

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES
FACULTE DE PHARMACIE DE LYON
8, avenue Rockefeller – 69373 LYON Cedex 08

Année 2013

THESE n° 23-2013

MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE
PHARMACIE INDUSTRIELLE ET BIOMEDICALE

Soutenu devant le jury interrégional le 9 octobre 2013 par

Anaïs GLATARD

Née le 14 octobre 1986 à Sainte-Foy-lès-Lyon (Rhône)

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Comparaison de différentes formules d'estimation de la fonction
rénale pour la prédiction des concentrations de vancomycine en
gériatrie par une approche de population**

JURY

Président : M. Michel TOD, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Membres : M. Sylvain GOUTELLE, Maître de Conférences des Universités,
Praticien Hospitalier

M. Laurent BOURGUIGNON, Praticien Hospitalier

M. Pascal MAIRE, Praticien Hospitalier

Mme Françoise STANKE-LABESQUE, Professeur des Universités,
Praticien Hospitalier

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

| | |
|---|------------------------|
| Président de l'Université | M. François-Noël GILLY |
| Vice-Président du Conseil d'Administration | M. Hamda BEN HADID |
| Vice-Président du Conseil Scientifique | M. Germain GILLET |
| Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire | M. Philippe LALLE |

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

| | |
|--|--|
| UFR de Médecine Lyon Est | Directeur : M. Jérôme ETIENNE |
| UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux | Directeur : Mme Carole BURILLON |
| Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques | Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA |
| UFR d'Odontologie | Directeur : M. Denis BOURGEOIS |
| Institut des Techniques de Réadaptation | Directeur : M. Yves MATILLON |
| Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine | Directeur : M. Pierre FARGE |

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

| | |
|---|--|
| Faculté des Sciences et Technologies | Directeur : M. Fabien DE MARCHI |
| UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) | Directeur : M. Claude COLLIGNON |
| Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) | Directeur : M. Pascal FOURNIER |
| I.U.T. LYON 1 | Directeur : M. Christophe VITON |
| Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) | Directrice : Mme Véronique MAUME-DESCHAMPS |
| I.U.F.M. | Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE |

Janvier 2013

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB - Faculté de Pharmacie Lyon
Directrice : Madame la Professeure Christine VINCIGUERRA
Directeurs Adjoints : Madame S. BRIANCON, Monsieur P. LAWTON, Monsieur P. NEBOIS
Madame S. SENTIS, Monsieur M. TOD

Directrice Administrative : Madame P. SILVEIRA

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Jean-François SABOT (Pr)
Monsieur Alain BANNIER (MCU)
Monsieur Philippe BERNARD (MCU)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Raphaël TERREUX (MCU – HDR)
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)

- **PHARMACIE GALENIQUE - COSMETOLOGIE**

Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Madame Joëlle BARDON (MCU - HDR)
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (MCU - HDR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU)
Monsieur Plawen KIRILOV (MCU)
Monsieur Fabrice PIROT (MCU - PH - HDR)
Monsieur Patrice SEBERT (MCU - HDR)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**
Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)
- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**
Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)
- **DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)
Monsieur François COMET (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU PAST)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Roland BARRET (Pr)
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Anne-Emmanuelle DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)
Madame Catherine RIOUFOL (MCU - PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Madame Léa PAYEN (MCU -HDR)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (AHU)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Bernard RENAUD (Pr)
Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Madame Bernadette ASTIER (MCU - HDR)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL-CHATELAIN (MCU - HDR)
Monsieur Olivier CATALA (Pr PAST)
Monsieur Pascal THOLLOT (MCU PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine TROUILLOT-VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Olivier ROUALDES (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Madame Ghislaine DESCOURS (AHU)
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Anne DOLEANS-JORDHEIM (MCU)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**
Madame Anne-Françoise PETAVY (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)
Monsieur Philippe LAWTON (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**
Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Monsieur Benoit DUMONT (AHU)
- **BIOLOGIE CELLULAIRE**
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)
- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**
Monsieur Philippe LAWTON (MCU - HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Monsieur Patrice SEBERT (MCU – HDR)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)
- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**
Madame Emilie BLOND
Madame Christelle MOUCHOUX
Madame Florence RANCHON
- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**
Monsieur Eyad AL MOUAZEN 85ème section
Monsieur Boyan GRIGOROV 87ème section
Madame Faiza LAREDJ 85ème section
Monsieur Waël ZEINYEH 86ème section

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

Janvier 2013

Remerciements

A Monsieur le Professeur Michel Tod

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'être le Président de ce jury de thèse. Je vous remercie aussi des conseils que vous avez apportés à la réalisation de ce travail et de la qualité des enseignements que vous apportez à notre formation de pharmacien.

A Monsieur le Docteur Sylvain Goutelle

Je te remercie vivement pour la qualité de ton encadrement, pour ta disponibilité et ton soutien tout au long de ce travail. Trouve ici le témoignage de ma reconnaissance le plus sincère.

A Monsieur le Docteur Laurent Bourguignon

Je te remercie d'avoir accepté de juger cette thèse et d'avoir relu ce travail dans le cadre du master. Je te remercie également pour ton encadrement durant mon semestre à la pharmacie d'Antoine Charial et la bonne ambiance de travail qui y demeure.

A Monsieur le Docteur Pascal Maire

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie également pour les réflexions que vous avez apportées autour de ce travail et vos discussions durant mon semestre à Antoine Charial.

A Madame le Professeur Françoise Stanke-Labesque

Je vous remercie vivement de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant spontanément de juger cette thèse. Je garde un bon souvenir de notre collaboration à propos de la vancomycine en Néonatalogie, néanmoins j'aurai voulu aller plus loin dans ce travail.

Cette thèse est une étape au sein de mes études de Pharmacie pendant lesquelles j'ai été soutenue et encouragée. Mes pensées et mes remerciements s'adressent...

A mes parents, je vous remercie de votre accompagnement, de m'avoir transmis le goût du travail et de m'avoir donné les moyens de parvenir jusqu'ici. Je vais avoir un métier qui me plaît et c'est aussi grâce à vous.

A Tristan et Céline, je vous remercie de vos encouragements, de la relecture de ce manuscrit et de vos conseils appliqués en matière de rédaction.

A mes deux grands-mères. Mamichat, je te remercie de tes encouragements pendant toutes ces années. Manou, je vous remercie de m'avoir choyée durant ma première année d'étude.

A Didier et Claudine, je vous remercie chaleureusement pour votre soutien et la relecture attentive de ce manuscrit.

J'ai découvert la modélisation pharmacocinétique et j'y ai pris goût lors de mon semestre dans le service de Pharmacocinétique clinique de l'Institut de Recherche Internationale Servier. Je remercie toute la PK team pour votre accueil chaleureux et plus particulièrement, Marylore Chenel, Marie-Hélène Brillanceau et Charlotte Gesson pour votre encadrement.

Je remercie l'équipe des Essais Cliniques du Groupement Hospitalier Est des HCL, Karen Beny et Valentine Bréant, ce semestre à vos côtés était enrichissant et très agréable.

Je remercie également les équipes de Stérilisation centrale et de Néonatalogie du CHU de Grenoble, notamment Bernadette Valence, Catherine Guimier et Maxime Detavernier pour leur accueil et leur collaboration.

Tous mes remerciements vont aussi à mes collègues actuels de l'équipe de recherche EMR 3738, Ciblage Thérapeutique en Oncologie de la faculté de Médecine de Lyon Sud. Plus spécialement, à Emilie Hénin, je te remercie pour ta disponibilité, pour la qualité de ton encadrement et de ton aide dans mes recherches de futurs stages. A Mélanie et Philippe, je vous remercie tous les deux pour vos réponses à mes questions fréquentes, votre aide et votre bonne humeur. Bonne chance dans la suite de votre thèse !

Je remercie tous les externes avec qui j'ai travaillé dans le service de Néonatalogie du CHU de Grenoble et les pharmacies du GHE et d'Antoine Charial.

L'internat c'est aussi des rencontres et des moments partagés de bonheur, de rigolade, de travail dans la bonne humeur. Un grand merci à tous mes amis co-internes, partenaires de master, de pool de gardes, d'attaques de lanterne, de congrès, de soirées... que j'ai rencontré à Grenoble ou à Lyon : Maud, Kathy, Anne, Laure, Mélanie, Sara, Camille, Anne-Cécile, Elodie, Adrien, Fred, Anne-Cécile, Julie, Elodie, Géraldine, Elisa, Michaël, Véro, Ophélie...

Mais les rencontres ont commencé bien avant l'internat. Dès la première année avec Pasc, nous avons partagé la nébuleuse du concours puis en deuxième année avec Vanessa, Julie et Patrick. Et c'était partie pour de très bonnes années d'amitié !

Sans oublier mes amis de longues dates qui sont proches ou plus lointains mais tout aussi proches dans mes pensées : Marion, Boun, Ferréol, Céline. Je pense à tout ce qu'on partage depuis des années. Vous m'avez encouragée tout au long de ces années d'études, merci !

Toutes mes tendres pensées vont à Vincent, tu es là avec moi.

Table des matières

| | |
|--|----|
| Abréviations | 14 |
| Liste des figures..... | 16 |
| Liste des tableaux..... | 18 |
| Introduction..... | 20 |
| Partie A : Données bibliographiques | 22 |
| I. La vancomycine | 23 |
| 1. Molécule..... | 23 |
| 2. Mécanisme d'action | 24 |
| 3. Spectre d'activité..... | 24 |
| 4. Indications | 24 |
| 5. Toxicité | 25 |
| a. Néphrotoxicité | 25 |
| b. Ototoxicité..... | 27 |
| c. Toxicité hématologique | 27 |
| d. Autres toxicités..... | 28 |
| 6. Administration..... | 28 |
| 7. Pharmacocinétique | 29 |
| a. Paramètres pharmacocinétiques..... | 29 |
| b. Facteurs influençant la pharmacocinétique | 30 |
| c. Elimination rénale | 32 |
| 8. Pharmacodynamie | 38 |
| II. Suivi thérapeutique | 40 |
| 1. Pourquoi le suivi thérapeutique de vancomycine est-il nécessaire chez le sujet âgé ? | 40 |
| 2. Utilité de la mesure de la concentration résiduelle..... | 41 |
| 3. Concentration résiduelle cible | 41 |
| 4. Prédiction des concentrations résiduelles | 42 |
| III. L'insuffisance rénale..... | 43 |
| 1. Définition de l'insuffisance rénale..... | 43 |

| | |
|--|----|
| 2. Le risque lié à l'insuffisance rénale | 43 |
| 3. Maladies rénales et modification de l'absorption et de la distribution des médicaments..... | 44 |
| 4. Maladies rénales et clairance rénale des médicaments..... | 45 |
| 5. Maladies rénales et clairance non rénale des médicaments..... | 47 |
| 6. L'estimation de la fonction rénale | 49 |
| 7. Comparaison des formules d'estimation dans la littérature | 55 |
| a. Estimation du DFG..... | 55 |
| b. Adaptation de posologie | 56 |
| Partie B : Etude technique | 59 |
| Justification de l'étude et objectif..... | 60 |
| Matériels et méthodes..... | 62 |
| 1. Sélection des patients | 62 |
| 2. Estimateurs de la fonction rénale | 62 |
| 3. Construction du modèle..... | 64 |
| a. Modèle structurel | 64 |
| b. Covariables..... | 67 |
| c. Logiciel..... | 69 |
| 4. Critères d'évaluation des modèles..... | 70 |
| a. Qualité d'ajustement aux données..... | 70 |
| b. Capacités prédictives | 71 |
| 5. Validation du modèle final | 72 |
| 6. Estimation sur l'ensemble des patients | 72 |
| 7. Analyse statistique | 72 |
| Résultats..... | 73 |
| 1. Caractéristiques des patients..... | 73 |
| 2. Modèle structurel..... | 74 |
| 3. Modèle final avec covariables..... | 74 |
| 4. Relation entre clairance de la créatinine et clairance de la vancomycine estimée avec le modèle à deux compartiments sans covariable..... | 75 |

| | |
|---|-----|
| 5. Comparaison des modèles basés sur différentes formules d'estimation de la fonction rénale..... | 80 |
| 6. Validation du modèle final | 85 |
| 7. Estimation sur l'ensemble des patients | 93 |
| a. Evaluation des modèles | 93 |
| b. Paramètres pharmacocinétiques | 101 |
| Discussion | 105 |
| Conclusion | 110 |
| Bibliographie | 112 |

Abréviations

AIC : Critère d'Akaike

AUC : *Area under the curve*, aire sous la courbe

AUC₀₋₂₄ : Aire sous la courbe de vingt-quatre heures

CG : Formule de Cockcroft et Gault

CKD-EPI : Formule *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

Cl_{Cr} : Clairance de la créatinine

CMI : Concentration minimale inhibitrice

C_{max} : Concentration maximale

C_{min} : Concentration minimale

CP : Compartiment

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DTPA : Acide diéthylène triamine penta acétique

EDTA : Acide éthylène diamine tétraacétique

FDA : *Food and Drug Administration*, agence du médicament aux Etats-Unis

FO : Fonction-objectif

HAS : Haute Autorité de Santé

HCL : Hospices Civils de Lyon

JEL : Formule de Jelliffe

LRT : *Likelihood ratio test*

MDRD : Formule *Modification of Diet in Renal Disease*

MDRD_m : Formule *Modification of Diet in Renal Disease* calculée par rapport à la surface corporelle du patient

ME : *Mean Error*

MRP2 : Multidrug resistance-associated protein 2

MSE : *Mean Squared Error*

MWE : *Mean Weighted Error*

MWSE : *Mean Weighted Squared Error*

NPAG : *Non-Parametric Adaptive Grid*

PD : Pharmacodynamie

PK : Pharmacocinétique

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la métilcilline

VISA : *Vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* de sensibilité intermédiaire à la vancomycine

Liste des figures

Figure 1 : Représentation développée de la vancomycine

Figure 2 : Clairance de la vancomycine en fonction de la clairance de la créatinine ($r = 0,8807$; $Cl_{\text{vanco}} = 0,689 Cl_{\text{Cr}} + 3,66$). D'après Matzke G.R. et al. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. AAC. 1984;25(4) :433-7

Figure 3 : Nomogramme de doses de vancomycine chez des patients ayant une fonction rénale altérée ou non. Ce nomogramme n'est pas utilisable chez les sujets ayant une dialyse péritonéale. D'après Matzke G.R. et al. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. AAC. 1984;25(4) :433-7

Figure 4 : Corrélation entre la clairance de la vancomycine (total body clearance, en mL/min/1,73 m²) et clairance de la créatinine (en mL/min/1,73 m²). L'équation de régression est la suivante : $Cl_{\text{vanco}} = 0,79 Cl_{\text{Cr}} + 15,7$ ($r = 0,77$; $P < 0,001$). D'après Rodvold K.A. et al. Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. AAC. 1988;32(6)848-52

Figure 5 : Corrélation entre la clairance rénale de la vancomycine et la clairance de la créatinine Cl_{Cr} . L'équation de régression est la suivante : $y = 0,90 Cl_{\text{Cr}} + 1,55$ ($r = 0,87$; $P < 0,001$). D'après Rodvold K.A. et al. Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. AAC. 1988;32(6)848-52

Figure 6 : Modèle à un compartiment

Figure 7 : Représentation du modèle à deux compartiments

Figure 8 : Modèle caténaire à trois compartiments

Figure 9 : Clairance de la vancomycine *versus* estimation de la fonction rénale chez les 58 patients en utilisant les formules a) CG, b) JEL, c) MDRDm, d) MDRD, e) CKD-EPI_m, f) CKD-EPI

Figure 10 : Concentrations observées *versus* concentrations prédites pour les six modèles testés de clairance rénale de la vancomycine a) CG, b) JEL, c) MDRDm, d) MDRD, e) CKD-EPI_m, f) CKD-EPI

Figure 11 : Concentrations observées *versus* concentrations prédites *a priori* pour les six modèles de clairance rénale de la vancomycine a) CG, b) JEL, c) MDRDm, d) MDRD, e) CKD-EPI_m, f) CKD-EPI

Figure 12 : Concentrations observées *versus* concentrations prédites *a posteriori* pour les six modèles testés de clairance rénale de la vancomycine a) CG, b) JEL, c) MDRDm, d) MDRD, e) CKD-EPI_m, f) CKD-EPI

Figure 13 : Concentrations observées *versus* concentrations prédites à partir des moyennes des prédictions de population sur l'ensemble des patients de l'étude a) CG, b) JEL, c) MDRDm, d) MDRD, e) CKD-EPI_m, f) CKD-EPI

Figure 14 : Concentrations observées *versus* concentrations prédites à partir des moyennes des prédictions individuelles sur l'ensemble des patients de l'étude a) CG, b) JEL, c) MDRDm, d) MDRD, e) CKD-EPI_m, f) CKD-EPI

Figure 15 : Distribution conjointe des probabilités des paramètres de clairance non-rénale Cl_{NR} et du paramètre de pente de la clairance ou du DFG Cl_s dans l'ensemble des 78 patients de l'étude pour les modèles a) CG, b) JEL, c) MDRDm, d) MDRD, e) CKD-EPI_m, f) CKD-EPI

Liste des tableaux

Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques de la vancomycine

Tableau 2 : Définition de l'insuffisance rénale chronique selon le document « Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique » de la HAS

Tableau 3 : Formule CKD-EPI d'estimation du DFG. D'après Levey AS et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann. Intern. Med. 2009;150(9):604-612

Tableau 4 : Récapitulatif des cinq formules d'estimation de la fonction rénale d'intérêt pour notre travail

Tableau 5 : Caractéristiques de la population étudiée (moyenne +/- écart-type)

Tableau 6 : Qualité de l'ajustement aux données et capacités prédictives (prédiction de population) des trois modèles structurels testés (n = 58 patients, 289 concentrations)

Tableau 7 : Qualité de l'ajustement du modèle aux données du modèle bicompartimental sans covariable et des cinq modèles bicompartimentaux avec covariable (n = 58 patients, 289 concentrations)

Tableau 8 : Qualité de l'ajustement aux données et capacités prédictives (prédiction de population) des six modèles intégrant une formule différente d'estimation de la fonction rénale (n = 58 patients, 289 concentrations)

Tableau 9 : Capacités prédictives *a priori* (prédiction de population) des six modèles intégrant un estimateur différent de la fonction rénale (n = 20 patients, 87 concentrations)

Tableau 10 : Capacités prédictives *a posteriori* (prédictions individuelles) des six modèles intégrant une formule différente d'estimation de la fonction rénale (n = 20 patients, 87 concentrations)

Tableau 11 : Qualité de l'ajustement aux données et capacités prédictives (prédiction de population) des six modèles intégrant une formule différente d'estimation de la fonction rénale chez l'ensemble des patients de l'étude (n = 78 patients, 376 concentrations)

Tableau 12 : Paramètres pharmacocinétiques de population des six modèles finaux

Introduction

La vancomycine est un antibiotique bactéricide temps-dépendant de la famille des glycopeptides. Elle est largement utilisée dans les infections sévères à germes sensibles et est l'antibiotique de choix pour traiter les infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) (1,2). C'est un antibiotique ayant une marge thérapeutique étroite et une variabilité pharmacocinétique interindividuelle importante (3). Son élimination est majoritairement rénale et elle peut être néphrotoxique et ototoxique à des doses supra-thérapeutiques (4,5). C'est donc un antibiotique difficilement manipulable et utilisé dans des situations délicates. Il a été largement étudié depuis des dizaines d'années et de nombreuses publications sont disponibles.

L'insuffisance rénale est un facteur d'augmentation du risque iatrogène (6). L'adaptation posologique des médicaments à élimination majoritairement rénale permet d'éviter une partie de ces accidents iatrogènes (6). Le suivi thérapeutique des concentrations de vancomycine est donc important dans la population gériatrique où la fonction rénale est généralement altérée. La néphrotoxicité est concentration-dépendante (1) et une association a été montrée entre la concentration résiduelle et la toxicité rénale (1,7). Pour la vancomycine, on réalise donc un suivi thérapeutique (*Therapeutic Drug Monitoring*: TDM) des concentrations. Les doses sont adaptées en fonction des concentrations résiduelles mesurées et de la cible à atteindre chez le patient. Les paramètres pharmacocinétiques de population et l'estimation bayésienne permettent de prédire les concentrations d'un individu et de calculer la dose à administrer. L'approche de population permet de déterminer les paramètres pharmacocinétiques d'un médicament pour la population étudiée à partir de peu de mesures de concentrations de ce médicament par individu formant la population. À partir de ces paramètres pharmacocinétiques et des covariables éventuellement prises en compte : âge, poids, clairance de la créatinine, etc. les concentrations du médicament peuvent être prédites chez un individu. Cette approche peut être utilisée pour prédire *a priori* la concentration du médicament chez un patient sans avoir de mesures de concentrations chez ce patient. Lorsqu'au moins une concentration est disponible, celle-ci est prise en compte pour déterminer les paramètres pharmacocinétiques

du médicament chez ce patient donné et estimer les concentrations : c'est l'estimation bayésienne, *a posteriori*. La pharmacocinétique de la vancomycine a déjà été étudiée dans plusieurs populations : chez les patients atteints d'hémopathies malignes (8) ou ayant subi une chirurgie cardiaque (9), chez des patients en unités de soins intensifs (10),(11),(12) ou ayant une fonction rénale altérée (13),(14),(15) et chez des patients pédiatriques (16) ou gériatriques (17).

Dans les années 1980, une relation linéaire entre clairance de la vancomycine (Cl_{vanco}) et clairance de la créatinine (Cl_{Cr}), mesurée ou calculée par la formule de Cockcroft et Gault, a été mise en évidence (3,18–23). La formule de Cockcroft et Gault a été publiée en 1976 et reste actuellement la référence pour l'adaptation des posologies de la vancomycine dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Puis, des formules plus récentes d'estimation du débit de filtration glomérulaire se sont développées ces dix dernières années. Les nouvelles méthodes d'estimation de la fonction rénale constituent-elles de meilleurs descripteurs (covariables) pour estimer la clairance de la vancomycine ?

Notre objectif est d'évaluer différentes formules d'estimation de la fonction rénale et de déterminer quel est le meilleur estimateur de la fonction rénale pour prédire les concentrations de vancomycine en gériatrie, en utilisant la modélisation pharmacocinétique et l'approche de population. Pour cela, des connaissances sur la vancomycine, son suivi thérapeutique et l'insuffisance rénale sont nécessaires. Dans un premier temps, les recherches bibliographiques concernant ces trois thèmes seront présentées. La recherche bibliographique a été réalisée par mots-clés sur PubMed. Dans un second temps, la méthodologie et les résultats de l'étude seront exposés puis nous les discuterons et nous les confronterons aux données de la littérature.

PARTIE A : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

I. La vancomycine

1. Molécule

La vancomycine est un antibiotique tricyclique de la famille des glycopeptides de masse moléculaire égale à 1450 Da environ (2). Elle a été isolée de *Streptomyces orientalis* (24).

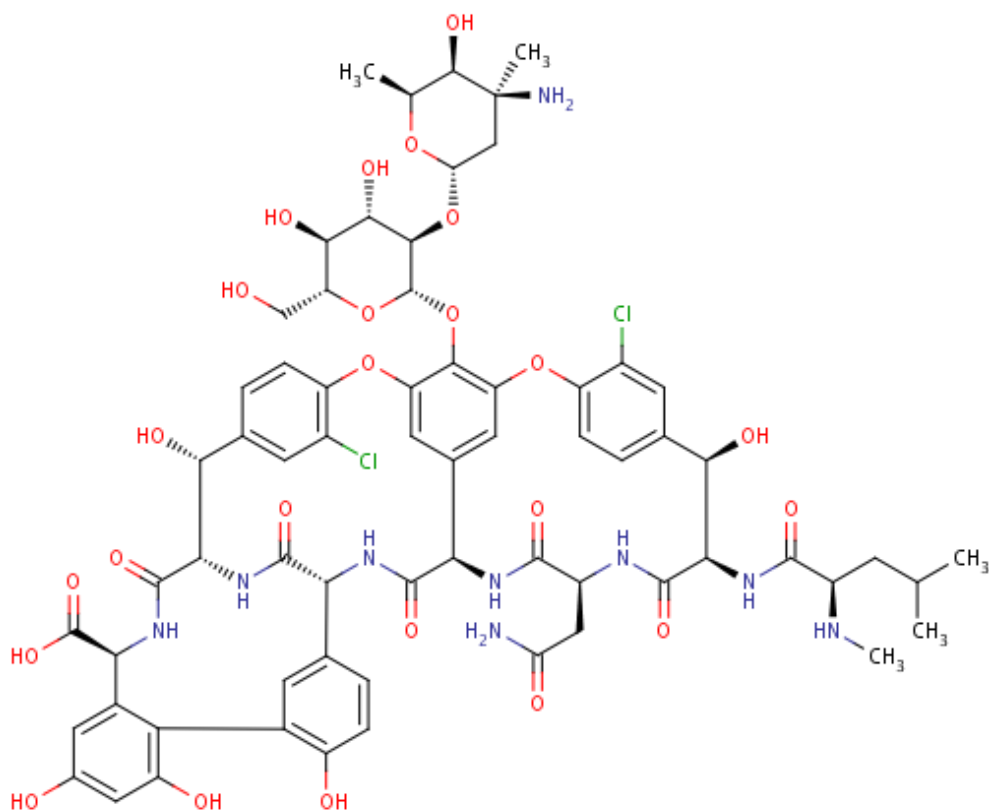


Figure 1 : Représentation développée de la vancomycine (25)

2. Mécanisme d'action

La vancomycine a une action antibiotique bactéricide par inhibition de la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne (4). Elle se fixe sur la partie C-terminal du résidu D-alanyl-D-alanine du disaccharide-pentapeptide, précurseur du peptidoglycane et inhibe par encombrement stérique la synthèse du peptidoglycane en empêchant l'assemblage des précurseurs (3).

Cette bactéricidie est temps-dépendante c'est-à-dire que l'effet bactéricide dépend du temps d'exposition pendant lequel la concentration est supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) (2).

3. Spectre d'activité

La vancomycine et les glycopeptides en général sont inefficaces sur les bactéries à Gram négatif car elles ne peuvent pas accéder au peptidoglycane protégé par la membrane externe. Le spectre d'activité inclue uniquement des bactéries à Gram positif.

Les espèces habituellement sensibles définies par une CMI < 4 mg/L sont : *Staphylocoque* à coagulase négative et *Staphylococcus aureus* notamment les *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), *Streptococcus sp* et *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus sp*, *Listeria sp*, *Bacillus*, *Rhodococcus equi*, *Peptostreptococcus sp*, *Propionibacterium acnes*, *Clostridium sp* et *Eubacterium sp* (26).

Les souches résistantes ont une CMI > 16 mg/L. Lorsque la CMI est comprise entre 4 et 16 mg/L les souches sont dites intermédiaires.

4. Indications

La vancomycine a été utilisée pour la première fois en clinique en 1956 (27). Cet antibiotique est depuis longtemps le gold standard du traitement d'infections présumées ou documentées à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (12),(28),(29) c'est-à-dire résistant aux antibiotiques de la famille des β -lactamines. *Staphylococcus aureus* résistant à

la méticilline est largement répandu dans le monde entier. Par exemple, en 2006, le SARM représentait 65 % des souches de *Staphylococcus aureus* isolées en unité de soins intensifs aux Etats-Unis (30).

La vancomycine est aussi utilisée dans d'autres infections sévères, à *Staphylococcus epidermidis* et à entérocoques résistants à la pénicilline, *Enterococcus faecalis* le plus souvent (31),(32). De plus, elle est utilisée pour des infections à germes sensibles pouvant être moins sévères lorsque les patients sont allergiques à la pénicilline ou aux céphalosporines (24).

L'absorption dans le tractus digestif est négligeable donc l'administration par voie orale est un traitement à visée locale. Elle est utilisée uniquement pour le traitement des diarrhées à Staphylocoques ou à *Clostridium* (28).

5. Toxicité

La vancomycine a été isolée de *Streptomyces orientalis* lors d'une mission à Bornéo. Lorsqu'on a commencé à utiliser la vancomycine dans les années 1950, la préparation contenait une impureté d'une couleur marron qui lui donnait un aspect tellement sale qu'elle était appelée « la boue du Mississippi » (33). Pendant plusieurs années, les effets indésirables du traitement par vancomycine ont été attribués à cette impureté. Depuis, la préparation a été purifiée mais des effets indésirables demeurent. Néphrotoxicité, ototoxicité, *red man syndrome*, neutropénie, thromboses veineuses font partie des effets indésirables rapportés pour la vancomycine.

a. Néphrotoxicité

La néphrotoxicité de la vancomycine a nettement diminué lorsque la préparation a été purifiée (29). Son incidence exacte est difficile à établir. Néanmoins, plusieurs études ont documenté cet effet indésirable.

Une étude rétrospective de Farber *et al.* entre 1974 et 1981 incluant 98 patients d'un hôpital de Boston ayant reçu la forme purifiée de vancomycine rapporte trois cas de néphrotoxicité

sur 60 patients ayant reçu seulement de la vancomycine comme thérapeutique anti-infectieuse (34). Chez ceux-ci, la concentration résiduelle était supérieure à 30 µg/mL. Trente-cinq pour cent des patients ayant reçu de la vancomycine associée à un aminoside ont eu une néphrotoxicité. L'apparition d'une néphrotoxicité était définie comme une augmentation substantielle de la créatininémie durant le traitement par rapport à la valeur de créatininémie avant le début du traitement. Chez les patients ayant développé une néphrotoxicité, la durée de traitement était significativement plus longue par rapport aux patients n'ayant pas eu cet effet indésirable (29 et 20 jours, respectivement).

D'autre part, une relation directe a été montrée entre la concentration résiduelle (> 10 mg/L) et l'augmentation de la créatininémie chez 229 patients cancéreux ayant reçu de la vancomycine seule ou en association avec un aminoside (35).

Une autre étude conduite sur 223 patients a confirmé la relation entre taux résiduel de vancomycine et néphrotoxicité. Les patients qui avaient une concentration résiduelle de vancomycine supérieure à 10 mg/L avaient 7,9 fois plus de risque que les autres de développer une néphrotoxicité. De plus, un traitement par vancomycine durant 21 jours ou plus, avec ou sans aminoside, était significativement corrélé à l'augmentation de la néphrotoxicité (35). Jeffres *et al.* rapportent dans une étude incluant 94 patients atteints de pneumonie à SARM que la néphrotoxicité est associée à une concentration résiduelle élevée (≥ 15 µg/mL) et un traitement prolongé (7).

Les facteurs de risques de néphrotoxicité lors d'un traitement par vancomycine sont un taux résiduel supérieur à 10 mg/L, un traitement supérieur à 21 jours, un aminoside associé et un âge avancé (35).

Ces études montrent que le risque de néphrotoxicité est d'autant plus élevé que la concentration résiduelle est élevée et le traitement long. Elle peut être réversible.

b. Ototoxicité

L'ototoxicité de la vancomycine est réversible et son incidence est faible (33). Une étude américaine conduite chez 742 patients a montré une ototoxicité chez 6 % des patients ayant reçu de la vancomycine et d'autres médicaments ototoxiques et chez 3 % des patients n'ayant reçu que de la vancomycine. Tous les symptômes ont disparu dans les trois semaines après l'arrêt de la vancomycine. L'ototoxicité était évaluée sur la présence d'étourdissements, de vertiges ou de tintements dans les oreilles (33). Une autre étude américaine a mis en évidence une proportion de 12 % d'ototoxicité (11 patients) détectée par anomalies de l'audiogramme par rapport à celui avant le traitement par vancomycine dans un groupe de 89 patients âgés de 16 à 86 ans. Parmi les onze patients, trois recevaient d'autres médicaments ototoxiques. Les auteurs ont mis en évidence que tous les patients ayant développé une ototoxicité étaient âgés de 53 ans ou plus (36). Cependant, l'étude rétrospective de Farber *et al.* entre 1974 et 1981 incluant 98 patients ayant reçu la forme purifiée de vancomycine n'a pas mis en évidence de cas d'ototoxicité. Toutefois, la plupart des patients avaient un suivi thérapeutique des posologies donc le risque de doses supra-thérapeutiques et d'apparition d'ototoxicité était limité.

c. Toxicité hématologique

L'étude rétrospective entre 1974 et 1981 rapporte deux cas de neutropénie réversible à l'arrêt du traitement parmi les 98 patients (34). Un cas de thrombopénie a été rapporté chez un homme de 50 ans, allergique aux pénicillines, ayant reçu de la vancomycine en prophylaxie d'une chirurgie de remplacement de valve mitrale. La thrombopénie était à 13 G/L (valeurs normales : 150-400 G/L) au quatrième jour de traitement. Le nombre de plaquettes est revenu à la normale à l'arrêt de la vancomycine (37).

d. Autres toxicités

Lorsqu'on a commencé à utiliser la vancomycine, sa préparation n'était pas pure et des effets indésirables comme la fièvre et les thromboses veineuses ont été observées. Depuis, la préparation de vancomycine a été purifiée et ces événements indésirables sont désormais rares (24).

Lors de l'administration, si le débit de perfusion est élevé, un *red man syndrome* peut être observé (4),(5). Cet effet indésirable apparaît 4 à 10 minutes après le début de la perfusion. Il est caractérisé par un flush et un rash cutané de type érythémateux touchant le visage, le cou et la partie supérieure du tronc.

L'étude rétrospective entre 1974 et 1981 incluant 98 patients ayant reçu la forme purifiée de vancomycine rapporte 3 % et 13 % de patients ayant eu, respectivement, un rash ou une thrombose veineuse (34).

6. Administration

Une étude a montré qu'il n'y avait pas de différence d'efficacité thérapeutique entre un traitement continu et un traitement discontinu (38).

Une étude multicentrique, randomisée conduite chez 58 patients ayant reçu un traitement discontinu (groupe A) et 61 patients ayant reçu un traitement continu (groupe B) a montré que la réponse clinique et biologique n'était pas différente dans les deux groupes. Le nombre d'échecs thérapeutiques dans les deux groupes ne différait pas significativement (onze et treize respectivement). La créatininémie a augmenté par rapport au début du traitement de manière non significative dans les deux groupes. Une néphrotoxicité est apparue chez onze patients du groupe A (19 %) et dix patients du groupe B (16 %), cette différence n'était pas significative ($p = 0.64$) (39).

7. Pharmacocinétique

a. Paramètres pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques de la vancomycine sont présentés ci-dessous :

Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques de la vancomycine

| Paramètre | Valeur |
|-------------------------------------|---|
| Volume de distribution | 0,4 à 1 L/kg (chez des sujets à fonction rénale normale) (2) |
| Fixation aux protéines plasmatiques | 10 à 55 % (chez des sujets à fonction rénale normale) (2),(28) |
| Demi-vie d'élimination | 3 à 9 h (chez des sujets à fonction rénale normale) (28) |
| Clairance | 0,053 ± 0,003 L/kg/h (chez des sujets ≥ 65 ans) (3) |

La vancomycine est un antibiotique hydrophile, elle ne peut pas franchir la barrière cellulaire des cellules eucaryotes. D'un point de vue pharmacodynamique, elle est donc inactive contre les pathogènes intracellulaires. D'un point de vue pharmacocinétique, elle a un volume de distribution limité à l'espace extracellulaire (40).

Ce glycopeptide est éliminé par filtration glomérulaire ; environ 80 à 90 % de la dose administrée par voie intraveineuse est retrouvée sous forme inchangée dans les urines chez un adulte ayant une fonction rénale normale (3). Currie *et al.* ont mis en évidence une excrétion biliaire de la vancomycine dans une étude de 2004 en mesurant des taux de vancomycine dans les selles après administration intraveineuse (41). La clairance non rénale représente 5 à 20 % de la clairance totale de la vancomycine (3) . Elle varie de 0,2 à 1,4 L/h (3,3 à 23,3 mL/min) d'après Macias *et al* (42). Cette clairance est inchangée chez un individu atteint d'insuffisance rénale aiguë tandis qu'elle diminue chez un insuffisant rénal chronique (42).

Le modèle structurel le plus souvent utilisé pour décrire la pharmacocinétique de la vancomycine semble être un modèle bicompartimental (11),(24),(43),(44),(45),(46). Des modèles à un compartiment (9),(10),(18),(47) et à trois compartiments ont aussi été publiés (48). La pharmacocinétique de la vancomycine est mieux décrite par un modèle à deux ou trois compartiments à cause de sa grande distribution dans les divers fluides physiologiques et les tissus.

b. Facteurs influençant la pharmacocinétique

Certains facteurs physiologiques ou physiopathologiques sont susceptibles de modifier la pharmacocinétique de la vancomycine : l'âge, le poids, la clairance de la créatinine, l'obésité, la présence de cancer, etc. Ce sont des covariables qui peuvent faire varier les paramètres pharmacocinétiques. Ces facteurs sont responsables de la variabilité inter-individuelle et intraindividuelle qu'il faut prendre en compte dans l'adaptation individuelle des posologies.

i. Clairance de la créatinine

La clairance de la créatinine explique en partie la variabilité de la clairance de la vancomycine (43). Une revue de la littérature de 25 modèles pharmacocinétiques de population de la vancomycine réalisés sur des populations de nouveau-nés, d'adultes ou de patients âgés rapporte que la clairance de la créatinine explique 20 à 30 % de la variabilité inter-individuelle de la clairance de la vancomycine (28). Ceci sera développé ci-dessous.

ii. Poids

La revue de la littérature citée précédemment rapporte que le poids explique 10 à 20 % de la variabilité inter-individuelle du volume de distribution (28). Une étude chez 28 patients âgés entre 18 et 80 ans a montré, en utilisant une régression multiple, que le poids est faiblement et négativement corrélé à la clairance de la vancomycine (49).

iii. Age

La variabilité inter-individuelle de la clairance de la vancomycine diminue de 10 % lorsque l'âge est introduit dans le modèle pharmacocinétique (28).

Rotschafer *et al.* ont montré que l'âge est faiblement et négativement corrélé à la clairance de la vancomycine (49).

Yasuhara *et al.* ont mis en évidence dans une population japonaise âgée de 19 à 90 ans que l'âge explique une part de la variabilité de l'estimation du volume de distribution (44).

De plus, Guay *et al.* ont évalué la relation entre les paramètres pharmacocinétiques de la vancomycine et les paramètres anthropomorphiques par une régression multiple chez 148 patients de plus de 60 ans et 140 patients âgés de 18 à 59 ans (13). Ils ont montré que l'âge est un prédicteur indépendant du volume de distribution, de la demi-vie et de la clairance dans leur échantillon.

Chez le sujet âgé plus particulièrement, la pharmacocinétique de la vancomycine est modifiée. En effet, une étude conduite chez 148 sujets âgés de plus de 60 ans et 140 sujets de moins de 60 ans hospitalisés et recevant de la vancomycine a montré par une estimation bayésienne que le volume de distribution et la demi-vie sont augmentés alors que la clairance est diminuée (13).

De plus, Sadoh *et al.* ont montré chez 49 patients âgés de plus de 65 ans que la vancomycine a une demi-vie d'élimination augmentée et une clairance plus faible chez les sujets âgés par rapport à des sujets de moins de 60 ans (50).

La variabilité des paramètres est aussi grande chez les sujets âgés que chez les sujets de moins de 60 ans. Une partie de la variabilité peut s'expliquer par le vieillissement différentiel rénal (44).

iv. Autres facteurs

Le sexe n'a pas d'influence sur les paramètres pharmacocinétiques de la vancomycine (28).

La clairance non rénale ne semble pas prendre part à la variabilité de la clairance de la vancomycine (44). Ceci est à prendre avec prudence chez les patients ayant une fonction rénale altérée où la clairance non rénale, bien que minoritaire, peut être significative.

c. Elimination rénale

La valeur de la clairance rénale de la vancomycine représente 50 à 80 % de la clairance de la créatinine. On suppose donc qu'elle est principalement éliminée par filtration glomérulaire. Cependant un mécanisme de transport tubulaire ne peut pas être exclu (28).

Nielsen *et al.* ont montré que la clairance rénale de la vancomycine est légèrement plus faible que la clairance du iothalamate, éliminé uniquement par filtration glomérulaire, suggérant que l'excrétion rénale de la vancomycine se fait principalement par filtration (51).

La clairance rénale de la vancomycine représente 89 % de la clairance de l'inuline, polysaccharide entièrement filtré. Cependant, ce résultat est à interpréter en fonction de la liaison de la vancomycine aux protéines plasmatiques car seulement la fraction non liée de la vancomycine est filtrée (51).

Dans les années 1980, une relation linéaire entre clairance de la vancomycine Cl_{vanco} et clairance de la créatinine Cl_{Cr} a été mise en évidence (3),(18),(19),(20),(21),(22),(23):

$$Cl_{vanco} = Cl_{Cr} \times A + B$$

Il est à noter que les coefficients A et B varient légèrement en fonction des études.

En 1982, Rotschafer *et al.* ont montré une corrélation positive ($r = 0,45$) entre clairance de la créatinine et clairance de la vancomycine (49).

Chez 56 patients, Matzke *et al.* ont montré une corrélation entre la clairance de la créatinine calculée avec la formule de Cockcroft et Gault et la constante d'élimination de la vancomycine k ($r = 0,93$) ainsi que la clairance de la vancomycine ($r = 0,88$)(18) dont voici l'équation de régression :

$$Cl_{vanco} = 0,689 Cl_{Cr} + 3,66$$

Avec : □ Cl_{vanco} en mL/min

□ Cl_{Cr} en mL/min

La droite de régression est représentée ci-dessous :

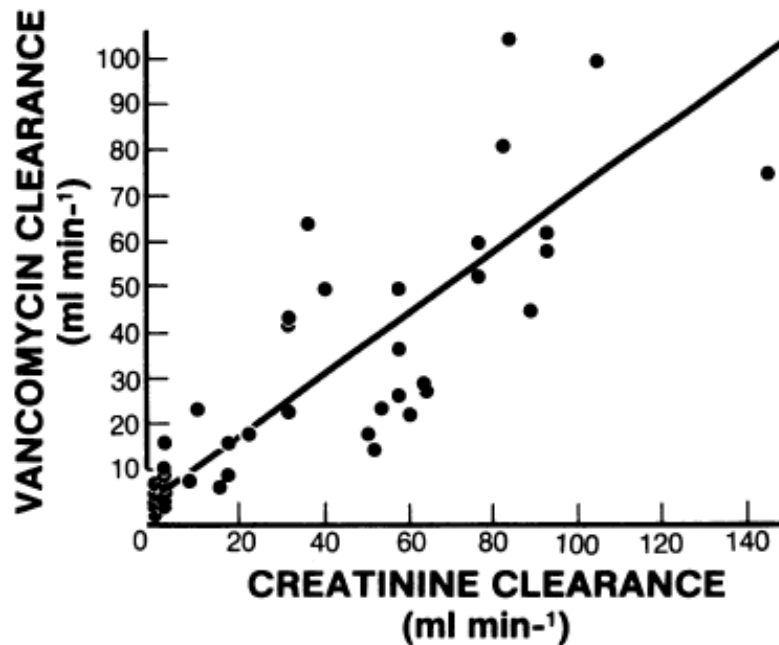


Figure 2 : Clairance de la vancomycine en fonction de la clairance de la créatinine ($r = 0,8807$; $Cl_{vanco} = 0,689 Cl_{Cr} + 3,66$). D'après Matzke G.R. et al. *Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function*. AAC 1984; 25(4) : 433-7

Matzke et al. ont développé un nomogramme permettant de déterminer l'intervalle thérapeutique d'une dose d'entretien de 19 mg/kg en fonction de la clairance de la créatinine. Ici, les cibles du pic et de la concentration résiduelle étaient de 30 et 7,5 mg/L respectivement. La clairance de la créatinine est estimée avec la formule de Cockcroft et Gault. Le nomogramme est représenté ci-dessous :

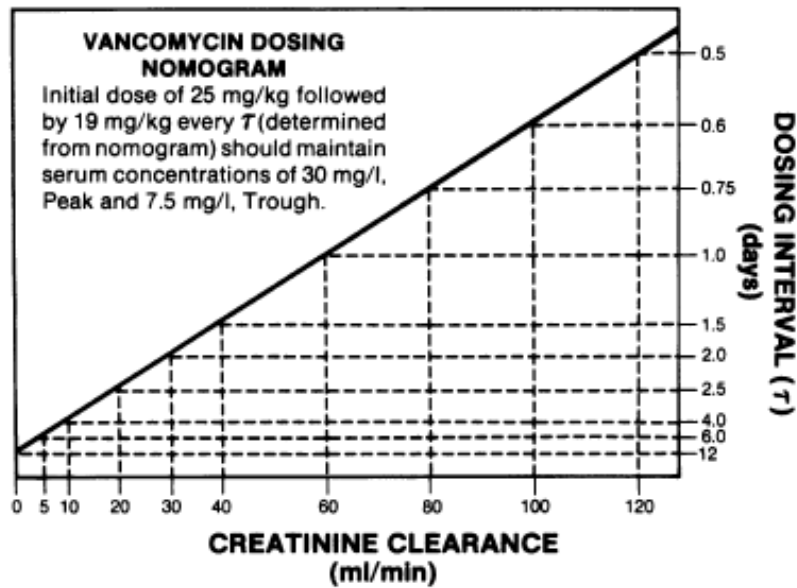


Figure 3 : Nomogramme de doses de vancomycine chez des patients ayant une fonction rénale altérée ou non. Ce nomogramme n'est pas utilisable chez les sujets ayant une dialyse péritonéale. D'après Matzke G.R. et al. *Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function.* AAC 1984; 25(4) : 433-7

Rodvold *et al.* ont montré par régression linéaire que la clairance de la créatinine est le meilleur estimateur de la clairance totale de la vancomycine ($r = 0,77$) et de la clairance rénale de la vancomycine ($r = 0,87$) (19). Les droites de régression sont représentées sur les figures 4 et 5 :

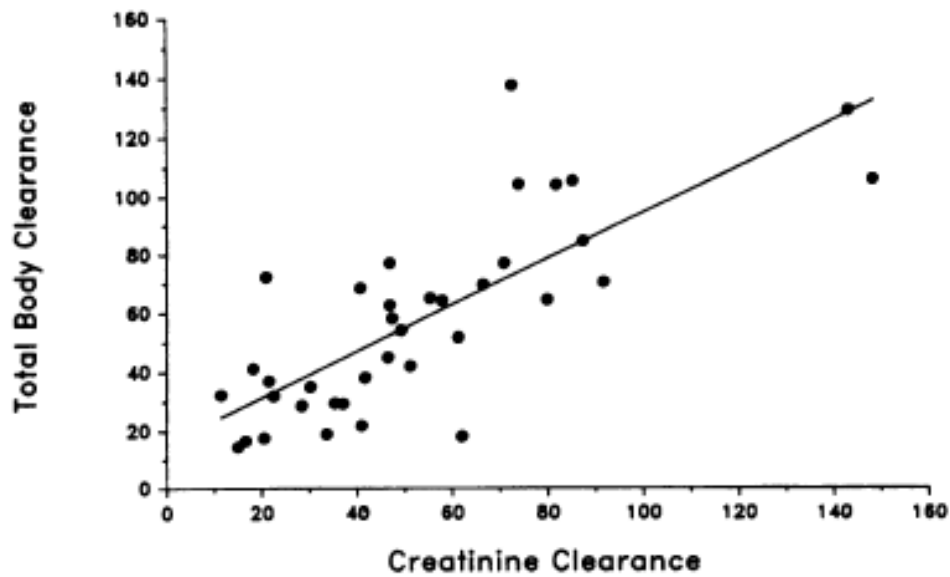


Figure 4 : Corrélation entre la clairance de la vancomycine (total body clearance, en mL/min/1,73 m²) et clairance de la créatinine (en mL/min/1,73 m²). L'équation de régression est la suivante : $Cl_{vanco} = 0,79 Cl_{Cr} + 15,7$ ($r = 0,77$; $P < 0,001$). D'après Rodvold K.A. et al. Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. AAC 1988; 32(6) : 848-52

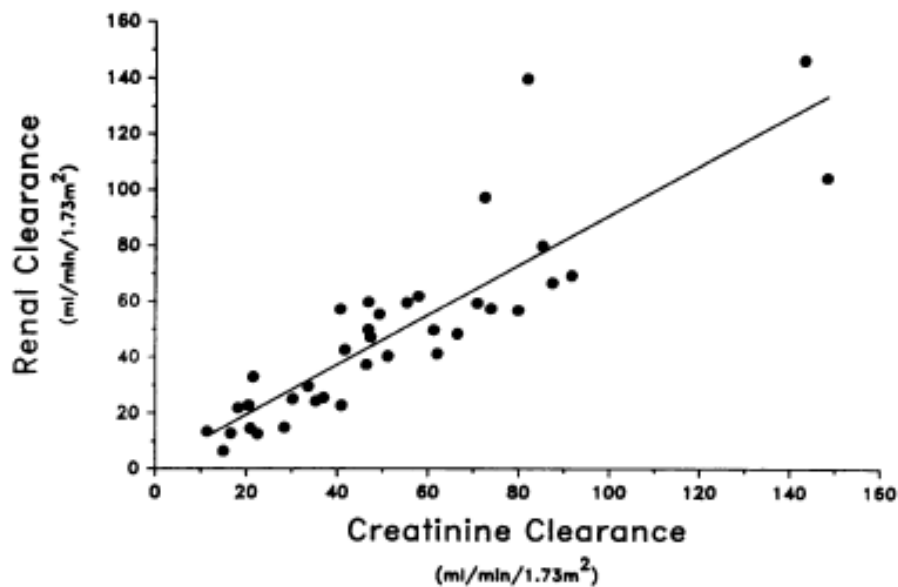


Figure 5 : Corrélation entre la clairance rénale de la vancomycine et la clairance de la créatinine Cl_{Cr} . L'équation de régression est la suivante : $y = 0,90 Cl_{Cr} + 1,55$ ($r = 0,87$; $P < 0,001$)
D'après Rodvold K.A. et al. Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. AAC 1988; 32(6) : 848-52

Ici, la clairance de la créatinine et la clairance de la vancomycine ont été mesurées sur deux recueils d'urines consécutifs de 12 h à partir du début de la perfusion de vancomycine. Le volume de distribution total apparent et le volume de distribution de la vancomycine non liée n'étaient pas corrélés à la clairance de la créatinine ou à l'âge.

À partir de 1085 concentrations au pic ou concentrations résiduelles de 704 patients différents, Ducharme *et al.* ont montré la corrélation suivante entre clairance de la vancomycine et clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft et Gault (20) :

$$Cl_{vanco} \text{ (mL/min)} = 0,771 Cl_{Cr} \text{ (mL/min)} + 18,9 \quad (r = 0,63)$$

En 1990, Birt *et al.* ont déterminé une corrélation entre clairance de la vancomycine et clairance de la créatinine dont l'équation de régression est la suivante (21) :

$$Cl_{vanco} \text{ (mL/min)} = 0,674 Cl_{Cr} \text{ (mL/min)} + 13,45 \quad (r = 0,703)$$

En comparant leur méthode de prédiction avec le nomogramme de Matzke (cité ci-dessus), ils ont montré que leur méthode était moins biaisée et qu'il n'y avait pas de différence de précision pour la prédiction de la clairance de la vancomycine. Les auteurs ajoutent que les cliniciens doivent utiliser un nomogramme développé pour leur population de patients.

D'autre part, en 1981, lors d'une étude chez 26 patients, Moellering *et al.* ont mis en évidence une corrélation importante entre clairance de la vancomycine et clairance de la créatinine ($r = 0,92$) chez des sujets non dialysés (22). À partir de cela, ils ont développé un nomogramme permettant d'ajuster la dose de vancomycine chez des sujets ayant une fonction rénale dégradée.

Sept équations de régression du même type publiées ont été comparées par Murphy *et al.* sur 189 sujets (62 +/- 18 ans) dans un hôpital universitaire (3),(23). Ils ont comparé l'équation (les prédicteurs) de Matzke, (18), de Rodvold (19), de Birt (21), la première équation de Burton ainsi que celle révisée, l'équation d'Ambrose et enfin l'équation de Bauer. La meilleure équation pour estimer les concentrations résiduelles de vancomycine c'est-à-dire celle qui était la moins biaisée [mean error (IC95%) = -0.84 (-1,70 - 0,02)] et qui

avait la meilleure précision [root mean-squared error (IC95%) = 6,05 (-3,77 – 15,87)] était la méthode de Matzke (23).

Les auteurs précisait qu'aucune de ces méthodes de prédiction n'était assez fiable pour remplacer un suivi thérapeutique des concentrations.

Enfin, Llopis-Salvia *et al.* ont construit un modèle structurel bicompartimental de la vancomycine chez 50 patients d'une unité de soins intensifs de l'hôpital universitaire de Valence. Voici l'expression de l'équation de régression pour le paramètre clairance (11) :

$$Cl_{vanco} = \theta_1 \times Cl_{Cr} + \theta_2 \times TBW$$

Avec : ▫ Cl_{vanco} , la clairance de la vancomycine en L/h

▫ θ_1 , la pente pour la clairance de la créatinine [mean (IC95%) = 0,034 (0,010-0,056)]

▫ Cl_{Cr} , la clairance de la créatinine en L/h estimée par la formule de Cockcroft et Gault

▫ θ_2 , la pente pour le poids

▫ TBW, *total body weight*, le poids corporel total en kg

Les auteurs suggèrent que ce modèle peut être utilisé pour déterminer la dose initiale de vancomycine à administrer.

Dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), il est recommandé, chez les sujets anuriques ou en stade terminal d'insuffisance rénale (*i.e* $Cl_{Cr} < 15$ mL/min), une dose journalière de vancomycine calculée de la manière suivante (26) :

$$D = Cl_{Cr} \times 15 + 150$$

Avec : ▫ D, la dose journalière en mg/jour

▫ Cl_{Cr} , la clairance de la créatinine en mL/min

Cette formule utilise l'estimateur de Cockcroft et Gault et toutes les adaptations de posologie des médicaments se font actuellement en fonction de la clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft et Gault comme le précise le document de la Haute

Autorité de Santé (HAS) de juillet 2012 à propos du diagnostic de l'insuffisance rénale chronique (52).

Ces résultats sont antérieurs au développement de nouvelles méthodes d'estimation de la fonction rénale. Il n'existe que peu de données sur la relation entre la clairance de la vancomycine et ces nouvelles méthodes d'estimation de la fonction rénale.

Au final, l'analyse de ces publications conduit aux conclusions suivantes :

- Il existe une corrélation linéaire significative entre la clairance plasmatique de la vancomycine et la clairance de la créatinine (mesurée ou estimée par la formule de Cockcroft et Gault).
- La clairance de la créatinine n'explique pas toute la variabilité de la clairance plasmatique de la vancomycine.
- Il existe une clairance non-rénale de la vancomycine (ordonnée à l'origine généralement positive dans les équations de régression).

8. Pharmacodynamie

La pharmacodynamie étudie la relation entre la dose et l'effet thérapeutique c'est-à-dire la bactéricidie concernant la vancomycine.

Pour estimer l'efficacité de la vancomycine, quel est le meilleur indicateur pharmacodynamique ?

Le temps au-dessus de la CMI c'est-à-dire le temps durant lequel la concentration de vancomycine est supérieure à la CMI peut être un index thérapeutique. La CMI typique de la vancomycine pour les souches de *Staphylococcus aureus* est de 0,5 à 2,0 mg/L. Cependant, il est apparu que 100 % des patients atteignaient cette cible. En effet, une étude conduite chez 63 patients atteints d'infections respiratoires basses à *Staphylococcus aureus* sensibles ou résistants à la méticilline et traités par vancomycine, a montré qu'il n'y avait pas de relation entre le temps durant lequel la concentration de vancomycine est supérieure à la CMI et la réponse thérapeutique. En revanche, ils ont montré que la réussite thérapeutique (réponse clinique ou négativité du prélèvement bactériologique) était supérieure chez les sujets ayant un ratio $AUC_{(0-24)}/CMI > 400$ (38). Deux autres études rapportent aussi que le ratio

$AUC_{(0,24h)}/CMI$ semble être l'index PK/PD le mieux corrélé à l'efficacité pour la vancomycine (12),(53).

II. Suivi thérapeutique

1. Pourquoi le suivi thérapeutique de vancomycine est-il nécessaire chez le sujet âgé ?

Le traitement d'une infection nécessite de choisir l'antibiotique approprié et de déterminer le schéma posologique selon les fonctions physiologiques du patient (17). Ces dernières étant altérées chez le sujet âgé, la thérapeutique anti-infectieuse sera d'autant plus délicate à utiliser.

Pour optimiser le traitement de l'infection, la thérapeutique antimicrobienne doit être efficace et elle doit être non toxique (29). Afin d'avoir une concentration efficace, c'est-à-dire bactéricide contre le germe et d'éviter une concentration supra-thérapeutique synonyme de toxicité ou une concentration infra-thérapeutique non efficace et permettant l'apparition de résistance, un suivi thérapeutique des concentrations de vancomycine est recommandé (28),(29).

La vancomycine étant principalement excrétée par filtration glomérulaire, une détérioration de la fonction rénale quelle qu'en soit la cause modifie la pharmacocinétique de la vancomycine et augmente les concentrations de vancomycine (50). Ainsi, chez les sujets ayant une fonction rénale diminuée, la vancomycine s'accumule dans l'organisme. Le risque de toxicité et notamment de néphrotoxicité est donc plus élevé chez les sujets ayant une fonction rénale diminuée comme les sujets âgés (54).

Un suivi thérapeutique des concentrations résiduelles de vancomycine est nécessaire pour prévenir l'apparition d'une néphrotoxicité d'autant plus si le patient a une fonction rénale instable comme c'est le cas chez les sujets âgés ou si le traitement est prolongé et associé d'autres médicaments néphrotoxiques (23).

2. Utilité de la mesure de la concentration résiduelle

Il a récemment été montrée que l'AUC de la vancomycine était un bon prédicteur d'effet thérapeutique et de réussite du traitement (38). Cependant, calculer l'AUC de la vancomycine chez un patient nécessite plusieurs prélèvements pour doser la concentration à des temps différents, ce qui est coûteux. Une relation entre concentration résiduelle de vancomycine et AUC a été montrée. Une étude conduite chez 106 patients atteints d'infections à différents sites par des bactéries Gram positif a montré une corrélation significative entre l'AUC₀₋₂₄ et la concentration résiduelle aussi bien chez les patients ayant une pneumonie ($r = 0.82$, $p < 0.0001$) que chez les patients ayant une bactériémie ($r = 0.84$, $p < 0.0001$) ou une autre infection ($r = 0.72$, $p < 0.0001$). La mesure de la concentration résiduelle peut donc être utilisée dans le suivi thérapeutique, ce qui est moins coûteux que le calcul de l'AUC (32).

Une étude japonaise conduite chez 31 patients ayant une pneumonie à SARM uniquement traitée par vancomycine a montré que les rapports C_{\min}/CMI et AUC_{0-24}/CMI sont équivalents dans la prédiction de l'efficacité de la vancomycine et du risque de néphrotoxicité (55).

D'autre part, la vancomycine a une néphrotoxicité concentration-dépendante et une association a été montrée entre la concentration résiduelle et la toxicité rénale (1),(7).

L'efficacité thérapeutique et le risque de néphrotoxicité sont donc contrôlés par la mesure de la concentration résiduelle de vancomycine qui est l'index de suivi thérapeutique le plus informatif et le plus pratique en routine clinique pour le suivi thérapeutique de la vancomycine (56).

3. Concentration résiduelle cible

La concentration résiduelle se détermine sur un prélèvement réalisé sur le bras controlatéral à celui de la perfusion juste avant l'administration de la prochaine dose à l'équilibre (*steady-state*) après 36 à 48 heures de traitement. Dans le cas d'une adaptation bayésienne de la dose, l'état d'équilibre n'est pas requis. Historiquement, les recommandations, basées sur des expériences d'efficacité *in vitro* et sur les premières études sur la néphrotoxicité, étaient de maintenir la concentration résiduelle entre 5 et

10 mg/L. Actuellement, on estime qu'une concentration inférieure à 10 mg/L laisse possible l'émergence de souches résistantes à la vancomycine comme les *Staphylococcus aureus* de sensibilité intermédiaire à la vancomycine (VISA) (56). De plus, de nouvelles études ont montré qu'une concentration résiduelle de 15 mg/L est plus efficace et n'augmente pas le risque de néphrotoxicité (57). Une concentration résiduelle de l'ordre de 10 à 15 mg/L (57), voire 10 à 20 mg/L (3) ou 15 à 20 mg/L (56) est maintenant recommandée.

L'étude japonaise décrite dans le paragraphe précédent a montré qu'en plus de la pharmacocinétique (C_{\min} et AUC_{0-24}), la sensibilité de la souche bactérienne évaluée par la CMI est importante à prendre en compte pour la prédiction de l'efficacité de la vancomycine (55).

Un germe est défini comme sensible à la vancomycine s'il a une CMI < 4 mg/L. Mais lorsque le germe est moins sensible, la CMI augmente comme pour les glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* (GISA) par exemple (29),(58). La difficulté est alors de maintenir une concentration efficace sans atteindre la concentration toxique. Lodise *et al.* ont montré que maintenir une concentration résiduelle de vancomycine supérieure à 20 mg/L augmente le risque de néphrotoxicité et que cette toxicité est due à la vancomycine elle-même et non pas aux impuretés de la solution injectable des anciennes formulations qui étaient davantage néphrotoxiques (1),(29).

En outre, on recommande de maintenir le pic plasmatique entre 30 et 40 mg/L (7). Cependant, l'utilité du contrôle de la concentration au pic est moins clair (3). Il ne semble pas utile pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la vancomycine (55).

En résumer, la cible de la concentration résiduelle doit être déterminée en prenant en compte plusieurs facteurs : la sévérité et la localisation de l'infection, la CMI de la bactérie (57) auxquels on peut ajouter l'état clinique du patient.

4. Prédiction des concentrations résiduelles

L'estimation de la clairance de la vancomycine est nécessaire pour prédire les concentrations résiduelles de vancomycine. Or la clairance de la vancomycine est corrélée linéairement à la clairance de la créatinine. Il est donc nécessaire d'estimer la fonction rénale pour prédire les concentrations de vancomycine.

III. L'insuffisance rénale

1. Définition de l'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale chronique est définie par une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) et s'aggrave avec la baisse de celui-ci comme indiqué dans le tableau 2 (52) :

Tableau 2 : Définition de l'insuffisance rénale chronique selon le document « Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique » de la HAS (52)

| Stade | DFG (mL/min/1,73 m ²) | Définition |
|-------|--------------------------------------|---|
| 1 | ≥ 90 | Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté |
| 2 | 60 - 89 | Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué |
| 3A | 45 - 59 | Insuffisance rénale chronique modérée |
| 3B | 30 - 44 | |
| 4 | 15 - 29 | Insuffisance rénale chronique sévère |
| 5 | < 15 | Insuffisance rénale chronique terminale |

* Avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de trois mois (et à deux ou trois examens consécutifs).

2. Le risque lié à l'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale chronique est un important problème de santé publique pour plusieurs raisons. Tout d'abord, c'est une pathologie qui a une grande prévalence dans le monde et qui augmente fortement avec l'âge (59),(60). De plus, c'est un facteur de risque cardiovasculaire car un faible DFG est associé à une mortalité élevée, des événements cardiovasculaires et des hospitalisations plus fréquents (60). Chez les sujets âgés, l'insuffisance rénale chronique est un prédicteur de mortalité (61).

Chez les sujets âgés prenant généralement plusieurs médicaments quotidiennement, détecter et évaluer le degré de sévérité de l'insuffisance rénale et prendre en compte celle-ci dans la thérapeutique est très important mais aussi très délicat. Elle doit être détectée très tôt afin d'éviter son aggravation par le diabète et l'hypertension artérielle par exemple, qui sont deux pathologies fréquemment rencontrées dans la population âgée et de pouvoir optimiser leur traitement (34).

L'insuffisance rénale est un facteur d'augmentation du risque iatrogène (6). Les médicaments à élimination principalement rénale sont moins excrétés. Il y a donc un risque d'accumulation du principe actif et de toxicité. L'adaptation posologique des médicaments à élimination majoritairement rénale permet d'éviter une partie de ces accidents iatrogènes (6).

Les médicaments à élimination majoritairement rénale sont moins excrétés chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique. Chez ces patients, quelles sont les autres modifications pharmacocinétiques ?

3. Maladies rénales et modification de l'absorption et de la distribution des médicaments

Une revue de la littérature concernant les médicaments mis sur le marché par la FDA entre 2003 et 2007 a montré que parmi 23 médicaments n'étant pas excrétés par voie rénale et étudiés chez des patients ayant une insuffisance rénale, treize avaient une pharmacocinétique modifiée et six ont eu des modifications justifiant une adaptation de dose (62).

Par exemple, la biodisponibilité des médicaments solubles en milieu acide (furosémide) peut être diminuée par une alcalinisation du tractus digestif. L'ionisation et la dissolution sont modifiées. En effet, la maladie rénale est responsable de l'augmentation du pH gastrique à cause d'un excès d'urée dans la salive qui est transformé en ammoniac par les uréases gastriques (62),(63).

Cependant, les modifications de l'absorption n'ont pas une influence majeure sur l'exposition du patient au médicament.

La distribution des médicaments dans l'organisme dépend notamment de la fraction liée aux protéines plasmatiques et tissulaires. Les médicaments acides (phénytoïne, aminosides) se fixent à l'albumine tandis que les médicaments basiques (cimétidine, propranolol, clonidine) se fixent à l' α 1-glycoprotéine acide. L' α 1-glycoprotéine acide est généralement augmentée chez les patients ayant une maladie rénale tandis que l'albumine a une élimination augmentée à cause d'une perte protéique augmentée. Cependant, la perte protéique fluctue en fonction de la néphropathie. Chez les patients ayant une maladie rénale, la fixation du médicament à l'albumine est diminuée à cause de l'hypoalbuminémie mais aussi à cause de deux phénomènes : la carbamylation de l'albumine due à l'urémie, ce qui modifie les sites de fixation de l'albumine et diminue leur affinité pour les médicaments acide ainsi que la compétition entre médicaments ou substances endogènes pour la fixation protéique (62). Ces trois mécanismes participent à l'augmentation de la fraction libre. Celle-ci est pharmacologiquement active, elle se distribue aux tissus et subit un métabolisme intestinal ou hépatique.

L'augmentation de la fraction libre résulte en une augmentation du volume de distribution et de la clairance non rénale du médicament.

4. Maladies rénales et clairance rénale des médicaments

Nous pouvons regrouper les maladies rénales en deux types : les maladies rénales externes : uropathies obstructives et uropathies de reflux et les maladies rénales internes : glomérulopathies, tubulopathies, cystinose, etc.

La détérioration de la fonction rénale affecte la filtration glomérulaire mais aussi les mécanismes de réabsorption et de sécrétion tubulaires (64).

Il a été montré, selon le type de maladie rénale interne ou externe, que les mécanismes de filtration glomérulaire et de sécrétion tubulaire n'étaient pas atteints de la même manière.

En effet, une étude a été conduite chez des enfants ayant différents types de maladies rénales et ayant reçu une perfusion de 50 mg/kg de céfotaxime, éliminé par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Les enfants étaient répartis dans deux groupes : le groupe 1 s'ils avaient une maladie rénale interne et le groupe 2 s'ils étaient atteints d'une maladie rénale externe. Le ratio clairance rénale du céfotaxime / clairance de la créatinine

(Cl_R/Cl_{Cr}) était plus faible chez les patients du groupe 2. Cela peut s'expliquer par le fait que la sécrétion tubulaire ne peut pas maintenir le gradient de concentration entre l'urine et le sang et qu'il peut y avoir une augmentation de la réabsorption du céfotaxime. Les enfants ayant une maladie rénale externe (groupe 2) avaient une perte de fonction tubulaire plus importante et donc une clairance du céfotaxime plus faible que les enfants ayant une maladie rénale interne (groupe 1). Le groupe 1 avait une plus faible clairance de la créatinine que le groupe 2 (24 +/- 26 mL/min/1,73 m² et 49 +/-34 mL/min/1,73 m², respectivement), une clairance du céfotaxime plus importante et un ratio Cl_R/Cl_{Cr} plus élevé (1,42 +/- 0,73 et 0,51 +/-0,21, respectivement). Donc pour une faible Cl_{Cr} , c'est-à-dire lors d'une importante diminution de la filtration glomérulaire, les fonctions tubulaires sont conservées pour l'élimination du céfotaxime (64).

Chez un patient atteint de glomérulonéphrite, la pharmacocinétique des médicaments est modifiée par plusieurs mécanismes.

Tout d'abord, l'élimination du médicament dans les urines est augmentée car l'élimination de la fraction du médicament lié aux protéines est augmentée chez les patients atteints de glomérulonéphrites. Ceci est dû à une augmentation de la perte protéique dans les urines lors des glomérulonéphrites (65). D'autre part, la fraction libre du médicament est augmentée dans le plasma à cause d'une hypoalbuminémie. Ceci est surtout valable pour les médicaments acides qui se lient à l'albumine. Cette hypoalbuminémie est due à l'augmentation de la perte protéique dans les urines. L'augmentation de la fraction libre du médicament entraîne une augmentation de l'élimination du médicament par filtration glomérulaire, sécrétion hépatique ou métabolisme hépatique ou extra-hépatique (65). De plus, chez les sujets atteints de glomérulonéphrites, la présence d'œdèmes peut modifier le volume de distribution et l'absorption des médicaments (65). Enfin, la plupart des patients atteints de glomérulonéphrites reçoivent plusieurs médicaments chaque jour et sont à risque d'interactions médicamenteuses. En somme, la clairance systémique des médicaments est généralement augmentée chez les patients atteints de glomérulonéphrites par rapport aux patients ayant une insuffisance rénale chronique d'étiologie non glomérulaire (65).

Chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique les modifications pharmacocinétiques des médicaments diffèrent selon l'étiologie de la maladie rénale.

5. Maladies rénales et clairance non rénale des médicaments

La conséquence évidente de la maladie rénale sur la pharmacocinétique est une diminution de la clairance rénale à cause de la diminution du débit de filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire (62). Malgré l'adaptation de la dose à la fonction rénale chez les patients ayant une maladie rénale, ceux-ci restent à risque de développer des effets indésirables par rapport aux patients normo-rénaux. Des études ont montré, qu'en plus d'affecter la clairance rénale, la maladie rénale affecte aussi la clairance non-rénale des médicaments. Une diminution de la clairance plasmatique de médicaments substrats non spécifiques du CYP3A4 a été rapportée chez des patients atteints de maladie rénale. Cela suggère que le métabolisme hépatique par le CYP3A4 est modifié chez ces patients (62).

Par exemple, le répaglinide est majoritairement métabolisé par le CYP2C8 et le CYP3A4 et a une fraction excrétée sous forme inchangée dans les urines inférieure à 0,1 %. Chez des sujets ayant une insuffisance rénale légère ou modérée ($Cl_{Cr} = 30$ à 80 mL/min), cet antidiabétique a des paramètres pharmacocinétiques semblables à ceux des sujets normo-rénaux ($Cl_{Cr} > 80$ mL/min). Cependant, l'AUC et la demi-vie du répaglinide étaient augmentées significativement après une semaine de traitement chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère. Il n'y avait pas de modification de distribution ou de biodisponibilité car ni la fixation protéique, ni la valeur de la C_{max} n'étaient modifiées. Cela nous suggère que la clairance hépatique du répaglinide est diminuée chez les insuffisants rénaux sévères (63),(66).

Il a été aussi montré que le métabolisme de phase II peut être modifié chez les patients ayant une maladie rénale. Par exemple, la morphine est métabolisée en morphine-6-glucuronide par glucuronidation. Chez les patients ayant une maladie rénale et les patients en insuffisance rénale terminale, la clairance métabolique est diminuée (67).

Chez le rat, il semblerait que l'activité de la P-gp intestinale, hépatique et rénale soit modifiée chez ceux ayant une insuffisance rénale chronique (63). Une induction du transporteur MRP2 localisé notamment au niveau hépatique, rénal et intestinal serait une réponse à l'accumulation de toxines urémiques produites dans les maladies rénales. En effet, l'insuffisance rénale conduit à une accumulation d'urée et de toxines urémiques qui modifient l'activité des enzymes hépatiques (CYP450) et des transporteurs par des

modifications au niveau transcriptionnel, traductionnel ou post-traductionnel des gènes codant pour ces protéines (62),(63),(68).

D'autre part, une étude conduite chez des patients normo-rénaux ($Cl_{Cr} = 91 \pm 11$ mL/min), insuffisants rénaux ($Cl_{Cr} = 39 \pm 16$ mL/min) ou hémodialysés recevant de la nifédipine par voie orale, un anticalcique majoritairement excrété par métabolisation hépatique, a montré que l'AUC et la clairance apparente de la nifédipine étaient significativement plus élevées chez les insuffisants rénaux par rapport aux sujets normo-rénaux. A l'inverse, ces paramètres pharmacocinétiques n'étaient pas modifiés chez les sujets hémodialysés (69).

La pharmacocinétique des médicaments éliminés majoritairement par voie non rénale, métabolisme ou transport actif, peut donc être modifiée par l'insuffisance rénale (70). En cas d'insuffisance rénale, l'ajustement de dose doit être réalisé non seulement pour les médicaments à élimination majoritairement rénale mais aussi pour les médicaments éliminés par voie non-rénale (62).

Ces remarques à propos des maladies rénales et l'élimination mettent en évidence que deux patients ayant une même créatininémie n'auront pas nécessairement une même clairance d'un médicament donné car celle-ci est différente suivant l'étiologie de la maladie rénale. La modification de la clairance non rénale rentre aussi en jeu. Par conséquent, pour évaluer la clairance d'un médicament donné chez un insuffisant rénal, il est important de choisir un marqueur de fonction rénale qui a le même mécanisme d'élimination (filtration glomérulaire, réabsorption et sécrétion tubulaires) que le médicament étudié.

Dans certains cas, l'augmentation de la clairance non rénale peut contrebalancer la diminution de la clairance rénale et il n'y a pas d'augmentation de l'exposition au médicament. Dans d'autres cas, avec des médicaments à marge thérapeutique étroite et une biodisponibilité élevée, ceci n'est pas suffisant à compenser la diminution de la clairance rénale du médicament et une toxicité peut apparaître (62),(63),(71).

6. L'estimation de la fonction rénale

Le DFG est considéré comme le meilleur estimateur de la fonction rénale chez les sujets sains comme chez les patients (59),(72). Pour le calculer, on peut mesurer la clairance de l'inuline, du $^{51}\text{Cr-EDTA}$, du Tc-DTPA ou du $^{125}\text{I-iodohalamate}$ (60),(72) car ces substances exogènes sont éliminées exclusivement par filtration glomérulaire, sans métabolisme, ni réabsorption, ni sécrétion. Dans ce cas, la clairance de la substance calculée avec la concentration urinaire U et la concentration plasmatique P de la substance et le volume V du recueil urinaire (U.V/P) correspond exactement au débit de filtration glomérulaire. Cependant, ces gold-standards ne sont pas utilisables en routine clinique car ils demandent trop de temps et sont trop coûteux.

D'autres types de mesure peuvent également être utilisés pour estimer le DFG : la mesure de la clairance de la créatinine à l'aide d'un recueil d'urine et le dosage de la cystatine C.

La première mesure est imprécise et peu pratique en routine clinique car nécessitant un recueil d'urines de 24 h pour mesurer la concentration urinaire de créatinine.

La cystatine C est une protéine non glycosylée dont la production est constante par toutes les cellules nucléées de l'organisme et n'est influencée ni par le sexe, ni par le régime alimentaire ni par l'âge et la masse musculaire (73), ce qui est un avantage par rapport à la créatinine qui a une production diminuée avec l'augmentation de l'âge et la diminution de la masse musculaire. Ceci peut être la raison d'une prédiction peu précise des concentrations résiduelles de vancomycine particulièrement chez les sujets âgés par les nomogrammes utilisant la créatininémie (53). Ceci n'est pas généralisable pour tous les médicaments car ils ne sont pas tous éliminés principalement par filtration glomérulaire et l'estimateur de la clairance d'un médicament devrait être choisi au cas par cas selon le mécanisme de clairance majoritaire du médicament.

La cystatine C est librement filtrée par les glomérules grâce à sa faible masse moléculaire et à sa charge nette positive. De plus, la forme intacte n'est ni sécrétée ni réabsorbée. Sa concentration sérique ne dépend donc que du DFG. Cette protéine a été proposée comme une alternative à la créatinine pour estimer le DFG (5).

Une étude conduite chez 51 patients insuffisants rénaux et âgés en moyenne de 59 ans a montré que la concentration sérique de cystatine C était plus sensible pour détecter

l'insuffisance rénale que la créatininémie (73). Il a aussi été montré que la concentration sérique de cystatine C était un meilleur marqueur de clairance pour certains médicaments comme la vancomycine (53). En effet, Okamoto *et al.* ont étudié la corrélation de la clairance de la vancomycine avec la clairance de la créatinine ainsi qu'avec le DFG estimé par la concentration plasmatique de cystatine C (formule de Larsson) chez 24 sujets âgés japonais. Ils ont montré une meilleure corrélation entre la concentration sérique de cystatine C et la clairance de la vancomycine qu'entre la clairance de la vancomycine et la clairance de la créatinine. Les auteurs suggèrent l'utilisation du DFG estimé par la cystatine C pour la prédiction de la clairance de la vancomycine chez les sujets âgés (5). Il faut noter que cette étude a des limites, notamment la méthode d'estimation des paramètres pharmacocinétiques (régression linéaire et modèle à un compartiment). D'autre part, la cystatine C n'étant pas dosée en routine clinique, l'estimation du DFG par la cystatine C n'est pas réalisable dans ce contexte.

Plusieurs formules d'estimation de la fonction rénale ont été développées. Les premières formules développées dans les années 1970 estiment la clairance de la créatinine, substance endogène, éliminée principalement par filtration. Cependant, une faible fraction (environ 10 %) de la créatinine est sécrétée, ce qui entraîne une légère surestimation du DFG chez les adultes jeunes. D'autre part, il a été montré que la créatinine est partiellement réabsorbée par le tubule chez les sujets âgés. Ce phénomène ne concernerait que les sujets âgés non insuffisants rénaux (74),(75). Ces formules ont été validées *versus* une clairance mesurée par recueil urinaire.

La formule d'estimation de la clairance de la créatinine la plus utilisée est la formule de Cockcroft et Gault proposée en 1976 (76) :

$$Cl_{Cr} = \frac{K \times [(140 - \text{âge}) \times \text{poids}]}{S_{Cr}}$$

Avec : □ Cl_{Cr} en mL/min

- $K = 1,23$ pour l'homme et $1,04$ pour la femme
- l'âge en années
- le poids en kg
- S_{Cr} : la créatininémie en $\mu\text{mol/L}$

Cette formule est utilisée pour détecter l'insuffisance rénale et pour adapter les posologies des médicaments à la fonction rénale (72). En 1976, la créatininémie était mesurée par une méthode colorimétrique, la méthode de Jaffe (17) mais depuis ce temps, les méthodes de dosage de la créatininémie ont évolué. Aujourd'hui, la créatininémie est souvent mesurée par une méthode enzymatique mais les coefficients de cette formule n'ont jamais été réestimés et l'on continue d'appliquer cette formule telle quelle.

Nous pouvons citer une autre formule qui estime par défaut la fonction rénale dans le logiciel MM-USCPACK, utilisé pour l'adaptation de doses des antibiotiques en gériatrie aux Hospices Civils de Lyon. C'est la formule de Jelliffe qui exprime la clairance de la créatinine en mL/min/1,73 m² et dont voici l'expression (77) :

$$Cl_{Cr} = [P - 0,4 W (C_2 - C_1) / T] / [(C_1 + C_2) / 2 \times 1440] \times (1,73 / BSA)$$

Avec : ▫ Cl_{Cr} , la clairance de la créatinine en centaines de mL/min

▫ P, la production estimée de créatinine en mg/j

▫ W, le poids en centaines de grammes

▫ C_1 et C_2 , la 1^e et la 2^e créatininémie en mg/dL

▫ T, le temps entre les 2 créatininémies en jour

▫ 1440, le nombre de minutes par jour

▫ BSA, *body surface area*, la surface corporelle en m²

Son intérêt théorique est d'être utilisable en cas de créatininémie instable car elle utilise deux mesures de la créatininémie espacées d'au moins vingt-quatre heures.

En 1999, le groupe de travail « Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) » a proposé une nouvelle formule d'estimation du DFG à partir des données d'une étude de cohorte. Elle a été validée par rapport à un gold standard et s'exprime de la façon suivante (72) :

$$\text{DFG} = 170 \times S_{\text{Cr}}^{-0,999} \times \text{âge}^{-0,176} \times 0,762 \text{ si le patient est une femme} \times 1,180 \text{ si le patient est d'ethnie afro-américaine ou antillaise} \times \text{urémie}^{-0,170} \times \text{Alb}^{+0,318}$$

- Avec :
- le DFG en mL/min/1,73 m²
 - S_{Cr} : la créatininémie en mg/dL
 - l'âge en années
 - l'urémie en mg/dL
 - Alb : l'albuminémie en g/dL

Depuis cette publication, cette formule a été validée chez des patients ayant une maladie rénale chronique mais n'a pas été validée chez des patients sans maladie rénale. Actuellement cette formule est appelée « formule MDRD à 6 variables ». Depuis une formule MDRD simplifiée à 4 variables a été proposée et a de nouveau été révisée pour tenir compte de la standardisation des méthodes de dosage de la créatininémie (78) :

$$\text{DFG} = 175 \times S_{\text{Cr}}^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times 1,212 \text{ si le patient est d'ethnie afro-américaine ou antillaise} \times 0,742 \text{ si le sujet est une femme}$$

- Avec :
- le DFG en mL/min/1,73 m²
 - S_{Cr} : la créatininémie en mg/dL
 - l'âge en années

Cette formule a été plusieurs fois validée par rapport aux gold standards (61) et est actuellement utilisée en routine par les laboratoires biologiques pour l'estimation de la fonction rénale. Les auteurs précisent que l'estimation du DFG avec cette formule (révisée ou non) est moins bonne chez les sujets ayant un DFG élevé. Cette formule est critiquée pour sa sous-estimation du DFG chez les sujets ayant un DFG supérieur à 60 mL/min/1,73 m² (59),(61),(79).

Dans le but d'avoir une formule d'estimation moins biaisée dans le cas d'un DFG élevé, une autre équation d'estimation du DFG a été recherchée par The Chronic Kidney

Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (80). Cette formule est présentée dans le tableau 3.

Tableau 3 : Formule CKD-EPI d'estimation du DFG. D'après Levey AS et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* 2009;150(9):604-612

| Ethnie et Sexe | Créatininémie (µmol/L) | Equation |
|-----------------------------|------------------------|---|
| Afro-américaine, antillaise | | |
| Femme | ≤ 62 | DFG = 166 x (S _{Cr} /0,7) ^{-0,329} x 0,993 ^{Age} |
| | > 62 | DFG = 166 x (S _{Cr} /0,7) ^{-1,209} x 0,993 ^{Age} |
| Homme | ≤ 80 | DFG = 163 x (S _{Cr} /0,9) ^{-0,411} x 0,993 ^{Age} |
| | > 80 | DFG = 163 x (S _{Cr} /0,9) ^{-1,209} x 0,993 ^{Age} |
| Caucasiennes ou autre | | |
| Femme | ≤ 62 | DFG = 144 x (S _{Cr} /0,7) ^{-0,329} x 0,993 ^{Age} |
| | > 62 | DFG = 144 x (S _{Cr} /0,7) ^{-1,209} x 0,993 ^{Age} |
| Homme | ≤ 80 | DFG = 141 x (S _{Cr} /0,9) ^{-0,411} x 0,993 ^{Age} |
| | > 80 | DFG = 141 x (S _{Cr} /0,9) ^{-1,209} x 0,993 ^{Age} |

Avec : S_{Cr} : créatininémie en µmol/L et DFG en mL/min/1,73 m²

Cette formule peut aussi être écrite sous cette forme :

| |
|--|
| $\text{DFG} = 141 \times \min(S_{Cr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(S_{Cr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{âge}} \times 1,018 \text{ si le patient est une femme} \times 1,159 \text{ si le patient est d'origine afro-américaine ou antillaise}$ |
|--|

Avec : ▫ DFG en mL/min/1,73 m²

▫ S_{Cr} : créatininémie en µmol/L

▫ κ = 0,7 pour une femme et 0,9 pour un homme

▫ α = -0,329 pour une femme et -0,411 pour un homme

▫ min : le minimum de S_{Cr}/κ ou 1

▫ max : le maximum de S_{Cr}/κ ou 1

Enfin, voici un tableau récapitulatif des différentes formules d'estimation de la fonction rénale auxquelles nous allons nous intéresser :

Tableau 4 : Récapitulatif des cinq formules d'estimation de la fonction rénale d'intérêt pour notre travail

| Dénomination de la formule d'estimation | Estimation de la Cl _{créat} ou du DFG (unités) | Expression de la formule | Unités | Méthode de dosage de la créatininémie | Normalisation par rapport à la surface corporelle (1,73 m ²) |
|---|---|--|--|---------------------------------------|--|
| Formule de Cockcroft et Gault (76) | Cl _{créat} | $Cl_{\text{créat}} = \frac{K \times [(140 - \text{âge}) \times \text{poids}]}{S_{Cr}}$ | Cl _{créat} en mL/min ; K = 1,23 pour l'homme et 1,04 pour la femme ; l'âge en années ; le poids en kg ; S _{Cr} : la créatininémie en µmol/L | Méthode de Jaffé* | Non |
| Equation MDRD à 6 variables (72) | DFG (ml/min /1,73 m ²) | DFG = 170 x S _{Cr} ^{-0,999} x âge ^{-0,176} x 0,762 si le patient est une femme x 1,180 si le patient est d'origine afro-américaine ou antillaise x urémie ^{-0,170} x Alb ^{+0,318} | DFG en mL/min/1,73 m ² ; S _{Cr} : la créatininémie en mg/dL ; l'âge en années ; l'urémie en mg/dL ; Alb : l'albuminémie en g/dL | Méthode de Jaffé* | Oui |
| Equation MDRD simplifiée à 4 variables (78) | DFG (ml/min /1,73 m ²) | DFG = 175 x S _{Cr} ^{-1,154} x âge ^{-0,203} x 0,742 si le patient est une femme x 1,212 si le patient est d'origine afro-américaine ou antillaise | DFG en mL/min/1,73 m ² ; S _{Cr} : la créatininémie en mg/dL, l'âge en années | Méthode enzymatique (78) | Oui |
| Equation CKD-EPI (80) | DFG (ml/min /1,73 m ²) | DFG = 141 x min(S _{Cr} /κ, 1) ^α x max(S _{Cr} /κ, 1) ^{-1,209} x 0,993 ^{Age} x 1,018 si le patient est une femme x 1,159 si le patient est d'ethnie afro-américaine ou antillaise | DFG en mL/min/1,73 m ² ; S _{Cr} : créatininémie en µmol/L ; κ = 0,7 pour une femme et 0,9 pour un homme ; α = -0,329 pour une femme et -0,411 pour un homme ; min : le minimum de S _{Cr} /κ ou 1 ; max : le maximum de S _{Cr} /κ ou 1 | Méthode enzymatique** | Oui |
| Formule de Jelliffe (77) | Cl _{créat} (mL/min /1,73 m ²) | $Cl_{Cr} = [P - 0,4 W (C_2 - C_1) / T] / [(C_1 + C_2) / 2 \times 1440] \times (1,73 / BSA)$ | Cl _{Cr} , la clairance de la créatinine en centaines de mL/min ; P, la production estimée de créatinine en mg/j ; W, le poids en centaines de grammes ; C ₁ et C ₂ , la 1 ^e et la 2 ^e créatininémie en mg/dL ; T, le temps entre les 2 créatininémies en jour ; 1440, le nombre de minutes pour un jour ; BSA, <i>body surface area</i> , la surface corporelle en m ² | Non publié | Oui |

* La méthode de Jaffé est basée sur la mesure en méthode cinétique de la réaction de coloration de la créatinine avec une solution de picrate alcalin (81).

** Cette méthode enzymatique est la même que la méthode utilisée pour la formule MDRD simplifiée à 4 variables (voir Levey *et al.*, Expressing the MDRD study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clinical Chemistry*. 2007;53(4) :766-72)

7. Comparaison des formules d'estimation dans la littérature

a. Estimation du DFG

Plusieurs études ont comparé les équations de Cockcroft et Gault et MDRD dans des populations de sujets âgés hospitalisés (82).

Deux études ont comparé chez des patients hospitalisés en service de gériatrie, ces deux estimateurs à la clairance de la créatinine mesurée par le rapport U.V/P où U est la concentration urinaire de la créatinine, V le volume urinaire et P la concentration plasmatique de créatinine. La première étude incluant 121 patients âgés en moyenne de 86 ans (de 72 à 100 ans) a montré que la formule de Cockcroft et Gault donne une meilleure estimation de la fonction rénale que la formule MDRD (formule à 4 variables) avec un biais plus petit et une meilleure précision (67). La deuxième étude comprenant 81 patients d'âge moyen de 82 ans a mis en évidence que la clairance de la créatinine calculée était surestimée de 7,56 et 16,79 mL/min par les formules de Cockcroft et Gault et MDRD (MDRD à 6 variables) respectivement (6). De plus, plus la clairance de la créatinine augmente (donc plus la fonction rénale est normale) moins il y a de différences entre les estimations fournies par la formule de Cockcroft et Gault et la clairance de la créatinine mesurée. Selon Okamoto *et al.* la formule de Cockcroft et Gault surestime la clairance de la créatinine chez les sujets âgés ayant une faible créatininémie (5).

Une autre étude conduite chez 52 patients caucasiens âgés en moyenne de 80 ans (de 69 à 92 ans) a comparé cinq formules d'estimation dont la formule de Cockcroft et Gault et les formules MDRD à 6 et 4 variables au DFG mesuré par la clairance du ^{51}Cr EDTA (83). La formule de Cockcroft et Gault donne une estimation avec la meilleure précision et un biais moyen de -10,4 %. Le biais moyen de l'estimation de la formule MDRD à 6 variables était de 8,0 % et de la formule simplifiée de 8,1 %. Aucune formule n'estime donc très précisément le DFG chez le sujet très âgé.

Dans une revue de la littérature, Van Pottelbergh *et al.* montrent que pour une valeur de clairance de la créatinine supérieure ou égale à 60 mL/min, une meilleure estimation de la fonction rénale est obtenue avec la formule de Cockcroft et Gault par rapport à la formule

MDRD. Ces résultats sont à prendre avec prudence car les choix d'un gold-standard, de la méthode de mesure de la créatininémie et de la clairance font varier les estimations (60).

Selon Levey *et al.* la formule CKD-EPI est plus précise que la formule MDRD dans l'estimation du DFG élevé. Les auteurs recommandent son utilisation à la place de la formule MDRD. Cependant, ils précisent que cette nouvelle équation reste encore à valider dans des populations particulières notamment les sujets âgés (80). Kilbride *et al.* dans une étude comparant les formules MDRD et CKD-EPI trouvent que les deux formules sont équivalentes dans l'estimation de la fonction rénale chez les sujets âgés (59). En revanche, Carter *et al.* montrent que la formule CKD-EPI donne des estimations plus faible du DFG chez les individus âgés (79).

Chez les sujets âgés, les différentes formules donnent des résultats sensiblement différents et ne semblent donc pas interchangeables. L'altération du DFG peut être d'un degré différent selon la formule d'estimation utilisée (61). Car l'âge fait varier différemment l'estimation selon la formule que l'on utilise et le poids est pris en compte seulement dans la formule de Cockcroft et Gault. Sachant que l'âge et le poids sont des variables sensibles chez les sujets âgés (âges extrêmes, poids fluctuant), ces différences influent sur la précision de l'estimation (61).

b. Adaptation de posologie

Concernant l'adaptation de posologie, les formules de Cockcroft et Gault et MDRD ont déjà été comparées dans la littérature. Une étude rétrospective sur 4 698 patients ayant une insuffisance rénale définie sur l'estimation de la fonction rénale au stade III (30 à 59 mL/min/1,73 m²), IV (15 à 29 mL/min/1,73 m²) ou V (< 15 mL/min/1,73 m² ou dialysés) selon la « National Kidney Disease Foundation » a comparé virtuellement l'adaptation posologique à la fonction rénale de plusieurs médicaments de la sphère cardiologique, d'antiinfectieux et d'antalgiques (84). La fonction rénale était estimée par les formules de Cockcroft et Gault et MDRD. La dose d'un médicament était adaptée suivant les deux estimateurs chez chaque patient. Le DFG estimé était généralement plus élevé que la clairance de la créatinine chez les patients de stade III et avait tendance à être inférieure à la

clairance de la créatinine chez les patients de stade IV ou V de la maladie rénale. Ainsi, chez un même patient, l'ajustement posologique n'était pas le même suivant l'estimateur utilisé. Par exemple, dans le groupe des médicaments devant être ajusté à la fonction rénale, si celle-ci était comprise entre 50 et 60 mL/min/1,73 m², la formule MDRD estimait qu'un ajustement posologique était nécessaire chez 125 patients. Cela conduisait à un sous-dosage ou un surdosage chez 20,5 % et 36,1 % de ces patients, respectivement. La référence pour la nécessité d'un ajustement posologique était la formule de Cockcroft et Gault.

Une autre étude a comparé l'utilisation des formules CG, MDRD et MDRD ajustée à la surface corporelle du patient (notée MDRD_{IND}) pour définir le degré d'insuffisance rénale et la nécessité d'un ajustement posologique à la fonction rénale de 36 médicaments chez 973 sujets (85). Pour déterminer la sévérité de l'insuffisance rénale, il y avait une concordance entre les formules CG et MDRD dans 64,2 % des cas. Parmi les cas discordants (35,8 %), la formule de Cockcroft et Gault donnait une estimation de la fonction rénale supérieure à celle donnée par la formule MDRD dans 29,5 % des cas. Et l'on observait l'inverse dans 6,3 % des cas. De plus, la discordance était la plus importante dans le groupe de sujets ayant une clairance de la créatinine estimée entre 30 et 59 mL/min. Les auteurs avaient remarqué que la discordance entre les deux formules variait avec l'âge et le poids des sujets. En effet, la proportion de sujets ayant une estimation de la fonction rénale supérieure avec la formule CG par rapport à la formule MDRD augmentait avec le poids. Le pourcentage de sujets ayant une estimation de la fonction rénale plus faible avec la formule CG par rapport à la formule MDRD augmentait de 40 à 90 % quand le poids diminuait de 54 kg à moins de 45 kg. Concernant l'âge, 10 % des sujets âgés de 65 à 74 ans avaient une estimation plus faible de la fonction rénale avec la formule CG par rapport à l'estimation obtenue avec la formule MDRD. Ce pourcentage augmentait jusqu'à 70 % chez les sujets âgés de 80 ans ou plus. Le besoin d'un ajustement de dose était déterminé par la formule CG qui était la référence et les formules MDRD et MDRD_{IND}. Respectivement, 16 et 8 % des sujets n'avaient pas la même adaptation posologique en utilisant la formule MDRD et MDRD_{IND} par rapport à la formule CG. Par exemple, 12 patients avaient une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min et avaient donc, selon le RCP, une contre-indication pour l'ibandronate, un médicament éliminé principalement par voie rénale. La formule MDRD estimait chez 75 % de ces patients,

une fonction rénale supérieure à cette limite et autorisait donc la prise d'ibandronate chez ces patients.

Une troisième étude sur 790 patients âgés de 65 ans ou plus a déterminé la dose de dabigatran, valaciclovir et gabapentine qui serait administrée chez chaque patient selon l'estimation de la fonction rénale par la formule CG ou MDRD (86). Pour les trois médicaments, la dose serait significativement plus élevée en utilisant la formule MDRD par rapport à la formule CG. Avec les trois médicaments, la dose moyenne calculée sur les 790 patients étaient significativement plus élevée lorsque l'adaptation utilisait la formule MDRD par rapport à la formule CG. Concernant le dabigatran, la dose calculée avec la formule CG était supérieure de 25 % ($p < 0,001$) par rapport à la dose déterminée avec la formule MDRD (260 +/- 76 mg et 208 +/- 103 mg, respectivement). Pour le valaciclovir, la dose calculée selon CG était supérieure de 21 % ($p < 0,001$) par rapport à la dose déterminée avec la formule MDRD (2156 +/- 699 mg et 2602 +/- 603 mg, respectivement). Enfin la gabapentine avait une dose plus élevée de 37 % ($p < 0,001$) avec la formule CG comparativement à la formule MDRD (663 +/- 266 mg et 910 +/- 406 mg, respectivement).

Dans le document de la HAS de juillet 2012 à propos de l'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale, il est écrit que « l'adaptation des posologies des médicaments se fait actuellement en fonction de la clairance estimée par la formule de Cockcroft et Gault, comme indiqué dans les résumés des caractéristiques des produits. Une révision de ces RCP permettant d'adapter les posologies selon le DFG estimé par l'équation CKD-EPI est souhaitable ».

Pour répondre au problème posé par la HAS, il est nécessaire d'étudier la relation entre la pharmacocinétique des médicaments (en particulier la clairance) et les formules d'estimation de la fonction rénale. Pour adapter les posologies, il serait logique de choisir l'index du fonctionnement rénal associé à la meilleure estimation de la clairance du médicament. Qu'en est-il pour la vancomycine ? Ces « nouvelles » formules d'estimation de la fonction rénale : formules MDRD à 6 et 4 variables et formule CKD-EPI utilisées dans la régression de type : $Cl_{vanco} = Cl_{Cr} \times A + B$ donnent-elles une meilleure estimation de la clairance de la vancomycine que la formule de Cockcroft et Gault ?

PARTIE B : ETUDE TECHNIQUE

Justification de l'étude et objectif

La vancomycine est un antibiotique à marge thérapeutique étroite, qui a une grande variabilité inter-individuelle et qui peut être néphrotoxique et ototoxique à des doses supra-thérapeutiques (4),(5). La néphrotoxicité est concentration-dépendante et une association a été montrée entre la concentration résiduelle et la toxicité rénale (1),(7). Un suivi thérapeutique (therapeutic drug monitoring : TDM) des concentrations résiduelles est réalisé pour le traitement par vancomycine. Les doses sont adaptées en fonction des concentrations résiduelles cibles des patients. Une approche bayésienne peut être utilisée pour adapter les posologies, à partir d'un modèle pharmacocinétique de population.

La vancomycine est éliminée par filtration glomérulaire ; environ 80 à 90 % de la dose administrée par voie intraveineuse est retrouvée sous forme inchangée dans les urines chez un adulte ayant une fonction rénale normale (3). L'insuffisance rénale est un facteur d'augmentation du risque iatrogène (6). L'adaptation posologique des médicaments à élimination majoritairement rénale permet d'éviter une partie de ces accidents iatrogènes (6). Le suivi thérapeutique des concentrations de vancomycine est donc important dans la population gériatrique où la fonction rénale est généralement altérée.

Comme nous l'avons vu, dans les années 80, une relation linéaire entre clairance de la vancomycine (Cl_{vanco}) et clairance de la créatinine (Cl_{Cr}) mesurée ou estimée par la formule CG qui reste actuellement la référence pour l'adaptation de posologies [HAS] a été mise en évidence (3),(18-23) :

$$Cl_{vanco} = Cl_{Cr} \times A + B$$

Depuis, plusieurs estimateurs de la fonction rénale ont été développés, notamment la formule MDRD et CKD-EPI. La HAS souhaite réviser l'ensemble des RCP pour adapter les posologies avec le DFG estimé par la formule CKD-EPI. Cette formule est-elle le meilleur estimateur de fonction rénale pour l'adaptation individuelle des posologies de vancomycine en gériatrie ? Les nouvelles méthodes d'estimation de la fonction rénale constituent-elles de meilleurs descripteurs (covariables) pour estimer la clairance de la vancomycine ?

L'objectif de cette étude est de comparer différents estimateurs de la fonction rénale et de déterminer quel est le plus adapté pour prédire les concentrations de vancomycine en gériatrie, en utilisant la modélisation pharmacocinétique et l'approche de population.

Matériels et méthodes

1. Sélection des patients

Cette étude rétrospective a inclus les patients ayant bénéficié d'une adaptation posologique de vancomycine aux Hospices Civils de Lyon. Au Centre de Biologie Sud des HCL où ont été dosées les créatininémies, la méthode de dosage colorimétrique de la créatinine a été remplacée en octobre 2009 par une méthode de dosage enzymatique. Pour ne pas induire de biais analytique, il était nécessaire que toutes les créatinines soient dosées par la même méthode. Or, la formule CKD-EPI recommandée actuellement par la Haute Autorité de Santé pour estimer la fonction rénale a été déterminée en utilisant une méthode enzymatique de dosage de la créatinine, elle n'est donc pas validée avec une créatinine dosée par une méthode colorimétrique. Nous avons donc inclus uniquement les patients pris en charge après octobre 2009. Les fichiers patients contenaient les données suivantes : âge, poids, taille, clairance de la créatinine estimée ainsi que les doses administrées, les concentrations mesurées et les dates et horaires de toutes ces variables. Pour prendre en compte la fluctuation de la fonction rénale durant le traitement, toutes les créatininémies disponibles pendant la durée du traitement ont été incluses dans l'étude. Les dossiers ont tous été examinés pour vérifier la bonne qualité des données.

La population de patients a été divisée par tirage au sort en deux groupes : un groupe de construction du modèle (2/3 des patients) et un groupe de validation du modèle (1/3 des patients). Le tirage au sort a été fait à l'aide du site <http://www.random.org/>.

2. Estimateurs de la fonction rénale

Les quatre estimateurs de la fonction rénale présentés dans la partie précédente ont été inclus dans cette étude c'est à dire la formule de Cockcroft et Gault (CG), la formule de Jelliffe (JEL), la formule MDRD à quatre variables et l'équation CKD-EPI. Les formules MDRD et CKD-EPI donnent une valeur du débit de filtration glomérulaire indexé sur la surface corporelle standard de 1,73 m². Or cette étude est réalisée dans un contexte clinique pour

l'adaptation individuelle des posologies de vancomycine. Lors d'une adaptation de dose, il est nécessaire d'avoir la valeur du débit de filtration glomérulaire du patient et non pas un DFG rapporté à une surface corporelle standard (87). Une étude conduite chez 973 sujets comparant les formules CG et MDRD pour l'estimation de la fonction rénale et la nécessité de l'adaptation posologique de plusieurs médicaments à la fonction rénale a montré qu'il y avait une meilleure concordance entre la formule CG et la formule MDRD calculée par rapport à la surface corporelle individuelle qu'entre la formule CG et la formule MDRD (85). Dans notre étude, les formules MDRD et CKD-EPI ont été aussi calculées par rapport à la surface corporelle du patient et sont notées MDRDm et CKD-EPI_m respectivement, elles sont présentées ci-dessous :

$$MDRD_m = MDRD \times \frac{SC}{1,73m^2}$$

$$CKDEPI_m = CKDEPI \times \frac{SC}{1,73m^2}$$

Avec : ▫ SC, la surface corporelle estimée par la formule de Mosteller dans CristalNet (logiciel de prescription des HCL)

Les fonctions rénales de chaque patient ont été calculées avec les six formules incluses dans cette étude : CG, JEL, MDRD, MDRD_m, CKD-EPI et CKD-EPI_m.

Ces fonctions rénales estimées ont ensuite été insérées dans les fichiers patients. Six fichiers patients par individu qui ne différaient que par l'estimation de la fonction rénale ont ainsi été obtenus.

3. Construction du modèle

a. Modèle structurel

Trois modèles structurels à un, deux et trois compartiments ont été testés sur le groupe de patients de construction du modèle et sont présentés ci-dessous :

- le modèle à un compartiment se représente ainsi :

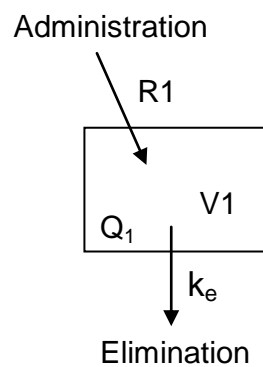


Figure 6 : *Modèle à un compartiment*

L'équation différentielle décrivant ce modèle est la suivante :

$$\frac{dQ_1}{dt} = R1 - \frac{Cl}{V1}$$

Avec : ▫ $Cl = k_e \cdot V1$ en L/h

- Q_1 , la quantité de médicament dans le compartiment en mg
- $R1$, le débit de perfusion du médicament en mg/h
- $V1$, le volume du compartiment en L

L'équation de sortie s'exprime ainsi :

$$C = \frac{Q_1}{V1}$$

Avec : ▫ C , la concentration de médicament en mg/L

- le modèle à deux compartiments est le suivant :

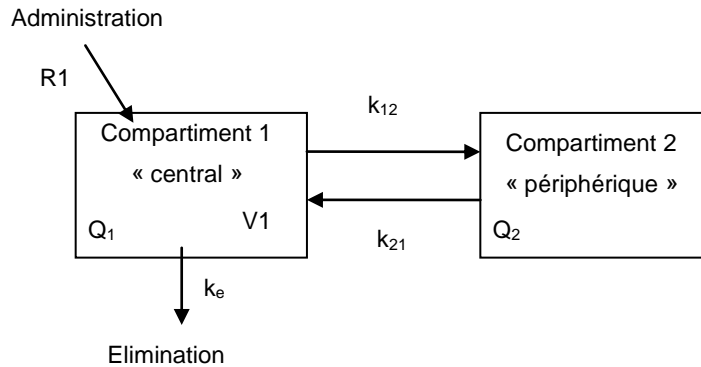


Figure 7 : Représentation du modèle à deux compartiments

Il est défini par les équations suivantes :

$$\frac{dQ_1}{dt} = R1 + k_{21} \times Q_2 - \frac{Cl}{V1} \times Q_1 - k_{12} \times Q_1$$

$$\frac{dQ_2}{dt} = k_{12} \times Q_1 - k_{21} \times Q_2$$

Avec : $\square Cl = k_e \cdot V1$

- $\square Q_1$, la quantité de médicament dans le compartiment 1 en mg
- $\square Q_2$, la quantité de médicament dans le compartiment 2 en mg
- $\square R1$, le débit de perfusion du médicament en mg/h
- $\square k_{21}$, la constante de transfert du compartiment 2 vers le compartiment 1 en h^{-1}
- $\square k_{12}$, la constante de transfert du compartiment 1 vers le compartiment 2 en h^{-1}
- $\square V1$, le volume du compartiment 1 en L

La concentration en mg/L est donnée par :

$$C = \frac{Q_1}{V1}$$

- le modèle à trois compartiments est un modèle caténaire et se décrit de la façon suivante :

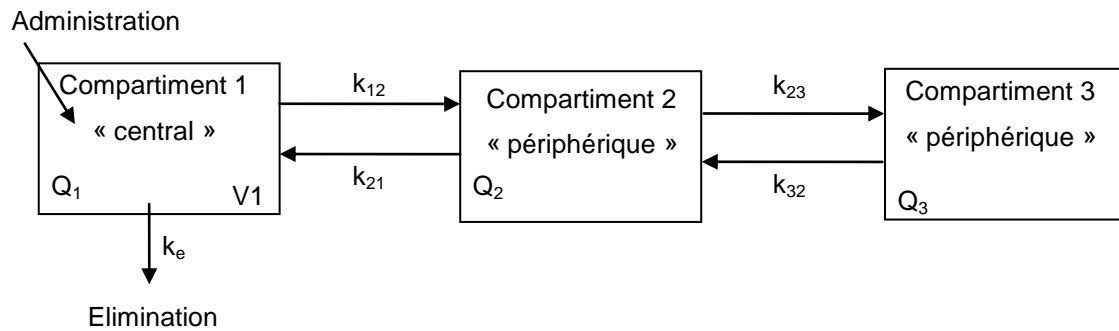


Figure 8 : Modèle caténaire à trois compartiments

Il est défini par les équations suivantes :

$$\frac{dQ_1}{dt} = R + k_{21} \times Q_2 - k_{12} \times Q_1 - \frac{Cl}{V1} \times V1$$

$$\frac{dQ_2}{dt} = k_{12} \times Q_1 + k_{32} \times Q_3 - (k_{21} + k_{23}) \times Q_2$$

$$\frac{dQ_3}{dt} = k_{23} \times Q_2 - k_{32} \times Q_3$$

Avec : les paramètres définis précédemment et

- Q_3 , la quantité de médicament dans le compartiment 3 en mg
- k_{32} , la constante de transfert du compartiment 3 vers le compartiment 2 en h^{-1}
- k_{23} , la constante de transfert du compartiment 2 vers le compartiment 3 en h^{-1}

L'équation de sortie s'exprime ainsi :

$$C = \frac{Q_1}{V1}$$

Avec : ▫ C , la concentration de médicament en mg/L

b. Covariables

Après avoir déterminé le meilleur modèle structurel, des covariables ont été introduites séparément. Les covariables à tester ont été choisies selon leur pertinence physiologique et leur importance clinique. Elles avaient un effet sur la clairance de la vancomycine ou sur le volume de distribution. Elles sont présentées ci-dessous :

- l'effet de la Cl_{Cr} sur la clairance de la vancomycine Cl avec une relation linéaire :

$$Cl = Cl_i + Cl_s \times F$$

Avec : ▫ F , l'estimation de la fonction rénale (Cl_{Cr} ou DFG)

▫ Cl_i , l'intercept de la clairance de la vancomycine c'est-à-dire la clairance non-rénale en L/h

▫ Cl_s , le paramètre de pente en L/h par unité de Cl_{Cr} ou de DFG

C'est la clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft et Gault qui a été utilisée pour la sélection des covariables étant donné qu'elle est actuellement la formule de référence. Cette clairance a été convertie en L/h dans le modèle.

- l'effet du poids (*bodyweight*) BW sur la clairance de la vancomycine avec une relation linéaire :

$$Cl = Cl_i + Cl_s \times BW$$

Avec : ▫ Cl_i , l'intercept de la clairance de la vancomycine en L/h

▫ Cl_s , le paramètre de pente en $L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$

▫ BW , le poids en kg

- l'effet du poids sur le volume du compartiment 1 (le compartiment central) de la vancomycine avec une relation linéaire :

$$V1 = V_s \times BW$$

Avec : ▫ $V1$, le volume du compartiment 1 en L

▫ V_s , le paramètre de pente en L/kg

L'allométrie est une approche empirique, utilisée à l'origine pour l'extrapolation de grandeurs physiologiques entre les espèces animales et qui a été proposée pour prédire les paramètres pharmacocinétiques (Y) à partir de la relation suivante : $Y = a \times BW^b$ où a et b sont la constante (paramètre estimé dans l'étude) et le paramètre allométrique, respectivement. Des relations allométriques entre paramètres et covariables ont été testées de la façon suivante:

- l'effet du poids sur la clairance de la vancomycine avec une relation allométrique :

$$Cl = Cl_i \times \left(\frac{BW}{BW_{med}} \right)^{\beta_{Cl}}$$

Avec : ▫ Cl_i , l'intercept de la clairance de la vancomycine en L/h

- BW, le poids en kg
- BW_{med} , la médiane des poids des patients ($BW_{med} = 61,2$ kg)
- β_{Cl} , le paramètre allométrique

- l'effet du poids sur le volume du compartiment 1 de la vancomycine avec une relation allométrique :

$$V1 = V_i \times \left(\frac{BW}{BW_{med}} \right)^{\beta_{V1}}$$

Avec : ▫ V1, le volume du compartiment 1 en L

- V_i , l'intercept de la pente en L
- le poids en kg
- BW_{med} , la médiane des poids des patients ($BW_{med} = 61,2$ kg)
- β_{V1} , le paramètre allométrique

L'intérêt de l'ajout d'une covariable dans le modèle a été évalué à partir de la valeur de la fonction-objectif (voir ci-après) en utilisant le likelihood ratio test (88). La différence des fonctions-objectif des modèles sans covariable et avec covariable suit approximativement une loi du χ^2 (88). L'ajout d'une covariable dans un modèle améliore significativement

l'ajustement aux données si la diminution de la fonction objectif (ΔOFV) avec le modèle incluant la covariable est supérieure à 3,84 (degré de liberté = 1, $\alpha = 0,05$).

Le modèle final était le meilleur modèle structurel avec la ou les covariables améliorant ce modèle structurel.

c. Logiciel

L'algorithme NPAG a été utilisé dans cette étude (89). C'est un algorithme utilisant une méthode non paramétrique exacte de maximisation de la vraisemblance. L'algorithme réalise un calcul itératif de la vraisemblance, jusqu'à ce qu'il converge vers un optimum où la log-vraisemblance ne peut plus être améliorée.

D'autre part, avec cette méthode, le modèle d'erreur résiduelle doit être en partie spécifié par l'utilisateur, sous la forme d'un polynôme décrivant l'erreur analytique de la méthode de dosage et multiplié par un paramètre. Dans cette étude, l'équation était la suivante :

$$Y = (2,2491 - 0,0414 X - 0,0072 X^2 + 0,0003 X^3) \cdot \gamma$$

Avec : γ , le facteur multiplicatif qui est estimé par l'algorithme

Y , l'écart-type pour la concentration mesurée X

X , la concentration de vancomycine mesurée

4. Critères d'évaluation des modèles

Chaque modèle testé a été évalué sur sa qualité d'ajustement aux données et sur ses capacités prédictives.

a. Qualité d'ajustement aux données

La qualité d'ajustement aux données est évaluée par les critères de vraisemblance détaillés ci-dessous :

- **le maximum de vraisemblance** (*likelihood*) ou log-vraisemblance ($\log L$). C'est le critère global d'ajustement du modèle aux données qui doit être maximisé par l'algorithme.

- **la fonction-objectif** qui doit être minimisée et qui s'exprime ainsi :

$$FO = -2 \times \log L$$

- **le critère d'Akaike** qui est un critère à minimiser et qui s'exprime ainsi :

$$AIC = -2 \times \log L + 2 \times k$$

Avec : k , le nombre de paramètres du modèle

En modélisation, le principe de parcimonie s'applique. C'est-à-dire, que l'on recherche le meilleur modèle avec le plus faible nombre de paramètres. L'AIC prend en compte le nombre de paramètres et pénalise donc les modèles sur-paramétrés. Le modèle le plus satisfaisant est celui dont la valeur d'AIC est la plus faible.

b. Capacités prédictives

Les modèles ont aussi été évalués sur leurs capacités prédictives par :

- **le biais** c'est à dire la moyenne des erreurs de prédiction qui peut être pondérée (*mean weighted error : MWE*) ou non (*mean error : ME*). Leur expression est la suivante :

$$ME = \frac{1}{N} \sum (C_p - C_o)$$

$$MWE = \frac{1}{N} \sum \left(\frac{C_p}{Y} - \frac{C_o}{Y} \right)$$

Avec : ▫ Mean Error en mg/L

▫ Mean Weighted Error en mg/L

▫ C_p , la concentration prédite en mg/L

▫ C_o , la concentration observée en mg/L

▫ N, le nombre de concentrations

▫ Y, l'écart-type décrit ci-dessus pour la concentration C_o

- **la précision** c'est à dire la moyenne des carrés des erreurs de prédiction qui peut être pondérée (*mean weighted squared error : MWSE*) ou non (*mean squared error : MSE*). Leur expression est la suivante :

$$MSE = \frac{1}{N} \sum (C_p - C_o)^2$$

$$MWSE = \frac{1}{N} \sum \left(\frac{C_p}{Y} - \frac{C_o}{Y} \right)^2$$

Avec : ▫ Mean Squared Error en mg^2/L^2

▫ Mean Weighted Squared Error en mg^2/L^2

5. Validation du modèle final

Les capacités prédictives du modèle final ont été évaluées par une validation externe avec les données des patients qui n'ont pas servi à construire le modèle. La densité de probabilité des paramètres pharmacocinétiques de population estimée par l'algorithme NPAG dans le groupe de construction du modèle a été utilisée comme distribution *a priori*. Le biais et la précision des prédictions *a priori* et *a posteriori* ont été comparés entre les six modèles finaux.

6. Estimation sur l'ensemble des patients

Enfin, la qualité d'ajustement du modèle aux données et les capacités prédictives du modèle final ont été évaluées sur l'ensemble des patients de l'étude. La densité de probabilité des paramètres pharmacocinétiques de population estimée par l'algorithme NPAG dans le groupe de construction du modèle a été utilisée comme valeur initiale pour l'estimation des paramètres de population chez tous les sujets. Les critères de vraisemblance et les capacités prédictives *a priori* ont été comparés entre les six modèles de clairance rénale.

7. Analyse statistique

Le test non-paramétrique de Kruskal Wallis a été utilisé pour comparer globalement le biais et la précision entre les six modèles dans les groupes de construction et de validation avec un risque $\alpha = 0,005$. Pour tenir compte de la multiplicité des tests statistiques et de l'inflation du risque α , celui-ci a été divisé par le nombre de tests réalisés selon la méthode de Bonferroni. Une sous-comparaison a été effectuée pour les modèles basés sur les formules CG et MDRD dans l'estimation sur l'ensemble des patients, ces formules étant les plus utilisées en routine clinique. Les biais et précisions observés pour ces deux modèles dans l'estimation finale ont été comparés avec le test de Mann-Whitney avec un risque $\alpha = 0,025$. Les tests statistiques ont été réalisés avec le logiciel StatView.

Résultats

1. Caractéristiques des patients

Soixante-dix-huit patients ont été inclus dans l'étude. Les patients venaient des hôpitaux gériatriques des HCL : Antoine Charial, Pierre Garraud et Charpenne. Deux cent seize créatininémies et 376 concentrations de vancomycine étaient disponibles. Cinquante-huit dossiers ont été retenus pour la construction du modèle pharmacocinétique et 20 dossiers pour la validation du modèle.

Tableau 5 : Caractéristiques de la population étudiée (moyenne +/- écart-type)

| Caractéristiques | Total des patients | Groupe construction | Groupe validation |
|--|------------------------|---------------------|-------------------|
| Nombre de patients | 78 | 58 | 20 |
| Hommes N (%) | 41 (53) | 31 (53) | 10 (50) |
| Femmes N (%) | 37 (47) | 27 (47) | 10 (50) |
| Age (années) | 82,8 +/- 6,8 | 83,2 +/- 5,9 | 84,1 +/- 9,0 |
| Poids (kg) | 62,7 +/- 12,2 | 62,3 +/- 11,8 | 63,9 +/- 13,7 |
| Surface corporelle (m ²) | 1,67 +/- 0,19 | 1,67 +/- 0,19 | 1,69 +/- 0,19 |
| Créatininémie (mg/dL) | 1,15 +/- 0,8 | 1,15 +/- 0,89 | 1,20 +/- 0,41 |
| Première dose (mg/24h) | 1649 +/- 672 | 1665 +/- 691 | 1602 +/- 629 |
| ClCr JEL (mL/min/1,73 m ²) ^a | 58 +/- 26 ^b | 60 +/- 27 | 47 +/- 20 |
| ClCr CG (mL/min) ^a | 52 +/- 23 ^b | 52 +/- 23 | 49 +/- 24 |
| DFG MDRDm (mL/min) ^a | 68 +/- 32 ^b | 69 +/- 33 | 61 +/- 25 |
| DFG MDRD (mL/min/1,73 m ²) ^a | 70 +/- 33 ^b | 72 +/- 34 | 60 +/- 24 |
| DFG CKD-EPI _m (mL/min) ^a | 61 +/- 24 ^b | 62 +/- 24 | 58 +/- 24 |
| DFG CKD-EPI (mL/min/1,73 m ²) ^a | 64 +/- 24 ^b | 65 +/- 24 | 57 +/- 22 |

^a n = 216

^b les estimations des fonctions rénales avec les six estimateurs diffèrent significativement (test de Kruskal Wallis, p < 0,0001)

2. Modèle structurel

Les modèles pharmacocinétiques de la vancomycine à un, deux et trois compartiments ont été testés. La qualité de l'ajustement du modèle aux données et les capacités prédictives (prédictions de population) des trois modèles sont présentées ci-dessous :

Tableau 6 : Qualité de l'ajustement aux données et capacités prédictives (prédiction de population) des trois modèles structurels testés ($n = 58$ patients, 289 concentrations)

| Modèle | Nombre de paramètres | LogL | FO | AIC | ME (mg/L) | MWE (mg/L) | MSE (mg ² /L ²) | MWSE (mg ² /L ²) |
|--------|----------------------|--------|--------|--------|-----------|------------|--|---|
| 1 CP | 2 | -968,7 | 1937,4 | 1941,4 | -3,20 | -0,16 | 165,20 | 8,47 |
| 2 CP | 4 | -821,2 | 1642,3 | 1650,3 | 1,58 | 1,75 | 181,72 | 52,39 |
| 3 CP | 6 | -818,1 | 1636,1 | 1648,1 | 3,28 | 2,77 | 215,55 | 74,20 |

Le gain en termes d'ajustement aux données du modèle à trois compartiments était faible par rapport au gain apporté par le modèle à deux compartiments. De plus, les capacités prédictives du modèle à trois compartiments étaient moins bonnes que celles du modèle à deux compartiments, et le temps de calcul était très supérieur avec le modèle le plus paramétré. Pour ces raisons, le modèle à deux compartiments a été retenu pour la suite de l'analyse.

3. Modèle final avec covariables

Les cinq covariables ont été introduites séparément dans le modèle à deux compartiments.

La qualité de l'ajustement aux données et les capacités prédictives (prédictions de population) des modèles avec covariables sont présentées ci-dessous :

Tableau 7 : Qualité de l'ajustement du modèle aux données du modèle bicompartimental sans covariable et des cinq modèles bicompartimentaux avec covariable ($n = 58$ patients, 289 concentrations)

| Modèle | Nombre de paramètres | LogL | FO | AIC | Δ OFV |
|--|----------------------|---------|--------|--------|--------------|
| 2CP | 4 | -821,2 | 1642,3 | 1650,3 | / |
| $Cl = Cl_i + Cl_s \times ClCr^a$ | 5 | -798,3 | 1596,7 | 1606,7 | -45,6 |
| $Cl = Cl_i + Cl_s \times BW$ | 5 | -1023,3 | 2046,7 | 2056,7 | 404,4 |
| $Cl = Cl_i \times \left(\frac{BW}{BW_{med}} \right)^{\beta_{Cl}}$ | 5 | -822,8 | 1645,5 | 1655,5 | 3,2 |
| $V1 = V_s \times BW$ | 4 | -821,0 | 1642,0 | 1650,0 | -0,3 |
| $V1 = V_i \times \left(\frac{BW}{BW_{med}} \right)^{\beta_{Cl}}$ | 5 | -923,7 | 1865,3 | 1875,3 | 223,0 |

^a Ce modèle a été utilisé avec la formule CG pour estimer la Cl_{Cr} , celle-ci étant la formule de référence.

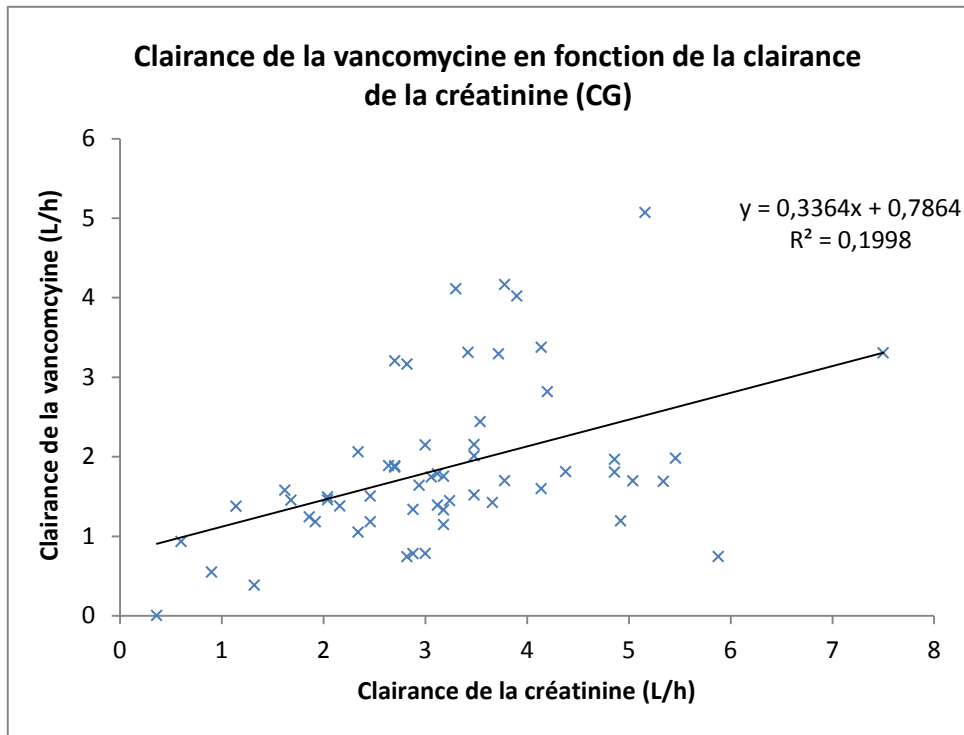
Les cinq modèles avec covariable étaient des modèles emboîtés par rapport au modèle bicompartimental de base. Seul le modèle incorporant la clairance de la créatinine améliorait significativement l'ajustement par rapport au modèle de base (Δ OFV = -45,6). Le modèle final était donc un modèle bicompartimental incluant la covariable $Cl = Cl_i + Cl_s \times F$, où F désigne l'estimation de la fonction rénale. Dans la suite de l'analyse, six modèles ne différant que par l'estimation de la fonction rénale selon les six estimateurs ont été comparés.

4. Relation entre clairance de la créatinine et clairance de la vancomycine estimée avec le modèle à deux compartiments sans covariable

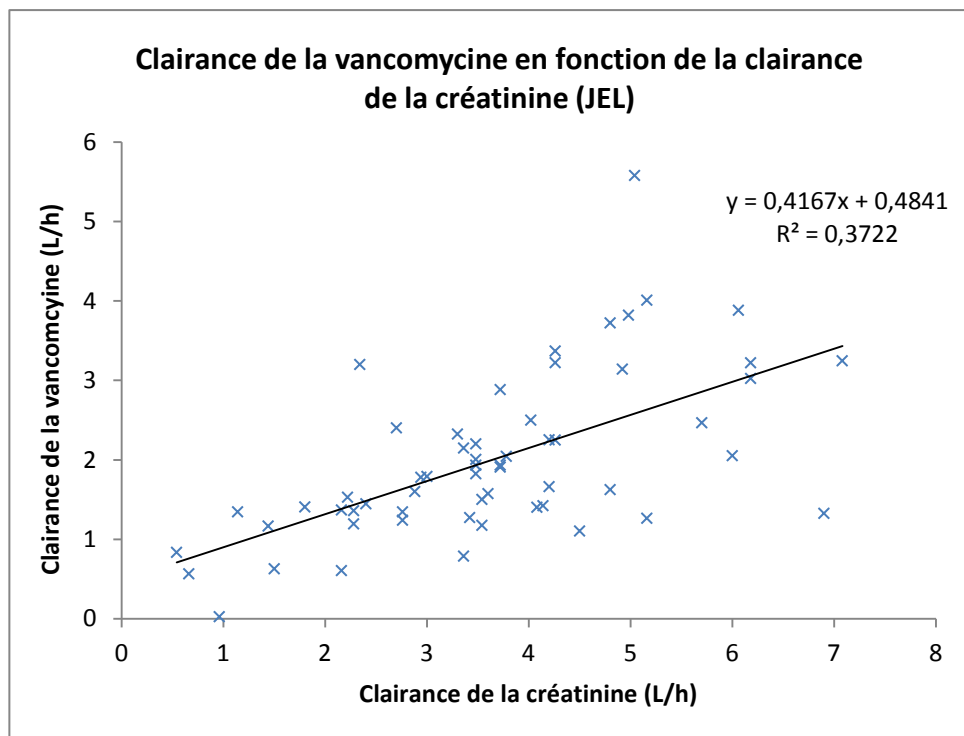
La clairance de la vancomycine est linéairement corrélée à la clairance de la créatinine comme nous l'avons vu dans la partie A. Il était donc attendu que la clairance de la créatinine soit corrélée à la clairance de la vancomycine estimée avec le modèle à deux compartiments.

Les graphiques de la figure 9 mettent en évidence la relation linéaire entre clairance de la vancomycine et la moyenne de la clairance de la créatinine ou du débit de filtration glomérulaire sur la période d'étude de chaque patient chez les 58 patients du groupe de construction du modèle. La moyenne de la distribution des paramètres pharmacocinétiques individuels a été utilisée pour calculer la clairance de la vancomycine. Ces graphiques sont présentés à titre d'illustration et n'ont pas servi à sélectionner les covariables à cause du phénomène de *shrinkage* qui pourrait modifier la corrélation véritable. On appelle *shrinkage*, le fait que les estimations bayésiennes des paramètres individuels tendent vers la prédiction de population. La clairance individuelle de la vancomycine peut donc être mal estimée lorsque ce phénomène est marqué, ce qui est d'autant plus le cas lorsque les données individuelles sont pauvres (90).

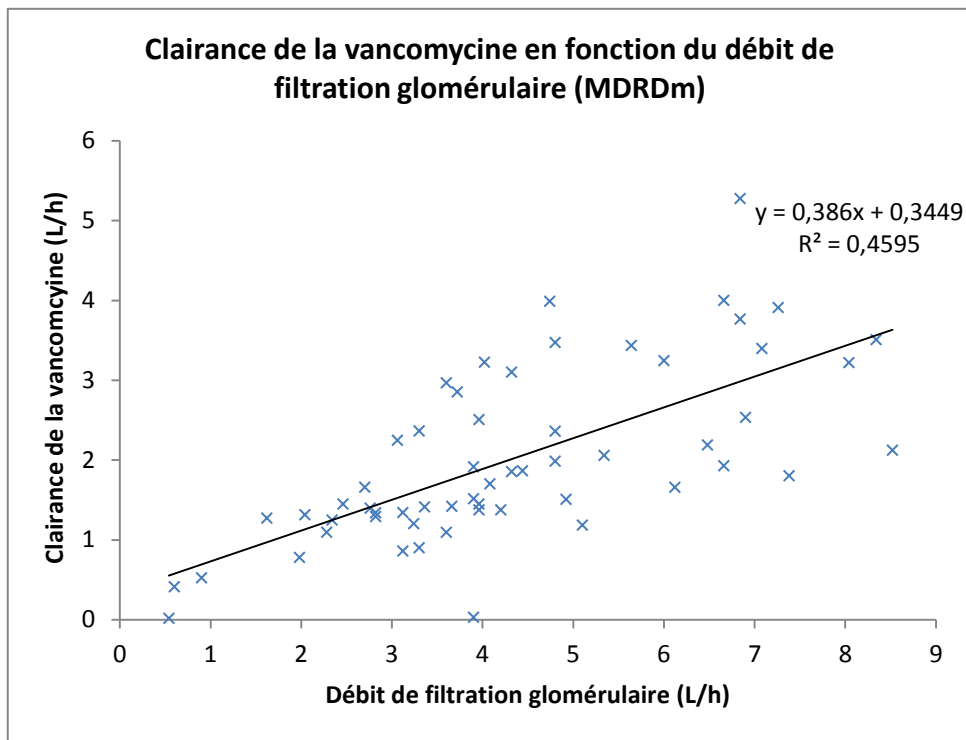
9 a.



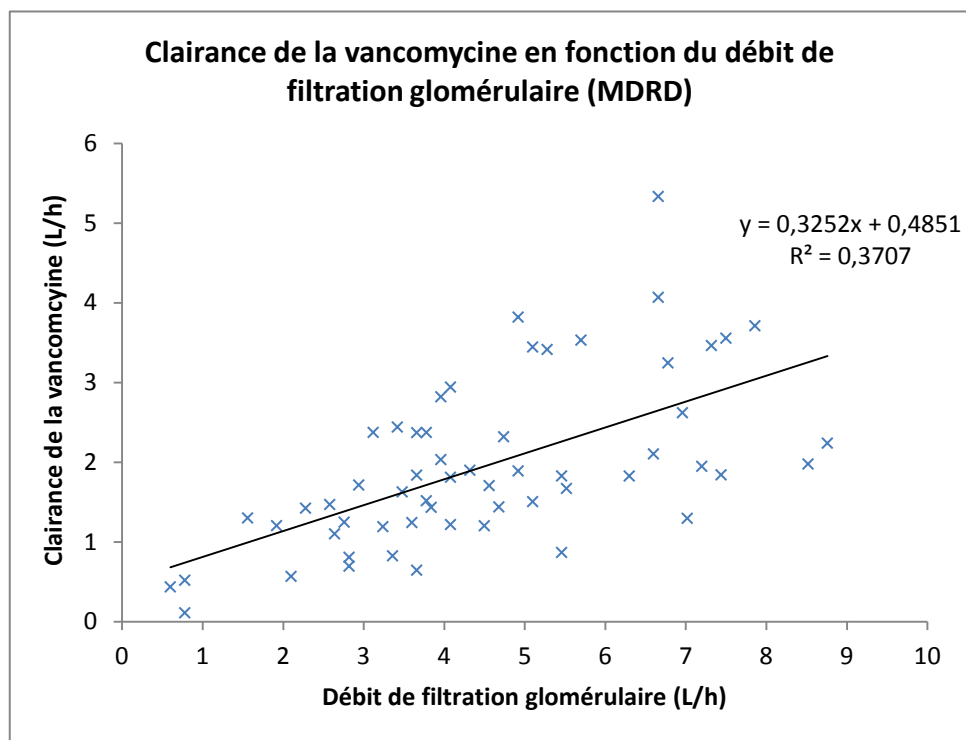
9 b.



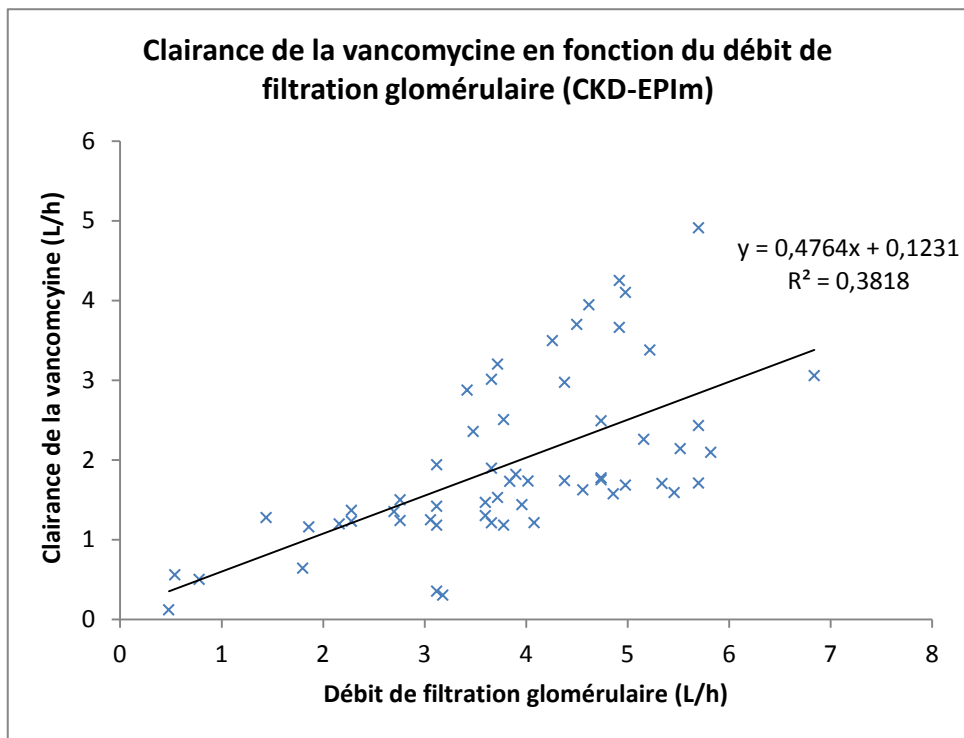
9 c.



9 d.



9 e.



9 f.

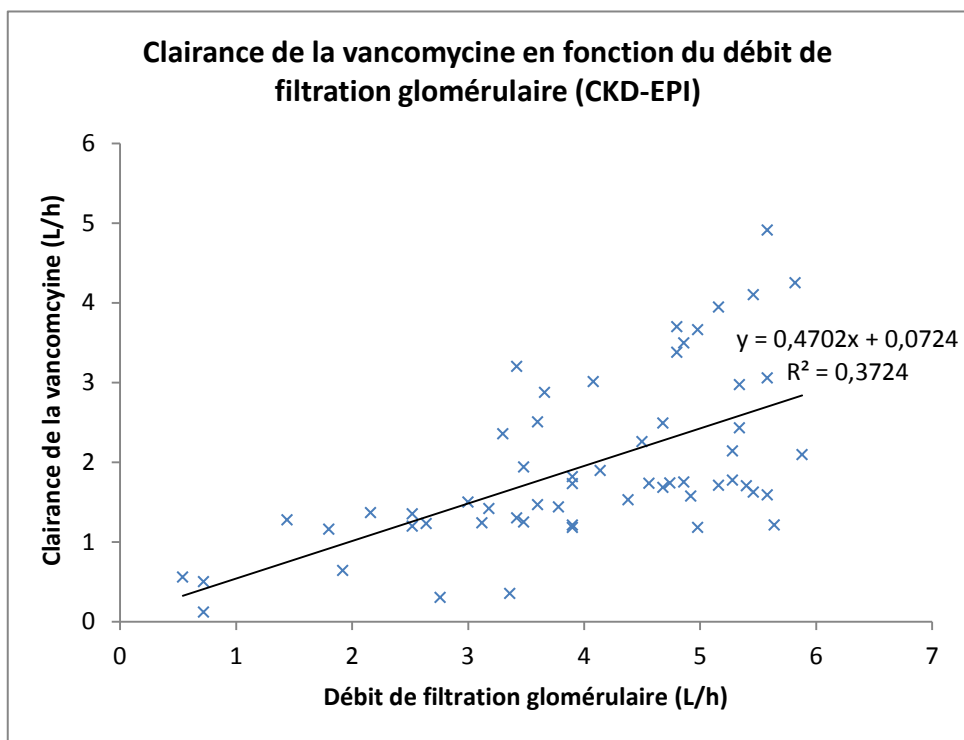


Figure 9 : Clairance de la vancomycine versus estimation de la fonction rénale chez les 58 patients en utilisant les formules a) CG, b) JEL, c) MDRD_m, d) MDRD, e) CKD-EPI_m, f) CKD-EPI

Ces graphiques nous montrent qu'il y a une corrélation significative entre clairance de la créatinine et clairance de la vancomycine avec chaque modèle. La meilleure corrélation est observée avec le modèle utilisant la formule MDRDm ($R^2 = 0.4595$). Les coefficients de détermination nous montrent que la clairance de la créatinine n'explique qu'une part limitée de la variabilité de la clairance de la vancomycine.

5. Comparaison des modèles basés sur différentes formules d'estimation de la fonction rénale

Le modèle à deux compartiments avec la covariable $Cl = Cl_i + Cl_s \times F$, où F désigne l'estimation de la fonction rénale, a été testé avec les six estimateurs de la fonction rénale. La qualité de l'ajustement du modèle aux données et les capacités prédictives (prédictions de population) des six modèles sont présentées ci-dessous :

Tableau 8 : Qualité de l'ajustement aux données et capacités prédictives (prédiction de population) des six modèles intégrant une formule différente d'estimation de la fonction rénale (n = 58 patients, 289 concentrations)

| Modèle | Nombre de paramètres | LogL | FO | AIC | Δ OFV | ME ^a (mg/L) | MWE (mg/L) | MSE ^b (mg ² /L ²) | MWSE (mg ² /L ²) |
|----------------------|----------------------|--------|--------|--------|--------------|---------------------------|---------------|--|--|
| 2 CP | 4 | -821,2 | 1642,3 | 1650,3 | / | 1,58 | 1,75 | 181,72 | 52,39 |
| CG | 5 | -798,3 | 1596,7 | 1606,7 | -45,6 | -0,04 | 0,82 | 101,55 | 28,15 |
| CKD-EPI _m | 5 | -816,8 | 1633,6 | 1643,6 | -8,7 | 1,17 | 1,37 | 106,70 | 27,09 |
| CKD-EPI | 5 | -814,0 | 1628,1 | 1638,1 | -14,2 | 1,13 | 1,39 | 114,92 | 28,68 |
| MDRD _m | 5 | -791,7 | 1583,4 | 1593,4 | -58,9 | 1,42 | 1,65 | 112,73 | 35,10 |
| MDRD | 5 | -790,9 | 1581,8 | 1591,8 | -60,5 | 1,34 | 1,61 | 106,57 | 34,11 |
| JEL | 5 | -800,0 | 1600,1 | 1610,1 | -42,2 | -1,20 | 0,50 | 110,81 | 28,97 |

^a Les biais des six modèles diffèrent significativement (p = 0,0025)

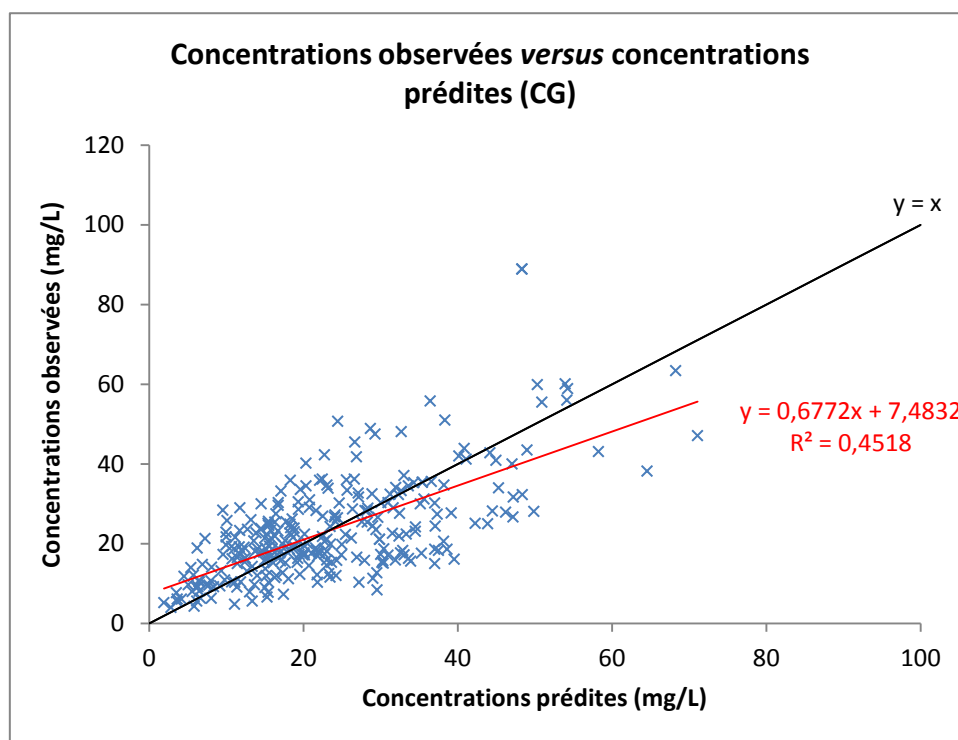
^b Les précisions des six modèles ne diffèrent pas significativement (p = 0,99)

La moyenne des distributions non-paramétriques des paramètres pharmacocinétiques de population a été utilisée en tant que tendance centrale pour la prédiction des concentrations.

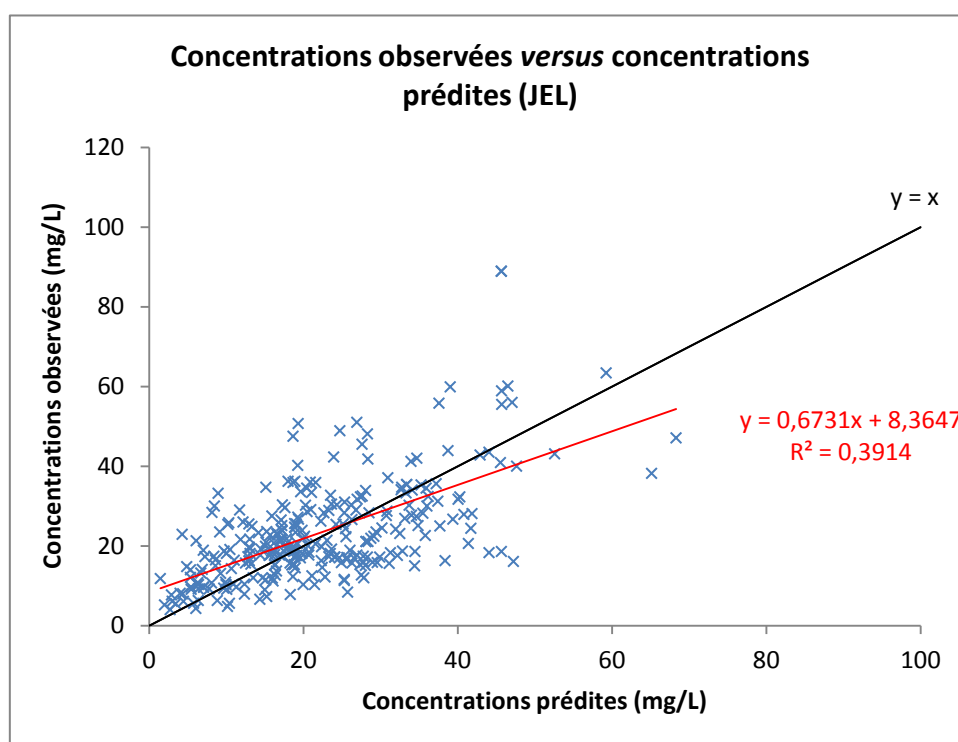
Sur le critère de l'ajustement aux données, le meilleur modèle était celui incluant l'estimateur MDRD. Sur les critères de performances prédictives, le modèle avec la formule de Cockcroft et Gault était le plus performant.

Les graphiques des concentrations observées *versus* les concentrations prédites *a priori* sont présentés sur la figure 10 :

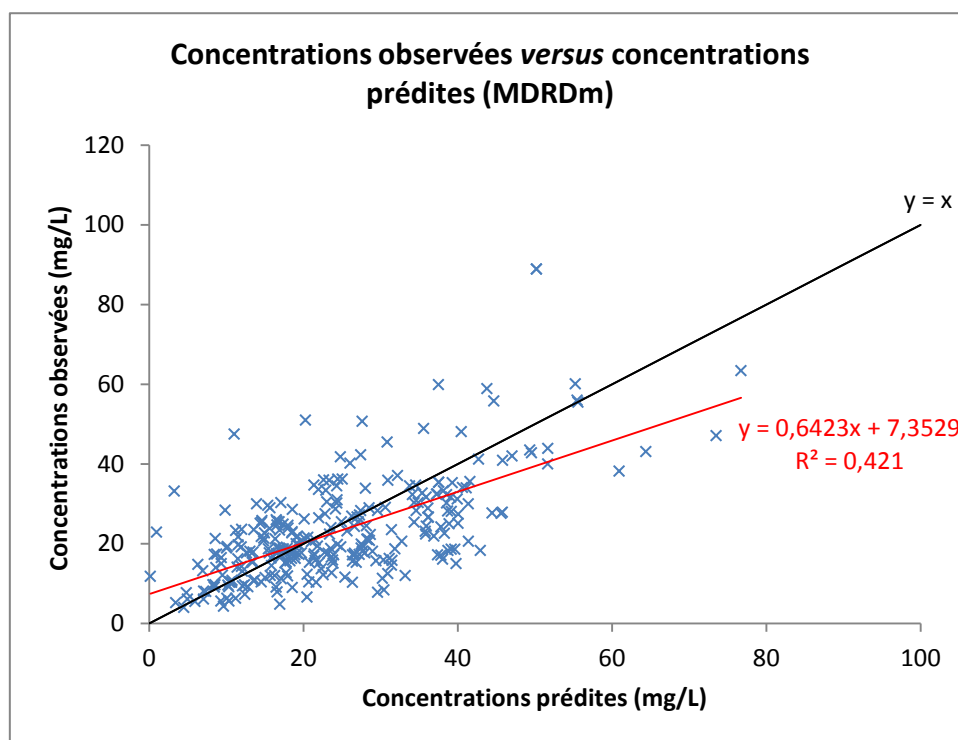
10 a.



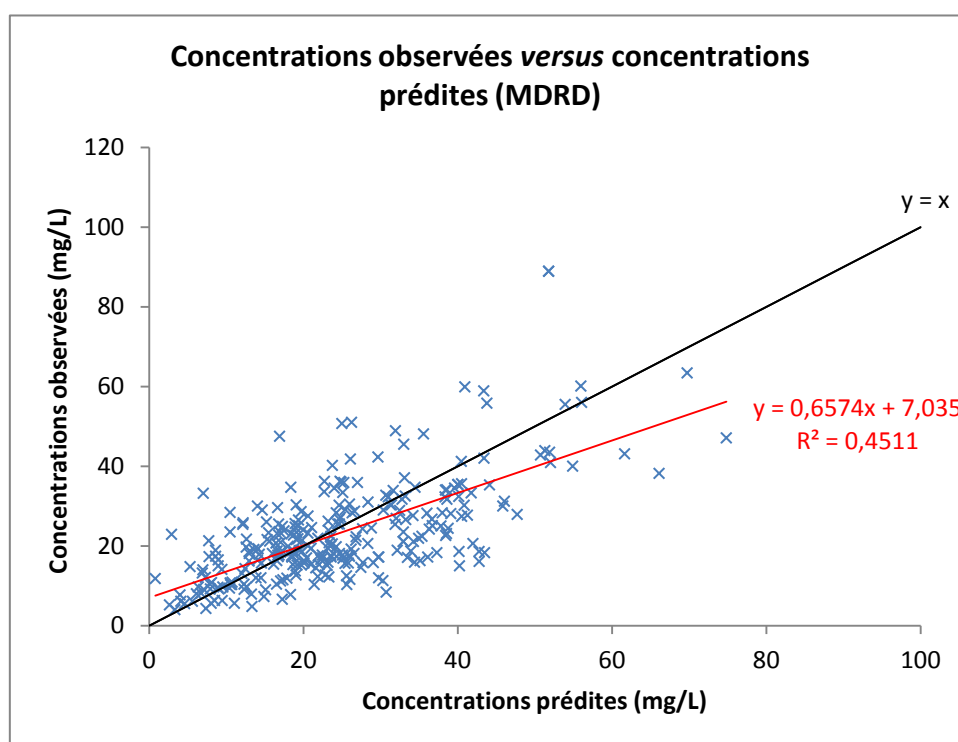
10 b.



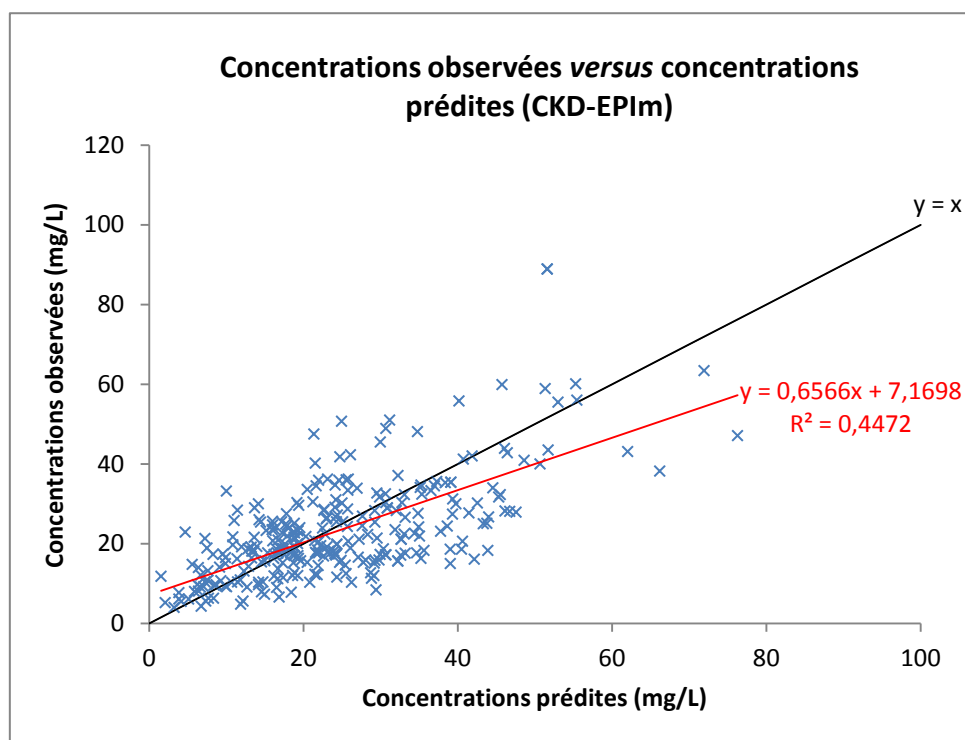
10 c.



10 d.



10 e.



10 f.

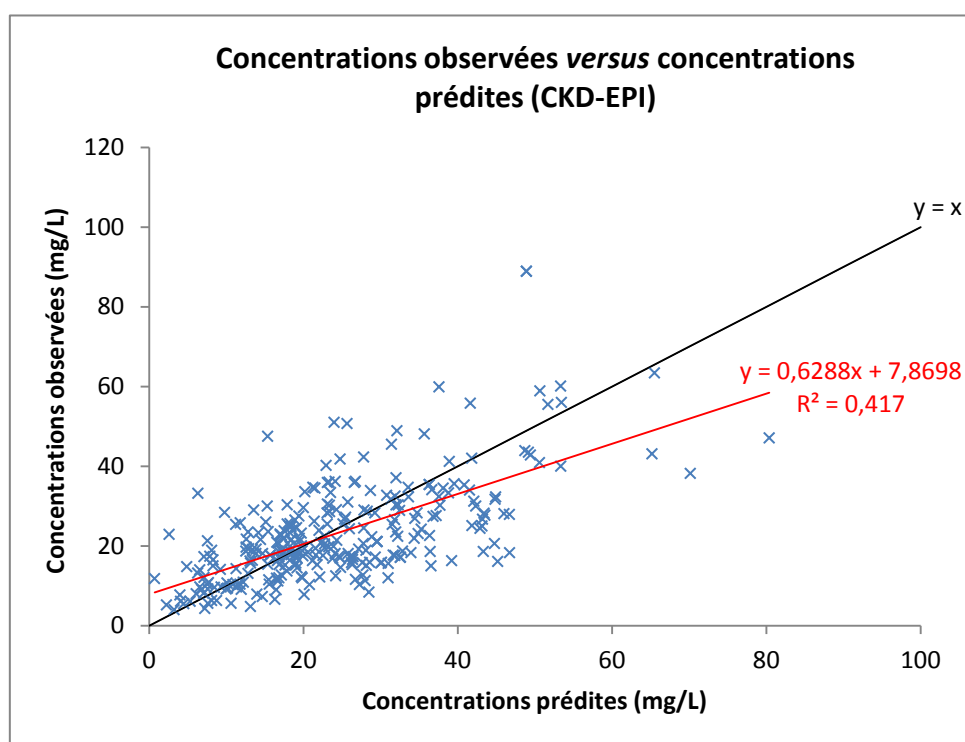


Figure 10 : Concentrations observées versus concentrations prédites pour les six modèles testés de clairance rénale de la vancomycine a) CG, b) JEL, c) MDRDm, d) MDRD, e) CKD-EPI_m, f) CKD-EPI

6. Validation du modèle final

Chacun des six modèles a ensuite été utilisé pour prédire les concentrations chez 20 patients n'ayant pas servi à construire le modèle. Les capacités prédictives *a priori* en utilisant les paramètres de population et *a posteriori* après estimation bayésienne des paramètres individuels sont présentées dans les tableaux ci-dessous. La médiane des distributions des paramètres pharmacocinétiques de population et des paramètres individuels a été utilisée pour la prédiction des concentrations ici, cette valeur fournissant les meilleures performances pour les six modèles.

Tableau 9 : Capacités prédictives *a priori* (prédiction de population) des six modèles intégrant un estimateur différent de la fonction rénale ($n = 20$ patients, 87 concentrations)

| Modèle | ME ^a (mg/L) | MWE (mg/L) | MSE ^b (mg ² /L ²) | MWSE (mg ² /L ²) |
|----------------------|---------------------------|---------------|--|--|
| CG | 0,63 | 0,24 | 147,89 | 0,41 |
| CKD-EPI _m | -0,03 | 0,19 | 143,52 | 0,39 |
| CKD-EPI | 1,24 | 0,28 | 154,59 | 0,43 |
| MDRD _m | 0,04 | 0,20 | 148,83 | 0,34 |
| MDRD | 0,97 | 0,26 | 155,22 | 0,46 |
| JEL | 0,004 | 0,20 | 157,84 | 0,36 |

^a Les biais des six modèles ne diffèrent pas significativement ($p = 0,66$)

^b Les précisions des six modèles ne diffèrent pas significativement ($p = 0,92$)

Tableau 10 : Capacités prédictives *a posteriori* (prédictions individuelles) des six modèles intégrant une formule différente d'estimation de la fonction rénale ($n = 20$ patients, 87 concentrations)

| Modèle | ME ^a (mg/L) | MWE (mg/L) | MSE ^b (mg ² /L ²) | MWSE (mg ² /L ²) |
|----------------------|---------------------------|---------------|--|--|
| CG | -1,46 | 0,05 | 125,38 | 0,13 |
| CKD-EPI _m | -2,71 | -0,03 | 123,98 | 0,09 |
| CKD-EPI | -2,46 | -0,03 | 122,62 | 0,08 |
| MDRD _m | -1,95 | 0,02 | 131,63 | 0,08 |
| MDRD | -2,88 | -0,05 | 129,85 | 0,06 |
| JEL | -2,58 | -0,02 | 139,41 | 0,08 |

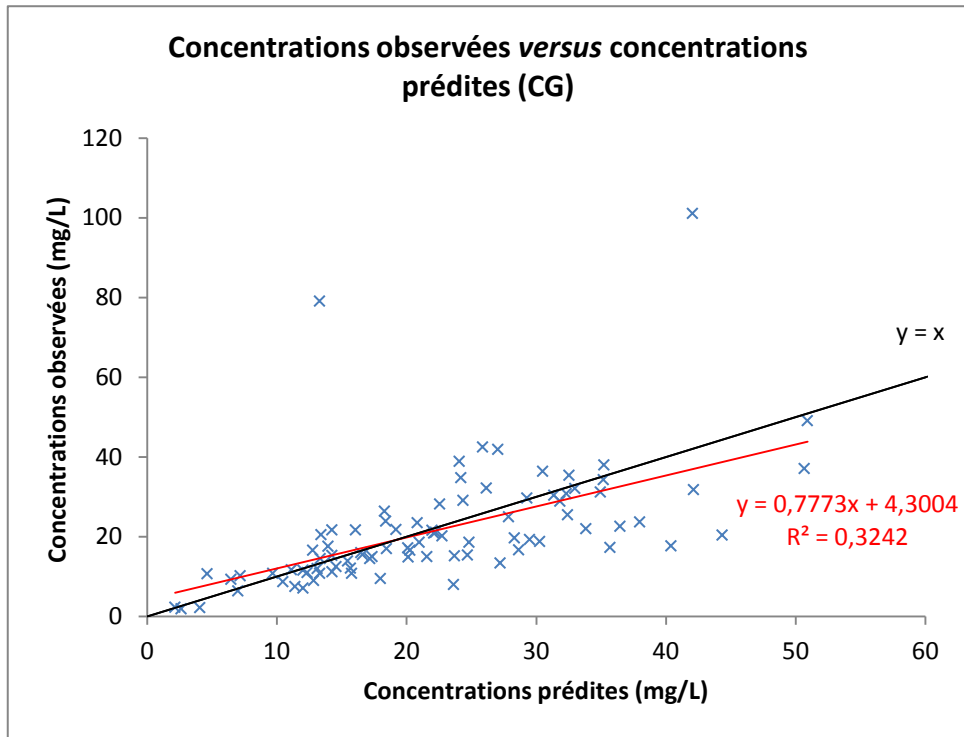
^a Les biais des six modèles ne diffèrent pas significativement ($p = 0,26$)

^b Les précisions des six modèles ne diffèrent pas significativement ($p = 0,37$)

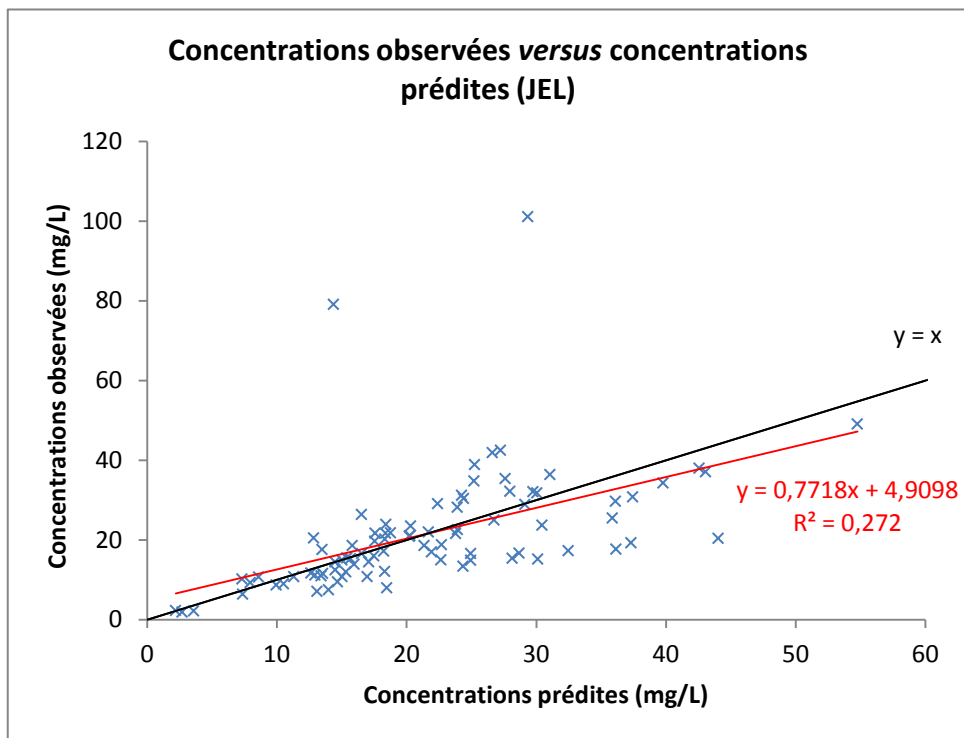
Les performances prédictives des six modèles sont apparues comparables.

Les graphiques des concentrations observées en fonction les concentrations prédites *a priori* et *a posteriori* sont présentés sur les figures 11 et 12 :

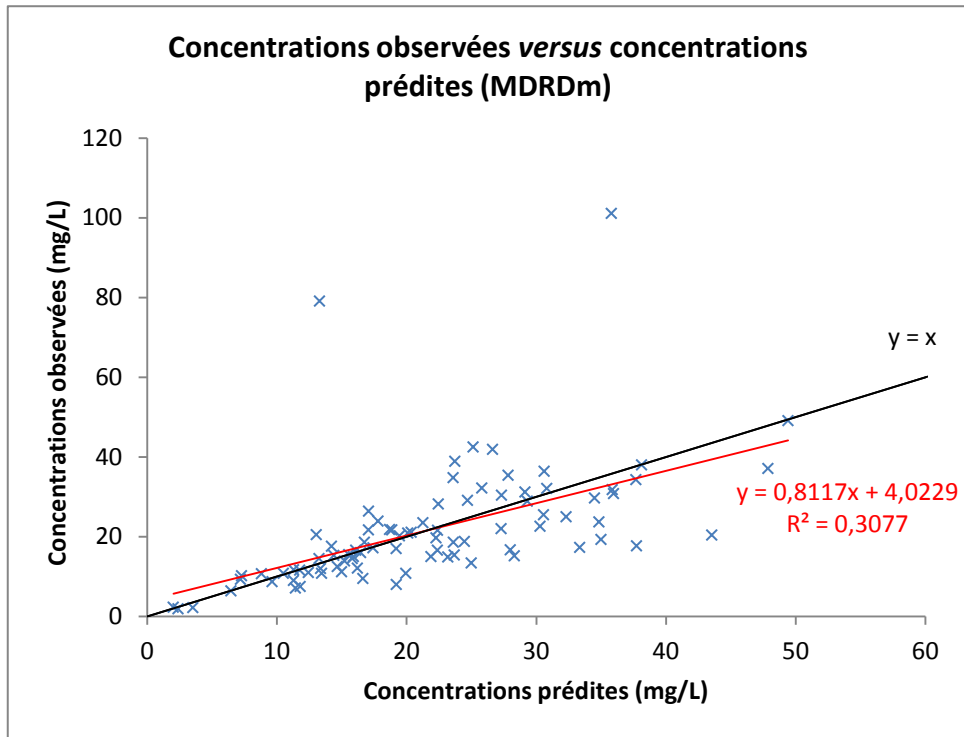
11 a.



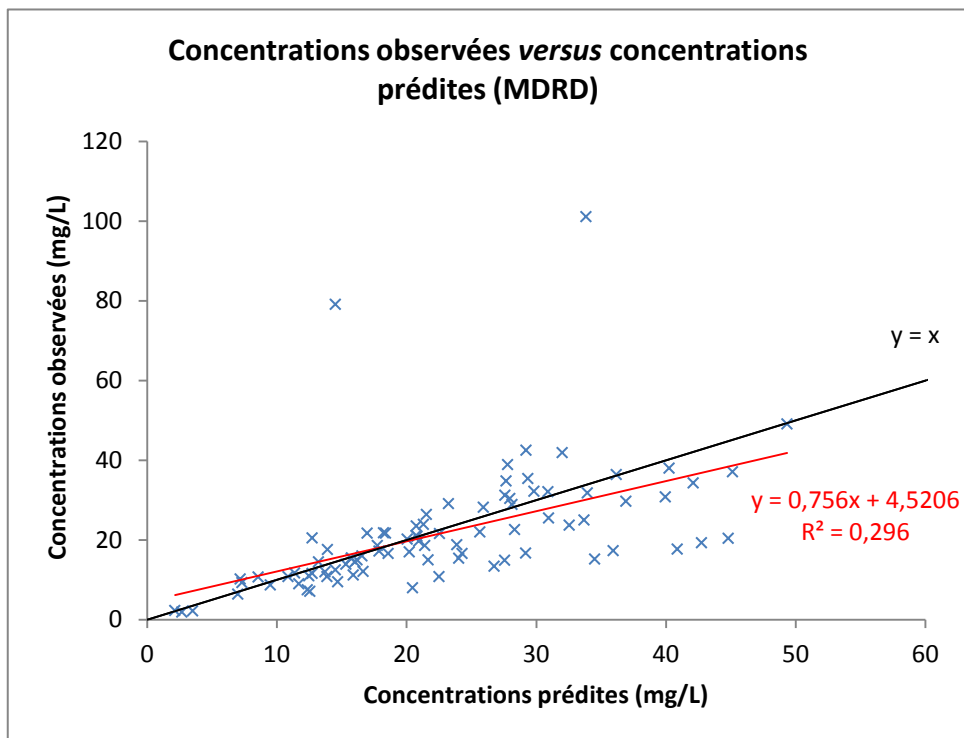
11 b.



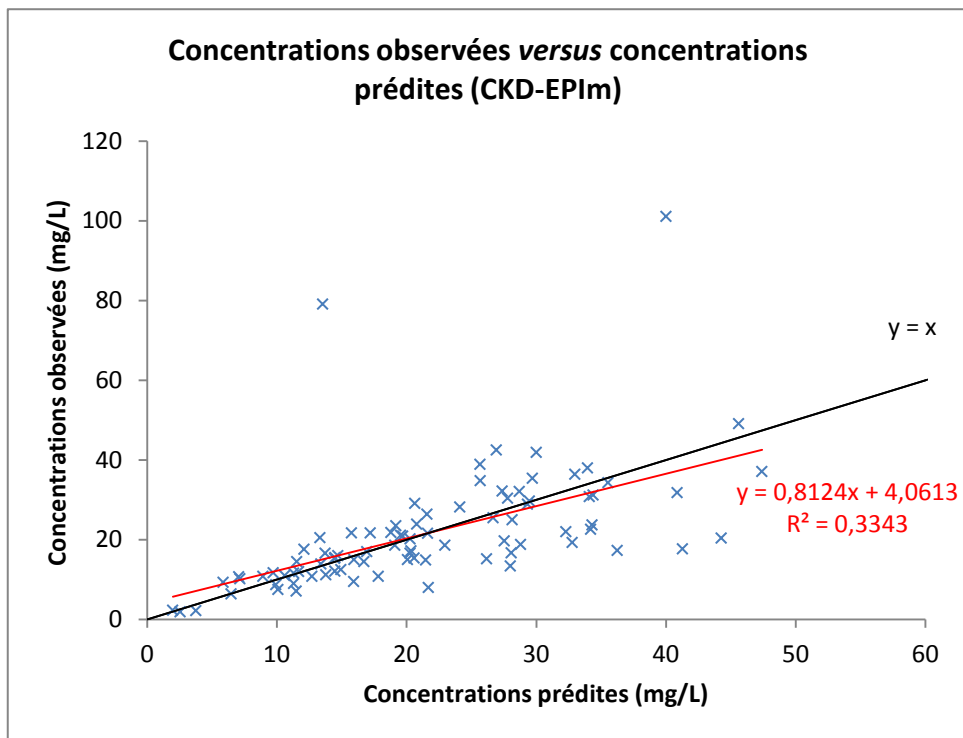
11 c.



11 d.



11 e.



11 f.

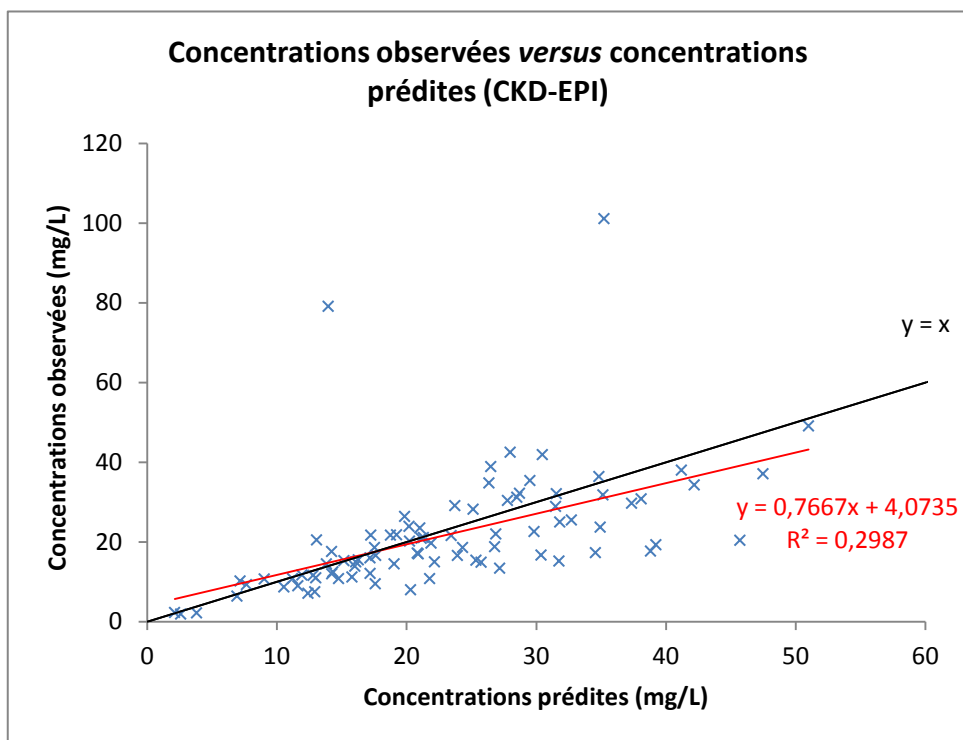
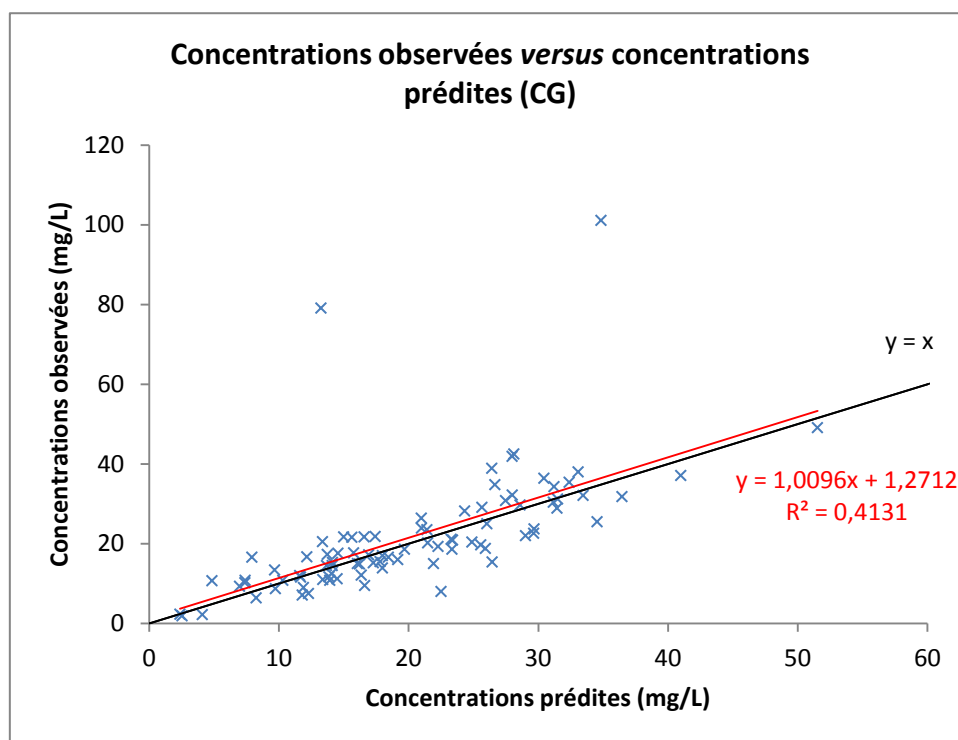
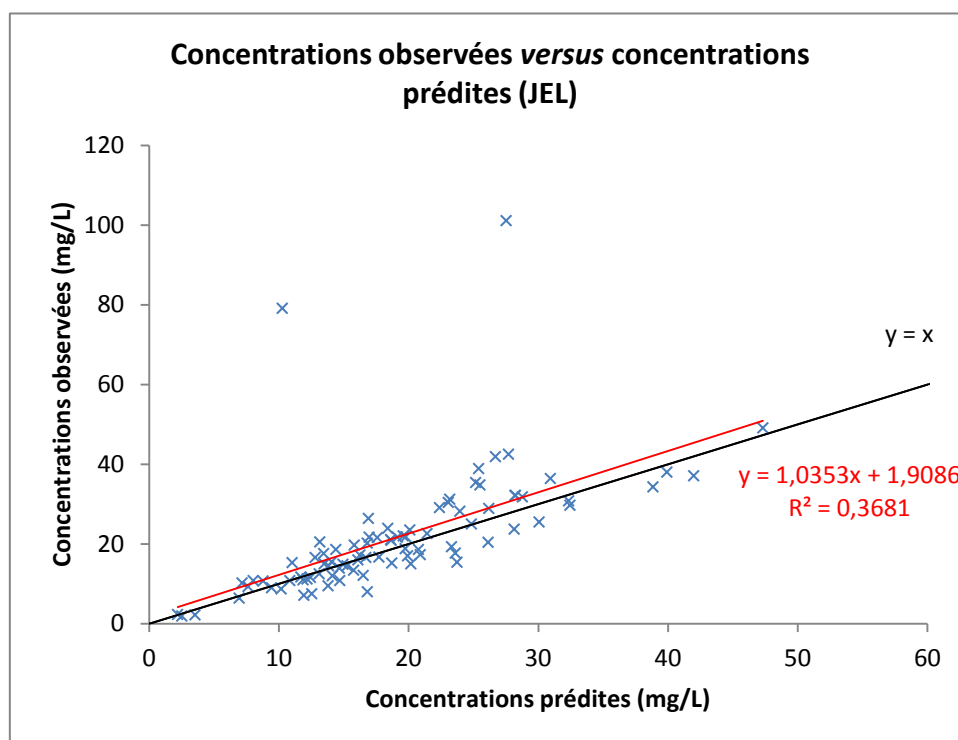


Figure 11 : Concentrations observées versus concentrations prédites a priori pour les six modèles de clairance rénale de la vancomycine a) CG, b) JEL, c) MDRDm, d) MDRD, e) CKD-EPI, f) CKD-EPI

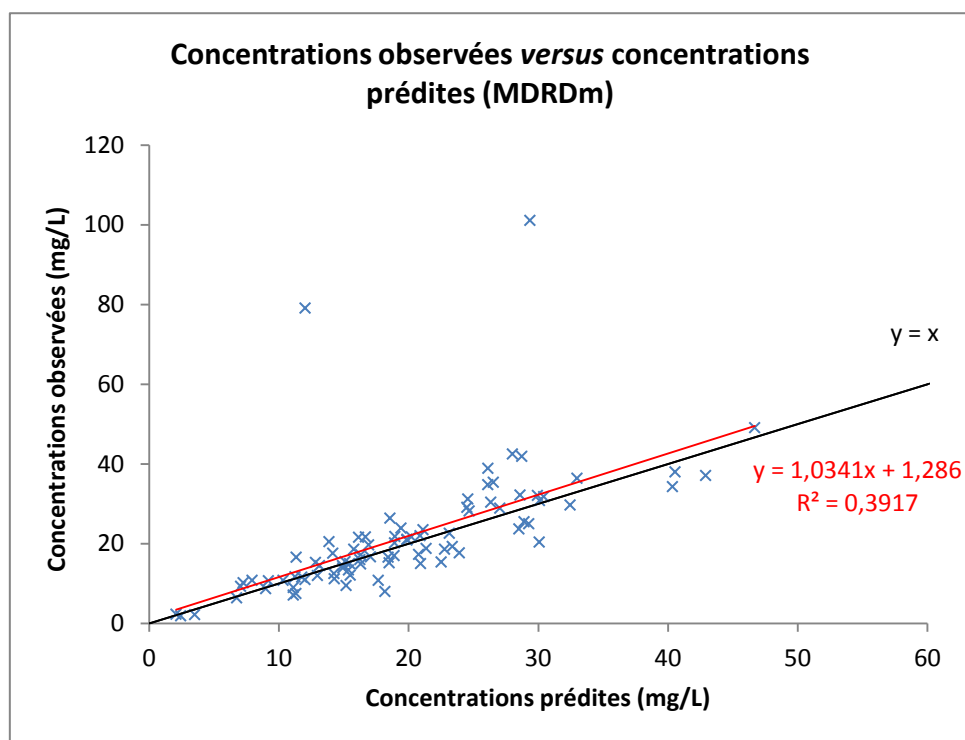
12 a.



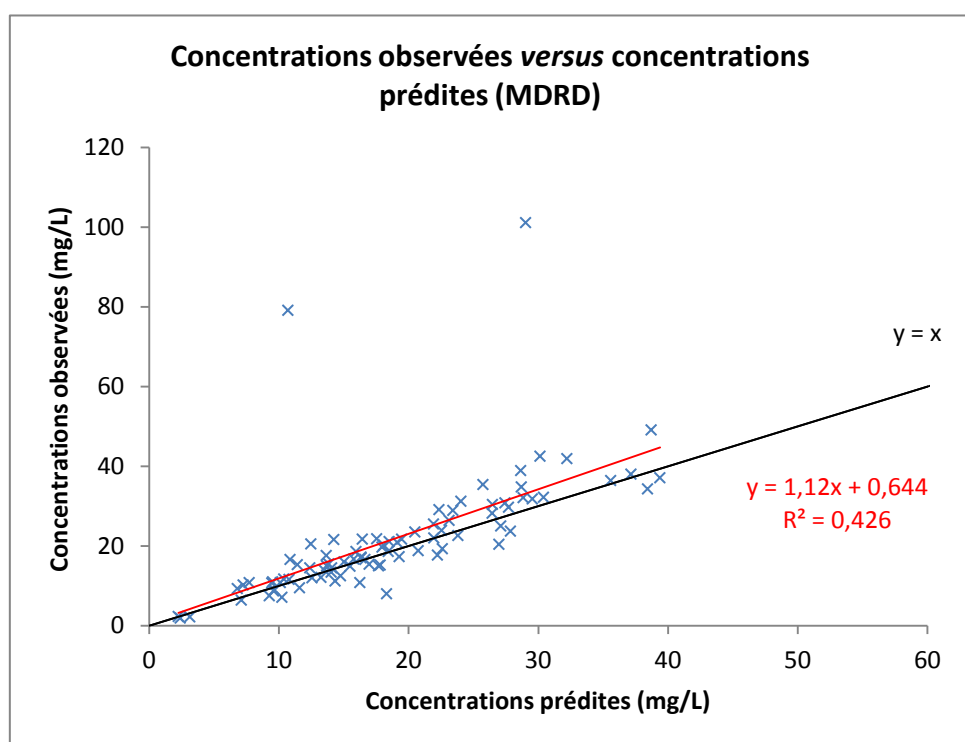
12 b.



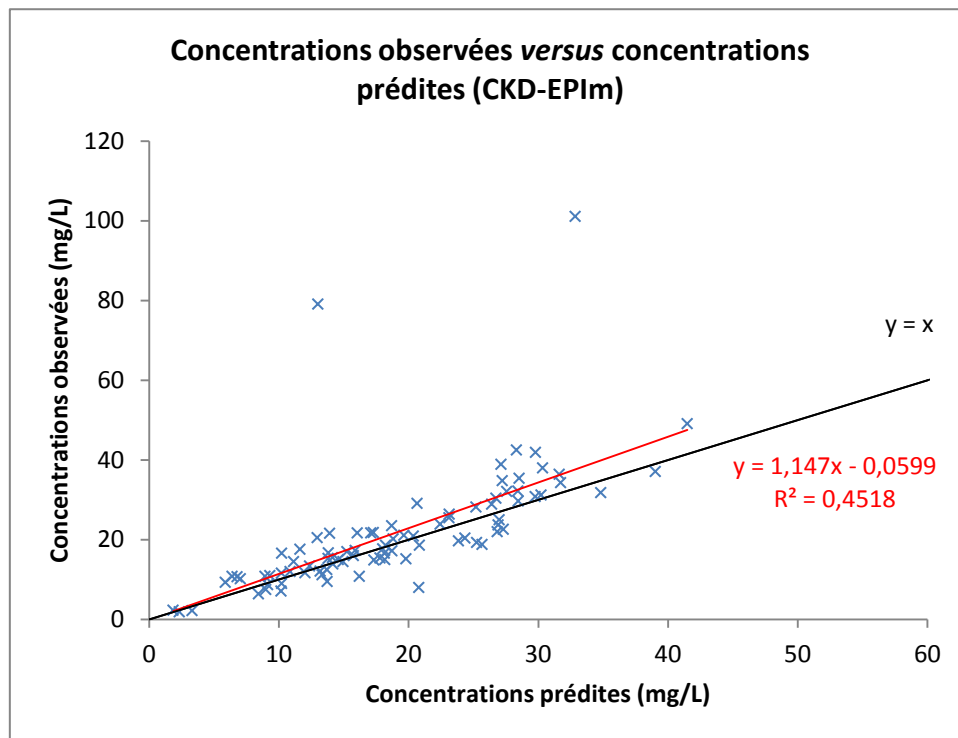
12 c.



12 d.



12 e.



12 f.

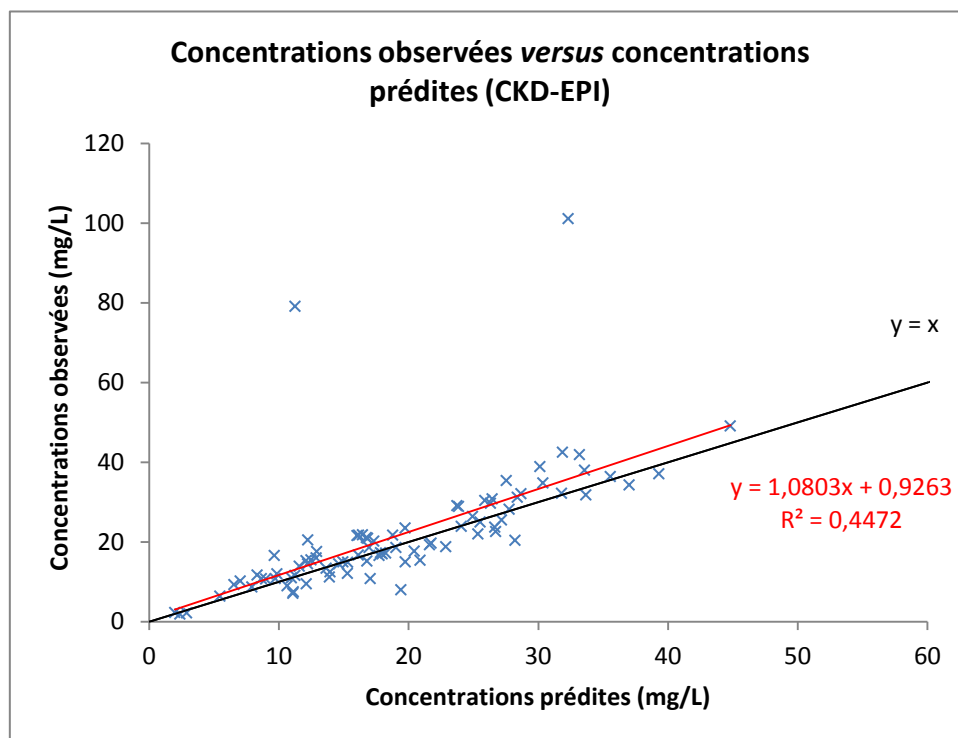


Figure 12 : Concentrations observées versus concentrations prédites a posteriori pour les six modèles testés de clairance rénale de la vancomycine a) CG, b) JEL, c) MDRDm, d) MDRD, e) CKD-EPI, f) CKD-EPI

Graphiquement, les modèles incluant les formules MDRDm et CKD-EPI_m ont un meilleur ajustement aux données *a priori*. Tandis que le modèle avec la formule de Cockcroft et Gault montre un meilleur ajustement aux données avec les concentrations prédites à partir des paramètres individuels.

7. Estimation sur l'ensemble des patients

a. Evaluation des modèles

Le modèle final a enfin été utilisé pour prédire les concentrations sur l'ensemble des patients de l'étude (n = 78). La qualité de l'ajustement du modèle aux données et les capacités prédictives (prédictions de population) des six modèles sont présentées ci-dessous. La moyenne des distributions des paramètres pharmacocinétiques a été utilisée pour la prédiction des concentrations.

Tableau 11 : Qualité de l'ajustement aux données et capacités prédictives (prédiction de population) des six modèles intégrant une formule différente d'estimation de la fonction rénale chez l'ensemble des patients de l'étude (n = 78 patients, 376 concentrations)

| Modèle | Nombre de paramètres | LogL | FO | AIC | ME ^a (mg/L) | MWE (mg/L) | MSE ^b (mg ² /L ²) | MWSE (mg ² /L ²) |
|----------------------|----------------------|---------|--------|--------|---------------------------|---------------|--|--|
| CG | 5 | -1058,5 | 2116,9 | 2126,9 | -1,09 ^c | 0,41 | 112,83 ^d | 21,58 |
| CKD-EPI _m | 5 | -1058,5 | 2116,9 | 2126,9 | 0,63 | 1,28 | 116,07 | 24,85 |
| CKD-EPI | 5 | -1065,5 | 2130,9 | 2140,9 | -0,15 | 0,88 | 117,85 | 22,22 |
| MDRDm | 5 | -1039,5 | 2078,9 | 2088,9 | 1,02 | 1,57 | 121,92 | 29,80 |
| MDRD | 5 | -1045,6 | 2091,2 | 2101,2 | 0,25 ^c | 1,12 | 119,12 ^d | 29,04 |
| JEL | 5 | -1043,6 | 2087,2 | 2097,2 | -1,30 | 0,49 | 121,74 | 26,15 |

^a Les biais des six modèles ne diffèrent pas significativement (p = 0,42)

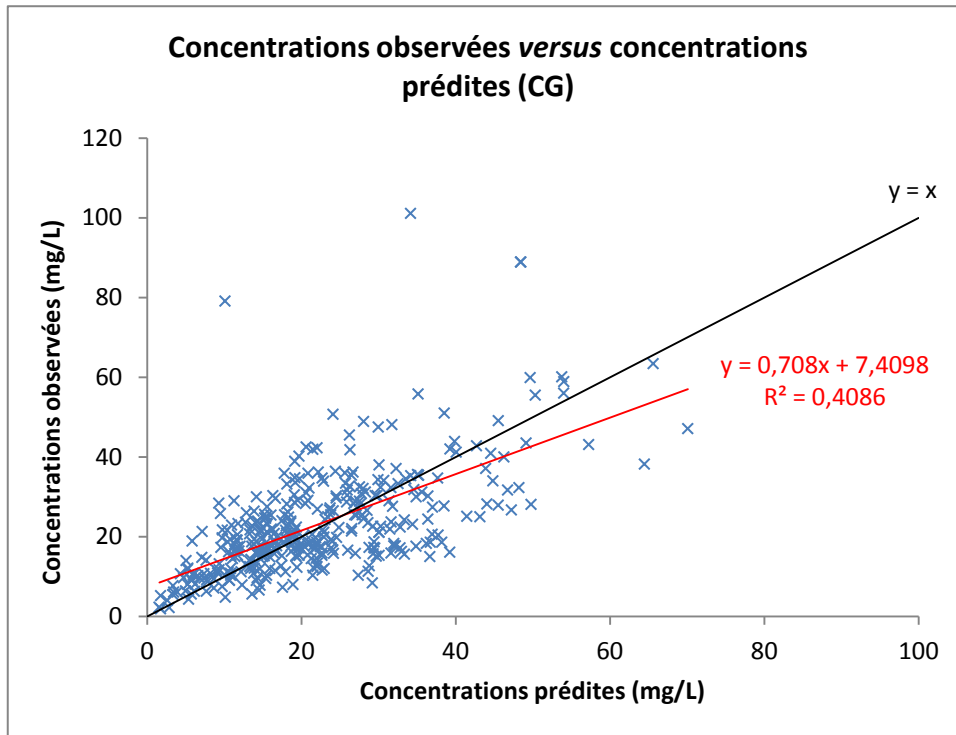
^b Les précisions des six modèles ne diffèrent pas significativement (p = 0,42)

^c Les biais des modèles incluant les formules CG et MDRD ne diffèrent pas significativement (test de Mann-Whitney, p = 0,32)

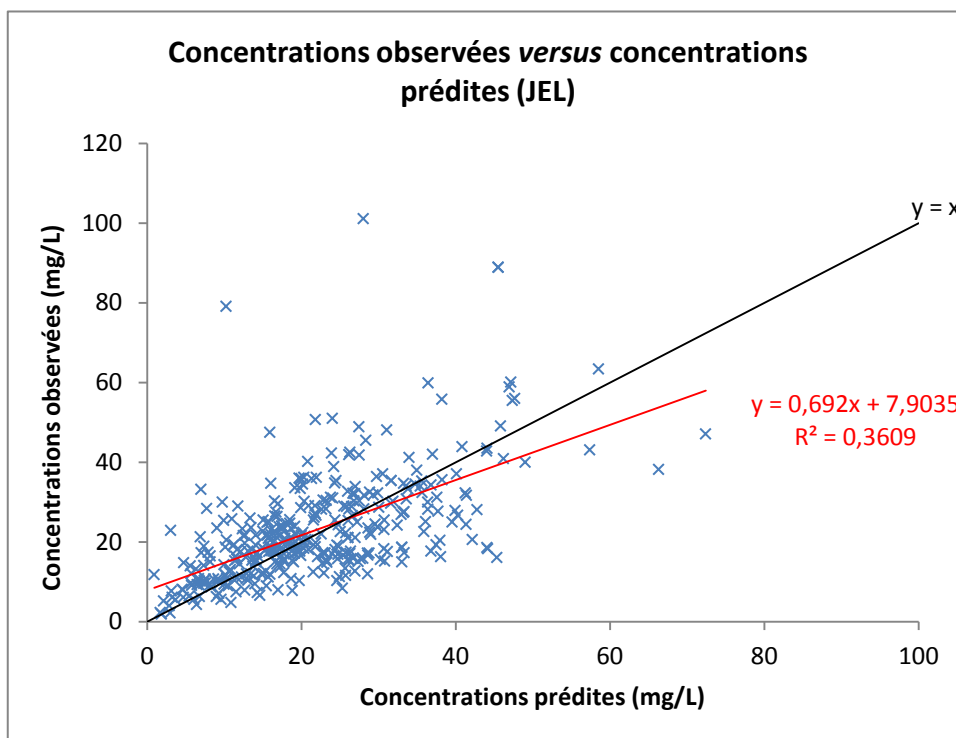
^d Les précisions des modèles incluant les formules CG et MDRD ne diffèrent pas significativement (test de Mann-Whitney, p = 0,32)

Les performances prédictives des six modèles sont là encore globalement comparables.
Les graphiques des concentrations observées *versus* les concentrations prédites *a priori* et *a posteriori* sont présentés sur les figures 13 et 14, respectivement :

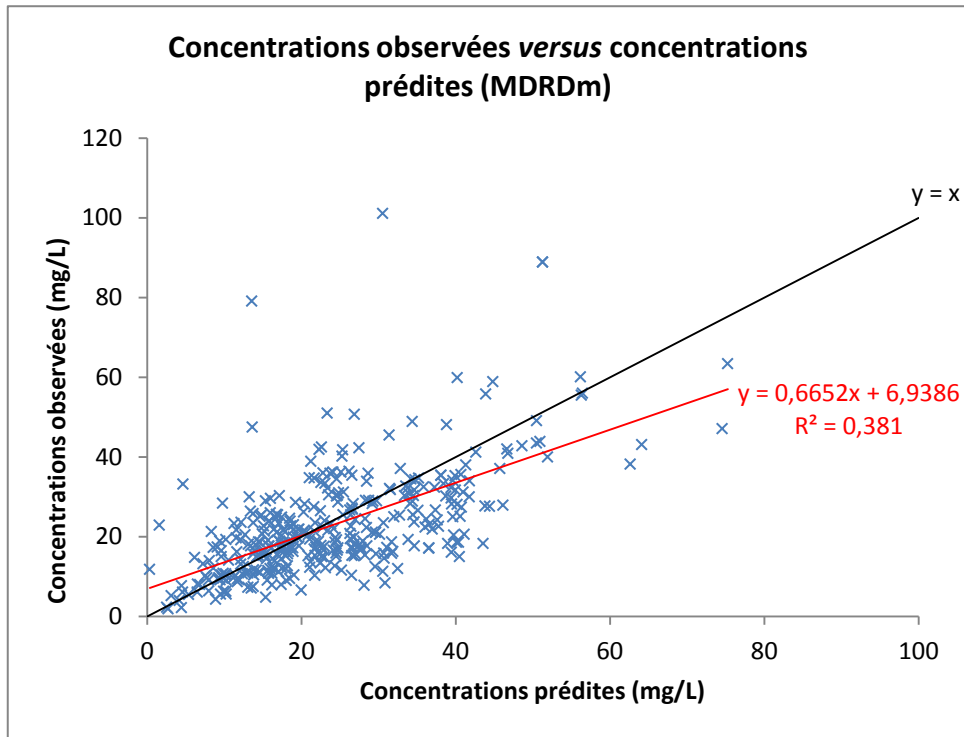
13 a.



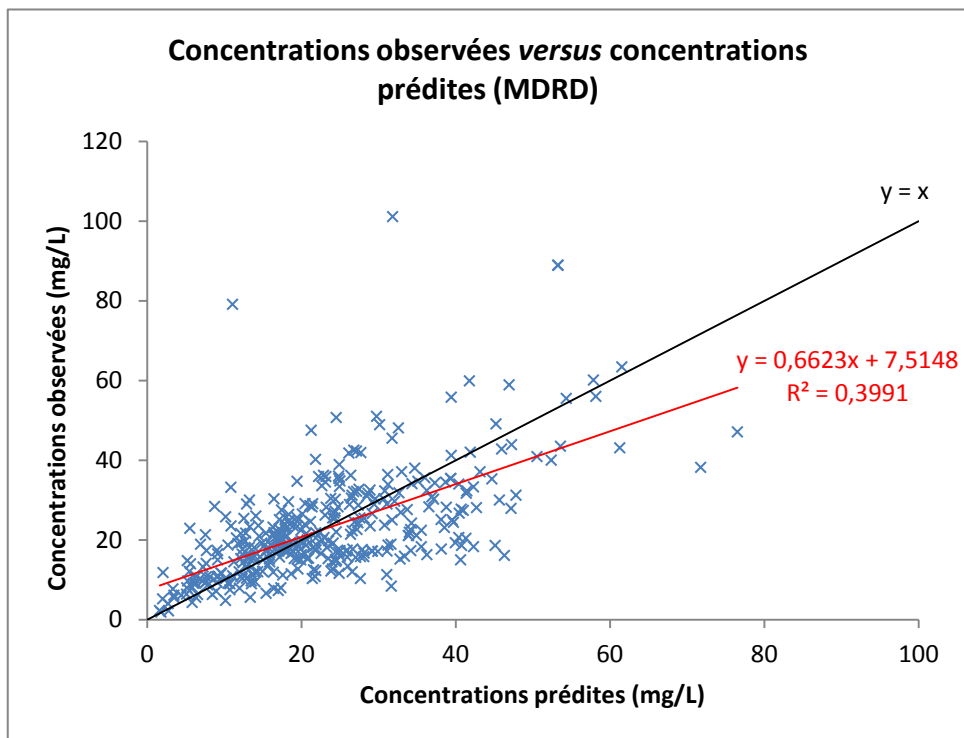
13 b.



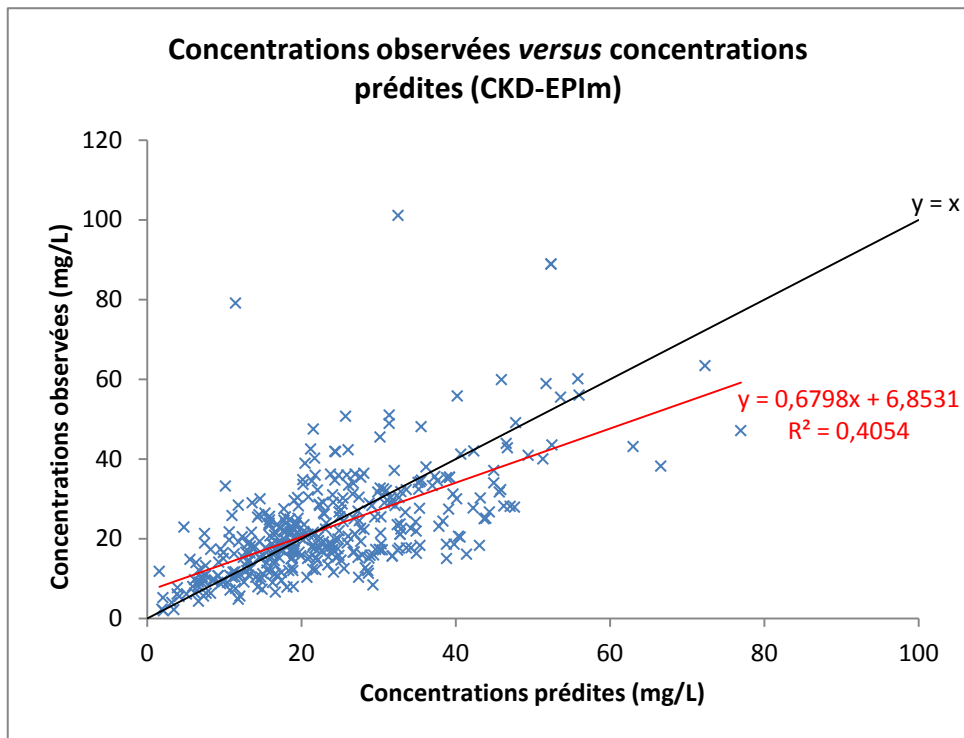
13 c.



13 d.



13 e.



13 f.

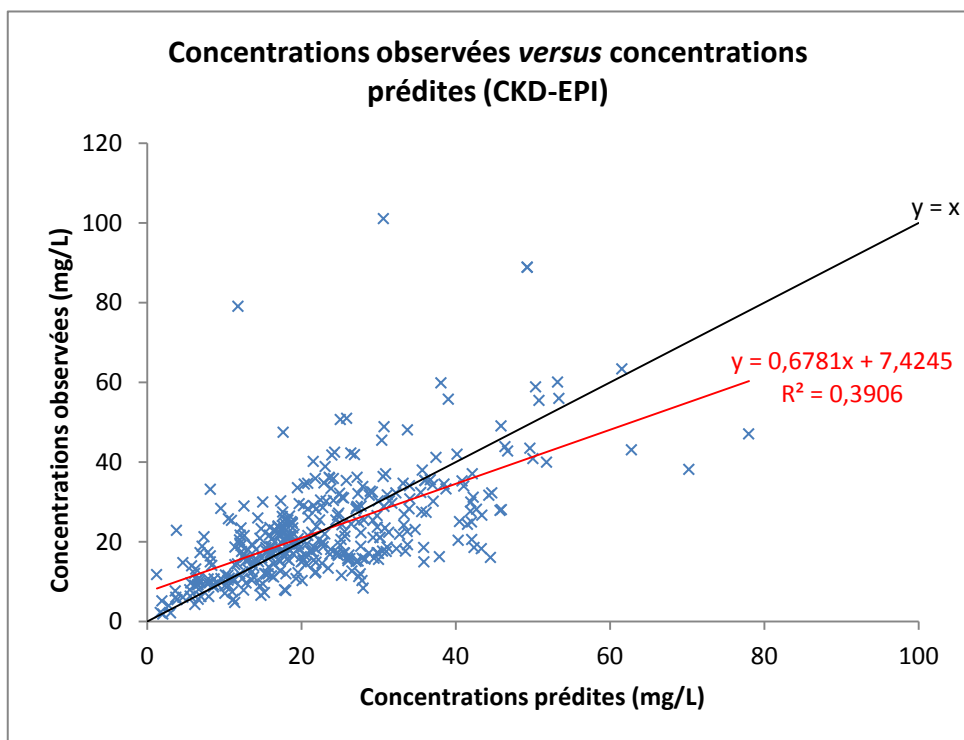
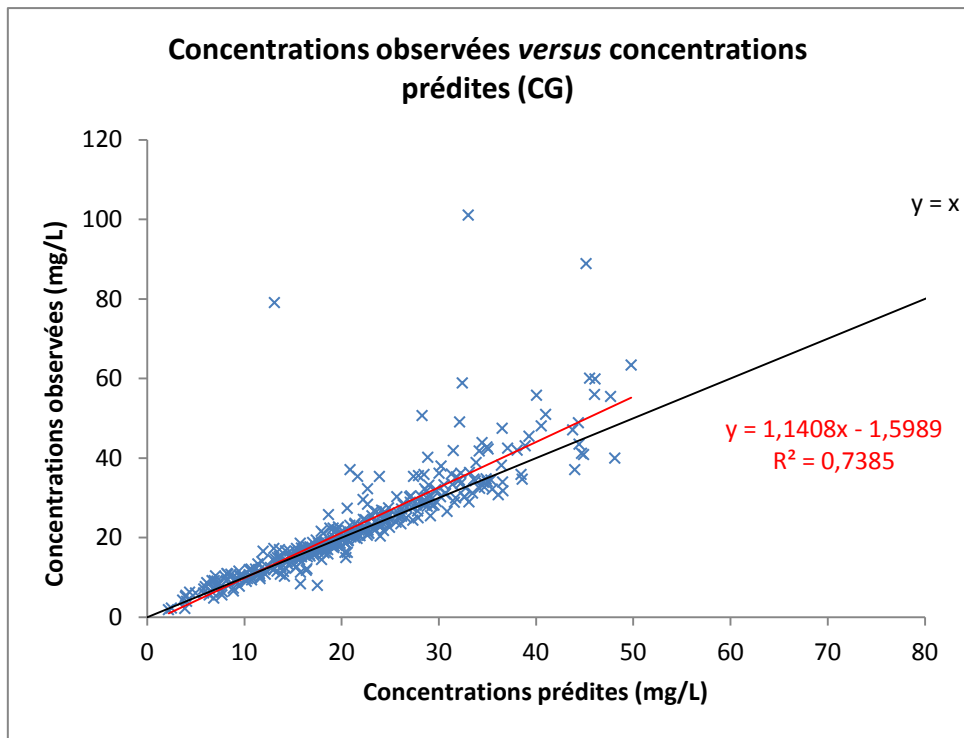
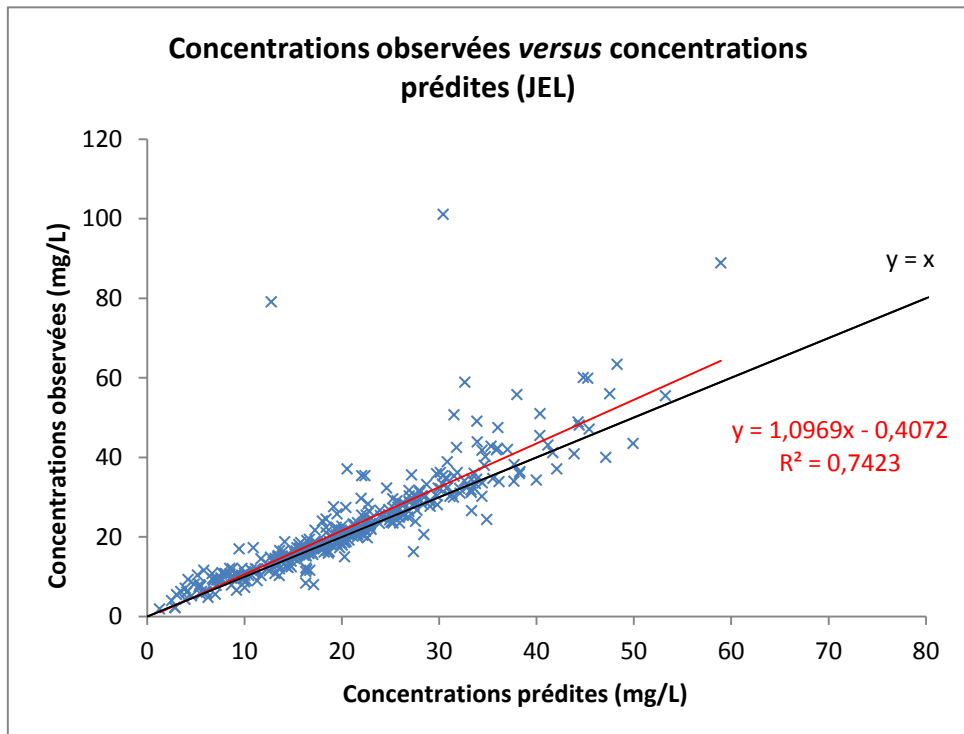


Figure 13 : Concentrations observées versus concentrations prédites à partir des moyennes des prédictions de population sur l'ensemble des patients de l'étude a) CG, b) JEL, c) MDRDm, d) MDRD, e) CKD-EPI, f) CKD-EPI

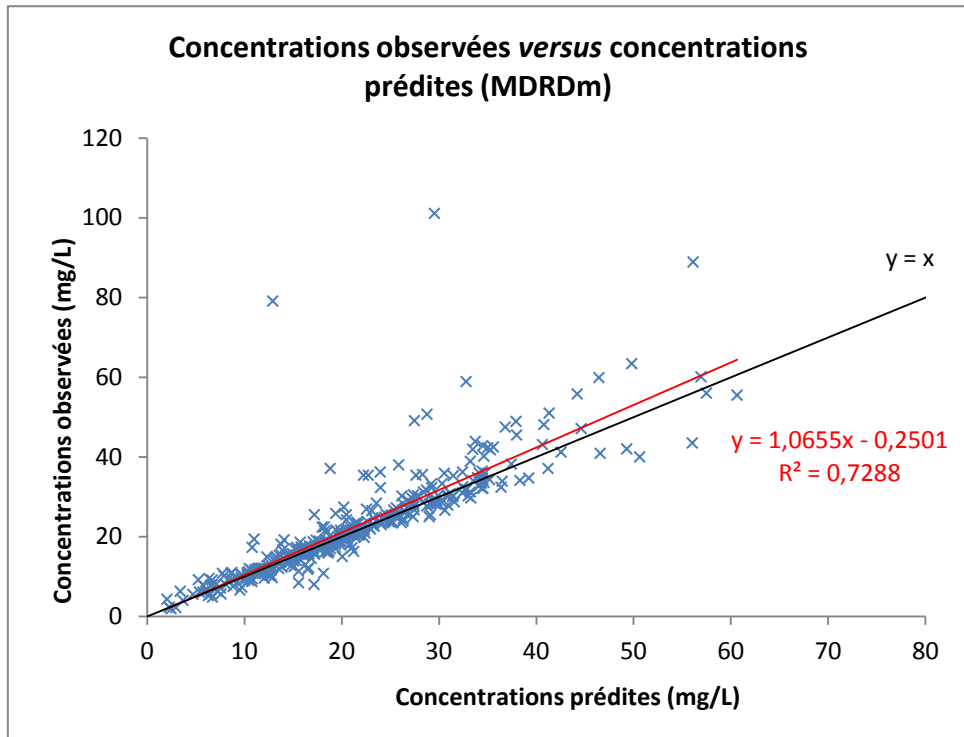
14 a.



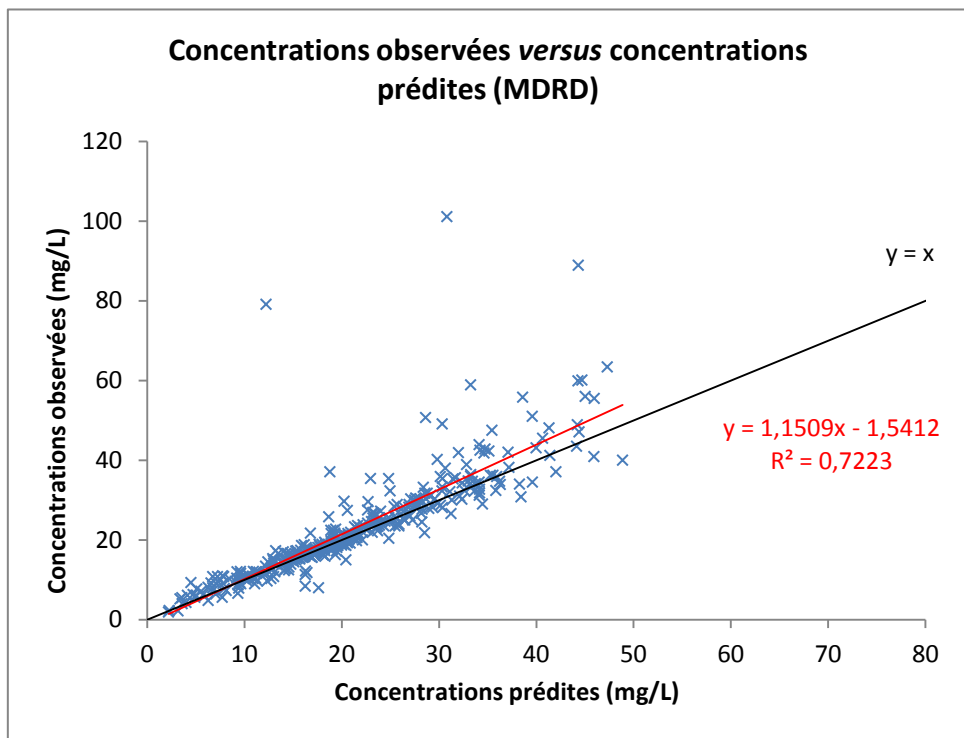
14 b.



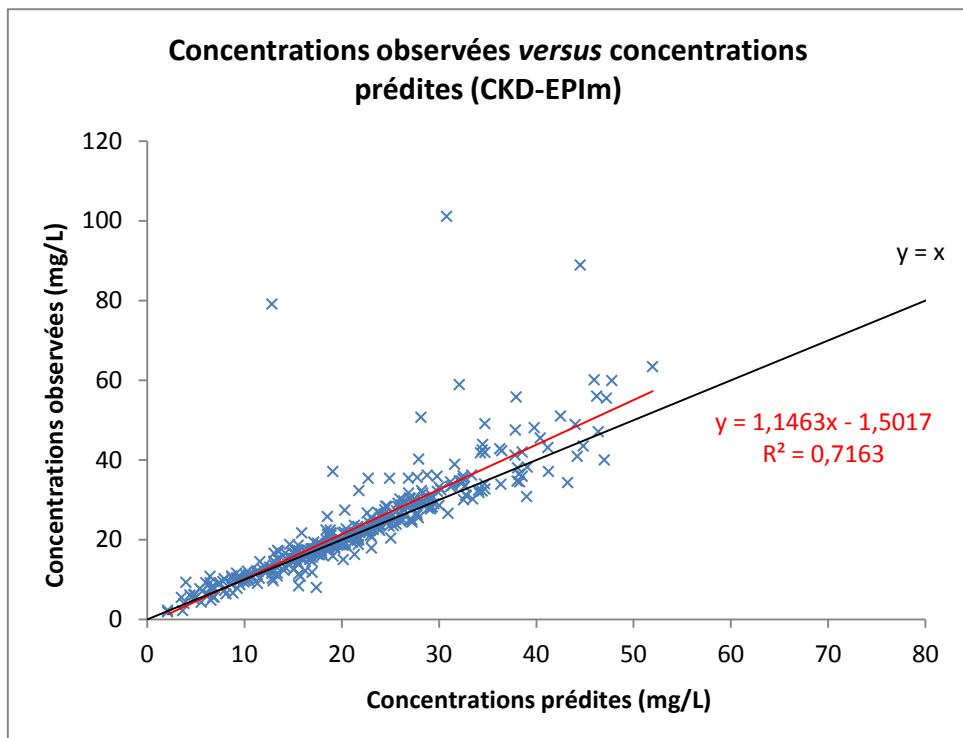
14 c.



14 d.



14 e.



14 f.

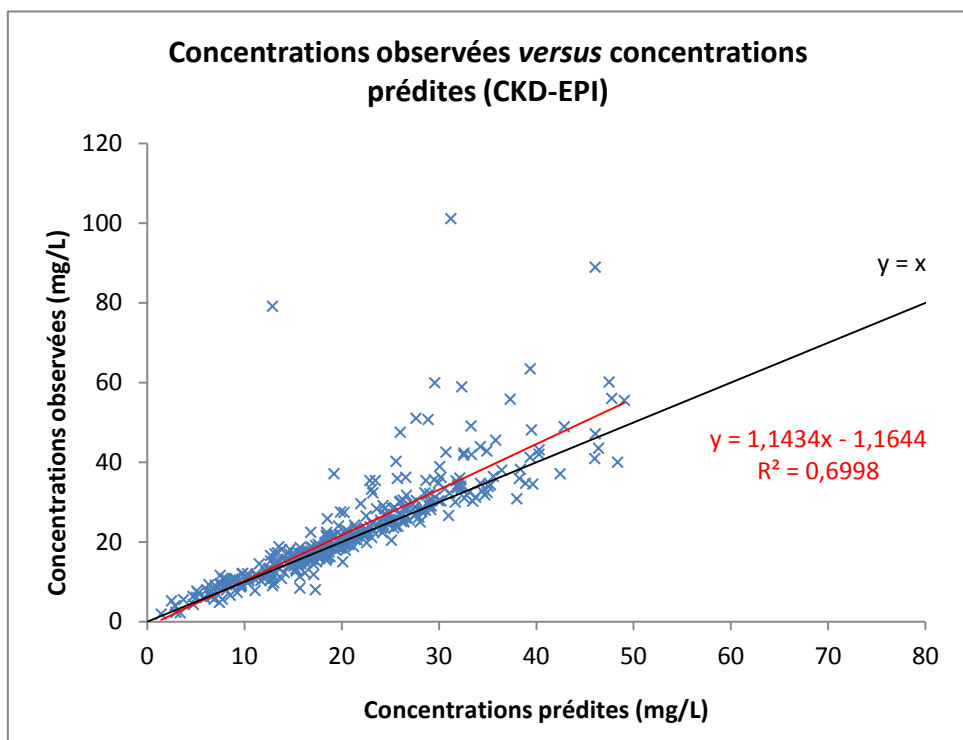


Figure 14 : Concentrations observées versus concentrations prédites à partir des moyennes des prédictions individuelles sur l'ensemble des patients de l'étude a) CG, b) JEL, c) MDRDm, d) MDRD, e) CKD-EPI, f) CKD-EPI

Sur les graphiques, nous remarquons trois points de concentrations extrêmes d'une valeur supérieure à 70 mg/L qui sont très supérieures aux valeurs usuelles de concentrations plasmatiques de vancomycine. Ces valeurs dégradent sensiblement les performances prédictives de tous les modèles testés. Néanmoins, elles ont été conservées car il n'était pas possible de vérifier leur validité à partir des informations disponibles dans les dossiers des patients.

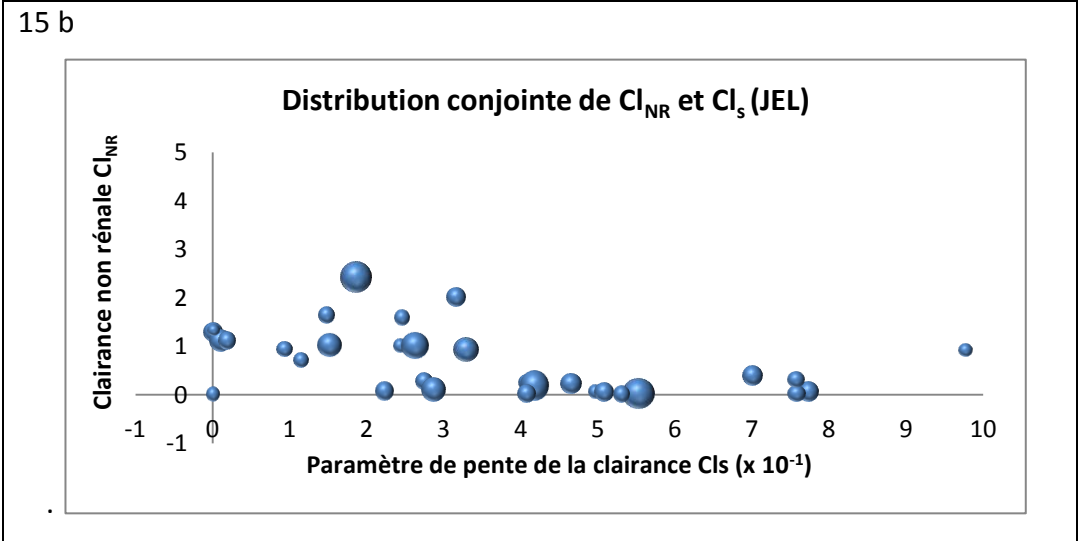
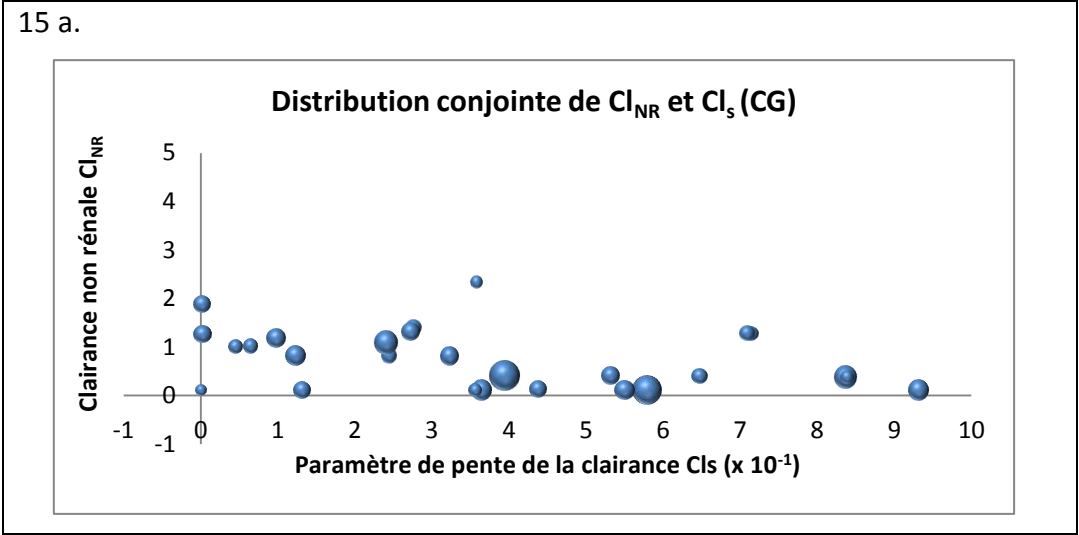
b. Paramètres pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques de population des modèles finaux estimés chez les 78 patients sont résumés dans le tableau 12.

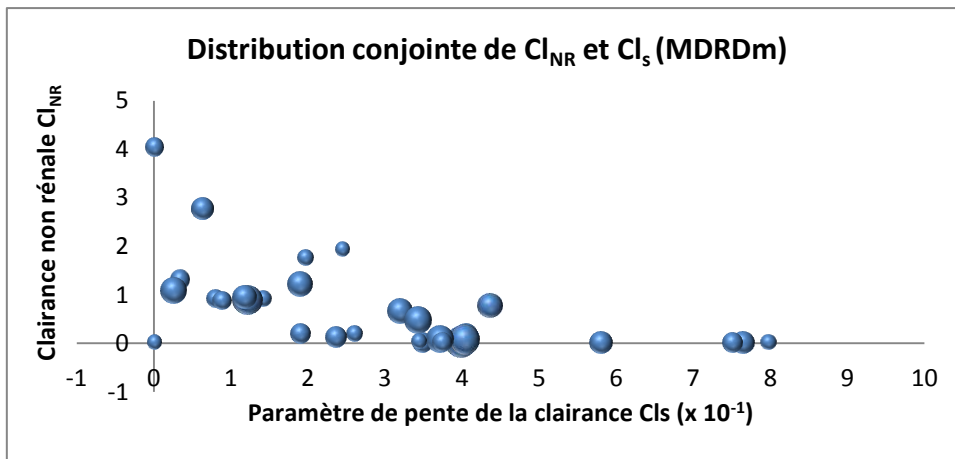
Tableau 12 : Paramètres pharmacocinétiques de population des six modèles finaux

| Modèle et type de résultat | Cl _i (L/h) | Cl _s (L/h par unité de ClCr ou DFG) | k ₁₂ (h ⁻¹) | k ₂₁ (h ⁻¹) | V1 (L) |
|----------------------------|-----------------------|--|------------------------------------|------------------------------------|--------|
| CG | | | | | |
| Moyenne | 0,60 | 0,42 | 0,20 | 0,10 | 44,3 |
| CV (%) | 89,1 | 67,6 | 141,7 | 104,8 | 48,4 |
| CKD-EPI _m | | | | | |
| Moyenne | 0,44 | 0,38 | 0,19 | 0,15 | 44,5 |
| CV (%) | 116,7 | 68,1 | 136,7 | 163,8 | 49,1 |
| CKD-EPI | | | | | |
| Moyenne | 0,55 | 0,34 | 0,17 | 0,11 | 44,6 |
| CV (%) | 94,2 | 53,1 | 133,3 | 163,1 | 51,7 |
| MDRD _m | | | | | |
| Moyenne | 0,72 | 0,29 | 0,43 | 0,52 | 40,7 |
| CV (%) | 124,7 | 70,1 | 175,5 | 274,6 | 43,3 |
| MDRD | | | | | |
| Moyenne | 0,67 | 0,27 | 0,28 | 0,14 | 41,1 |
| CV (%) | 107,2 | 74,9 | 109,0 | 148,7 | 51,7 |
| JEL | | | | | |
| Moyenne | 0,71 | 0,37 | 0,73 | 0,32 | 35,1 |
| CV (%) | 103,4 | 69,7 | 205,5 | 314,9 | 64,4 |

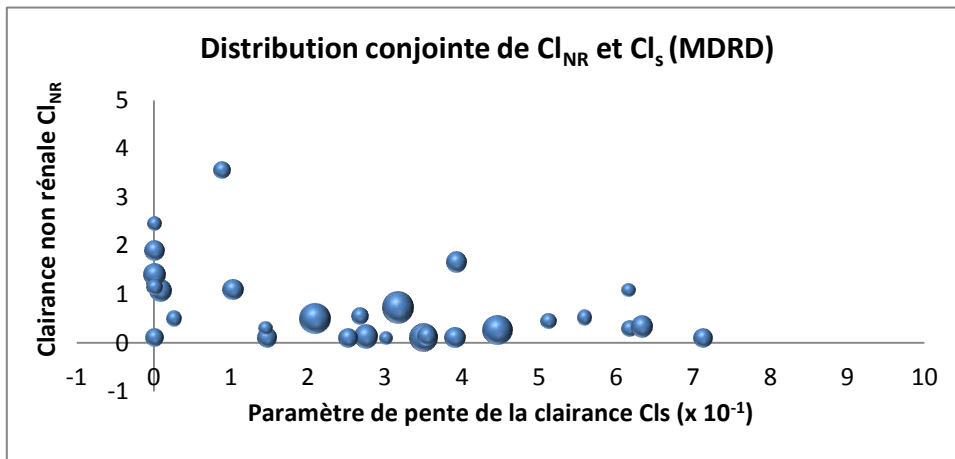
Les graphiques des distributions conjointes de la clairance non-rénale (L/h) et du paramètre de pente de la clairance (L/h par unité de clairance de la créatinine ou du DFG) sont présentés sur la figure 15. La taille des cercles est proportionnelle à la probabilité des paramètres de population.



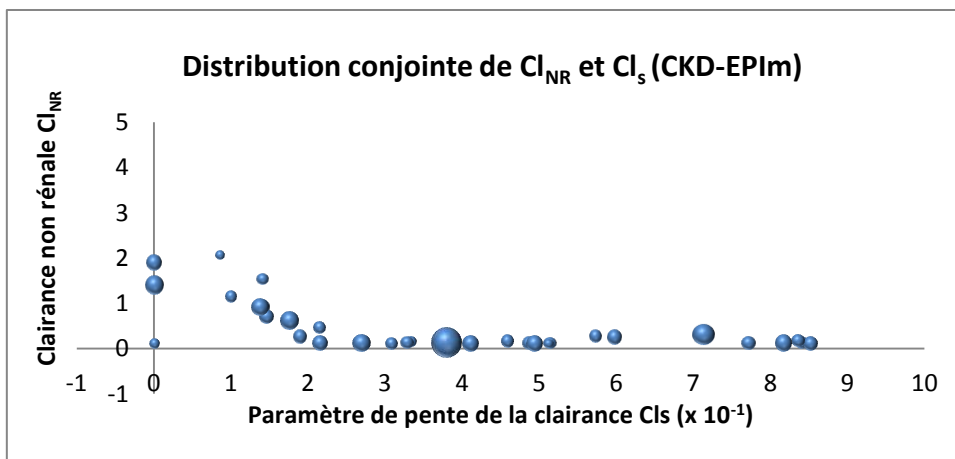
15 c.



15 d.



15 e.



15 f.

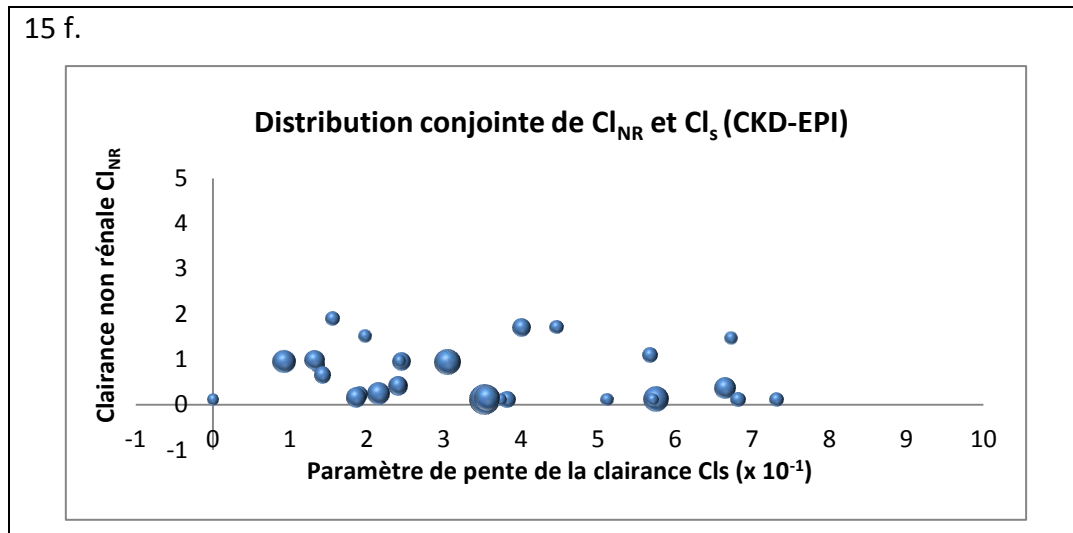


Figure 15 : Distribution conjointe des probabilités des paramètres de clairance non-rénale Cl_{NR} et du paramètre de pente de la clairance ou du DFG Cl_s , dans l'ensemble des 78 patients de l'étude pour les modèles a) CG, b) JEL, c) MDRDm, d) MDRD, e) CKD-EPI_m, f) CKD-EPI

Sur ces graphiques, nous observons :

- Pour les modèles incluant les estimateurs MDRD et MDRD_m, une proportion importante de points dans la partie supérieure gauche du graphique, indiquant un modèle dont la part de clairance non-rénale est relativement forte.
- Pour les modèles incluant les formules de Cockcroft et Gault et Jelliffe, au contraire, nous observons une proportion plus importante de points dans la partie inférieure droite, indiquant une clairance rénale dominante.
- Pour le modèle avec l'estimateur CKD-EPI_m, il y a beaucoup de points dans la partie basse, indiquant un modèle avec une faible part de clairance non-rénale. Il est intéressant de voir que cette distribution en deux dimensions est très différente de celle observée avec le modèle basé sur la formule CKD-EPI non-modifiée pour lequel la distribution observée se rapproche des modèles incluant les formules de Cockcroft et Gault et Jelliffe.

Discussion

La clairance de la vancomycine est linéairement corrélée à la clairance de la créatinine (3),(18-23). La formule CG, considérée comme la formule historique de référence d'estimation de la fonction rénale, doit être utilisée pour l'adaptation de posologie d'après le RCP de la vancomycine. Mais plusieurs formules d'estimation de la fonction rénale ont été développées ces dernières années. Le choix d'une formule d'estimation de la fonction rénale pour l'adaptation posologique chez les sujets âgés est actuellement sujet à débat dans la littérature. Cette étude avait pour but de déterminer la formule la plus adaptée pour prédire les concentrations de vancomycine dans une population gériatrique. Pour répondre à cette question, nous avons employé une approche pharmacocinétique de population, qui est la méthode de référence aujourd'hui pour étudier l'influence des covariables (comme la fonction rénale, mais aussi le poids, l'âge, etc) sur la pharmacocinétique des médicaments.

Le meilleur modèle structurel était le modèle à deux compartiments, celui-ci décrivant le mieux les données généralement dans les études de population de la vancomycine (28).

L'effet de la covariable Cl_{Cr} sur la clairance de la vancomycine améliorait significativement l'ajustement du modèle aux données, elle a donc été retenue. Ceci était attendu pour la vancomycine. Les graphiques de la figure 9 montraient chez les 58 patients une relation linéaire entre clairance de la vancomycine et estimation de la fonction rénale. Cependant, c'est avec la formule CG que la corrélation est la plus faible. En effet, avec la formule CG, le coefficient de corrélation R^2 est de 0,20 alors qu'il est supérieur à 0,37 avec les autres estimateurs. Ces coefficients de corrélation montrent que la clairance de la créatinine ou le débit de filtration glomérulaire n'explique qu'en partie la variabilité de la clairance de la vancomycine. Dans la revue de la littérature de Marsot *et al.*, la clairance de la créatinine est rapportée comme la covariable la plus influente sur la clairance de la vancomycine (28).

Le poids n'a pas été retenu dans le modèle final car il n'apportait pas de gain significatif à la fonction-objectif. Ce résultat peut paraître étonnant par rapport à l'ensemble des autres études de population sur la vancomycine qui ont toutes inclus un volume de distribution par rapport au poids (28). Ceci peut s'expliquer par le fait que la variabilité des poids dans notre

population âgée (de 30 à 95 kg) était plus faible que la variabilité des poids dans les populations adulte et pédiatrique qui ont été incluses dans les études citées par la revue de Marsot *et al.* (28).

Alors que les six formules ont fourni des estimations significativement différentes de la fonction rénale, les six modèles testés ont fourni des performances globalement comparables pour la description des concentrations de vancomycine dans cette population gériatrique, aux trois étapes de l'analyse. Cette absence de différence pourrait s'expliquer par le fait que la fonction rénale n'explique qu'une part limitée de la variabilité pharmacocinétique de la vancomycine, comme évoqué précédemment. Cependant, certaines tendances ont été observées. Les modèles incluant la formule MDRD, modifiée ou non, sont apparus les plus performants sur les critères d'ajustement du modèle aux données (FO, AIC) dans la construction du modèle et dans l'estimation finale. Tandis que sur ces mêmes critères et aux deux mêmes étapes, les modèles avec la formule CKD-EPI, modifiée ou non, ont semblé les moins performants. Sur les critères de biais et de précision, le modèle incorporant la formule de Cockcroft et Gault a fourni les valeurs d'imprécision (MSE) les plus faibles à ces deux mêmes étapes. Cependant, il n'y a pas de différence statistiquement significative avec les valeurs des biais et précision des modèles incorporant l'estimateur MDRD et la formule de Cockcroft et Gault.

A notre connaissance c'est la première étude pharmacocinétique de population comparant plusieurs formules d'estimation de la fonction rénale pour la prédiction des concentrations de vancomycine. Toutefois, une étude japonaise a comparé trois formules d'estimation de la fonction rénale afin de prédire les concentrations de vancomycine dans une population gériatrique par une méthode bayésienne. La formule de Cockcroft et Gault avec une créatinine mesurée par une méthode enzymatique et avec une créatinine mesurée par la méthode de Jaffé ainsi que l'équation MDRD adaptée à la population japonaise ont été comparés. La formule de Cockcroft et Gault incluant une créatininémie mesurée par la méthode de Jaffé donnait une meilleure précision dans la prédiction des concentrations résiduelles de vancomycine en utilisant les paramètres pharmacocinétiques de population. Cependant, les trois formules étaient équivalentes en utilisant une estimation bayésienne.

Mais, ce sont les moyennes des paramètres pharmacocinétiques de population déterminés sur une population japonaise adulte non gériatrique qui ont été utilisés dans cette étude (17),(44). Sachant que les paramètres pharmacocinétiques de la vancomycine sont modifiés avec le vieillissement, ceux-ci n'étaient donc pas adaptés à la population gériatrique dans cette étude. Les prédictions de concentrations pouvaient donc être biaisées.

Une étude similaire à la nôtre a comparé quatre estimateurs de la fonction rénale (CG, MDRD, MDRD rapportée à la surface corporelle individuelle et Jelliffe) pour la prédiction des concentrations de gentamicine, un aminoside à élimination rénale prépondérante, en gériatrie, en utilisant une méthodologie similaire (91). Elle a montré que la formule CG était la plus adaptée. Ceci semble indiquer que la méthode optimale d'estimation de la fonction rénale pour décrire la pharmacocinétique des médicaments ne peut pas être déterminée *a priori* et de façon générale pour tous les médicaments, contrairement à ce que suggère la HAS qui souhaite généraliser l'utilisation de la formule CKD-EPI (52). Des études spécifiques, molécules par molécules, sont à réaliser.

Les paramètres pharmacocinétiques obtenus dans cette étude sont cohérents avec ceux retrouvés dans la littérature. Dans une étude conduite par Guay *et al.* sur 108 patients âgés en utilisant la formule CG pour estimer la clairance de la créatinine, la valeur de celle-ci dans leur population était similaire à celle estimée dans notre étude (52,0 +/- 18,6 mL/min and 52 +/- 23 mL/min, respectivement) (13). Les valeurs de ces deux paramètres données dans notre étude étant issues du modèle incluant la formule CG. Dans leur étude, le volume de distribution du compartiment central est légèrement plus élevé que dans notre étude (74,2 +/- 32,3 et 44,3 +/- 21,44 litres, respectivement). Cette différence peut être due à un âge moins élevé dans l'étude de Guay *et al.* par rapport à notre population (73,2 +/- 8,4 ans et 82,8 +/- 6,8 ans, respectivement). Le volume de distribution des médicaments hydrophiles diminue avec l'âge car le volume d'eau corporelle diminue avec le vieillissement. Cependant, une revue de la littérature de dix modèles pharmacocinétiques de population de la vancomycine chez les adultes rapporte un volume de distribution pour un individu de 61 kg similaire à celui obtenu avec le modèle incluant la formule CG dans notre étude (53 et 43 litres respectivement) (28). Le paramètre de pente Cl_s estimé dans le modèle incluant la formule CG est du même ordre que celui retrouvé dans un modèle pharmacocinétique de

population de la vancomycine utilisant la formule CG et ayant inclus 40 patients gériatriques (0,42 *versus* 0,56, respectivement) (31). La clairance non-rénale de la vancomycine est comprise entre 0,2 et 1,4 litres/heures dans une étude conduite chez des patients anuriques (42). Les six modèles incluant les formules CG, CKD-EPI_m, CKD-EPI, MDRD_m, MDRD, JEL avaient une moyenne de clairance non-rénale Cl_i comprise dans cet intervalle (0,60 ; 0,44 ; 0,55 ; 0,72 ; 0,67 et 0,71 litres/heure, respectivement).

Plusieurs limites peuvent apparaître pour cette étude. Tout d'abord, seuls les patients ayant eu une adaptation de posologies de vancomycine postérieure à octobre 2009 ont été inclus dans l'étude. Ainsi, toutes les créatinines des patients inclus ont été dosées par une méthode enzymatique. Les formules de Cockcroft et Gault et de Jaffé ont été établies avec une créatinine dosée par la méthode de Jaffé (76). L'estimation de la clairance de la créatinine dosée par une méthode enzymatique avec la formule CG ou de Jelliffe peut donc être biaisée. Cependant, ce problème se pose en routine clinique de la même façon. D'autre part, la valeur de la surface corporelle des patients âgés peut être imprécise à cause de la difficulté à mesurer la taille chez les patients âgés. Cette étude a été faite sur des patients hospitalisés et donc généralement alités ne permettant pas toujours une mesure précise de leur taille mais seulement une estimation. Ainsi, l'estimation du DFG par la formule MDRD ou CKD-EPI rapportée à la surface corporelle du patient peut être biaisée par une estimation de la taille du patient. Cependant, là encore, cette imprécision potentielle est conforme à la réalité clinique.

De plus, cette étude a été conduite à partir de données rétrospectives de patients âgés ayant eu une adaptation de posologie de vancomycine lors d'une hospitalisation. La vancomycine est presque exclusivement utilisée à l'hôpital. Par conséquent, nos résultats ne peuvent pas être extrapolés à une population d'un âge et d'un recrutement différents. Une étude similaire pourrait être conduite dans une population plus jeune ou une population d'insuffisants rénaux afin d'adapter au mieux un traitement par vancomycine chez ces patients.

Concernant la modélisation, une méthode alternative pour comparer ces formules aurait pu être d'inclure la créatininémie de chaque patient dans le modèle et d'estimer chaque paramètre de la formule d'estimation de la fonction rénale. D'autre part, un seul échantillon

de 20 patients a été tiré au sort pour la validation. L'étude aurait gagné en robustesse si les 20 patients avaient été tirés au sort plusieurs fois et que la validation ait été réalisée sur chaque échantillon de 20 patients.

Les comorbidités n'ont pas été testées dans cette étude. La diminution de la pression artérielle réduit le débit de perfusion rénal ce qui diminue l'élimination rénale des médicaments. La pression artérielle aurait donc pu être une covariable à tester. Une association a été montrée entre présence d'un cancer et fonction rénale perturbée chez les sujets âgés (92). La présence d'un cancer aurait pu être aussi testée dans ce modèle.

Cette étude a permis de déterminer l'influence de la méthode d'estimation de la fonction rénale sur la prédiction pharmacocinétique des concentrations de vancomycine chez des patients âgés. Si la comparaison globale des six modèles n'a pas montré de différences majeures, les formules MDRD et CG apparaissent être les plus adaptées pour cette utilisation.

Conclusion

La vancomycine est un antibiotique fréquemment utilisé dans les infections sévères à SARM par exemple ou dans des infections moins sévères à germes sensibles en cas d'allergie à d'autres antibiotiques. Cet antibiotique a une néphrotoxicité concentration-dépendante et une association a été montrée entre la concentration résiduelle et la néphrotoxicité. Le suivi thérapeutique des concentrations résiduelles et l'adaptation des posologies permettent d'éviter les évènements iatrogènes.

La clairance de la vancomycine est majoritairement rénale et dans les années 1980, une corrélation positive entre clairance de la vancomycine et clairance de la créatinine mesurée ou estimée par la formule CG a été mise en évidence. Depuis, plusieurs formules d'estimation de la fonction rénale ont été proposées, en particulier les estimateurs MDRD et CKD-EPI. L'emploi de ces nouvelles formules pour adapter la posologie des médicaments à la place de la formule CG pose question.

Concernant la vancomycine, il n'existe pas de données sur l'influence de la méthode d'estimation de la fonction rénale sur la modélisation pharmacocinétique de cet antibiotique chez les patients âgés.

Afin d'étudier cette question dans notre population gériatrique, cette étude a comparé six estimateurs : la formule de Cockcroft et Gault, la formule de Jelliffe et les formules MDRD et CKD-EPI qui ont aussi été calculées par rapport à la surface corporelle du patient. Dans notre population, le modèle pharmacocinétique décrivant le mieux les données de vancomycine avait deux compartiments et incluait la fonction rénale comme covariable. Six modèles qui ne différaient que par l'estimation de la fonction rénale ont été comparés. Globalement, cette étude a montré que le choix de la formule d'estimation de la fonction rénale a une influence limitée sur les performances du modèle pharmacocinétique incluant cette covariable dans notre population d'étude. Toutefois, la formule CKD-EPI, non validée dans la population gériatrique, et actuellement recommandée pour l'estimation du DFG chez les patients atteints de maladie rénale par la HAS (52) a semblé être l'estimateur de fonction rénale le moins adapté pour la prédiction des concentrations de vancomycine dans notre population. Les formules MDRD et CG semblent être les plus adaptées pour l'estimation bayésienne des concentrations de vancomycine dans la population gériatrique.

Le Président de la thèse,

Nom :

P. TOD

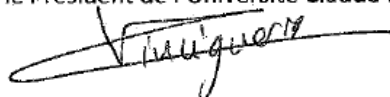
Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le

Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et
Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,



Professeure C. VINCIGUERRA



Bibliographie

1. Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2009; 49(4): 507-514.
2. Rybak MJ. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin. *Clin Infect Dis* 2006; 42(1): S35-S39.
3. Capitano B, Frye R.F, Matzke G.R. Vancomycin. In: Murphy J.E. *Clinical Pharmacokinetics*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2008. p. 329-44.
4. Levine DP. Vancomycin: A History. *Clin Infect Dis* 2006; 42(1): S5-S12.
5. Okamoto G, Sakamoto T, Kimura M, Ukishima Y, Sonoda A, Mori N, et al. Serum cystatin C as a better marker of vancomycin clearance than serum creatinine in elderly patients. *Clin Biochem* 2007; 40(7): 485-490.
6. Carbonnel C, Seux V, Pauly V, Oddeze C, Roubicek C, Larue JR, et al. [Estimation of the glomerular filtration rate in elderly inpatients: comparison of four methods]. *Rev Med Interne* 2008; 29(5): 364-369.
7. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clin Ther* 2007; 29(6): 1107-1115.
8. Buelga DS, del Mar Fernandez de Gatta M, Herrera EV, Dominguez-Gil A, García MJ. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with hematological malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(12): 4934-4941.
9. Staatz CE, Byrne C, Thomson AH. Population pharmacokinetic modelling of gentamicin and vancomycin in patients with unstable renal function following cardiothoracic surgery. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61(2): 164-176.
10. Del Mar Fernández de Gatta Garcia M, Revilla N, Calvo MV, Domínguez-Gil A, Sánchez Navarro A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. *Intensive Care Med* 2007; 33(2): 279-285.
11. Llopis-Salvia P, Jiménez-Torres NV. Population pharmacokinetic parameters of vancomycin in critically ill patients. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31(5): 447-454.

12. Revilla N, Martín-Suárez A, Pérez MP, González FM, Fernández de Gatta MDM. Vancomycin dosing assessment in intensive care unit patients based on a population pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70(2): 201-212.
13. Guay DR, Vance-Bryan K, Gilliland S, Rodvold K, Rotschafer J. Comparison of vancomycin pharmacokinetics in hospitalized elderly and young patients using a Bayesian forecaster. *J Clin Pharmacol* 1993; 33(10): 918-922.
14. Yamamoto T, Terakawa H, Hisaka A, Suzuki H. Bayesian estimation of pharmacokinetic parameters of vancomycin in patients with decreasing renal function. *J Pharm Sci* 2012; 101(8): 2968-2975.
15. Ohnishi A, Yano Y, Shimamura K, Oguma T. Evaluation of Bayesian predictability of vancomycin concentration in patients with various degrees of renal function. *Biol Pharm Bull* 2001; 24(12): 1446-1450.
16. De Hoog M, Schoemaker RC, Mouton JW, van den Anker JN. Vancomycin population pharmacokinetics in neonates. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67(4): 360-367.
17. Tsuji Y, Hiraki Y, Mizoguchi A, Sadoh S, Sonemoto E, Kamimura H, et al. Effect of various estimates of renal function on prediction of vancomycin concentration by the population mean and Bayesian methods. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34(4): 465-472.
18. Matzke GR, McGory RW, Halstenson CE, Keane WF. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25(4): 433-437.
19. Rodvold KA, Blum RA, Fischer JH, Zokufa HZ, Rotschafer JC, Crossley KB, et al. Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32(6): 848-852.
20. Ducharme MP, Slaughter RL, Edwards DJ. Vancomycin pharmacokinetics in a patient population: effect of age, gender, and body weight. *Ther Drug Monit* 1994;16(5):513-518.
21. Birt JK, Chandler MH. Using clinical data to determine vancomycin dosing parameters. *Ther Drug Monit* 1990; 12(2): 206-209.
22. Moellering RC Jr, Krogstad DJ, Greenblatt DJ. Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram for dosage. *Ann Intern Med* 1981; 94(3): 343-346.
23. Murphy JE, Gillespie DE, Bateman CV. Predictability of vancomycin trough concentrations using seven approaches for estimating pharmacokinetic parameters. *Am J Heal-Syst Pharm* 2006; 63(23): 2365-2370.

24. Brown N, Ho DH, Fong KL, Bogerd L, Maksymiuk A, Bolivar R, et al. Effects of hepatic function on vancomycin clinical pharmacology. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23(4): 603-609.
25. DrugBank: Vancomycin (DB00512). <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00512>, consulté le 27 novembre 2012
26. VANCOMYCINE MERCK 500 MG, POUDRE POUR SOLUTION POUR PERFUSION (IV) EN FLACON. <http://www.therapeutique.info/rcp.php?code=13710>, consulté le 28 novembre 2012
27. Cutler NR, Narang PK, Lesko LJ, Ninos M, Power M. Vancomycin disposition: the importance of age. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36(6): 803-810.
28. Marsot A, Boulamery A, Bruguerolle B, Simon N. Vancomycin: a review of population pharmacokinetic analyses. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51(1): 1-13.
29. Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(4): 1330-1336.
30. Klevens RM, Edwards JR, Tenover FC, McDonald LC, Horan T, Gaynes R, et al. Changes in the epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units in US hospitals, 1992-2003. *Clin Infect Dis* 2006; 42(3): 389-391.
31. Sánchez JL, Dominguez AR, Lane JR, Anderson PO, Capparelli EV, Cornejo-Bravo JM. Population pharmacokinetics of vancomycin in adult and geriatric patients: comparison of eleven approaches. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; 48(8): 525-533.
32. Yamamoto M, Kuzuya T, Baba H, Yamada K, Nabeshima T. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with gram-positive infections and the influence of infectious disease type. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34(4): 473-483.
33. Elting LS, Rubenstein EB, Kurtin D, Rolston KV, Fangtang J, Martin CG, et al. Mississippi mud in the 1990s: risks and outcomes of vancomycin-associated toxicity in general oncology practice. *Cancer* 1998; 83(12): 2597-2607.
34. Farber BF, Moellering RC Jr. Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23(1): 138-141.
35. Chow AW, Azar RM. Glycopeptides and nephrotoxicity. *Intensive Care Med* 1994; 20 Suppl 4: S23-29.
36. Forouzesh A, Moise PA, Sakoulas G. Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in an era of increasing doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(2): 483-486.

37. Marraffa J, Guharoy R, Duggan D, Rose F, Nazeer S. Vancomycin-induced thrombocytopenia: a case proven with rechallenge. *Pharmacotherapy* 2003; 23(9): 1195-1198.
38. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(13): 925-942.
39. Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, Rauss A, Pean Y, Misset B, et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe *Staphylococcal* infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45(9): 2460-2467.
40. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(10): 1009-1034.
41. Currie BP, Lemos-Filho L. Evidence for Biliary Excretion of Vancomycin into Stool during Intravenous Therapy: Potential Implications for Rectal Colonization with Vancomycin-Resistant Enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(11): 4427-4429.
42. Macias WL, Mueller BA, Scarim SK. Vancomycin pharmacokinetics in acute renal failure: preservation of nonrenal clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50(6): 688-694.
43. Thomson AH, Staatz CE, Tobin CM, Gall M, Lovering AM. Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63(5): 1050-1057.
44. Yasuhara M, Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. *Ther Drug Monit* 1998; 20(2): 139-148.
45. Rodvold KA, Pryka RD, Garrison M, Rotschafer JC. Evaluation of a two-compartment Bayesian forecasting program for predicting vancomycin concentrations. *Ther Drug Monit* 1989; 11(3): 269-275.
46. Rodvold KA, Rotschafer JC, Gilliland SS, Guay DR, Vance-Bryan K. Bayesian forecasting of serum vancomycin concentrations with non-steady-state sampling strategies. *Ther Drug Monit* 1994; 16(1): 37-41.
47. Pryka RD, Rodvold KA, Garrison M, Rotschafer JC. Individualizing vancomycin dosage regimens: one- versus two-compartment Bayesian models. *Ther Drug Monit* 1989; 11(4): 450-454.
48. Tan CC, Lee HS, Ti TY, Lee EJ. Pharmacokinetics of intravenous vancomycin in patients with end-stage renal failure. *Ther Drug Monit* 1990; 12(1): 29-34.

49. Rotschafer JC, Crossley K, Zaske DE, Mead K, Sawchuk RJ, Solem LD. Pharmacokinetics of vancomycin: observations in 28 patients and dosage recommendations. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 22(3): 391-394.
50. Sadoh S, Tsuji Y, Tsukamoto K. [Correlation of pharmacokinetic parameters with serum vancomycin concentration in elderly patients with malignancies]. *Yakugaku Zasshi* 2010; 130(1): 69-73.
51. Golper TA, Noonan HM, Elzinga L, Gilbert D, Brummett R, Anderson JL, et al. Vancomycin pharmacokinetics, renal handling, and nonrenal clearances in normal human subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43(5): 565-570.
52. Haute Autorité de Santé (HAS). Bon usage des technologies de santé - Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/evaluation_du_debit_de_filtration_glomerulaire_et_du_dosage_de_la_creatinemie_dans_le_diagnostic_de_la_maladie_renale_chronique_chez_ladulte_-_fiche_buts.pdf, consulté le 15 avril 2013.
53. Tanaka A, Aiba T, Otsuka T, Suemaru K, Nishimiya T, Inoue T, et al. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin using serum cystatin C as a marker of renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(2): 778-782.
54. Maki N, Ohkuchi A, Tashiro Y, Kim MR, Le M, Sakamoto T, et al. Initial dose of vancomycin based on body weight and creatinine clearance to minimize inadequate trough levels in Japanese adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31(10): 2537-2543.
55. Suzuki Y, Kawasaki K, Sato Y, Tokimatsu I, Itoh H, Hiramatsu K, et al. Is peak concentration needed in therapeutic drug monitoring of vancomycin? A pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis in patients with methicillin-resistant staphylococcus aureus pneumonia. *Chemotherapy* 2012; 58(4): 308-312.
56. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* 2009; 49(3): 325-327.
57. Helgason KO, Thomson AH, Ferguson C. A review of vancomycin therapeutic drug monitoring recommendations in Scotland. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61(6): 1398-1399.
58. Kitzis MD, Goldstein FW. Monitoring of vancomycin serum levels for the treatment of staphylococcal infections. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(1):92-95.

59. Kilbride HS, Stevens PE, Eaglestone G, Knight S, Carter JL, Delaney MP, et al. Accuracy of the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) Study and CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) Equations for Estimation of GFR in the Elderly. *Am J Kidney Dis* 2012; 61(1): 57-66
60. Van Pottelbergh G, Van Heden L, Matheï C, Degryse J. Methods to evaluate renal function in elderly patients: a systematic literature review. *Age Ageing* 2010; 39(5): 542-548.
61. Corsonello A, Pedone C, Lattanzio F, Cherubini A, Onder G, Corica F, et al. Chronic kidney disease and 1-year survival in elderly patients discharged from acute care hospitals: a comparison of three glomerular filtration rate equations. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(1): 360-364.
62. Naud J, Nolin TD, Leblond FA, Pichette V. Current understanding of drug disposition in kidney disease. *J Clin Pharmacol* 2012; 52(1): 10S-22S.
63. Nolin TD, Frye RF, Matzke GR. Hepatic drug metabolism and transport in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(5): 906-925.
64. Paap CM, Nahata MC. The relation between type of renal disease and renal drug clearance in children. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44(2): 195-197.
65. Joy MS. Impact of glomerular kidney diseases on the clearance of drugs. *J Clin Pharmacol* 2012; 52(1): 23S-34S.
66. Schumacher S, Abbasi I, Weise D, Hatorp V, Sattler K, Sieber J, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of repaglinide in patients with type 2 diabetes and renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57(2): 147-152.
67. Péquignot R, Belmin J, Chauvelier S, Gaubert J-Y, Konrat C, Duron E, et al. Renal function in older hospital patients is more accurately estimated using the Cockcroft-Gault formula than the modification diet in renal disease formula. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57(9): 1638-1643.
68. Matzke GR, Frye RF. Drug administration in patients with renal insufficiency. Minimising renal and extrarenal toxicity. *Drug Saf* 1997; 16(3): 205-231.
69. Ahmed JH, Grant AC, Rodger RS, Murray GR, Elliott HL. Inhibitory effect of uraemia on the hepatic clearance and metabolism of nifedipine. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32(1): 57-62.
70. Zhang Y, Zhang L, Abraham S, Apparaju S, Wu T-C, Strong JM, et al. Assessment of the impact of renal impairment on systemic exposure of new molecular entities: evaluation of recent new drug applications. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85(3): 305-311.
71. Gabardi S, Abramson S. Drug dosing in chronic kidney disease. *Med Clin North Am* 2005; 89(3): 649-687.

72. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med* 1999; 130(6): 461-470.
73. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quintó L, Saurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(1): 29-34.
74. Musso CG, Michelángelo H, Vilas M, Martinez B, Bonetto A, Jauregui R, et al. Renal creatinine handling in very old patients with chronic renal disease. *Int Urol Nephrol* 2011; 43(3): 899-902.
75. Musso CG, Michelángelo H, Vilas M, Reynaldi J, Martinez B, Algranati L, et al. Creatinine reabsorption by the aged kidney. *Int Urol Nephrol* 2009; 41(3): 727-731.
76. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
77. Jelliffe R. Estimation of creatinine clearance in patients with unstable renal function, without a urine specimen. *Am J Nephrol* 2002; 22(4): 320-324.
78. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007; 53(4): 766-772.
79. Carter JL, Stevens PE, Irving JE, Lamb EJ. Estimating glomerular filtration rate: comparison of the CKD-EPI and MDRD equations in a large UK cohort with particular emphasis on the effect of age. *QJM* 2011; 104(10): 839-847.
80. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9): 604-612.
81. Hanser A.M, Hym B, Michotey O, Gascht D, Marchal A, Minery M, et al. Capolaghi B. Standardization of creatinine determination for clearance estimation. *Ann Biol Clin* 2001; 737-42.
82. Andro M, Estivin S, Comps E, Gentric A. [Assessment of renal function in elderly after eighty years: Cockcroft and Gault or Modification of diet in renal disease equation?]. *Rev Med* 2011; 32(11): 698-702.
83. Lamb EJ, Webb MC, Simpson DE, Coakley AJ, Newman DJ, O'Riordan SE. Estimation of glomerular filtration rate in older patients with chronic renal insufficiency: is the modification of diet in renal disease formula an improvement? *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(7): 1012-1017.

84. Moranville MP, Jennings HR. Implications of using modification of diet in renal disease versus Cockcroft-Gault equations for renal dosing adjustments. *Am J Heal-Syst Pharm* 2009; 66(2): 154-161.
85. Park EJ, Wu K, Mi Z, Dong T, Lawrence JP, Ko C-W, et al. A systematic comparison of cockcroft-gault and modification of diet in renal disease equations for classification of kidney dysfunction and dosage adjustment. *Ann Pharmacother* 2012; 46(9): 1174-1187.
86. Helldén A, Odar-Cederlöf I, Nilsson G, Sjövikér S, Söderström A, Euler M von, et al. Renal function estimations and dose recommendations for dabigatran, gabapentin and valaciclovir: a data simulation study focused on the elderly. *BMJ Open* 2013;3(4).
87. National Kidney Disease Education Program, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Chronic Kidney Disease and Drug Dosing: Information for Providers. <http://nkdep.nih.gov/resources/ckd-drug-dosing-508.pdf>, consulté le 20 août 2013.
88. Wählby U, Jonsson EN, Karlsson MO. Assessment of actual significance levels for covariate effects in NONMEM. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2001; 28(3): 231-252.
89. Tatarinova T, Neely M, Bartroff J, van Guilder M, Yamada W, Bayard D, et al. Two general methods for population pharmacokinetic modeling: non-parametric adaptive grid and non-parametric Bayesian. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2013; 40(2): 189-199.
90. Savic RM, Karlsson MO. Importance of shrinkage in empirical bayes estimates for diagnostics: problems and solutions. *AAPS J* 2009; 11(3): 558-569.
91. Charhon N, Neely MN, Bourguignon L, Maire P, Jelliffe RW, Goutelle S. Comparison of Four Renal Function Estimation Equations for Pharmacokinetic Modeling of Gentamicin in Geriatric Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(4): 1862-1869.
92. Wong G, Hayen A, Chapman JR, Webster AC, Wang JJ, Mitchell P, et al. Association of CKD and cancer risk in older people. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(6): 1341-1350.

L'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon I n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

GLATARD Anaïs

Comparaison de différentes formules d'estimation de la fonction rénale pour la prédiction des concentrations de vancomycine en gériatrie par une approche de population

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2013, 115 p.

RESUME

La vancomycine est un antibiotique de la famille des glycopeptides utilisé généralement pour les infections sévères à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM). Il a une élimination majoritairement rénale, une marge thérapeutique étroite et une grande variabilité pharmacocinétique inter-individuelle. La pharmacocinétique de la vancomycine est caractérisée par une corrélation entre l'élimination et la fonction rénale, traditionnellement estimée par la formule de Cockcroft et Gault. De nouvelles formules d'estimation de la fonction rénale sont aujourd'hui disponibles, notamment les formules MDRD et CKD-EPI. L'objectif de ce travail est d'étudier l'influence de la méthode d'estimation de la fonction rénale sur la pharmacocinétique de la vancomycine chez les patients âgés. Une analyse pharmacocinétique de population de 376 concentrations de vancomycine mesurées chez 78 patients âgés hospitalisés a été réalisée. Les performances de six modèles pharmacocinétiques basés sur différentes formules d'estimation de la fonction rénale ont été comparées.

Cette étude a montré que le choix de l'estimateur de la fonction rénale a une influence limitée sur la prédiction des concentrations de vancomycine en gériatrie, les six modèles testés ayant montré des performances proches. Néanmoins, dans le cadre d'une adaptation pharmacocinétique bayésienne des posologies de vancomycine en gériatrie, les formules de Cockcroft & Gault ainsi que MDRD apparaissent être les plus adaptées tandis que la formule CKD-EPI, non validée dans la population gériatrique, semble être la moins adaptée.

MOTS CLES

Vancomycine
Suivi thérapeutique pharmacologique
Fonction rénale
Gériatrie
Pharmacocinétique de population

JURY

M. Michel TOD, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
M. Sylvain GOUTELLE, Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier
M. Laurent BOURGUIGNON, Praticien Hospitalier
M. Pascal MAIRE, Praticien Hospitalier
Mme Françoise STANKE-LABESQUE, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

DATE DE SOUTENANCE

Mercredi 9 octobre 2013

ADRESSE DE L'AUTEUR

35 rue Saint Georges – 69005 LYON