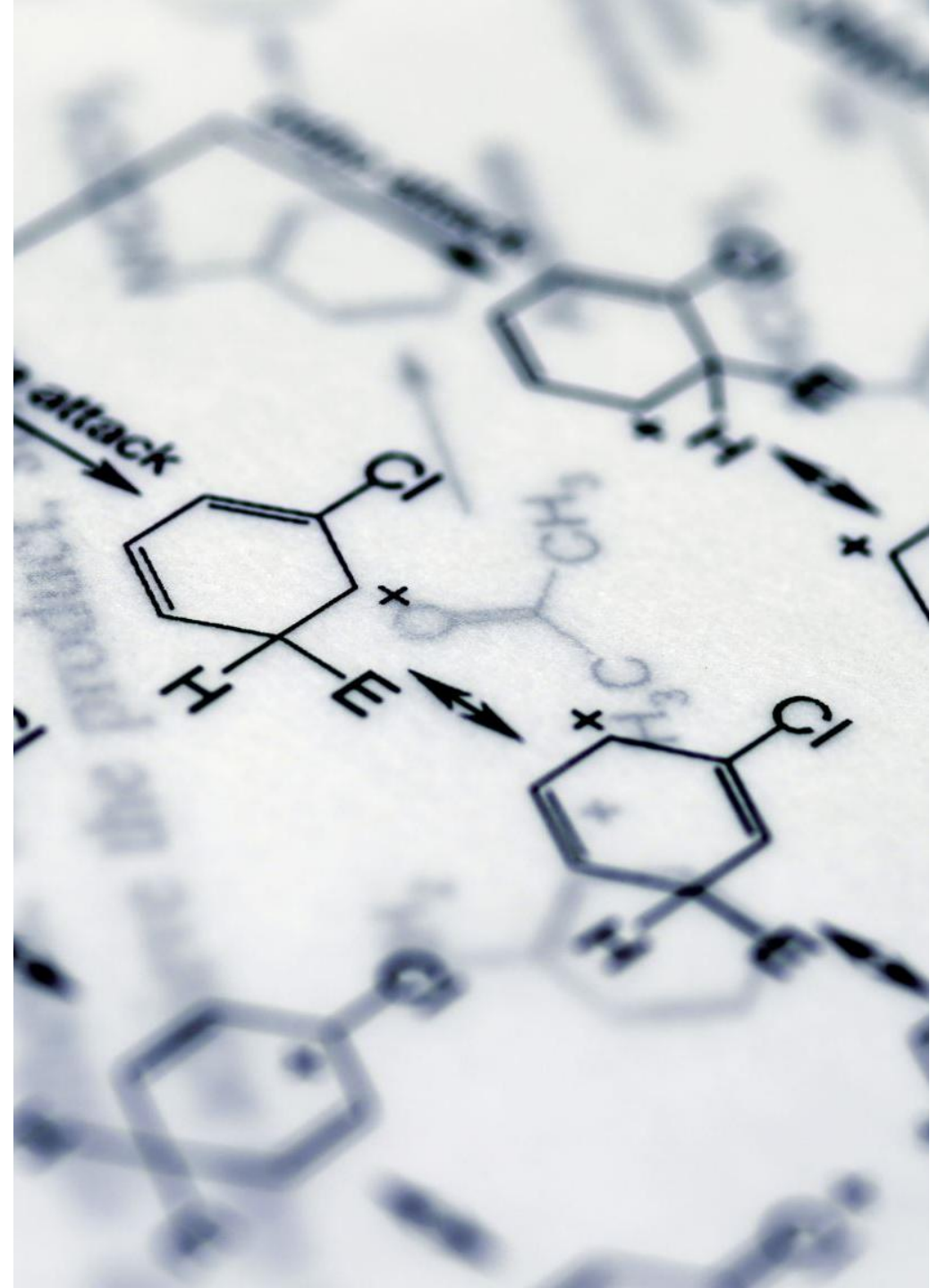

SUIVI THÉRAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DES ANTI-INFECTIEUX : PROBLÉMATIQUES PK/PD

Dr Ronan BELLOUARD

Laboratoire de pharmacologie – toxicologie

CHU de Nantes



DOSER LES MÉDICAMENTS CHEZ LES PATIENTS,
À QUOI ÇA SERT ? 🤔

DOSER LES MÉDICAMENTS CHEZ LES PATIENTS, À QUOI ÇA SERT ? 🤔

Objectifs

→ Adapter la posologie de manière **individualisée** au patient

Pourquoi ?

→ Facteurs de **variabilité** pharmacocinétique (PK)

→ Prévenir la **toxicité** liée à un surdosage

→ Rechercher l'**efficacité** thérapeutique

Et aussi... vérifier l'**observance**

PHARMACOCINÉTIQUE D'UN MÉDICAMENT



→ **ABSORPTION**

- Voie d'administration : orale, parentérale...



→ **DISTRIBUTION**

- Répartition dans l'organisme : compartiment sanguin, tissus



→ **MÉTABOLISATION**

- Enzymes hépatiques



→ **ÉLIMINATION**

- Rénale, hépato-biliaire

**QUELS FACTEURS DE VARIABILITÉ
PHARMACOCINÉTIQUE CONNAISSEZ-VOUS ?**



FACTEURS DE VARIABILITÉ PK ET CONSÉQUENCES

- **ABSORPTION** : malabsorption, pH gastrique, gastrectomie...
- **DISTRIBUTION** : grossesse, grands brûlés, poids extrêmes...
- **MÉTABOLISATION** : interactions médicamenteuses, cytolysé hépatique...
- **ÉLIMINATION** : insuffisance rénale, hyperdébit rénal, insuffisance hépatocellulaire, dialyse...

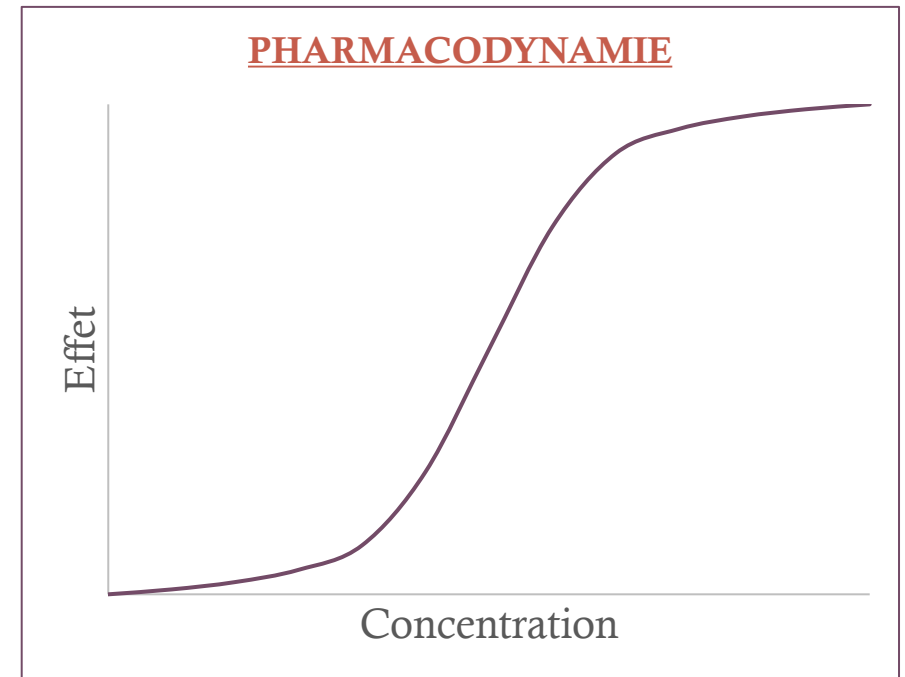


RISQUES : la dose « standard » n'est plus adaptée au patient

- **INEFFICACITÉ** par sous-dosage
- **TOXICITÉ** par surdosage

PRÉREQUIS POUR LE SUIVI THÉRAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE (STP)

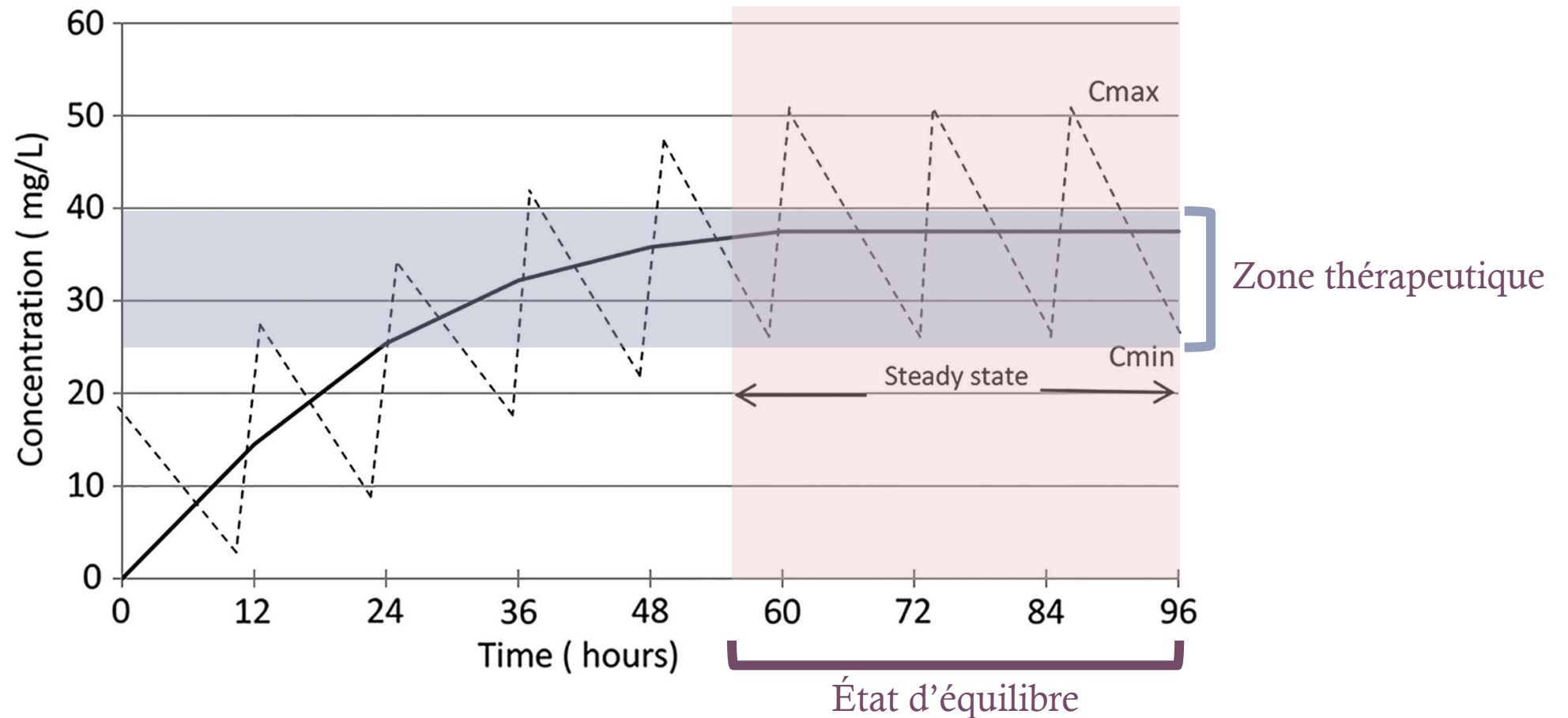
- Existence d'une **relation concentration–effet**
- **Valeurs de référence** pour l'efficacité et/ou la toxicité
- Médicament présent dans un compartiment **accessible au prélèvement**
 - En pratique : dosage plasmatique ou sanguin



QUAND PRÉLEVER ?

- Quand le médicament est à **l'état d'équilibre** dans l'organisme
De manière usuelle, attendre 5 demi-vies après l'initiation du traitement

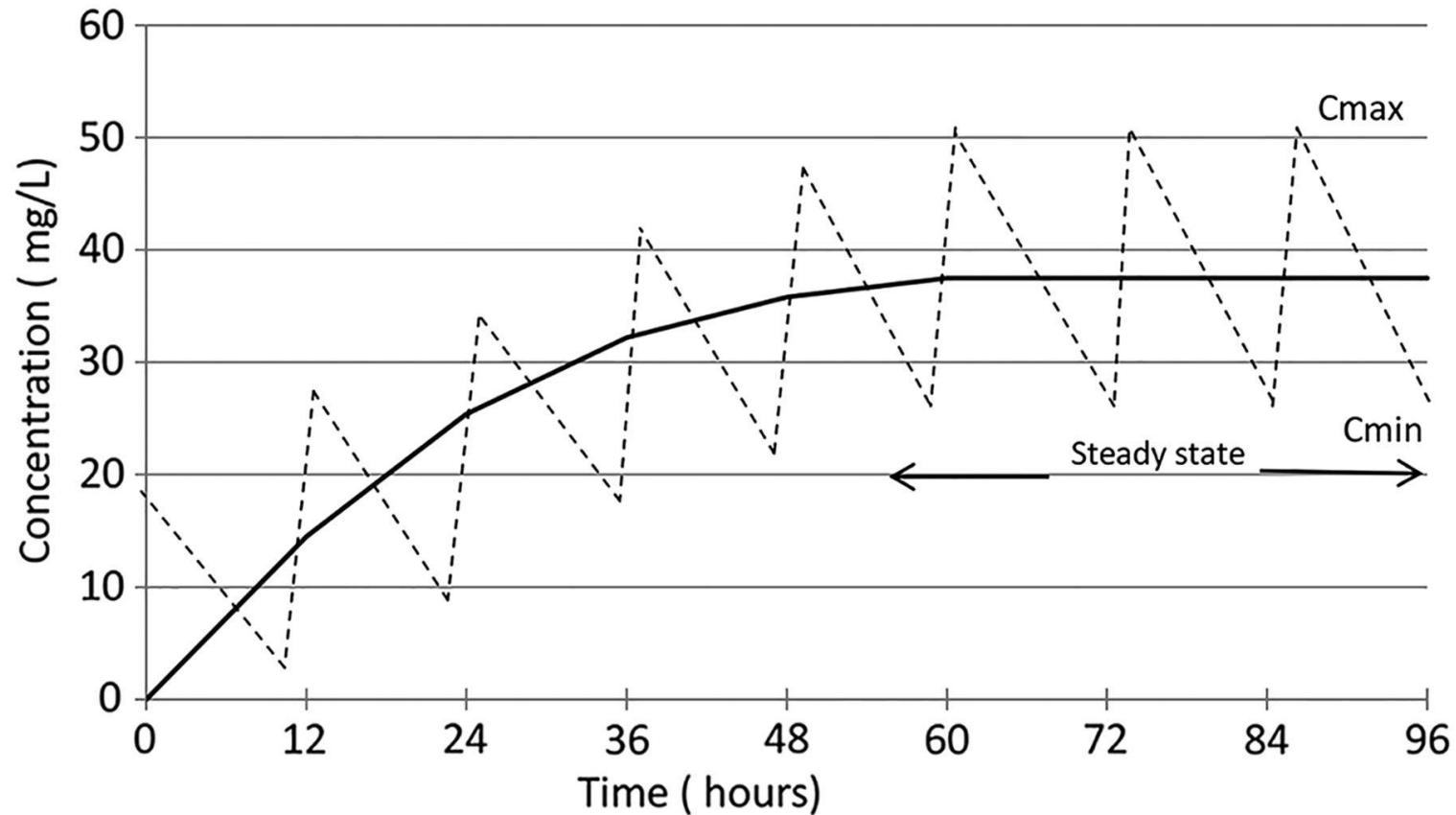
QUAND PRÉLEVER ?



QUAND PRÉLEVER ?

- Quand le médicament est à **l'état d'équilibre** dans l'organisme
- À un **temps « interprétable »** de la courbe pharmacocinétique
 - Valeurs de référence établies à temps précis de prélèvement

QUAND PRÉLEVER ?



QUAND PRÉLEVER ?

- Quand le médicament est à **l'état d'équilibre** dans l'organisme
- À un **temps « interprétable »** de la courbe pharmacocinétique
Valeurs de référence établies à temps précis de prélèvement



En pratique : en fonction des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du médicament

QUELS ANTI-INFECTIEUX DOSER ?

Bénéfice avéré ou fortement recommandé par les experts :

AMINOSIDES	Gentamicine, amikacine, tobramycine
BÊTALACTAMINES	Amoxicilline, céfazoline, céfépime, pipéracilline, ceftriaxone, ceftazidime, méropénem, imipénem...
GLYCOPEPTIDES	Vancomycine, teicoplanine
LINEZOLIDE	
VORICONAZOLE	

Mais bénéfice probable pour les autres anti-infectieux également (dalbavancine, daptomycine, fluoroquinolones...)

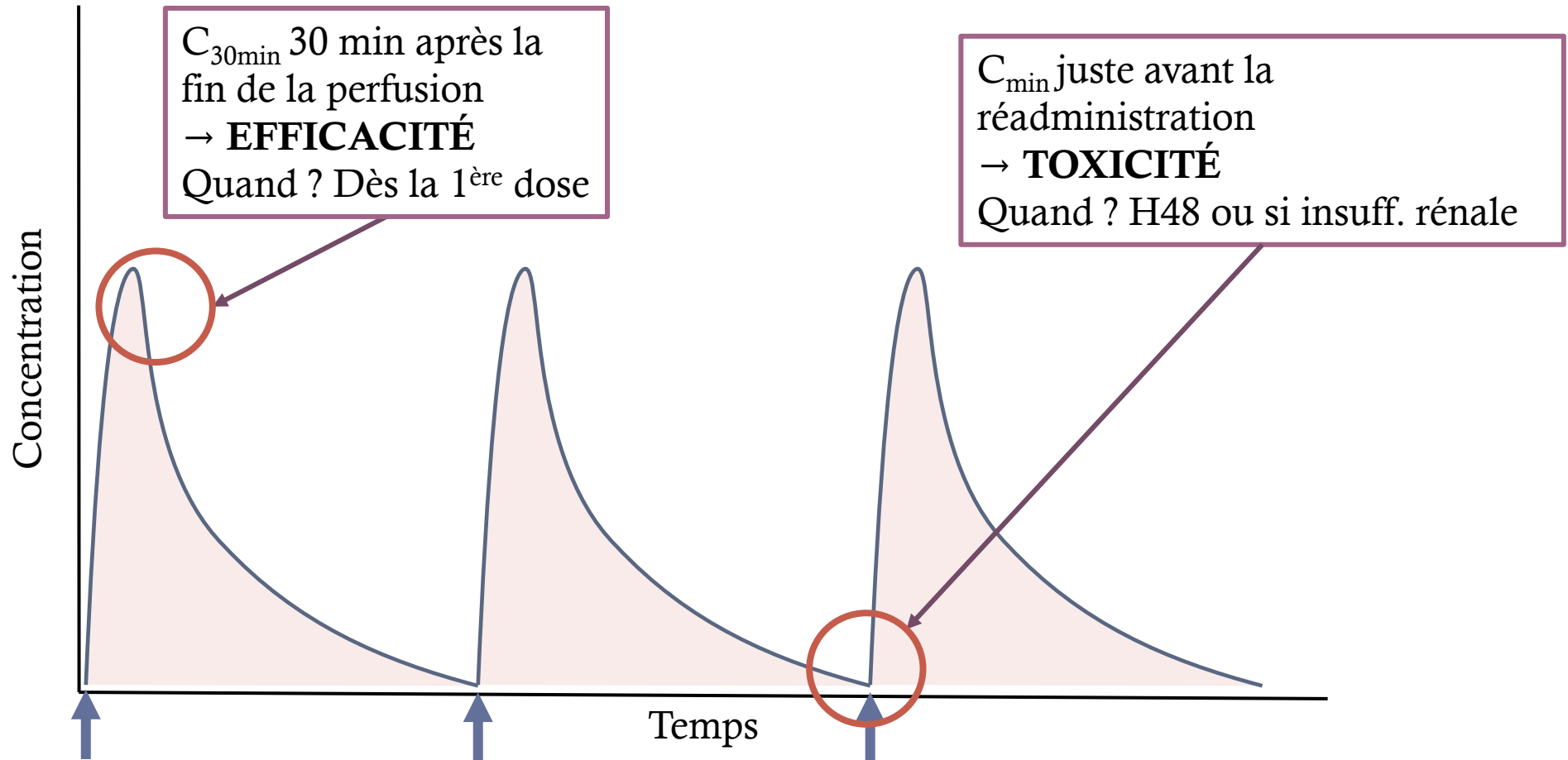
LES AMINOSIDES

- Amikacine, gentamicine, tobramycine
 - Fixation aux ribosomes bactériens → inhibition de la synthèse protéique
 - Élimination **rénale**
- **Efficacité** dépend de la **concentration maximale C_{\max}** par rapport à la CMI
- **$C_{30\min}$ après la fin de la perfusion** (« pic ») : reflète la C_{\max}
- Dès la 1^{ère} injection chez les patients sévères
- **Toxicité** dépend de l'exposition dans le temps : **concentration résiduelle C_{\min}**
- Si durée de traitement > 5 jours
 - À faire dès H48 ou si insuffisance rénale

TOXICITÉ DES AMINOSIDES

- **Ototoxicité**
 - Cochléaire (audition) et/ou vestibulaire (équilibre)
 - Mécanisme mal élucidé (récepteurs NMDA, radicaux libres)
- **Néphrotoxicité**
 - Accumulation dans les cellules épithéliales du tube contourné proximal
- Si résiduelle (C_{\min}) > 2,5 mg/L (amikacine) ou > 0,5 mg/L (gentamicine, tobramycine) → espacement des doses

LES AMINOSIDES EN PRATIQUE



LES BÊTALACTAMINES

- Inhibition de la synthèse de protéines de la paroi bactérienne
 - Élimination **rénale**
- **Efficacité** dépend de la fraction de temps passé avec une concentration libre au-dessus de $n \times$ CMI entre 2 administrations
- En pratique :
- C_{\min} si administration discontinue
 - $C_{\text{éq}}$ si administration continue

Pénicillines

Amoxicilline

Cloxacilline

Oxacilline

Pipéracilline

Témocilline

Carbapénèmes

Imipénem

Ertapénem

Méropénem

Céphalosporines

Céfazoline

Céfotaxime

Ceftriaxone

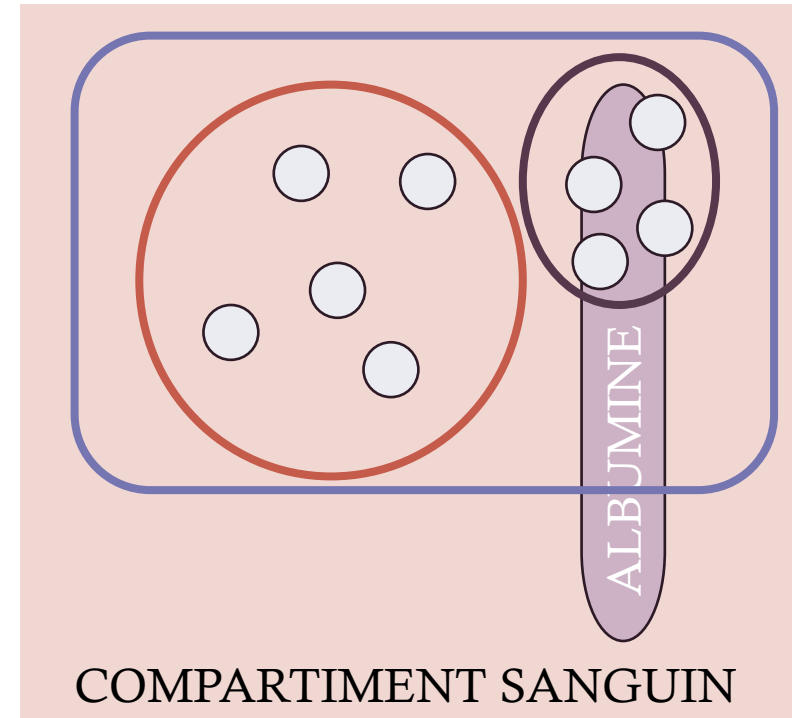
Céfotaxime

Ceftazidime

Céfépime

LES BÊTALACTAMINES

- Les bêtalactamines se lient aux protéines plasmatiques (albumine)
- **Concentration totale (C_t) = concentration liée (C_b) + concentration libre/non liée (C_u)**
- L'effet pharmacologique dépend de C_u
- **En pratique :**
 - **La concentration mesurée est la concentration totale**
 - **La concentration libre est estimée**



TOXICITÉ DES BÊTALACTAMINES

- **Toxicité neurologique**
 - Toxicité dose-dépendante
 - Relation entre toxicité neurologique et C_{\min} démontrée pour certaines bêtalactamines

Table 1. Convulsing activity of beta-lactams compared to penicillin G [14,24].

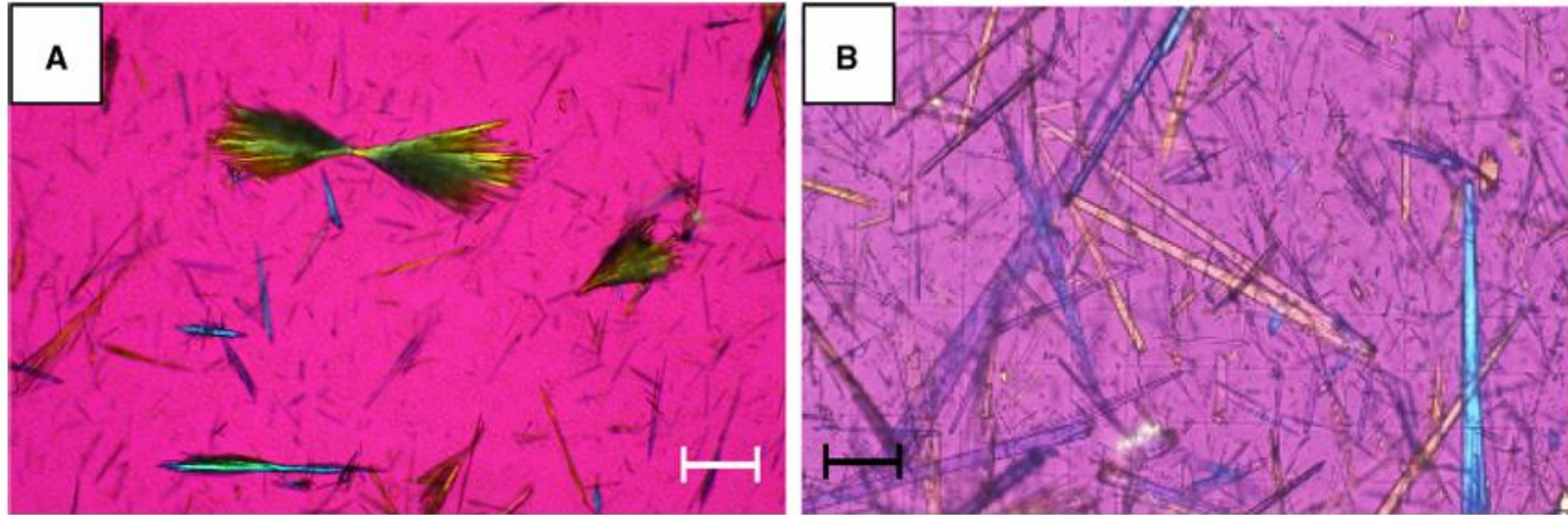
Beta-Lactam	Relative Pro-Convulsive Activity (Reference: Penicillin G = 100)
Cefazolin	294
Cefepime	160
<i>Penicillin G</i>	100
Imipenem	71
Aztreonam	42
Ampicillin	21
Ceftazidime	17
Meropenem	16
Ceftriaxone	12
Piperacillin	11
Cefotaxime	8.8
Cefoxitine	1.8

Roger, C. & Louart, B. Beta-Lactams Toxicity in the Intensive Care Unit: An Underestimated Collateral Damage? *Microorganisms* **9**, 1505 (2021).

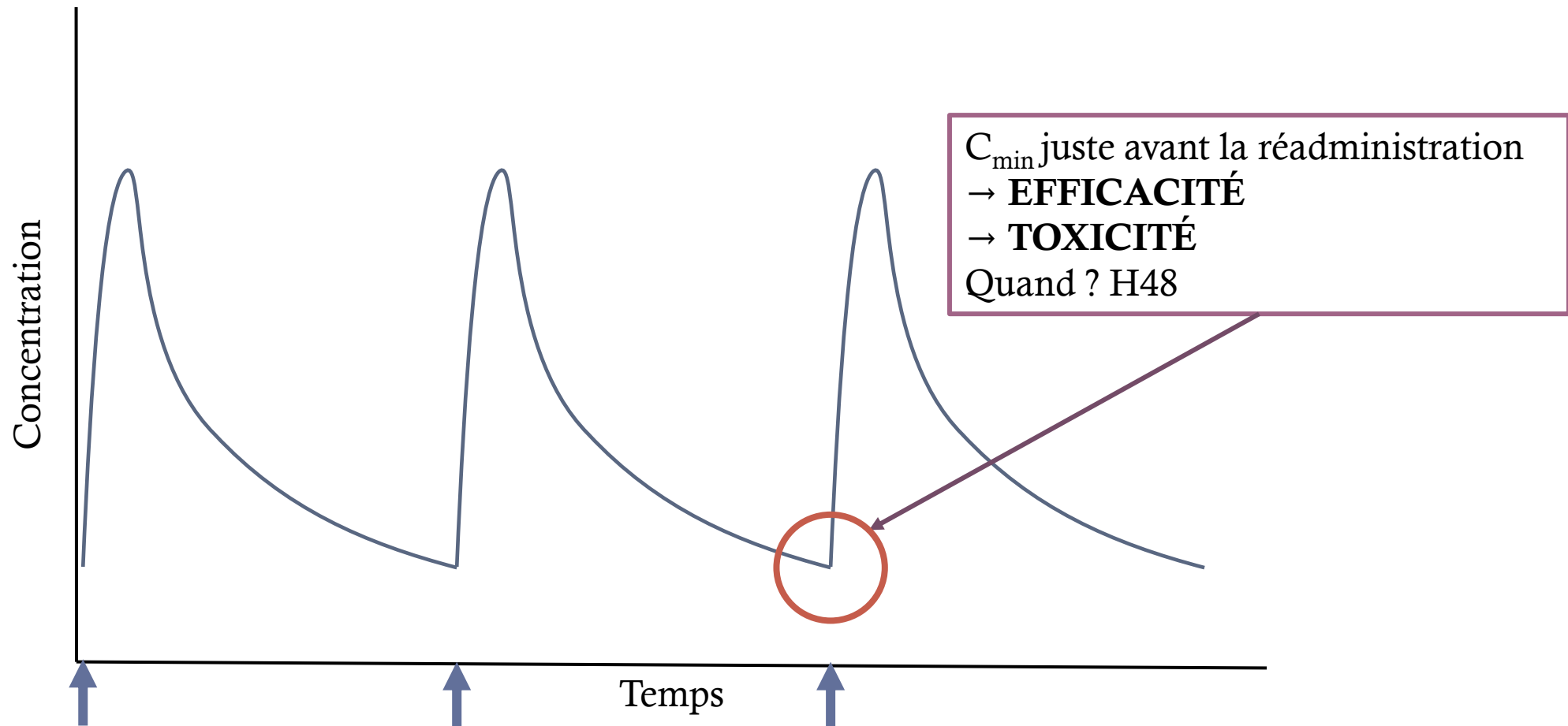
TOXICITÉ DES BÊTALACTAMINES

- **Toxicité rénale**
 - Toxicité dose-dépendante
 - Risque associé notamment à l'amoxicilline et la ceftriaxone
 - Néphropathie aiguë par cristallisation de l'antibiotique au niveau tubulaire entraînant des lésions (hématurie) et une insuffisance rénale aiguë
 - Pour la ceftriaxone, possible formation de lithiases ou pseudolithiases entraînant une insuffisance rénale aiguë obstructive

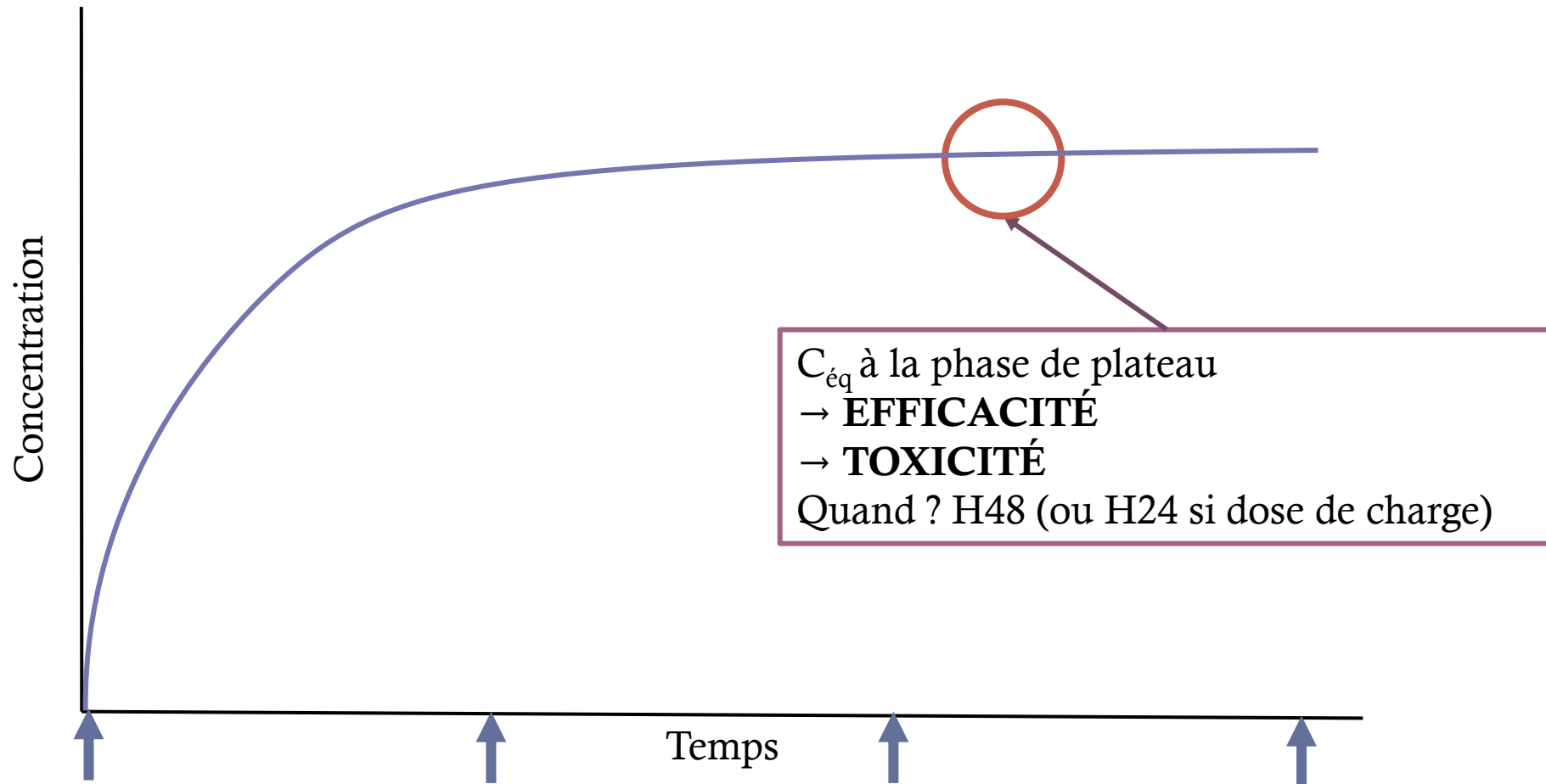
TOXICITÉ DES BÊTALACTAMINES



LES BÊTALACTAMINES EN PRATIQUE – ADMINISTRATION DISCONTINUE



LES BÊTALACTAMINES EN PRATIQUE – ADMINISTRATION CONTINUE



CAS CLINIQUE 1

Mr J, 75 ans

Fièvre + sepsis, souffle cardiaque

Échocardiographie : présence de végétations

Initiation d'une antibiothérapie probabiliste par amoxicilline + céfazoline + gentamicine

CAS CLINIQUE 1

Quels examens biologiques complémentaires vous semblent essentiels avant de débuter l'antibiothérapie ?

CAS CLINIQUE 1

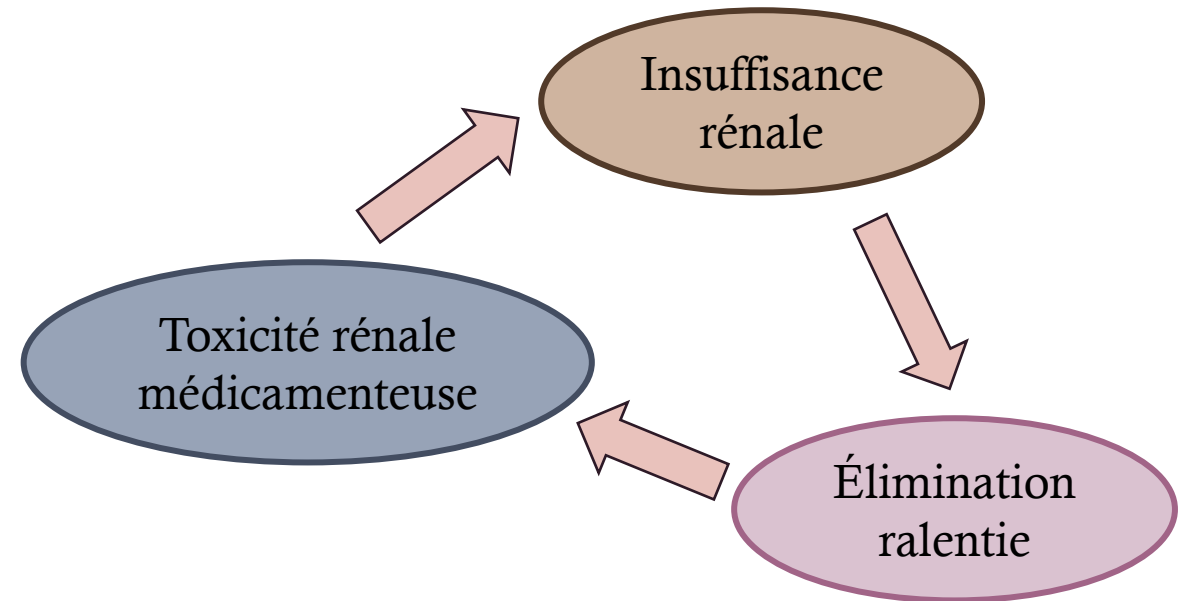
Le DFG est de 46 mL/min/1,73m² (créatinine = 130 µmol/L). Quel impact de l'insuffisance rénale sur l'antibiothérapie ?

- Risque d'inefficacité
- Aucun impact
- Risque de toxicité

CAS CLINIQUE 1

Les bêtalactamines (amoxicilline, céfazoline, ceftriaxone...) et les aminosides (gentamicine, amikacine, tobramycine) sont éliminées par le rein

Insuffisance rénale = risque de surdosage



CAS CLINIQUE 1

Le traitement est débuté avec des posologies adaptées à la fonction rénale :

- Amoxicilline : 7 g/24h en perfusion continue
- Céfazoline : 4 g/24h en perfusion continue
- Gentamicine : 3 mg/kg

CAS CLINIQUE 1

Pour quels antibiotiques réalisez-vous une dose de charge ?

- Pour l'amoxicilline
- Pour la céfazoline
- Pour la gentamicine
- Aucun des trois

CAS CLINIQUE 1

Intérêt de la dose de charge

→ Clinique : atteinte plus rapide des concentrations efficaces dans les infections sévères

→ STP : atteinte plus rapide de l'état d'équilibre ce qui permet de réaliser des dosages plus précocement (à partir de H24 pour les bêtalactamines)

CAS CLINIQUE 1

Un dosage de la concentration résiduelle C_{\min} de gentamicine est réalisé. Résultat élevé à 2,9 mg/L (normale : < 2,5 mg/L). Quelles sont les propositions correctes ?

- Il existe un risque d'ototoxicité
- Il existe un risque de néphrotoxicité
- Il faut diminuer la dose journalière
- Il faut espacer les doses

CAS CLINIQUE 1

Le patient se dégrade sur le plan neurologique avec survenue d'un syndrome confusionnel. Le dernier dosage de céfazoline est élevé : 124 mg/L (normale 40 – 80 mg/L). Que faut-il faire ?

- Il faut suspendre le traitement par céfazoline
- Il faut diminuer la dose de céfazoline
- Il faut remplacer la céfazoline par un autre antibiotique
- Il n'y pas de surdosage, le patient a été prélevé du côté de la perfusion
- Le syndrome confusionnel est entièrement imputable au surdosage en céfazoline

CAS CLINIQUE 1

Dernière créatinine = 184 $\mu\text{mol/L}$

→ Variations de la fonction rénale = variations PK = risque de sous- ou surdosage

Rôle des paramédicaux

- Surveiller la survenue des signes de toxicité (neurologique, néphrologique)
- Effectuer les prélèvements sanguins au moment approprié
- Surveiller les variations de fonction rénale et la mettre en relation avec les concentrations mesurées et les posologies administrées

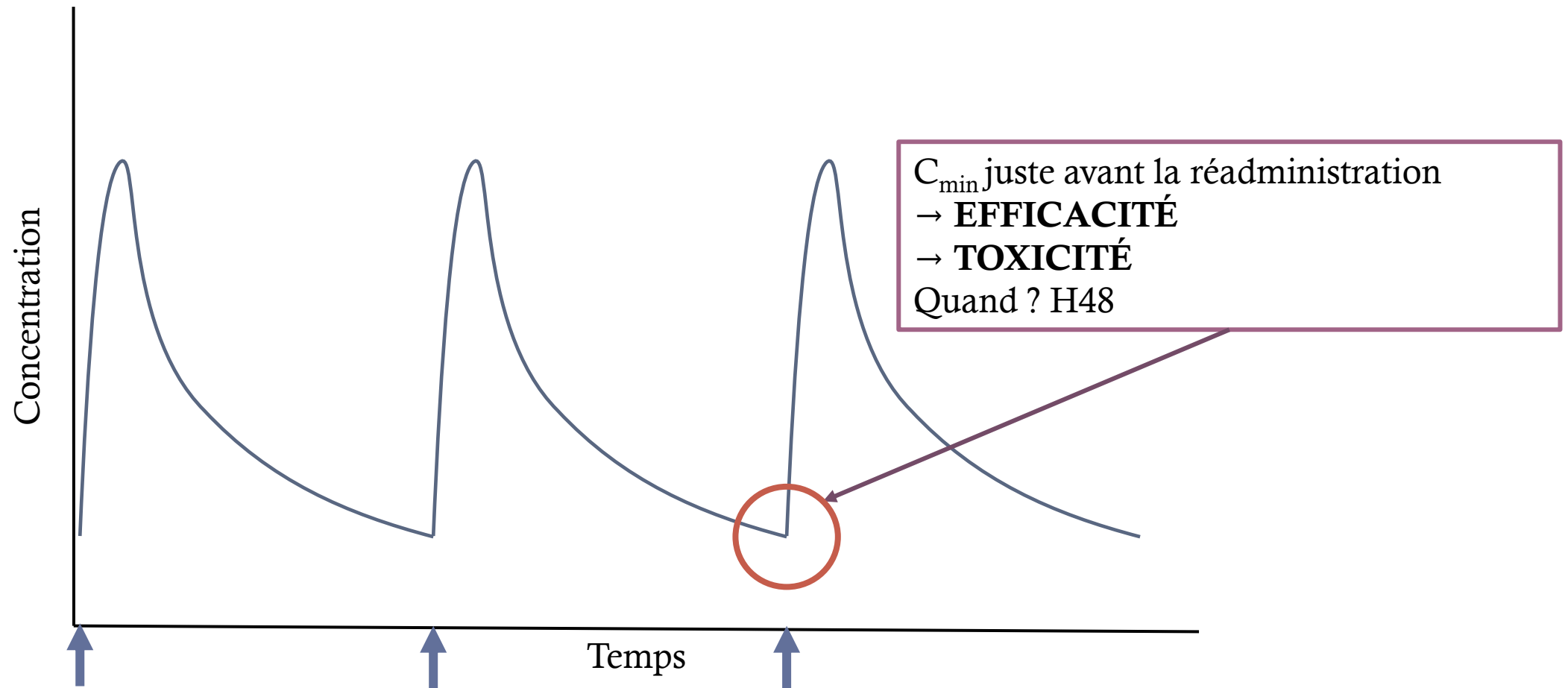
VANCOMYCINE

- Fixation sur protéine précurseur de la paroi → inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne
 - Action sur les bactéries Gram + uniquement
 - Élimination **rénale**
 - Administration sur voie veineuse réservée (risque de précipitation en présence d'autres molécules)
- **Efficacité** dépend de la fraction de temps passé avec une concentration libre au-dessus de $n \times \text{CMI}$ entre 2 administrations
- En pratique :
- **C_{\min} si administration discontinue**
 - **$C_{\text{éq}}$ si administration continue**

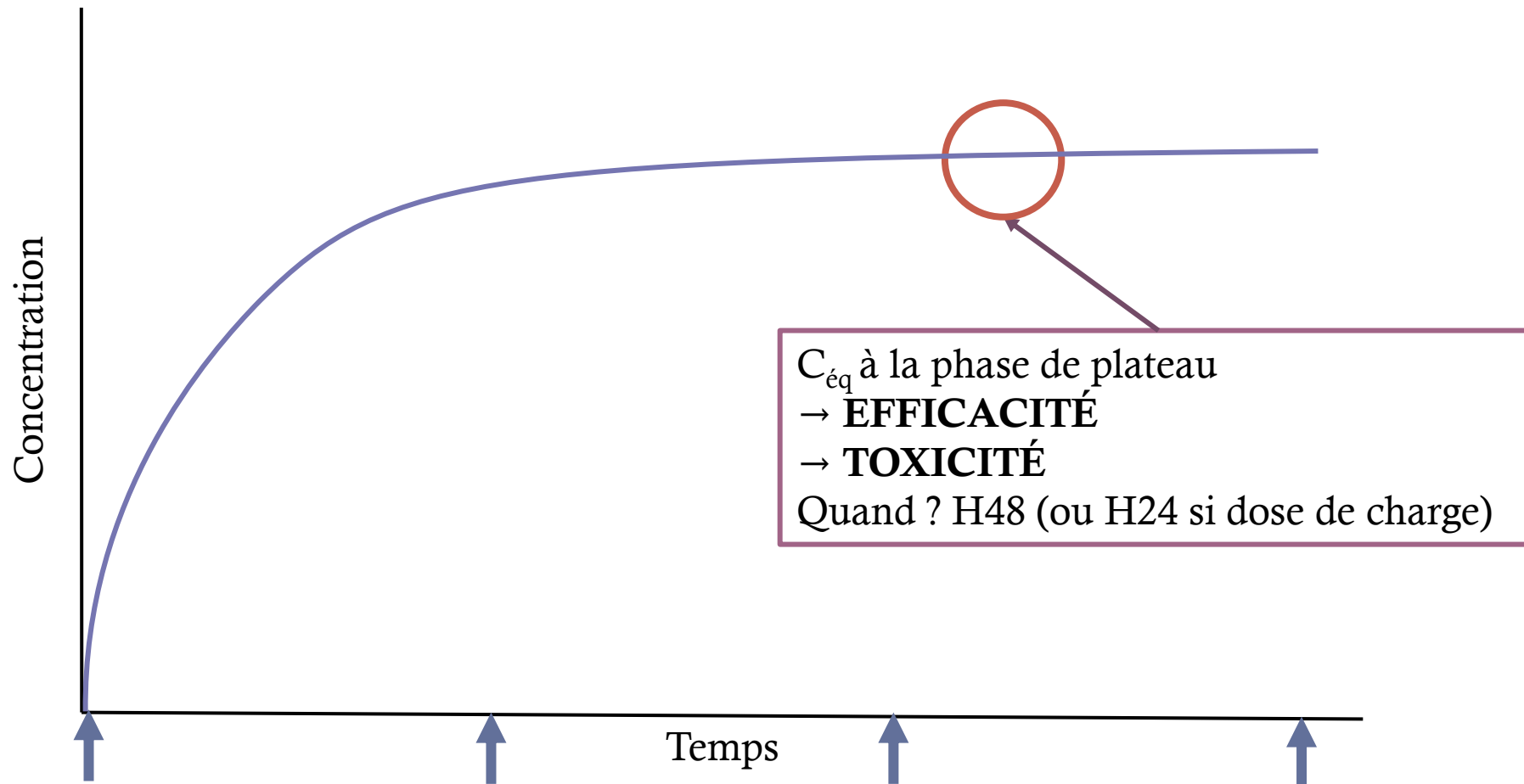
TOXICITÉ DE LA VANCOMYCINE

- **Toxicité dose-dépendante**
 - Néphrotoxicité
 - Ototoxicité ?
- Réaction érythémateuse fébrile (*red man syndrome*) si injection trop rapide (> 1 g/60 min)

LA VANCOMYCINE EN PRATIQUE – ADMINISTRATION DISCONTINUE



LA VANCOMYCINE EN PRATIQUE – ADMINISTRATION CONTINUE



VORICONAZOLE

- Antifongique inhibant la synthèse de l'ergostérol → perte de l'intégrité structurale et fonctionnelle de la membrane cellulaire fongique
 - Métabolisation par les cytochromes hépatiques
 - Administration per os ou IV
- **Efficacité** dépend de la **concentration minimale** C_{\min} et du ration C_{\min}/CMI

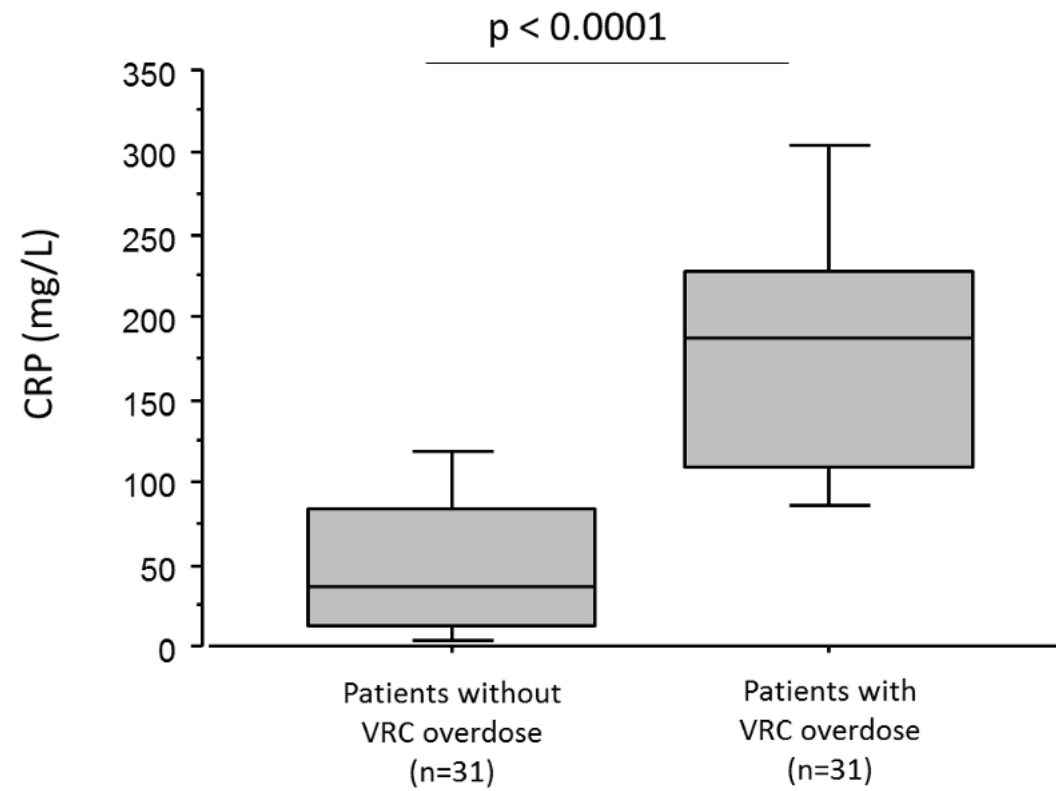
VORICONAZOLE

Facteurs de variabilité pharmacocinétique

- Métabolisé par et inhibiteur des CYP2C19, CYP3A4 et CYP2C9 : nombreuses interactions (antiépileptiques, anticoagulants, antirétroviraux, immunosuppresseurs...)
- Rôle du polymorphisme génétique (CYP2C19)
- Rôle de l'inflammation : inhibition des CYP, augmentation des concentrations de voriconazole

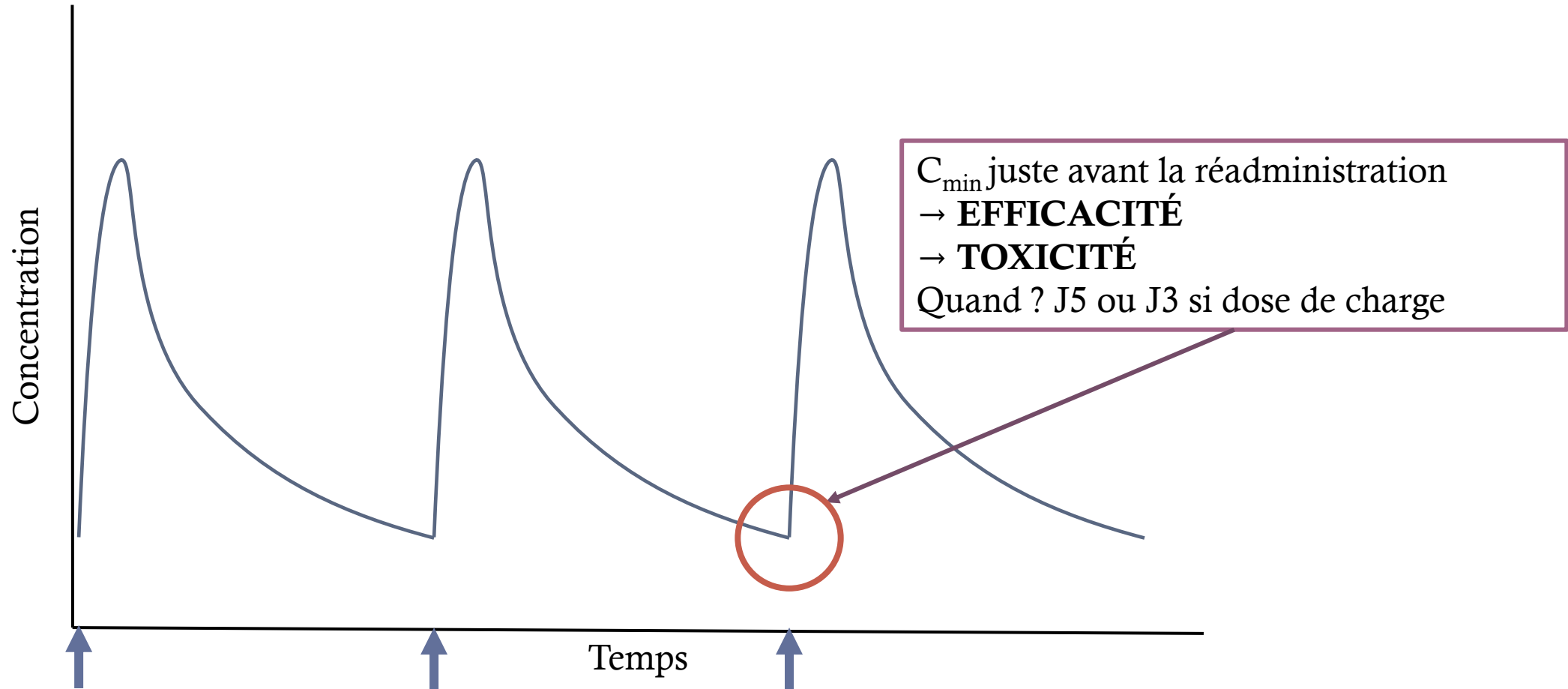
Toxicité neurologique dose-dépendante

→ Intérêt du STP



Gautier-Veyret, E. *et al.* Inflammation is a potential risk factor of voriconazole overdose in hematological patients. *Fundamental & Clinical Pharmacology* **33**, 232–238 (2019).

LE VORICONAZOLE EN PRATIQUE



CAS CLINIQUE 2

Mr D, 60 ans, myélodysplasie en cours de traitement par chimiothérapie.

Hémoptysie, dyspnée, fièvre, neutropénie.

TDM thorax : signes évocateurs d'aspergillose invasive.

CAS CLINIQUE 2

Quels éléments parmi les suivants incluez-vous dans le bilan de 1ère intention pour confirmer le diagnostic et en prévision du traitement antifongique ?

- Hémocultures
- Recherche d'antigènes fongiques (galactomannane, β -D-glucane) dans le sang
- Lavage broncho-alvéolaire
- Bilan hépatique

CAS CLINIQUE 2

TDM thorax : signes évocateurs d'aspergillose invasive

Recherche d'antigènes aspergillaires dans le sérum négative

Un LBA est réalisé : filaments mycéliens à l'examen direct, culture *Aspergillus fumigatus* *complex*, antigène aspergillaire positif

→ Aspergillose invasive probable

Traitement débuté par voriconazole 250 mg x 2/24h per os

CAS CLINIQUE 2

Après 5 jours de traitement, la concentration plasmatique mesurée est de 2,5 mg/L (cible > 1,0 mg/L). Le patient rentre chez lui, et est revu en consultation 1 mois après. Un nouveau dosage est réalisé avec un résultat trop faible à 0,7 mg/L. Quelles sont vos hypothèses ?

CAS CLINIQUE 2

- Observance
- Prise trop rapprochée des repas : mauvaise absorption
- Introduction d'un médicament inducteur des cytochromes : carbamazépine, phénobarbital, rifampicine, ritonavir, phénytoïne...
- Consommation de substances inductrices des cytochromes : millepertuis...

POINTS CLÉS

- Existence de facteurs individuels de **variabilité pharmacocinétique** nécessitant un ajustement des doses
- Importance des **dosages plasmatiques** de médicaments pour optimiser **l'efficacité** et limiter les **effets indésirables**
- Rôle essentiel de l'équipe soignante dans la réalisation des prélèvements aux **temps recommandés**, dans la **surveillance des signes de surdosage**
- **Éducation du patient** sur l'observance, les modalités de prise du médicament, les signes de toxicité à surveiller