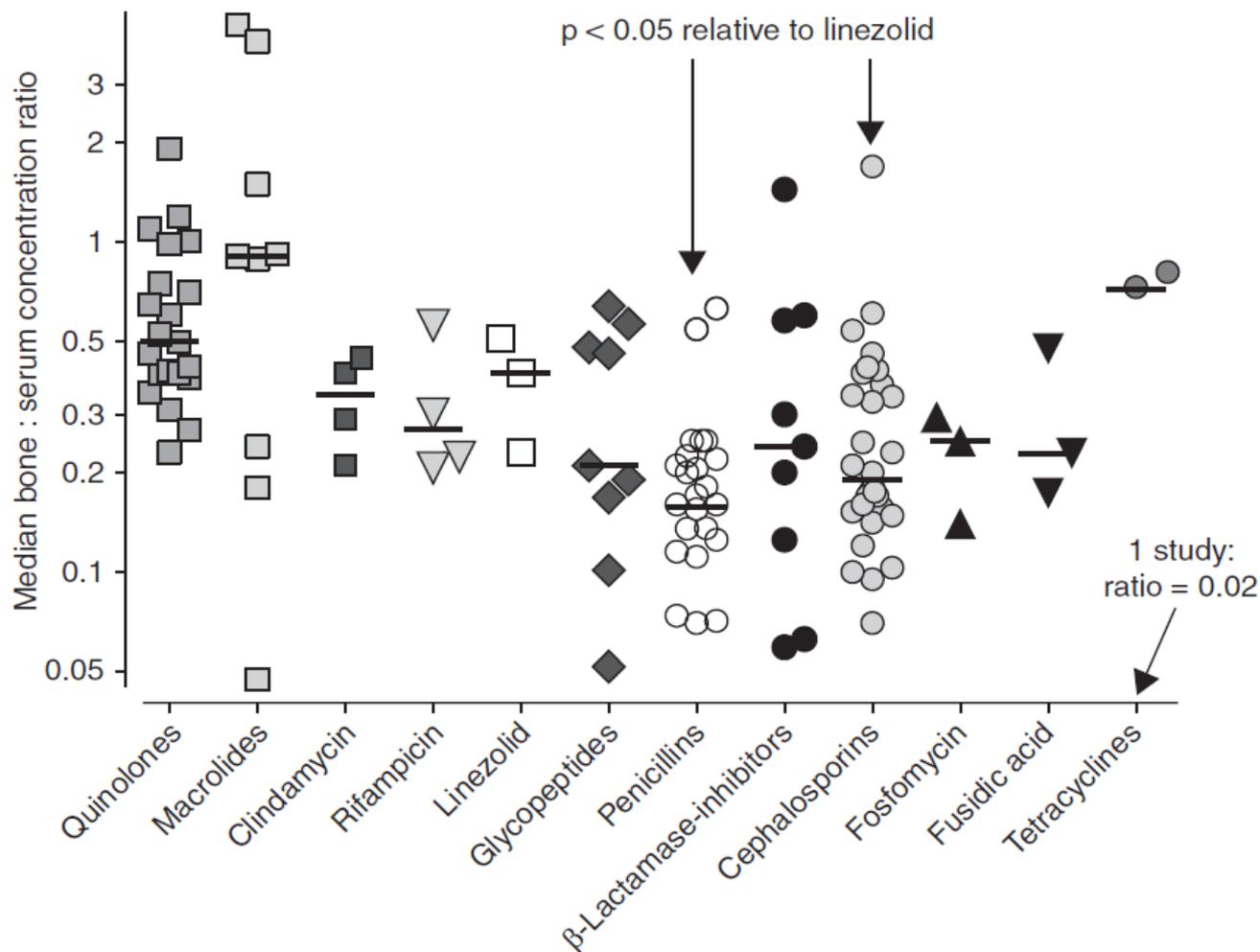
Le ratio médian est de :  
0.25 dans l'os spongieux  
0.16 dans l'os cortical ( $p = 0.06$ )

# Cinétique de la pénétration tissulaire du fluconazole

$^{18}\text{C}$  Fluconazole, PETscan, 9 volontaires sains,  $m \pm \text{SEM}$



# Variabilité de l'index de pénétration des antibiotiques dans l'os humain



Chaque point = médiane pour une étude

Trait horizontal = médiane de toutes les études

# TDM d'antibiotiques en perfusion continue

*Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* (2001) 26, 445-451

## **Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) for the treatment of osteomyelitis: evaluation of efficacy, tolerance and cost**

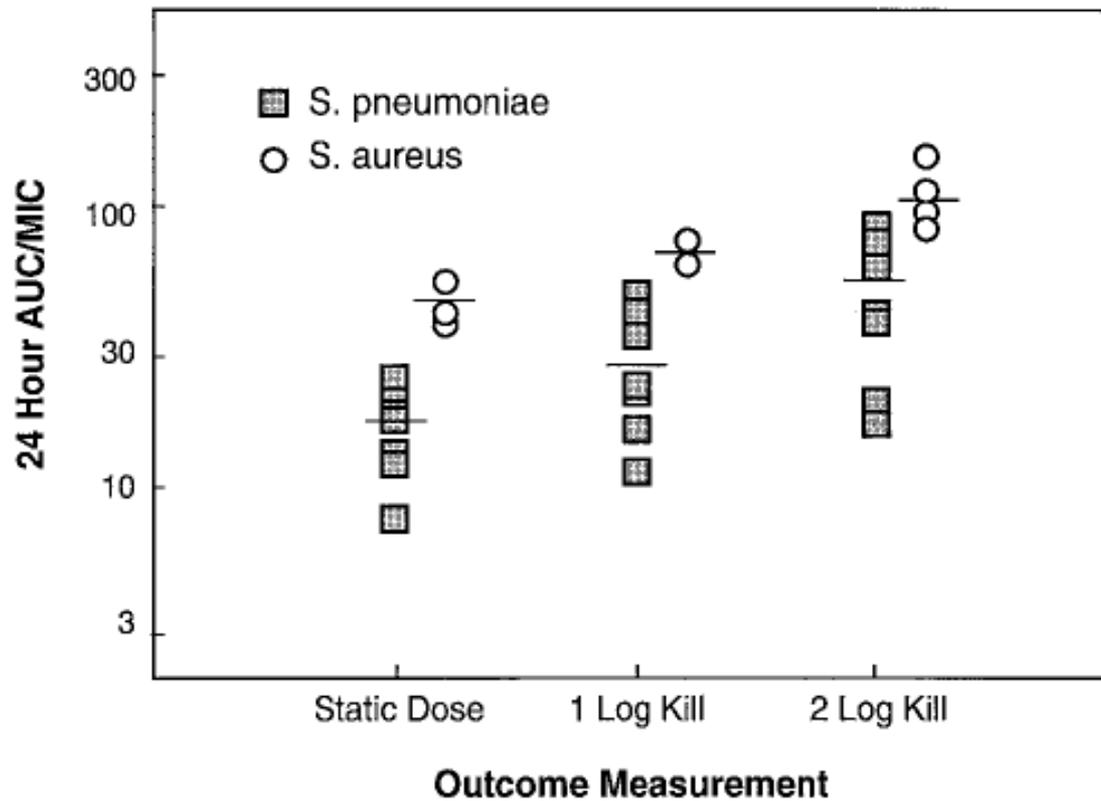
L. Bernard MD, El-hajj MD, B. Pron MD, A. Lotthé MD, V. Gleizes MD, F. Signoret MD, Ph. Denormandie MD, J. L. Gaillard MD PhD, C. Perronne MD PhD and Groupe d'Etude sur l'Ostéite

- ATB: vanco (51%) et  $\beta$ -lactamines (44%), durée 4 mois (1.5 – 12)
- *S aureus* 44%, autres cocci gram+ 27%, *P aeruginosa* 23%
- QI =  $22 \pm 14$ , tous les patients avaient un QI > 8
- 30 patients évaluables au moins 1 an après la fin du traitement
- 28 (93%) considérés comme guéris  $24 \pm 4$  mois après le traitement
- Effets indésirables rares.

# Prédicteur d'efficacité

## Daptomycine

Modèle de cuisse de souris. AUC/CMI cible



## Propriétés PD (2)

	Vanco	Teico	Dapto	Telavancine
Bactéricidie	T	T	C	C
Predicteur d'efficacité	T > CMI AUC / CMI	T > CMI	AUC / CMI	AUC / CMI
Valeur cible	100 % 350-400 (?)	100 %	290 S.pn. 670 S.au. 19 En.fae	50
Effet post-ATB	0.2 – 6 h	négligeable	5-11 h	ND