

Caractérisation du profil pharmacocinétique de la vancomycine chez des patients hospitalisés en médecine générale et chirurgie

INTRODUCTION

- La vancomycine (VCM) est un antibiotique utilisé pour le traitement de certaines infections sévères en particulier à germes multi-résistants.
- C'est un médicament recommandé pour le suivi thérapeutique (TDM) car il possède une forte variabilité pharmacocinétique, une marge thérapeutique étroite et une relation concentration -efficacité et -toxicité établie.

OBJECTIF

- Estimer les paramètres pharmacocinétiques moyens et la variabilité inter-individuelle des concentrations de VCM.
- Identifier les facteurs susceptibles d'expliquer cette variabilité.
- Evaluer l'adéquation des posologies de VCM avec les cibles thérapeutiques usuelles *a priori* selon les stades de la fonction rénale (KDOQI) et *a posteriori* sur la base des concentrations mesurées.

METHODE

DONNÉES:

- Les données ont été récoltées dans le cadre du TDM réalisé en routine au CHUV durant la période de 2006 à 2013.
- 705 concentrations plasmatiques ont été récoltées chez 191 patients traités par différentes posologies de VCM.
- Les variables d'intérêt récoltées étaient: le sexe, l'âge, le poids, la clairance à la créatinine (CL_{CRT}, selon Cockcroft et Gault) et les co-médications.

ANALYSE DES DONNÉES:

- Les données pharmacocinétiques ont été analysées par régression non-linéaire à effet mixte (NONMEM®), en utilisant un modèle mono-compartimental à élimination d'ordre 1. Une validation interne par visual predictive check (VPC) a été réalisée.
- L'effet des covariables a été analysée par des modèles linéaires et/ou allométriques pour l'âge et le poids. Un modèle proportionnel a été utilisé pour évaluer l'influence de CL_{CRT} et un modèle catégorique a été utilisé pour les covariables binaires telles que le sexe ou les différentes co-médications.

SIMULATIONS:

- Des simulations ont été réalisées à partir du modèle final afin de déterminer le pourcentage de patient en-dehors des intervalles de concentrations cibles (10-20 mg/L), et toxiques (>30 mg/L) avant et après adaptation posologique de VCM selon les différents stades d'insuffisance rénale.

RESULTATS

- Les covariables retenues sur la clairance (CL) sont la CL_{CRT} ainsi que la présence d'un diurétique et le poids (BW) sur le volume de distribution (V):

$$CL = \theta_{CL} * CL_{CRT} * (1 * \theta_{DIUR} * DIUR)$$

$$V = \theta_V * (BW/MBW)$$

- La clairance et le volume moyens de la population ont été estimés à 53 mL/min (3.2 L/h) et 126 L respectivement, en prenant en considération la CL_{CRT} moyenne de 73 mL/min ainsi que le poids corporelle moyen de 75 kg de la population.

CONCLUSION

- L'importante variabilité des concentrations de VCM est en grande partie expliquée par la CL_{CRT}, la co-administration de diurétique et le poids corporel mais il reste malgré tout une grande variabilité inexplicée.
- Les posologies recommandées pour les patients atteints d'une insuffisance rénale de stade 3 et 4 pourraient exposer un nombre significatif de patients à des concentrations en-dehors des cibles thérapeutiques, mais cette surexposition peut être partiellement corrigée par le TDM.

Paramètre ^a	Moyenne de population	
	Estimation	RSE ^b (%)
θ_{CL}	0.73	4
θ_{DIUR}	-0.17	28
θ_V (L)	126	6
IIV _{CL} (CV%)	34	7
IIV _V (CV%)	48	9
Corr (CL,V)	0.46	24
Variabilité résiduelle		
σ_{prop} (CV%)	28	2

^a θ_{CL} paramètre caractéristique de la clairance (facteur de CL_{CRT})
 θ_V valeur typique du volume de distribution; θ_{DIUR} , effet des diurétiques; IIV_{CL} et IIV_V variabilité inter-individuelle sur la clairance et le volume; Corr (CL,V), Corrélation entre les deux paramètres; σ_{prop} , erreur proportionnelle.
^b Erreur standard RELATIVE des estimations (RSE), exprimée par SE/estimation.

- Les concentrations moyennes se situent dans l'intervalle des cibles thérapeutiques usuelles (10-20 mg/L).
- Compte tenu de la grande variabilité inter-individuelle, une proportion non négligeable des concentrations mesurées se situent en-dehors des cibles.

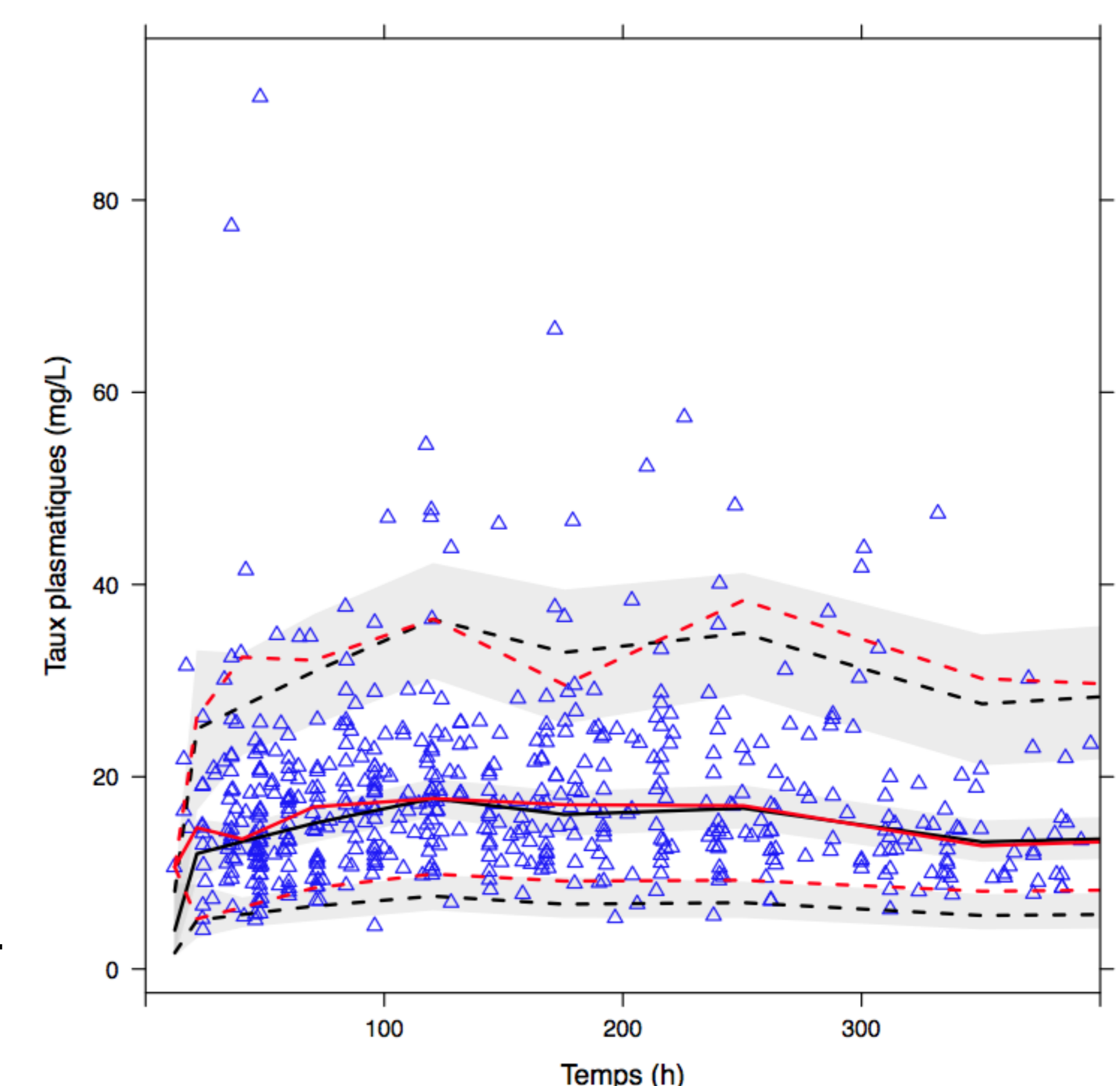


Figure 1: Concentrations plasmatiques observées (triangles) en fonction du temps après le début de la perfusion. Ligne pleine=médiane des valeurs réelles (rouge) et prédites (noire). Lignes pointillées=percentiles 5% et 95% observés (rouge) et prédits (noir). Les zones grisées représentent l'intervalle de prédiction à 90%.

SIMULATIONS:

- Pourcentage de patients avec des concentrations dans ou hors des cibles thérapeutiques selon posologie de 1^{ère} dose adaptée à la fonction rénale puis après adaptation posologique selon TDM:

	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4
> 20 mg/L	16	29	33	36
Intervalle cible	58	54	36	51
<10 mg/L	26	17	31	13
Adaptation posologique				
> 20 mg/L	16	30	21	28
Intervalle cible	55	53	61	56
<10 mg/L	29	17	18	16

- Pour les stades 3 et 4 le pourcentage de patient en-dehors des cibles est de 64% et 49% et diminue respectivement à 39% et 44% après l'adaptation posologique selon la concentration mesurée.
- De plus, 15% et 8% des patients avec insuffisance rénale de stade 3 et 4 présentent des concentrations > 30 mg/L, pourcentage qui s'abaisse à environ 5% après l'adaptation posologique.