



La modélisation PK/PD peut-elle aider à lutter contre l'antibiorésistance ?

Aranzana-Climent V.^{1,2}, Chauzy A.^{1,2}, Grégoire N.^{1,2,3}, Marchand S.^{1,2,3}, Couet W.^{1,2,3}

¹INSERM U-1070, Poitiers, France; ²Faculté de Médecine-Pharmacie, Université de Poitiers, France; ³Laboratoire de Toxicologie-Pharmacocinétique, CHU de Poitiers, France

Problématique

- La lutte contre l'antibiorésistance est un des principaux enjeux de santé publique pour les années à venir. De nombreux appels d'offre nationaux ou internationaux ont été ouverts ces dernières années, préfigurant le plan antibiorésistance.
- Les microbiologistes occupent une place centrale dans la lutte contre l'antibiorésistance, en s'appuyant sur les méthodologies « omiques » modernes. Mais le mauvais usage des antibiotiques, incluant des schémas posologiques inappropriés, favorise l'émergence et le développement des résistances, or l'optimisation posologique des antibiotiques est complexe. Des sous-populations de bactéries résistantes peuvent apparaître en cours de traitement ou être préexistantes. Dans ce cas il peut être intéressant d'utiliser des doses de charge en début de traitement. Des combinaisons d'antibiotiques sont le plus souvent utilisées pour lutter contre les bactéries multi-résistantes (BMR), mais quelles sont les posologies optimales ?
- Les concepts usuels reposant sur la concentration minimale inhibitrice (CMI) ne permettent pas d'appréhender cette complexité, au contraire des modèles pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD) utilisés dans d'autres domaines.

Exemples de modélisations PK/PD appliquées aux antibiotiques

1 Antibiotique

AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY Antimicrobial Agents and Chemotherapy®

PHARMACOLOGY

Preclinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data To Support Cefoxitin Nebulization for the Treatment of *Mycobacterium abscessus*

Shachi Mehta,^{a,b} Vincent Aranzana-Climent,^{a,b} Blandine Rammaert,^{a,b,c} Nicolas Grégoire,^{a,b} Sandrine Marchand,^{a,b,c} William Couet,^{a,b,c} Julien M. Buyck^{a,b}

- Mycobacterium abscessus* est un agent pathogène émergent responsable d'infections pulmonaires chroniques et résistant à la plupart des antituberculeux.
- Le traitement actuel repose sur une trithérapie : céfoxitine (FOX) + amikacine + clarithromycine mais conduit dans la plupart du temps à un échec thérapeutique.
- Objectif : caractériser la pharmacodynamie *in vitro* de la FOX vis-à-vis d'une souche de *M. abscessus*

Fig 1. Représentation schématique du modèle PK/PD final.

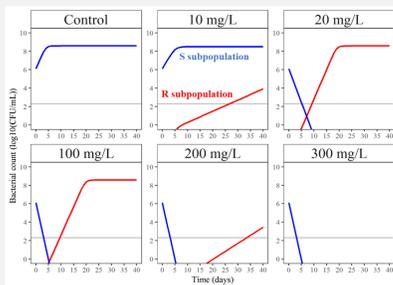


Fig 2. Simulation des comptages bactériens en fonction du temps à différentes concentrations de FOX à partir du modèle PK/PD final.

- Ces résultats suggèrent que les schémas posologiques de FOX par voie parentérale ($C_{max, libre} = 50$ mg/L) utilisés chez les patients pour le traitement de *M. abscessus* ne sont pas suffisants pour réduire la charge bactérienne.

1 Antibiotique + 1 « Booster »

Citation: CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol. (2019) XX, 1–10; doi:10.1002/psp4.12452

ARTICLE

Semimechanistic Pharmacodynamic Modeling of Aztreonam-Avibactam Combination to Understand Its Antimicrobial Activity Against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria

Alexia Chauzy,^{1,2,†} Bruna Gaezler Silva Torres,^{2,2,†} Julien Buyck^{1,2}, Boudewijn de Jonge¹, Christophe Adler^{1,†}, Sandrine Marchand^{2,4}, William Couet^{2,4,†} and Nicolas Grégoire^{1,2}

- L'aztreonam-avibactam (ATM-AVI) est une nouvelle association β -lactamine-inhibiteur de β -lactamases en cours de développement pour traiter les infections sévères causées par des bactéries multi-résistantes.
- Une précédente étude (Sy et al. CPT, 2017) a montré que l'AVI présentait 3 mécanismes d'action différents : inhibition des β -lactamases, effet bactéricide intrinsèque et potentialisation de l'activité bactéricide de l'ATM.
- Objectifs : quantifier la contribution de chacun des 3 effets de l'AVI à l'effet combiné total.

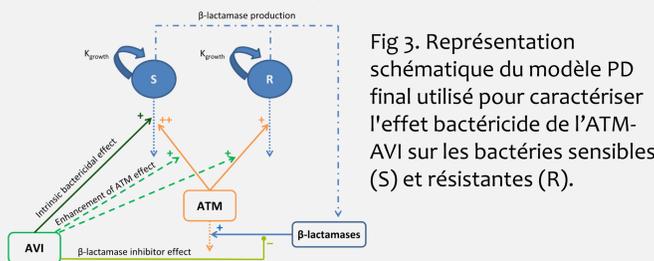


Fig 3. Représentation schématique du modèle PD final utilisé pour caractériser l'effet bactéricide de l'ATM-AVI sur les bactéries sensibles (S) et résistantes (R).

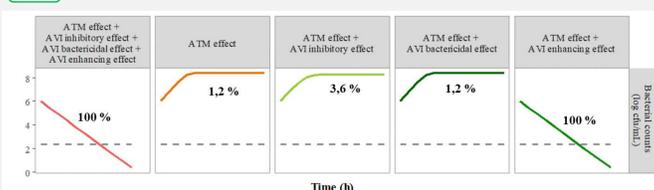


Fig 4. Simulations des différents effets de l'AVI sur les comptages bactériens en réponse à des concentrations cliniques constantes d'ATM (25 mg/L) et d'AVI (4.5 mg/L), chez une souche de *E. cloacae*.

- Selon les simulations du modèle, l'activité bactéricide de l'association ATM-AVI serait principalement expliquée par l'effet potentialisateur de l'AVI et ce malgré sa capacité à prévenir la dégradation de l'ATM de manière efficace.

2 Antibiotiques

Use of a semi-mechanistic PK-PD model to quantify the combination effect of polymyxin B and minocycline against polymyxin-resistant *Acinetobacter baumannii*

Vincent Aranzana-Climent, Julien M. Buyck, Lena E. Friberg, Younes Smani, Jerónimo Pachón Díaz, Emma Marquizeau, William Couet, Nicolas Grégoire

Article soumis

- Acinetobacter baumannii* est l'une des BMR les plus difficiles à traiter, responsable d'infections nosocomiales opportunistes dans le monde entier.
- Face à ces résistances, des antibiotiques de dernier recours tels que la polymyxine B (PMB) sont utilisés en association avec d'autres antibiotiques comme dernière ligne de défense.
- Objectif : évaluer les déterminants *in vitro* de l'efficacité de l'association PMB/minocycline (MIN) contre une souche de *A. baumannii* résistante à la polymyxine.

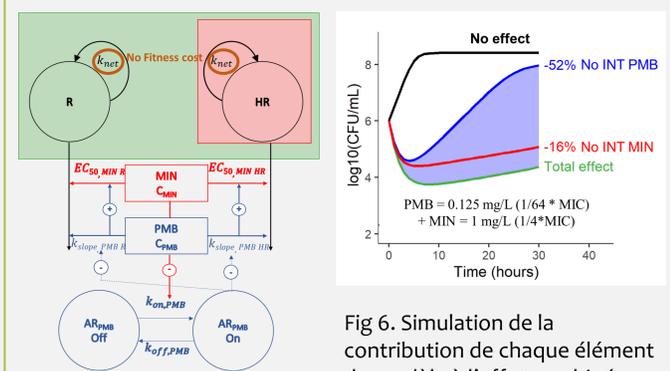


Fig 5. Représentation schématique du modèle final caractérisant la synergie entre PMB et MIN, incluant une sous-population résistante (R) et une hyper-résistante à la PMB (HR).

- Le modèle PK/PD semi-mécanistique a montré une forte synergie entre les deux antibiotiques, principalement dans le sens augmentation de l'activité de la MIN par la PMB.

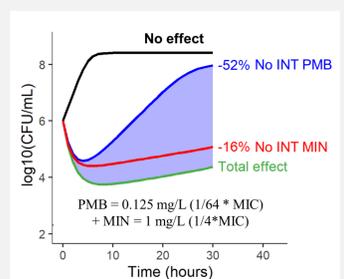


Fig 6. Simulation de la contribution de chaque élément du modèle à l'effet combiné global. No INT PMB/MIN : simulation sans prendre en compte la potentialisation par la PMB ou la MIN de l'autre molécule.

Conclusion

- Le traitement des infections sévères à germes multi-résistants requiert l'optimisation des posologies des antibiotiques utilisés seuls ou, le plus souvent, en combinaison.
- La modélisation PK/PD semi-mécanistique constitue une approche moderne originale permettant cette optimisation.