

41^e

RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSE

LUNDI 13 & MARDI 14
DÉCEMBRE 2021

PALAIS DES CONGRÈS • PARIS



Apport du système de fibres creuses pour l'étude des effets combinés des antimicrobiens

Aude Ferran

INRAE, ENVT, Toulouse

aude.ferran@envt.fr



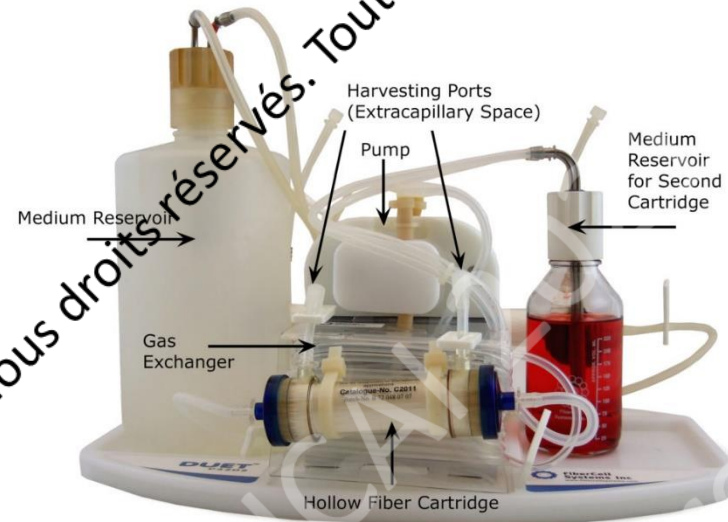
© RICAI 2021 Tous droits réservés

Qu'est-ce qu'un système à fibres creuses?

ou Hollow Fiber Infection Model (HF ou HFS ou HFIM)

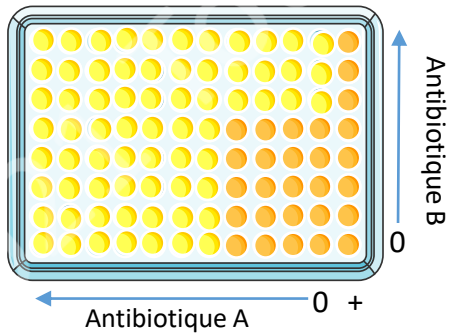
Un système **in vitro**, **dynamique** ...

... dans lequel les **bactéries sont emprisonnées** grâce aux fibres.

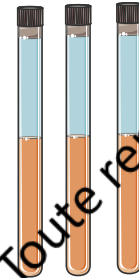


Quel est l'intérêt d'un système **dynamique** dans les études précliniques?

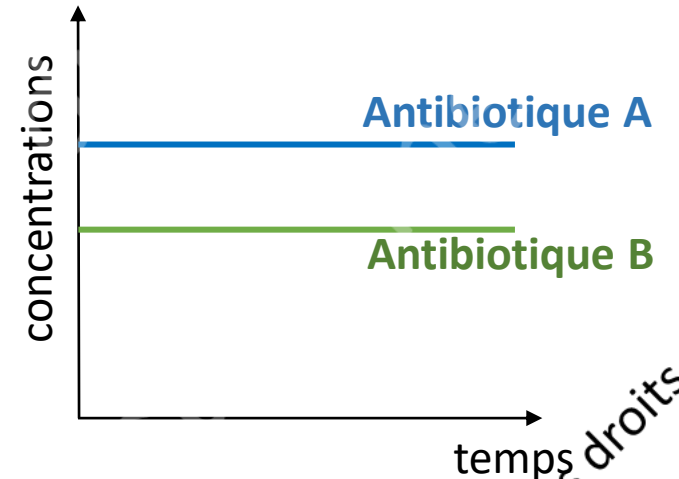
Limites des études *in vitro* en conditions **statiques**



Détermination de CMI
Checkerboard assays



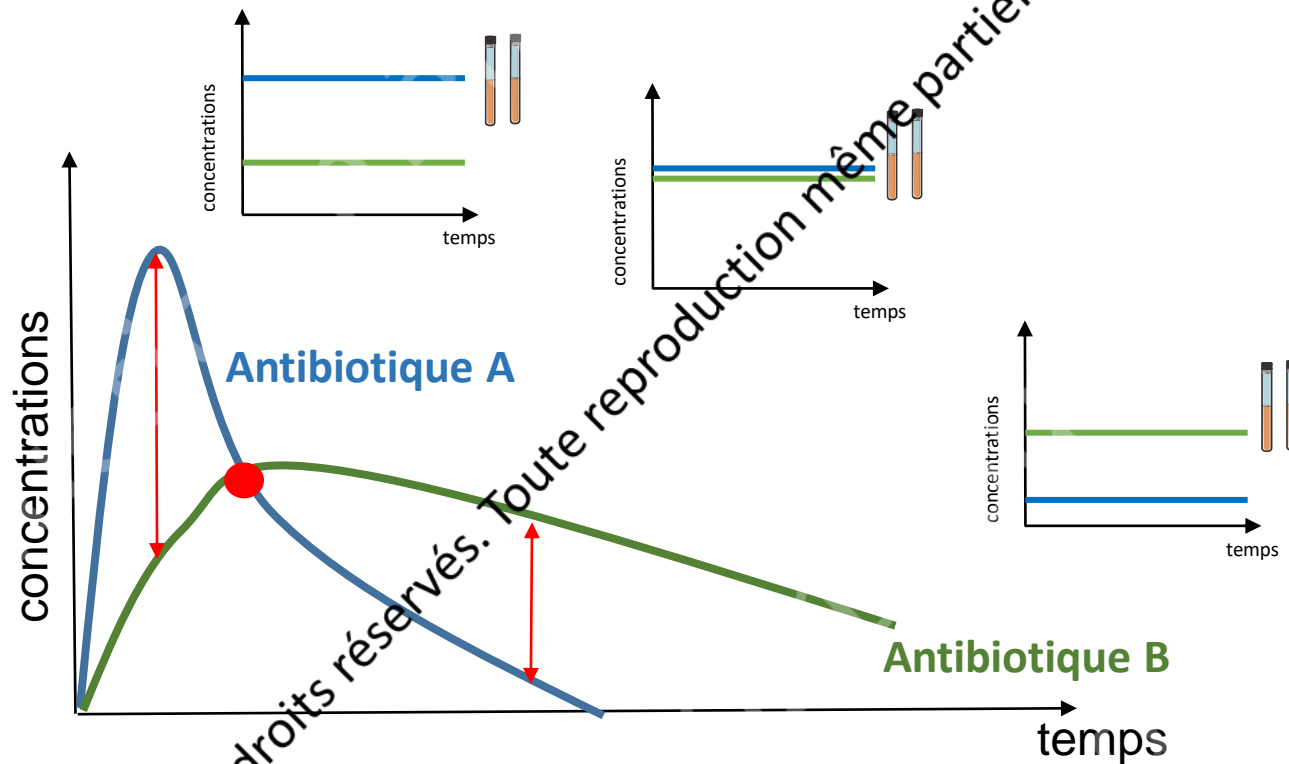
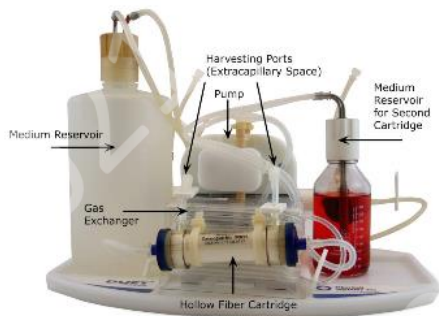
Course de bactéricidie
(time-kill studies = TKS)



- Concentrations **constantes**
- **Rapport constant** entre les concentrations des 2 antimicrobiens
- **Durée maximale** d'expérimentation = 24h

Représentatif des perfusions continues ?

Quel est l'intérêt d'un système **dynamique** dans les études précliniques?



➡ **Simuler la PK observée chez le patient pendant plusieurs jours**

Systemes statiques vs systemes dynamiques

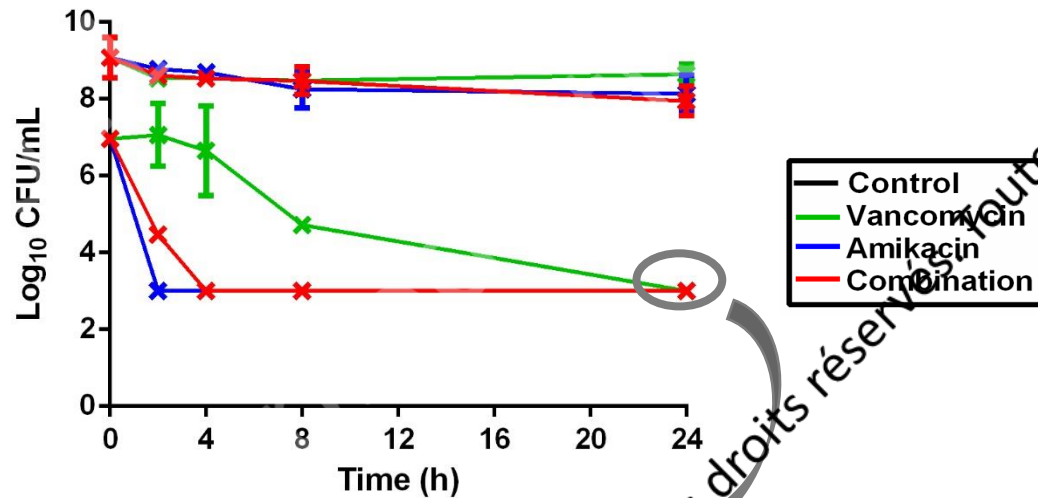
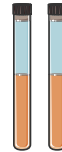
Combinaison d'amikacine et de vancomycine sur *S. aureus*

Courbes de bactéricide « statiques »

avec concentrations = C_{max}

$C_{max_vanco} = 18 \mu\text{g/mL}$

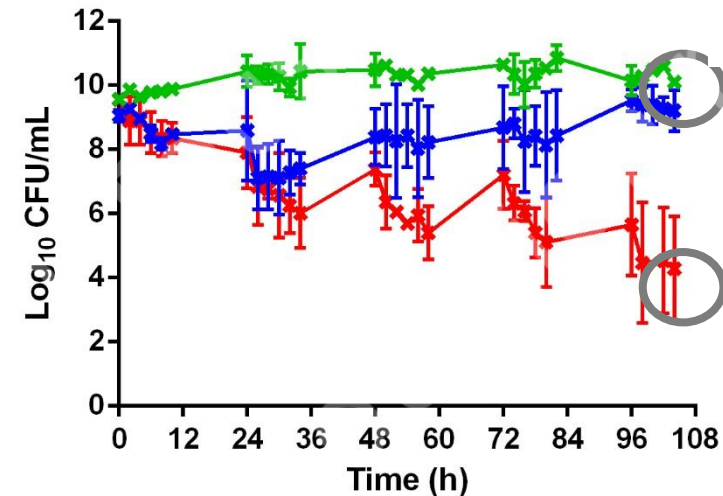
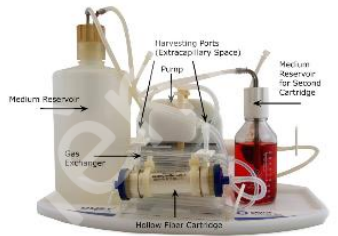
$C_{max_AMK} = 70 \mu\text{g/mL}$



Pas d'avantage à la combinaison

Système dynamique à fibres creuses

- Vancomycine : 1 g q12h
- Amikacine : 15 mg/kg q24h
- Demi-vie = 4h



Avantage pour la combinaison
après 3 jours



Systeme statique n'a pas permis de detecter la selection de resistances

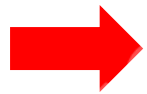
Simulations PK dans les systèmes dynamiques

Les **concentrations plasmatiques** sont souvent simulées

- ⇒ Les données tissulaires sont
 - ⇒ très souvent incomplètes
 - ⇒ Souvent issues de broyats

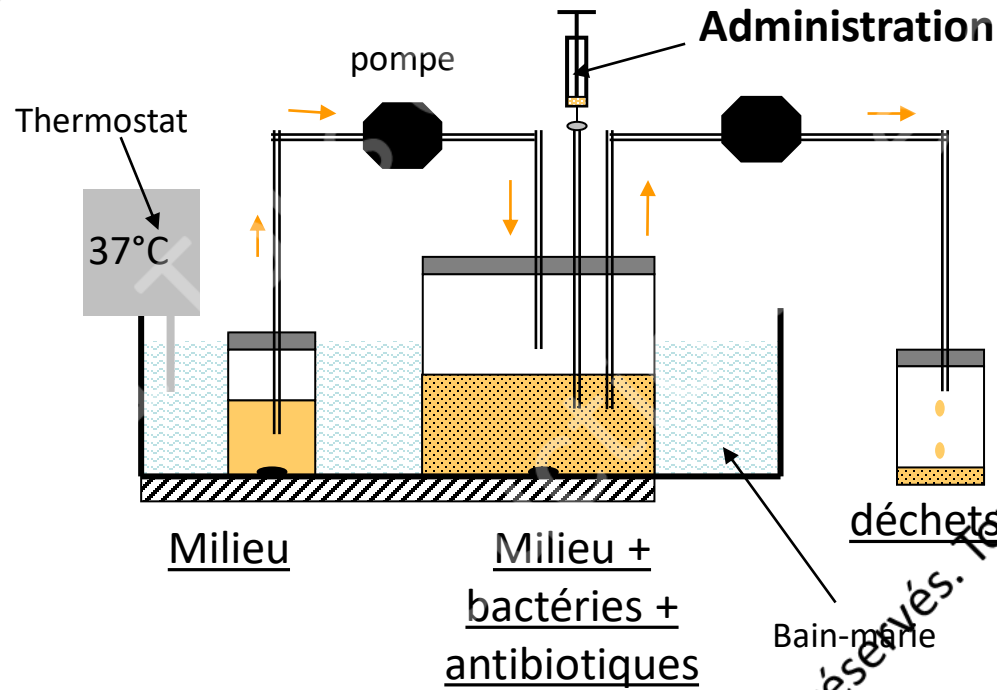
⇒ **concentrations plasmatiques libres** ~ **concentrations tissulaires libres**

/!\ les données PK sont souvent des concentrations totales



La simulation des **concentrations plasmatiques libres** reste **actuellement le meilleur compromis**

Systeme dynamique « basique » = sans fibres creuses



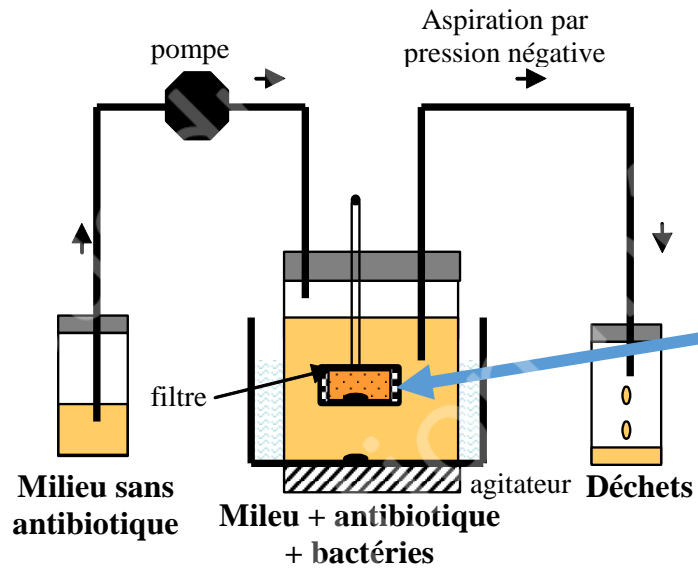
Perte continue de bactéries

risque de surestimer les effets de l'antibiotique

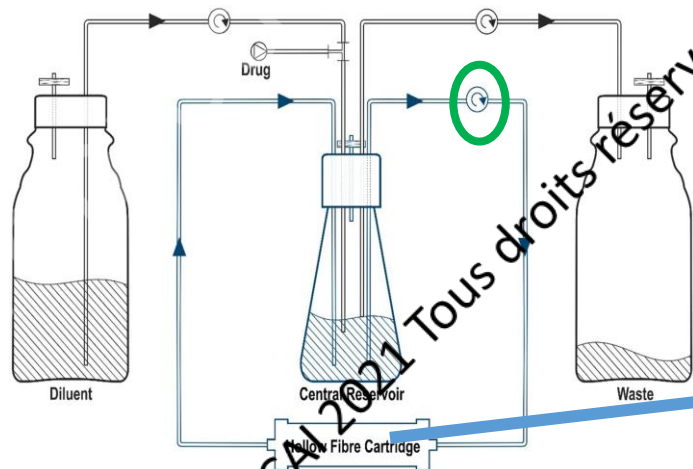
Ce risque dépend

- de la **vitesse de croissance des bactéries**
- du **débit d'élimination** (et donc de la demi-vie à simuler)

Systemes dynamiques à filtres et à fibres



2 filtres de quelques cm^2



Plusieurs milliers de cm^2 de fibres
= système à fibres creuses



Systemes dynamiques à fibres creuses

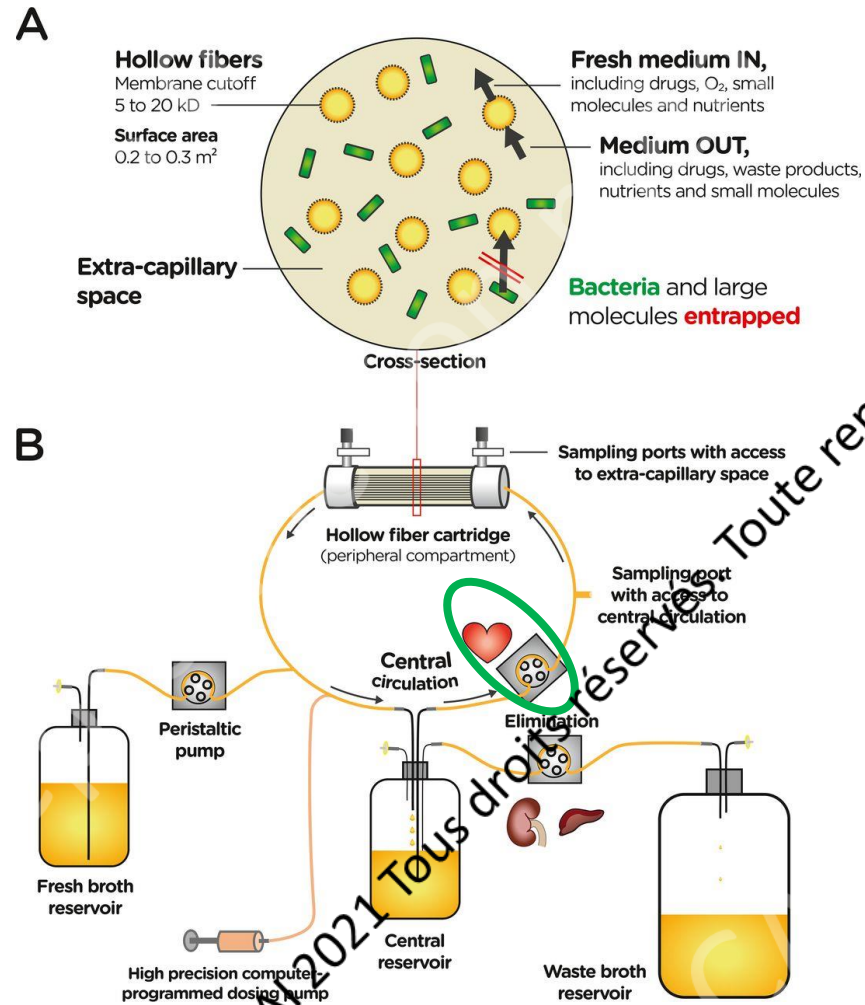
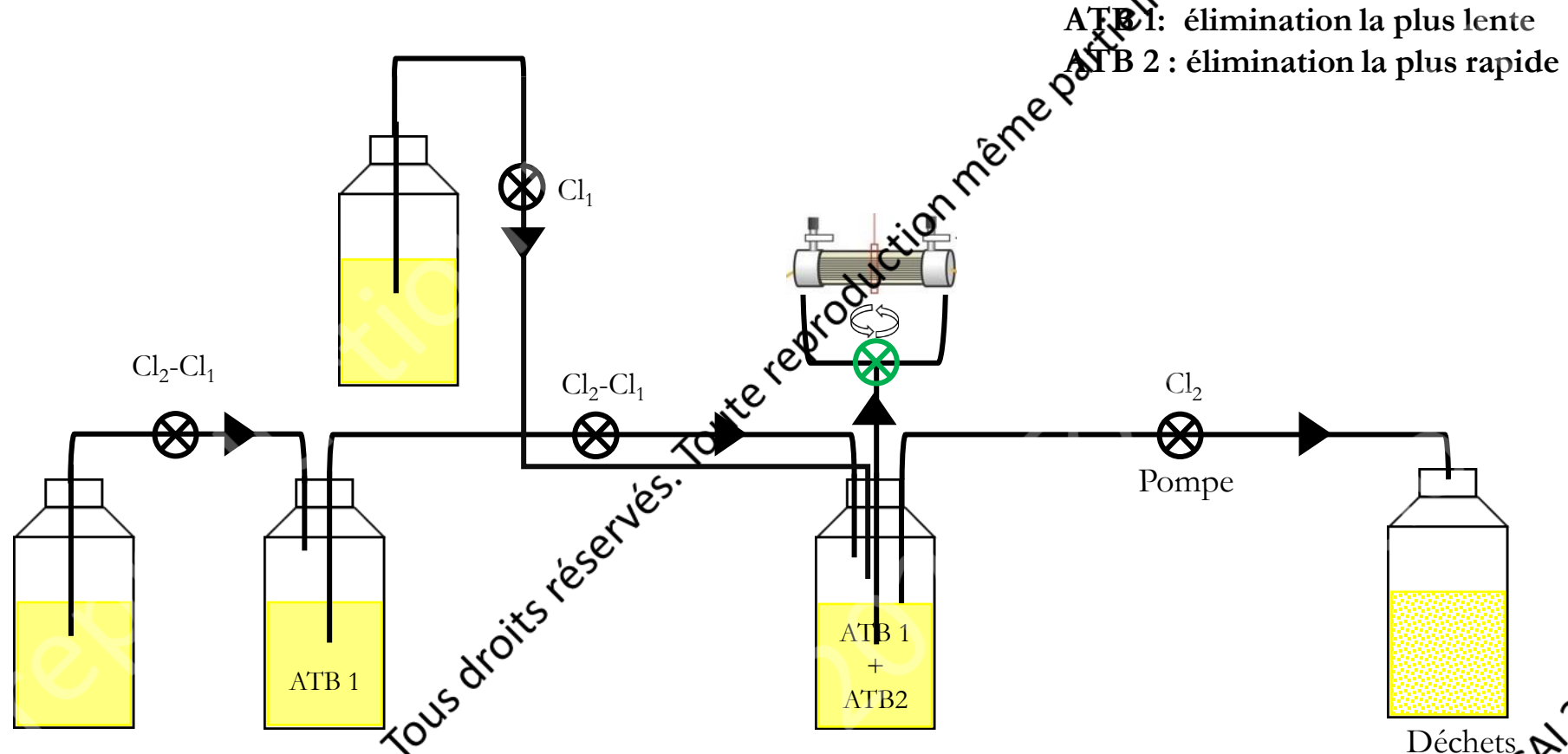


Photo D. Broussou

Systeme à fibres creuses pour tester des combinaisons

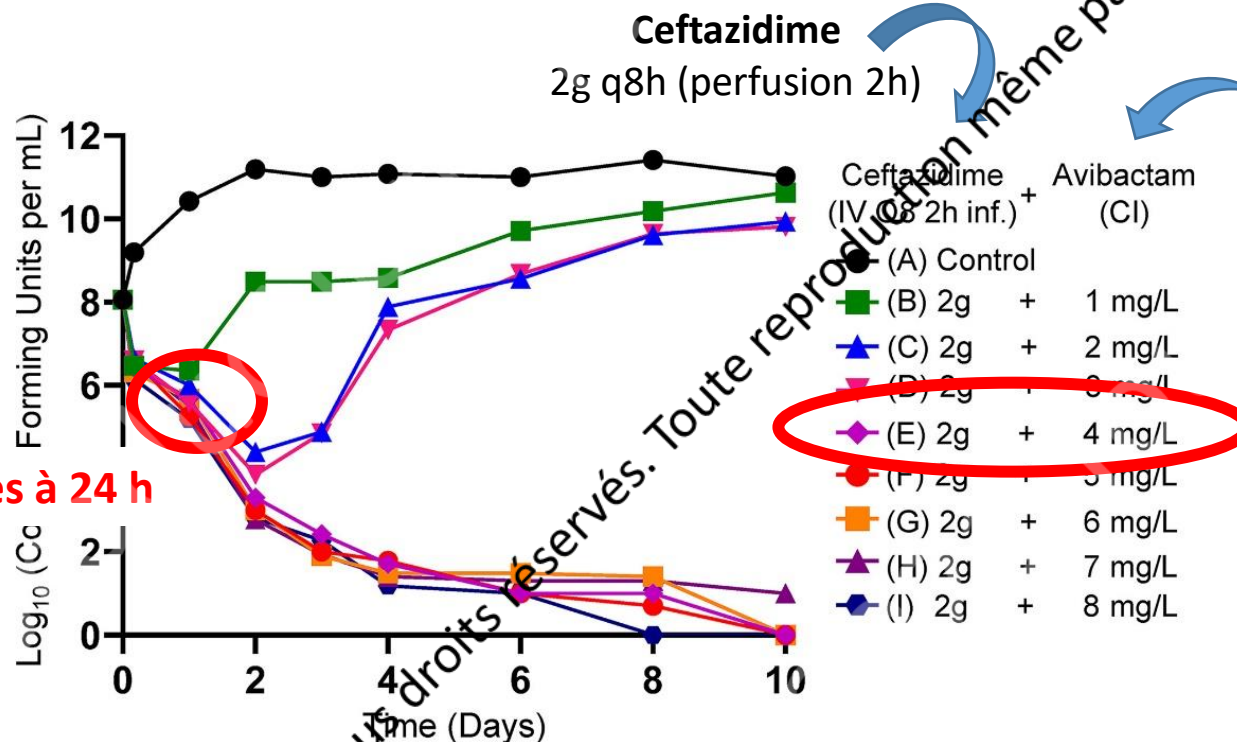


ATB 1: élimination la plus lente
ATB 2: élimination la plus rapide

Optimisation de la combinaison ceftazidime-avibactam

Détermination de la concentration cible pour l'avibactam

P. aeruginosa : MIC CAZ/AVI=1/4 mg/L



Peu de différences à 24 h

Avibactam = Perfusion continue

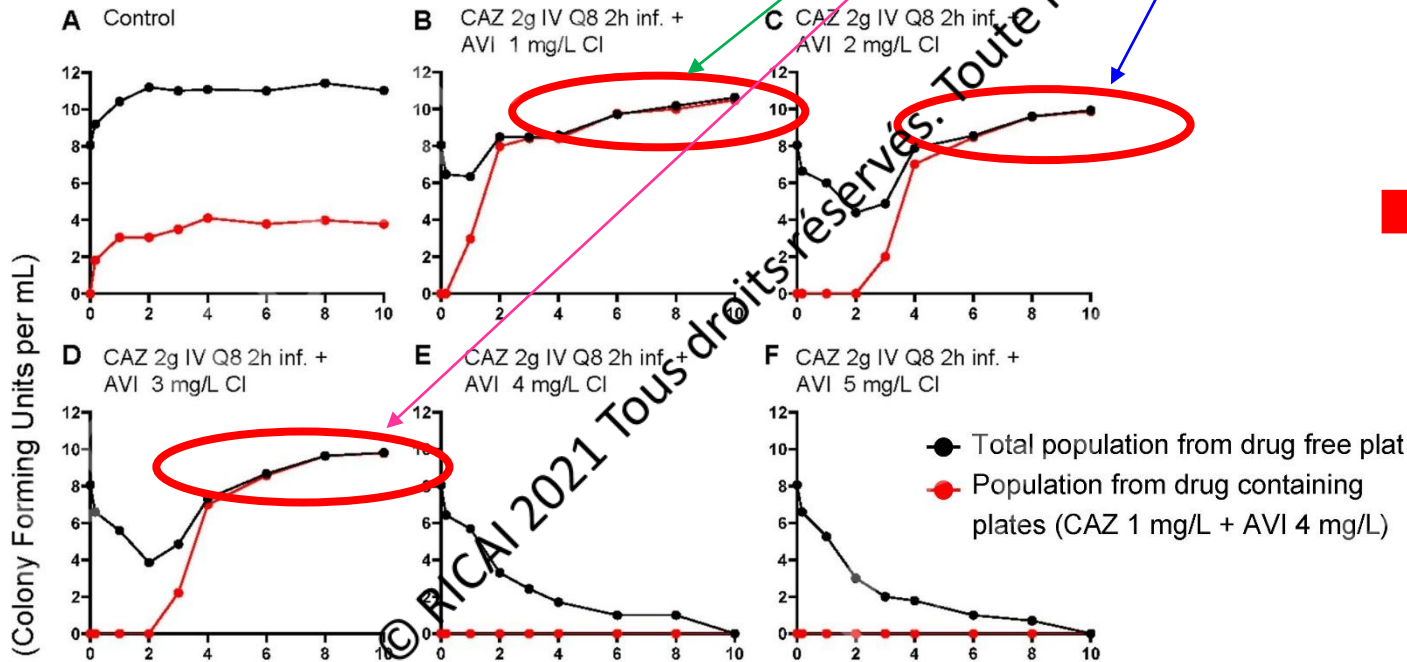
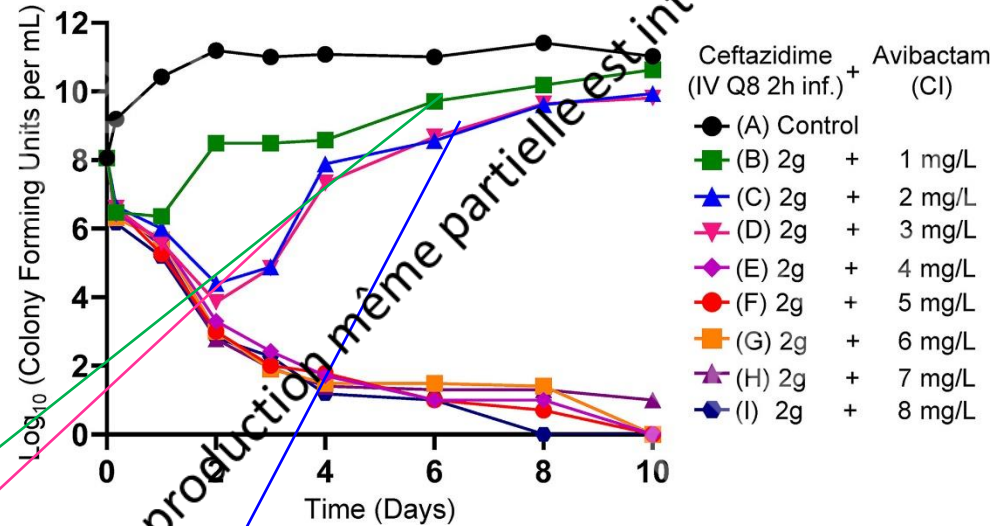


Concentration de 4 mg/L nécessaire pour maintenir un effet après 3j

Optimisation de la combinaison ceftazidime-avibactam

Détermination de la concentration cible pour l'avibactam

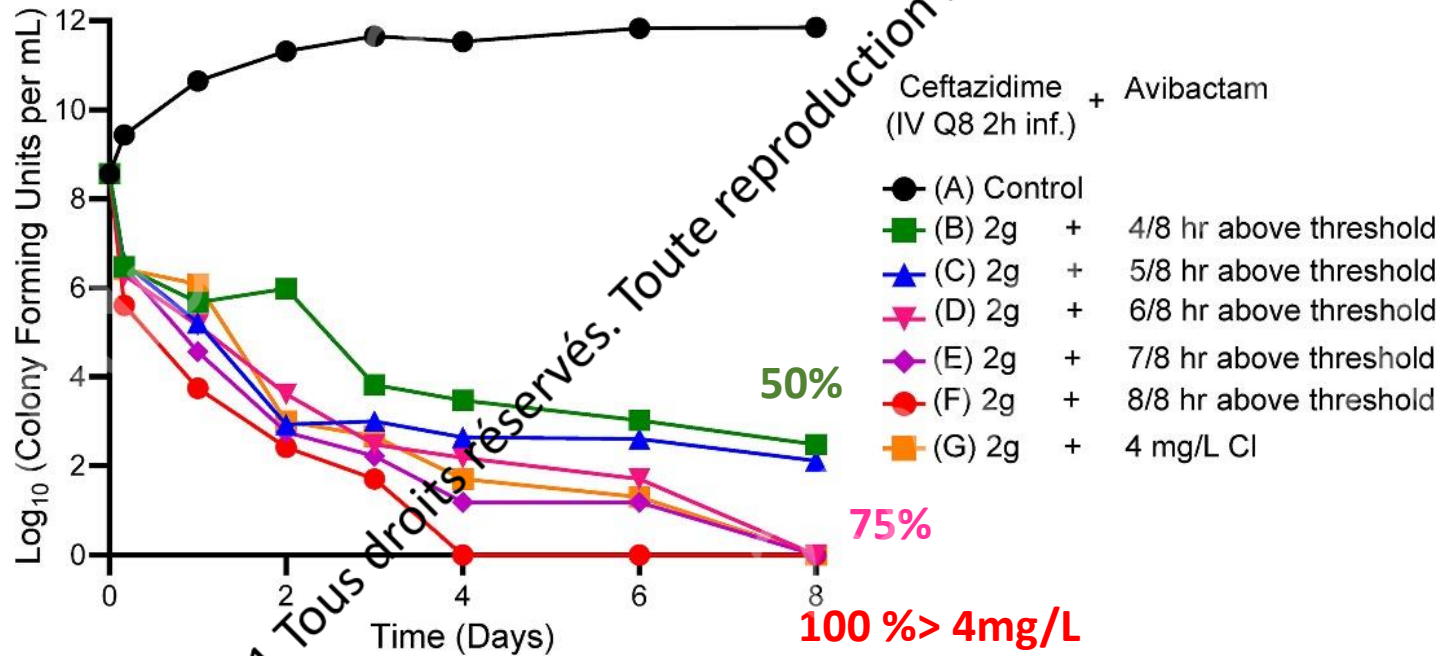
P. aeruginosa : MIC CAZ/AVI=1/4 mg/L



Sélection de résistances aux concentrations inférieures à 4 mg/L

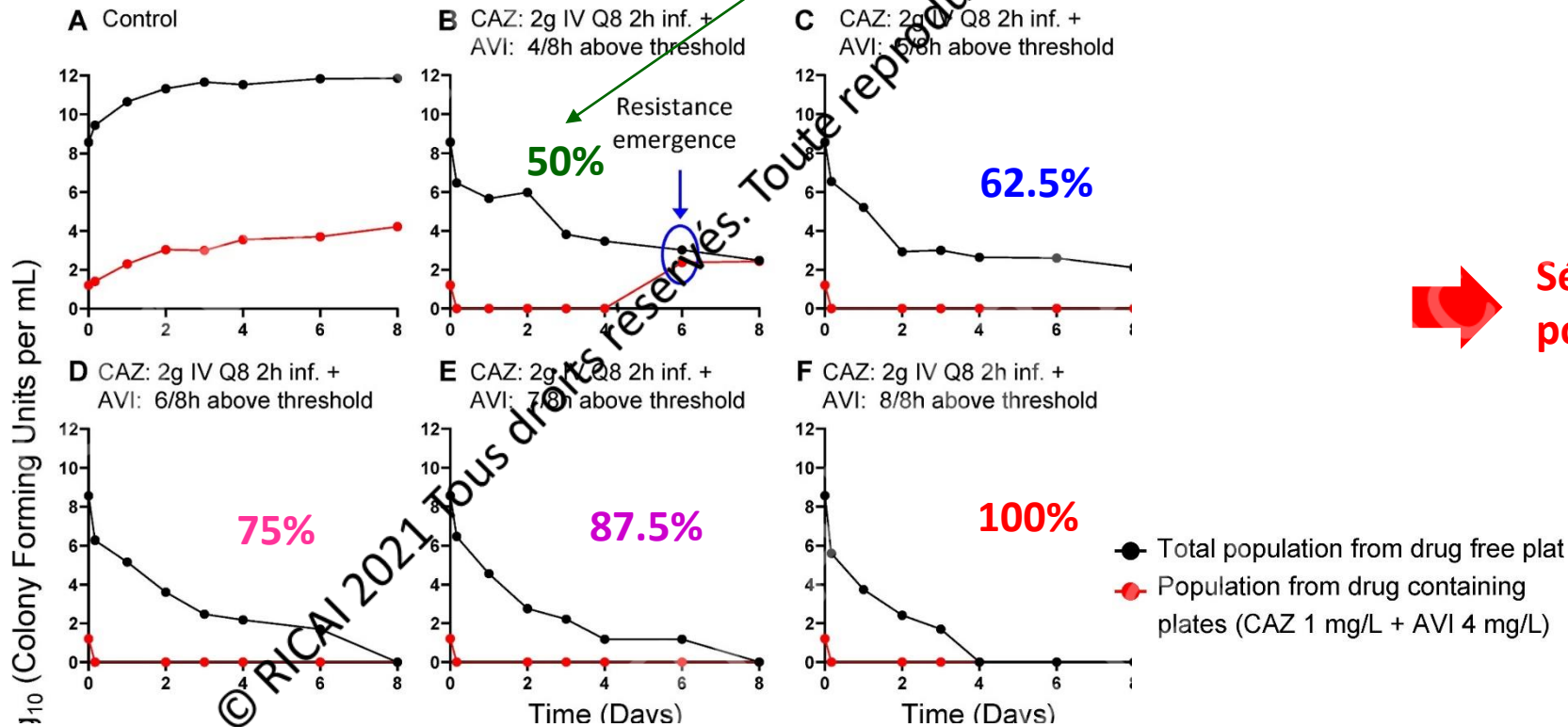
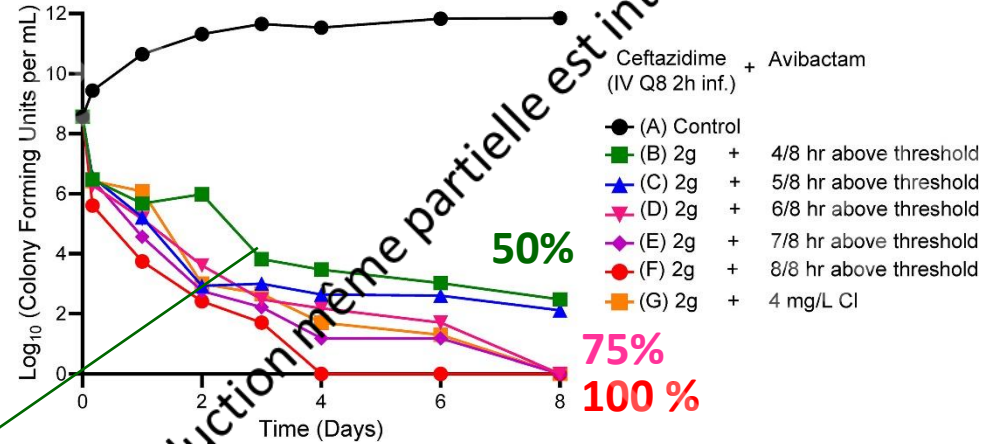
Optimisation de la combinaison ceftazidime-avibactam

Détermination du **temps nécessaire avec des concentrations >4 mg/L** pour l'avibactam



Optimisation de la combinaison ceftazidime-avibactam

Détermination du **temps nécessaire**
avec des concentrations **>4 mg/L**
pour l'avibactam

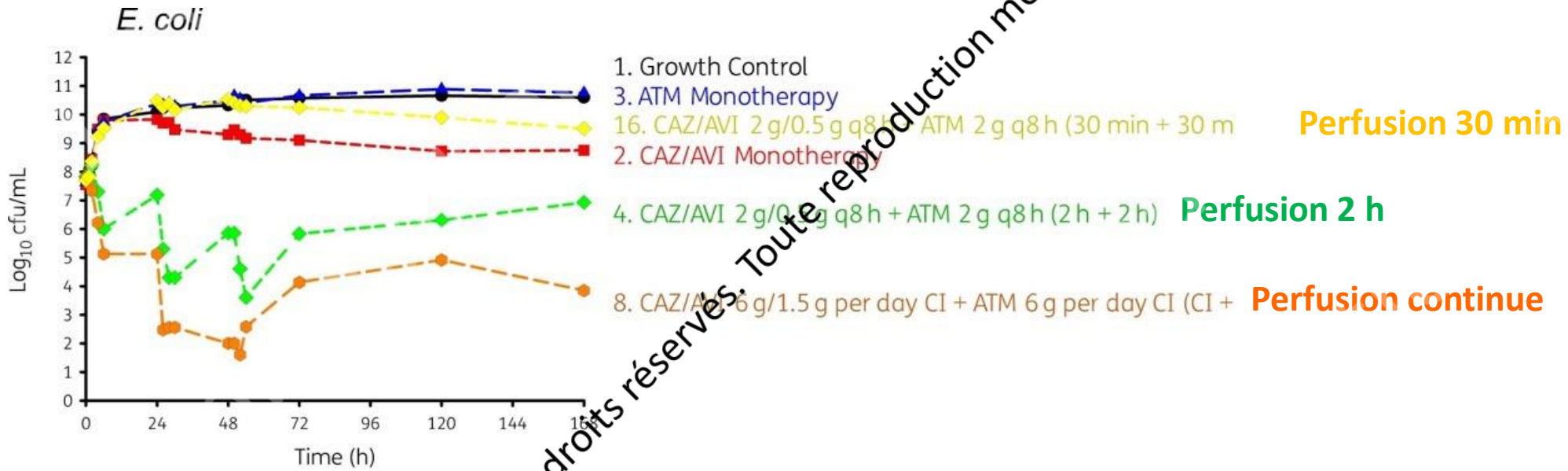


Sélection de résistances
pour $T_{>4\text{mg/L}} = 50\%$

Mode d'administration de la combinaison ceftazidime/avibactam - aztreonam

E. coli

MIC >64mg/L for aztreonam;
 MIC >64mg/L for ceftazidime/avibactam;
 MIC = 4mg/L for aztreonam in the presence of
 ceftazidime/avibactam at 8/4mg/L.



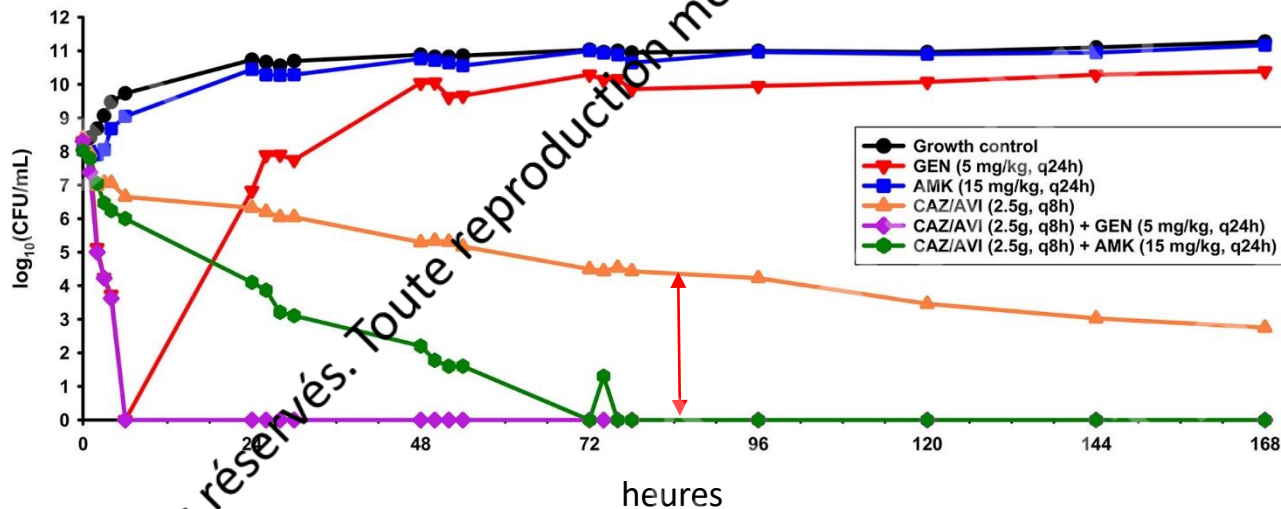
➔ **Avantage à la perfusion continue**

© RICAI 2021 Tous droits réservés

Intérêt de la combinaison ceftazidime/avibactam - aminosides

K. pneumoniae:
MIC CAZ/AVI=0.5/4 mg/L
MIC GEN = 0.25 mg/L
MIC AMK = 8 mg/L

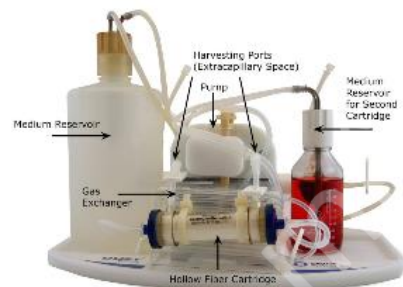
A) NU-CRE085 Total Populations



Eradication plus rapide lors de combinaison avec un aminoside

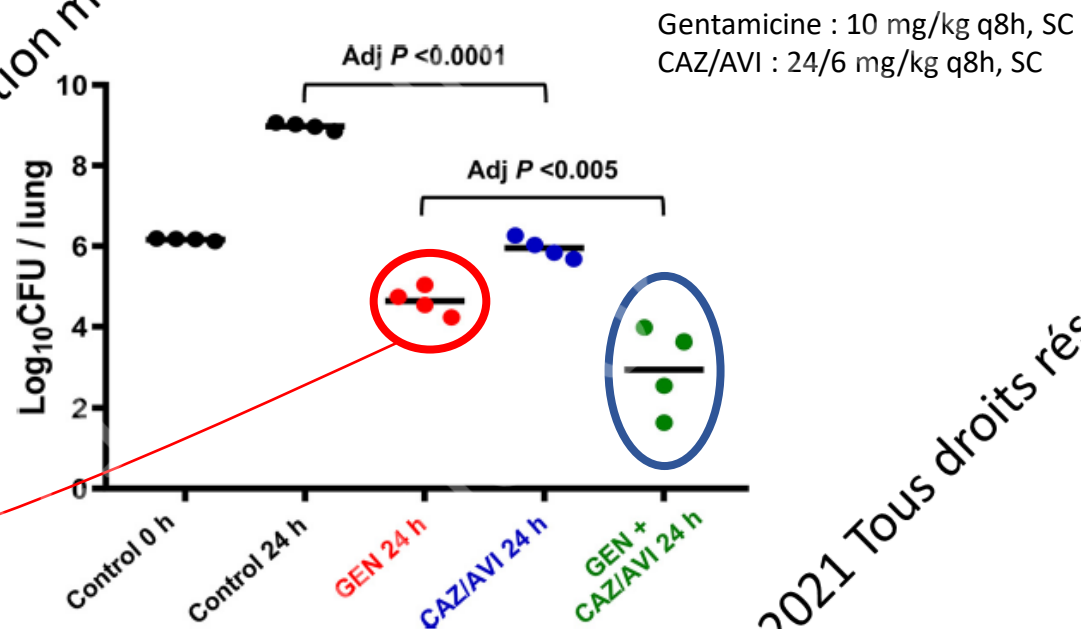
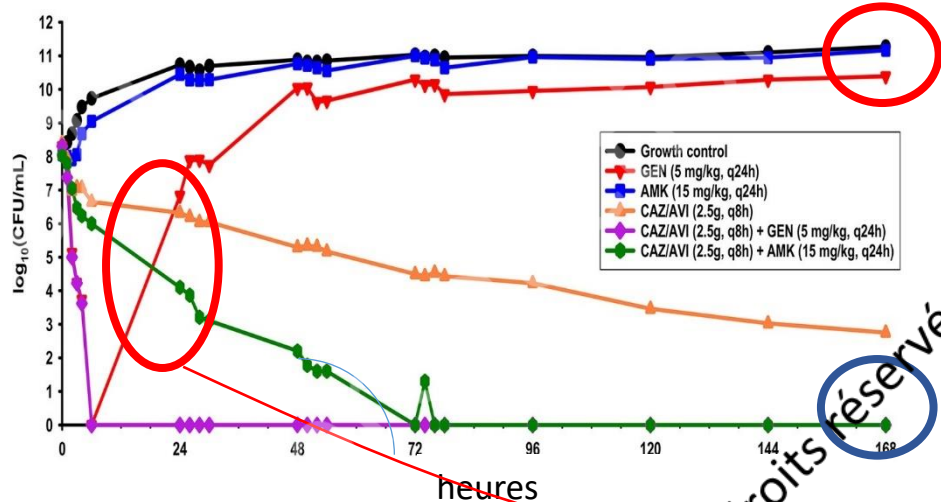
Intérêt de la combinaison ceftazidime/avibactam - ampicillines

K. pneumoniae:
 MIC CAZ/AVI=0.5/4 mg/L
 MIC GEN = 0.25 mg/L
 MIC AMK = 8 mg/L



Souris neutropénique

A) NU-CRE085 Total Populations



Gentamicine : 10 mg/kg q8h, SC
 CAZ/AVI : 24/6 mg/kg q8h, SC



A 24h, le modèle souris ne permet pas de détecter la sélection de résistance à la gentamicine

Systeme à fibres creuses vs modèles d'infection chez le rongeur

- +
 - Ethique
 - PK humaine
 - Suivi de l'évolution de la population bactérienne
- - Systeme immunitaire

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

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

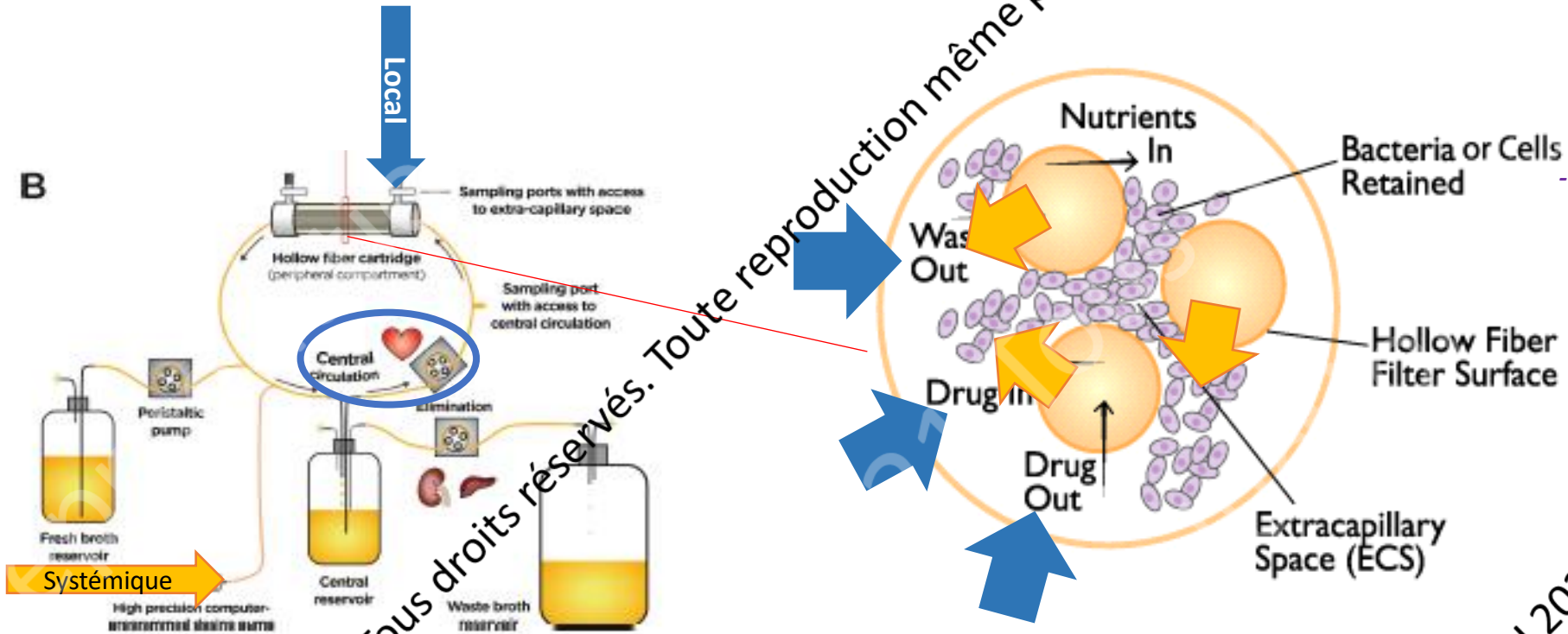
Autres utilisations possibles : infections associées à un biofilm

- +
 - Les bactéries peuvent **adhérer** aux fibres (différents matériaux disponibles)
 - Flux d'antibiotiques arrive « sous » le biofilm
- - Impossible d'étudier le **décours temporel**
 - **Imagerie** assez complexe

Autres utilisations possibles : voie systémique + voie locale

➔ **Traitement systémique** = apport par les fibres creuses = « circulation systémique »

➔ **Traitement local** = apport directement dans l'espace extra capillaire



➔ Possibilité de mimer des traitements d'infections à *P. aeruginosa* par IV et inhalation

Conclusions



Système à fibres creuses permet de tester (en l'absence de système immunitaire)

- **n'importe quelle PK** (schémas posologiques, clairances,...)
- **n'importe quelle durée** de traitement

Avis favorable de l'EMA pour l'utilisation du système dans les essais sur *M. tuberculosis*

EMA/CHMP/SAWP/47290/2015 Corr.

Procedure No.: EMEA/H/SAB/049/1/QO/2014/SME

“The HFS-TB is qualified to be used in anti-TB drug development programs as an **additional and complementary tool** to existing methodology to inform selection of **dose and treatment regimen, including combination** of 2 or more anti-Mtb drugs, to **maximize bactericidal effects and minimize emergence** of drug resistance.”

Conclusions

- + Système à fibres creuses permet de tester (en l'absence de système immunitaire)
 - **n'importe quelle PK** (dosages, clairances,...)
 - **n'importe quelle durée** de traitement
- Coût et difficulté de mise en œuvre qui limitent fortement
 - le nombre de conditions testées
 - le nombre de souches testées
 - le nombre de réplicats

Table 4. Percentage and raw number of publications reporting repeat testing in HFIM

Number of repeats	% Technical repeats (n)	% Biological repeats (n)
Single	82.9 (107)	75.2 (97)
Duplicate	14.0 (18)	17.8 (23)
≥TriPLICATE	3.1 (4)	7.0 (9)

Tous droits réservés. Toute repr

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

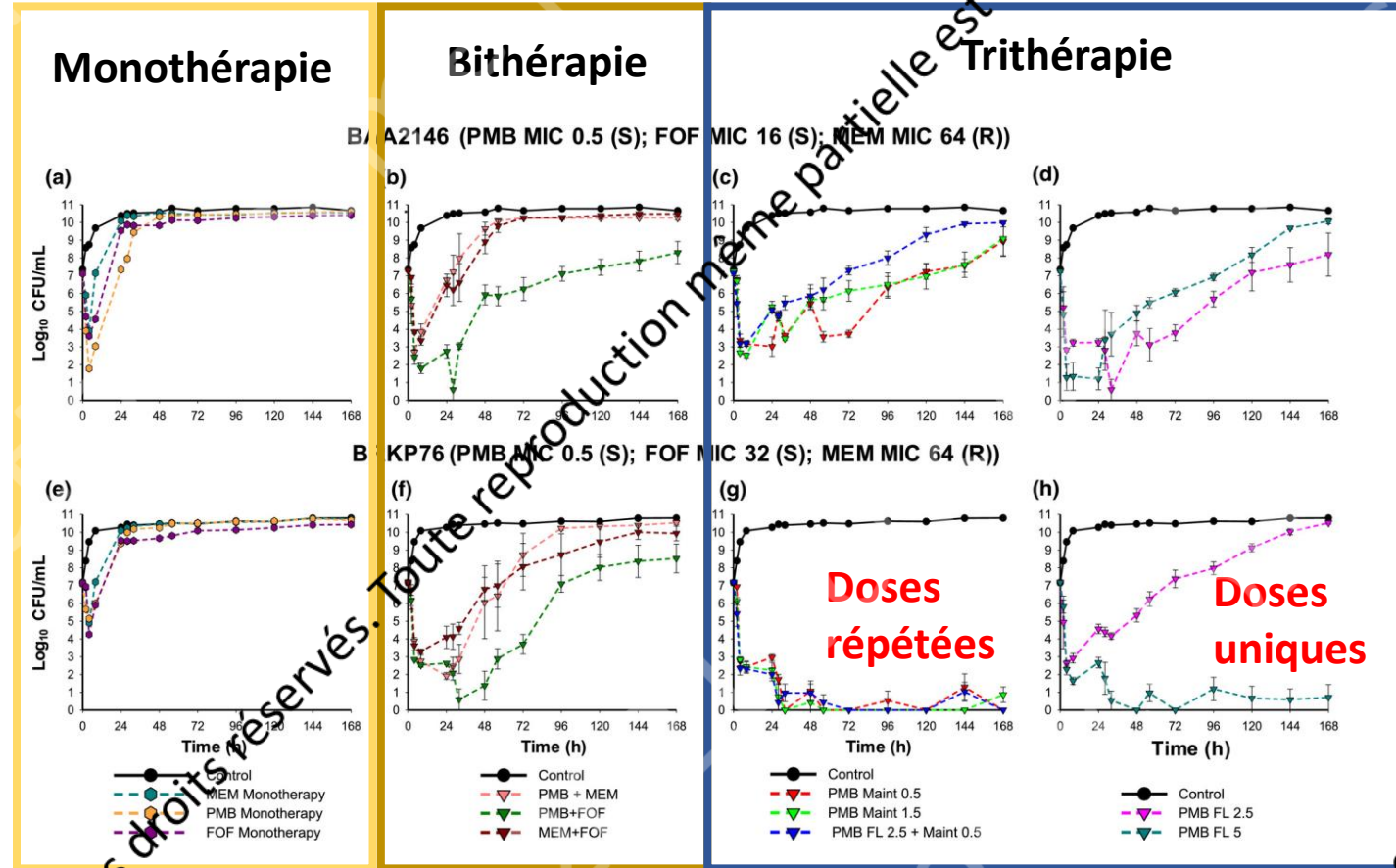
© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Choix de la dose de polymyxine B En combinaison avec méropénème et fosfomycine

K. pneumoniae
produisant des
carbapénémases

BAA2146

BRKP76



Méropénème :
t_{1/2} = 2h
dosage : 2 g q8h (perf 30 min)

Fosfomycine
t_{1/2} = 4h
8 g q8 h (perf 30 min)

PMB :
t_{1/2} = 4h

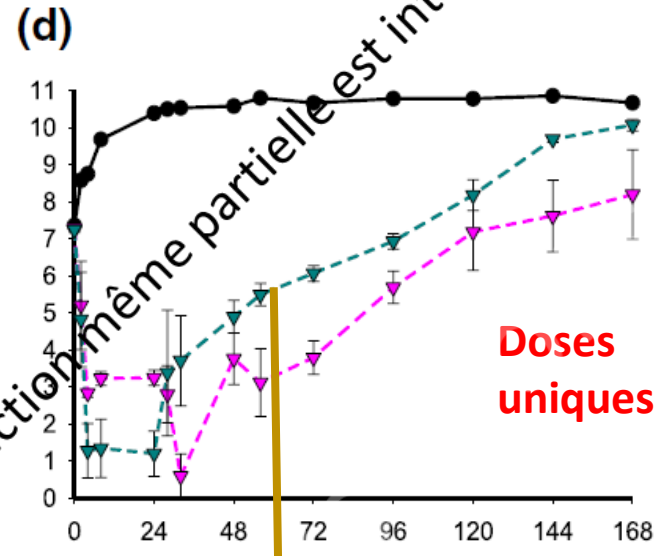
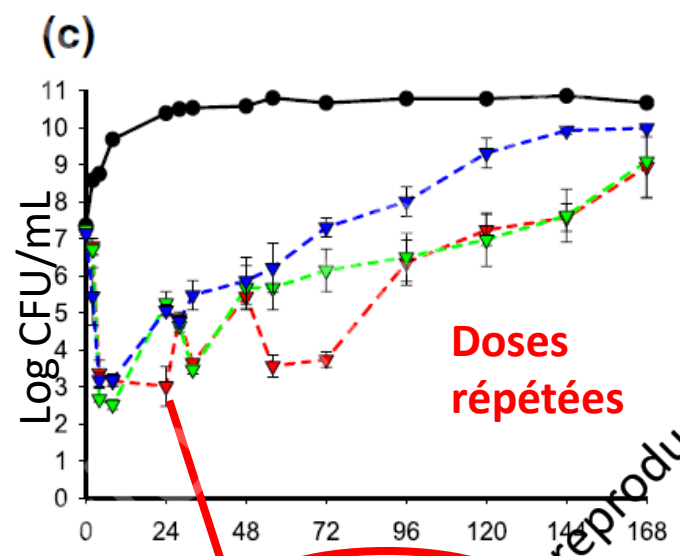
Dosage: dose de charge (FL) et/ou dose d'entretien (maint) en mg/kg/j

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

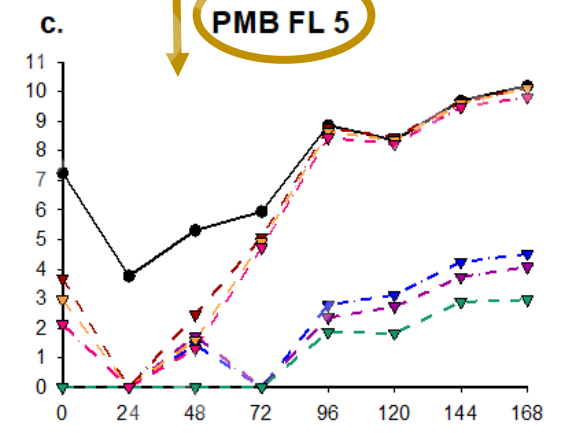
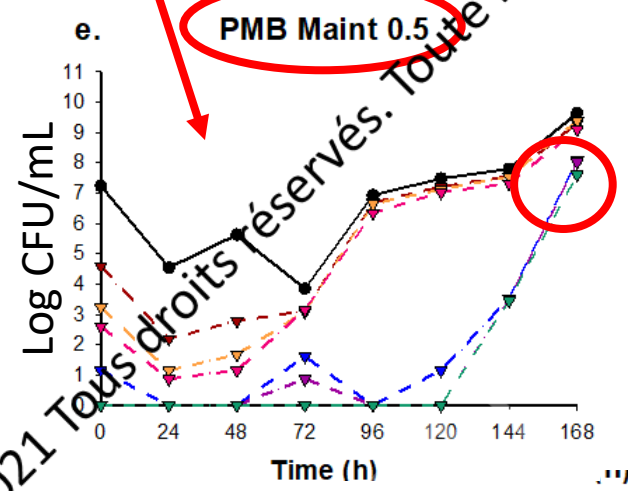
Choix de la dose de polymyxine B en combinaison avec méropénème et fosfomycine

K. pneumoniae produisant des carbapénémases

BAA2146



Sélection de R à la PMB avec 0.5 mg/kg/j



- Total Population
- ▲ PMB 16
- ▲ PMB 32
- ▲ FOF 16
- ▲ FOF 32
- ▲ FOF 128

t_{1/2} = 2h
dosage : 2 g q8h (perf 3h)

t_{1/2} = 4h
8 g q8 h (perf 30 min)

t_{1/2} = 4h
Dosage: dose de charge (FL) et/ou dose d'entretien (maint) en mg/kg/j

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.