

# JNI 21<sup>es</sup> Journées Nationales d'Infectiologie

Poitiers  
et la région Nouvelle Aquitaine  
Palais des Congrès du Futuroscope  
du mercredi 9 septembre 2020  
au vendredi 11 septembre 2020



## Quel dosage pour quel patient lors d'un traitement antibiotique chez le sujet âgé

S. Marchand  
Inserm U1070-Université de Poitiers



21<sup>es</sup> JNI, Poitiers du 9 au 11 septembre 2020



# JNI 21<sup>es</sup> Journées Nationales d'Infectiologie

Poitiers  
et la région Nouvelle Aquitaine  
Palais des Congrès du Futuroscope  
du mercredi 9 septembre 2020  
au vendredi 11 septembre 2020



## Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

**Intervenant :** Marchand Sandrine

**Titre :** Quel dosage pour quel patient lors d'un traitement antibiotique chez le sujet âgé?

L'orateur ne souhaite pas répondre

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI  NON

OUI  NON

OUI  NON

OUI  NON



## Déclaration d'intérêts de 2014 à 2019

- Intérêts financiers :
- Liens durables ou permanents :
- Interventions ponctuelles :
- Intérêts indirects :



# Infections chez le sujet âgé

- **3<sup>ème</sup> cause de mortalité dans cette population**
- **Principales infections:**
  - Urinaires
  - Pulmonaires
  - Peau et tissus mous

# Caractéristiques PK des ATBs

## Antibiotiques hydrophiles

- $\beta$ -lactamines
  - Pénicillines
  - Céphalosporines
  - Carbapénèmes
- Aminosides
- Glycopeptides
- Autres antibiotiques
  - Polymyxines
  - Daptomycine...

Vd faible

Fixation protéique négligeable (sauf daptomycine)  
Excrétion majoritairement rénale

## Antibiotiques lipophiles

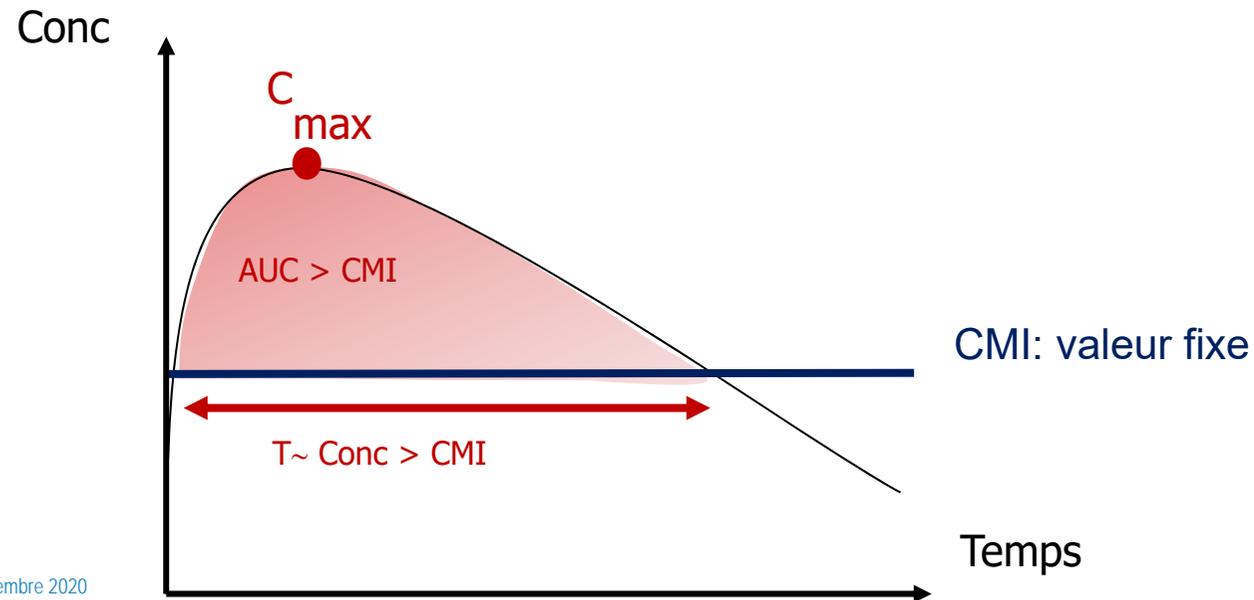
- Fluoroquinolones
- Macrolides
- Tétracyclines
- Autres antibiotiques
  - Linezolid
  - Métronidazole
  - Rifampicine...

Vd élevé

Fixation protéique plus importante  
Élimination mixte (métabolique et/ou excrétion rénale)

# Caractéristiques PK/PD des ATBs → CMI

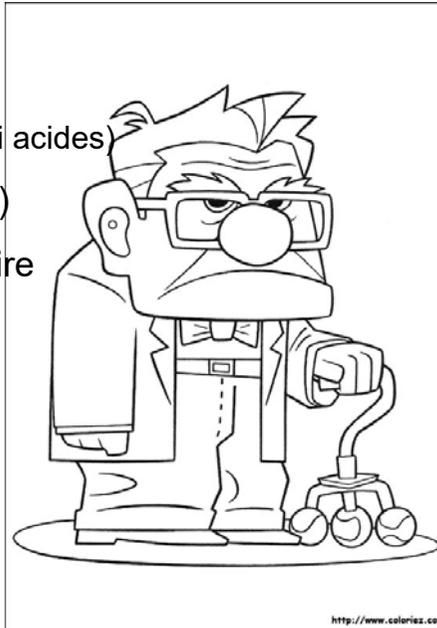
- ATB concentrations dépendants (aminosides) ( $C_{max}/CMI$ ) → 1 fois/j
- ATB temps dépendants ( $\beta$ -lactamines) ( $T > CMI$ ) → 3 à 4 fois/j
- ATB mixtes +/- effet post antibiotique (PAE) (fluoroquinolones) ( $AUC / CMI$ )



# Le sujet âgé: Une population particulière

## Modifications physiologiques

- ↑ pH gastrique (↓ production acide et/ou anti acides)
- ↓ Surface intestinale (atrophie villositaire)
- ↑ tissu adipeux (x1.5), ↓ masse musculaire
- ↓ Eau totale de l'organisme
- ↓ débit sanguin hépatique (20-40%)
- ↓ métabolisme hépatique (phase 1-30%)
- ↓ débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire



## Vieillesse du système immunitaire

**Dénutrition**  
(hypoalbuminémie)

**Polypathologies**  
→ polymédication  
(AVK, pansements gastiques...)

→ Modifications PK des antibiotiques

# Au niveau de l'absorption

- ATBs hydrophiles: Ralentissement de la vitesse d'entrée (Tmax allongé et Cmax diminuée)  
→ PAS de modification de l'exposition (AUC) → peu d'impact clinique
- ATBs lipophiles: pas de conséquence

# Au niveau de la distribution

- **Modification de la composition corporelle**

↓ Eau totale de l'organisme → ↓ Vd des ATBs hydrophiles

↑ Masse grasseuse → ↑ Vd des ATBs lipophiles

}  $C_0$   
}  $t_{1/2}$   
( $C_{max, ss}$  et  $C_{min, ss}$ )

$$C_0 \text{ totale} = \frac{Dose}{Vd}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2 \cdot Vd}{CL}$$

# Au niveau de la distribution

- Hypoalbuminémie

Modification de la fixation protéique

$\uparrow fu \rightarrow \uparrow Cu \rightarrow \uparrow$  ~~effet pharmacologique~~

partiellement faux

CLINICAL  
PHARMACOLOGY  
& THERAPEUTICS  
VOLUME 71 NUMBER 3

MARCH 2002

COMMENTARY

Changes in plasma protein binding  
have little clinical relevance

Leslie Z. Benet, PhD, and Betty-ann Hoener, PhD *San Francisco, Calif*



# Au niveau de l'élimination

- **Diminution de la fonction rénale**

  - ↓ CL de **tous** les ATBs hydrophiles

  - ↓ CL de **certaines** ATBs lipophiles (levofloxacin)

- **Diminution de la fonction métabolique**

  - ↓ CL de la plupart ATBs lipophiles (ciprofloxacine, métronidazole)

AUC,  $t_{1/2}$

$$AUC = \frac{Dose}{CL}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2 \cdot Vd}{CL}$$

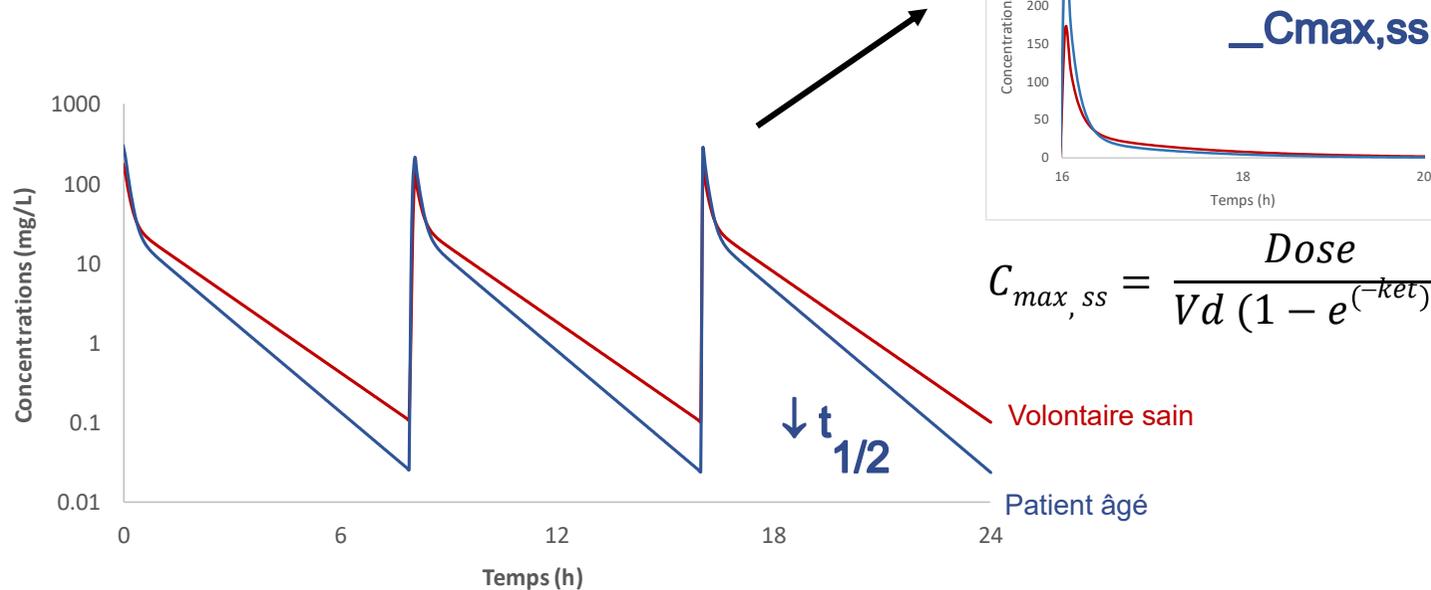
# Suivi Thérapeutique pharmacologique

- LE STP repose sur des informations pharmacogénétiques, démographiques et cliniques a priori **et/ou sur la mesure a posteriori des concentrations sanguines de médicament** (suivi pharmacocinétique).
- « Le STP est une spécialité pluridisciplinaire **visant à améliorer la prise en charge** du patient **en ajustant individuellement la dose** des médicaments pour lesquels le bénéfice clinique du STP a été démontré dans la population générale ou dans une **population particulière**.

# Les $\beta$ -lactamines: hydrophiles et temps dépendants

PK du cefotaxime chez le volontaire sain et chez le sujet âgé  
(1g x 3 fois /j)

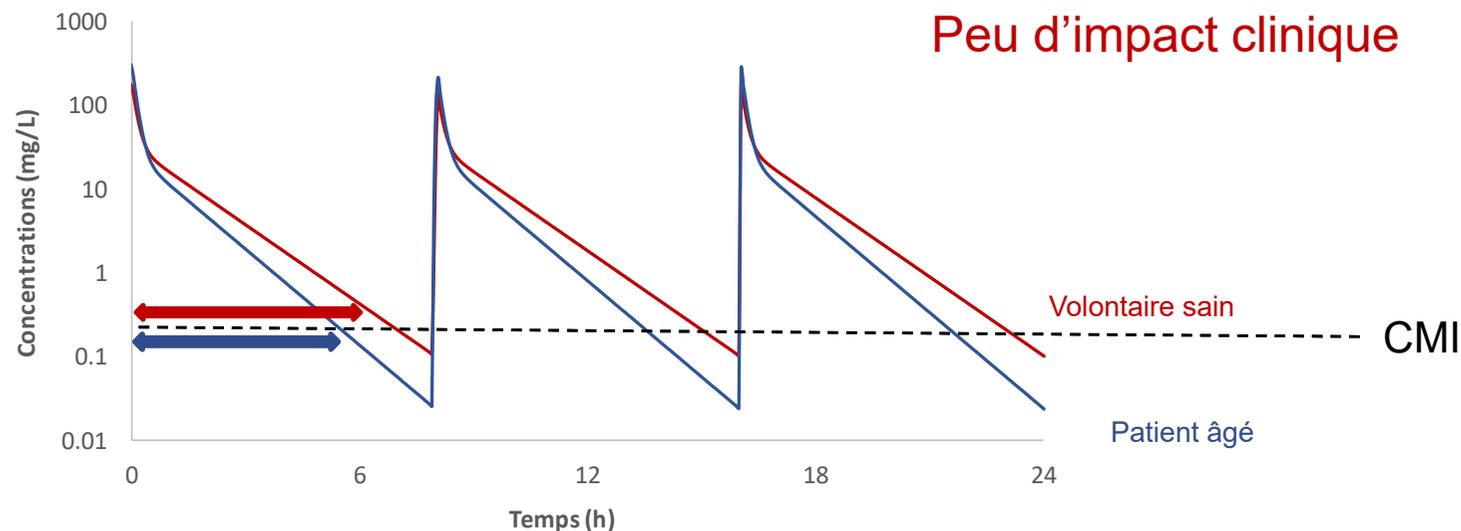
1.  $\downarrow$  EAU TOTALE:  $\downarrow$  VD



# Les $\beta$ -lactamines: hydrophiles et temps dépendants

PK/PD du cefotaxime chez le volontaire sain et chez le sujet âgé

## 1. $\downarrow$ EAU TOTALE: $\downarrow$ VD



$\downarrow$  Efficacité chez le patient âgé

$fT > CMI$  **56 %** chez le sujet âgé vs **72 %** chez le sujet sain

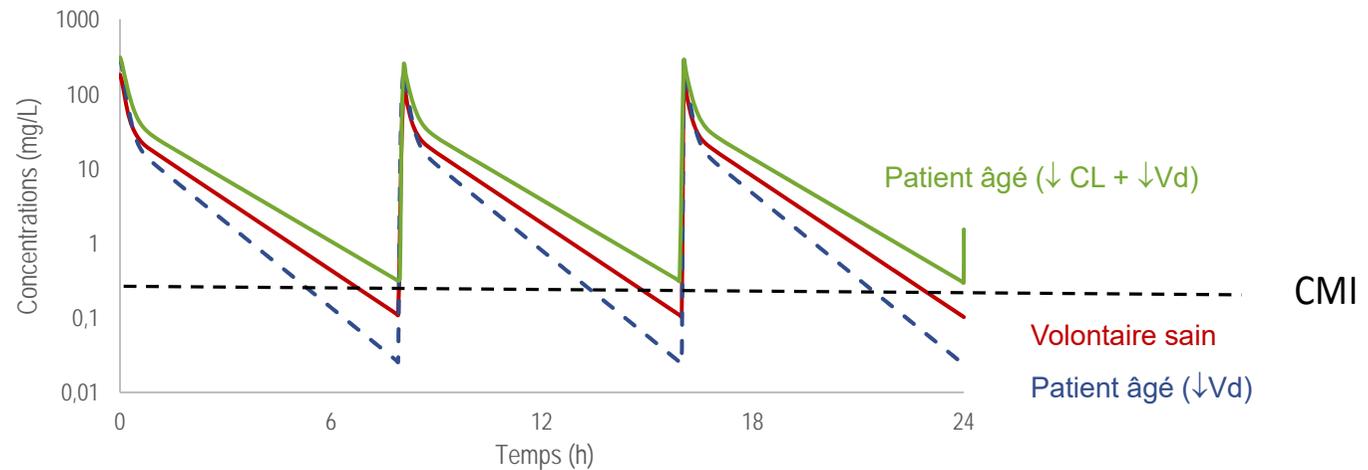


# Les $\beta$ -lactamines: hydrophiles et temps dépendant

PK/PD du cefotaxime chez le volontaire sain et chez le sujet âgé

2.  $\downarrow$  Fonction Rénale:  $\downarrow$  CL +  $\downarrow$  EAU TOTALE:  $\downarrow$  Vd

$C_{\max}$  identique au cas précédent  
 $\uparrow t_{1/2} \rightarrow \uparrow C_{\min,ss}$

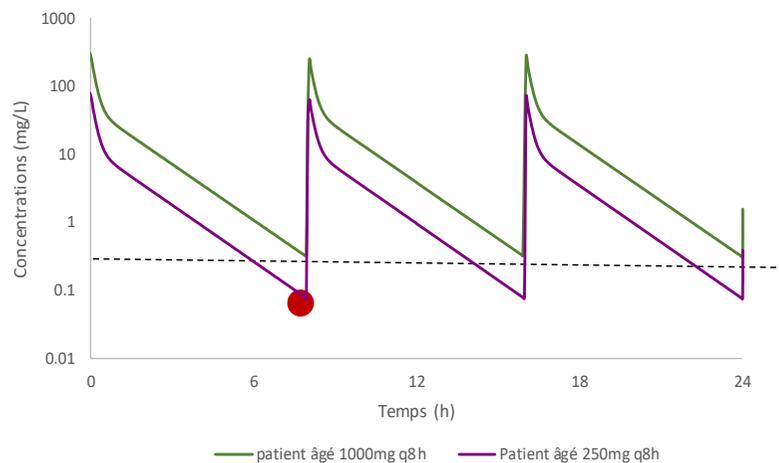


# Les $\beta$ -lactamines: hydrophiles et temps dépendants

PK/PD du cefotaxime chez le sujet âgé

Diminuer la dose

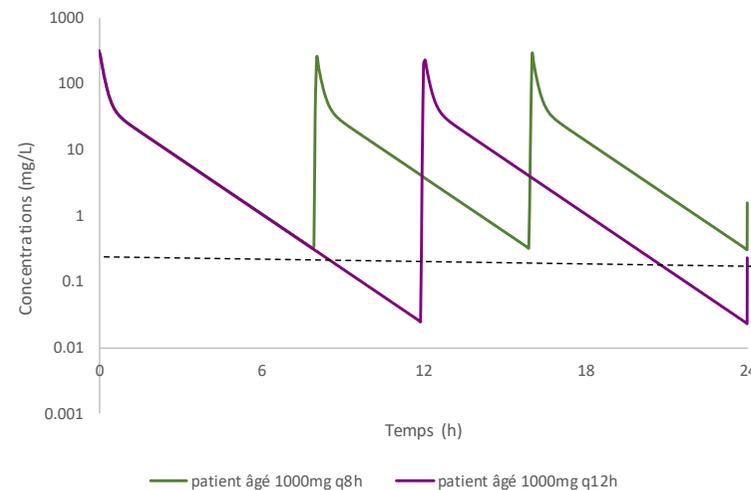
1000 mg x 3/j vs 250 mg x 3/j



$fT > CMI = 75.6\%$

Augmenter l'intervalle de prise

1000 mg x 3/j vs 1000 mg x 2/j



$fT > CMI = 59.5\%$

STP: Résiduelle – comparaison avec la CMI



21<sup>es</sup> JN1, Poitiers du 9 au 11 septembre 2020

# Les aminosides: hydrophiles et concentration dépendants

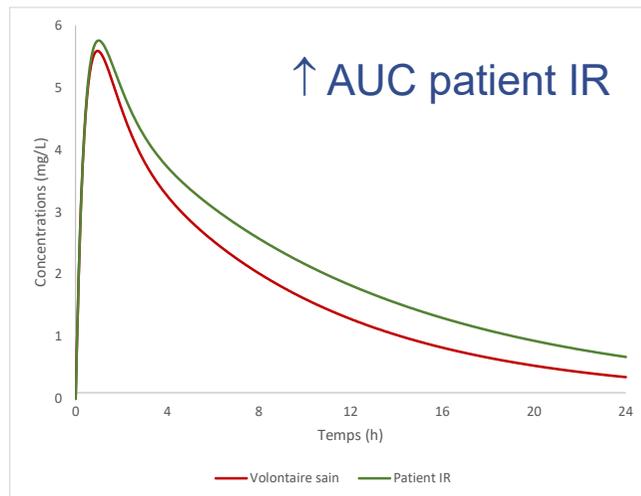
- Efficacité:  $C_{max}$ , toxicité:  $C_{min}$
- Seule la fonction rénale impacte la PK: IR  $\rightarrow$   $\downarrow$  CL
- Adaptation différente : Conserver  $C_{max}$ : **Maintenir la dose**  
et **allonger l'intervalle de prise**: limiter  $C_{min}$
- STP: **Pic** et **Résiduelle**

# Les fluoroquinolones: lipophiles et AUC dépendantes

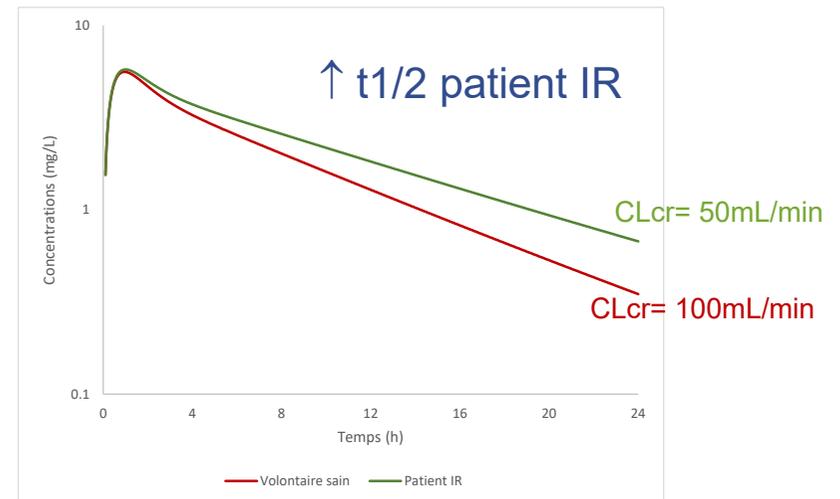
- PK/PD:  $fAUC/CMI > 125$
- En général, moins impactés par l'insuffisance rénale
- Excrétion rénale des FQs : Levo (80%) > Cipro (55%) > Moxi (20%)
- Chez le patient âgé:
  - Levofloxacin impactée par IR
  - Ciprofloxacin impactée par IR + IH sévère
  - Moxifloxacin: non impactée

# Les fluoroquinolones: lipophiles et AUC dépendantes

PK levofloxacin chez le patient âgé présentant une IR (500mg /jour)



CLcr= 50mL/min  
CLcr= 100mL/min



# Les fluoroquinolones: lipophiles et AUC dépendantes

- Adaptation posologique chez le sujet âgé
  - Maintenir la dose
  - Espacer les prises
- STP: - Déterminer un schéma de prélèvement adapté (→ AUC)
  - Modèle PK de population
  - Approche bayésienne



# La daptomycine: ATB hydrophile et forte fixation protéique

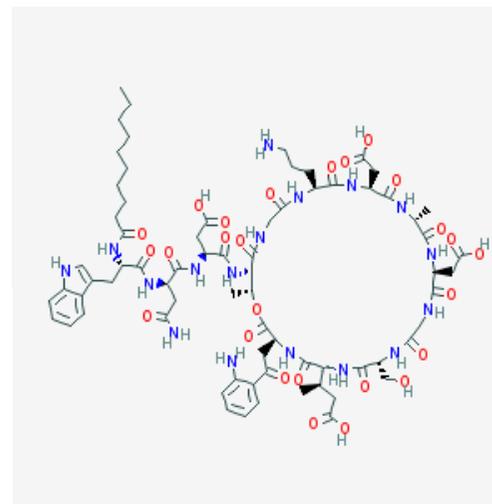
- Fixation protéique: 90%
- 60% excrétée sous forme inchangée par les reins
- Index PK/PD: AUC/MIC

*J Antimicrob Chemother* 2019; **74**: 117–125  
doi:10.1093/jac/dky374 Advance Access publication 8 October 2018

**Journal of  
Antimicrobial  
Chemotherapy**

## Population pharmacokinetics of daptomycin in critically ill patients with various degrees of renal impairment

Nicolas Grégoire<sup>1,2\*</sup>, Sandrine Marchand<sup>1-3</sup>, Martine Ferrandière<sup>4</sup>, Sigismond Lasocki<sup>5</sup>, Philippe Seguin<sup>6</sup>,  
Mickaël Vourc'h<sup>7</sup>, Mathilde Barbaz<sup>4</sup>, Thomas Gaillard<sup>5</sup>, Yoann Launey<sup>6</sup>, Karim Asehnoune<sup>7</sup>,  
William Couet<sup>1-3</sup> and Olivier Mimoz<sup>1,2,8</sup>



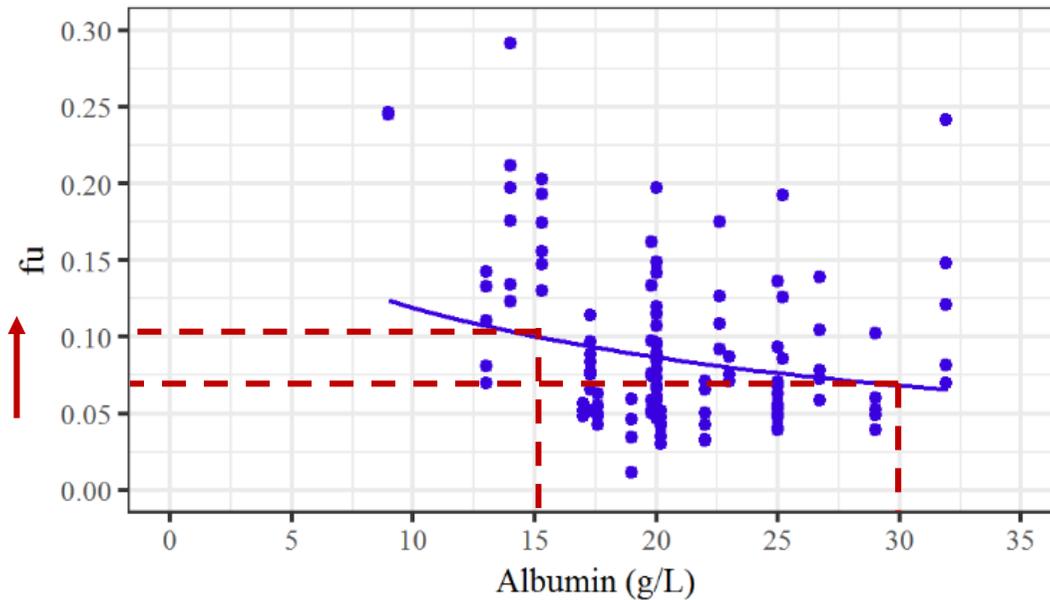
→ Etudier la PK à partir des conc. totales et libres en lien avec la fonction rénale

→ Etudier la PK à partir des conc. totales et libres en fonction de la fixation protéique



21<sup>es</sup> JNI, Poitiers du 9 au 11 septembre 2020

# La daptomycine: Effet de l'albumine sur la fixation protéique



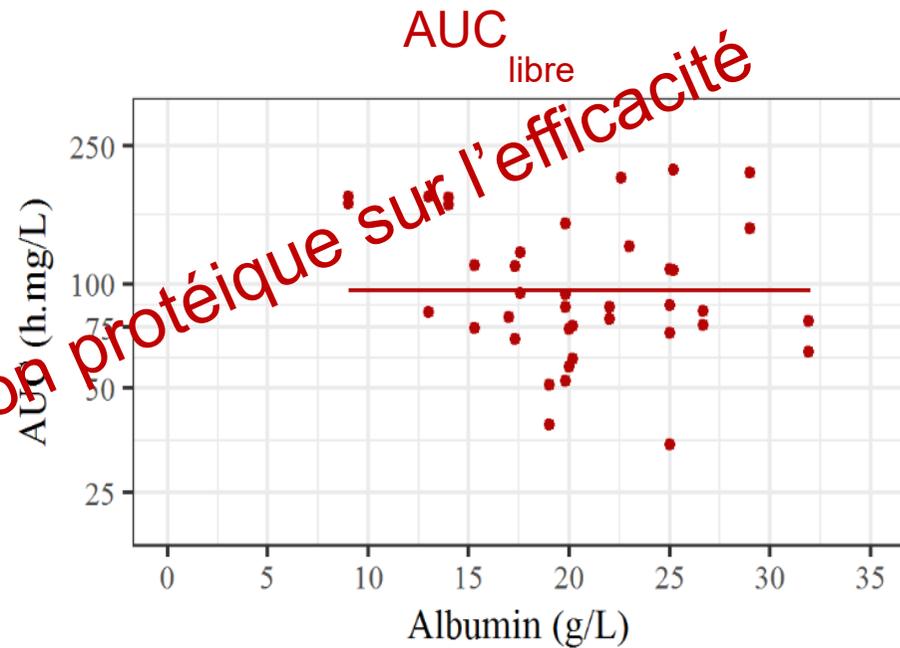
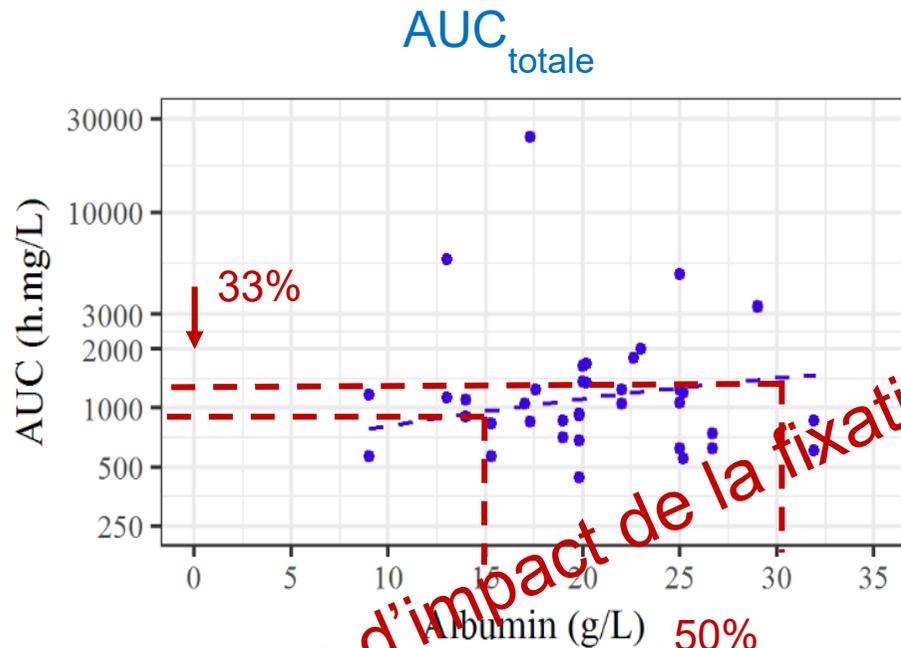
$$f_u = \frac{C_u}{C_u + C_b}$$

$$f_u = \frac{C_u}{C_u + N \cdot C_u^{beta}}$$

« Power function »

Dependante de la conc. en albumine

# La daptomycine: Effet de la fixation protéique sur les AUCs



Pas d'impact de la fixation protéique sur l'efficacité

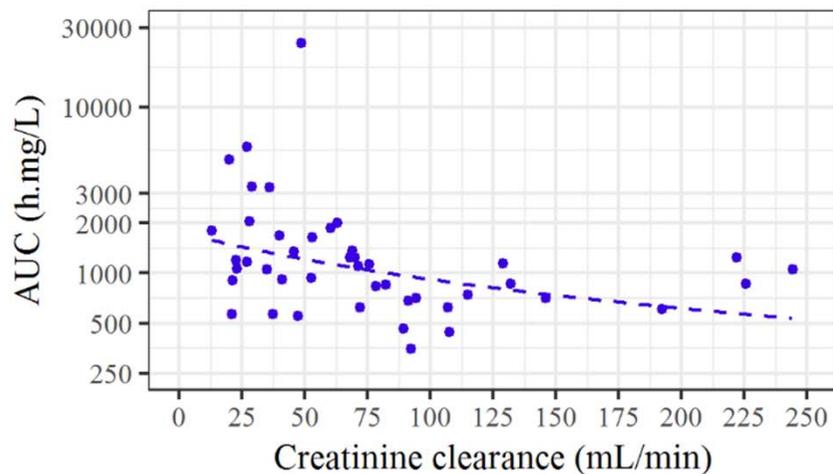


$$AUC_{totale} = \frac{Dose}{f_u \cdot GFR + CL_{ER}}$$

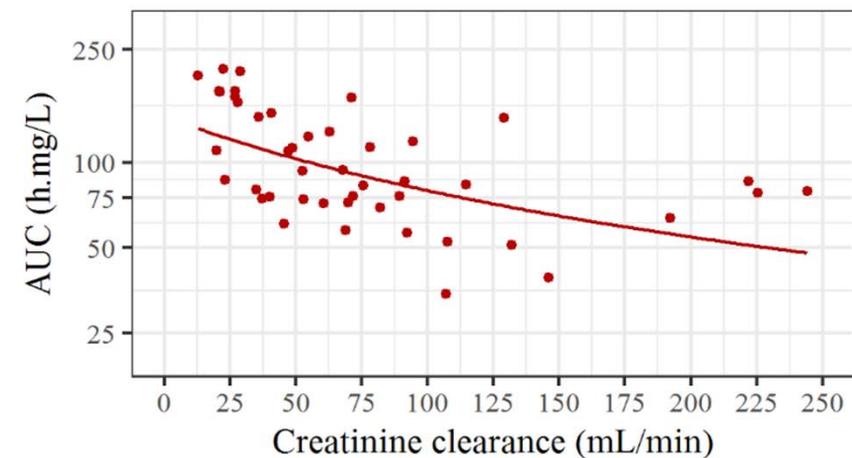
$$AUC_{,u} = \frac{Dose}{GFR + CL_{ER}}$$

Gregoire al., JAC, 2019

# La daptomycine: Effet de la clairance de la créatinine sur les AUCs



$$AUC = \frac{Dose}{f_u \cdot GFR + CL_{ER}}$$

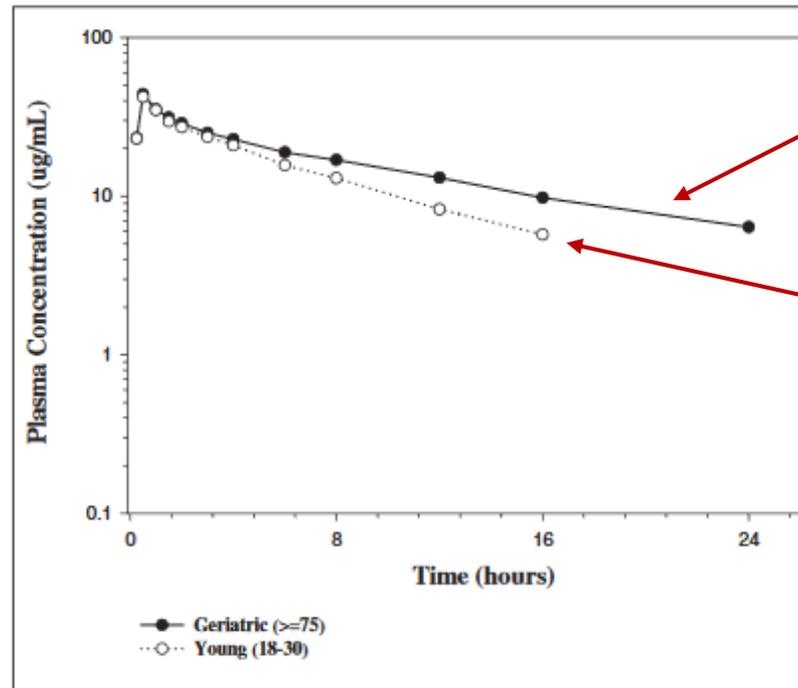


$$AUC, u = \frac{Dose}{GFR + CL_{ER}}$$

Impact de la fonction rénale sur l'efficacité

# La daptomycine chez le sujet âgé

4 mg/kg (perfusion 30min)



Patient âgé

$CL_{CR} = 57.6 \text{ mL/min}$

$t_{1/2} = 11.85 \text{ h}$

Patient jeune

$CL_{CR} = 94.8 \text{ mL/min}$

$t_{1/2} = 6.79 \text{ h}$

# La daptomycine chez le sujet âgé

- Posologie usuelle : 4-10 mg/kg/jour
- Chez le sujet âgé: ↑ intervalle de prise à 48h ( $CL_{CR} < 30 \text{ mL/min}$ )
- TDM en théorie:  $AUC/CMI > 666$  (approche bayésienne)
- TDM en pratique:
  - $C_{min} < 24.3 \text{ mg/L}$  : limiter toxicité (↑ CPK)
  - $C_{min} > 3.2 \text{ mg/L}$
  - $C_{max} > 100 \text{ mg/L}$

} Efficacité



# En conclusion

## ATBs Hydrophiles

Variations PK chez le sujet âgé

- peu d'impact du  $V_d$
- $CL_R \downarrow$  (IR)
- $t_{1/2} \uparrow$

$fT > MIC$

$C_{max} / MIC - AUC / MIC$

$\downarrow$  Dose  
= Intervalle de prise

= Dose  
 $\uparrow$  Intervalle de prise

$C_{min}$

$C_{min} =$  Toxicité  
 $C_{max} =$  Efficacité

## ATBs lipophiles

Variations PK chez le sujet âgé

- $V_d \uparrow$
- $CL_{NR} \downarrow$  (sauf pour levo/cipro  $CL_R \downarrow$  si IR)
- $t_{1/2} \uparrow$

= Dose  
 $\uparrow$  intervalle de temps



**PHAR**

# Pharmacology of Antimicrobial Agents

Research group - INSERM U1070

## Merci de votre attention

INSERM U-1070

**PHAR**

Pharmacology of anti-infective agents

Instituts thématiques **Inserm**  
Institut national de la santé et de la recherche médicale

1811  
**Université de Poitiers**

**CHU de Poitiers**

