

Pharmacocinétique des aminosides

POUR
LES NULS®

Peggy GANDIA
PU-PH

Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie
Institut Fédératif de Biologie, CHU Purpan

UMR1436 - InTheRes
Innovations Thérapeutiques & Résistances
Ecole Vétérinaire de Toulouse



Jeudi 28 novembre
Vendredi 29 novembre
2019

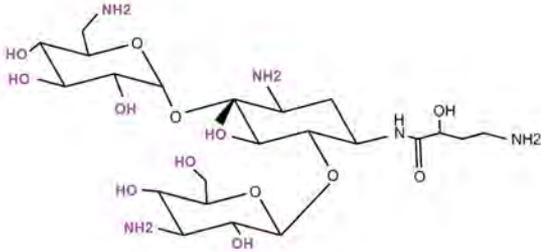
Campus Caggemini
Les Fontaines -
67 route de Chantilly
Gouvieux
60501 Chantilly Cedex
France

7^{es}
JOURNÉES
du GREPI

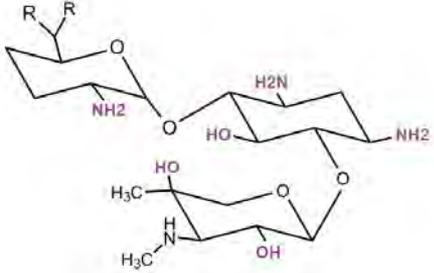
GREPI
Groupement
de Recherche
en Pharmacocinétique
et Toxicologie

SPF

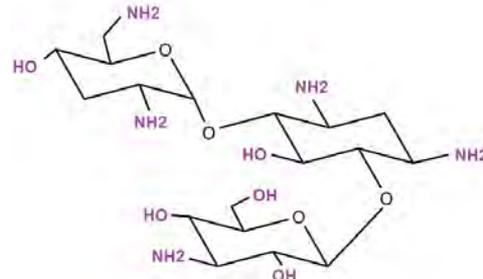
Substances hydrophiles - polaires



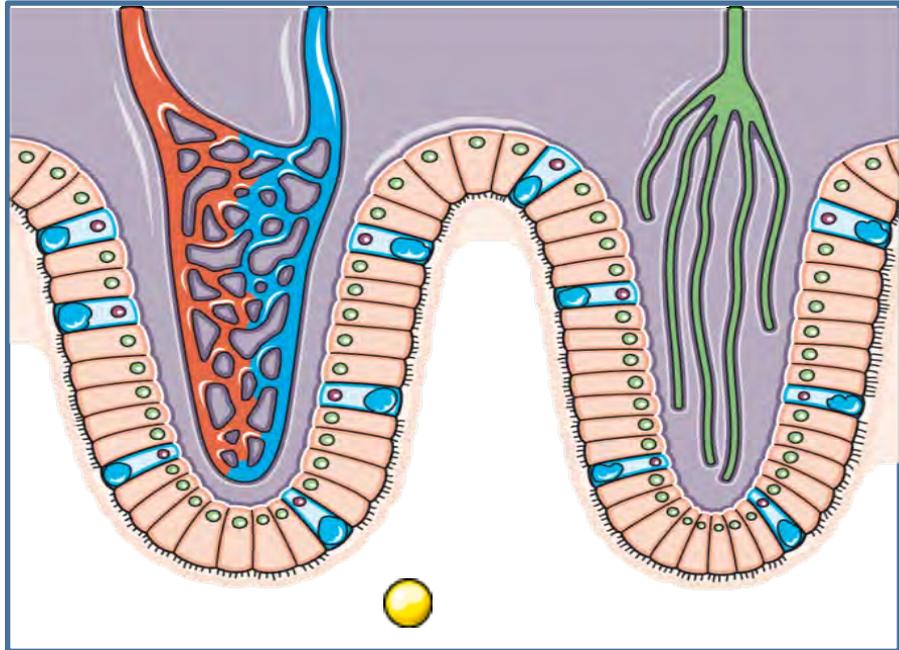
Amikacine



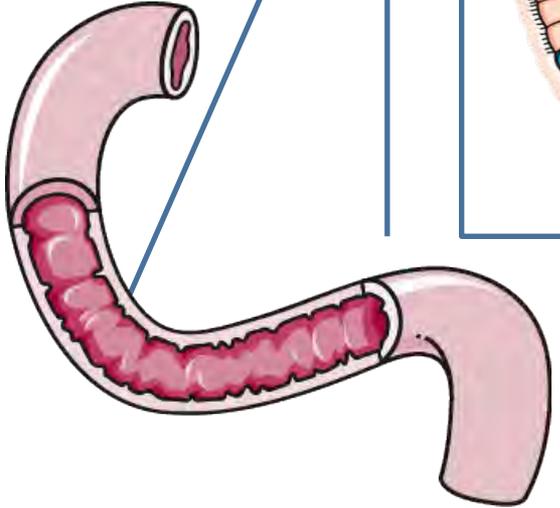
Gentamicine



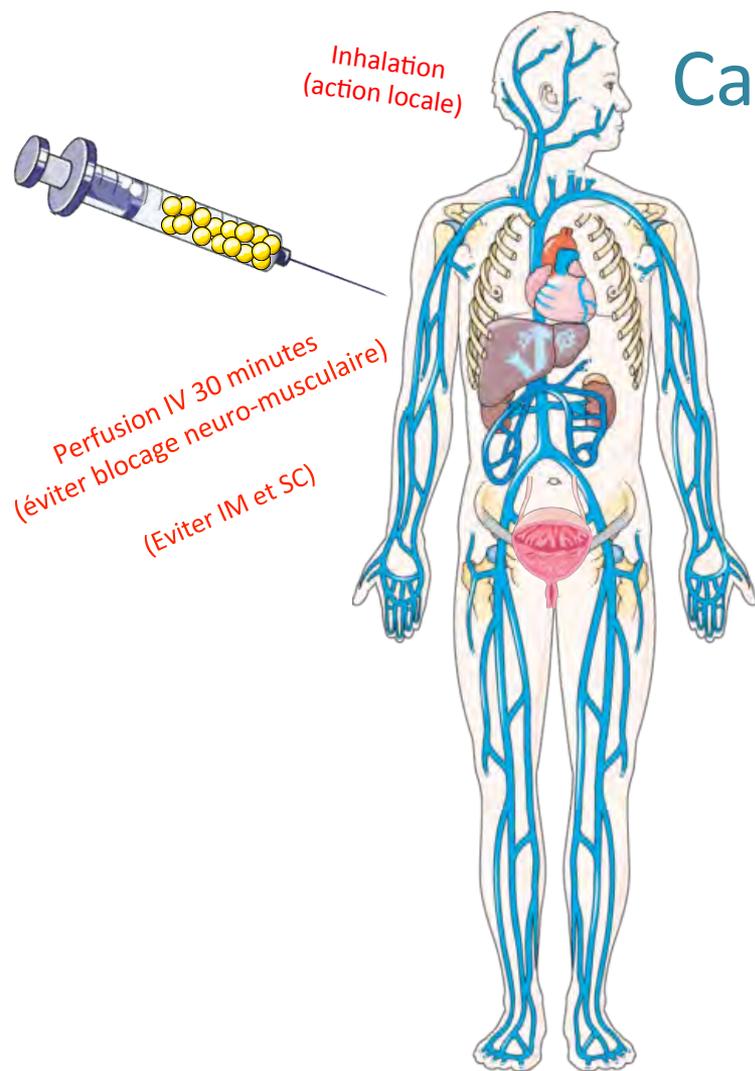
Tobramycine



aminoside



Caractéristiques pharmacocinétiques



- ❑ Distribution rapide dans le compartiment aqueux extracellulaire

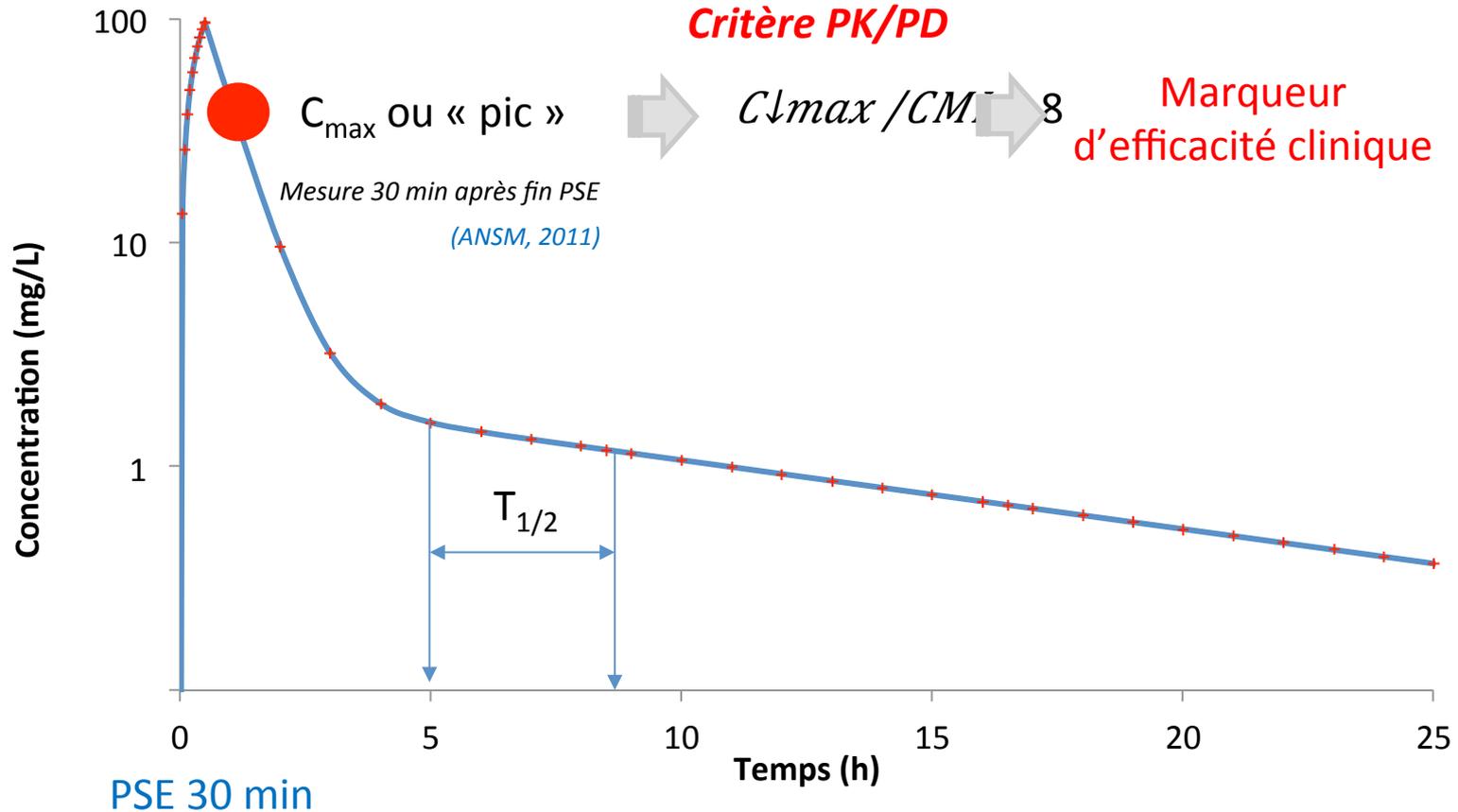
=> $V_d \approx 0.2 \text{ L/kg}$

- ❑ Élimination rénale rapide

=> $Cl_{\text{Rénale}} \approx Cl_{\text{créatinine}}$

$T_{1/2} \approx 2 \text{ h}$

Profil pharmacocinétique

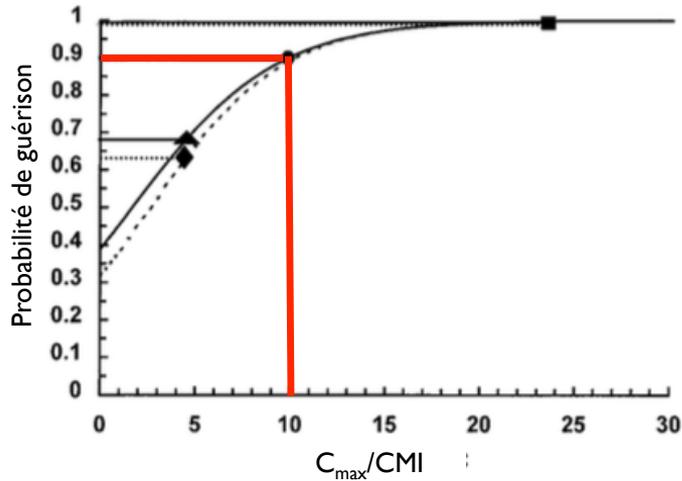


Relation Pharmacocinétique-Efficacité

Relation PK-PD



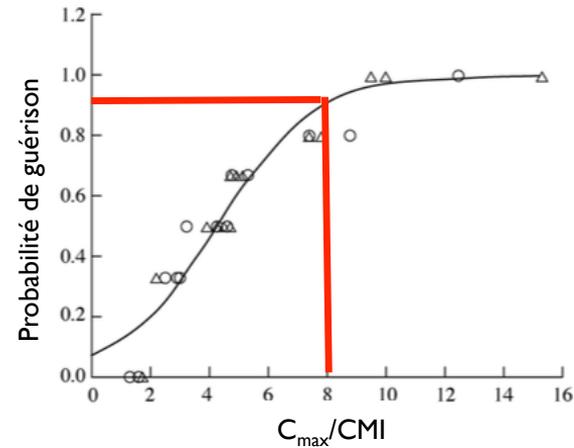
Pneumopathie à bactéries Gram négatif



Plus de 90% des patients sont guéris à J7 quand $C_{max}/CMI > 10$ dès J1

Kashuba et al. Antimicrob Agents Chemother. 1999

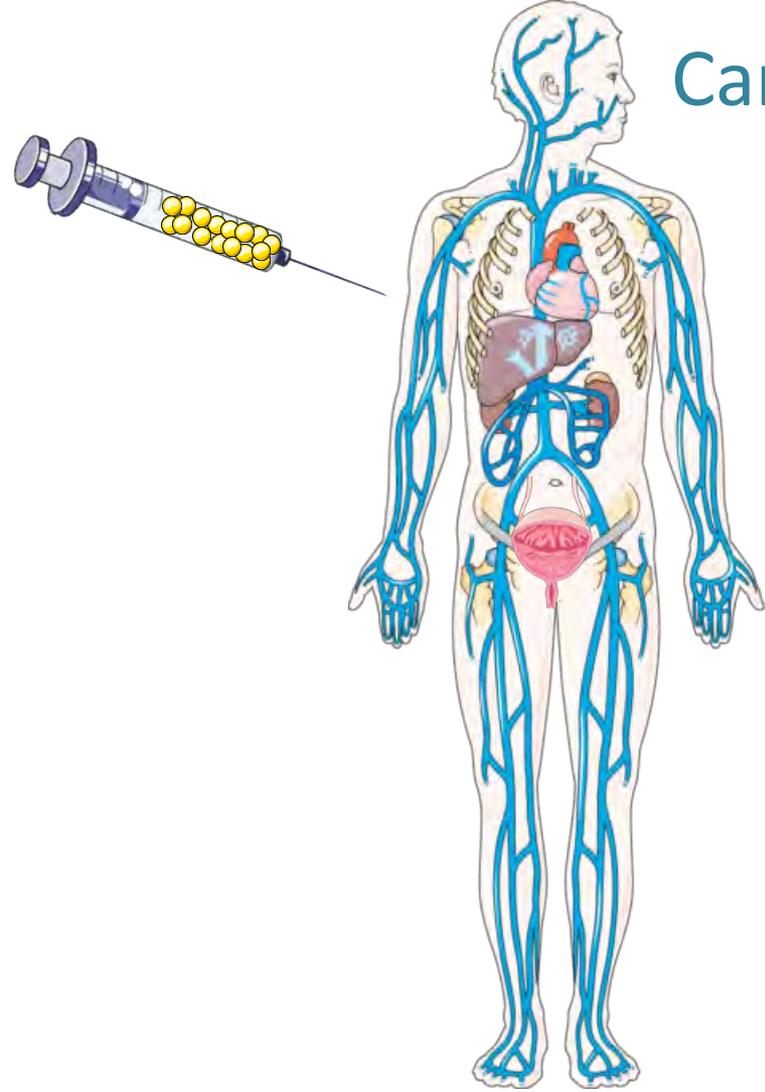
Bactériémie à *Pseudomonas aeruginosa*



Plus de 90% des patients sont guéris pour $C_{max}/CMI > 8$ dès J1

Zelenitsky et al. J Antimicrob Chemother, 2003

Caractéristiques pharmacocinétiques



- ❑ Distribution rapide dans le compartiment aqueux extracellulaire

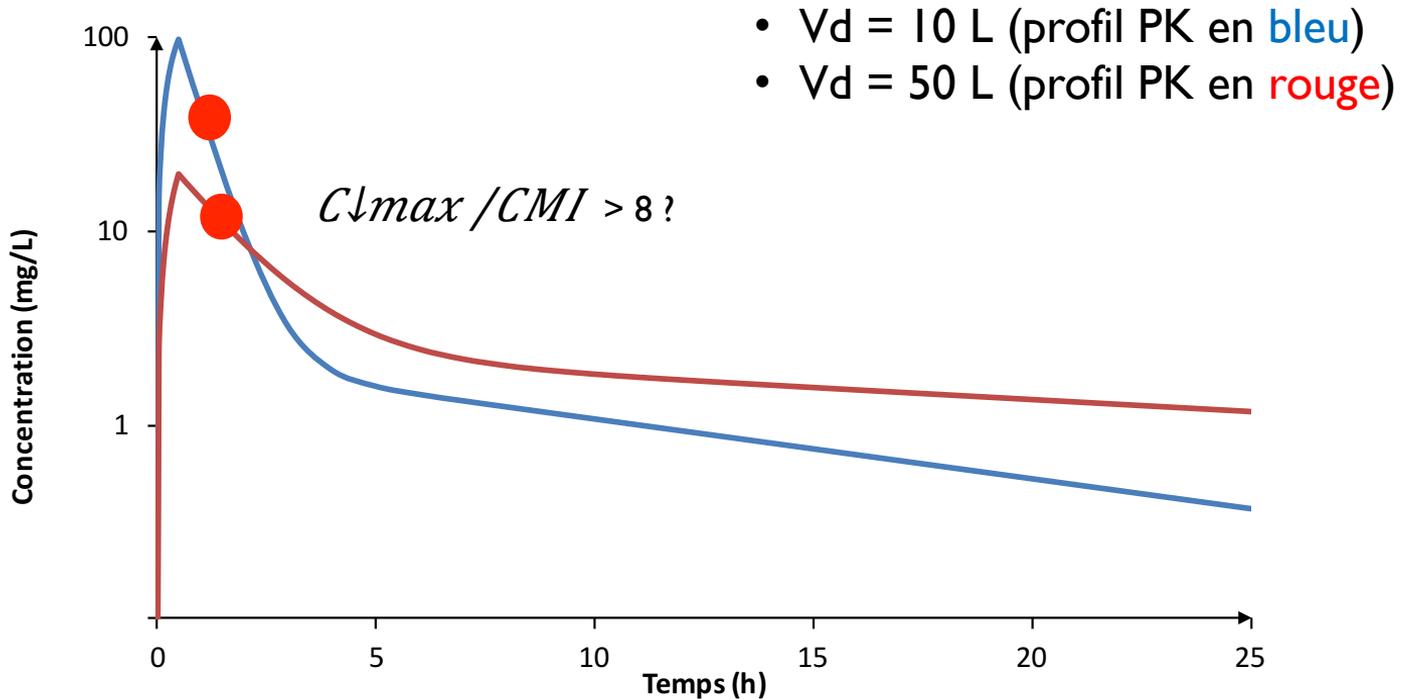
=> $V_d \approx 0.2 \text{ L/kg}$

- ❑ Élimination rénale rapide

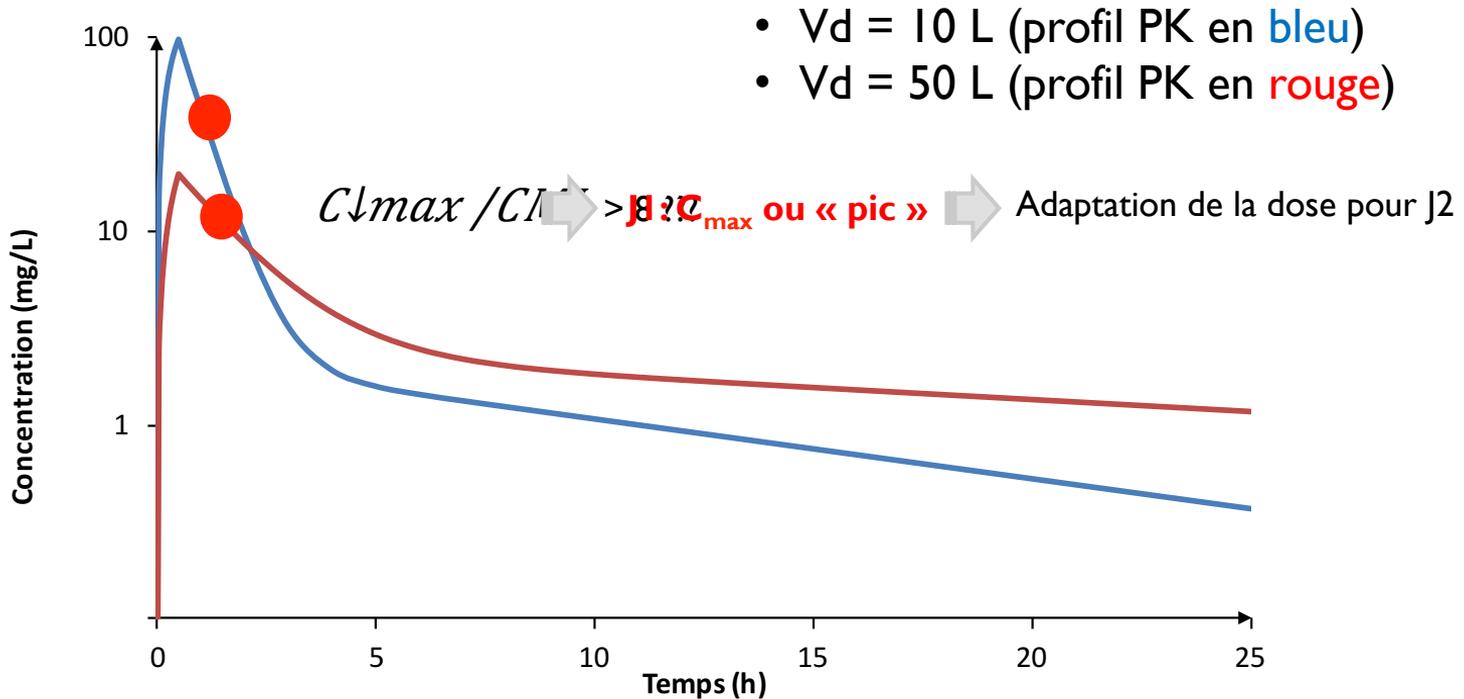
=> $Cl_{\text{Rénale}} \approx Cl_{\text{créatinine}}$

- Choc septique
- Grands brûlés
- Neutropénie fébrile
- Ventilation mécanique
- Polytraumatisés
- **Mucoviscidose**

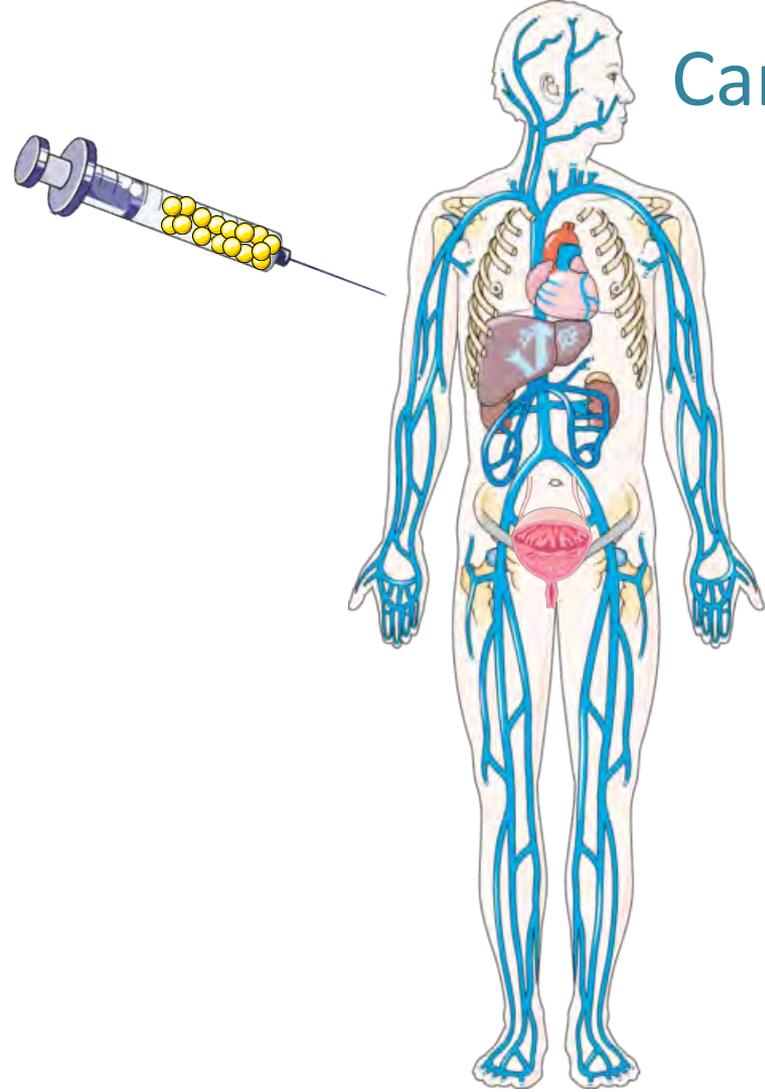
Augmentation du volume de distribution



Augmentation du volume de distribution



Caractéristiques pharmacocinétiques



- ❑ Distribution rapide dans le compartiment aqueux extracellulaire

=> $V_d \approx 0.2 \text{ L/kg}$

- ❑ Élimination rénale rapide

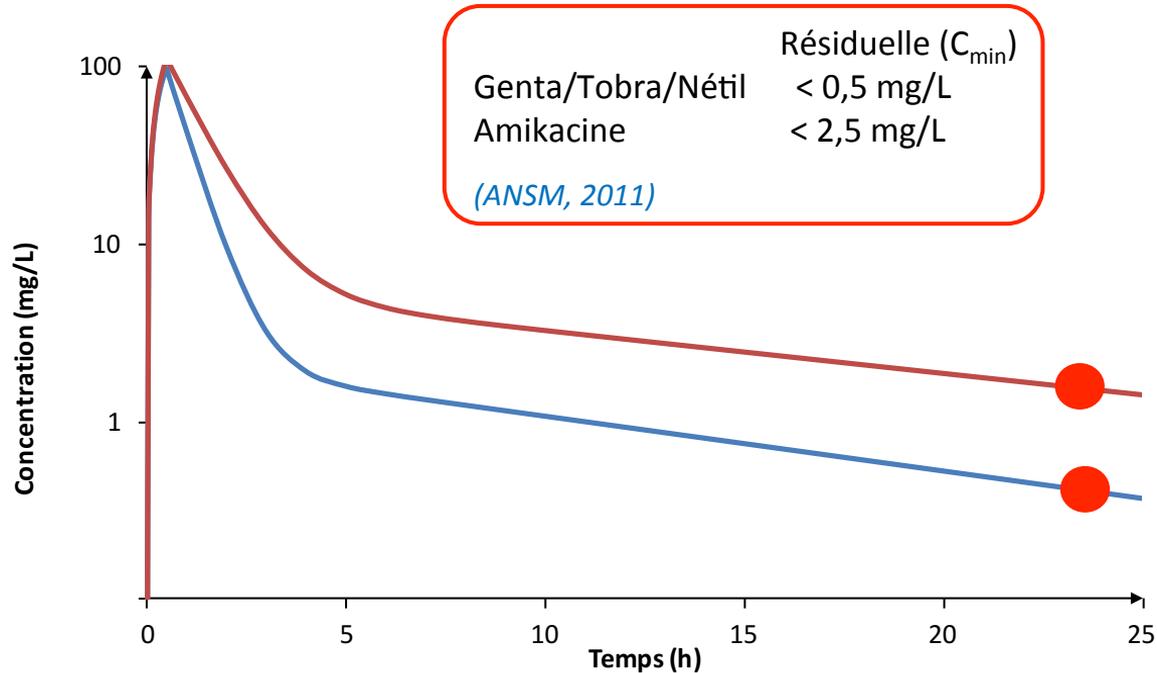
=> $Cl_{\text{Rénale}} \approx Cl_{\text{créatinine}}$

- Choc septique
- Grands brûlés
- Neutropénie fébrile
- Ventilation mécanique
- Polytraumatisés
- **Mucoviscidose**

Diminution de la clairance rénale

$Cl_{\text{créat}} = 40 \text{ mL/min}$ (courbe en rouge)

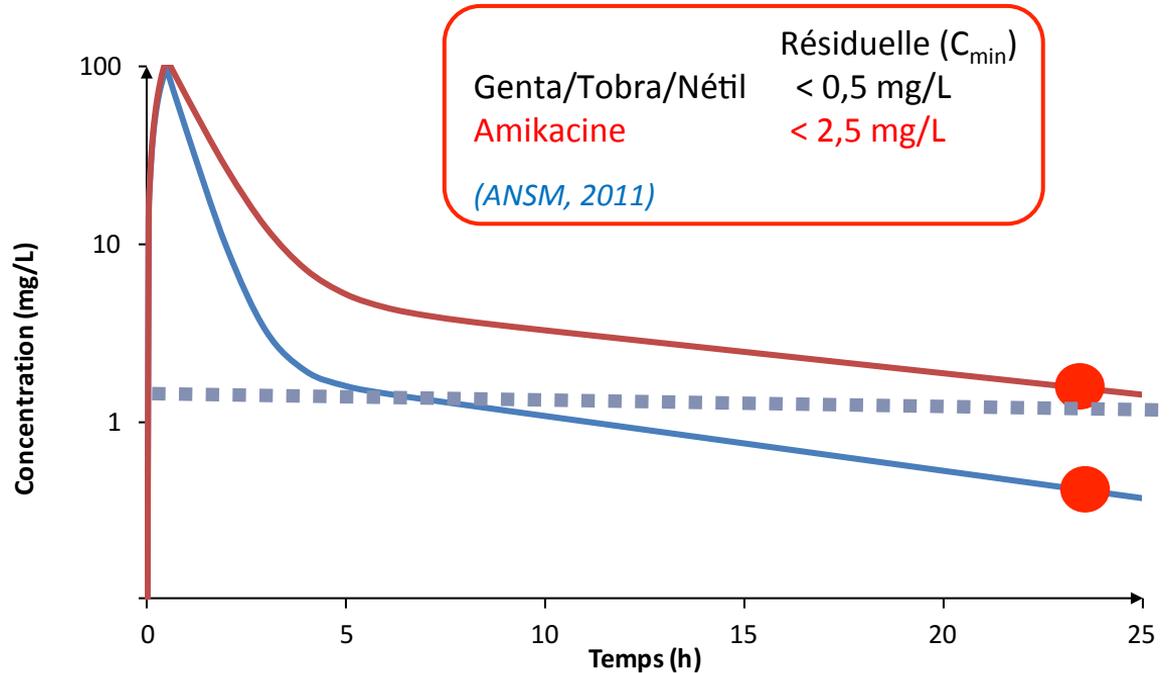
$Cl_{\text{créat}} = 120 \text{ mL/min}$ (courbe en bleu)



Diminution de la clairance rénale

$Cl_{\text{créat}} = 40 \text{ mL/min}$ (courbe en rouge)

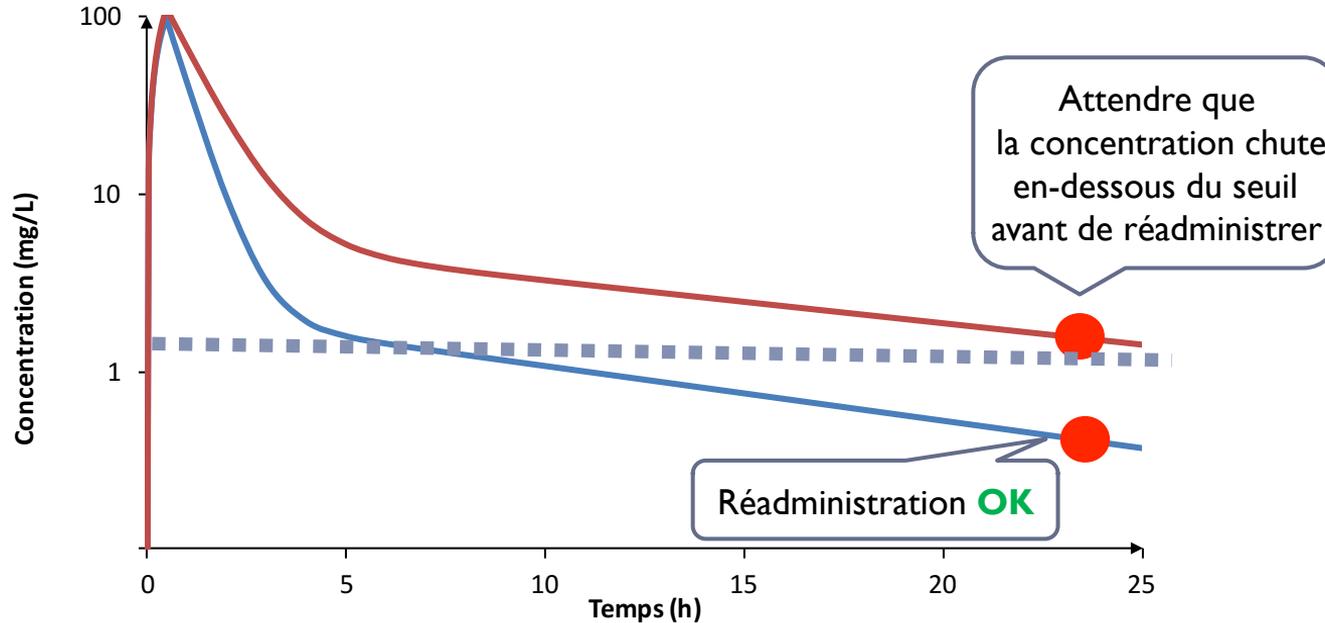
$Cl_{\text{créat}} = 120 \text{ mL/min}$ (courbe en bleu)



Diminution de la clairance rénale

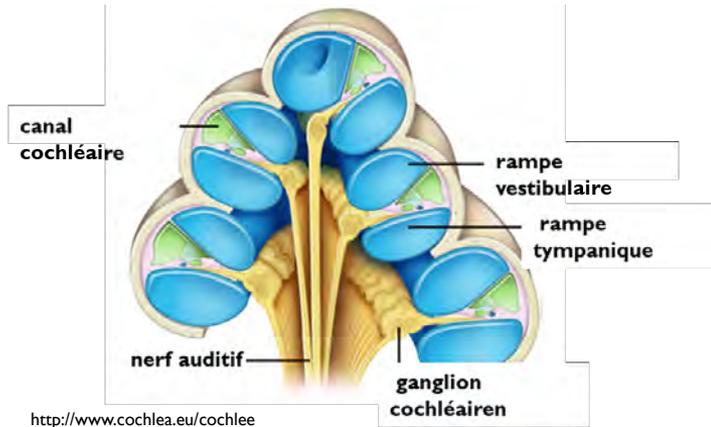
$Cl_{\text{créat}} = 40 \text{ mL/min}$ (courbe en rouge)

$Cl_{\text{créat}} = 120 \text{ mL/min}$ (courbe en bleu)



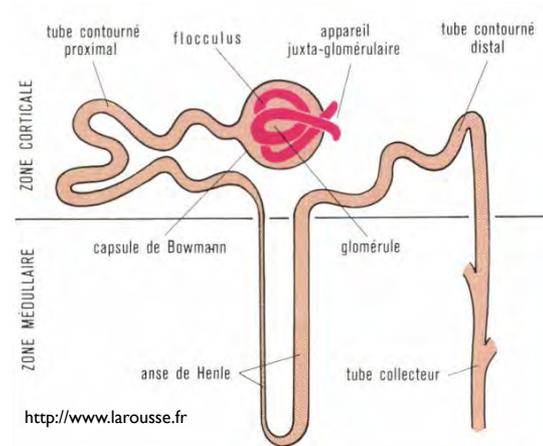
Relation Pharmacocinétique - Toxicité

Toxicité cochléo-vestibulaire



cumulative
irréversible
non appareillable

Toxicité rénale



cumulative
réversible
(plusieurs semaines)

Relation PK-PD



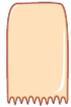
Tubule proximal



mégaline

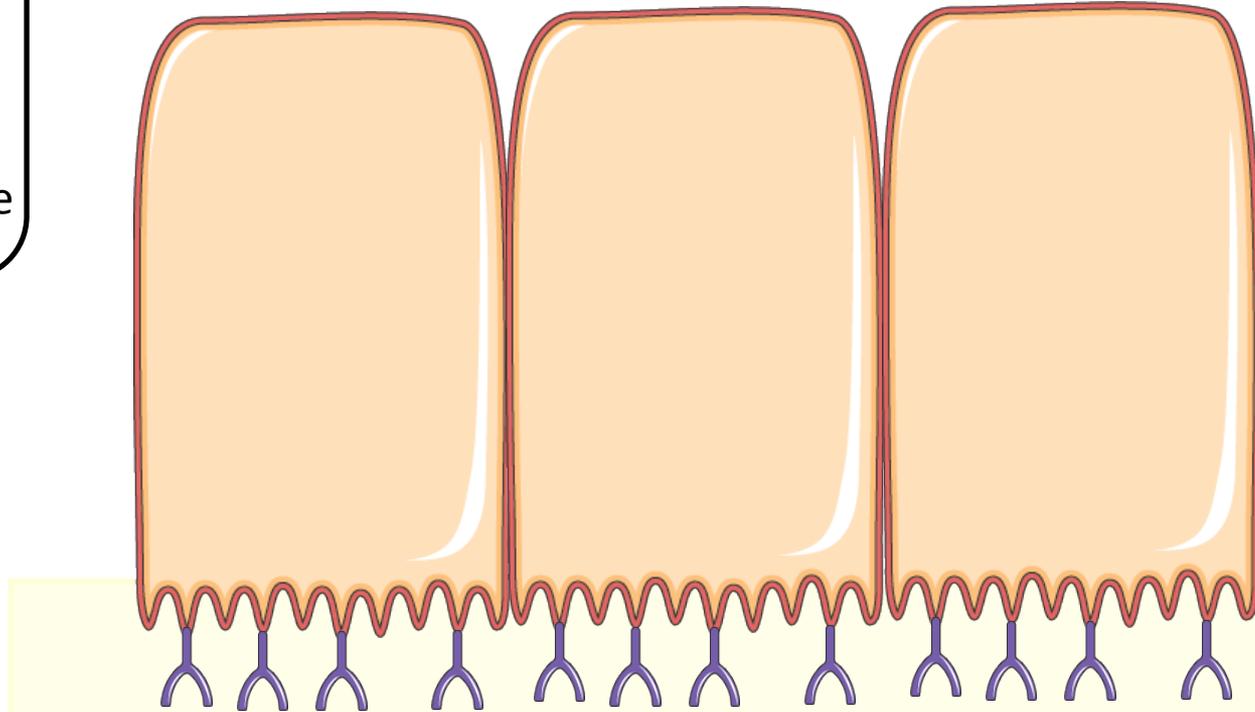
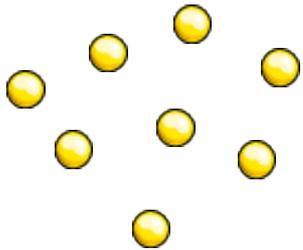


aminoside



cellule rénale

1^{ere} dose



PRE-URINES

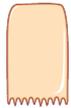
Tubule proximal



mégaline

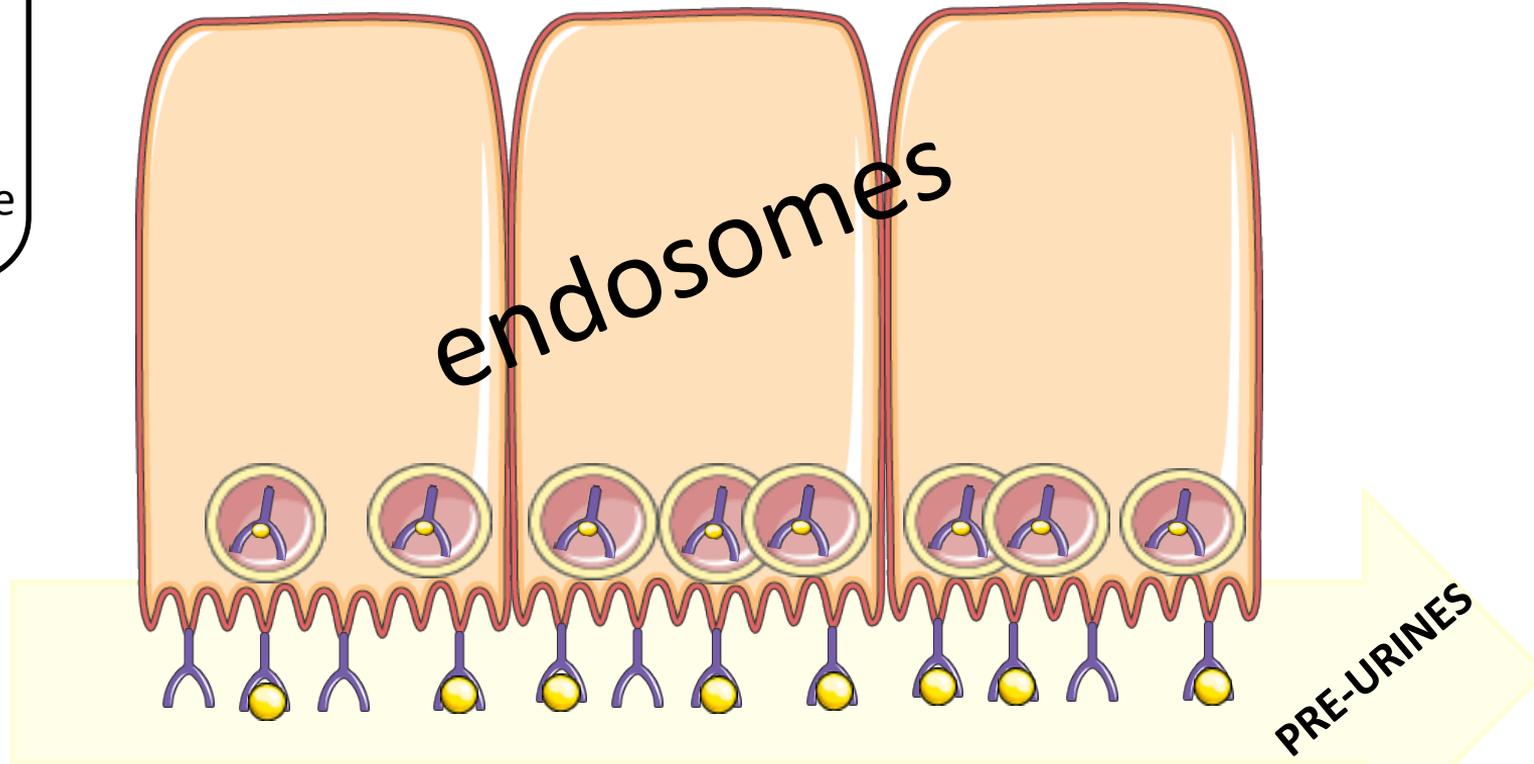


aminoside



cellule rénale

1^{ère} dose



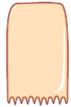
Tubule proximal



mégaline

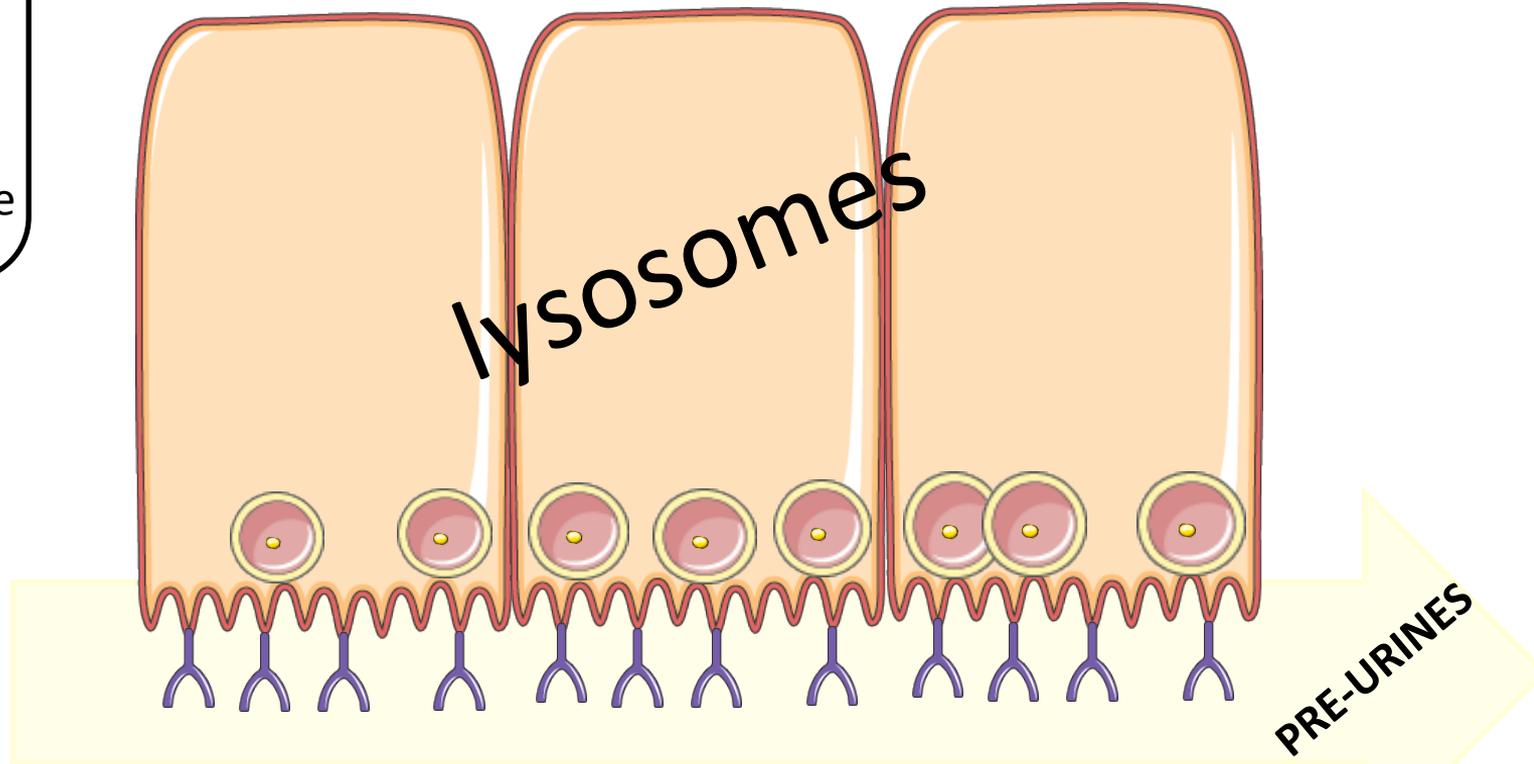


aminoside



cellule rénale

1^{ère} dose



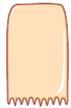
Tubule proximal



mégaline

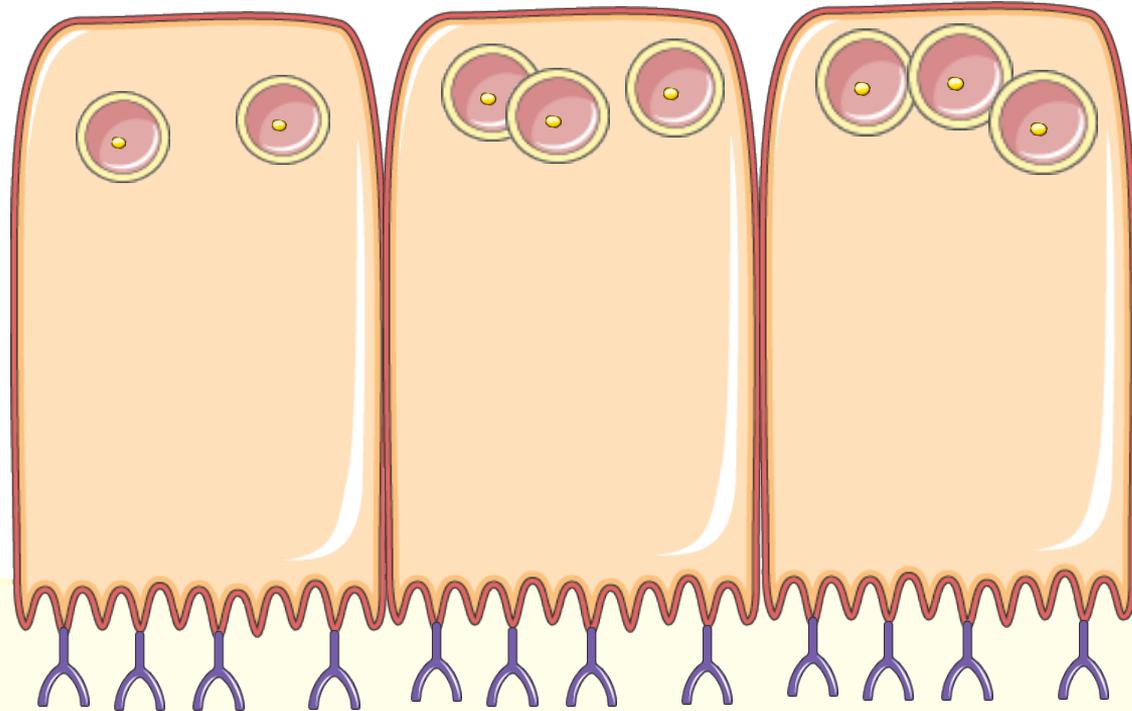
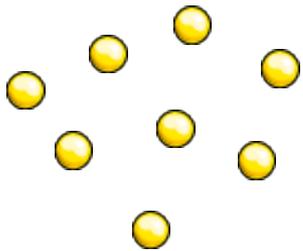


aminoside



cellule rénale

2^{eme} dose



PRE-URINES

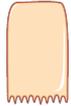
Tubule proximal



mégaline

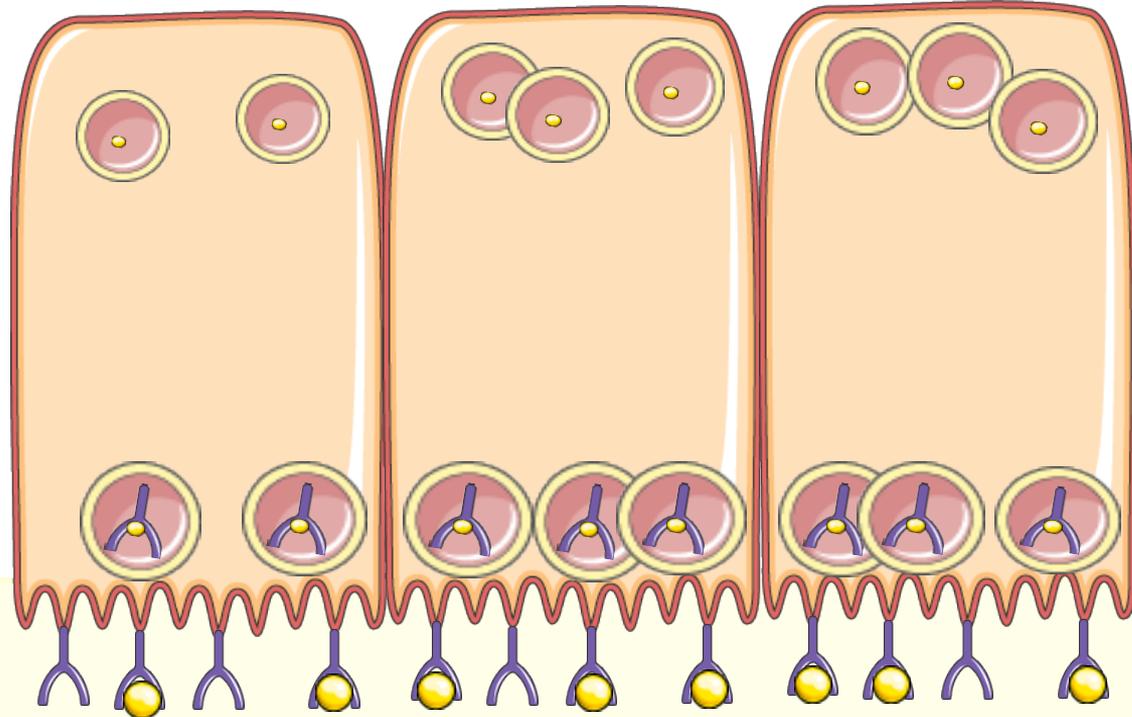


aminoside



cellule rénale

2^{eme} dose



PRE-URINES

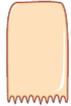
Tubule proximal



mégaline

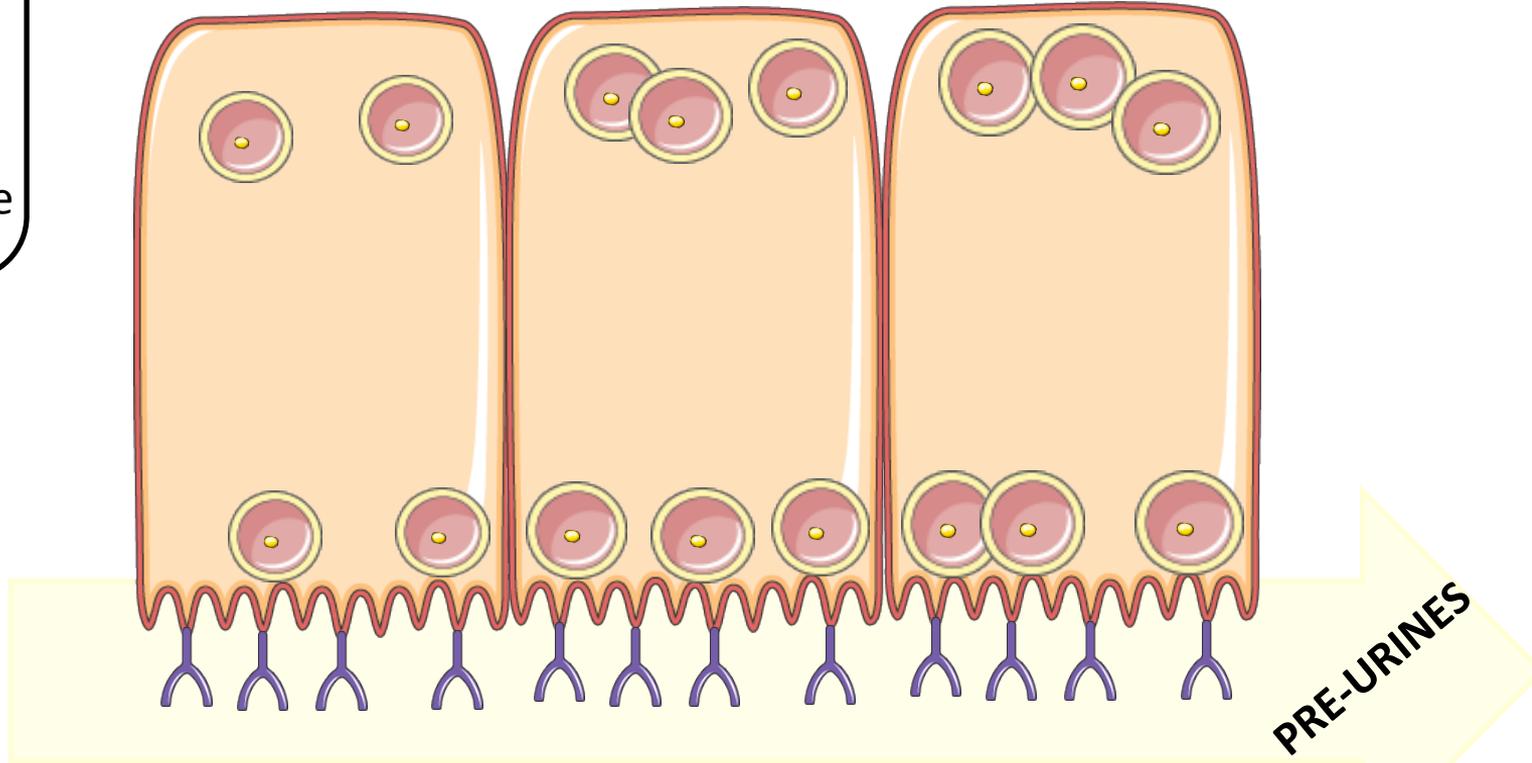


aminoside



cellule rénale

2^{eme} dose



Incidence 4 à 24%

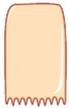
Mathews et al. J Clin Pharm Ther, 1987



mégaline

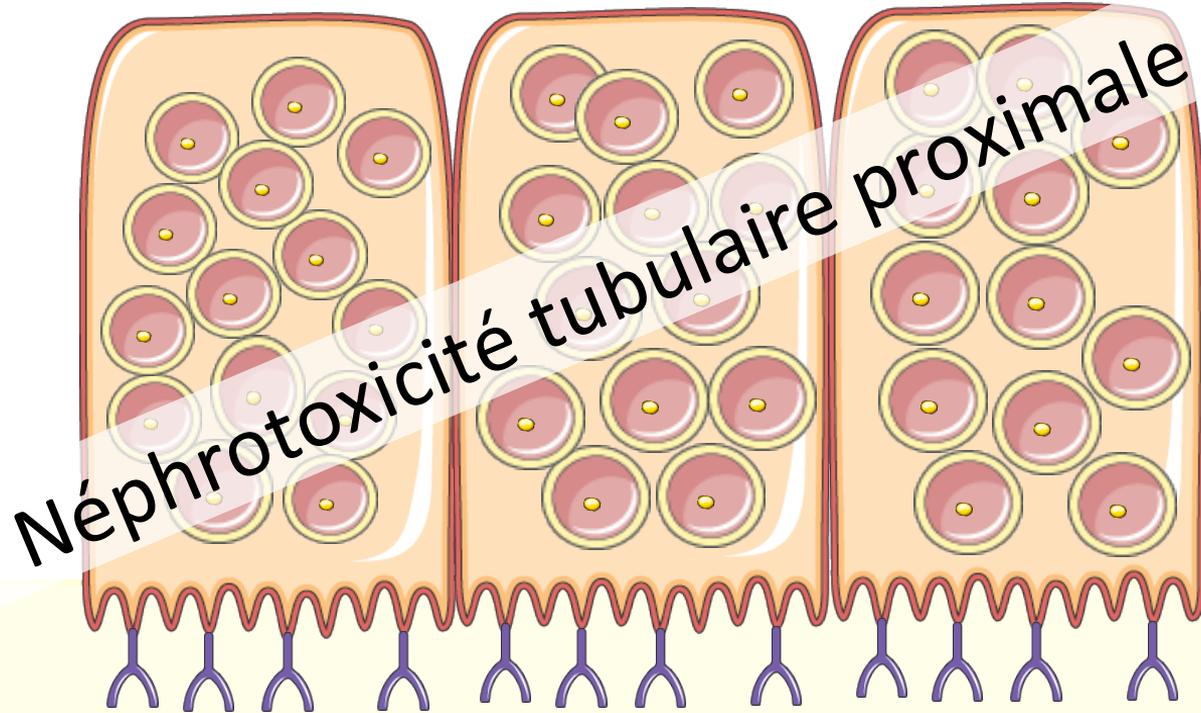


aminoside



cellule rénale

n^{eme} dose



PRE-URINES

Schéma d'administration

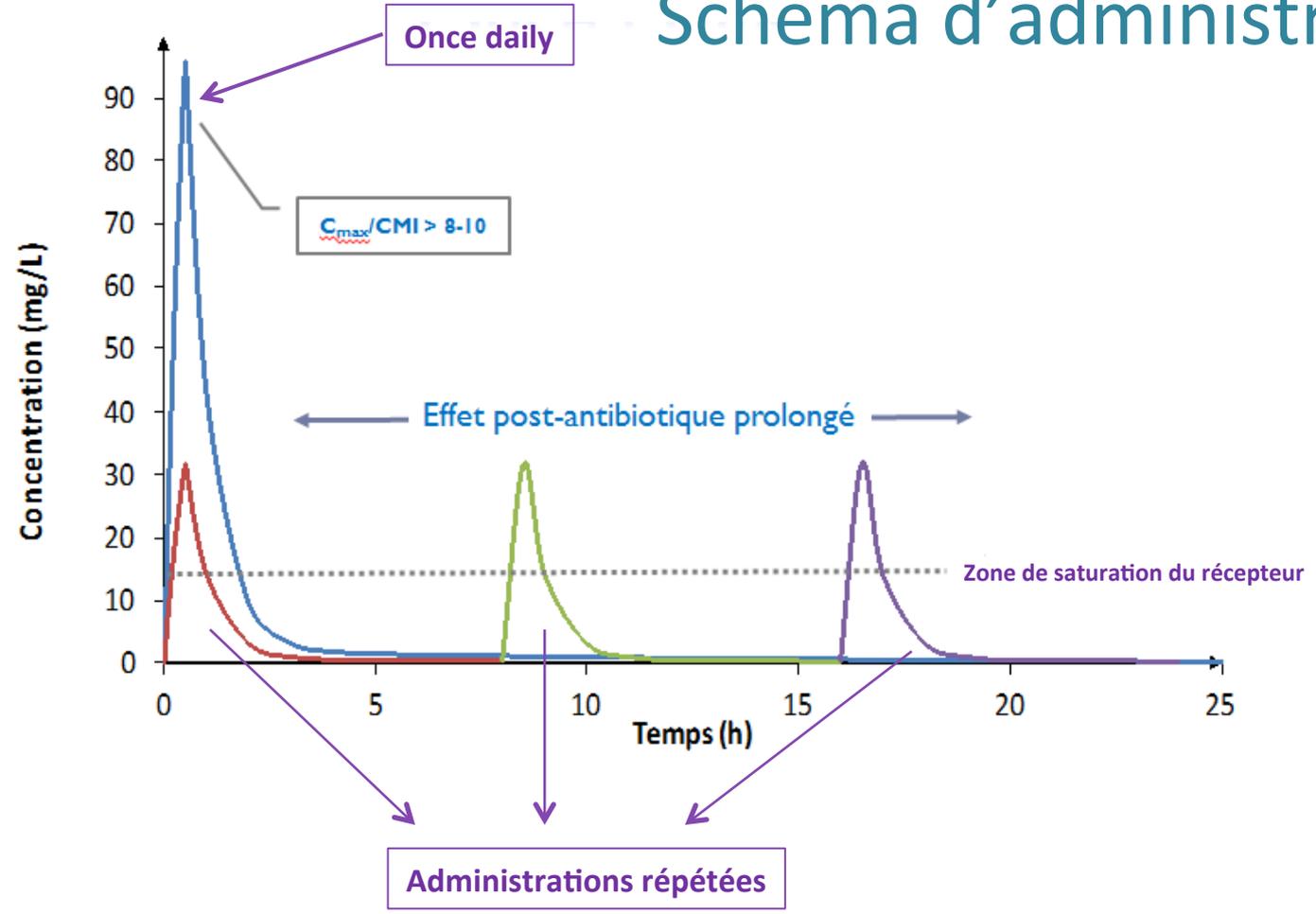
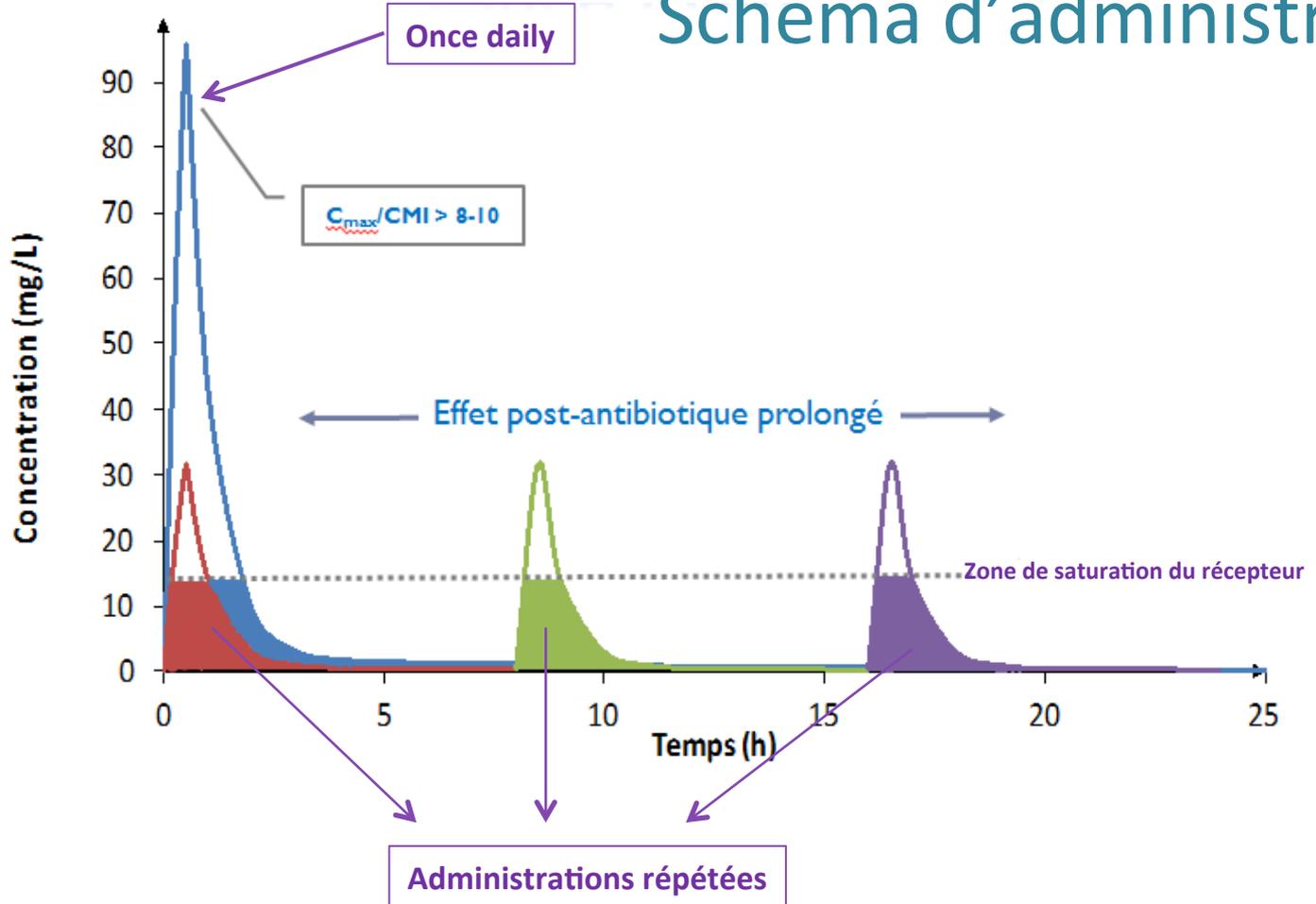
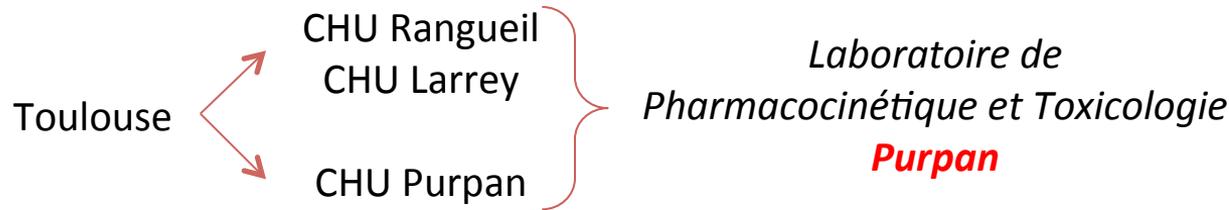


Schéma d'administration



Recommandations et problématiques organisationnelles

Les directives françaises recommandent de fournir les résultats de concentrations résiduelles en aminosides en **moins de 60 minutes**



→ *Délai en moyenne de 4 heures entre le prélèvement sanguin et la détermination de la concentration minimale de tobramycine*

→ *Prélèvement au moins 4 heures avant la réadministration*



Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie

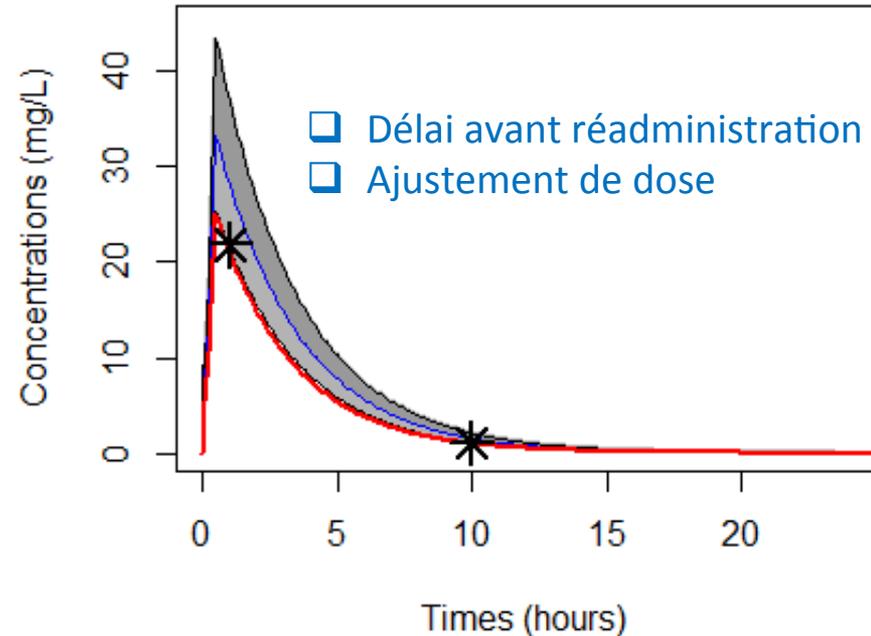


- Approche Bayésienne avec un modèle de PK POP
- Prélèvement **T1H** et **T10H** post-administration à **J1**

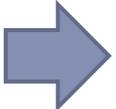
Modèle mathématique non linéaire à effets mixtes

$$\begin{cases} Y_{ij} = f(t_{ij}, \psi_i) + f(t_{ij}, \psi_i)\epsilon_{ij} \\ \psi_i = g(X_i, \theta) + \eta_i \end{cases}$$

Y_{ij} : jème concentration mesurée sur le ième individu à l'instant t_{ij}
 ψ_i : paramètres pharmacocinétiques du ième individu
 ϵ_{ij} : variables aléatoires gaussiennes standard
 X_i : covariables expliquant la variation des ψ_i d'un individu à l'autre

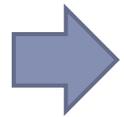
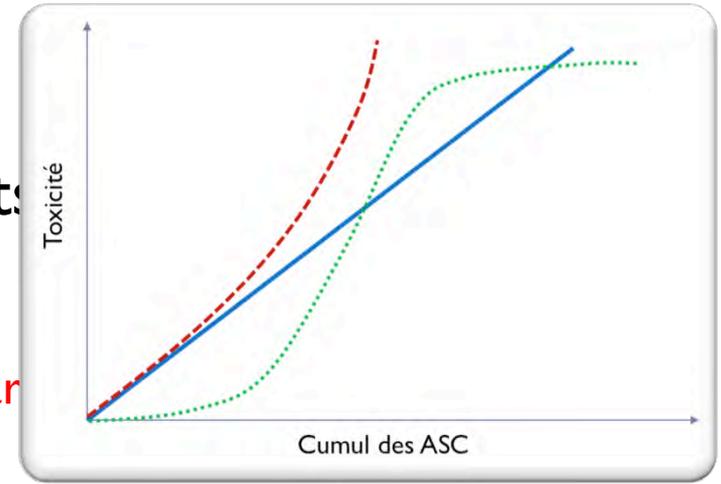


Points forts à retenir

- ❑ Variabilité inter-individuelle pharmacocinétique
 - ❑ Oto- et néphrotoxicité
 - ❑ Administrations répétées chez patients mucoviscidose
-  Suivi Thérapeutique Pharmacologique standard ou par modélisation

Points forts à retenir

- ❑ Variabilité inter-individuelle pharmacocinétique
- ❑ Oto- et néphrotoxicité
- ❑ Administrations répétées chez patients



Suivi Thérapeutique Pharmacologique standard



Cumul des ASC depuis la 1^{er} administration de la vie du patient

Pharmacocinétique des aminosides



Jeudi 28 novembre 2019
Vendredi 29 novembre 2019

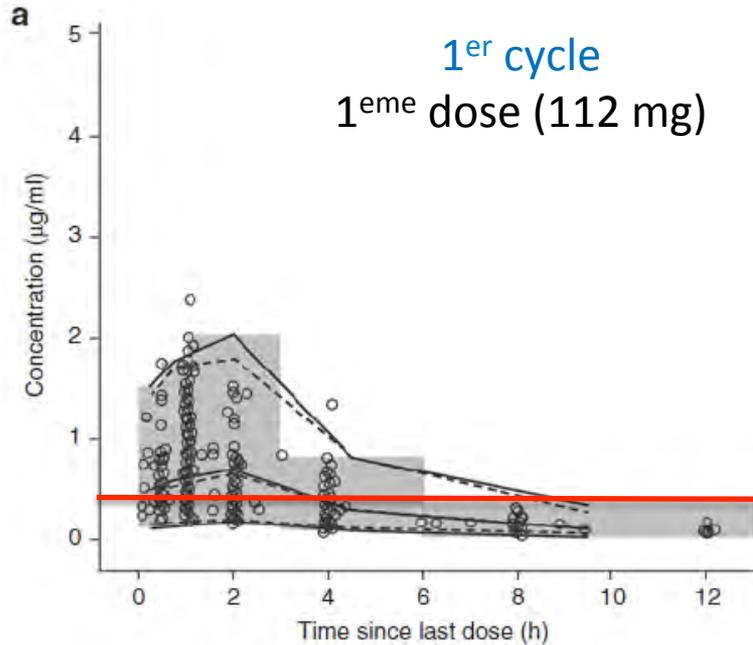
7^{es} JOURNÉES du GREPI

Campus Capgemini
Les Fontaines -
67 route de Chantilly
Gouvieux
60501 Chantilly Cedex
France

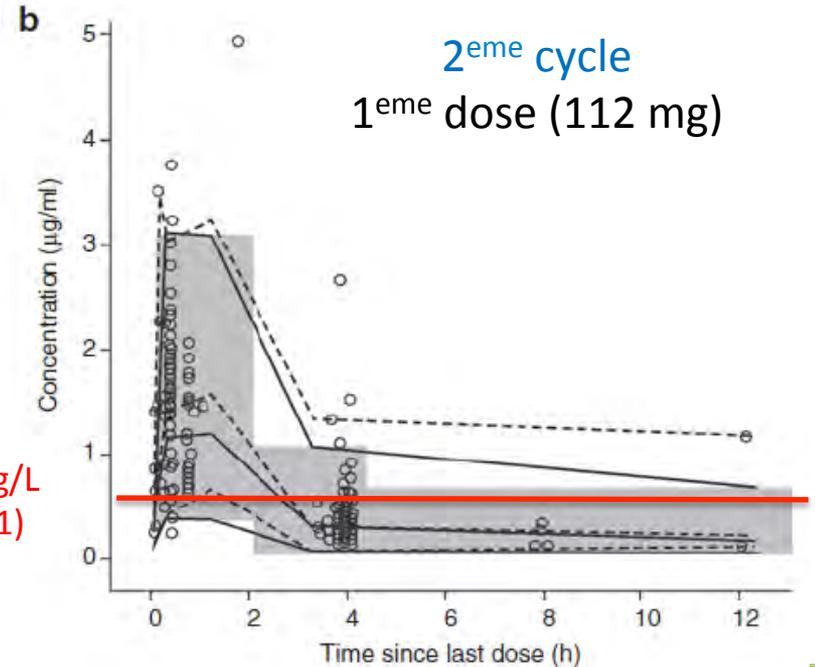
GREPI
Généraliste de Recherche et d'Évaluation en Pharmaco-Épidémiologie

S.P.F.

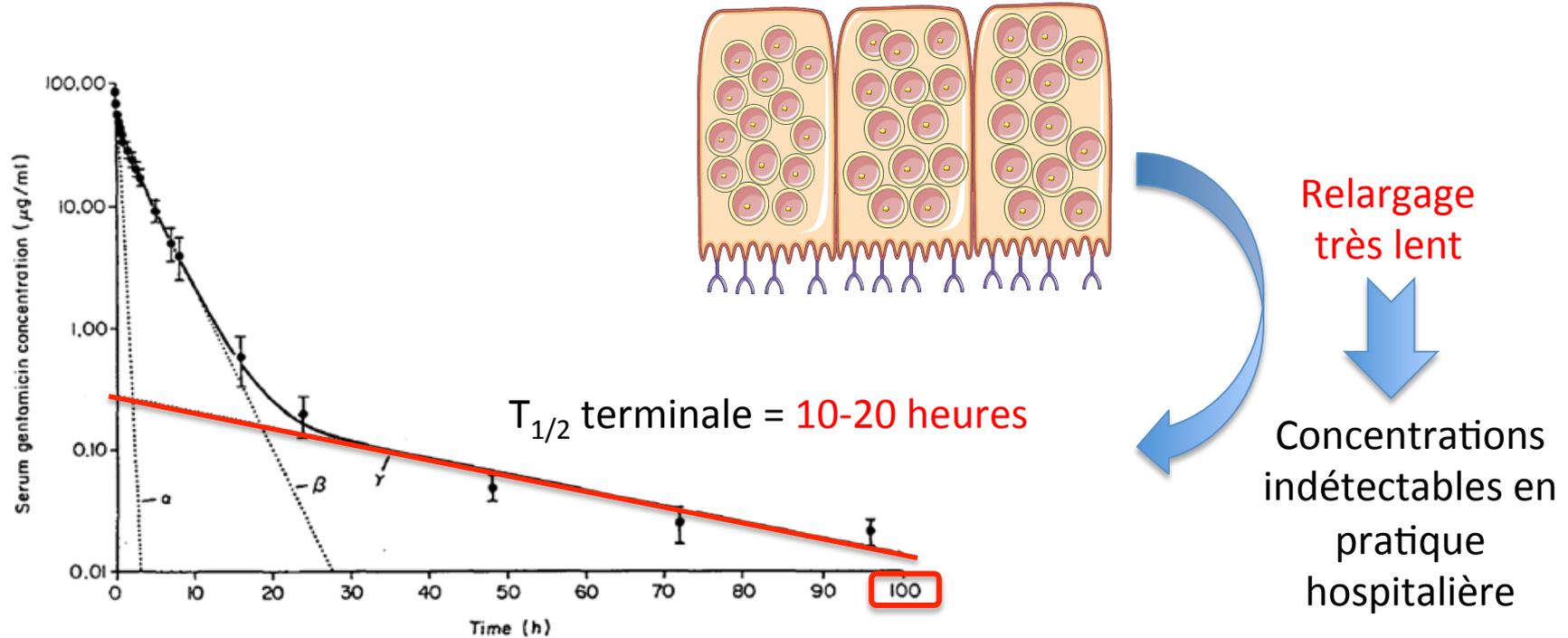
Pharmacocinétique de la Tobramycine inhalée



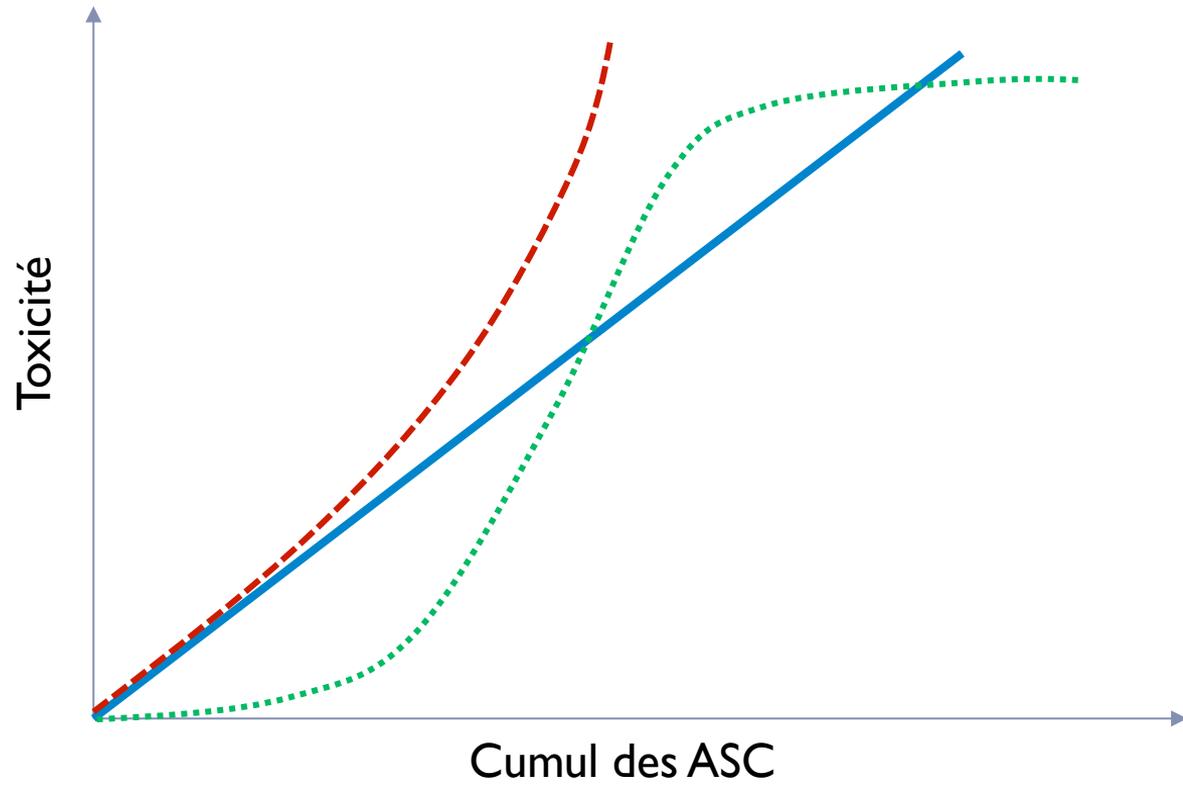
Seuil à 0.5 mg/L
(ANSM, 2011)



Accumulation de l'exposition par inhalation?



Brown, J. Vet. Pharmacol. Therap., 1991



Choix du critère PK/PD ??



Darnaud, Murriss, Guet, Gandia

Patient	MIC	AUC	$C_{max} > 30$	$C_{max}/MIC > 8$	AUC/MIC > 70
1	8	74.9	19.6	3.3	9.4
2	3	94.6	25.6	8.5	31.5
3	1.5	64.4	17.1	11.4	42.9
4	1	83.0	21.4	21.4	83.0
5	3	69.5	18.3	6.1	23.1
6	3	75.6	17.9	5.9	25.2
7	32	73.5	18.0	0.6	2.3
8	2	86.6	19.1	9.5	43.3
9	24	71.8	17.2	0.7	3.0
10	4	89.1	21.3	5.3	22.3
11	1.5	60.3	16.6	11.1	40.2
12	1.5	74.1	19.8	13.2	49.4



AUC : area under the concentration-time curve
 C_{max} : maximal concentration (concentration determined 30 minutes after a perfusion of 30 minutes)
 For each criteria, green and red values characterize correct and under-exposures, respectively