



Atelier - Suivi Thérapeutique Pharmacologique des Antituberculeux (de 1^{ère} ligne)

Youssef Bennis, PU-PH de Pharmacologie, CHU Amiens-Picardie, UPJV

Faut-il doser les antibiotiques au cours de la tuberculose, et si oui, quand et comment ?

Rappel sur le Suivi Thérapeutique Pharmacologique

A propos du Suivi Thérapeutique Pharmacologique (*Therapeutic Drug Monitoring*), quelles sont les réponses vraies?

- a) Il est utile quand la variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques du médicament est faible
- b) Il est utile lorsque l'exposition est directement prédite par la dose
- c) Il est utile lorsque l'effet thérapeutique est retardé par rapport l'initiation du traitement
- d) Il est utile lorsqu'une relation concentration – efficacité a été établie
- e) Il est utile lorsqu'une relation concentration – toxicité a été établie

Rappel sur le Suivi Thérapeutique Pharmacologique

A propos du Suivi Thérapeutique Pharmacologique (*Therapeutic Drug Monitoring*), quelles sont les réponses vraies?

- a) Il est utile quand la variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques du médicament est faible
- b) Il est utile lorsque l'exposition est directement prédite par la dose
- c) Il est utile lorsque l'effet thérapeutique est retardé par rapport l'initiation du traitement**
- d) Il est utile lorsqu'une relation concentration – efficacité a été établie**
- e) Il est utile lorsqu'une relation concentration – toxicité a été établie**

Rappel sur le Suivi Thérapeutique Pharmacologique

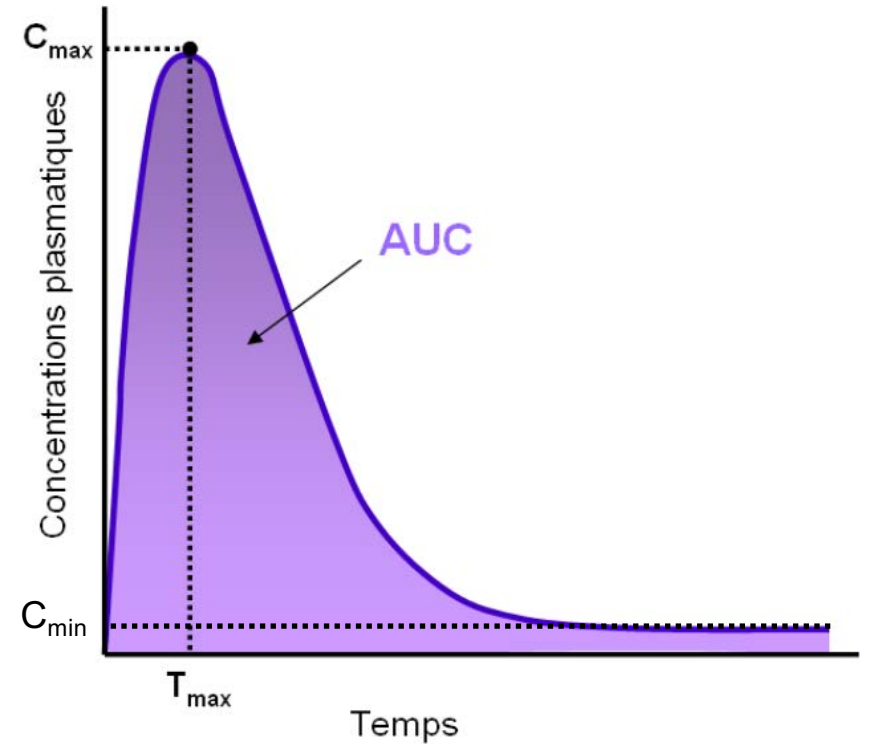
Justifications du STP:

- 1/ La pharmacocinétique du médicament présente une forte variabilité interindividuelle
- 2/ La concentration sanguine de la molécule prédit mieux l'effet que la dose
- 3/ L'efficacité clinique ou la toxicité du médicament sont différées ou difficiles à mesurer
- 4/ Une corrélation entre concentration sanguine et efficacité clinique ou toxicité est établie

Variabilité pharmacocinétique des antituberculeux

D'après vous, quelle est l'ordre de grandeur de la variabilité (coefficient de variation) de l'exposition à la rifampicine (exprimée par l'AUC)?

- a) < 10%
- b) Entre 10 et 30%
- c) Entre 30 et 60%
- d) Entre 60 et 100%
- e) > 100%



Rappels :

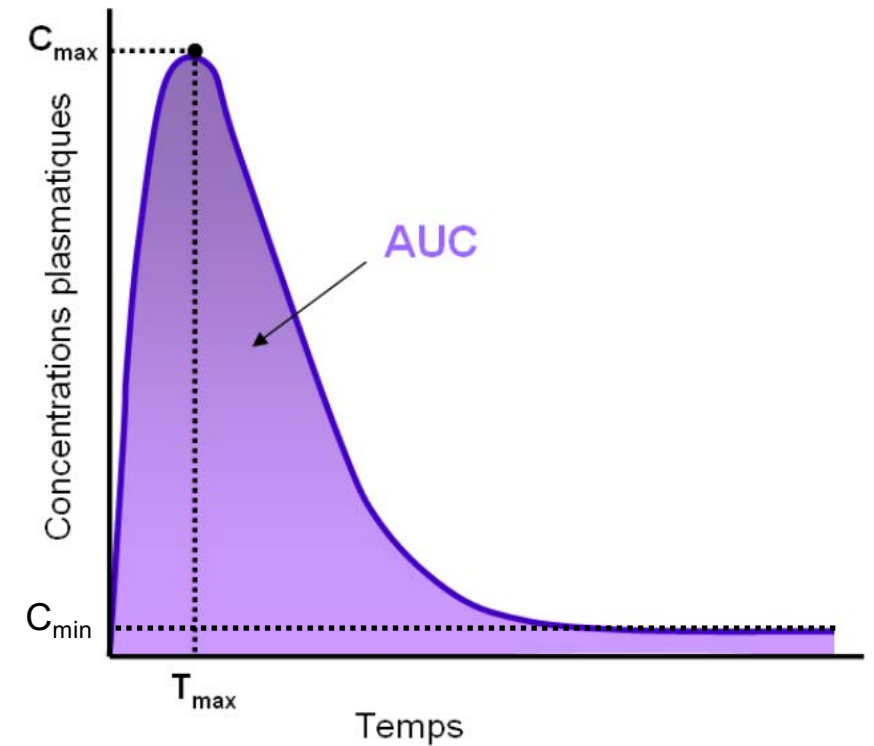
AUC = aire sous la courbe des conc. en fonction du temps

CV = coefficient de variation = écart type/moyenne x 100

Variabilité pharmacocinétique des antituberculeux

D'après vous, quelle est l'ordre de grandeur de la variabilité (coefficient de variation) de l'exposition à la rifampicine (exprimée par l'AUC)?

- a) < 10%
- b) Entre 10 et 30%
- c) Entre 30 et 60%**
- d) Entre 60 et 100%
- e) > 100%



Rappels :

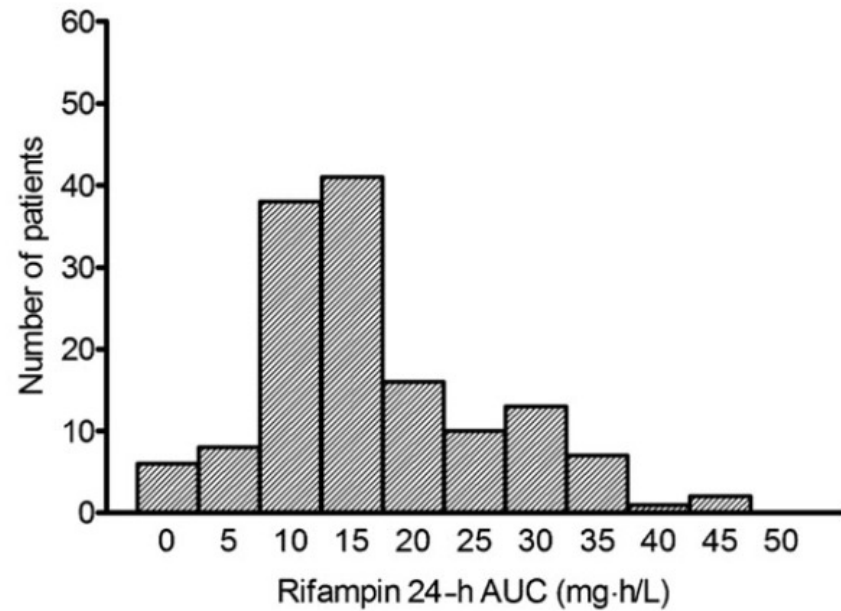
AUC = aire sous la courbe des conc. en fonction du temps

CV = coefficient de variation = écart type/moyenne x 100

Variabilité pharmacocinétique des antituberculeux

Cohorte prospective de 142 adultes TB traités à dose standard (Rifampicine 600 mg)

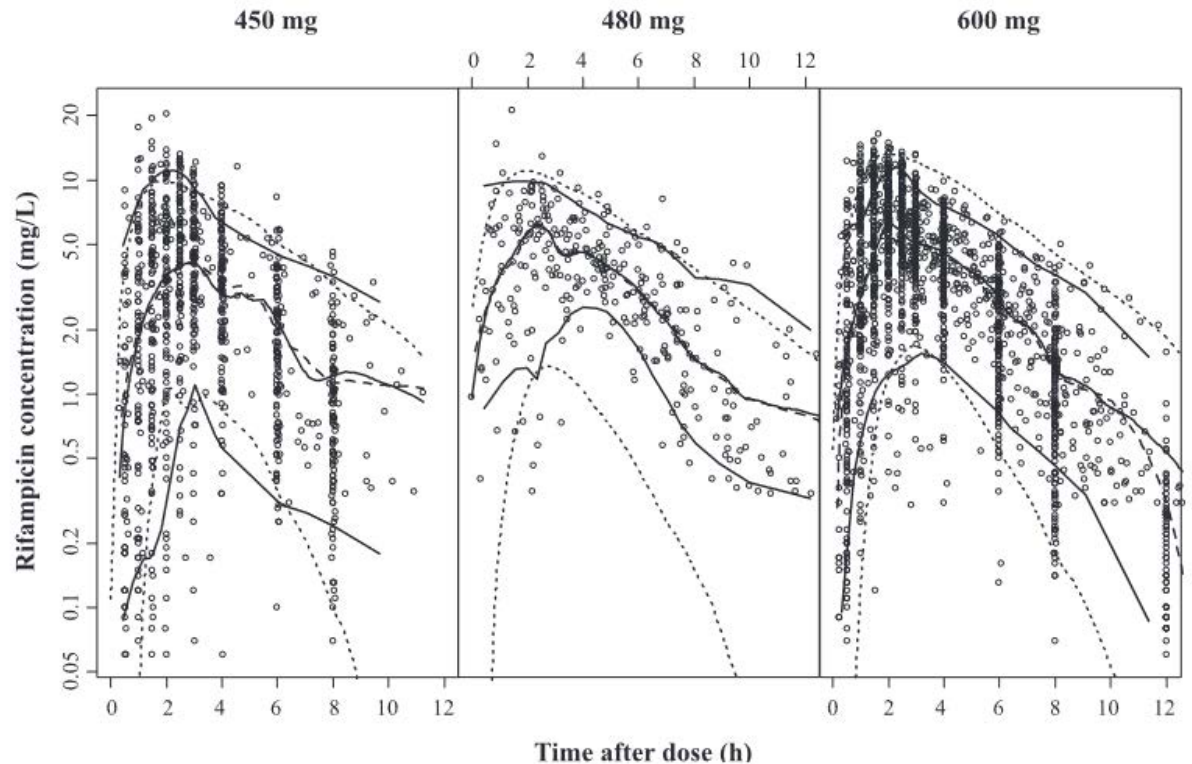
CV \approx 54%



Pasipanodya JG et al. JID 2013

Cohorte rétrospective de 261 adultes TB traités par rifampicine

CV \approx 43%

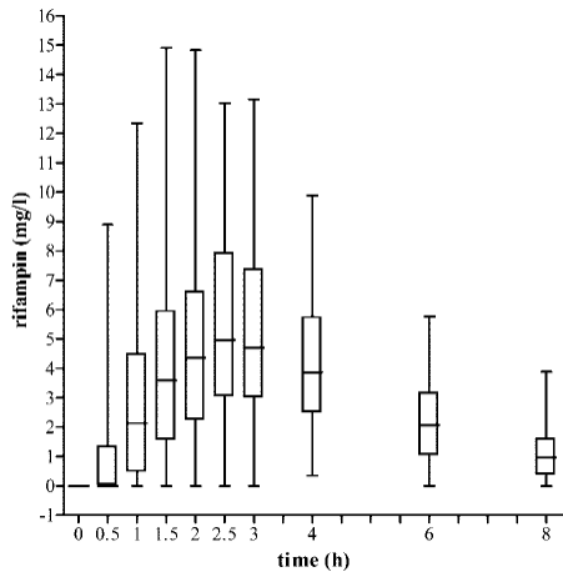


Wilkins JJ et al. AAC 2008

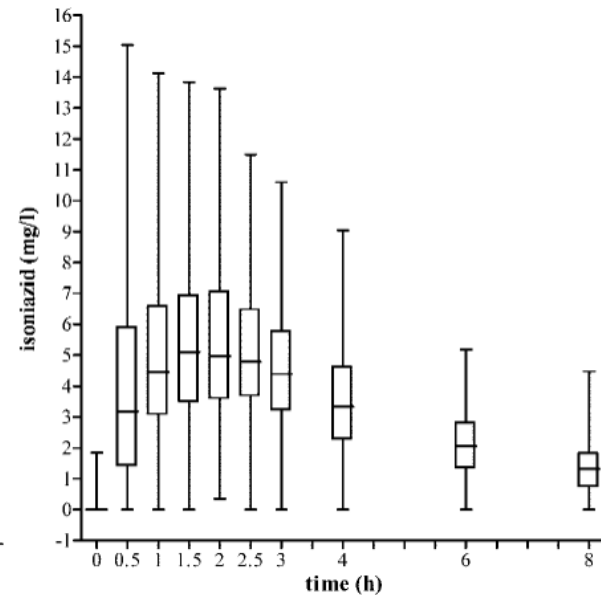
Variabilité pharmacocinétique des antituberculeux

Cohorte de 142 patients, évaluation des concentrations plasmatiques à 2 mois

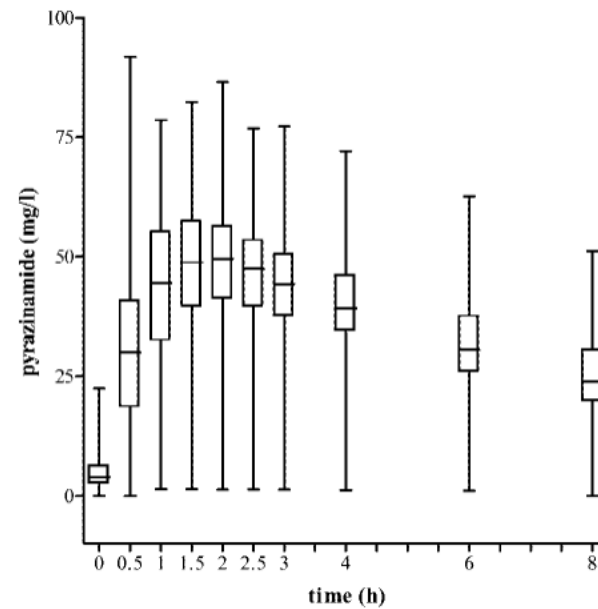
Rifampicine



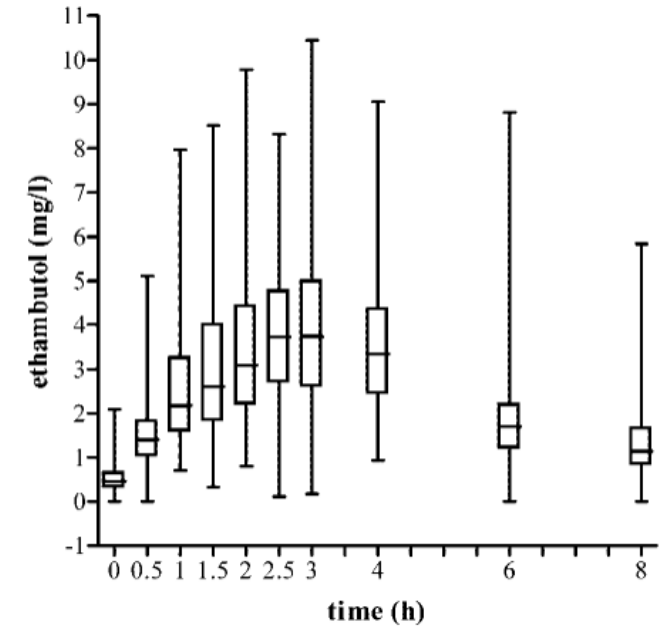
Isoniazide



Pyrazinamide



Ethambutol



McIlleron H et al. AAC 2006

Sources de variabilité PK des antituberculeux

Parmi les propositions suivantes, quelles sont les principales sources de variabilité pharmacologiques identifiées pour les antituberculeux de 1^{ère} ligne?

- a) Polymorphisme pharmacogénétique
- b) Corpulence
- c) Genre
- d) Co-infection VIH
- e) Diabète

Sources de variabilité PK des antituberculeux

Parmi les propositions suivantes, quelles sont les principales sources de variabilité pharmacologiques identifiées pour les antituberculeux de 1^{ère} ligne?

- a) Polymorphisme pharmacogénétique**
- b) Corpulence**
- c) Genre**
- d) Co-infection VIH**
- e) Diabète**

Sources de variabilité PK des antituberculeux

Concentrations ↓

Enfants
Malnutrition
IMC élevé
Co-infection VIH
Diabète
Polymorphisme OAT1B1 (Rif)
Tabagisme
Interactions médicamenteuses
Interaction alimentaires
Mauvaise observance

Concentrations ↑

Femmes
Sujets âgés
Acétyleurs lents (INH)
Insuffisance rénale (ETH, cyclosérine)
Insuffisance hépatique (INH, RIF, PYR)
Interactions médicamenteuses

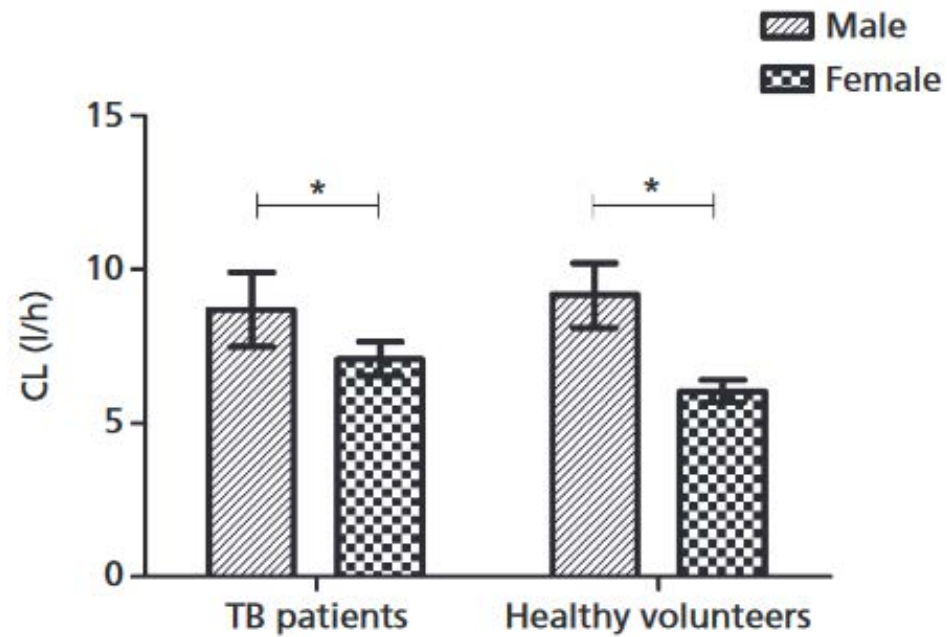
Devaleenal DB et al. Expert Rev Clin Pharmacol. 2017

Lei Q et al. Medicine. 2019

Sources de variabilité PK des antituberculeux

Effet du genre

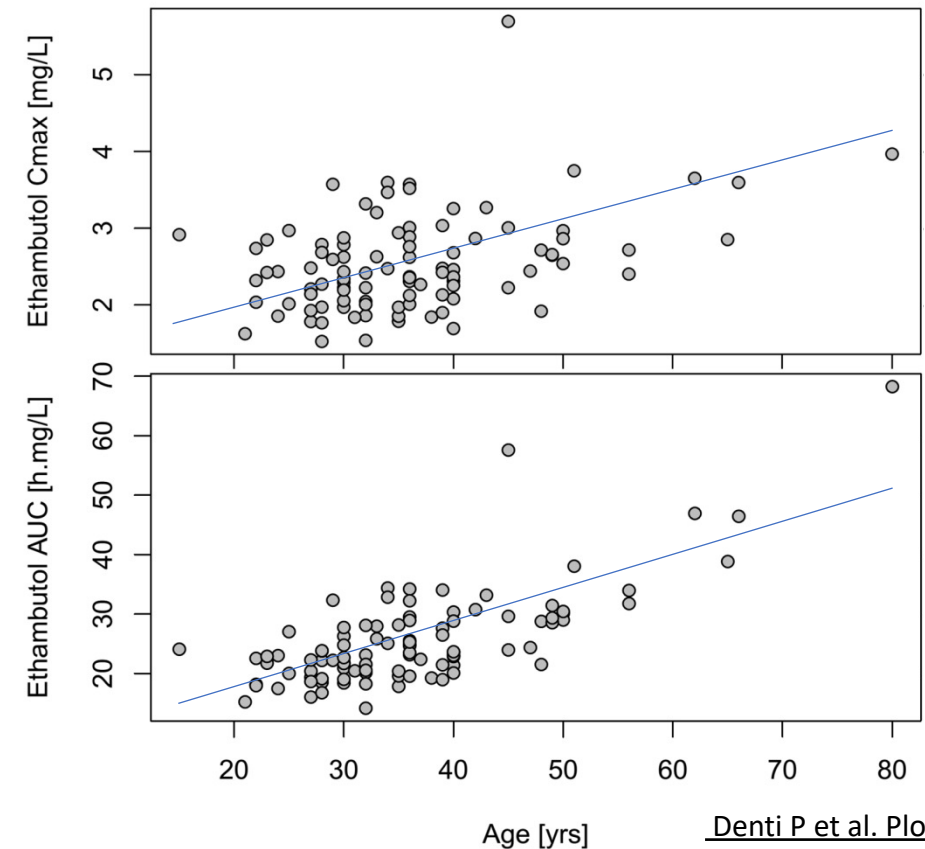
Ex: rifampicine 600 mg/j



Medellín-Garibay et al. J Pharm Pharm. 2013

Effet de l'âge

Ex: Ethambutol 1100 mg/j

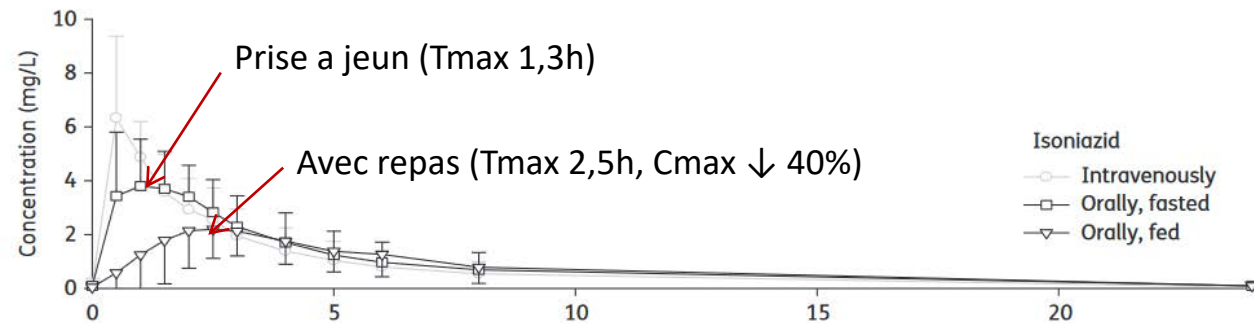


Denti P et al. Plos one. 2015

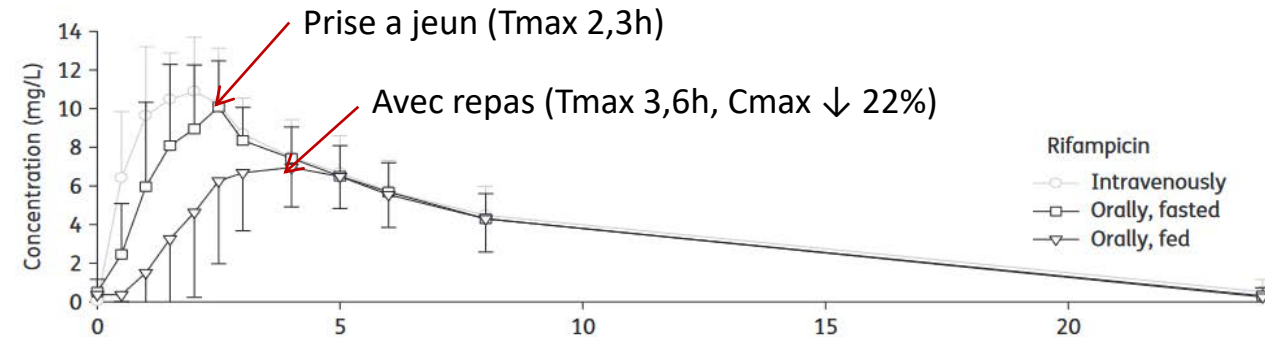
Sources de variabilité PK des antituberculeux

Effet de la prise concomitante d'un repas

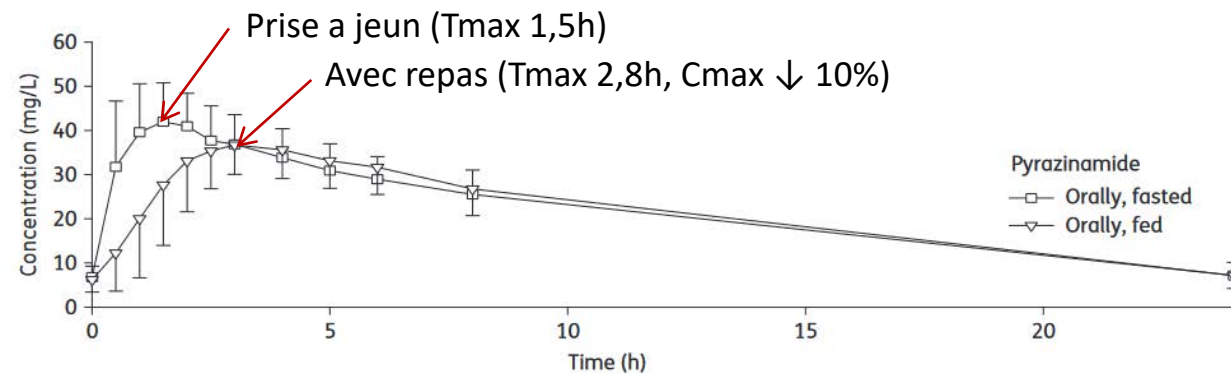
Isoniazide



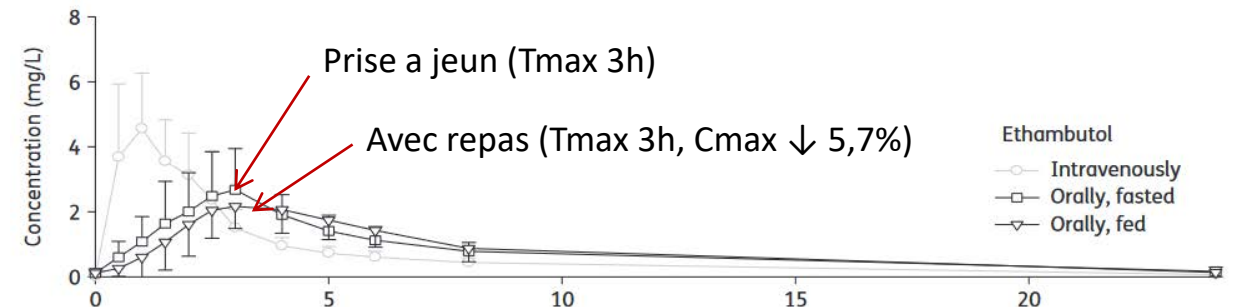
Rifampicine



Pyrazinamide



Ethambutol



Sources de variabilité PK des antituberculeux

Isoniazide et profil acétyleur (activité NAT2)

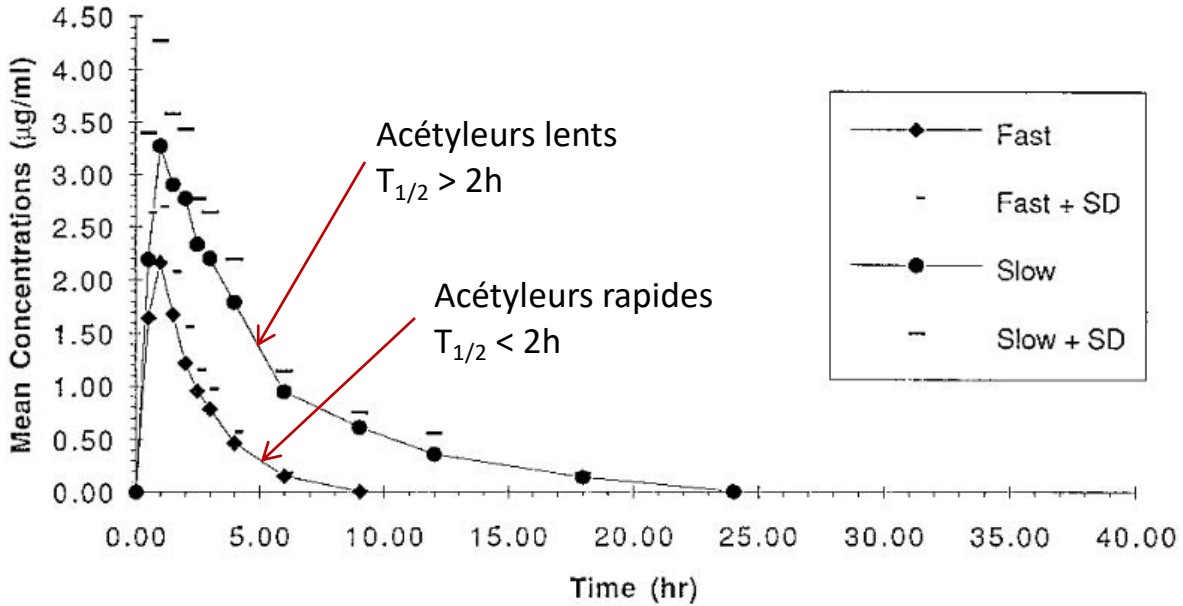
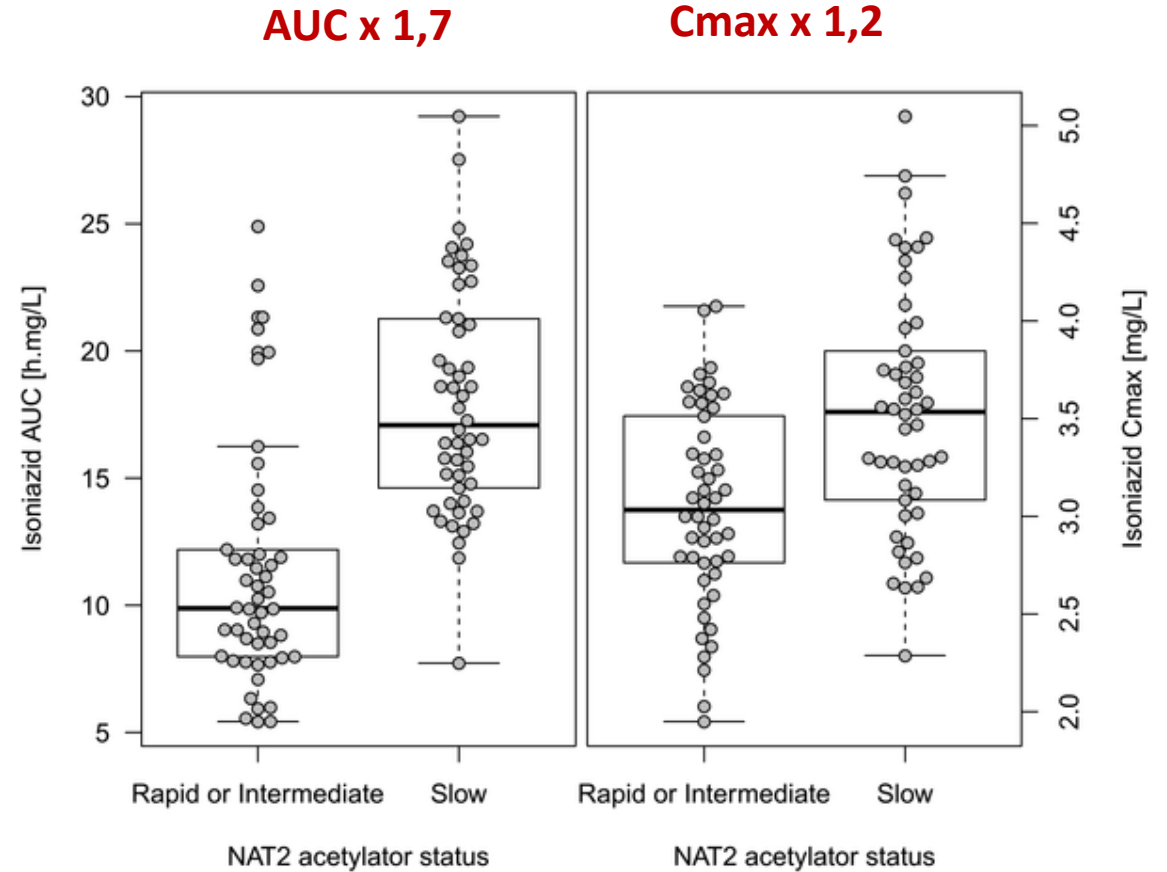


FIG. 1. Mean plasma INH concentrations across the 24 subjects following administration of a 250-mg dose of INH.



Relation dose – exposition

D'après vous, la relation dose (mg/kg) – exposition (AUC ou Cmax) est...

- a) proportionnelle
- b) non proportionnelle
- c) facilement prédictible
- d) difficilement prédictible
- e) très variable

Relation dose – exposition

D'après vous, la relation dose (mg/kg) – exposition (AUC ou Cmax) est...

a) proportionnelle

b) non proportionnelle

c) facilement prédictible

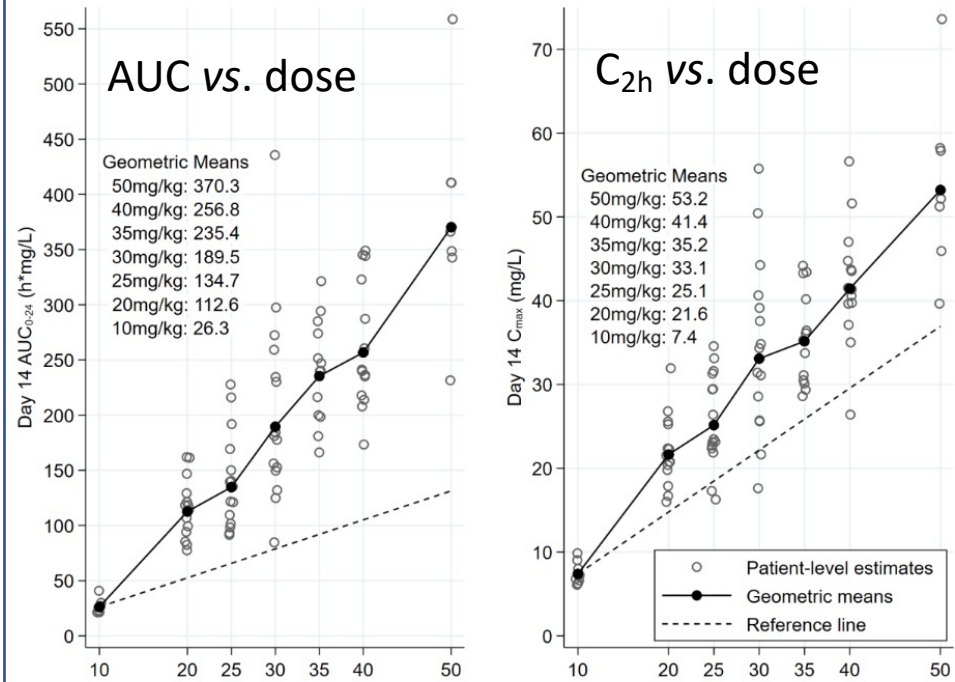
d) difficilement prédictible

e) très variable

Relation dose – exposition

Conditions standardisées (essai clinique)
(n= 100 patients)

Rifampicine

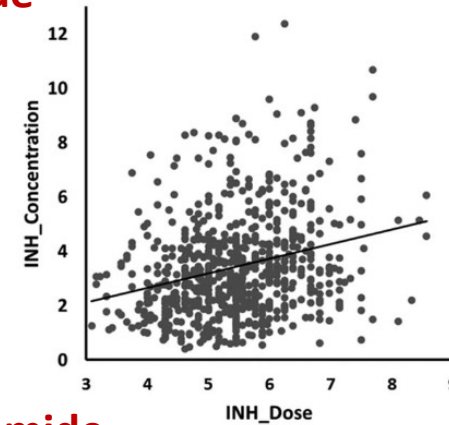


te Brake LHM et al. ERJ. 2021

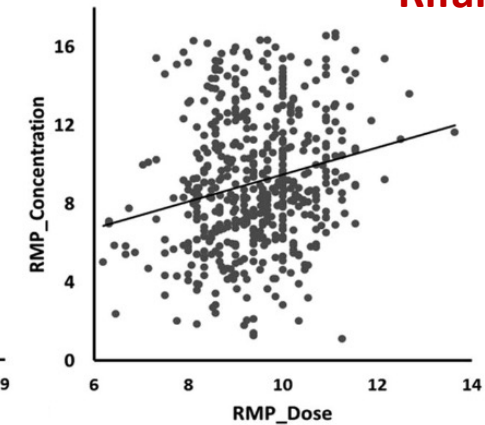
Conditions de « vie réelle »
(n=717 patients)

C_{2h} vs. dose

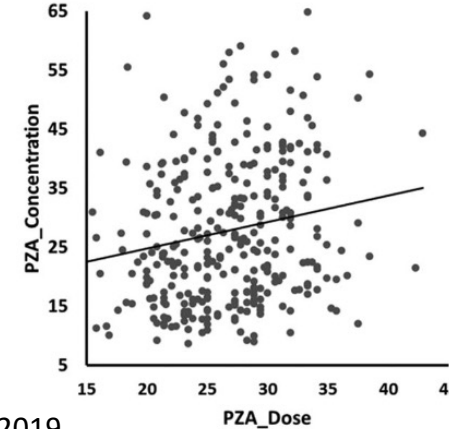
Isoniazide



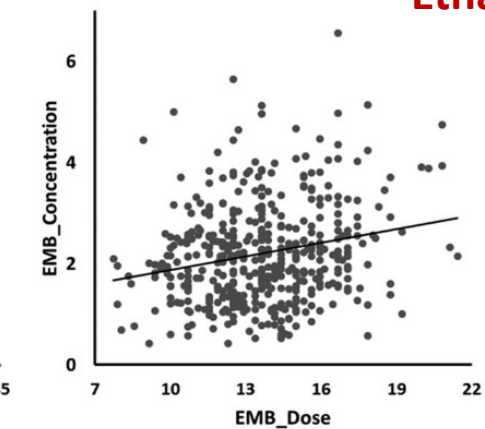
Rifampicine



Pyrazinamide



Ethambutol



mg/kg

Lei et al. Medicine 2019

Relation concentration - efficacité

D'après vous, quelle proportion de patients en général n'atteint pas les valeurs de C_{max} de rifampicine considérées « thérapeutiques » ($\geq 8 \mu\text{g/ml}$) ?

- a) $< 10\%$
- b) Entre 10 et 30%
- c) Entre 30 et 60%
- d) Entre 60 et 80%
- e) $> 80\%$

Relation concentration - efficacité

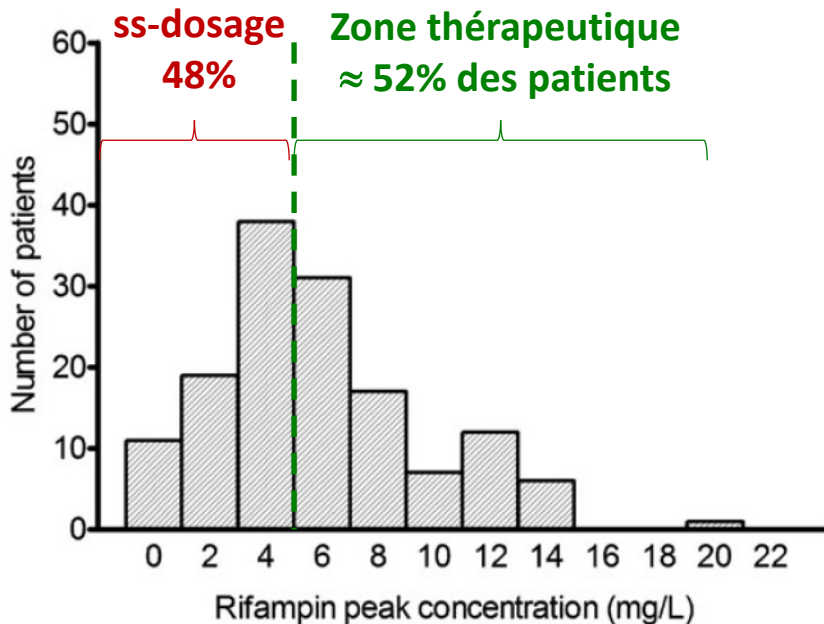
D'après vous, quelle proportion de patients en général n'atteint pas les valeurs de C_{max} de rifampicine considérées « thérapeutiques » ($\geq 8 \mu\text{g/ml}$) ?

- a) < 10%
- b) Entre 10 et 30%
- c) Entre 30 et 60%**
- d) Entre 60 et 80%
- e) > 80%

Relation concentration - efficacité

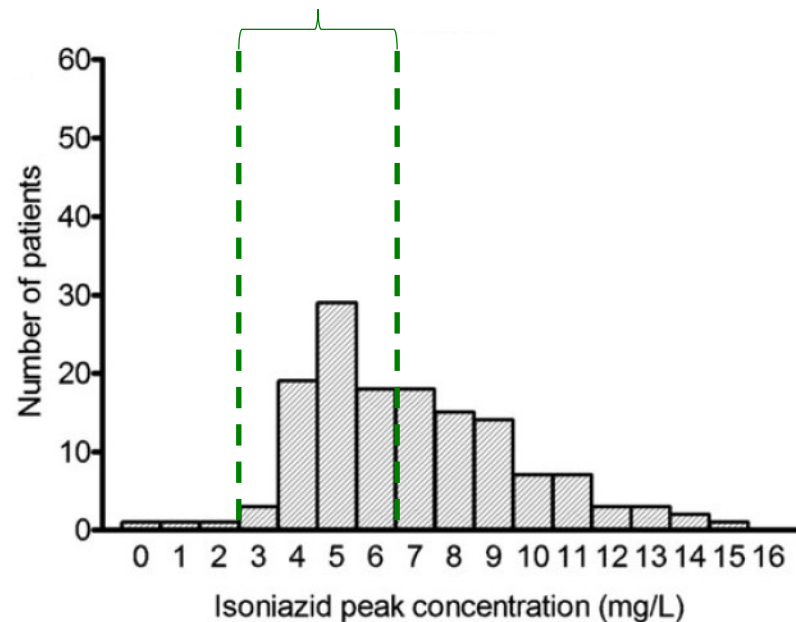
Cohorte prospective de 142 adultes traités à doses standard (quadrithérapie pendant 2 premiers mois : INH 300 mg, RIF 600 mg, pyrazinamide 20–35 mg/kg, éthambutol 15 mg/kg)

Rifampicine



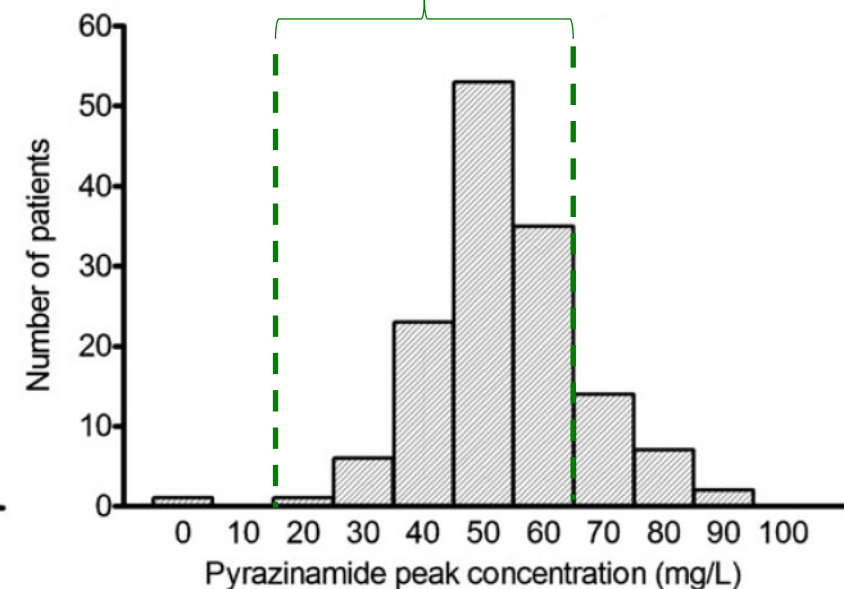
Isoniazide

Zone thérapeutique
≈ 49% des patients



Pyrazinamide

Zone thérapeutique
≈ 81% des patients



Relation concentration - efficacité

A propos de la relation PK/PD des antituberculeux de 1^{ère} ligne, quels sont les propositions vraies?

- a) Ce sont des antibiotiques temps-dépendants
- b) L'exposition au pyrazinamide est déterminante dans la probabilité de réponse bactériologique à 2 mois
- c) L'activité bactéricide précoce (EBA) de l'isoniazide est plus importante chez les acétyleurs rapides
- d) La Cmin (T0) de rifampicine est prédictive de l'efficacité bactériologique à 2 mois
- e) La Cmax (T2h) de rifampicine est prédictive de l'efficacité bactériologique à 2 mois

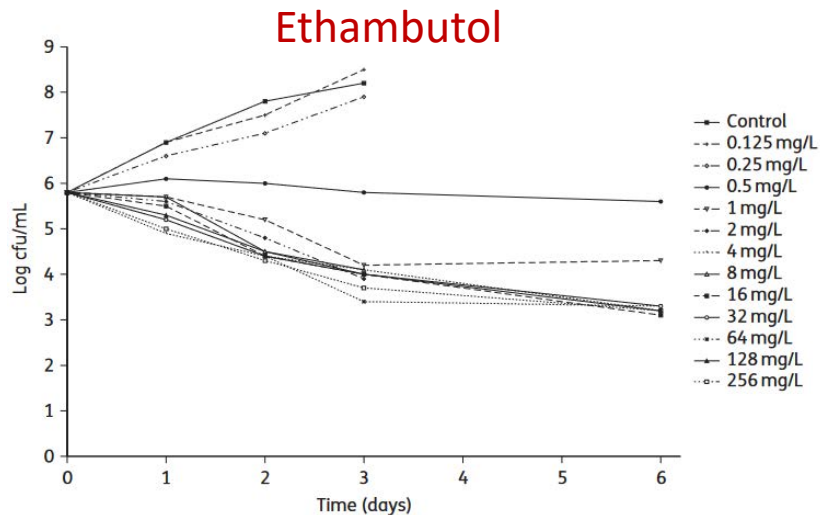
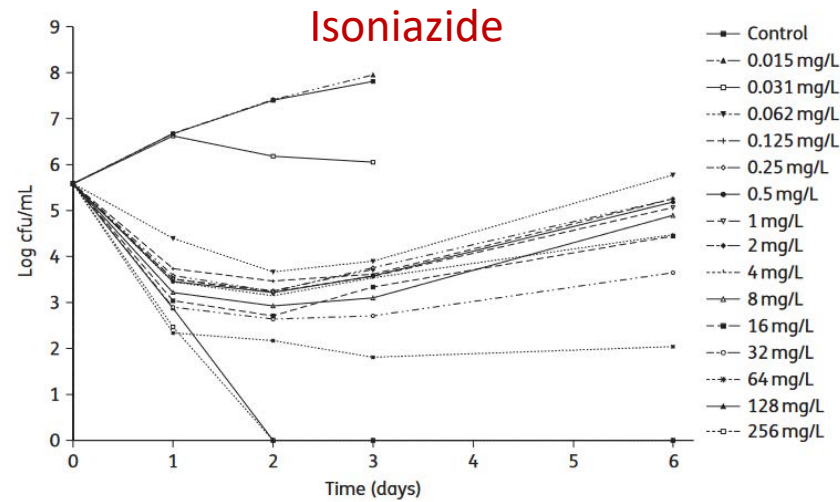
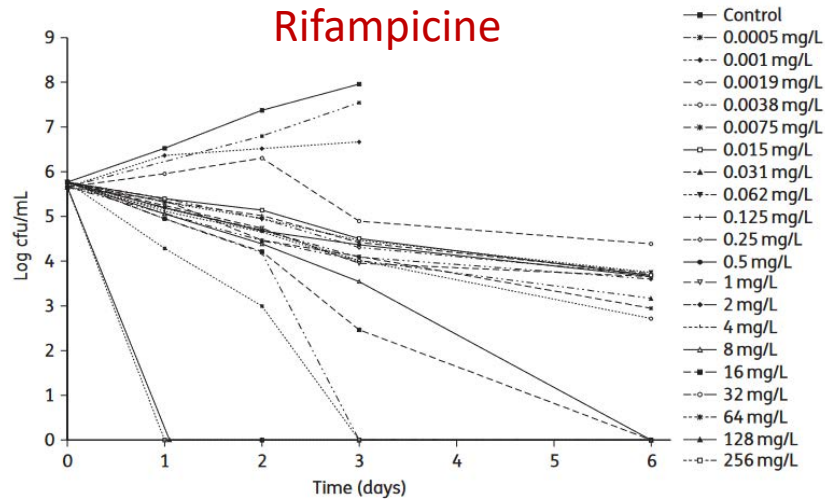
Relation concentration - efficacité

A propos de la relation PK/PD des antituberculeux de 1^{ère} ligne, quels sont les propositions vraies?

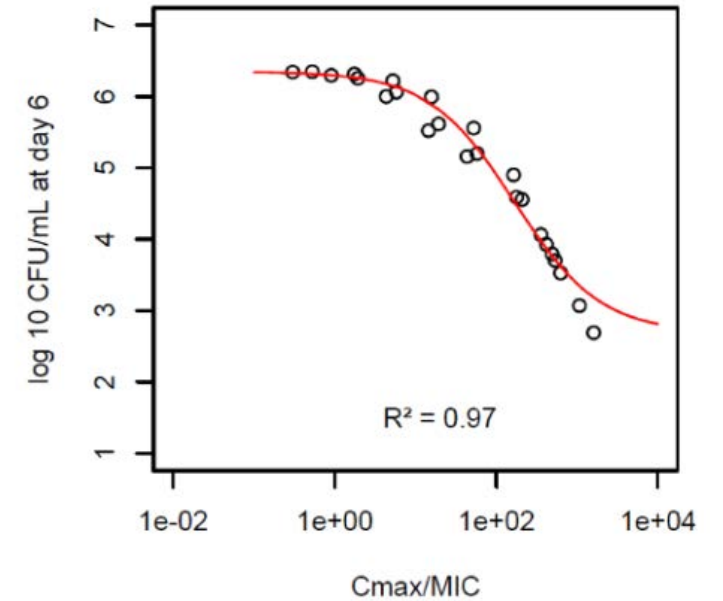
- a) Ce sont des antibiotiques temps-dépendants
- b) L'exposition au pyrazinamide est déterminante dans la probabilité de réponse bactériologique à 2 mois**
- c) L'activité bactéricide précoce (EBA) de l'isoniazide est plus importante chez les acétyleurs rapides
- d) La C_{min} (T₀) de rifampicine est prédictive de l'efficacité bactériologique à 2 mois
- e) La C_{max} (T_{2h}) de rifampicine est prédictive de l'efficacité bactériologique à 2 mois**

Relation concentration - efficacité

Bactéricidie in vitro (vs. *M. tuberculosis*)

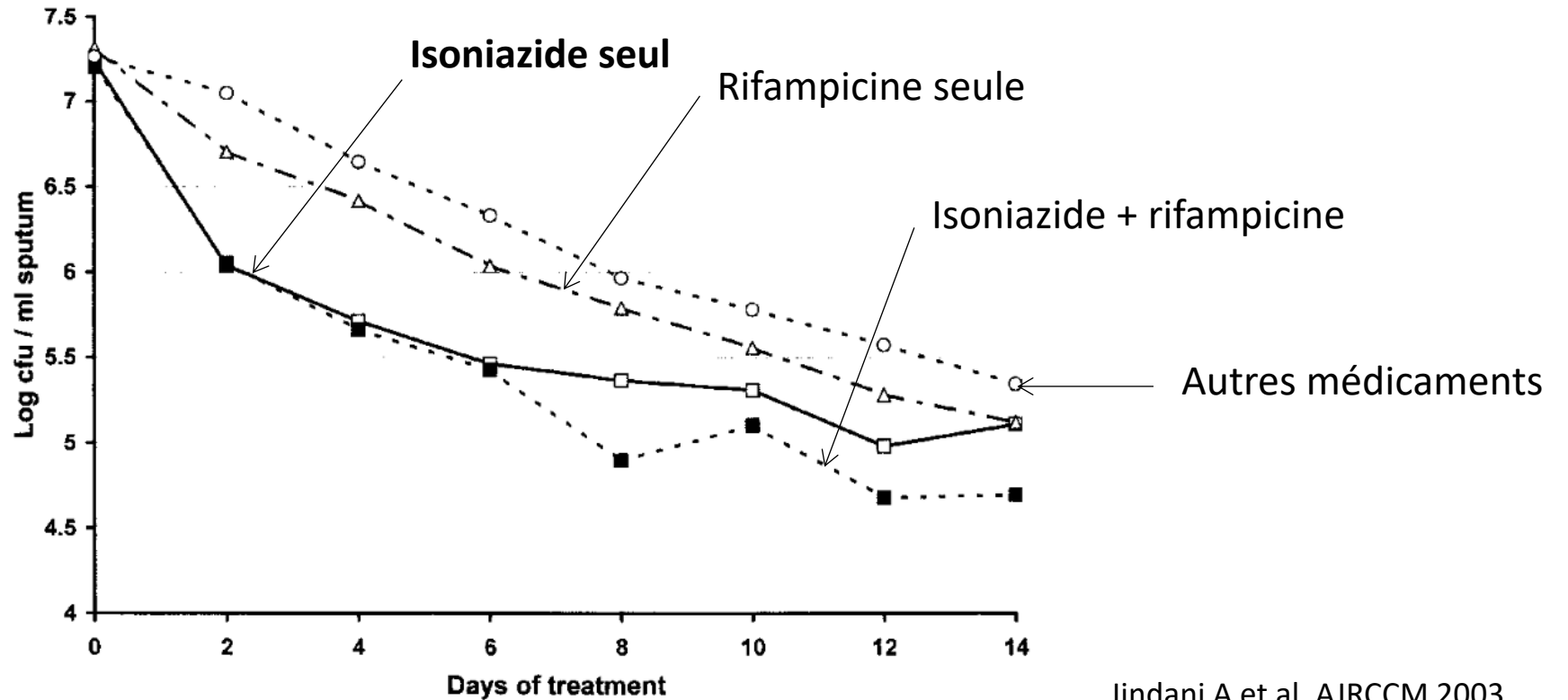


Bactéricide in vivo (rifampicine)



Relation concentration - efficacité

Activité bactéricide précoce (EBA) de l'isoniazide chez l'homme (n= 100 patients)



Jindani A et al. AJRCCM 2003

Relation concentration - efficacité

Serum Drug Concentrations Predictive of Pulmonary Tuberculosis Outcomes

Jotam G. Pasipanodya,¹ Helen McIlleron,² André Burger,³ Peter A. Wash,³ Peter Smith,³ and Tawanda Gumbo^{1,4}

¹Office of Global Health, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas; ²Division of Pharmacology, Department of Medicine, University of Cape Town, Observatory; and ³The Brewelskloof Hospital, Worcester, South Africa; and ⁴Department of Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas

Pasipanodya JG et al. JID 2013

Probabilité de succès bactéri à 2 mois

Table 2. Association Between Number of Drugs With Peak Concentration Above Classification and Regression Tree Analysis–Derived Threshold and 2-month Sputum Conversion

Drug	Odds Ratio of Success (95% confidence interval)	Sensitivity, %	Specificity, %
Pyrazinamide alone	6.9 (.9–54.4)	33.1	93.3
Pyrazinamide OR rifampin	10.3 (2.2–48.1)	61.4	86.7
Pyrazinamide AND rifampin	12.4 (1.6–99.1)	48.8	92.9
Pyrazinamide AND rifampin AND isoniazid	12.3 (2.7–56.8)	65.4	86.7

142 patients suivis prospectivement
Analyse CART (arbre dichotomique statistique de la cohorte) → Déterminants PK de l'efficacité du traitement:
C_{max} pyrazinamide > C_{max} rifampicine > C_{max} INH

Probabilité de succès bactéri à la fin du traitement

Table 3. Association Between Cumulative Number of Drugs Below Classification and Regression Tree Analysis–Derived Threshold AUC and Long-term Outcome

Drug AUCs	Long-Term Outcomes		Odds Ratio for Poor Outcome (95% confidence interval)
	Poor, %	Good, %	
No drug above threshold	1	2	(. . .) ^a
Any 1 drug above threshold	13 (52)	12 (48)	7.57 (2.57–22.34)
Any 2 drugs above threshold	14 (26)	40 (74)	2.65 (0.99–7.18)
All 3 drugs above threshold	7 (12)	53 (88)	Reference
Total	35 (100)	107 (100)	

Abbreviation: AUC, 0–24 hour area under the concentration time curve.

^a Combined with “one drug above threshold” due to small cell size.

Relation concentration - efficacité

Meta-Analysis of Clinical Studies Supports the Pharmacokinetic Variability Hypothesis for Acquired Drug Resistance and Failure of Antituberculosis Therapy

Jotam G. Pasipanodya, Shashikant Srivastava, and Tawanda Gumbo

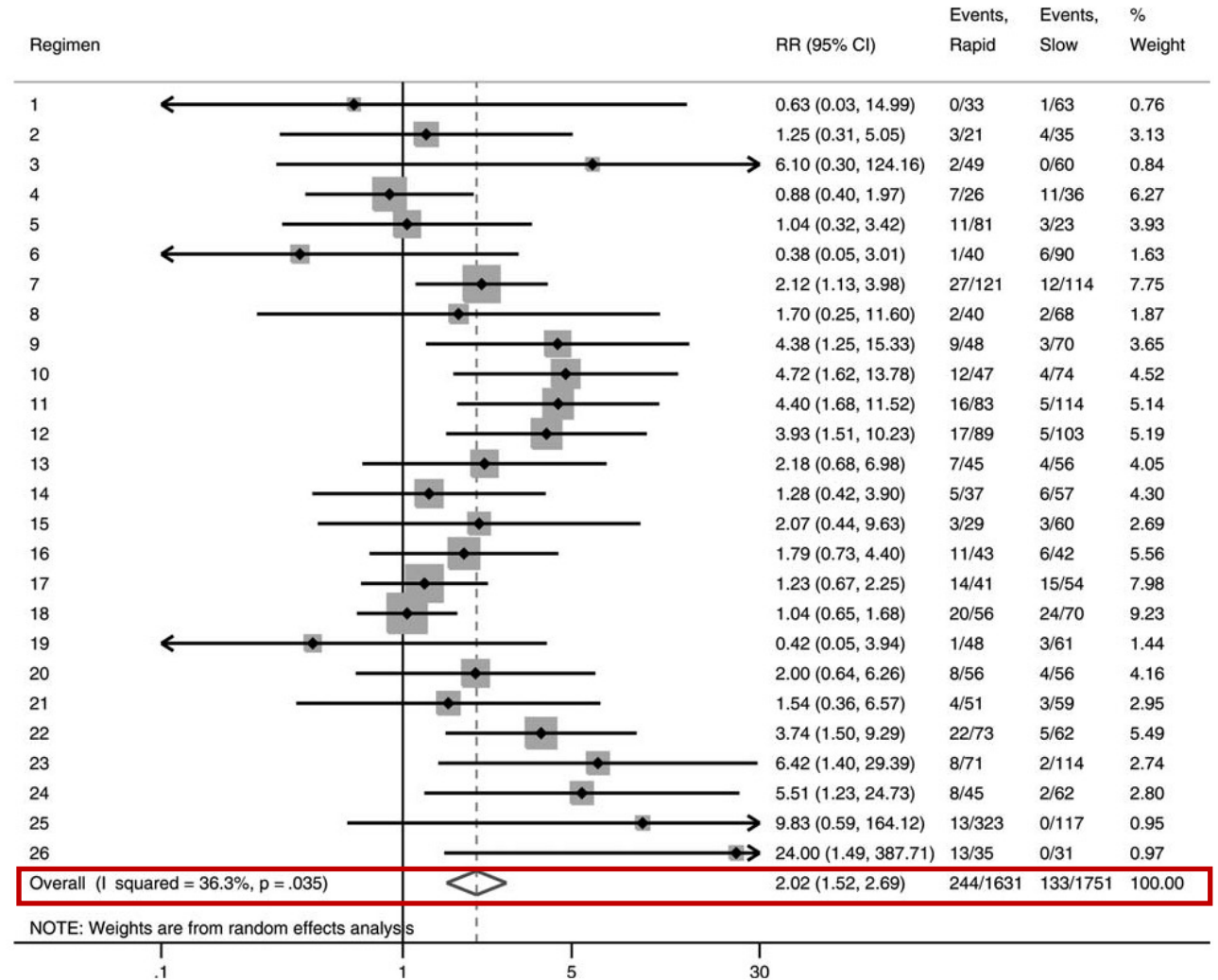
Office of Global Health and Department of Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas

Pasipanodya JG et al. CID 2012

Méta-analyse incluant **3382 patients sous INH**

Critère de jugement : **échec microbiologique à la fin du traitement**

Acétyleurs rapides vs. lents



Relation concentration - efficacité

Meta-Analysis of Clinical Studies Supports the Pharmacokinetic Variability Hypothesis for Acquired Drug Resistance and Failure of Antituberculosis Therapy

Jotam G. Pasipanodya, Shashikant Srivastava, and Tawanda Gumbo

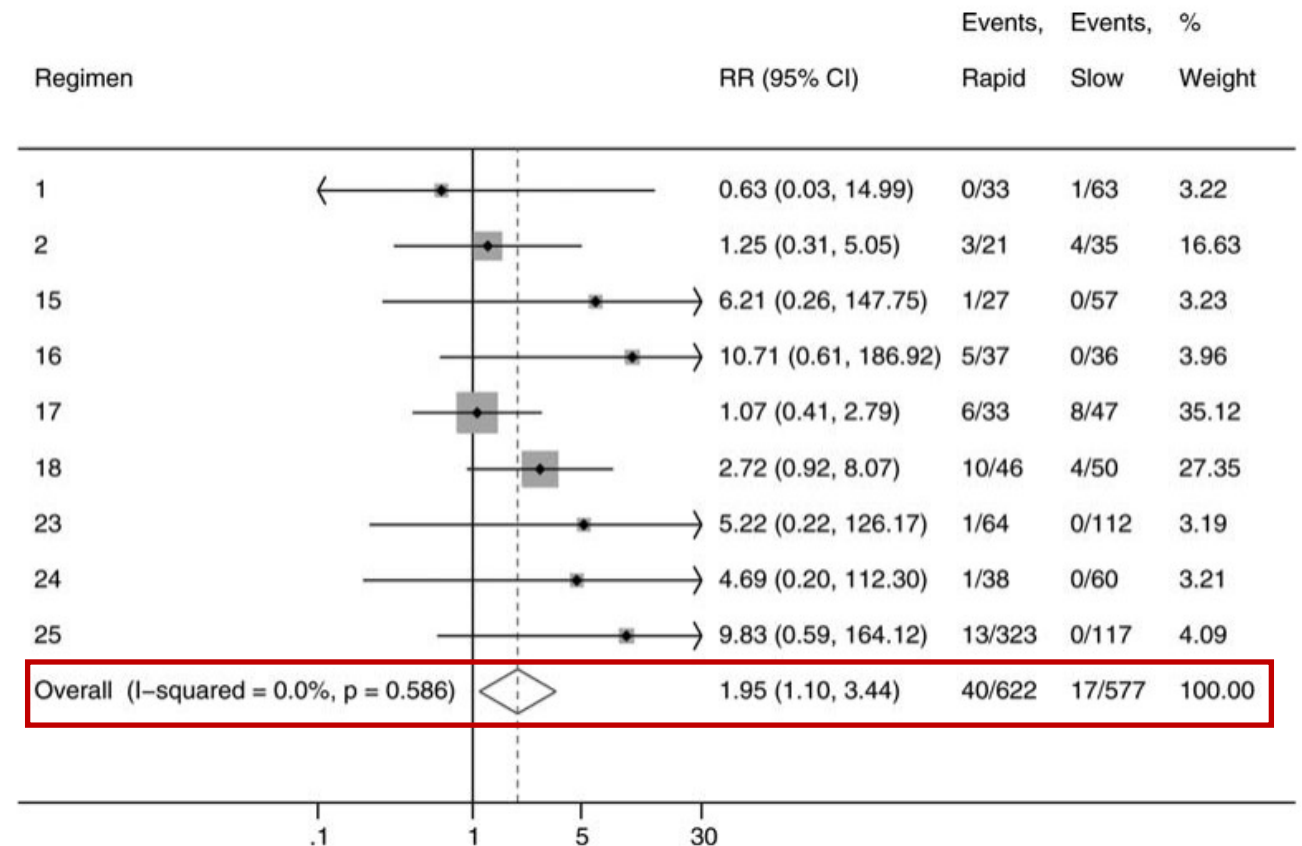
Office of Global Health and Department of Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas

Pasipanodya JG et al. CID 2012

Méta-analyse incluant **3382 patients sous INH**

Critère de jugement : **apparition d'une résistance acquise à l'INH ou la RIF**

Acétyleurs rapides vs. lents



Relation concentration - efficacité

Relation concentration – effet (bactéricidie) de l'isoniazide chez l'homme

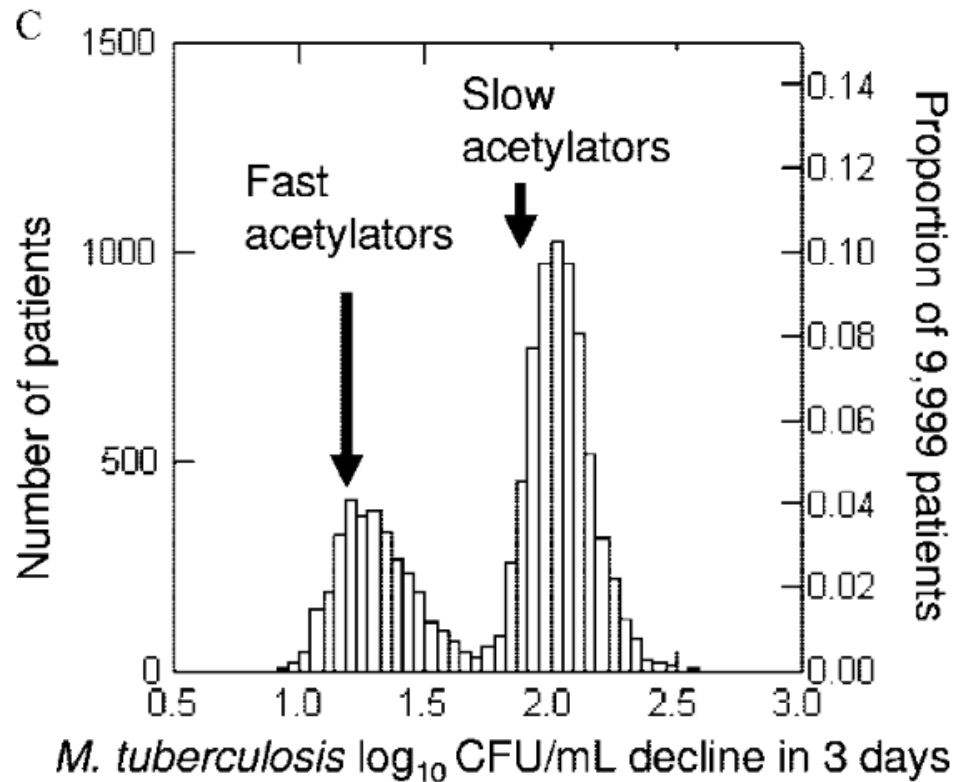
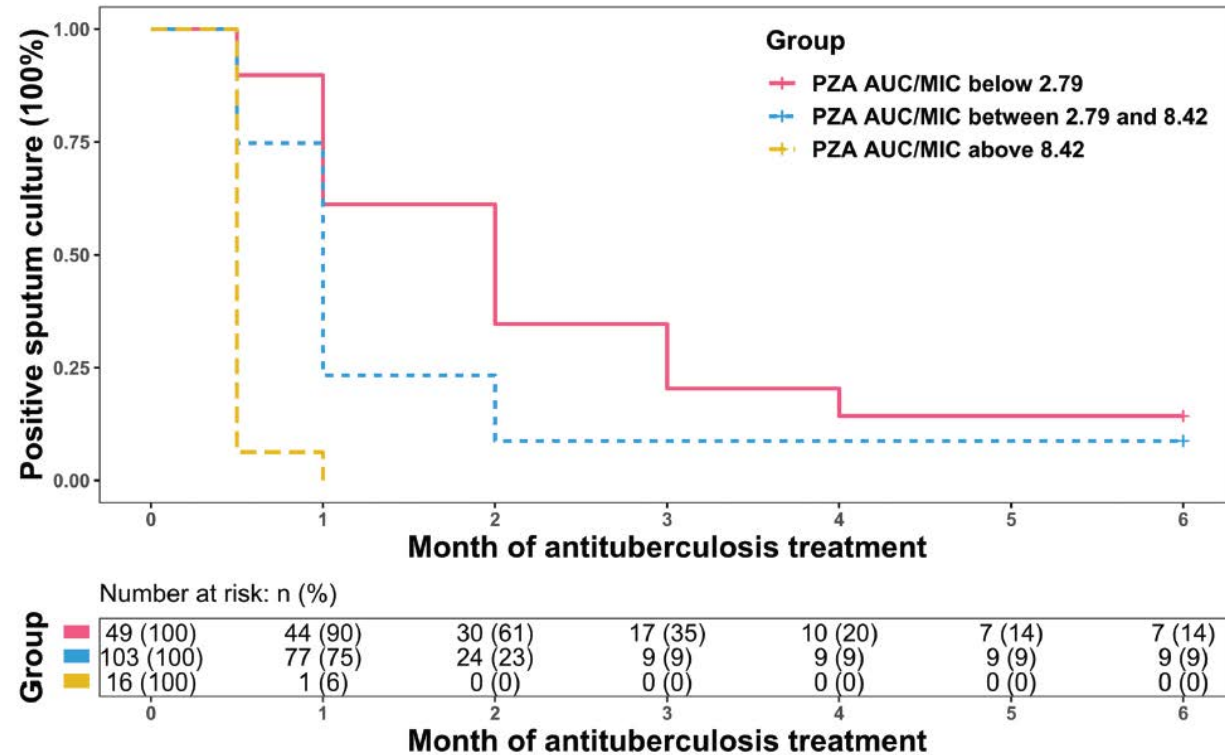


Table 3. Early bactericidal activity (EBA), by isoniazid serum concentrations 2 h after isoniazid dosing.

Isoniazid serum concentration 2 h after dosing, $\mu\text{g/mL}$	No. of patients	Isoniazid concentration 2 h after dosing, mean $\mu\text{g/mL}$	Mean EBA
0–0.5	6	0.25	–0.034
0.5–1.0	12	0.77	0.342
1.0–1.5	4	1.20	0.455
1.5– 2.0	9	1.70	0.390
2.0– 3.0	10	2.54	0.609
3.0– 6.0	18	4.07	0.633
≥ 6.0	11	9.84	0.526

Cohorte de 168 patients

Relation concentration – effet du pyrazinamide chez l’homme



Zheng X et al. CID 2021

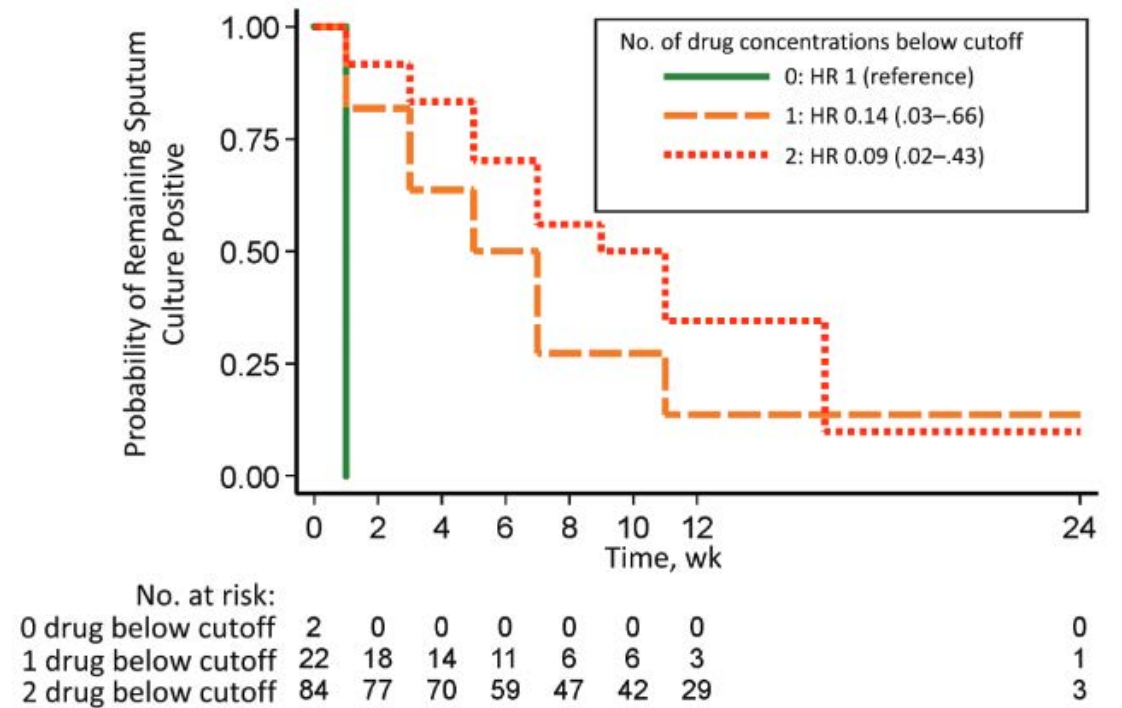
Délai de la réponse clinique

Cohorte de 227 patients (co-infection VIH)

Table 5. Cox Proportional Hazards Model Showing Predictors of Sputum Culture Conversion

Characteristic	Adjusted HRs		
	HR	95% CI	PValue
Age >40 y	0.82	.55–1.21	.31
BMI			
Underweight
Normal	1.03	.76–1.38	.87
Overweight	0.97	.44–2.15	.93
Obese	0.75	.26–2.11	.58
Male sex	1.07	.80–1.45	.64
No. of drugs below cutoff			
0
1	0.40	.22–0.74	.003
2	0.26	.14–0.47	<.001

Sous-cohorte de 108 patients avec analyse des expectorations toutes les 2 semaines pendant 12 semaines puis à 24 semaines



Alkabab et al. *BMC Infectious Diseases* (2017) 17:125
DOI 10.1186/s12879-017-2226-y

Early interventions for diabetes related tuberculosis associate with hastened sputum microbiological clearance in Virginia, USA

Yosra Alkabab^{1*}, Suzanne Keller², Denise Dodge³, Eric Houpt¹, Deborah Staley³ and Scott Heysell¹

Etat de Virginie, USA

Depuis 2013, STP systématique de INH et RIF après 2 semaines de traitement antituberculeux

Adaptation « proactive » de la posologie sur la base du T2h:
objectif INH entre 3 et 5 µg/ml et RIF entre 8 et 24 µg/ml

Table 2 Clinical outcomes of adults with drug-susceptible tuberculosis and documented sputum time to culture conversion in days

Outcome	All patients N= 363			Non DM N= 307			DM N= 56		
	2009-10 N= 215	2013-14 N= 148	p-value	2009-10 N= 185	2013-14 N= 122	p-value	2009-10 N= 30	2013-14 N= 26	p-value
Time to culture conversion (days, mean ± SD)	56 ± 35	43 ± 28	<0.001	51 ± 36	43 ± 30	0.003	61 ± 32	42 ± 22	0.02
2 months culture conversion No. (%)	126 (59)	110 (74)	0.002	111 (60)	89 (73)	0.02	15 (50)	21 (80)	0.03
Death No. (%)	5 (2)	2 (1)	0.71	4 (2)	1 (1)	0.65	1 (3)	1 (4)	1.00

Relation concentration-toxicité

A propos des effets indésirables des antituberculeux de 1^{ère} ligne, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) vraie(s)?

- a) La toxicité hépatique de l'isoniazide est surtout liée à un pic (C_{max}) élevé
- b) La toxicité hépatique de l'isoniazide est surtout liée à une élimination ralentie
- c) Un surdosage en rifampicine peut favoriser l'hépatotoxicité de l'isoniazide
- d) L'hépatotoxicité du pyrazinamide est concentration-dépendante
- e) La neurotoxicité de l'isoniazide est concentration-dépendante

Relation concentration-toxicité

A propos des effets indésirables des antituberculeux de 1^{ère} ligne, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) vraie(s)?

- a) La toxicité hépatique de l'isoniazide est surtout liée à un pic (C_{max}) élevé
- b) La toxicité hépatique de l'isoniazide est surtout liée à une élimination ralentie**
- c) Un surdosage en rifampicine peut favoriser l'hépto-toxicité de l'isoniazide**
- d) L'hépatotoxicité du pyrazinamide est concentration-dépendante**
- e) La neurotoxicité de l'isoniazide est concentration-dépendante (**controversé, surtout liée à la déplétion vit B6**)

Relation concentration-toxicité

Toxicité concentration-dépendante de l'Isoniazide

Élévation de l'ALAT
41/185 patients (22,2%)

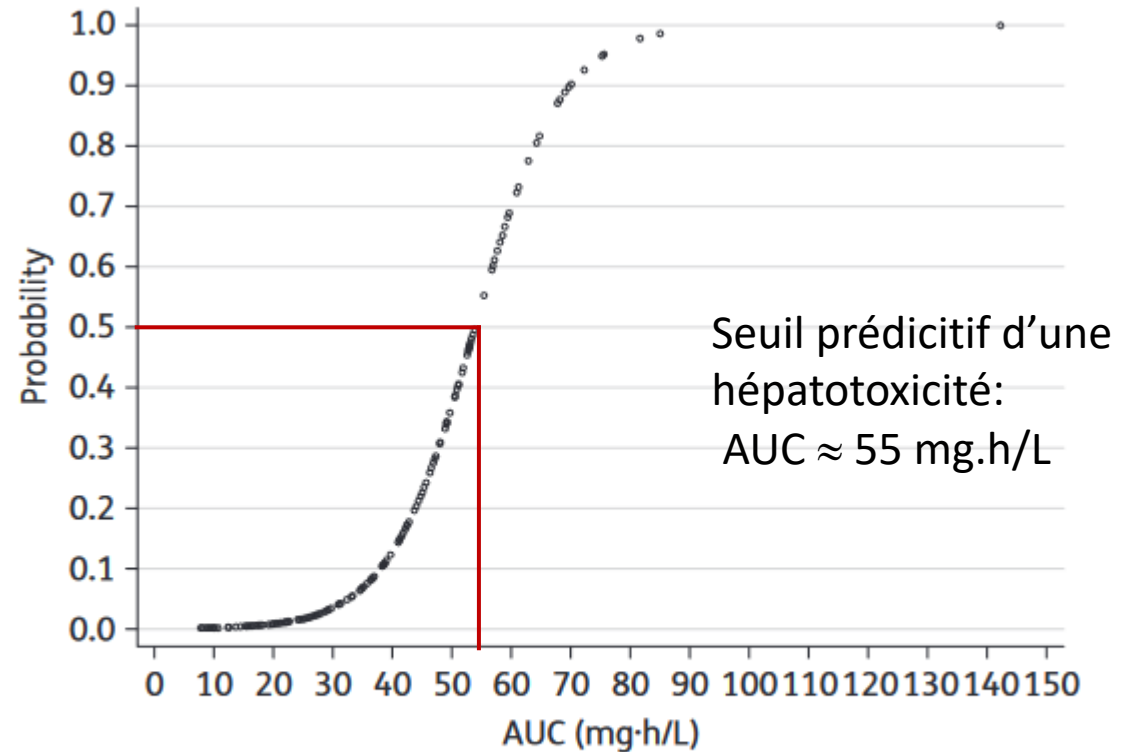
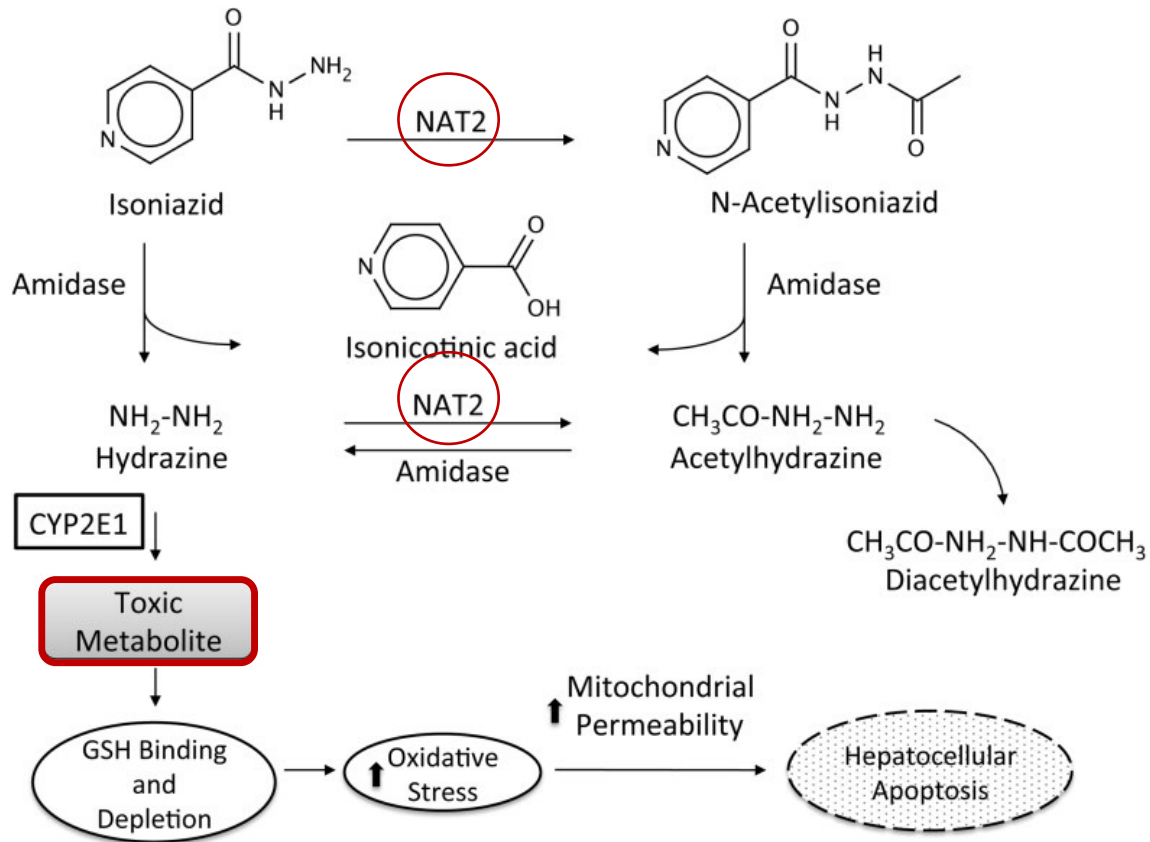
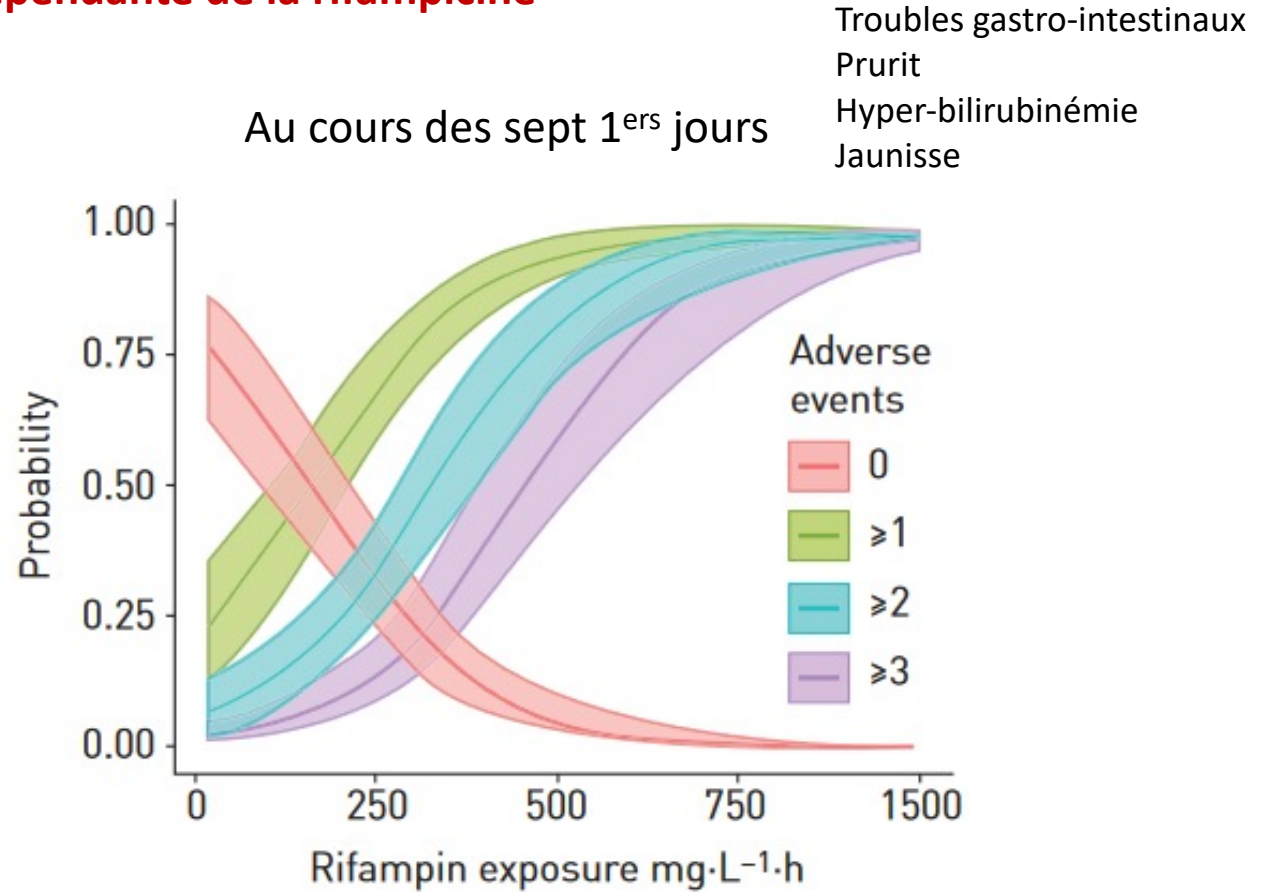
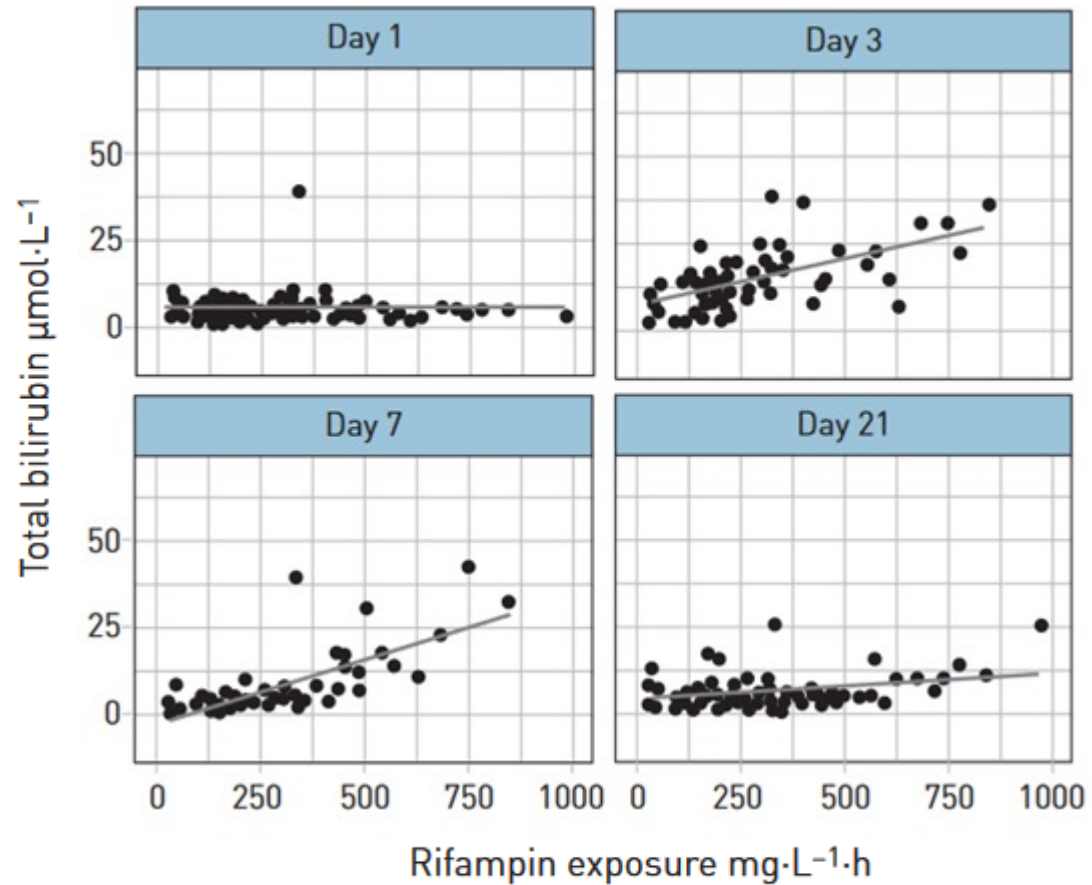


Figure 4. Isoniazid AUC₂₄ and logistic regression model of hepatotoxicity. Circles refer to each patient's isoniazid AUC₂₄ and are imposed on the line of logistic regression.

Relation concentration-toxicité

Toxicité concentration-dépendante de la rifampicine



te Brake LHM et al. ERJ. 2012

Relation concentration-toxicité

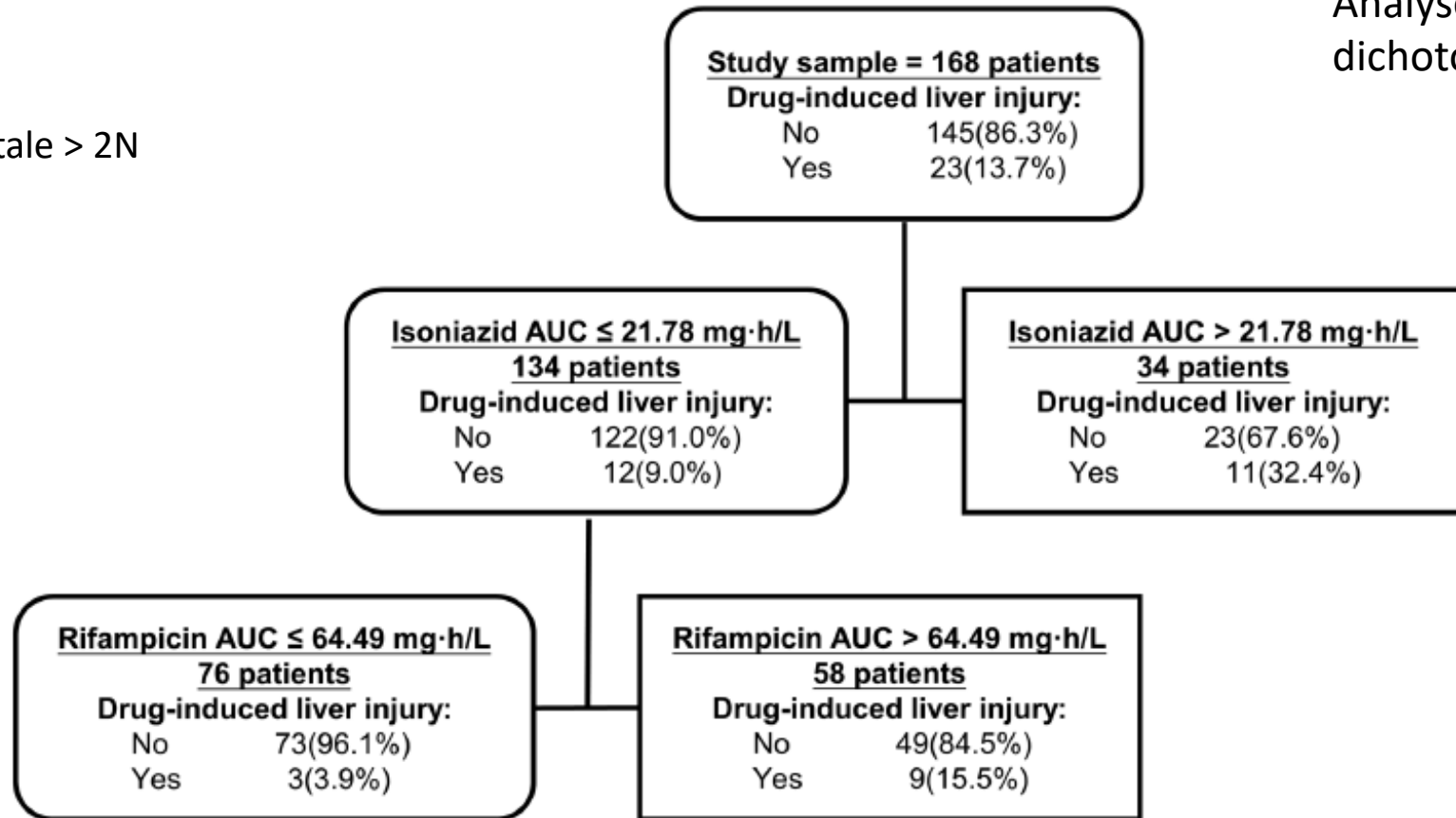
Cohorte de 168 patients

DILI =

* ALAT > 5N

* ALAT > 3N + Bili totale > 2N

Analyse CART (hiérarchisation dichotomique)



Zheng X et al. CID 2021

Conclusion

Faut-il doser les antibiotiques au cours de la tuberculose, et si oui, quand et comment ?

Arguments pour :

- Forte variabilité PK
- Relation dose/exposition non proportionnelle
- Relation concentration-efficacité établie
- Relation concentration-toxicité établie

Arguments contre :

- Données +++ pour INH et RIF, moins pour les autres molécules
- Pas de RCT comparant STP vs. non-STP

En pratique (CHU d'Amiens)

INH:

- **cinétique à l'initiation** du traitement : (T0, T1,5, T3, T5) → statut acétyleur (T1/2 +++) et possibilité d'estimer l'AUC
- **T1,5h (ou T2h si RIF en même temps)** pour le monitoring (changement de dose, interaction, mauvaise réponse, toxicité)

RIF:

T2h (ou T3h si cinétique INH en même temps) à l'initiation et pour le monitoring (changement de dose, interaction, mauvaise réponse, toxicité)

Autres antiTB:

Selon contexte (toxicité, mauvaise réponse...etc.)

Pour les molécules de 2^e et N^e ligne: intérêt dans l'optimisation PK/PD sur des germes MDR voire XDR et prévention de la de toxicité (ex: aminosides, fluoroquinolones, linézolide, cyclosérine...etc.)