



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

FACULTE DE PHARMACIE

INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

8, avenue Rockefeller –69373 LYON Cedex 08

Année 2022

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 31/01/2022 par

M. SOTTY Hugues

Née le 31 mai 1995

À Rennes

Estimation des concentrations de vancomycine par méthode Bayésienne en réanimation : comparaison de deux logiciels

J U R Y

PRESIDENT :

M. Goutelle Sylvain

MEMBRES :

M. Bourguignon Laurent

M. Friggeri Arnaud

Janvier 2022

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

• Président de l'Université	Frédéric FLEURY
• Présidence du Conseil Académique	Hamda BEN HADID
• Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
• Vice-Président de la Commission Recherche	Jean François MORNEX
• Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire	Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directrice : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directeur : Claude DUSSART
UFR d'Odontologie	Directrice : Dominique SEUX
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de formation et centre de recherche en biologie humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR Fédération Sciences (Chimie, Mathématique, Physique)	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI
UFR Biosciences	Directrice : Mme Kathrin GIESELER
Département composante Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département composante Génie Electrique et des procédés (GEP)	Directrice Mme Rosaria FERRIGNO
Département composante Mécanique	Directeur : M. Marc BUFFAT
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : M. Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

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

Monsieur Raphaël TERREUX (PR)

Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)

Madame Anne DENUZIERE (MCU)

Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)

Madame Christelle MACHON (MCU-PH)

Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

• **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)

Madame Stéphanie BRIANCON (PR)

Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)

Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)

Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)

Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)

Madame Giovanna LOLLO (MCU)

Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)

Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)

Madame Eloïse THOMAS (MCU)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)

Madame Laurence HEINRICH (MCU)

Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)

Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)

Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Madame Valérie SIRANYAN (PR)

Madame Maud CINTRAT (MCU)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)

Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)

Madame Claire GAILLARD (MCU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE** Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)

Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)

Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)

Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)

Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)

- **SANTE PUBLIQUE**
Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)

Madame Delphine HOEGY (AHU)

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 Marc LEBORGNE (PR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)

Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)

Monsieur François HALLE (MCU)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)

Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)

Madame Isabelle KERZAON (MCU)

Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU-PH)

Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)

Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)

Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)

Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)

Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)

Madame Florence RANCHON (MCU-PH)

Madame Camille LEONCE (ATER)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)

Madame Léa PAYEN (PU-PH)

Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (PR)

Madame Kiao Ling LIU (MCU)

Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)

Monsieur Michel TOD (PU-PH)

Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)

Monsieur Roger BESANCON (MCU)

Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)

Madame Evelyne CHANUT (MCU)

Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)

Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**

Madame Aline INIGO PILLET (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)

Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)

Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)

Madame Sarah HUET (MCU-PH)

Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)

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

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)

Madame Florence MORFIN (PU-PH)

Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)

Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)

Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)

Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)

Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)

Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (PR)

Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)

Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

Madame Amy DERICQUEBOURG (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (PR)

Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)

Madame Emilie BLOND (MCU-PH)

Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)

Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)

Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)

Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)

Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)

Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)

Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Stéphanie SENTIS (MCU)

Monsieur David GONCALVES (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)

Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)

Monsieur Philippe LAWTON (PR)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

Madame Alexandra MONTEMBAULT (MCU)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

PR :	Professeur des Universités
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

Serment des Pharmaciens Au moment d'être reçu Docteur en Pharmacie,

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- *De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- *De coopérer avec les autres professionnels de santé.*

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date :

Signatures de l'étudiant et du Président du jury



Table des matières

Partie 1 : Revue de la littérature	15
1.1 La vancomycine	15
1.2 Posologie et modalités d'emploi	17
1.3 Pharmacocinétique	18
1.4 Pharmacodynamie.....	21
1.5 Relation PK/PD	23
1.6 Toxicité	25
1.7 Intérêt du suivi des concentrations en réanimation	27
1.8 Les cibles de concentration	28
1.9 Intérêt de l'utilisation de l'estimation Bayésienne dans le monitoring de la vancomycine ..	29
1.10 Raisons de l'étude	31
2.....	Partie 2 : L'Etude 32
2.1 Objectifs :.....	32
2.2 Matériels et méthodes	32
2.2.1 Données :.....	32
2.2.2 Logiciels pharmacocinétiques	32
2.2.3 Best Dose :	33
2.2.4 Calcul Classique	33
2.2.5 Calcul hybride	35
2.2.6 Tucuxi	40
2.2.7 Estimation des concentrations de vancomycine.....	41
2.3 Résultats	42
2.3.1 Données de la population :	42
2.3.2 Best dose : Comparaison de la prédiction classique et de la prédiction hybride.....	42
2.3.3 Tucuxi	47

2.3.4	Test des rangs signés de Wilcoxon	48
2.3.5	Biais et Précision.....	50
3 Partie 3 : Discussion et conclusion	52
4Références	55

1 Partie 1 : Revue de la littérature

1.1 La vancomycine

La prévalence des infections en réanimation avoisine les 40% (1). Le choc septique provoqué par des infections à bactérie à Gram positif fait partie des principales causes de décès en réanimation (2,3).

La pression antibiotique exercée sur les services de réanimation couplée à une probabilité accrue de développer des infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) font de la vancomycine un antibiotique de choix dans l'arsenal thérapeutique du médecin réanimateur (4–6).

Depuis quelques années malgré une diminution du nombre d'infection à SARM passant de 19% à 15% en France, grâce à une meilleure prise en charge des patients au sein des structures hospitalières. La prévalence des SARM varie énormément d'un pays à l'autre allant de 6,7% en Allemagne à près de 35% en Italie en passant par environ 12% en France (7).

Parmi les autres bactéries à Gram positif sensible à la vancomycine on retrouve : *Staphylococcus epidermidis*, les entérocoques résistants à l'ampicilline (très présent en réanimation) et *Enterococcus faecalis*. De plus ces souches bactériennes sont en recrudescence parmi les infections liées aux soins (8).

La vancomycine est un antibiotique actif uniquement sur les bactéries à Gram positif par sa structure. Par ailleurs, on retrouve également les souches résistantes à la méticilline comme certaines souches de *Staphylococcus aureus* ou bien les staphylocoques à coagulase négative, comme *Staphylococcus epidermidis*.

Elle est également efficace sur les *Streptococcus spp* et *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus spp*, *Listeria spp*, *Bacillus sp*, *Rhodococcus equi*, *Peptostreptococcus spp*, *Propionibacterium acnes*, *Clostridium spp* et *Eubacterium spp*.

La vancomycine est un antibiotique de choix pour traiter les infections sévères à Cocci Gram positif résistant à la méticilline. Elle est très largement utilisée en réanimation bien que de nouveaux antibiotiques soient disponibles sur le marché. Le suivi thérapeutique de ces concentrations sériques (en anglais TDM, *Therapeutic Drug Monitoring*) est largement répandu et peu coûteux, ce qui explique que cet antibiotique soit largement utilisé malgré la présence d'autres antibiotiques sur le marché (4).

Une étude réalisée par Santé Publique France en 2016 montre l'importance de la vancomycine en réanimation en France. En effet, il est l'antibiotique le plus utilisé avec 42 doses définies journalières (DDJ) pour mille journées d'hospitalisations (JH) dans le traitement anti-staphylococcique (9).

La réanimation étant le second secteur le plus consommateur d'antibiotiques avec 1180DDJ/1000JH, la place prépondérante de la vancomycine en réanimation suggère donc une administration la plus sûre et contrôlée possible.

1.2 Posologie et modalités d'emploi

Ainsi selon le résumé caractéristique du produit (RCP), la posologie usuelle de la vancomycine pour un adulte est de 30mg/kg/jour. La posologie de la vancomycine est sujette à une grande variation, interindividuelle et intra-individuelle en fonction des variables physiologiques du patient. Elle doit notamment être adaptée à la fonction rénale du patient ainsi qu'à la gravité de l'infection (10).

Pour ce qui est de l'administration de la vancomycine elle se fera soit en perfusion intermittente soit en intra-veineuse (IV) continue.

Il a été montré que pour atteindre les concentrations efficaces le plus rapidement possible, l'ajout d'une perfusion intermittente (injection sur une heure ou deux heures toute les 6, 8 ou 12 heures en fonction des paramètres physiologiques du patient) de vancomycine en dose de charge est bénéfique avant de basculer sur de l'IV continue, afin d'obtenir rapidement une concentration efficace de la vancomycine (11,12).

Cette dose de charge varie entre 20 et 35 mg/kg en perfusion intermittente et la dose d'entretien doit être comprise entre 30 et 40 mg/kg/j (max 60 mg/kg/j) en intra-veineuse (IV) continue, si la fonction rénale est normale.

L'administration de la vancomycine en IV continue présente un avantage dans le monitoring de l'atteinte des concentrations cibles aidant ainsi à diminuer les risques néphrotoxiques (13–15).

De plus une étude a démontré la supériorité de l'IV continue dans l'administration de la vancomycine chez les patients en hémodialyse veino-veineuse continue ainsi que chez les grands brûlés qui sont des populations présentes en réanimation (16).

1.3 Pharmacocinétique

La vancomycine est un antibiotique hydrophile de la famille des glycopeptides de 1450 Da de masse moléculaire, non absorbée par voie orale. La formule chimique de la vancomycine est la suivante (*figure 1*) :

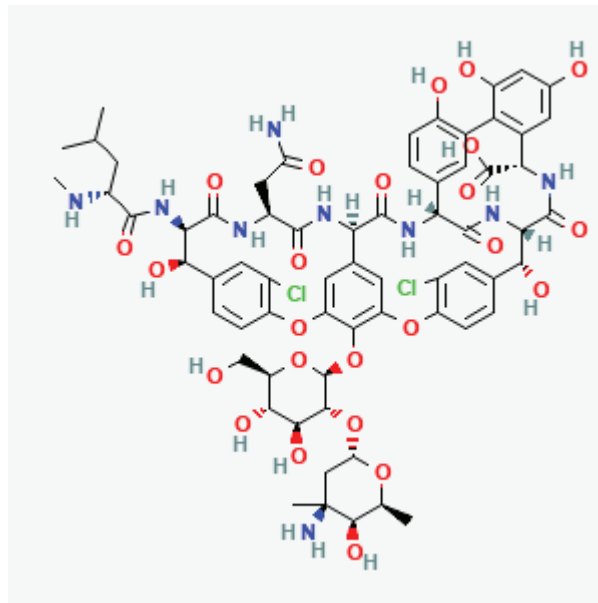


Figure 1 - Formule chimique de la vancomycine (source : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14969#section=2D-Structure>)

Le plus souvent, sa pharmacocinétique est décrite par un modèle pharmacocinétique à deux compartiments (17,18) représenté ci-dessous sur la *figure 2*. Des modèles à un ou trois compartiments ont également été décrits (19,20).

Un compartiment représente le volume fictif dans lequel circule une dose de médicament. Il ne représente pas une structure anatomique, ni un volume de sang mais peut s'en approcher. Lorsqu'un modèle cinétique inclut plusieurs compartiments, il est sous-entendu que ces différents compartiments communiquent entre eux et sont connectés.

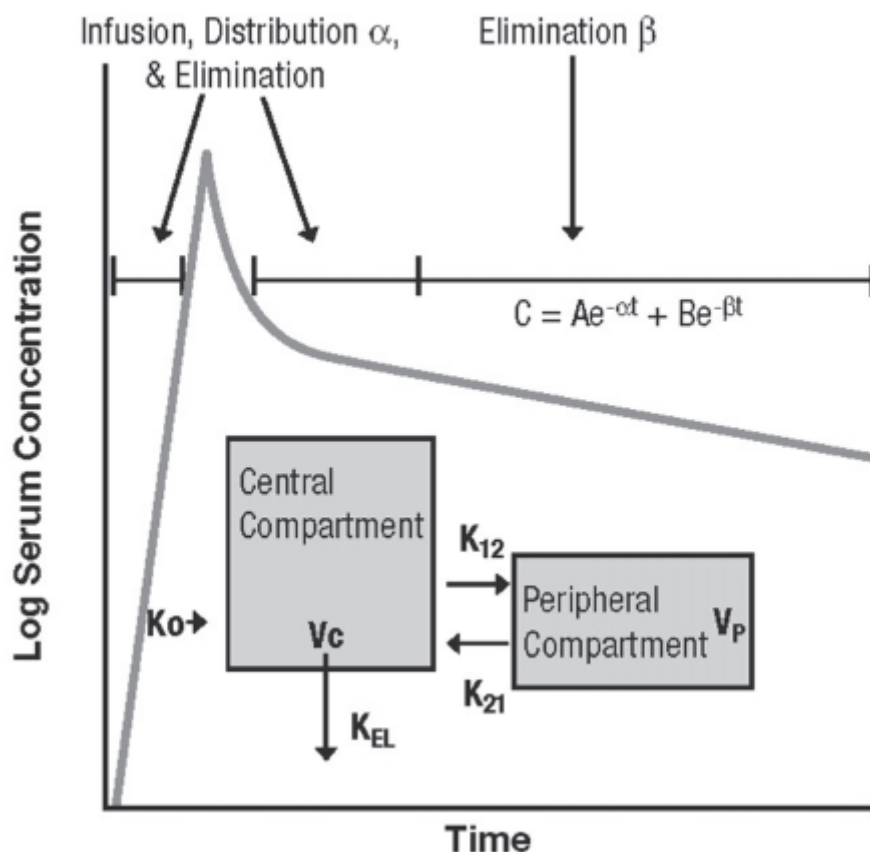


Figure 2- représentation d'un modèle pharmacocinétique à deux compartiments (sources : Rybak MJ. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin. Clinical Infectious Diseases. 1 janv 2006 ;42(Supplement_1) : S35-9)

Le volume de distribution de la vancomycine est compris entre 0,2 et 1,25 L/kg, la fraction liée aux protéines plasmatiques oscille entre 30 et 55% (18,21).

La vancomycine est éliminée principalement par filtration glomérulaire, entre 80 et 90% de la dose injectée en intraveineuse. Elle est retrouvée majoritairement sous forme inchangée dans les urines chez un adulte ayant une fonction rénale normale (22).

La clairance non rénale de la vancomycine ne représente que 5 à 20% de la clairance totale de la vancomycine (23,24).

Chez les patients ayant une fonction rénale normale, la demi-vie est de 4h à 6h (18,21). Cette demi-vie tend à une augmentation très marquée chez les patients ayant une défaillance de la fonction rénale.

Dans une étude réalisée en 1984 (20), la pharmacocinétique (PK) de la vancomycine a été étudiée. Cette étude a été menée dans trois groupes, différenciés par leur fonction rénale (par la clairance de la créatinine Cockcroft&Gault). Le 1^{er} groupe avec une clairance > 60 ml/min avait une demi-vie moyenne de la vancomycine de 9,1h. Pour le 2^{ème} dont la clairance était comprise entre 10 et 60 ml/min, la demi-vie était de 32,3h. Enfin pour le 3^{ème} groupe avec une clairance < 10 ml/min, la demi-vie était de 146,7h.

On retrouve donc un écart conséquent de la demi-vie de la vancomycine en fonction de la clairance de la créatinine reflet de l'état de la fonction rénale.

Il a été observé que cette variabilité inter-individuelle et intra-individuelle était encore plus marquée chez les patients de réanimation. Des modifications de leur profil pharmacocinétique peuvent intervenir du fait de leur état de santé instable, variant d'un patient à l'autre et étant difficilement prédictible du fait de ces différentes variabilités. Ces modifications du profil pharmacocinétiques des patients de réanimation sont représentées sur la *figure3*.

Plusieurs phénomènes contribuent à cette importante variabilité PK de la vancomycine en réanimation :

- Fonction rénale variable et fluctuante : hyper-clairance en cas de sepsis, insuffisance rénale aigue (IRA), anurie, épuration extra-rénale (EER), autres néphrotoxiques administrés entraînant ainsi une modification de l'élimination de la vancomycine.
- Le volume de distribution peut être augmenté (œdème, insuffisance cardiaque, ascite, obésité...) ou bien diminué (hémorragies).
- La liaison aux protéines plasmatiques peut être diminuée du fait des hypo-albuminémies principalement et régulièrement présentes dans cette population (25–27).

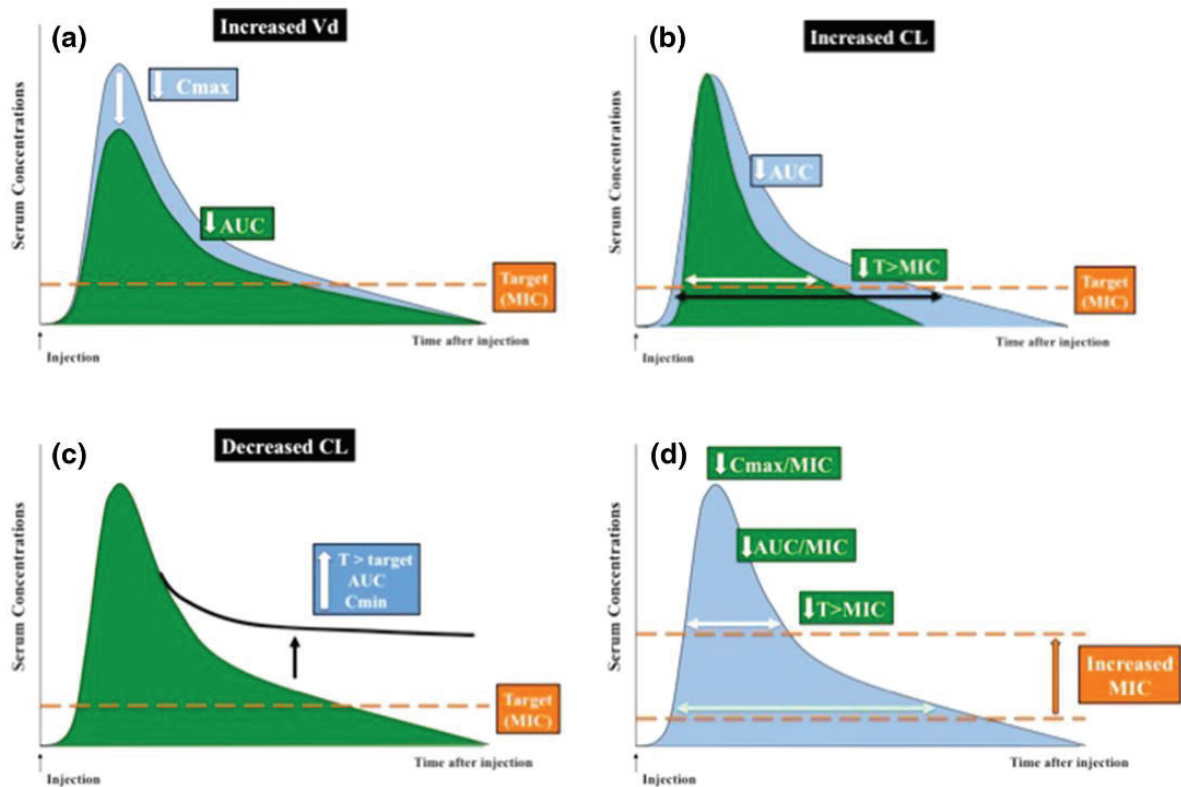


Figure 3- Modification du profil pharmacocinétique des patients de réanimation (sources : Roberts JA, Taccone FS, Lipman J. Understanding PK/PD. Intensive Care Med)

1.4 Pharmacodynamie

La vancomycine a une action bactéricide par inhibition de la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne des bactéries à Gram positif. Chez l'animal, cette action bactéricide est directement corrélée au rapport de l'AUC (*Area Under Curve*) divisé par la CMI (Concentration Minimale Inhibitrice) de la souche bactérienne. Les concentrations critiques des principales souches sur lesquelles est utilisé la vancomycine sont résumées dans le tableau 1 ci-dessous.

	Concentration critique	
	Sensible < ou =	Résistant >
<i>S.aureus</i>	2	2
<i>S.pneumoniae</i>	2	2
<i>Enterococcus spp</i>	4	4
<i>Clostridium</i>	-	2
<i>Staphylocoques spp</i>	2	2
<i>C. acnes</i>	-	2
<i>Listeria monocytogenes</i>	2	2
<i>Streptococcus sp</i>	2	2

Tableau 1 - Tableau des valeurs critiques de CMI par pathogène (source : https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2021/04/CASFM2021__V1.0.AVRIL_2021.pdf)

1.5 Relation PK/PD

Le ratio de l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (AUC) par la CMI est considéré comme le paramètre le plus prédictif de l'effet bactéricide. Cette relation concentration-effet est considérée comme étant exposition dépendante comme le montre la *figure 4* (18,28).

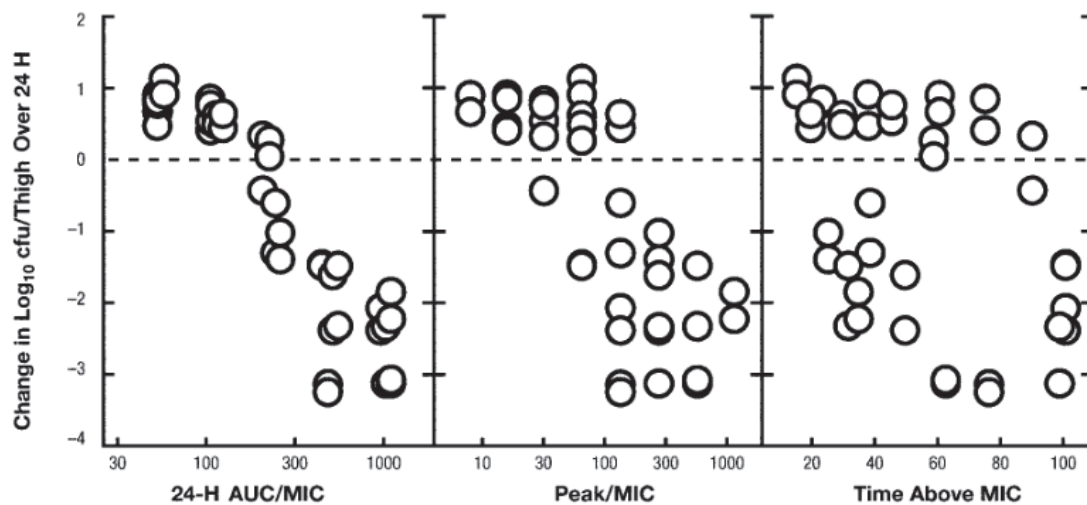


Figure 4 - Représentation de la relation des trois indices PK/PD de la vancomycine contre S.aureus sur un modèle de souris (source : . Rybak MJ. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin. Clinical Infectious Diseases. 1 janv 2006;42(Supplement_1):S35-9)

La CMI est la plus faible concentration d'antibiotique nécessaire à l'inhibition de la croissance bactérienne, elle est caractéristique d'un couple antibiotique/bactérie. Plus elle est faible plus le germe est sensible à l'antibiotique. L'AUC représente l'aire sous la courbe d'un graphique représentant la concentration plasmatique d'un médicament en fonction du temps (29).

La *figure 5* représente l'efficacité des différents antibiotiques en fonction des différents indices de la relation PK/PD

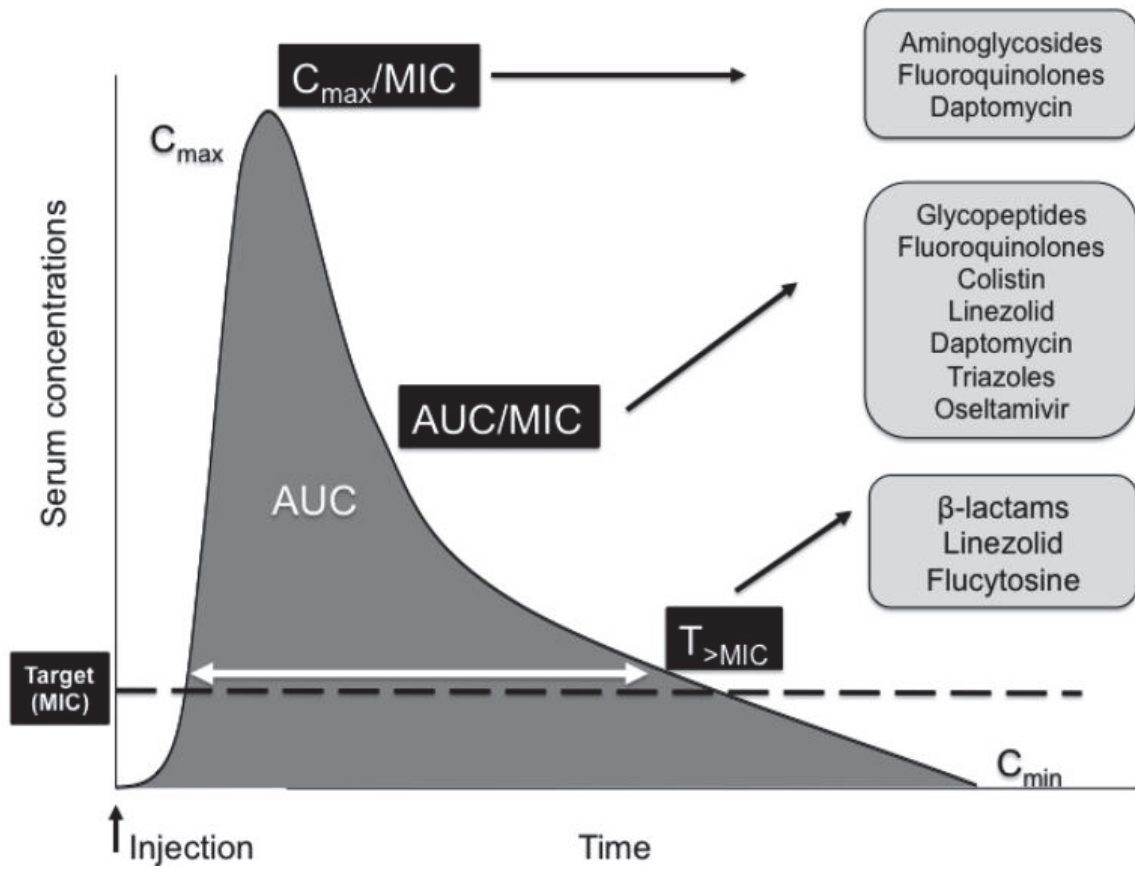


Figure 5 - Représentation des indices PK/PD en fonctions des différents antibiotiques (source : Jager NGL, van Hest RM, Lipman J, Taccone FS, Roberts JA. Therapeutic drug monitoring of anti-infective agents in critically ill patients. Expert Rev Clin Pharmacol. juill 2016;9(7):961-79)

1.6 Toxicité

La vancomycine est un antibiotique potentiellement néphrotoxique. En effet, plusieurs études démontrent qu'une exposition à des posologies supérieures à 4g/j, de fortes concentrations plasmatiques ainsi qu'une durée d'administration prolongée sont des facteurs de risque de néphrotoxicité de la vancomycine (30,31).

Nous savons également que la toxicité de la vancomycine est due aux fortes concentrations de vancomycine entraînant une néphrotoxicité. Cette dernière va causer une diminution de la clairance de l'antibiotique par les reins, aggravant ainsi la toxicité rénale de la vancomycine, entraînant ainsi un cercle vicieux toxique.

Cependant, il est difficile une fois face à cette néphrotoxicité d'en déduire la cause. Nous ne pouvons savoir si cette néphrotoxicité est due à une augmentation des concentrations plasmatiques, lié à un défaut d'élimination par le patient ou si à l'inverse, la vancomycine, par son action néphrotoxique, provoque des altérations de la fonction rénale dues à des concentrations plasmatiques élevées (32).

Une administration continue semble mieux préserver la fonction rénale que l'administration discontinuée. En effet, en IV continue, l'exposition cible sera située entre 20 et 25mg/mL, tandis qu'en IV discontinuée, les cibles de concentration sont situées entre 30 et 40 mg/mL. Cette différence de concentration cible va entraîner une AUC plus élevée en discontinuée. Ainsi le risque est plus grand de surcharger la fonction rénale et de créer un cercle vicieux toxique (13–15).

En réanimation, de nombreux facteurs de toxicité rénale coexistent. Il est souvent difficile d'imputer cette néphrotoxicité à la vancomycine, qui est de plus, potentialisée par d'autres molécules néphrotoxiques, comme les aminosides, les IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion), les sartans ou la pipéracilline notamment (21).

D'autre part, en réanimation, cette toxicité rénale peut être potentialisée par plusieurs facteurs, notamment les états de choc avec de bas débits cardiaques, ainsi que l'administration prolongée de fortes doses de vancomycine. Ces deux facteurs sont plus présents dans ces services et font ainsi croître le risque de néphrotoxicité (33–35).

Selon plusieurs études, la toxicité rénale de la vancomycine est concentration dépendante (36). Les valeurs références de la toxicité de la vancomycine sont les suivantes :

- La toxicité de la vancomycine est augmentée dès $C_{\min} > 15 \text{ mg/mL}$ (37,38)
- La toxicité est augmentée lorsque l' $AUC_{24h-48h}$ est supérieure à 600 mg/mL (39)
- La toxicité est augmentée dès lors que la C_{ss} (concentration au plateau) en IV continue est supérieure à 28 mg/L (40)

Bien que discutée encore aujourd'hui, l'ototoxicité de la vancomycine semble venir d'un mécanisme toxique sur la branche vestibulaire de la VIIIème paire de nerfs crâniens. Elle semble directement reliée à la concentration plasmatique de vancomycine (41). Cette ototoxicité est augmentée chez le patient âgé et dès lors que la vancomycine est co-administrée avec d'autres molécules ototoxiques (41–43).

1.7 Intérêt du suivi des concentrations en réanimation

Afin de pouvoir respecter un équilibre-bénéfice risque en faveur du patient, il est unanimement recommandé de réaliser un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) afin de maximiser l'efficacité de la vancomycine et d'en diminuer les risques de toxicité rénale.

Les résultats d'une méta-analyse démontrent que le STP de la vancomycine augmente significativement son efficacité clinique, avec un OR=2,62 (IC_{95%}=1,34-2,11 avec p=0,05) ; et de surcroît diminue significativement la néphrotoxicité : OR= 0,25 (IC_{95%}=0,13-0,48 et p<0,001) par rapport à l'absence de STP (44).

Une étude monocentrique comprenant 261 patients non dialysés de réanimation a mis en évidence un sous-dosage fréquent chez ces patients. En effet, la concentration résiduelle cible devant être supérieure à 20mg/L a été mesurée inférieure à 20mg/L chez 53% et 33% des patients, respectivement, 24h et 48h après le début du traitement (45).

Un sous dosage chez les patients de réanimation semble donc fréquent. Cependant, le risque de surdosage, étant un facteur responsable de néphrotoxicité, est à prendre en compte, d'autant plus chez les patients en réanimation. Les altérations de la fonction rénale, entraînant une diminution de la clairance de l'antibiotique, exposent d'autant plus cette population à ces risques.

Le suivi thérapeutique ou TDM des concentrations sériques de la vancomycine est donc essentiel en réanimation du fait de leur profil pharmacocinétique atypique.

Bien qu'une étude démontre une amélioration significative des résultats cliniques par l'utilisation du ratio AUC/CMI, elle montre également une meilleure action bactéricide pour un ratio supérieur à 400 (46,47). Dans les faits l'utilisation d'un ratio AUC/CMI, est difficile à mettre en œuvre. La pratique veut donc que nous utilisions la concentration résiduelle de la vancomycine avec une cible comprise en 10 et 20 mg/L dans la vaste majorité des indications de la vancomycine (48,49).

1.8 Les cibles de concentration

Les cibles de concentration de la vancomycine ont récemment changé et dépendent du mode d'administration de cette dernière (50,51). Auparavant, la concentration cible (C_{\min}) était comprise entre 15 et 20 mg/L en IV discontinue dans le cadre du traitement des infections sévère à SARM (35). Plusieurs études ont rapporté des concentrations bien supérieures dans des services de réanimation, que ce soit en perfusion discontinue avec des C_{\min} allant de 30 à 40 mg/L ou bien en perfusion continue avec une C_{ss} allant entre 20 et 40 mg/L (52,53).

Dans les nouvelles recommandations, le monitoring ne s'exprime plus en concentration mais est basé sur l'AUC, sur la base du ratio AUC/CMI prédictif de l'effet antibactérien. Ainsi ces recommandations américaines de 2020 préconisent un ratio AUC/CMI compris entre 400 et 600 pour les infections à SARM, dans l'hypothèse d'une CMI de 1mg/L (ce qui est courant pour les staphylocoques). Dans le cadre d'une IV continue, on peut convertir ce ratio en mesure de C_{ss} en calculant une AUC moyenne sur 24 heures (AUC_{24}) en multipliant la C_{ss} par le nombre d'heures, en l'occurrence 24. La C_{ss} cible recommandée est donc comprise entre 20 et 25 mg/L (12) qui correspond donc bien à une AUC journalière comprise entre 480 et 600 mg/L*h.

$$\underline{AUC_{24} = C_{ss} * 24}$$

Du fait du dosage et des techniques actuelles utilisées, afin de contrôler ces concentrations, (C_{\max} , C_{ss} , C_{\min}), le suivi est dépendant du moment du prélèvement et de l'administration, continue ou discontinue, rendant compliqué le monitoring de la vancomycine. De plus, C_{ss} mise à part, ces valeurs de concentration ne peuvent pas être reliées à l'AUC et suggèreraient, de plus, l'obtention de la CMI par le laboratoire afin de monitorer le ratio AUC/CMI et non plus une simple concentration.

Ainsi, afin de rendre ce monitoring possible, plusieurs solutions se présentent à nous pour estimer l'AUC :

- L'utilisation d'équations pharmacocinétiques, basée sur la formule : $AUC = \text{Dose}/\text{Clairance}$. Cette formule n'est valable qu'à l'état d'équilibre pharmacocinétique et suppose de pouvoir estimer la clairance de la vancomycine. Ceci est possible à partir de la fonction rénale et/ou de méthode de régression à partir de concentrations mesurées, mais de façon plus ou moins précise (54,55).
- L'utilisation d'un calcul par la méthode des trapèzes. Cependant, il est nécessaire pour appliquer cette méthode, de réaliser plusieurs dosages à l'état d'équilibre et au même intervalle de temps en post-administration afin d'obtenir une seule estimation de l'AUC, ce qui la rend presque inapplicable en routine clinique (56–58).
- L'utilisation de la méthode Bayésienne, permettant l'estimation d'une AUC basée sur un modèle PK de population et qui s'adapte en fonction des différents dosages recueillis au cours du temps (54).

1.9 Intérêt de l'utilisation de l'estimation Bayésienne dans le monitoring de la vancomycine

L'utilisation d'une méthode d'estimation Bayésienne fait partie des nouvelles recommandations dans le monitoring de l'AUC dans le cadre d'un traitement antibiotique à la vancomycine (12).

Que ce soit pour la réduction de la toxicité ou pour la rapidité de l'atteinte de la cible thérapeutique, le monitoring de l'AUC par méthode Bayésienne prouve une amélioration significative en comparaison du monitoring classique (59–61).

Selon une étude, cette méthode permet également la réduction de la durée d'hospitalisation (62). La réalisation d'une étude coût-bénéfice a également permis de prouver la supériorité de la prédiction bayésienne par une réduction des coûts hospitaliers liés à la toxicité rénale de la vancomycine en comparaison au monitoring traditionnel de la C_{min} (63).

L'estimation bayésienne se base sur une population ayant un profil PK donné. Cette population permet d'avoir une distribution statistique en fonction des différents profils PK de la population, qui est homogène et semblable au profil du patient à traiter. En fonction des différents paramètres du patient à traiter, nous pourrions définir une posologie personnalisée pour un patient donné.

Une fois la première dose passée, la prédiction bayésienne prendra également en compte les différents dosages réalisés afin d'adapter la dose en fonction de la concentration réelle mesurée. Grâce à ce système de prédiction, nous pouvons donc émettre une recommandation de posologie à chaque dose administrée. La prédiction adaptera donc au fur et à mesure le modèle PK du patient donné en fonction de ses propres modèles PK, ajustant ainsi au plus proche des données du patient en temps réel comme montré sur la *figure 8* (64).

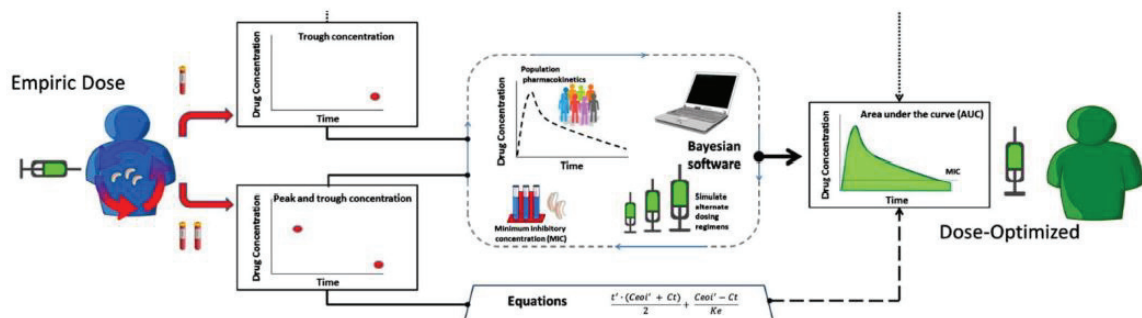


Figure 6 - Schéma du déroulé de l'adaptation Bayésienne en milieu hospitalier (source : Pai MP, Neely M, Rodvold KA, Lodise TP. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. *Adv Drug Deliv Rev.* 20 nov 2014;77:50-7.)

1.10 Raisons de l'étude

Les médecins réanimateurs, face à l'urgence faisant partie intégrante de leur pratique hospitalière, utilisent la vancomycine en routine hospitalière et adaptent le plus souvent de manière empirique la posologie en fonction des dosages de vancomycine effectués toutes les 24h.

Bien que de nombreux logiciels utilisant la méthode bayésienne aient été développés, peu ont été testés en conditions réelles. En effet, près de 22 logiciels ont été identifiés, et 10 ont été testés et notés dans une étude (65). Ces logiciels sont, selon cette étude, fiables pour être utilisés en routine hospitalière, cependant le manque de données en clinique empêche les services d'avoir une preuve sur l'impact réel de leur utilisation en routine hospitalière.

Dans l'optique de la mise en place d'une collaboration entre la PUI (pharmacie à usage interne) de l'hôpital Pierre Garraud et des services hospitaliers de réanimation (en l'occurrence le centre hospitalier de Lyon Sud et l'hôpital de la Croix Rousse), nous avons décidé de faire une étude rétrospective.

Nous avons donc réalisé une étude a posteriori, afin d'observer si les logiciels BestDose et le Tucuxi seraient à même d'être utilisés en routine hospitalière afin de prédire les doses de vancomycine à administrer pour chaque patient, proposant ainsi une adaptation posologique personnalisée à l'équipe médicale dans le cadre d'une coopération avec les différents services hospitaliers de réanimation.

2 Partie 2 : L'Etude

2.1 Objectifs :

Les objectifs de ce travail sont d'évaluer et de comparer les performances des logiciels d'estimation Bayésienne, BestDose et Tucuxi, dans leur capacité de prédiction des concentrations de vancomycine chez des patients de réanimation.

2.2 Matériels et méthodes

2.2.1 Données :

Il s'agit d'une analyse rétrospective des données collectées en routine clinique chez des patients de réanimation des HCL, sur deux sites : le Centre Hospitalier Lyon Sud (n=30) ainsi que l'hôpital de la Croix-Rousse (n=39).

Il s'agit de patients traités à la vancomycine en IV en 2017, qui étaient tous sous surveillance des concentrations de médicament.

Nous avons également eu accès aux données nécessaires au calcul du logiciel : taille, poids, dose injectée, durée de perfusion, mesure de Cockcroft & Gault.

La concentration plasmatique a été relevée toutes les 24h en routine clinique.

Il s'agit d'une étude non-interventionnelle sur données existantes, ne nécessitant pas l'accord d'un comité d'éthique ou de protection des personnes (66).

2.2.2 Logiciels pharmacocinétiques

Dans cette étude, nous avons utilisé les concentrations plasmatiques mesurées durant le suivi des concentrations de médicament, ainsi que les valeurs calculées par les différents algorithmes de Best Dose ainsi que de Tucuxi.

2.2.3 Best Dose

Best Dose est un logiciel développé par le Laboratory of Applied Pharmacokinetic and Bioinformatics (LAPKB) de l'université américaine USC (University of South California). Ce logiciel a été développé afin d'assister les médecins et les pharmaciens dans la recherche de la dose optimale adaptée à chaque patient pour une molécule donnée. Il a été développé en tant qu'outil clinique utilisant la méthode d'estimation bayésienne.

BestDose utilise une approche non paramétrique. Pour les approches non-paramétriques, la distribution des paramètres PK est discrète, sans forme prédéfinie. Chaque valeur discrète constitue un point de support et l'ensemble des points de support est prise en compte dans l'estimation. On parle alors de modèles multiples (67).

Nous avons utilisé deux méthodes d'estimation des concentrations dans BestDose.

2.2.4 Calcul Classique

La méthode de calcul proposée par Best Dose est une méthode de prédiction Bayésienne utilisant des modèles de population non-paramétriques.

Dans cette méthode, chaque point de support de la population a une probabilité estimée, si les points correspondent aux données du patient, ils deviennent « plus probables ». Les points qui ne le sont pas deviennent « peu probables ». On comprend donc ici aisément que si, comme c'est notre cas, nous avons affaire à des patients hors normes, il est possible qu'aucun point de support ne conviennent pour décrire les données des patients et ainsi que l'erreur de prédiction soit importante. En effet, ces points de support sont basés sur des patients jugés « classiques » par leur réponse au médicament, ce qui n'est pas le cas de la population de réanimation (67).

Sur la *figure 7* nous pouvons voir le fit réalisé par BestDose avec sa méthode de calcul classique. Les points rouges représentent les concentrations mesurées. La courbe représente l'évolution de la concentration calculée par BestDose dans le compartiment central.

La *figure 8* représente la droite d'identité entre les concentrations mesurées et les concentrations calculées par BestDose. Pour ce même fit avec les concentrations mesurées sont représentées par les points rouges.

La *figure 9* quant à elle représente le calcul des probabilités de BestDose en fonction des différents paramètres de calcul.

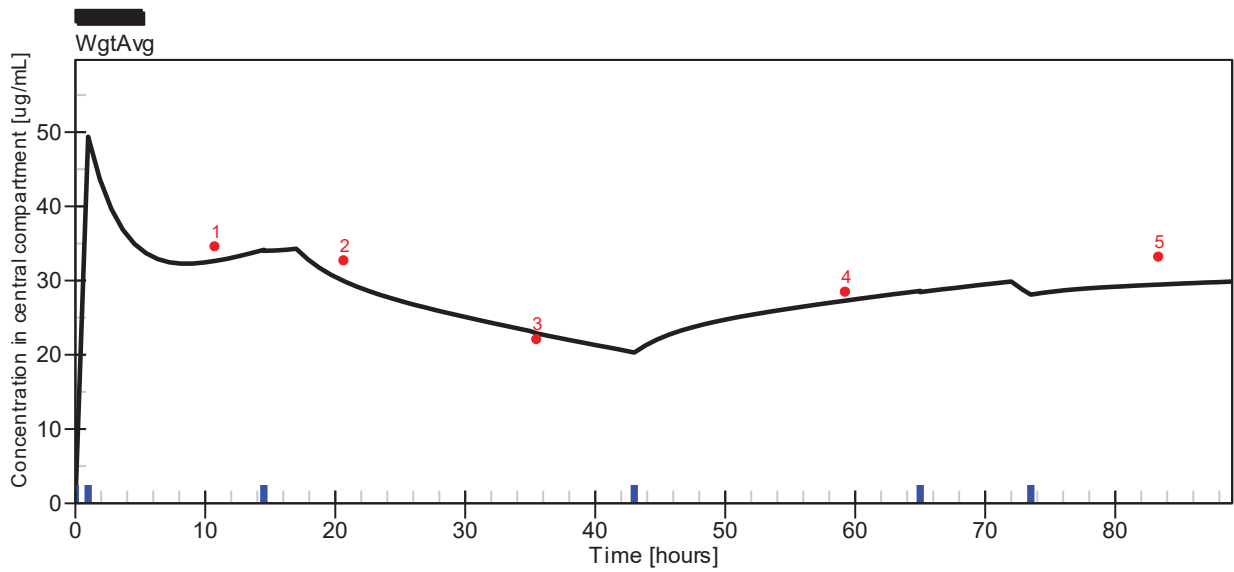


Figure 7 – exemple de fit classique réalisé sur BestDose

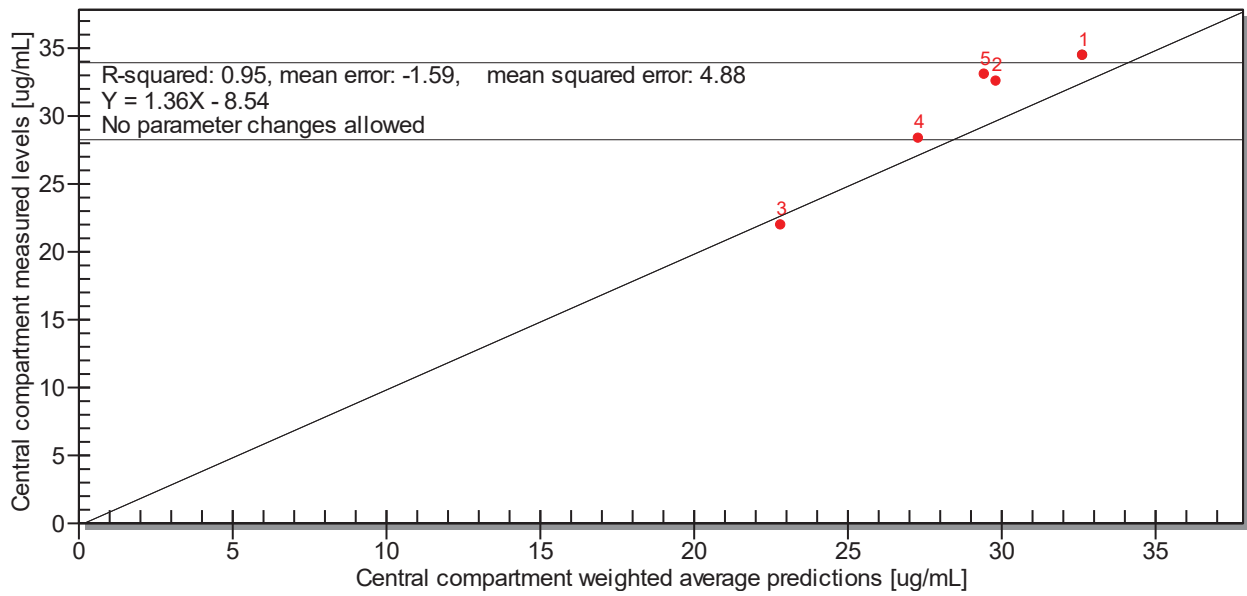


Figure 8 – Graphique proposé par BestDose représentant les prédictions en fonction des concentrations mesurées dans la méthode de calcul classique

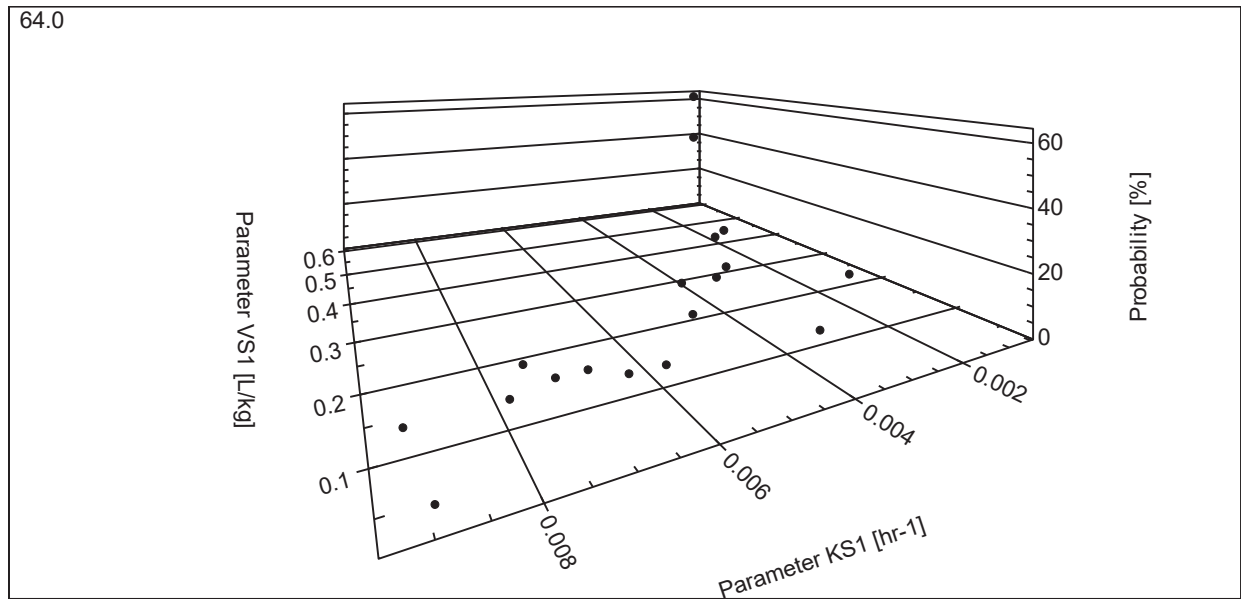


Figure 9 – Graphique représentant le calcul des probabilités en fonction des différents paramètres pour la méthode de calcul classique

2.2.5 Calcul hybride

L’algorithme de Best Dose utilisé comporte une méthode de calcul dite hybride. Il s’agit en effet d’un mode de calcul qui mélange une approche Bayésienne utilisant la possibilité maximum a posteriori (MAP), basé sur les paramètres médians de la population et leur écart-type. Ainsi, il pourra prédire le modèle le plus probable correspondant au patient en s’affranchissant des points de support. Une fois cette prédiction faite, une estimation Bayésienne non paramétrique est réalisée à partir de ces prédictions. Cette méthode a été mise au point afin d’augmenter la précision des estimations lorsque le logiciel est utilisé sur des patients qui ont des valeurs de paramètres éloignées de la distribution discrète de la population.

Lors de l’approche hybride, nous avons d’abord la construction d’une nouvelle distribution discrète autour de l’estimation MAP. Par la suite, une grille est réalisée à l’aide de point de support. Ces nouvelles estimations sont ensuite combinées à la distribution initiale. Dans l’estimation finale, nous pouvons moduler le poids de la distribution initiale. Cette modulation est effectuée en pourcentage de la distribution initiale : plus le pourcentage est bas plus nous donnons de poids à l’estimation MAP, donc aux données individuelles, et plus on réduit le poids de l’information de population.

La *figure 10* schématise la méthode de calcul hybride et ses différentes étapes.

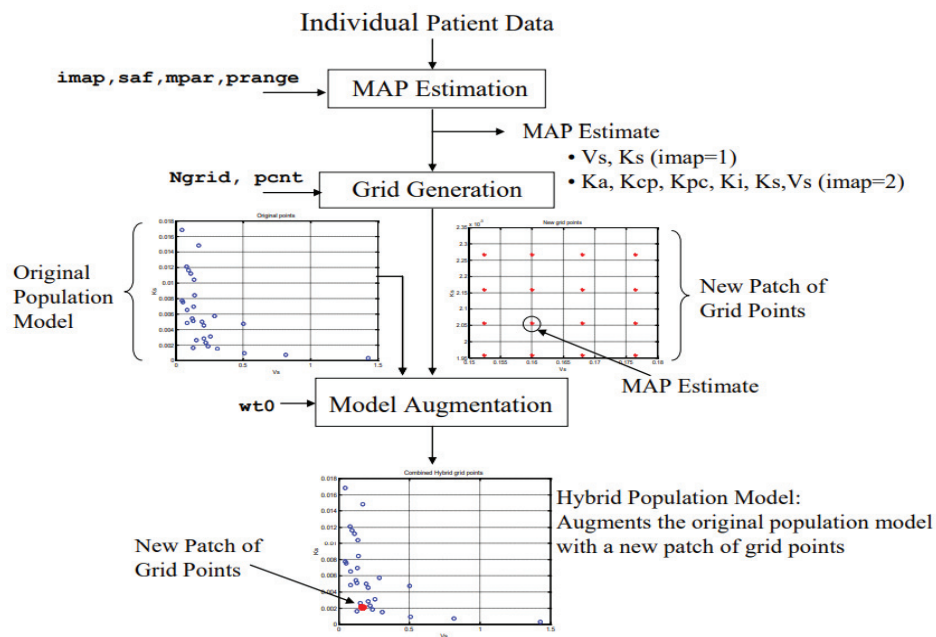


Figure 10 - Schéma représentant les méthodes de calcul de calcul hybride (Jelliffe R. A Hybrid Bayesian method to obtain Bayesian Posterior Parameter Distributions in Nonparametric Pharmacokinetic Models for Indi. :28)

Les figures 11, 12 et 13 sont les analogues des figures 7, 8 et 9 pour la méthode hybride 50%. Il est intéressant de voir sur la figure 12, l'ajout du MAP (représenté par un point rouge) créant une nouvelle distribution par rapport à ce dernier et allant chercher ainsi des nouvelles possibilités de prédiction.

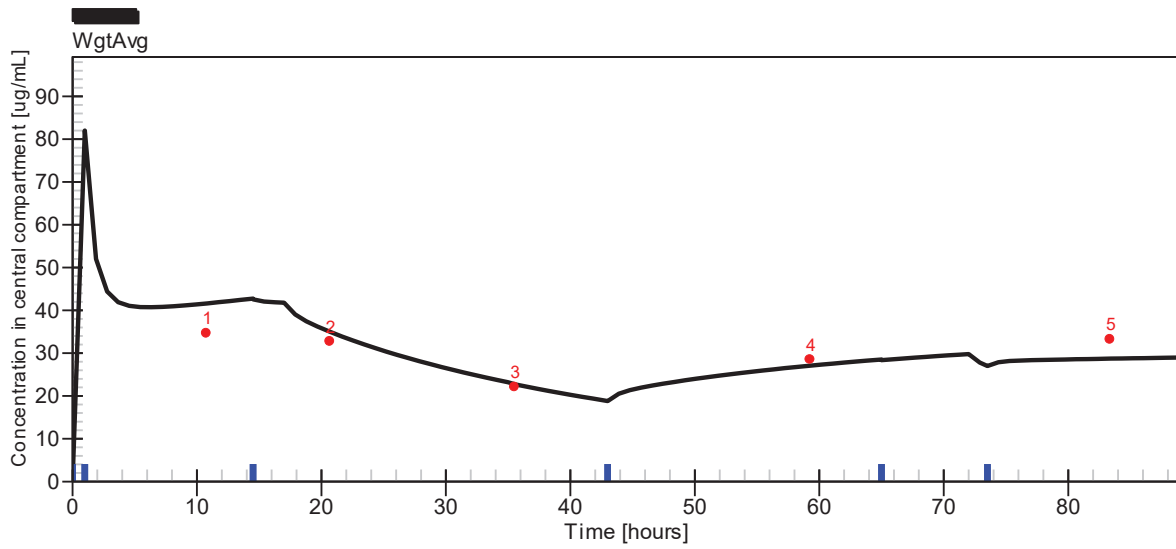


Figure 11 - exemple de fit hybride 50% réalisé sur BestDose

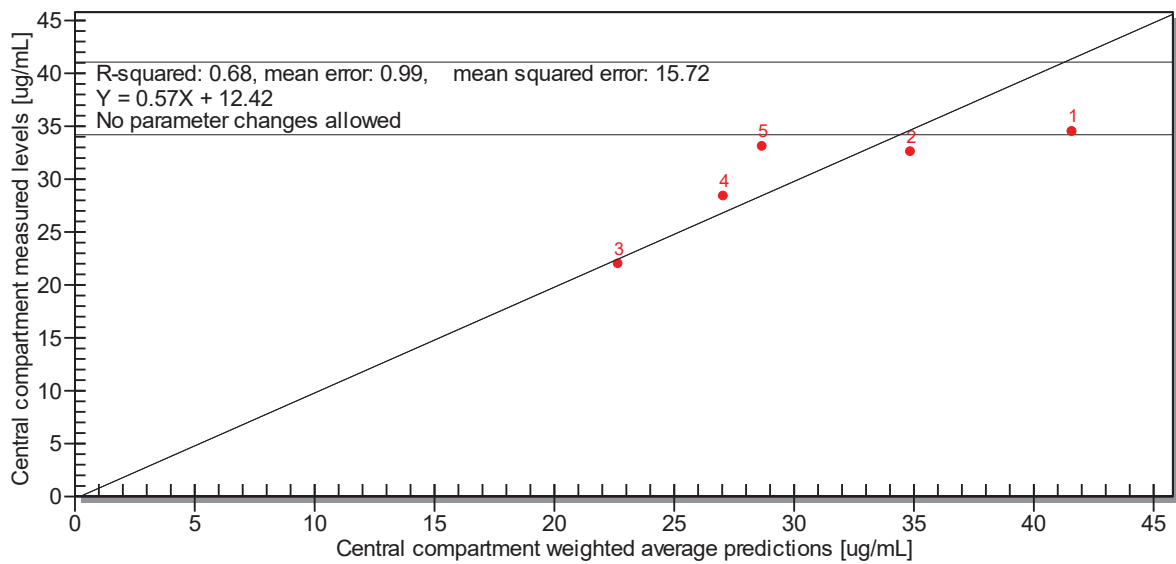


Figure 12 -- Graphique proposé par BestDose représentant les prédictions en fonction des concentrations mesurées dans la méthode de calcul hybride 50%

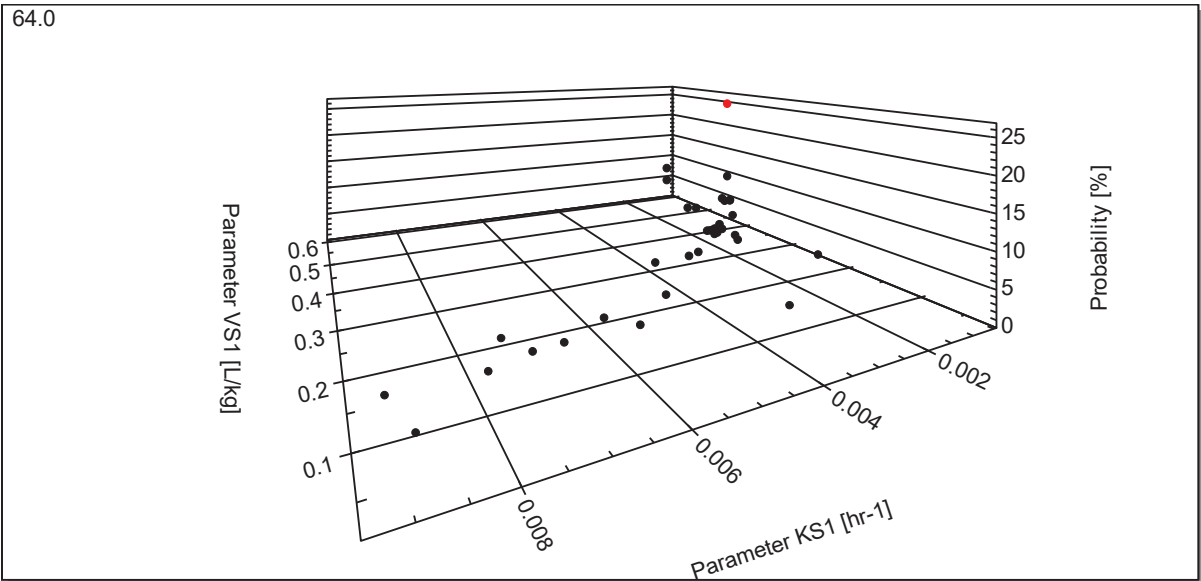


Figure 13 - Graphique représentant le calcul des probabilités en fonction des différents paramètres pour la méthode de calcul hybride 50%

Sur la *figure 14* ci-dessous (68), nous pouvons voir un exemple de distribution non-paramétrique sur plusieurs variables. Sur le graphique du haut, nous pouvons observer une distribution uniforme. Les points de support sont définis pour des variables ayant la même probabilité (K_e et V). Dans la distribution initiale l'espace entre chaque point est défini par les bornes supérieures et inférieures choisies au préalable ainsi que du nombre de points. Sur le deuxième graphique seul un nombre de point de support avec chacun une probabilité donnée. Ces points de supports ont été définis lors de l'itération, les autres jugés moins probables sont écartés.

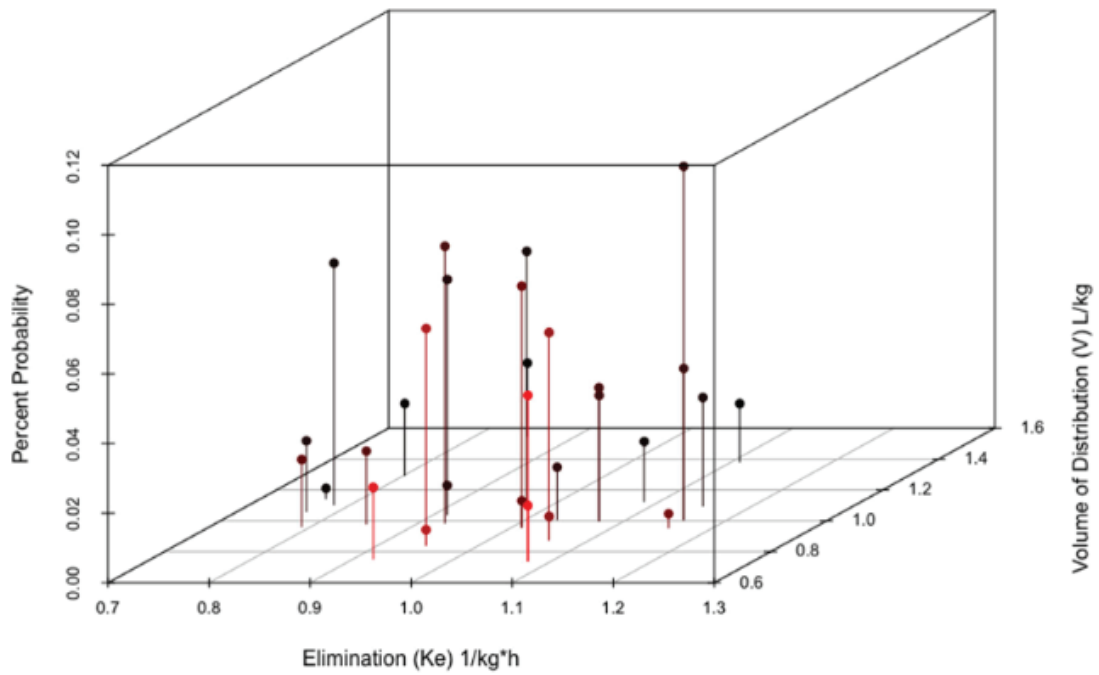
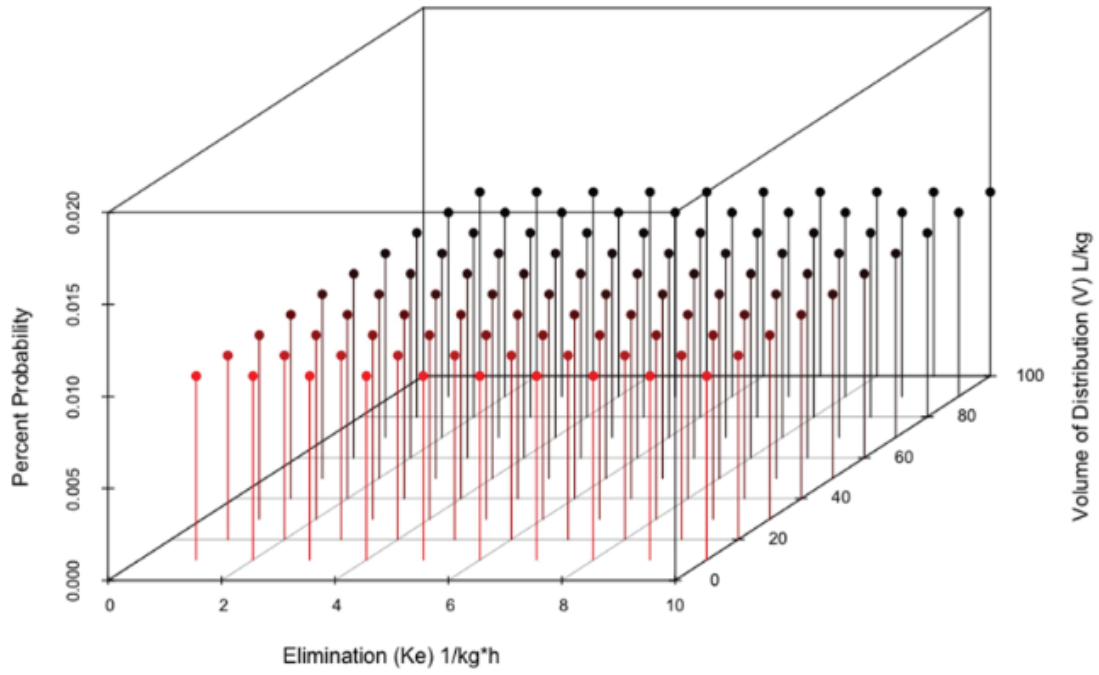


Figure 14 – Exemple de représentation graphique de la méthode bayésienne selon une approche non-paramétrique (source : Goutelle S, Woillard J-B, Neely M, Yamada W, Bourguignon L. Nonparametric Methods in Population Pharmacokinetics. J Clin Pharmacol [Internet]. 26 oct 2020)

Cette approche proposée par l'algorithme est donc potentiellement adaptée à la population de réanimation. En effet, cette population est soumise à d'importantes variations physiologiques et sont donc éloignées des normes d'un patient à l'autre et au cours du temps.

Le modèle utilisé pour la vancomycine dans ce logiciel est un modèle à deux compartiments comportant 18 points de support. Deux co-variables sont prises en compte : le poids qui influence le volume central de distribution (V_1 en L/kg) et la clairance de la créatinine qui influence la constante d'élimination K_e . Il est basé sur deux groupes de patients. Le premier étant composé de 28 sujets. Il a été développé à partir de patients étant allergiques aux pénicillines, qui avaient besoin de soins dentaires ou présentant une valve cardiaque prothétique ou ayant développé une endocardite. Le second composé de 12 patients ayant une valve cardiaque prothétique qui après des soins dentaires, ont reçu une dose de vancomycine en prophylaxie (69,70).

2.2.6 Tucuxi

Tucuxi est un logiciel développé par le HEIG et le CHUV de Lausanne.

L'algorithme de Tucuxi repose sur une approche paramétrique. Les approches paramétriques supposent une distribution statistique des paramètres basée sur la loi normale ou log normale dont on connaît l'équation et la forme.

A partir des différentes variables physiologiques d'un patient, incluses dans le modèle choisi, le logiciel peut tout d'abord calculer les prédictions pour une posologie donnée, sans mesure de concentration. Pour chaque paramètre, il y aura une valeur correspondant à un patient classique. Le logiciel fera donc une première approximation sur les concentrations qui pourraient être observées en fonction des modalités de prise du médicament. Il s'agit d'un calcul a priori, ce qui nous donnera une certaine idée des concentrations attendues pour un individu en particulier.

Tucuxi propose également une méthode de calcul a posteriori, basée sur des concentrations mesurées. Dans cette méthode, le logiciel met en œuvre une prédiction basée sur une fonction déterminant le scénario le plus probable en le combinant à une estimation bayésienne. Cela permet de prendre en compte les statistiques de la population ainsi que les données personnelles du patient (71,72).

Le modèle utilisé par le logiciel pour la vancomycine repose sur une population de 50 patients admis en réanimation et ayant reçu un traitement à la vancomycine par suite d'infections documentées. Aucun de ces patients ne présentaient de défaillance rénale, chronique ou aiguë. Le modèle utilisé est un modèle à deux compartiments comprenant deux co-variables : le poids total et la clairance de la créatinine (17).

2.2.7 Estimation des concentrations de vancomycine

A la suite de l'estimation par les deux logiciels nous avons : un jeu de résultat pour Tucuxi et 4 jeux de résultats pour BestDose. Pour Best Dose, nous avons en effet décidé de réaliser les calculs par la méthode de calcul classique et par la méthode hybride à 50% à 10% et à 1%.

Par la suite, nous avons comparé les prédictions obtenues par l'algorithme aux concentrations réellement observées lors des dosages des concentrations sériques.

Nous avons calculé la moyenne, la médiane et l'écart-type pour chacune de ces prédictions.

Nous avons ensuite calculé le biais de chaque méthode, ou erreur de prédiction (*Prediction Error*, PE). La PE mesure la capacité d'un modèle à prédire correctement.

$$PE = C_{obs} - C_{pred}$$

C_{obs} étant la concentration observée et C_{pred} étant la concentration estimée par le logiciel.

Puis, nous avons mesuré la précision de l'estimation par l'erreur absolue de prédiction (APE).

$$APE = \frac{|PE|}{C_{obs}}$$

Nous avons ensuite effectué une comparaison de la moyenne des différences entre les concentrations observées et les concentrations prédites pour chaque méthode par un test des rangs signés de Wilcoxon. Le test de Wilcoxon est un test non paramétrique qui compare deux mesures d'une variable quantitative réalisé sur le même sujet.

2.3 Résultats

2.3.1 Données de la population :

Nous avons un total de 173 concentrations plasmatiques relevées sur 69 patients, 30 venant du centre hospitalier de Lyon Sud et 39 venant de l'hôpital de la Croix Rousse.

Pour le logiciel BestDose, nous avons fait une estimation sur l'intégralité de ces patients. Cependant, pour le logiciel Tucuxi, nous avons uniquement estimé les concentrations sur la population du centre hospitalier de Lyon Sud.

Les caractéristiques de cette population sont résumées dans le *tableau 2* ci-dessous :

Variables	Lyon Sud	Croix Rousse
Sexe (Homme/Femme)	66,7%/33,3%	70,5%/29,5%
Age (Année)	58 ± 17	68 ± 13
Poids (kg)	82 ± 19	73 ± 17
Clairance de la Créatinine (mL/min)	102 ± 48	112 ± 63
Taille (cm)	170 ± 9	167 ± 8

Tableau 2 - Données de la population totale

Les données sont représentées en moyenne avec leur écart-type sauf mention contraire. Pour les patients ayant plusieurs données pour une variable (modification des valeurs de la variable entre le début et la fin du traitement) une moyenne de ces variables a été utilisée pour le calcul final.

2.3.2 Best dose : Comparaison de la prédiction classique et de la prédiction hybride

Nous avons tout d'abord fait une comparaison entre les concentrations observées et les concentrations calculées par BestDose et ainsi calculé le coefficient de régression des deux méthodes de calcul.

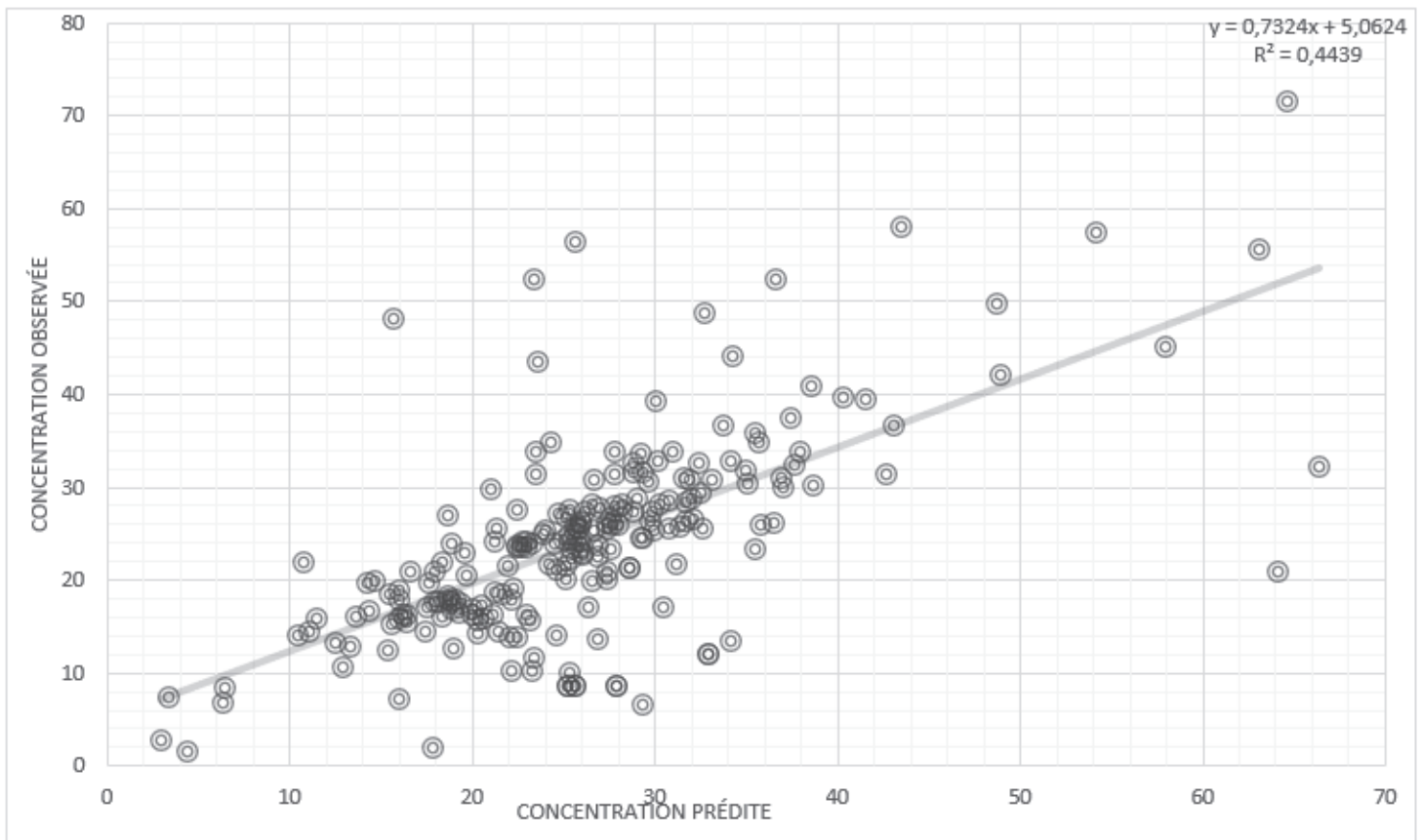


Figure 15 - Graphique de comparaison des concentrations observées et les concentrations estimées par le calcul classique de BestDose. Les concentrations sont indiquées en mg/L

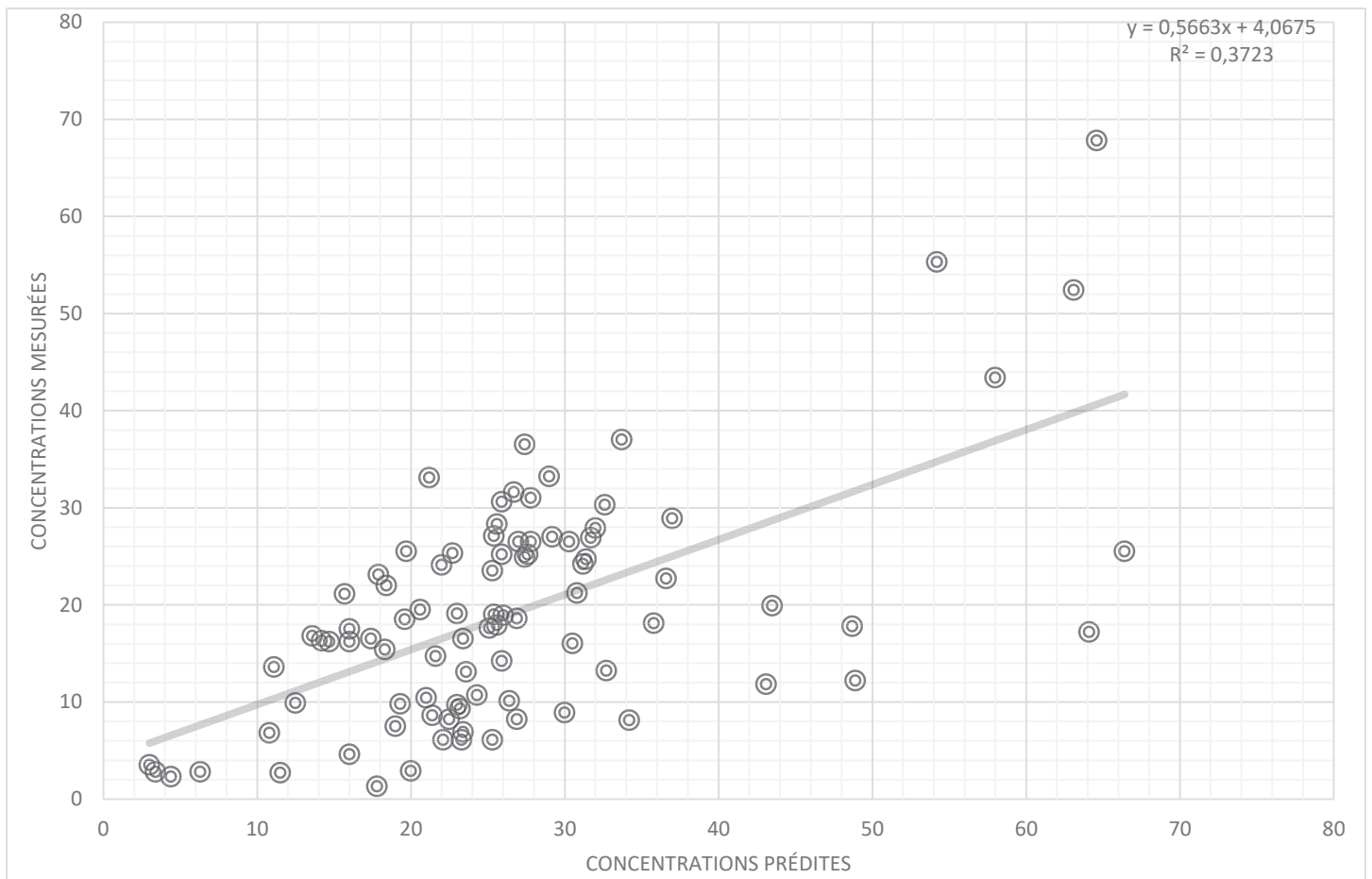


Figure 16 - Graphique de comparaison des concentrations observées et les concentrations estimées par le calcul Hybride 50% de BestDose. Les concentrations sont indiquées en mg/L

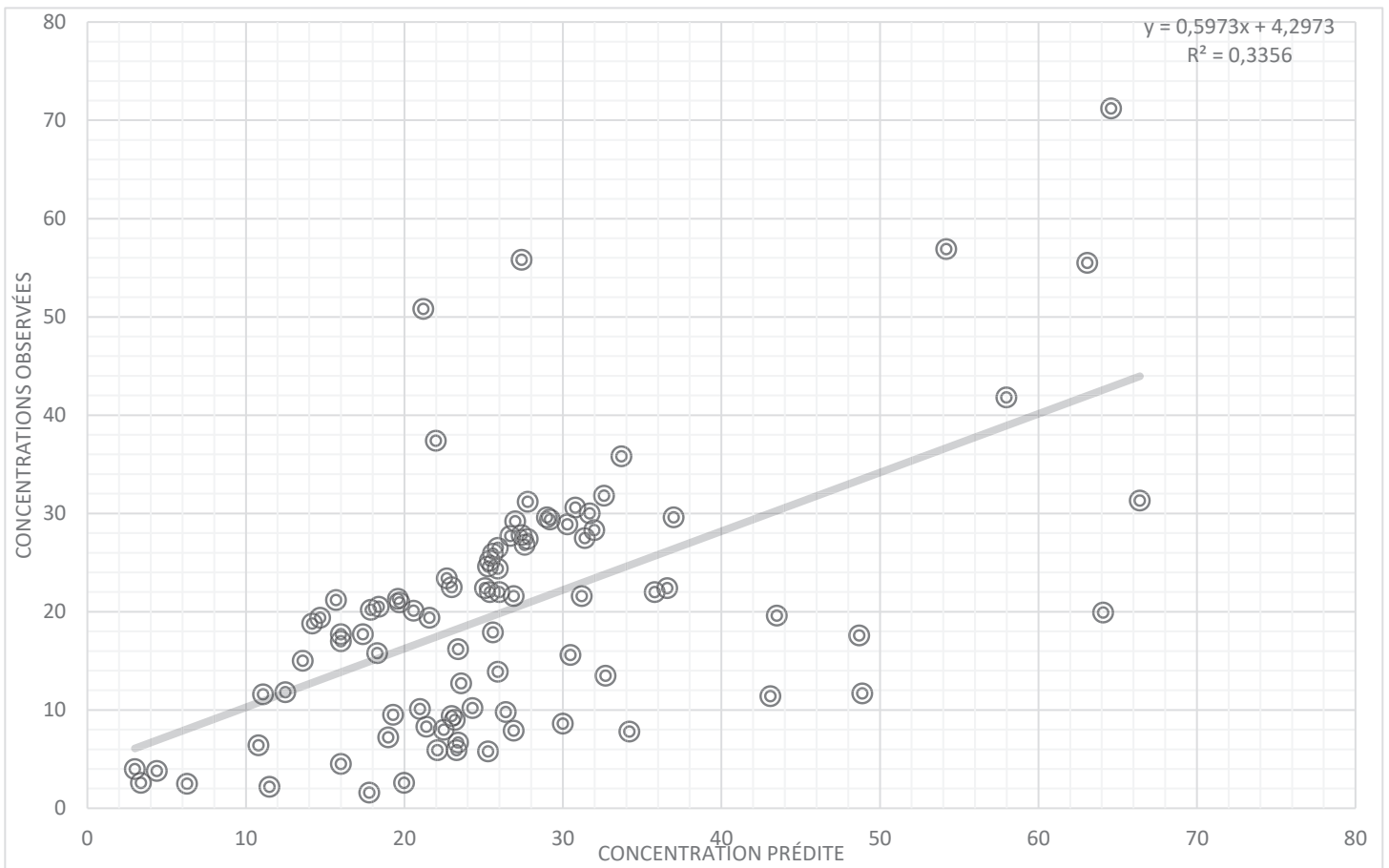


Figure 17 - Graphique de comparaison des concentrations observées et les concentrations estimées par le calcul Hybride 10% de BestDose. Les concentrations sont indiquées en mg/L

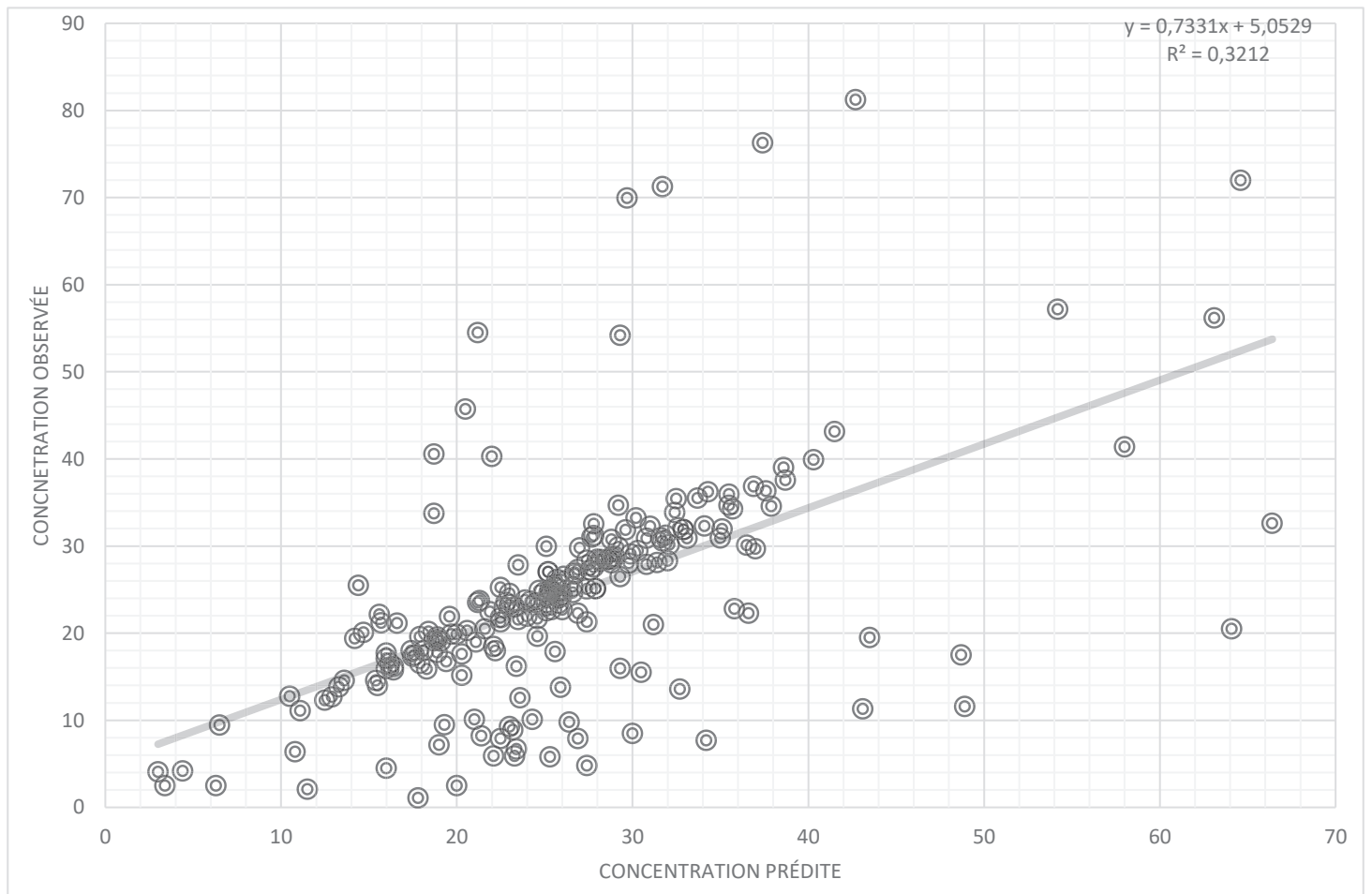


Figure 18 - Graphique de comparaison des concentrations observées et les concentrations estimées par le calcul Hybride 1% de BestDose. Les concentrations sont indiquées en mg/L

Sur les graphiques 16 et 17 ci-dessus, nous pouvons remarquer que les points prédits sont assez éloignés de la droite identité, bien qu'ils restent de part et d'autre de cette dernière. On peut observer que ces deux méthodes de calcul, à 50% et 10%, ont tendance à surestimer les concentrations.

La prédiction classique représentée sur le graphique 15 quant à elle semble prédire de manière plus correcte avec un grand nombre de points sur la droite identité. Ces derniers sont répartis plus équitablement de part et d'autre de la droite. De plus le coefficient de régression est bien plus proche de 0,5 que pour les autres prédictions.

La prédiction hybride 1% semble être celle qui prédit le plus de points exacts avec un très grand nombre de points sur la droite identité. Cependant, beaucoup de points se retrouvent très loin de cette droite, ce qui laisse supposer de très grands écarts de prédiction. En effet, on retrouve des points aberrants extrêmement éloignés de tous les autres, bien plus que pour les autres prédictions.

2.3.3 Tucuxi

Nous avons procédé avec Tucuxi en nous servant de la même méthode, en comparant les concentrations observées et les concentrations estimées par le logiciel Tucuxi via un graphique comparatif.

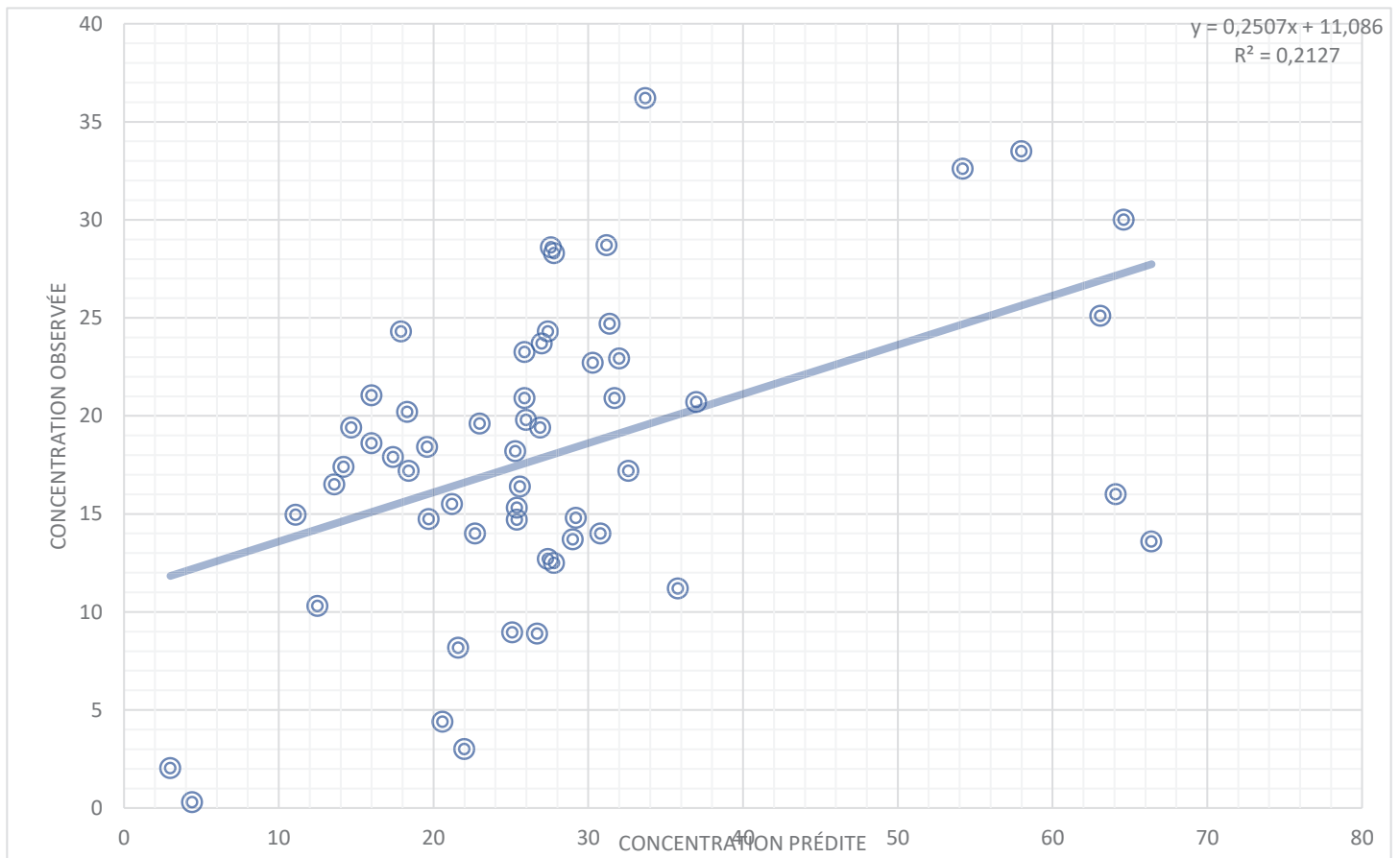


Figure 12 - Graphique de comparaison des concentrations observées et les concentrations estimées par Tucuxi. Les concentrations sont indiquées en mg/L

Bien que réparti assez uniformément de part et d'autre de la droite identité, nous pouvons observer que très peu de points se rapprochent de cette droite. Le coefficient est de plus celui qui s'éloigne le plus de 0,5.

2.3.4 Test des rangs signés de Wilcoxon

Nous avons réalisé ces tests en comparant la moyenne des écarts entre les concentrations estimées par les différents logiciels et les concentrations observées par mesure des concentrations plasmatiques.

Résultats du test

- Données série 1: 210L x 2C
- Méthode : Wilcoxon signed rank test with continuity correction; Alternative :two.sided
- Statistique observée Qobs : 14459.5
- p-value : 3.59778508606E-5

La valeur p (p-value) de votre test est 3.59778508606E-5.

Figure 13 – résultat du test de Wilcoxon comparant les valeurs observées avec les valeurs estimées de la prédiction classique de bestdose (source : <https://biostatqv.sentiweb.fr/?module=tests/wilcoxon>)

Résultats du test

- Données série 1: 210L x 2C
- Méthode : Wilcoxon signed rank test with continuity correction; Alternative :two.sided
- Statistique observée Qobs : 13976
- p-value : 0.00060221679774102

La valeur p (p-value) de votre test est 0.00060221679774102.

Figure 14 - résultat du test de Wilcoxon comparant les valeurs observées avec les valeurs estimées de la prédiction hybride 50% de bestdose (source : <https://biostatqv.sentiweb.fr/?module=tests/wilcoxon>)

Résultats du test

- Données série 1: 210L x 2C
- Méthode : Wilcoxon signed rank test with continuity correction; Alternative :two.sided
- Statistique observée Qobs : 13978
- p-value : 0.00100408677273

Figure 15 - résultat du test de Wilcoxon comparant les valeurs observées avec les valeurs estimées de la prédiction hybride 10% de bestdose (source : <https://biostatqv.sentiweb.fr/?module=tests/wilcoxon>)

Résultats du test

- Données série 1: 210L x 2C
- Méthode : Wilcoxon signed rank test with continuity correction; Alternative :two.sided
- Statistique observée Qobs : 14410.5
- p-value : 8.6012445869627E-5

La valeur p (p-value) de votre test est 8.6012445869627E-5.

Figure 16 - résultat du test de Wilcoxon comparant les valeurs observées avec les valeurs estimées de la prédiction hybride 1% de bestdose (source : <https://biostatqv.sentiweb.fr/?module=tests/wilcoxon>)

Pour les trois méthodes de calcul de BestDose la p-value $< 0,05$ on a donc un rejet de H_0 . Nous pouvons donc conclure à une différence significative entre les concentrations estimées et les concentrations observées. Nous avons donc cherché à savoir dans quelles mesures les résultats étaient acceptables et avons donc utilisé d'autres outils de comparaison.

2.3.5 Biais et Précision

Après avoir calculé la PE et l'APE pour chaque prédiction nous avons calculé la moyenne, la médiane, l'écart-type, le maximum et le minimum afin de les comparer dans un tableau récapitulatif.

	Prédiction classique		Prédiction Hybride 50%		Prédiction Hybride 10%		Prédiction Hybride 1%		Prédiction Tucuxi	
	BestDose	BestDose	BestDose	BestDose	BestDose	BestDose	BestDose	BestDose	BestDose	BestDose
	PE (mg/L)	APE (%)	PE (mg/L)	APE (%)	PE (mg/L)	APE (%)	PE (mg/L)	APE (%)	PE (mg/L)	APE (%)
Moyenne	-1,54	30%	-7,48	35%	-6,42	34%	-6,83	34%	-15,59	61%
Médiane	-2,10	19%	-5,60	29%	-3,05	26%	-3,00	28%	-15,35	58%
Ecart-type	10,89	33%	10,89	25%	11,89	31%	11,64	32%	13,83	36%
Min	-43,20	0%	-46,90	1%	-44,20	1%	-43,60	0%	-52,80	2%
Max	32,50	207%	11,90	93%	29,60	140%	33,30	157%	6,40	100%

Tableau 3 - Tableau Récapitulatif du biais et de la précision des données sur tout le pool

Comme nous pouvons l'observer sur le tableau ci-dessus, nous avons une précision assez similaire pour les 4 méthodes de calculs de Best dose. Cependant, la prédiction classique est la plus précise des quatre. Le biais quant à lui, varie bien plus celui des 3 méthodes hybrides est similaire même si on observe une amélioration pour les calculs hybride 10% et 1% par rapport au calcul hybride 50%. La prédiction classique, quant à elle, a le biais moyen le plus faible.

Pour cet échantillon de données, nous pouvons voir que c'est Tucuxi qui a les résultats les plus modestes avec une imprécision de plus de 60% et un biais de -15,6 mg/L.

3 Partie 3 : Discussion et conclusion

Comme nous avons pu le constater tout au cours de ce travail, le monitoring de la vancomycine est essentiel à son emploi, de surcroît en réanimation où la variabilité PK est exacerbée.

En effet, afin de maximiser son effet antibiotique, il est nécessaire d'atteindre la concentration thérapeutique le plus vite possible et de maintenir des concentrations efficaces sur toute la durée du traitement, tout en évitant d'atteindre des niveaux potentiellement toxiques.

La toxicité rénale de la vancomycine fait de cet antibiotique une molécule à manier avec le plus grand des soins. Des effets indésirables graves peuvent survenir si les concentrations résiduelles deviennent trop élevées, durant un laps de temps trop long, en cas de co-administration avec une autre molécule néphrotoxique ou bien en présence d'une clairance rénale déjà pathologique. Cette toxicité rend le monitoring de la vancomycine d'autant plus important et utile.

Au sein de ces populations, soumises à des normes et des variations physiologiques bien plus extrêmes que la population normale, l'application des données empiriques est rendue bien plus complexes, avec des concentrations résiduelles mesurées bien différentes des concentrations attendues. Cela prêche à l'estimation Bayésienne une grande utilité afin de mieux prédire les doses en fonction de chaque patient, pouvant ainsi instaurer un traitement plus efficace en limitant au maximum les effets indésirables graves de la vancomycine.

Tout d'abord, suite à la réalisation des différents tests statistiques, nous avons pu conclure que la moyenne des différences entre les valeurs observées par mesure des concentrations plasmatiques et les concentrations prédites est significativement différente pour les trois méthodes de calcul hybride ainsi que pour la méthode de calcul classique.

Également, nous avons pu constater une fiabilité modeste des prédictions pour BestDose. L'APE moyenne, qui reflète l'imprécision, est aux alentours de 30% pour toutes les méthodes. Pour ce qui est du biais moyen il est de -1,5 mg/L pour la méthode standard et -7,5 mg/L pour la méthode hybride 50%, -6,5mg/L pour la méthode hybride 10% et -6,8mg/L

pour la méthode hybride 1%. La méthode hybride n'a donc, pour cet échantillon, pas apporté d'amélioration dans les résultats. Bien qu'elle propose des résultats très proches de la réalité sur certains patients, elle prédit des résultats incohérents dans certains cas.

Le logiciel Tucuxi quant à lui semble avoir des performances prédictives en deçà de celles de BestDose pour cet échantillon. En effet, on observe une imprécision moyenne deux fois supérieure à celle de BestDose, $APE_{moyenne}=60\%$ et un PE (biais) moyen de $-15,5$ mg/L donc également deux fois supérieure au biais moyen de la méthode de calcul hybride 50% de BestDose qui affiche le biais le plus important parmi les 4 méthodes de calcul présentées par BestDose.

La méthode de calcul classique de BestDose était donc celle avec les meilleurs résultats prédictifs pour notre population.

Nous pouvons alors conclure que pour établir une routine clinique avec des outils d'estimation bayésiens, il convient de bien évaluer sa population afin de choisir le bon outil : le bon logiciel et le bon modèle pharmacocinétique. En effet nous avons pu constater que tous les outils n'ont pas la même capacité prédictive et ne sont donc pas interchangeables.

C'est d'ailleurs le même constat qui est dressé dans d'autres études réalisées avec le même antibiotique sur différentes populations : les patients obèses (73), sur les patients hospitalisés (74) ou bien encore sur les patients de réanimations (75).

Bien que cette étude a posteriori montre des limites : résultats modeste, effectif limité ($n=79$). Nous étions, de plus, dépendants des deux modèles présents dans les logiciels et n'en avons testé qu'un seul dans chaque logiciel. En étant dans une étude a posteriori nous n'avons pas pu réaliser d'ajustement séquentiel ce qui aurait sans doute amélioré la prédiction. Enfin, nous n'avons pu comparer que les concentrations.

De plus, une des limites de cette étude est que le bénéfice clinique réel n'a pas été mesuré. En effet, nous avons comparé des concentrations afin de savoir si les capacités prédictives de ces logiciels pouvaient s'avérer intéressantes en utilisation clinique en les comparant aux données réelles des services de réanimation. Cependant, l'incorporation de critères cliniques serait à évaluer dans une prochaine étude afin de mesurer le bénéfice réel de ces technologies pour les patients.

Malgré tout, les résultats que nous observons par l'utilisation de ces logiciels de prédictions (BestDose et Tucuxi) tendent vers une utilisation de ces derniers.

En effet, après étude des différentes données en notre possession et notamment lors de l'utilisation du logiciel dans la phase de calcul, nous avons pu remarquer que le logiciel avait du mal à s'affranchir des données passées. En effet, sur certains patients avec de grosses variabilités et avec des traitements longs, les estimations du logiciel perdaient en fiabilité.

Toutefois, l'utilisation de la méthode de calcul hybride nous permet d'adapter le calcul en fonction du patient et de la durée de son traitement afin d'optimiser chaque prédiction. Une étude en temps réel semble donc intéressante afin de pouvoir vérifier ce fait.

Afin de rendre vérifiable ce fait, une étude prospective ou en temps réel pourrait permettre de vérifier la validité de BestDose sur ce type de patients dans des conditions réelles.

De plus, dans le cadre de telles études, il nous serait plus facile d'adapter le mode de calcul de BestDose en fonction du patient et de son profil au cours du traitement afin d'obtenir de meilleurs résultats et ainsi pouvoir réellement montrer les bienfaits de la prédiction bayésienne sur l'administration et le monitoring de la vancomycine.

En effet, de par la variabilité intra-individuelle et inter-individuelle très importante dans de telles populations, l'utilisation d'une seule méthode de calcul ne semble pas convenir dans tous les cas de figure que l'on peut rencontrer.

4 Références

1. Vincent J-L, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA*. 21 avr 2020;323(15):1478-87.
2. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 1 janv 2014;5(1):4-11.
3. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 17 avr 2003;348(16):1546-54.
4. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique) - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2015 [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <https://sfar.org/strategies-de-reduction-de-lutilisation-des-antibiotiques-a-visee-curative-en-reanimation-adulte-et-pediatrique/>
5. Increased mortality associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in the intensive care unit: results from the EPIC II study - PubMed [Internet]. [cité 15 déc 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21798720/>
6. Outcome and attributable mortality in critically ill patients with bacteremia involving methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* - PubMed [Internet]. [cité 15 déc 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12390067/>
7. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2020 data [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2021 [cité 15 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2020>
8. Méric G, Mageiros L, Pensar J, Laabei M, Yahara K, Pascoe B, et al. Disease-associated genotypes of the commensal skin bacterium *Staphylococcus epidermidis*. *Nat Commun*. 28 nov 2018;9(1):5034.
9. SPF. Surveillance de la consommation des antibiotiques : Réseau ATB-Raisin. Résultats 2016 [Internet]. [cité 15 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-reseau-atb-raisin.-resultats-2016>
10. Notice patient - VANCOMYCINE SANDOZ 1 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 déc 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66193112&typedoc=N>
11. Pharmacokinetic Assessment of Vancomycin Loading Dose in Critically Ill Patients - PubMed [Internet]. [cité 15 déc 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28607023/>
12. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the

Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 19 mai 2020;77(11):835-64.

13. Hao J-J, Chen H, Zhou J-X. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* janv 2016;47(1):28-35.
14. Drennan PG, Begg EJ, Gardiner SJ, Kirkpatrick CMJ, Chambers ST. The dosing and monitoring of vancomycin: what is the best way forward? *Int J Antimicrob Agents.* avr 2019;53(4):401-7.
15. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: systematic review and meta-analysis - PubMed [Internet]. [cité 15 déc 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22028203/>
16. Álvarez R, López Cortés LE, Molina J, Cisneros JM, Pachón J. Optimizing the Clinical Use of Vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 2016;60(5):2601-9.
17. Llopis-Salvia P, Jiménez-Torres NV. Population pharmacokinetic parameters of vancomycin in critically ill patients. *J Clin Pharm Ther.* oct 2006;31(5):447-54.
18. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin - PubMed [Internet]. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16323118/>
19. 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.* févr 2007;33(2):279-85.
20. Matzke GR, McGory RW, Halstenson CE, Keane WF. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 1984;25(4):433-7.
21. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis - PubMed [Internet]. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16884316/>
22. Matzke GR, Zhanel GG, Guay DR. Clinical pharmacokinetics of vancomycin. *Clin Pharmacokinet.* août 1986;11(4):257-82.
23. 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.* nov 2004;48(11):4427-9.
24. 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.* mai 1988;43(5):565-70.
25. Roberts JA, Taccone FS, Lipman J. Understanding PK/PD. *Intensive Care Med.* nov 2016;42(11):1797-800.
26. Zamoner W, Prado IRS, Balbi AL, Ponce D. Vancomycin dosing, monitoring and toxicity: Critical review of the clinical practice. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* avr 2019;46(4):292-301.

27. Muller AE, Huttner B, Huttner A. Therapeutic Drug Monitoring of Beta-Lactams and Other Antibiotics in the Intensive Care Unit: Which Agents, Which Patients and Which Infections? *Drugs*. mars 2018;78(4):439-51.
28. Ackerman BH, Vannier AM, Eudy EB. Analysis of vancomycin time-kill studies with *Staphylococcus* species by using a curve stripping program to describe the relationship between concentration and pharmacodynamic response. *Antimicrob Agents Chemother*. août 1992;36(8):1766-9.
29. Jager NGL, van Hest RM, Lipman J, Taccone FS, Roberts JA. Therapeutic drug monitoring of anti-infective agents in critically ill patients. *Expert Rev Clin Pharmacol*. juill 2016;9(7):961-79.
30. Fernández de Gatta MD, Calvo MV, Hernández JM, Caballero D, San Miguel JF, Domínguez-Gil A. Cost-effectiveness analysis of serum vancomycin concentration monitoring in patients with hematologic malignancies. *Clin Pharmacol Ther*. sept 1996;60(3):332-40.
31. Increasing vancomycin serum trough concentrations and incidence of nephrotoxicity - PubMed [Internet]. [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21183005/>
32. Vancomycin-associated nephrotoxicity in the critically ill: a retrospective multivariate regression analysis* - PubMed [Internet]. [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25083977/>
33. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review - PubMed [Internet]. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22411630/>
34. Neely MN, Kato L, Youn G, Kraler L, Bayard D, van Guilder M, et al. Prospective Trial on the Use of Trough Concentration versus Area under the Curve To Determine Therapeutic Vancomycin Dosing. *Antimicrob Agents Chemother*. févr 2018;62(2):e02042-17.
35. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1 janv 2009;66(1):82-98.
36. Towards precision medicine: Therapeutic drug monitoring-guided dosing of vancomycin and β -lactam antibiotics to maximize effectiveness and minimize toxicity - PubMed [Internet]. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32537644/>
37. Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: a prospective multicenter trial - PubMed [Internet]. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21947388/>
38. van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother*. févr 2013;57(2):734-44.
39. Identification of Vancomycin Exposure-Toxicity Thresholds in Hospitalized Patients Receiving Intravenous Vancomycin - PubMed [Internet]. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29084753/>

40. Risk factors for nephrotoxicity associated with continuous vancomycin infusion in outpatient parenteral antibiotic therapy - PubMed [Internet]. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18334494/>
41. The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review - PubMed [Internet]. [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25753888/>
42. Forouzesh A, Moise PA, Sakoulas G. Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in an era of increasing doses. *Antimicrob Agents Chemother.* févr 2009;53(2):483-6.
43. Long-term vancomycin use had low risk of ototoxicity - PubMed [Internet]. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31693679/>
44. Ye Z-K, Tang H-L, Zhai S-D. Benefits of Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 18 oct 2013;8(10):e77169.
45. Ocampos-Martinez E, Penaccini L, Scolletta S, Abdelhadji A, Devigili A, Cianferoni S, et al. Determinants of early inadequate vancomycin concentrations during continuous infusion in septic patients. *Int J Antimicrob Agents.* avr 2012;39(4):332-7.
46. Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Br J Clin Pharmacol.* janv 2012;73(1):27-36.
47. Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am.* sept 2003;17(3):479-501.
48. Niveau de preuve pour le suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine - PubMed [Internet]. [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27393462/>
49. 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 - PubMed [Internet]. [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19569969/>
50. Martin JH, Norris R, Barras M, Roberts J, Morris R, Doogue M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society Of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Biochem Rev.* févr 2010;31(1):21-4.
51. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary - PubMed [Internet]. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21217178/>
52. Goldstein FW, Kitzis MD. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: no apocalypse now. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* août 2003;9(8):761-5.
53. Lefeuvre S, Bois-Maublanc J, Guilhaumou R. Éléments de l'interprétation et du dialogue clinico-biologique pour le suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine. *Thérapies.* 1 sept 2020;75(5):506-9.
54. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients - PubMed [Internet]. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24910345/>

55. Shahrami B, Najmeddin F, Ghaffari S, Najafi A, Rouini MR, Mojtahedzadeh M. Area under the Curve-Based Dosing of Vancomycin in Critically Ill Patients Using 6-Hour Urine Creatinine Clearance Measurement. *Crit Care Res Pract.* 2020;2020:8831138.
56. AUC-Based Monitoring of Vancomycin: Closing the Therapeutic Window - PubMed [Internet]. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31639746/>
57. Vancomycin AUC/MIC and Corresponding Troughs in a Pediatric Population - PubMed [Internet]. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28337080/>
58. New 2020 Vancomycin Dosing Guidelines: What Pharmacists Need to Know [Internet]. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.insight-rx.com/post/vancomycin-dosing-guidelines>
59. Hughes DM, Goswami S, Keizer RJ, Hughes M-SA, Faldasz JD. Bayesian clinical decision support-guided versus clinician-guided vancomycin dosing in attainment of targeted pharmacokinetic parameters in a paediatric population. *J Antimicrob Chemother.* 1 févr 2020;75(2):434-7.
60. A Quasi-Experiment To Study the Impact of Vancomycin Area under the Concentration-Time Curve-Guided Dosing on Vancomycin-Associated Nephrotoxicity - PubMed [Internet]. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28923869/>
61. Vancomycin Area Under the Curve and Acute Kidney Injury: A Meta-analysis - PubMed [Internet]. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30715208/>
62. Evaluation of a Pilot Vancomycin Precision Dosing Advisory Service on Target Exposure Attainment Using an Interrupted Time Series Analysis - PubMed [Internet]. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33190285/>
63. Cost-benefit analysis comparing trough, two-level AUC and Bayesian AUC dosing for vancomycin - PubMed [Internet]. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33221430/>
64. Philippe M. Modélisation Pharmacocinétique et Pharmacodynamique du Busulfan en Onco-Hématologie Pédiatrique [Internet] [phdthesis]. Université de Lyon; 2017 [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01772734>
65. Kantasiripitak W, Van Daele R, Gijzen M, Ferrante M, Spriet I, Dreesen E. Software Tools for Model-Informed Precision Dosing: How Well Do They Satisfy the Needs? *Front Pharmacol.* 2020;11:620.
66. Michaud M, Michaud Peyrot C. Réglementation de la recherche médicale en France. *Rev Médecine Interne.* 1 févr 2020;41(2):98-105.
67. Jelliffe R. A Hybrid Bayesian method to obtain Bayesian Posterior Parameter Distributions in Nonparametric Pharmacokinetic Models for Indi. :28.
68. Goutelle S, Woillard J-B, Neely M, Yamada W, Bourguignon L. Nonparametric Methods in Population Pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 26 oct 2020 [cité 9 janv 2022]; Disponible sur: <https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcph.1650>
69. Macdonald I, Staatz CE, Jelliffe RW, Thomson AH. Evaluation and Comparison of Simple Multiple Model, Richer Data Multiple Model and Sequential Interacting Multiple Model (IMM)

Bayesian Analyses of Gentamicin and Vancomycin Data Collected from Patients Undergoing Cardiothoracic Surgery. *Ther Drug Monit.* févr 2008;30(1):67-74.

70. Hurst AK, Yoshinaga MA, Mitani GH, Foo KA, Jelliffe RW, Harrison EC. Application of a Bayesian method to monitor and adjust vancomycin dosage regimens. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. juin 1990 [cité 9 janv 2022]; Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/AAC.34.6.1165>
71. Buclin T, Thoma Y, Widmer N, André P, Guidi M, Csajka C, et al. The Steps to Therapeutic Drug Monitoring: A Structured Approach Illustrated With Imatinib. *Front Pharmacol.* 2020;11:177.
72. Dubovitskaya A, Buclin T, Schumacher M, Aberer K, Thoma Y. TUCUXI: An Intelligent System for Personalized Medicine from Individualization of Treatments to Research Databases and Back. In: *Proceedings of the 8th ACM International Conference on Bioinformatics, Computational Biology, and Health Informatics* [Internet]. New York, NY, USA: Association for Computing Machinery; 2017 [cité 9 janv 2022]. p. 223-32. (ACM-BCB '17). Disponible sur: <https://doi.org/10.1145/3107411.3107439>
73. Colin PJ, Eleveld DJ, Hart A, Thomson AH. Do Vancomycin Pharmacokinetics Differ Between Obese and Non-obese Patients? Comparison of a General-Purpose and Four Obesity-Specific Pharmacokinetic Models. *Ther Drug Monit.* févr 2021;43(1):126-30.
74. Broeker A, Nardecchia M, Klinker KP, Derendorf H, Day RO, Marriott DJ, et al. Towards precision dosing of vancomycin: a systematic evaluation of pharmacometric models for Bayesian forecasting. *Clin Microbiol Infect.* 1 oct 2019;25(10):1286.e1-1286.e7.
75. Cunio CB, Uster DW, Carland JE, Buscher H, Liu Z, Brett J, et al. Towards precision dosing of vancomycin in critically ill patients: an evaluation of the predictive performance of pharmacometric models in ICU patients. *Clin Microbiol Infect.* 1 mai 2021;27(5):783.e7-783.e14.

CONCLUSIONS

GENERALES

THESE SOUTENUE PAR M.

Sotty Hugues

Dans les services de réanimations la vancomycine est encore très utilisée. En effet la vancomycine est l'antibiotique de première intention dans le traitement des infections sévères à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline.

Il est de plus largement utilisé pour les suspicions d'infections à bactérie à Gram positif ainsi que nombres d'autres infections documentées. La vancomycine est un antibiotique à marge thérapeutique étroite du fait d'une forte toxicité notamment rénale, dont les concentrations thérapeutiques et toxiques sont très proches.

Le profil pharmacocinétique de ces patients étant bien souvent fluctuant par une forte variabilité aussi bien intra-individuelle qu'interindividuelle, il est recommandé d'établir un Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) de la vancomycine.

Un dosage des concentrations résiduelles est donc traditionnellement réalisé en service de réanimation. Une adaptation posologique est réalisée à la suite de ces

mesures afin d'adapter la dose en fonction des concentrations résiduelles mesurées. Cette adaptation se fait généralement de façon empirique par les médecins réanimateurs.

Malgré des preuves concernant le bénéfice de l'utilisation de méthode bayésienne pour la prédiction et l'adaptation de la dose de vancomycine par le biais de modèles et de logiciels s'appuyant sur la pharmacocinétique, il y a un manque de donnée sur leur utilisation en conditions réelles.

Nous avons donc réalisé une étude rétrospective afin de comparer deux logiciels utilisant la méthode bayésienne afin de voir leurs performances et les comparer pour déterminer lequel semble le plus à même d'être utilisé en routine hospitalière en réanimation.

Cette étude multicentrique a été réalisée sur deux services de réanimation des Hospices Civils de Lyon pour un total de 69 patients, Ces 69 patients ont été traité par de la vancomycine sur des durées variables, des mesures de concentrations résiduelles ont été réalisées et relevées toutes les 24 heures.

Leur variables physiologiques (poids, clairance rénale, taille, sexe et âges) ont également été relevées. Le poids et la clairance rénale ont été mesurés toutes les 24h également. L'adaptation posologique durant la période a été réalisée de manière empirique par les médecins. Deux logiciels ont été utilisés pour analyser les données pharmacocinétiques : BestDose (méthode non-paramétrique) et Tucuxi (méthode paramétrique), et deux méthodes différentes ont été appliquées dans BestDose : standard et hybride.

Les concentrations estimées par les logiciels et celles prédites ont été comparées. Nous avons réalisé un test des rangs signés de Wilcoxon en comparant les données observées avec les données prédites par les différentes méthodes de calcul.

Suite à la réalisation de ce test statistique nous pouvons conclure à une différence significative de la moyenne des différences entre les concentrations mesurées et les concentrations prédites nous avons cherché à savoir dans quelles mesures les résultats étaient acceptables nous avons donc utilisés d'autres outils de comparaison.

Les outils de comparaison que nous avons utilisés sont les suivants : mesure du biais (erreur de prédiction, PE) et de la précision (erreur absolue de prédiction APE).

Pour BestDose nous avons trouvé un biais moyen de -1,5 mg/L pour la méthode standard et -7,5 mg/L pour la méthode hybride 50%, -6,5mg/L pour la méthode hybride 10%, -6,8mg/L pour la méthode hybride 1%. L'imprécision quant à elle était comparable entre les différentes méthodes de BestDose et de l'ordre de 30%. Avec Tucuxi nous avons trouvé un biais moyen de -15,6 mg/L et une imprécision moyenne de 60%.

En conclusion, les outils pharmacocinétiques testés ont montré des résultats différents et une faible précision dans l'estimation des concentrations de vancomycine chez 69 patients de réanimation. La variabilité pharmacocinétique intra-individuelle souvent forte chez ces patients pourrait expliquer ces résultats. Des études interventionnelles sont nécessaires pour juger de l'intérêt clinique de l'adaptation Bayésienne de posologie de la vancomycine dans ce contexte.

Le Président de la thèse,
Nom : Sylvain GOUTELLE
Pharmaceutiques et

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 20/01/2022
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences
Biologiques, Faculté de Pharmacie

Signature :



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



Professeur C. DUSSART

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

SOTTY Hugues

Estimation des concentrations de vancomycine par méthode Bayésienne en réanimation : comparaison de deux logiciels

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2022, 78 p.

Dans les services de réanimation, la vancomycine est encore très utilisée. C'est un antibiotique à marge thérapeutique étroite du fait d'une forte toxicité notamment rénale, dont les concentrations thérapeutiques et toxiques sont très proches. Un dosage des concentrations résiduelles est donc traditionnellement réalisé en service de réanimation. Une adaptation posologique empirique est réalisée par les médecins réanimateurs à la suite de ces mesures.

Nous avons réalisé une étude rétrospective afin de comparer deux logiciels utilisant la méthode bayésienne afin de déterminer lequel semble le plus à même d'être utilisé en routine hospitalière en réanimation.

Deux logiciels ont été utilisés pour analyser les données pharmacocinétiques : BestDose (méthode non-paramétrique) et Tucuxi (méthode paramétrique), et deux méthodes différentes ont été appliquées dans BestDose : standard et hybride. Les concentrations estimées par les logiciels ont été comparées aux concentrations observées. Les données issues de 69 patients hospitalisés en réanimation dans deux centres ont été analysées

Pour BestDose nous avons trouvé un biais moyen de -1,5 mg/L pour la méthode standard et -7,5 mg/L pour la méthode hybride 50%, -6,5mg/L pour l'hybride 10%, -6,8mg/L pour l'hybride 1%. L'imprécision quant à elle était comparable entre les deux méthodes de BestDose et de l'ordre de 30% pour Tucuxi nous avons trouvé un biais moyen de -15,6 mg/L et une imprécision moyenne de 60%.

En conclusion, les outils pharmacocinétiques testés ont montré des résultats différents et une faible précision dans l'estimation des concentrations de vancomycine chez 69 patients de réanimation. La variabilité pharmacocinétique intra-individuelle souvent forte chez ces patients pourrait expliquer ces résultats. Des études interventionnelles sont nécessaires pour juger de l'intérêt clinique de l'adaptation Bayésienne de posologie de la vancomycine dans ce contexte.

MOTS CLES : Vancocycine, prediction bayésienne, pharmacocinétique, réanimation

JURY :

Goutelle Sylvain

Bourguignon Laurent

Friggeri Arnaud

DATE DE SOUTENANCE

31/01/2021

CONTACT

hugues.sotty@etu.univ-lyon1.fr