

Adapter les doses des médicaments grâce au suivi thérapeutique pharmacologique

- Le Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) consiste à surveiller les concentrations sanguines de certains médicaments pour en adapter la dose à administrer. Cette adaptation, individuelle, fait intervenir des caractéristiques propres aux patients ou à sa maladie et permet d'optimiser le traitement en maximisant l'efficacité et en minimisant leur risque de survenue des effets indésirables.
- L'unité fonctionnelle de pharmacologie biologique et pharmacocinétique, en charge de cette activité, a développé des outils mathématiques (dits de pharmacocinétique de population) pour l'individualisation de la posologie des immunosuppresseurs et des antibiotiques.
- Ces outils permettent de décrire et de prévoir l'évolution des concentrations du médicament à partir d'une information individuelle (obtenue à l'aide de prélèvements sanguins du patient) et d'un " modèle de population " (construit dans le cadre d'un essai clinique). Ces estimateurs sont basés sur un théorème probabiliste (théorème de Bayes) et sont appelés estimateurs bayésiens. Ils sont utiles pour identifier le protocole d'administration optimal du médicament et pour en maîtriser l'efficacité et la toxicité.

Pharmacocinétique et immunosuppresseurs

- Les médicaments immunosuppresseurs les plus utilisés pour la prévention du rejet de greffe (mycophénolate mofétil, tacrolimus et ciclosporine) font partie de ceux pour lesquels ce suivi thérapeutique pharmacologique « poussé » peut être proposé à Limoges.
- Les estimateurs bayésiens permettent d'estimer, à partir de quelques prélèvements sanguins, le niveau d'exposition au médicament entre deux doses, et non plus à un seul moment donné.
- Plusieurs conférences de consensus internationales encouragent cette approche. Ces outils sont utilisés quotidiennement pour adapter les posologies d'immunosuppresseurs des patients transplantés rénaux, hépatiques, cardiaques, pulmonaires, cellules souches, mais aussi ceux traités par des immunosuppresseurs dans le cadre de maladies auto-immunes.

Pharmacocinétique et antibiotiques

- Les antibiotiques de la classe des aminosides (amikacine, gentamicine, tobramycine) et de la classe des glycopeptides (vancomycine) font aussi l'objet d'un suivi thérapeutique pharmacologique et d'adaptations de posologies par méthode bayésienne.
- Les aminosides sont des antibiotiques bactéricides dont l'efficacité dépend des pics sanguins de concentrations. Elle est donc évaluée par la mesure de la concentration maximale (C_{max}), interprétée en fonction des concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour le germe à traiter. La toxicité est évaluée par la mesure d'une concentration résiduelle (juste avant la dose suivante, C₀).
- Les glycopeptides sont quant à eux des antibiotiques bactéricides " temps dépendants ". Leur efficacité et leur toxicité sont prédites généralement par le C₀. Toutefois l'exposition globale au médicament, estimée par l'aire sous la courbe de ses concentrations sanguines (ASC ou AUC pour Area Under Curve) et la CMI permettent un meilleur suivi du traitement.
- Pour identifier le protocole d'administration optimal, certaines données doivent être connues *a priori* comme le contexte clinique (localisation de l'infection), les données microbiologiques (germe suspecté ou identifié et CMI associée) et certains facteurs de risques généraux (obésité, âge extrême, immunodépression, état de choc).

Exemple de résultat d'une d'adaptation de vancomycine avec le contexte, l'historique des administrations et des concentrations mesurées ainsi que la dose proposée permettant d'atteindre la concentration cible dans l'indication.

Contexte infectieux

Indication: **Endocardite** Date: 21/03/2017

Indication: **Cheper ici pour indiquer le contexte** Date:

Prélèvement n°1: **Hémoculture** Positif Date: 19/03/2017

Prélèvement n°2: **Hémoculture** Positif Date:

Germe n°1: **Enterococcus faecium** CMI: Etest

Germe n°2: **Hémoculture** CMI: Etest

Interventions sur l'antibiothérapie

Antibiotique secondaire:

Association antibiotique

Historique des administrations

Date - Heure	Dose (mg)	Durée perf. (min)	Intervalle entre doses (h):NM	Nombre de doses reçues	Date et heure dernière perf.
19/03/2017 16:00	2 000,00	1 440	24 00	2	
21/03/2017 16:00	1 333,33	960	16 30	1	
22/03/2017 08:00	2 750,00	1 440	24 00	6	
26/03/2017 08:00	2 500,00	1 440	24 00	2	
29/03/2017 20:00	2 250,00	1 440	24 00	6	

Prélèvements sanguins

Prélèvement n°	Date	Concentration n° (mg/L)
Prélèvement n°1	21/03/2017 08:15	13.9
Prélèvement n°2	24/03/2017 07:30	23.1
Prélèvement n°3	27/03/2017 08:00	33
Prélèvement n°4	29/03/2017 06:00	27.5
Prélèvement n°5	31/03/2017 08:00	23.2
Prélèvement n°6	04/04/2017 06:00	25

TRAITEMENT ACTUEL:

Posologie actuelle: **2250 mg**

Durée de perfusion: **1440 min**

Intervalle d'administration: **24 h**

Concentration moyenne: **23,69 mg/L**

NOTRE TRAITEMENT CONSEILLE:

Soit: **29.7 mg/kg/1440 min**

Début du nouveau traitement: **04/04/2017 20:00:00**

Posologie calculée: **2250 mg**

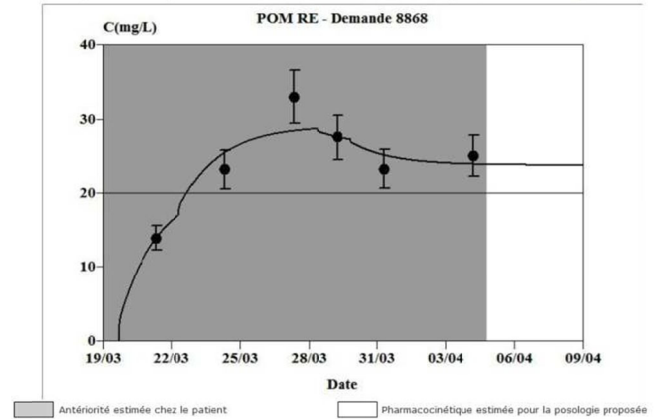
Durée de perfusion: **1440 min**

Intervalle d'administration: **24 h**

Conc. moyenne anticipée à l'état stationnaire: **23,69 mg/L**

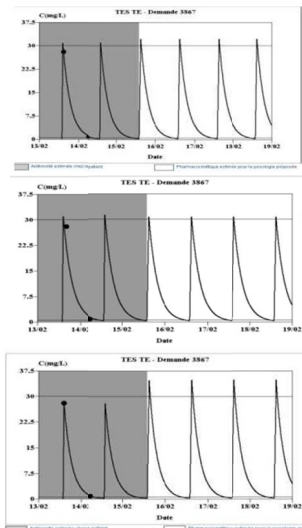
Paramètres PK

Modélisation par méthode Bayésienne des données de concentrations de Vancomycine, mesurées chez le patient POM - RE



Le traitement conseillé se base sur l'estimation de la fonction rénale à la date de la demande. En cas de détérioration de la fonction rénale, une modification de la posologie devra être anticipée. Pour une diminution de 30% de la valeur de la clairance de la créatinine, le schéma suivant pourrait être proposé : 1275 mg sur 1440 min toutes les 24 h.

Bien évidemment, l'utilisation de ces modèles nécessite des informations fiables en termes d'heure d'administration et de schémas de doses administrées. Par exemple, une incertitude de 30 min sur l'heure de prélèvement de la concentration maximale pour des aminosides va entraîner une variation de la dose proposée de 25%.



NOTRE TRAITEMENT CONSEILLE:

Soit:

Début du nouveau traitement

Posologie calculée

Durée de perfusion

Intervalle d'administration

5.4 mg/kg/60 min

15/03/2013 14:00:00

350 mg

60 min

24 h

PS prélevé à 15h30

NOTRE TRAITEMENT CONSEILLE:

Soit:

Début du nouveau traitement

Posologie calculée

Durée de perfusion

Intervalle d'administration

5.1 mg/kg/60 min

15/03/2013 14:00:00

330 mg

60 min

24 h

prélevé à 16h00

NOTRE TRAITEMENT CONSEILLE:

Soit:

Début du nouveau traitement

Posologie calculée

Durée de perfusion

Intervalle d'administration

6.5 mg/kg/60 min

15/03/2013 14:00:00

420 mg

60 min

24 h

prélevé à 15h00

dose proposée par service