

# Particularités pharmacocinétiques des antibactériens chez le patient neutropénique

**Pr Olivier Lortholary**

# Le patient neutropénique: un patient à haut risque infectieux

- Un risque d'aggravation rapide de l'infection  
→ nécessité d'une antibiothérapie empirique bactéricide
- Etudes récentes = Stratégies de 1ere ligne/2e ligne:
  - – Mono vs. bithérapie initiale
  - Place des glycopeptides
  - Stratification des patients à risque

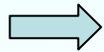
# Le patient neutropénique: un patient à haut risque infectieux

- Des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques altérés:
  - Diminution des concentrations sériques et tissulaires
  - Réduction de l'activité bactéricide
- En cause: la neutropénie, mais surtout la sévérité du sepsis
- Impact probable dans ss groupes les plus à risque (choc, pneumopathie, infection à *P. aeruginosa*)

# Les bêta-lactamines

## Etudes expérimentales

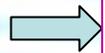
- Paramètre PK/PD prédictif de l'activité *in vivo* =  $T > CMI$
- Une administration fractionnée améliore la bactéricidie



Des injections fréquentes de bêta-lactamines améliorent l'effet bactéricide et augmentent la survie chez l'animal neutropénique

# Les bêta-lactamines chez le patient neutropénique

- Des posologies conventionnelles inappropriées<sup>(1)</sup>
- Une diminution de la demi-vie et de l'aire sous la courbe de la ceftazidime chez le patient neutropénique



Propositions de schémas posologiques pour la ceftazidime:

- 2g x 4 / jour <sup>(2)</sup>
- 6g/ jour en perfusion continue : [5x CMI *P. aeruginosa*] <sup>(3)</sup>
- 100mg / kg/ jour en perfusion continue <sup>(4)</sup>
- 4g / jour en perfusion continue après un bolus de 2g <sup>(5)</sup>

Chez l'enfant: 200mg/kg/j en perfusion continue après un bolus de 65 mg/kg <sup>(6)</sup>

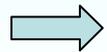
# Les bêta-lactamines chez le patient neutropénique

- Cefpirome: la neutropénie augmente le volume de distribution d'un facteur 2



Proposition de schéma posologique pour le cefpirome:  
4g/ jour en perfusion continue après une dose de charge de 600mg<sup>(1)</sup>

- Méropénème: augmentation du volume de distribution et de la clairance non rénale chez le patient neutropénique



Proposition de schéma posologique pour le méropénème:  
500mg x 4 / jour ou 1 g x 3 /jour <sup>(2)</sup>

# Les autres bêta-lactamines chez le patient neutropénique

	Volume de distribution à l'état d'équilibre (L/Kg)		Clairance totale d'élimination (L/h/1,73 m <sup>2</sup> )		Demi-vie d'élimination (h)	
	Patients neutropéniques	Contrôle (volontaires sains)	Patients neutropéniques	Contrôle (volontaires sains)	Patients neutropéniques	Contrôle (volontaires sains)
<b>Méropénème i.v. / 8h <sup>(1)</sup></b>	<b>16.2 ± 4</b>	Jeunes (20-34ans) <b>11.7±1.2</b>  Âgés (67-80ans) <b>13.2±1.4</b>	<b>9 ± 4, 21</b>	Jeunes (20-34ans) <b>8,22±1,51</b>  Âgés (67-80 ans) <b>5,94±0,8</b>	<b>0.94</b>	Jeunes (20-34ans) <b>0.81</b>  Âgés (67-80 ans) <b>1.3</b>
<b>Imipénème i.v. 1 g/6h <sup>(2,3)</sup></b>	<b>0.26±0.10</b>	<b>0.23±0.03</b>	<b>10.0±2.1</b>	<b>12.1±0.6</b>	<b>1.57±0.97</b>	<b>0.93±0.09</b>

1: Nyhlen A. et coll. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997; 16: 797-802. 2: Drusano GL et coll. AAC. 1987; 31: 1420-22.

3: Drusano GL et coll. AAC. 1984; 26: 715-21

# Les autres bêta-lactamines chez le patient neutropénique

	Volume de distribution à l'état d'équilibre (L/Kg)		Clairance totale d'élimination (L/h/1,73 m <sup>2</sup> )		Demi-vie d'élimination (h)	
	Patients neutropéniques	Contrôle	Patients neutropéniques	Contrôle	Patients neutropéniques	Contrôle
<b>Piperacilline IV</b> 75mg/kg/6h	<b>0.21±0.14<sup>(1)</sup></b>	<b>0.36±0.13</b>	<b>8.31±3.39<sup>(1)</sup></b>	-	<b>1.47±0.95<sup>(1)</sup></b>	<b>1.09±0.31</b>
	<b>0.13±0.06<sup>(2)</sup></b>		<b>6.10±2.54<sup>(2)</sup></b>		<b>1.54±0.42<sup>(2)</sup></b>	
<b>Latamoxef IV</b> 4 g/12h <sup>(1,3)</sup>	<b>0.21±0.03</b>	<b>0.22±0.04</b>	<b>3.96±1.45</b>	<b>4.72±0.08</b>	<b>3.44±0.95</b>	<b>2.51±0.21</b>

1: Drusano GL et coll. Infeccion. 1985; 13: 20-26. 2: Lau A et coll. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1985; 23: 391-394

3: Standiford HC et coll. Rev Infect. Dis 1982; 4 (Suppl): S585-94

# Les aminosides

- Une bactéricidie concentration dépendante non influencée par l'inoculum bactérien
- Un effet post-antibiotique renforcé en présence de leucocytes
- Une restriction d'utilisation en première intention chez le patient neutropénique ayant un sepsis sévère ou un choc septique (ECIL 2007)

# Les aminosides

## Etudes expérimentales

- Peu d'influence du rythme d'administration (entre 1 et 12 heures), malgré une diminution de l'effet post-antibiotique
- Importance du pic sérique dans les études expérimentales de neutropénie fébrile
- Nécessité de maintenir des concentrations sériques efficaces de bêta-lactamines pour optimiser l'efficacité d'une association bêta-lactamine + aminoside
- Une augmentation de la clairance plasmatique (gentamicine) en cas d'association au GCSF

# Les aminosides chez le patient neutropénique

	Volume de distribution à la phase terminale (L/Kg)		Clairance totale d'élimination (mL/min/kg)		Demi-vie d'élimination (h)	
	Patients neutropéniques	Contrôle	Patients neutropéniques	Contrôle	Patients neutropéniques	Contrôle
<b>amikacine IV 7.5 mg/kg<sup>(1)</sup></b>	<b>0.45±0.03</b>	<b>0.34±0.02</b>	<b>2.55±0.19</b>	<b>1.85±0.16</b>	<b>2.12±0.11</b>	<b>2.28±0.30</b>
<b>amikacine IV 7 mg/kg<sup>(2)</sup></b>	<b>0.4±0.2</b>	<b>-</b>	<b>2.14±1.60</b>	<b>-</b>	<b>3.6±2.2</b>	<b>-</b>
<b>amikacine IV<sup>(3)</sup></b>	<b>0.38±0.13</b>	<b>0.25</b> (valeur prédictive)	<b>2.52±1.53</b>	<b>1.95±0.63</b> (valeur prédictive)	<b>3.8±2.4</b>	<b>2.9±1.1</b> (valeur prédictive)

1: Hary L et coll. Curr Ther Res. 1989; 46: 821-27. 2: Kaojarern S. et coll. AAC. 1989; 33: 1406-08

3: Davis RL et coll. AAC. 1991; 35: 944-47

# Les aminosides chez le patient neutropénique

	Volume de distribution à la phase terminale (L/Kg)		Clairance totale d'élimination (mL/min/kg)		Demi-vie d'élimination (h)	
	Patients neutropéniques	Contrôle	Patients neutropéniques	Contrôle	Patients neutropéniques	Contrôle
<b>gentamicine IV 80/120mg/8h<sup>(1)</sup></b>	<b>0.43±0.04</b>	<b>0.25±0.01</b>	-	-	-	-
<b>gentamicine IV<sup>(2)</sup></b>	<b>0.31±0.11</b>	<b>0.31±0.10</b>	<b>87.1±30.8*</b>	<b>81.1±36.7*</b>	<b>3.3±2.7</b>	<b>3.7±2.2</b>
<b>gentamicine ou tobramycine IV<sup>(3)</sup></b>	<b>0.28±0.12</b>	<b>0.24±0.09</b>	<b>4.66±2.52**</b>	<b>2.88±0.97**</b>	-	-

\* unité:ml/min/1.73m<sup>2</sup>; \*\* unité: L/h

1: Phillips JK et coll. N Engl J Med. 1988; 319: 1290. Bianco TM. AAC. 1989; 33: 1890-95

3: Higa GM et coll. Clin Pharm. 1987; 6: 963-66

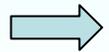
# Les aminosides chez le patient neutropénique

	Volume de distribution à la phase terminale (L/Kg)		Clairance totale d'élimination (mL/min/kg)		Demi-vie d'élimination (h)	
	Patients neutropéniques	Contrôle	Patients neutropéniques	Contrôle	Patients neutropéniques	Contrôle
gentamicine IV 1,3 mg/kg/8h Ou amikacine IV 7,5mg/kg/12h <sup>(1)</sup>	0.40±0.10	0.27±0.05	2.30±0.96	1.35±0.53	2.27±0.66	3.50±1.81
gentamicine IV <sup>(2)</sup>	0.34±0.11	patients non leucémiques 0.35±0.12 Patients sans cancer 0.33±0.11	91.8±34.8	patients non leucémiques 75.7±38.6 Patients sans cancer 75.3±39.7	3.4±2.3	patients non leucémiques 4.5±3.6 Patients sans cancer 4.8±6.8

# Les aminosides chez le patient neutropénique

- Administration en une prise par jour:
  - une amélioration ou une équivalence de l'efficacité clinique en fonction des études
  - Méta-analyse ne montre pas de différence d'efficacité de monoprise vs. administration multiple [Hatala CID 1997]
  - Une diminution de la toxicité (rénale)

- Mais



Des données insuffisantes pour que l'IDSA recommande un schéma posologique en une prise par jour chez les patients neutropéniques

# Les glycopeptides

## Etudes expérimentales

- Une absence de différence en terme de survie entre vancomycine et teicoplanine
- Une nécessité d'augmenter les doses d'un facteur 4 pour les 2 antibiotiques chez la souris

# Les glycopeptides chez le patient neutropénique

	Volume de distribution à la phase terminale (L/Kg)		Clairance totale d'élimination (mL/h//kg)		Demi-vie d'élimination (h)	
	Patients neutropéniques	Volontaires sains	Patients neutropéniques	Volontaires sains	Patients neutropéniques	Volontaires sains
<b>vancomycine IV 1g/12h<sup>(1,2)</sup></b>	<b>1.00±0.58</b>	<b>0.72±0.35</b>	<b>107.2±59.1</b>	<b>55.2±21.6</b>	<b>8.7±8.3</b>	<b>9.1±2.8</b>
<b>vancomycine IV 1g/12h<sup>(3,4)</sup></b>	-	-	<b>158±51 mL/min</b>	<b>88.2±41.3 mL/min</b>	<b>2.94±0.84</b>	<b>5.6±1.8</b>
<b>vancomycine IV 15mg/kg/12h<sup>(5,6)</sup></b>	<b>1.61±0.21</b>	<b>0.58±0.10</b>	-	-	<b>5.6±1.8</b>	<b>4.95±0.93</b>

# Les glycopeptides chez le patient neutropénique

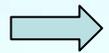
	Volume de distribution à la phase terminale (L/Kg)		Clairance totale d'élimination		Demi-vie d'élimination (h)	
	Patients neutropéniques	Volontaires sains	Patients neutropéniques	Volontaires sains	Patients neutropéniques	Volontaires sains
<b>teicoplanine IV 6mg/kg<sup>(1,2)</sup></b>	<b>1.41±0.82</b>	<b>1.10±0.03</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>80.5±21.5</b>	<b>61</b>
<b>teicoplanine IV 6mg/kg/12h J1 puis 6mg/kg/24h<sup>(3)</sup></b>	<b>55.9L</b>	<b>37.61L</b>	<b>0.86 L/h</b>	<b>0.73L/h</b>	<b>52.7</b>	<b>39.6</b>

1: Kureishi A. et coll. AAC. 1990; 34: 1642-47. 2 Carver PL et coll. AAC. 1989; 33: 82-86.

3: Lortholary O et coll. AAC 1996;40:1242-7.

# Les glycopeptides chez le patient neutropénique

- Paramètres pharmacodynamiques prédictifs de l'activité antimicrobienne:
  - $T > CMI$
  - $AUC / CMI$



Utilisation de doses élevées  
Nécessité de suivi des taux résiduels  
Perfusion continue de vancomycine

# Les fluoroquinolones

## Etudes expérimentales

- Paramètre pharmacodynamique prédictif de l'activité *in vivo*: AUC/ CMI
- Un effet bactéricide de la ciprofloxacine dose dépendant
- Une absence d'influence du  $T > CMI$
- Importance du pic sérique

# Les fluoroquinolones chez le patient neutropénique

- Peu d'études
- Demi-vie prolongée de ciprofloxaciné?

# Conclusion

- Sujet neutropénique vs sujet non neutropénique: des paramètres pharmacocinétiques modifiés
- Sujet neutropénique vs sujet non neutropénique: les mêmes paramètres pharmacodynamiques
- Nécessité d'utiliser des schémas posologiques adéquats et de monitorer les concentrations sériques (aminosides et glycopeptides)

Review



## Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibacterial drugs in the management of febrile neutropenia

*Olivier Lortholary, Agnès Lefort, Michel Tod, Anne-Marie Chomat, Clémence Darras-Joly, Catherine Cordonnier, on behalf of the Club de Reflexion sur les Infections en Onco-Hématologie*

**Lancet Infect Dis 2008;**  
**8: 612-20**