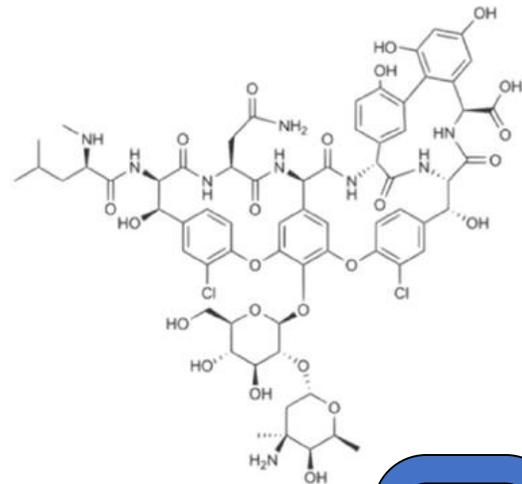


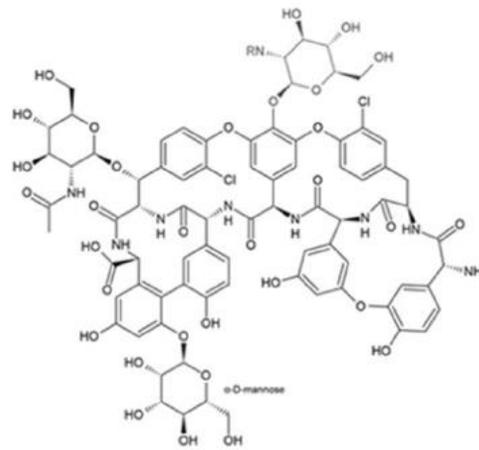
# **Tout (?) sur le dosage des lipoglycopeptides**

**F. Jehl, B. Hennart, E.Senneville**  
**Strasbourg - Lille - Tourcoing**

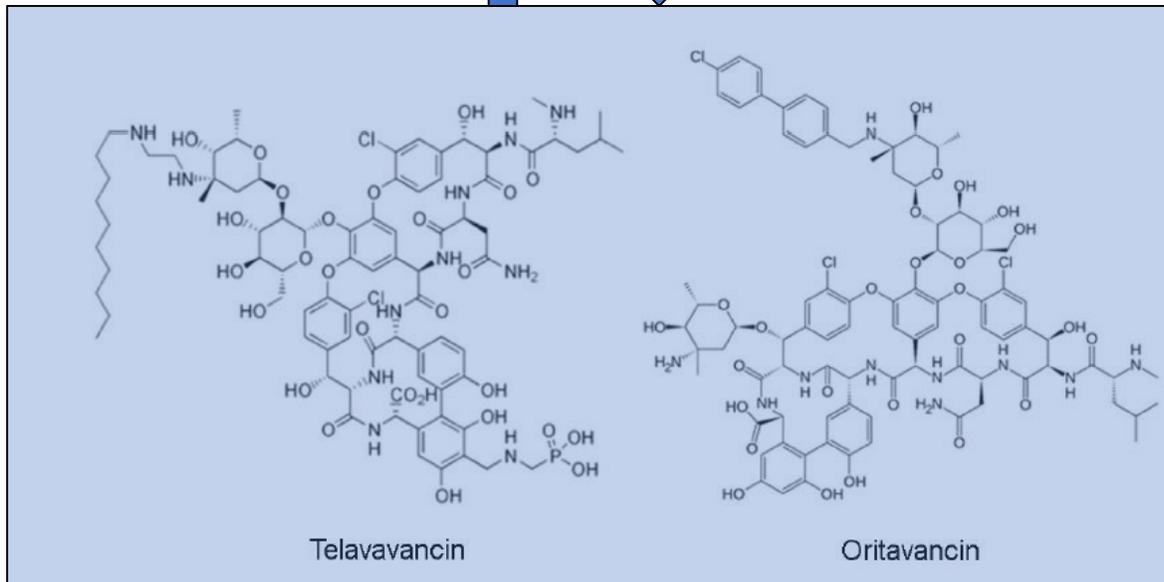
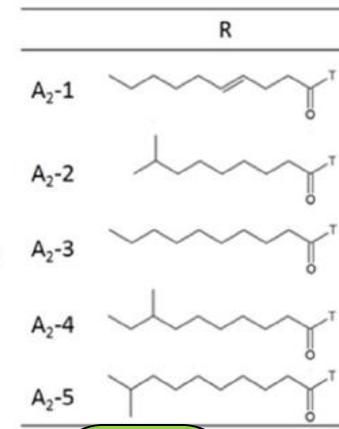
# Lipoglycopeptides



Vancomycin

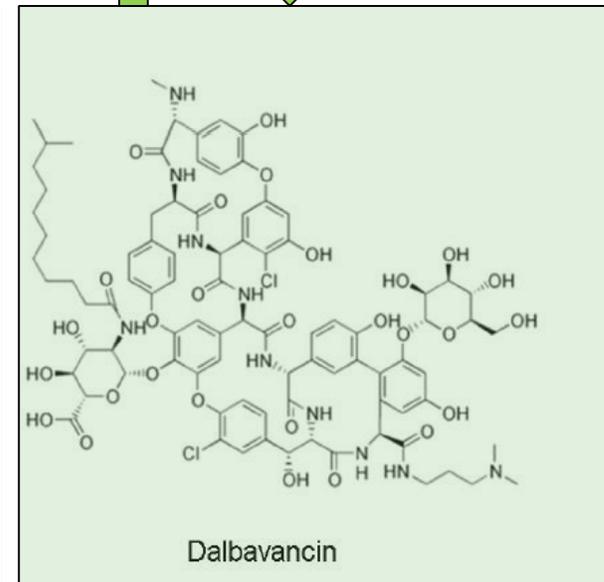


Teicoplanin



Telavavancin

Oritavancin



Dalbavancin

# Lipoglycopeptides

- **Spectres anti-bactériens similaires aux glycopeptides, avec:**
  - Activité sur des souches de sensibilité diminuée ou résistantes aux glycopeptides.

- **Vraie évolution:**

- CMI beaucoup plus basses sur les souches sensibles
- Demi-vies très longues, et donc schémas posologiques très différents

**Ces deux éléments impactent directement le rôle du dosage**

# Oritavancine

Pathogènes	Nombre d'isolats cliniques (n)	Oritavancine		Vancomycine		Daptomycine		Linézolide	
		CMI (µg/mL)							
		Intervalle	90%	Intervalle	90%	Intervalle	90%	Intervalle	90%
<i>S. aureus</i>	25	0.015 - 0.12	0.06	0.5 - 2	2	0.25 - 0.5	0.5	4 - 32	16
Staphylocoques à coagulase négative (CoNS)	80	≤0.008 - 0.12	0.12	1 - 2	2	0.12 - 1	0.5	4 - >128	32
<i>E. faecalis</i>	13	≤0.008 - 1	0.12	1 - >16	>16	0.5 - 2	2	4 - 16	16
<i>E. faecium</i>	32	≤0.008 - 0.12	0.12	1 - >16	>16	0.5 - 4	2	4 - 64	32

# Activité anti bactérienne des (lipo)glycopeptides

Species	Vancomycin	Teicoplanin	Telavancin	Oritavancin	Dalbavancin
<i>Staphylococcus aureus</i>	1/1 <sup>a</sup>	0.5/1 <sup>b</sup>	0.06/0.06 <sup>f</sup>	0.03/0.06 <sup>d</sup>	0.06/0.06 <sup>c</sup>
<i>S. aureus</i> (MRSA)	1/2 <sup>a</sup>	1/2 <sup>b</sup>	0.06/0.06 <sup>c</sup>	0.03/0.06 <sup>d</sup>	0.06/0.06 <sup>c</sup>
<i>S. aureus</i> (VISA)	4-8 <sup>f</sup>	2 <sup>g</sup>	0.12/0.25 <sup>c</sup>	-/1 <sup>h</sup>	0.5/- <sup>c</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.25/0.5 <sup>a</sup>	0.12/0.12 <sup>b</sup>	0.008/0.015 <sup>c</sup>	0.002/0.004 <sup>a</sup>	0.015/0.03 <sup>a</sup>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.5/1 <sup>a</sup>	0.5 <sup>g</sup>	0.07/0.03 <sup>c</sup>	0.03/0.25 <sup>d</sup>	≤0.03/≤0.03 <sup>c</sup>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0.25/0.5 <sup>a</sup>	0.12/0.12 <sup>b</sup>	0.03/0.06 <sup>c</sup>	0.03/0.12 <sup>d</sup>	≤0.03/0.12 <sup>c</sup>
<i>Streptococcus anginosus</i>		0.12/0.12 <sup>b</sup>		≤0.008/0.015 <sup>d</sup>	≤0.03/≤0.03 <sup>c</sup>
<i>Enterococcus faecium</i> VSE	0.5/1 <sup>a</sup>	0.25/1 <sup>b</sup>	≤0.015/0.03 <sup>c</sup>	≤0.008/0.015 <sup>d</sup>	0.06/0.12 <sup>c</sup>
<i>E. faecium</i> VRE	512/512 <sup>a</sup>	64/>64 <sup>i</sup>	1/>1 <sup>c</sup>	0.008/0.06 <sup>d</sup>	>4/>4 <sup>c</sup>

	Concentrations critiques	
	Oritavancine	Dalbavancine
<i>S.aureus</i>	0,125	0,125
<i>S.non aureus</i>	-	0,125
Strepto ABCG, autres	0,250	0,125

# Oritavancine : CMI 50 et CMI 90 vis à vis des staphylocoques, streptocoques et entérocoques

Organismes	CMI 50 (mg/L)	CMI 90 (mg/L)
SASM	0.03	0.06
SARM	0.03	0.06
SCNRM	0,06	0,12
hVISA, VISA, VRSA	Range: 0,03-2;	0,12-4; 0,12-2
<i>S. pyogenes</i>	0.03	0.12
<i>S. agalactiae</i>	0.03	0.12
ESV ( <i>E. faecium</i> )	≤0.008	≤0.008
ESV ( <i>E. faecalis</i> )	0,015	0,03
ERV ( <i>E. faecium</i> )	0.015	0.06
ERV ( <i>E. faecalis</i> )	0,25	0,90

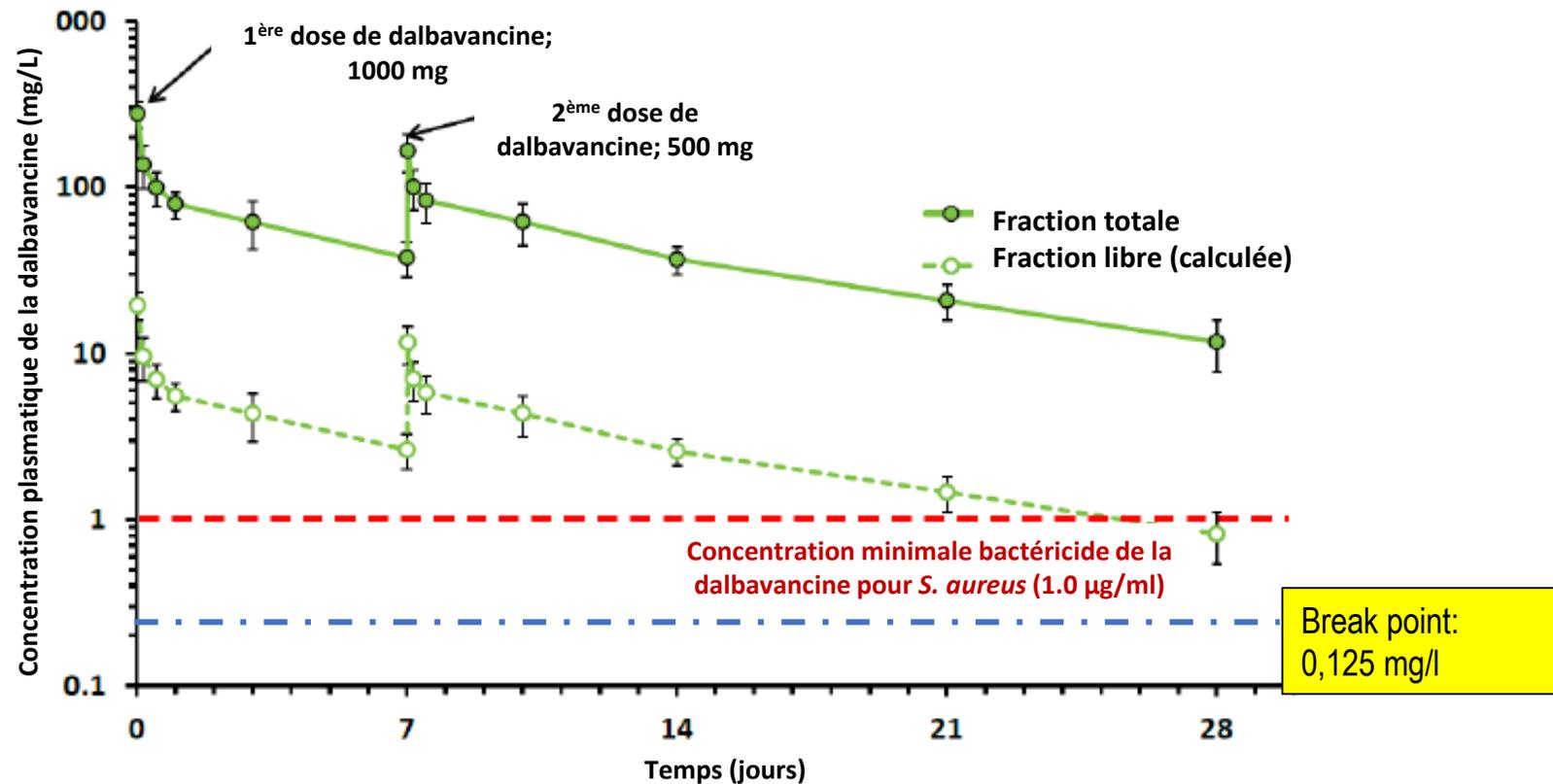
Breakpoints  
 - *S. aureus*: 0,125  
 - PK/PD: 0,125

# Evolution des demi-vies des antibiotiques

Demi-vies courtes et longues heures	Demi-vies très longues heures (jours)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pénicilline G            0,75</li> <li>  Cloxacilline            0,75</li> <li>  Céfotaxime            1</li> <li>  Amikacine            2</li> <li>  ....</li> <li>• Ceftriaxone            8</li> <li>  Daptomycine           8</li> <li>  Télavancine           8</li> <li>  Vancomycine          8</li> <li>  ...</li> <li>• Teicoplanine          40</li> <li>  ...</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oritavancine    250 (10)</li> <li>  Dalbavancine    370 (15)</li> </ul> <p><b>Conséquences:</b>  Les durées d'investigations des concentrations sériques sont beaucoup plus longues</p>

# Pharmacocinétique humaine de la dalbavancine

- Une dose **initiale** de dalbavancine de 1000mg en IV,
- suivie d'une dose de 500mg **7 jours après**  
produit des concentrations libres au dessus de 1mg/L (CMB) pendant une période de 14 jours.



A



Faut-il doser CES antibiotiques?

- Toujours ? Jamais? Parfois ?
- Doser c'est obtenir une concentration:  
que fait-on de cette concentration?
- La **concentration** est un des éléments incontournables  
des paramètres PK/PD prédictifs de l'efficacité des  
antibiotiques

## Quels paramètres PK/PD ?

- $T > CMI$ : temps pendant lequel les **concentrations sériques** sont supérieures à la CMI
- $Pic / CMI$ : ratio de la **concentration sérique** max sur la CMI
- $AUC_{0-x} / CMI$ : aire sous la courbe des **concentrations sériques** sur la CMI

**CONSTAT**: tous ces paramètres PK/PD incluent également le paramètre de sensibilité: **la CMI**

Donc concentrations et CMI **sont indissociables**

# Quel paramètre pour les Lipoglycopeptides ?

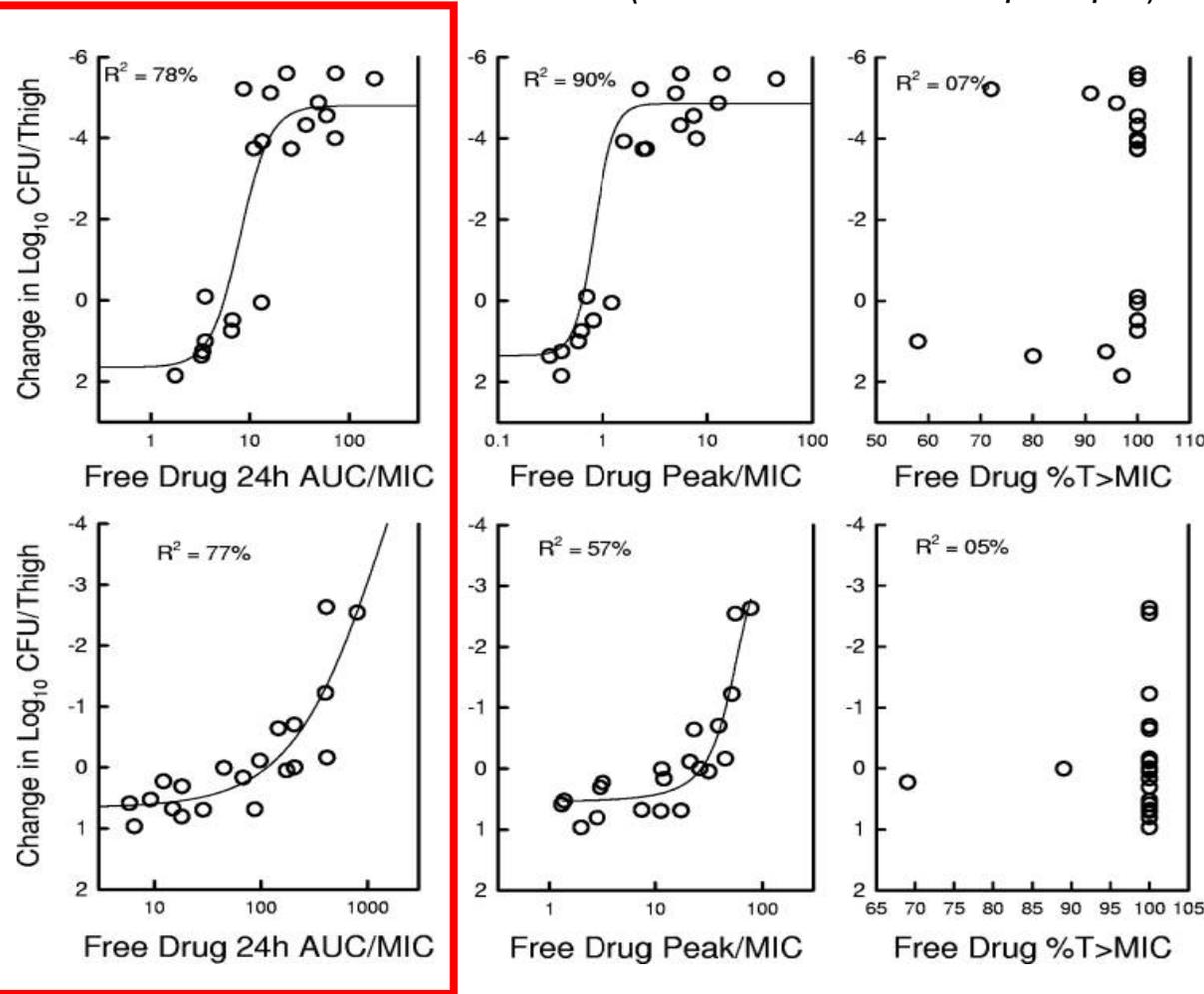
## Oritavancine

- f AUC / CMI      cible 120  
*Access data 206334 ORG 1S 000. FDA.gov*
- f AUC / CMI      cible 300  
*Forrest et al. IDSA 2008*
- f AUC / CMI      cible 350  
*Rose et al. Drugs , 2020*
- f %T>CMI        cible 22%  
*Bhavnani et al , AAC 2006*

# Quel paramètre pour la Dalbavancine ?

(Modèle souris neutropénique)

*S. pneumoniae*  
ATCC 10813



*S. aureus*  
ATCC 29213

Cible : 110

Andes et al. AAC. 2007. Lepak et al AAC, 2015  
Carrothers et al. Clin. Pharm. Drug. Dev.; 2019

# Importance du choix de la valeur cible (target) du paramètre PK/PD (fAUC) pour la dalbavancine en termes de **sécurité d'emploi**

## Impact of glycopeptide resistance in *S. aureus* on the dalbavancin in vivo pK/PD target

Lepak et al, AAC, 2015

Endpoint	24 h fAUC/MIC	Proposition de breakpoint par les auteurs
Bactériostase	27,1	4
Bactéricidie 1-log	53,3	2
Bactéricidie 2-log	110	1

Breakpoint *S. aureus*: 0,125

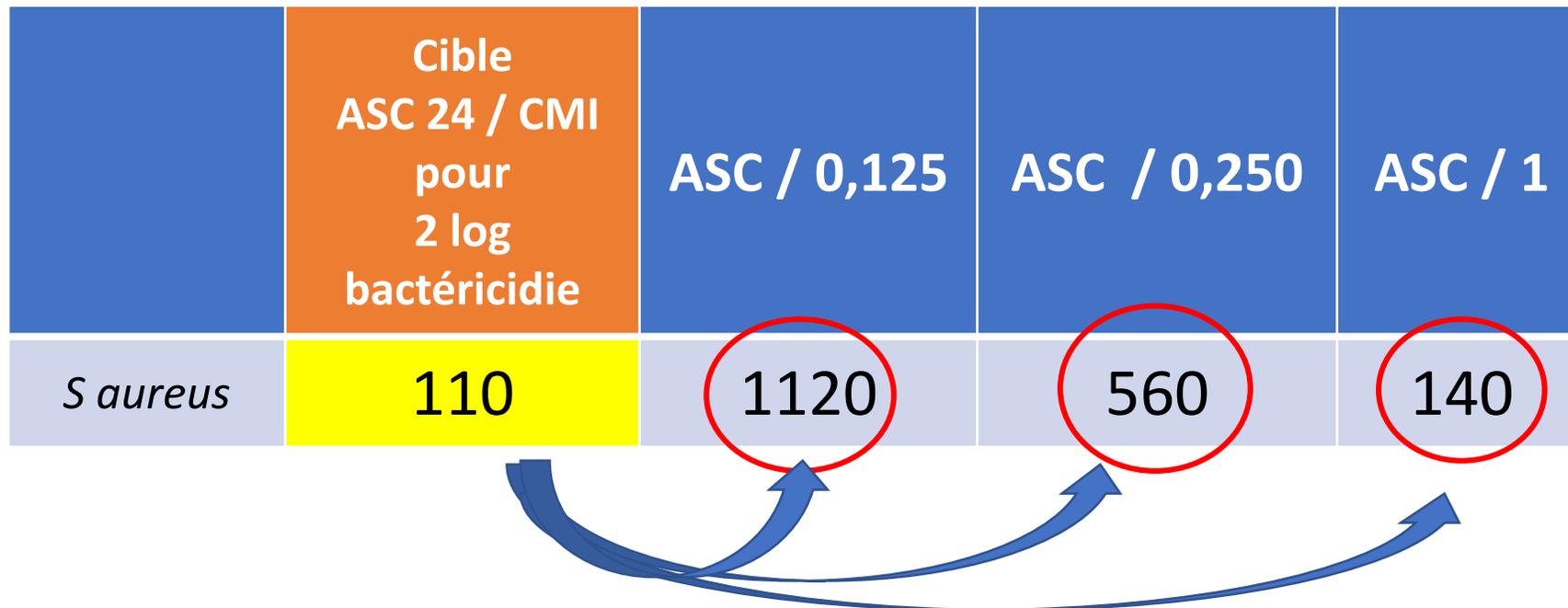


Sécurité d'utilisation optimisée

Andes et al. AAC. 2007. Lepak et al AAC, 2015  
Carrothers et al. Clin. Pharm. Drug. Dev; . 2019

# La pharmacocinétique CHEZ L'HOMME est-elle en adéquation avec la PK/PD ?

Réponse: OUI



Break point jusqu'à 1 mg/l ???

Andes et al. AAC. 2007. Lepak et al AAC, 2015  
Carrothers et al. Clin. Pharm. Drug. Dev.; 2019

# Population Pharmacokinetic of Dalbavancin and dosing consideration for optimal treatment of adult patients with staphylococcal osteoarticular infections

801 souches de <i>S.aureus</i> (SARM et SASM) 1500 J1 + 1500 J8	
Probabilité d'atteindre (réponse cumulative) fAUC / CMI > 110	
+ 2 semaines	99,8%
+ 3 semaines	97,3 %
+ 4 semaines	90,5 %
+ 5 semaines	80%
+ 1500 mg à la 5 ème semaine	
+ 8 semaines	96,2%

Donc résiduelles et CMI conditionnent les rythmes d'administration pour les traitement longs.

## Quand doser?

- Résiduelles X semaines **après** 2 x 1500mg à 15j d'intervalle (Data B. Hennart)

Bactéricidie de 2 log: objectif: **fAUC / CMI = 110**

Semaines après la 2 <sup>ème</sup> injection	Résiduelle mg/l	fAUC / 0,06	fAUC / 0,125 (CC)	Dosage ?	fAUC / 0,25	fAUC / 0,50
3s	22,1	840	420	NON	210	105
4s	18,2	700	350	NON	175	85
6s	9,3	360	180 →	à discuter	90	45

- Détermination de la sensibilité (S/R) → **NON**
- Mesure de la CMI
- Paramètres du patient (protéines sériques), clairance, poids...
- Biofilm : CMI x 2-4
- Echec du traitement.....

Bcidie de 1 log: objectif: **fAUC / CMI = 50**  
 Bstase : objectif : **fAUC / CMI = 30**

# Conclusion

- Les CMI très basses de la dalbavancine ainsi que sa longue demi-vie laissent penser :
  - qu'après deux administrations de 1500 mg à 2 semaines d'intervalle l'efficacité du traitement sur une souche déclarée sensible (S/R, CMI) semble assurée jusqu'à la 4<sup>ème</sup> semaines post-deuxième dose (6 semaines en tout) **sans avoir à pratiquer de dosage** de Dalbavancine
  - Si l'efficacité du traitement est requise sur une période plus longue (6<sup>ème</sup> semaine post deuxième dose), **il est prudent de doser et / ou de mesurer la CMI** si la souche n'est déclarée QUE (S/R) sensible, MAIS si la CMI est  $\leq 0,06$  mg/l, (= CMI 90), le dosage ne semble pas nécessaire vue la marge de sécurité
  - Une injection supplémentaire à la 5/6<sup>ème</sup> semaine supprime la nécessité de dosage jusqu'à 10 semaines.

**MERCI POUR VOTRE ATTENTION**