HAL
open science

Estimation de la posologie optimale de la digoxine à l'aide d'un programme de modélisation pharmacocinétique de population : étude chez un sujet âgé

Claude Rostaing Puissant

To cite this version:

Claude Rostaing Puissant. Estimation de la posologie optimale de la digoxine à l'aide d'un programme de modélisation pharmacocinétique de population : étude chez un sujet âgé. Sciences pharmaceutiques. 1995. dumas-02117869

HAL Id: dumas-02117869

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02117869

Submitted on 2 May 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

1er exemplaire

D 115 017214 1

RSITE JOSEPH FOURIER - GRENOBLE I
Sciences Technologie Médecine

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - LA TRONCHE

ANNEE : 1995

N° D'ORDRE : 7024

ESTIMATION DE LA POSOLOGIE OPTIMALE DE LA DIGOXINE A L'AIDE D'UN PROGRAMME DE MODELISATION PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION : ETUDE CHEZ UN SUJET ÂGE.

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER - Grenoble I
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE

Par :
Mademoiselle ROSTAING PUISSANT Claude
[Données à caractère personnel]

BIBLIOTHEQUE INTERUNIVERSITAIRE
GRENOBLE
MEDECINE-PHARMACIE

Cette thèse sera soutenue publiquement le : 20 juin 1995

Devant :

- **Monsieur le Professeur J. CALOP Président du Jury**

et

- **Madame le Docteur N. JOURDIL**
- **Madame le Docteur M. ROBERT**

Je dédie cette thèse à tous ceux qui me sont chers :

- A mon Père
- A Richard avec tout mon amour
- A toute ma famille et mes amis
- A ceux qui ne sont plus mais qui restent à jamais dans mon coeur.

Je remercie Monsieur le professeur CALOP de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury.
Je vous remercie aussi pour l'enseignement que vous nous avez dispensé caractérisé par une vocation pour votre métier.
Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

Je remercie Madame le docteur JOURDIL de m'avoir confié ce travail mais aussi pour m'avoir soutenu tout au long de sa réalisation et pour votre grande disponibilité.
Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de ma gratitude.

Je remercie Madame le docteur ROBERT
Pour votre présence dans ce jury.
Pour m'avoir guidé lors de mes premiers pas dans la vie professionnelle et de m'avoir fait bénéficier, au cours de mon stage, de votre expérience. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaisasnce et de mes remerciements.

PLAN

BIBLIOTHÈQUE
GREN
MÉDECIN

INTRODUCTION 1

CHAPITRE I : GENERALITES SUR LA DIGOXINE 4

I.- Historique 5

II.- Structure chimique 6

III.- Mécanisme d'action 7

IV.- Action pharmacologique 11

4.1.- Action cardiaque 11

4.2.- Action extra-cardiaque 11

V.- Utilisation thérapeutique 12

5.1.- Insuffisance cardiaque chronique 12

5.2.- Troubles du rythme 12

VI.- Toxicité de la digoxine 14

VII.- Pharmacocinétique de la digoxine chez le sujet âgé 16

7.1.- Absorption 16

7.2.- Diffusion plasmatique 16

7.3.- Distribution 17

7.4.- Métabolisation 19

7.5.- Elimination 21

7.5.1.- Elimination rénale 21

7.5.2.- Elimination extrarénale 23

7.6.- Demi-vie de la digoxine 23

VIII.- Facteurs modifiant la digoxinémie 27

8.1.- Pathologies associées 27

8.1.1.- Troubles thyroïdiens 27

8.1.2.- Troubles rénaux 27

8.1.3.- Troubles gastrointestinaux 27
8.2.- Médicaments coadministrés 28
8.3.- Facteurs physiopathologiques modifiant la tolérance aux digitaliques 30
8.3.1.- Troubles électrolytiques 30
a.- Potassium 30
b.- Magnésium 32
c.- Calcium 32
8.3.2.- L'âge 32
a.- Nouveau-né 32
b.- Nourrisson 32
c.- Personne âgée 33
8.4.- Variabilité inter- et intra-individuelle 33

CHAPITRE II : HISTORIQUE DES METHODES D'AIDE A LA PRESCRIPTION DE DIXOGINE 38
I.- Différentes méthodes 39
II.- Problèmes rencontrés 47

CHAPITRE III :INTERET DE L'ADAPTATION POSOLOGIQUE ET DIFFERENTES ETAPES DE MISE EN PLACE 50
I.- Intérêt de l'adaptation de posologie 51
II.- Différentes étapes de mise en place 55
2.1.- Modélisation 55
2.2.- Notion de compartiment 57

2.3.- Détermination de l'équation liant la concentration au temps 63

2.4.- Paramètres essentiels liant la concentration au temps 66

2.4.1.- Biodisponibilité 66

2.4.2.- Volume de distribution 67

2.4.3.- Clairance 71

CHAPITRE IV : UTILISATION D'UN SYSTEME D'ADAPTATION POSOLOGIQUE AU LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE DU CHU DE GRENOBLE 73

I.- Théorème de Bayes 75

II.- But de l'estimateur bayesien 77

III.- Mode de travail du système PKS 78

IV.- Procédure 79

4.1.- Données entrées par l'opérateur 79

4.2.- Calculs fournis par l'ordinateur 80

V.- Validation du programme PKS 82

VI.- Etude de cas 83

6.1.- Cas d'un sujet n'ayant jamais pris de digoxine 83

6.2.- Cas d'un sujet déjà traité à la digoxine 87

6.3.- Exemple d'un cas fréquent : sujet soumis à une comédication à l'amiodarone 92

6.4.- Cas de traitements séquentiels à la digoxine 98

CONCLUSION 100

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 106

INTRODUCTION

Les digitaliques restent une des bases essentielles de la thérapeutique cardiovasculaire près de deux siècles après leur introduction en Occident par William Withering. En 1971, la digoxine était aux Etats-Unis le quatrième des médicaments les plus fréquemment prescrits (17).

L'importance des travaux de recherche réalisés afin de mieux comprendre le mécanisme d'action, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des digitaliques est illustrée par le nombre très important de publications réalisées à ce jour.

L'intérêt qui continue à être porté aux digitaliques est aussi dû au fait qu'ils sont potentiellement dangereux : Il n'existe pas beaucoup d'autres médicaments pour lesquels l'effet optimum est obtenu avec une dose se situant à 60% de la dose toxique (index thérapeutique étroit) (49).

De nos jours, on assiste à une augmentation de l'espérance de vie, se traduisant par un accroissement très net de la population âgée. Même si cette tranche d'âge ne constitue que 13% de la population totale française, sa consommation en médicaments représente 50% de la consommation globale (15).

Or, le vieillissement entraîne le développement de lésions cardiaques dégénératives qui s'intègrent dans le processus de sénescence de l'organisme. Bien que les capacités d'adaptation du débit cardiaque aux besoins métaboliques diminuent, elles restent suffisantes compte-tenu de la réduction de l'activité physique.

Cependant, avec l'âge, le nombre de maladies cardiaques augmente (insuffisance coronarienne, hypertension artérielle, troubles du rythme...) provoquant une amputation des capacités myocardiques.

La prise en charge thérapeutique de l'insuffisance cardiaque des personnes âgées suppose une bonne compréhension des mécanismes physio-pathologiques.
Depuis une vingtaine d'années se sont développées des techniques de plus en plus précises de mesure des taux sanguins de glucosides cardiotoniques (dosages immunochimiques) réalisant une acquisition biologique d'un intérêt indiscutable, surtout chez le sujet âgé. L'intérêt majeur de la détermination de la concentration plasmatique de la digoxine en cas de réponse thérapeutique insatisfaisante est de déterminer si la digitalisation est optimale. Car en effet, il existe une relation linéaire entre la dose administrée et la concentration sérique de digoxine propre à chaque patient. Cependant, on ne doit pas négliger l'importance du retentissement du vieillissement sur la pharmacocinétique de la digoxine, se traduisant par un risque potentiellement plus élevé d'intoxication par les digitaliques chez le sujet âgé.

La plupart des techniques de dosage plasmatiques de médicament se pratiquent "a posteriori" c'est-à-dire après administration du médicament à l'état d'équilibre. Au contraire, l'introduction récente de programmes informatiques basés sur des calculs de probabilités bayésiennes dans le suivi thérapeutique, permet de prédire d'emblée, avec un minimum de risque, en tenant compte des caractéristiques physiopathologiques du sujet, la posologie optimale à administrer.

On abordera dans ce travail l'utilisation et les avantages d'un logiciel d'adaptation posologique développé par les laboratoires ABBOTT, nommé Pharmaco Kinetic System (PKS) pour prédire la dose optimale à administrer chez chaque sujet devant être soumis à un traitement par la digoxine.

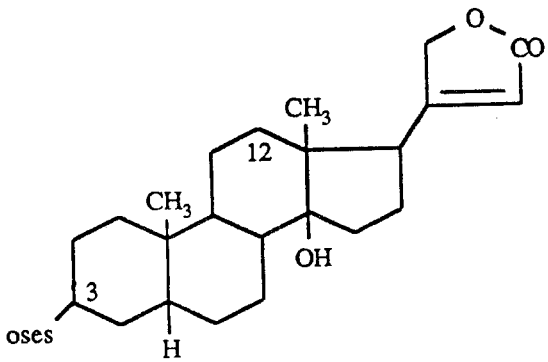
CHAPITRE I : GENERALITES

I.- HISTORIQUE

Dès l'Egypte ancienne les hétérosides cardiotoniques sont utilisés (5).

Après un oubli de plusieurs siècles, on retrouve l'utilisation de la digitale au XIIème et XIIIème siècles. Mais ce n'est qu'au XVIIIème siècle que W. Withering découvre l'intérêt des feuilles de digitale pour le traitement de l'hydropisie (37) (accumulation de sérosité dans une cavité naturelle du corps). Dès lors on considère la digitale comme une panacée. Bouillaud au XIXème siècle la considère comme "l'opium du coeur", et ce n'est qu'en 1869 que Nativelle isole la digoxine permettant aux préparations de digitale de trouver un usage plus correct.

II.- STRUCTURE CHIMIQUE



ose = digitoxose

R_{en} C_{12} = OH = digoxine

H = digitoxine

La digoxine est un hétéroside composé d'une structure génine ou glycone, stéroïdienne, liée à trois sucres, les digitoxoses (structure à trois carbones).

La présence d'une fonction hydroxy sur le noyau stéroïdien confère à la digoxine des propriétés pharmacocinétiques très différentes de la digitoxine en particulier une faible lipophilie (Tableau 1).

Nombre de radicaux-OH libres	*Glucoside*	*Hydro-solubilité*	*Lipo-solubilité*	*Résorption digestive (%)*	*Fixation protéique (%)*	*Métabolisme hépatique (%)*	*Elimination rénale*
1(-OH)	digitoxine *(Digitaline)*	±	+ + + +	100	90-95	90	+
2(-OH)	digoxine *(Digoxine)*	+ +	+ +	< 80	20-30	10	+ + +
2(-OH)	deslanoside *(Cédilanide)*	+ +	+	< 40	20-30	5-10*	+ + +
5(-OH)	G-strophantine *(Ouabaïne)*	+ + + +	0	0	0	0	+ + + +

* Dégradation en digoxine.

III.- MECANISME D'ACTION

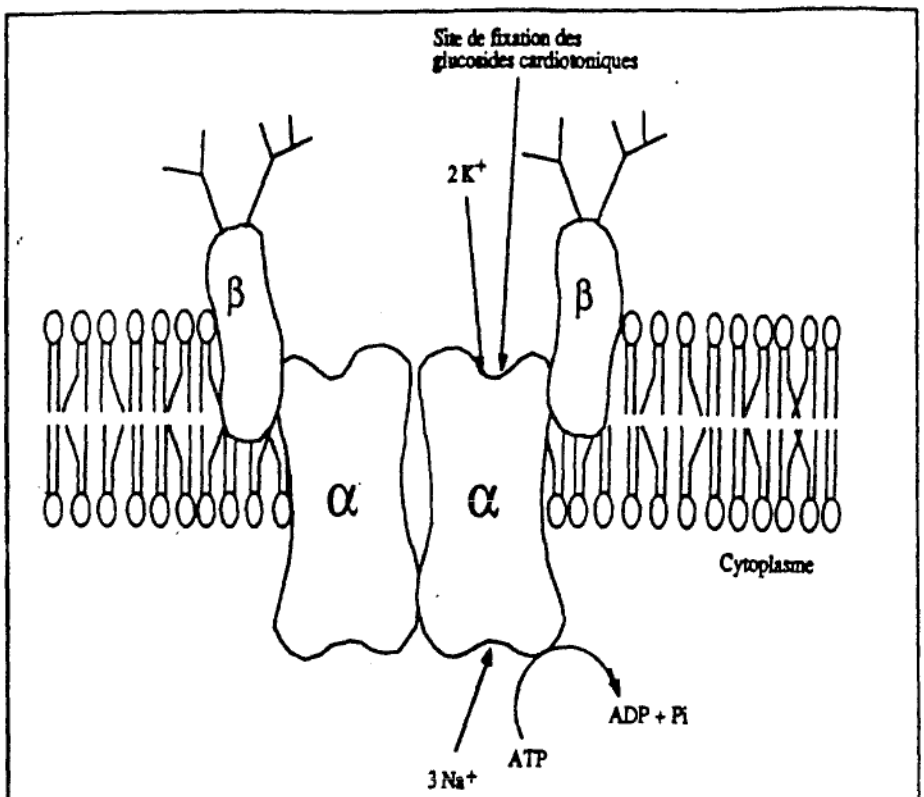
Il repose sur un processus d'inhibition des enzymes ATPase Sodium Potassium dépendante (Na^+ K^+ ATPase) schéma 1. La sensibilité de cette enzyme vis-à-vis de la digoxine varie selon les types cellulaires (20).

Ainsi le myocyte cardiaque est très sensible aux effets des glucosides cardiaques.
Les actions des digitaliques sur l'électrophysiologie cardiaque sont complexes et relèvent à la fois :

* D'une action directe sur les cellules cardiaques par inhibition de la Na^+ K^+ ATPase (schéma 2).
L'ATPase, normalement, expulse le sodium hors de la cellule, les glucosides s'opposent à cette action en augmentant la quantité de sodium intracellulaire. L'échangeur de sodium-calcium assure habituellement la sortie de calcium par le biais de la pénétration de sodium. Il va lors de l'action des glucosides cardiotoniques favoriser la sortie de sodium en échange de calcium augmentant la quantité de calcium disponible dans la cellule.
A chaque systole le réticulum libère alors plus de calcium et le système contractil est plus fortement activé.

* D'une action indirecte sur le système nerveux autonome (SNA).
L'activité du parasympathique est augmentée et celle du système sympathique diminuée, il s'ensuit une modification des influences respectives des deux systèmes sur le tissus myocardique (schéma 3).

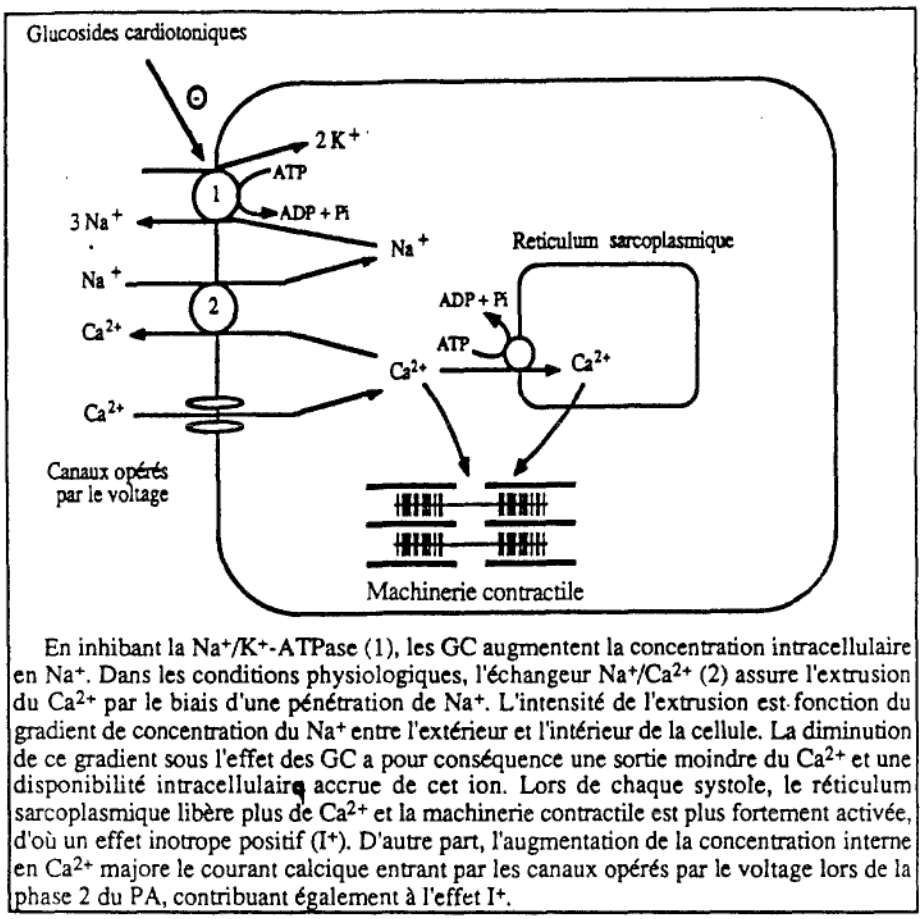
Schéma 1



Le complexe protéique inséré dans la bicouche membranaire est formé de deux hétérodimères comprenant chacun une chaîne lourde α et une chaîne légère β. La chaîne lourde α (PM = 110-120 kDa) est porteuse de l'activité de transfert des ions Na^+ et K^+ et comprend des sites de fixation pour les deux ions, pour les glucosides cardiotoniques sur la face externe, pour l'ATP ainsi qu'un site de phosphorylation sur la partie interne. La partie intracytoplasmique de la protéine représente environ 70 % de la masse totale. La chaîne légère β (PM = 40-60 kDa) est orientée en majeure partie sur la face externe de la membrane et comporte des sites de glycosylation. Sa fonction est inconnue.

Représentation schématique de la Na^+/K^+-ATPase

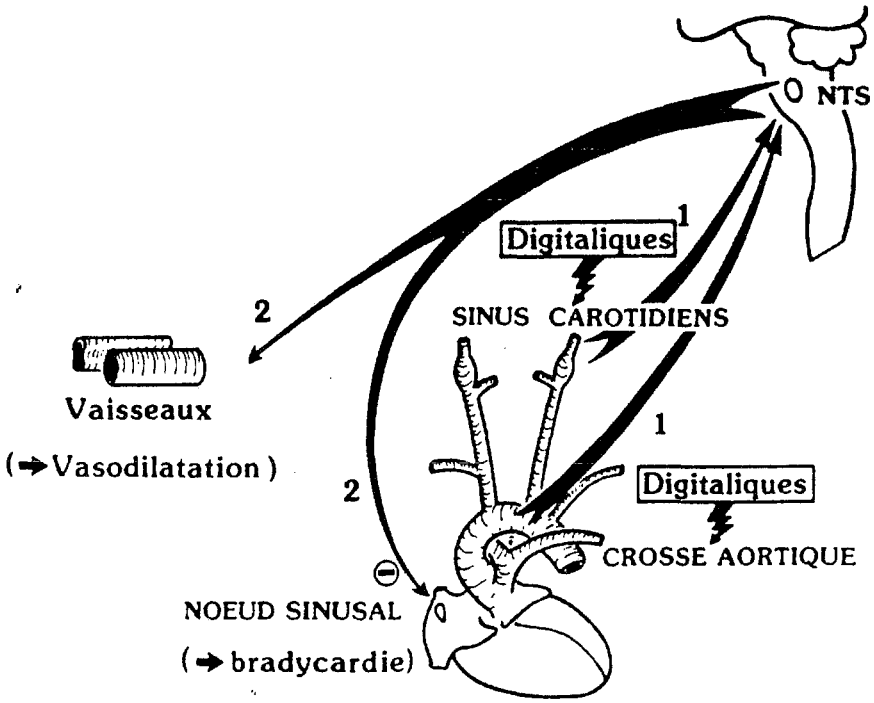
Schéma 2



En inhibant la Na^+/K^+-ATPase (1), les GC augmentent la concentration intracellulaire en Na^+. Dans les conditions physiologiques, l'échangeur Na^+/Ca^{2+} (2) assure l'extrusion du Ca^{2+} par le biais d'une pénétration de Na^+. L'intensité de l'extrusion est fonction du gradient de concentration du Na^+ entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule. La diminution de ce gradient sous l'effet des GC a pour conséquence une sortie moindre du Ca^{2+} et une disponibilité intracellulaire accrue de cet ion. Lors de chaque systole, le réticulum sarcoplasmique libère plus de Ca^{2+} et la machinerie contractile est plus fortement activée, d'où un effet inotrope positif (I^+). D'autre part, l'augmentation de la concentration interne en Ca^{2+} majore le courant calcique entrant par les canaux opérés par le voltage lors de la phase 2 du PA, contribuant également à l'effet I^+.

Mécanisme d'action des glucosides cardiotoniques (GC)
au niveau de la cellule cardiaque

Schéma 3



— *Augmentation de la sensibilité des barorécepteurs sinocarotidiens* (1) *et aortiques* (1) *par les digitaliques provoquant une augmentation du tonus vagal* (2) *à l'origine d'une vasodilatation périphérique et d'une bradycardie.*

IV.- ACTION PHARMACOLOGIQUE

4.1.- Action cardiaque

La digoxine a sur le coeur :

* Un effet inotrope positif : c'est-à-dire une augmentation de la force et de l'efficacité de la contraction du myocarde se traduisant, si le coeur est décompensé, par une diminution du volume résiduel et un retour à la taille normale du coeur hypertrophié.

* Une action chronotrope négative en diminuant le rythme cardiaque par un effet central.

* Une action dromotrope négative en ralentissant la conduction, ceci par l'augmentation de la période réfractaire.

* Un effet bathmotrope positif en augmentant l'excitabilité du coeur (21).

4.2.- Action extracardiaque

On doit noter par ailleurs des actions extracardiaques :

* sur les vaisseaux : où elle augmente la résistance périphérique et le tonus veineux assurant, ainsi, un meilleur retour veineux.

* sur les reins, où l'amélioration de l'hémodynamique va produire un effet diurétique

* sur le système nerveux central (SNC) où elle stimule les centres vagaux et le vomissement

* sur le système nerveux périphérique enfin, elle peut lors d'intoxication, provoquer des névralgies notamment du trijumeau (21).

V.- INDICATION THERAPEUTIQUE

5.1.- Insuffisance cardiaque chronique

Cette insuffisance est marquée par une diminution du débit systolique qui est compensée par une augmentation du rythme, insuffisante cependant pour empêcher la stase veineuse, stase qui altère les forces hydrostatiques et provoque un oedème. Sur cette base physiopathologique, on peut comprendre l'action positive de la digoxine grâce à sa propriété inotrope positive.

Par contre, lors d'une insuffisance aiguë, l'emploi de la digoxine est controversé car on préfère généralement les vasodilatateurs améliorant l'oxygénation du coeur et réduisant le travail cardiaque.De plus, la toxicité de la digoxine se trouve accrue lors de l'hypokaliémie résultant des traitements diurétiques associés.

5.2.- Troubles du rythme

L'emploi de la digoxine est réservé à certains troubles :

- Le fibrillation auriculaire : en diminuant la conduction auriculoventriculaire, elle permet de réduire les trémulations.

- Le flutter auriculaire et la tachycardie atriale qui peuvent évoluer :
    . vers une restauration du rythme sinusal

.vers une persistance de l'arythmie mais avec ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire

. vers une fibrillation auriculaire avec ralentissement de la fréquence ventriculaire.

Dans tous les cas, la digoxine pourra être employée après avoir formellement éliminé au préalable l'implication de la digoxine elle-même dans la survenue de troubles du rythme. En effet, en surdosage, la digoxine peut provoquer certaines arythmies.

- Les tachycardies paroxystiques où elle augmente le tonus vagal (21).

VI.- TOXICITE DE LA DIGOXINE

La digoxine fait partie des médicaments à marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire présentant une différence très faible entre sa dose minimale active et sa dose minimale toxique.

La littérature note une marge thérapeutique moyenne de 0,5 à 2,5 ng/ml (Index thérapeutique (25)) 0,65 à 2,6 nmol/l (Vidal (68)).

Au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, on considère que la marge thérapeutique est comprise entre 0,8 et 2 ng/ml, fourchette basée sur les recommandations des fabricants de kits utilisés pour ce type de dosage (dosage par technique immunochimique).

Etant donné le faible index thérapeutique, les risques d'intoxication seront nombreux (6).

Les premiers signes d'une surcharge sont des troubles digestifs :

Les nausées, vomissements sont les plus fréquents mais ils ne se manifestent pas toujours chez le sujet âgé.

Par contre, l'anorexie et la perte de poids sont plus significatives chez la personne âgée.

Ainsi, une perte de 1 kilo, voire plus, par mois, sans diminution de l'alimentation, doit faire suspecter une intoxication.

Les troubles du système nerveux central (SNC) sont aussi fréquents :

Lors d'un surdosage peuvent apparaître des hallucinations, des délires, surtout chez le sujet de plus de soixante cinq ans. Mais ces signes se retrouvent aussi lors de démence, d'insuffisance cardiaque en l'absence de prise de digoxine. D'où la nécessité de faire une évaluation avant le début du traitement.

Des troubles visuels tels que l'impression de brouillard, une altération de la vision des couleurs ont été aussi observés mais beaucoup moins fréquemment.

Les troubles cardiaques sont aussi présents.
Le surdosage peut simuler des irrégularités cardiaques connues, mimant la pathologie d'origine, qui rendent le diagnostic difficile.

. Des extrasystoles dûes à l'augmentation de l'automatisme ventriculaire qui, dans les cas graves, peuvent provoquer des fibrillations ventriculaires
. Des blocs auriculoventriculaires
. Des tachycardies auriculaires et ventriculaires.

On s'aperçoit ainsi que les signes d'une intoxication digitalique sont loin d'être spécifiques, d'où la nécessité d'un contrôle régulier par un dosage sanguin de la digoxine.

VII.- PHARMACOCINETIQUE DE LA DIGOXINE CHEZ LE SUJET ÂGE

7.1.- L'absorption

- Aprés absorption, la digoxine va être résorbée au niveau de l'intestin grêle par un mécanisme de transport passif.

- L'absorption est incomplète et varie selon les sujets de 65 à 89% (10).

Chez le sujet âgé, on observe une augmentation du PH gastrique associée à une diminution de la sécrétion de trypsine ainsi qu'une réduction de la surface d'absorption intestinale.

Ces modifications, associées à une baisse du débit sanguin splanchnique de 45 à 60% ne modifient pas les quantités de digoxine absorbées mais ralentissent la vitesse de résorption, entraînant de la sorte, une augmentation du Tmax (temps nécessaire pour atteindre le pic de concentration plasmatique) (24) (59).

Après avoir été résorbée, la digoxine gagne la circulation générale en empruntant :

. soit le système porte veineux

. soit, de façon moindre, la voie lymphatique (10).

7.2.- Diffusion plasmatique

La lipophilie modérée de la digoxine explique un taux de fixation aux protéines plasmatiques faible entre 20 et 30% (10) (23).

La protéine principalement responsable de ce transport est l'albumine.
Chez le sujet âgé l'albumine a tendance à baisser.
L'hypoalbuminémie entraînera une augmentation du taux sanguin de la digoxine à condition qu'elle soit associée à une baisse de l'élimination.

7.3.- La distribution

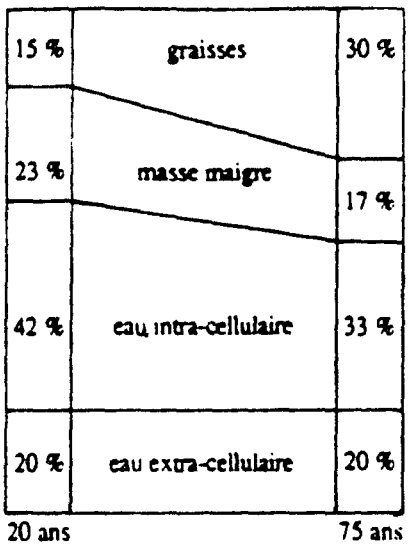
A l'état d'équilibre, la digoxine est distribuée dans tous les tissus. Mais les muscles squelettiques représentent un réservoir de stockage important. De plus, le myocarde est l'un des tissus cibles puisque le rapport concentration myocardique / concentration plasmatique est de 50/1 (21).

Cette distribution est déterminée par le volume apparent de distribution qui est défini comme étant le volume qu'occuperait la digoxine si elle était répartie de façon homogène dans tout l'organisme.

Ce volume apparent de distribution dépend des volumes physiologiques réels plasmatique et tissulaire, mais aussi, de la fraction libre du médicament dans le plasma et les tissus (24).

La digoxine, ayant une forte affinité tissulaire, va chez le sujet adulte donner un volume de distribution (Vd) élevé 8 l/kg, soit pour un homme de 70 kg un volume de 560 l.

Schéma 4



Proportion entre les principaux composants de l'organisme en fonction de l'âge
(d'après Rossmann)

Chez le sujet âgé, on observe une diminution de la masse maigre associée à une augmentation de la masse grasse.
Etant donné la fixation préférentielle sur les muscles, on observera alors une diminution du volume de distribution (schéma 4) (24, 10, 59).

Ce volume de distribution est un paramètre important retentissant sur la demi-vie de la digoxine.

7.4.- Métabolisation

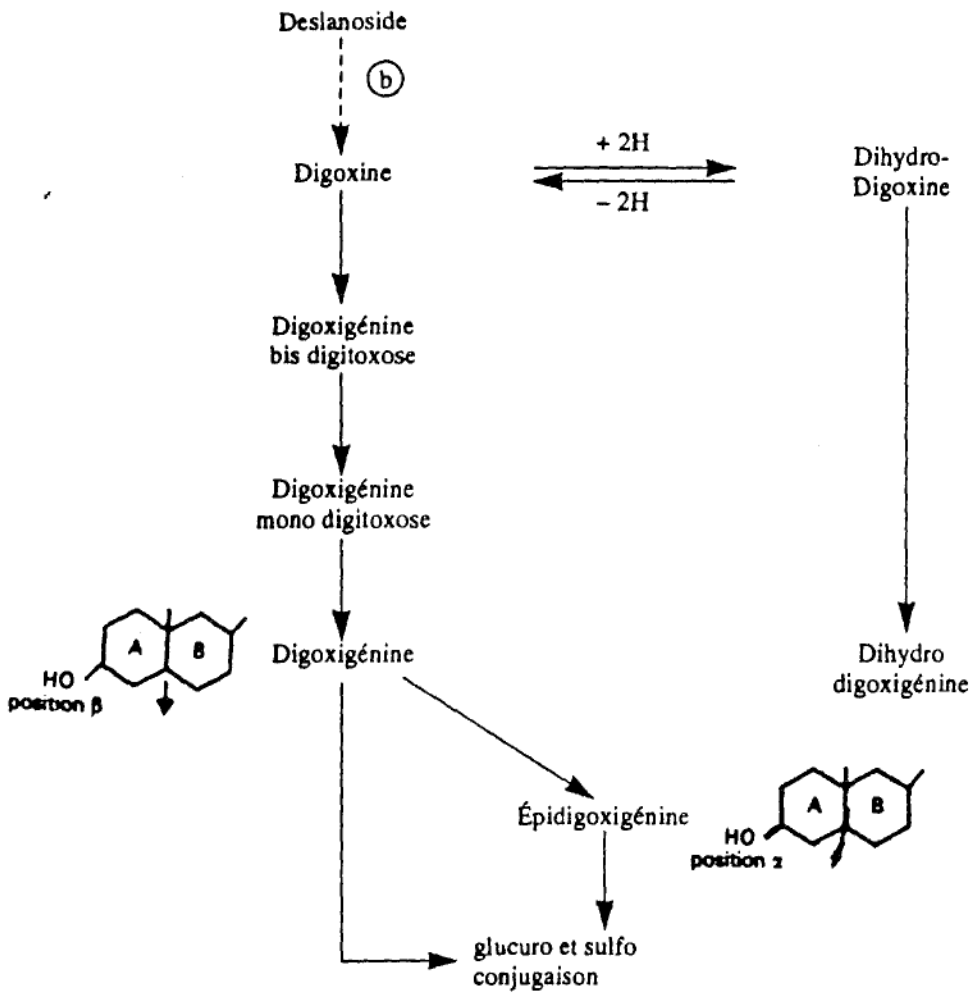
Dès l'absorption de la digoxine, une métabolisation intestinale peut intervenir. Mais elle n'existe que chez certains sujets et demeure faible.

La digoxine en fait subit une très faible métabolisation au niveau hépatique. Seule, 10% de la digoxine est modifiée, le reste sera éliminé en l'état au niveau rénal (10, 59).

Cette métabolisation hépatique va transformer la digoxine en digoxigénine, puis en épidigoxigénine ou en dihydro-digoxigénine, qui subissent ensuite une glucuro- ou sulfoconjugaison (cf. schéma 5) (23).

Chez le sujet âgé, se sont surtout les premières réactions de métabolisation (oxydation réduction, hydrolyse, décarboxylation) qui sont altérées, mais dans le cas de la digoxine, cette diminution a un faible retentissement (52).

Schéma 5


Deslanoside
b
Digoxine
+ 2H
- 2H
Dihydro-
Digoxine
Digoxigénine
bis digitoxose
Digoxigénine
mono digitoxose
Digoxigénine
Dihydro
digoxigénine
A
B
HO
position β
Épidigoxigénine
A
B
HO
position α
glucuro et sulfo
conjugaison

7.5.- Elimination

7.5.1.- Rénale

La digoxine va être éliminée essentiellement par les reins. Cette élimination est estimée entre 60 et 80%.

Elle se fait majoritairement par filtration glomérulaire et accessoirement par excrétion tubulaire.

La digoxine est éliminée par les reins sous sa forme initiale mais aussi 10% sous forme métabolisée (voire jusqu'à 35% pour certains sujets) (52).

Chez le sujet âgé, les fonctions rénales sont altérées.

En effet, la filtration glomérulaire passe de 120 à 60 ml/mn. en moyenne. Cette diminution est dûe à une réduction moyenne de 35% du nombre des néphrons fonctionnels et à une baisse de 50% de la perfusion rénale (52).

Le fait que la digoxine soit éliminée principalement par les reins et que les fonctions rénales soient diminuées chez le sujet âgé nécessite une évaluation des capacités rénales.

C'est pour cela que l'on évalue la clairance de la créatinine.

La créatinine est un produit du métabolisme musculaire. Elle est synthétisée à partir de la créatine, constituant du muscle squelettique.

La production de créatinine est donc fonction de la masse musculaire. Cette créatinine une fois formée est éliminée par voie rénale.

La créatininémie dépend de la production de la créatinine, du volume de distribution et de la vitesse d'élimination.

Etant donnée que la production et le volume de distribution sont constants à une période donnée, la créatininémie reflète, de façon inverse, la filtration glomérulaire (18).

En vieillissant, les masses musculaires diminuent et entrainent un abaissement de la créatininémie qui est en fait compensée par une diminution de la filtration glomérulaire. De ce fait, la créatininémie seule ne donne pas un bon reflet de l'état rénal, c'est pourquoi on mesure préférentiellement la clairance de la créatinine (Clcr) (Volume sanguin totalement débarrassé de la créatinine par unité de temps).

La mesure est peu employée car nécessite le recueil des urines de 24h. On préfère avoir recours à des estimations au moyen de formules telles que celle de Cockroft :

$$\text{Clcr} = \frac{\text{F x Poids (140 - Age)}}{\text{72 x Créat}}$$

Avec : F = Facteur de correction

F = 1 si homme

F = 0,85 si femme

Clcr en ml/mn.

Poids en kilo. On considère le poids maigre pour la digoxine car elle ne se distribue pas dans les graisses.

Age : en années

Créat = Créatininémie en mg/dl

7.5.2. - Extrarénale

Bien que faible, la clairance extrarénale existe, elle correspond au cycle entérohépatique et est égale à 25% environ (52).

7.6.- Demi-vie de la digoxine

La demi-vie est définie comme étant le temps nécessaire pour que la concentration sanguine en principe actif diminue d'une valeur donnée à la moitié de cette valeur (5).

On la définit par :

$$T1/2 = \frac{Log2 \times Vd}{Cl}$$

Cl : clairance totale de la digoxine.

Vd = Volume apparent de distribution de la digoxine.

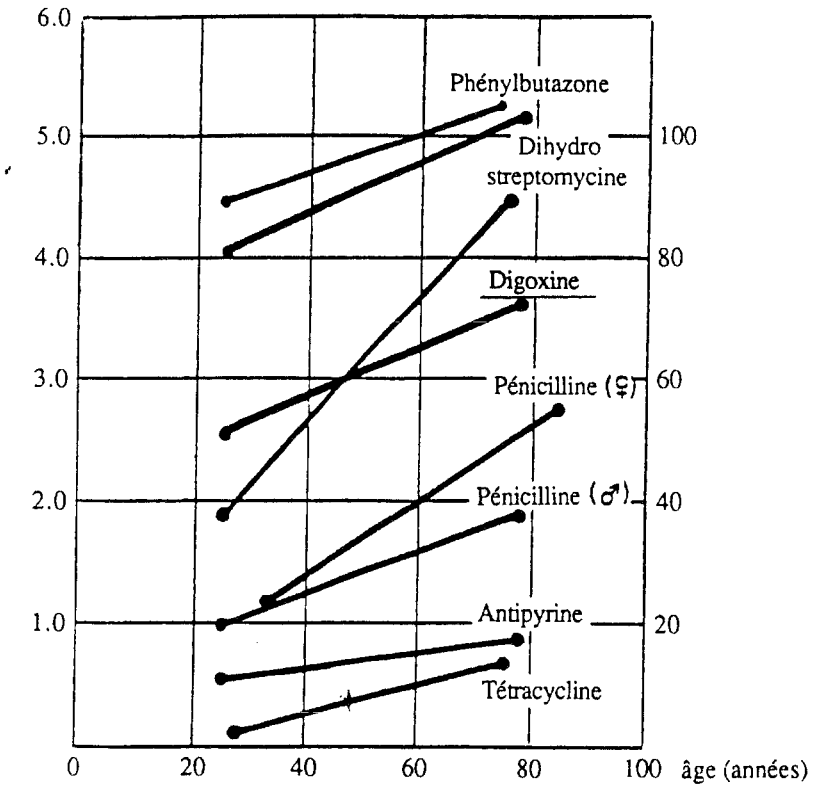
Chez l'adulte, la demi-vie est de 26-45 heures en moyenne et va passer chez le sujet âgé à 73 heures en moyenne (52).

Les conséquences de l'allongement de la demi-vie associé à la diminution de la clairance sont :

- une augmentation du temps au bout duquel l'équilibre des concentrations est atteint ;
- une augmentation de la concentration à l'équilibre liée à la variation de la clairance

d'où un risque accru de surdosage (schéma 6).

Schéma 6



Différences dues à l'âge de la valeur de la demi-vie (en minutes ou en heures) de quelques médicaments (d'après Bender)

Tableau récapitulatif de la pharmacocinétique de la digoxine chez le sujet adulte

Paramètres	Digoxine
Biodisponibilité (en pourcentage)	65-89
Hydrosolubilité Liposolubilité	++ (1) ++
Fixation protéique (en pourcentage)	20 à 30
Métabolisme hépatique (en pourcentage)	10
Volume de distribution (l/kg)	4-8
Elimination rénale (en pourcentage) Organe limitant l'activité	60 à 80 Rein
Circulation entérohépatique (en pourcentage)	25
1/2 vie (heures)	26-45
Etat d'équilibre (semaines)	1-2

(1) Pour mémoire digitaline hydrosolubilité/liposolubilité +/- /++++.

Modifications de la pharmacocinétique de la digoxine chez le sujet âgé

Paramètre	Physiologie modifiée	Signification
Biodisponibilité	↗ PH gastrique ↘ Flot sanguin splanchnique ↘ Surface d'absorption ↘ Motilité gastrointestinale	Taux d'absorption ralenti mais quantité absorbée non affectée
Diffusion plasmatique	↘ Albumine	↗ Taux de digoxine si associée à ↘ élimination
Distribution	↘ Masse maigre ↗ Masse grasse ↘ Eau corporelle totale	↘ Volume de distribution
Métabolisation	↘ Réaction oxydation Réduction Hydrolyse..	Peu d'incidence globale car faible métabolisation hépatique de la digoxine
Elimination	↘ Filtration glomérulaire ↘ Débit sanguin rénal	↘ Elimination de la digoxine
1/2 vie	↘ Vd ↘ Clairance	↗ 1/2 vie de la digoxine
Conséquences	**Augmentation des risques d'intoxication**	

VIII.- FACTEURS MODIFIANT LA DIGOXINEMIE

8.1.- Pathologies associées

Il a été remarqué que dans certains cas physiopathologiques le taux de digoxine pouvait être modifié notamment :

8.1.1.- Lors de troubles thyroïdiens

En effet chez l'hyperthyroïdien non traité on observe une augmentation de la clairance de la créatinine ainsi qu'une augmentation de la clairance de la digoxine et, par conséquence une diminution de son taux avec un risque d'inefficacité du traitement. Chez les hypothyroïdiens on note l'effet inverse et consécutivement un risque de surdosage (52).

8.1.2.- Lors de troubles rénaux

On observe souvent :

- une diminution de l'élimination de la digoxine associée à
- une diminution du volume de distribution.

Il faut noter que la digoxine étant d'élimination rénale prépondérante, toute insuffisance rénale aura un retentissement énorme sur l'élimination de la molécule et le risque de surdosage sera majeur, surtout chez le sujet âgé (52).

8.1.3.- Lors d'affections gastrointestinales

Notamment lors :

. d'un syndrôme de malabsorption dû à une altération de la muqueuse

. d'une maladie pancréatique (10)

. d'une motilité intestinale trop importante

. ou d'une resection partielle du grêle (23)

une diminution de la résorption de la digoxine est envisageable, d'où une baisse du taux plasmatique.

8.2.- Médicaments coadministrés

Ils vont agir à de nombreux niveaux et peuvent soit rendre la prise de digoxine inefficace, soit entraîner une toxicité.

Certains médicaments agissent sur la résorption

On peut avoir une *diminution de l'absorption* qui provoquera un abaissement du taux de digoxine et par conséquent un risque d'inefficacité.

Les médicaments en cause sont (23) :

. les préparations gastrointestinales antiacides

. le métoclopramine par la stimulation de la motricité

. des antibiotiques tels que la néomycine, la sulfasalazine

La néomycine, entre autre, altère la muqueuse et rend l'absorption plus difficile (52).

D'autres au contraire peuvent *stimuler l'absorption* et risquent de provoquer un surdosage (6, 32) :

. Des antibiotiques : tels que l'érythromycine vont inhiber la flore intestinale, entrainant une augmentation de l'absorption de la digoxine qui normalement est partiellement métabolisée par la flore digestive.

. Les anticholinergiques tels que les phénothiazines diminuent la motricité et augmentent ainsi l'absorption.

D'autres médicaments agissent sur la clairance et vont en général la diminuer, augmentant ainsi le taux de digoxine et le risque de toxicité.

- Le triamtérène, la spironolactone vont diminuer la clairance de la digoxine en diminuant la secrétion tubulaire (52, 23).

- Le vérapamil diminue la clairance rénale et extrarénale, augmentant la concentration de la digoxine jusqu'à 50% (52, 6).

- La quinidine :

. diminue la clairance de la digoxine de 25 à 40% (32)

. diminue le volume de distribution de 30 à 40% (23)

. et diminue la clairance extrarénale (52).

- L'amiodarone augmente de 33% la biodisponibilité de la digoxine, diminue de 22% sa clairance rénale et de 33% sa clairance extrarénale (40).

- **Le furosémide** agit en diminuant le potassium et le magnésium, provoquant ainsi une augmentation de la sensibilité du myocarde à la digoxine et des risques de toxicité.

8.3.- Facteurs physiopathologiques modifiant la tolérance aux digitaliques (41, 2)

8.3.1.- Les troubles électrolytiques

a.- Le potassium

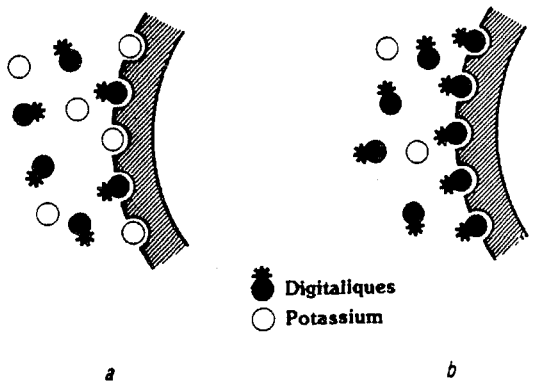
Les digitaliques se fixent sur les tissus fortement irrigués (coeur, foie, poumons, muscles, reins) avec des concentrations supérieures aux concentrations plasmatiques. Cette capacité de fixation varie selon l'endroit et serait influencée par la concentration locale en potassium (schéma 7).

En effet, l'hypokaliémie facilite la survenue de problèmes rythmiques, cette augmentation de la sensibilité est liée à :

- une augmentation de la fixation myocardique de la digoxine
- une potentialisation réciproque des effets de l'hypokaliémie et des digitaliques sur l'hyperexcitabilité myocardique
- une accumulation de la digoxine par diminution de son élimination rénale en cas d'hypokaliémie.

L'hyperkaliémie par contre diminue l'affinité du myocarde aux digitaliques par un mécanisme compétitif sur les sites de fixation diminuant ainsi, l'effet des glucosides cardiotoniques.

Schéma 7



— *Compétition entre les ions potassium et les digitaliques au niveau du myocarde : une baisse de la concentration locale en ions potassium* (b) *entraîne une fixation accrue de digitaliques.*

b.- Le magnésium

Comme pour le potassium, une hypomagnésémie augmente l'affinité du myocarde aux digitaliques, l'hypermagnésémie, inversement, diminue l'effet des digitaliques.

c.- Le calcium

L'hypercalcémie augmente, par une action synergique, les effets de la digoxine d'où la contre-indication absolue de prescription simultanée de calcium (par voie intraveineuse) et de digoxine.

8.3.2.- L'âge

a.- Le nouveau-né

Des posologies plus faibles sont recommandées, la demi-vie plasmatique et le volume de distribution jusqu'au neuvième jour après la naissance sont comparables à ceux de l'adulte :

En fait, l'immaturité rénale et surtout hépatique, ainsi que l'évolution rapide et parfois capricieuse des conditions hémodynamiques et pharmacocinétiques doivent rendre la surveillance du traitement par des dosages plasmatiques obligatoires.

b.- Le nourrisson

Comme pour beaucoup de médicaments, la posologie des digitaliques par kilo de poids corporel doit être supérieure à celle utilisée chez l'adulte.

Chez le nourrisson, on observe en effet une fixation myocardique augmentée, le volume de distribution se trouve ainsi plus élevé que chez l'adulte.

De plus, l'élimination rénale semble accélérée avec par conséquent une demi-vie plasmatique plus courte.

c.- La personne âgée

Les risques d'intoxication sont plus fréquents chez le vieillard en raison, d'une part d'une sensibilité souvent accrue des structures myocardiques et, d'autre part, des modifications physiologiques qui perturbent le cinétique comme on l'a vu précédemment :

. modification du transit intestinal

. modification des liaisons protéiques

. altération du métabolisme hépatique et rénal

. diminution de la masse musculaire.

8.4.- Variabilité inter- et intra-individuelle

La variabilité inter- ou intra-individuelle est une variation de la valeur des paramètres cinétiques entre individus ou chez un même individu. Ainsi, lors de l'étude d'un paramètre tel que l'absorption, lorsque l'on détermine le pourcentage de digoxine absorbée chez chaque individu, on obtient un intervalle de valeur de 65 à 89%. Si on pratique la même mesure chez un seul sujet, sur plusieurs jours, on obtiendra là aussi une valeur variable.

Les variabilités inter- et intra-individuelles peuvent être dûes à plusieurs facteurs (4) : tableau 4

* le rythme biologique de chaque individu en fonction de la journée, des saisons ;

Tableau 4

— Principaux facteurs qui induisent une variabilité dans la réponse aux médicaments

Facteurs pharmacocinétiques

- Différences génétiques entre les patients (capacité de métaboliser).
- Influence de maladies associées (insuffisance rénale, hépatique, cardiaque).
- Influence de l'âge (les vieillards et les nouveaux-nés sont souvent différents de l'adulte), ou d'autres variables physiologiques (grossesse).
- Interactions médicamenteuses et influence de l'environnement sur la cinétique.

Facteurs pharmacodynamiques

- Sensibilité différente des malades à la même dose (ou concentration) d'un médicament.
- Différentes formes ou intensités de la même maladie.
- Interactions médicamenteuses au niveau des récepteurs.

Facteurs non pharmacologiques

- Coopération du malade avec son médecin (compliance).
- Automédication.

* l'environnement, principalement :

. l'alimentation

. les comédications

* le sexe, l'âge, la race :

. le sexe féminin semble plus sensible. En effet il présente un risque individuel moyen d'effets indésirables de 14% contre 7% pour le sexe masculin (69).

. L'âge : le nouveau né, le nourrisson, la personne âgée ont des caractéristiques physiologiques qui modifient la réceptivité au médicament par rapport à la population adulte conditionnant par là même les posologies (15).

. La race : On s'aperçoit, si on étudie les capacités d'acétylation des sujets, que la population se scinde en deux groupes : un groupe d'acétyleurs lents, l'autre d'acétyleurs rapides (ces derniers nécessitant des posologies plus élevées pour certains médicaments). En fonction de la race, le pourcentage d'acétyleurs rapides varie : dans la race blanche, il constitue 40%, dans la race noire 60%, et dans la race jaune 90% (15). Donc pour des sujets de même âge, de même sexe, et de même morphologie, on pourra avoir des réponses médicamenteuses très différentes.

* Les pathologies associées :

L'insuffisance rénale modifie considérablement l'élimination de la digoxine.

* La façon dont est pris le médicament (65) :

Selon que le comprimé est croqué, avalé avec ou sans eau, on observe une modification de la cinétique d'absorption.

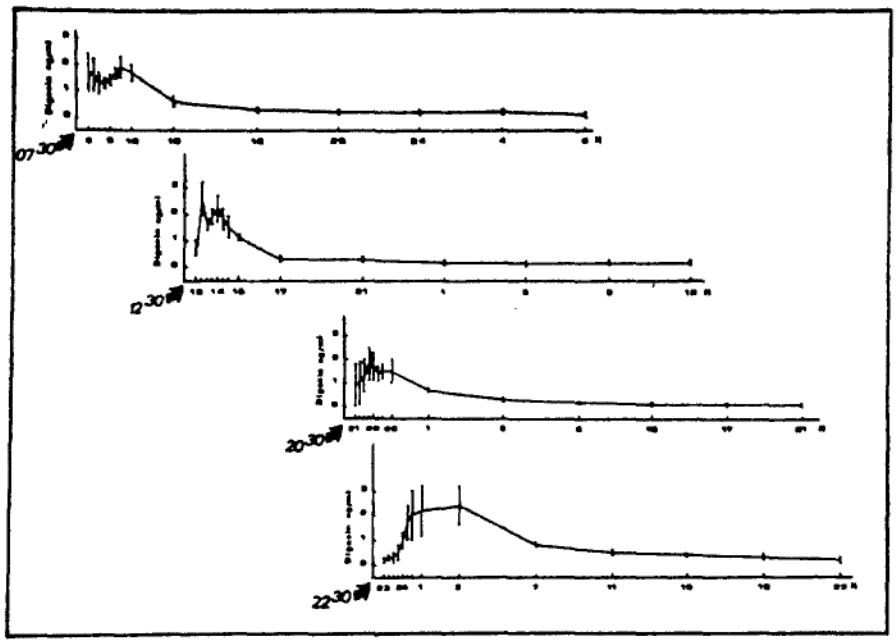
* L'heure d'administration modifie aussi la cinétique. Ainsi Alvisi et col. (13) montrent que la digoxine a son absorption retardée lorsqu'elle est administrée à 22h30 (schéma 8).

* Les effets placebo

En fait, l'action du médicament ne dépend pas seulement de ses propriétés pharmacologiques. Mais l'espérance du patient, encouragée par les paroles et l'attitude du médecin, l'aspect "magique" des médicaments et la personnalité même du sujet peuvent provoquer une amélioration ou une aggravation des symptômes et de la maladie (15).

Ainsi, on verra *certains sujets* soignés à la seule vue d'une seringue ou l'administration d'un placebo (65).

Schéma 8



. Variations circadiennes des concentrations plasmatiques de digoxine après administration à 07.30, 12.30, 20.30 ou 22.30. D'après ALVISI et coll., 2.

CHAPITRE II :

HISTORIQUE DES METHODES D'AIDE A LA PRESCRIPTION DE DIGOXINE

I.- DIFFERENTES METHODES

En 1973, Peck (55) recense 20% d'intoxications chez les patients hospitalisés prenant de la digoxine. Cet état de fait reflète la difficulté de prescription de la digoxine, sa marge thérapeutique étroite et ses nombreuses interactions médicamenteuses. Aussi, tous ces facteurs ont poussé les chercheurs à trouver des méthodes d'aide à la prescription de la digoxine "a priori", c'est-à-dire avant administration de la première dose.

La liste des méthodes qui va suivre n'est pas exhaustive, mais elle expose les grands groupes de méthodes développées à ce jour :

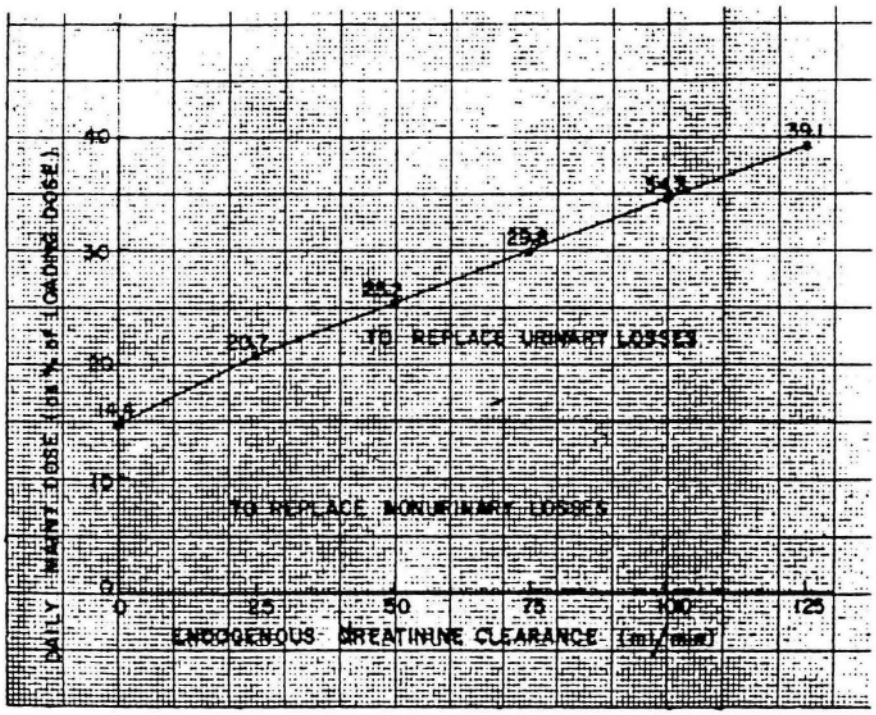
- l'utilisation de graphes
- la construction de nomogrammes
- l'étude de scores
- l'étude d'équations linéaires
- les méthodes informatiques.

* La méthode graphique établie par Jelliffe en 1968 (30) fut la première. En s'aidant des résultats de nombreuses études pharmacocinétiques faites sur la digoxine marquée radioactivement, Jelliffe a établi des graphiques liant la dose journalière de digoxine à donner au patient à la clairance de la créatinine du patient considéré (schéma 9).

* Les méthodes informatiques ont commencé dès 1972 avec Jelliffe (31) qui établit un programme utilisant :

- des formules mathématiques basées sur la cinétique de la digoxine et la digitoxine ;

Schéma 9



. Proper daily maintenance dose of digoxin, expressed as percent of loading dose given versus endogenous creatinine clearance.

- et des formules permettant de passer d'un traitement par digitoxine à un traitement par digoxine.

Bien que le programme ait diminué le nombre d'effets secondaires dans la population étudiée, le taux de toxicité demeure élevé (35% dû à la présence de sujets souffrant de troubles rénaux sévères).

Jelliffe admet les limites de ce programme dans :

. L'estimation de la créatininémie et de sa clairance (notamment la différence entre l'homme et la femme).

. La diminution de la créatininémie avec l'âge (chez le sujet âgé une augmentation de la créatininémie n'est plus significative).

* Peck en 1973 (55) utilise lui-aussi un ordinateur et compare ses performances face à celles d'un médecin prescrivant classiquement la digoxine pour diminuer la toxicité et augmenter l'efficacité du traitement. Les résultats de son travail montrent que l'erreur de prédiction (différence entre la concentration prédite et la concentration obtenue) est plus petite pour l'ordinateur mais l'accomplissement (c'est à dire que la dose réalisée soit égale à la dose désirée) est identique.

* En 1974 Jelliffe (32) établit un nomogramme. Ce système de courbe va relier le risque d'effets secondaires :

. aux taux de digoxine dans le sang

. au poids total

. à la dose de charge (dose initialement donnée au sujet dans le but d'atteindre l'équilibre plus rapidement)

. à la fonction rénale estimée par :

- la clairance de la créatinine
- la créatininémie
- la demi-vie de la digoxine

. à la dose journalière nécessaire à la maintenance (permettant de préserver l'équilibre atteint) (schéma 10).

Ce nomogramme ayant été construit en se basant toujours sur des études de digoxine marquée, Johnson, en 1980, (33) dans son étude des différentes méthodes, a montré que le nomogramme :

- considère que la plus petite valeur de la clairance est égale à 50 ml/mn.
- et qu'il ne tient pas compte des conséquences d'une hypokaliémie, de troubles thyroïdiens ou de la prise d'autres médicaments.

* En 1976, M. Paulson et P.Welling, (54) travaillent sur la constitution de relations linéaires. Les trois équations créées lient la fonction rénale à la concentration en digoxine en tenant compte ou pas du volume de distribution (schéma 11).

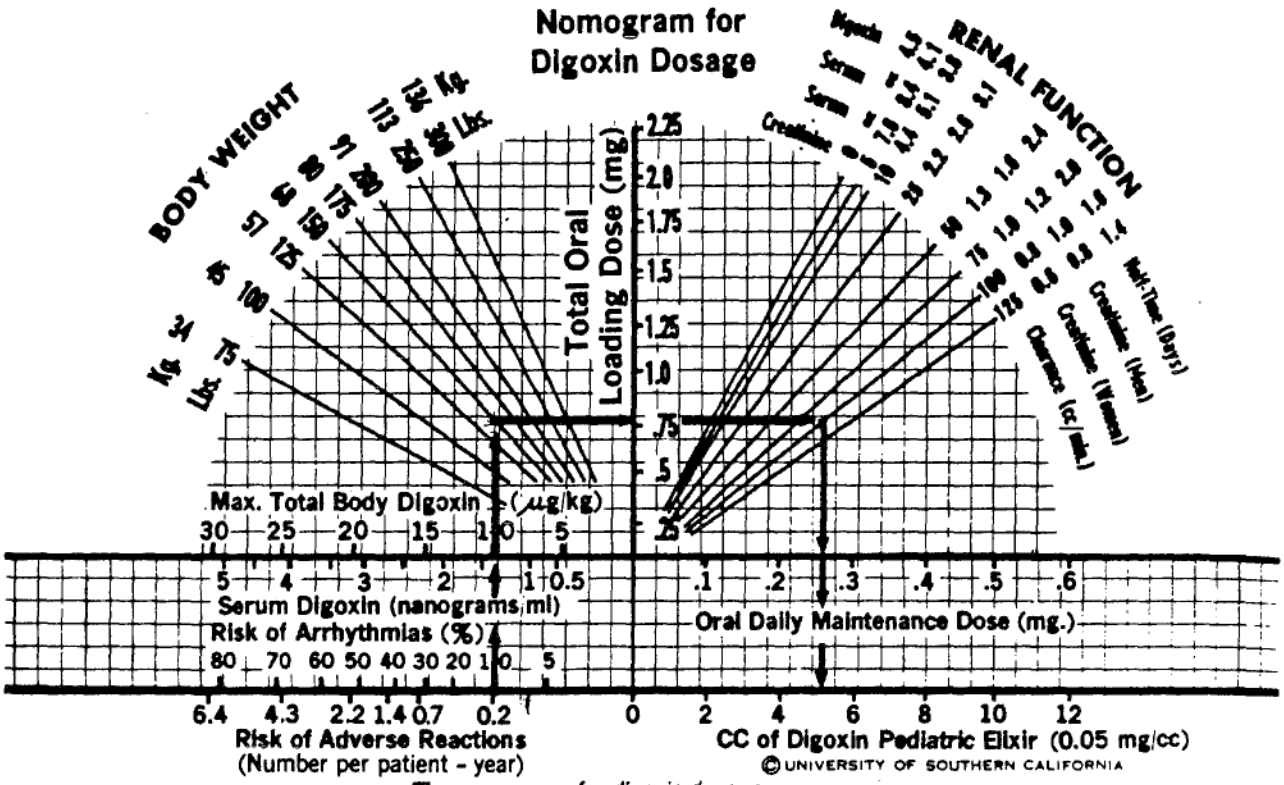
Les trois paramètres utiles dans les équations sont :

. la clairance de la créatinine

. la fraction absorbée

. le volume de distribution.

Schéma 10



The nomogram for digoxin dosage.

Schéma 11

Equations de Paulson et Welling

1ère équation : $C\infty = \frac{D \times Ccr}{5w}$

$C\infty$ = Concentration de digoxine à l'état d'équilibre

D = Dose administrée (µg)

Ccr = concentration de créatinine dans le sérum (mg/100 ml)

w = poids (kg)

2ème équation : $C\infty = \frac{FD}{VKT}$

FD = dose absorbée (en µg)

V = volume de distribution de la digoxine à l'équilibre ($l/1,73m^2$)

KT = constante d'élimination ($jour^{-1}$)

3ème équation :

$$V = V'_A + b \times Clcr$$

V'A = Valeur minimum de V chez un sujet urémique sévère.

b = pente de la droite liant le volume à la clairance de la créatinine.

Clcr = clairance de la créatinine.

La corrélation entre la concentration prédite et la concentration réelle est améliorée lorsque l'on prend en compte le volume de distribution. Mais Hyneck et col. en 1981 (26) montrèrent que ces méthodes demeuraient insuffisantes pour une bonne prédiction.

* La technique des scores de Nicholson en 1978 (53) étudie l'effet des différentes caractéristiques du patient sur le logarithme de la dose désirée.
Cette étude va, au moyen de régressions linéaires, permettre d'obtenir une équation linéaire finale où le log. de la dose désirée (Y) est fonction de variables indépendantes.
Ces variables, représentant les caractéristiques du sujet, ont été réduites à 8 après étude de l'importance de leur influence sur la prédiction.
Afin de simplifier la méthode et éviter l'emploi d'ordinateurs, Nicholson associe à chaque caractère (sexe, poids, ...) un score. Schéma 12.
Comparativement au nomogramme de Jelliffe, les résultats de cette technique sont meilleurs. Cependant, dans un cas sur cinq, les concentrations prédites sont inférieures aux concentrations réellements mesurées.

* Au terme de toutes ces études, Hyneck en 1981 (26) et Jones en 1982 (34) ont comparé leurs précisions et en ont conclu à une fiabilité insatisfaisante.

Schéma 12

Table *Effects of constraining doses to practical sizes and of simplifying calculation on predictive value of our prescribing method*

Constraint on dose	*Calculation*	*Mean steady state serum digoxin concentration (nmol/l)**		
		Too low	*Within therapeutic range*	*Too high*
None	Final equation	19·3	75·6	5·1
Practical sizes	Simplified method	21·0	72·7	6·3
		21·2	72·3	6·5

*Percentage of patients expected to have concentrations within therapeutic range is compared (see Appendix)

Table : *Simple method of calculating digoxin dose*
Step 1: Scoring for patient characteristics

Characteristic	*Options*		*Score*
Out/Inpatient	Outpatient	17	
	Inpatient	0	.....
Sex	Male	7	
	Female	0	.....
Age (y)	Below 70	8	
	70 and above	0	.....
Weight (kg)	75 and above	15	
	65·0 to 74·9	10	
	55·0 to 64·9	5	
	below 55·0	0	.....
Mobility	Not grossly reduced	12	
	Chronically house chair bound	0	.....
Heart rhythm	Sinus rhythm	4	
	Other	-	...
Serum creatinine concentration (μmol/l)	Below 70	33	
	70 to 99	11	
	100 to 199	4	
	200 and above	0	.....
Diuretic treatment	Not prescribed	4	
	Prescribed	0	.....
Total score for patient			.....

Table · *Step 2: Conversion of score to recommended maintenance dose*

Total score	*Daily dose (mg)*	*Tablets prescribed*
0-13	0·0625	On: 0·0625 mg
14-24	0·09375	On: 0·0625 mg, two 0·0625 mg alternate days
25-37	0·125	On: 0·125 mg
38-49	0·1875	Three 0·0625 mg
50-61	0·250	One 0·25 mg
62-73	0·375	Three 0·125 mg
74-85	0·500	Two 0·25 mg*
86-100	0·750	Three 0·25 mg*

*Divided between two or three administration times. (Single doses of 0·5 mg or more frequently cause gastrointestinal symptoms shortly after administration.

II.- PROBLEMES RENCONTRES

Les problèmes rencontrés au cours des différentes méthodes sont liés à :

- la population utilisée :
  . toujours composée de personnes adultes
  . parfois restreinte (42 personnes dans l'étude de Peck en 1973 (55)
- des patients ne présentant aucun trouble thyroïdien ou électrolytique pouvant perturber l'action de la digoxine
- des sujets sans comédication interférant avec la digoxine
- des variations inter- et intra-individuelles peu, voire pas prises en compte
- une estimation de la clairance de la créatinine sujette à caution :

Initialement, la clairance était mesurée en se basant sur la formule :

$$Clcr = \frac{UV}{P}$$

U : concentration urinaire

V : débit par 24 h

P : concentration plasmatique

Ce qui nécessitait le recueil difficile des urines sur 24 heures.

Les chercheurs essayèrent de simplifier cette détermination de la clairance en utilisant des formules d'estimation.

Hyneck, en 1981, (26) compara l'utilisation de trois formules (cf. schéma 13), à savoir les formules de :

. Jelliffe

. Cockcroft

. Spyker

Schéma 13

The following equations were used to estimate creatinine clearance (Clcr) :

Method A Jelliffe

Clcr = [98 - [0.8(age - 20)]]/Scr

(multiply the result x 0.9 if female) (1)

Method B Cockroft

Clcr = [(140 - age) (LBW)]/(72 x Scr)

(multiply the result x 0.85 if female) (2)

Method C Spyker

Clcr = [(140 - age)/Scr]

(multiply the result x 0.85 if female) (3)

Avec Scr = créatininémie

LBW = poids maigre.

Il montra que celle de Cockroft était meilleure, bien que les formules de Jelliffe et Spyker une fois perfectionnées pouvaient être aussi utilisées.

Ces différents problèmes entrainèrent l'abandon de l'adaptation de posologie pour la digoxine. C'est à la fin des années 80 et à l'heure actuelle que des études initialement faites sur des antibiotiques (44, 46) s'étendent sur d'autres molécules à marge thérapeutique étroite telle que la digoxine.

Notamment, en 1991, Yuhama (70) utilise le programme NOMMEN qui collecte les données pharmacocinétiques des patients et évalue les rôles des caractéristiques de tous les sujets pour l'aide à la prescription.

CHAPITRE III :

INTERÊT DE L'ADAPTATION POSOLOGIQUE ET DIFFERENTES ETAPES DE MISE EN PLACE

I.- INTERET DE L'ADAPTATION DE LA POSOLOGIE

L'intérêt de l'adaptation de la posologie de la digoxine est double :

. limiter l'intoxication

. éviter l'inefficacité.

L'intoxication

La thèse de Mesdemoiselles Véronique Cretin-Maitenaz et Laurence Matza (1988) (16) montre que la première classe médicamenteuse à l'origine d'accidents thérapeutiques est celle des médicaments cardiovasculaires (Tableau 5).

La digoxine est, pour sa part, responsable de 8% des accidents liés à la prise de médicaments cardiovasculaires (Tableau 6).

Ces intoxications sont liées :

- à sa marge thérapeutique étroite 0,8 - 2 ng/ml.
- à la grande variabilité intra- et inter-individuelle.
- à la prise concomittante d'autres médicaments

Ceux-ci rendant la constitution d'une posologie type difficile.

De plus, la population la plus touchée est celle des personnes âgées, parce qu'elle est la première consommatrice de médicaments cardiovasculaires (schéma 14). Or, elle est, à cause de ses modifications physiologiques, beaucoup plus sensible aux risques d'intoxication.

Tableau 5

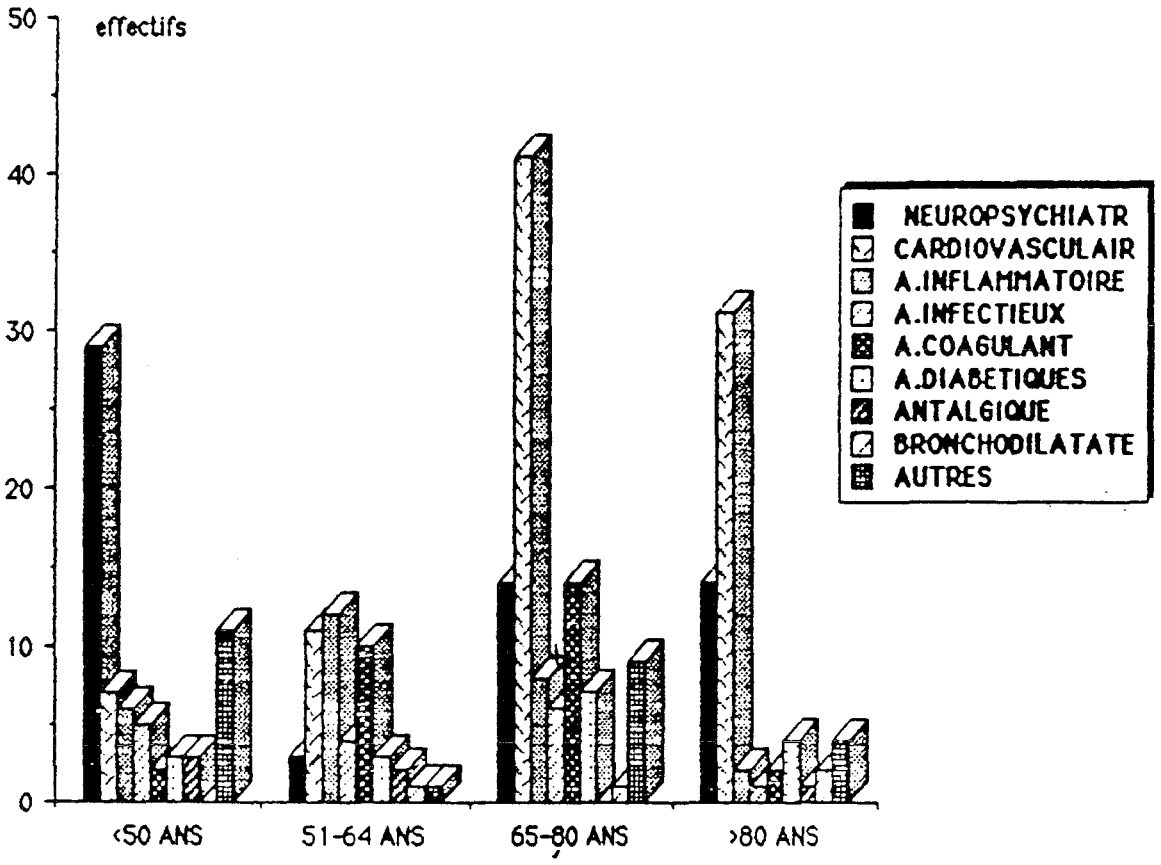
CLASSES MEDICAMENTEUSES	NOMBRE D'ATM	POURCENTAGE (247)
Cardiovasculaire	81	32,79
Neuropsychiatrique	56	22,67
Anticoagulant	27	10,93
Antiinflammatoire	20	8,09
Autres	17	6,88
Antiinfectieux	13	5,26
Association	13	5,26
Antidiabétique	11	4,45
Analgésique	5	2,02
Bronchodilatateur	4	1,62

Répartition des ATM par classe médicamenteuse

Tableau 6

CLASSES MEDICAMENTEUSES	EFFECTIFS	POURCENTAGES
CARDIOVASCULAIRE	160	100
Lasilix[R]	47	29,3
Aldactone[R]	15	9,4
Digoxine[R]	12	8,1

Schéma 14



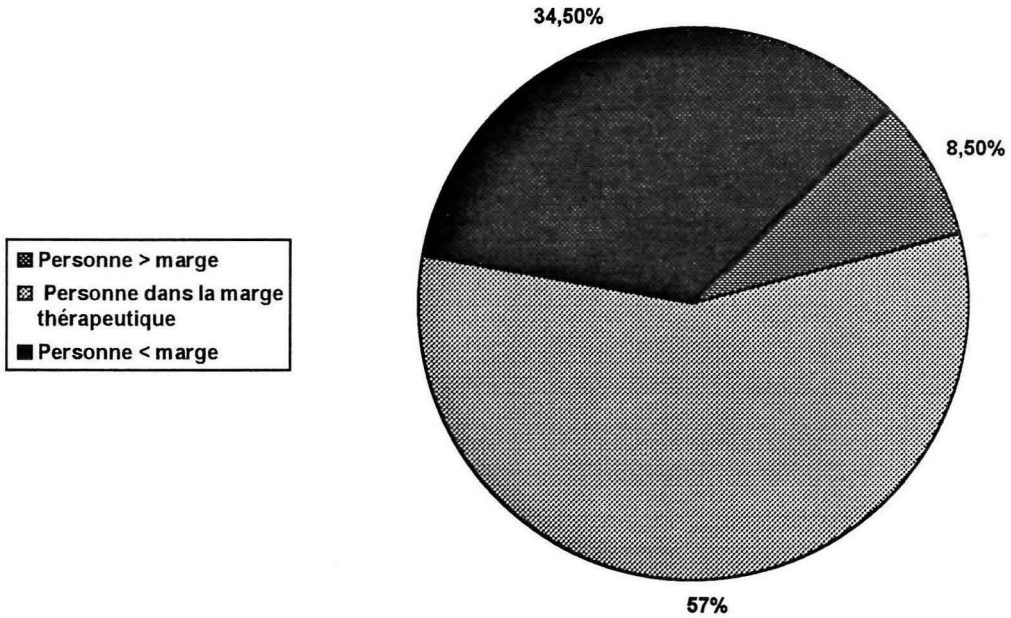
REPARTITION DES CLASSES MEDICAMENTEUSES PAR TRANCHE D'AGE

L'inefficacité

La peur de l'intoxication pousse souvent le médecin à donner des posologies trop faibles.

Une étude sur 6 mois des dosages de digoxine au CHU de Grenoble montre que 34,5% des personnes dosées (schéma 15) ont des doses au-dessous de la marge thérapeutique et donc un traitement inutile car inefficace.

Schéma 15 :



II.-DIFFERENTES ETAPES DE MISE EN PLACE

2.1.- Modélisation

Elle constitue la partie initiale et indispensable pour permettre l'adaptation de posologie. On peut la subdiviser en plusieurs étapes (schéma 16) (7).

* La première étape est la constitution d'équations mathématiques qui permettent de reproduire de façon simplifiée les différentes phases d'absorption, distribution, métabolisation et excrétion qui constituent la pharmacocinétique de la digoxine (27). Cette étape se fait au moyen d'une population de base, à l'aide de modèles compartimentaux.

* La deuxième étape permet de trouver (graphiquement ou numériquement) les solutions de ces équations en s'appuyant sur la méthode des moindres carrés.

* La troisième étape va servir pour la validation de la méthode.
On va donc utiliser l'estimateur bayesien (outil se basant sur un calcul de probabilité), pour permettre l'adaptation de posologie.
Pour cette étape de validation, on teste le modèle mathématique sur une population expérimentale et on compare les résultats obtenus avec ceux que l'ordinateur a prévu dans les mêmes conditions. C'est la phase de validation.
Une fois le modèle validé, on pourra faire de la prévision et utiliser l'ordinateur comme référence pour proposer une posologie.

Schéma 16

SCHEMA D'UNE MODELISATION

On étudie un phénomène caractérisé par plusieurs variables (t, x, y,... entières ou réelles, catégories, ...), variables liées ou non.

La **modélisation** de ce phénomène peut se schématiser de la manière suivante :

Phase de mise en équation

– On part de *lois élémentaires* (connues ou conjecturées) et on en déduit des relations entre les variables.

Phase mathématique

– Si l'on exprime certaines variables x, y, ... en fonction de l'une d'elles, par exemple le temps t, ces relations donnent lieu à des *équations* dont les inconnues sont les *fonctions* x, y,.. (équations fonctionnelles).

– On cherche (graphiquement, numériquement ou sous forme de "formules") les *solutions* de ces équations.

Phase de vérification

– On regarde si les fonctions obtenues *"mathématiquement"* sont proches des fonctions données *expérimentalement* ; on dit alors que le modèle est valide.

Si le modèle n'est pas valide, il faut modifier ou affiner la phase de mise en équation et construire un autre modèle.

Phase de prévision

– Si le modèle est valide, il peut alors permettre dans des circonstances un peu différentes de *prévoir* l'évolution des variables dans les nouvelles situations.

La vérification peut amener à une *extension* du modèle mathématique (en le modifiant éventuellement). Le modèle permet alors d'expliquer et de décrire davantage de phénomènes.

Deux notions interviennent toujours dans l'utilisation pratique des modèles mathématiques

- **l'identification :**
  - comment choisir entre plusieurs modèles possibles ?
  - comment déterminer ("identifier") les paramètres qui interviennent ?
- **la validation :**
  - les fonctions calculées sont-elles suffisamment proches des fonctions observées ?
  - le modèle est-il bien adapté à la situation étudiée ?

2.2.- Notion de compartiment

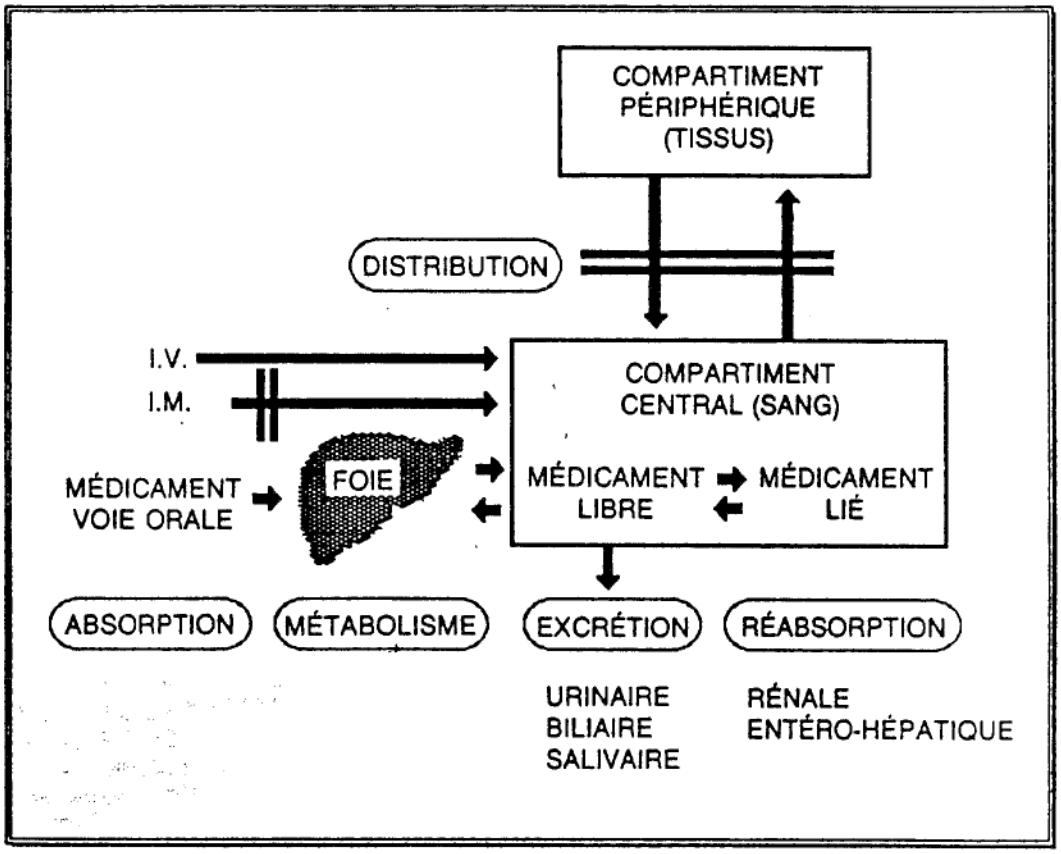
Le devenir d'un médicament dans l'organisme peut être schématisé par l'intermédiaire des modèles compartimentaux.
Un compartiment se définie par *"un espace virtuel de distribution dans lequel le médicament est instantanément réparti de façon homogène, les cinétiques de transfert et d'élimination sont identiques pour tous les points faisant partie d'un même compartiment"* (57).

En fait, il peut être représenté comme une "boîte" constituée de plusieurs organes et tissus dans laquelle tous les éléments du compartiment ont une affinité identique pour le principe actif (schéma 17).

A cette notion de compartiment on doit ajouter celle de linéarité ou non de la cinétique de la molécule.

Un modèle est linéaire quand on considère que la molécule diffuse passivement d'un compartiment à un autre. Dans ce cas, il existe une relation directement proportionnelle entre la vitesse de transfert et la quantité dans le compartiment (48).

Schéma 17



Aspects du devenir d'un médicament dans l'organisme
(I.V.) = voie intraveineuse; I.M. = voie intramusculaire)

On la note : $\frac{dQ}{dt} = kQ$

avec : $\frac{dQ}{dt}$ = vitesse de transfert

k = constante de transfert

Q = quantité dans le compartiment.

Le modèle sera non linéaire dès lors que la molécule subit des transports actifs et risque des phénomènes de saturation.
La vitesse, dans ce cas, est constante et indépendante de la quantité présente.
Les interprétations de la pharmacocinétique de la substance deviennent alors beaucoup plus complexes.

C'est pour cela que, dans les cas les plus simples, on considère un système linéaire.
On peut se retrouver dans un système linéaire monocompartimental.
L'ensemble de l'organisme est alors représenté par un seul compartiment dans lequel la molécule se répartit uniformément (schéma 18a et 18b).

Les paramètres qui sont mis en jeu sont :

ka = constante d'absorption (si la voie d'administration est extravasculaire)

ke = constante d'élimination

MODÈLE LINÉAIRE MONOCOMPARTIMENTAL

	Administration IV	Administration EV
Représentations schématiques	Q —IV→ Q —ke→ Q	Q —ka→ Q —ke→ Q
Expressions graphiques	log C / Temps	log C / Temps
Expressions mathématiques	$\frac{dQ}{dt} = -k_e Q$ $Q = Q_o e^{-k_e t}$ ou $C = C_o e^{-k_e t}$	$\frac{dQ}{dt} = k_a Q_{non\ absorbee} - k_e Q_{organisme}$ $Q = A(e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$ ou $\frac{Q}{V} = C = \frac{A}{V}(e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$

Schéma 18a et 18b.

Légende :

Q = quantité

Qp = quantité périphérique

Qc = quantité centrale

Ke = constante d'élimination

Ka = constante d' absorption

K12 = constante de transfert de 1 vers 2

K21 = constance de transfert de 2 vers 1

K10 = constance d' élimination

←Représentations schématiques et expressions graphiques et mathématiques du modèle linéaire monocompartimental après administration IV et EV

Représentations schématiques et expressions graphiques et mathématiques du modèle linéaire bicompartimental et après administration IV et EV
↓

MODÈLE LINÉAIRE BICOMPARTIMENTAL

	Administration IV	Administration EV
Représentations schématiques	Qp (2) —k12→ Qc (1) ←k21— Qp Q —IV→ Qc —ke→ Q	Qp (2) —k12→ Qc (1) ←k21— Qp Qna —ka→ Qc —k10→ Q
Expressions graphiques	log C / Temps	log C / Temps
Expressions mathématiques	$\frac{dQ}{dt} = k_{21}Q_p - k_{12}Q_c - k_{10}Q_c$ $Q = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$	$\frac{dQ}{dt} = k_a Q_{na} + k_{21}Q_p - k_{12}Q_c - k_{10}Q_c$ $Q = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} - (A+B)e^{-k_a t}$

Lorsque la molécule ne se répartit pas de façon instantanée et homogène dans tout l'organisme, on subdivise alors celui-ci en plusieurs compartiments.
Dans le cas d'un système bicompartimental, on a donc deux compartiments :

. un central représentant le compartiment sanguin

. un périphérique représentant le compartiment tissulaire.

L'équation dans ce cas se complique, car en plus, on va exprimer les transferts entre les deux compartiments :
k_{12} et k_{21} étant les constantes de transfert de 1 vers 2 et de 2 vers 1.
En fait, dès l'apparition d'un deuxième compartiment après l'absorption dans le compartiment central, on observe un phénomène de distribution dans le deuxième compartiment, suivi de l'élimination, pendant laquelle un équilibre dynamique permanent s'établit entre les deux (5) (schéma 19).

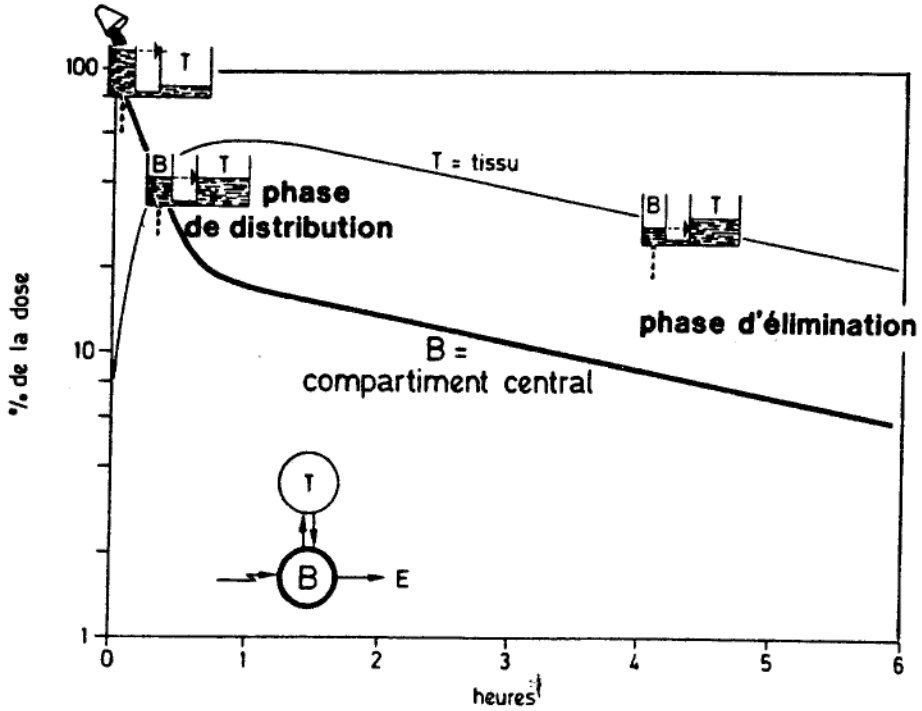
L'intérêt de ces modèles compartimentaux est de simplifier l'écriture des équations qui décrivent le transfert de la molécule active entre les compartiments, mais aussi les entrées et l'élimination de ce principe actif.

Le choix du nombre de compartiments

On essaie toujours de travailler sur le modèle le plus simple possible. Cependant, on doit respecter la pharmacocinétique de la molécule.

Pour la digoxine (10), la répartition en deux compartiments est la plus fréquente. Parfois, certains auteurs ont ajouté un troisième compartiment en considérant l'existence d'un compartiment profond lié à la forte affinité de la digoxine pour le myocarde. Pour simplifier les mesures pharmacocinétiques, on peut utiliser un modèle monocompartimental sous condition d'attendre 6 à 8

Schéma 19



Courbes des concentrations sanguines (trait gras) et tissulaires (trait fin) après une administration intraveineuse rapide pour un médicament dont le comportement est décrit par un modèle ouvert à deux compartiments. La notion d'un pseudo-équilibre s'établissant au cours de la phase d'élimination implique que le compartiment périphérique est toujours un peu en retard par rapport au compartiment central, comme l'illustre l'analogie hydraulique.

heures après chaque administration pour l'étude des paramètres (Dans cette étude c'est ce dernier système que l'on utilisera).

2.3.- Détermination de l'équation liant la concentration au temps

Grâce aux modèles compartimentaux, on obtient une relation entre la concentration et le temps. Mais dans cette équation, certains paramètres restent à déterminer. On doit donc les choisir de façon à obtenir une relation qui représentera le mieux possible la cinétique de la digoxine.

* Il faut, dans un premier temps, recueillir les données expérimentales étudiant la variation de la concentration de digoxine en fonction du temps et les représenter graphiquement.

On obtient ainsi un diagramme de dispersion (64).

* Dans un deuxième temps, on définit les paramètres de l'équation afin d'obtenir la courbe la plus représentative du diagramme de dispersion. Il faut donc que la différence entre la concentration observée du diagramme (Cobs) et la concentration représentée c'est à dire la concentration modélisée (Cmod) par la courbe soit la plus faible possible.

On utilise pour cela, par l'intermédiaire de l'ordinateur, la méthode des moindres carrés (58) :

La courbe est tracée pour que :

Σ Cobs - Cmod = tende vers zéro

Σ (Cobs - Cmod)^2 = minimum

Schéma 20.

Puis, afin d'être plus précis, on va pondérer les concentrations observées, car lorsque l'on recueille les données expérimentales elles ne sont pas toutes exprimées avec la même précision.

En effet, les techniques ont des précisions de mesures variables selon les valeurs basses, médianes ou hautes. Ces variations devront être indiquées.

Pour cela, on pondèrera les valeurs obtenues par l'erreur analytique.

On aura donc à déterminer (46) :

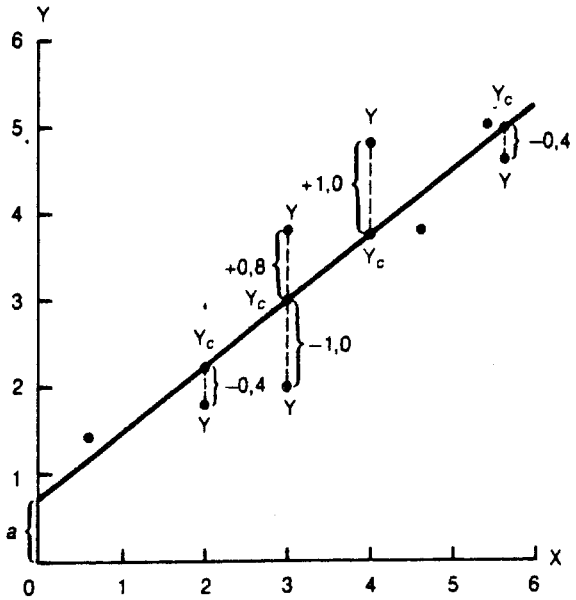
$$\Sigma = \frac{(Cobs - Cmod)^2}{SD^2_{Cobs}} = \text{minimum}$$

SD^2_{Cobs} = erreur analytique sur les valeurs.

<u>Pour la population</u>

Ce type de calcul est ensuite répété pour toute une population, ce qui permettra d'avoir des données chiffrées pour une population de référence.

Schéma 20



Propriétés de la droite des moindres carrés :

$\Sigma(Y - Y_c) = 0$
$\Sigma(Y - Y_c)^2$ = valeur minimale

2.4.- Paramètres influençant l'équation liant la concentration au temps

Les paramètres jouant un grand rôle dans la variation de la pharmacocinétique de la digoxine sont au nombre de trois :

. la biodisponibilité

. le volume de distribution

. la clairance

2.4.1.- La biodisponibilité

Elle se définit comme étant :

- la fraction de principe actif (absorbée à partir d'une forme pharmaceutique) qui atteint la circulation systémique
- mais aussi la vitesse à laquelle se produit le phénomène (1).

On distingue deux biodisponibilités (35) :

- l'une dite absolue qui est la quantité de médicament qui, après administration intraveineuse, atteint la circulation générale
- l'autre, dite relative, qui va comparer le pourcentage de médicament absorbé ainsi que la vitesse d'absorption à partir des différentes formes pharmaceutiques.

Rappelons que les facteurs influençant la biodisponibilité sont :

- La quantité résorbée, elle même modifiée par :

. l'alimentation : la digoxine est mieux résorbée à jeun

. l'activité physique

. la diarrhée ou la constipation qui modifient le temps de contact avec les médicaments

. les médicaments coadministrés (63).

- La quantité éliminée lors du premier passage hépatique (35), minime dans le cas de la digoxine.

- La forme galénique employée (35) :

En effet, l'utilisation de comprimé ou de goutte va modifier la quantité résorbée mais aussi la vitesse d'absorption. De plus, des comprimés issus de deux fabricants différents peuvent aussi avoir une biodisponibilité différente, ceci étant lié aux variations :

. dans la nature des excipients

. dans la méthode de fabrication.

L'étude ne prendra en compte que les comprimés de Digoxine ® à 0,25mg de la firme NATIVELLE.

2.4.2.- Le volume de distribution

Le volume de distribution dépend de quatre facteurs (35) :

- La fixation protéique du composé

Seule la fraction non liée aux protéines plasmatiques va pouvoir diffuser dans les tissus.

L'affinité de la molécule pour les protéines tissulaires va aussi définir sa diffusion. Ainsi on pourra trouver un volume de distribution supérieur au volume liquidien de l'organisme pour les molécules ayant une forte affinité pour les tissus et consécutivement une concentration plasmatique faible.

- La nature physicochimique du composé

. C'est le seul paramètre parfaitement défini et invariable pour une molécule choisie.

. La nature hydro ou lipophile, acide ou basique, détermine sa distribution : en effet la membrane tissulaire de part sa nature lipidique constitue une barrière où seule la lipophilie de la molécule déterminera l'importance du passage

. Pour la digoxine, elle se caractérise par sa neutralité.

- L'irrigation des tissus

On subdivise les tissus en deux groupes en fonction de leur degré de perfusion. On a donc :

. Les tissus bien vascularisés : le coeur, les poumons, les reins, le foie le cerveau.

. Et les tissus peu perfusés : muscles squelettiques, graisse, peau...

Ce sont les tissus les mieux perfusés qui capteront en premier les principes actifs.

- L'affinité particulière des organes

Cette affinité permet au principe actif de se fixer préférentiellement dans un organe par rapport à un autre. La digoxine se fixe fortement au niveau des myocytes par exemple.

Les phénomènes peuvent être dûs à :

. un tropisme vers un site d'action (les antiinflammatoires vers le site d'inflammation)

. une affinité pour les sites de métabolisation : reins, foie...

. une réaction chimique entre le principe actif et un des constituants de l'organe

Le volume de distribution peut cependant être modifié suite à une modification de la fixation aux protéines et du débit.

Ces variations, comme l'indique le tableau 7, peuvent être liées :

. à un état physiologique particulier :

- l'âge
- la grossesse
- le poids

. ou à un état pathologique tel que les insuffisances hépatique, rénale ou cardiaque.

Tableau 7

- Principaux facteurs modifiant le volume de distribution des médicaments.

FACTEURS MODIFIANT LE VOLUME DE DISTRIBUTION	EXPLICATIONS DE LA VARIATION	SENS DE LA VARIATION
1) ETATS PHYSIOLOGIQUES		
a) Age		
- nouveau -né	↑eau totale ↑espace extracellulaire	↑pour substances peu liées aux protéines plasmatiques
- personne âgée	↓liaison protéique ↓eau totale ↑graisses ↓masse maigre ↓↓poids des organes ↓débit sanguin	variable
b) Grossesse	↑volume plasmatique ↑eau extracellulaire ↑débits cardiaque et rénal	variable
c) Corpulence	↑surface corporelle ↑poids ↑rapport graisse/masse maigre	↑essentiellement pour substances liposolubles chez l'obèse
2) ETATS PATHOLOGIQUES		
a) Insuffisance hépatique Insuffisance rénale Maladies inflammatoires	↓liaison protéique	↑
b) Insuffisance cardiaque Hypertension.Coronarite	variations débit	↑↓

2.4.3.- La clairance

Elle représente le volume sanguin totalement débarrassé d'une substance par unité de temps (35).
La clairance totale est la somme des clairances rénale et extrarénale (66).

La clairance extrarénale regroupe la clairance hépatique ainsi que la clairance des autres organes épurateurs comme les poumons, l'intestin...
La digoxine étant éliminée principalement par les reins, la clairance extrarénale est limitée. Il est cependant nécessaire d'en tenir compte.

La clairance rénale joue donc le rôle principal (35) .
Elle peut être modifiée en fonction :
- de la physiologie rénale

    * l'âge : la diminution de la clairance chez le sujet âgé est liée à la diminution :

        . de la filtration glomérulaire

        . de la réaction tubulaire

        . du débit sanguin

        mais aussi à une variation de la résorption tissulaire.

    * les pathologies

        . l'insuffisance rénale aiguë ou chronique

        . l'insuffisance cardiaque ou hépatique qui diminue le débit sanguin pour le premier et la métabolisation pour le second.

- du PH urinaire

. le PH agit sur l'ionisation de la molécule et en conséquence sur la réabsorption éventuelle du principe actif

. la neutralité de la digoxine la rend peu sensible à ces variations

- de la fixation du principe actif sur les protéines plasmatiques, celle-ci déterminant la filtration glomérulaire.

La clairance rénale de la digoxine est proportionnelle à la clairance de la créatinine à savoir :

$$Cl_{Rdigo} = \Delta Cl \times Clcr$$

où

ΔCl : variation de la clairance en fonction de la clairance de la créatinine Clcr

Clcr : clairance de la créatinine estimée généralement par la formule de Cockroft

La clairance totale se notera :

$$Cl_{tot} = Cl_{nonrénal} + (\Delta Cl \times Clcr)$$

CHAPITRE IV

UTILISATION D'UN SYSTEME D'ADAPTATION POSOLOGIQUE AU LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE DU C.H.U. DE GRENOBLE

Le laboratoire de pharmacologie du C.H.U. de Grenoble dispose d'un programme d'adaptation de posologie : le système commercialisé par les laboratoires ABBOTT sous la dénomination PKS (Pharmaco Kinetic System).

Ce programme utilise pour l'adaptation de posologie une technique de calcul dite "du maximum de probabilité à posteriori" (44) dérivant du théorème de Bayes. Il nécessite pour son fonctionnement une population de référence constituée de sujets adultes âgés entre 18 et 65 ans.

I.- THEOREME DE BAYES

Créé au XVIIème siècle par le Révérant Thomas Bayes, il permet de modifier la chance de réalisation (probabilité) d'évènements en tenant compte de l'acquisition de nouvelles informations ayant une incidence sur ces évènements.

Sa formule mathématique s'écrit :

$$P(Cj / E) = \frac{Pj\,Qi}{\sum_{i=1}^{n} PiQi}$$

Avec C_1, C_2... Cn représentant différents évènements
et $P(C_1) = P_1$ ... P(Cn) = Pn leur probabilité respective.

Soit E l'évènement qui est la conséquence de Cj
P(E/Cj) = Qj = probabilité que E se réalise sachant que Cj s'est réalisé.

Donc la formule de Bayes permet de calculer la probabilité que Cj se réalise sachant que E s'est réalisé.

Domaines d'application

Les utilisations du théorème de Bayes sont très vastes :

Dans le domaine médical :

. l'adaptation de posologie

. l'aide au diagnostic (22)

. la détermination du risque d'intoxication en fonction de la concentration du principe actif (19)

. l'aide dans les diagnostics de laboratoire (12)

- spécificité : le pourcentage de tests négatifs en l'absence de pathologie
- détermination des vrais positifs et des faux négatifs.

Dans d'autres domaines comme l'aéronautique (44) où il permet :

. de calculer les trajectoires de missile

. l'assistance au pilotage

II.- BUT DE L'ESTIMATEUR BAYESIEN

Le but de l'estimateur bayesien sera comme l'indiquent Ph. Maire et col. (46) "d'évaluer la crédibilitée respective de deux ensembles de données en recherchant les valeurs de paramètres minimisant la fonction θ " (11, 44, 46).

$$\theta = \Sigma \frac{(Cobs - Cmod)^2}{SD^2Cobs} + \Sigma \frac{(Ppop - Pmod)^2}{SD^2Ppop}$$

Avec Ppop = Paramètres de population (Vd, constante d'absorption et d'élimination)

Pmod = Paramètres pharmacocinétiques estimés par le modèle adapté au sujet

Cobs = Concentration plasmatique mesurée au temps t

Cmod = Concentration proposée par le modèle au temps t

SD^2Cobs = Variance des mesures de concentration

SD^2Ppop = Variance des paramètres de population.

En fait, il permettra de déterminer pour chaque sujet, et d'emblée, la posologie optimale de digoxine à administrer.

III.- MODE DE TRAVAIL DU SYSTEME PKS

* Le système PKS peut travailler de deux manières

- soit déterminer la première posologie chez un sujet n'ayant jamais pris de dixogine. Cette estimation se fait à partir des paramètres pharmacocinétiques de la population de référence ayant servi à constituer le système PKS ;
- Soit modifier une posologie inadaptée chez un sujet ayant déjà reçu de la digoxine, au vue d'une concentration en dehors des limites de la fourchette thérapeutique admise.

* En fait, le système travaille par analogie entre le sujet étudié et les membres de la population de référence. Au moyen d'itérations successives il recherche l'équation de la courbe concentration/temps en fonction des données du patient, permettant ainsi d'obtenir des paramètres pharmacocinétiques adaptés au sujet (47 ; 27). L'acquisition d'informations plus spécifiques comme une concentration en digoxine permet de réviser à "posteriori" les données initiales du sujet, d'affiner ses paramètres, et ainsi d'améliorer l'adaptation de posologie (62).

* Donc la méthode bayesienne utilisée par le programme PKS est comme l'indiquent Jacquin et col. (29) : "*un compromis entre d'une part les paramètres pharmacocinétiques du patient estimés à partir de ses données biométriques biologiques et pathologiques et des paramètres de population à laquelle il appartient, et d'autre part les concentrations sanguines observées*".

IV.- PROCEDURE

4.1.- Données entrées par l'opérateur

Dans tous les cas, pour que l'ordinateur détermine la posologie idéale, on doit lui fournir certaines informations :

. les nom et prénom de la personne

. le sexe

. la date de naissance

. la taille en centimètres

. le poids en kilogrammes

. les "dispositions factors"

. Ce sont les facteurs pathologiques ou médicamenteux qui sont susceptibles de modifier la concentration de la digoxine. Parmi les facteurs susceptibles de modifier la pharmacocinétique de la digoxine, l'ordinateur prend en compte :

- l'amiodarone
- la quinidine
- le verapamil
- l'hyper ou l'hypothyroïdisme
- l'insuffisance cardiaque décompensée (CHF)
- l'insuffisance rénale

. la créatininémie et la date de son dosage

. les dates de début et fin de traitement à la digoxine

. les doses et heures d'administration ainsi que l'intervalle entre deux doses (généralement 24 heures)

. la concentration de digoxine en ng/ml

Ces trois dernières données n'étant entrées que chez un sujet ayant déjà été soumis à un traitement par la digoxine.

4.2.- Calculs fournis par l'ordinateur

En réponse à ces données entrées, l'ordinateur va :

- calculer la clairance de la créatinine
- corriger les paramètres de population

  En leur appliquant un coefficient multiplicateur si le sujet présente des "dispositions factors" pouvant modifier la concentration de digoxine.

  Ce coefficient, en fonction de la nature du facteur, va intervenir soit sur le volume de distribution, soit sur la clairance de la digoxine.

  Cf. tableau 8.
- déterminer les paramètres du sujet lorsque l'on dispose d'une concentration de digoxine.
- tracer la courbe représentant la concentration de digoxine en fonction du temps
- et connaissant l'historique du patient, déterminer la dose idéale à administrer. Cette dose est calculée pour obtenir une concentration optimale (dite concentration cible) en digoxine. La valeur de cette concentration est fixée par l'opérateur à 1,5 ng/ml car elle se situe au centre de la fenêtre thérapeutique.

Tableau 8 : Paramètres influençant la pharmacocinétique de la digoxine. Mesures de correction prises en compte par PKS.

Disposition factors

	Paramètres multipliers		Coefficient of variation multipliers	
Description	Vd	Vd Slope	VD	Vd Slope
Hypothyroïdien	1.0	1.0	1.0	1.0
Hyperthyroïdien	1.0	1.0	1.0	1.0
CHF	1.0	1.0	1.0	1.0
Quinidine	0.6	0.6	1.0	1.0
Verapamil	1.0	1.0	1.0	1.0
Amiodarone	1.0	1.0	1.0	1.0
	Cl	Cl Slope	Cl	Cl Slope
Hypothyroïdien	1.25	1.25	1.0	1.0
Hyperthyroïdien	0.7	0.7	1.0	1.0
CHF	1.0	0.9	1.0	1.0
Quinidine	1.0	0.9	1.0	1.0
Vérapamil	0.6	0.6	1.0	1.0
Amiodarone	0.77	0.77	1.0	1.0

CHF = Cardiac heart failure.

V.- VALIDATION DU PROGRAMME PKS

Le programme PKS, tel qu'il est conçu, permet son utilisation courante pour une population comprise entre 18 et 65 ans.

Avant de permettre son utilisation chez le sujet âgé, il a été nécessaire de le tester chez une population de sujets âgés de plus de 65 ans en réalisant une étude "prédi-observée", ce qui sous-entend de faire tourner le programme à l'aide de cas d'âge supérieur à 65 ans. En pratique, connaissant parfaitement l'historique et les doses administrées au patient, on va comparer les concentrations prédites par l'ordinateur et les concentrations obtenues par le laboratoire. L'étude permet ainsi de conclure sur l'oportunité d'une étude de validation de ce programme chez les sujets âgés de plus de 65 ans.

VI.- ETUDE DE CAS

6.1.- Cas d'un sujet n'ayant jamais pris de digoxine

Madame Dupont Marie est âgée de 90 ans, pèse 50 kg pour une taille de 168 cm. Document 1.

Elle n'a jamais pris de digoxine, mais elle souffre d'une insuffisance cardiaque décompensée (CHF) et doit être traitée par digoxine.

La créatininémie mesurée le 23/05/93 est de 84,0 µmol/l. L'ordinateur détermine que la clairance de la créatinine est de 0,61 ml/mn/kg pour Madame Dupont.

N'ayant jamais pris de digoxine auparavant, on ne dispose pas de concentration de digoxine. L'ordinateur va donc utiliser les paramètres de la population. (Paramètres modifiés par rapport à la population générale car Madame Dupont souffre d'une insuffisance cardiaque décompensée qui modifie la clairance de la digoxine).

L'ordinateur va, une fois les données ci-dessus entrées, calculer la dose optimale à administrer à Madame Dupont pour obtenir une concentration de 1,5 ng/ml de digoxine. Le résultat est de 0,135 mg par 24 heures.

Or, le comprimé de digoxine du commerce est dosé à 0,25 mg, on peut en le partageant obtenir 0,125 mg mais 0,135 n'est pas réalisable.

On propose donc à l'ordinateur de déterminer la concentration de digoxine que l'on obtiendrait si on donnait à Madame Dupont 0,125 mg par 24 heures. On obtient 1,39 ng/ml de concentration pour une posologie d'un demi-comprimé par 24 heures. Cette concentration est tout à fait acceptable. On peut donc proposer comme posologie 1/2 comprimé de digoxine par jour pour Madame Dupont.

Document 1

LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE
CHU A. MICHALLON
38043 GRENOBLE CEDEX 09

ID: DUPONT MARIE DUPONT
Drug: Digoxin

Sex: Female Room: CHATIN
Age: 90 yr 7 mn 13 dy Physician:
Birth: 31/10/1902 Outcome:
Height: 5 ft 6 in = 168 cm Comment:

	lbs	kg	Lean(kg)	Dosing(kg)	Date
Weight:	110.2	50.0	50.0	50.0	23/05/93

Disposition factors:	Start date/time dy/mo/yr	hr mn	End date/time dy/mo/yr	hr mn
CHF	01/01/90	00:00		

Oral Doses: Formulation	Date dy/mo/yr	Time hr mn	Dose mg	Interval hr	Doses
Tablet	23/05/93	07:00	0.25	24.0	1

[Creatinine]:	Date dy/mo/yr	Time hr mn	[Cr] umol/L	CrCl mL/mn/kg	CrCl mL/mn/1.73 sq m
	23/05/93	07:00	84.0	0.61	34.99

Parameter Estimates: One compartment linear Date : 23/05/93 07:00

	Initial			
Vd :	3.84	+/-	0.96	L/kg
Renal Vd (slope) :	52.0	+/-	13.0	hr
Cl :	0.3	+/-	0.12	mL/mn/kg
Renal Cl (slope) :	0.9	+/-	0.36	
Outpatient factor :	1.0	+/-	0.7	
Total Vd :	288.0			L
Total Cl :	2.56			L/hr
Ke :	0.00888			1/hr
Half-life :	78.0			hr
Lean weight :	50.0	kg		
Dosing weight :	50.0	kg		
Total weight :	50.0	kg		

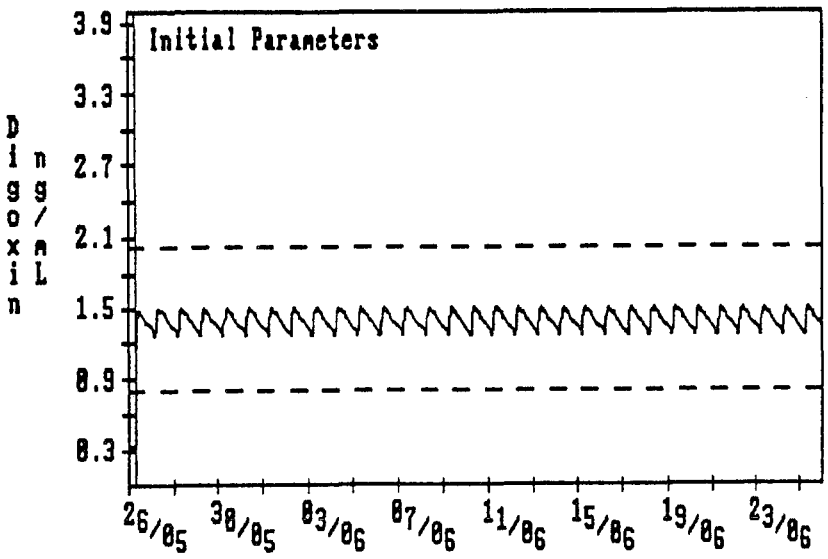
Document 1 (suite)

```
Patient: dupont                    marie    dupont
   Drug: Digoxin                   Adult (18-65)
------------------------------------------------------------------------
Simulation        Start Date   Time  Form                    End Date   Time
        History:    23/05/93  07:00                          23/05/93  07:00
           Oral:    24/05/93  07:00  Tablet                  25/06/93  07:00
  Intramuscular:
  Continuous IV:
Intermittent IV:
------------------------------------------------------------------------
Oral Dosage Form: Tablet                     Time to Peak:     3.54  hr
      Start Date: 24/05/93
            Time: 07:00

       [Current]: 0.32      ng/mL
                                                [Trough]:      1.36 ng/mL
            Dose:   0.135   mg
       Next Dose:   0.57    mg                    [Mean]:      1.5  ng/mL
        Interval:    24.0   hr
                                                  [Peak]:      1.61 ng/mL
          Doses:  30
------------------------------------------------------------------------
F1=Help      F4=Edit Format     F6=Graph          PgUp=Intermittent IV  F10=Clear
F3=Print                        F7=Graph dates    PgDn=Continuous IV    Esc=Exit
```

```
Patient: dupont                    marie    dupont
   Drug: Digoxin                   Adult (18-65)
------------------------------------------------------------------------
Simulation        Start Date   Time  Form                    End Date   Time
        History:    23/05/93  07:00                          23/05/93  07:00
           Oral:    24/05/93  07:00  Tablet                  25/06/93  07:00
  Intramuscular:
  Continuous IV:
Intermittent IV:
------------------------------------------------------------------------
Oral Dosage Form: Tablet                     Time to Peak:     3.54  hr
      Start Date: 24/05/93
            Time: 07:00

       [Current]:     0.32 ng/mL
                                                [Trough]:      1.26 ng/mL
            Dose:   0.125   mg
       Next Dose: 0.519     mg                    [Mean]:      1.39 ng/mL
        Interval:    24.0   hr
                                                  [Peak]:      1.49 ng/mL
          Doses:  30
                                                             F9=Available amounts
------------------------------------------------------------------------
F1=Help      F4=Edit Format     F6=Graph          PgUp=Intermittent IV  F10=Clear
F3=Print                        F7=Graph dates    PgDn=Continuous IV    Esc=Exit
```

Document 1 (suite)

Oral Dosage Form:	Tablet	Time to Peak:	3.54 hr
Start Date:	26/05/93 07:00		
[Current]:	0.32 ng/mL		Target
Dose:	0.125 mg	[Trough]:	1.26 ng/mL
Interval:	24.0 hr	[Mean]:	1.39 ng/mL
Doses:	30	[Peak]:	1.49 ng/mL
Next Dose:	0.519 mg		



Signed _____ Date _____

6.2..- Cas d'un sujet déjà traité à la digoxine

Madame Marie Dupont, dans ce cas, a déjà pris de la digoxine (Document 2).

- La concentration en digoxine mesurée au laboratoire le 23/05/93 est de 3,4 ng/ml pour une posologie de 0,25 mg (un comprimé) par 24 heures.

- Cette concentration permet à l'ordinateur de réviser les valeurs des paramètres de la population et de les adapter aux caractéristiques de Madame Dupont. On remarque ainsi que Madame Dupont a une clairance diminuée (2,56 ---> 2,4 l/h) avec un coefficient d'élimination diminué et par conséquent une demi-vie de la digoxine qui est augmentée à 83,1 h par rapport aux valeurs de la population (78,0 h).

- Cette concentration montre aussi que Madame Dupont en prenant un comprimé par jour se trouve au dessus de l'intervalle thérapeutique et risque une intoxication.

On doit donc revoir le traitement.

L'ordinateur détermine qu'il faudrait donner 0,127 mg par jour à Madame Dupont pour obtenir une concentration cible de 1,5 ng/ml en digoxine.

0,127 mg n'étant pas réalisable, on propose 0,125 mg de digoxine par 24 h, l'ordinateur détermine alors une concentration de 1,47 ng/ml qui est tout à fait acceptable.

Document 2

ID: DUPONT MARIE DUPONT
Drug: Digoxin Page: 1

Sex: Female Room: CHATIN
Age: 90 yr 7 mn 13 dy Physician:
Birth: 31/10/1902 Outcome:
Height: 5 ft 6 in = 168 cm Comment:

	lbs	kg	Lean(kg)	Dosing(kg)	Date
Weight:	110.2	50.0	50.0	50.0	23/05/93

Disposition factors:	Start date/time dy/mo/yr	hr mn	End date/time dy/mo/yr	hr mn
CHF	01/01/90	00:00		

Oral Doses: Formulation	Date dy/mo/yr	Time hr mn	Dose mg	Interval hr	Doses
Tablet	23/05/93	07:00	0.25	24.0	1

Outpatient oral form : Tablet

Start dy/mo/yr hr mn	End dy/mo/yr hr mn			
22/04/93 07:00	22/05/93 07:00	Dose :	0.25	mg
		Interval :	24.0	hr
		Doses :	30	

Drug Conc. : Date dy/mo/yr	Time hr mn	Actual SDC ng/mL	Estimated Concentrations Fit ng/mL	ng/mL	Initial ng/mL	ng/mL
23/05/93	07:00	3.4	3.38 +/-	1.38	2.51 +/-	1.93

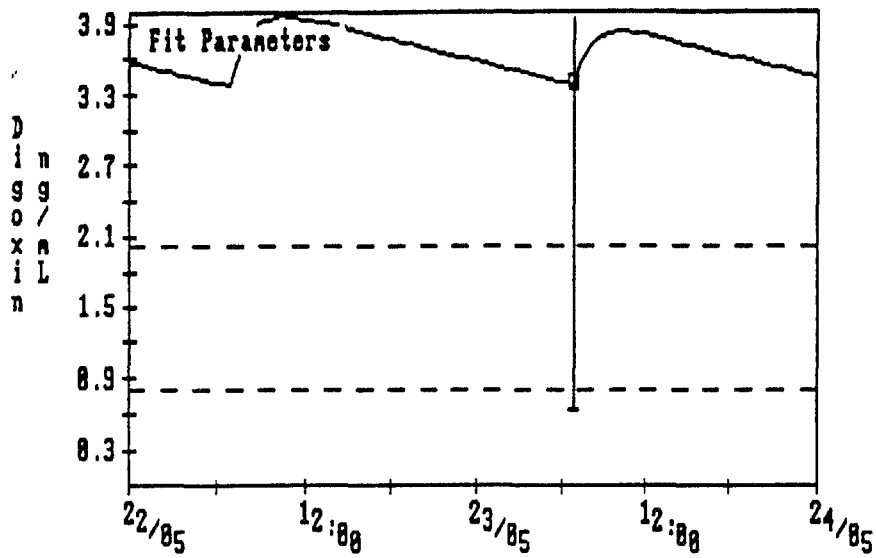
[Creatinine]: Date dy/mo/yr	Time hr mn	[Cr] umol/L	CrCl mL/mn/kg	CrCl mL/mn/1.73 sq m
23/05/93	07:00	84.0	0.61	34.99

Parameter Estimates: One compartment linear Date : 23/05/93 07:00

	Initial			Bayesian			
Sum of squares :				0.1844			
Vd :	3.84	+/-	0.96	3.85	+/-	0.962	L/kg
Renal Vd (slope) :	52.0	+/-	13.0	52.1	+/-	13.0	hr
Cl :	0.3	+/-	0.12	0.288	+/-	0.112	mL/mn/kg
Renal Cl (slope) :	0.9	+/-	0.36	0.837	+/-	0.303	
Outpatient factor :	1.0	+/-	0.7	1.26	+/-	0.36	
Total Vd :	288.0			288.0			L
Total Cl :	2.56			2.4			L/hr
Ke :	0.00888			0.00834			1/hr
Half-life :	78.0			83.1			hr
Lean weight :	50.0	kg					
Dosing weight :	50.0	kg					
Total weight :	50.0	kg					

Document 2 (suite)

Drug: Digoxin **Page: 2**



Signed _____ Date _____

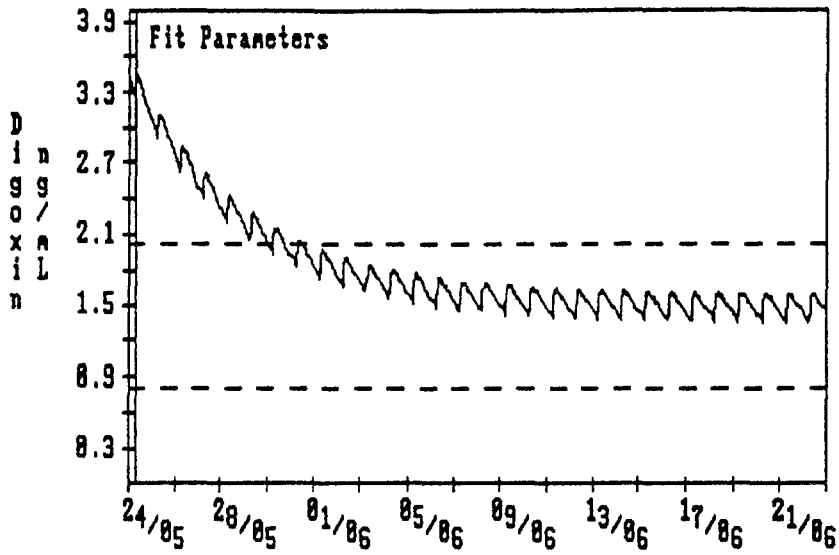
Document 2 (suite)

```
Patient: DUPONT                    MARIE    DUPONT
   Drug: Digoxin                   Adult (18-65)
------------------------------------------------------------------------
Simulation        Start Date   Time  Form                    End Date   Time
        History:    23/05/93  07:00                          23/05/93  07:00
           Oral:
  Intramuscular:
  Continuous IV:
Intermittent IV:
------------------------------------------------------------------------
Oral Dosage Form: Tablet                  Time to Peak:    3.55  hr
      Start Date:
            Time:

       [Current]:          ng/mL
                                                [Trough]:     1.37 ng/mL
           Dose:    0.127  mg
       Next Dose:   0.702  mg                     [Mean]:     1.5  ng/mL
        Interval:    24.0  hr
                                                  [Peak]:     1.6  ng/mL
          Doses:  30
------------------------------------------------------------------------
F1=Help      F4=Edit Format     F6=Graph          PgUp=Intermittent IV  F10=Clear
F3=Print                        F7=Graph dates    PgDn=Continuous IV    Esc=Exit
```

```
Patient: DUPONT                    MARIE    DUPONT
   Drug: Digoxin                   Adult (18-65)
------------------------------------------------------------------------
Simulation        Start Date   Time  Form                    End Date   Time
        History:    23/05/93  07:00                          23/05/93  07:00
           Oral:    24/05/93  07:00  Tablet                  22/06/93  07:00
  Intramuscular:
  Continuous IV:
Intermittent IV:
------------------------------------------------------------------------
Oral Dosage Form: Tablet                  Time to Peak:    3.55  hr
      Start Date: 24/05/93
            Time: 07:00

       [Current]:     3.25 ng/mL
                                                [Trough]:     1.34 ng/mL
           Dose:    0.125  mg
       Next Dose:          mg                     [Mean]:     1.47 ng/mL
        Interval:    24.0  hr
                                                  [Peak]:     1.58 ng/mL
          Doses:  30
                                                             F9=Available amounts
```

Document 2 (suite)

Oral Dosage Form:	Tablet	Time to Peak:	3.55 hr
Start Date:	24/05/93 07:00		
[Current]:	3.25 ng/mL		Target
Dose:	0.125 mg	[Trough]:	1.34 ng/mL
Interval:	24.0 hr	[Mean]:	1.47 ng/mL
Doses:	30	[Peak]:	1.58 ng/mL



6.3.- Exemple d'un cas fréquent : Sujet soumis à une comédication à l'amiodarone

Monsieur Martin Marius est âgé de 82 ans, pèse 59 kg pour 155 cm (Document 3).

Il prend depuis longtemps de la digoxine mais aussi de l'amiodarone (Cordarone®) à la posologie de 1 comprimé par jour.
La créatininemie mesurée le 6/11/94 est de 86 µmol/l.
La concentration mesurée de digoxine pour une posologie de 0,25 mg par jour est de 1,6 ng/ml.

L'ordinateur, connaissant ces informations, modifie les paramètres de population en tenant compte aussi de l'influence de l'amiodarone sur la clairance de la digoxine.

La concentration moyenne est de 1,6 ng/ml mais on a vu des maxima à 2,15 ng/ml. On va donc envisager une diminution de posologie à 0,125 mg par 24 heures et on obtient pour Monsieur Martin une concentration beaucoup plus satisfaisante de 1,21 ng/ml.

Document 3 : MARTIN MARIUS

Drug: Digoxin **Page: 1**

Sex: Male **Room:** CHATIN
Age: 82 yr 9 mn 21 dy **Physician:**
Birth: 04/28/1911 **Outcome:**
Height: 5 ft 1 in = 155 cm **Comment:**

	lbs	kg	Lean(kg)	Dosing(kg)	Date
Weight:	130.1	59.0	53.3	53.3	06/16/94

Disposition factors:	Start date/time mo/dy/yr	hr mn	End date/time mo/dy/yr	hr mn
Amiodarône	01/01/94	00:00		

Oral Doses:

Formulation	Date mo/dy/yr	Time hr mn	Dose mg	Interval hr	Doses
Tablet	06/15/94	08:10	0.25		

Outpatient oral form : Tablet

Start mo/dy/yr hr mn	End mo/dy/yr hr mn			
06/01/94 08:10	06/14/94 08:10	Dose :	0.25	mg
		Interval :	24.0	hr
		Doses :	14	

Drug Conc. :

Date mo/dy/yr	Time hr mn	Actual SDC ng/mL	Estimated Concentrations Fit ng/mL	ng/mL	Initial ng/mL	ng/mL
06/15/94	07:55	1.6	1.61 +/-	0.64	2.15 +/-	1.62

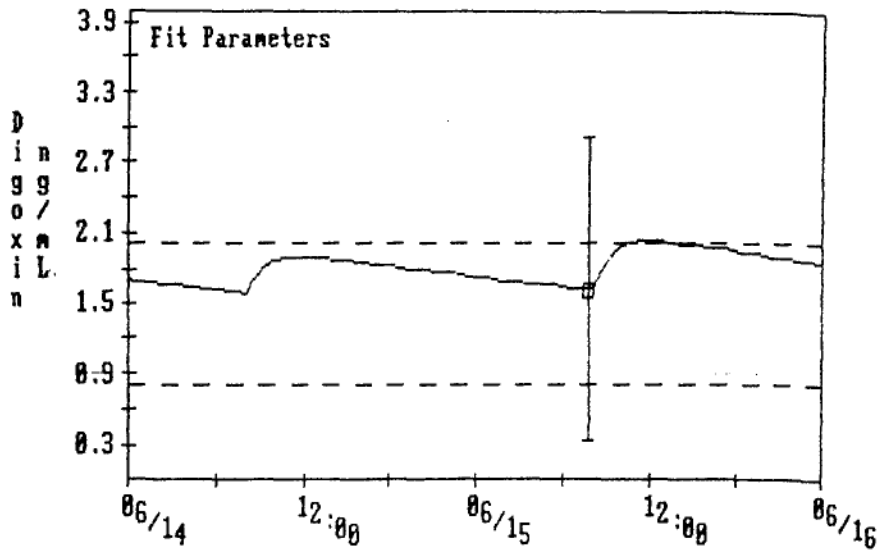
[Creatinine]:

Date mo/dy/yr	Time hr mn	[Cr] umol/L	CrCl mL/mn/kg	CrCl mL/mn/1.73 sq m
06/11/94	08:00	86.0	0.82	46.88

Parameter Estimates: One compartment linear Date : 06/15/94 08:10

	Initial			Bayesian			
Sum of squares :				0.1203			
Vd :	3.84	+/-	0.96	3.84	+/-	0.961	L/kg
Renal Vd (slope) :	52.0	+/-	13.0	52.0	+/-	13.0	hr
Cl :	0.257	+/-	0.103	0.261	+/-	0.104	mL/mn/kg
Renal Cl (slope) :	0.77	+/-	0.308	0.8	+/-	0.308	
Outpatient factor :	1.0	+/-	0.7	0.77	+/-	0.225	
Total Vd :	340.0			341.0			L
Total Cl :	2.83			2.92			L/hr
Ke :	0.00832			0.00857			1/hr
Half-life :	83.4			80.8			hr
Lean weight :	53.3	kg					
Dosing weight :	53.3	kg					
Total weight :	59.0	kg					

Document 3 (Suite) : MARTIN MARIUS



Signed _____ Date _____

Document 3 (Suite) : MARTIN MARIUS

Date : 06/15/94 08:10

Iteration # 6

Σ sq = 0.1203

Vd :	3.84	±	0.961	L/kg
Renal Vd (slope) :	52.0	±	13.0	hr
Cl :	0.261	±	0.104	mL/mn/kg
Renal Cl (slope) :	0.8	±	0.308	
Outpatient factor :	0.77	±	0.225	

Estimating drug concentrations

Date : 06/15/94 08:10

Iteration # 6

Σ sq = 0.1203

Vd :	3.84	±	0.961	L/kg
Renal Vd (slope) :	52.0	±	13.0	hr
Cl :	0.261	±	0.104	mL/mn/kg

Drug Concentrations

Date	Time	Actual SDC	Estimated fit		initial	
mo/dy/yr	hr mn	ng/mL	ng/mL	ng/mL	ng/mL	ng/mL
06/15/94	07:55	1.8	1.61 ±	0.64	2.15 ±	1.62

F1=Help Esc=Exit

Document 3 (Suite) : MARTIN MARIUS

```
F1=Help      F4=Edit Format     F6=Graph            PgUp=Intermittent IV  F10=Clear
F3=Print                        F7=Graph dates      PgDn=Continuous IV    Esc=Exit

   Drug: Digoxin                Adult (18-65)
-------------------------------------------------------------------------------
Simulation        Start Date   Time  Form                        End Date   Time
        History:    06/15/94   08:10                             06/15/94  08:10
           Oral:    06/16/94   00:00  Tablet                     07/15/94  00:00
  Intramuscular:
  Continuous IV:
Intermittent IV:
-------------------------------------------------------------------------------
Oral Dosage Form: Tablet                        Time to Peak:     3.55  hr
      Start Date: 06/16/94
            Time: 00:00

       [Current]:      1.84 ng/mL
                                                  [Trough]:      1.1   ng/mL
            Dose:    0.125 mg
       Next Dose:          mg                       [Mean]:      1.21  ng/mL
        Interval:     24.0  hr
                                                    [Peak]:      1.3   ng/mL
          Doses:  30
                                                              F9=Available amounts
-------------------------------------------------------------------------------
F1=Help      F4=Edit Format     F6=Graph            PgUp=Intermittent IV  F10=Clear
F3=Print                        F7=Graph dates      PgDn=Continuous IV    Esc=Exit
   Drug: Digoxin                Adult (18-65)
-------------------------------------------------------------------------------
Simulation        Start Date   Time  Form                        End Date   Time
        History:    06/15/94   08:10                             06/15/94  08:10
           Oral:    06/16/94   00:00  Tablet                     07/16/94  00:00
  Intramuscular:
  Continuous IV:
Intermittent IV:
-------------------------------------------------------------------------------
Oral Dosage Form: Tablet                        Time to Peak:     3.55  hr
      Start Date: 06/16/94
            Time: 00:00

       [Current]:      1.84 ng/mL
                                                  [Trough]:      2.21 ng/mL
            Dose:    0.25  mg
```

Document 3 (Suite) : MARTIN MARIUS

```
   Drug: Digoxin                    Adult (18-65)
------------------------------------------------------------------------
Simulation        Start Date   Time  Form                    End Date   Time
        History:    06/15/94   08:10                         06/15/94  08:10
           Oral:
  Intramuscular:
  Continuous IV:
Intermittent IV:
------------------------------------------------------------------------
Oral Dosage Form: Tablet                    Time to Peak:     3.55  hr
      Start Date:
            Time:

       [Current]:            ng/mL
                                                 [Trough]:      1.37 ng/mL
           Dose:    0.155   mg
       Next Dose:   0.834   mg                     [Mean]:      1.5  ng/mL
        Interval:    24.0   hr
                                                   [Peak]:      1.61 ng/mL
          Doses:   30

------------------------------------------------------------------------
F1=Help      F4=Edit Format     F6=Graph           PgUp=Intermittent IV  F10=Clear
F3=Print                        F7=Graph dates     PgDn=Continuous IV    Esc=Exit

   Drug: Digoxin                    Adult (18-65)
------------------------------------------------------------------------
Simulation        Start Date   Time  Form                    End Date   Time
        History:    06/15/94   08:10                         06/15/94  08:10
           Oral:    06/16/94   00:00  Tablet                 07/16/94  00:00
  Intramuscular:
  Continuous IV:
Intermittent IV:
------------------------------------------------------------------------
Oral Dosage Form: Tablet                    Time to Peak:     3.55  hr
      Start Date: 06/16/94
            Time: 00:00

       [Current]:      1.84 ng/mL
                                                 [Trough]:      2.21 ng/mL
           Dose:    0.25    mg
       Next Dose: 0.434.    mg                     [Mean]:      2.42 ng/mL
        Interval:    24.0   hr
                                                   [Peak]:      2.6  ng/mL
          Doses:   30
                                                              F9=Available amounts
```

6.4.- Cas de traitements séquentiels à la digoxine

Il est assez fréquent de voir des prescriptions séquentielles de digoxine à raison de 5 jours sur 7 ou 3 jours sur 7 dans le but de limiter les risques d'intoxication.

- Cas de la prise de digoxine 5 jours sur 7 (schéma 21) :

* Lors de l'arrêt de fin de semaine, le sujet ① qui initialement avait une concentration adaptée va avoir une concentration inférieure au seuil d'efficacité. De plus, il lui faudra deux jours de traitement pour retrouver une concentration active.

* Si le sujet est insuffisant rénal ② , l'arrêt de 2 jours ne suffit pas à empêcher la concentration sérique d'augmenter au-delà du seuil toxique. Le traitement séquentiel va peut-être retarder l'intoxication mais ne va pas l'empêcher.

- Cas de la prise de digoxine 3 jours sur 7

Ce traitement généralement donné les lundi, mercredi et vendredi va aussi pouvoir provoquer des risques d'intoxication.

En concéquence, un traitement séquentiel à la digoxine n'apporte aucun intérêt. Au contraire :

. Il peut entraîner une inefficacité du traitement

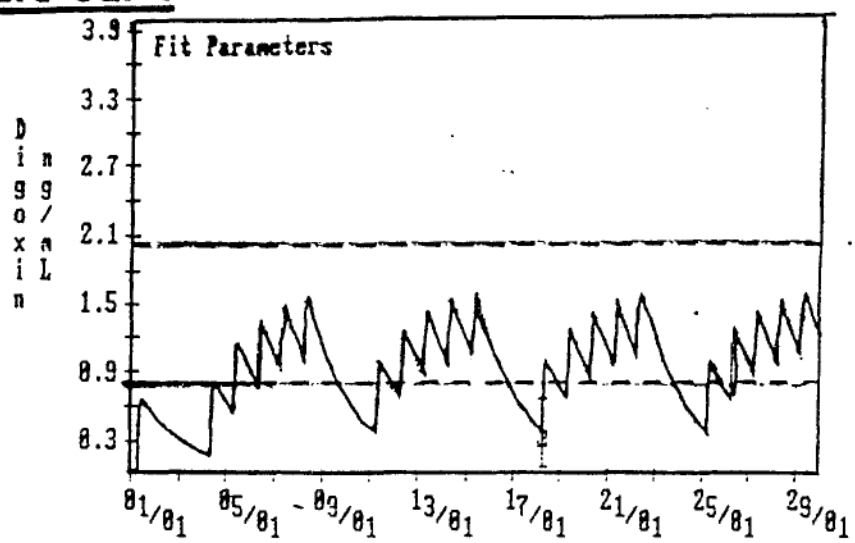
. Il ne limite pas les risques d'intoxication chez l'insuffisant rénal

. Il augmente les risques d'oubli

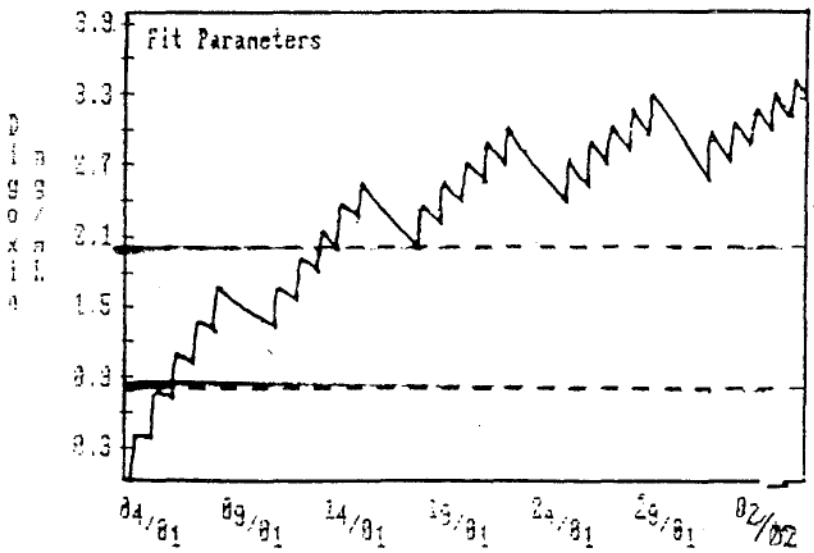
. Il soumet le sujet à des à coups plasmatiques injustifiés, faisant alterner des taux anormalement élevés et des phases d'inefficacité.

Schéma 21

- 5 jours sur 7

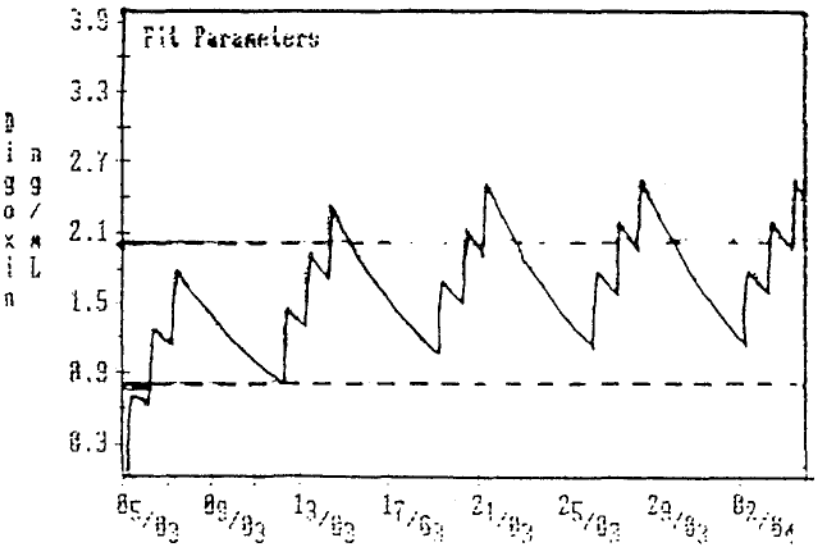


.1.



.2.

- 3 jours sur 7



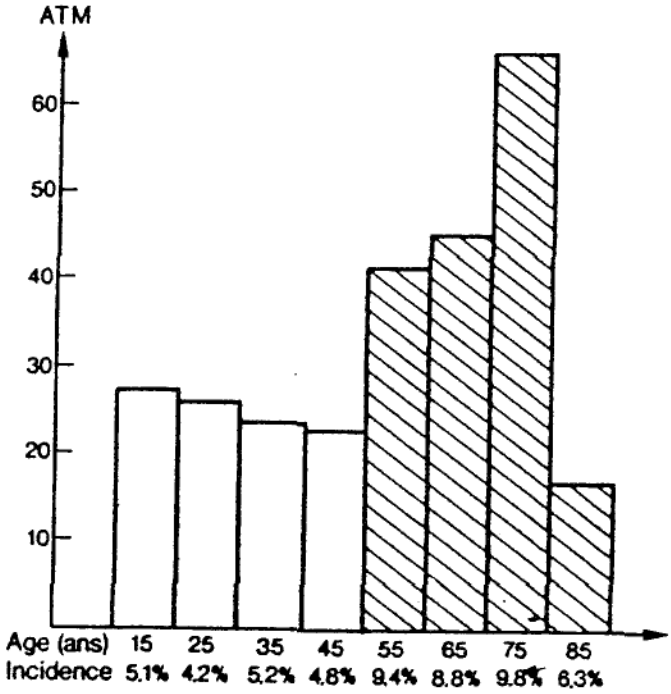
CONCLUSION

Actuellement, les résultats d'étude montrent que les accidents thérapeutiques représentent 4 à 7% des admissions à l'hôpital et compliquent 1 à 9% des hospitalisations (3). Les patients âgés de plus de 55 ans et surtout la tranche d'âge 75-84 ans présentent un risque majoré d'accidents thérapeutiques médicamenteux (ATM), de part une polymédication fréquente et une variation physiopathologique les rendant plus sensible aux intoxications (schéma 22). Sept classes médicamenteuses sont fréquemment retrouvées. Parmi elles, les digitaliques sont responsables de 10% des accidents nécessitant une hospitalisation d'urgence (69) (Tableau 9).
La thèse de Mesdemoiselles Cretin Maitenaz et Matza en 1988 a déterminé pour 247 ATM un coût de 2 801 490F pour les médicaments cardiovasculaires (16) (schéma 23). La digoxine n'est pas la seule responsable des ATM pour les médicaments cardiovasculaires, mais l'utilisation de l'adaptateur bayesien de posologie, lors de son utilisation courante, aura l'avantage de diminuer son incidence et, par là même, de réduire le nombre et le coût des ATM. Une telle méthode a un intérêt non seulement économique mais aussi humain, car elle permet de diminuer le risque d'intoxications pouvant être mortelles.

Le peu d'informations nécessaires pour l'utilisation de l'adaptateur et leur facilité d'accès permettra l'utilisation de ce système dans les méthodes de routine, au moins à proximité des C.H.U.. Les quelques difficultés rencontrées pour la détermination de la taille chez un sujet âgé et alité peuvent se résoudre par l'utilisation de formules anthropométriques (67). En mesurant la hauteur du genou et en la rapportant dans une formule, (Schéma 24) on peut en effet estimer assez précisément la taille du sujet.

L'adaptation de posologie par la méthode bayesienne constitue une technique d'avenir, donnant au prescripteur un outil de prévision efficace du devenir du médicament chez un sujet. Elle permet ainsi de faciliter l'emploi de la digoxine et de réduire le risque d'intoxication. Cette technique, associée au dosage sanguin des molécules, devrait permettre une utilisation plus rationnelle non seulement de la digoxine, mais aussi d'autres médicaments à marge thérapeutique étroite comme certains antibiotiques (macrolides) et la théophylline.

Schéma 22



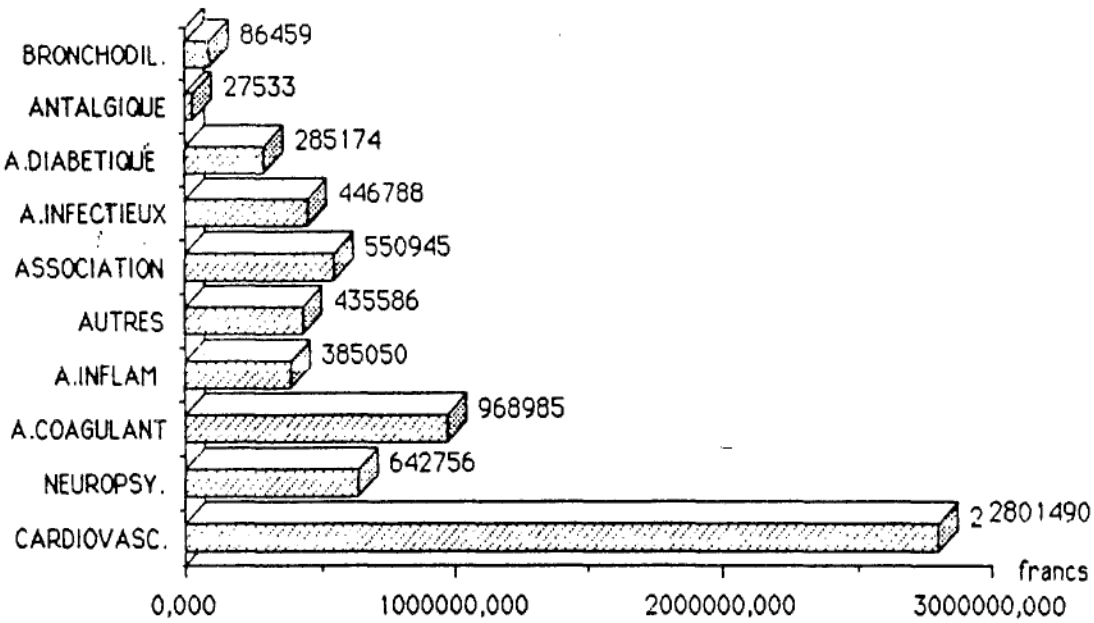
– Répartition des accidents thérapeutiques médicamenteux (ATM) en fonction de l'âge (par tranche de 10 ans).

Tableau 9

– PRINCIPALES CLASSES MÉDICAMENTEUSES
À L'ORIGINE D'EIM IMPOSANT UNE HOSPITALISATION EN URGENCE

Psychotropes	10 à 30 %
Anti-inflammatoires	10 à 15 %
Digitaliques	environ 10 %
Diurétiques	environ 10 %
Anticoagulants	environ 10 %
Antidiabétiques	6 à 10 %
Antibiotiques	6 à 7 %

Schéma 23



COUT DES ATM PAR CLASSE MEDICAMENTEUSE

Schéma 24

Taille	Mesure directe
Hauteur du genou	Patient couché. Genou gauche levé. Angle de 90° entre la jambe et la cuisse. La partie gauche du calibreur est placée sous le talon, la partie mobile est placée au-dessus des condyles.
Comment en déduire la taille	**Homme** : T = (2,02 x Hauteur genou) - (0,04 x âge) + 64,19 **Femme** : T = (1,83 x Hauteur genou) - (0,24 x âge) + 84,88

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1.- J.M. Aiache : Biodisponibilié. Traité de biopharmacie et pharmacocinétique.
Ed. Vigot Paris, 1985 : 93-103.

2.- Association des enseignants de pharmacologie : Cours de pharmacologie.
Ed. Ellipse Marketing Paris, 1987 : 227-241.

3.- P.H. Auzepy : Fréquence des accidents médicamenteux.
Accident des médicaments.
Ed. Marketing Ellipses, 1990 : 19-22.

4.- L. Balant, P. Dayer : Pharmacocinétique et ajustement des posologies.
Pharmacologie clinique Bases de la thérapeutique.
2ème Ed. Expansion Scientifique Française, Paris, 1988 : 56-76.

5.- L. Balant : Pharmacocinétique principe de base et importance clinique.
Pharmacologie. Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques.
Ed. Frison Roche, 1992 : 23-31.

6.- Barbeau Guimond Mallet
Ed. Malloine, 1991 : 241-245.

7.- F. et J.P. Bertrandias : Mathématiques pour les sciences de la nature et de la vie.
Ed. P.U. Grenoble, 1990 : 77-78.

8.- A Blacque Belair : Dictionnaire médical clinique.
3ème édition, Ed. Maloine, Paris : 1981.

9.- A.J.M. Boulton and Col. : Physical chemical groupings of drug.
Basis pharmacology.
3ème édition, RW Forested, 1991 : 343-345.

10.- B. Bourin, J. Guenzet : Pharmacocinétique de la digoxine chez l'adulte.
La revue de médecine, 13 déc. 1982, 42-23 : 2285-2288.

11.- O. Bouvet, D. Fabre, D. Malzac, R. Alric, M. Cociglio, F. Bressolle :
Prévision des taux plasmatiques par estimation bayesienne des paramètres pharmacocinétiques de deux médicaments antiépileptiques : la carbamazepine et l'acide valproïque :
Pharmacocinétique : de la recherche à la clinique.
Ed. J. Bres, G. Panis, 1992 : 324-329.

12.- G.W. Brown : Bayes' Formula conditionnal probability and clinical medecine.
AMJ Dis child, vol. 135 : Dec. 1981 : 1125-1129.

13.- B. Bruguerolle : Chronopharmacologie et cardiologie.
Chronopharmacologie.
Ed. Ellipses marketing, 1984 : 72-80.

14.- F. Carpentier, J. Minguat, J.N. Canonica, P. Saviuc, D. Barnoud, F. Marin-Barbaz, M. Guignier : Etude des accidents thérapeutiques médicamenteux dans un service d'urgences médicales.
Thérapie 1986 ; 41 : 353-6.

15.- Prof J. Costentin : Pathologie conduite par les médicaments et leurs associations.
Pharmacologie et Pratique Officinal.
Ed. Ellipses Marketing, Paris 1993 : 9-23.

16.- B.V. Cretin Maitenaz, L. Matza : Etude des accidents thérapeutiques médicamenteux.
Thèse pharmacie, Grenoble 1988.

17.- J.E. Doherty, N. De Soyza, J.J. Kane, J.K. Bisset, M.L. Murphy : Clinical pharmacokinetics of digitalis glucosides.
Prog Cardiovas Dis, 1978, 21 : 141-158.

18.- C. Dumarest : Evaluation de l'état rénal du sujet âgé en vue d'adaptation posologique.
Mémoire du diplôme d'études spécialisées de pharmacie, Lyon, 1989.

19.- S.A. Eraker, L. Sasse : The serum digoxin lest and digoxin toxicity. A bayesian approach to decision marking.
Circulation 64, n°2, 1981 : 409-420.

20.- J.L. Freslon, J. Atkinson, J.R. Mapin et P. Rossignol :
Mecanismes ioniques transmembranaires.
Pharmacologie fondamentale.
Ed. Ellipes, Marketing, Paris, 1989 : 223-302.

21.- Y' T. Godfraind : Cardiotonique et antagoniste calcique.
Pharmacologie. Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques.
Ed. Frison Roche 1992 : 167-180.

22.- F. Gremy, A. Aurengo, B. Auvert, P. Deyoulet, B. Giusiano, M. Golberg, H. Tavernier : Aide à la décision médicale, introduction à la méthodologie en médecine et santé publique.
Ed. Flammarion, Médecine Sciences, Paris, 1987 : 192-222.

23.- X. Guedeney : Les digitaliques.
Propriété pharmacocinétique des médicaments.
Ed. Masson, Paris, 1991 : 343-351.

24.- Ph. Guillet et F. Piette : Pathologie du sujet âgé.
La revue du praticien, 36, 11, 1986 : 581-592.

25.- D. Hardelin, D. Charlety, I. Meylan, B. Sang, J. Calop, J. Sbai, P. Trouiller : Livret Thérapeutique 92.

26.- M.L. Hyneck, M.H. Johnson, J.G. Wagner, G.W. Williams : Comparison of methods for estimating digoxin dosing regimen.
Am J. Hosp pharm, 1981, 38 : 69-73.

27.- A. Illiadis : Individualisation de la posologie utilisant l'information cinétique de la population. Application aux anticancéreux.
Intérêt et limites de la pharmacocinétique en recherche et développement.
Ed. J. Bres et E. Panis, Paris, 1988 : 118-127.

28.- A. Illiadis : Adaptation de posologie assistée par ordinateur en pharmacocinétique clinique.
Informatique et Santé.
Ed. Springer Verlag, 1989 : 143-153.

29.- P.H. Jacqmin, S. Ponchaut, V. Brulein, S. Clerckoc Braun, M. de Baecher and col. : Individualisation de la posologie basée sur les paramètres de population application aux aminosides.
Intérêt et limites de la pharmacocinétique en recherche et développement.
Ed. J. Bres et G. Panis, Paris, 1988 : 128-137.

30.- R.W. Jelliffe : An Improved method of digoxin therapy.
Annals of Internal Medecine oct. 68, vol. 69, n°4 : 703-717.

31.- R.W. Jelliffe, J. Buell, R. Kalaba : Reduction of digitalis toxicity by computer assisted glucoside dosage regimens.
Annals of Internal Medecine 1972, 77 : 891-906.

32.- R.W. Jelliffe, G. Brooker : A nomogram for digoxin therapy.
Am J of Medecine July 1974, vol. 57 : 63-68.

33.- G.D. Johnston : Digoxin Dose precision : prescripting aids or intuition ?
Drug 1980, 20 : 494-499.

34.- W.N. Jones, D. Perrier, D. Carl, E. Trinca, W.D. Hager, K. Conrad : Evaluation of various method digoxin dosing.
J. Clin Pharmacol, 1982, 22 : 543-550.

35.- J.P. Labaune : Pharmacocinétique. Principes fondamentaux.
Ed. Masson, Paris, 1988.

36.- P.P. Leblanc : Outil et concept de la biopharmacie et de la pharmacocinétique.
Ed. Vigot, Paris, 1985 : 5-12.

37.- P. Lechat : Digitaliques.Pharmacologie cardio-vasculaire et respiratoire. Science et pratique médicale.
Ed. Hermann, paris, 1992 : 175-182.

38.- R. Leclair : Distribution. Traité de biopharmacie et pharmacocinétique.

Ed. Vigot, Paris, 1985 : 109-120.

39.- L.A. Lenert, J. Lurie, L.B. Sheiner, R. Coleman, H. Klostermann, T.F. Blaschke : Advanced computer programs for drug dosing that combine pharmacokinetic and symbolic modeling of patients. Computers and biomedical research, 25, 1992 : 29-42.

40.- L.J. Lesko : Pharmacokinetic drug interactions with amiodarone. Clin pharmacokinetic, 1989, 17, (2) : 130-140.

41.- C. Libersa, J. Caron : Médicaments en pathologie cardiovasculaire. Ed. Masson, 1992 : 168-199.

42.- D.A. Linkens, S.S. Hacisalihzade : Computer control systems and pharmacological drug administration : a survey. Journal of medical enginering and technology, vol. 14, n°2, Mar-Av. 1990 : 41-54.

43.- P. Maire, D. Rouse, E. Vermeulen, E. Dumarest, C. Chauvet, P. Courpron, J.L. Brazin, R.W. Jelliffe : Choix d'une méthode de simulation pour adapter les posologies de gentamicine chez des patients très âgés. Intérêt et limites de la pharmacocinétique en recherche et développement. Ed. J. Bres et G. Panis, Paris, 1988 : 301-310.

44.- P.H. Maire, R.W. Jelliffe, C. Dumarest, D. Roux and col. : Contrôle adaptatif optimal des posologies Expériences des aminosides en gériatrie.
Informatique et santé.
Ed. Springer Verlay, Paris, 1989 : 154-169.

45.- P.H. Maire, R.W. Jelliffe, A. Schumitzky, T. Berod : Estimation de la variabilité des paramètres pharmacocinétiques de l'amikacine en pratique gériatrique par un programme non paramétrique EM de modélisation en pharmacocinétique de population.
Pharmacocinétique. De la recherche à la clinique.
Ed. J. Bres, G. Panis, 1992 : 262-267.

46.- P.H. Maire, M. Grillot, V. Cogoluenhes, A. Laffont, M.A. Confesson, J.L. Brazier, R.W. Jelliffe : Pharmacocinétique clinique appliquée aux antibiotiques.
Lyon pharmaceutique, 43, 7-8, 1992 : 479-495.

47.- A. Mallet : Intérêt de la pharmacocinétique de population pour l'aide à la posologie des médicaments.
Informatique et santé.
Ed. Springer Verlay, Paris, 1989 : 125-141.

48.- A. Mallet, J.H. Trouvin : Notion de pharmacocinétique de population.
Pharmacocinétique.
Ed. Ellipses, Paris, 1990 : 127-144.

49.- F.I. Marcus : Etat actuel du traitement digitalique.
Therapie, 1982, 37 : 181-186.

50.- M.M. Matzuk, M. Shlomehik, L.M. Shaw : Making digoxin therapeutic drug monitoring more effective.
Therapeutic drug monitoring, 1991, 13 : 215-219.

51.- F. Meyer, E. Jawetz, A. Goldfien : Les essais cliniques.
Pharmacologie Clinique.
Ed. Piccin, 1985 : 17-24.

52.- A.D. Mooradian, V.L. Grieff, R. Bressler, R.L. Reed, F.I. Marcus : Digitalis in the Elderly.
JAG S, vol. 37, n°9, sept. 1989 : 873-882.

53.- P.W. Nicholson, S.M. Dobbs, JMc Gill, E.M. Rodgers, E. Shater : A Score for prescripting digoxin.
British heart Journal, 1978, 40 : 177-183.

54.- M.F. Paulson, P.G. Welling : Calculation of serum digoxin levels in patients with normal and impaired renal fonction.
The Journal of Clinical Pharmacology, nov.-dec. 1976 : 660-665.

55.- C.C. Peck, B. Lewis, M.D.Sheiner, M. Cariol, M.D. Martin, T. Danel, M.D. Combs, L. Kenneth, M.D. Melmon : Computer assisted digoxin therapy.

The New England Journal of Medecine, 1973 : 441-445.

56.- F. Piette, C. Soubric : Eléments de pharmaco-dynamique et pharmacocinétique.
La revue du praticien, Paris, 40, 15, 1990 : 1359-1365.

57.- P.A. Sado : Surveillance particulière des traitements.
Pharmacie clinique générale.
Ed. Mac. Graw Hill, Paris, 1990 : 201.

58.- D. Sanders, A.F. Murph, R. Eng : Les statistiques.
Une approche nouvelle.
Ed. Mc Graw Hill, 1984.

59.- Mc. Sawoc : Modification de la pharmacocinétique en fonction de l'âge.
Pharmacocinétique.
Ed. Marketing Ellipses, Paris, 1990 : 164-184.

60.- J.M. Scherimann : Surveillance thérapeutique des traitements par les hétérosides cardiotoniques.
Pharmacocinétique.
Ed. Marketing Ellipses, Paris, 1990 : 271-277.

61.- L.B. Sheiner, S. Beal, B. Rosenberg, Vinay, Marathe : Forecasting individual pharmacokinetics.
Clin Pharmacol Ther, vol. 26, n°3, sept. 1979 : 294-305.

62.- L.B. Sheiner, S.L. Beal : Bayesian Individualization of pharmacokinetic : Simple implementation and comparison with non bayesian methods. Journal of pharmaceutical sciences, vol. 71, n°12, déc. 1982 : 1344-48.

63.- P. Simon : Le devenir des médicaments dans l'organisme. Pharmacologie. Ed. Marketing, 1982 : 15-37.

64.- M. Spiegel : Ajustement des courbes. Régressions et corrélations. Probabilité et statistique. Ed. Mc. Graw Hill, Paris, 1981 : 292-318.

65.- B.F. Thiercelin : Variabilité interindividuelle. Sa nature. Son évaluation et ses conséquences pratiques. Intérêts et limites de la pharmacocinétique en recherche et développement. Ed. J. Bres et G. Panis, Paris, 1988 : 90-94.

66.- J.H. Trouvin : Les clairances. Pharmacocinétique. Ed. Marketing, Ellipses, Paris, 1990 :39-55.

67.- B.Villas, W.C. Chumlea, F. Beziat, A. Ghisolfi-marque, S. Guo, J. Conceicao, M. Sedeuilh, R. Dufetelle, J.L. Albarede : Etudes des normes anthropométriques dans une population de 492 personnes âgées, en bonne santé, vivant à domicile. L'année de gérontologie. Ed. Serdi, 1992 : 203-207.

68.- Vidal

Edition du Vidal, 1994, Paris, 70ème édition : 435-436.

69.- D. Vital Durand : Epidémiologie des effets indésirables des médicaments. Pathologie Iatrogène.

Ed. Masson, Paris, 1993 : 1-7.

70.- E. Yuhama and Col. : Digoxin population pharmacokinetics form routin clinical data : role of patient characteristic for estimating dosing regimen.

J. Pharm, pharmacol 44-1992 : 761-765.

BIBLIOTHÈQUE INTERUNIVERSITAIRE
GRENOBLE
MÉDECINE-PHARMACIE

AUTORISATION D'IMPRESSION ET DE SOUTENANCE

De la Thèse dont l'intitulé est :

Estimation de la posologie optimale de la digoxine à l'aide d'un programme de modélisation pharmacocinétique de population : étude chez le sujet âgé

CANDIDAT : Mlle Rostaing Puissant Claude

Vu

GRENOBLE, le 18/05/1995 Le Président du Jury

Vu

GRENOBLE, le 18/05/95 P/ Le Président de l'Université Joseph FOURIER - GRENOBLE I Sciences. Technologie. Médecine

Le Directeur de l'U.F.R. Pharmacie

J. ROCHAT