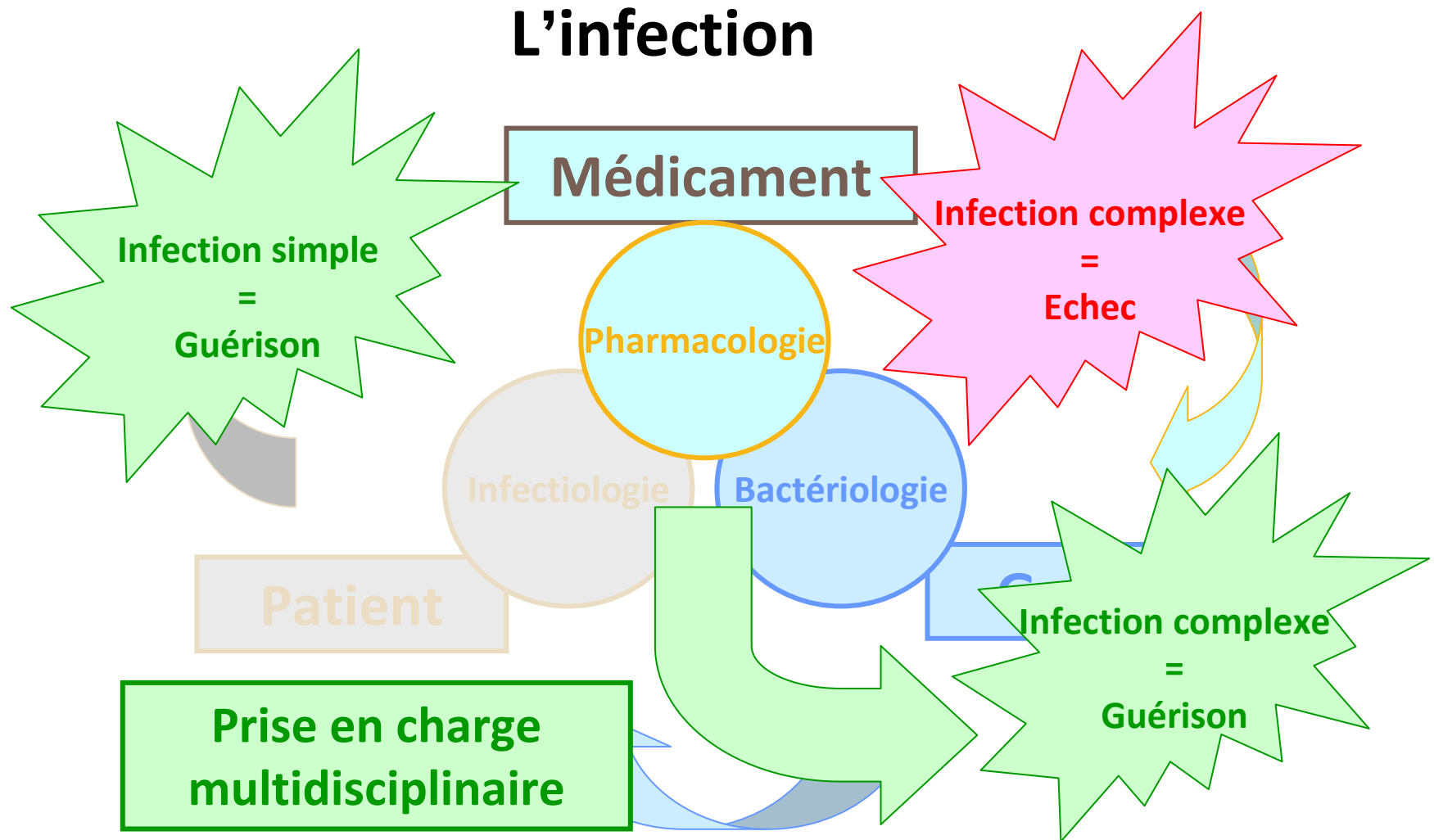


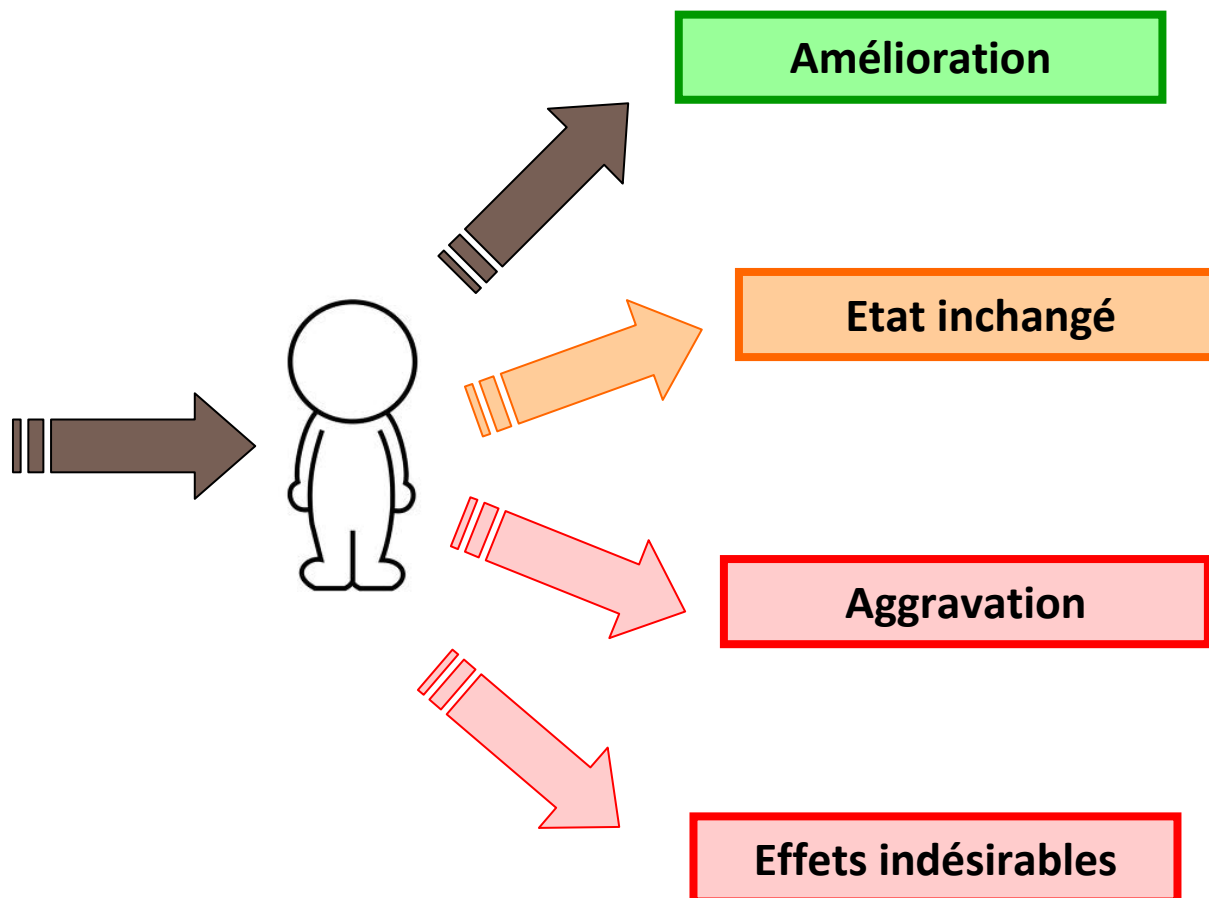
PK-PD des infections ostéo-articulaires : impact pour les décisions thérapeutiques

Florian Lemaitre
Service Pharmacologie Clinique, CHU Rennes

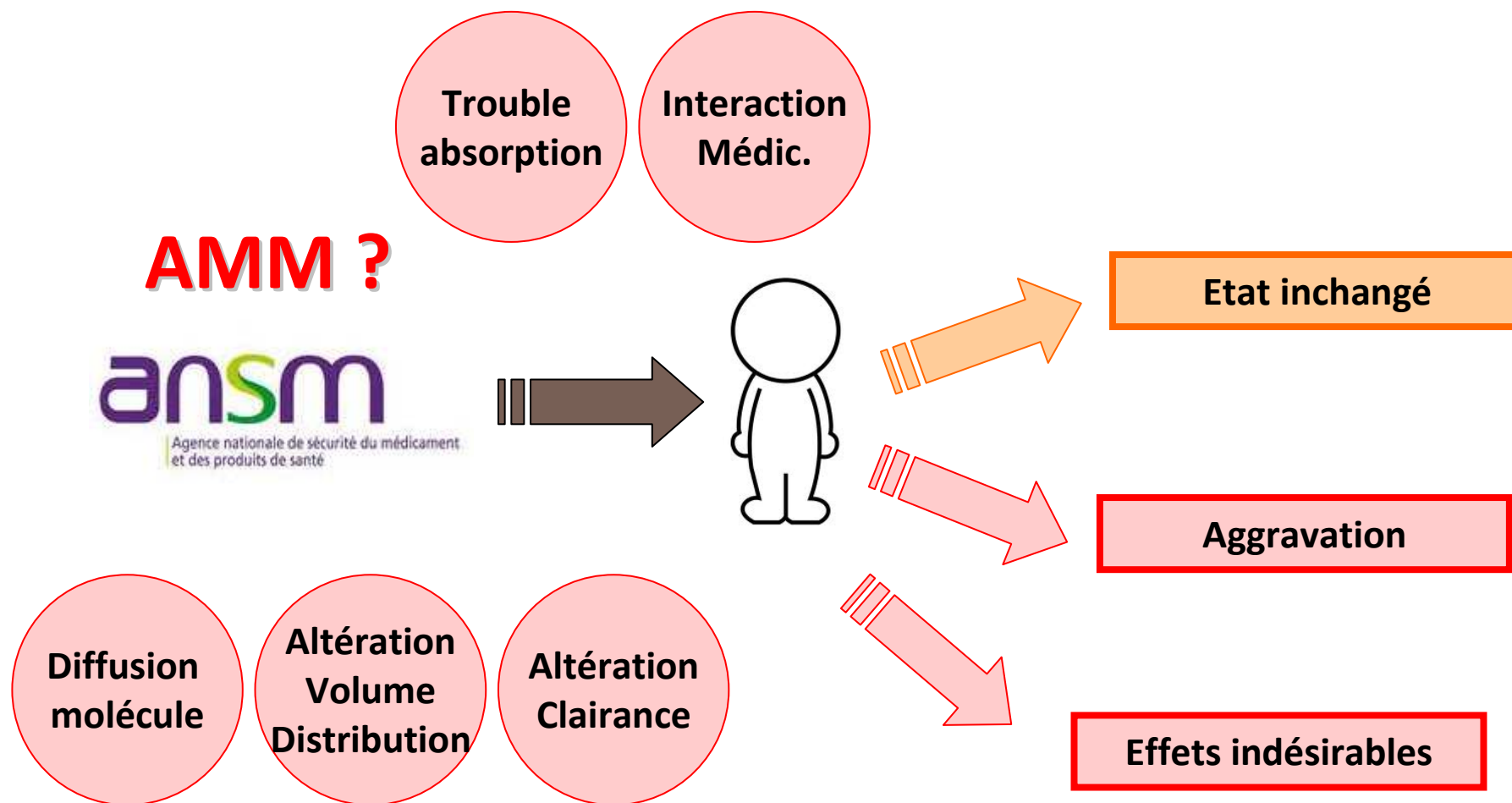
Préambule




Préambule



Préambule



Plus avant que la dose, la concentration : Dosages d'antibiotiques?



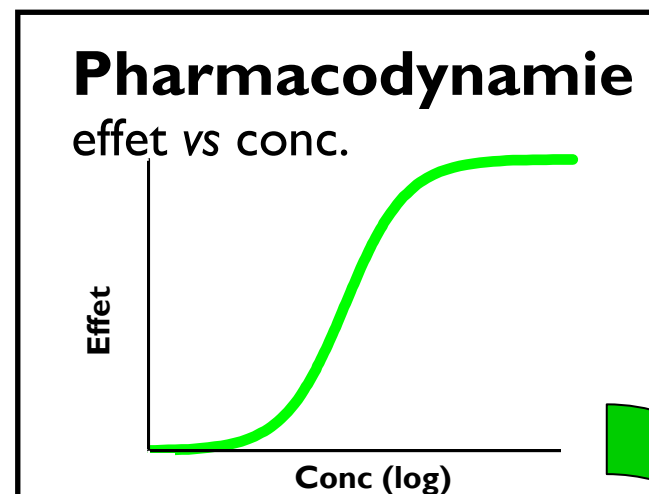
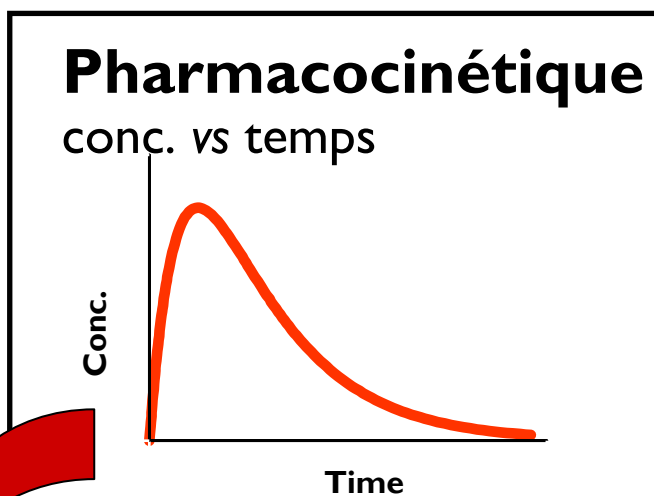
- S'assurer de l'efficacité du traitement (Relation concentration/efficacité)
- Éviter le risque toxique (Relation concentration/toxicité)
- Grande variabilité interindividuelle
- Infection de sites difficilement accessibles (os...)
- Population particulière (réanimation, surpoids, insuffisants rénaux...)
- Risque d'interaction (inducteurs et inhibiteurs CYP et PgP)
- Niveaux de preuve importants (Aminosides, Glycopeptides, Fluoroquinolones, Béta-lactamines)

Pharmacocinétique

- Étude qualitative et quantitative du devenir du médicament après son administration dans l'organisme
- Comporte 4 phases :
 - ▣ Absorption
 - ▣ Distribution
 - ▣ Métabolisme
 - ▣ Élimination

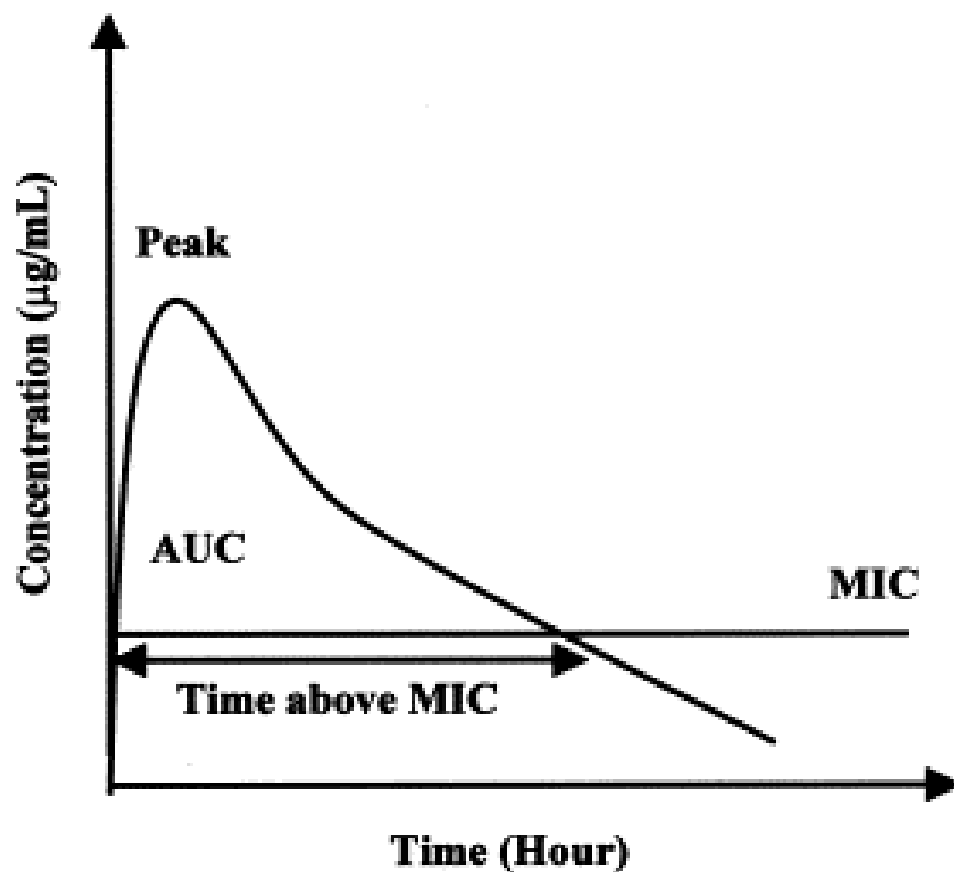
Risque de sous-exposition ou de sur-exposition lié 4 phases

Notions de PK/PD



Détermination d'Indices PK-PD corrélés à l'efficacité ou la toxicité des traitements

Notions de PK/PD



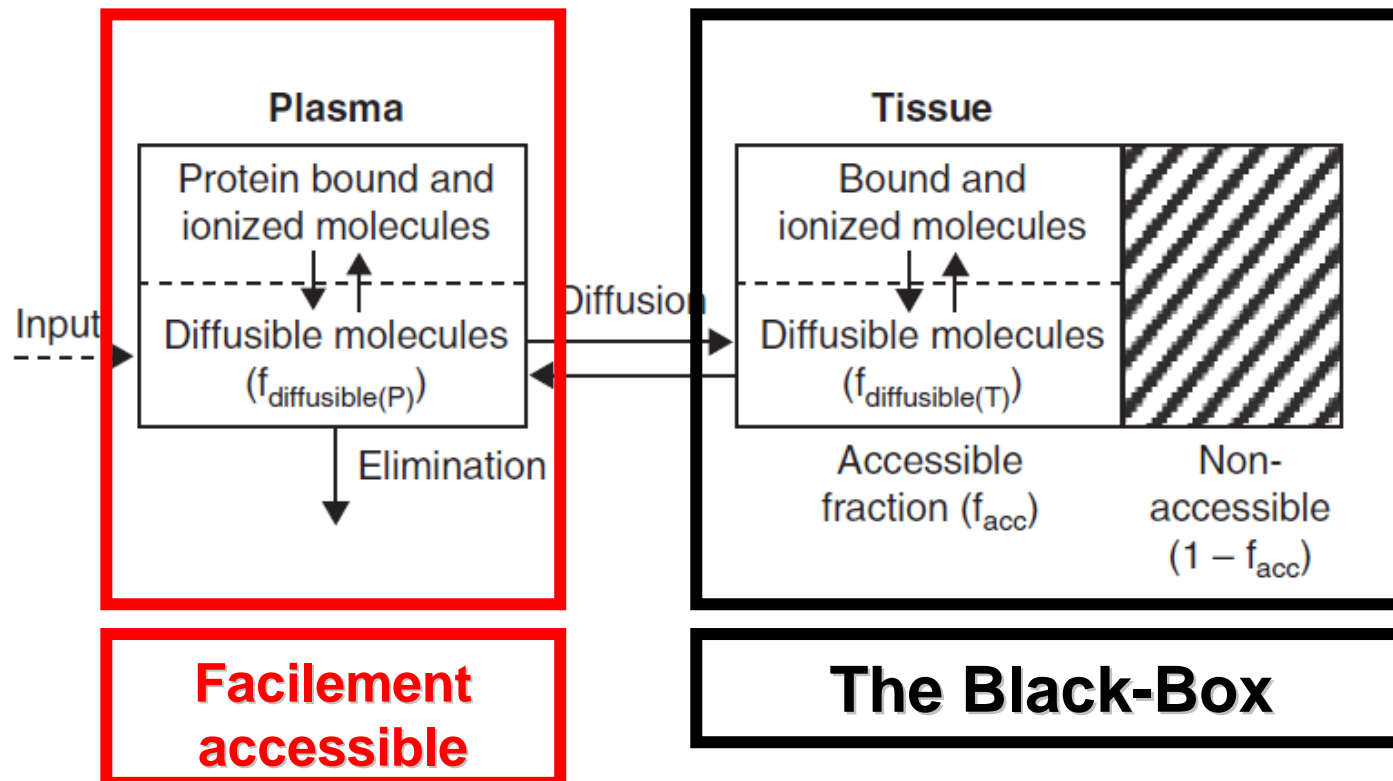
Indices PK-PD :

AUC/CMI,

C_{max} /CMI,

$T > \text{CMI}$

Distribution des antibiotiques



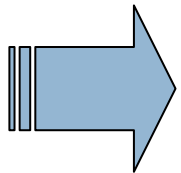
Dosage au site infectieux ?

- Idéal mais réalisable?
 - ▣ Qualité/Quantité du prélèvement
 - Os compact/Os spongieux/vascularisation
 - Préparation échantillons/Limite de quantification du dosage/Stabilité des antibiotiques
 - ▣ Temps de prélèvement
 - Equilibre ?
 - ▣ PK/PD identique dans l'os?
 - ▣ Littérature : Dose unique / hétérogénéité des méthodes de dosage

Variabilité importante des résultats

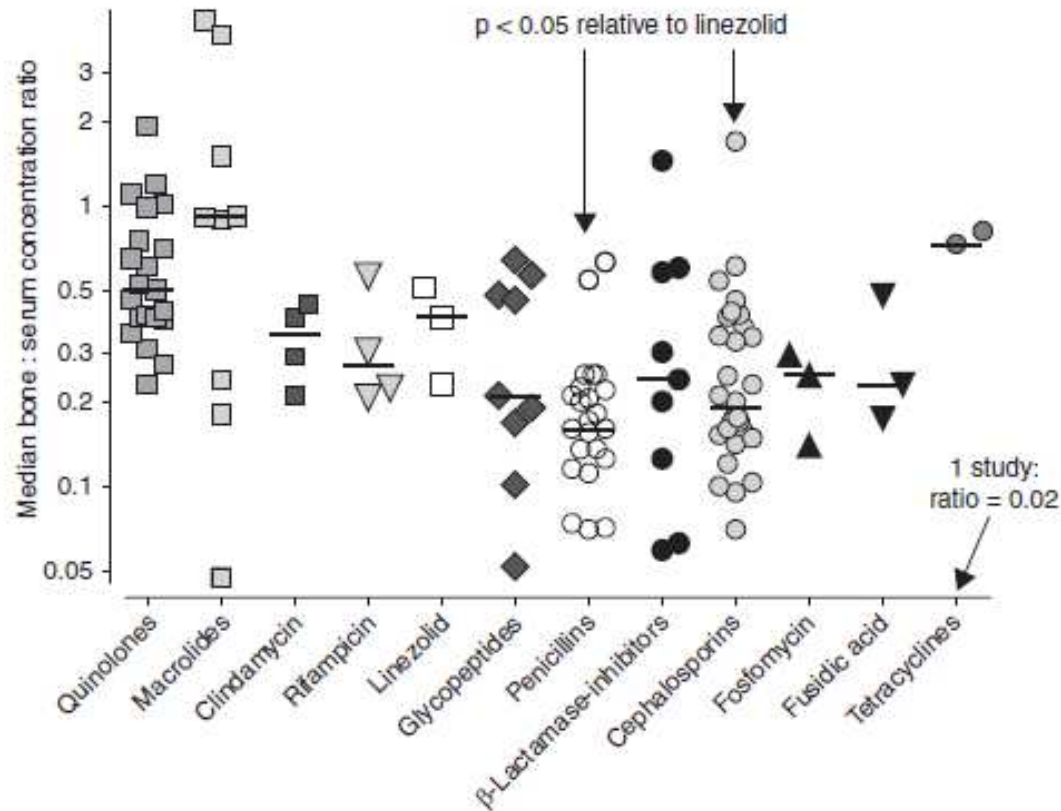
Cas des infections ostéo-articulaires

- Difficultés supplémentaires dans la « vraie vie »:
 - ▣ Modifications de la vascularisation
 - ▣ Modifications de la structure osseuse
 - ▣ Présence de séquestres
 - ▣ Présence de matériel
 - ▣ Existence d'un biofilm



Accessibilité aux antibiotiques?

Si bien que...



Valeur des études ?

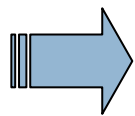
Si bien que...

- Pharmacocinétique osseuse largement méconnue (peu d'études, difficultés prélèvements, os sain/os infecté...)
- Diffusion propre à chaque antibiotique
 - ▣ De 10 à 30% dans la plupart des cas
 - ▣ >30% pour Fluoroquinolones, Rifampicine, Acide Fusidique, Clindamycine, Linézolide, Daptomycine
- Volume de Distribution = reflet de la diffusion de l'Antibiotique et très grande variabilité Vd pour certains antibiotiques (Aminosides, Vancomycine...)

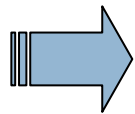
Intérêt du dosage

Problématique de l'antibiothérapie des IOA

- Comment assurer une concentration élevée au site infectieux ?
 - ▣ Nécessite des posologies élevées pour atteindre le site infectieux
 - ▣ Traitements de durée prolongée



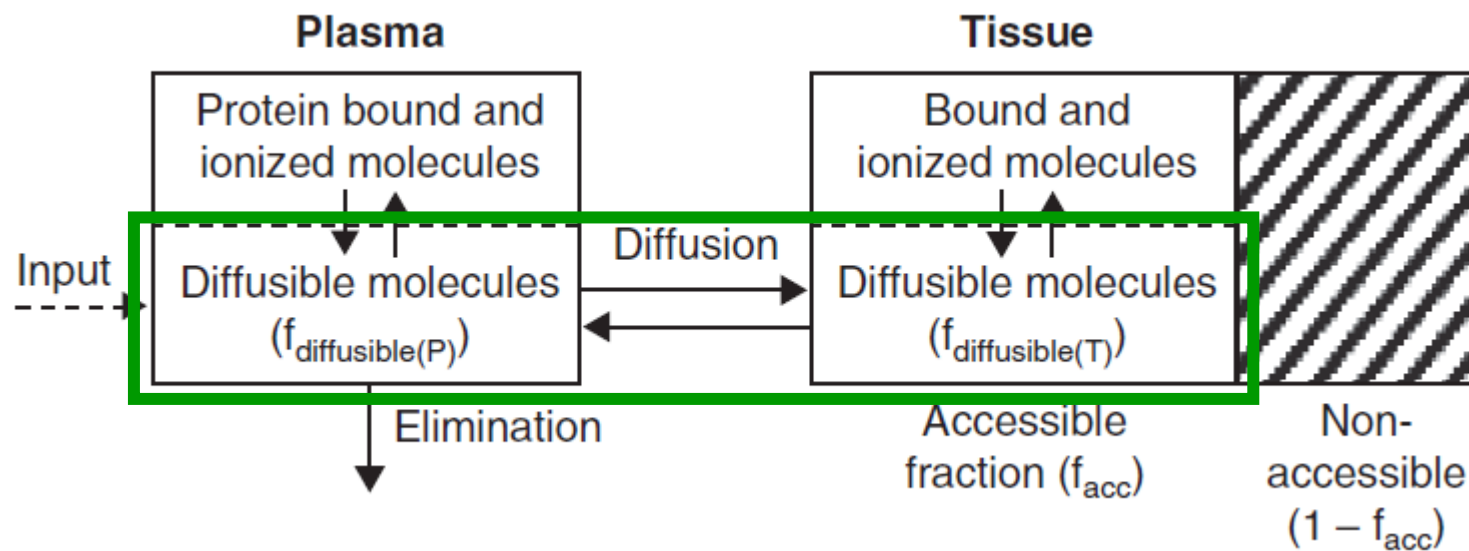
Efficacité ?



Risque Toxique

Problématique de l'antibiothérapie des IOA

- Comment assurer une concentration élevée au site infectieux ?

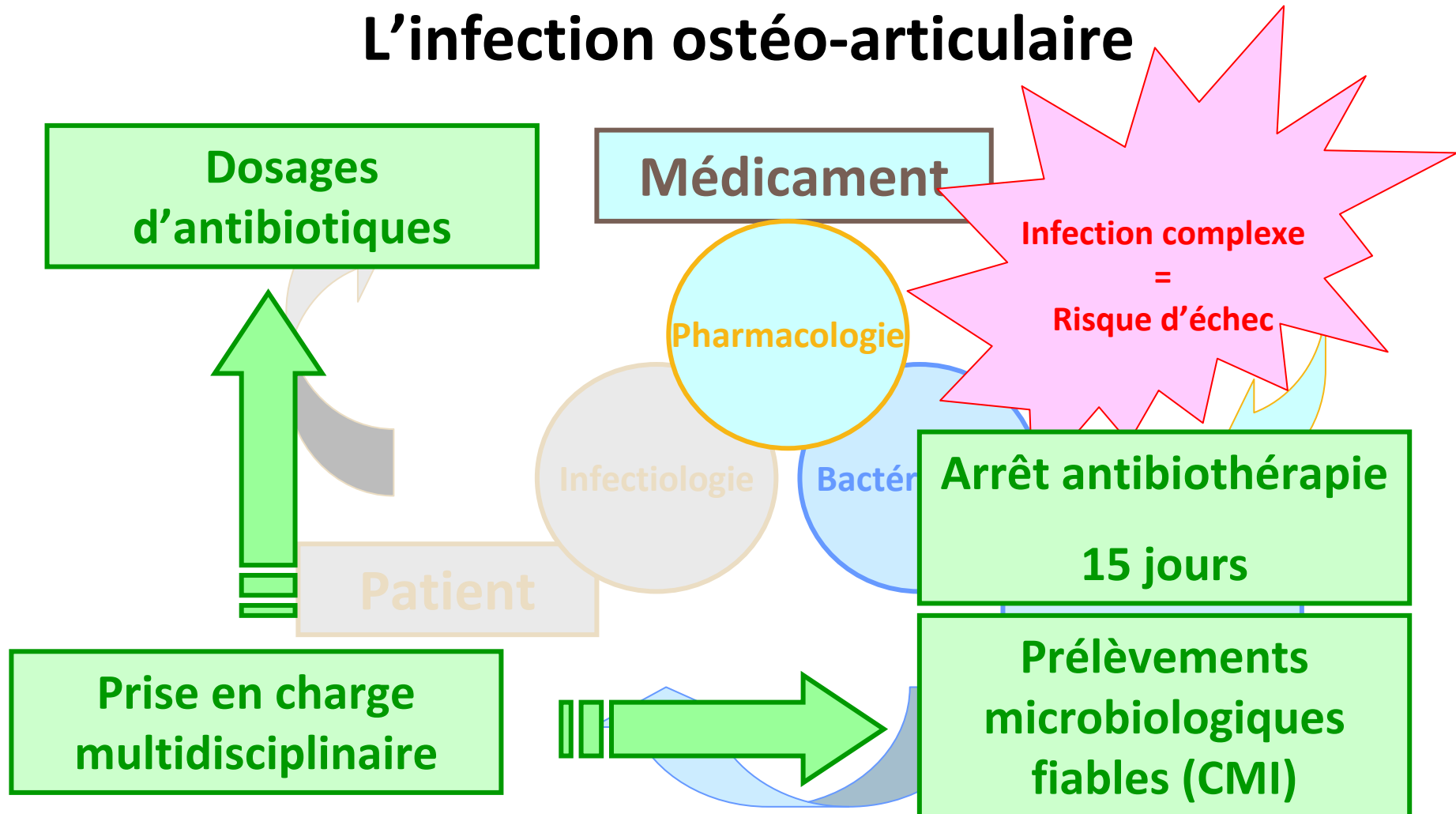


- Concentration libre plasmatique = concentration libre tissulaire

Objectif = obtenir une exposition plasmatique optimale

Problématique de l'antibiothérapie des IOA

L'infection ostéo-articulaire



Objectifs pharmacologiques IOA



Fluoroquinolones

Rifampicine

Bétalactamines

Glycopeptides

Aminosides

Linézolide

Objectifs pharmacologiques IOA



Fluoroquinolones

Rifampicine

Bétalactamines

Glycopeptides

Aminosides

Linézolide

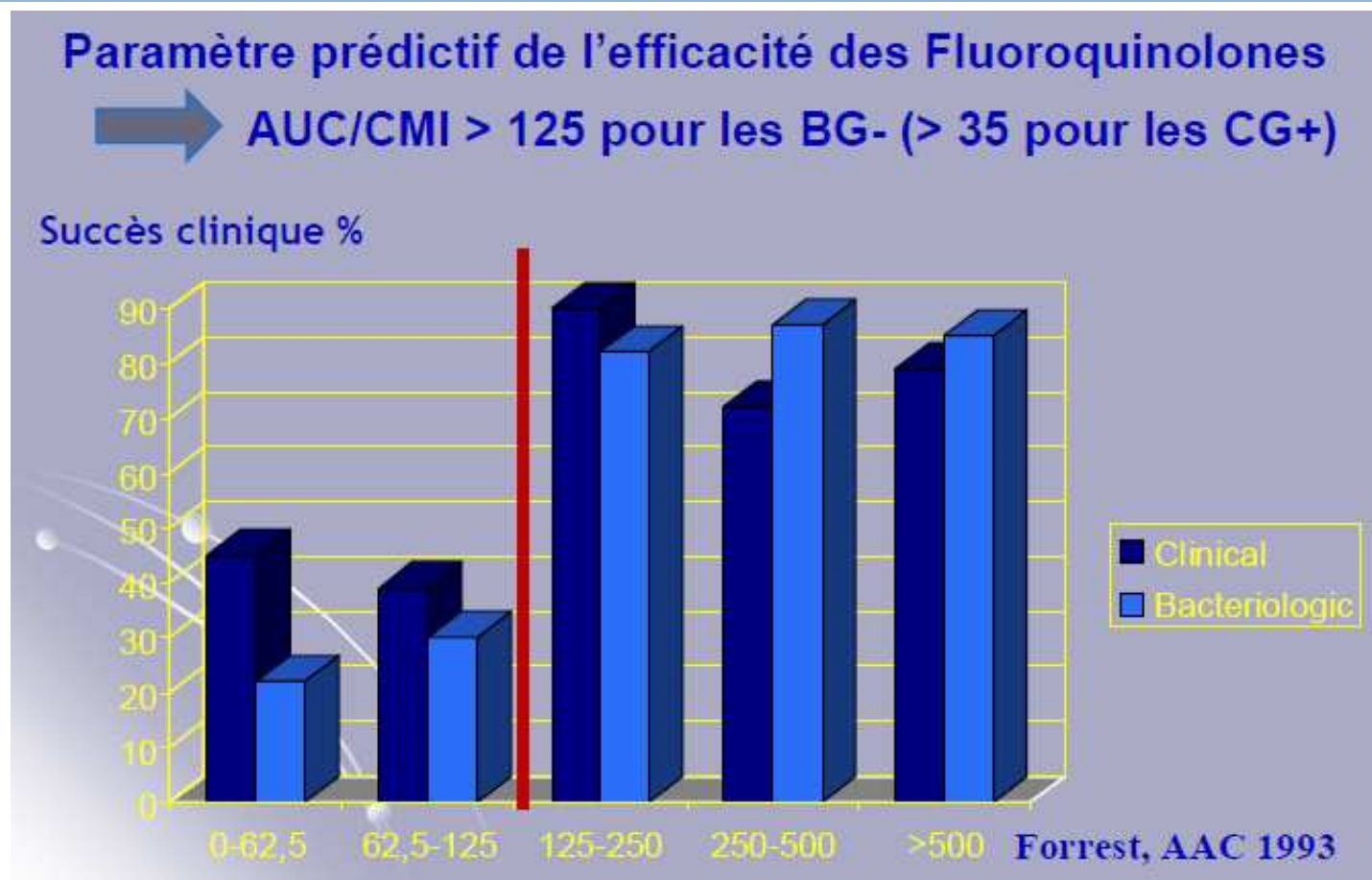
Propriétés des fluoroquinolones

- Volume de distribution élevé (diffusion++)
- Biodisponibilité importante (voie orale possible): 100% Oflo, Levoflo, Moxiflo (IV=PO); 60% Ciproflo
- Efficace Staphylocoques (Oflo), BGN dont *P. aeruginosa* (Cipro)

Mais...

- Résistances ↑
- Effets indésirables
- Interactions médicamenteuses
- Accumulation dans l'IR
- Bithérapie recommandée
- Dosages centres spécialisés

Fluoroquinolones : que nous enseigne la littérature ?



74 patients (80% Infections respiratoires, 35% *P. aeruginosa*)

$C_{max}/CMI > 12$ prévient l'émergence de mutants résistants

Fluoroquinolones : que nous enseigne la littérature ?

□ Une sous-exposition fréquente

	n	Moyenne	Ecart-type
Patients	44		
Dose (mg)		1658	454
AUC0-24 (mg.h/L)		40,7	25,4

44 patients traités par Ciprofloxacin pour une IOA

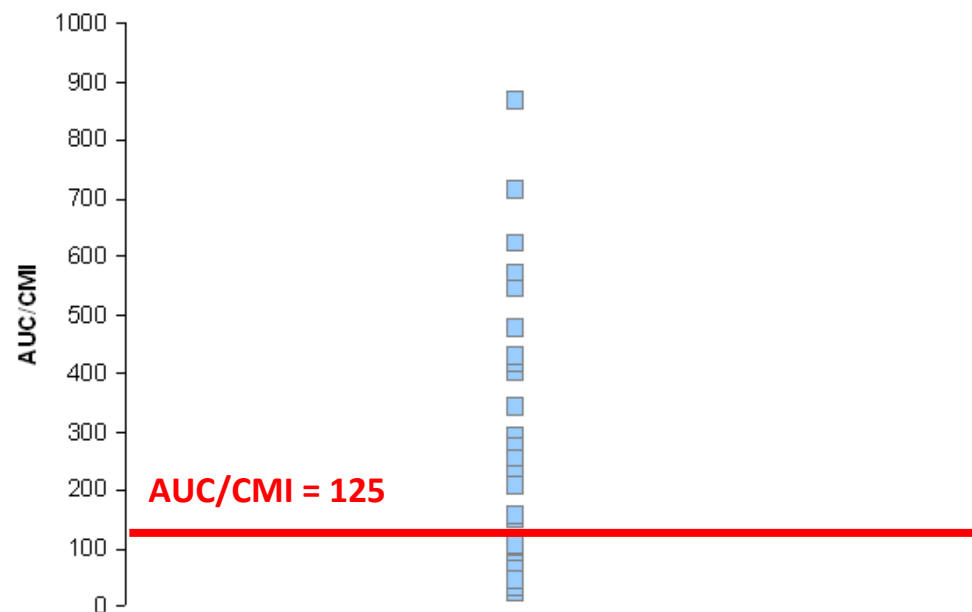
Exposition non corrélée à la dose

19% des patients n'atteignent pas la cible AUC/CMI > 125

Patients à CMI élevée (m = 0,54 mg/L)

AUC faibles (m = 30,2 mg.h/L)

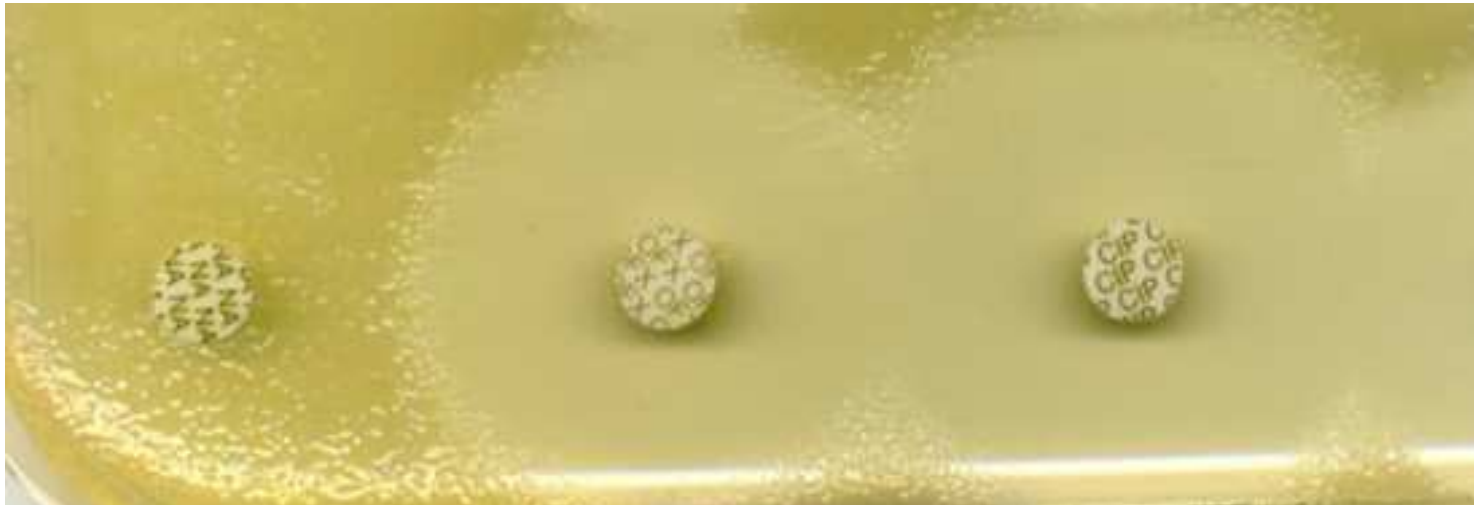
PK-PD Patients traités par Ciprofloxacin



Fluoroquinolones : En pratique

- Sur quels arguments proposer un dosage ?

Bactéries de sensibilité diminuée



- Germes Nal-R pour les bacilles à gram négatif
- Imprévisible pour les cocci à gram positif

Fluoroquinolones : En pratique

Demi-vies des principales fluoroquinolones

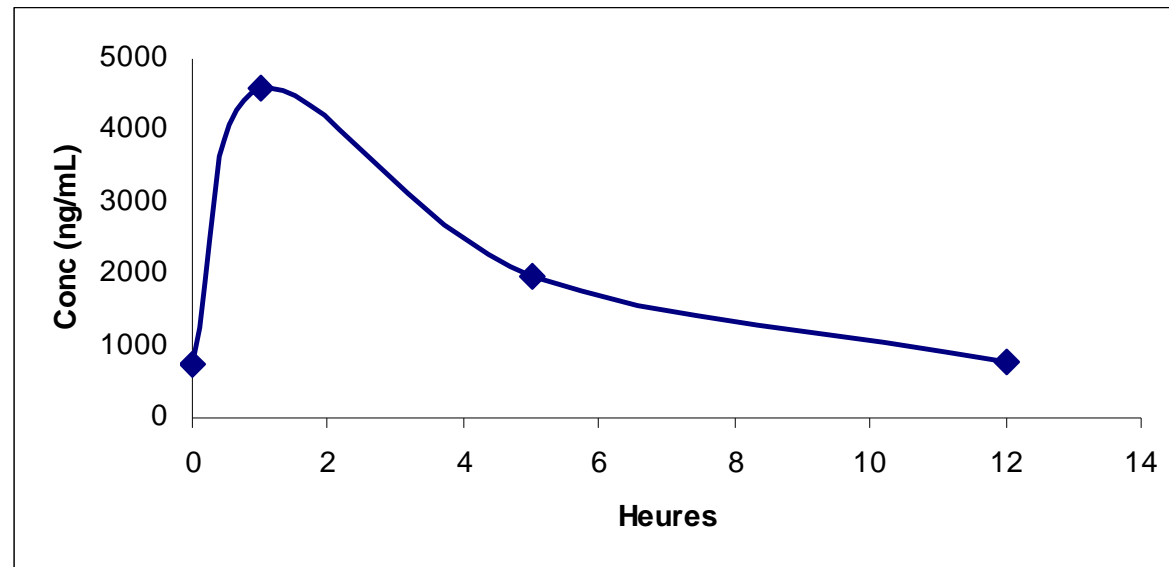
Molécule	Dose (mg)	Posologie	Cmax (mg/l)	Biodisponibilité	t1/2 (h)	Vd (l/kg)	Élimination rénale (%)
Norfloxacin	400	2x400	1.6	50%	4-5	1.5	25-40
Pefloxacin	400	2x400	4.6	>90%	10	1.5-2.0	30-60
Ciprofloxacin	500	2x500	1.5	60-80 %	3-5	2.5-5.0	30-50
Ofloxacin	400	2x400	3.1	85-95%	5-7	1.2	70-85
Levofloxacin	500	1x500	8.7	>90%	6-8	1.5	85-90
Moxifloxacin	400	1x400	3.6	90%	10	2	20-30

Équilibre atteint en 5 x demi-vie soit en 24-48 heures pour la plupart des FQ (J2)

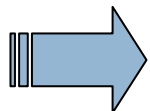
Faire les prélèvements à partir de J3 pour plus de sécurité

Fluoroquinolones : En pratique

- Modalités du suivi thérapeutique
- 3 prélèvements : T0 (avant la prise), T1 (1h après la prise), T3-5 (3 à 5h après la prise)



- Analyse Pharmacocinétique non compartimentale (WINONLIN)
- Si un seul prélèvement : privilégier le pic (1h)



Permet de calculer l'AUC

Fluoroquinolones : En pratique

Choix de la molécule et de la posologie

- Germes Nal-R : CMI jusqu'à 0,25 – 0,5 μ g/mL pour l'Ofloxacine, 0,125 – 0,25 μ g/mL pour la Ciprofloxacine

Fluoroquinolones	Posologie	AUC (mg.h/mL)
Ofloxacine	200mg x 2	28
Ofloxacine	200mg x 3	40
Ciprofloxacine	500mg x 2	16
Ciprofloxacine	750mg x 2	28

CMI = 0.25 μ g/mL
AUC/CMI = 112
Échec

Valeurs moyennes fournies par l'EUCAST

Fluoroquinolones : En pratique

Choix de la molécule et de la posologie

- Germes Nal-R : CMI jusqu'à 0,25 – 0,5 μ g/mL pour l'Ofloxacine, 0,125 – 0,25 μ g/mL pour la Ciprofloxacine

Fluoroquinolones	Posologie	AUC (mg.h/mL)
Ofloxacine	200mg x 2	28
Ofloxacine	200mg x 3	40
Ciprofloxacine	500mg x 2	16
Ciprofloxacine	750mg x 2	28

CMI = 0.25 μ g/mL
AUC/CMI = 160
Succès

Valeurs moyennes fournies par l'EUCAST

Fluoroquinolones : En pratique

Choix de la molécule et de la posologie

- Germes Nal-R : CMI jusqu'à 0,25 – 0,5µg/mL pour l'Ofloxacine, 0,125 – 0,25µg/mL pour la Ciprofloxacine

Fluoroquinolones	Posologie	AUC (mg.h/mL)
Ofloxacine	200mg x 2	28
Ofloxacine	200mg x 3	40
Ciprofloxacine	500mg x 2	16
Ciprofloxacine	750mg x 2	28

CMI = 0.5µg/mL

AUC/CMI = 80

Échec

Valeurs moyennes fournies par l'EUCAST

Fluoroquinolones : En pratique

Choix de la molécule et de la posologie

- Germes NaI-R : CMI jusqu'à 0,25 – 0,5 μ g/mL pour l'Ofloxacine, 0,125 – 0,25 μ g/mL pour la Ciprofloxacine

Fluoroquinolones	Posologie	AUC (mg.h/mL)
Ofloxacine	200mg x 2	28
Ofloxacine	200mg x 3	40
Ciprofloxacine	500mg x 2	16
Ciprofloxacine	750mg x 2	28

CMI = 0.125 μ g/mL

AUC/CMI = 128

Limite

Valeurs moyennes fournies par l'EUCAST

Fluoroquinolones : En pratique

Choix de la molécule et de la posologie

- Germes Nal-R : CMI jusqu'à 0,25 – 0,5 μ g/mL pour l'Ofloxacine, 0,125 – 0,25 μ g/mL pour la Ciprofloxacine

Fluoroquinolones	Posologie	AUC (mg.h/mL)
Ofloxacine	200mg x 2	28
Ofloxacine	200mg x 3	40
Ciprofloxacine	500mg x 2	16
Ciprofloxacine	750mg x 2	28

CMI = 0.125 μ g/mL

AUC/CMI = 224

Succès

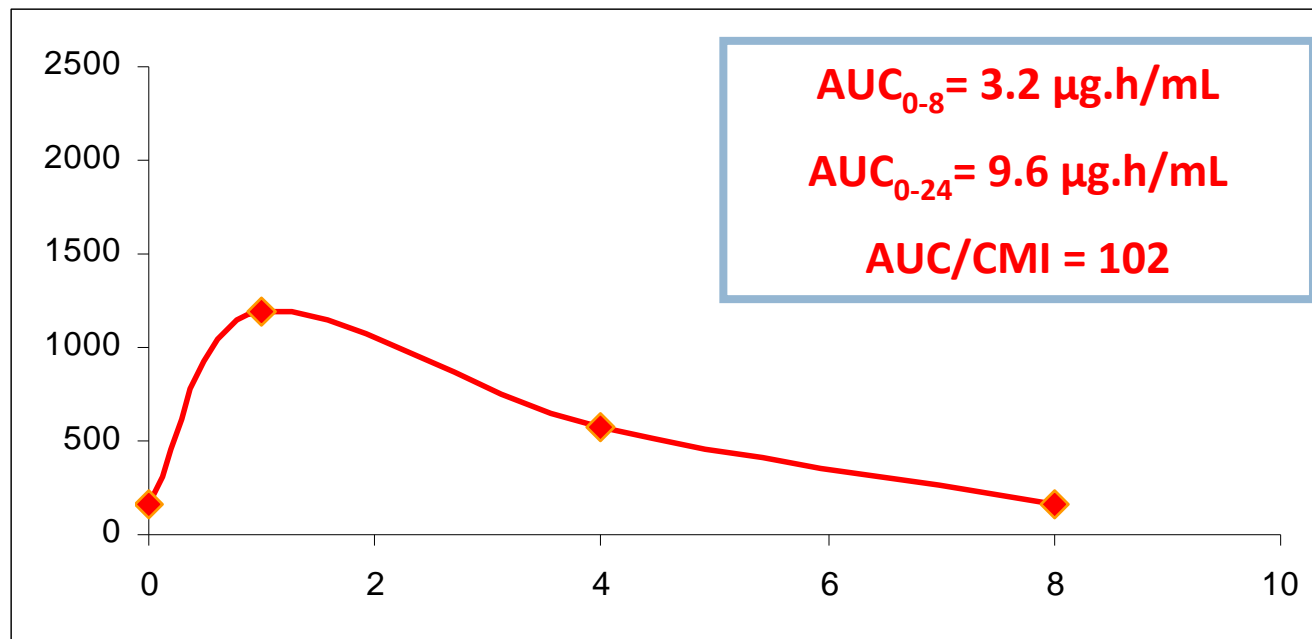
Valeurs moyennes fournies par l'EUCAST

Fluoroquinolones : En pratique

□ Cas des fluoroquinolones et des cations

Mr D. traité par Ciprofloxacin 750mg x 3/j pour une infection à *Pseudomonas aeruginosa* (c_{mi} = 0.094 mg/L)

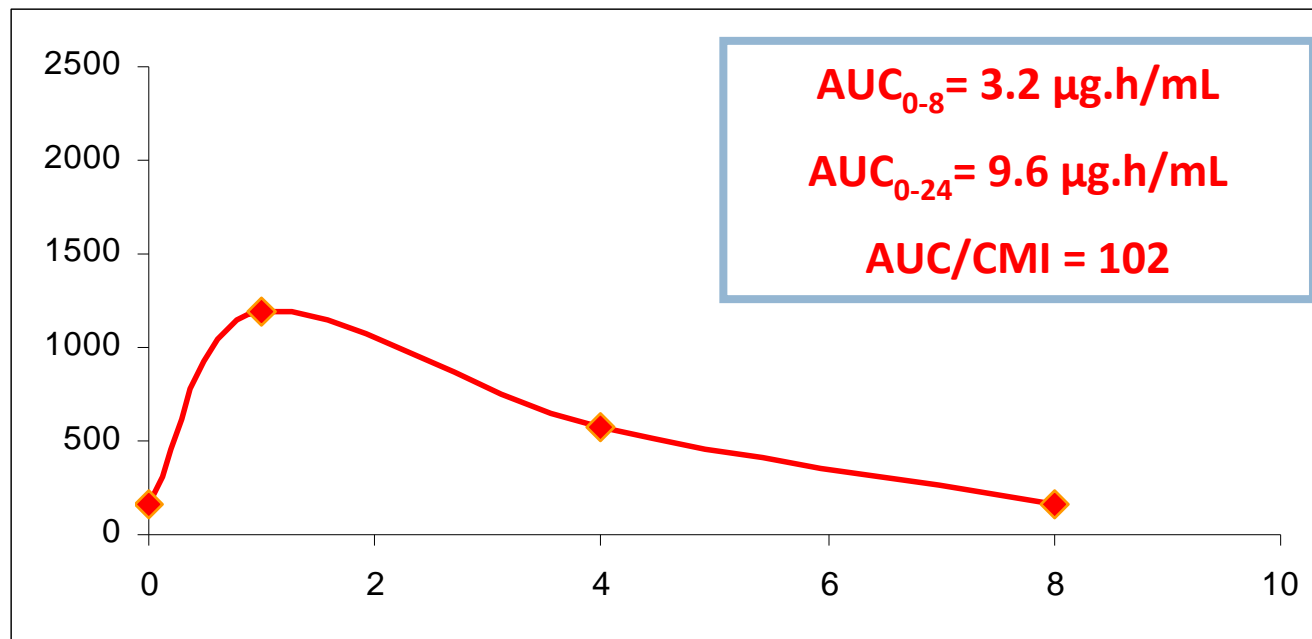
Pseudomonas sauvage ...et pourtant



Fluoroquinolones : En pratique

□ Cas des fluoroquinolones et des cations

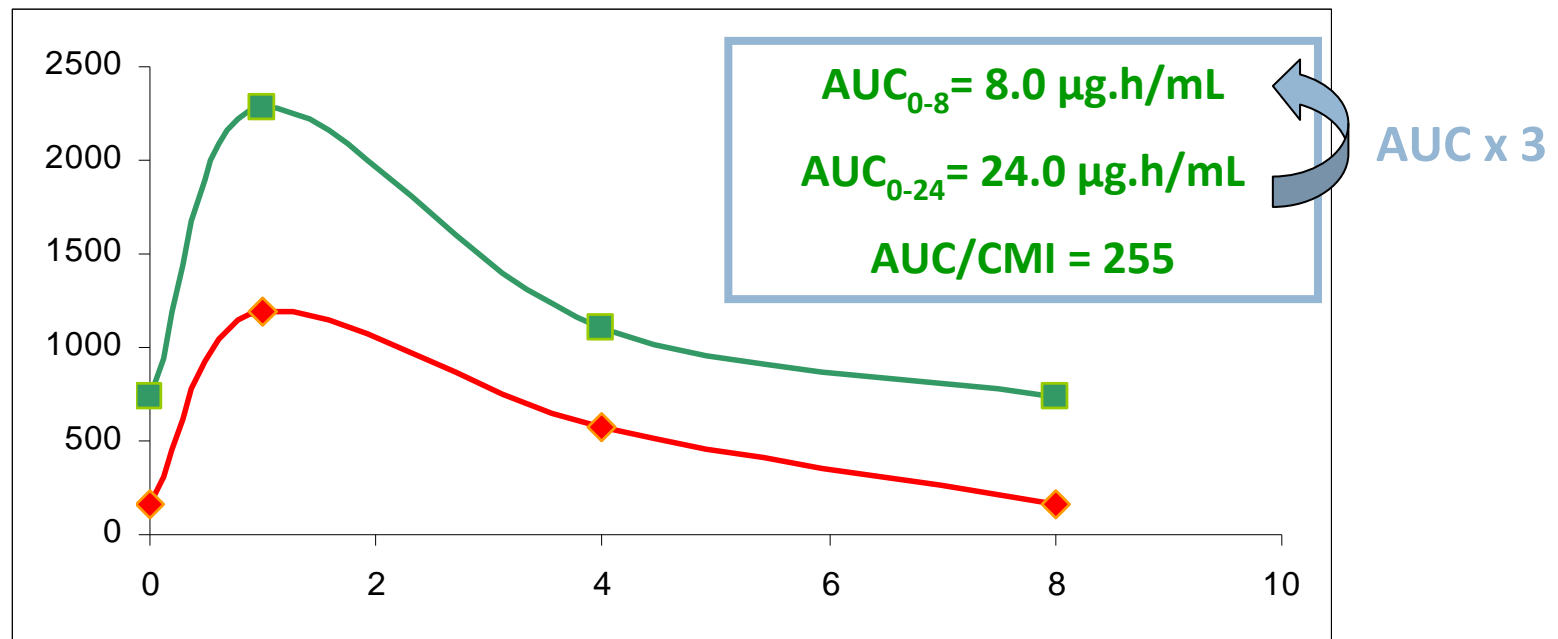
Patient traité par sels de fer !! Réduction de l'absorption des FQ par sels de fer, aluminium, calcium, magnésium... Intervalle de 2 heures entre les prises



Fluoroquinolones : En pratique

□ Cas des fluoroquinolones et des cations

Patient traité par sels de fer !! Réduction de l'absorption des FQ par sels de fer, aluminium, calcium, magnésium... Intervalle de 2 heures entre les prises



Fluoroquinolones : En pratique

□ Ciprofloxacin

Effet de l'association sur la biodisponibilité	Al ³⁺ /Mg ²⁺	Fe ³⁺	Ca ²⁺	Sucralfate
<i>Ciprofloxacin</i>	↓75-85%	↓60%	↓40%	↓95%

□ Levofloxacin

Effet de l'association sur la biodisponibilité	Al ³⁺ /Mg ²⁺	Fe ³⁺	Ca ²⁺	Sucralfate
<i>Levofloxacin</i>	↓55-80%	↓80%	Pas d'effet	Pas d'effet

□ Moxifloxacin

Effet de l'association sur la biodisponibilité	Al ³⁺ /Mg ²⁺	Fe ³⁺	Ca ²⁺	Sucralfate
<i>Moxifloxacin</i>	↓45%	↓40%	Pas d'effet	Pas de données

Fluoroquinolones : En pratique

- Décaler les prises
- Administrer les FQ 2 heures avant les ions

		Administration concomitante	Administration > 2h après
Gemifloxacin	Al ³⁺ /Mg ²⁺	↓85%	↓15%
Sparfloxacin	Al ³⁺ /Mg ²⁺	↓23%	↓5%

Sucralfate administré 2h après ciprofloxacine = ↓17%

Objectifs pharmacologiques IOA



Fluoroquinolones

Rifampicine

Bétalactamines

Glycopeptides

Aminosides

Linézolide

Propriétés de la rifampicine

- Volume de distribution élevé (diffusion++, intracellulaire)
- Biodisponibilité importante (voie orale possible): 100% (IV=PO)
- 1^{ère} ligne IOA matériel et staphylocoques¹

Mais...

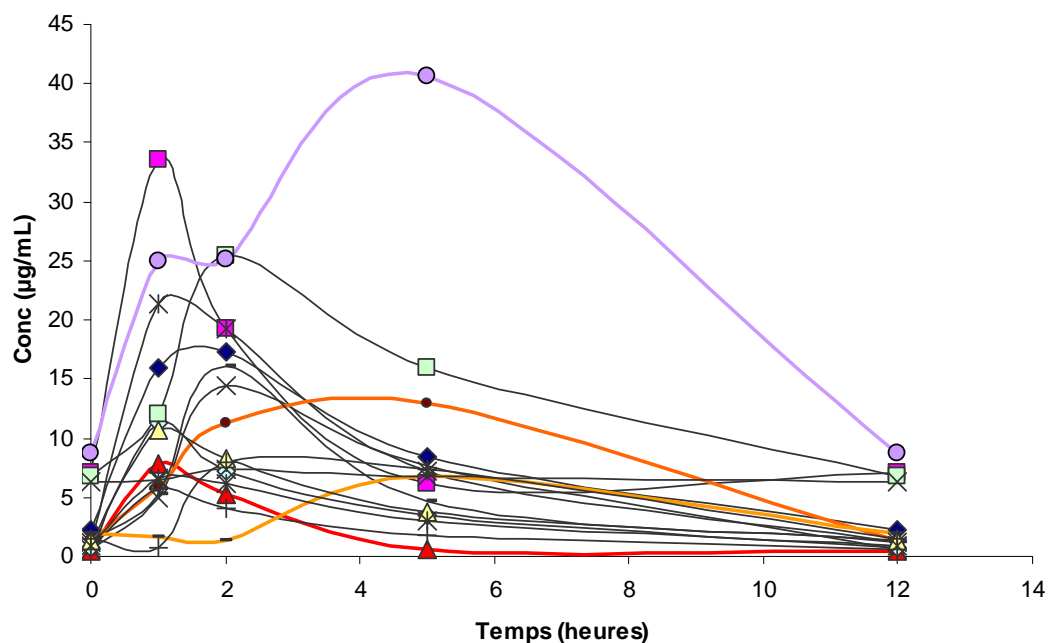
- Résistances+++ (inoculum), monothérapie proscrite, introduction retardée
- Troubles digestifs++, hépato et hématotoxicité
- Inducteur enzymatique puissant (macrolides, Cipro et moxifloxacine...)
- Dosages centres spécialisés

¹Recommandation de pratique clinique, infections ostéo-articulaires sur matériel, SPILF 2009

Rifampicine : que nous enseigne la littérature ?



Pharmacokinetics + Bone + Rifampicin = 28 résultats



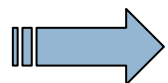
27 patients IOA traités par RIF

Dose moyenne = 738 ± 132.7 mg/12h

Variabilité+++ (AUC, CV = 61%)

Profil absorption retardée : 4 patients (15%)

Pas de relation dose-concentration

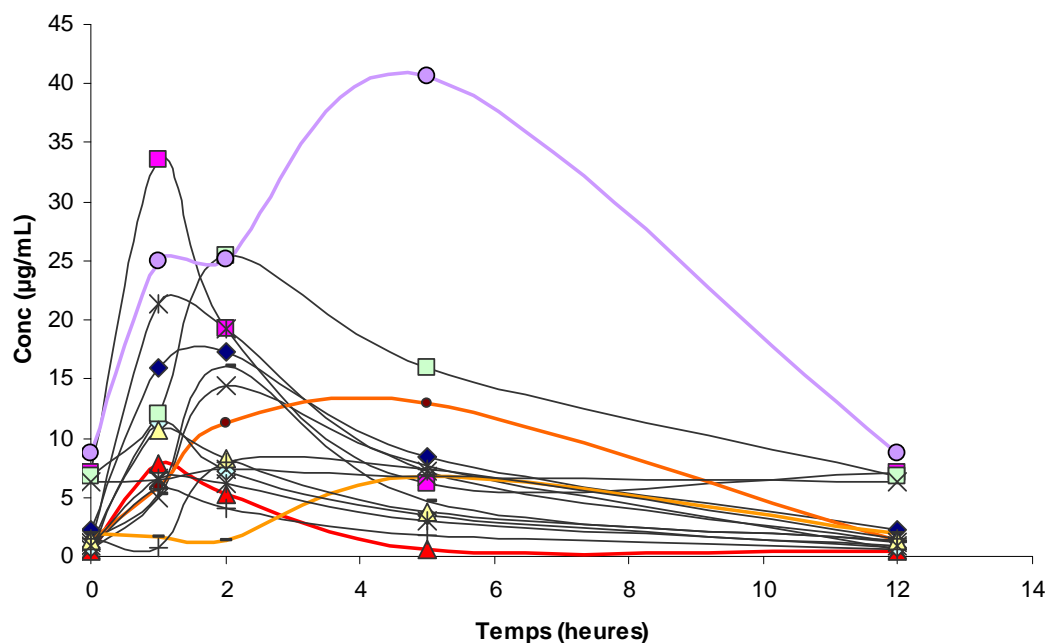


Imprévisibilité de l'exposition des patients à l'antibiotique

Rifampicine : que nous enseigne la littérature ?



Pharmacokinetics + Bone + Rifampicin = 28 résultats



Exposition

5 patients $C_{max} < 8 \mu\text{g/mL}^1$ (19%)

5 patients $C_{max} > 24 \mu\text{g/mL}^1$

Tolérance

Pas de lien exposition et troubles digestifs, toxicité hépatique ou troubles hématologiques²

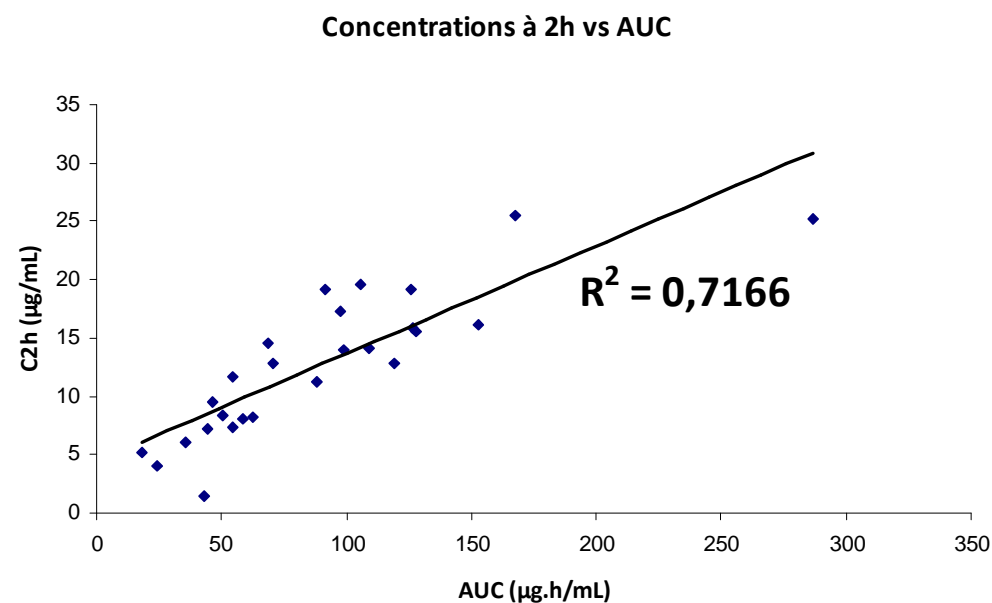
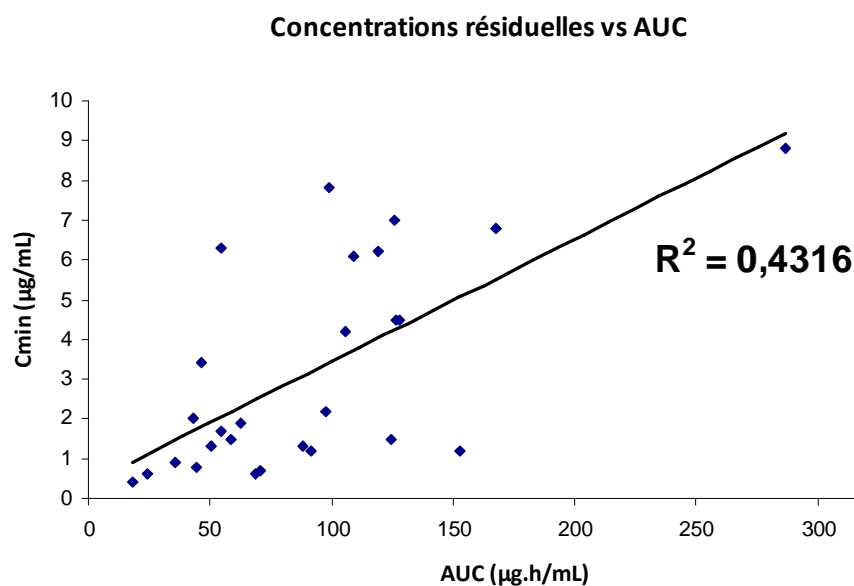
⇒ Critère exposition proposé : $AUC = 60 - 130 \mu\text{g.h/mL} + C_2 > 8 \mu\text{g/mL}$

⇒ Réduction de la dose si intolérance ?

Lemaitre et al, 2013 (soumis pour publication).

¹ Peloquin C, Drugs 2002 ; ²Roblot et al, Fundam Clin Pharmacol 2007

Rifampicine : que nous enseigne la littérature ?



➡ Prélèvement C2h > Cmin pour évaluer l'exposition au traitement

Lemaitre et al, 2013 (soumis pour publication).

¹ Peloquin C, Drugs 2002

Objectifs pharmacologiques IOA



Fluoroquinolones

Rifampicine

Bétalactamines

Glycopeptides

Aminosides

Linézolide

Propriétés des bêtalactamines



- Antibiotiques temps-dépendant
- Bactéricides (ATB de choix à la phase aiguë)

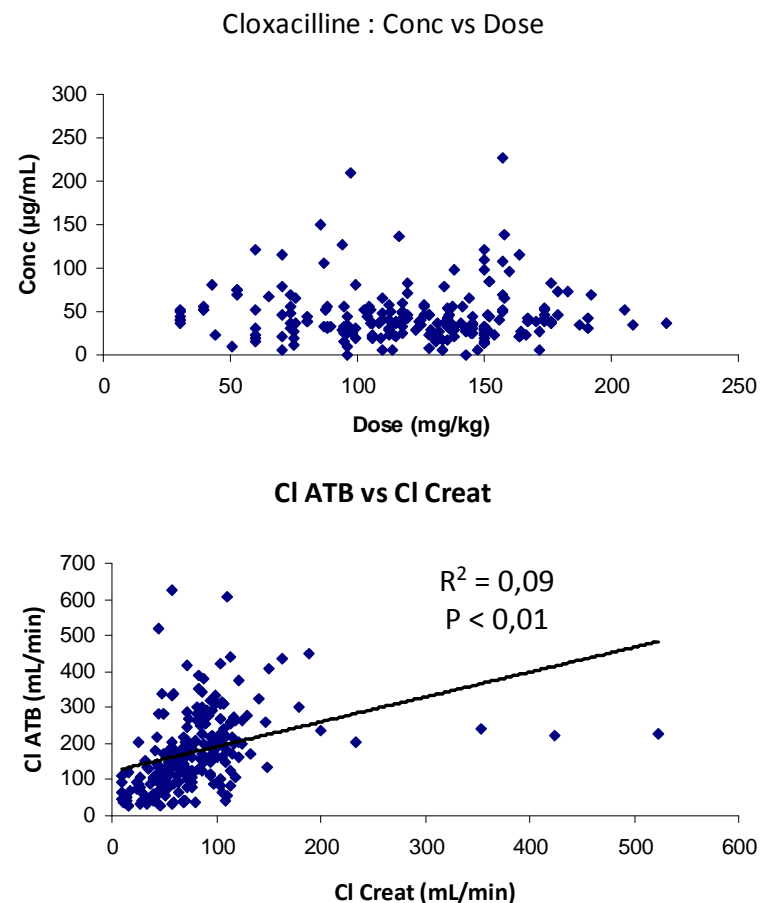
Mais...

- Elimination rapide - Demi-vie courte
- Molécules hydrophiles (Vd et diffusion faible)
- Biodisponibilité orale potentiellement médiocre
- Accumulation dans l'IR
- Dosages centres spécialisés

Bétalactamines : Ce que nous enseigne la littérature ?

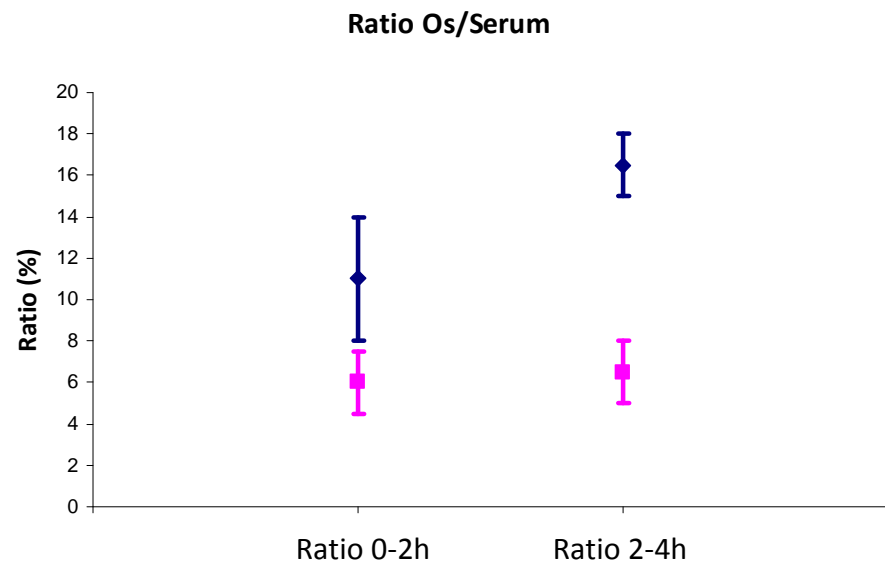
□ Variabilité PK des Bétalactamines

- 102 patients cloxacilline, 99 patients amoxicilline
 - 53 % (cloxa) et 49% (amox) des patients hors zone de concentration recommandée (10-50 µg/mL)
 - Absence de relation dose-concentration, Conc – Cl Creat
 - Relation Cl ATB – Cl Creat mais faible corrélation
- Adaptation de posologie proposée par le laboratoire
 - Cible atteinte chez 63% et 69%



Bétalactamines : Ce que nous enseigne la littérature ?

- Une absorption saturable?
 - ▣ Amoxicilline : Volontaires sains :
 - Dose = 90 mg > F = 90%
 - Dose = 10 g > F = 22%¹
- Une diffusion ≠ des inhibiteurs de bétalactamase dans l'os?²

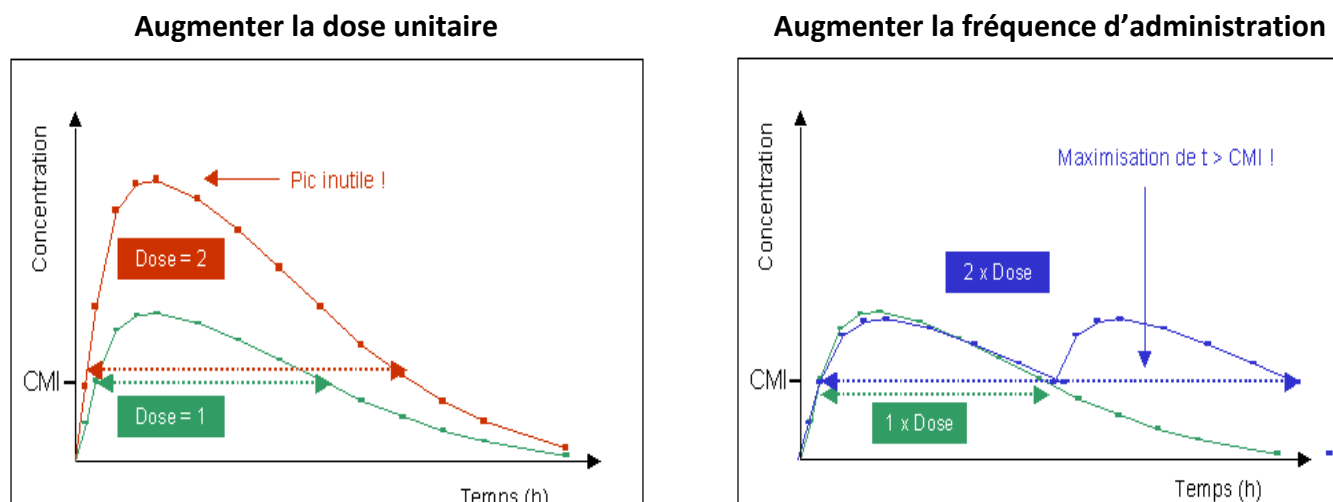


¹ Piotrovskij V et al, Pharm Res 1994

² Landersdorfer et al, AAC 2009

Bétalactamines : Ce que nous enseigne la littérature ?

- Antibiotiques temps-dépendants
 - ▣ Objectif 5 x CMI pendant 100% de l'intervalle de traitement
 - ▣ Recommandation locale CHU Rennes 30 – 50 $\mu\text{g/mL}$



Perfusion continue = modalité d'administration idéale

Objectifs pharmacologiques IOA



Fluoroquinolones

Rifampicine

Bétalactamines

Glycopeptides

Aminosides

Linézolide

Propriétés des glycopeptides



- Antibiotiques temps-dépendant
- Actif SARM
- Dosage largement accessible

Mais...

- Voie parentérale uniquement
- Diffusion osseuse moyenne
- Accumulation dans l'IR

Glycopeptides : Pourquoi doser ?



- A. La vancomycine est néphrotoxique et la concentration plasmatique est corrélée à cette toxicité**
- B. La concentration plasmatique est corrélée à l'efficacité**
- C. Il n'y a pas de corrélation entre concentration, efficacité et toxicité**

Glycopeptides : Pourquoi doser ?



- A. La vancomycine est néphrotoxique et la concentration plasmatique est corrélée à cette toxicité
- B. La concentration plasmatique est corrélée à l'efficacité**
- C. Il n'y a pas de corrélation entre concentration, efficacité et toxicité

Toxicité de la vancomycine



Seule, la vancomycine est peu (pas ?) néphrotoxique

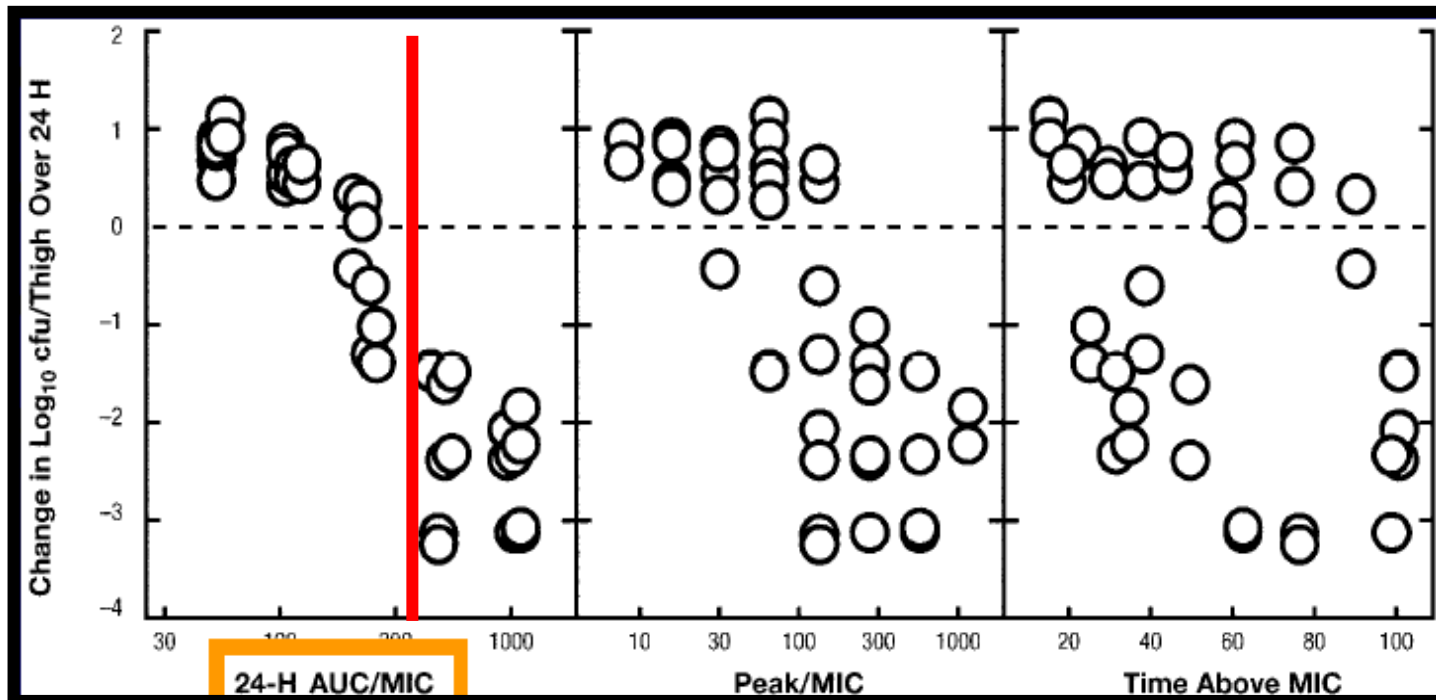
- Non démontrée chez l'animal
- Rybak 1990 : 8 /168 patients (4.7%)
- Pestotnik 1997 : 25/1750 patients (1.4%)

La toxicité augmente si :

- Insuffisance rénale pré-existante
- Utilisation d'agents néphrotoxiques concomitants (Aminosides)
- Posologies et donc concentrations très importantes


Glycopeptides : que nous enseigne la littérature ?

- AUC / CMI > 350 augmente succès clinique (Moise, Am J Health Clin Pharm 2000, Rybak, Clin Infect Dis 2006)



- AUC / CMI > 200 prévient la sélection de mutants résistant (Firsov, JAC 2006)

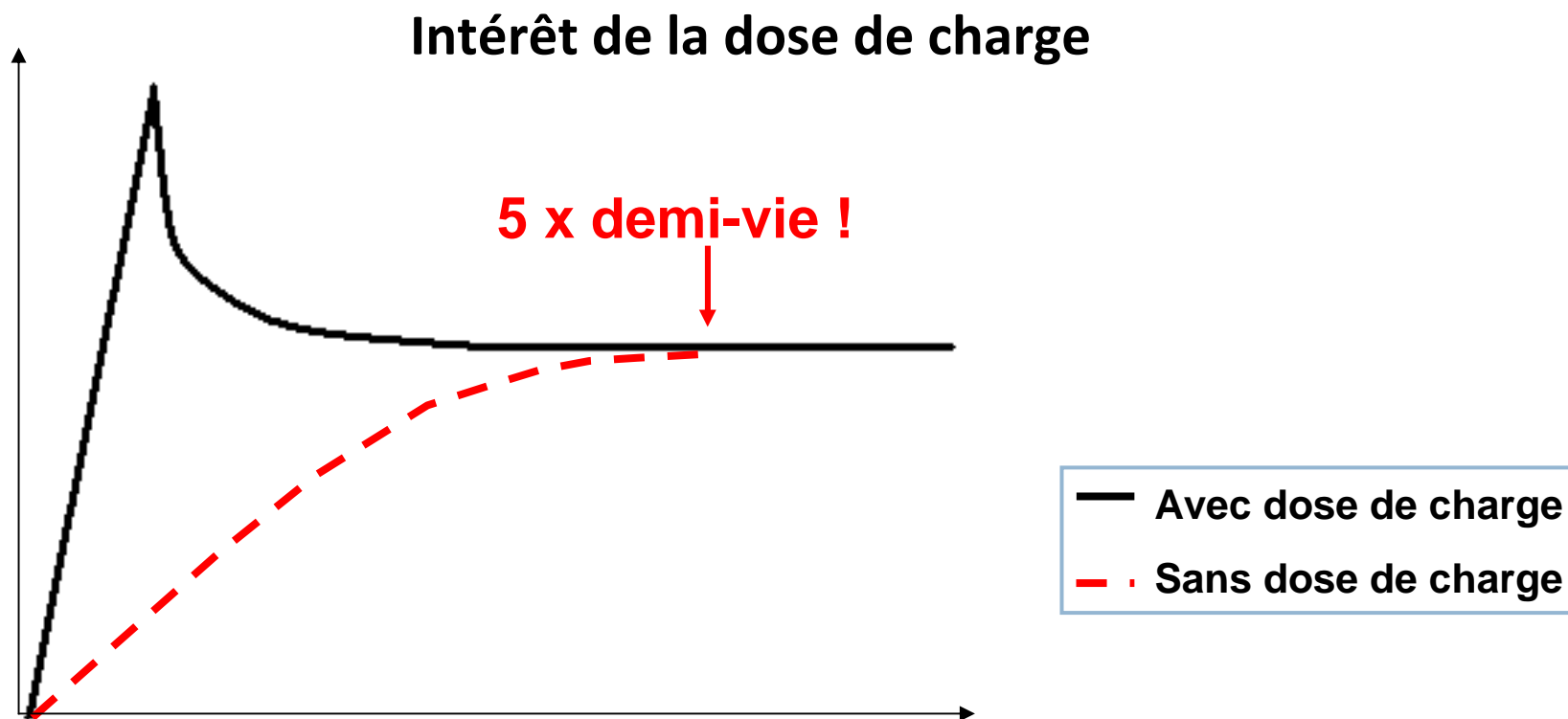
Glycopeptides : que nous enseigne la littérature ?



C'est bien beau mais c'est compliqué...

- **En pratique rechercher un rapport $C > 4-5 \times CMI$ le plus longtemps possible**
- **En dessous, la vancomycine n'est pas bactéricide (Mouton, AAC 1994)**

Glycopeptides : que nous enseigne la littérature ?



$T_{1/2}$ Vancomycine (6-10 heures) :

Sans dose de charge : 30 à 50 heures pour atteindre la concentration à l'équilibre

Glycopeptides : En pratique

Me. L. (68 ans, 78kg, Clairance MDRD = 95mL/mn) est hospitalisée pour une ostéite à *Staphylococcus aureus* méti-R

(CMI = 1 mg/mL)

Traitement par Vancomycine : Dose de charge 15mg/kg (1200mg) sur une heure et quinze minutes puis 3g/24h IVSE (+ gentamicine)

Au bout de 72h de traitement, l'état de Me. L. ne s'améliore pas...

La vancocinémie à l'équilibre est de $C_{ss} = 20$ mg/L

Pourtant 5×1 mg/L = 5 mg/L ? $C_{ss} \gg 5 \times$ CMI ?

Glycopeptides : En pratique

Problème de la diffusion tissulaire de la vancomycine

→ Objectif C > 4-5 CMI au site infectieux

Diffusion tissulaire		
	Vancomycine¹⁻⁶	Teicoplanine⁷⁻¹⁰
Os	≤ 15 %	≤ 60 %
Muscle	~ 30 %	~ 40 %
Film alvéolaire	≤ 20 %	~ 25 %
LCR	≤ 20 %	≤ 10 %

¹Graziani AL et al. Antimicrob Agents Chemother 1988
²Matzke GR et al. Clin Pharmacokinet 1986
³Albanèse J et al. Antimicrob Agents Chemother 2000
⁴Georges H, Leroy O et al. EJCMI 2000
⁵Lamer C et al. Antimicrob Agents Chemother 1993
⁶Daschner FD et al. J Antimicrob Chemother 1987
⁷Wilson AP Clin Pharmacokinet 2000
⁸Stahl JP et al. J Antimicrob Chemother 1987
⁹Franck UK et al. Antimicrob Agents Chemother 1997
¹⁰Mimoz O et al. Intensive Care Med 2000

Glycopeptides : En pratique

Pour obtenir 5 x CMI dans le tissu osseux, il faut une concentration plasmatique de :

$$5/0,15 \times 1 \text{ mg/L} = 33 \text{ mg/L}$$

Donc Me L nécessiterait une augmentation de posologie

Seule la perfusion continue peut permettre d'atteindre des concentrations > 25 mg/L (CMI = 0,75 mg/L)

Considérer alternatives si CMI > 1,5-2 mg/L (Linézolide, Daptomycine)

Objectifs pharmacologiques IOA



Fluoroquinolones

Rifampicine

Bétalactamines

Glycopeptides

Aminosides

Linézolide

Propriétés des aminosides



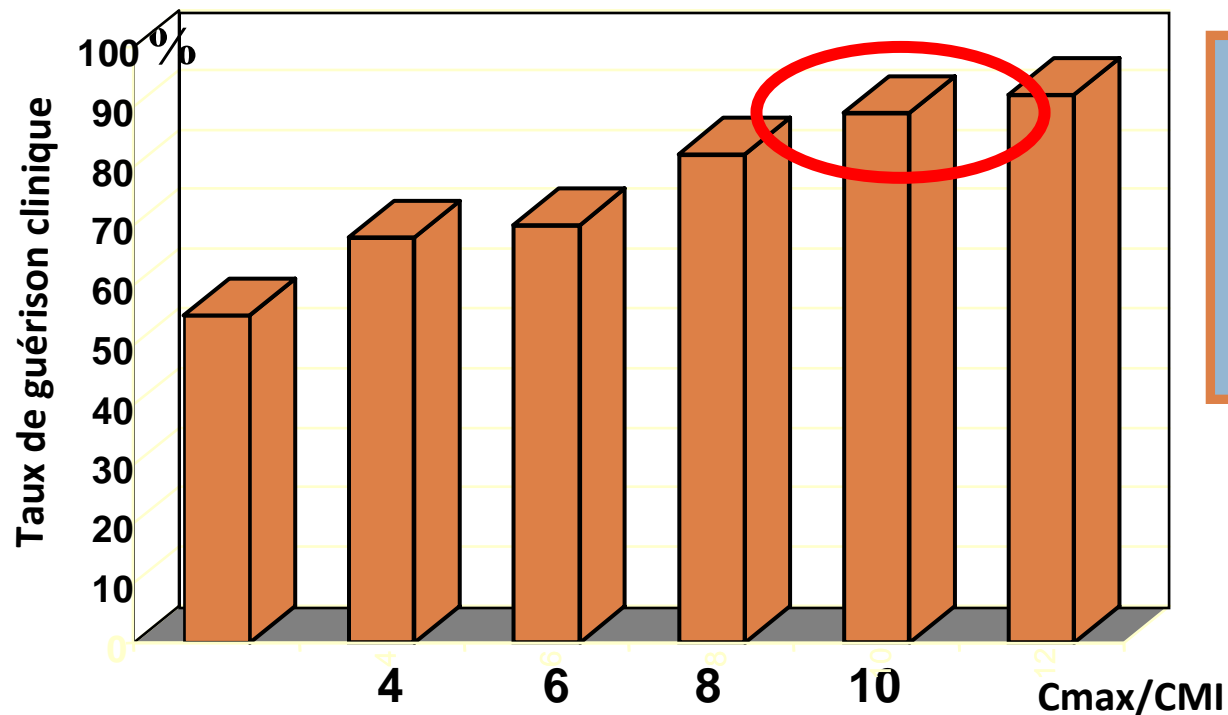
- Antibiotiques concentration-dépendant
- Bactéricides
- Synergie Bétalactamines
- Dosages largement accessibles

Mais...

- Toxicité++
- Faible diffusion

Aminosides : que nous enseigne la littérature ?

Aminosides : relation Cmax/CMI - guérison clinique



Cmax/CMI \geq 10

**90% de succès
clinique**

N = 236 pneumopathies à BGN

Moore JID 1987

Rapport Cmax/CMI \geq 8 prévient la recroissance de mutants résistants

Blaser AAC 1987

Aminosides : que nous enseigne la littérature ?

- Concentrations plasmatiques imprévisibles
 - ▣ Sexe, Âge, Poids, Ascite, Œdème, Patients de réanimation, Brûlés...
 - ▣ Variation de Vd : 0,15-0,40 L/kg voire plus...

Exemple d'un patient de 80kg traité par 240mg de gentamicine (associé à la vancomycine pour une ostéite à SARM CMI = 1 mg/L)

- **Objectif obtenir un rapport $C_{max}/CMI > 10$**
- **Problème : le Volume de Distribution (Vd) de la gentamicine est très variable d'un individu à un autre (0.15 - 0.40 L/kg)**
- **$Vd = 0.15 * 80 = 12 \text{ L}$ et $C_{max} = \text{Dose}/Vd = \underline{20 \text{ mg/L}}$**
- **$Vd = 0.40 * 80 = 32 \text{ L}$ et $C_{max} = \text{Dose}/Vd = \underline{7.5 \text{ mg/L}}$**



En pratique

- Choix de la cible
 - ▣ Cmax = 10 x CMI
 - ▣ Mais CMI?



COMITE DE L'ANTIBIOGRAMME
DE LA
SOCIETE FRANCAISE DE MICROBIOLOGIE
Recommandations 2013

Haemophilus influenzae

Antibiotiques	Charge du disque	Concentrations critiques (mg/L)		Diamètres critiques (mm)		Remarques
		S	R	S	R	
Kanamycine	30 UI	< 8	> 16	≥ 18	< 15	Interprétation valable pour amikacine, tobramycine et nétilmicine.
Gentamicine	15 µg	≤ 2	> 4	≥ 16	< 14	



CMI limite 2 mg/L d'où cible > 20 mg/L

Comment les administrer ?

- Dose unique journalière +++ vs dose fractionnée
 - ▣ 3-8mg/kg/j (genta, tobra), 15-25 mg/kg/j (amik)
- Cmax élevées (dès le début du traitement, 30mn après perf IV de 30mn)
- Cmin faibles (pas de réadministration avant atteinte des objectifs tox)
 - ▣ Contrôle Cmin 2 fois par semaine
- Permet d'atteindre la cible PK-PD pour CMI élevée
- Efficacité au moins comparable
- Diminue le risque d'émergence de mutants résistants
- Favorise la diffusion tissulaire
- Diminue la toxicité

Objectifs pharmacologiques IOA



Fluoroquinolones

Rifampicine

Bétalactamines

Glycopeptides

Aminosides

Linézolide

Propriétés du Linézolide

- Actif SARM
- Biodisponibilité = 100% (PO = IV)
- Antibiotique lipophile (Diffusion +++)
- Pas d'adaptation à l'insuffisance hépatique, ni rénale

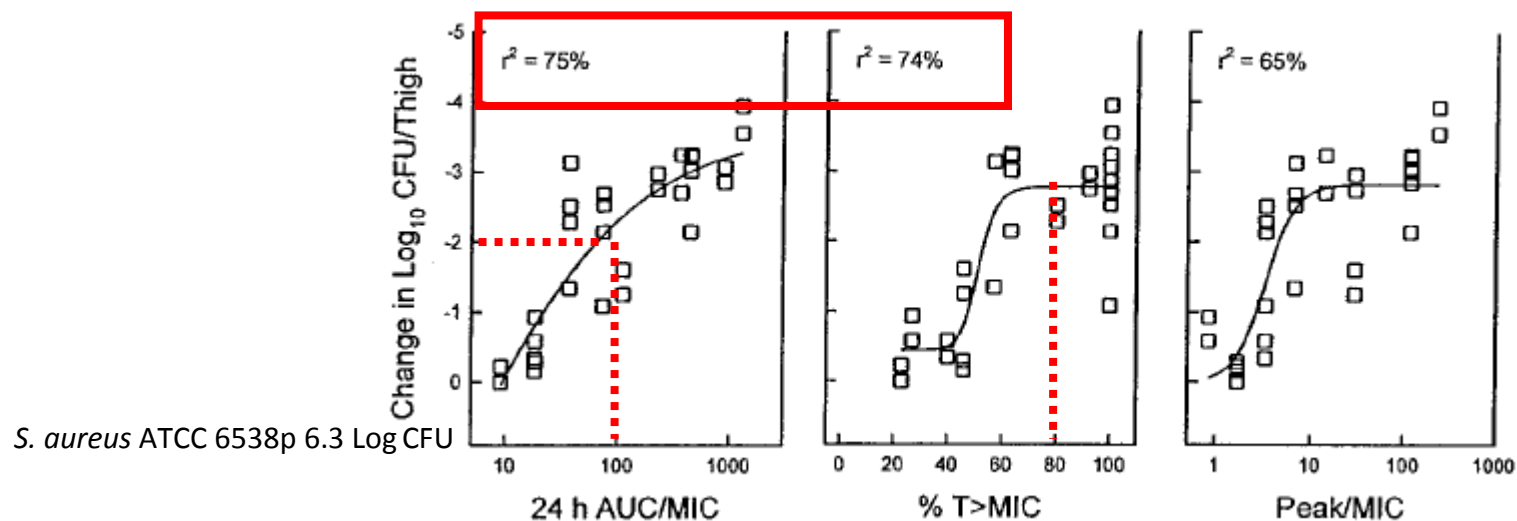
Mais...

- Coût du traitement (159€/j)
- Effets secondaires hématologiques+++, neurologiques
 - D'où une limitation à 28j de traitement dans l'AMM
 - Pas d'AMM pour l'IOA
- Dosages centres spécialisés

Linezolid : que nous enseigne la littérature ?

Relation Concentration-Efficacité

- AUC/CMI > 80-120 : augmente le succès clinique et l'éradication bactérienne (288 patients – infections sévères)¹



¹ Rayner et al, Clin Pharmacokinet 2003

Linezolid : que nous enseigne la littérature ?

- Relation Concentration-Toxicité
 - ▣ 45 patients IOA traités par LNZ +/- RFP
 - ▣ Durée moyenne Tt = 63 et 77 jours (NS) (>> 28j)

Type of toxicity	No. (%) of patients		P value ^a
	linezolid (n=35)	linezolid+rifampicin (n=10)	
Thrombocytopenia	16 (45.7)	0 (0)	0.008
Anaemia	1 (2.8)	0 (0)	>0.99
Anaemia+thrombocytopenia	2 (5.7)	0 (0)	>0.99
Gastrointestinal intolerance	1 (2.8)	1 (10)	0.399
Hyperlactacidaemia	1 (2.8)	0 (0)	>0.99
Allergic skin rash	0 (0)	1 (10)	0.222
Visual disturbances	0 (0)	1 (10)	0.222

45.7% de thrombocytopénies (TCP) bras LNZ seul vs 0% bras LNZ+RFP

50% risque TCP si Cmin > 6.53 µg/mL, 95% si Cmin > 9.95 µg/mL

Linezolid : que nous enseigne la littérature ?

□ Interaction médicamenteuse

- 45 patients IOA traités par LNZ +/- RFP
- Durée moyenne Tt = 63 et 77 jours (NS) (>> 28j)

Characteristics	Linezolid (n=35)	Linezolid+rifampicin (n=10)	P value ^a
Linezolid dosage and exposure			
no. of TDM, median (IQR)	7 (4-11)	5 (3-7)	0.174 ^c
patients with dosage adjustments to avoid overexposure, n (%)	14 (40)	0 (0)	0.018
dose/kg/day, median (IQR)	15.39 (11.21-17.91)	14.46 (13.33-18.46)	0.500 ^c
C _{min} (mg/L), median (IQR)	3.71 (1.43-6.38)	1.37 (0.67-2.55)	<0.001 ^c
AUC ₂₄ (mg/L·h), median (IQR)	212.77 (166.67-278.42)	123.33 (97.36-187.94)	<0.001 ^c

Cmin et AUC ↓ bras LNZ+RFP vs LNZ

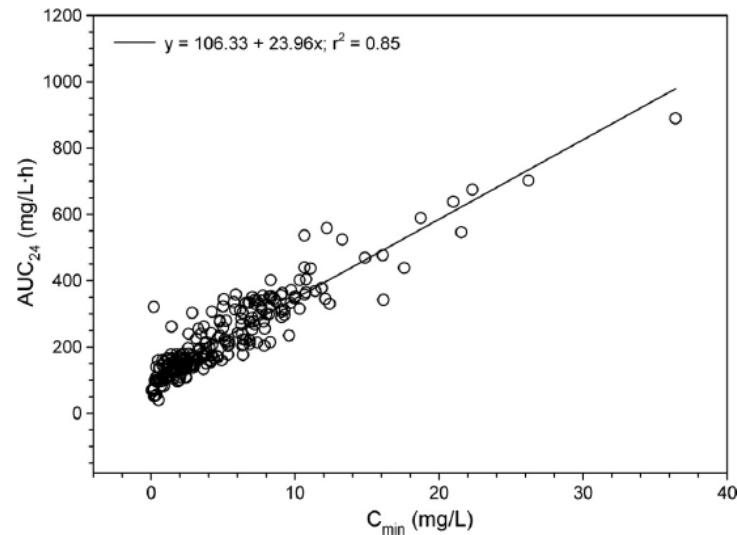
□ Variabilité pharmacocinétique

- 30-40% des patients n'atteignent pas l'objectif PK-PD^{1,2}
- ↓ Concentrations avec ↑ poids corporel²
- Substrat Pgp^{2,3}
 - Cmin ↓ avec Rifampicine
 - Cmin ↑ avec Oméprazole, Amiodarone, Amlodipine

¹ Pea et al, J Antimicrob Chemother 2012 ² Dong et al, Int J Antimicrob Agent 2011 ³ Pea et al, Antimicrob Agent Chemother 2010 ⁴ Pea et al, Antimicrob Agent Chemother 2010

Linézolide : en pratique

□ Quand doser?



$C_{min} > 2 \mu\text{g/mL}$

Équivalent à

$AUC > 160 \mu\text{g.h/mL}$

**Permet d'atteindre l'objectif
PK-PD si $CMI \leq 2 \mu\text{g/mL}$**

➡ **Bonne corrélation entre C_{min} et AUC**

➡ **Une simple résiduelle suffit (Efficacité-Toxicité) : cible 2-7 $\mu\text{g/mL}$**

La diapo de l'interne

- Conseils aux patients traités par Linézolide
 - ▣ Inhibiteur de la MAO : risque Sd sérotoninergique, HTA
 - CI avec les dopaminergiques, les sérotoninergiques
 - AD Tricycliques, ISRS, Triptans, Sympathomimétiques...
 - Attention aux aliments contenant de la Tyramine (< 100 mg/repas)
 - Fromages, Viandes séchées, Sauce soja et...

La bière pression



1 sérieux = 66 mg de Tyramine

Pour traiter une IOA : Connaitre la pharmacocinétique des antibiotiques c'est :

- Maximiser ses chances de succès clinique
- Minimiser le risque toxique lié au traitement
- Minimiser le risque de sélection de mutants résistants
- Mais cible Pk-Pd spécifique à l'os?

- 1 dosage = 32,4 €
- 1 reprise de prothèse de hanche = 1842 à 9841€ selon les études

