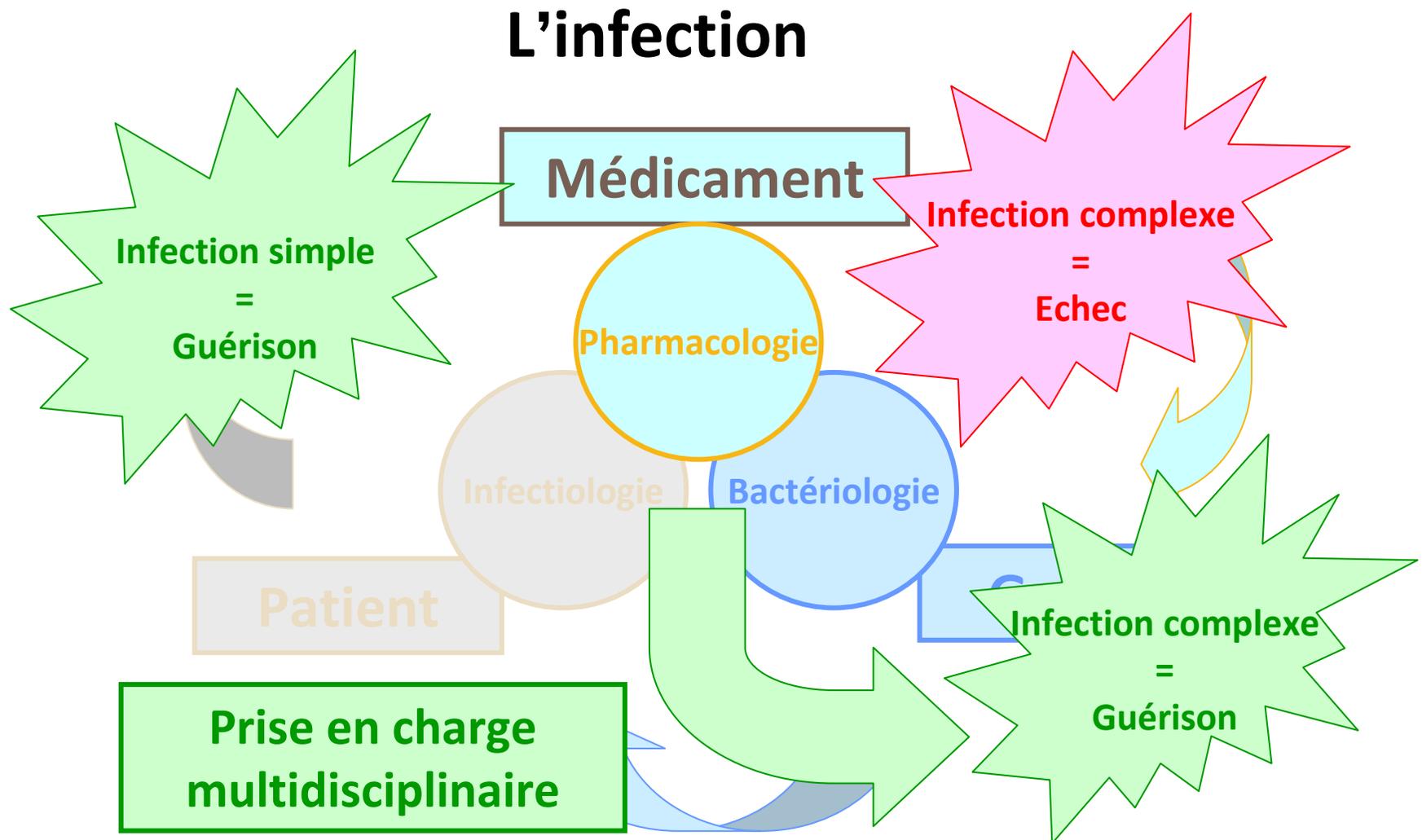


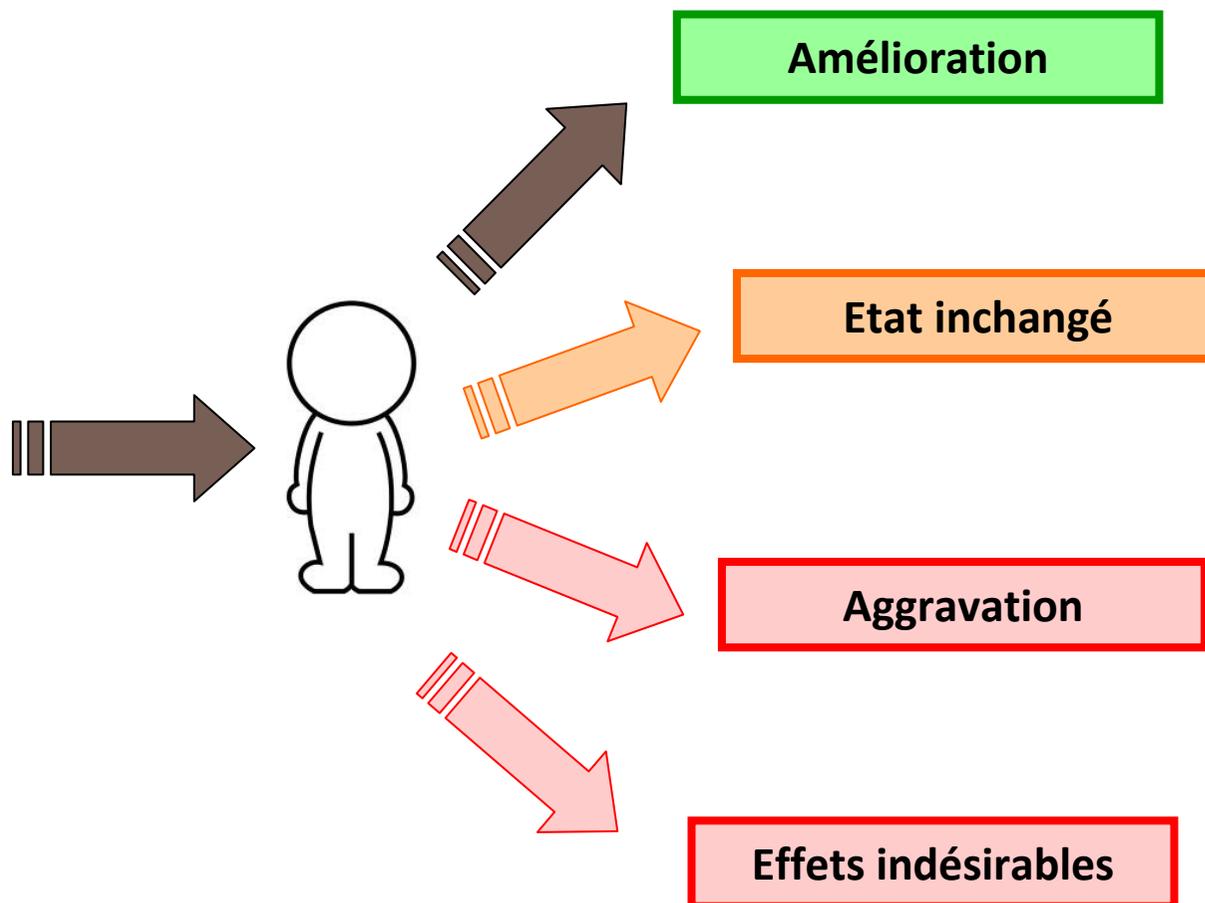
# PK-PD des infections ostéo-articulaires : impact pour les décisions thérapeutiques

Florian Lemaitre  
Service Pharmacologie Clinique, CHU Rennes

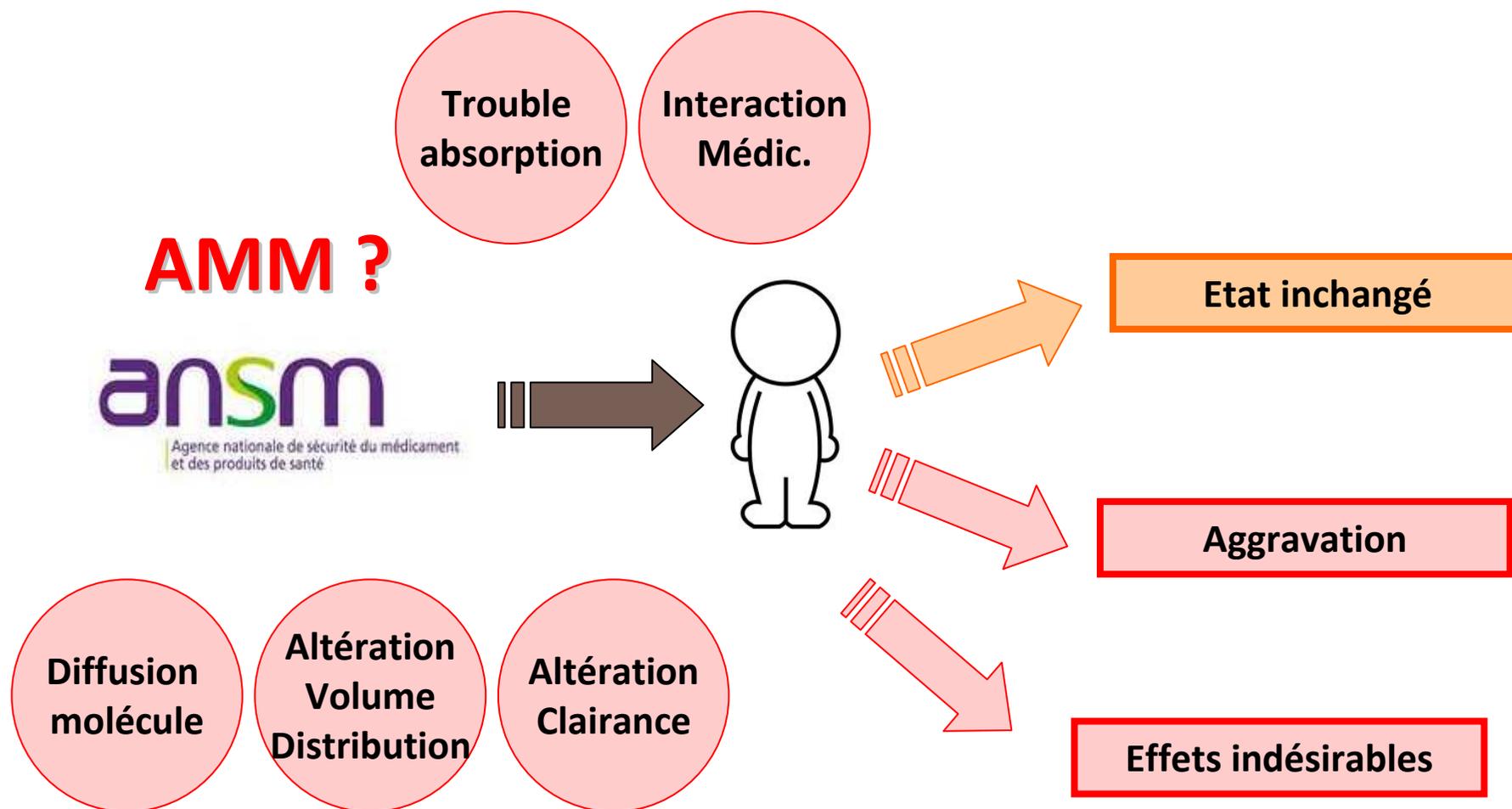
# Préambule



# Préambule



# Préambule



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



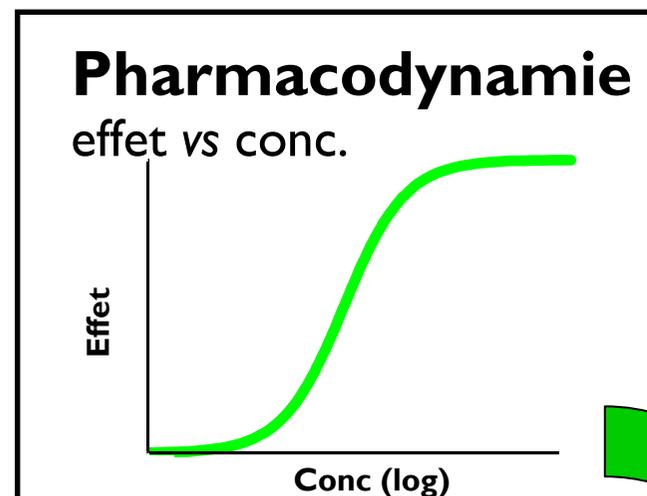
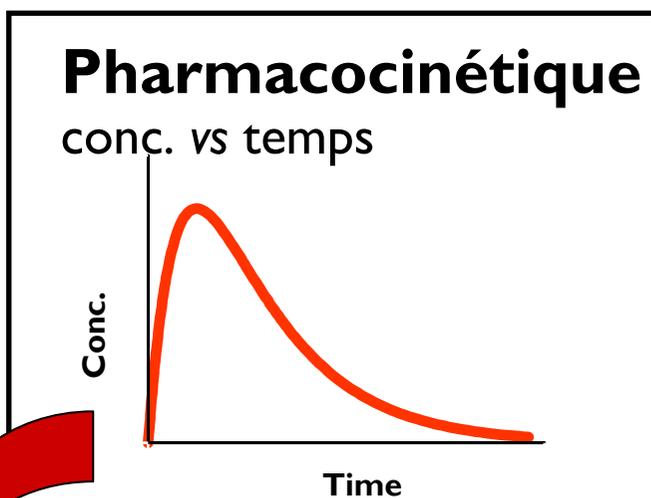
- S'assurer de l'efficacité du traitement (Relation concentration/efficacité)
- Éviter le risque toxique (Relation concentration/toxicité)
- Grande variabilité interindividuelle
- Infection de sites difficilement accessibles (os...)
- Population particulière (réanimation, surpoids, insuffisants rénaux...)
- 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
  - ▣ Elimination

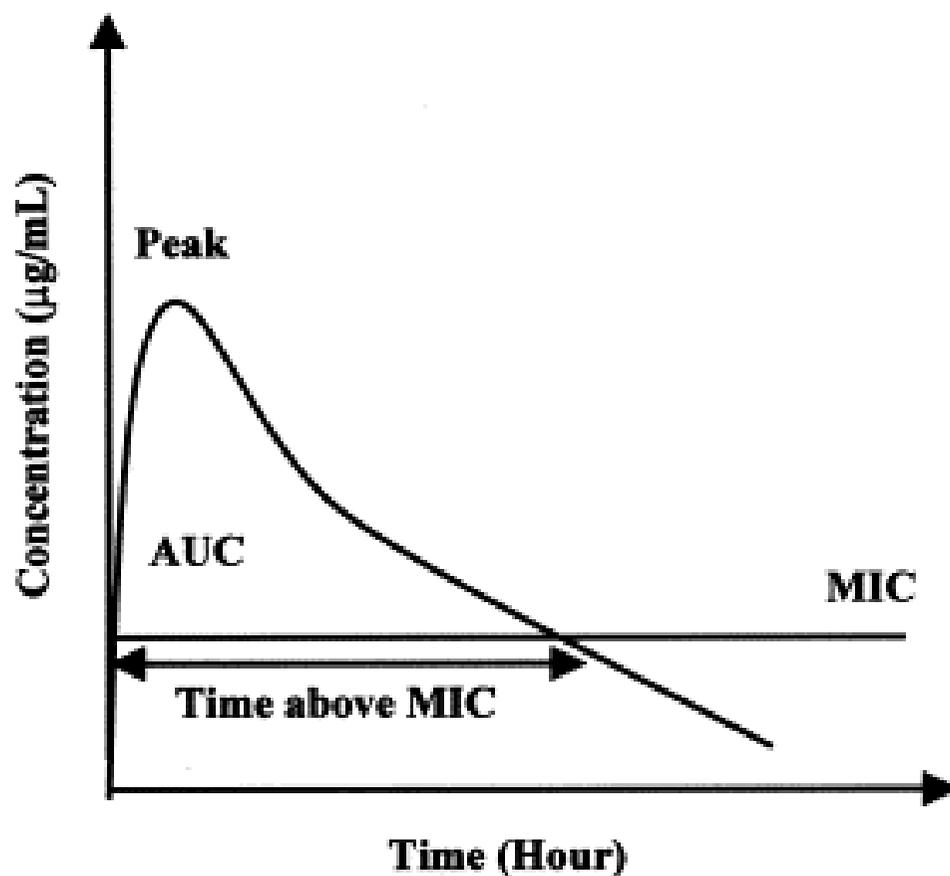
Risque de sous-exposition ou de sur-exposition lié 4 phases

# Notions de PK/PD



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

# Notions de PK/PD



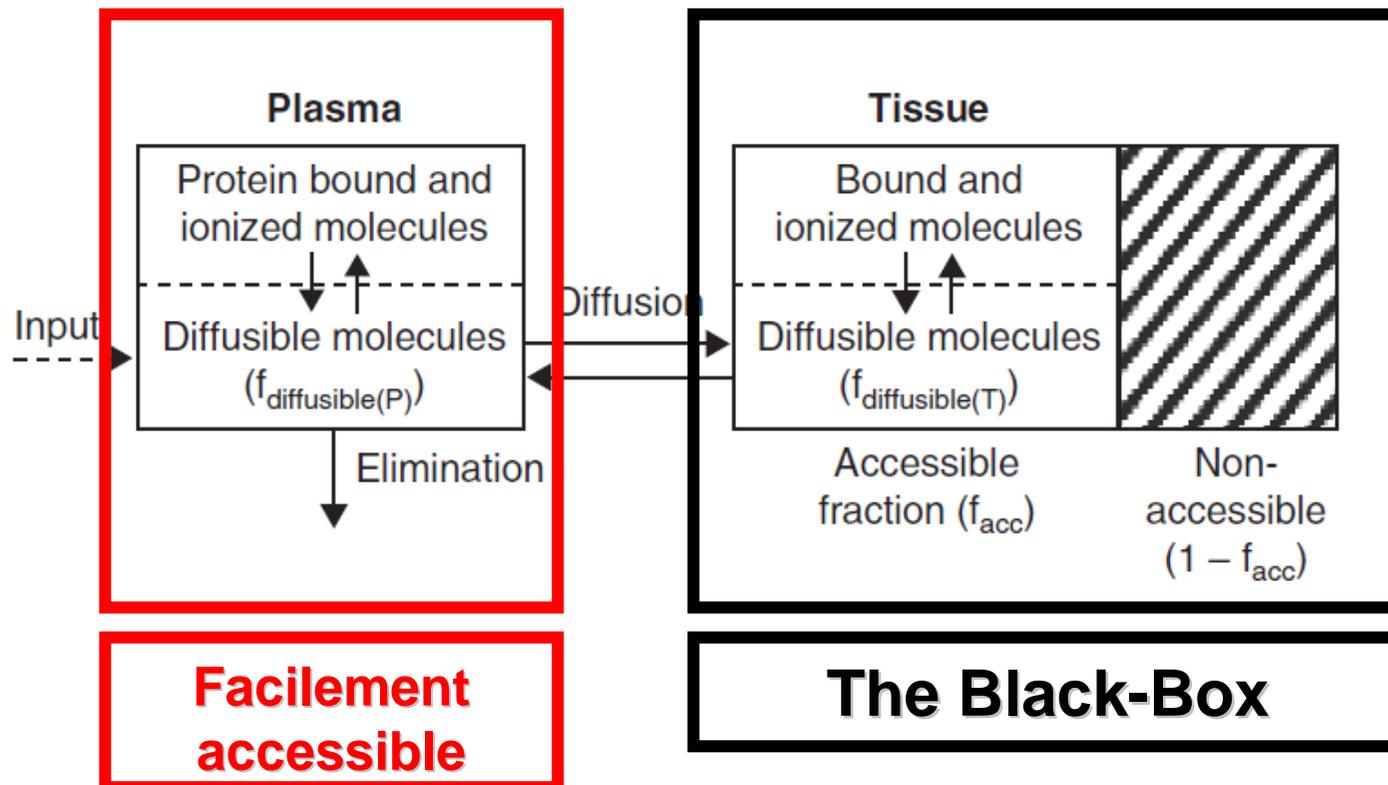
## Indices PK-PD :

AUC/CMI,

$C_{\max}$ /CMI,

$T > CMI$

# Distribution des antibiotiques



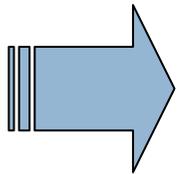
# Dosage au site infectieux ?

- 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

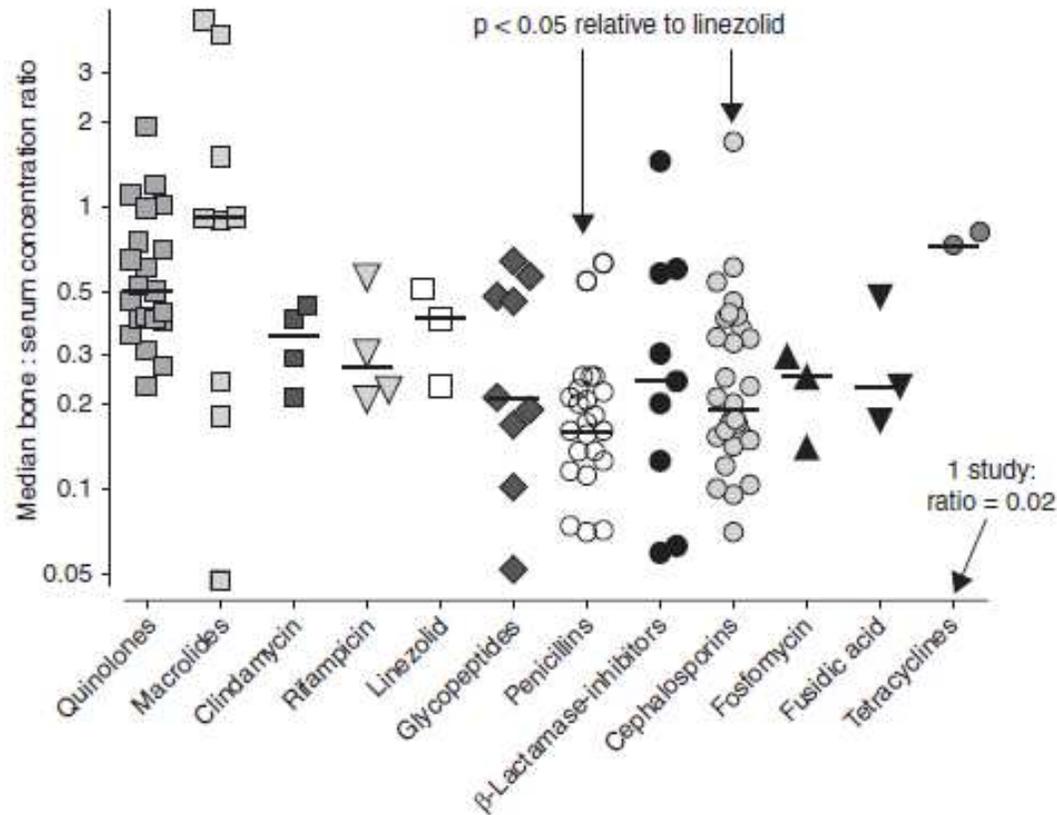
# Cas des infections ostéo-articulaires

- 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 ?

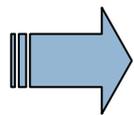
# Si bien que...

- 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...)

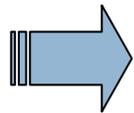
Intérêt du dosage

# 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



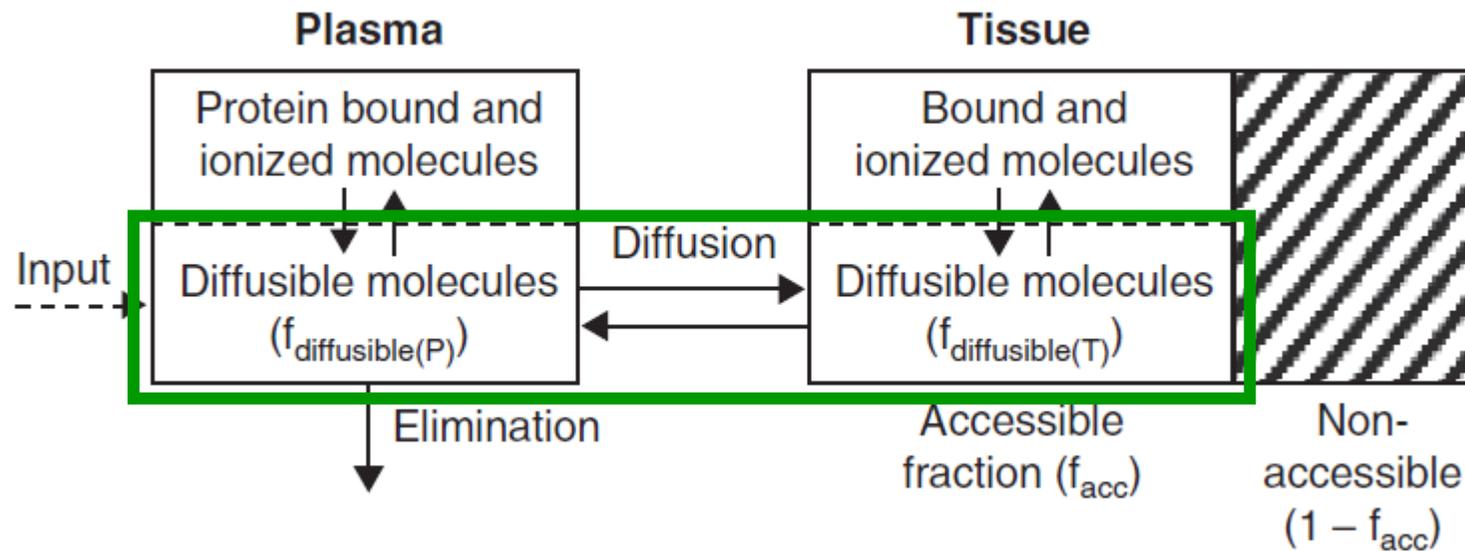
**Efficacité ?**



**Risque Toxique**

# Problématique de l'antibiothérapie des IOA

- Comment assurer une concentration élevée au site infectieux ?

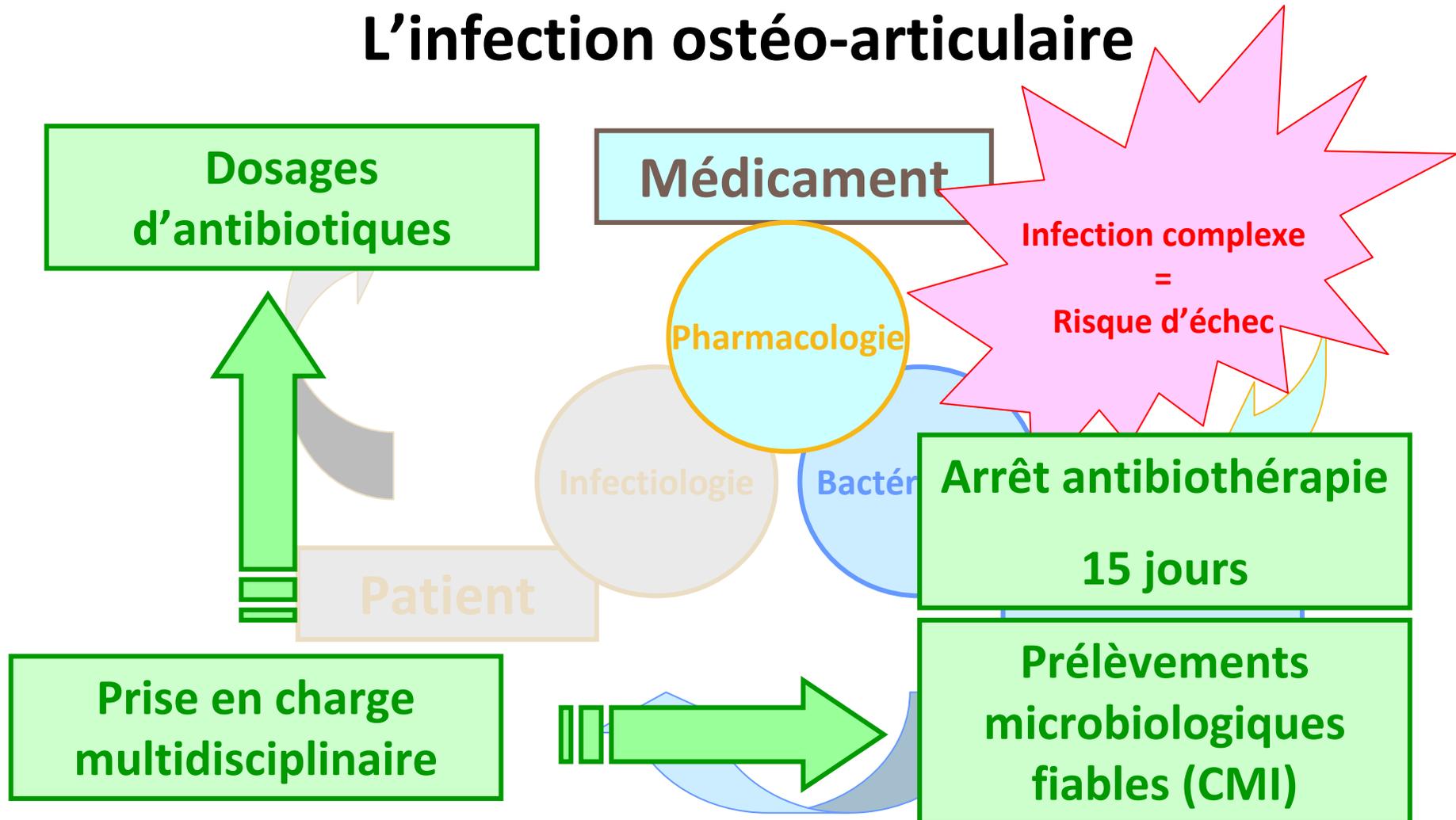


- Concentration libre plasmatique = concentration libre tissulaire

**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

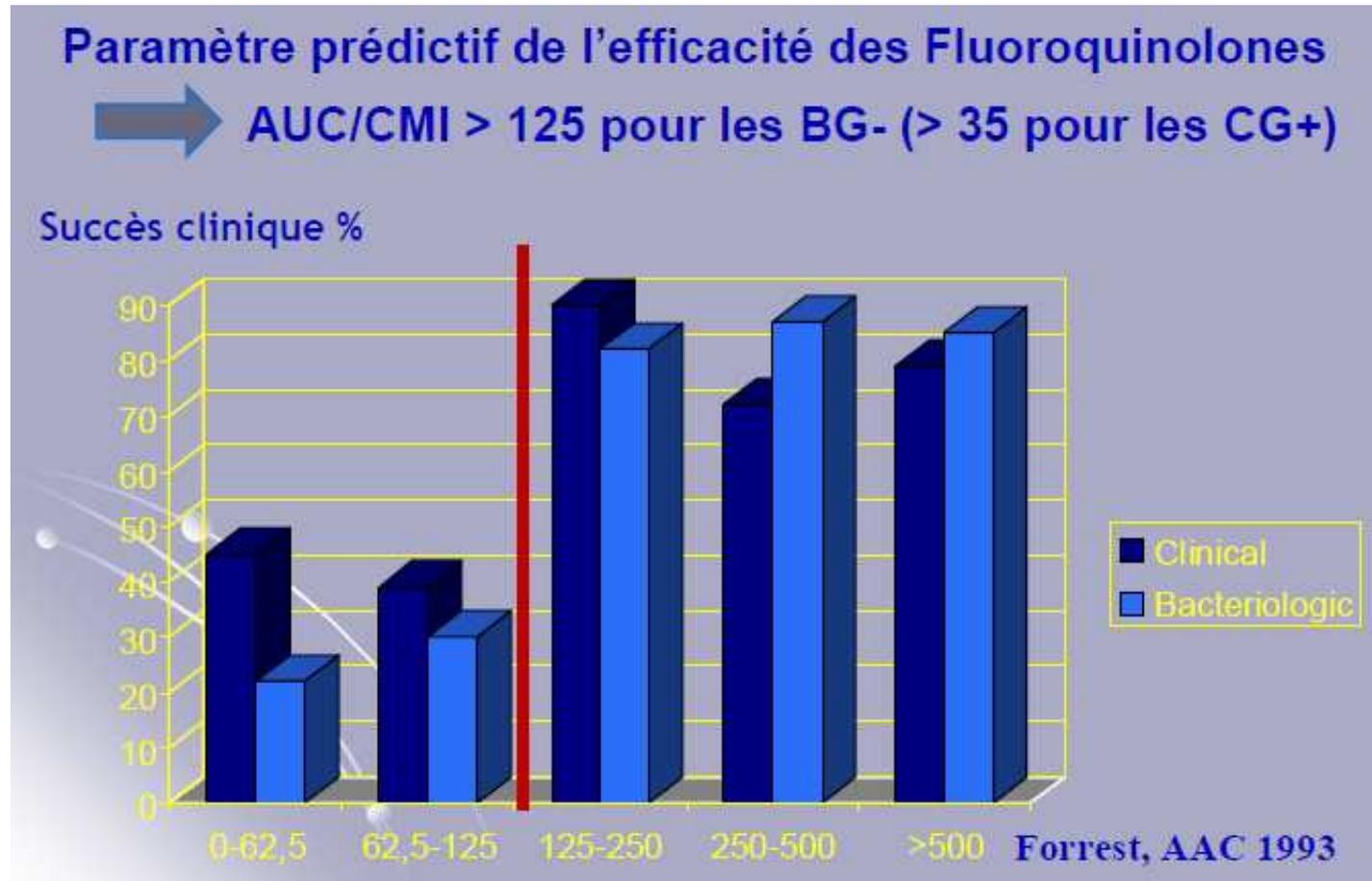
# Propriétés des fluoroquinolones

- 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 Ciprofloxaciné pour une IOA**

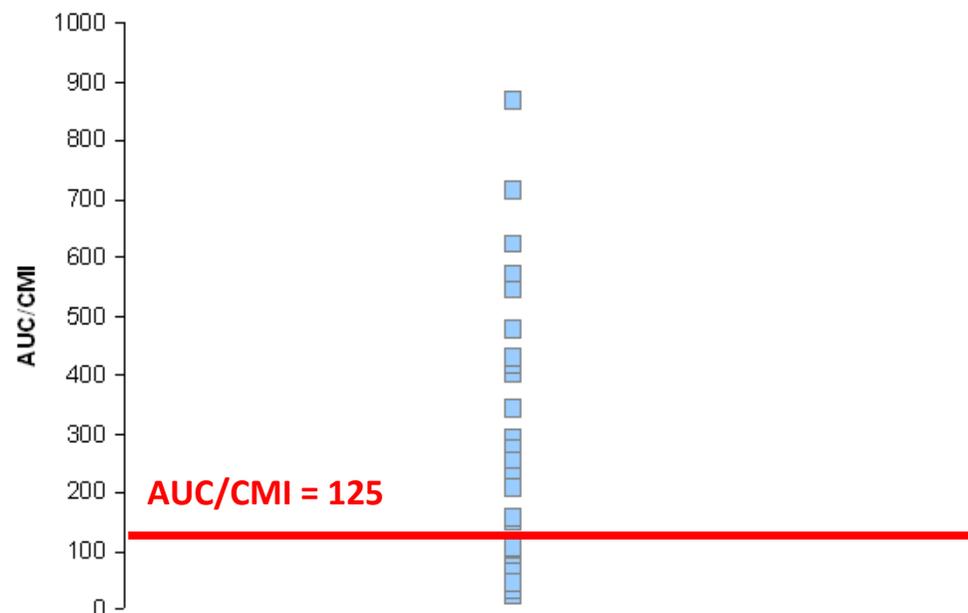
**Exposition non corrélée à la dose**

**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)**

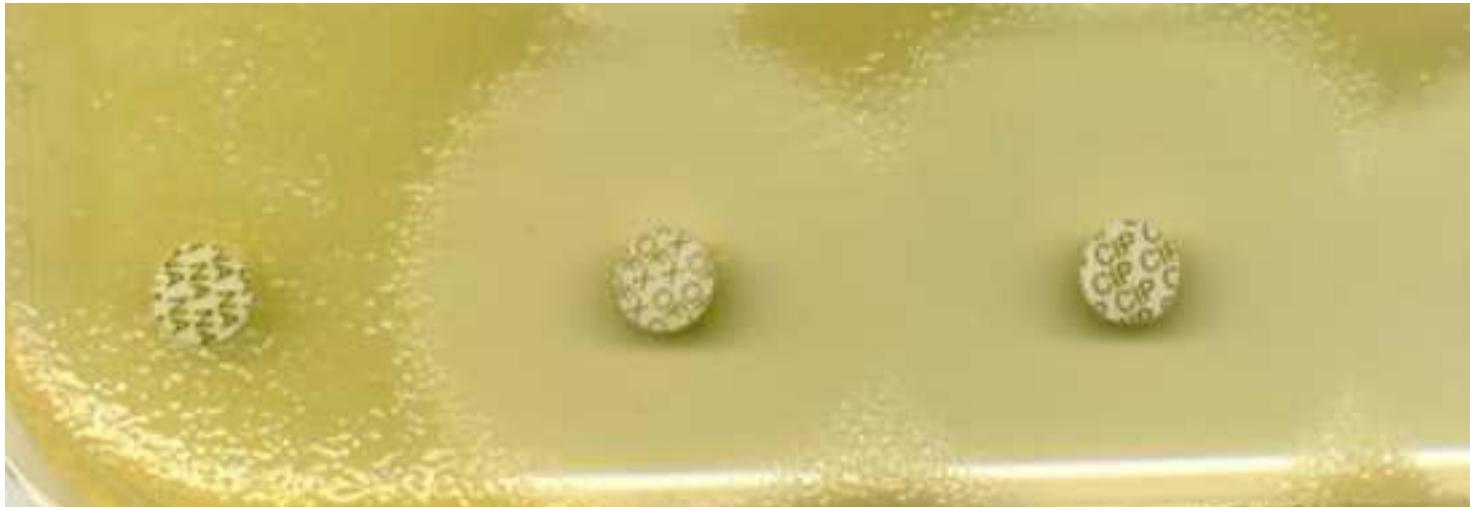
PK-PD Patients traités par Ciprofloxaciné



# 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

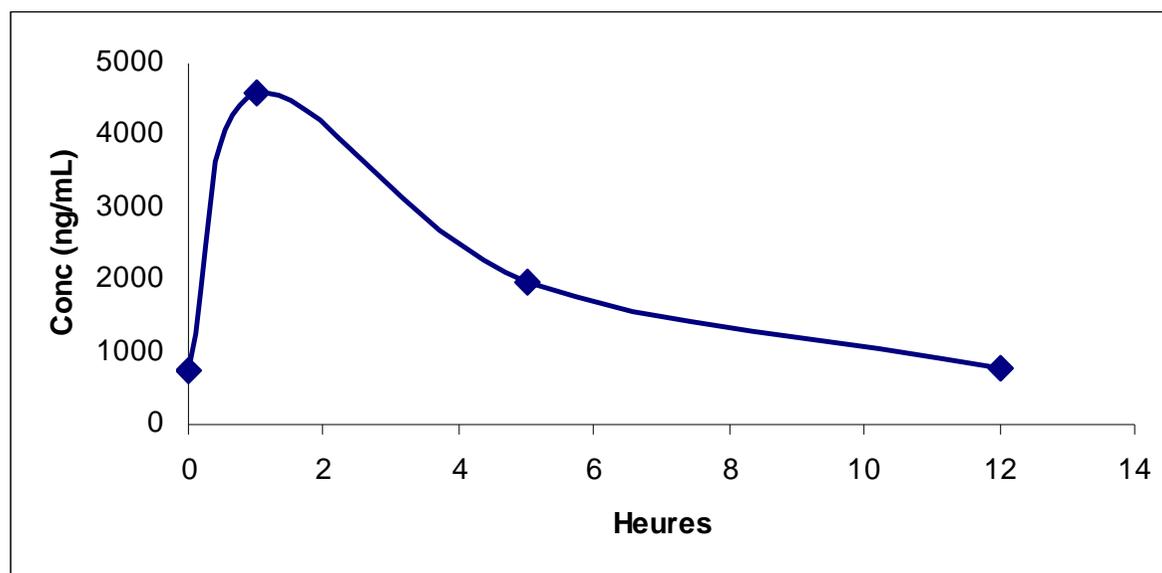
Molécule	Dose (mg)	Posologie	Cmax (mg/l)	Biodisponibilité	t1/2 (h)	Vd (l/kg)	Élimination rénale (%)
Norfloxacin	400	2x400	1.6	50%	4-5	1.5	25-40
Pefloxacin	400	2x400	4.6	>90%	10	1.5-2.0	30-60
Ciprofloxacin	500	2x500	1.5	60-80 %	3-5	2.5-5.0	30-50
Ofloxacin	400	2x400	3.1	85-95%	5-7	1.2	70-85
Levofloxacin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

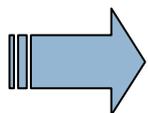
Faire les prélèvements à partir de J3 pour plus de sécurité

# 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 – 0,5µg/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 = 0.25µg/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 $\mu$ g/mL pour l'Ofloxacine, 0,125 – 0,25 $\mu$ 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 $\mu$ 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 – 0,5µg/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 = 0.125µg/mL  
AUC/CMI = 128  
Limite

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 $\mu$ g/mL pour l'Ofloxacine, 0,125 – 0,25 $\mu$ 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 $\mu$ g/mL

AUC/CMI = 224

Succès

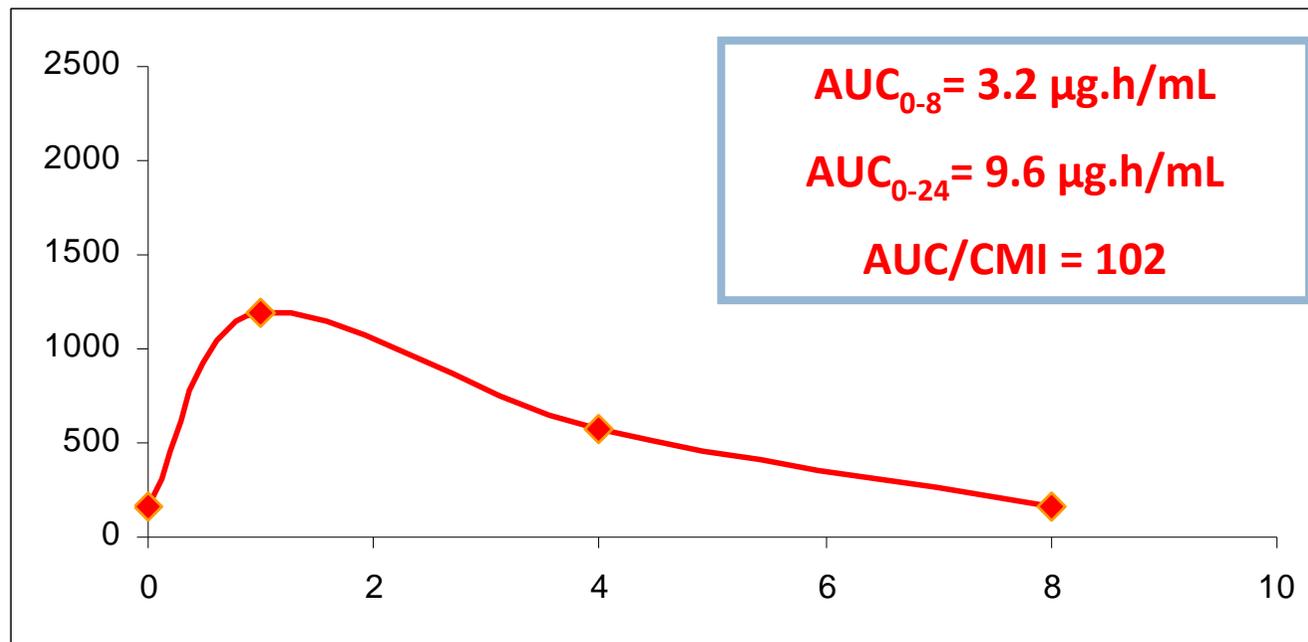
Valeurs moyennes fournies par l'EUCAST

# Fluoroquinolones : En pratique

## □ Cas des fluoroquinolones et des cations

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

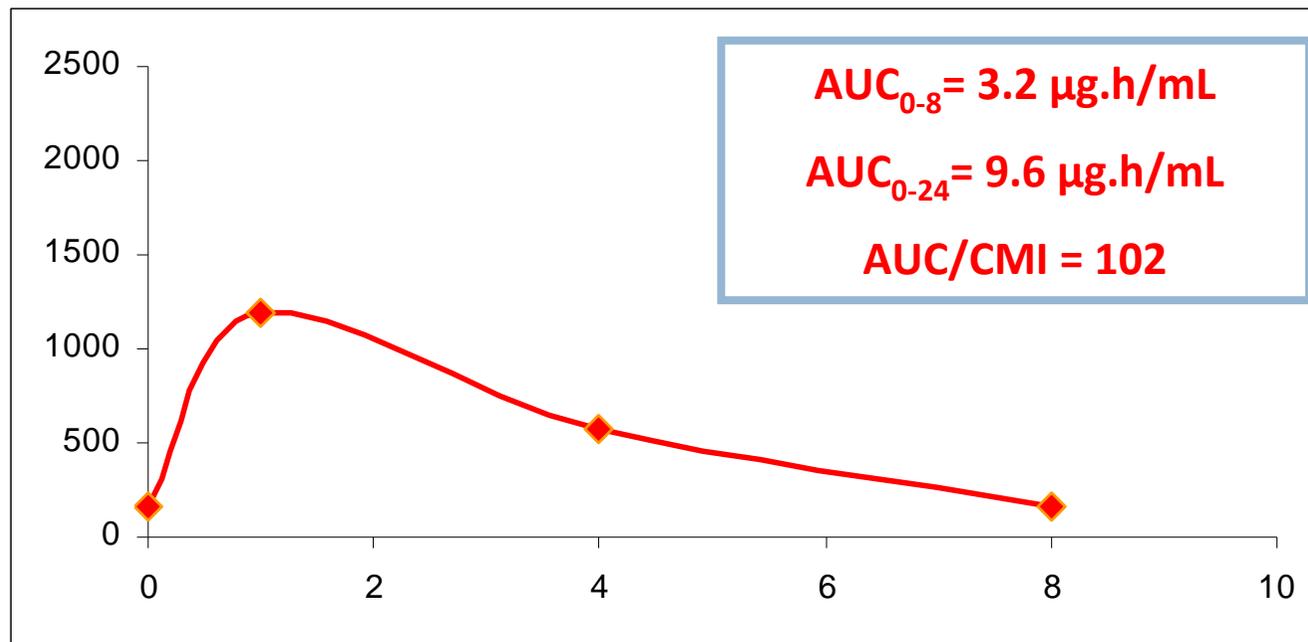
*Pseudomonas* sauvage ...et pourtant



# Fluoroquinolones : En pratique

## □ Cas des fluoroquinolones et des cations

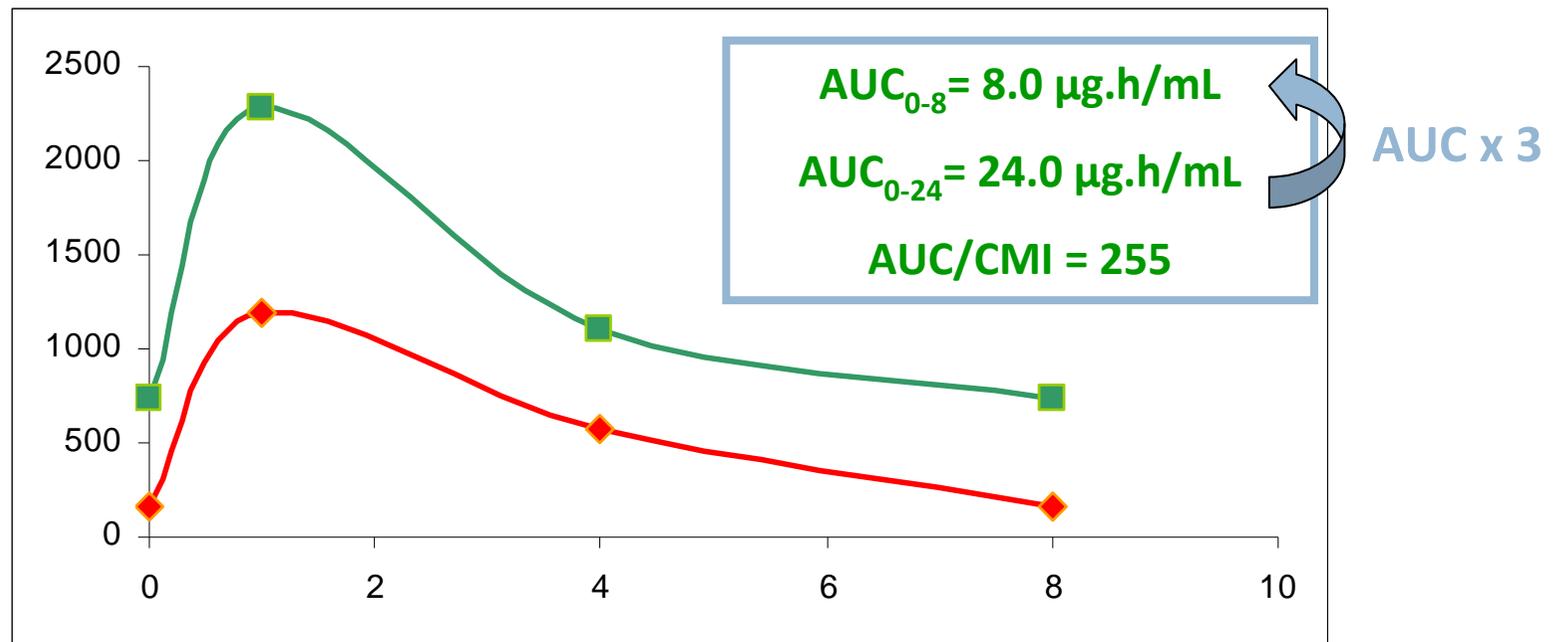
Patient traité par sels de fer !! Réduction de l'absorption des FQ par sels de fer, aluminium, calcium, magnésium... Intervalle de 2 heures entre les prises



# 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 <sup>3+</sup> /Mg <sup>2+</sup>	Fe <sup>3+</sup>	Ca <sup>2+</sup>	Sucralfate
<i>Ciprofloxacin</i>	↓75-85%	↓60%	↓40%	↓95%

## □ Levofloxacin

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

## □ Moxifloxacin

Effet de l'association sur la biodisponibilité	Al <sup>3+</sup> /Mg <sup>2+</sup>	Fe <sup>3+</sup>	Ca <sup>2+</sup>	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 <sup>3+</sup> /Mg <sup>2+</sup>	↓85%	↓15%
Sparfloxacin	Al <sup>3+</sup> /Mg <sup>2+</sup>	↓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<sup>ère</sup> ligne IOA matériel et staphylocoques<sup>1</sup>

Mais...

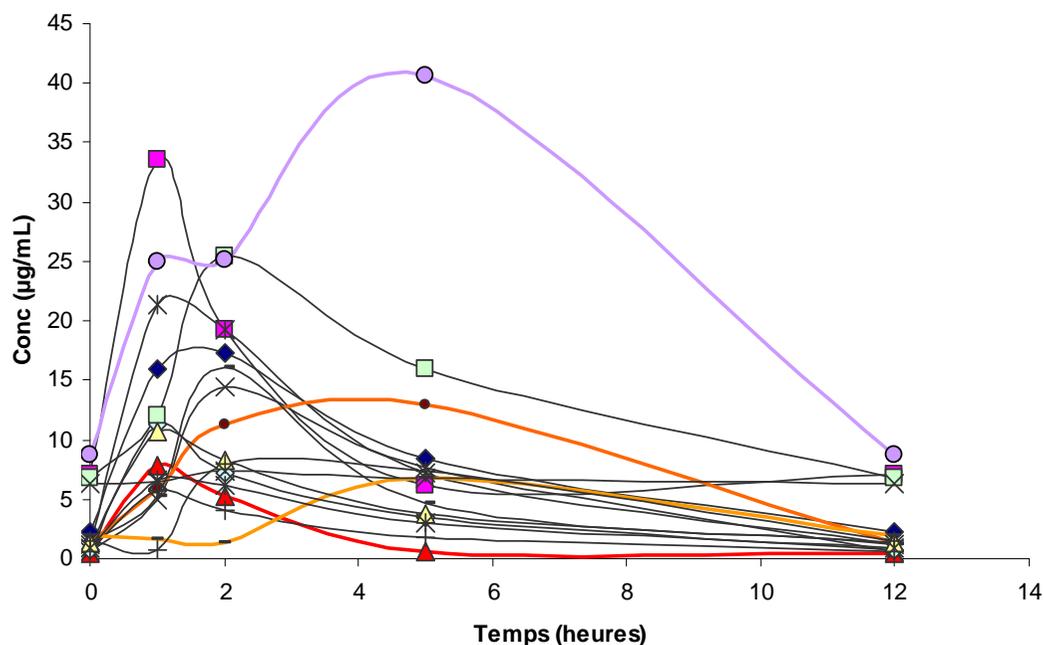
- Résistances+++ (inoculum), monothérapie proscrite, introduction retardée
- Troubles digestifs++, hépato et hématotoxicité
- Inducteur enzymatique puissant (macrolides, Cipro et moxifloxacine...)
- Dosages centres spécialisés

<sup>1</sup>Recommandation 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 =  $738 \pm 132.7$  mg/12h**

**Variabilité+++ (AUC, CV = 61%)**

**Profil absorption retardée : 4 patients (15%)**

**Pas de relation dose-concentration**

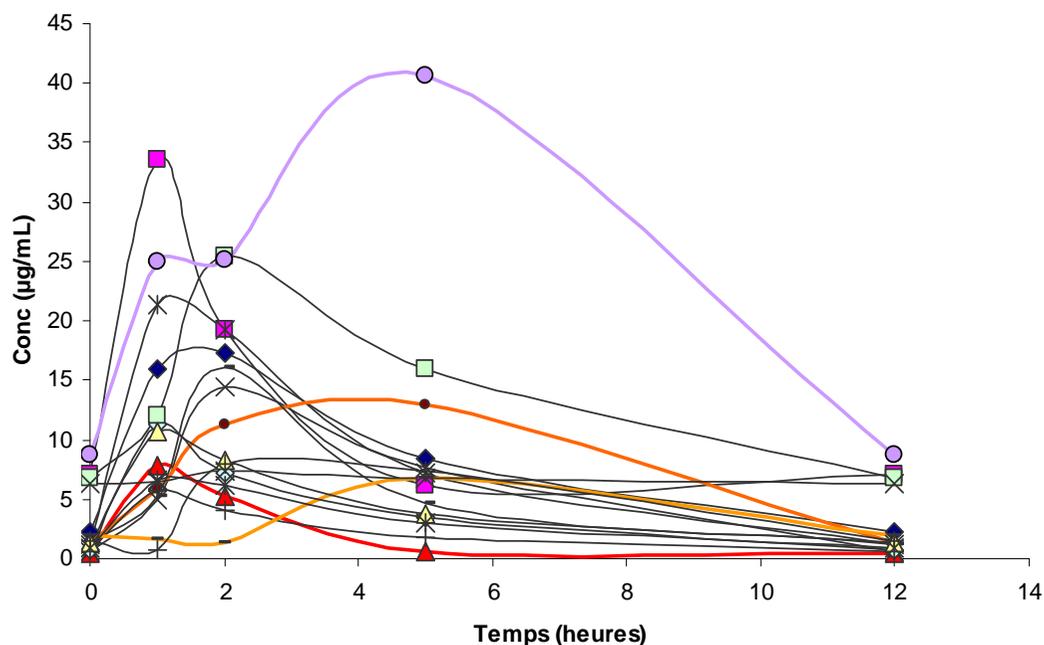


**Imprévisibilité de l'exposition des patients à l'antibiotique**

# 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 hématologiques<sup>2</sup>

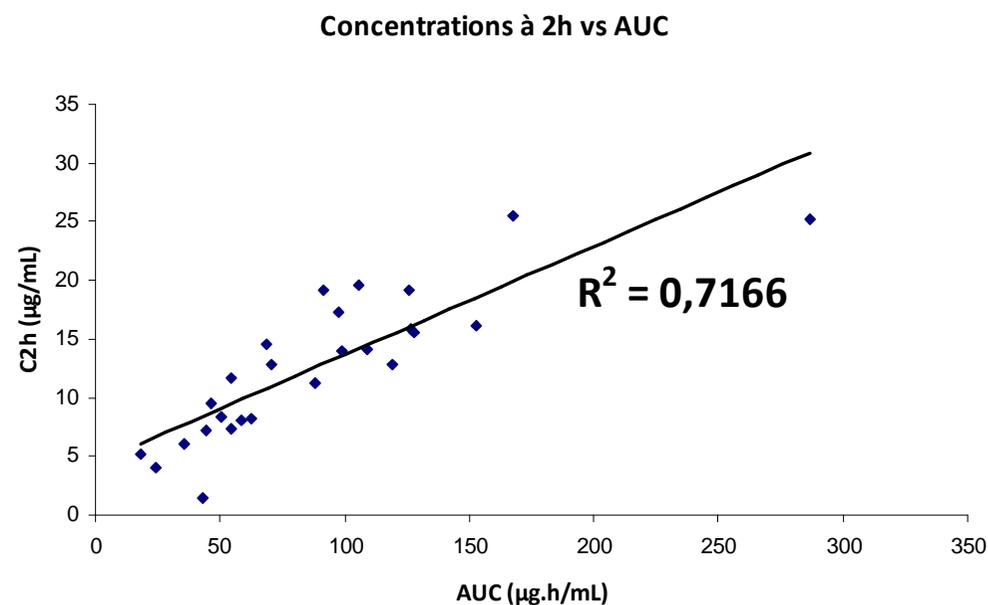
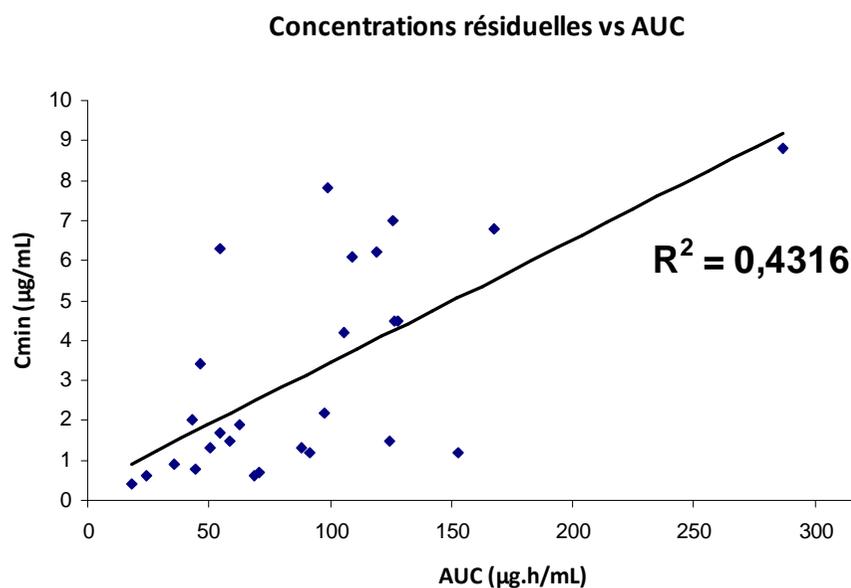
⇒ Critère exposition proposé :  $AUC = 60 - 130 \mu\text{g.h/mL} + C_2 > 8 \mu\text{g/mL}$

⇒ Réduction de la dose si intolérance ?

Lemaitre et al, 2013 (soumis pour publication).

<sup>1</sup> Peloquin C, Drugs 2002 ; <sup>2</sup>Roblot 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).

<sup>1</sup> 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)

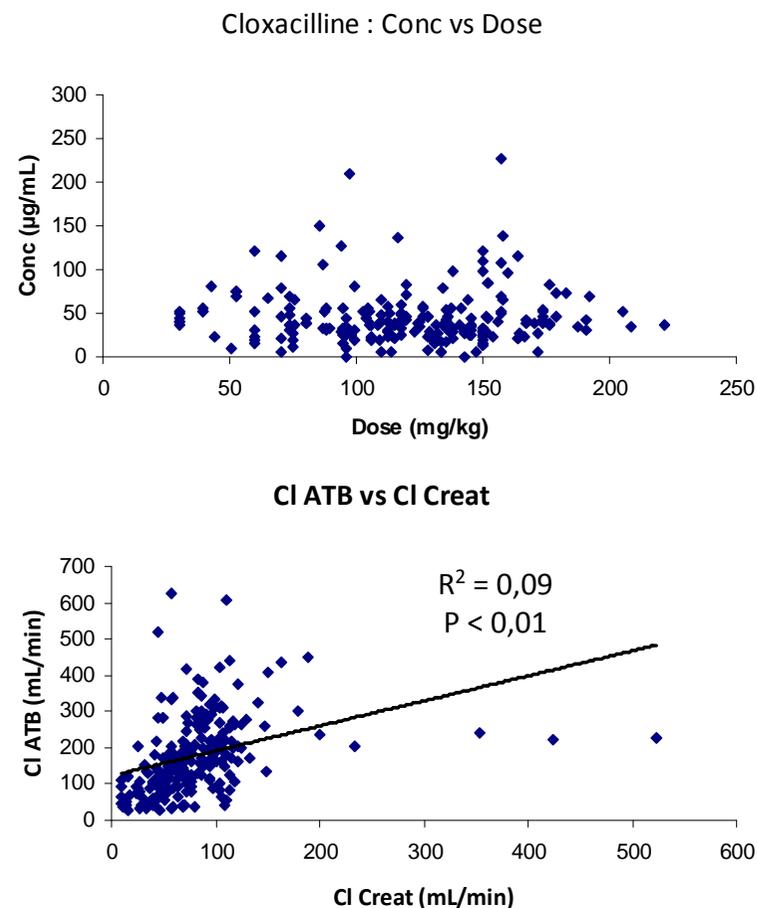
Mais...

- 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 ?

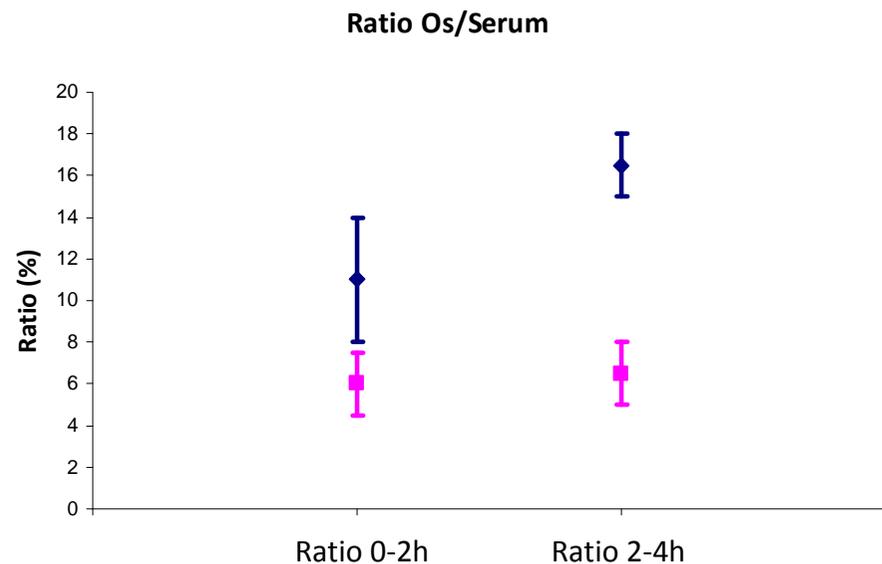
## □ Variabilité PK des Bétalactamines

- 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%<sup>1</sup>
- Une diffusion ≠ des inhibiteurs de bétalactamase dans l'os?<sup>2</sup>

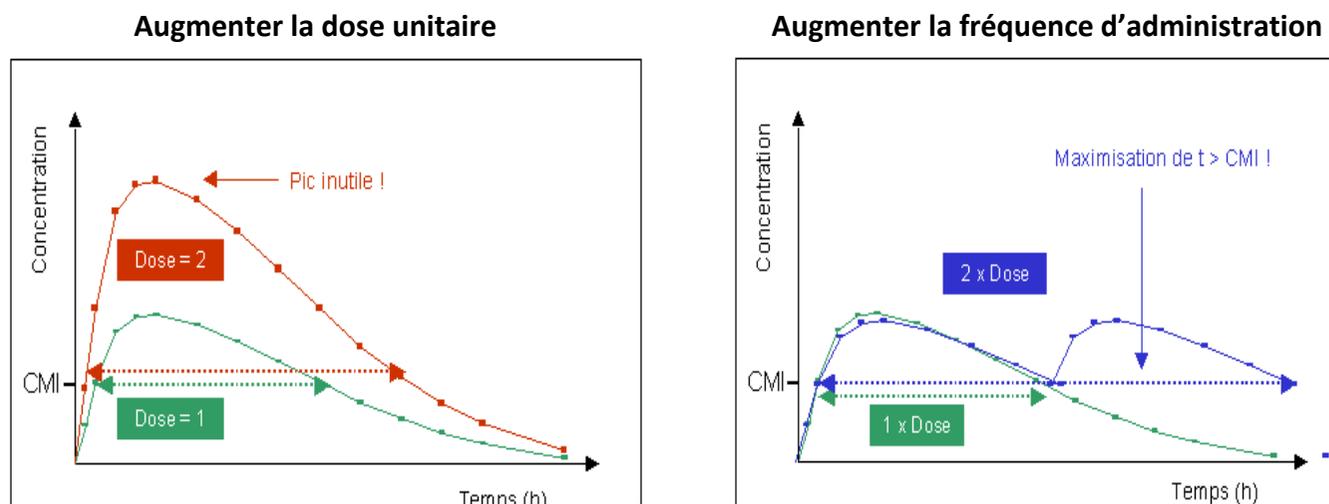


<sup>1</sup> Piotrovskij V et al, Pharm Res 1994

<sup>2</sup> 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

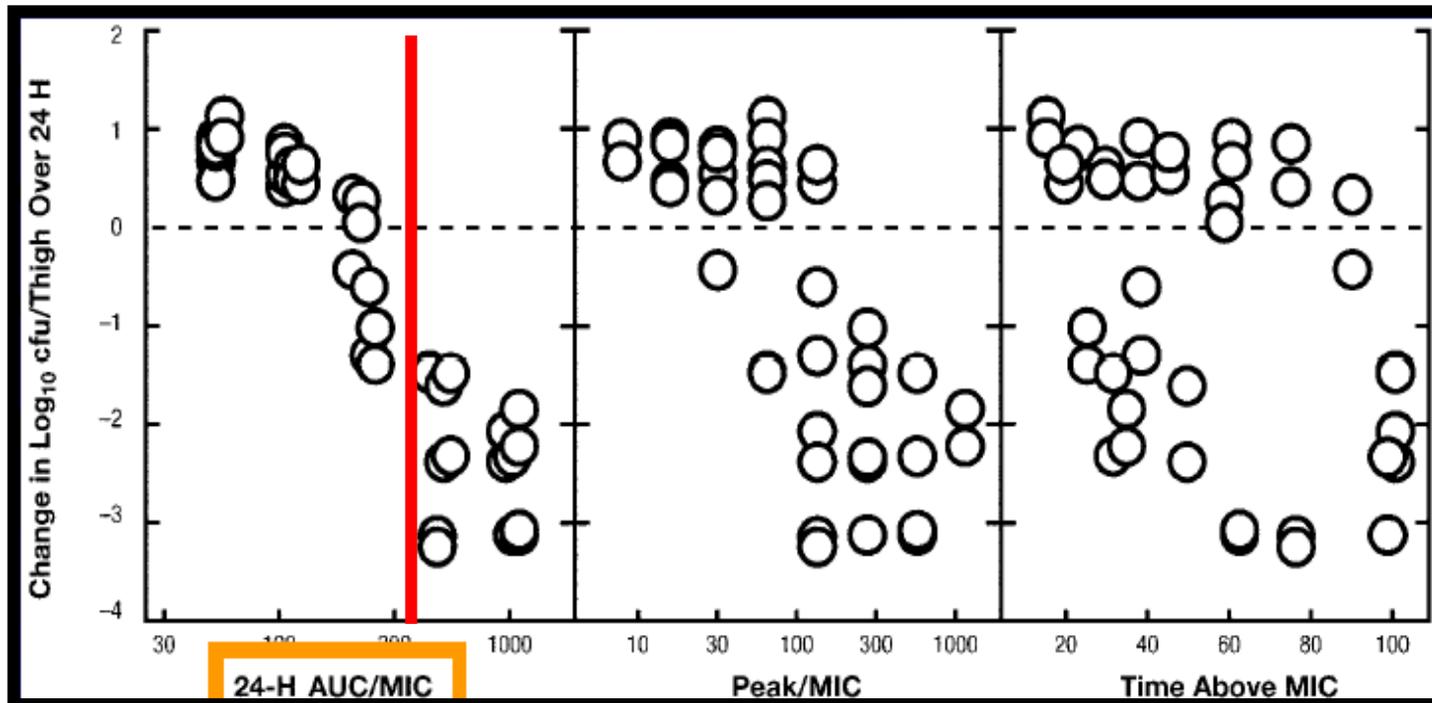
- Non démontrée chez l'animal
- Rybak 1990 : 8 /168 patients (4.7%)
- Pestotnik 1997 : 25/1750 patients (1.4%)

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 résistants (Firsov, JAC 2006)

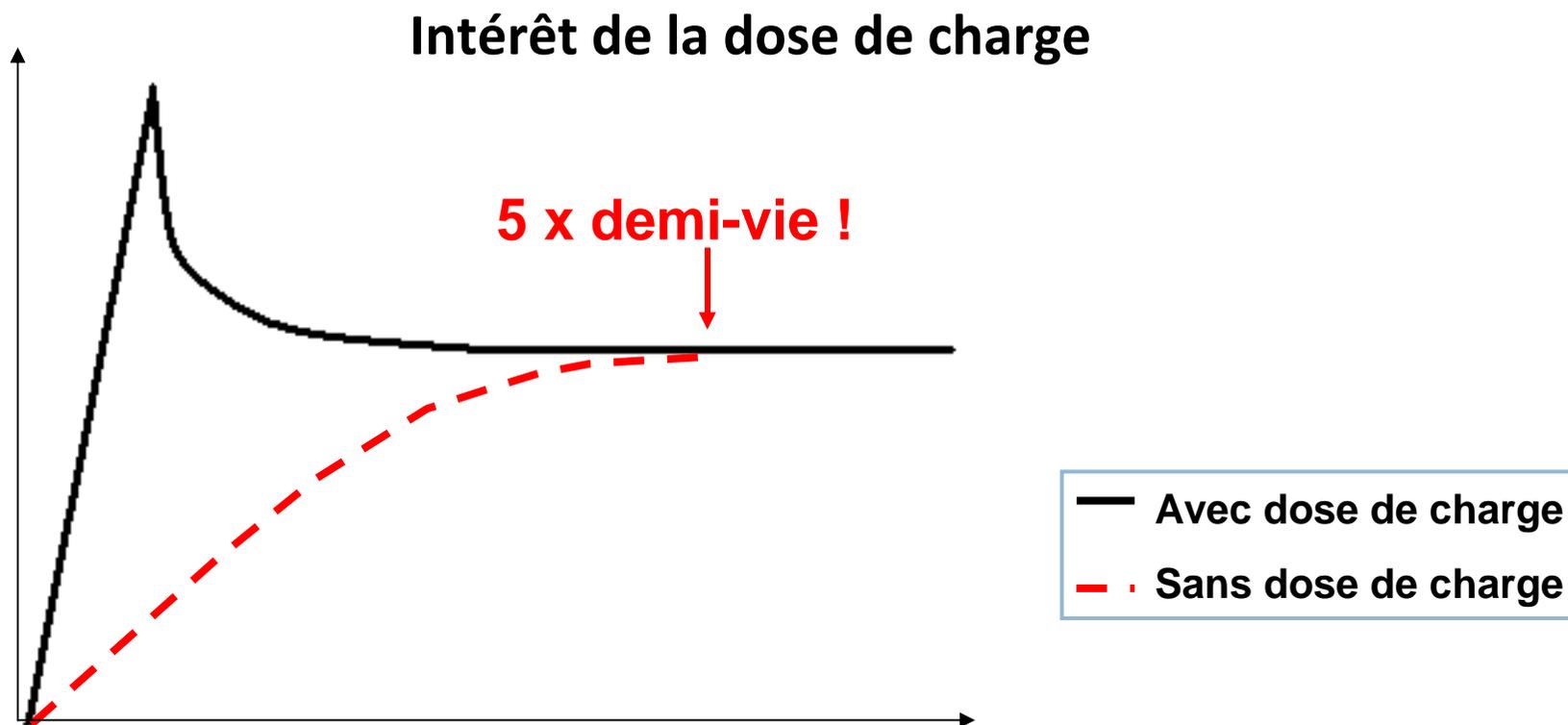
# Glycopeptides : que nous enseigne la littérature ?



**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  $5 \times 1$  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

<b>Diffusion tissulaire</b>		
	<b>Vancomycine<sup>1-6</sup></b>	<b>Teicoplanine<sup>7-10</sup></b>
<b>Os</b>	<b>≤ 15 %</b>	<b>≤ 60 %</b>
<b>Muscle</b>	<b>~ 30 %</b>	<b>~ 40 %</b>
<b>Film alvéolaire</b>	<b>≤ 20 %</b>	<b>~ 25 %</b>
<b>LCR</b>	<b>≤ 20 %</b>	<b>≤ 10 %</b>

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



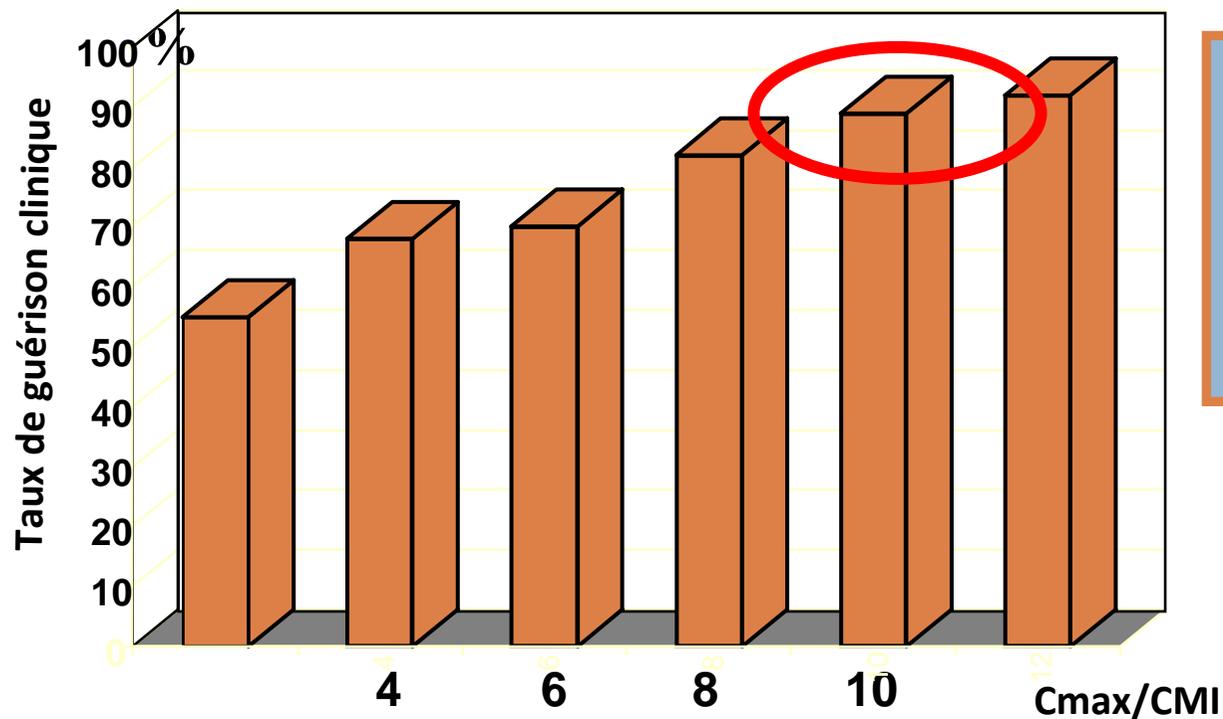
- Antibiotiques concentration-dépendant
- Bactéricides
- Synergie Bétalactamines
- Dosages largement accessibles

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

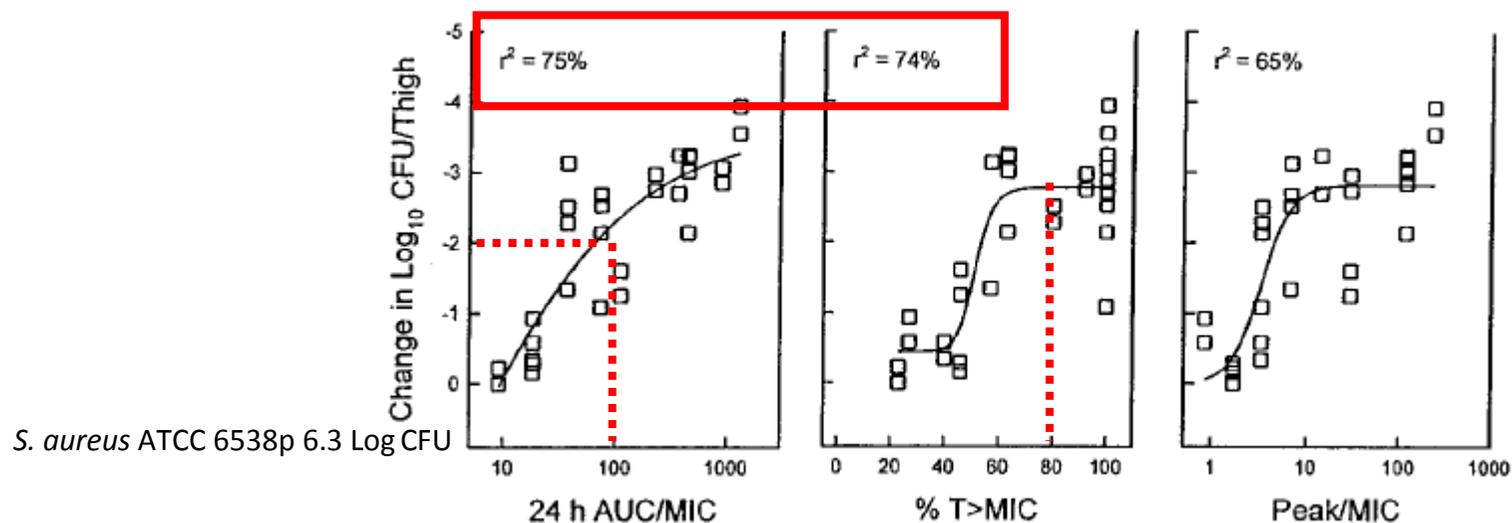
Mais...

- 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)<sup>1</sup>



<sup>1</sup> 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 <sup>a</sup>
	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 <sup>a</sup>
Linezolid dosage and exposure			
no. of TDM, median (IQR)	7 (4-11)	5 (3-7)	0.174 <sup>c</sup>
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 <sup>c</sup>
C <sub>min</sub> (mg/L), median (IQR)	3.71 (1.43-6.38)	1.37 (0.67-2.55)	<0.001 <sup>c</sup>
AUC <sub>24</sub> (mg/L·h), median (IQR)	212.77 (166.67-278.42)	123.33 (97.36-187.94)	<0.001 <sup>c</sup>

Cmin et AUC ↓ bras LNZ+RFP vs LNZ

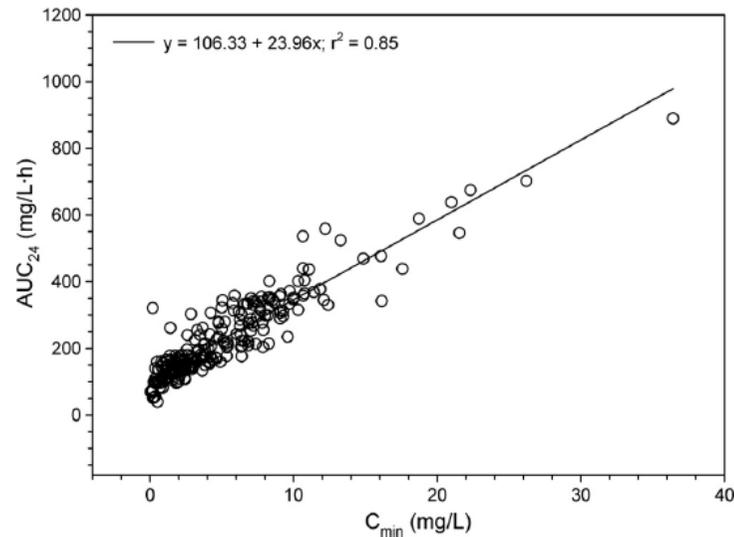
## □ Variabilité pharmacocinétique

- 30-40% des patients n'atteignent pas l'objectif PK-PD<sup>1,2</sup>
- ↓ Concentrations avec ↑ poids corporel<sup>2</sup>
- Substrat Pgp<sup>2,3</sup>
  - Cmin ↓ avec Rifampicine
  - Cmin ↑ avec Oméprazole, Amiodarone, Amlodipine

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

