

Administration continue de cloxacilline au cours des IOA à *S. aureus*

M. Garzaro, T. Lavrut, L. Cabane, M. Cavalier, J.-L. Raynier, M. Chelli,
P.-M. Roger, R. Garraffo, J. Courjon*

- *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SASM) : 1^{er} pathogène des infections ostéo-articulaires (NOA)

Tong, Clin Microbiol Rev 2015

- Difficultés de diffusion pour les antibiotiques au site de l'infection

- Traitement initial recommandé :

- Pénicilline M intraveineuse
- 7 jours, parfois plusieurs semaines

Landersdorfer, Clin Pharmacokinetics 2009

- Cloxacilline : pénicilline M

- $\frac{1}{2}$ vie: 45 minutes
- Liaison aux protéines plasmatiques : 90%
- Fraction active = fraction libre
- Élimination rénale principalement

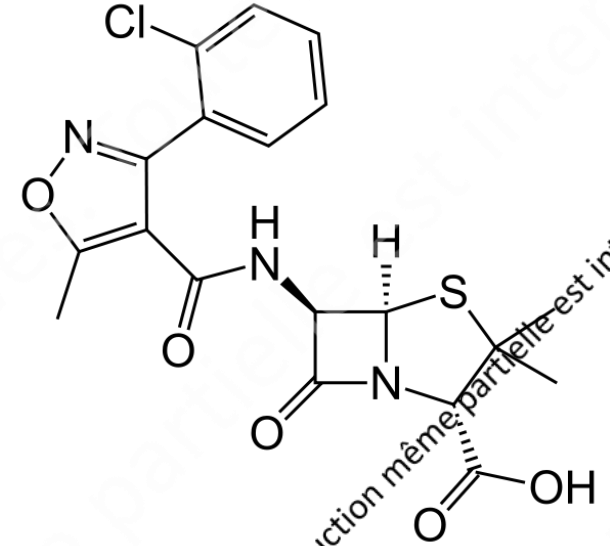
Recommandations IDSA 2013, HAS 2014

Drusano, Nat Rev Microbiol, 2004

- Posologie dans les infections graves : 150 mg/kg/jour
- Maximum de 12 g par jour (AMM), administration intermittente (AI) en 4 à 6 injections par jour
- Cloxacilline : antibiotique temps-dépendant
- Temps > CMI prédictif de l'activité bactéricide *Craig CID 1998*



Administration continue (AC)



- Utilisation pour d'autres β -lactamines notamment en réanimation *Roberts 2016, Dulhunty 2015*



AI

AC

Optimisation paramètres PK/PD

- AC : amélioration du $T > CMI$ par rapport à l'administration intermittente (AI) (Roberts 2015)
- Favoriser la diffusion au site de l'infection

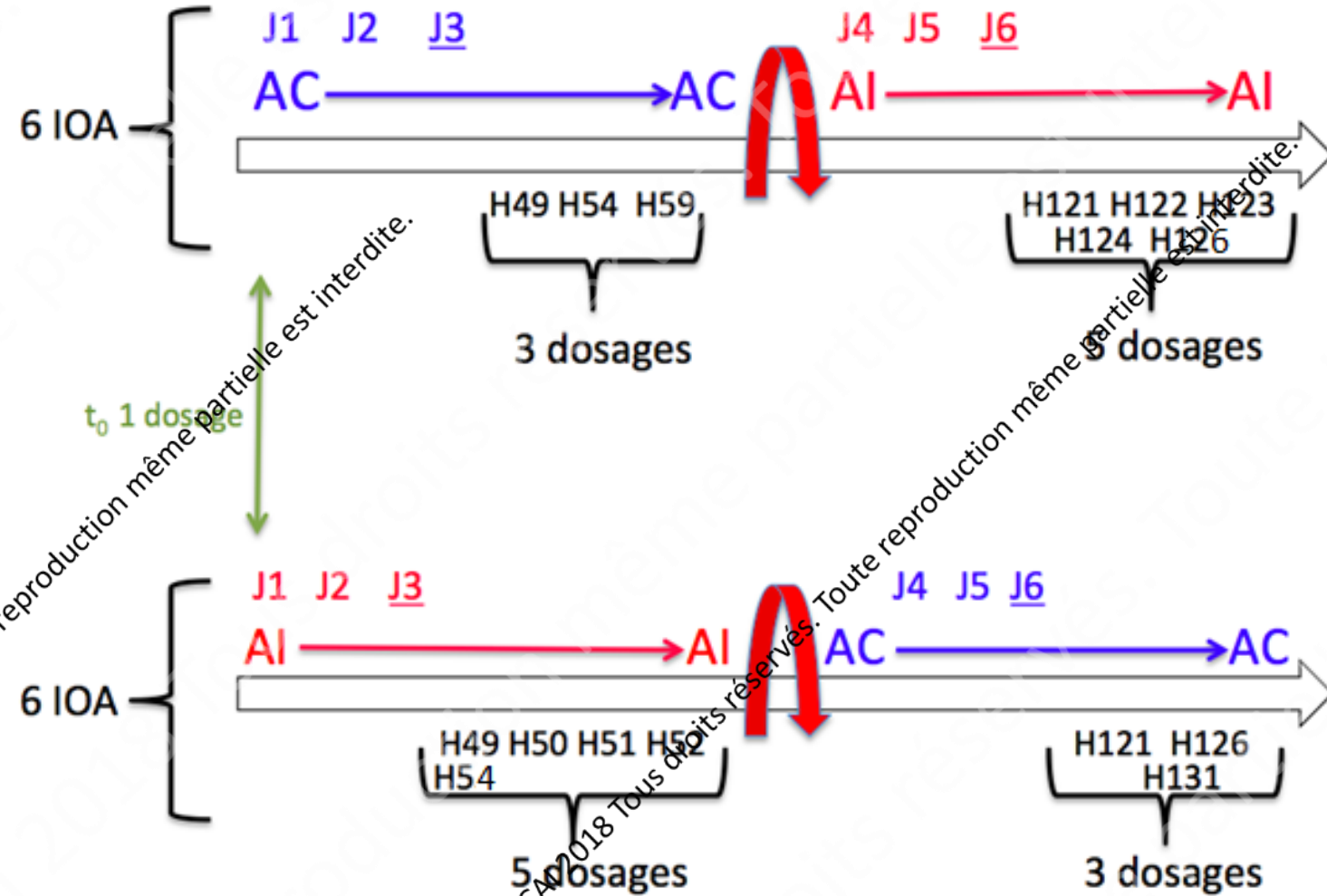
OU Optimisation du temps IDE

MAIS peu de données pour les pénicillines M

Verdier 2011, Landersdorfer 2007

- ✓ Objectif principal : démontrer la pharmaco-équivalence de la cloxacilline
 - entre **AC** et **AI**
 - au cours des IOA à SASM
- ✓ Objectif secondaire :
 - Etudier le profil de tolérance de l'**AC**

- Essai d'équivalence pharmacologique, randomisé prospectif, ouvert, en cross-over, monocentrique
- Patients avec IOA à SASM
- CMI déterminée par E-test®
- Dose de charge si AC en premier
- Financement: Astellas Pharma
- CPP Sud-Méditerranée V



- AC : 75 mg/kg de cloxacilline dans 50 mL de NaCl 0,9% sur 12 h, deux fois par jour
- AI : 37,5 mg/kg de cloxacilline dans 50 mL de NaCl 0,9% sur 1h, quatre fois par jour
- Dosages cloxacilline totale par méthode HPLC
- Calcul des concentrations de cloxacilline libre (10%)
- Critère de jugement : temps de concentration libre supérieure à la CMI ($f T_{>CMI}$) et 4 fois la CMI ($f T_{>4 \times CMI}$)

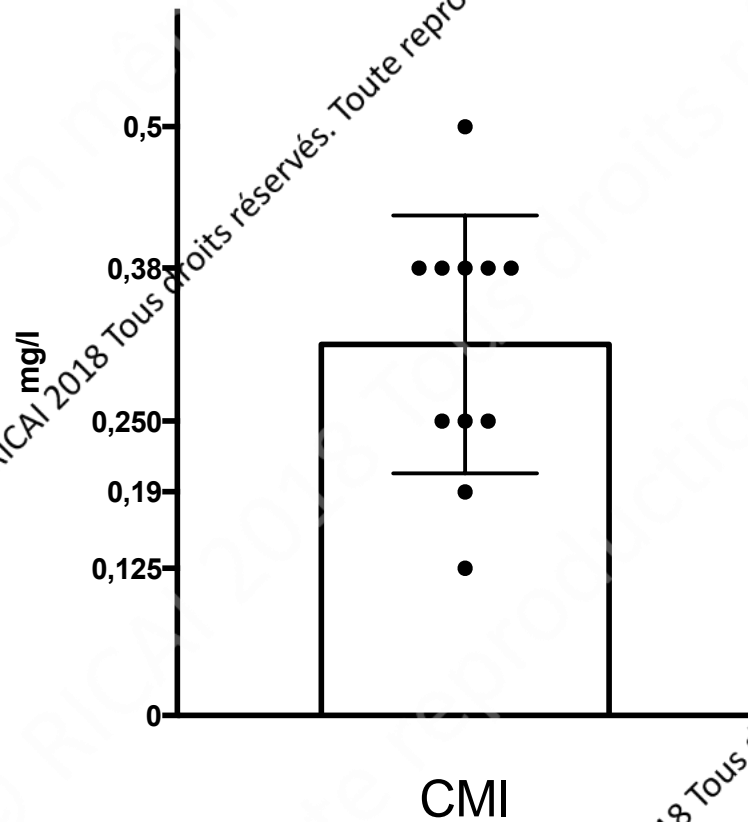
Caractéristiques des patients ayant terminé l'étude

Caractéristiques	Groupe AC puis AI n = 5	Groupe AI puis AC n = 6
Age moyen – années [extrêmes]	46,6 [21-59]	52,8 [42-65]
Sex ratio (H/F)	4/1	4/2
Poids moyen – kg [extrêmes]	83 [52-95]	73,5 [60-97]
Type d'infection		
IOAM	3	3
Arthrite septique	0	1
Spondylodiscite	2	1
Ostéite	0	1
Clairance moyenne de la créatinine – mL/minute (selon CKD-EPI)	102,8	100
CMI cloxacilline médiane – mg/L	0,25	0,38

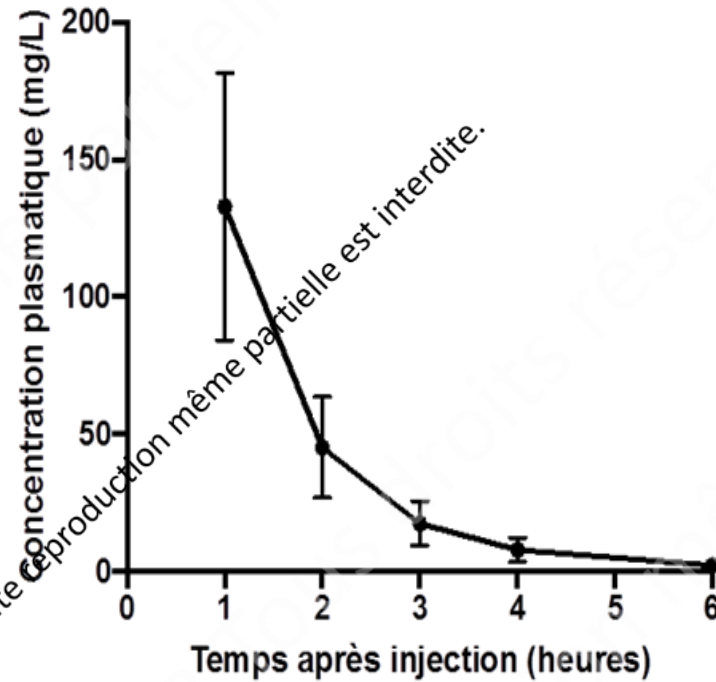
Chez 3 patients: 1 point aberrant durant l'AC

Chez 4 patients: 1 point manquant durant l'AI: extrapolation à partir de la 1^{re} vie

CMI et Concentrations de cloxacilline totale

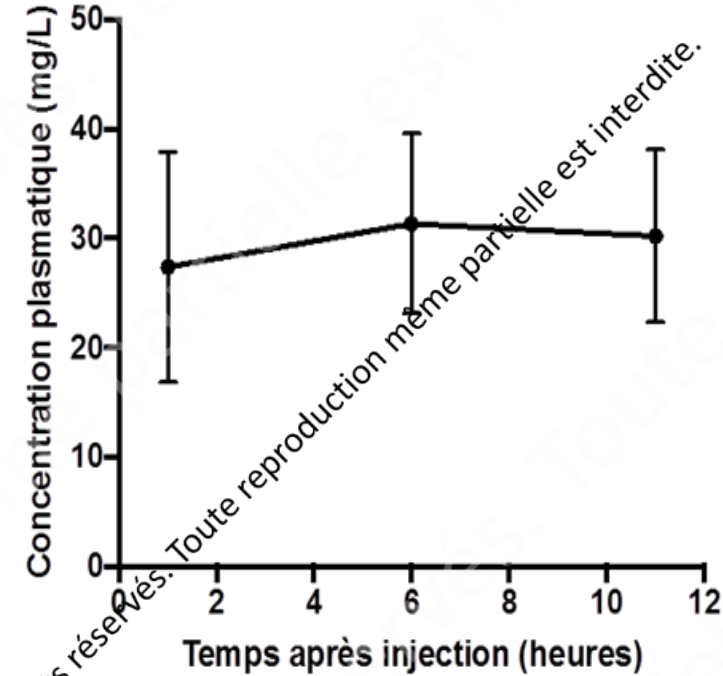


AI



Concentrations résiduelles moyennes pendant l'AI : 2,5 mg/L

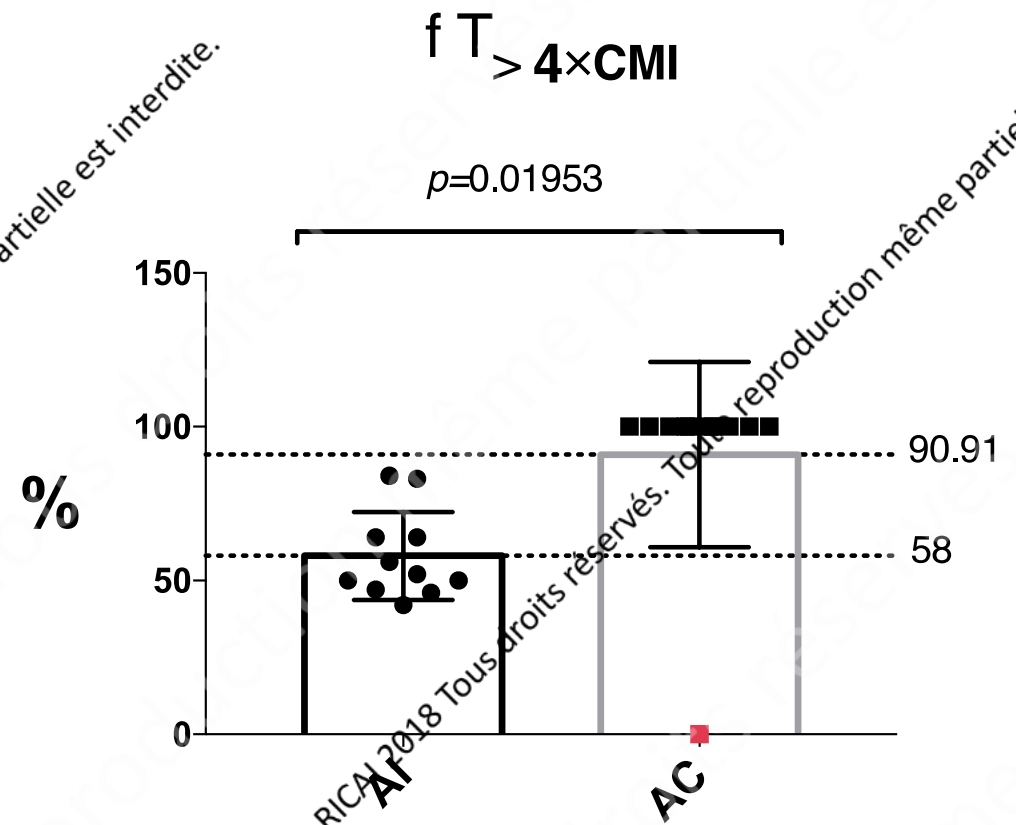
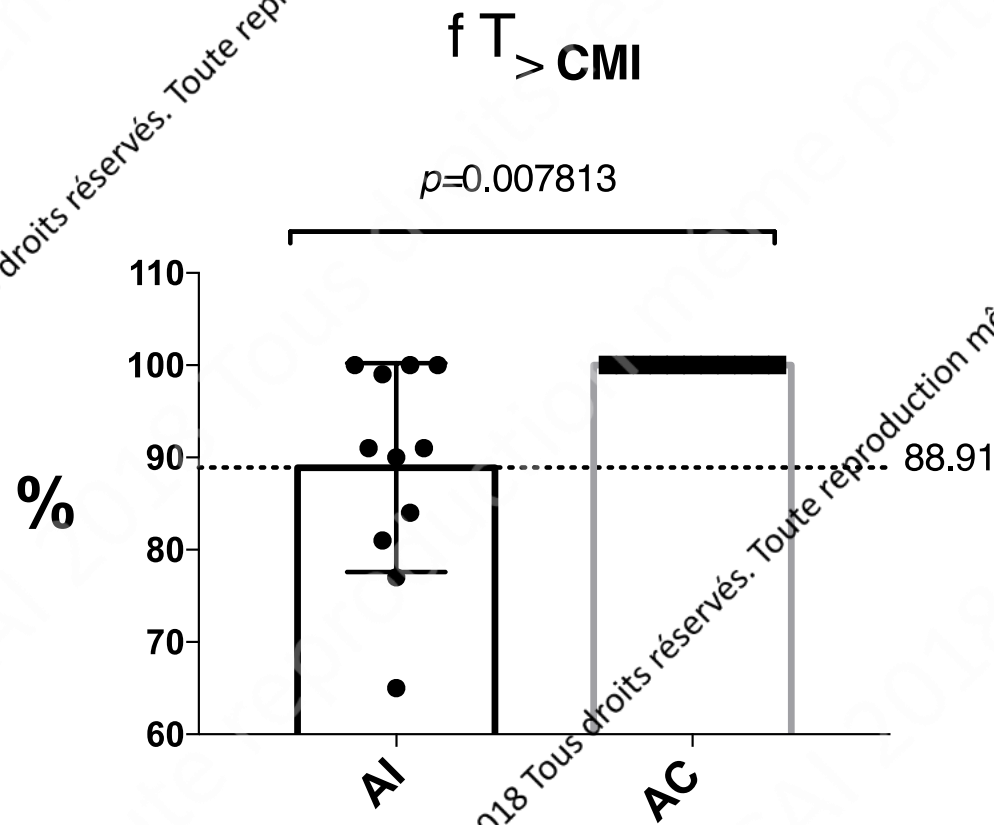
AC



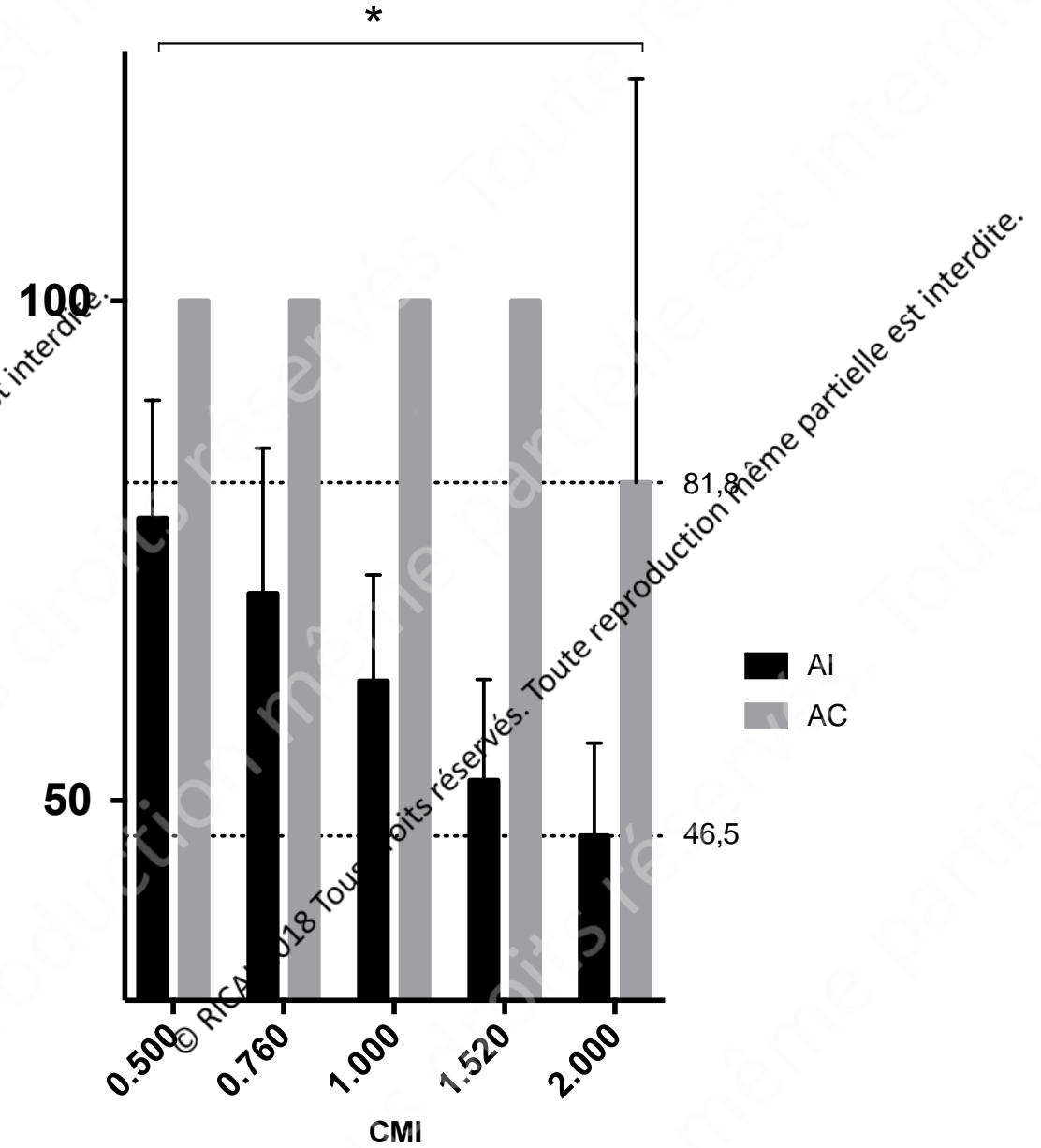
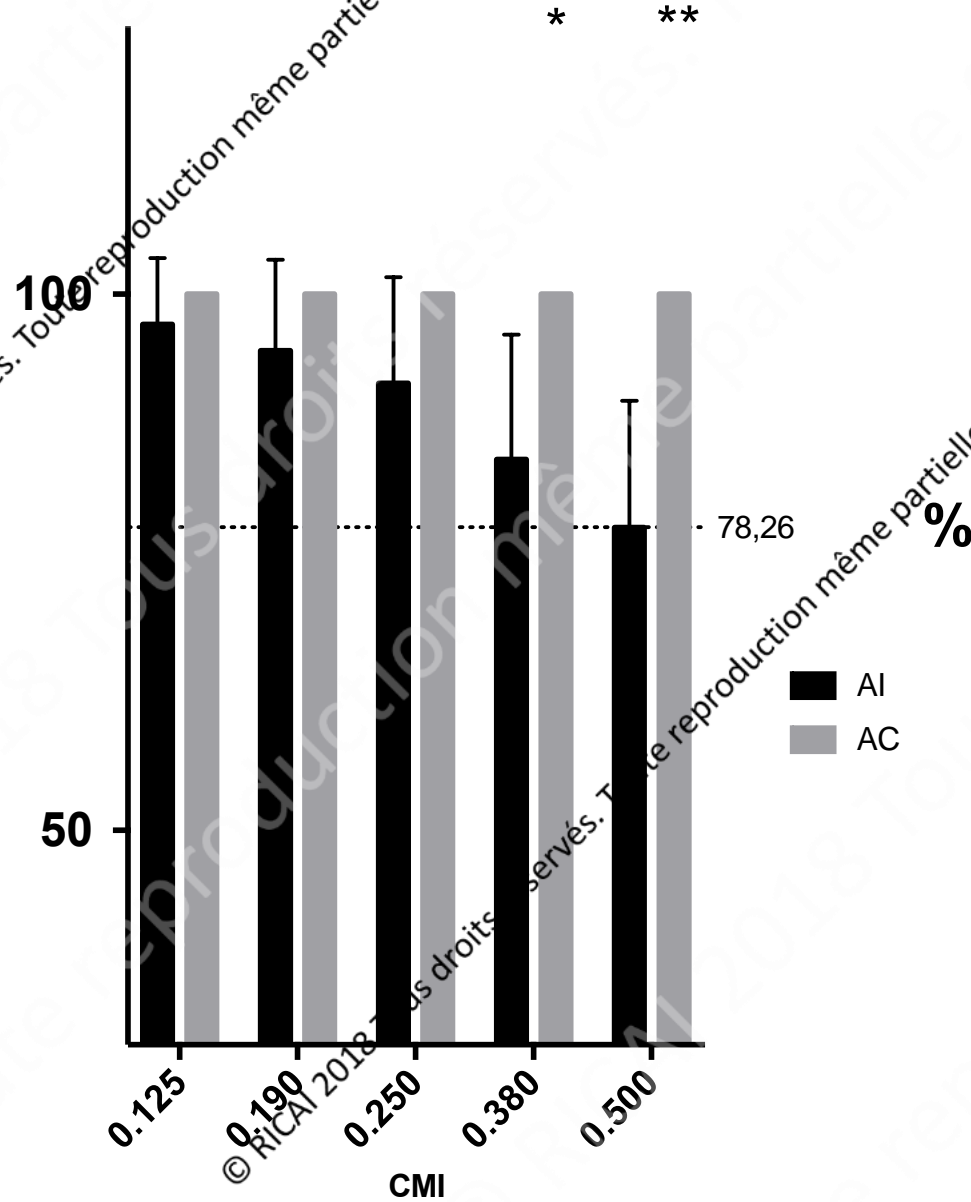
Concentration moyenne pendant l'AC : 29,6 mg/L

☞ Critère 100% $T_{>CMI}$ satisfait chez les 11 patients pour AI et AC

Concentrations de cloxacilline libres



Evaluation de $f T_{>CMI}$ et $f T_{>4 \times CMI}$ pour chacune des CMI avec les concentrations libres des 11 patients



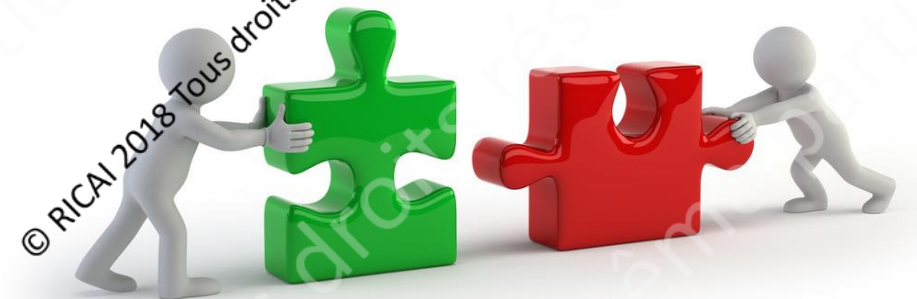
Tolérance

- Veinotoxicité : 4 patients, une seule durant la période d'AC
- Diarrhées grade I : 2 patients
- Pas d'effet indésirable au cours de la surveillance du bilan biologique



- Pharmaco-équivalence de la cloxacilline en AC versus AI
- Etudes rétrospectives ou modèle pharmacologique :
 - Concentrations de cloxacilline supérieures en cas d'AC (n=17, réanimation)
Verdier 2011
 - Flucloxacilline en AC: 66% de la dose de IAI pour les mêmes concentrations (n = 10, volontaires sains)
Landersdorfer 2007
 - Guérison microbiologique endocardite infectieuse à J30 fin du traitement oxacilline plus fréquente (94% versus 79%, p = 0,03, 107 patients avec endocardite infectieuse)
Hughes 2009
- Tolérance : veinites (n = 4), en AC surtout, reconstitution dans 50 ml seulement

- Première étude prospective comparant in vivo AC et AI de cloxacilline
- Supériorité AC pour les critères « stricts »
- Utilisation dans les endocardites infectieuses à SASM ?
- Peut faciliter l'antibiothérapie IV à domicile





Merci

