

CONTRÔLE ADAPTATIF PHARMACOCINETIQUE PHARMACODYNAMIQUE DES THÉRAPEUTIQUES ANTI-INFECTIEUSES

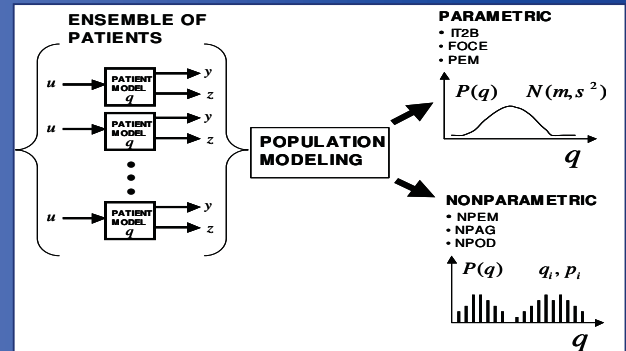
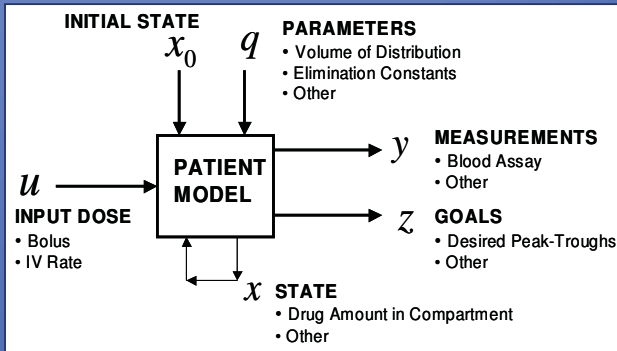


Pascal Maire, Gérard Carret, Jean-Pierre Flandrois
Laurent Bourguignon, Sylvain Goutelle

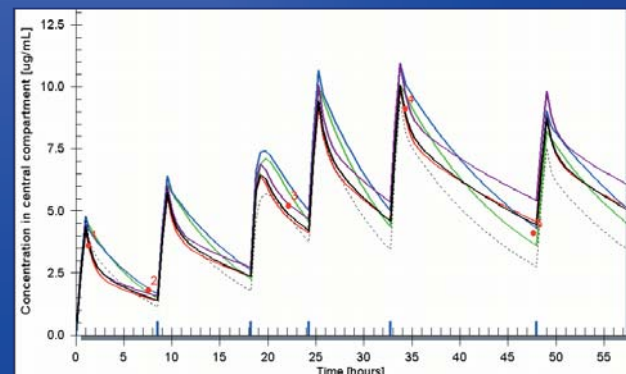
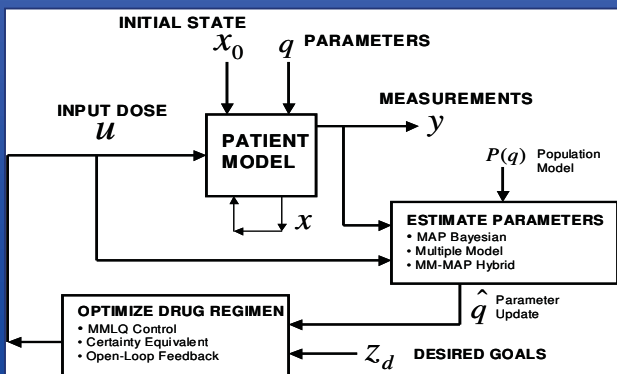
UMR CNRS 5558 – BioMath-Santé
Microbiologie Quantitative
Modélisation et Pharmacocinétique Appliquée



Les effets des médicaments sont affectés d'une **large variabilité inter- et intra-individuelle**, tant pharmacocinétique que pharmacodynamique. Il est donc nécessaire, en pratique clinique, **d'estimer puis de contrôler la variabilité** lors de l'utilisation de médicaments dont l'efficacité et/ou la toxicité doivent atteindre des **valeurs cibles** définies préalablement par le clinicien en fonction du *contexte clinique*. Depuis 1986, nous nous sommes donnés pour objectifs de **décrire, estimer et contrôler la variabilité** de la thérapeutique, tout particulièrement anti-infectieuse, chez des patients très âgés, population très hétérogène, à risques, notamment infectieux. Chez ces patients, durant les années 1990, nous avons utilisé et validé des techniques d'adaptation de posologie basées sur des modèles compartimentaux pharmacocinétiques (PK) ayant pour cible des concentrations sériques, fonctionnant avec des **estimateurs et contrôleurs bayésiens gaussiens** (MAP : Maximum a posteriori probability). Simultanément nous avons développé des **modèles pharmacodynamiques** (PD) connectés pour simuler : (1) les concentrations dans des tissus pathologiques (*i.e.* : végétations d'endocardites bactériennes, parenchyme pulmonaire, tissus osseux), (2) les effets résultant (*i.e.* : croissance bactérienne et bactéricidie).



Désormais, le problème général en infectiologie est, pour les thérapeutiques combinant plusieurs antibiotiques, de quantifier et minimiser les relations très variables entre les doses administrées des différents produits, les concentrations sériques obtenues, les interactions potentielles notamment sur les voies d'élimination, les effets thérapeutiques et toxiques partagés, l'observance et l'évolution clinique du patient. En liaison avec le Laboratoire de Pharmacocinétique de l'Université de Californie du Sud, nous utilisons maintenant des logiciels de pharmacocinétique de population non paramétrique pour capturer ces relations avec robustesse et précision ainsi qu'un contrôleur à Modèles Multiples (MM) pour calculer les posologies nécessaires pour atteindre des cibles thérapeutiques avec une précision maximale (minimisation des erreurs carrées pondérées).



Nos objectifs pour les années à venir sont donc désormais :

1. de poursuivre le développement de modèles de diffusion d'antibiotiques dans différents tissus pathologiques et de corréler les résultats des simulations résultantes aux pratiques cliniques actuellement en usage,
2. de modéliser et simuler des pharmacocinétiques / pharmacodynamies intracellulaires et/ou intrabactériennes,
3. de modéliser et simuler plus finement la croissance bactérienne et la bactéricidie en intégrant une approche populationnelle non paramétrique bactérienne (sous-populations mutantes et/ou résistantes),
4. de développer des techniques MM d'adaptation de posologies pour des thérapeutiques anti-infectieuses combinées basées sur des modèles interconnectés.