

Pharmacocinétique de l'ertapénème dans les infections ostéo-articulaires : modélisation et optimisation posologique

Sylvain Goutelle, Florent Valour, Marie-Claude Gagnieu, Frédéric Laurent, Christian Chidiac, Tristan Ferry, *on behalf of the Lyon BJI Study group*

RICAI 2016 – 12 décembre 2016



Hospices Civils de Lyon



DÉCLARATION DE RELATIONS PROFESSIONNELLES

Conférencier : Goutelle Sylvain, Lyon

Je n'ai pas de lien d'intérêt à déclarer

Contexte: l'ertapénème dans les IOA

- Recours dans certaines IOA (effets indésirables, résistance)
- Diffusion dans l'os établie ¹
- Voie SC possible et utile en ambulatoire
- Expérience du CRIOAc de Lyon ²
 - Voie (IV ou SC) et posologie (1g qd ou bid) variable
 - Taux de succès = 93% (hors super-infections)
- Usage hors-AMM triple: indication, voie SC, posologie bid
- Objectifs:
 - Etudier la PK de l'ertapénème dans les IOA
 - Identifier un schéma posologique optimal en termes de PK/PD

1. Boselli et al. *J Antimicrob Chemother* 2007, 60:893

2. Ferry et al. *J Infect* 2012, 65:579

Patients et méthodes

- Etude rétrospective CRIOAc Lyon, 2010-2014
- Patients avec IOA traités par ertapénème par voie IV et/ou SC, 1g/24h ou 1g/12h
- Profil PK typique à 3 points: pré-dose, 30-60 min et 6h post-dose (dosage HPLC-UV)
- Dosages répétés pour certains
- Analyse PK de population
 - Méthode non-paramétrique: NPAG dans Pmetrics¹
 - Influence des covariables: fonction rénale, poids, sexe, âge, co-traitements
 - Critères d'évaluation: fonction objectif, ajustement, simulations

1. Neely et al. *Ther Drug Monit* 2012,34:467

Patients et méthodes

- Simulations PK/PD avec le modèle final
- 1000 patients virtuels
- Critères d'efficacité:
 - $T > MIC$ en concentration libre
 - Cible $\geq 40\%$ ¹
- Influence de:
 - Fonction rénale: 100, 50, 25 ml/min (Cockcroft)
 - Voie: IV vs SC
 - Posologie: 1g/24h, 1g/12h, 2g/24h

1. Chen et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2006,50:1222

Résultats: population d'étude

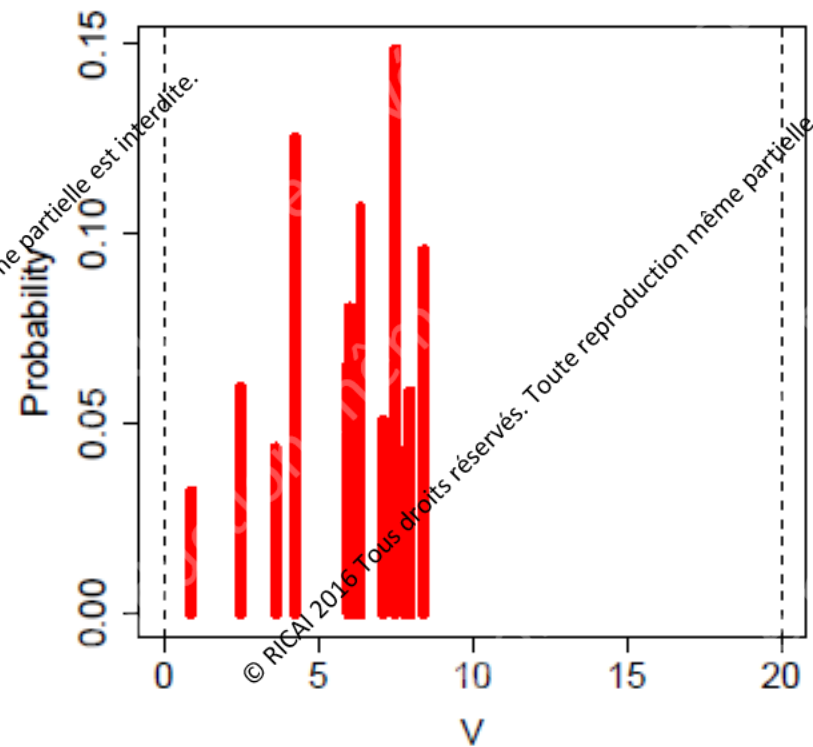
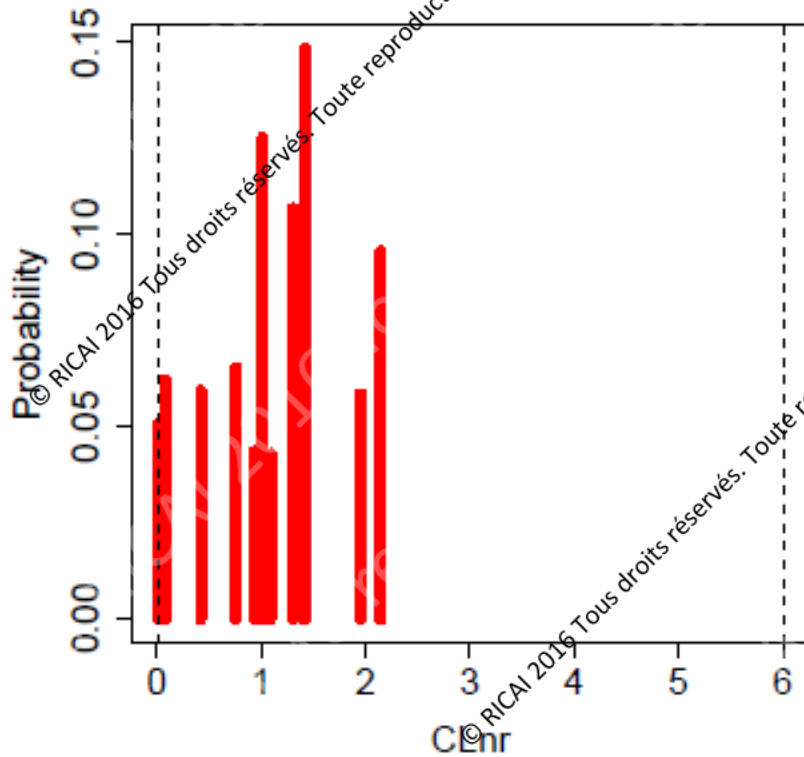
Variable	Nombre ou médiane (min-max)
Nombre de femmes/hommes	10/21
Age (années)	58 (19 - 87)
Poids (kg)	75 (50 - 136)
ClCr (Cockcroft, ml/min)	127 (54 - 237)
DFG (MDRD, ml/min/1.73m ²)	116 (56 - 218)
Posologie d'ertapénème	SC / q12h, n = 13; SC / q24h, n = 7 IV / q12h, n = 9; IV / q24h, n = 1 IV / q36h, n = 1
Nombre de profils PK	SC, n = 33 IV, n = 13
Concentrations mesurées	Total, 133 Par patient, 3 (1 - 12)

Résultats: modèle PK

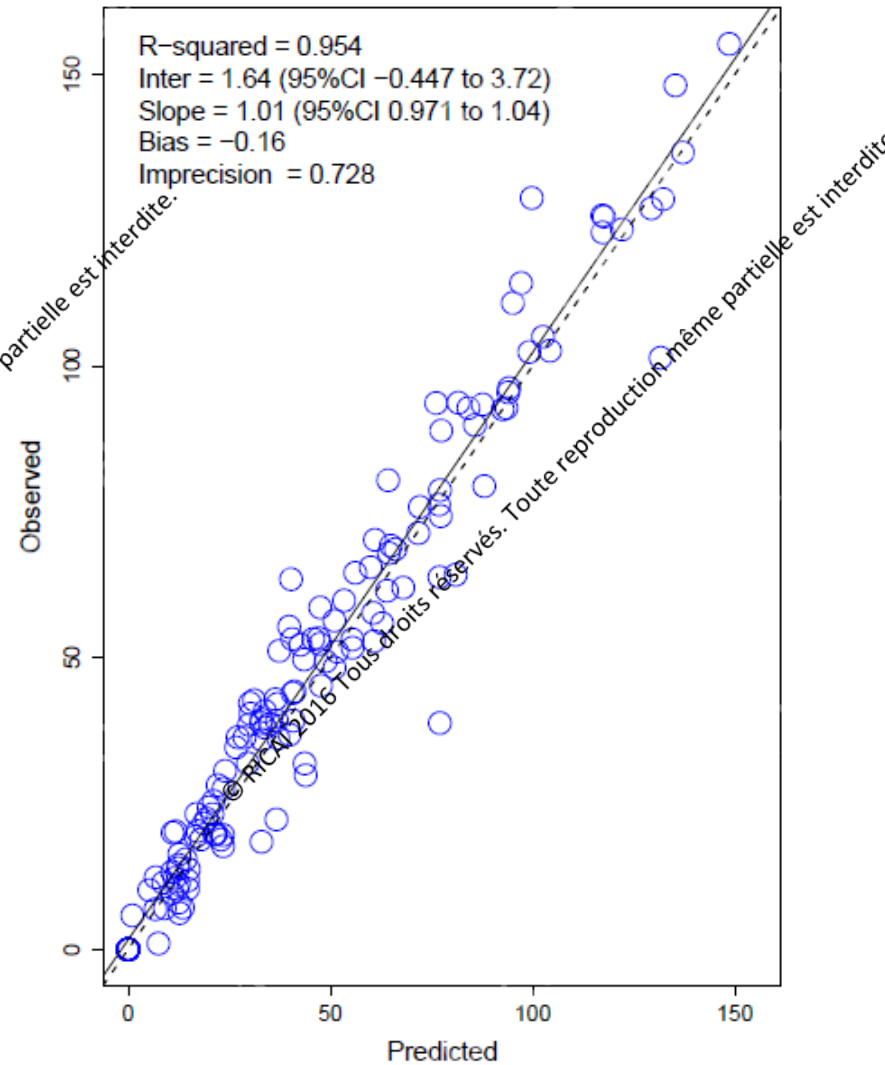
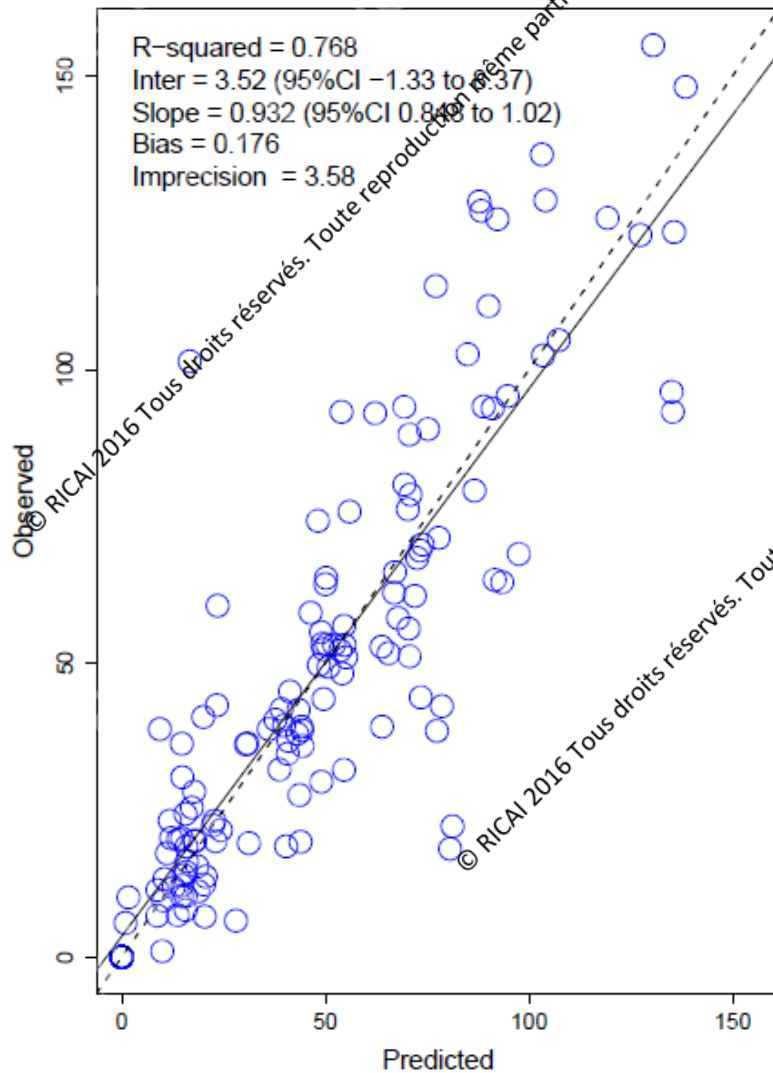
- Modèle final à 2 compartiments (+ dépôt SC)
- Influence de CICr sur la clairance de l'ertapénème

Paramètre	Moyenne	CV%
Ka (voie SC, h ⁻¹)	0.763	43.8
Cl _{NR} , L/h	1.088	58.5
Cl _S , (L/h par unité de CICr)	0.055	91.9
Vd (L)	6.091	31.1
K12 (h ⁻¹)	0.292	73.1
K21 (h ⁻¹)	0.522	69.4

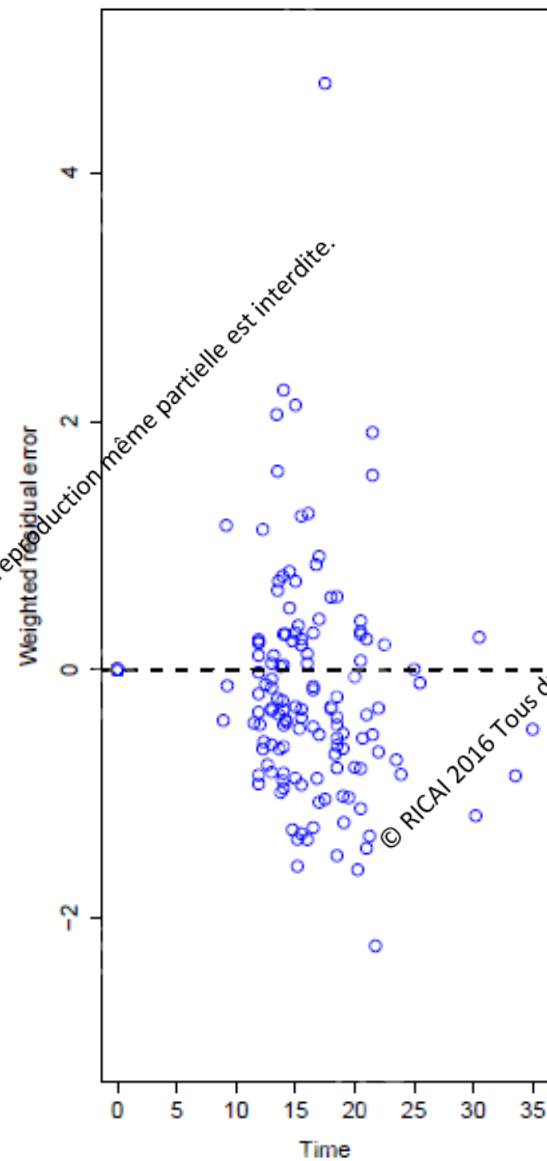
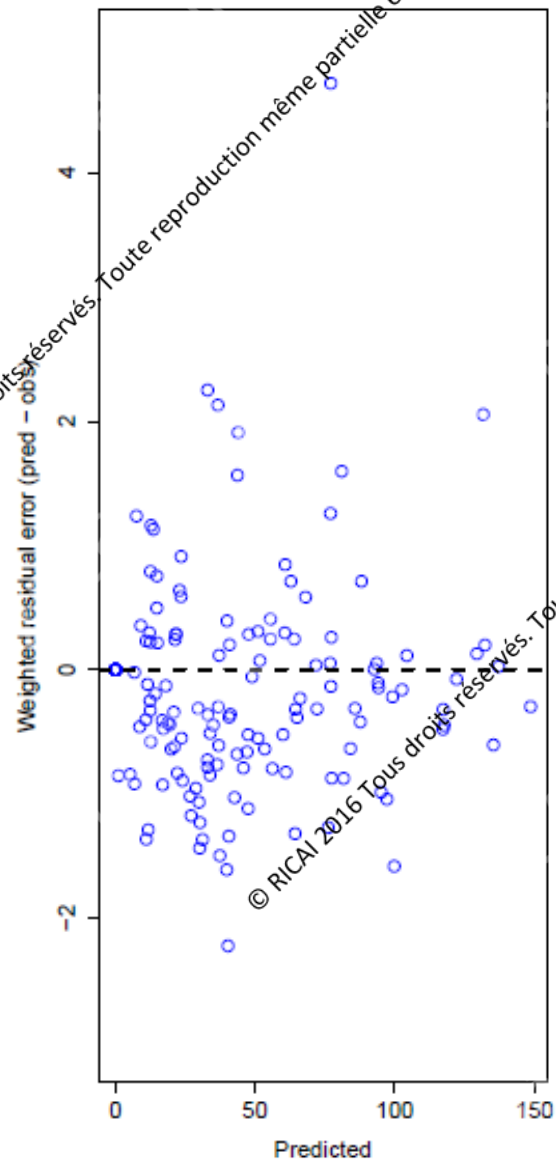
Résultats: modèle PK



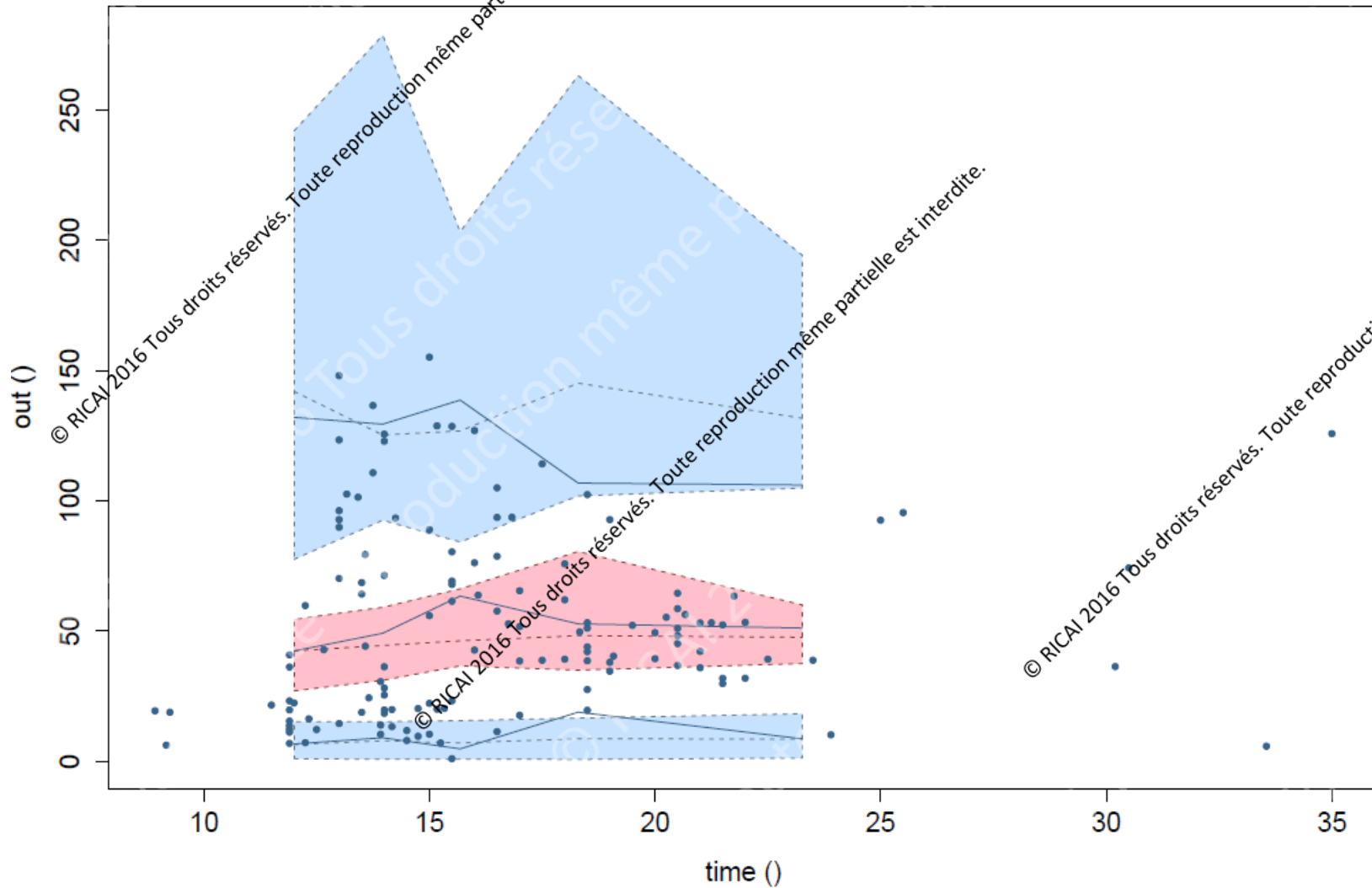
Résultats: modèle PK



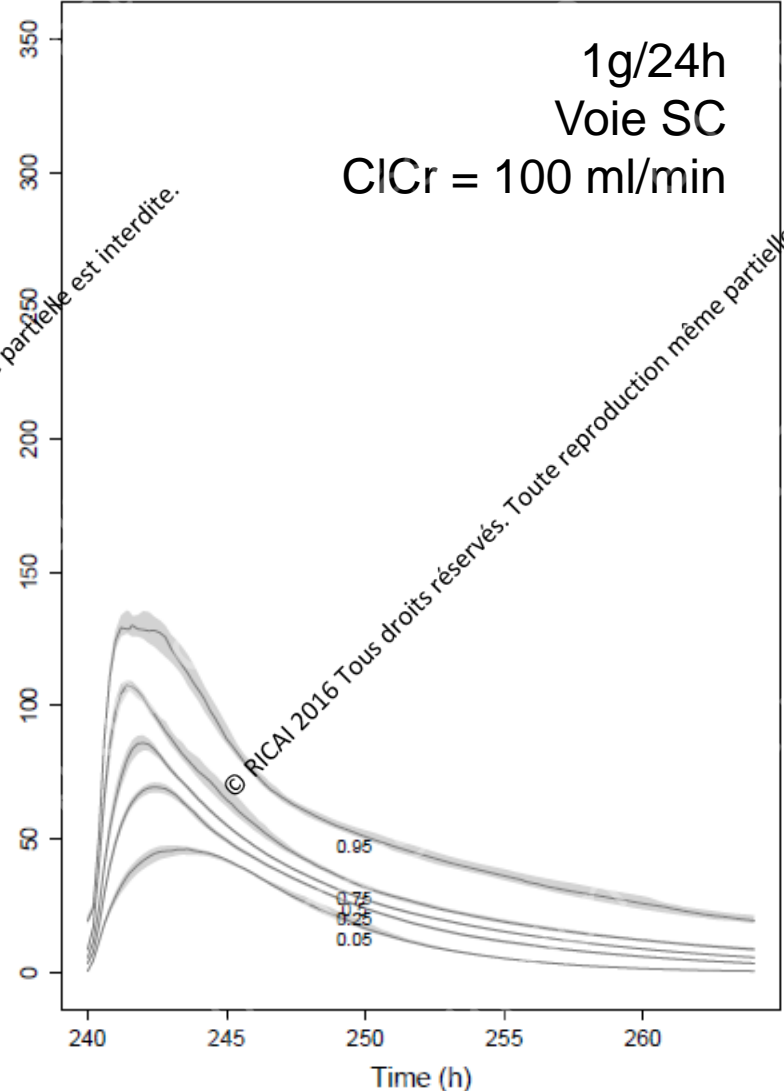
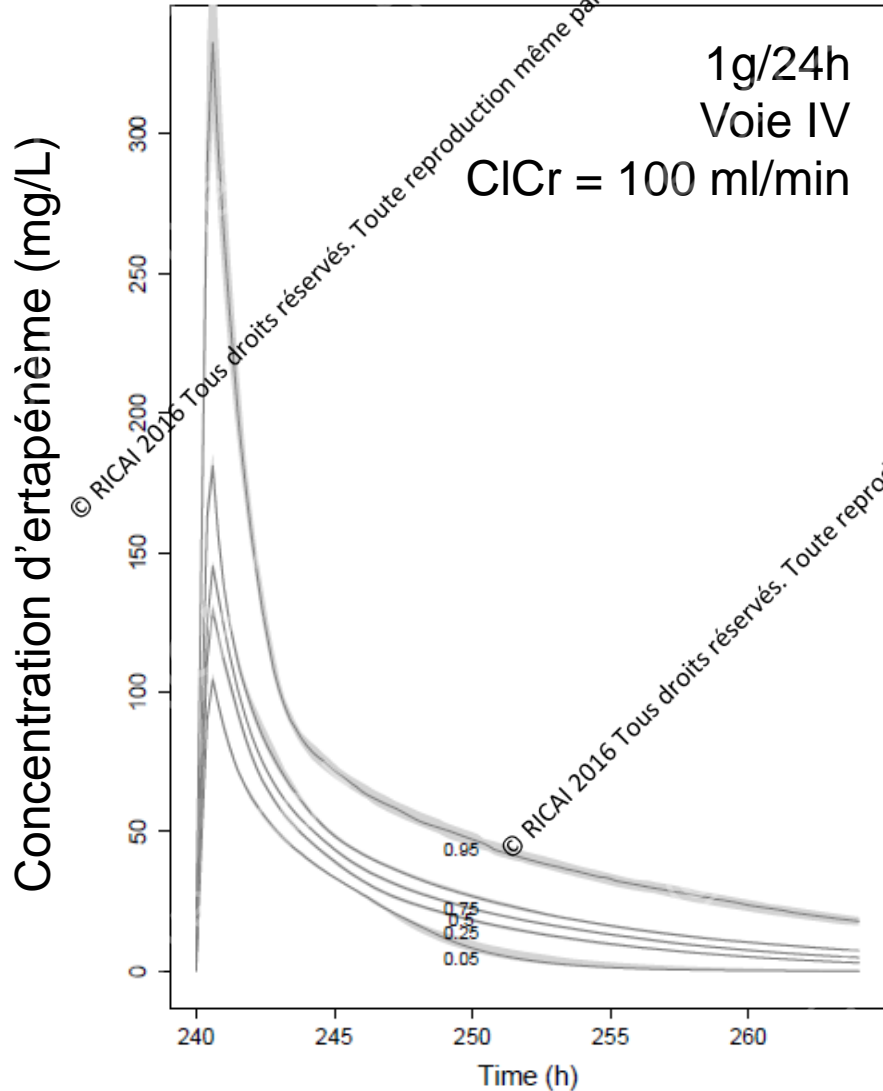
Résultats: modèle PK



Résultats: modèle PK

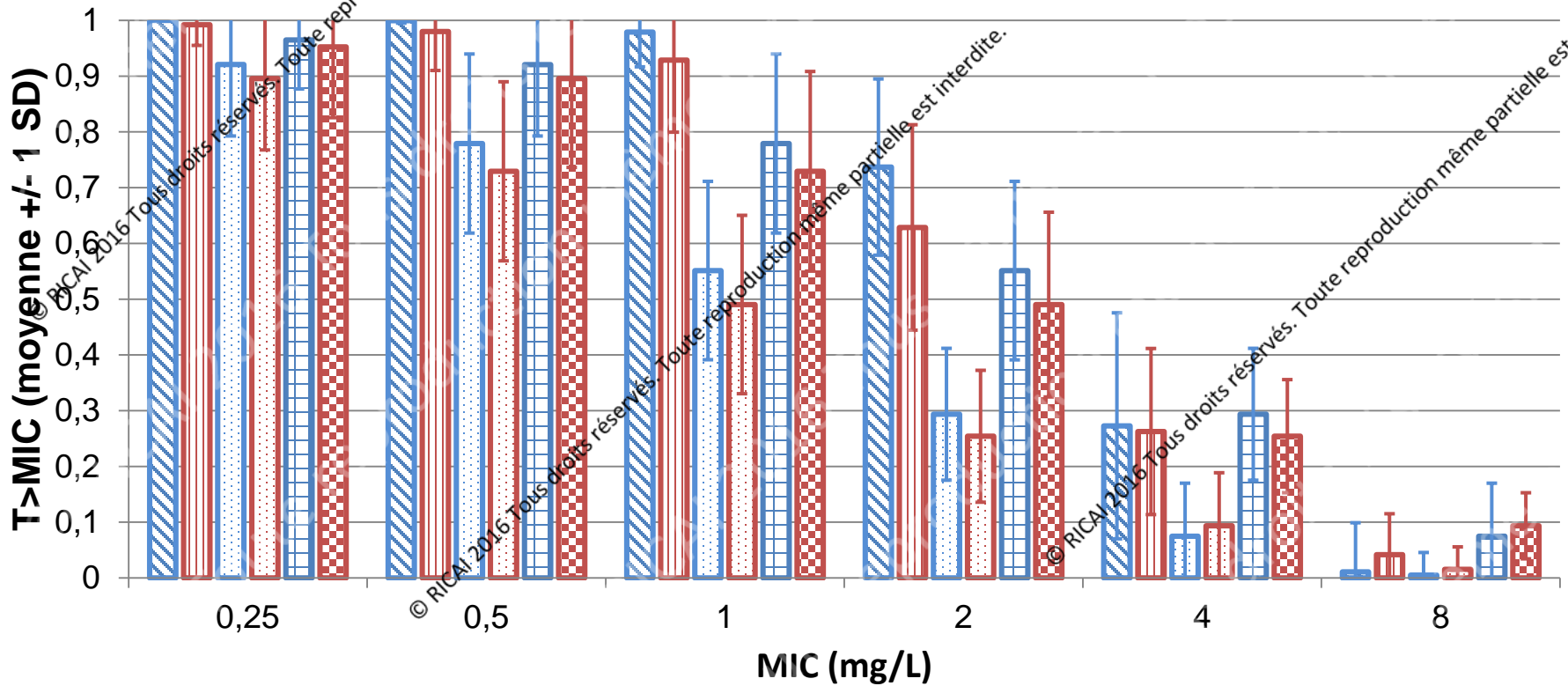


Résultats: simulations PK/PD



Résultats: simulations PK/PD

T > CMI (%)
ClCr = 100 ml/min



SC 1g q12h IV 1g q12h SC 1g q24h IV 1g q24h SC 2g q24h IV 2g q24g

Conclusion

- 1^{er} modèle PK pop de l'ertapénème dans les IOA
- 1^{er} modèle de l'ertapénème par voie SC
- Limites:
 - Effectif limité
 - Simulations à confirmer cliniquement
- Pour optimiser la PK/PD de l'ertapénème:
 - 1g/12h > 2g/24h >> 1g/24h
 - Voie SC > voie IV
 - Influence de la fonction rénale