

J. Heitzmann¹, R. Bricca², S. Roux², MC. Gagnieu¹, A. Becker², A. Conrad², F. Valour^{2,3}, C. Triffault-Fillit², T. Ferry^{2,3}, S. Goutelle^{1,4}
¹Hospices Civils de Lyon, Service de Pharmacie/Pharmacologie; ²Hospices Civils de Lyon, GH Nord. Service de Maladies Infectieuses et Tropicales – Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexes; ³INSERM U1111, Centre International de Recherche en Infectiologie; UMR 5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, CNRS et Université Lyon 1, Lyon, France

Introduction

La daptomycine = antibiotique lipopeptidique utilisé dans les infections ostéo-articulaires (IOA) :

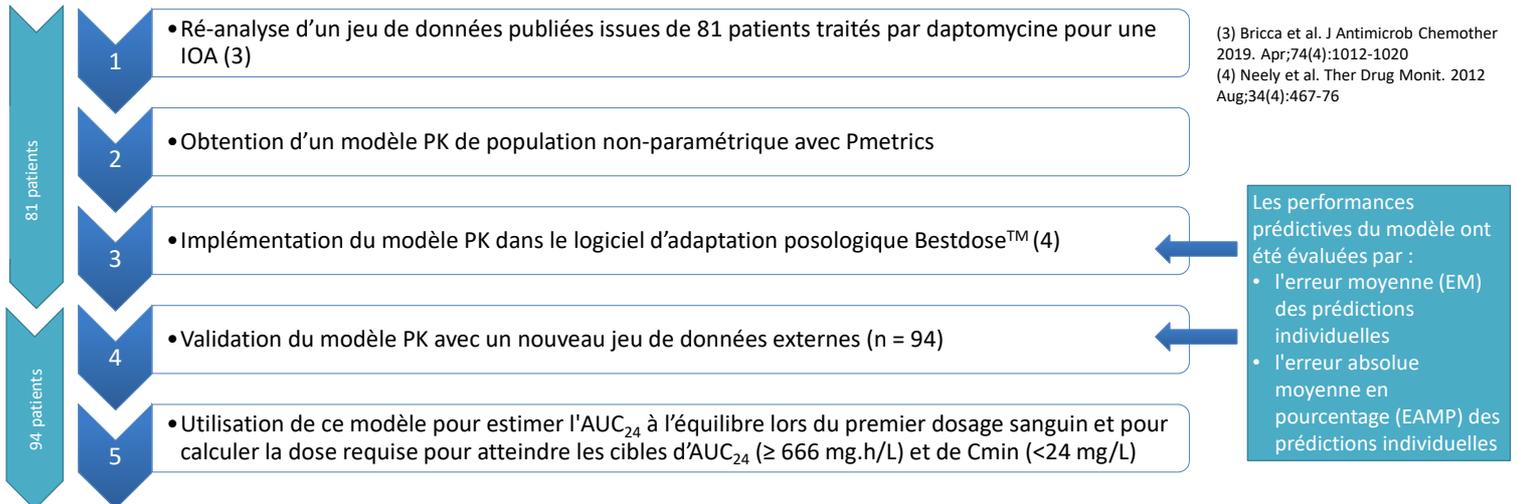
- **Effet bactéricide** → corrélé au rapport de l'aire sous la courbe des concentrations sur la concentration minimale inhibitrice (AUC₂₄/CMI) (1,2)
- **Toxicité musculaire** → associée à une concentration minimale (Cmin) élevée (1,2)

(1) Safdar et al. Antimicrob Agents Chemother. 2004 Jan;48(1):63-8 (2) Bhavnani et al. Clin Infect Dis. 2010 Jun 15;50(12):1568-74

Objectifs

Mettre en œuvre et valider un modèle pharmacocinétique (PK) Bayésien pour le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de la daptomycine afin de pouvoir adapter sa posologie.

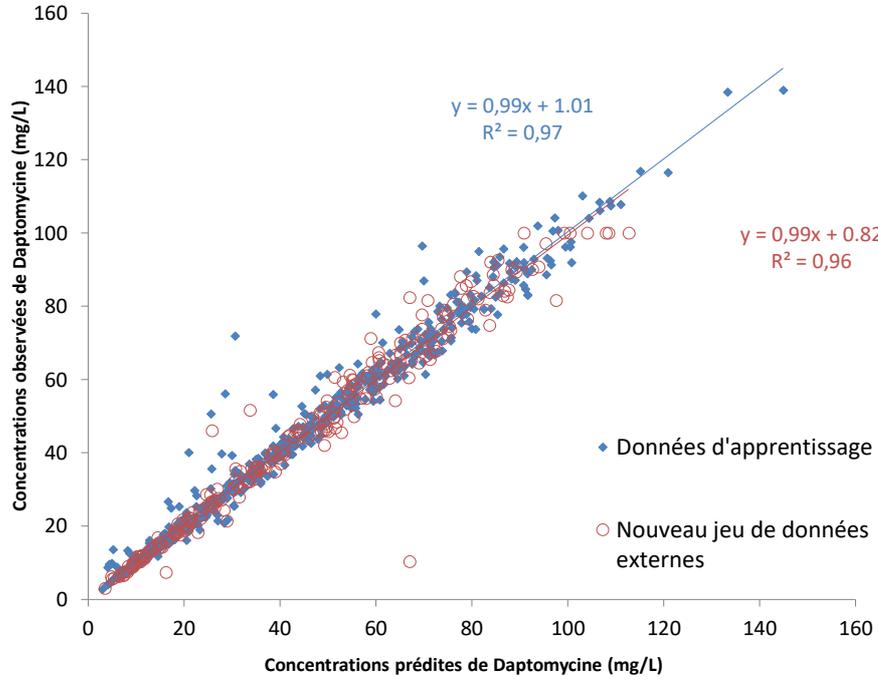
Matériels et Méthodes



Résultats

Modèle PK à deux compartiments, incluant l'influence de la clairance de la créatinine (Clcr) et du poids corporel:

- Données d'apprentissage : 81 patients → EM de -0,7 ± 4,3 mg/L et EAMP de 6,3 ± 8,1%.
- Nouveau jeu de données externes : 94 patients → EM = -0,18 ± 5,29 mg/L et EAMP = 7,9 ± 34,7%.



Variables	Moyenne ± Ecart type
Sexe	40 Femmes (42,5%)
Age (années)	62 ± 17
Poids corporel (kg)	76 ± 18
Clcr (mL/min)	103 ± 56
Dose initiale (mg/kg/24h)	7.6 ± 1.3
AUC moyenne à l'état d'équilibre (mg.h/L)	957 ± 386

Tableau 1 : Description des 94 patients du jeu de données de validation

Figure 1: Concentrations plasmatiques de daptomycine observées versus prédites.

Dose minimale efficace (AUC ₂₄ ≥ 666 mg.h/L)	Dose maximale efficace (Cmin < 24mg/L)
6.5 ± 2.9 mg/kg	14,6 ± 26,6 mg/kg

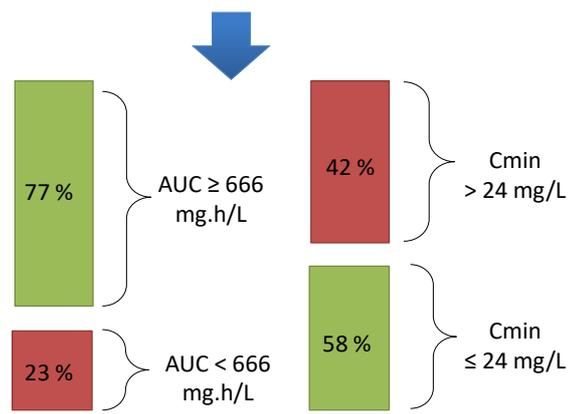


Figure 2 : Représentation du pourcentage de patients surexposés ou sous exposés en fonction de l'AUC et de la Cmin au premier dosage.

Conclusion

→ La posologie de la daptomycine peut être optimisée chez les patients atteints d'IOA.
 → Le STP bayésien est utile dans ce contexte et notre modèle PK est maintenant validé pour cet usage.