



HAL
open science

TOXICITE des AMINOSIDES - MODELISATION PK/PD

Peggy Gandia

► **To cite this version:**

| Peggy Gandia. TOXICITE des AMINOSIDES - MODELISATION PK/PD. Master. France. 2022. <hal-03853461>

HAL Id: hal-03853461

<https://hal.science/hal-03853461v1>

Submitted on 15 Nov 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.



HAL Authorization

TOXICITE

Dans ce document, des informations générales sur la toxicité des aminosides vous sont données pour vous acculturer à cette thématique. Ces informations ne sont pas systématiquement nécessaires dans la création d'un modèle de PK-PD. Un commentaire sera précisé en gras et en rouge si l'information est utile pour les aspects de modélisation.

Table des matières

<i>Généralités sur les aminosides</i>	3
<i>Exploration de la relation PK/TOX appliquée à la Tobramycine</i>	4
Question 1.....	4
Question 2.....	5
Question 3.....	5
Question 4.....	7
Question 5.....	7
Question 6.....	10
Question 7.....	11
Question 8.....	11
Question 9.....	11

Généralités sur les aminosides

Les aminosides sont des antibiotiques hydrophiles, exerçant une activité bactéricide.

Les aminosides doivent être administrés par voie parentérale (injection intraveineuse ou intramusculaire) pour un traitement par voie systémique. En effet, en raison de leur caractère hydrophile, ils ne sont pas absorbés par voie entérale. (4)

Le volume de distribution des aminosides est faible (de l'ordre de 0,2 L/kg). Ils sont faiblement liés aux protéines plasmatiques (fraction libre = 80%). Leur pénétration dans le liquide céphalorachidien, les sécrétions bronchiques et l'humeur vitrée est faible, mais ils traversent le placenta. Ils ne sont pas efficaces dans le traitement des infections par des pathogènes intracellulaires (4). Les aminosides sont majoritairement éliminés sous forme inchangée dans les urines, avec une demi-vie d'environ deux heures (5).

Les effets indésirables principaux d'un traitement par aminoside sont une néphrotoxicité et une ototoxicité :

- Les aminosides pénètrent dans les cellules tubulaires rénales par un transporteur, la mégaline. Leur accumulation dans le rein entraîne des désordres métaboliques et perturbent la fonction mitochondriale, ce qui peut aboutir à une nécrose tubulaire. La néphrotoxicité tubulaire proximale est représentée en *Figure 9* (4).

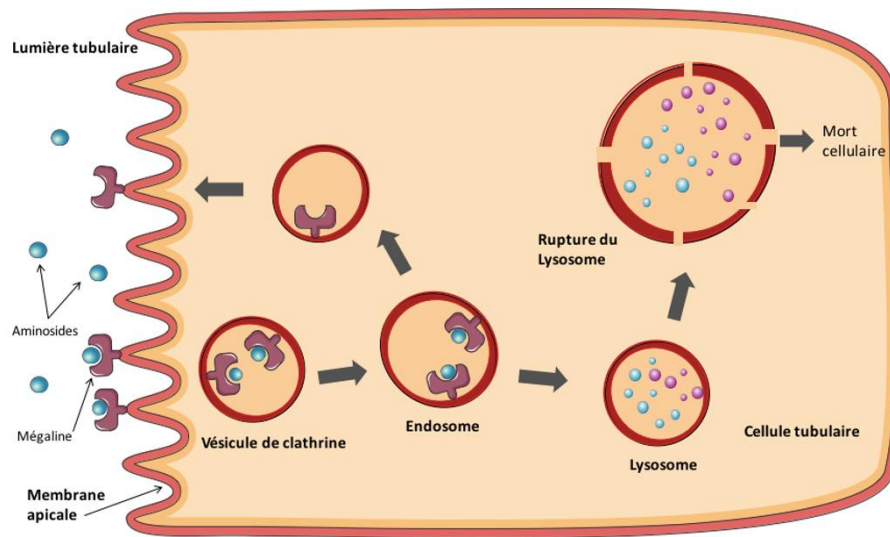


Figure 1 : Mécanisme néphrotoxique des aminosides (4)

Il a été montré que, même chez des individus ayant une fonction rénale normale, la demi-vie terminale peut s'élever à plusieurs jours (50 à 100 heures), en raison d'une élimination très lente de l'aminoside distribué dans les tissus. Ainsi, les symptômes de toxicité peuvent apparaître dans les jours, semaines ou mois suivant la fin d'une antibiothérapie par aminoside (5). Brown et al. (*Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1991) ont étudié ce phénomène de relargage très lent des

aminosides à partir des compartiments profonds, invisible en pratique hospitalière en raisons des techniques analytiques employées qui ne sont pas en mesure de détecter ce niveau de concentrations (13).

- Les aminosides pénètrent dans l'oreille interne en traversant la barrière hémato-labyrinthique au niveau d'une strie vasculaire. Ils entraînent des lésions des cellules ciliées externes. L'ototoxicité des aminosides inclut une cochléotoxicité, avec des symptômes de type perte d'audition et acouphènes, et une vestibulotoxicité à l'origine de vertiges (11).

Les aminosides persistent plusieurs semaines dans les liquides de l'oreille interne, ce qui peut exacerber les effets nocifs d'une exposition au bruit. Cela implique que les patients recevant une cure d'aminosides soient informés des risques encourus à la sortie d'hospitalisation.

Exploration de la relation PK/TOX appliquée à la Tobramycine

Question 1

L'oreille interne est composée d'un ensemble de cellules ciliées dont la fonction est de transformer des ondes en sons, autrement dit d'assurer l'audition. Un individu naît avec un stock de cellules ciliées qui sont fonctionnelles dans un contexte non pathologique. Ces cellules ciliées meurent au fil des années en raison du vieillissement. Faites une représentation graphique du modèle pharmacodynamique représentant la cellule ciliée.

Réponse 1

Au sein de l'oreille interne se trouvent des cellules ciliées qui ne se reproduisent pas ; autrement dit $k_{growth} = 0$. En raison du vieillissement, ces cellules vont mourir au fil des années de vie du patient selon une constante de vitesse de mort naturelle appelée k_{death} .

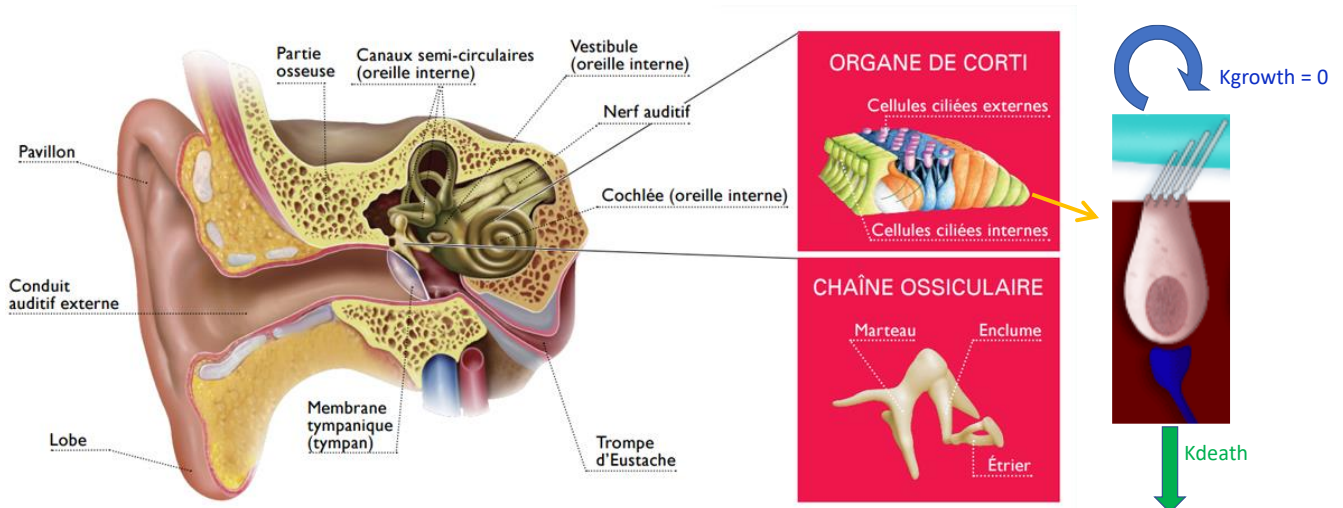


Figure 2 (Aures, Fortin & Gendron Audioprothésistes) : Représentation graphique du modèle pharmacodynamique d'une cellule ciliée

Question 2

Ces cellules ciliées peuvent être altérées par différents facteurs tels que les médicaments (aminosides, macrolides, diurétiques...), des traumatismes (i.e., impact direct sur l'oreille...), des cancers...

Apportez ces informations sur le précédent graphe.

Réponse 2

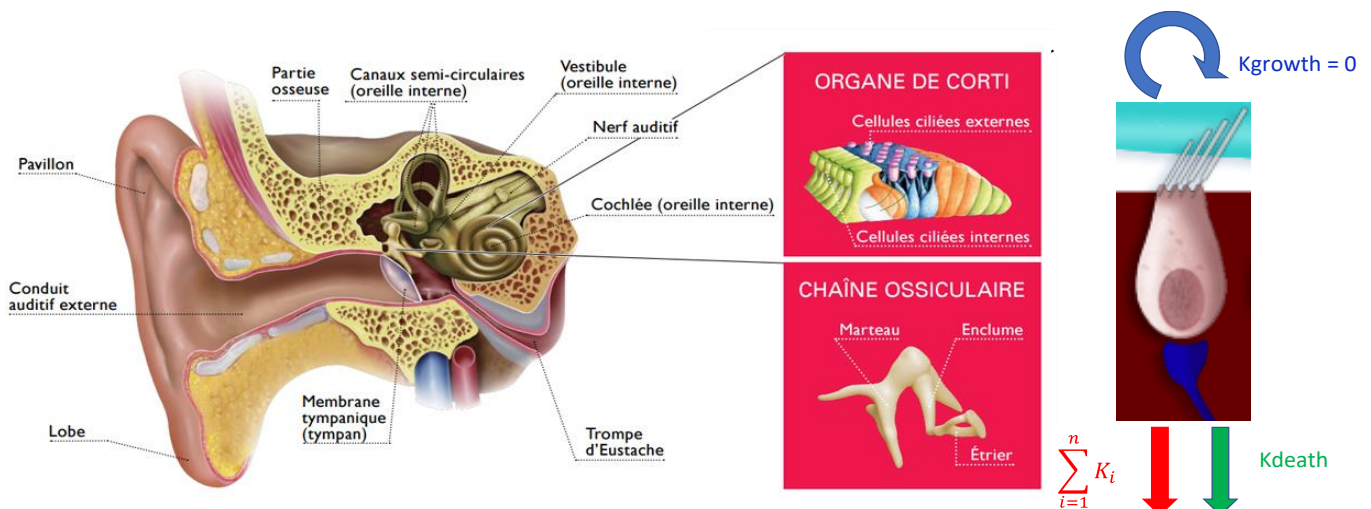


Figure 3 : Représentation graphique du modèle pharmacodynamique d'une cellule ciliée soumise à des facteurs d'altération. Ainsi, la constante de vitesse de mort de la cellule ciliée est la somme de toutes les constantes de vitesse de « mort induite » ($\sum_{i=1}^n K_i$).

Question 3

Prenons le cas où le seul facteur d'altération des cellules ciliées est l'administration récurrente d'un aminoside (e.g., Tobramycine), écrivez les équations différentielles permettant de décrire le modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique.

Réponse 3

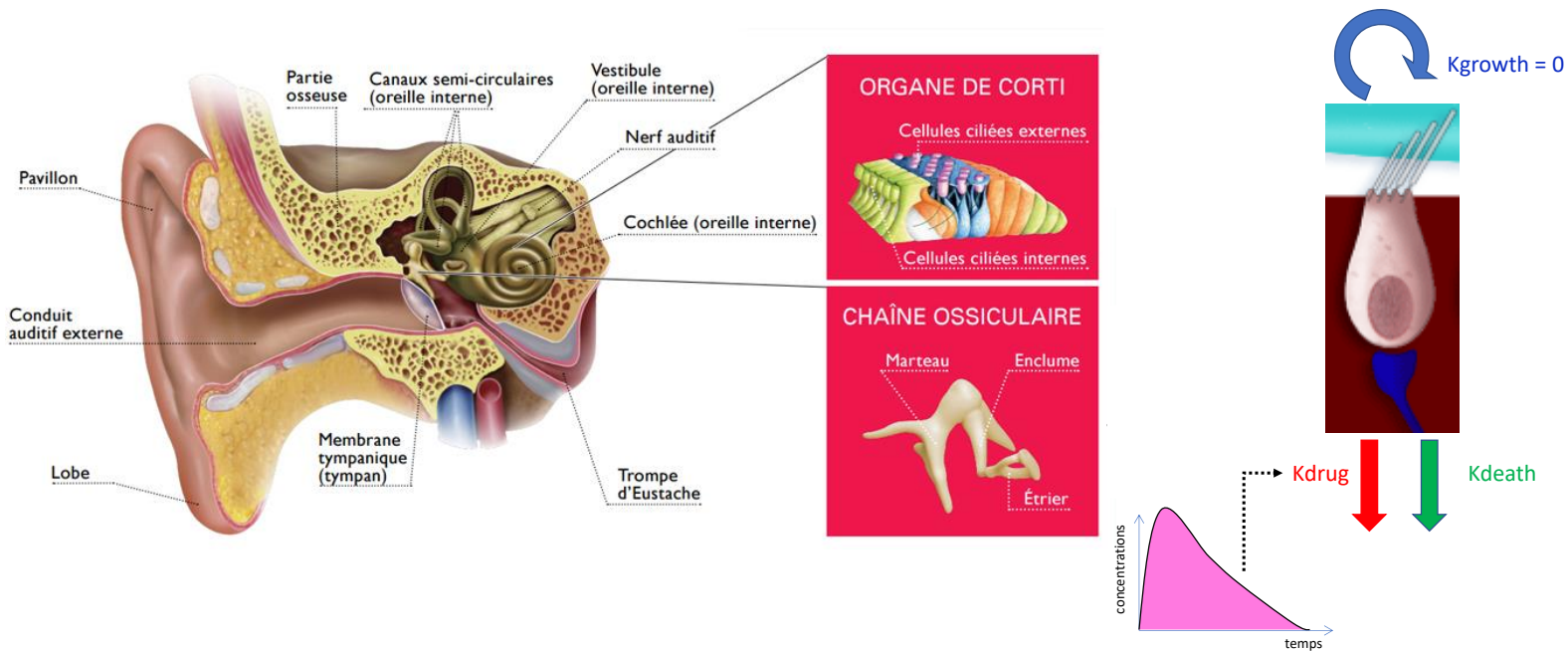


Figure 13 : Représentation graphique du modèle pharmacodynamique d'une cellule ciliée soumise à l'effet de la Tobramycine

Le modèle s'écrit de la façon suivante :

$$\frac{dB(t)}{dt} = -(k_{drug} + k_{death}) \times B(t)$$

$$\frac{dB(t)}{dt} = -\left(\frac{E_{max} * C^\gamma}{EC_{50}^\gamma + C^\gamma} + k_{death}\right) \times B(t)$$

Avec

B , le nombre de cellules ciliées directement proportionnel à l'acuité auditive à l'instant t

k_{death} , la constante de vitesse de mort liée au vieillissement du patient. Elle sera arbitrairement fixée à 0 dans cet exercice en raison du fait que les cellules ciliées meurent très lentement (en dehors de tout facteur pathologique).

k_{drug} , la constante de vitesse de mort liée à la prise de médicament (Tobramycine).

Avec,

k_{max} : la valeur maximale que peut prendre k_{drug}

C : concentration plasmatique en Tobramycine

EC_{50} : concentration déterminée dans le compartiment plasmatique qui conduit à 50% de l'effet maximal de la Tobramycine sur k_{drug}

γ : coefficient de Hill

Question 4

D'après les équations qui vous ont été proposées dans la thématique des antibiotiques, quelle expression mathématique permet de décrire la relation entre le nombre de cellules ciliées (i.e., nombre corrélé à la perte d'audition) et l'exposition du patient à la Tobramycine ? La Tobramycine étant un antibiotique concentration-dépendant, comment pouvez-vous simplifier l'expression que vous venez de proposer ?

Réponse 4

L'équation proposé dans la thématique des antibiotiques s'écrit de la façon suivante :

$$X(t) = \left(\int_0^t I(u) \cdot e^{A(u)} du + x_0 \right) \cdot e^{-A(t)}$$

Cette expression se simplifie en raison du fait que $I(t)=0$ (i.e., pas d'apport extérieur de cellules ciliées) :

$$X(t) = x_0 \cdot e^{-A(t)} \quad \text{avec} \quad A(t) = K_{death} \cdot t + E_{max} \cdot \int_0^t \frac{C(u)^H}{EC_{50}^H + C(u)^H} du$$

Avec l'appellation indiquée en début de thématique :

$$B(t) = B_0 \cdot e^{-[K_{death} \cdot t + E_{max} \cdot \int_0^t \frac{C(u)^H}{EC_{50}^H + C(u)^H} du]}$$

La Tobramycine étant un antibiotique concentration-dépendant, l'expression devient :

$$B(t) \approx B_0 \cdot \exp^{-[K_{death} \cdot t + \alpha \cdot (nb \cdot [ASC]_0^{24} + [ASC]_{n \cdot 24}^t)]}$$

Question 5

Les patients atteints de mucoviscidose sont fréquemment traités par Tobramycine en raison de surinfections récurrentes. Les cures démarrent à l'âge de 5 ans habituellement. Chaque cure comporte en moyenne 5 jours d'administration consécutive.

On considère que :

- la dose de Tobramycine est de 6 mg/kg
- l'évolution du poids corporel moyen est décrit dans le tableau ci-dessous

Tranche d'âge	Poids (kg)
5 - 7 ans	8
8 – 10 ans	12
11 – 15 ans	17
16 – 25 ans	25
26 – 35 ans	30
36 – 50 ans	40

Pendant les 5 premières années de vie, les enfants reçoivent moins d'une cure par an. On considère cette période d'exposition à l'aminoside comme négligeable. De 5 à 10 ans, ils en reçoivent 2 par an. Puis au-delà de 10 ans, ils en reçoivent 3 par an. L'espérance de vie de ces patients est de 50 ans.

Tracer le profil des concentrations en Tobramycine en fonction du temps sachant que les paramètres pharmacocinétiques de la Tobramycine sont $k_e=0.4\text{h}^{-1}$ et $V=15\text{L}$; la Tobramycine est administrée en IV bolus dans le cadre de cet exercice même si en vie réelle elle est perfusée sur 30 minutes.

Tracer le profil du nombre des cellules ciliées en fonction du temps sachant que les paramètres pharmacodynamiques de la Tobramycine sont :

$$K_{\text{death}}=10^{-10} \text{ h}^{-1}$$

$$k_{\text{max}}=0.5 \text{ h}^{-1}$$

$$EC_{50}=1000 \text{ mg/L}$$

$$B_0= 10^{10} \text{ cellules ciliées}$$

$$H=1$$

Réponse 5

Le script global est le suivant :

```
rm(list=ls())
library(deSolve)

audition=matrix(nrow=46,ncol=4)
colnames(audition)=c("Age","Poids","Doses","Cures")

audition[,1]=seq(5,50, by=1)# age
audition[,2]=c(rep(8,3),rep(12,3),rep(17,5),rep(25,10),rep(30,10),rep(40,15))#poids
audition[,3]=audition[,2]*6#dose
audition[,4]=c(rep(2,6),rep(3,40))#nombre de cures

audition

D=c()
```

```

for (i in 1:length(audition[,1]))
{
  A=audition[i,4]*5# nombre de jours de traitement a cet age i
  B=audition[i,3]#la dose reçue a cet age i
  C=c(rep(B,A))# on repete la dose pendant le nombre de jours de traitement a cet age i
  D=c(D,C)#on colle les vecteurs les uns aux autres, et cela donne les doses reçues pendant
toute la vie d'un individu
}
D

Nb_Admin=length(D)
interv_entre_admin=24#h
duree=Nb_Admin*interv_entre_admin#
times <- seq(0, interv_entre_admin, by = 1)
nb_points=length(times)

OREILLE=function(t,X,P)
{
  dX=rep(0,2)
  dX[1]=-P[1]*X[1]
  dX[2]=-(P[5] + (P[2]*(X[1]/P[3]))/(P[4]+(X[1]/P[2]))) *X[2]
  return(list(dX))
}

X0 <- c(D[1],10^10)#nombre de cellules ciliées

P=c(
0.4,#ke h-1
0.5,#kmax h-1
15,#V IL
1000,#EC50= g/L
10^(-10))#Kdeath h-1

out <- ode(func=OREILLE, y=X0,times=times,parms=P)#garder l ordre entre les
parentheses

Resultat <-out

plot(times,out[,2],type="l", col="red",xlab="Temps",ylab="Concentrations (mg/L)")
plot(times,out[,3],type="l", xlim=c(0,24), col="red",xlab="temps en heures", ylab="Nombre
cellules ciliées")
plot(times,log10(out[,3]),type="l", col="red",xlab="temps en heures", ylab="Nombre
cellules ciliées")

```

```

if (Nb_Admin>1){
  for(i in 2:Nb_Admin){

    X0 <- c(
      (D[i]+out[25,2]), #X
      out[25,3])

    out <- ode(func=OREILLE, y=X0,times=times,parms=P)#garder l ordre entre les
    parentheses

    Resultat<-rbind(Resultat[1:(24*(i-1)),],out[ ])
    #Resultat<-rbind(Resultat,out[ ])
  }
  Resultat[,1]=seq(from=0,to=length(Resultat[,1])-1,by=1)
}

plot(Resultat[,1],Resultat[,2],type="l", col="red",xlab="Temps",ylab="Concentrations
(mg/L)")

plot(Resultat[,1],Resultat[,3],type="l", col="red",xlab="temps en heures", ylab="Nombre de
cellules ciliées")
plot(Resultat[,1],log10(Resultat[,3]),type="l", col="red",xlim=c(0,duree),xlab="temps en
heures", ylab="Nombre de cellules ciliées")

```

Question 6

Déterminer le pourcentage de cellules ciliées restantes à l'âge de 10 ans, 20 ans, 30 ans et 50 ans.

Réponse 6

Le script global est le suivant :

```

bilan=c()
for(j in 1:5)
{
  audit=0
  for(i in 5:(10*j))
  {
    test=audition[i-4,4]
    audit=(audit+test)
    Resultat[audit*5*24+1,3]
  }
  bilan=c(bilan,Resultat[audit*5*24+1,3])
}
pourcentage=(bilan/10^10)*100

```

}

AGE (ans)	10	20	30	50
% cellules ciliées	74.1	15.4	1.9	0

Question 7

Quel est le qualificatif à donner à la Tobramycine concernant son effet ototoxique ? Justifiez votre réponse.

Réponse 7

L'ototoxicité est une toxicité cumulative en raison du fait que la perte d'audition est directement fonction du nombre de cures de Tobramycine reçues.

Question 8

Pensez-vous que le fait d'espacer les prises d'aminosides permettrait d'améliorer l'audition des patients ? Justifiez votre réponse.

Réponse 8 :

Dans la mesure où les cellules ciliées ne se régénèrent pas (i.e., $k_{\text{growth}}=0$), peu importe le laps de temps écoulé entre deux cures, c'est l'exposition cumulée (\approx nombre de cures cumulées) qui conditionnent la perte auditive.

Question 9

De nouvelles stratégies médicamenteuses pour les patients atteints de mucoviscidose sont actuellement disponibles. On les appelle les « caftors ». Ils limitent les surinfections et évitent ainsi l'administration répétée des aminosides. Pensez-vous que le fait d'arrêter la prise d'aminoside chez un patient et de remplacer l'aminoside par un « caftor » permettra d'améliorer l'audition des patients ? Justifiez votre réponse. Quelle solution (éventuellement encore improbable à ce jour) proposeriez-vous pour atteindre cet objectif ?

Réponse 9 :

C'est la même réponse qu'à la question 8. La seule solution consisterait à greffer des cellules ciliées au patient pour retrouver le pool originel. Ceci n'est pas d'actualité.