



**HAL**  
open science

## Variabilité pharmacocinétique intra-individuelle et traitement antibiotique prolongé

Laurent Bourguignon, Sylvain Goutelle, Julie Burdin de Saint Martin, Anne Guillermet, P. Bouniot, Pascal Maire, Michel Ducher

► **To cite this version:**

Laurent Bourguignon, Sylvain Goutelle, Julie Burdin de Saint Martin, Anne Guillermet, P. Bouniot, et al.. Variabilité pharmacocinétique intra-individuelle et traitement antibiotique prolongé. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 2009, 2859, pp.38-41. 10.1016/j.medmal.2009.03.003 . hal-00539384

**HAL Id: hal-00539384**

**<https://hal.science/hal-00539384>**

Submitted on 12 Sep 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

# Variabilité pharmacocinétique intra-individuelle et traitement antibiotique prolongé

L. Bourguignon<sup>a,b,c,\*</sup>, S. Goutelle<sup>a,b</sup>, J. Burdin de Saint Martin<sup>b</sup>, A. Guillermet<sup>b,c</sup>,  
P. Bouniot<sup>b,d</sup>, P. Maire<sup>a,b,d</sup>, M. Ducher<sup>b,d</sup>

<sup>a</sup> Université Lyon-1, UMR CNRS 5558, biométrie et biologie évolutive, bâtiment G.-Mendel, 43, boulevard du 11-Novembre-1918, 69622 Villeurbanne cedex, France

<sup>b</sup> Service pharmacie, ADCAPT, hôpital Antoine-Charial, 69340 Francheville, France

<sup>c</sup> Service pharmacie, Hospices Civils de Lyon, hôpital Pierre-Garraud, 136, rue du Commandant-Charcot, 69322 Lyon cedex 05, France

<sup>d</sup> Service pharmacie, Hospices Civils de Lyon, hôpital Antoine-Charial, 69340 Francheville, France

## Résumé

*Objectif.* – Étudier la variabilité intra-individuelle en termes pharmacocinétique, à travers le cas illustratif d'un traitement prolongé par amikacine.

*Patient et méthode.* – Une patiente de 92 ans, pesant 44 kg, insuffisante rénale, est traitée par amikacine durant 52 jours. Ses paramètres pharmacocinétiques individuels ont été estimés à 12 reprises durant le traitement. La variabilité intra-individuelle des principaux paramètres a été quantifiée et comparée à la variabilité interindividuelle retrouvée dans la littérature.

*Résultats.* – Pour le volume et pour la clairance, la variabilité intra-individuelle représente environ un quart à un tiers de la valeur atteinte par la variabilité interindividuelle. Celle de la demi-vie est pratiquement équivalente à la variabilité interindividuelle : 24,5 % versus 32 %.

*Conclusions.* – Cette forte variabilité pharmacocinétique a des conséquences cliniques potentielles importantes. Pour garantir l'efficacité d'un traitement, il est nécessaire réévaluer périodiquement la situation des patients pour tenir compte de la variabilité intra-individuelle des paramètres pharmacocinétiques.

*Mots clés :* Antibiotiques ; Relation dose–effet ; Suivi thérapeutique

## Abstract

*Objective.* – The authors wanted to assess intraindividual pharmacokinetic variability, with a case of long-term amikacin therapy.

*Design.* – A 92-year-old female patient, weighing 44 kg, with renal failure, was treated by amikacin for 52 days. Her individual pharmacokinetic parameters were assessed 12 times in the course of therapy. The intraindividual variability of key parameters was quantified and compared with published interindividual variability.

*Results.* – Intraindividual volume and clearance variability was measured at about one fourth to one third of the value observed for interindividual variability. Half-life intraindividual variability was almost equivalent to the interindividual variability: 24.5% versus 32%.

*Conclusions.* – The high pharmacokinetic variability observed has important potential clinical consequences. This case illustrates the need to ensure the effectiveness of treatment, to re-evaluate periodically the patient's status in order to take into account the intraindividual variability of pharmacokinetics parameters.

*Keywords:* Antibacterial agents; Dose-response relationship; Therapeutic drug monitoring

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : laurent.bourguignon@chu-lyon.fr (L. Bourguignon).

## 1. Introduction

Ainsi que le notait Jean-Louis Steimer en 1985, soumis à un traitement médicamenteux, les patients diffèrent dans leur réponse [1]. Pour certains médicaments, cette variabilité interindividuelle peut se traduire par une inefficacité ou une toxicité du traitement (médicaments à marge thérapeutique étroite). Cette situation est particulièrement évidente avec certains antibiotiques comme les aminosides.

À cette variabilité interindividuelle se rajoute une variabilité intra-individuelle : au cours du temps, les paramètres pharmacocinétiques d'un patient peuvent se modifier, en fonction des variations de l'état physiopathologique (évolution de la maladie, influence du traitement, etc.) [2]. La posologie initialement calculée, qui permettait d'atteindre la cible fixée en début de traitement, peut alors se trouver inadaptée après quelques jours. Il est donc nécessaire de réestimer périodiquement les paramètres du patient, pour éviter la survenue d'un sous-dosage ou d'un surdosage. L'objectif de cette étude est de comparer, au travers d'un cas clinique, l'importance relative des variabilités inter- et intra-individuelle.

## 2. Patient et méthode

Nous présentons le cas d'une patiente de 92 ans, pesant 44 kg, hospitalisée pour asthénie, anorexie, amaigrissement, nausées et vomissements. Cette patiente présentait une insuffisance rénale avec une créatininémie à 64  $\mu\text{mol/L}$ , correspondant à une clairance de la créatinine estimée à 45 mL/minute. Suite à la survenue d'une médiastinite, une antibiothérapie a été mise en place, comportant entre autre de l'amikacine. Les concentrations cibles fixées par le clinicien étaient de 25 à 30 mg/L pour la concentration maximale et de moins de 5 mg/L pour la concentration résiduelle.

Un suivi thérapeutique a été assuré durant les 52 jours du traitement, par un logiciel de pharmacocinétique reposant sur un

contrôleur bayésien gaussien (logiciels USC\*Pack, Laboratory of Applied Pharmacokinetics, University of Southern California), et l'utilisation d'un modèle bicompartimental.

Ce modèle comporte cinq paramètres pharmacocinétiques :

- un volume du compartiment central, relié au poids corporel ( $V_s$ ) ;
- une constante d'élimination ( $K_{el}$ ) décomposée en une élimination d'origine non rénale ( $K_i$ ) et une élimination d'origine rénale reliée à la clairance de la créatinine ( $K_s$ ) ;
- une constante de transfert entre compartiment central et périphérique, et réciproquement ( $K_{cp}$  et  $K_{pc}$ ).

À partir de ces paramètres, la clairance et la demi-vie d'élimination ont été calculées.

Une estimation des paramètres pharmacocinétiques individuels a été réalisée à 12 reprises durant le traitement, soit en moyenne tous les 4,3 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, reflet de la variabilité intra-individuelle.

La variabilité d'origine interindividuelle a été estimée en utilisant les résultats d'études pharmacocinétiques réalisées dans des populations adultes aussi différentes que possible :

- la gériatrie [3] ;
- les patients de soins intensifs [4,5] ;
- les patients neutropéniques [6] ;
- les patients atteints de pathologies malignes hématologiques [7].

Ces études ont quantifié la variabilité interindividuelle de chaque paramètre pharmacocinétique. Nous avons retenu pour notre étude les valeurs maximales de variabilité retrouvées dans la littérature, pour chaque paramètre.

Tableau 1

Évolution des paramètres pharmacocinétiques.

*Evolution of pharmacokinetic parameters.*

Jour	$V_c$ ( $\text{l.kg}^{-1}$ )	$K_s$ ( $\text{min.ml}^{-1}.\text{h}^{-1}$ )	$K_i$ ( $\text{h}^{-1}$ )	$K_{cp}$ ( $\text{h}^{-1}$ )	$K_{pc}$ ( $\text{h}^{-1}$ )	$K_{el}$ ( $\text{h}^{-1}$ )	Clairance ( $\text{l.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ )
1 <sup>a</sup>	0,200	0,0026	0,050	0,038	0,013	0,155	0,031
3	0,301	0,0029	0,051	0,043	0,014	0,168	0,050
5	0,345	0,0031	0,040	0,020	0,014	0,167	0,058
7	0,324	0,0032	0,042	0,024	0,014	0,171	0,056
11	0,342	0,0024	0,047	0,041	0,004	0,143	0,049
17	0,372	0,0017	0,052	0,050	0,003	0,122	0,046
21	0,373	0,0013	0,099	0,019	0,013	0,153	0,057
26	0,385	0,0013	0,098	0,018	0,013	0,150	0,058
31	0,385	0,0014	0,093	0,019	0,013	0,149	0,057
35	0,391	0,0003	0,083	0,064	0,001	0,096	0,038
40	0,383	0,0004	0,077	0,069	0,001	0,094	0,036
45	0,393	0,0004	0,081	0,063	0,001	0,097	0,038
52	0,392	0,0008	0,071	0,056	0,001	0,102	0,040

$V_c$  : volume du compartiment central ;  $K_s$  : paramètre d'élimination rénale ;  $K_i$  : paramètre d'élimination non rénale ;  $K_{cp}$  et  $K_{pc}$  : paramètres de transfert entre le compartiment central et le compartiment périphérique ;  $K_{el}$  : constante d'élimination totale (rénale et non rénale) ;  $Cl$  : clairance d'élimination.

<sup>a</sup> La première ligne rapporte la valeur initiale des paramètres pharmacocinétiques (paramètres de la population).

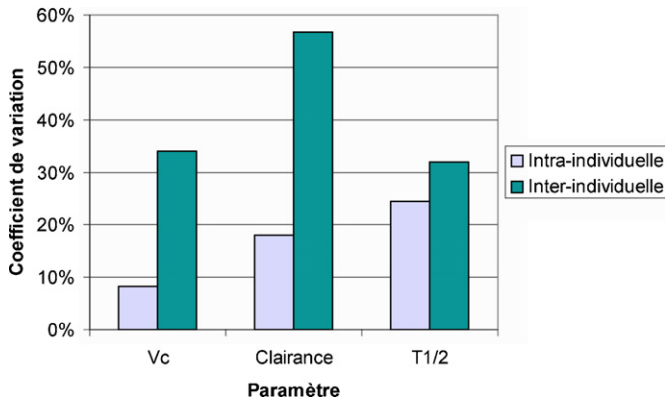


Fig. 1. Coefficients de variation des paramètres pharmacocinétiques.  
*Pharmacokinetic parameter variation index.*

### 3. Résultats

Au cours du traitement, pour tenir compte des variations des paramètres pharmacocinétiques, il a été nécessaire de modifier l'intervalle d'administration à trois reprises et la dose administrée sera changée à neuf reprises. Ces ajustements ont été nécessaires pour rester dans les cibles fixées.

Les estimations des valeurs prises par les paramètres pharmacocinétiques de cette patiente au cours du traitement sont présentées dans le [Tableau 1](#).

Les résultats de l'analyse des études pharmacocinétiques publiées montrent que les coefficients de variation des valeurs de chaque paramètre pharmacocinétique vont, selon les études et selon les paramètres considérés, de 15 à 115 %. Ces coefficients reflètent la variabilité interindividuelle.

La [Fig. 1](#) compare la variabilité inter- et intra-individuelle, pour les principaux paramètres (clairance d'élimination, volume du compartiment central, demi-vie d'élimination), par l'intermédiaire des coefficients de variation. Pour le volume et pour la clairance, la variabilité intra-individuelle représente environ un quart à un tiers de la valeur atteinte par la variabilité interindividuelle (8,3 et 18 % versus 34 et 56,7 %, respectivement). La variabilité intra-individuelle de la demi-vie est encore plus importante et est pratiquement équivalente à la variabilité interindividuelle : 24,5 % versus 32 %.

### 4. Discussion et conclusions

La variabilité interindividuelle de la réponse à un traitement médicamenteux peut être d'origine pharmacocinétique (une même dose d'un médicament, administrée à des patients différents, conduit à des concentrations sanguines ou tissulaires différentes) ou pharmacodynamique (une même concentration en médicament, observée chez des patients différents, produira des effets thérapeutiques ou toxiques différents). Il est nécessaire d'estimer puis de prendre en compte cette variabilité pour déterminer avec précision la posologie permettant d'atteindre une cible en termes de concentration ou d'effet, et s'assurer ainsi de l'efficacité et de l'absence de toxicité du traitement : utilisation de modèles pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques, d'abaques et règles de prescription

permettant de moduler la posologie à administrer en fonction de variables physiologiques telles que le poids ou la clairance de la créatinine.

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. L'évolution de l'état pathologique du patient peut également avoir un impact : sortie d'un état de choc, disparition d'une anurie, présence ou absence de fièvre peuvent modifier profondément le comportement du médicament dans l'organisme [2].

La variabilité intra-individuelle observée chez cette patiente en termes pharmacocinétique n'est négligeable pour aucun paramètre pharmacocinétique. Elle atteint parfois des valeurs très proches de la variabilité interindividuelle décrite dans la littérature.

D'une manière générale, à cette variabilité des paramètres pharmacocinétiques correspond une variabilité des concentrations sanguines atteintes. L'efficacité et la toxicité des aminosides étant fortement corrélées aux concentrations sanguines observées [8], la réponse au traitement pourra varier durant la prise en charge du patient.

Une part de la variabilité observée chez cette patiente peut être expliquée par les changements de son état physiopathologique ou de sa thérapeutique : au décours de son traitement antibiotique, une alimentation parentérale a été mise en place puis arrêtée, une jéjunostomie réalisée et une alimentation entérale instaurée. Certains auteurs proposent en effet un lien entre la variation des paramètres pharmacocinétiques de l'amikacine et certains éléments comme la sévérité de l'infection, la mise sous alimentation parentérale ou l'état immunitaire du sujet [9]. La prédiction de l'impact de tels changements physiopathologiques ou thérapeutiques demeure difficile pour le clinicien. Les changements de poids ou de clairance de la créatinine peuvent également être évoqués : notre modèle permet toutefois de prendre en compte leur impact sur le volume de distribution et la clairance d'élimination, respectivement.

Cette étude basée sur un cas n'a bien sûr pas la prétention d'estimer de façon totalement fiable la variabilité intra-individuelle : il aurait pour cela été nécessaire de considérer un plus grand nombre de patients et réaliser pour chacun les différentes étapes décrites ici. De même, notre estimation de la variabilité interindividuelle pourrait être discutée en termes de choix des populations considérées. Ce cas reflète en revanche tout à fait l'importance quantitative des changements pharmacocinétiques que peuvent vivre les patients lors de leur traitement.

Le suivi thérapeutique des concentrations en aminosides permet une augmentation de l'efficacité et une réduction de la toxicité de ces traitements [10], ce qui peut se manifester par un gain tant clinique qu'économique. Les logiciels de pharmacocinétique, en permettant l'estimation de paramètres individuels d'un patient et le calcul de la posologie nécessaire pour atteindre une concentration cible déterminée, contribuent à rationaliser l'usage de ces médicaments.

Ce cas illustre la nécessité, pour s'assurer de l'efficacité d'un traitement, à la fois de réaliser une adaptation initiale de posologie basée sur les caractéristiques du patient et les résultats des premiers dosages (ce qui permet de prendre en compte la variabilité interindividuelle) mais également de réévaluer périodiquement la situation des patients afin de tenir compte de la variabilité intra-individuelle des paramètres pharmacocinétiques.

*Sources de financement* : aucun, absence de conflit d'intérêts.

## Références

- [1] Rowland M, Sheiner L, Steimer J. Variability in drug therapy: description. In: Estimation and Control – A SANDOZ Workshop. Raven Press; 1985.
- [2] Evans W, Schentag J, Jusko W. Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring. 3rd ed Applied Therapeutics, Inc; 1992.
- [3] Maire P. Amikacine chez le sujet âgé: aide à la décision. La Lettre de l'Infectiologue 1995;31–3 [Hors série].
- [4] Bressolle F, Gouby A, Martinez JM, Joubert P, Saissi G, Guillaud R, et al. Population pharmacokinetics of amikacin in critically ill patients. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:1682–9.
- [5] Bacopoulou F, Markantonis S, Pavlou E, Adamidou M. A study of once-daily amikacin with low peak target concentrations in intensive care unit patients: pharmacokinetics and associated outcomes. J Crit Care 2003;18:107–13.
- [6] Tod M, Lortholary O, Seytre D, Semaoun R, Uzzan B, Guillemin L, et al. Population pharmacokinetic study of amikacin administered once or twice daily to febrile, severely neutropenic adults. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:849–56.
- [7] Romano S, Fdez de Gatta MM, Calvo MV, Caballero D, Dominguez-Gil A, Lanao JM. Population pharmacokinetics of amikacin in patients with haematological malignancies. J Antimicrob Chemother 1999;44:235–42.
- [8] Craig W. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998;26:1–12.
- [9] Vincent S, Maire P, Bataillard T, Denjean E, Ducrozet P, Laffont A, et al. Individual variability of pharmacokinetic parameters of amikacin in the elderly: retrospective studies. Pathol Biol (Paris) 1996;44:667–74.
- [10] van Lent-Evers NA, Mathot RA, Geus WP, van Hout BA, Vinks AA. Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost-effectiveness analysis. Ther Drug Monit 1999;21:63–73.