



Séquestration des médicaments par les dispositifs médicaux au cours d'une circulation extracorporelle

- Méthodes d'études -

- Conséquences cliniques -

Pr F Baud, V Maulet, Dr A Villepelet



LA ROCHELLE
2022



32^e JOURNÉES NATIONALES
SUR LES DISPOSITIFS MÉDICAUX
4, 5 ET 6 OCTOBRE 2022



Déclaration liens d'intérêts



- FB, VM et AV ont des participations dans la société NeckEpur®



I. Le contexte:

Au cours des 20 dernières années: explosion des dispositifs médicaux avec circulations extracorporelle (DM-CEC) en réanimation.

II. Classification des DM-CEC selon leur mécanisme de suppléance

Sur les 30 dernières années: croissance considérable du marché

1. Epuration extrarénale continue : **4 DM-CEC**: Baxter, Fresenius)
2. **Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)**: 4 DM-CEC: Getinge, Fresenius, Sorin, Medos
3. Hemoperfusion (Sorbents): **5 DM-CEC**: Toray, Cytosorbents, Alteco, Jafron, Biosciences
4. Suppléance hépatique: **7 DM-CEC**: Baxter-Gambro, Fresenius, Vitagen, Circe Medical, Excorp Medical, UT Compiègne, SPAD.
5. New blood purification technics: **3 DM-CEC**: Exthera Medical, Aethlon Medical, Opsonix
6. Miscellaneous: **3 DM-CEC**

**Au total 26 DM-CEC disponibles en soins intensifs en Europe
Et une vingtaine de fabricants**

T. Rimmelé SFAR 2022

Intensive Care Medicine 2022; 48



III. Les dispositifs médicaux avec CEC (DM-CEC)

2.2 Classification des dm-CEC pour étudier leurs propriétés séquestrantes

Possible en faisant appel à la théorie générale des systèmes biologiques. *Von Bertalanfy, L. 2012*

Systemes clos	Systemes ouverts
Cardiopulmonary bypass	Renal replacement therapy
Heart Bypass	Continuous Renal Replacement Therapy
<u>Extracorporeal Membrane Oxygenation</u> Different modes of ECMO: veno-venous and arteriovenous	Hybrid Renal Replacement Therapy
ECCO2R	Intermittent Renal Replacement Therapy
Hemoperfusion	Peritoneal dialysis
<u>Non-specific hemoperfusion</u>	Ultrafiltration
Specific columns of hemoperfusion	Cytapheresis
	Plasma exchange, plasmapheresis
	Molecular recirculating adsorbent system and similar devices (ex: MARS)



III. Méthodes d'étude de la séquestration des médicaments dans les DM-CEC

1. Clinique

2. In vitro

2.1 Séquestration

2.2 Séquestration avec désorption spontanée

2.2 Séquestration avec désorption provoqué

Les phénomènes de séquestration dans les circuits de dialyse ont été rapportés dans les années 70 par deux études cliniques (*Rumpf et coll 1977, Kraft & Lode 1979*).

La première étude in vitro date des années 80 (*Kronfol et coll 1987*).



III.1 Etudes cliniques

1. Pharmacocinétiques de population (PKpop): très utilisées en soins intensifs.

Elles ne sont pas construites pour détecter et quantifier une séquestration.

⇒ Aucune conséquence clinique liée à une séquestration n'est sortie d'études de PKpop

Roberts JA et coll ICM 2022

2. Surveillance thérapeutique des médicaments (STM): oui mais!

Le STM doit toujours être réalisé lorsqu'un praticien est dans une situation de difficulté voire d'échec thérapeutique.

STM utile pour détecter une séquestration de médicaments à faible fixation protéique.

Problème de la séquestration: précoce et transitoire même si elle est massive

STM incapable de détecter une modification de la fraction libre des médicaments à forte fixation protéique

=>Risque de faux négatif

Où situer le curseur entre fixation protéique importante et faible?

3. Etudes pharmacocinétiques ciblées: entrées – sorties de filtre, entrées - effluents instantanés: Oui

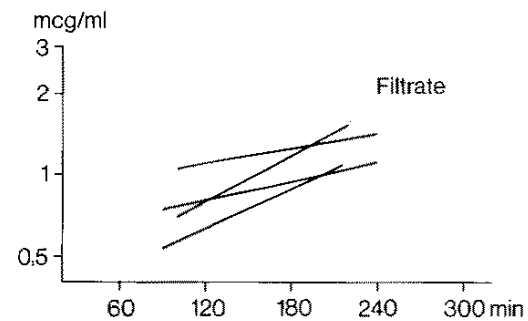
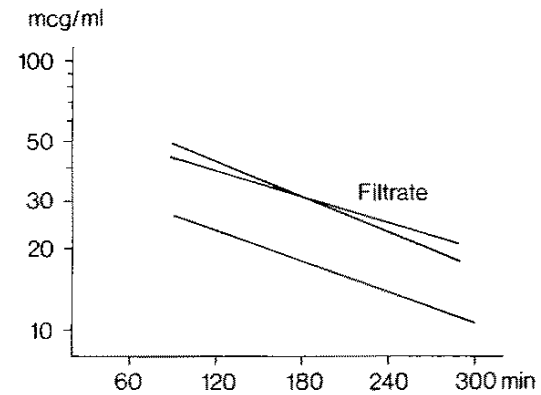
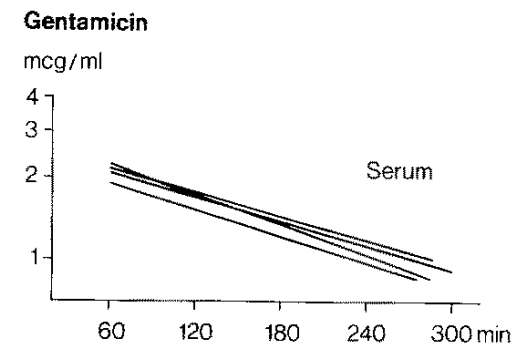
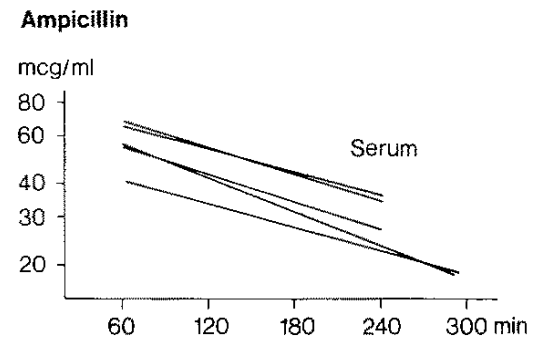
=>Risque de faux négatif si fixations protéique intense ou mauvais choix du temps des prélèvements

N'étudient qu'une partie du circuit: le filtre



Kraft & Lode (1979)

Séquestration de la gentamicine et pas l'ampicilline par l'hémofiltre RP 6 (polyacrylonitrile)





2.3 Etudes in vitro publiées sur le thème de séquestration des médicaments

Mots-clés: **in vitro** & CRRT ou HF ou HD ou HDF ou CRRT & médicament

En comparaison CoVid-19 sur 3 ans 218 799 publications

Année	Nombre de Publications
2022 (24 sept)	5
2021	6
2020	8
2019	3
2017	1
2016	1
2015	2
2014	1
2013	1
2012	2
2011	1
2010	2
2009	1
2008	3
2006	2
2004	3
1998	2
1987	1
Total	44

La moitié des études in vitro: mesurer Sc et Sa
La séquestration est un phénomène très peu étudié

50 médicaments étudiés dans 25 publications:
Apparemment beaucoup en fait peu

L'évolution de la technologie des membranes questionne
sur la pertinence des résultats recueillis dans le passé

AN69 = polyacrylonitrile : anionique

AN69 S (ST[®]) = polyacrylonitrile + PEI : cationique



Bilan de tous ces travaux *in vitro* en EERC

La séquestration n'a été démontrée que pour un très petit nombre de médicaments:

Gentamicine, tobramycine, amikacine, vancomycine, levofloxacin et ceci avec des filtres obsolètes

(Choi 2004, Tian 2008)

Et avec des filtres sur le marché pour la gentamicine

(Onichimowski 2020, 2021)

Les propriétés des médicaments affectant l'adsorption comprennent:

- Liaison aux protéines,
- Poids moléculaire,
- Charge moléculaire,
- Rayon d'hydratation et concentration.

Les propriétés du circuit affectant l'adsorption sont:

- Le filtre et le matériau du circuit acrylonitrile > amide > sulfone
- Sa superficie.

Purohit et coll. Crit Care Med 2019



Conséquences cliniques de tous ces travaux *in vitro* en EERC

L'importance clinique des phénomènes **d'adsorption** n'a pas été investiguée de façon extensive. Mais cette importance est probablement limitée car les données disponibles suggèrent une saturation précoce.
Schetz Drug dosing in CRRT Current Op Crit Care 2007

Cependant, en raison des études limitées sur l'**absorption** antimicrobienne des membranes CRRT, les recommandations ne sont actuellement pas disponibles.

Lu Li et al Front Pharmacol 2020. Recommendation of Antimicrobial Dosing Optimization During Continuous Renal Replacement Therapy

La séquestration est susceptible de résulter d'une liaison non spécifique.... Cet effet peut diminuer avec le temps... TDM pour éviter la toxicité

Roberts J et coll Machines that help patients: optimising dosing.... Intensive Care Med 2022

En d'autres termes tout ce qui a été fait jusqu'à présent *in vitro* n'a servi à rien en termes de recommandations cliniques!!!

POURQUOI ???



Erreurs méthodologiques et conséquences expérimentales: 1 – Le Modèle expérimental

Dans la classifications des DM-CEC vis-à-vis de la séquestration:

Deux grands systèmes

Systèmes clos et systèmes ouverts

Concernant l'épuration extrarénale continue qui est un système ouvert, le modèle princeps utilisé dans les expériences in vitro est un système clos (Kronfol 1987, Choi 2004)

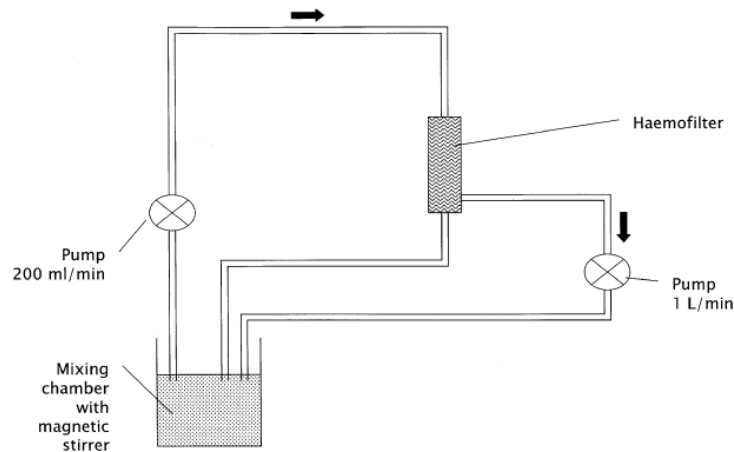


Fig. 1. Circuit arrangement during adsorption phase of experiment. Arrows indicate direction of flow.

Dans un système clos, le médicament n'a pas d'autre choix que de se fixer quelque part:
=> Ces systèmes clos présentent le risque de surestimer la séquestration

2. Ce modèle ne peut pas décrire l'évolution temporelle d'une session d'EERC sur 24 à 72 h encore moins d'une ECMO sur 14 à 30 jours



2.3 Médium liquide utilisé pour remplir le circuit

Médium	n	Type/origin of medium	N
Crystalloïdes	16	non-balanced	4
		balanced	12
Sang et dérivés	28	Human	14
		Bovine	9
		Porcine	1
		Non specified	4
Total of media	44		



Quatre limites des modèles au sang

1. Sang versus albumine versus plasma:

L'albumine bien que la protéine soit la plus abondante, elle n'est pas la seule protéine porteuse:

- Alpha-1-glycoprotéine avec ses variantes alléliques: faible et moyenne et forte affinité
- Lipoprotéines
- Immunoglobuline

2. Diffusion érythrocytaire de certains médicaments: blood-to-plasma ratio:

Lors d'une EERC, ignorer la distribution érythrocytaire revient à faussement majorer son efficacité

Perrotet. Valganciclovir. JAC 2008

3. Même le sang frais subit une hémolyse spontanée, visible à l'œil nu passé 1 heure

(Yu Front Physiol 2004)

L'hémolyse induit deux conséquences pharmacocinétiques majeures :

Modification des volumes: ↘ volume globulaire (hématocrite) et ↗ du volume plasmatique

4. Liaison de l'hémoglobine plasmatique à de très nombreux médicaments

Kornguth ML et coll J Infect Dis 1976

**Aucune étude utilisant du sang dilué – reconstitué n'a contrôlé les phénomènes d'hémolyse:
Mesures répétées de l'hématocrite, de la kaliémie, des LDH, de l'hémoglobine plasmatique**



Pourquoi du sang pour étudier la séquestration des médicaments par les DM-CEC?

L'utilisation du sang révèle la méconnaissance du problème fondamental

Le problème fondamental de l'étude de l'interaction médicaments-DM-CEC est l'étude de l'interaction d'un médicament donné avec un filtre donné

Il s'agit ni plus ni moins d'étudier in vitro les caractéristiques de la liaison intrinsèque d'un médicament et du filtre

La méthode in vitro doit exposer le médicament au filtre avec le moins d'interférence possible

Ces constatations nous paraissent justifier scientifiquement les méthodes utilisant des solutions cristalloïdes qui représentent rien de moins que l'ultrafiltrat plasmatique contenant la forme libre du médicament

Un avantage corollaire des études aux solutions cristalloïdes va être de permettre **d'étudier dans le temps ces phénomènes de séquestration**



Séquestration des médicaments par les dispositifs médicaux au cours d'une circulation extracorporelle



Circuit NeckEpur®: la même chose qu'en réel mais une poche de 5 litres remplace le patient et son sang
In vitro « large scale »



Etude NeckEpur de la séquestration des aminoglycosides dans le filtre ST®

Débit de diafiltration 4L/h

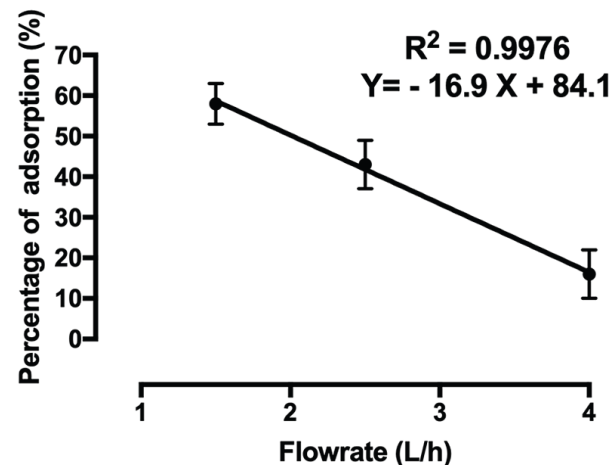
	Dia/filtration %	Séquestration %
Gentamicine	34	66
Tobramycine	57	44
Amikacine	84	16

Baud et coll Therapies 2021

Débit de diafiltration 1,5L/h

	Diafiltration	Séquestration
Gentamicine	27	73
Tobramycine	37	63
Amikacin	42	58

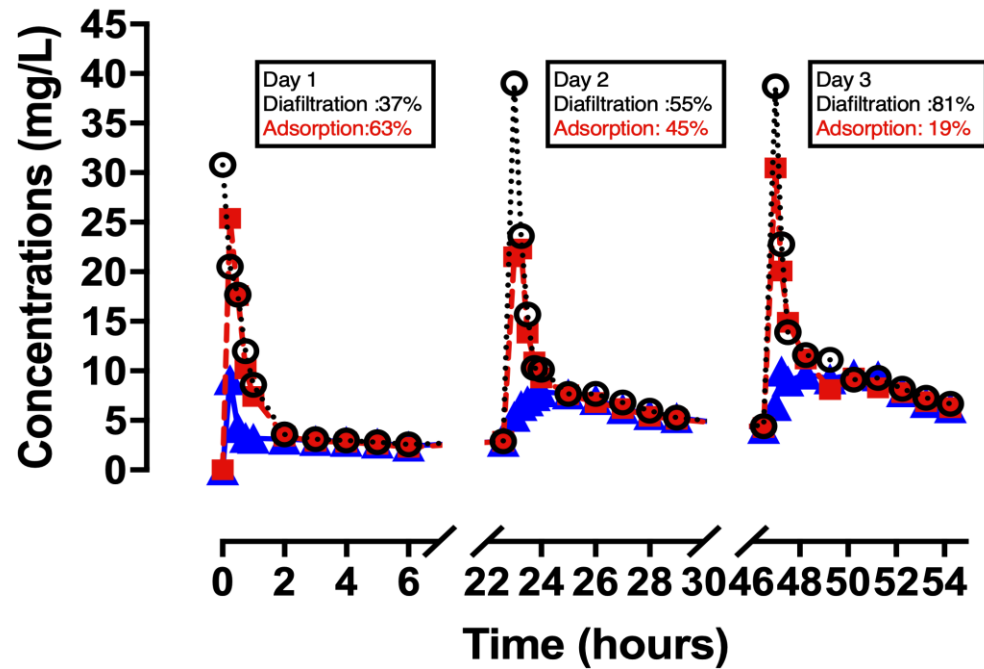
Etude pour l'amikacine des variations du débit de diafiltration sur la séquestration



Baud et coll IJAO 2020



Évaluation de la séquestration et du relargage de la gentamicine sur 54 h en utilisant le filtre ST[®]150 en utilisant la méthode NeckEpur[®]



Relargage spontané pendant 18 h
Dose de charge quotidienne: 200 mg

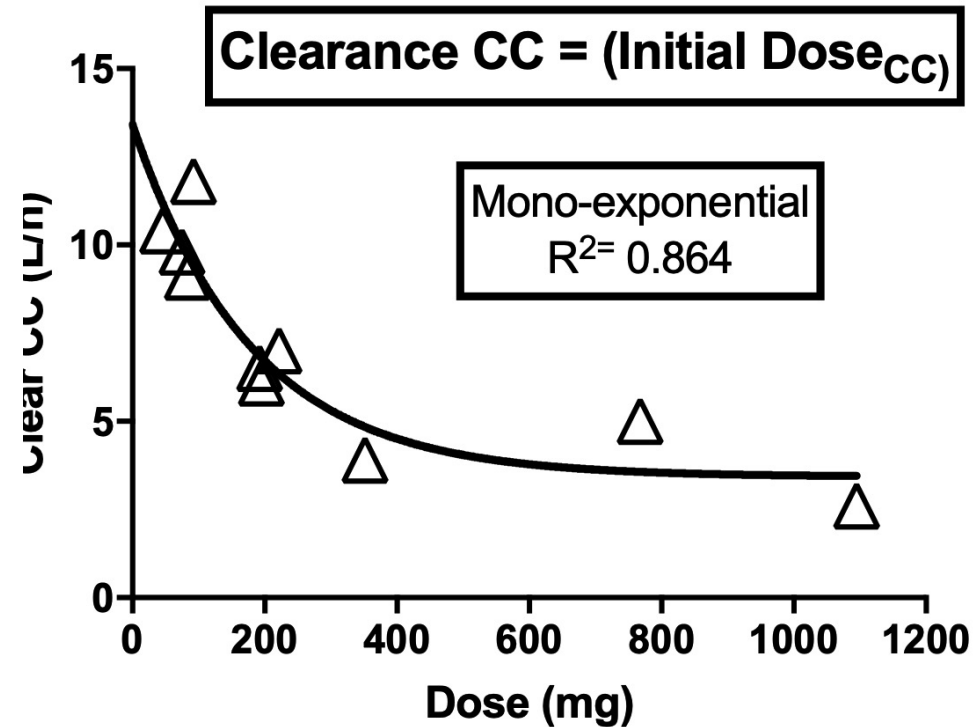
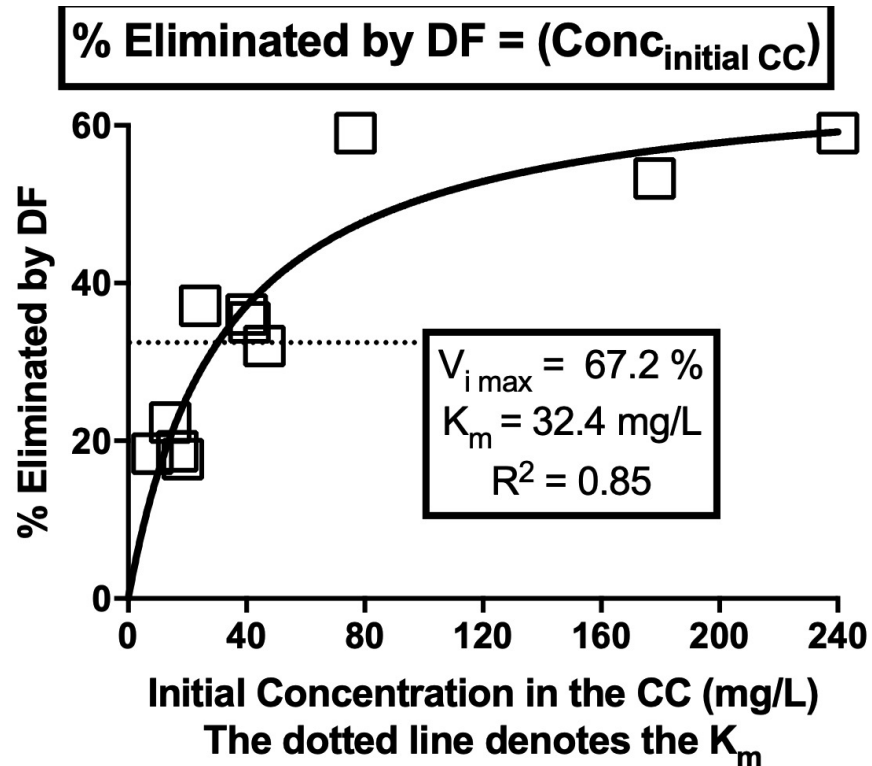
	Jour 1	Jour 2
Exp 1 (mg)	12.0	32.2*
Exp 2 (mg)	15.6	35.4*

Baud F et al Int J Artif Org 2021

Panel B - Manip 2



Caractérisation pharmacocinétique de la séquestration de la gentamicine dans le filtre ST[®] Baxter – Gambro par le modèle NeckEpur[®]





Conséquences cliniques

Actuellement aucune, dans la mesure où beaucoup d'études in vitro avec le modèle clos utilisant du sang sont négatives.

Mais!!!

En ECMO \pm EERC

Rapport de 2 cas cliniques de sous-dosage en ECMO
(Branick: Ambisome[®] 2019. Mathieu: voriconazole 2021)

Un cas de relargage de voriconazole en ECMO (Spriet 2009)

En EERC

Raphalen: un cas Caspofungine et ST[®] 150 déclaré en PV et publié (*Thérapies* 2020)

Trois autres cas déclarés en PV avec la ST[®] 150

Inefficacité de l'action préventive de la caspofungine et ST[®] 150 contre *Aspergillus fumigatus*

Inefficacité curative de l'Ambisome[®] et ST[®] 150 contre une candidémie à *Candida* sensible

Inefficacité préventive de l'Ambisome[®] et ST[®] 150 contre *Aspergillus fumigatus*

Ces trois cas sont décédés



Conclusions

- Le cumul d'erreurs méthodologiques expliquent le retard pris dans l'étude des interactions entre DM-CEC et médicaments.
- Ces études sont des études de « binding » dont l'étude ne doit pas être gênée par des facteurs extrinsèques.
- L'étude et la caractérisation de la liaison médicament-filtre est possible. Il doit cependant y avoir autant d'études que de couples médicaments-filtres. Toute extrapolation est actuellement hasardeuse (cf classe des aminosides).
- Cette situation d'indécision est favorable aux fabricants de DM-CEC, Mais elle est source de difficulté voire d'échec thérapeutique dont la sanction en soins intensifs est souvent un décès. Elle peut être la source d'erreur d'appréciation en induisant une inefficacité apparente de nouveaux médicaments lors d'essais cliniques chez des patients sous EERC



Conclusions 2/2

1. Si vous êtes impliqués dans l'achat des dispositifs:
Interrogez le fabricant de membrane sur le risque de séquestration ,
2. Si vous animez un comité de DM médicaments:
Sensibilisez les cliniciens concernés
3. Si vous êtes correspondant de PV ou Materiovigilance:
Evoquez une éventuelle séquestration en cas d'inefficacité thérapeutique chez un patient en circulation extra corporelle