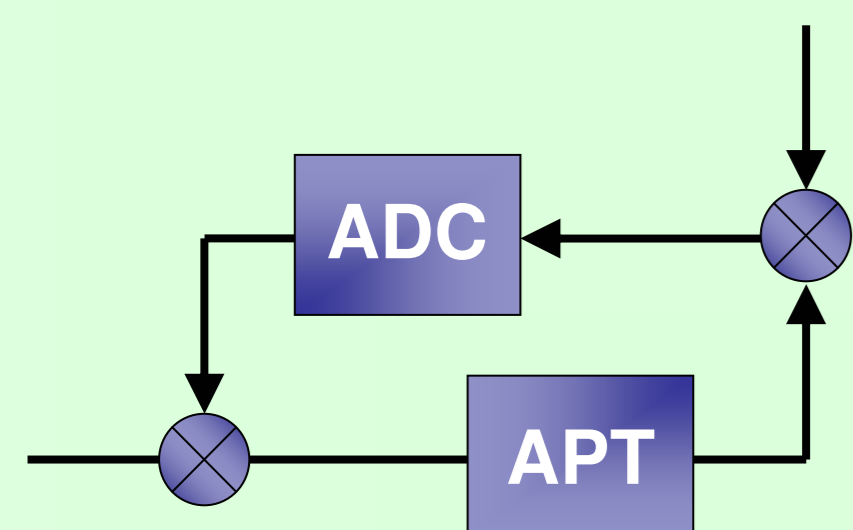


PHARMACOCINÉTIQUE DE LA TEICOPLANINE CHEZ LE SUJET ÂGÉ : CONSTRUCTION D'UN MODÈLE POUR LE SUIVI THÉRAPEUTIQUE



Auteurs : Laurent Bourguignon, Michel Ducher, Pascal Maire.
Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier de Gériatrie, Hôpital Antoine Charial
ADCAPT
Université Lyon 1, UMR CNRS 5558

INTRODUCTION

La teicoplanine est un antibiotique temps dépendant : son efficacité sur un germe peut être évaluée par le temps durant lequel les concentrations sanguines sont supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI). Le clinicien doit donc chercher à obtenir des concentrations sanguines supérieures à un seuil. La manipulation de cet antibiotique est délicate, en raison de la nécessité d'utiliser de fortes doses de charge, d'un risque important d'accumulation durant le traitement, et de la variabilité inter-individuelle observée, particulièrement en gériatrie.

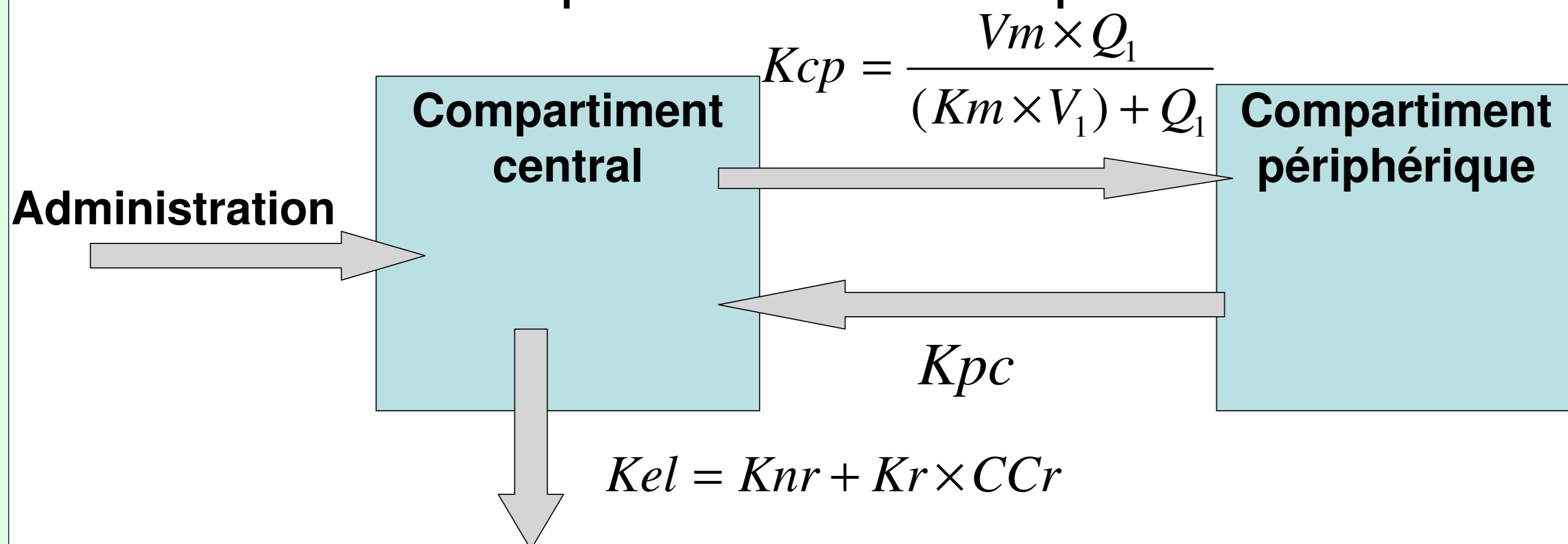
OBJECTIF : créer un modèle permettant de prédire les concentrations atteintes chez les patients en fonction du schéma posologique administré.

MATERIEL ET MÉTHODE

Une approche compartimentale non paramétrique a été retenue, en utilisant l'algorithme NPAG, et 32 dossiers de patients traités par teicoplanine. Trois structures de modèle ont été testées (1, 2, 3 compartiments), et des relations linéaires et non linéaires ont été recherchées entre les paramètres pharmacocinétiques et les variables physiologiques des patients (âge, poids...). Le choix du meilleur modèle a été fait en utilisant le critère d'Akaike (AIC). Les capacités prédictives sont mesurées par le biais et la précision.

RÉSULTATS

Modèle pharmacocinétique retenu



Kel = Knr + Kr * CCr : constante d'élimination

CCr : clairance de la créatinine

Vm : vitesse maximale

Km : constante de Michaelis Menten

Kpc : constante de transfert du compartiment périphérique vers le compartiment central

V₁ : volume du compartiment central

Q₁ : quantité de teicoplanine dans le compartiment central

Le meilleur modèle structural comporte deux compartiments. Une non-linéarité au niveau de la constante de transfert entre les deux compartiments permet une forte amélioration du critère d'Akaike (AIC de 1589 versus 2124). Une relation linéaire entre la constante d'élimination et la clairance de la créatinine est également positive.

Capacités prédictives	Paramètres moyens	Paramètres individuels
Biais (mg/l)	- 0.22	- 0.98
Précision (mg ² /l ²)	68.6	5.87
Coefficient de corrélation	0.75	0.98

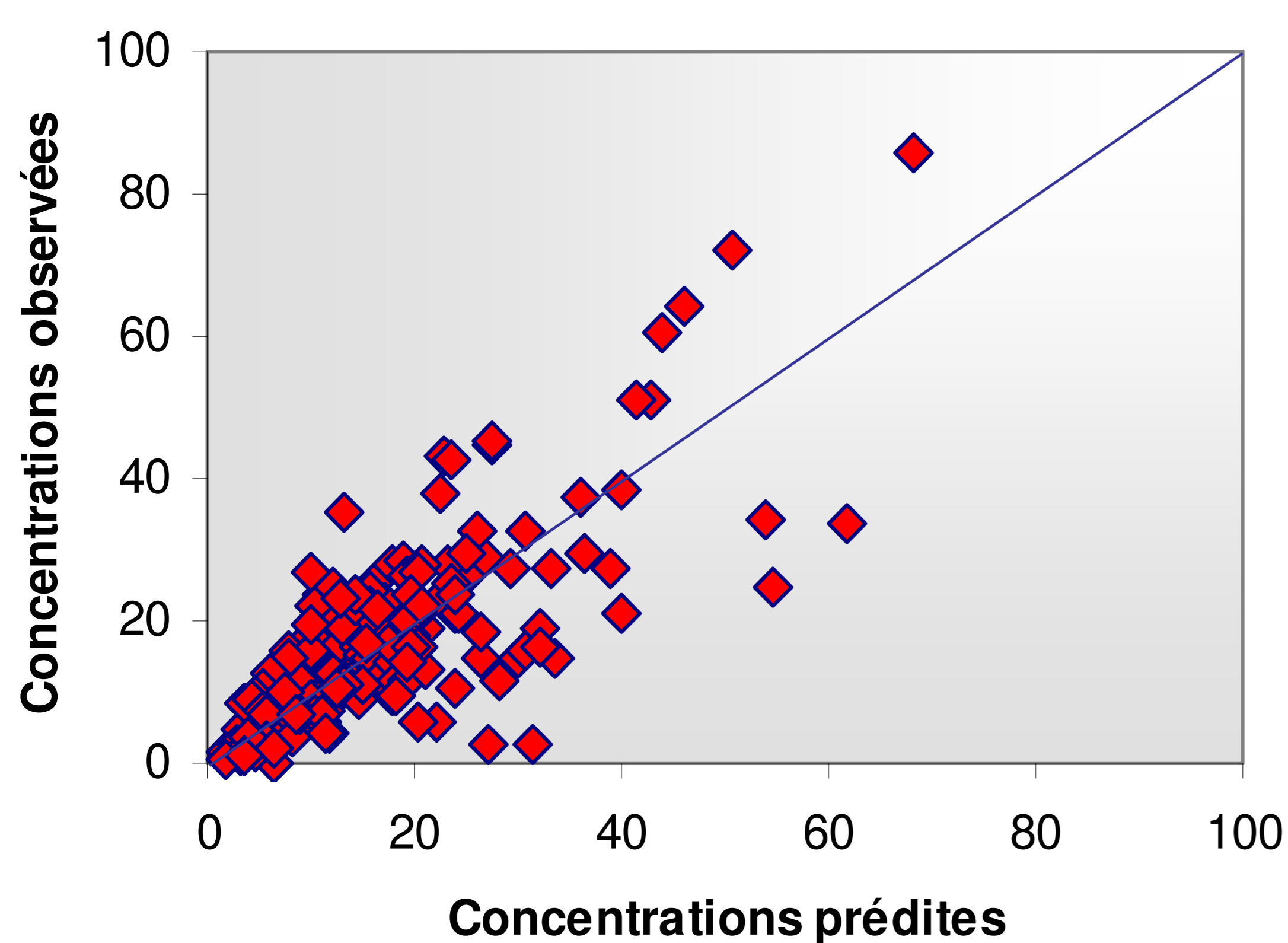
Formules utilisées

$$AIC = 2 \times k - (2 \times \log L)$$

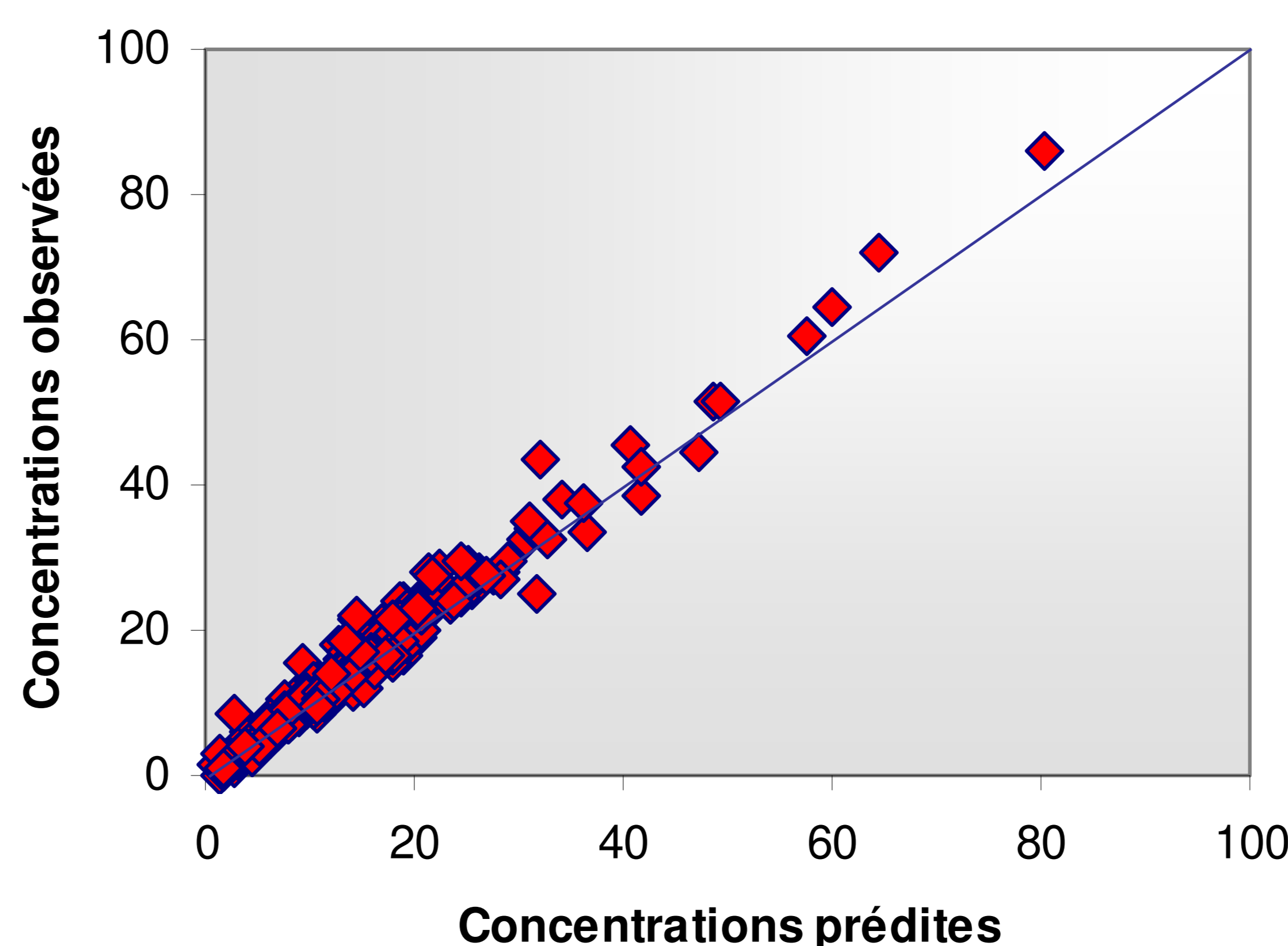
$$Biais = ME = \frac{\sum (Co - Cp)}{n}$$

$$Précision = MSE = \frac{\sum (Co - Cp)^2}{n}$$

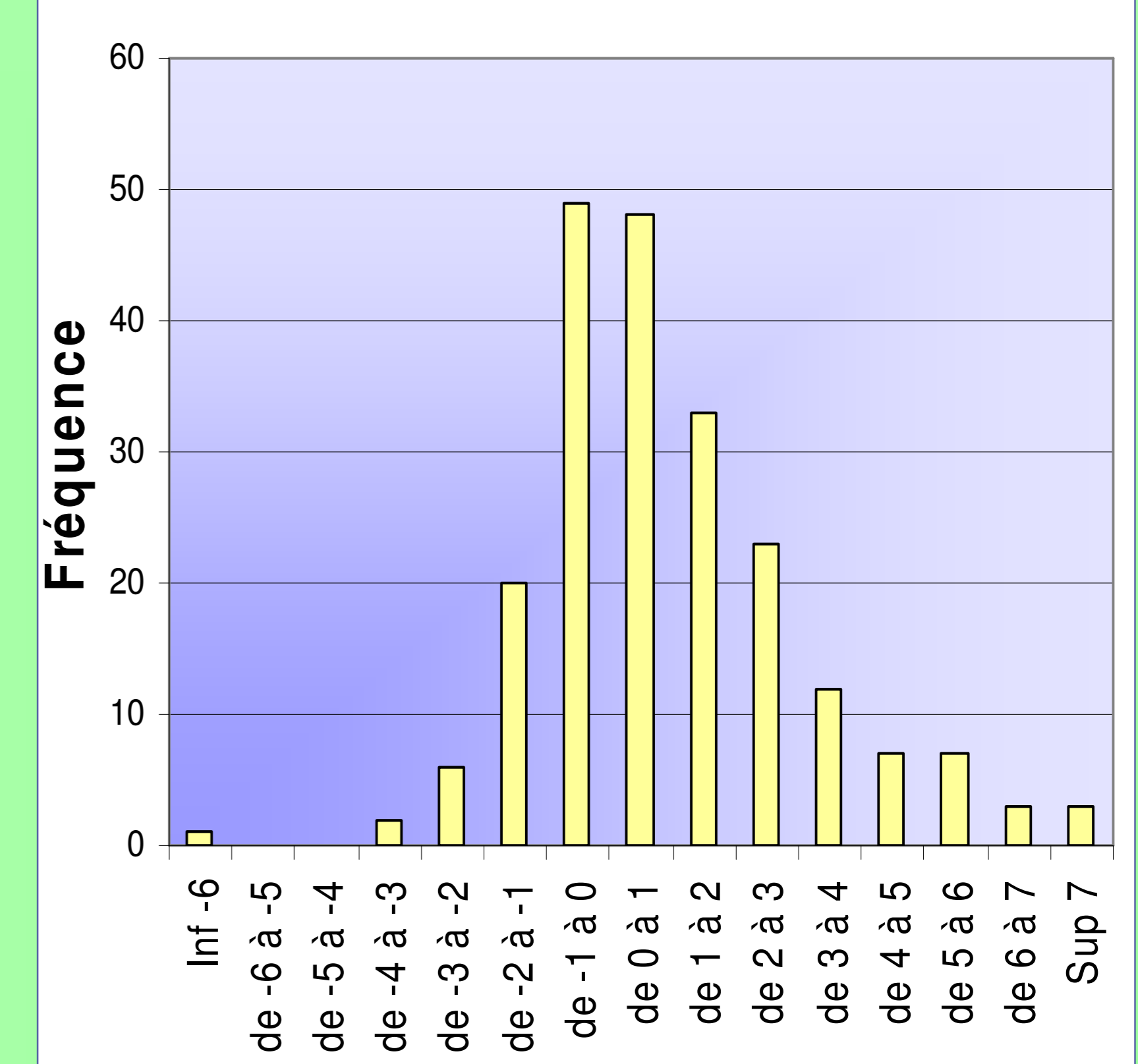
Paramètres médians



Paramètres individuels



Distribution des résidus



DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Nos résultats confirment le comportement difficilement prévisible de ce médicament en thérapeutique : non-linéarité, amplifiant le risque d'accumulation liée à l'utilisation de doses de charge. L'utilisation d'un tel modèle, bien qu'actuellement difficile en pratique clinique, permet de rationaliser et d'optimiser les traitements par teicoplanine des patients hospitalisés.