

Variabilité Pharmacocinétique Interindividuelle et Intraindividuelle de la Daptomycine au Cours du Traitement des Infections Ostéo-articulaires Complexes

S. Goutelle, S. Roux, M-C. Gagnieu, F. Valour, S. Lustig, F. Ader, F. Laurent, C. Chidiac, T. Ferry,
pour le Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires complexes (CRIOAc) de Lyon



Rationnel et Objectifs de l'Etude

- **Daptomycine dans les IOAc**
 - Intolérance à la vancomycine ou staphylocoque vanco-R
 - Traitement souvent prolongé
 - Usage hors-AMM
- **Pharmacocinétique de la daptomycine**
 - Variabilité interindividuelle importante [1]
 - Clairance plasmatique corrélée à ClCr, et supérieure chez les hommes / femmes
 - Variabilité intraindividuelle non décrite
- **Objectifs** : décrire et quantifier la variabilité PK inter- et intraindividuelle de la daptomycine au cours des IOAc

1. Dvorchik et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2799

Patients et analyse PK

- Cohorte de 23 patients avec une IOAc traités par daptomycine sur 1 an environ (mai 2012 – juin 2013)
- Dosage des concentrations plasmatiques de vancomycine
 - Profil individuel avec C_0 , $C_{30\text{min}}$, $C_{6\text{h}}$
 - Répété tous les mois
 - Au total : 69 profils individuels et 203 concentrations disponibles
- Covariables disponibles : âge, sexe, poids, fonction rénale, protéines plasmatiques, interactions

Analyse PK

- Analyse pharmacocinétique de population
 - Modèle non-linéaire à effets mixtes (logiciel Monolix)
 - Détermination du meilleur modèle décrivant la PK
 - Estimation des paramètres moyens de population et individuels
 - Identification des covariables influençant la variabilité interindividuelle
- Analyse PK individuelle
 - Variabilité intraindividuelle des paramètres PK au cours du traitement
 - Corrélation avec la variabilité de la fonction rénale

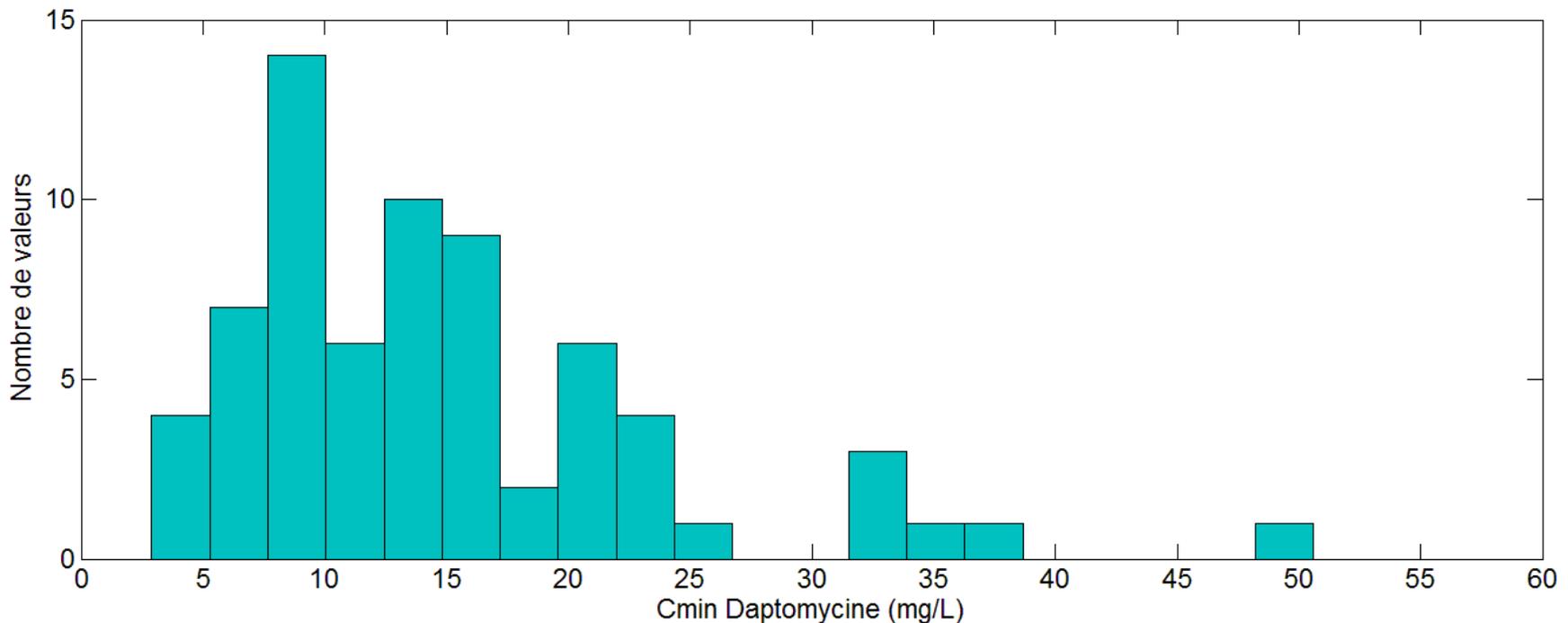
Caractéristiques de la population

Nombre de patients	23
Age (années)	68 (19 – 84)
Nombre de femmes/hommes	9/14
Poids au début du traitement (kg)	72 (47 – 140)
Fonction rénale initiale (ml/min/1.73 m ²)	118 (24 – 202)
Durée des dosages de daptomycine (jours)	110 (8 – 247)
Nombre de profils PK par patient	3 (1 – 7)

Les valeurs sont exprimées en médiane (min – max), sauf les nombres

Résultats des dosages

- Variabilité importante du taux résiduel: médiane = 13.4 mg/L (2.9 – 50.6 mg/L)
- 6 valeurs (3%) > seuil de toxicité musculaire (24,3 mg/L, *Bhavani et al. Clin Infect Dis 2010*)



Modèle PK

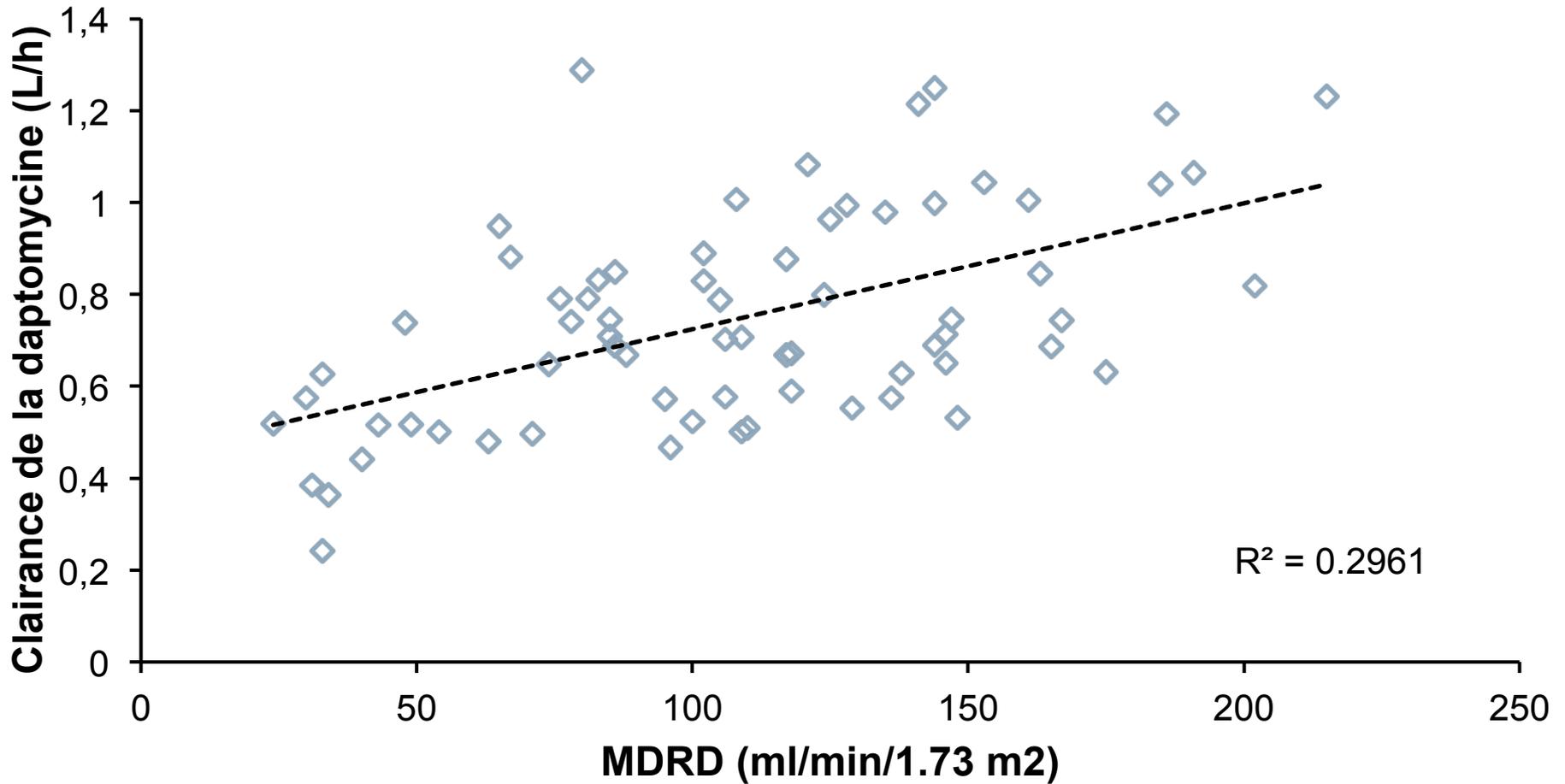
- Modèle final à 2 compartiments
- Influence de la fonction rénale (MDRD) sur la clairance de la daptomycine
- MDRD meilleur descripteur de la clairance de la daptomycine que Cockcroft
- Influence du sexe sur la clairance plasmatique et le volume de distribution V_1 : ces paramètres sont augmentés de 46% et 31% chez l'homme en moyenne
- Pas d'influence du poids sur la PK



Paramètres PK de population

Paramètre	Valeur moyenne (erreur standard)	CV
CL (L/h)	0.534 (8%)	23%
β_1 (CL,MDRD)	0.00315 (23%)	
β_2 (CL,SEXE)	0.376 (19%)	
V1 (L)	8.79 (9%)	25%
β_3 (V1,SEXE)	0.269 (56%)	
Q (L/h)	0.464 (56%)	70%
V2 (L)	11.7 (85%)	93%
CLpop = 0.534. exp[$\beta_1 \cdot (\text{MDRD}/108) + \beta_2$ (si ♂)]; V1pop = 8.79.exp[β_3 (si ♂)]		

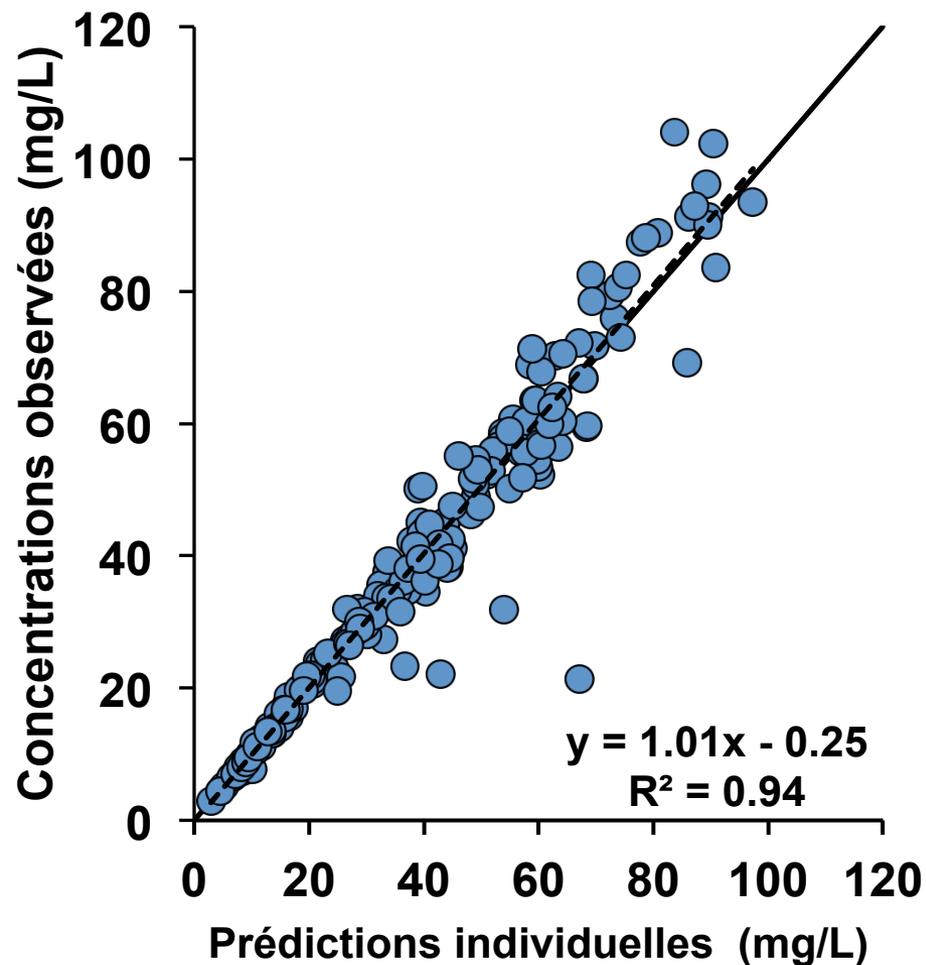
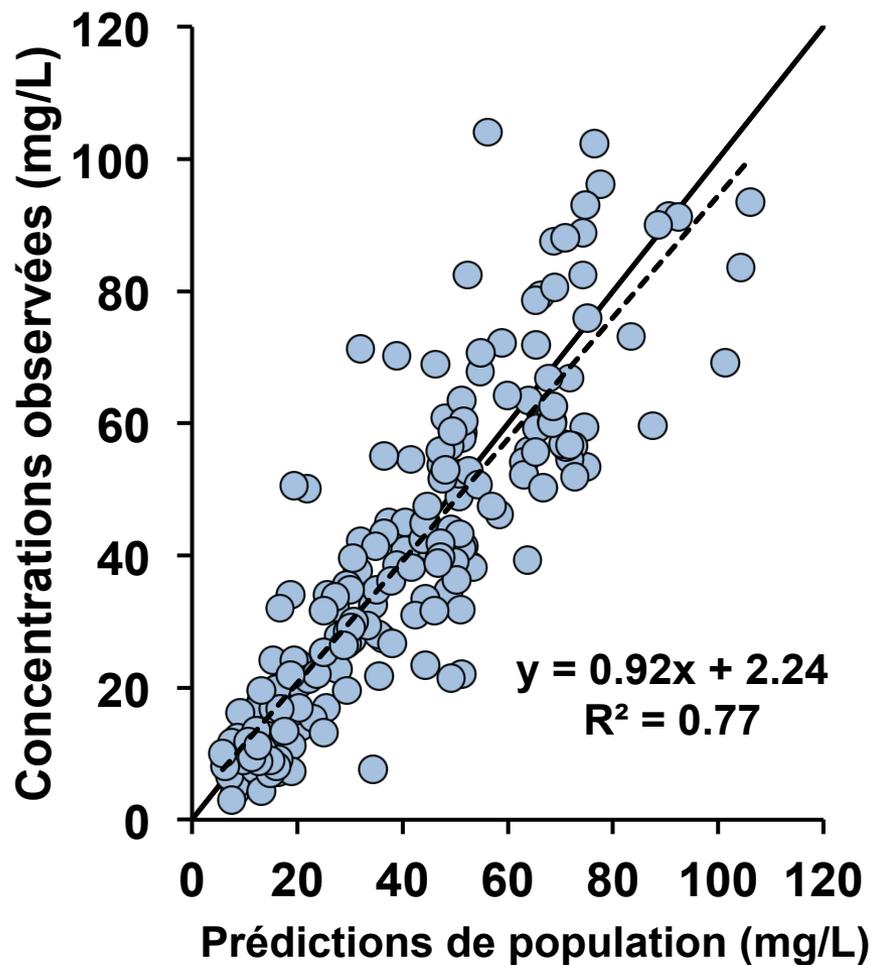




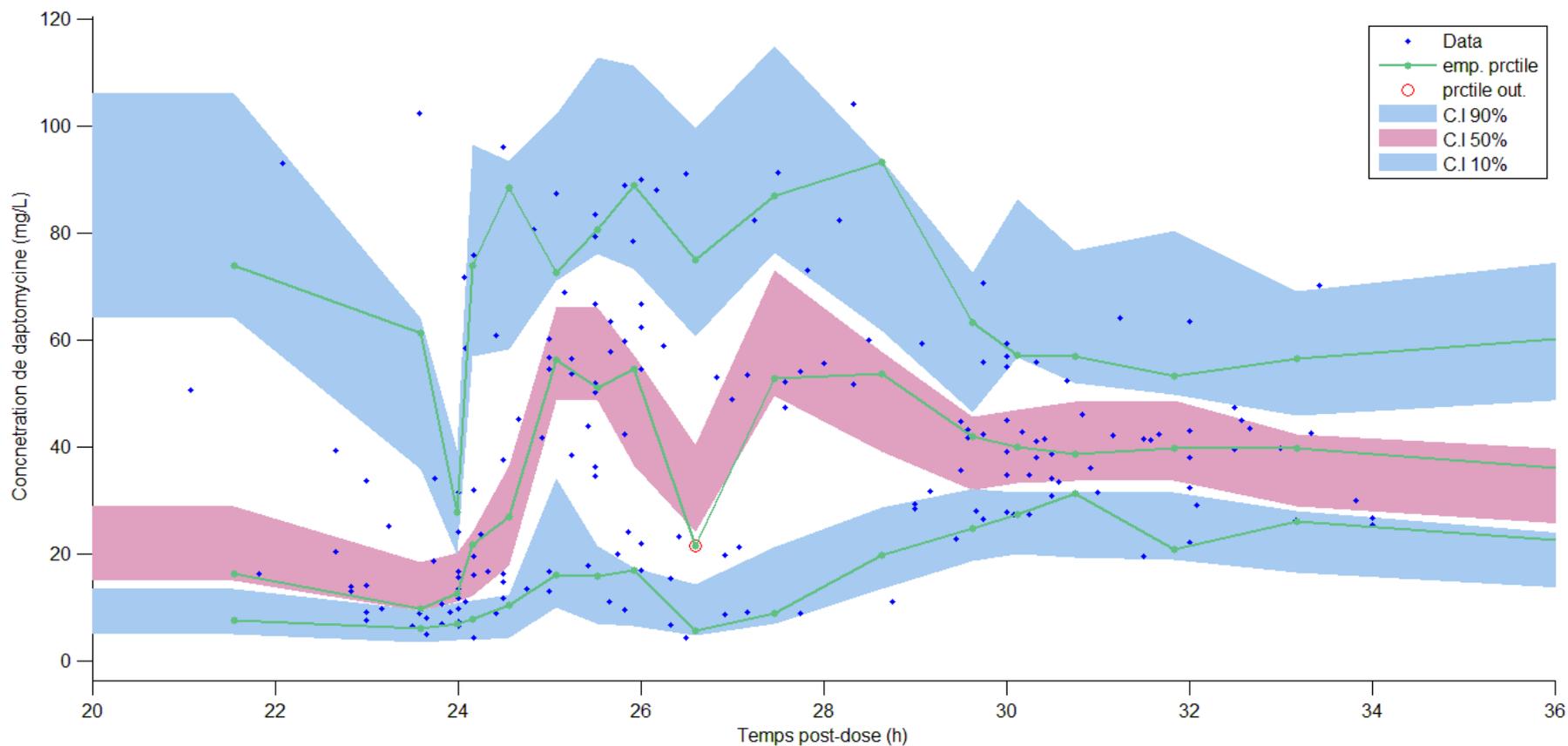
$R^2 = 0.2961$

Corrélation entre la clairance individuelle de la vancomycine calculée par le modèle et la fonction rénale (MDRD) (n = 69 profils)

Performances du modèle



Validation interne du modèle

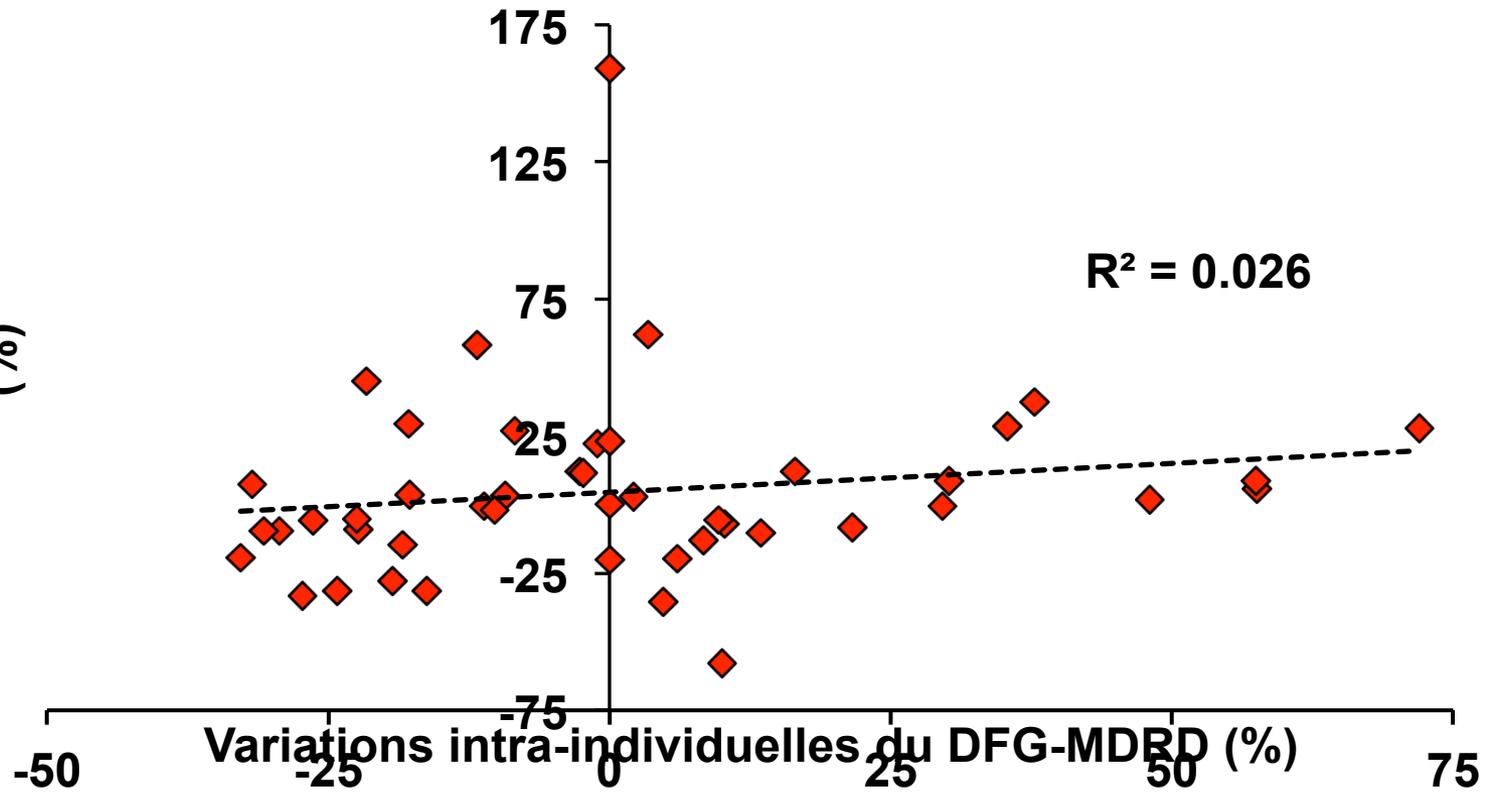


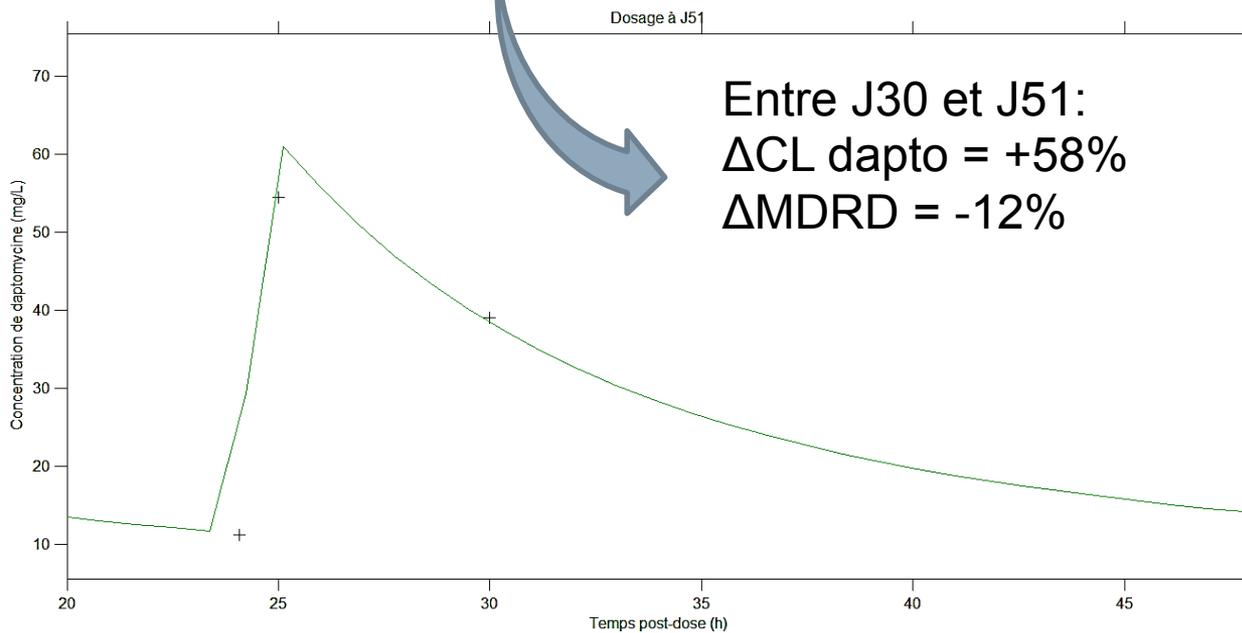
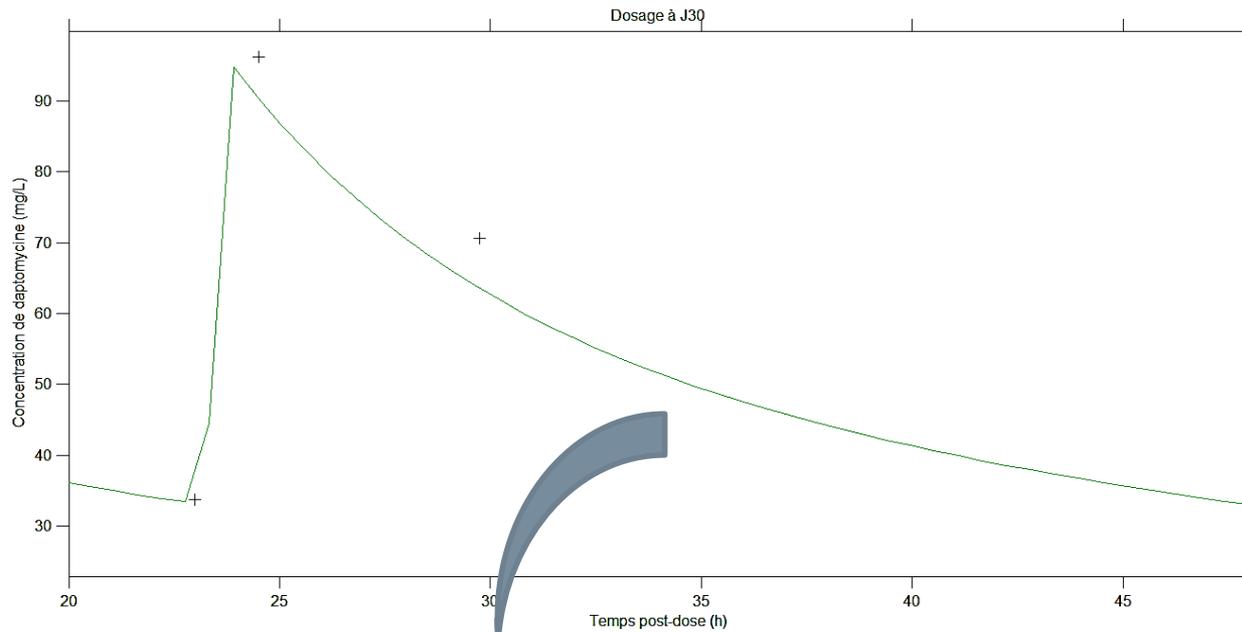
Variabilité PK intra-individuelle

- Variabilité intra-individuelle de la clairance de la daptomycine: CV médian = 15% (3 - 36%)
- Variabilité intra-individuelle du volume de distribution: CV médian = 11% (3 - 28%)
- Variation de CL daptomycine d'un dosage à l'autre allant de -58 à +159%
- Le sexe ne permet pas de prédire les variations intra-individuelle de clairance
- La variabilité intra-individuelle de la fonction rénale non plus



Variations intra-individuelles de la clairance de la daptomycine (%)





Conclusion

- Modèle PK de population de la daptomycine dans les IOAc conforme à la littérature [1]
- La fonction rénale est globalement corrélée à la clairance de la daptomycine **mais n'explique qu'une faible part de la variabilité interindividuelle**
- **Variabilité PK intra-individuelle non-négligeable dans les traitements prolongés**
- La fonction rénale **ne permet pas de prédire cette variabilité intra-individuelle** et d'adapter la posologie
- **Les dosages semblent nécessaires pour contrôler au mieux l'exposition** dans les traitements prolongés

Lyon BJI study group

Médecins – Tristan Ferry, Thomas Perpoint, André Boibieux, François Biron, Florence Ader, Judith Karsenty, Florent Valour, Fatiha Daoud, Johanna Lippman, Evelyne Braun, Marie-Paule Vallat, Patrick Mialhes, Christian Chidiac

Chirurgiens – Sébastien Lustig, Philippe Neyret, Olivier Reynaud, Vincent Villa, Jean-Baptiste Bérard, Frédéric Dalat, Olivier Cantin, Romain Desmarchelier, Michel-Henry Fessy, Cédric Barrey, Francesco Signorelli, Emmanuel Jouanneau, Timothée Jacquesson, Pierre Breton, Ali Mojallal, Fabien Boucher, Charles Hirtum, Hristo Shipkov

Microbiologistes – Frederic Laurent, François Vandenesch, Jean-Philippe Rasigade, Céline Dupieux;

Médecine nucléaire – Isabelle Morelec, Marc Janier, Francesco Giammarile

Spécialistes PKPD– Michel Tod, Marie-Claude Gagnieu, Sylvain Goutelle

Assistant de Recherche Clinique– Eugénie Mabrut



Hospices Civils de Lyon

