Mise en évidence de la variabilité pharmacocinétique inter- et intra-individuelle lors du traitement par gentamicine en milieu hospitalier.

Demonstration of inter and intraindividual pharmacokinetic variability during gentamicin treatment in hospitals.

Mohamed Amine KERDOUN[1], Hadjer BALLOUTI[2], Yasmine GUERGOUR[2], Hanane GUELALTA[2], Assia YAMOUN[1], Sabah BENBOUDIAF[1], Faiza BOUCHALA[1]

1. Service de toxicologie, CHU Sétif - Algérie

2. Département de pharmacie, faculté de médecine, université Ferhat Abbes 1, Sétif – Algérie.

Correspondance à :
Mohamed Amine KERDOUN
aminekerdoun@hotmail.fr

DOI:https://doi.org/10.48087/BJMSoa.2018.5113

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License **(CC BY 4.0)**, qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

Introduction : les aminosides et notamment la gentamicine possèdent un intérêt thérapeutique certain dans les infections sévères. Ces médicaments possèdent cependant un index thérapeutique étroit justifiant le suivi thérapeutique pharmacologique de ces derniers. L'objectif de cette étude est de montrer, par un cas clinique, l'importance relative des variabilités interindividuelles et intra-individuelles et l'intérêt du suivi thérapeutique de la gentamicine en milieu hospitalier pour éviter la survenue de toxicité et l'apparition de germes résistants. **Observation** : Nous présentons le cas d'une patiente de 53 ans pesant 88 kg, avec une créatininémie de 10,1 mg/l, est traitée par gentamicine durant sept jours. Ses paramètres pharmacocinétiques ont été estimés durant le traitement. La variabilité intra-individuelle des principaux paramètres a été quantifiée et comparé à la variabilité interindividuelle retrouvée dans la littérature. **Discussion** : Pour la demi-vie, la variabilité intra-individuelle représente la moitié de la valeur atteinte par la variabilité interindividuelle (25 versus 40 %). Celle de la clairance et du volume central est plus importante et supérieure à la variabilité interindividuelle (38 et 52 % versus 23 et 35 % respectivement). **Conclusion** : Cette forte variabilité pharmacocinétique a des conséquences cliniques importantes. A la notion de dose unique standard s'oppose des concentrations sanguines variées. Pour garantir l'efficacité du traitement, il est nécessaire d'évaluer périodiquement la situation des patients pour tenir compte de la variabilité pharmacocinétique

Mots-clés : gentamicine, suivi thérapeutique pharmacologique, variabilité interindividuelle, variabilité intraindividuelle.

ABSTRACT

Introduction: Aminoglycosides and especially gentamicin have a certain therapeutic interest in severe infections. These drugs, however, have a narrow therapeutic index justifying pharmacological therapeutic monitoring. The aim of this study is to show, by a clinical case, the relative importance of inter- and intra-individual variability and the interest of the therapeutic drug monitoring of gentamicin in a hospital environment to avoid the occurrence of toxicity and an appearance of resistant germs. **Observation**: We present the case of 53-year-old patient weighing 88 kg, with a creatinine level of 10.1 mg/l, treated with gentamicin for seven days. Pharmacokinetic parameters of this patient were estimated during her treatment. The intra-individual variability of the key parameters was quantified and compared with the published inter-individual variability. **Discussion**: For the half-life, intra-individual variability represents half of the value reached by inter-individual variability (25 versus 40%). That of clearance and central volume is greater than inter-individual variability (38% and 52% versus 23% and 35% respectively). **Conclusion**: This high pharmacokinetic variability has important clinical consequences. The concept of a single standard dose is opposed by various blood concentrations. To ensure the efficacy of the treatment, it is necessary to periodically assess the patient's situation to take into account pharmacokinetic variability.

Keywords: gentamicin, therapeutic drug monitoring, intra-individual variability, inter-individual variability

Introduction

Les aminosides et notamment la gentamicine possèdent un intérêt thérapeutique certain dans les infections sévères en conservant une bactéricidie vis-à-vis de nombreuses bactéries à Gram négatif et à Gram positif [1]. Ces médicaments possèdent cependant un index thérapeutique étroit et une importante variabilité interindividuelle (modification des concentrations sanguines du médicament en fonction du patient) et intraindividuelle (modification des concentrations sanguines du médicament en fonction des variations de l'état physiopathologique) justifiant le suivi thérapeutique pharmacologique [2]. Ces variabilités peuvent se traduire par une inefficacité du traitement avec le développement de germes résistants et/ou une toxicité notamment une néphrotoxicité et une ototoxicité surtout lors de traitement prolongé [3].

La posologie initialement calculée qui permet d'atteindre la cible fixée en début de traitement, peut se trouver inadaptée après quelques jours. Il est donc nécessaire de réestimer périodiquement les paramètres du patient (dosages sériques de la gentamicine, estimation des paramètres pharmacocinétiques) pour éviter la survenue d'un échec thérapeutique ou d'un surdosage [4].

L'objectif de cette étude est de comparer par un cas clinique, l'importance relative des variabilités inter et intraindividuelle mais aussi l'intérêt du suivi thérapeutique de la gentamicine qui représente une nouvelle activité au niveau du service de toxicologie du CHU de Sétif en Algérie.

Patient et méthodes

Il s'agit du premier cas de suivi thérapeutique de la gentamicine au niveau du service de toxicologie du centre hospitalo-universitaire de Sétif. Nous présentons le cas d'une patiente de 53 ans, pesant 83 kg, hospitalisée pour une méningite au niveau du service des maladies infectieuses du centre hospitalo-universitaire de Sétif. Cette patiente présentait une surcharge pondérale de 50 % avec un IMC de 32 kg/m² et une créatininémie de 10,1 mg/l correspondant à une clairance de la créatinine estimée à 71 ml/minute selon la formule CKD EPI [5]. Une antibiothérapie a été mise en place, comportant de la gentamicine à raison de 160 mg/jour et de l'ampicilline à raison de 8 g/jour.

Un suivi thérapeutique a été assuré durant les jours du traitement, par l'automate SIEMENS VIVA Pro E selon la méthode immunoenzymatique « EMIT » (*Enzyme multiplied immunoassay technique*) et par modélisation pharmacocinétique reposant sur un modèle mono-compartimental comprenant quatre paramètres pharmacocinétiques pour cette étude de par la facilité mathématique des calculs des différents paramètres et de sa large utilisation dans les différentes études précédentes [6] :

- Un volume du compartiment central, relié au poids corporel (Vc) ;
- Une constante d'élimination rénale (Ke) ;
- La clairance de la gentamicine (Cl) ;
- La demi-vie d'élimination de la gentamicine (t1/2).

Une estimation des paramètres pharmacocinétiques individuels a été réalisée à 3 reprises durant le traitement de 7 jours. En étudiant l'évolution au cours du temps des valeurs prises par ces paramètres, il a été possible de calculer le coefficient de variation de chaque paramètre permettant de montrer la variabilité intra-individuelle de la gentamicine.

La variabilité d'origine interindividuelle a été estimée en utilisant les données retrouvées dans la littérature pour la population adulte [6].

Observation

Le dosage sérique de la gentamicine effectué lors des jours J_3, J_4 et J_5 et J_6 du traitement par mesure de la concentration résiduelle et la mesure de la concentration efficace, a montré que les concentrations résiduelles étaient dans les normes (figure 1) tandis que les concentrations au pic étaient toujours inférieurs aux normes recommandées (figure 2).

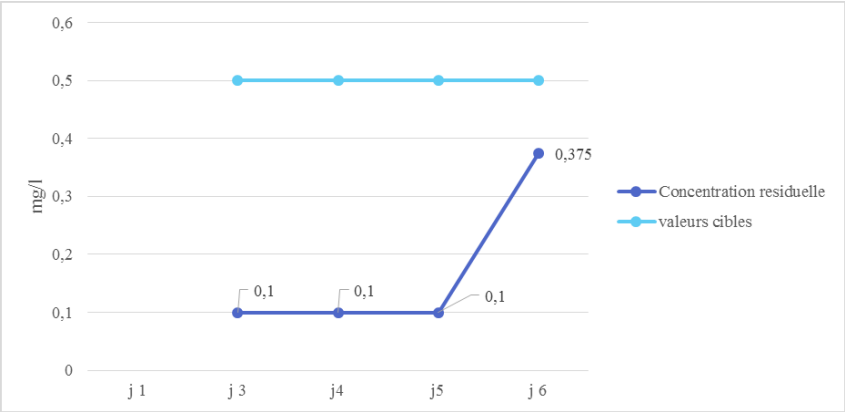

Figure 1. évolution des concentrations résiduelles de la gentamicine au cours du traitement

Les normes étant situées au-dessous de 0,5 mg/l pour la concentration résiduelle et entre 30 et 40 mg/l pour la concentration au pic [3]. Les estimations des valeurs des paramètres pharmacocinétiques de cette patiente au cours du traitement sont présentées dans le tableau 1 (clairance d'élimination, volume du compartiment central, demi-vie d'élimination, la constante d'élimination). Les résultats de l'analyse entre les paramètres théoriques et réels de la patiente montrent que les coefficients de variation des valeurs oscillent, selon les paramètres considérés, de 2 à 52 % montrant la variabilité intra-individuelle.

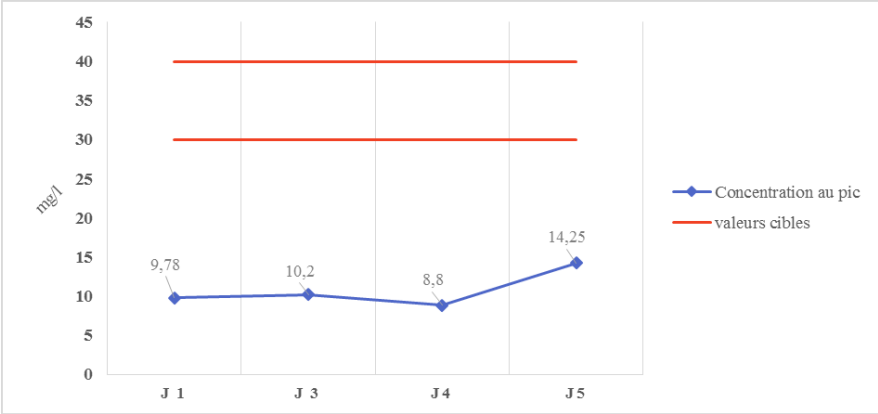

Figure 2. Évolution des concentrations au pic de la gentamicine au cours du traitement.

La Figure 3 compare la variabilité inter et intra-individuelle, pour les principaux paramètres (clairance d'élimination, volume du compartiment central, demi-vie d'élimination, la constante d'élimination), par l'intermédiaire des coefficients de variation.

Tableau 1. Estimation des paramètres pharmacocinétiques de la patiente au cours de son traitement

Jour	Ke (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	Vc (l)	Cl ($l.h^{-1}$)
1*	0,2103	3,29	16,94	3,56
3	0,2018	3,43	14,31	2,89
4	0,1946	3,55	16,67	3,24
5	0,1678	4,12	10,52	1,72
5	0,1678	4,12	10,52	1,72

(*), Le jour 1 représente les paramètres cinétiques théoriques de la patiente ; Ke, constante d'élimination de la gentamicine ; T1/2, temps de demi-vie d'élimination de la gentamicine ; Vc, volume du compartiment central ; Cl, clairance d'élimination de la gentamicine

Pour la demi-vie, la variabilité intra-individuelle est deux fois moins importante que la valeur atteinte par la variabilité interindividuelle (25 versus 40 %). Pour la constante d'élimination, la variabilité intra-individuelle est presque égale à la valeur atteinte par la variabilité interindividuelle (21 versus 29 %). La variabilité intra-individuelle de la clairance et du volume central est plus importante et même supérieure à la variabilité interindividuelle (38 % et 52 % versus 23 et 35 % respectivement).

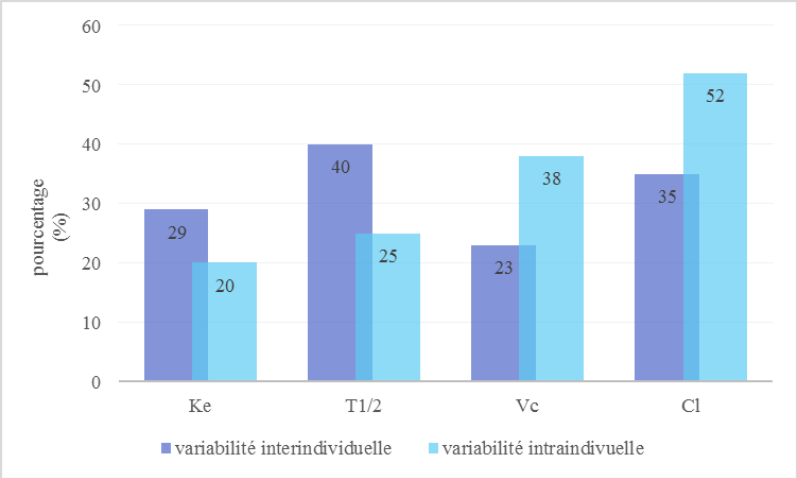

Figure 3. Pourcentage de la variabilité inter et intra-individuelle de la patiente.

Discussion

Cette patiente présente une concentration au pic faible et nécessite une augmentation de la posologie pour éviter l'apparition de germes résistants. Ceci a été montré par le suivi thérapeutique pharmacologique de la gentamicine qui permet d'augmenter l'efficacité clinique et de minimiser les effets toxiques. A la notion de « dose unique standard » s'oppose des concentrations sanguines variées imposant ainsi un suivi thérapeutique pharmacologique.

Ce dernier est réalisé par la mesure de la concentration résiduelle (avant le début de l'injection) qui permet d'éviter son accumulation propice à l'installation d'une néphrotoxicité et d'une ototoxicité et par la mesure de la concentration au pic (30 minutes après la fin de l'injection) qui permet d'évaluer la probabilité d'efficacité du traitement avec pour objectif d'obtenir un pic équivalent à 8/10 fois la CMI pour un germe sensible [3]. Le suivi est recommandé particulièrement pour les sujets âgés de plus de 65 ans, les sujets avec une insuffisance rénale, les sujets présentant une infection sévère, les nouveau-nés, les jeunes enfants, les sujets obèses ou en malnutrition et les sujets dont le traitement dépasse les 7 jours [2].

La variabilité interindividuelle de la réponse à un traitement médicamenteux peut être d'origine pharmacocinétique ou pharmacodynamique. Il est nécessaire d'estimer et de prendre en compte cette variabilité pour déterminer avec précision la posologie permettant ainsi l'efficacité et l'absence de toxicité du traitement. Ceci se fait par utilisation de modèles pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques et par le dosage sérique en routine des concentrations de la gentamicine [4]. Cette estimation permet de moduler la posologie à administrer en fonction des variables physiologiques telles que le poids ou la clairance de la créatinine [6]. La variabilité inter-individuelle de cette patiente peut s'expliquer par son obésité par rapport au modèle choisi qui est adapté pour une population non obèse.

Pour un même patient, durant le traitement, une variabilité intra-individuelle des paramètres pharmacocinétiques peut se manifester ; conséquence de l'évolution physiologique du patient : ainsi, le volume de distribution peut augmenter en cas de développement d'une ascite et l'élimination rénale du médicament peut varier en fonction de l'évolution des capacités de filtration glomérulaire du patient [4]. L'évolution de l'état pathologique du patient peut également avoir un impact : sortie d'un état de choc, présence ou absence de fièvre peuvent modifier profondément le comportement du médicament dans l'organisme [4].

La variabilité intra-individuelle observée chez cette patiente en termes pharmacocinétiques n'est négligeable pour aucun paramètre pharmacocinétique. D'une manière générale, cette variabilité des paramètres pharmacocinétiques correspond à une variabilité des concentrations sanguines atteintes. L'efficacité et la toxicité des aminosides étant fortement corrélées aux concentrations sanguines observées, la réponse au traitement pourra varier durant la prise en charge du patient [3].

Une part de la variabilité observée chez cette patiente peut être expliquée par les changements de son état physiopathologique ou de sa thérapeutique : au cours de son traitement antibiotique, l'association ampicilline et gentamicine peut être responsable d'une inactivation in vivo et in vitro de la gentamicine modifiant ainsi ces concentrations sériques [7].

Certains auteurs proposent un lien entre la variation des paramètres pharmacocinétiques et certains éléments comme la sévérité de l'infection, la mise sous-alimentation parentérale ou l'état immunitaire du sujet [4].

Cette étude basée sur un cas n'a bien sûr pas la prétention d'estimer de façon fiable la variabilité inter- et intra-individuelle : il aurait pour cela été nécessaire de considérer un plus grand nombre de patients et réaliser pour chacun les différentes étapes décrites ci-dessus. De même, notre estimation de la variabilité interindividuelle pourrait être discutée en termes de choix de la population considérée, en effet notre choix s'est basé sur les données de la littérature pour une population adulte non obèse et sans atteinte rénale. Ce cas montre en revanche tout à fait l'importance quantitative des changements pharmacocinétiques que peuvent subir les patients lors de leur traitement.

Conclusion

Le suivi thérapeutique de la gentamicine permet une augmentation de son efficacité et une réduction de sa toxicité, ce qui peut se manifester par un gain clinique et économique. La modélisation pharmacocinétique permet l'estimation de paramètres individuels du patient et le calcul de la posologie nécessaire pour atteindre une concentration cible déterminée. Ceci contribue à rationaliser l'usage des aminosides. Ce cas illustre la nécessité de réaliser une adaptation initiale de la posologie basée sur les caractéristiques du patient et de réévaluer périodiquement la situation des patients pour tenir compte de la variabilité intra-individuelle pour s'assurer de l'efficacité du traitement par les aminosides.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Santé Afdssdpd. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable: gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine. Paris: Afssaps. 2011.
2. Marquet P. Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments. Le Pharmacien Hospitalier. 2008 ; 43 : 114 p..
3. Saint-Marcoux F, Libert F. Éléments de l'interprétation et du dialogue clinico-biologique pour quelques paramètres usuels de pharmacologie-toxicologie. Thérapie. 2016;71(4):405-34.
4. Bourguignon L, Goutelle S, Burdin de Saint Martin J, Guillermet A, Bouniot P, Maire P, et al. Variabilité pharmacocinétique intra-individuelle et traitement antibiotique prolongé. Médecine et Maladies Infectieuses. 2010;40(1):38-41.
5. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m2. American Journal of Kidney Diseases. 2010;56(3):486-95.
6. Bauer LA. The Aminoglycoside Antibiotics Applied Clinical Pharmacokinetics: Mc Graw Hill; 2008.
7. Tindula RJ, Ambrose PJ, Harralson AF. Aminoglycoside inactivation by penicillins and cephalosporins and its impact on drug-level monitoring. Drug intelligence & clinical pharmacy. 1983;17(12):906-8.

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « *l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna* »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- *Open access* : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.net