



**HAL**  
open science

## Variabilité pharmacocinétique inter- et intra-individuelle lors de traitements par teicoplanine chez les sujets âgés.

### Inter-individual and intra-individual pharmacokinetic variability during teicoplanin therapy in geriatric patients

Mathieu Uhart, B. Leroy, A. Michaud, Pascal Maire, Laurent Bourguignon

#### ► To cite this version:

Mathieu Uhart, B. Leroy, A. Michaud, Pascal Maire, Laurent Bourguignon. Variabilité pharmacocinétique inter- et intra-individuelle lors de traitements par teicoplanine chez les sujets âgés. Inter-individual and intra-individual pharmacokinetic variability during teicoplanin therapy in geriatric patients. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 2013, pp.1-4. 10.1016/j.medmal.2013.05.008. hal-00850912

**HAL Id: hal-00850912**

**<https://hdl.hal.science/hal-00850912v1>**

Submitted on 9 Aug 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Variabilité pharmacocinétique inter- et intra-individuelle lors de traitements par teicoplanine chez les sujets âgés. Inter-individual and intra-individual pharmacokinetic variability during teicoplanin therapy in geriatric patients**

**M. Uhart<sup>a,\*</sup>, B. Leroy<sup>a</sup>, A. Michaud<sup>a</sup>, P. Maire<sup>a,b</sup>, L. Bourguignon<sup>a,b</sup>**

<sup>a</sup>Service pharmaceutique, hôpital Antoine-Charial, Hospices Civils de Lyon, groupement hospitalier de gériatrie, 40, avenue de la Table-de-Pierre, 69340Francheville, France

<sup>b</sup>CNRS UMR 5558, laboratoire de biométrie et biologie évolutive, université de Lyon, 69622 Villeurbanne, France

**Résumé**

*Objectifs*

Evaluer la variabilité inter et intra-individuelle des paramètres pharmacocinétiques de la teicoplanine chez le sujet âgé.

*Méthodes*

Une cohorte de 90 patients gériatriques, traités par teicoplanine a été utilisée pour construire deux modèles décrivant la pharmacocinétique de la teicoplanine respectivement en début et en fin de traitement.

*Résultats*

Les variabilités inter-individuelle et intra-individuelle des paramètres sont importantes comme le montre respectivement les coefficients de variation des paramètres pharmacocinétiques allant de 125 à 694 % et la modification (d'un facteur 3 à plus de 30) au cours du traitement de la demi-vie d'élimination pour 60% des patients.

*Conclusions*

Les résultats montrent que les patients âgés présentent une variabilité importante, qui n'est qu'imparfaitement expliquée par la fonction rénale. Le suivi thérapeutique de la teicoplanine

en gériatrie devrait être réalisé à la fin de la dose de charge et de manière répétée durant la phase d'entretien pour éviter une sur- ou sous-exposition.

**Mots clés :** gériatrie, suivi thérapeutique, teicoplanine.

## **Abstract**

### *Objectives*

To evaluate the inter and intra-individual variability of pharmacokinetic parameters of teicoplanin in the elderly.

### *Methods*

A cohort of 90 elderly patients, treated with teicoplanin was used to construct two models describing the pharmacokinetics of this antibiotic, in the beginning and end of treatment respectively.

### *Results*

Inter- and intra-individual variability of the parameters were important as shown respectively by the coefficients of variation of pharmacokinetic parameters ranging from 125 to 694 % and the half-life change during the treatment (by a factor of 3 to more than 30) in 60% of patients.

### *Conclusions*

The results showed that elderly patients exhibit significant variability, which is only partially explained by renal function. Therapeutic monitoring of teicoplanin in geriatric patients should be undertaken at the end of the loading dose and repeatedly during the maintenance phase to prevent over-or underexposure.

**Key words:** drug monitoring, geriatrics, teicoplanin

## **Introduction**

La teicoplanine est un antibiotique de la famille des glycopeptides dont la pharmacocinétique a été largement étudiée [1–4]. Elle se caractérise par une élimination rénale largement prédominante [5] et une demi-vie d'élimination longue (70-100 h) qui justifie l'emploi d'une dose de charge à l'initiation. En pratique clinique, une importante variabilité inter-individuelle [1,3] des paramètres pharmacocinétiques de la teicoplanine a été décrite, et contribue à la difficulté de gestion de ces traitements. L'âge et la clairance de la créatinine sont deux covariables jouant un rôle majeur dans la variabilité inter-individuelle de la pharmacocinétique de la teicoplanine [3], rendant plus complexe l'utilisation de ce médicament en gériatrie. Ceci pourrait expliquer que la probabilité de succès d'un traitement par teicoplanine diminue lorsque l'âge augmente [6,7]. Enfin, la variabilité intra-individuelle, reflet des modifications des paramètres pharmacocinétiques d'un même patient au cours d'un traitement [8], est également un élément à prendre en compte lorsqu'elle est importante. A notre connaissance, cette variabilité intra-individuelle a été exclusivement étudiée chez les patients de soins intensifs, considérés comme particulièrement instables [9].

L'objectif de cette étude est d'évaluer la variabilité inter et intra-individuelle de la pharmacocinétique de la teicoplanine chez le sujet âgé, par une approche de population.

## **Matériel et méthodes**

### *Population d'étude*

Une cohorte de 90 patients hospitalisés dans un groupement hospitalier gériatrique a été constituée à partir des patients traités par teicoplanine et ayant bénéficié d'un monitoring des concentrations en antibiotique. Pour chaque patient, les informations récoltées étaient des données anthropométriques et des données sur le traitement. L'évolution du poids et de la créatininémie durant le traitement était connue.

S'agissant de l'analyse rétrospective de traitements de patients hospitalisés, aucun plan de prélèvement prédéterminé n'a été utilisé. Le suivi usuel a comporté aussi bien des pics de concentration que des concentrations résiduelles.

### *Modélisation pharmacocinétique*

Deux modèles pharmacocinétiques ont été construits à partir de cette cohorte. Pour le modèle 1 décrivant la phase d'attaque, 42 patients pour lesquels des dosages sanguins avaient été réalisés durant les 5 premiers jours du traitement ont été utilisés. Les dosages éventuellement réalisés en dehors de cette période ont été censurés pour cette analyse.

Pour le modèle 2, décrivant la phase d'entretien, 48 patients pour lesquels des dosages sanguins avaient été réalisés au-delà du 10<sup>ème</sup> jour du traitement ont été utilisés. Les dosages éventuellement réalisés avant cette période ont été censurés pour cette analyse.

La modélisation pharmacocinétique a été effectuée en utilisant une approche compartimentale non paramétrique [10].

Les calculs ont été effectués en considérant un modèle bicompartimental (sans compartiment d'absorption), comportant les paramètres suivants :

- le volume de distribution du compartiment central ( $V_d$ ) relié au poids corporel des patients par la relation :  $V_d = V_s \times Poids$ , avec  $V_s$  : paramètre de pente,
- la constante d'élimination ( $K_{el}$ ) reliée à la fonction rénale par la formule :  $K_{el} = K_{nr} + (K_r \times C_{cr})$ , avec  $K_{nr}$  : constante d'élimination non rénale,  $K_r$  : constante d'élimination rénale,  $C_{cr}$  : clairance de la créatinine,
- deux constantes de transfert inter-compartimentales ( $K_{cp}$  et  $K_{pc}$ ).

La qualité de l'ajustement des modèles aux données observées a été évaluée par la mesure du biais et de la précision [11].

#### *Analyse*

La variabilité inter et intra-individuelle a été évaluée sur une cohorte de 20 patients ayant bénéficié d'un traitement de plus de 10 jours et de prélèvements sanguins durant les deux périodes considérées.

La variabilité inter-individuelle des paramètres pharmacocinétiques individuels, estimés à l'aide des modèles construits et en utilisant une approche bayésienne, a été évaluée par le calcul du coefficient de variation, pour les deux périodes isolément.

La variabilité intra-individuelle peut être définie comme la modification des paramètres pharmacocinétiques individuels d'un patient au cours de traitement en fonction des variations de l'état physiopathologique du patient [8,12]. Cette variabilité a été mesurée en comparant pour chaque patient les paramètres pharmacocinétiques estimés durant les cinq premiers jours à ceux estimés après le 10<sup>ème</sup> jour. La comparaison des paramètres a été réalisée à l'aide d'un test de Student de comparaison de moyennes sur échantillons appariés.

## Résultats

Soixante-dix-neuf dosages de teicoplanine réalisés chez 42 patients avant la 120<sup>ème</sup> heure ont permis de construire le modèle 1 et 346 dosages de teicoplanine réalisés chez les 48 patients après la 240<sup>ème</sup> heure ont permis de construire le modèle 2.

Le modèle 1 présentait un biais de  $-0,64 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  et une précision de  $20,13 \text{ mg}^2\cdot\text{L}^{-2}$ . Le modèle 2 présentait un biais de  $-1,51 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  et une précision de  $76,32 \text{ mg}^2\cdot\text{L}^{-2}$ .

Les 20 patients inclus dans l'analyse de variabilité étaient âgés en moyenne de  $85 \pm 5,5$  ans. Leur clairance de la créatinine estimée par la formule de Jelliffe et Jelliffe pour créatininémie instable [13] était en moyenne de  $53,5 \pm 20,7 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ . Les paramètres pharmacocinétiques des patients estimés par le modèle 1 et le modèle 2 sont rapportés dans le tableau I.

La demi-vie d'élimination est en moyenne de  $7,6 \pm 5,1$  heures en début de traitement et de  $107,3 \pm 202,5$  heures en fin de traitement. La demi-vie augmente d'un facteur supérieur à 30 chez 2 patients (10 %), d'un facteur de 10 à 30 chez 5 patients (25 %), d'un facteur de 3 à 10 chez 5 patients (25 %), d'un facteur 1 à 3 chez 4 patients (20 %) et diminue chez 4 patients (20 %).

L'analyse de la variabilité d'origine intra-individuelle montre que seul le paramètre d'élimination rénale ( $K_r$ ) est significativement différent entre le début et la fin du traitement (tableau I).

Le coefficient de variation de l'évolution de  $k_{nr}$ ,  $k_r$ ,  $k_{cp}$ ,  $k_{pc}$ , et  $V_s$  est respectivement de 308 %, 125 %, 694 %, 556 % et 611 %.

## Discussion

Les deux modèles ont de bonnes capacités prédictives puisqu'ils présentent des biais de - 0,64 mg.L<sup>-1</sup> (modèle 1) et - 1,51 mg.L<sup>-1</sup> (modèle 2) minimales en comparaison des concentrations de teicoplanine recherchées en pratique courante. De ce fait, les paramètres pharmacocinétiques individuels estimés peuvent être considérés comme satisfaisants.

Nous retrouvons une importante variabilité inter-individuelle de ces paramètres pharmacocinétiques comme illustré par les valeurs des coefficients de variation de chaque paramètre. Ces résultats obtenus chez les sujets âgés confirment ceux publiés par ailleurs [14,15]. Cette forte variabilité inter-individuelle justifie le recours au suivi thérapeutique, permettant d'adapter le schéma posologique à chaque patient [14].

Concernant la variabilité intra-individuelle, l'analyse statistique montre que le paramètre d'élimination rénale ( $K_r$ ) varie de manière significative entre le début et la fin du traitement antibiotique, indépendamment de l'évolution de la fonction rénale du patient (l'évolution de la clairance de la créatinine étant prise en compte de manière indépendante dans le modèle). Ce changement dans l'élimination d'origine rénale se répercute sur la demi-vie d'élimination, qui peut être considérablement plus longue en fin de traitement qu'au début. Les posologies nécessaires pour maintenir une concentration efficace s'en trouveront proportionnellement réduites. Les autres paramètres pharmacocinétiques considérés n'ont pas présenté de fluctuations statistiquement significatives. D'un point de vue individuel, l'évolution des paramètres pharmacocinétiques entre le début et la fin du traitement antibiotique n'est pas similaire pour tous les patients, comme en témoignent les valeurs considérables des coefficients de variation de l'évolution des paramètres.

Nos résultats montrent que les patients âgés présentent une variabilité importante, qui n'est qu'imparfaitement expliquée par la fonction rénale. Cette variabilité pharmacocinétique intra-individuelle pourrait s'expliquer par un changement physiopathologique durant cette période, et en particulier par la fin de l'état septique en raison de l'efficacité du traitement antibiotique [3]. L'incorporation de variables physiopathologiques supplémentaires dans le modèle (nombre de leucocytes, concentration d'albumine...) auraient peut-être permis d'améliorer les capacités prédictives. Cependant, la problématique de la variabilité intra-individuelle serait demeurée inchangée. Une autre hypothèse serait l'existence d'un phénomène non linéaire impactant la pharmacocinétique de cet antibiotique : saturation d'un processus de diffusion ou d'une zone de stockage, par exemple. A notre connaissance, aucune description d'un tel phénomène n'a été publiée. Une problématique similaire a été décrite pour la vancomycine, pour laquelle la variabilité pharmacocinétique interindividuelle importante [16] justifie la recommandation d'un suivi thérapeutique [17].

L'approche utilisée ici présente toutefois quelques limites : nombre de patients relativement faible, choix d'un modèle bicompartimental pour décrire le comportement de la teicoplanine, et manque d'informations physiopathologiques concernant les patients.

En pratique clinique, cette variabilité importante des patients durant leur traitement par teicoplanine expose à un risque de surdosage ou sous-dosage si elle n'est pas correctement prise en compte. Pour limiter ce risque, un suivi thérapeutique des concentrations peut être pratiqué [14,15]. Cette pratique semble actuellement insuffisamment connue et mise en application dans les hôpitaux français [18]. Des programmes d'éducation multidisciplinaires ont été mis en place dans certaines structures pour améliorer l'usage de la teicoplanine, et ont

permis d'accroître la qualité de l'utilisation de cet antibiotique [19]. L'efficacité de telles mesures d'éducation a déjà montré son efficacité dans le champ de l'antibiothérapie en gériatrie [20].

## **Conclusion**

Les résultats montrent que les patients âgés présentent une variabilité importante, qui n'est qu'imparfaitement expliquée par la fonction rénale. Le suivi thérapeutique de la teicoplanine en gériatrie devrait être réalisé non seulement à la fin de la dose de charge, mais aussi de manière répétée durant la phase d'entretien pour éviter une sur- ou sous-exposition.

**Conflits d'intérêts** : aucun.

## Bibliographie

1. Bourguignon L, Goutelle S, Bouniot P, Guillermet A, Saint-Martin JB de, Maire P, et al. Pharmacocinétique de la teicoplanine chez le sujet âgé : construction d'un modèle pour le suivi thérapeutique. *J Pharm Clin*. 2008;27(3):189–94.
2. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(2):99–110.
3. Lortholary O, Tod M, Rizzo N, Padoin C, Biard O, Casassus P, et al. Population pharmacokinetic study of teicoplanin in severely neutropenic patients. *Antimicrob Agents Ch*. 1996;40(5):1242–7.
4. Smithers JA, Kulmala HK, Thompson GA, Antony KK, Lewis EW, Ruberg SJ, et al. Pharmacokinetics of teicoplanin upon multiple-dose intravenous administration of 3, 12, and 30 milligrams per kilogram of body weight to healthy male volunteers. *Antimicrob Agents and Ch*. 1992;36(1):115 –120.
5. Rosina R, Villa G, Danese A, Cavenaghi L, Picardi L, Salvadeo A. Pharmacokinetics of teicoplanin in the elderly. *J. Antimicrob. Chemother*. 1988;21 Suppl A:39–45.
6. Harding I, MacGowan A, White L, Darley E, Reed V. Teicoplanin therapy for *Staphylococcus aureus* septicaemia: relationship between pre-dose serum concentrations and outcome. *J Anitmicrob Chemother*. 2000;45(6):835–41.
7. MacGowan A. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic drug monitoring of glycopeptides. *Ther Drug Monit*. 1998;20(5):473–7.
8. Evans W, Schentag J, Jusko W. *Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. 3rd Ed. Applied Therapeutics, Inc; 1992.
9. Pea F, Brollo L, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose. *J. Antimicrob. Chemother*. 2003;51(4):971–5.
10. Bertholle-Bonnet V, Bleyzac N, Galambrun C, Mialou V, Bertrand Y, Souillet G, et al. Influence of underlying disease on busulfan disposition in pediatric bone marrow transplant recipients: a nonparametric population pharmacokinetic study. *Ther Drug Monit*. 2007;29(2):177–84.
11. Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1981;9(4):503–12.
12. Bourguignon L, Goutelle S, Burdin de Saint Martin J, Guillermet A, Bouniot P, Maire P, et al. Variabilité pharmacocinétique intra-individuelle et traitement antibiotique prolongé. *Med Mal Infect*. 2010;40(1):38–41.
13. Jelliffe R. Estimation of creatinine clearance in patients with unstable renal function, without a urine specimen. *Am. J. Nephrol*. 2002;22(4):320–4.

14. Boulamery A, Venisse N, Le Guellec C. Level of Evidence for Therapeutic Drug Monitoring of Teicoplanin. *Therapie*. 2011;66(1):45–50.
15. Wilson A.P.R. Clinical Pharmacokinetics of Teicoplanin. *Clin Pharmacokinet*. 2000;39(3):167–83.
16. Marsot A, Boulamery A, Bruguerolle B, Simon N. Vancomycin: a review of population pharmacokinetic analyses. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(1):1–13.
17. Jelassi ML, Benlmouden A, Lefeuvre S, Mainardi J-L, Billaud EM. Level of evidence for therapeutic drug monitoring of vancomycin. *Therapie*. 2011;66(1):29–37.
18. Alfandari S, Levent T, Descamps D, Hendricx S, Bonenfant C, Taines V, et al. Evaluation of glycopeptide use in nine French hospitals. *Med Mal Infect*. 2010; 40(4):232–7.
19. Pea F, Viale P, Pavan F, Tavio M, Poz D, Beltrame A, et al. The effect of multifactorial, multidisciplinary educational interventions on appropriate use of teicoplanin. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2006;27(4):344–50.
20. Lutters M, Harbarth S, Janssens J-P, Freudiger H, Herrmann F, Michel J-P, et al. Effect of a comprehensive, multidisciplinary, educational program on the use of antibiotics in a geriatric university hospital. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52(1):112–6.

**Tableau I : Paramètres pharmacocinétiques individuels estimés en début de traitement (modèle 1) et en fin de traitement (modèle 2)**

	Début de traitement		Fin de traitement		<i>p</i> *
	Moyenne ± ET	CV	Moyenne ± ET	CV	
$k_{nr}$ ( $10^{-3}$ .h.L <sup>-1</sup> )	7,15 ± 5,55	77,6 %	9,45 ± 3,76	39,8 %	0,16
$k_r$ ( $10^{-3}$ .min.mL <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup> )	2,30 ± 1,84	79,9 %	0,65 ± 0,99	152,0 %	<0,01
$k_{cp}$ (h <sup>-1</sup> )	1,01 ± 0,83	76,3 %	0,93 ± 0,58	62,8 %	0,53
$k_{pc}$ (h <sup>-1</sup> )	0,48 ± 0,62	127,5 %	0,34 ± 0,35	103,0 %	0,43
$V_s$ (L.kg <sup>-1</sup> )	0,25 ± 0,18	71,6 %	0,28 ± 0,13	47,6 %	0,47

\* *p*-value du test t de comparaison de moyenne sur échantillons appariés

$k_{nr}$  : constante d'élimination non rénale ;  $k_r$  : constante d'élimination rénale ;  $k_{cp}$  : constante de transfert entre du compartiment central au compartiment périphérique ;  $k_{pc}$  : constante de transfert entre du compartiment périphérique au compartiment central ;  $V_s$  : volume de distribution.

**Table I: Estimated individual pharmacokinetic parameters in early treatment (model 1) and at the end of treatment (model 2)**

	Early treatment		End of treatment		<i>p</i> *
	Mean ± SD	CV	Mean ± SD	CV	
$k_{nr}$ ( $10^{-3}$ .h.L <sup>-1</sup> )	7.15 ± 5.55	77.6 %	9.45 ± 3.76	39.8 %	0.16
$k_r$ ( $10^{-3}$ .min.mL <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup> )	2.30 ± 1.84	79.9 %	0.65 ± 0.99	152.0 %	<0.01
$k_{cp}$ (h <sup>-1</sup> )	1.01 ± 0.83	76.3 %	0.93 ± 0.58	62.8 %	0.53
$k_{pc}$ (h <sup>-1</sup> )	0.48 ± 0.62	127.5 %	0.34 ± 0.35	103.0 %	0.43
$V_s$ (L.kg <sup>-1</sup> )	0.25 ± 0.18	71.6 %	0.28 ± 0.13	47.6 %	0.47

\* *p*-value of mean comparison t-test on paired samples

$k_{nr}$  : non-renal elimination rate constant ;  $k_r$  : renal elimination rate constant;  $k_{cp}$  : transfer rate constant from central to peripheral compartment;  $k_{pc}$  : transfer rate constant from peripheral to central compartment;  $V_s$  : volume of distribution.