

Pharmacodynamie des antibiotiques dans le liquide céphalo-rachidien (LCR): Principes et conséquences (facteurs prédictifs d'efficacité)



Professeur Françoise Van Bambeke, Dr Sc. Pharm, Agr. Ens. Sup.
Professeur Paul M. Tulkens, Dr. Méd. Agr. Ens. Sup.
Pharmacologie cellulaire et moléculaire
Université catholique de Louvain,
Bruxelles, Belgique

www.facm.ucl.ac.be

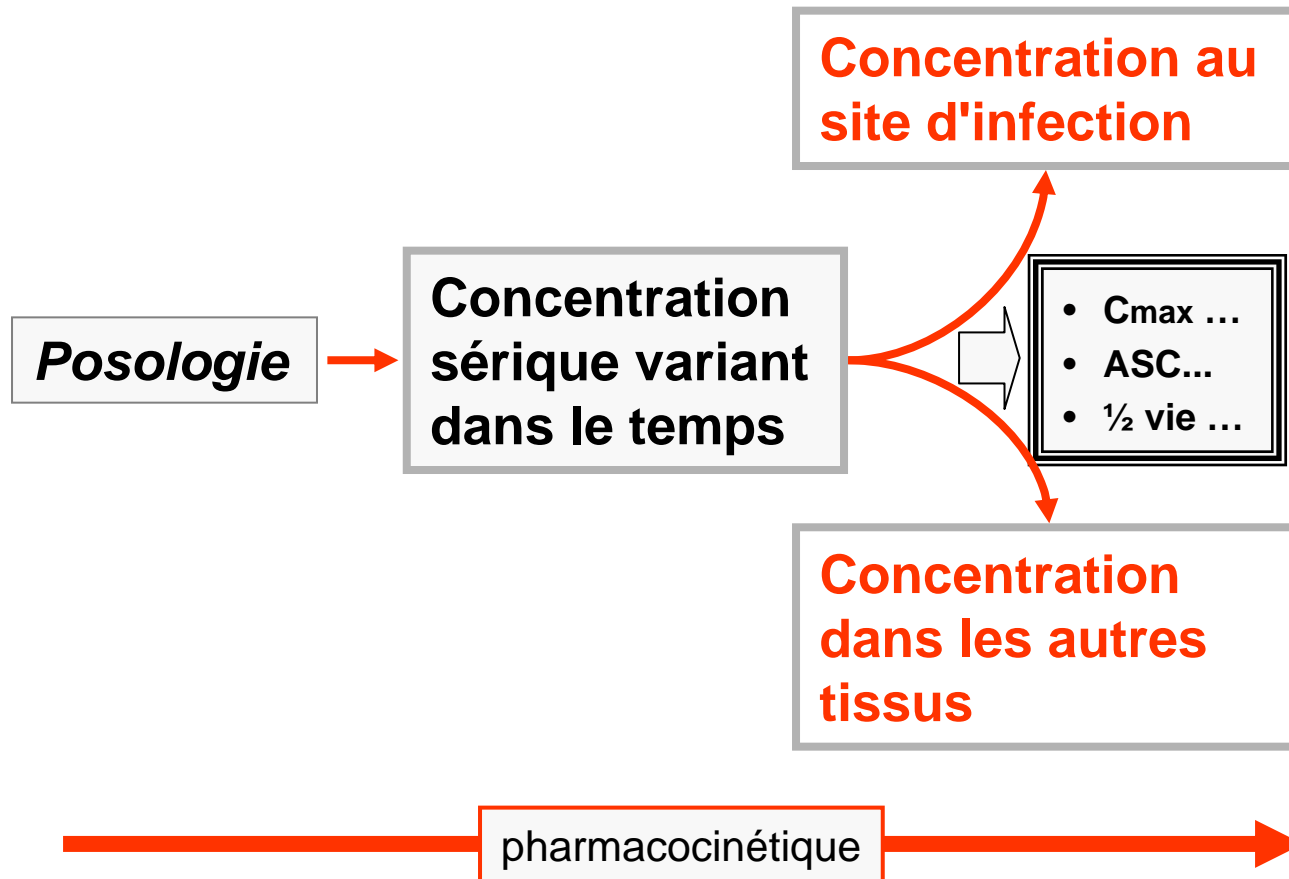


**17^e Conférence de Consensus
en Thérapeutique Anti-Infectieuse**
organisée par la Société de Pathologie
Infectieuse de Langue Française

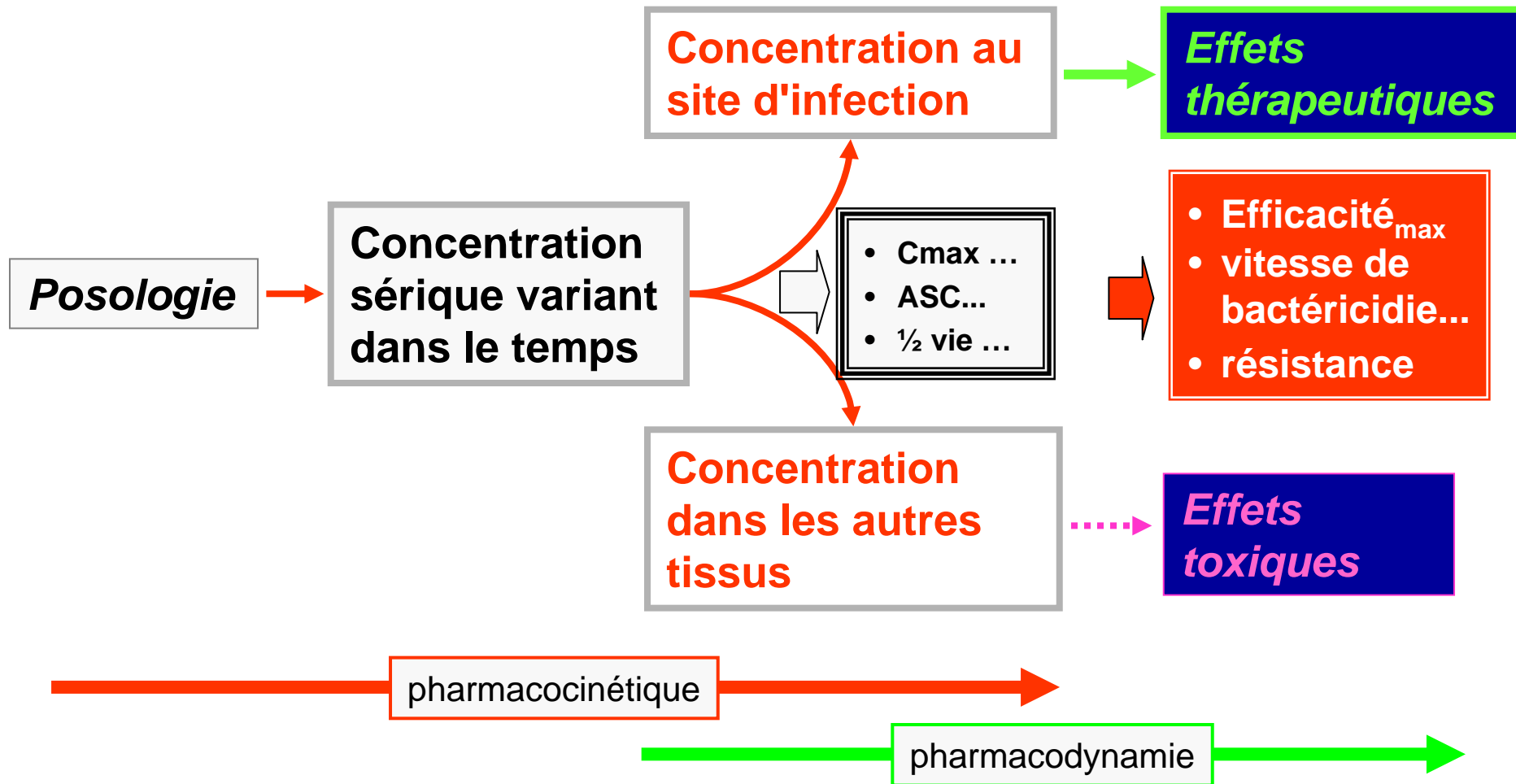
**Prise en charge des méningites bactériennes aiguës
communautaires (à l'exclusion du nouveau-né)**

Mercredi 19 novembre 2008
ASIEM, Paris

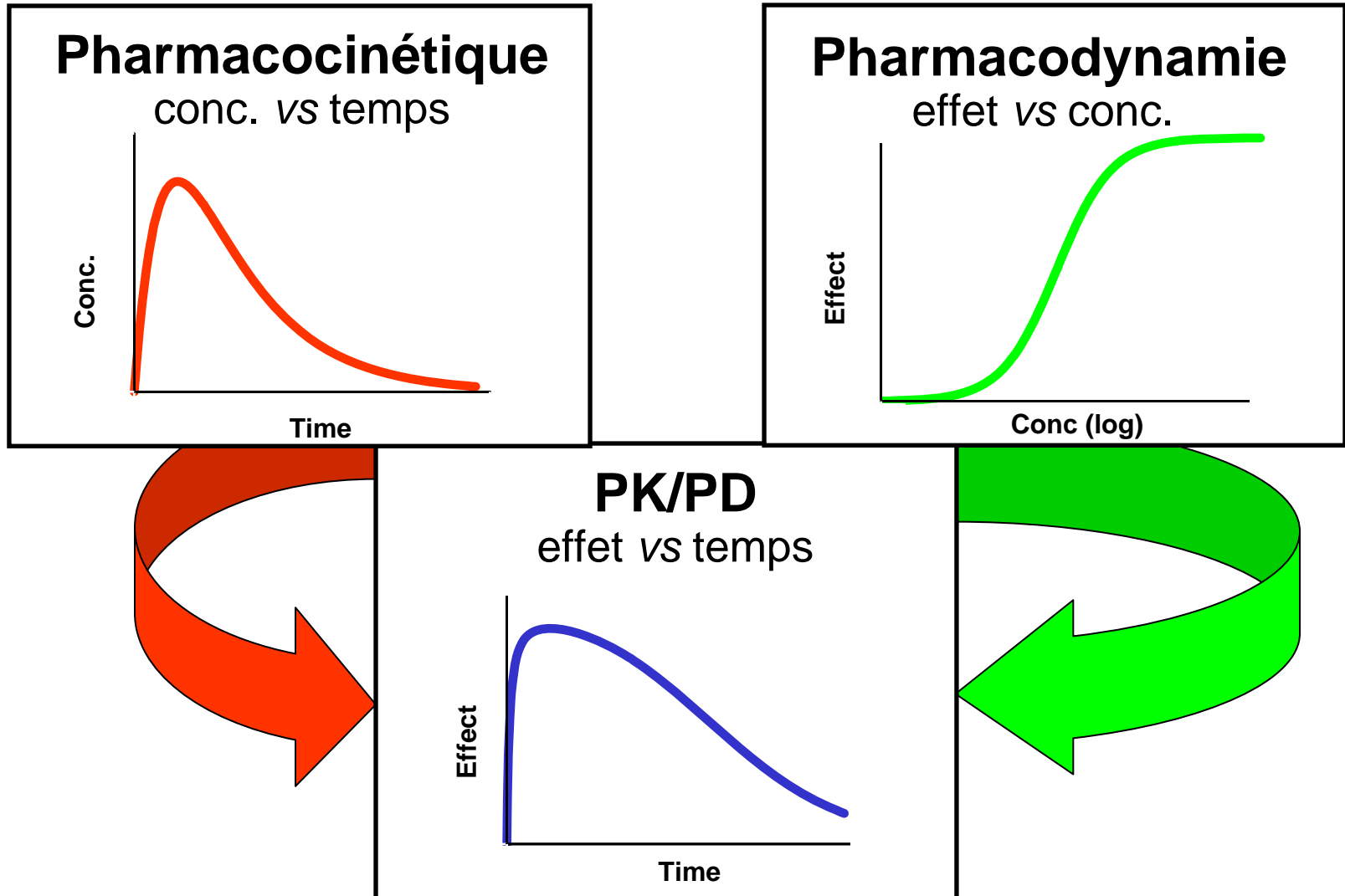
Pharmacocinétique/Pharmacodynamie et activité des antibiotiques



Pharmacocinétique/Pharmacodynamie et activité des antibiotiques

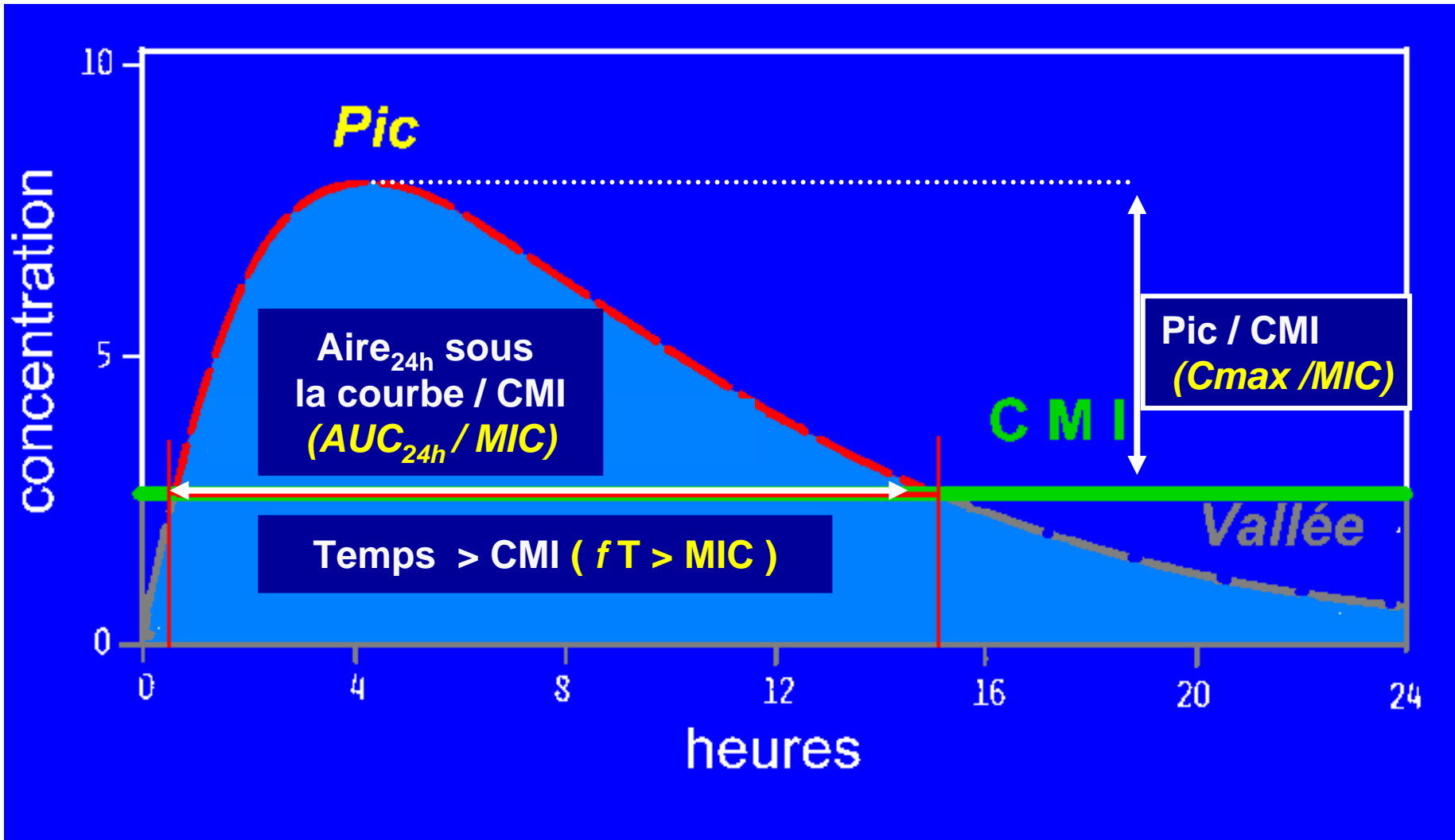


Intégration des relations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques



Adapté de H. Derendorf (2d ISAP Educational Workshop, 2000)

Paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques



Terminologie PK/PD des anti-infectieux: Int J Antimicrob Agents. 2002; 19:355-8; J Antimicrob Chemother. 2005; 55:601-7

Paramètres PK/PD prédictifs de l'activité des antibiotiques

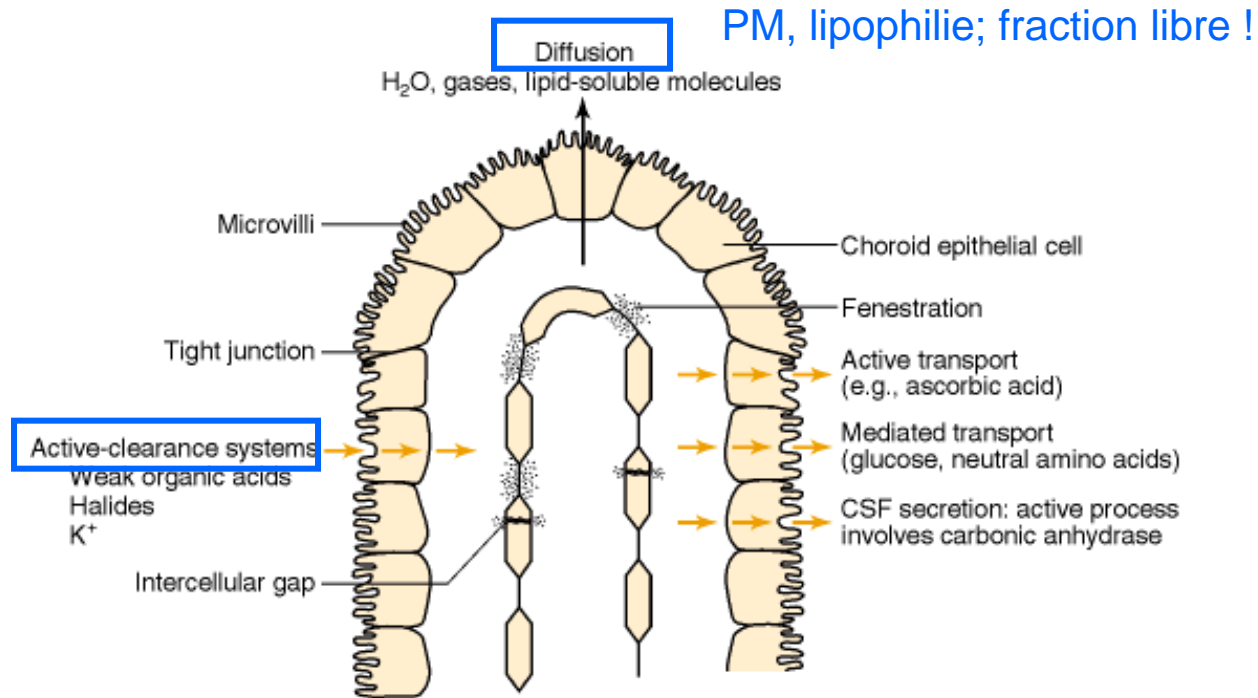
paramètre prédictif	classe pharmacol.	exemple	valeur minimale *
$fT > MIC$	β -lactames	pénicilline ceftriaxone méropenème	25 % (carbapenèmes) 40 % (pénicillines) 50 % (céphalosporines) 100 % pour effic. max.
AUC_{24h}/MIC	glycopeptides oxazolidinones tétracyclines	vancomycine linézolide doxycycline	100 – 400 80 – 100 non- défini
AUC_{24h}/MIC et C_{max}/MIC	fluoroquinolones ¹ aminoglycosides ²	moxifloxacine amikacine	$AUC_{24h}/MIC > 30$ (Gram +) à 125 (Gram -) $C_{max}/MIC > 8$

* utilisée par l'EUCAST (*European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing*; <http://www.eucast.org>) pour la détermination des points critiques cliniques (infections systémiques)

¹ le schéma d'administration dépend de la molécule (en partie pour des raisons de tolérance; ciprofloxacine: q8h-q12h; lévofloxacine: q12h-q24h; moxifloxacine: q24h);
un rapport $C_{max}/MIC > 8$ favorise la bactéricidie et diminue le risque de sélection de résistance

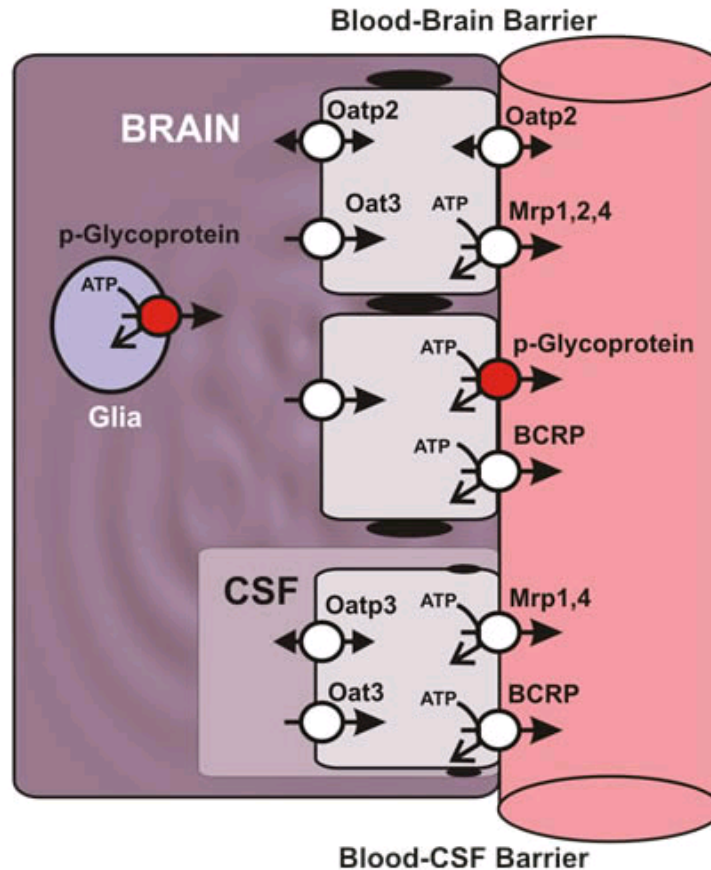
² l'administration uniquequotidienne (q24h) est systématiquement préférée afin de prévenir / diminuer la toxicité (rénale et auditive)

Paramètres susceptibles de modifier la pénétration des antibiotiques dans le LCR



Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects Sixth Edition, 1999

Paramètres susceptibles de modifier la pénétration des antibiotiques dans le LCR : transports actifs



Website de DS Miller, NIEHS - NIH

Problématique propre aux infections du système nerveux central (méningites):

L'antibiotique rejoint-il sa cible en quantité suffisante ?

Facteur	limite	antibiotiques affectés	Conséquence
poids moléculaire	< 800	vancomycine	non active en l'absence d'inflammation
caractère hydrophile	$\log P < 1$	aminoglycosides β -lactames (suivant la structure)	non-actifs en l'absence d'inflammation explique les grandes variations entre molécules
liaison aux protéines sériques	> 50 %	ceftriaxone ansamycines tétracyclines	explique les doses élevées nécessaires
efflux actif	dépend du transporteur	fluoroquinolones β -lactames	Peut contribuer à expliquer la faible efficacité de la ciprofloxacine variation entre molécules

Paramètres pharmacocinétiques des antibiotiques dans le sérum (extraits *):

Classe	antibiotique	posologie	Pic (mg/L)	T _½ (h)	AUC (mg L ⁻¹ h)	Liaison prot. (%)
β-lactames	pénicilline G	2.4 g 6 x / jr	115	1	700	55
	ampicilline	2 g 6 x / jr	48	1	1000	17
	céfotaxime	2 g 3 à 6 x / jr	214	1-1.7	750	35
	ceftazidime	2 g 3 x / jr	160-185	1.5-2	780	17
	ceftriaxone	2 g 1 à 1 x / jr	216-280	5-10	2400	90
	méropenème	2 g 3 x / jr	110	0.8-1	410	2
fluoroquinolones	moxifloxacine	400 mg 1 x / jr	4	11	48	30-50
glycopeptides	vancomycine	60 mg/kg / jr	25	4-6	450	10-55
oxazolidinones	linézolide	600 mg 2 x / jr	13	4.5	160	31
phénicolés	chloramphenicol	1 g 4 x / jr	10	4	394	25-50
rifamycines	rifampicine	600 mg 1 x / jr	17	2-5	41	80

* voir propositions détaillées (traitement empirique / traitements ciblés) dans le rapport (Tableau 2)

Concentrations des antibiotiques dans le LCR (extraits *):

Relation avec les points critiques (EUCAST)

Classe	antibiotique	posologie	Conc. dans le LCR (mg/L)	% pénétration	points critiques (mg/L) (S. p. comme exemple) **
β-lactames	pénicilline G	2.4 g 6 x / jr	0.8-10	8	≤ 0.06 [0.5-2]
	ampicilline	2 g 6 x / jr	0.3-38	4-65	≤ 0.06 [0.5-2]
	céfotaxime	2 g 3 à 6 x / jr	1-83	4-55	0.5-2
	cetazidime	2 g 3 x / jr	2-30	14-45	
	ceftriaxone	2 g 1 à 1 x / jr	2-7	1.5-7	0.5-2
	méropenème	2 g 3 x / jr	1-32	11	≤ 2
fluoroquinolones	moxifloxacine	400 mg 1 x / jr	3-4		0.5
glycopeptides	vancomycine	60 mg/kg / jr	0.1-5	0-22	4 ^a
oxazolidinones	linézolide	600 mg 2 x / jr	6	80	2-4
phénicolés	chloramphenicol	1 g 4 x / jr	2-23	20-66	8
rifamycines	rifampicine	600 mg 1 x / jr	0.3-5	4-21	0.06-0.5

* voir propositions détaillées (traitement empirique / traitements ciblés) dans le rapport (Tableau 2)

** les valeurs entre crochets réfèrent aux points critiques pour infections systémiques courantes

^a cette valeur sera probablement abaissée prochainement

Intégration des paramètres PK/PD avec les données cliniques pour définition des posologies (extraits *):

Relation avec les points critiques (EUCAST) et échecs thérapeutiques

Classe	antibiotique	posologie	points critiques (mg/L) (S. p. comme exemple) **	CMI (mg/L) associée à des échecs (exemples)
β-lactames	pénicilline G	2.4 g 6 x / jr	≤ 0.06 [0.5-2]	0.5 (<i>Listeria</i>) – 0.8 (<i>Haemophilus</i>)
	ampicilline	2 g 6 x / jr	≤ 0.06 [0.5-2]	2 (<i>S. aureus</i>)
	céfotaxime	2 g 3 à 6 x / jr	0.5-2	2 (<i>S. aureus</i>)
	céftriaxone	2 g 1 à 1 x / jr	0.5-2	2 (<i>S. aureus</i>)
	méropenème	2 g 3 x / jr	≤ 2	2 (<i>P. aeruginosa</i>)
fluoroquinolones	moxifloxacine	400 mg 1 x / jr	0.5	1 (<i>Borrelia burgdorferi</i>)
glycopeptides	vancomycine + rifampicin	60 mg/kg / jr 600 mg 2 x / jr	4 ^a	0.5 (<i>S. aureus</i>)
oxazolidinones	linézolide + rifampicin	600 mg 2 x / jr 600 mg 2 x / jr	2-4	4 (<i>Listeria</i>)

* voir propositions détaillées (traitement empirique / traitements ciblés) dans le rapport (Tableau 2)

** les valeurs entre crochets réfèrent aux points critiques pour infections systémiques courantes

^a cette valeur sera probablement abaissée prochainement

Conclusions et messages essentiels

1. La pénétration des antibiotiques dans le LCR est souvent très inférieure à celle des autres tissus et peut varier fortement même au sein d'une même classe pharmacologique
 - le choix précis de la molécule est donc critique
2. La posologie, pour les molécules à pénétration suffisante, doit toujours être élevée (et la fréquence d'administration adaptée suivant le type de paramètre PK/PD prédictif pour la classe de molécule) pour compenser la (faible) pénétration dans le LCR
 - atteindre une valeur locale du paramètre PK/PD prédictif suffisante
 - pour les molécules à faible pénétration, une association est souvent indispensable
3. Tous les paramètres PK/PD impliquent la CMI ...
 - obtenir une CMI rapidement pour réajuster la thérapie sur une base rationnelle
 - utiliser les points critiques de l'EUCAST pour la catégorisation des susceptibilités (d'application en France depuis cette année et/ou début 2009; plus bas que la plupart des points critiques du CLSI et les anciens points critiques cSFM)
 - pour les infections méningées, des points critiques "bas" doivent être envisagés.