



**JNI** 15<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

Bordeaux  
et l'interrégion Aquitaine & Limousin



du mercredi 11 au vendredi 13 juin 2014  
Palais des Congrès de Bordeaux

# Rôle de la pharmacologie dans la prise en charge anti-infectieuse de ce type de patient

Stéphane BOUCHET



# Déclaration d'intérêts de 2012 à 2014

## En rapport avec le thème de la présentation

- **Intérêts financiers : Non**
- **Liens durables ou permanents : Non**
- **Interventions ponctuelles : Non**
- **Intérêts indirects : Non**

# Cas clinique N° 1

Jeune femme de 29 ans, enceinte de 9 semaines

Bypass depuis 3 ans

Supplémentation en fer et vit B12

Analyse urinaire : nitrite, leucocyte estérase et protéines ++, mais patiente asymptomatique

→ Mise sous amoxicilline et ECBU (montrant 2j plus tard E.coli sensible à l'amoxicilline)

2 semaines plus tard, analyse urinaire : nitrite, leucocyte estérase et protéines

→ Mise sous nitrofurantoïne et ECBU (montrant 2j plus tard E.coli sensible à l'amoxicilline et nitrofurantoïne)

→ Vérification de l'observance (une infirmière vient à domicile)

2 jours plus tard, fièvre à 39° C, douleurs à droite

→ Admission pour pyelonephrite

→ Traitement par ceftriaxone pendant 24h

→ Sortie avec 500mg/j amoxicilline/acide clavulanique en prophylaxie

# Cas clinique N° 1

5 jours plus tard: analyse urinaire OK, pas de fièvre et ECBU sans colonie

10 jours plus tard : fièvre importante, douleurs costovertébrales

→Hospitalisation pour 2<sup>e</sup> pyélonéphrite

→Traitement par Ceftriaxone IV pendant 48h

→ECBU montre E.Coli Pan-sensible

→Sortie avec une administration hebdomadaire de ceftriaxone IM jusqu'à accouchement (39<sup>e</sup> SA)

**Qu'aurait-on pu faire ?**

-Passer directement en IV

-Tenir compte du poids

-« Doser » les ATB

# Comment prescrire chez les patients obèses?

- Le poids vs « les poids »
  - Poids corporel total (PCT ou TBW)
  - Poids idéal (PI ou IBW)  
=  $45.4 \text{ kg} + 0.89 (\text{taille (cm)} - 152.4)$
  - Poids ajusté ( $P_{Aj}$  ou AjBW) → utilisé pour certains modèle PK  
=  $PI + Fc^* \times (PCT - PI)$

# Ajustement chez l'obèse

Base de l'ajustement	Anti-infectieux	
Pas d'ajustement	Moxifloxacine Linezolide Pénicilline G	Tigecycline Meropenem
Poids idéal	Erythromycine	
Poids ajusté	Aminosides	Ciprofloxacine
Poids total	Vancomycine Daptomycine	Cefepime Cefotaxime Ceftriaxone
Clairance	Imipenem	Cefuroxime Ceftazidime
Pas d'information	Azithromycine Clindamycine ARV	Sulfamides Metronidazole Doxycycline

- Est-ce la même chose chez le patient opéré ?

# Variabilité pharmacocinétique du patient

- Modification PK chez le sujet obèse / opéré :

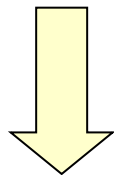
Paramètre/phase PK	Patient obèse	Gastroplastie	By-pass	Ileo-, colostomie, résection
Absorption	Peu ou pas modifiée	Peu diminuée	Absorption diminuée	Absorption diminuée (dépend long. Intest.)

Concerne les anti-infectieux pris par voie orale, mais pas que...

# Caractéristiques pharmacocinétiques des antibiotiques

## Antibiotiques hydrophiles

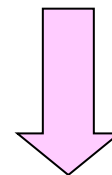
- $\beta$ -lactames
  - Pénicillins
  - Céphalosporines
  - Carbapénems
- Glycopeptides
- Aminoglycosides
- Polymyxines



- Petit VD
- Elimination surtout rénale
- Concentration intra-cellulaire faible

## Antibiotiques lipophiles

- Macrolides + lincosamides
- Fluoroquinolones
- Rifampicine
- Linézolide
- Tétracyclines
- Chloramphénicol

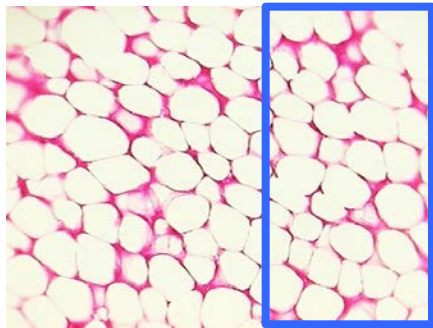
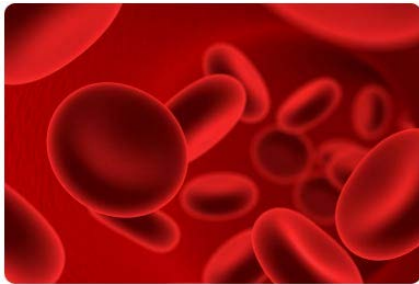


- Grand VD
- Elimination surtout hépatique
- Concentration intra-cellulaire importante



# Solubilité et volume de distribution

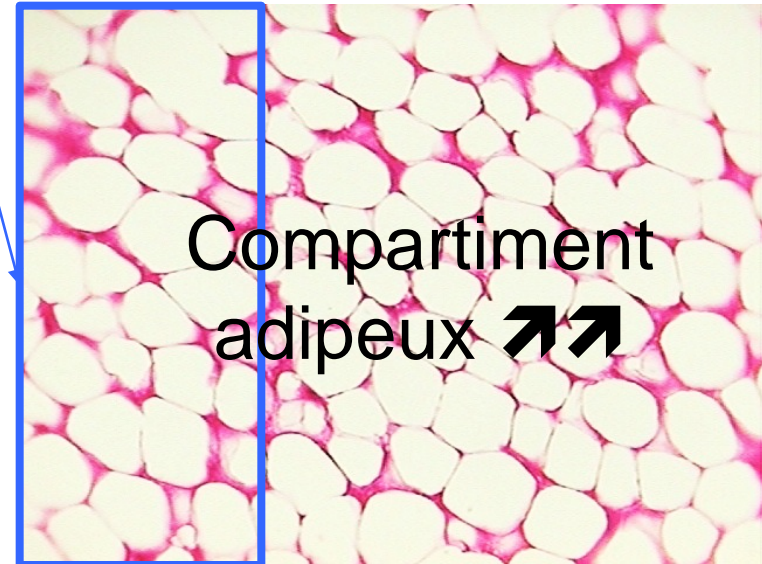
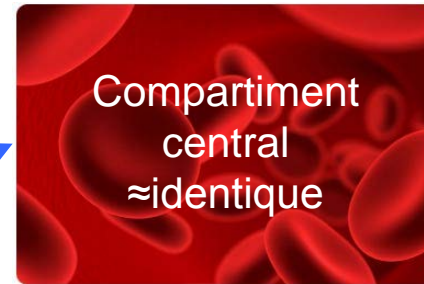
normal



Antibiotiques  
hydrophiles

- $\beta$ -lactames
  - Pénicillins
  - Céphalosporines
  - Carbapénems
- Glycopeptides
- Aminoglycosides
- Polymyxines

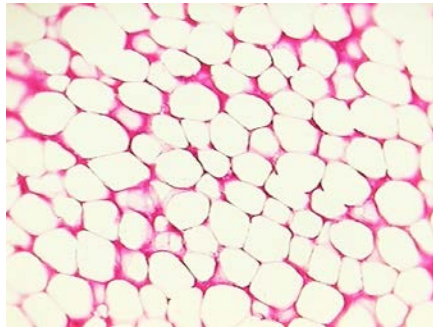
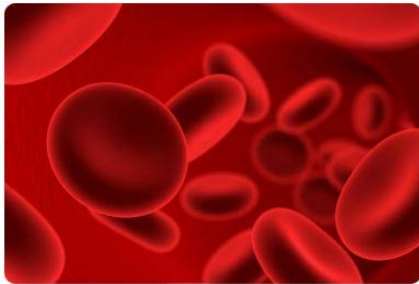
obèse



→ volume de distribution faiblement ↗  
(30 % eau dans « surpoids »)

# Solubilité et volume de distribution

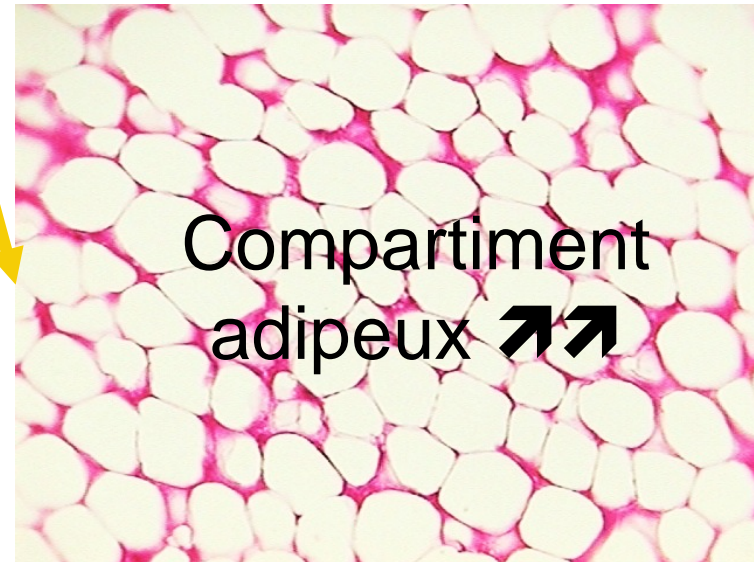
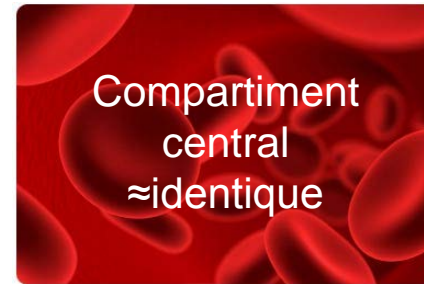
**normal**



## Antibiotiques lipophiles

- Macrolides + lincosamides
- Fluoroquinolones
- Rifampicine
- Linézolide
- Tétracyclines
- Chloramphénicol

**obèse**



→ volume de distribution ↗↗ chez obèse  
→ concentration circulante ↘

# Liaison aux protéines

**>90%**

**Oxacillin, ceftriaxone,  
ertapenem, teicoplanin,  
daptomycin, dalbavancin,  
televancin, fusidic acid,  
rifapentine, iclaprim**

**>70%**

**Cefazolin, rifampicin,  
oritavancin, tigecycline**

**>30%**

**Penicillin G, cefixime,  
cefotaxime, moxifloxacin,  
erythromycin, clarithromycin,  
azithromycin, telithromycin  
vancomycin, linezolid**

**>10%**

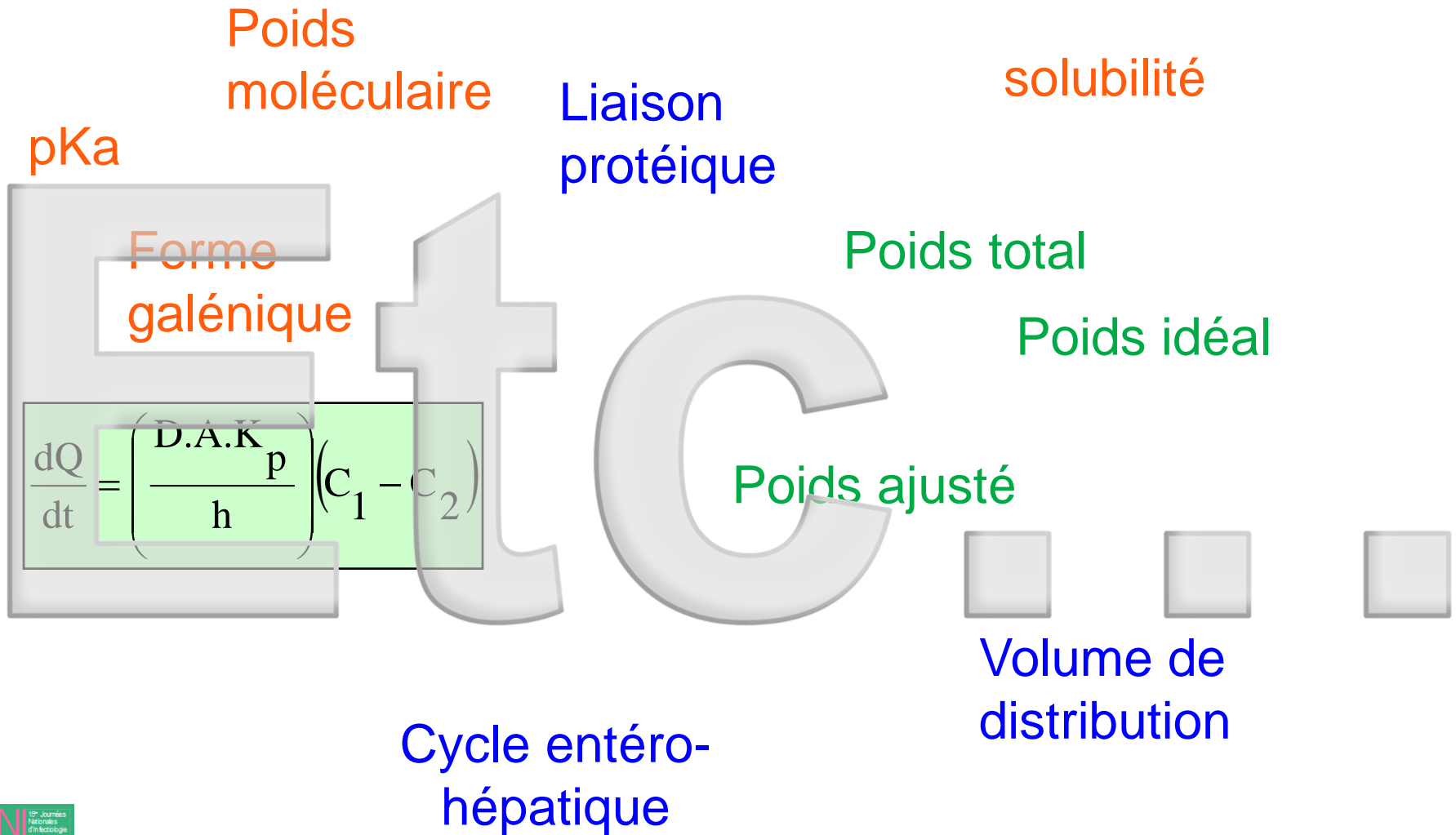
**Amoxicillin, piperacillin  
cefpodoxime, cefuroxime,  
ceftazidime, imipenem  
ciprofloxacin, levofloxacin,  
gatifloxacin, metronidazole**

**<10%**

**Meropenem, doripenem,  
aminoglycosides, fosfomycin**

- Mais elle peut évoluer après l'opération...

# Quels paramètres à prendre en compte ?



# Quels paramètres à prendre en compte ?



# Comment personnaliser la dose ?

- calculer « les » poids de chaque patient
- calculer la clairance rénale de chaque patient
- adapter la dose si nécessaire

**MAIS peu de données ...et mauvaise prédictabilité !**

- mesurer les CMI
- faire un suivi thérapeutique des conc. pic et vallée
- réadapter la dose si nécessaire pour optimiser l'index PK/PD

# Définition du STP

STP = « suivi thérapeutique pharmacologique »

TDM = « therapeutic drug monitoring »

*« Le STP est une spécialité clinique pluridisciplinaire visant à **améliorer** la prise en charge du patient en **ajustant individuellement la dose** des médicaments pour lesquels le bénéfice clinique du STP a été démontré dans la population générale ou dans une population particulière.*

*Il repose sur des informations pharmacogénétiques, démographiques et cliniques a priori et/ou sur la mesure a posteriori des concentrations sanguines de médicament (suivi pharmacocinétique) ou des composées endogènes de substitution ou de paramètres biologiques d'effet (suivi pharmacodynamique) »*

Donc le STP s'intéresse à la **variabilité Pharmacocinétique**

Variabilité Pharmacodynamique : Pharmacogénétique possible

# Objectifs

Les 2 buts principaux sont :

- Diminuer le taux d' échecs thérapeutiques,
  - liés à une mauvaise observance
  - ou à une **dose insuffisante**
- Réduire la fréquence des effets indésirables et/ou toxiques des médicaments
  - liés à une **dose excessive**



# Conditions d'éligibilité d'un médicament

- L'usage d'un médicament peut être amélioré par le STP s'il existe :
  1. Une réponse pharmacologique difficilement accessible par une mesure de l'effet (→ absence de biomarqueur)
  2. Une relation concentration - effet pharmacologique (thérapeutique ou toxique) meilleure que la relation dose-effet
  3. Une zone thérapeutique étroite
  4. Une variabilité PK inter-individuelle importante
  5. Une variabilité PK intra-individuelle (chez un même individu au cours du temps)
  6. Des interactions médicamenteuses
  7. Des méthodes de dosage

# En pratique : pour quels médicaments ?

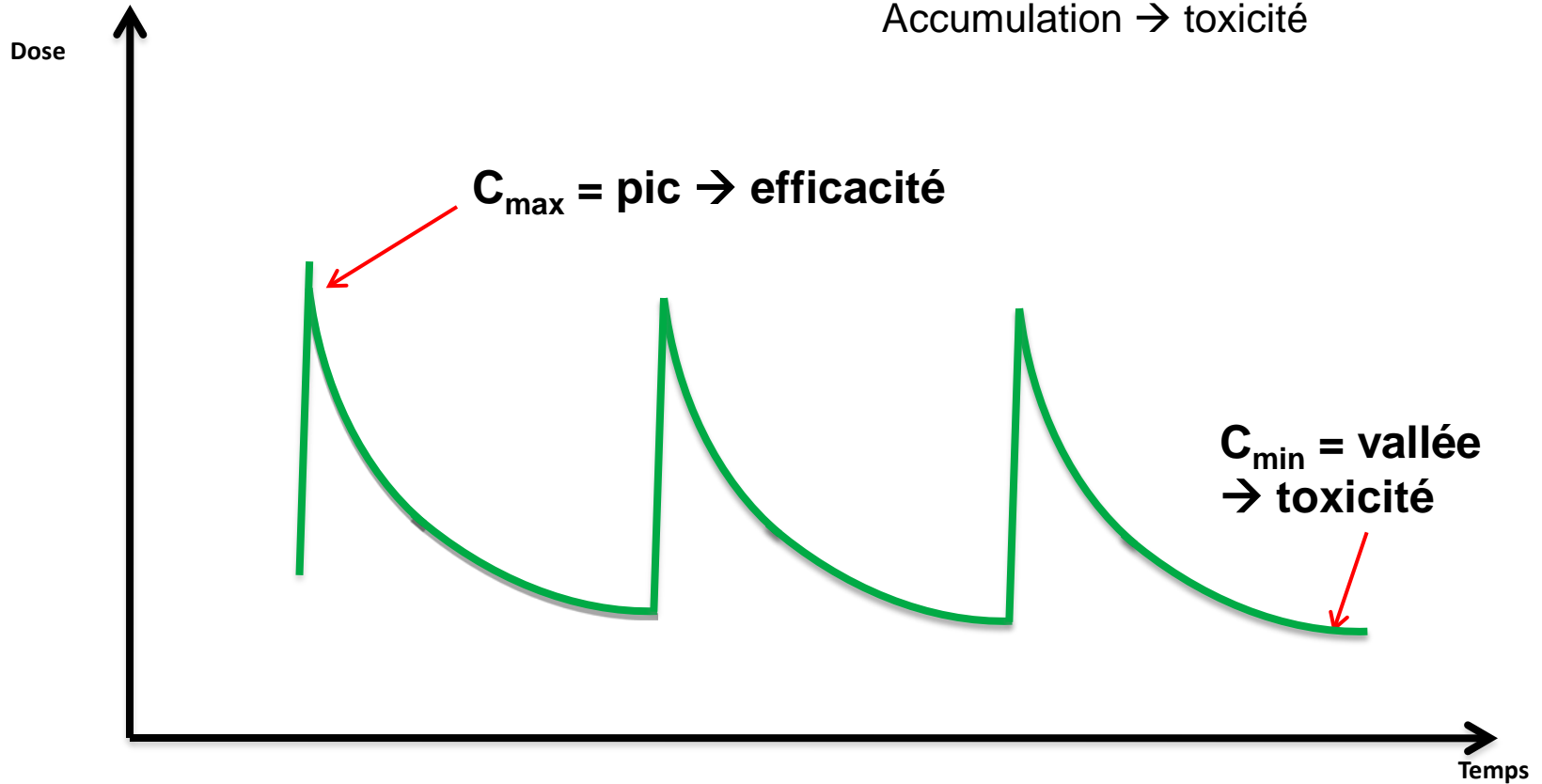
- « STP utile pour tous les patients » = quelques médicaments seulement
- **Les plus courants :**
  - Antiépileptiques (carbamazépine, acide valproïque...)
  - Immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus...)
  - **Antirétroviraux** (antiprotéases, INNTI, anti-intégrase)
  - **Antibiotiques** (aminosides, glycopeptides)
  - Cardiotoniques (**digoxine**)
  - **Lithium**

# En pratique : pour quels patients ?

- « STP utile dans une population particulière » = très fréquent
  - Population avec des paramètres PK particuliers non prévisibles
    - Ex. **Obèses**, réanimation...
  - Indication spécifique induisant une zone thérapeutique étroite
    - Ex Caféine pour prévenir la mort subite du nourrisson
  - Associations médicamenteuses avec risque d'interactions connu
    - Inducteurs et Inhibiteurs enzymatiques...

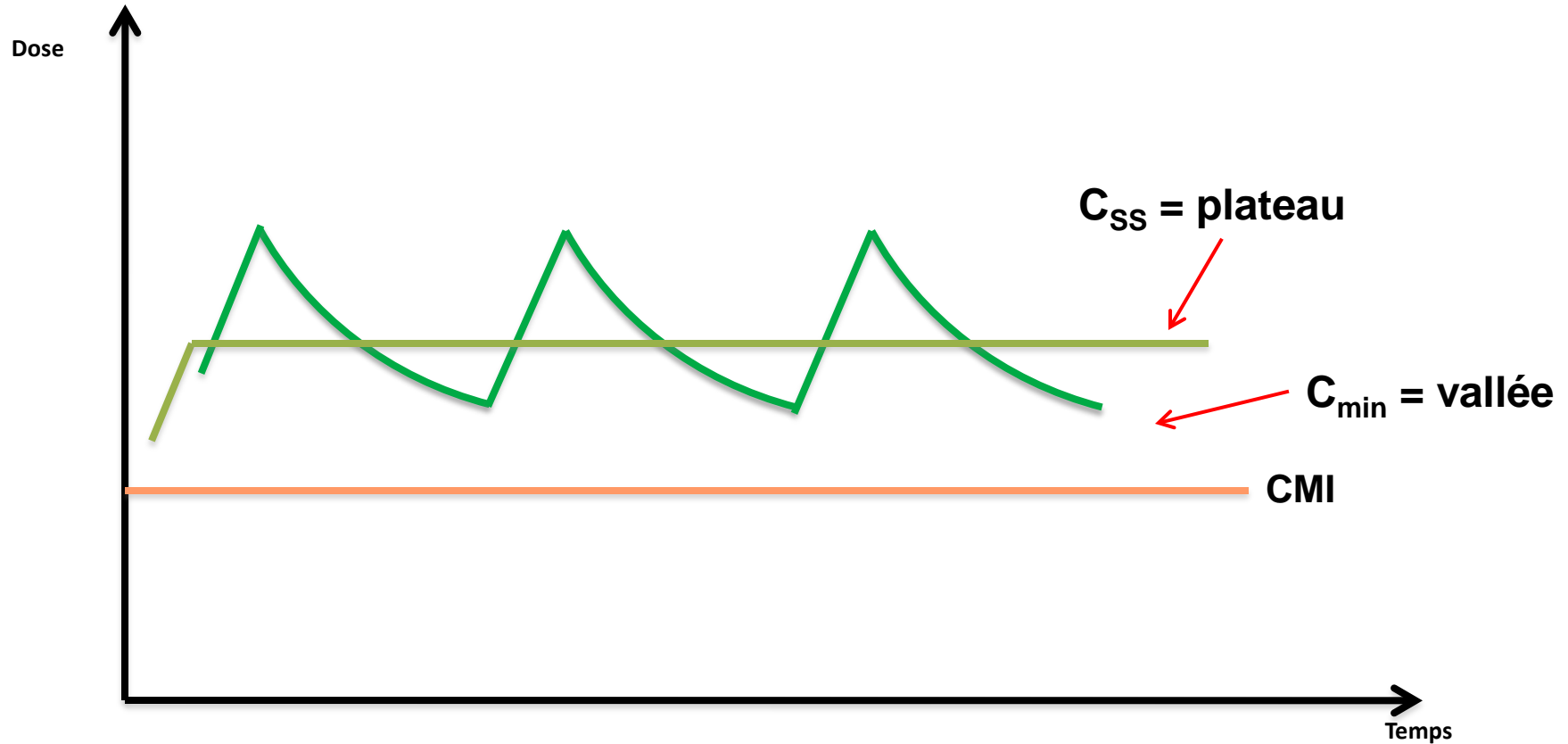
# L'exemple des aminosides

Bactéricide Concentration-dépendante  
Accumulation → toxicité



# L'exemple des glycopeptides

Bactéricidie temps dépendante



# Cas clinique N° 2

Patient de 45 ans 1,78m 108 kg (IMC = 34,1)

Génotype VIH 24/09/12. Charge virale contrôlée et CD4 OK → pas de traitement

Co-infection Hepatite C détectée (géno 1a)

Bypass début 2010 → très bonne amélioration morphologique

Mis sous EVIPLERA® le 11/02/13, géno VIH

# Cas clinique N° 2

## Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Epivir® / Emtriva® Lamivudine / Emtricitabine (3TC_FTC)		1		S - Susceptible
Ziagen® Abacavir (ABC)		1		S - Susceptible
Zerit® Stavudine (D4T)		1		S - Susceptible
Videx® Didanosine (DDI)		1		S - Susceptible
Viread® Tenofovir DF (TDF)		1		S - Susceptible
Retrovir® Zidovudine (ZDV)		1		S - Susceptible

## Non-Nucleoside Reverse transcriptase Inhibitors (NNRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Sustiva®, Stocrin® Efavirenz (EFV)		1		S - Susceptible
Intelence® Etravirine TMC125 (ETR)		1		S - Susceptible
Viramune® Nevirapine (NVP) *		1		S - Susceptible
Rilpivirine (RPV)		1		S - Susceptible

## Protease Inhibitors (PI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Reyataz® / Norvir® 300/100 Atazanavir / Ritonavir (ATV_RTV)		1		S - Susceptible
Prezista® / Norvir® 600/100 Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV)		1		S - Susceptible
Crixivan® Indinavir (IDV)		1		S - Susceptible
A component of Kaletra® Lopinavir (LPVr)		1		S - Susceptible
Viracept® Nelfinavir (NFV)		1		S - Susceptible
Invirase® / Norvir® 1000/100 Saquinavir / Ritonavir (SQV_RTV)	15V	1		S - Susceptible
Aptivus® / Norvir® 500/200 Tipranavir / Ritonavir (TPV_RTV) **	69Y	1		S - Susceptible
Telzir® / Norvir® 700/100 Fosamprenavir / Ritonavir (fosAPV_RTV)		1		S - Susceptible

(\* ) In presence of mutation 98S in RT for HIV-1 subtype C, Nevirapine (NVP) interpretation should be considered as resistant

(\*\* ) Insufficient data for HIV-1 subtype non-B  
ASI Drug Resistance Algorithm ANRS 2013.23/sg/b

# Cas clinique N° 2

Patient de 45 ans 1,78m 108 kg (IMC = 34,1)

Génotype VIH 24/09/12. Charge virale contrôlée et CD4 OK → pas de traitement

Co-infection Hepatite C détectée (géno 1a)

Bypass début 2010 → très bonne amélioration morphologique

Mis sous EVIPLERA<sup>®</sup> le 11/02/13, géno VIH

CV VIH non détectable le 18/07/13

Contrôle des concentrations plasmatiques : tenofovir et emtricitabine OK mais rilpivirine ↘↘

## QUE FAIRE ?

- Laisser la même posologie → Risque d'émergence de résistance
- Doubler la posologie → Risque de toxicité
- Ajouter de la rilpivirine seule → Problème d'absorption ?
- Ajouter du ritonavir → Mutation ? (car pas d'autres IP) → Normalisation des concentrations de rilpivirine sans ↗ les autres



# Quelques données bibliographiques concernant l'impact de ces chirurgies sur les anti-infectieux

Molécule	type	Opération	impact
Penicilline G	CS	Bypass	↗↗ Exposition
Moxifloxacine	CS	Bypass	Normal à ↗
Linezolid	CS	Bypass	Normal
Tertacycline	CR	Gastrectomie	Normal
Amoxicilline	CR	Bypass	↘ Exposition
Nitrofurantoïne	CR	Bypass	↘ Exposition
Azithromycine	CS	Bypass	↘ Exposition
Sulfaméthoxazole	CR	Bypass	↘ Exposition
Isoniazide	CR	Bypass	Normal
Ethambutol	CS	Gastrectomie	↘ Exposition
	CR	Bypass	Normal à ↘
Rifampicine	CR	Bypass	↘ Exposition

Molécule	type	Opération	impact
Fluconazole	CR	Gastrectomie	Normal
Voriconazole	CR	Jejunostomie	Normal
Aciclovir	CR	Resection ileale	↘ Exposition 4x
Tenofovir	CR	Bypass	Normal
Emtricitabine	CR	Bypass	Normal
Darunavir/r	CR	Bypass	Normal
Lopinavir/r	CR	Gastrectomie	Normal
		Jejunostomie	Normal à ↘
Rilpivirine	CR	Bypass	↘ Exposition
Rilpivirine+r	CR	Bypass	Normal

CR : case report  
CS : controlled study

# Conclusion

- Le patient opéré n'est plus le patient obèse d'autrefois (aussi d'un point de vue PK)
- Impact de l'obésité et l'impact d'une perte poids importante chez un obèse sur la pharmacocinétique des médicaments, sont **peu prévisibles**.
- Intensifier le suivi thérapeutique pharmacologique chez les patients obèses ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique, pour **individualiser le traitement** au cours du temps.
- Attention aux formes galéniques combinées :
  - Anti-VIH
  - Anti-tuberculeux
  - Trouver des solutions pour adapter chacune des molécules