

Auteurs : Bourguignon L, Cazaubon Y, Raymond F, Pont E, Ducher M, Maire P.  
Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier de Gériatrie, Hôpital Antoine Charial  
UMR CNRS 5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, Université Lyon 1,

## INTRODUCTION

Les glycopeptides, dont la vancomycine, représentent le traitement de référence des infections sévères à Gram-positif. La néphrotoxicité, la relation concentration-effet et la forte variabilité pharmacocinétique interindividuelle de la vancomycine justifient le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) proposé pour cet antibiotique. Chez les sujets très âgés, pourtant particulièrement à risque, peu d'informations sont disponibles pour décrire la pharmacocinétique de la vancomycine

**OBJECTIF** : concevoir un modèle pharmacocinétique permettant le STP de la vancomycine chez les patients de plus de 80 ans.

## MATERIEL ET MÉTHODE

Dans une première étape, un modèle pharmacocinétique a été réalisé par une approche de population, en utilisant l'algorithme NPAG (Non Paramétrique Adaptive Grid), à partir d'une base de données de 70 patients âgés traités par vancomycine. Le meilleur modèle structural et la meilleure intégration des relations entre paramètres et covariables physiologiques ont été recherchés. Dans une seconde étape, une validation externe a été réalisée sur 40 autres patients, en comparant les concentrations prédites par le modèle aux concentrations réellement observées. Le biais et la précision des prédictions ont été évalués.

## RÉSULTATS

### Construction du modèle

Le modèle meilleur modèle construit possède deux compartiments et six paramètres.

Le paramètre d'élimination a été décomposé en une élimination rénale et une élimination non rénale.

$$K_{el} = K_0 + (K_1 \times ClCr)$$

Le volume du compartiment central est décrit comme comportant une part fixe et une part liée au poids corporel.

$$Vd = V_0 + (V_1 \times BW)$$

Les caractéristiques de la population sont les suivantes :

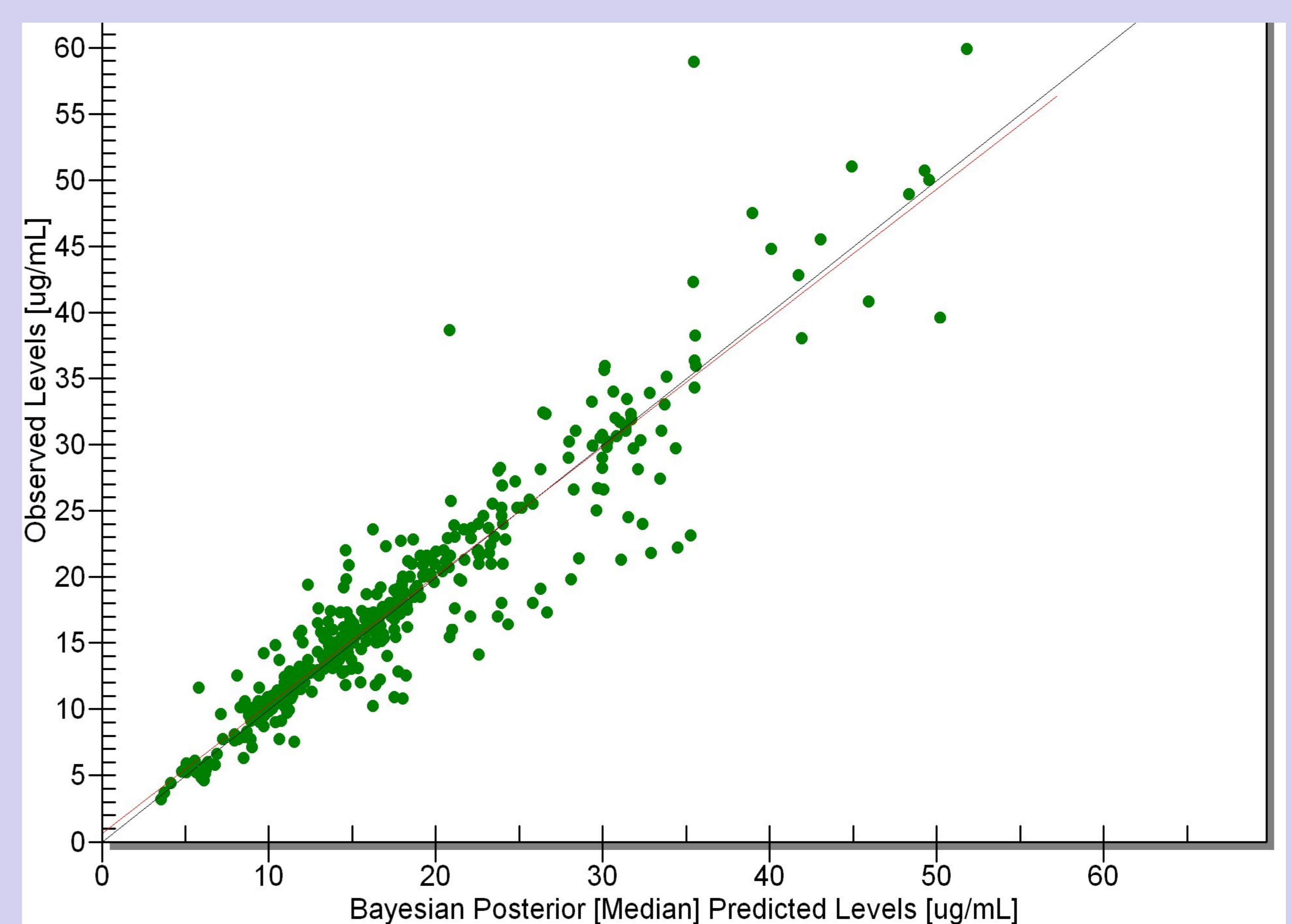
	Moyenne	Ecart type	Min	Max
Age (an)	85.63	4.18	80.00	95.00
Poids (kg)	61.30	13.40	27.00	98.30
Taille (cm)	162.32	8.14	147.98	179.98
Clairance créatinine (ml/min)	45.31	16.35	5.48	82.73

La clairance moyenne a été estimée à 2 L/h (écart type : 0,9 L/h) et le volume de distribution à 36,3 L (écart type : 15,2 L).

### Validation du modèle

Les capacités prédictives du modèle construit ont été déterminées en utilisant les paramètres moyens de la population, et après estimation bayésienne des paramètres individuels

	Paramètres de population	Paramètres individuels
Biais	-3,34 mg/L	-0.63 mg/L
Précision	74,92 mg <sup>2</sup> /L <sup>2</sup> .	6,7 mg <sup>2</sup> /L <sup>2</sup> .



## DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Les paramètres pharmacocinétiques obtenus chez le patient très âgé diffèrent assez peu de ceux obtenus chez des patients gériatriques moins âgés. En revanche, nous ne retrouvons plus dans cette population la liaison entre l'âge et les paramètres pharmacocinétiques ayant pu être décrite dans une population plus jeune. Cette étude menée dans une population très âgée a permis une description de la pharmacocinétique de la vancomycine dans une population très peu étudiée, et nous permet de proposer un modèle spécifique pour le suivi thérapeutique de ce médicament à risque.