

Suivi pharmacocinétique des antimicrobiens : au cœur du travail du pharmacien

Bianca Beloin-Jubenville^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., BCPS, MBA

¹Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) Canada;

²Clinicienne associée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 23 février 2021; Accepté après révision le 26 février 2021

Au cœur du rôle des pharmaciens, le suivi de l'efficacité et de l'innocuité de la thérapie médicamenteuse ne cesse d'évoluer. Grâce aux avancées législatives qui nous donnent de nouvelles opportunités d'exercer pleinement cette fonction et au développement des connaissances, les avenues pour assumer cette responsabilité sont multiples. Parmi elles, le suivi des concentrations sériques des médicaments requiert de façon particulière l'expertise du pharmacien. En raison de sa compréhension poussée de la pharmacocinétique, de même que des facteurs ayant une influence sur la variabilité interindividuelle des différentes molécules, le pharmacien demeure l'acteur principal de la prise en charge des dosages de médicaments.

Parmi les molécules nécessitant un monitoring des concentrations sériques, la vancomycine est probablement l'antibiotique le plus fréquemment suivi globalement. La surveillance de l'efficacité et de la toxicité de la vancomycine à l'aide des concentrations sériques est universellement connue. Un premier guide d'ajustement recommandant un suivi des concentrations au creux, soit en fin d'intervalle, a été publié en 2009¹. Au printemps dernier, ces lignes directrices ont connu une mise à jour et les recommandations ont été modifiées pour passer à un suivi de l'aire sous la courbe (ASC) de la vancomycine². Deux méthodes sont recommandées afin d'effectuer les calculs d'ASC, soit les algorithmes bayésiens et les calculs pharmacocinétiques de premier ordre.

L'article présenté ce numéro de *Pharmactuel* par Boucher et coll. dresse une comparaison de ces deux méthodes dans le contexte d'un centre hospitalier québécois³. Leur expérience indique que la prise en charge du suivi de l'ASC de la vancomycine par l'une ou l'autre des méthodes suggérées est équivalente et offre aux patients une issue clinique semblable. Connaissant le coût souvent élevé d'un abonnement à un logiciel offrant la méthode bayésienne, de même que les contraintes budgétaires d'un système de santé public, tel que celui du Québec, il est particulièrement intéressant pour les pharmaciens québécois de constater qu'une exposition thérapeutique appropriée est atteinte grâce à la méthode des calculs pharmacocinétiques qui peut s'effectuer sans coûts supplémentaires. Si certains

pourraient s'inquiéter du temps requis pour réaliser ces calculs, l'offre de plusieurs outils de calcul en ligne ou même la création toute simple d'un fichier de calcul maison permettent l'analyse rapide et efficace des paramètres pharmacocinétiques afin d'obtenir une réponse concernant l'exposition d'un patient à la vancomycine. Il importe également de se rappeler que, quelle que soit la méthode utilisée pour évaluer l'ASC de la vancomycine pour un patient donné, il s'agit toujours d'une estimation, et non de la mesure réelle qui devrait, quant à elle, être obtenue après de multiples mesures des concentrations sériques. C'est donc notre estimation de cette exposition qui est plus ou moins précise selon la méthode utilisée : méthode bayésienne, calculs pharmacocinétiques avec mesures de deux concentrations sériques ou même avec une seule mesure.

De plus, il est nécessaire d'être conscient de la vulnérabilité de l'estimation obtenue, puisqu'elle dépend de l'exactitude des paramètres utilisés pour la calculer. En effet, il demeure ardu, dans plusieurs centres, d'obtenir des mesures de concentrations sériques au moment voulu et de connaître le moment exact du prélèvement ou même l'heure exacte de l'administration des doses. Il faut également réaliser que les données utilisées, quelle que soit la méthode préconisée, sont le reflet d'un moment instantané, et qu'elles ne prennent donc pas en compte les diverses variables ayant un impact sur la stabilité de la dose de vancomycine chez un patient donné. Que ce soit la valeur de la créatinine sérique, le poids du patient ou autre, ces valeurs sont appelées à varier dans le temps, et ce, plus ou moins rapidement selon la précarité de l'état du patient concerné. Tous ces éléments viennent donc évidemment modifier l'exactitude de la donnée obtenue indépendamment de la méthode d'évaluation choisie. Ainsi, la place du pharmacien, quand il s'agit de fournir une interprétation juste des données, demeure essentielle puisqu'il demeure le professionnel le plus habilité à traduire de façon appropriée les différentes données pharmacocinétiques afin de déterminer la dose optimale à utiliser chez un patient donné.

Par son expertise, le pharmacien constitue un acteur du changement, de l'évolution des pratiques. En effet, l'intégration des nouvelles recommandations pour le suivi

de l'ASC se doit d'être prise en charge par le pharmacien, idéalement dans le cadre d'un programme plus global d'antibiogouvernance. De fait, la complexité engendrée par les calculs supplémentaires d'ASC constitue souvent une barrière au suivi optimal de nos collègues médecins qui étaient habitués jusque-là à l'interprétation directe d'un résultat de concentration sérique. Un soutien adéquat aux équipes médicales est donc absolument nécessaire afin d'assurer une transition sécuritaire et optimale des pratiques.

Ces nouvelles recommandations concernant la vancomycine ne sont que le premier jalon d'une toute nouvelle ère, celle de la personnalisation des traitements antimicrobiens. En effet, il devient de plus en plus nécessaire, en cette période marquée par l'évolution de la résistance antimicrobienne et le peu de nouvelles molécules disponibles, de mettre au point des stratégies alternatives d'optimisation des traitements. Le temps où la même dose ou presque était utilisée pour tous s'achève et la place du monitoring pharmacocinétique des antimicrobiens est appelée à grandir dans les prochaines années. Quelques autres exemples sont déjà connus et les connaissances concernant leur suivi pharmacocinétique se sont développées significativement dans la dernière décennie : aminosides, antifongiques et colistine, par exemple⁵⁻⁸. Le monitoring de tous ces agents requiert une expertise particulière pour une gestion optimale. De plus, les données concernant le suivi des concentrations sériques des antibiotiques de la grande famille des β -lactamines ne cessent

de grandir⁴. Non seulement la grande variabilité des paramètres pharmacocinétiques au sein de notre patientèle mais aussi une compréhension grandissante des principes pharmacodynamiques sous-jacents sont les principaux arguments en faveur de cette individualisation des doses. Étant donné que les β -lactamines constituent la classe d'antimicrobiens la plus fréquemment prescrite au sein de nos établissements, l'implantation du suivi de leurs concentrations sériques sera, à coup sûr, un défi de taille pour les équipes d'antibiogouvernance déjà fort sollicitées. Grâce au dynamisme et à l'engagement des pharmaciens, comme en témoigne le projet de Boucher et coll., nous saurons relever ce nouveau défi et, une fois de plus, démontrer le caractère incontournable du pharmacien d'établissement de santé dans la prise en charge optimale des patients³.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par l'auteur.

Conflits d'intérêts

L'auteure a rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. L'auteure n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering Jr R, Craig W, Billeter M et coll. 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* 2009;66:82-98.
2. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C et coll. 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* 2020;77:835-64.
3. Boucher JP, Paré L. Application des nouvelles recommandations sur le suivi de la vancomycine intraveineuse et comparaison de deux logiciels pour l'ajustement des dosages. *Pharmactuel* 2021;54:105-11.
4. Fraton AJ, Nicolau DP, Kuti JL. A guide to therapeutic drug monitoring of β -lactams antibiotics. *Pharmacotherapy* 2021;41:220-33.
5. Reeves D, Lovering A, Thomson A. Therapeutic drug monitoring in the past 40 years of the Journal of Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2016;12:3330-32.
6. Luong ML, Al-Dabbagh M, Groll AH, Racil Z, Nannya Y, Mitsani D et coll. Utility of voriconazole therapeutic drug monitoring: a metaanalysis. *J Antimicrob Chemother* 2016;7:1786-99.
7. Ashbee HR, Barnes R, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1162-76.
8. Theuretzbacher U, Van Bambeke F, Cantón R, Giske CG, Mouton JW, Nation RL et coll. Reviving old antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2177-81.