

Dispositifs médicaux avec circulation extracorporelle. Méthodes d'études in vitro. Avantages-inconvénients

Professeur Frédéric BAUD

Département Anesthésie-Réanimation-SAMU de Paris, Université de Paris Centre, EA7323

Les phénomènes de sorption dans les biomatériaux, incluant désorption et adsorption de composés organiques, sont un phénomène connu (1). L'adsorption des médicaments est donc un effet adverse attendu des dispositifs médicaux avec circulation extracorporelle (DM-CEC). Elle a été rapportée lors de sessions d'hémodiafiltration intermittente dans les années 70 (2) puis avec tous les autres DM-CEC. Cet effet adverse peut aboutir à une perte d'activité voire à un échec thérapeutique de traitements essentiels, notamment anti-infectieux, qui n'est évoqué que lors de cas cliniques. Cet effet adverse a motivé une recherche expérimentale pour en étudier les mécanismes et proposer des mesures de compensation. A ce jour les modèles couramment utilisés ont failli dans cette espérance. Cet échec résulte de causes multiples incluant le problème de classification des DM-CEC et des modèles utilisés. Il convient de classer ceux-ci conformément aux principes de la théorie des systèmes biologiques en deux classes : les systèmes clos (ECMO, hémoperfusion non spécifique et spécifique) et les systèmes ouverts (tous les systèmes d'épuration extra-rénale). La différence se fait selon l'existence (systèmes ouverts) ou non (système clos) d'un perméat liquide. Cette différence conditionne les paramètres à mesurer et les calculs qui peuvent être effectués. Utiliser un modèle clos pour étudier un système ouvert questionne sur sa pertinence. Si la question est d'étudier l'interaction directe du médicament avec un filtre, l'utilisation de sang ou de plasma n'est pas appropriée car le sang est la partie du patient qui vient au contact du filtre. Ceci a été largement démontré en pharmacocinétique où l'utilisation du sang nécessite de connaître i) la pénétration intra-érythrocytaire des médicaments étudiés, ii) les taux de liaison aux protéines plasmatiques pouvant aller de 0 à 99% selon les médicaments, iii) pour avoir accès à la fraction libre du médicament (3). La mesure de cette fraction plasmatique libre n'est pas accessible à la mesure et pourtant indispensable en étude pharmacocinétique. Seule l'utilisation de solutés cristalloïdes donne accès à cette forme libre du médicament dans un équivalent d'ultrafiltrat plasmatique. La troisième limite des modèles in vitro provient de méthodologies inadéquates. La durée de ces études in vitro souvent limitées à quelques heures voire une heure (4) interpelle pour rendre compte de durées de suppléances se chiffrant en jours voire semaines, elle doit être pertinente cliniquement (5). Le nombre de répétition et les sites des mesures de plus en plus limités questionne par rapport aux principes d'étude de la dialyse. Enfin une surutilisation des modélisations pharmacocinétiques empêche les utilisateurs de se questionner sur l'existence des conditions requises par les équations pour leur utilisation. En effet l'adsorption ajoute un terme de clearance temps-dépendant qui peut être à la fois massif, précoce et transitoire qui sera masqué par la clearance temps-indépendant apportée par les processus tant de dialyse que de filtration à la fois permanents et constants, alors même que l'adsorption a pu induire une disparition de la concentration quantifiable de la fraction libre (6). Enfin les variations méthodologiques notables au gré des publications portent préjudice à la reproductibilité et à la comparaison des résultats. Une fois définie l'interaction directe médicament-filtre, il devient possible d'étudier des interactions plus complexes, indirectes, telles que celles pouvant résulter de la séquestration dans le filtre de protéines porteuses de médicaments et autres questions plus complexes.

Le Professeur Frédéric BAUD abordera ces considérations
lors de la session Adsorption et Choc septique,
le vendredi 10 décembre 2021, de 11h30 à 12h30

Références

1. Sahnoune M, Tokhadze N, Devemy J, Dequidt A, Goujon F, Chennell P, et al. Understanding and Characterizing the Drug Sorption to PVC and PE Materials. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2021;13(16):18594-603.
2. Kraft D, Lode H. Elimination of ampicillin and gentamicin by hemofiltration. *Klin Wochenschr*. 1979;57(4):195-6.
3. Mac-Kay MV, Fernandez IP, Herrera Carranza J, Sancez Burson J. An in vitro study of the influence of a drug's molecular weight on its overall (Cl_t), diffusive (Cl_d) and convective (Cl_c) clearance through dialysers. *Biopharm Drug Dispos*. 1995;16(1):23-35.
4. Roehr AC, Frey OR, Koerberer A, Fuchs T, Roberts JA, Brinkmann A. Anti-infective drugs during continuous hemodialysis - using the bench to learn what to do at the bedside. *Int J Artif Organs*. 2015;38(1):17-22.
5. Baud FJ, Seif V, Houze P, Raphaelen JH, Pilmis B, Carli P, et al. Elimination of three doses of gentamicin over three consecutive days using a polyacrylonitrile-derived filter: An in vitro assessment. *Int J Artif Organs*. 2021;44(10):641-50.
6. Baud FJ, Jullien V, Secretan PH, Houze P, Lamhaut L. Are we correctly treating invasive candidiasis under continuous renal replacement therapy with echinocandins? Preliminary in vitro assessment. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020:100640.