

41<sup>e</sup>

RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE  
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSE

LUNDI 13 & MARDI 14  
DÉCEMBRE 2021

PALAIS DES CONGRÈS • PARIS



# Méthodes d'étude des effets combinés des antimicrobiens

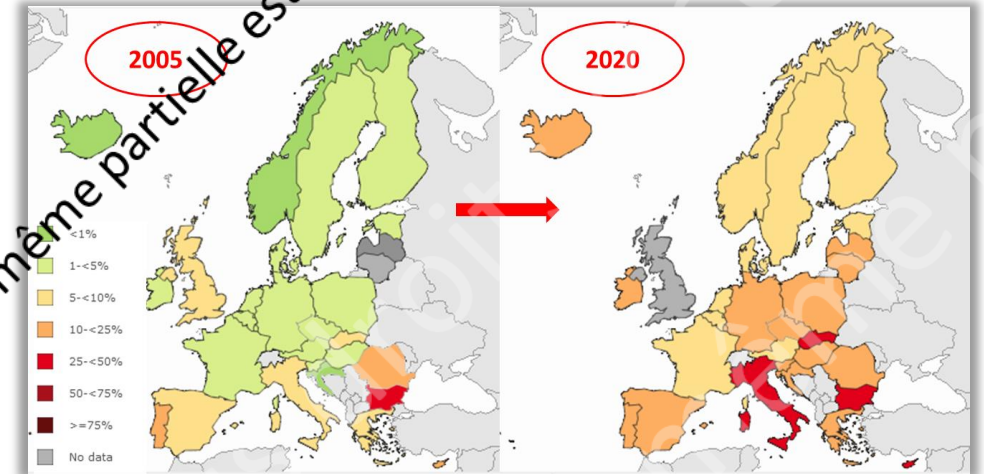
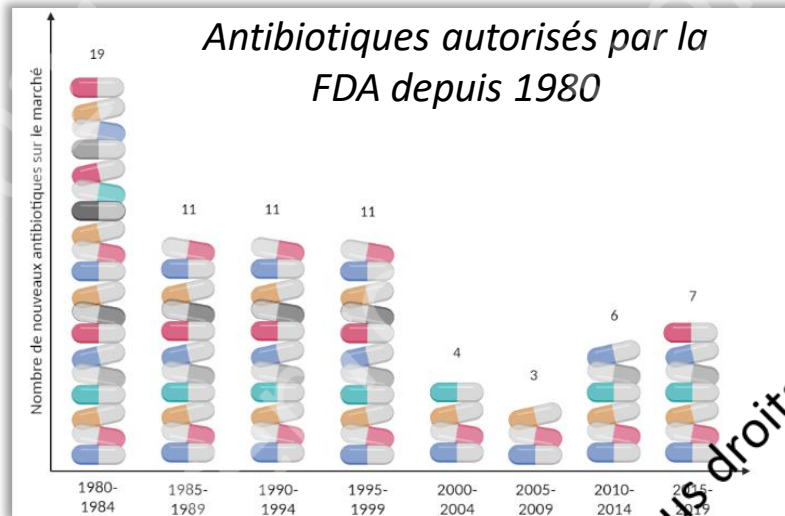
Alexia Chauzy

INSERM U1070 « Pharmacologie des anti-infectieux »



# L'antibiorésistance : un problème de santé publique mondial

- Pathogènes capables de devenir résistants à tous les antibiotiques disponibles en monothérapie de plus en plus fréquents



% E. coli résistant aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération en 2005 et 2020

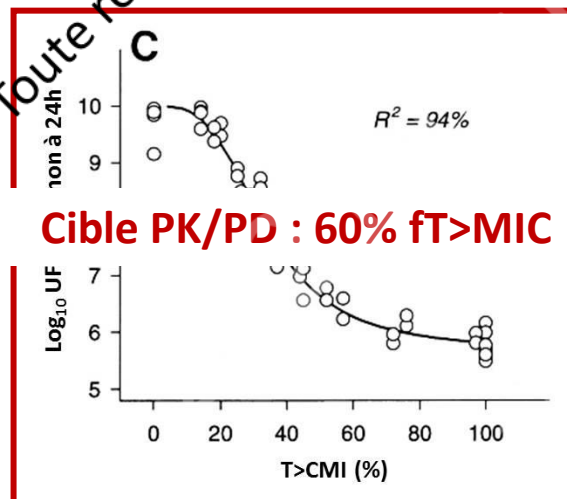
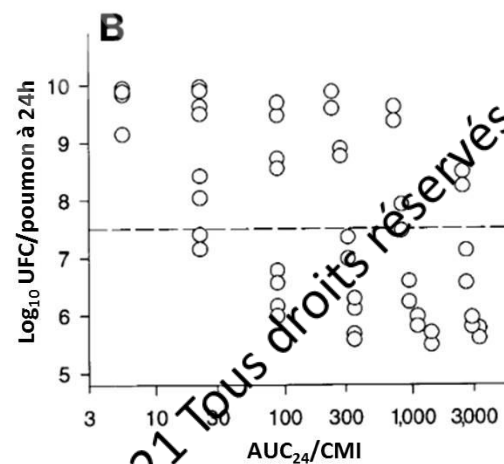
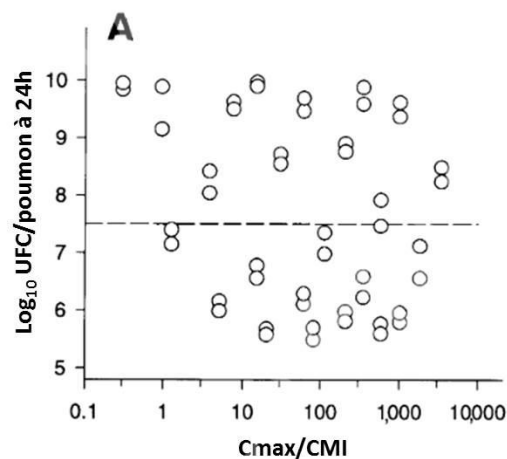
Options thérapeutiques limitées : baisse des investissements privés et manque d'innovation dans la mise au point de nouveaux antibiotiques

Utilisation des antibiotiques disponibles en association

# Les antibiotiques en association

Choix des combinaisons de manière empirique en raison du manque de données systématiques

- Difficile de comparer des traitements combinés à des monothérapies dans les études cliniques pour des raisons éthiques
- Pas d'optimisation des schémas posologiques à partir de principes PK/PD



↳ Probabilité d'atteindre la cible (PTA)

Quelle cible pour l'association de antibiotiques ?



# Les antibiotiques en association

- Études précliniques bien conçues et analyse des données nécessaires pour :

## Comprendre les interactions

médicamenteuses

Permettre l'optimisation :

**1) Choix**

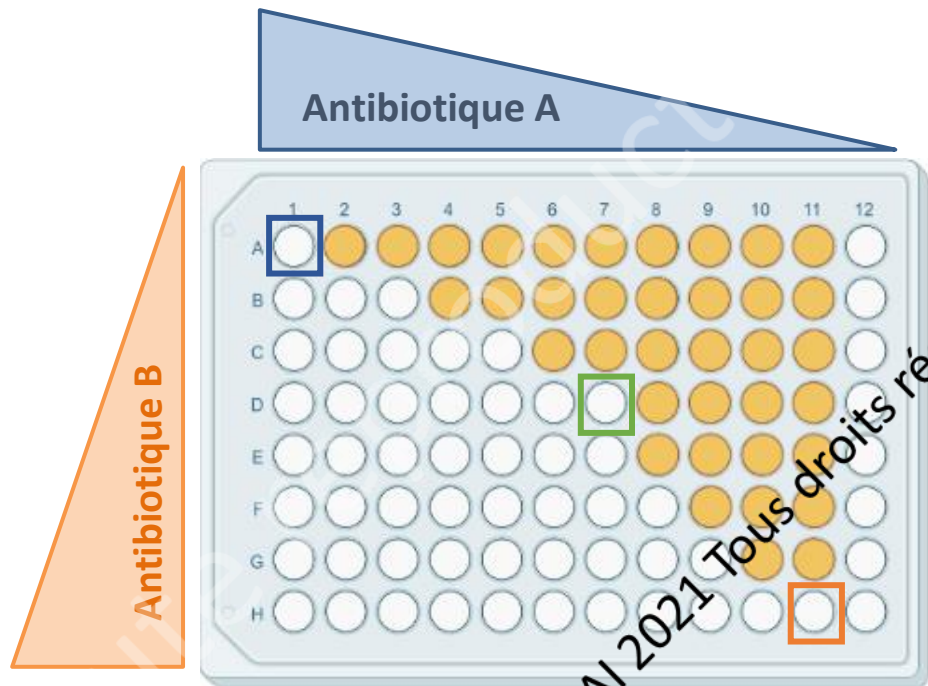
**2) Schémas posologiques**

des antibiotiques en association

- Maximiser la destruction des bactéries
- Prévenir l'émergence de résistance
- Transposer en clinique les schémas en combinaison optimisés

# Méthodes traditionnelles d'évaluation de la synergie antibactérienne

## 1) Méthode des Checkerboard : méthode basée sur la CMI



### Indice FIC

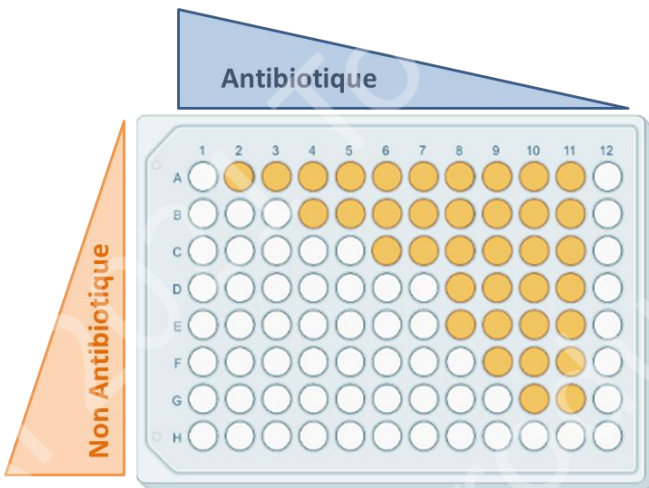
$$FIC = \frac{CMI_{A/B}}{CMI_A} + \frac{CMI_{B/A}}{CMI_B}$$

$FIC \leq 0.5$	synergie
$0.5 < FIC \leq 1$	additivité
$1 < FIC \leq 4$	indifférence
$FIC > 4$	antagonisme

Non applicable pour les associations  
antibiotique-molécule non antibiotique

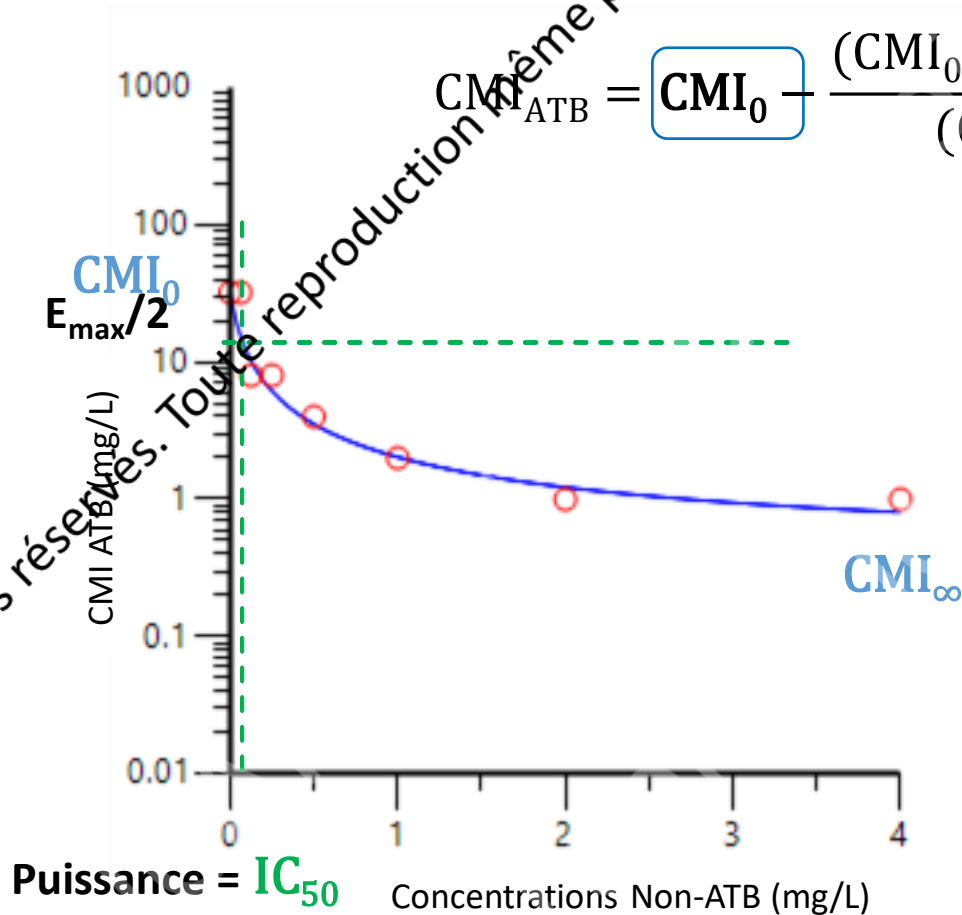
# Cas particulier des associations antibiotiques – molécules non antibiotique

## Checkerboard



$CMI_{ATB}$  versus concentrations non-ATB analysées avec :

un modèle  $E_{max}$  d'inhibition



$$CMI_{ATB} = CMI_0 - \frac{(CMI_0 - CMI_{\infty}) \times C_{non-ATB}}{(C_{non-ATB} + IC_{50})}$$

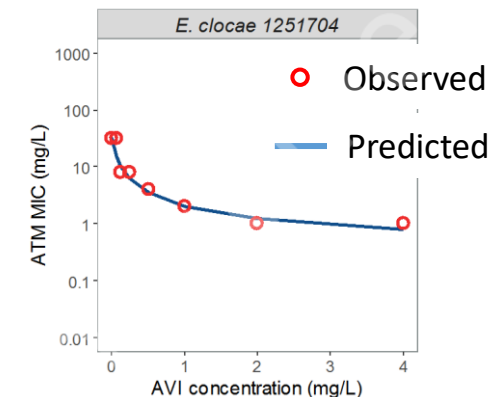
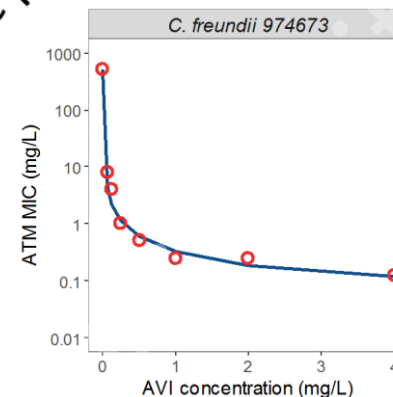
Efficacité =

# Cas particulier des associations antibiotiques – molécules non antibiotique

- Comparaison de l'activité de l'avibactam sur la CMI de l'aztréonam entre différentes souches en termes de:

**Efficacité** ( $CMI_0/CMI_\infty$  compris entre 100 et 10 000)

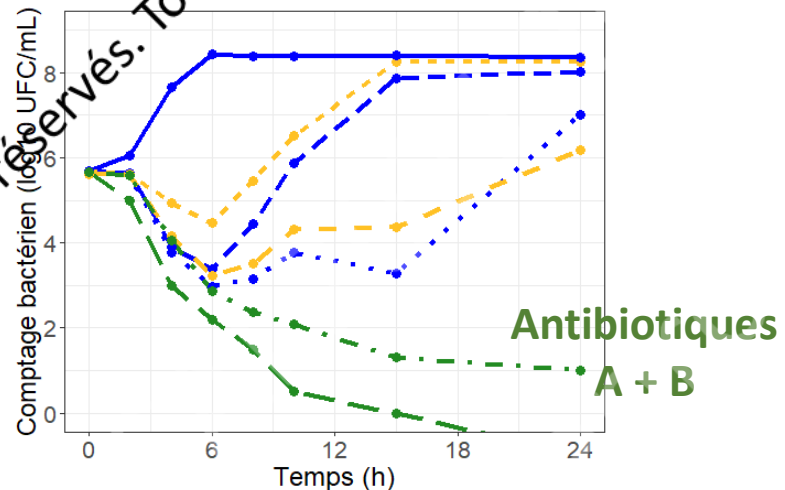
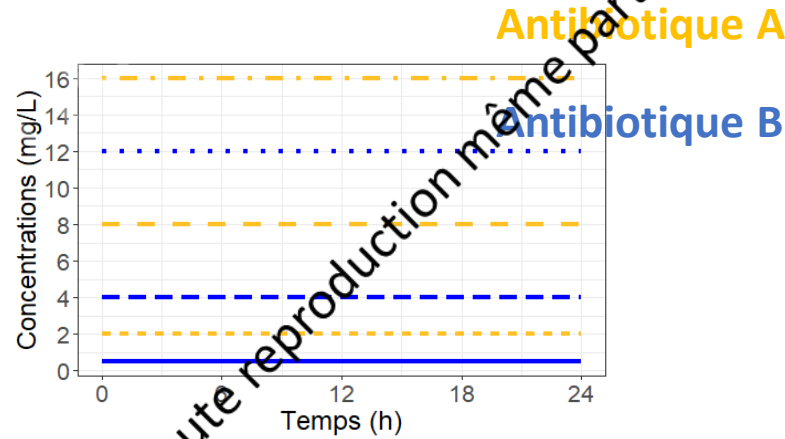
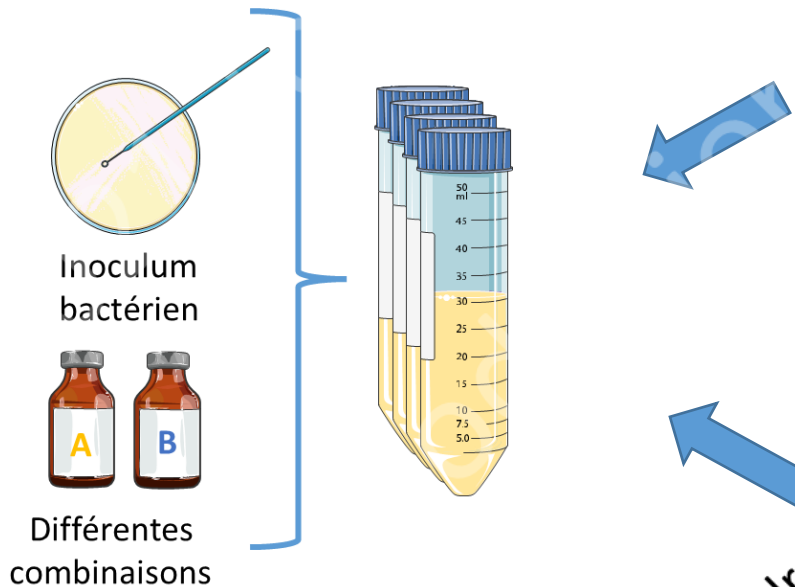
**Puissance** ( $IC_{50}$  compris entre 0.00022 et 0.053 mg/L)



Pathogène	β-lactamases	Parameter estimate (RSE%)			
		$CMI_0$ (mg/L)	$CMI_\infty$ (mg/L)	Efficacité	Puissance $IC_{50}$ (mg/L)
<i>Citrobacter freundii</i> 974673	HV-12(2be), TEM-OSBL(2b), CTX-M-3, CMY-34, NDM-1	511 (32)	0.05 (83)	10068	0.00053 (38)
<i>Enterobacter cloacae</i> 1251704	TEM-OSBL(b), VIM-1	33 (30)	0.37 (84)	90	0.053 (47)

# Méthodes traditionnelles d'évaluation de la synergie antibactérienne

## 2) Courbe de bactéricidie : time-kill curves



- Concentrations constantes
- Choix des concentrations : idéalement matrice 3x3

- Dénombrement des bactéries au cours du temps
- Durée : 24h

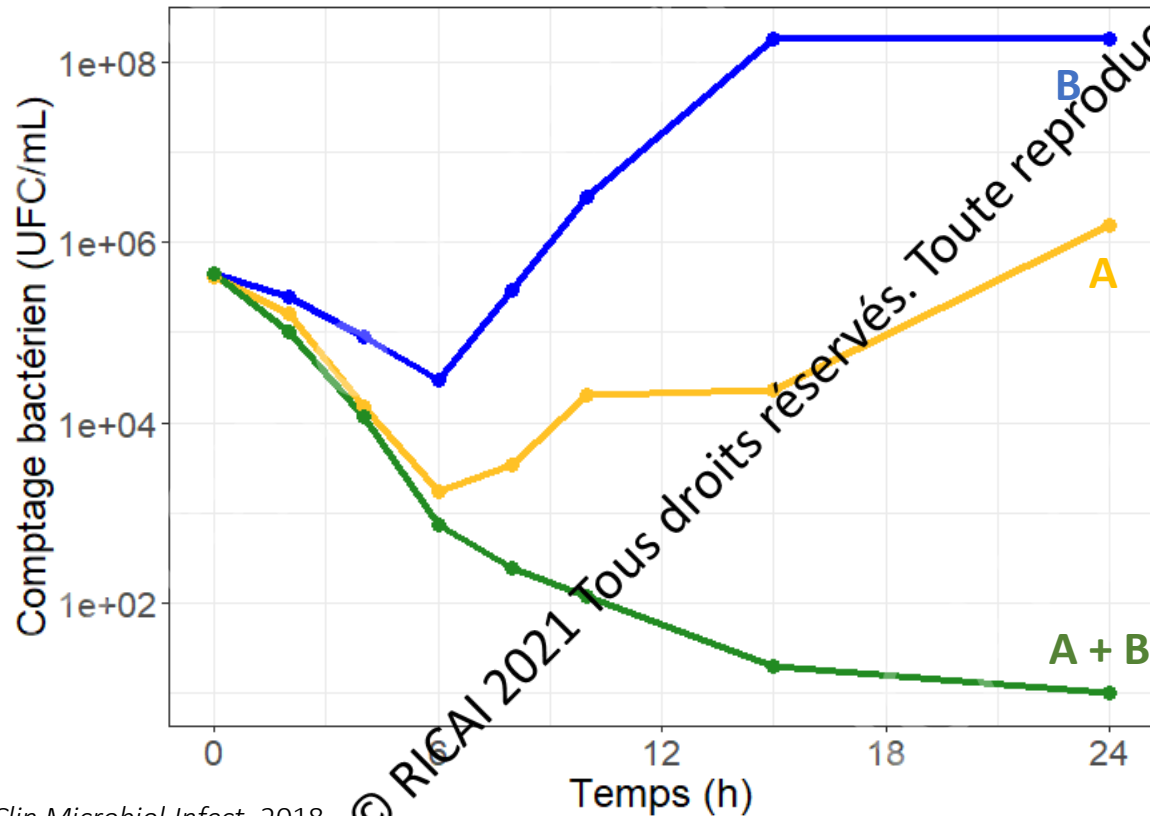
➤ Comparaison de la combinaison à la molécule la plus efficace en monothérapie



# Méthodes traditionnelles d'évaluation de la synergie antibactérienne

## 2) Courbe de bactéricidie : time-kill curves

Détermination du **log ratio (LR)** entre les aires sous la courbe des UFC

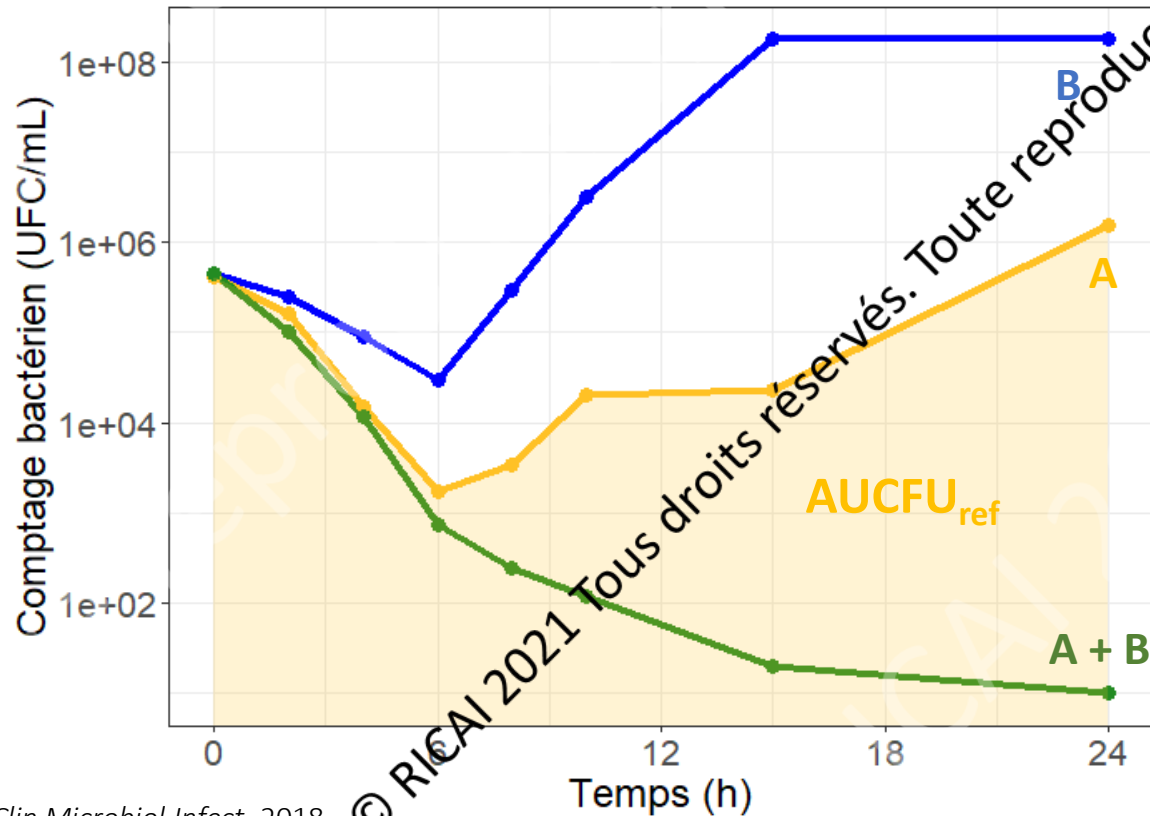


© RICAI 2021 Tous droits réservés.

# Méthodes traditionnelles d'évaluation de la synergie antibactérienne

## 2) Courbe de bactéricidie : time-kill curves

Détermination du **log ratio (LR)** entre les aires sous la courbe des UFC

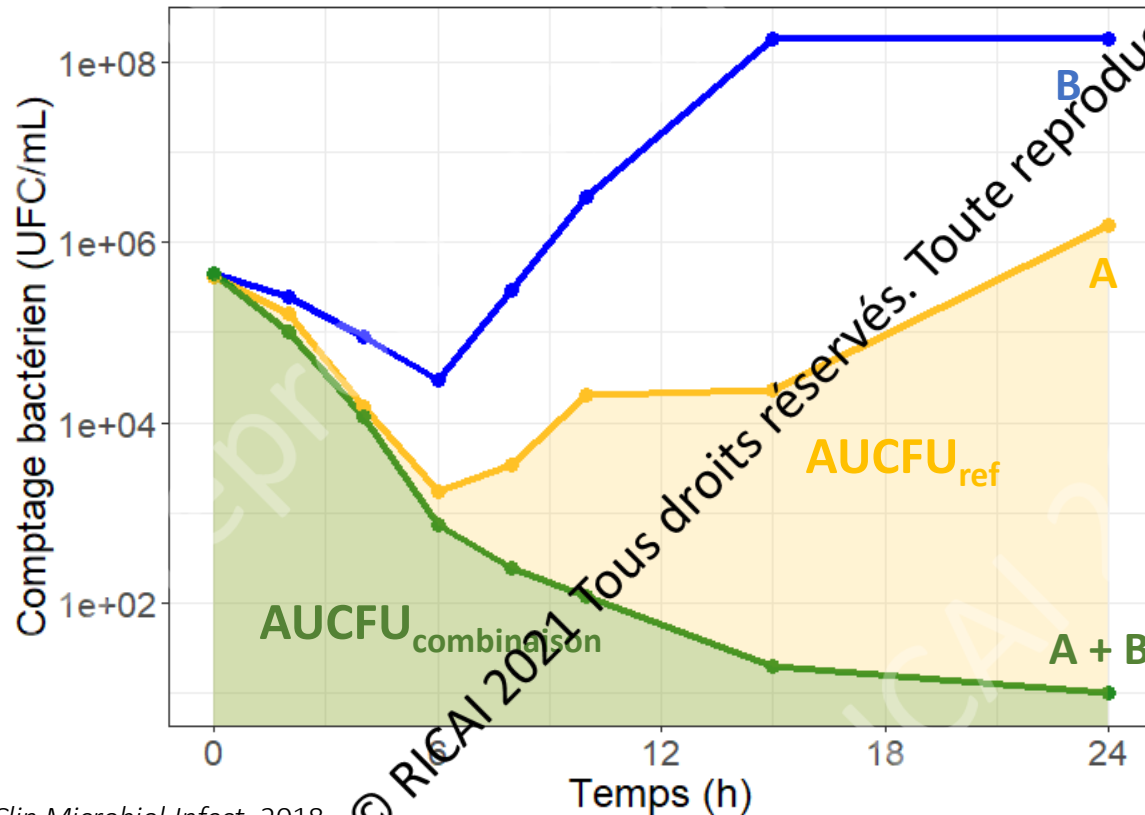


© RICAI 2021 Tous droits réservés.

# Méthodes traditionnelles d'évaluation de la synergie antibactérienne

## 2) Courbe de bactéricidie : time-kill curves

Détermination du **log ratio (LR)** entre les aires sous la courbe des UFC



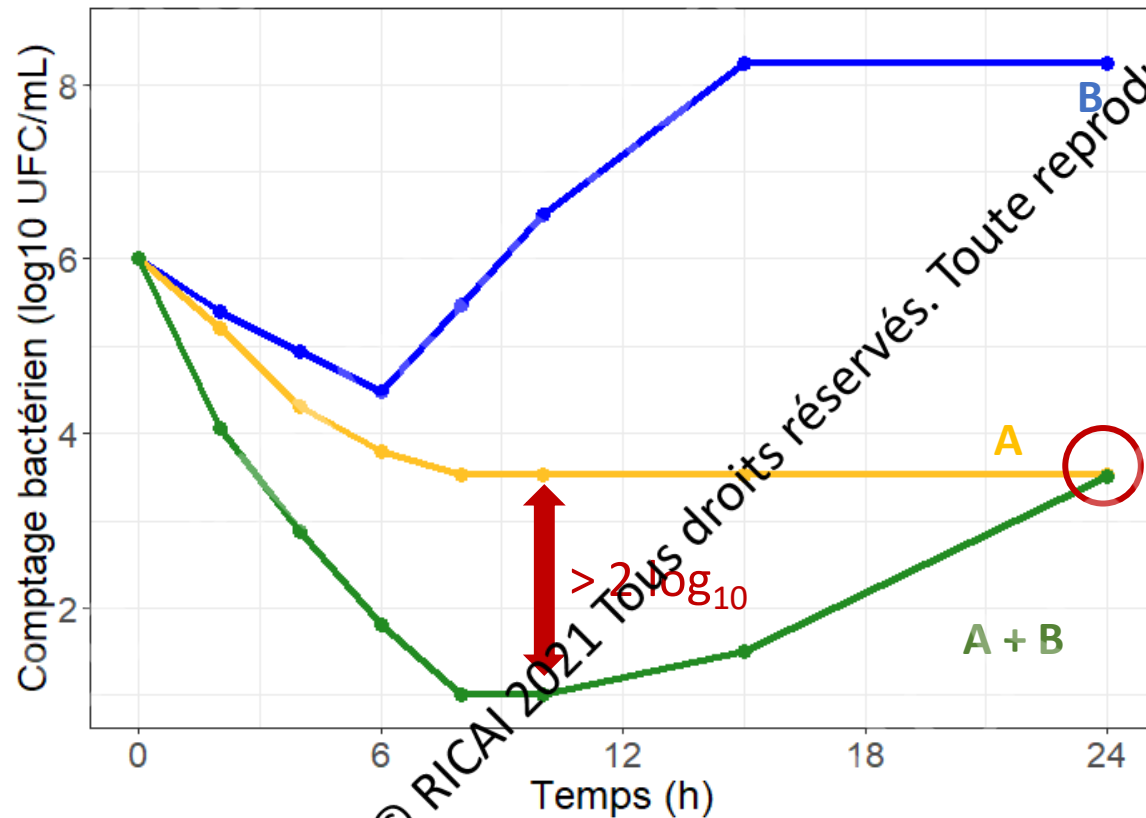
$$LR = \log_{10} \left( \frac{AUCFU_{combinaison}}{AUCFU_{ref}} \right)$$

LR = 0	Pas de réduction des UFC
LR = -1	90% de réduction des UFC
LR = -2	99% de réduction des UFC

# Méthodes traditionnelles d'évaluation de la synergie antibactérienne

## 2) Courbe de bactéricidie : time-kill curves

Comparaison de la diminution de la densité bactérienne : **variation de log**



Synergie définie par un écart  $\geq 2 \log_{10}$  UFC/mL entre la combinaison et la monothérapie la plus active à un **temps donné**

*Différence de  $2 \log_{10}$  vs inoculum initial*

*Même changement de densité bactérienne à 24h*

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

# Limites des méthodes traditionnelles d'évaluation de la synergie antibactérienne

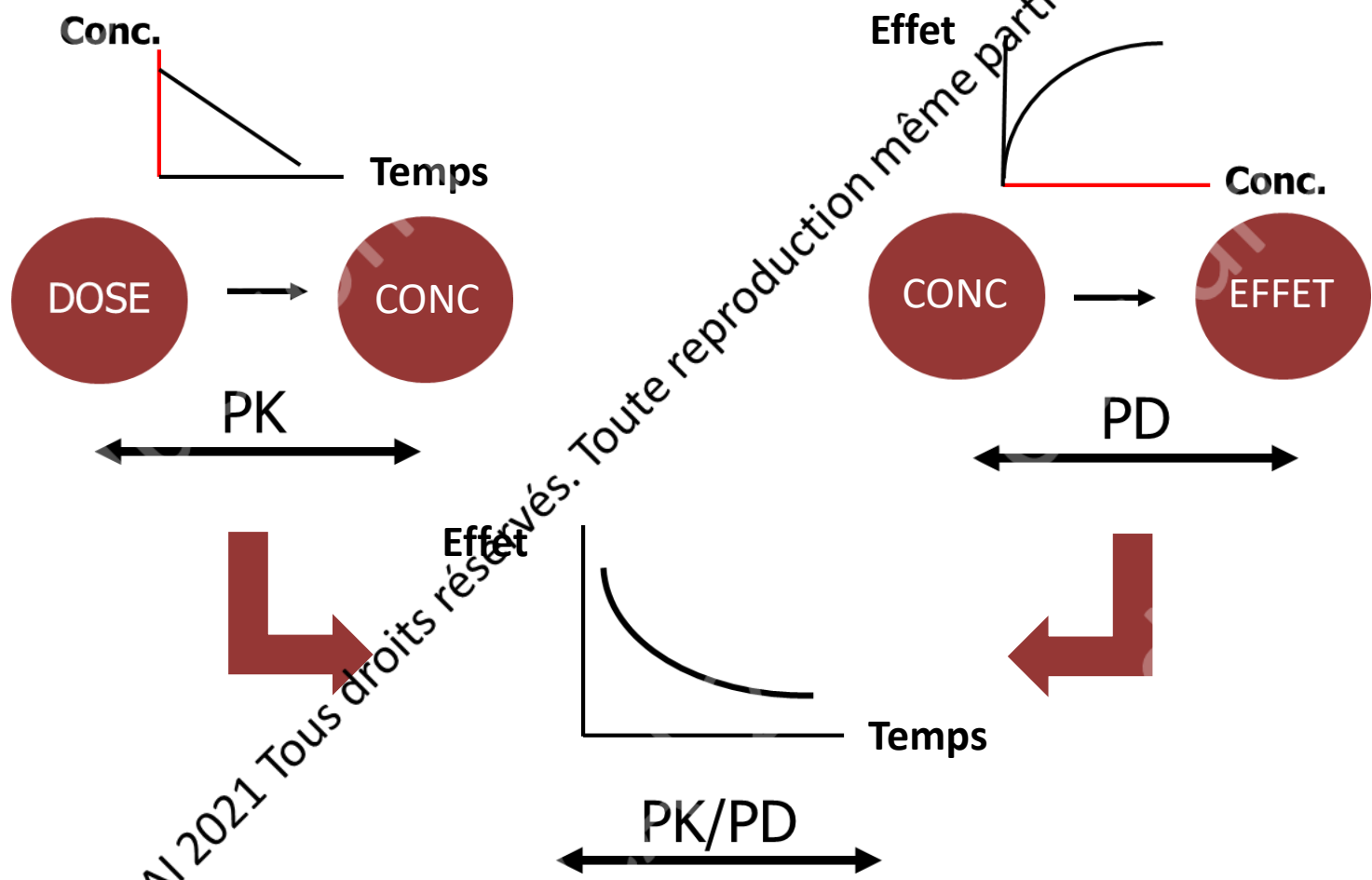
Méthodes très utiles lors des **premières étapes de screening** mais qui présentent certaines limites :

- **L'activité totale de l'association n'est pas considérée** : la synergie ne doit pas être le seul élément à prendre en compte
- Détermination d'une **réponse moyenne** sur 24h ou à un temps donné
- La **variation de l'effet au cours du temps** n'est pas prise en compte
- **Concentrations constantes**
- Ne permet pas l'**optimisation des schémas posologiques**

**Modélisation PK/PD peut répondre à ces limites**

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

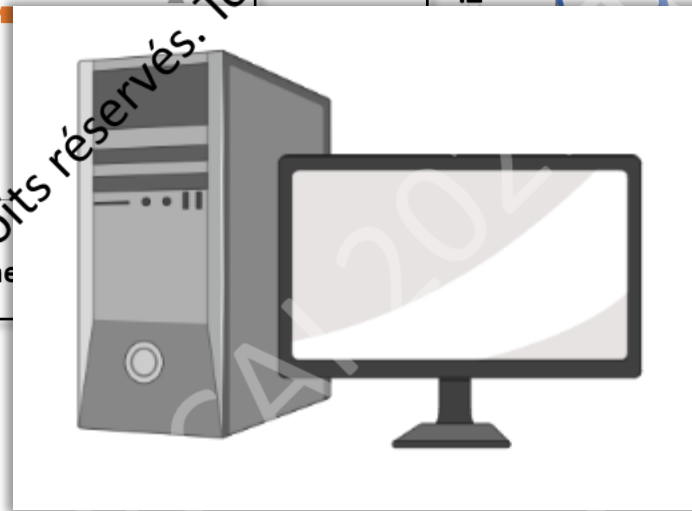
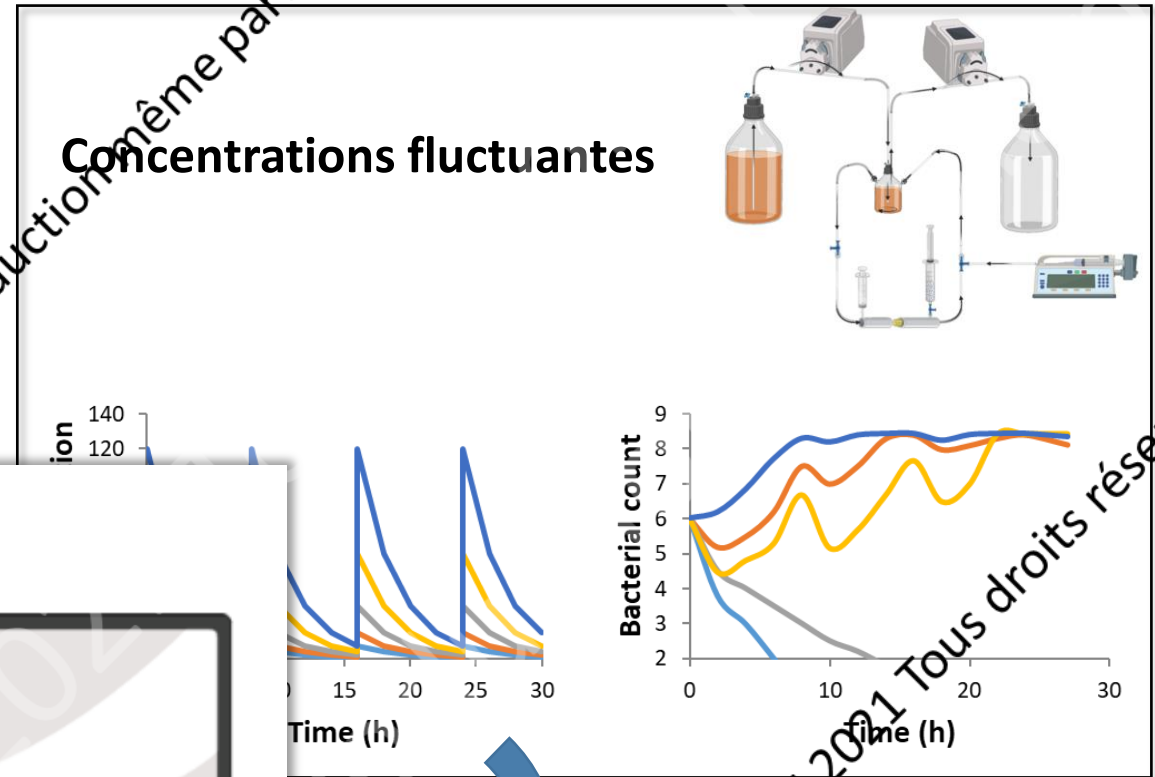
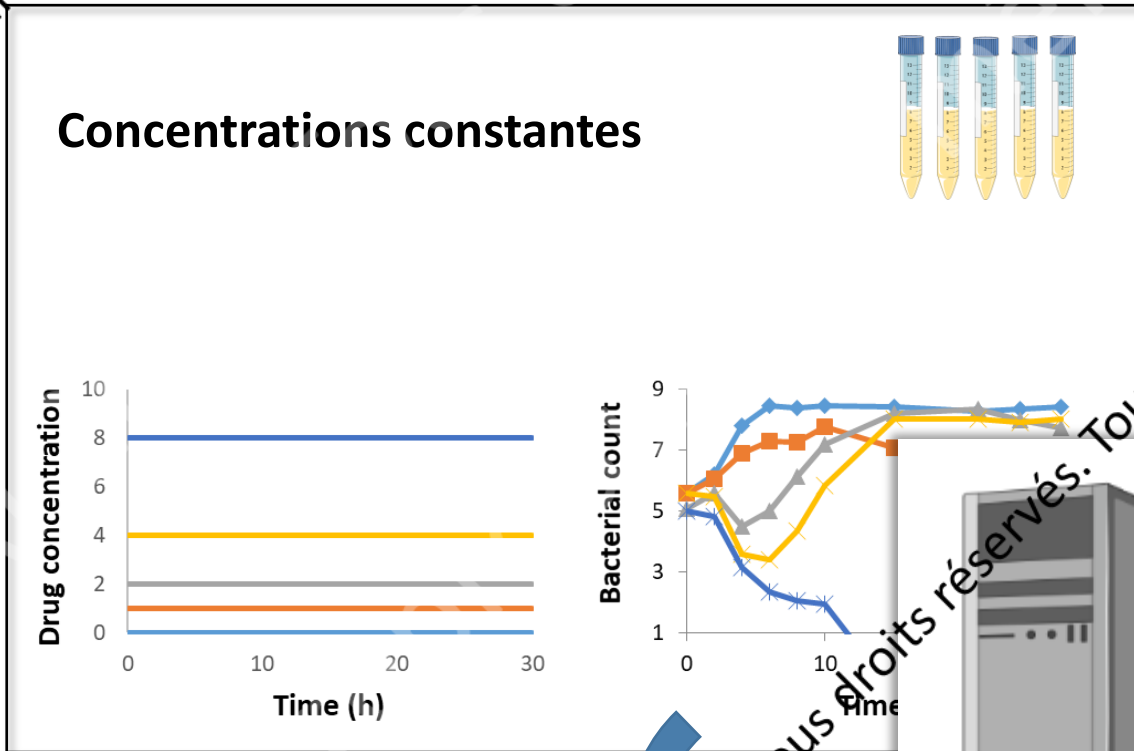
# Modélisation PKPD



Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

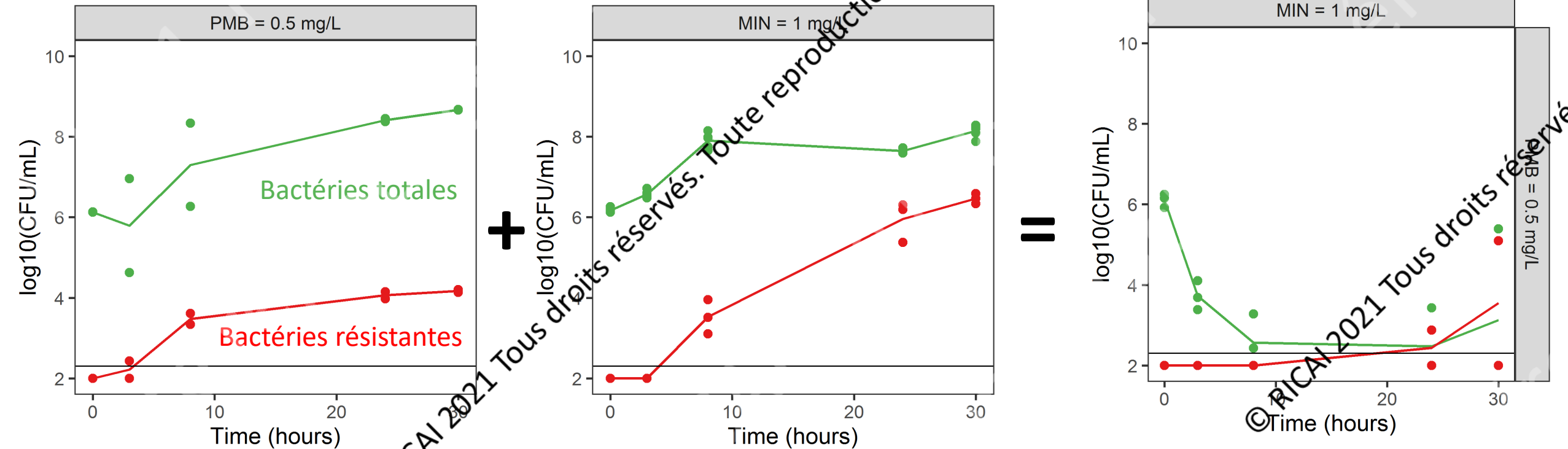
# Modélisation PKPD de l'interaction entre 2 antibiotiques en combinaison



© RICAI 2021 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Modélisation PKPD de l'interaction entre 2 antibiotiques en combinaison

Évaluation de l'efficacité de la combinaison **Polymyxine B-Minocycline** sur une souche d' ***A. baumannii*** résistante

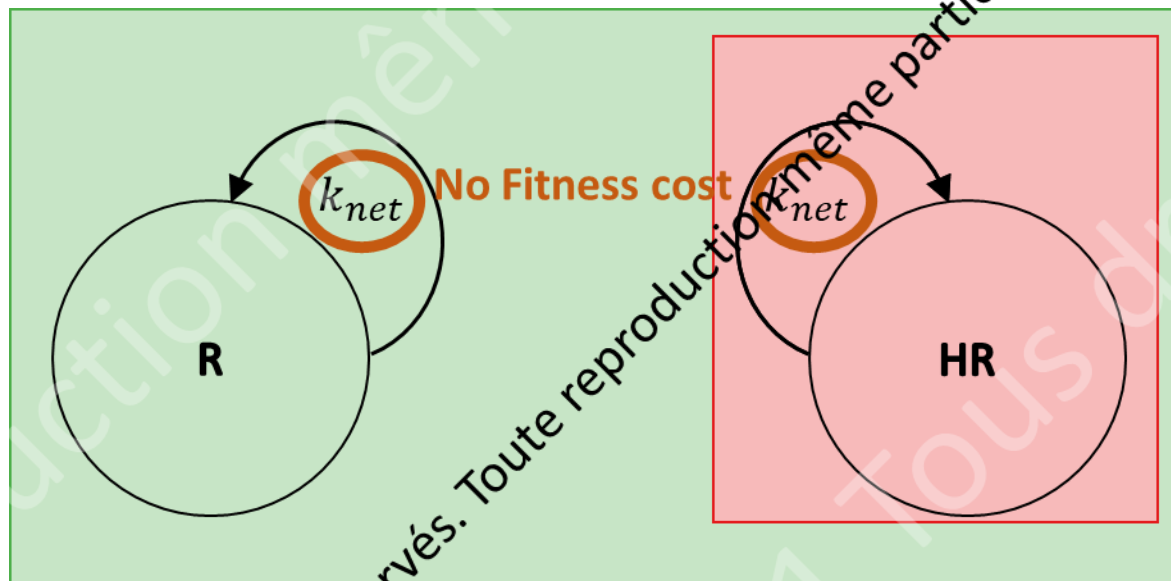




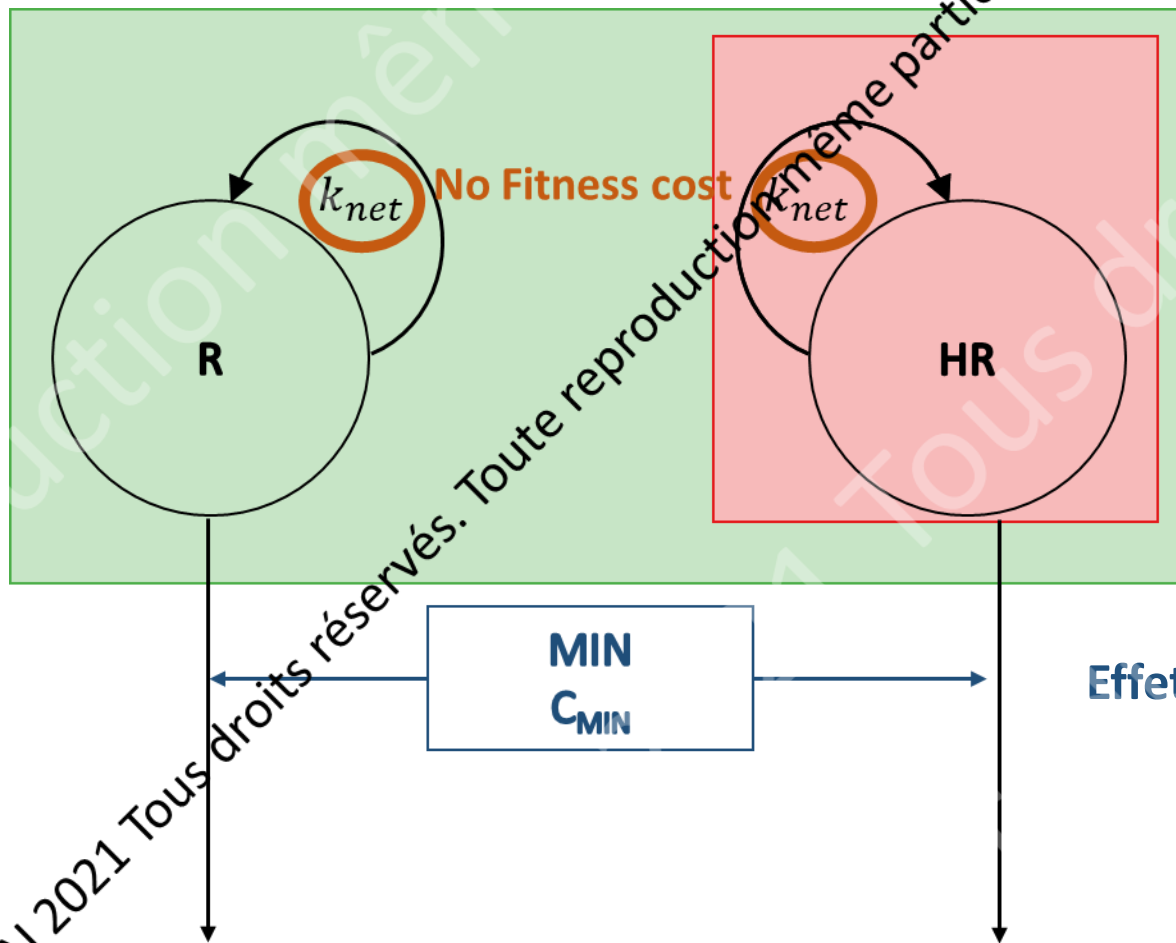
## Structure du modèle PKPD

2 sous-populations :

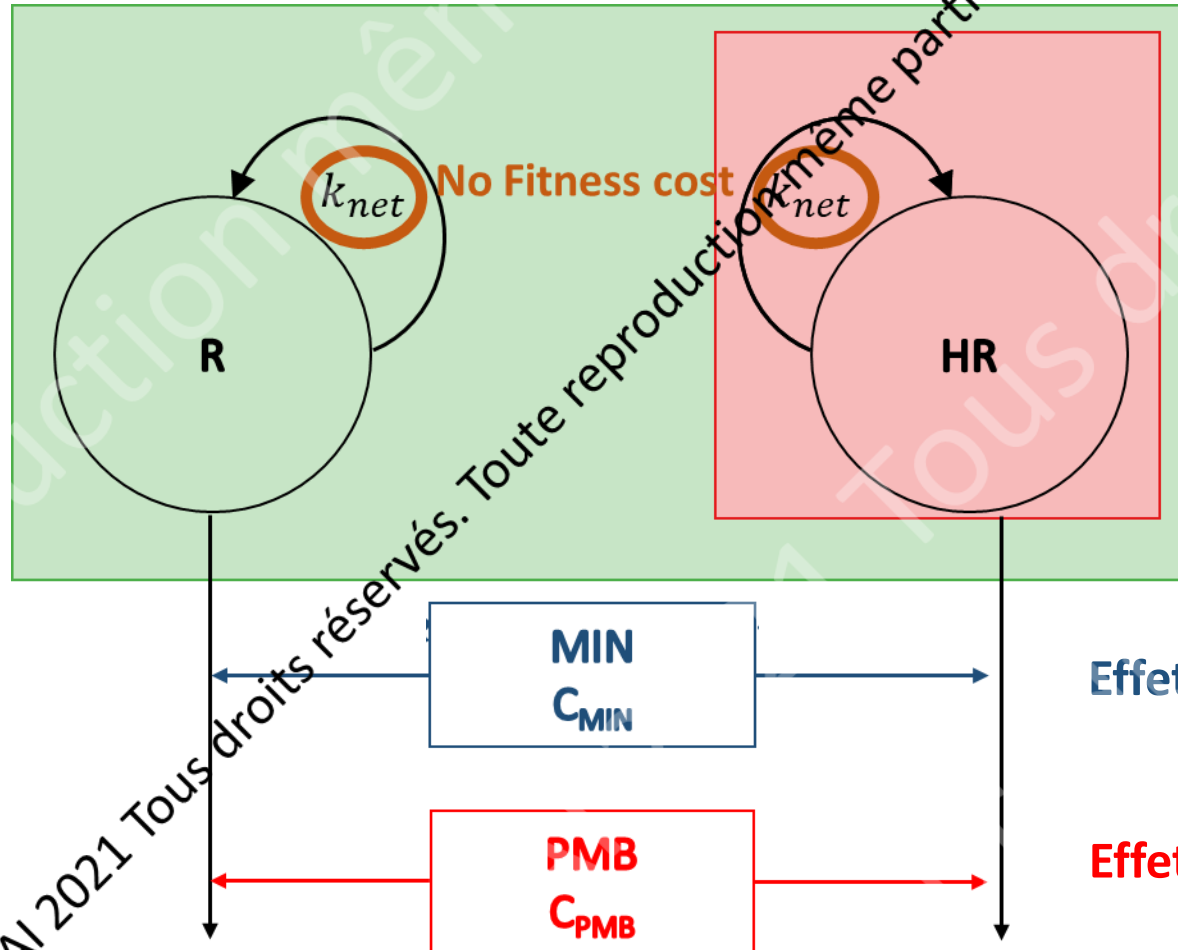
- Résistante
- Hautement Résistante



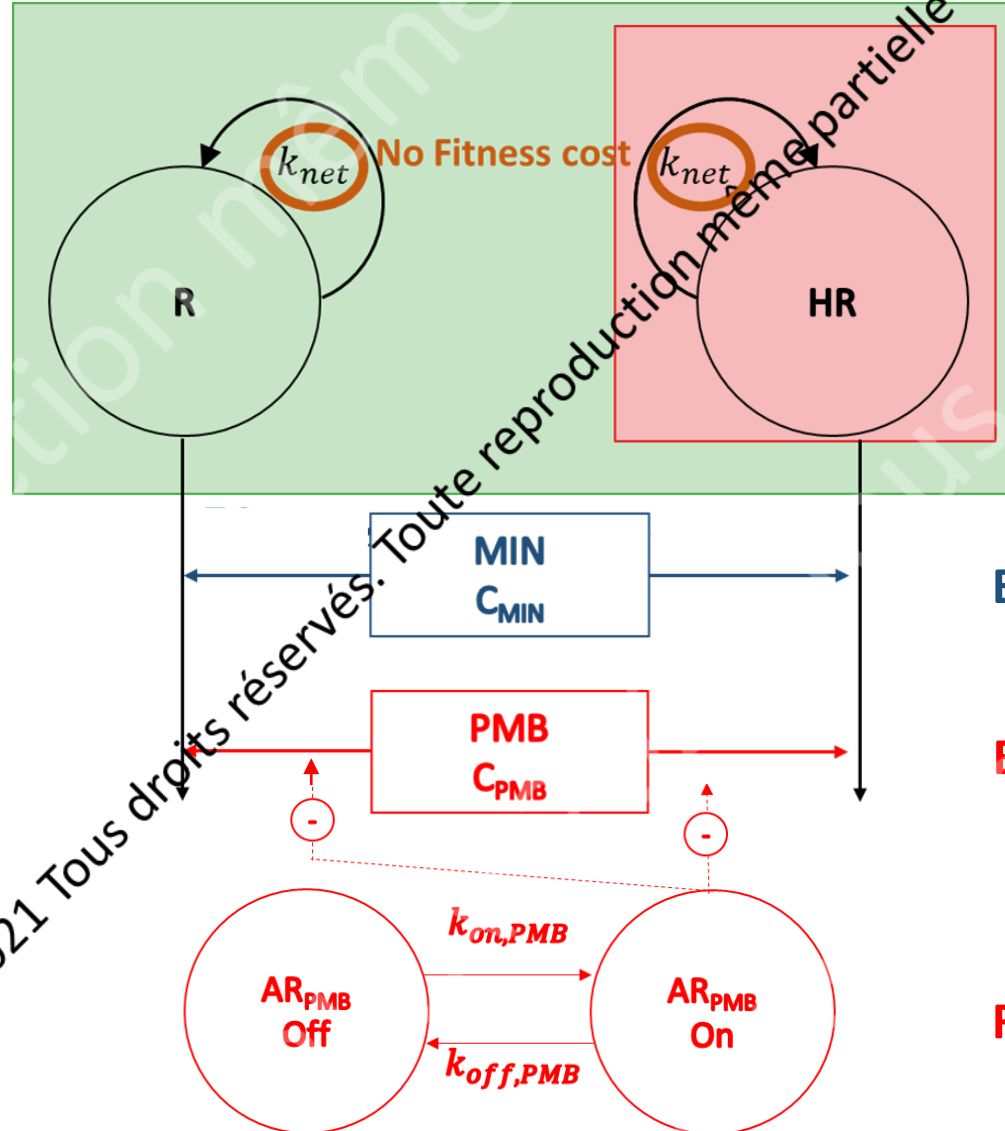
# Structure du modèle PKPD



# Structure du modèle PKPD



# Structure du modèle PKPD

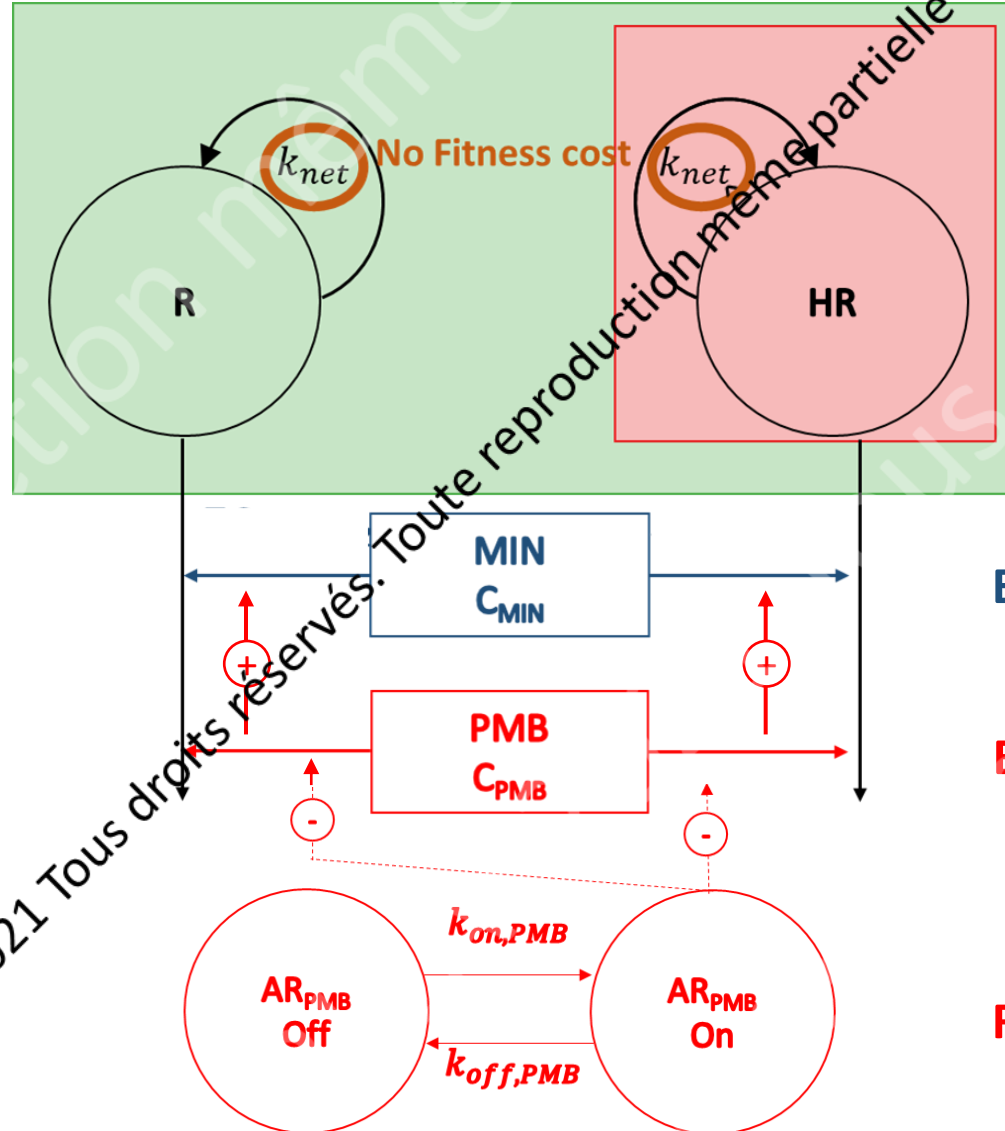


Effet de la minocycline

Effet de la polymyxine B

Résistance adaptative

# Structure du modèle PKPD



Effet synergique :

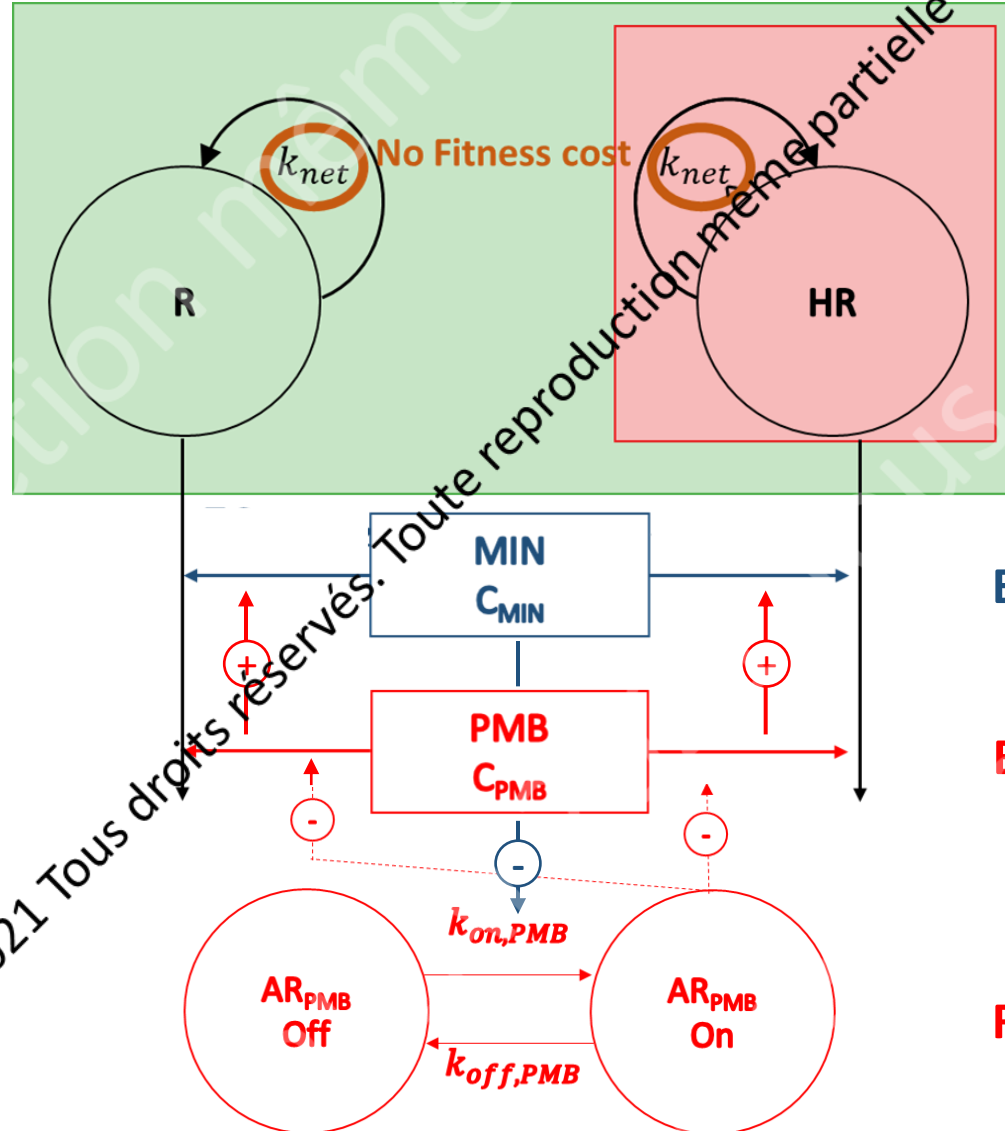
- De PMB sur MIN (↑ puissance)

Effet de la minocycline

Effet de la polymyxine B

Résistance adaptative

# Structure du modèle PKPD



Effet synergique :

- De PMB sur MIN (↑ puissance)
- De MIN sur PMB (↓ adaptation)

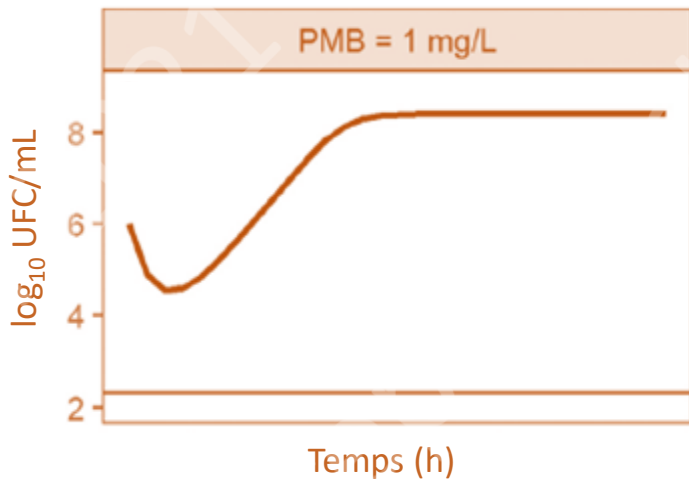
Effet de la minocycline

Effet de la polymyxine B

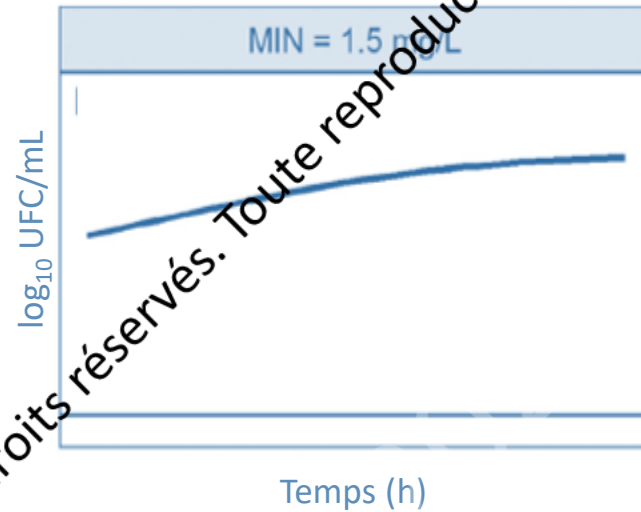
Résistance adaptative

## Simulations

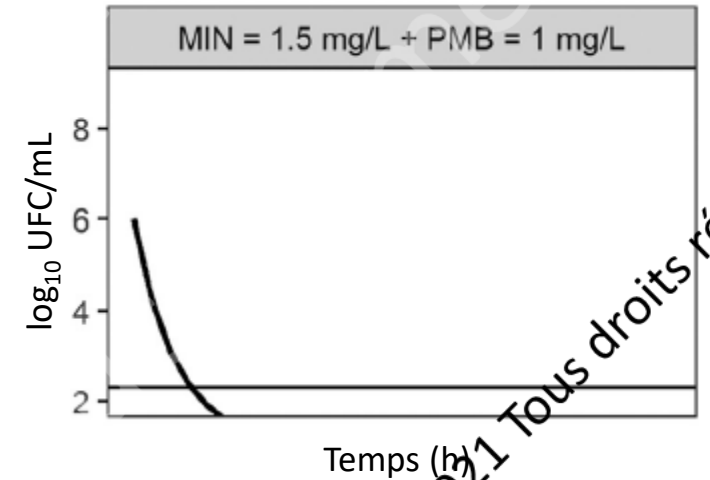
Étude de l'interaction entre PMB et MIN : contribution de chaque antibiotique à l'effet antibactérien total



+



=

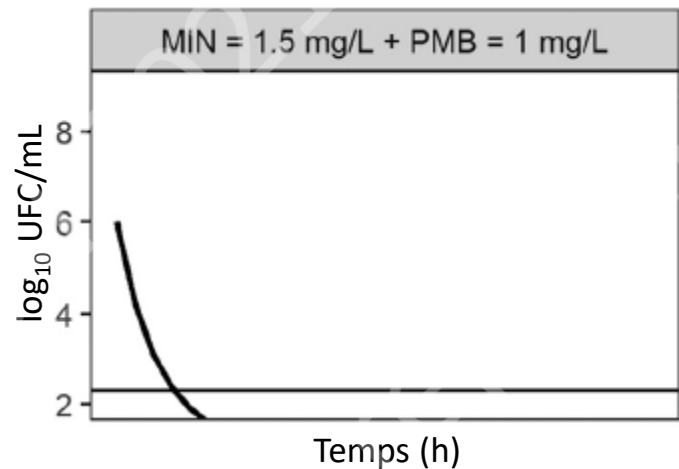


**Effet combiné total**

# Simulations

Etude de l'interaction entre PMB et MIN : contribution de chaque antibiotique à l'effet antibactérien total

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

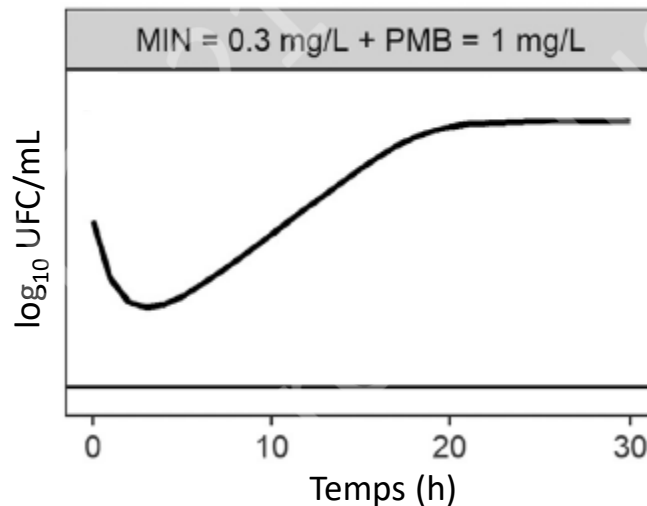
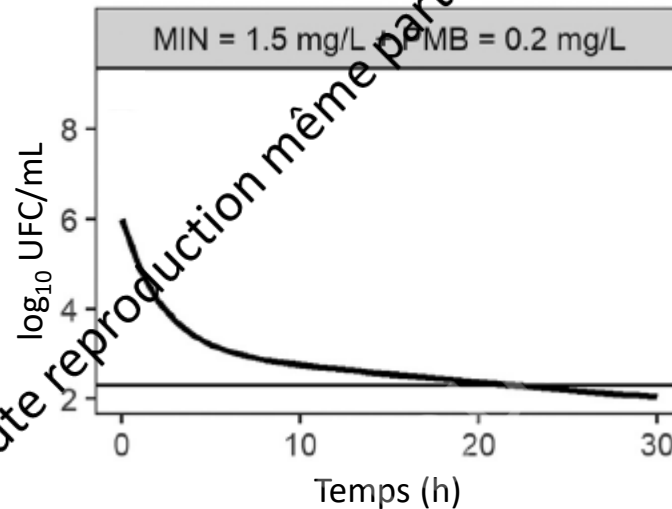


Effet combiné total

PMB / 5

MIN / 5

© RICAI 2021 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



## Interaction asymétrique :

- MIN : « driver »

- PMB : « booster »

→ une faible concentration de PMB est suffisante pour atteindre une synergie maximale

© RICAI 2021 Tous droits réservés.



# Conclusion

- Caractérisation des effets combinés des antibiotiques : réel challenge
- Méthodes traditionnelles : simples, rapides, utiles pour sélectionner les combinaisons les plus prometteuses
- Modélisation PKPD : approche sophistiquée permettant de quantifier les effets combinés des antibiotiques
- Approches basées sur des données *in vitro* : extrapolation à la clinique ?
- Nécessité de complexifier les modèles expérimentaux *in vitro* (différents milieux, biofilm, défenses immunitaires...) et de développer des modèles mécanistiques

# INSERM U1070 "Pharmacology of Antimicrobial Agents"

Merci de votre attention

