

## PROJET DE RECHERCHE GSASA – APPEL A PROJET 2016

### **Optimisation des schémas posologiques de la vancomycine chez les nouveau-nés prématurés et à terme**

#### 1. Contexte et mise en perspective de l'étude

La vancomycine est largement utilisée en néonatalogie pour le traitement d'infections nosocomiales à bactéries Gram positif. Elle présente cependant des risques de toxicité concentration-dépendants (réaction immuno-allergiques, néphrotoxicité et ototoxicité). A cela s'ajoute une importante variabilité interindividuelle pharmacocinétique due à l'hétérogénéité de la fonction rénale et du volume de distribution chez les nouveau-nés, difficile à évaluer avant la mise en place du traitement. Cette variabilité importante, une morbidité et mortalité accrues, ainsi qu'un risque de toxicité médicamenteuse justifient un suivi thérapeutique des concentrations de la vancomycine.

#### 2. Hypothèse

Les posologies de vancomycine actuellement recommandées en néonatalogie résultent fréquemment en des taux plasmatiques infra-thérapeutiques. Plusieurs études suggèrent des schémas posologies pour la vancomycine basés sur différents facteurs, notamment la créatinine sérique, l'âge gestationnel ou le poids, mais qui demande à être validés. Un consensus pour déterminer quel schéma est le plus approprié chez les nouveau-nés devrait également être évalué dans le but d'uniformiser les posologies de ce médicament dans les centres de néonatalogie en Suisse.

#### 3. But du travail :

- Caractériser la pharmacocinétique de population de la vancomycine dans une large cohorte de nouveau-nés prématurés et à terme.
- Identifier les facteurs influençant les concentrations de vancomycine basé sur un principe de parcimonie (le moins de paramètres possibles dans un souci de simplification et d'utilisation facilitée en pratique clinique).
- Sur la base des modèles développés et des paramètres influençant les concentrations de vancomycine, définir des schémas posologiques permettant d'atteindre les cibles thérapeutiques.

## 4. Planning

### 4.1 Etapes terminées

- Juin 2016 : Revue de la littérature et mise en place des procédures d'extraction des données à partir de 3 bases de données au CHUV
- Juillet-Décembre 2016 : Extraction des données liées à l'analyse pharmacocinétique de la vancomycine et des données cliniques pertinentes, nettoyage et formatage des données, création du set d'analyse.
- Janvier-Mars 2017 : Analyse pharmacocinétique de la vancomycine, établissement du modèle de structure et d'erreur, analyse des covariables en analyse uni- et multi-variée. Les covariables analysés sont le poids, le poids de naissance, l'âge gestationnel, l'âge chronologique, l'âge post-menstruel, la créatinine sérique, l'albumine sérique, l'urée, le score APGAR, le pH artériel et veineux, le sexe, la taille, les corticoïdes.

### 4.2 Etapes à finaliser

- Septembre 2017-Octobre 2017 : Validation interne du modèle
- Octobre 2017-Décembre 2017 : Simulation de schémas posologiques permettant d'atteindre des cibles thérapeutiques
- Janvier 2018-Mars 2018 : Confrontation avec d'autres modèles pharmacocinétiques de population publiés en néonatalogie et avec les posologies utilisées dans les centres de néonatalogie en Suisse et publication du travail.

Remarques : le projet initialement prévu sur 12 mois a été retardé pour les raisons suivantes :

- L'extraction des données nécessitant l'intervention de personnes extérieures a été prolongée.
- L'extraction des données a été compliquée par la présence de plusieurs bases de données non compatibles, nécessitant un gros travail de mise ne forme manuelle des données. De plus, un nombre significatif de données étaient manquantes ou erronées, nécessitant un travail extensif de nettoyage des données.
- En raison d'une maternité, la finalisation du projet va être retardée jusqu'en début 2018.

## 5. Résultats préliminaires

Au total, 1855 taux de vancomycine récoltés chez 405 nouveau-nés prématurés ou nés à terme ont été utilisés pour l'analyse pharmacocinétique de population. La description de la population ainsi que les variables récoltés sont présentées à la **Table 1**.

**Table 1.** Descriptif de la population d'étude et des variables collectées

	<b>N</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Médiane</b>	<b>Moyenne</b>	<b>Missing</b>
Patients	<b>405</b>	-	-	-	-	-
Date administration	-	-	-	-	-	-
Heure administration	-	-				
Dose (mg)	-					
Dose (mg)/ heure	-	-	-	-	-	-
Taux vancomycine	1855					
Poids lors de l'administration	717	462	7030	1150	1529	0
Poids de naissance	405	462	4330	1050	1497	0
Age gestationnel	405	24	42	29	31	0
Age chronologique (calculé) (semaines)	3872	0	35	2.4	3.5	0
PMA = GA + CA (semaines)	8178	4	65	32	34	0
Age corrigé (que pour prématurés)				Non testé		
Sexe (0= male ; 1= female)	174=1 231=0	-	-	-	-	0
Creatinine	402	5	259	60	66	3
Urée	1703	0.4	29.6	5.3	6.6	104
Albumine	445	13	43	27	27	192
Small for gestational age (1=yes)	88/405	-	-	-	-	-
Apgar 1 min	404	0	10	5	5	1
Apgar 5 min	403	0	10	8	7	2
Apgar 10 min	403	0	10	9	8	2
pH artériel naissance	328	6.71	7.45	7.28	7.25	77
pH veineux naissance	312	6.93	7.93	7.25	7.32	93
Corticoïdes anténataux (0= non ; 1= oui)	267=1	-	-	-	-	1
Age postnatal (jour)	3872	0	248	17	25	0
Dose par kg	1418	2	222	15	14	0

**Modèle pharmacocinétique de structure et modèle d'erreur.** Un modèle à un compartiment a permis de décrire les données de façon adéquate. Le poids de l'enfant a été

introduit d'emblée dans le modèle comme facteur influençant la clairance de la vancomycine, comme largement décrit dans la littérature. Une variabilité interindividuelle sur la clairance et le volume de distribution de la vancomycine a été identifiée.

**Modèle des covariables.** Les variables susceptibles d'influencer la cinétique de la vancomycine ont été testées sur la clairance et le volume de distribution. Les analyses univariées suggèrent une influence de l'âge chronologique, de l'âge post-menstruel, de la créatinine sérique, de l'albumine sérique, du score APGAR à 1 et 5 min., du pH artériel, de la présence de corticoïdes anténataux et du facteur indiquant la taille relative à l'âge gestationnel.

L'analyse multivariée montre que les variables suivantes ont un impact significatif sur la clairance (CL) de la vancomycine en plus du poids (BW) : créatinine sérique (CRT), âge chronologique (CA) et score d'APGAR à 1 min (CLAPG1). Les variables ayant montré un effet significatif sur le volume de distribution (V) sont la créatinine sérique et l'âge chronologique. Les paramètres du modèle final pour la vancomycine sont présentés dans la **Table 2**.

**Table 2.** Résumé des paramètres de population du modèle final

Paramètre PK	Estimateur*	RSE (%)	95% CI
1 CL	0.0268	37.3%	0.007 - 0.046
2 V	1.75	8.3%	1.464 - 2.036
3 $\theta_{CL_{WT} BW}$	0.909	7.1%	0.783 - 1.035
4 $1/\theta_{CL_{CRT}}$	54.6	77.1%	-27.916 - 137.116
5 $\theta_{CL_{CA}}$	0.156	40.2%	0.033 - 0.279
6 $\theta_{V_{CRT}}$	5.94	65%	-1.626 - 13.506
7 $\theta_{V_{CA}}$	0.0658	42.1%	0.012 - 0.12
8 $\theta_{CL_{APG1}}$	0.027	38.5%	0.007 - 0.047
<b>Paramètres de variabilité</b>			
1 Variabilité CL	26%	14.5	
2 Variabilité V	11.9%	148	
3 Erreur résiduelle (%CV)	0.25	19.8%	
4 Erreur résiduelle (ng/ml)	2.29	55.9%	

Les modèles finaux pour la clairance et le volume de distribution sont les suivants :

$$CL_{pop} = CL \cdot \left( \frac{BW}{BW_{median}} \right)^{\theta_{BW}} \cdot \left[ 1 + \theta_{CL_{CRT}} \cdot \left( \frac{1}{CRT} \right) \right] \cdot \left[ 1 + \theta_{CL_{CA}} \cdot \left( \frac{CA - CA_{median}}{CA_{median}} \right) \right] \cdot \left[ 1 + \theta_{CL_{APG1}} \cdot (APG1) \right]$$

$$V_{pop} = V \cdot \left( \frac{BW}{BW_{median}} \right)^1 \cdot \left[ 1 + \theta_{VCRT} \cdot \left( \frac{1}{CRT} \right) \right] \cdot \left[ 1 + \theta_{VCA} \cdot \left( \frac{CA - CA_{median}}{CA_{median}} \right) \right]$$

## 6. Finalisation du projet de recherche

Le modèle de population établi pour la vancomycine sera validé par la méthode du bootstrapping afin de vérifier que l'ensemble des covariables identifiées dans le modèle soit pertinent pour la prédiction des concentrations.

Une fois validé, le modèle servira à simuler les profils de concentrations sous diverses posologies afin d'évaluer quels schémas paraissent le plus appropriés en fonction des cibles thérapeutiques. Celles-ci seront définies en fonction des concentrations minimales inhibitrices des germes les plus fréquemment rencontrés (EUCAST) et des cibles thérapeutiques actuellement définies pour la vancomycine.

Les posologies optimales définies par ce projet seront comparées à celles utilisées en Suisse et dans les différentes recommandations cliniques. A l'aide de simulations, une comparaison des profils de concentrations sous diverses posologies sera étudiée en comparant le pourcentage de patients atteignant les cibles thérapeutiques. Cette phase finale du projet sera conduite au-delà du soutien du fonds de recherche de la GSASA.

Rapport intermédiaire préparé par :

Prof Chantal Csajka  
Sciences en Pharmacie clinique  
Section des Sciences Pharmaceutiques  
Université de Genève, Université de Lausanne

Division de Pharmacologie clinique  
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois  
Université de Lausanne

Lausanne le 21 avril 2017

