



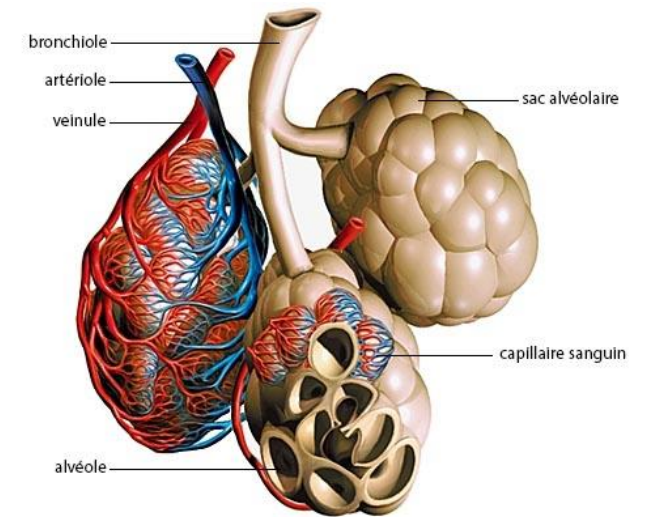
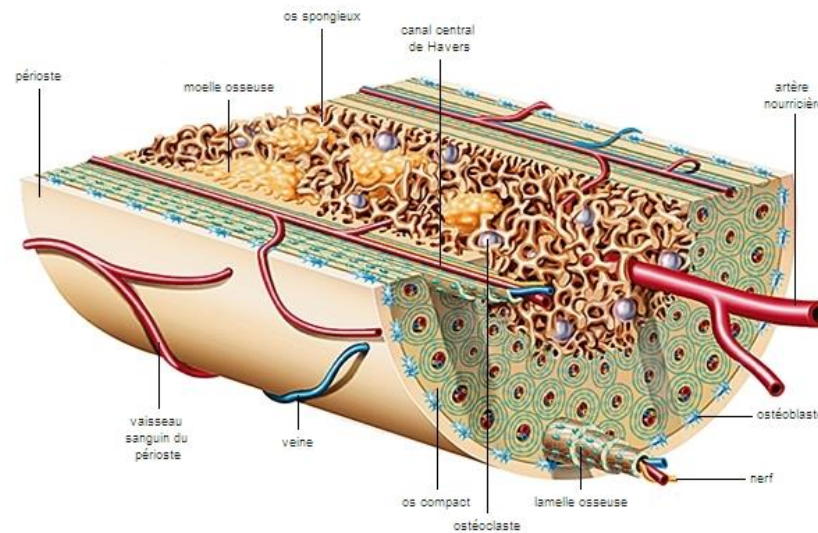
Pénétration des bêta-lactamines dans les os et tissus mous

Cancela Costa A, Vingerhoets S, Steinmetz S, Kritikos A,
Glampedakis E, Sauvain G, Pagani JL, Decosterd LA, Guery B,
Lamoth F

CHUV, Lausanne, Suisse

Contexte

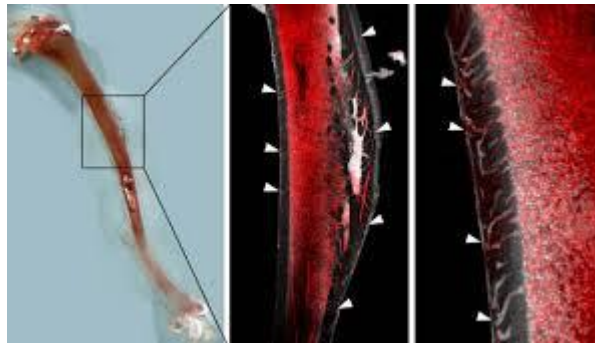
- Défis des infections des os et tissus mous :
 - Infections complexes, vascularisation réduite -> pénétration restreinte des médicaments



- Nécessité de longs schémas de traitements -> risque de résistances, d'effets indésirables; impact sur la qualité de vie et le coût des soins

Contexte

- Limitation des données disponibles :
 - La plupart des études¹ sont basées sur des modèles animaux ou *in-vitro*



Matthias Gunzer, Anika Grüneboom

- Peu d'études *in-vivo* évaluant la pharmacocinétique dans les tissus infectés
- Guidelines² basés sur les études cliniques limitées

¹Boselli, E., & Allaouchiche, B. (1999). Diffusion in bone tissue of antibiotics. *Presse medicale (Paris, France: 1983)*, 28(40), 2265-2276.

Landersdorfer, C. B., Bulitta, J. B., Kinzig, M., Holzgrabe, U., & Sörgel, F. (2009). Penetration of antibacterials into bone: pharmacokinetic, pharmacodynamic and bioanalytical considerations. *Clinical pharmacokinetics*, 48, 89-124.

Thabit AK, Fatani DF, Bamakhrama MS, Barnawi OA, Basudan LO, Alhejaili SF. Antibiotic penetration into bone and joints: An updated review. *Int J Infect Dis*. 2019 Apr;81:128-136.

²IDSA, AAOS

Objectifs

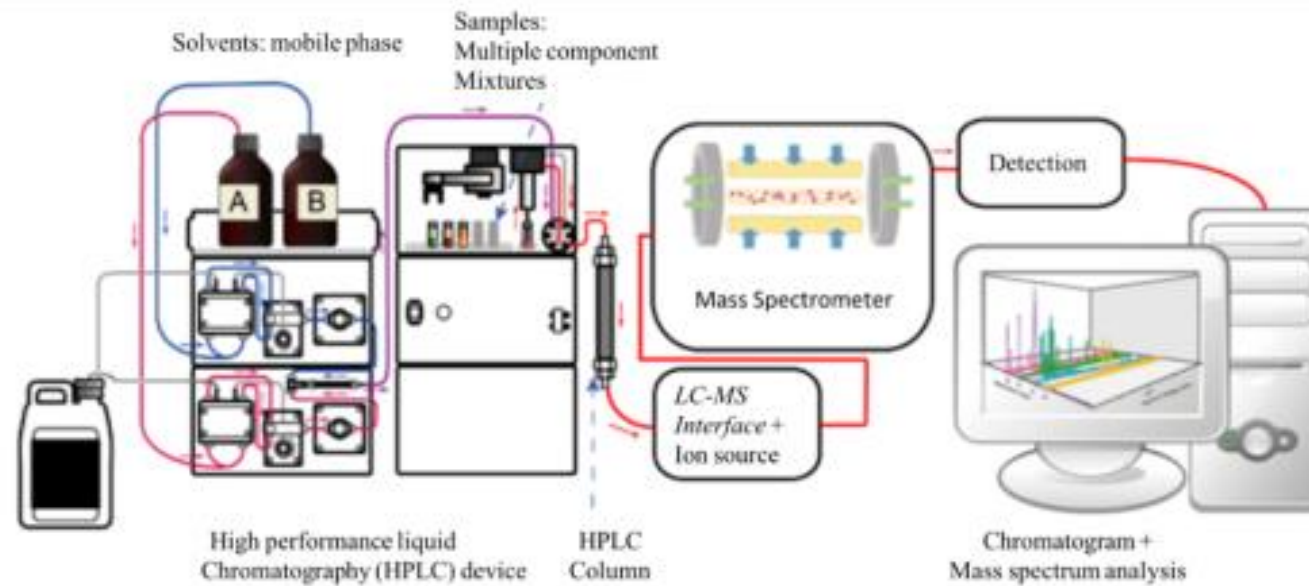
- Déterminer la biodisponibilité des drogues antibactériennes dans les os et tissus mous
 - Ratio $C_{\text{tissue}}/C_{\text{plasma}}$
- Evaluer la pertinence des concentrations des drogues antibactériennes dans les tissus
 - $C_{\text{tissue}} >$ clinical breakpoint (CBP) de susceptibilité du pathogène causal

Méthodes

- Patients adultes avec infections des os ou tissus mous
- Avec traitement antibactérien (AB) depuis > 48h
- Avec intervention chirurgicale planifiée (ex : débridement)
- Mesures des concentrations AB:
 - Échantillon tissulaire (per-operaire)
 - Échantillon plasmatique (concomitant à l'échantillon tissulaire)

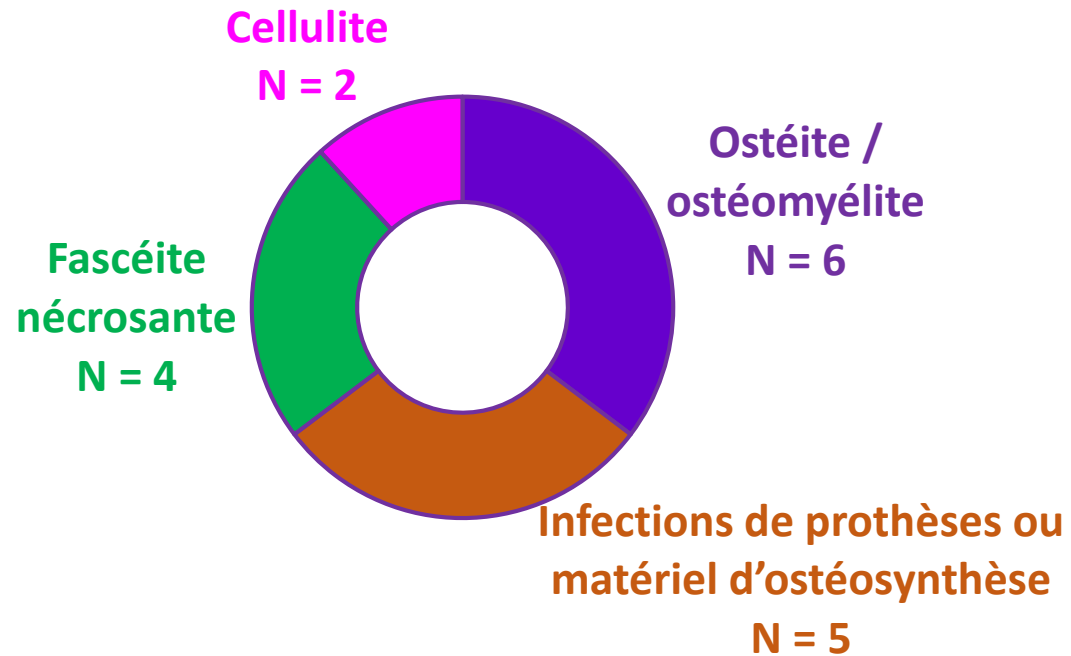
Méthodes

- Méthode de mesure de la concentration AB : UPLC-MS (ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry)

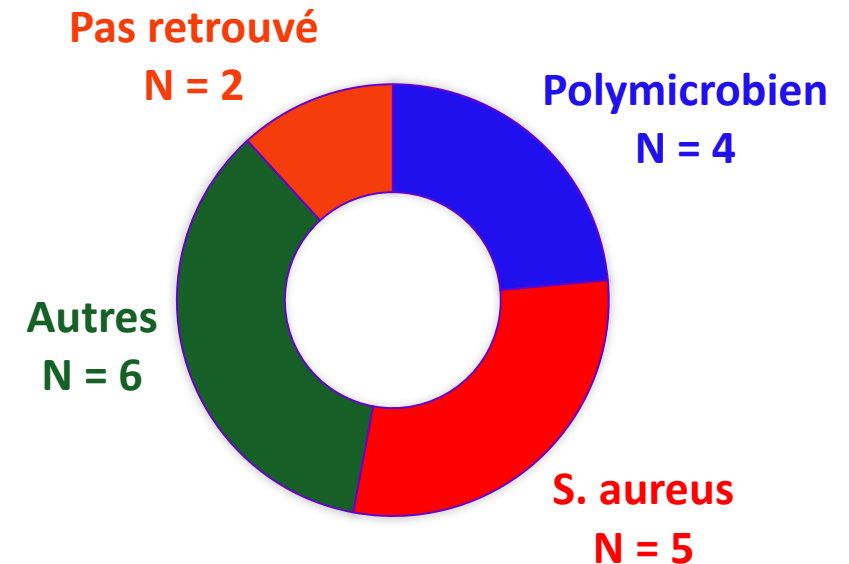


Résultats

- 17 patients, 59 échantillons : 17 os, 42 tissus mous
- Type d'infections :



- Type de bactéries :



Résultats - pénicillines

AB	Echantillons (N patients; N échantillons)	Concentration AB [mg/l]		Ratio Ct/Cp Median (range)
		C _{tissue} Median (range)	C _{plasma} Median (range)	
Pipéracilline- tazobactam ¹	Os (1 ; 2)	15.72 (11.44-20.0)	99.1	0.16
	Tissus mous (2 ; 5)	7.45 (0.15-28.78)	40.25 (29.5-51)	0.2 (0.03-0.4)
Amoxicilline	Os (3 ; 5)	15.34 (6.12-34.0)	58.7 (8.1-99.3)	0.26 (0.09-4.2)
	Tissus mous (2 ; 6)	26.1 (8.42-86.04)	1.75 (1.4-2.1)	14.9 (5.8-28.7)
Pénicilline	Tissus mous (1 ; 5)	30.91 (3.36-56.29)	1.3	23.8
Flucloxacilline	Tissus mous (2 ; 6)	8.5 (6.33-13.06)	18.45 (13.1-23.8)	0.46 (0.31-0.88)

¹ Résultats pour le composé de pipéracilline

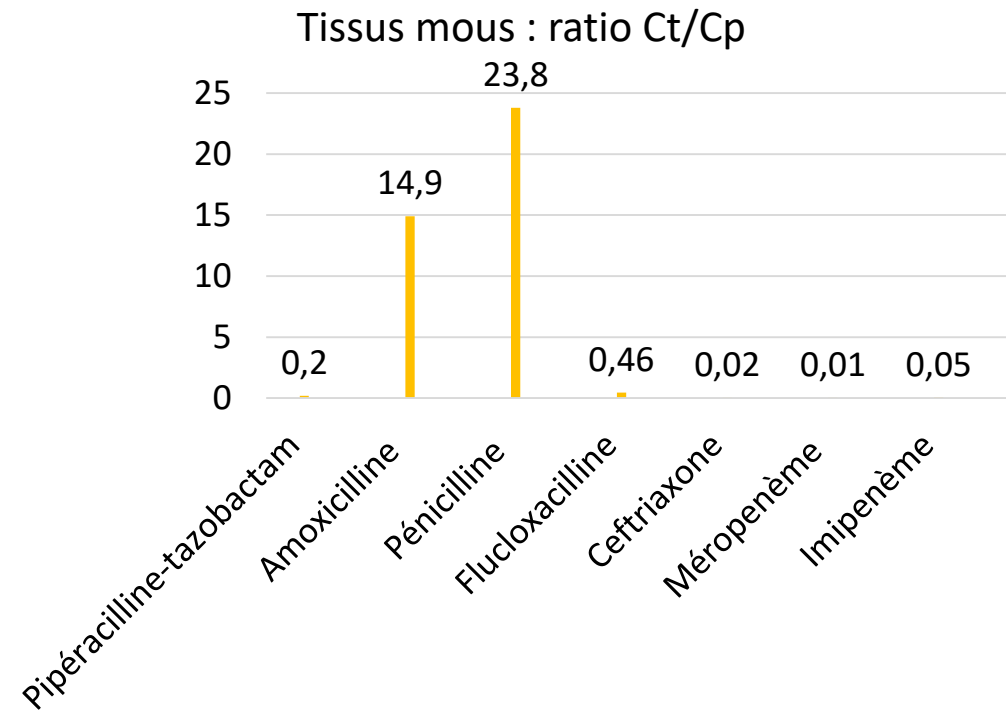
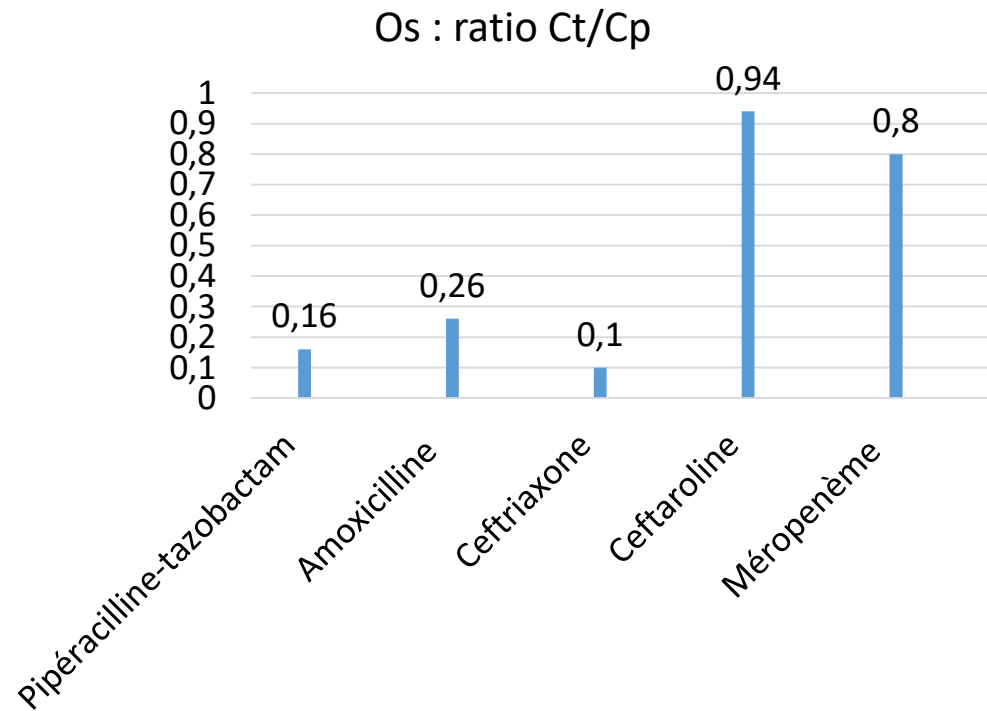
Résultats - céphalosporines

AB	Echantillons (N patients; N échantillons)	Concentration AB [mg/l]		Ratio Ct/Cp Median (range)
		C _{tissue} Median (range)	C _{plasma} Median (range)	
Ceftriaxone	Os (1 ; 3)	8.92	89.2	0.1
	Tissus mous (1 ; 5)	2.49 (0.13-13.69)	127.1	0.02
Ceftaroline	Os (1 ; 3)	4.96 (2.48-10.7)	5.3	0.94

Résultats - carbapénèmes

AB	Echantillons (N patients; N échantillons)	Concentration AB [mg/l]		Ratio Ct/Cp Median (range)
		C _{tissue} Median (range)	C _{plasma} Median (range)	
Méropénème	Os (1 ; 4)	3.52 (3.06-5.17)	4.4	0.8
	Tissus mous (1 ; 3)	0.34 (0.24-2.24)	30.2	0.01
Imipénème	Tissus mous (1 ; 13)	0.38 (0.13-2.34)	8	0.05

Résultats - comparaison

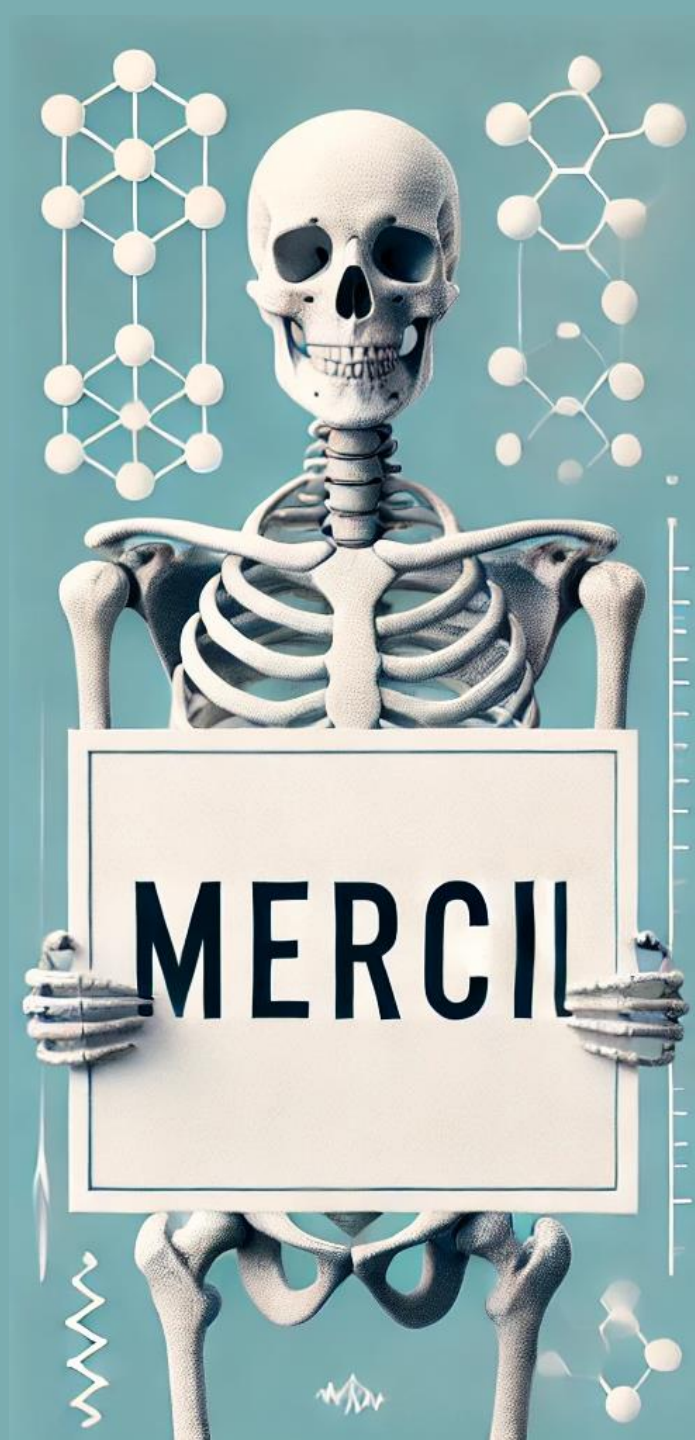


Résultats – clinical breakpoints

- Concentration tissulaire (os ou tissus mous) définie comme appropriée si $C_{\text{tissue}} > \text{CBP}$ (EUCAST susceptibility breakpoint) du pathogène causal
- Atteinte de l'objectif : 77.3%
 - Tissus mous: 66.7%
 - Os : 94.1%

Conclusions

- La pénétration des bêta-lactamines dans l'os est ~10-20% des concentrations plasmatiques (comme attendu)
 - Performance particulièrement encourageante de la ceftaroline et du méropénème
- Pénétration variable dans les tissus mous (hétérogénéité des échantillons)
 - Excellente performance des pénicillines
- Atteinte de l'objectif ($C_{\text{tissue}} > \text{CBP}$) dans la plupart des cas
- Résultats préliminaires, plus de données nécessaires



MERCI