

Pharmacodynamie : méthodes



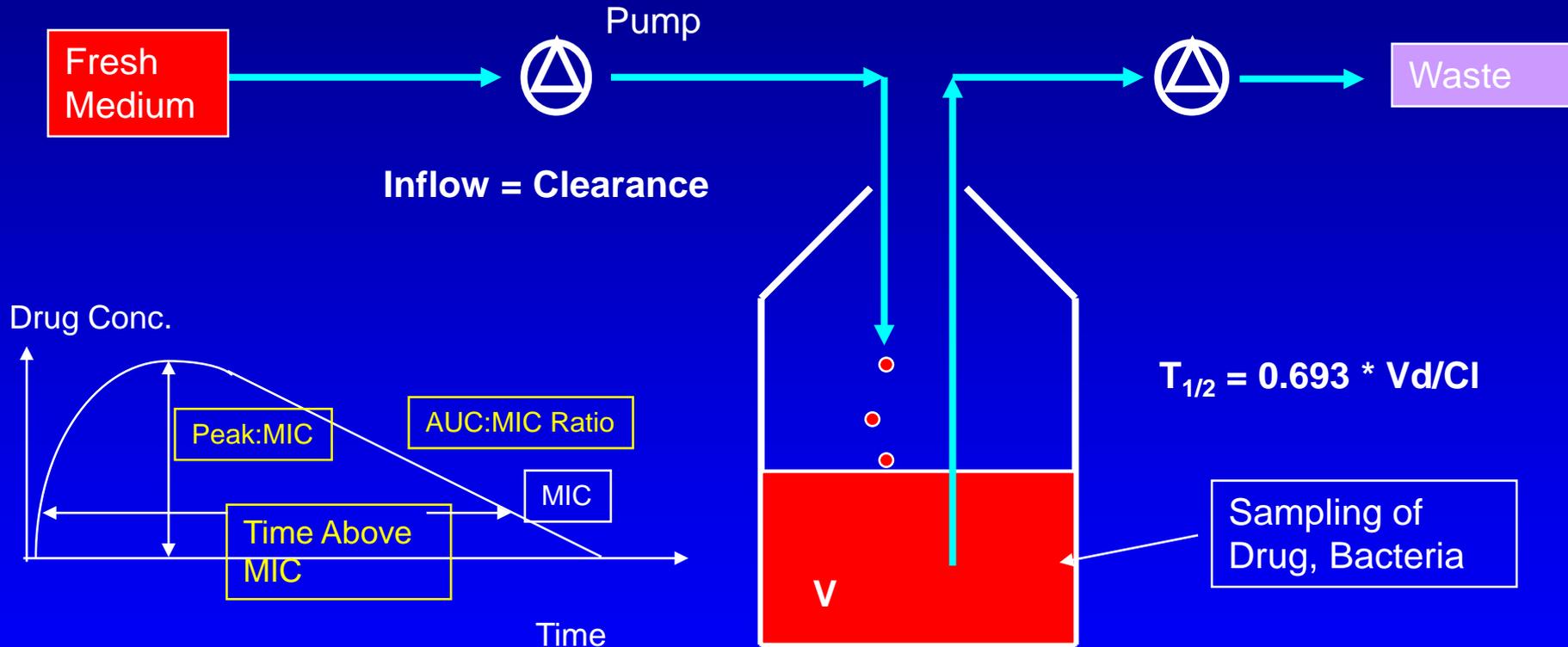
- Modèles in vitro
- Modèles animaux
- Etudes cliniques
- Etudes de population

Modèles dynamiques in vitro

- Modèles par dilution
- Modèles par diffusion
- Modèles hybrides
- Modèles 'physiologiques'

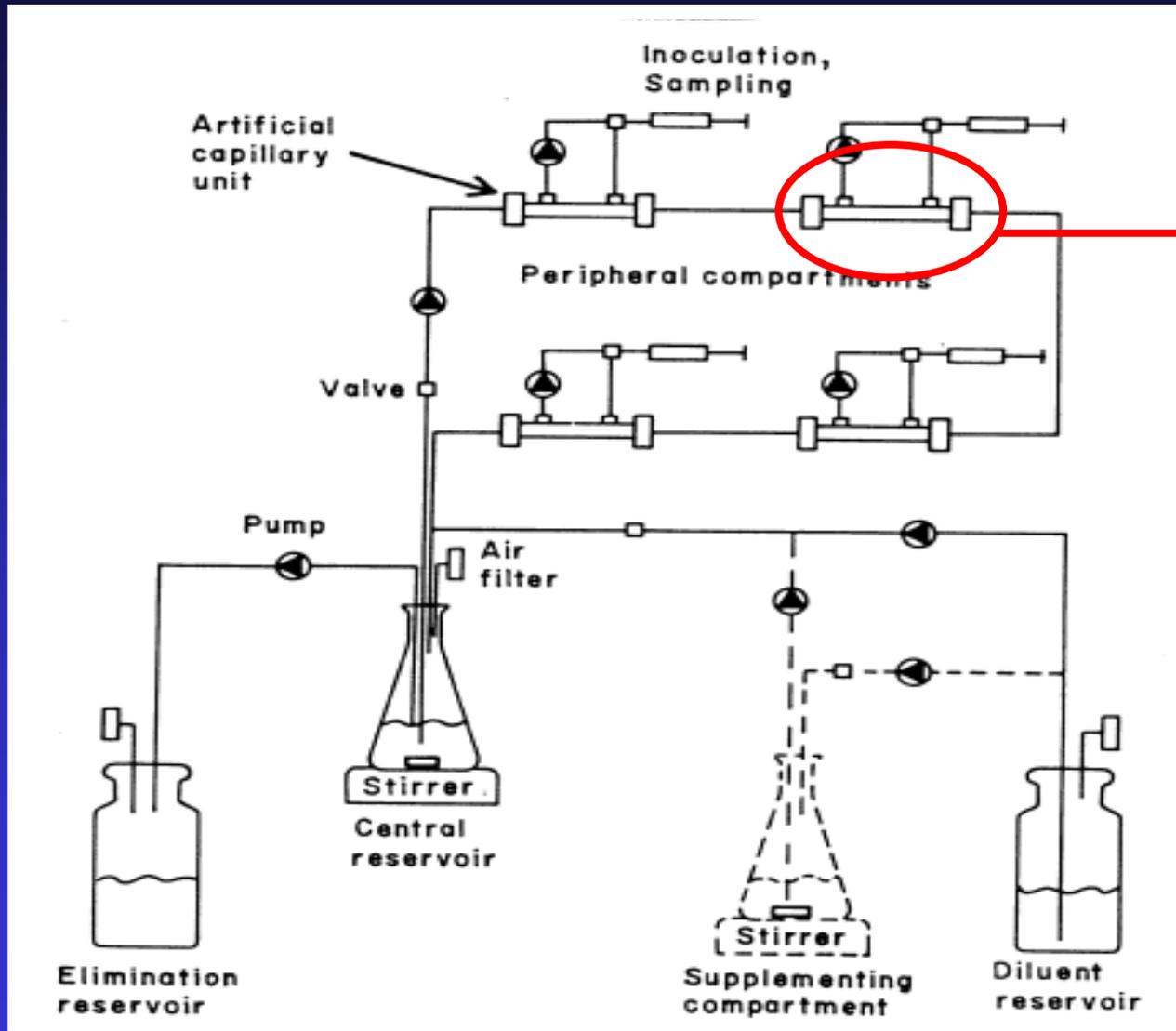
Adapté de J. Mouton, 4th ISAP Educational Workshop, 2001

Modèles par dilution: un système simple et utile



Adapté de M.N. Dudley, ISAP / FDA Workshop, March 1st, 1999

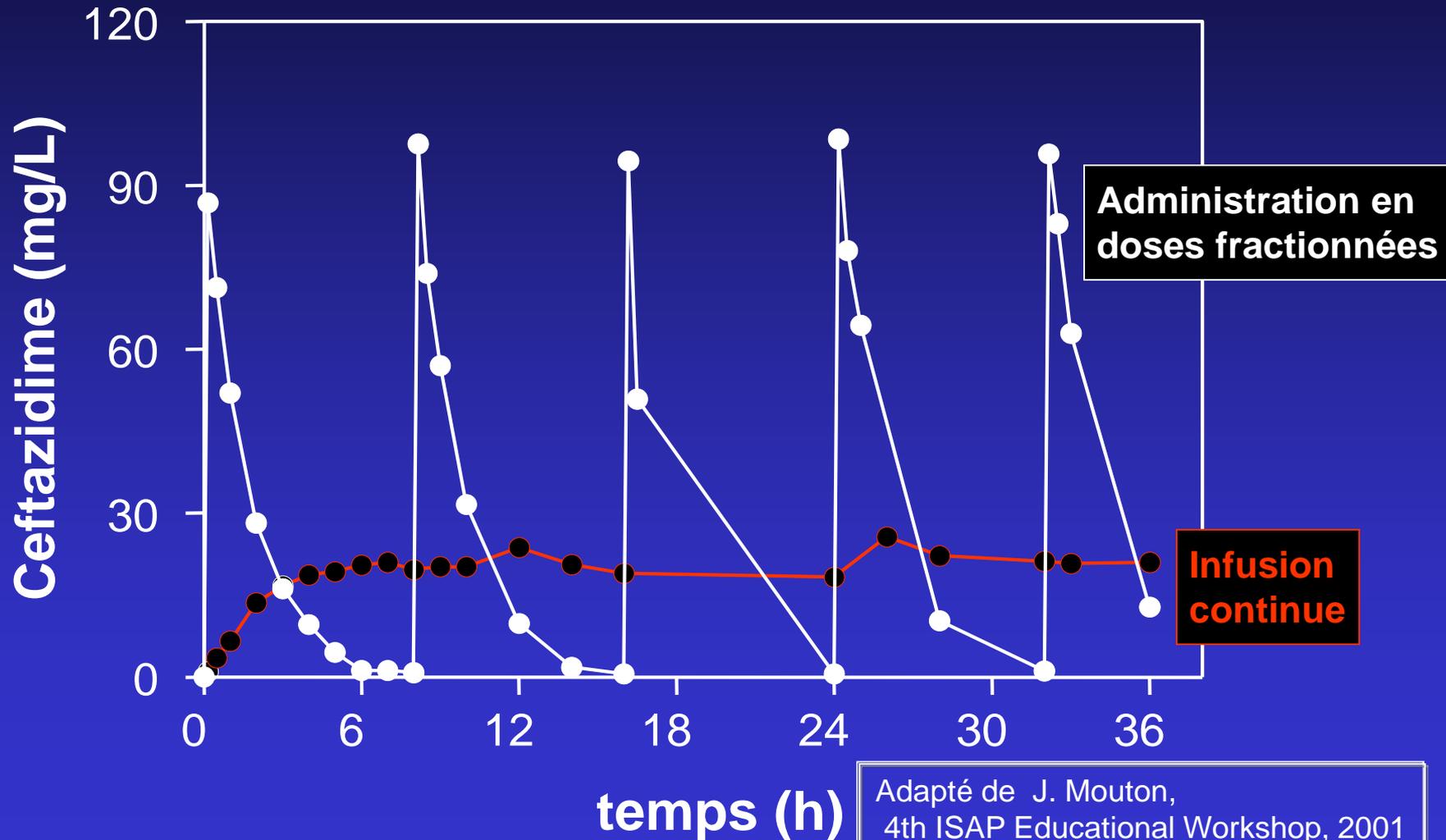
Modèles par diffusion



- **membranes**
(fibres creuses)
- **dialyseurs**
(reins artificiels)

Adapté de M.N. Dudley,
ISAP / FDA Workshop, 1999

Le but est de mimer des concentrations potentiellement utiles et les variations des concentrations sériques



Adapté de J. Mouton,
4th ISAP Educational Workshop, 2001

Pourquoi des modèles dynamiques *in vitro* ?

- **Le but est d'établir les relations de base entre l'exposition au médicament (PK) et son effet (PD)**
 - paramètres PK/PD prédictifs de l'efficacité à appliquer selon l'espèce, le modèle, les combinaisons, etc...
 - Bases du dosage pour les études cliniques de phase II
- **Limitations:**
 - Conditions expérimentales (main d'oeuvre; contamination; ...)
 - Durée maximale: 1-2 jours (les effets 's'estompent' après 12-24 h)
 - absence de facteurs propres à l'hôte (liaison aux protéines, métabolisme entre autres)
 - ...

Modèles animaux

- souris neutropéniques
- lapins (endocardite)
- rat, cobaye, ...

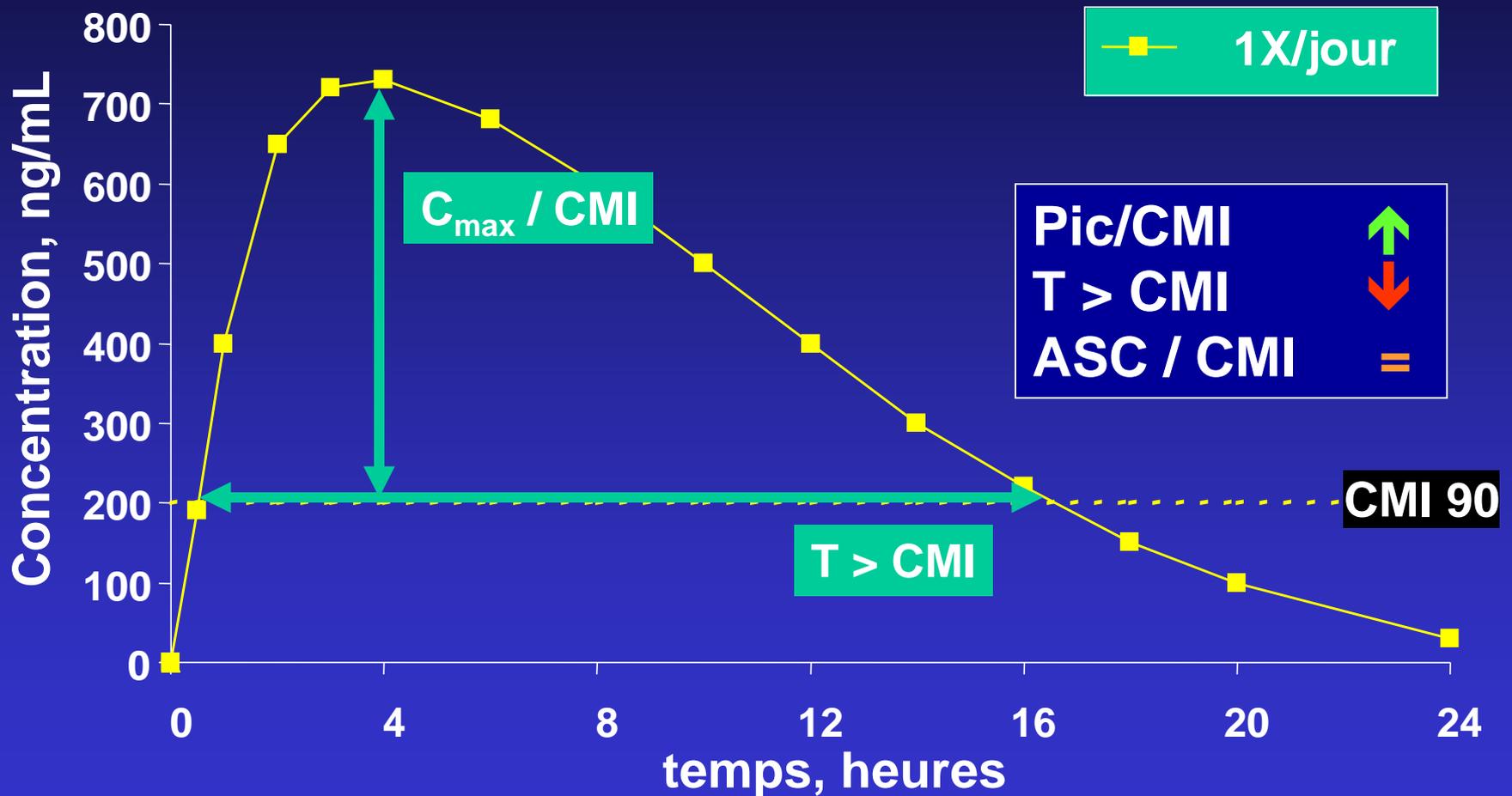
L'avantage essentiel de ces modèles est de permettre d'explorer une TRES grande gamme de schémas thérapeutiques et de doses, afin de

- **dissocier les covariables PK** (C_{\max} vs SSC ...)
- **explorer les “conditions PK d'échec”**

Adapté de W.A. Craig, 2d ISAP Educational Workshop, 2000

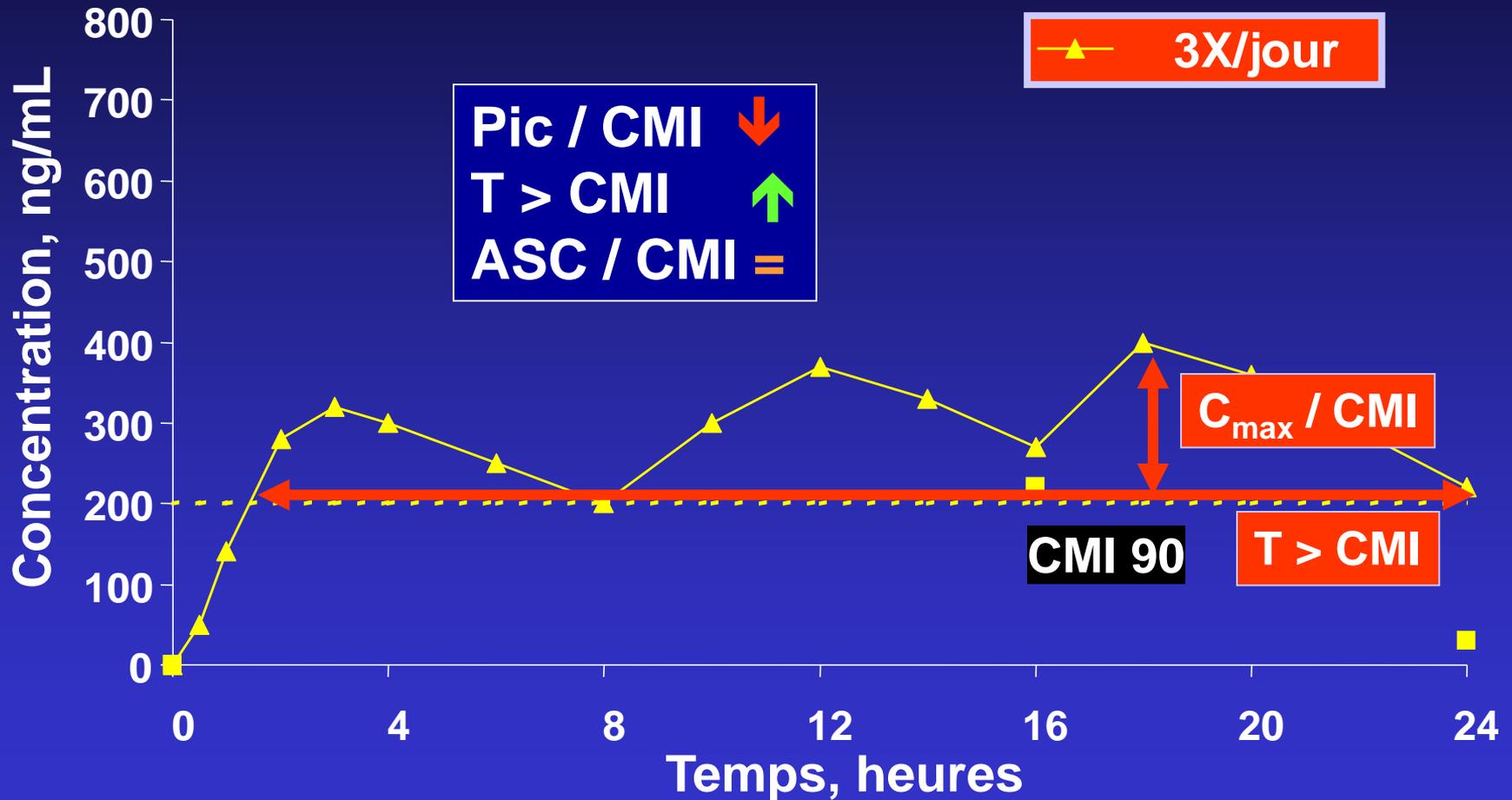
Dissociation des covariables PK :

voyons les valeurs de C_{max} , $t > CMI$ et SSC pour un schéma d'administration 1X/jour (qd) ...



Adapté de F. O. Ajayi, ISAP-FDA Workshop, 1999

Et voyons à présent les valeurs de C_{max} , temps $>$ CMI et SSC si la MEME dose TOTALE est divisée en 3 administrations ...



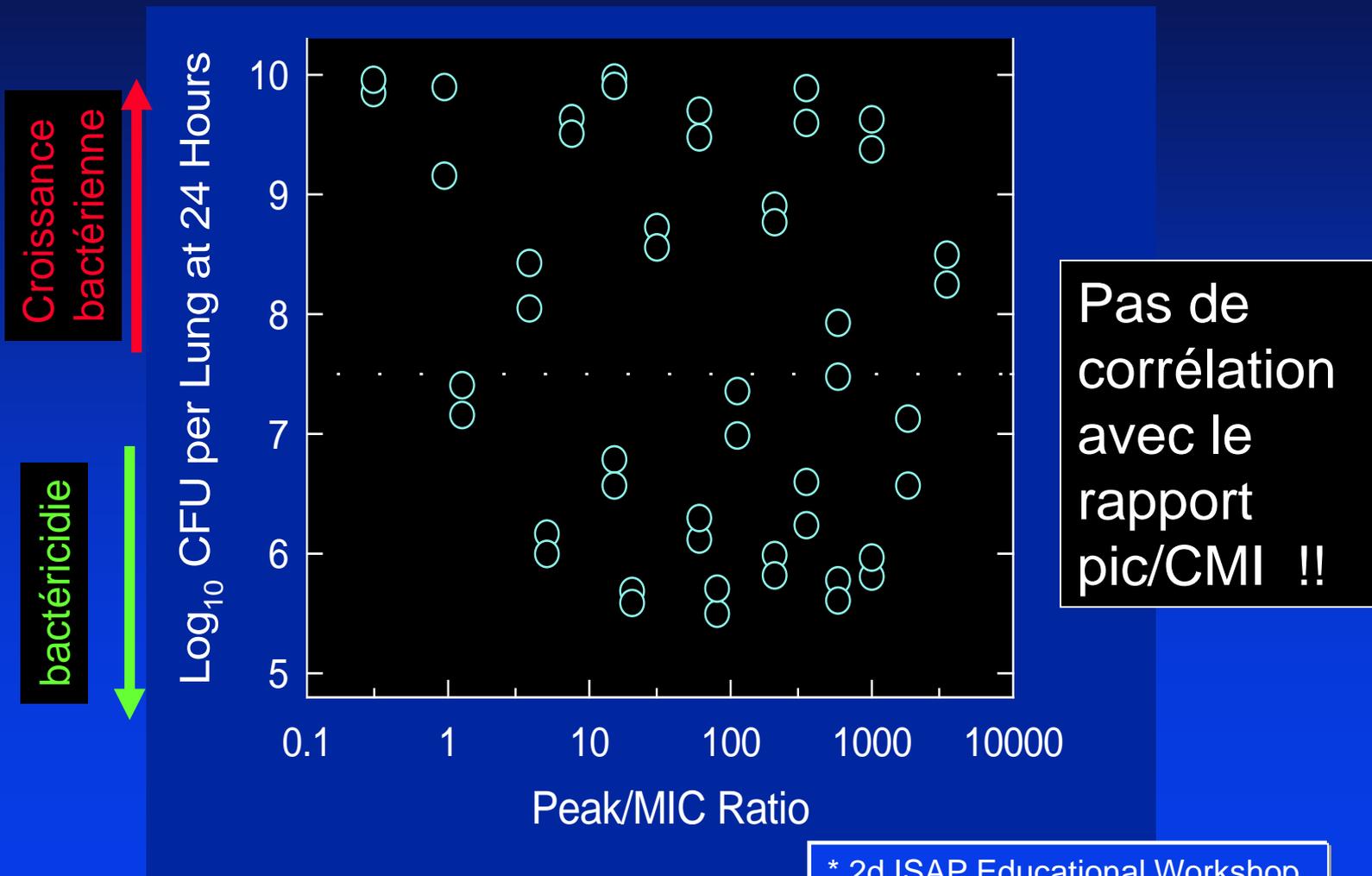
Adapté de F. O. Ajayi, ISAP-FDA Workshop, 1999

Un modèle animal typique pour établir quel paramètre PK est prédictif d'efficacité

- Utilisez un modèle d'infection de la cuisse ou du poumon chez des souris netropéniques
- Évaluez 20-30 schémas différents (5 doses totales différentes réparties en 4-6 intervalles d'administration différents)
- Mesurez l'efficacité par la variation du Log_{10} CFU (“colony forming unit”) par cuisse ou par poumon après 24 h de traitement
- Corrélisez l'efficacité avec les différents paramètres pharmacodynamiques (Temps $>$ CMI, pic/CMI, 24-Hr ASC/CMI)

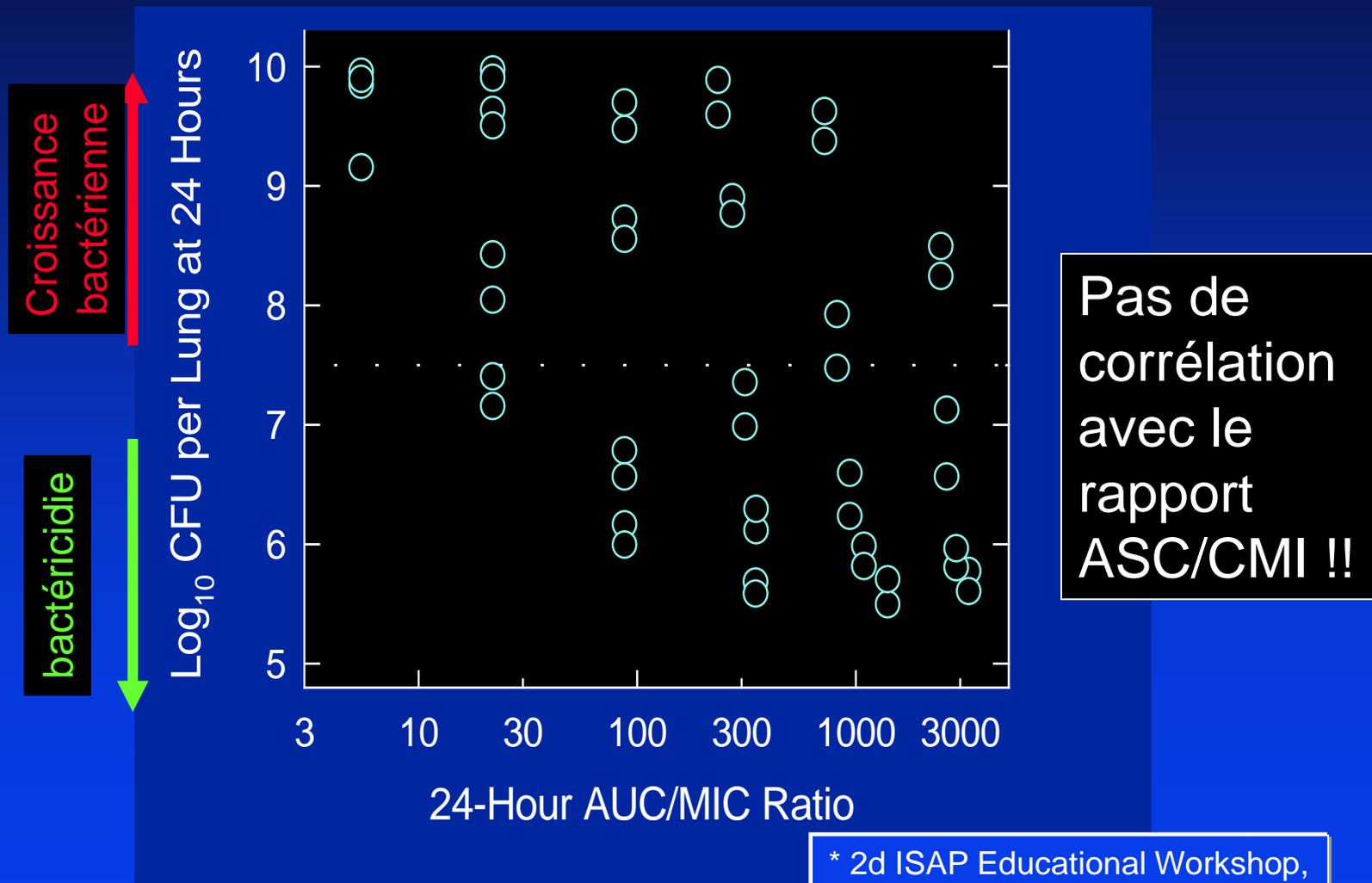
Adapté de W.A. Craig, 2d ISAP Educational Workshop, 2000

Relation entre le rapport pic/CMI et l'efficacité du Cefotaxime vis-à-vis de *Klebsiella pneumoniae* dans un modèle de pneumonie murine (d'après W.A. Craig *)



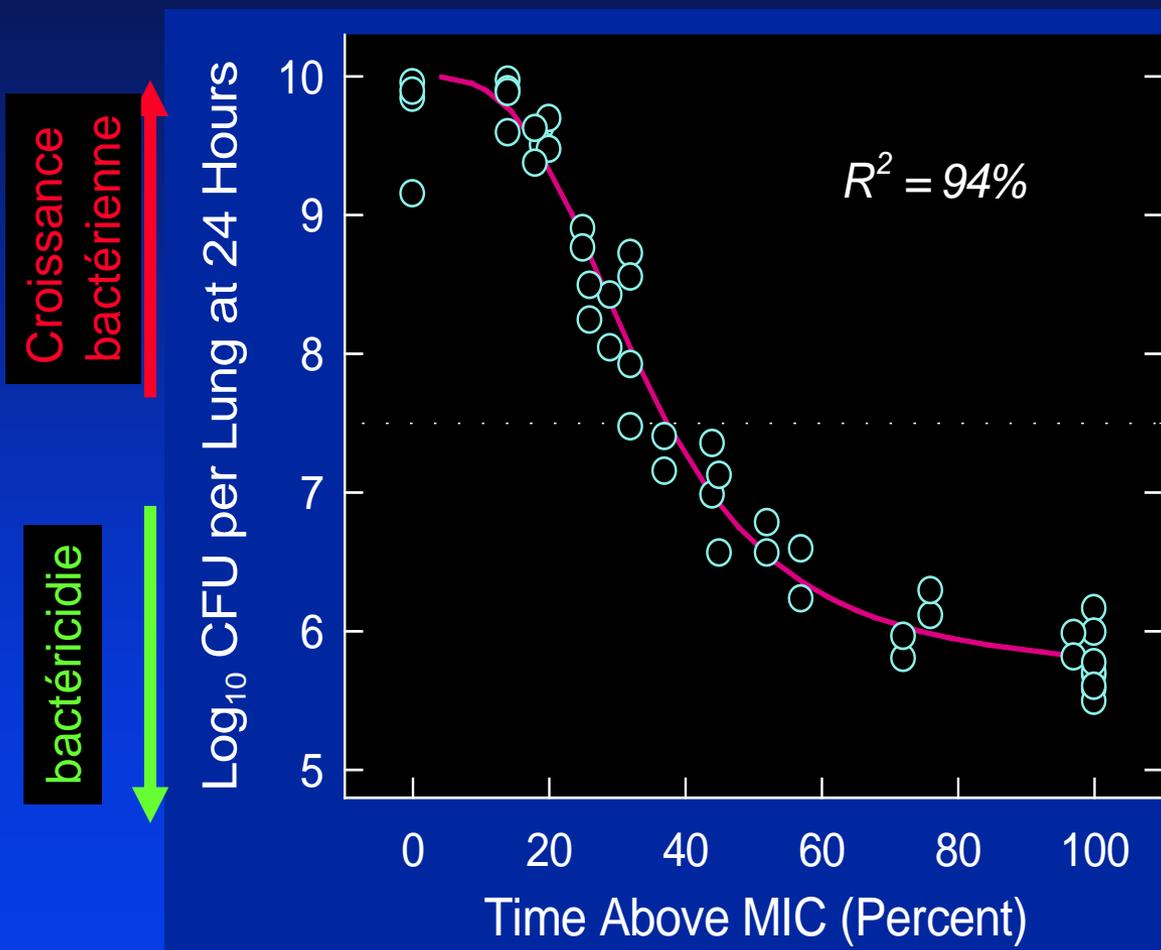
* 2d ISAP Educational Workshop, Stockholm, Sweden, 2000

Relation entre 24-hr ASC/CMI et l'efficacité du Cefotaxime vis-à-vis de *Klebsiella pneumoniae* dans un modèle de pneumonie murine (d'après W.A. Craig *)



* 2d ISAP Educational Workshop, Stockholm, Sweden, 2000

Relation entre le temps > CMI et l'efficacité du **Cefotaxime** vis-à-vis de *Klebsiella pneumoniae* dans un modèle de pneumonie murine (d'après W.A. Craig *)

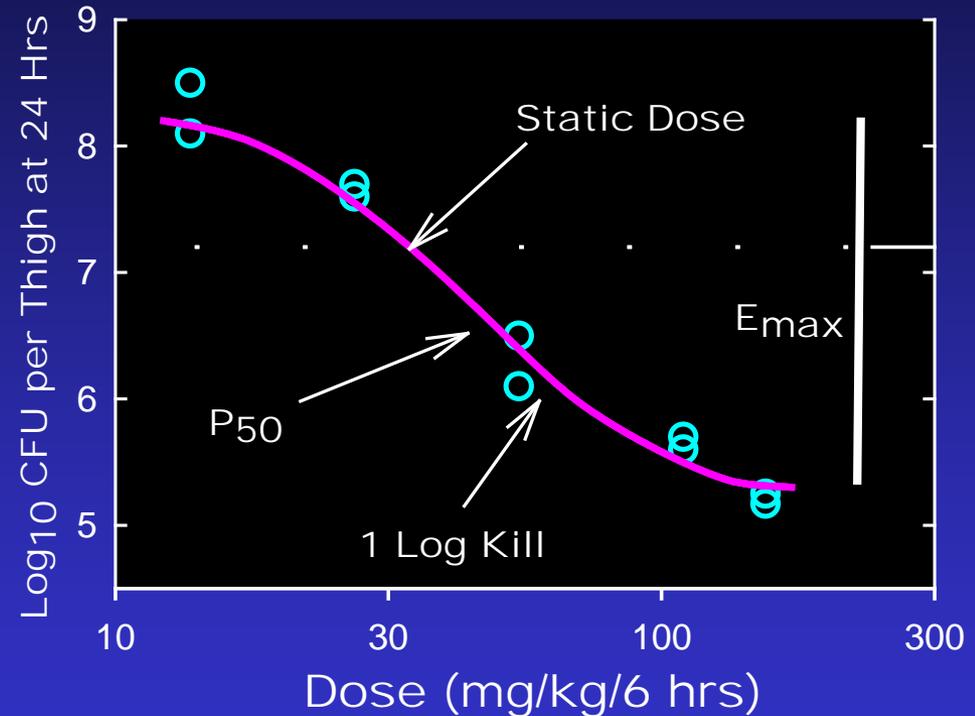


Excellente
corrélation
avec
temps > CMI !!

* 2d ISAP Educational Workshop,
Stockholm, Sweden, 2000

Critères d'évaluation dans les modèles animaux

- Comptages bactériens
 - Dose statique
 - 50 % d'effet
 - E_{\max}
- Mortalité
- Collecte de bactéries résistantes



* 2d ISAP Educational Workshop,
Stockholm, Sweden, 2000

Avantages démontrés des modèles animaux

- La valeur du paramètre requis pour l'efficacité est-elle la même dans différentes espèces animales ?

OUI

- La valeur de ce paramètre varie-t-elle avec:
 1. le schéma thérapeutique ? **NON**
 2. différents antibiotiques d'une même classe? **NON**
 3. différents micro-organismes ? **Peu**
 4. différent sites d'infection (par ex. sang, poumon, péritoine, tissu mou ? **NON, mais ...**

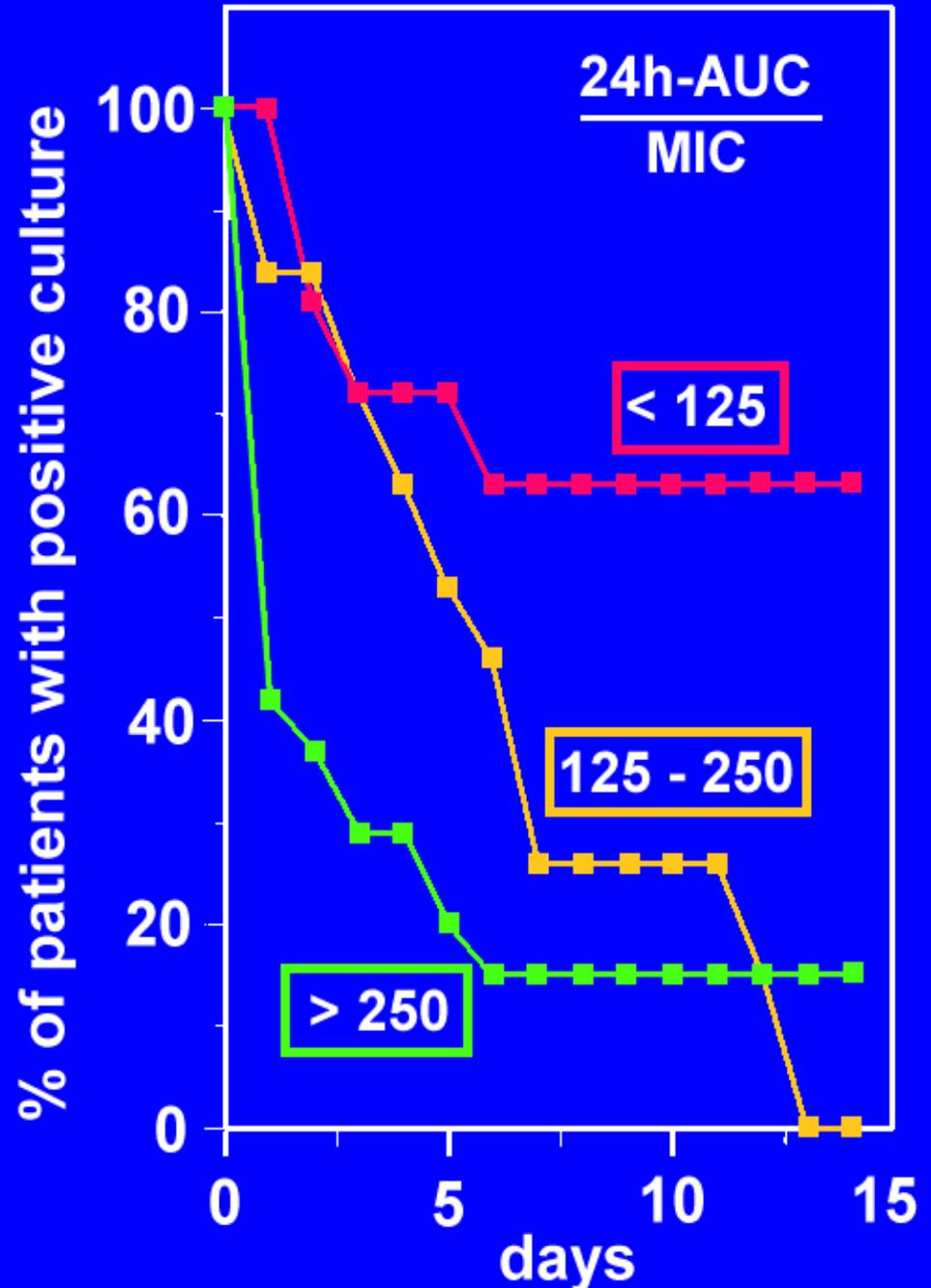
Adapté de W.A. Craig, 2d ISAP Educational Workshop, 2000

PK/PD des fluoroquinolones en clinique

Démonstration du rôle du rapport 24h-ASC / CMI dans la pneumonie nosocomiale causée par

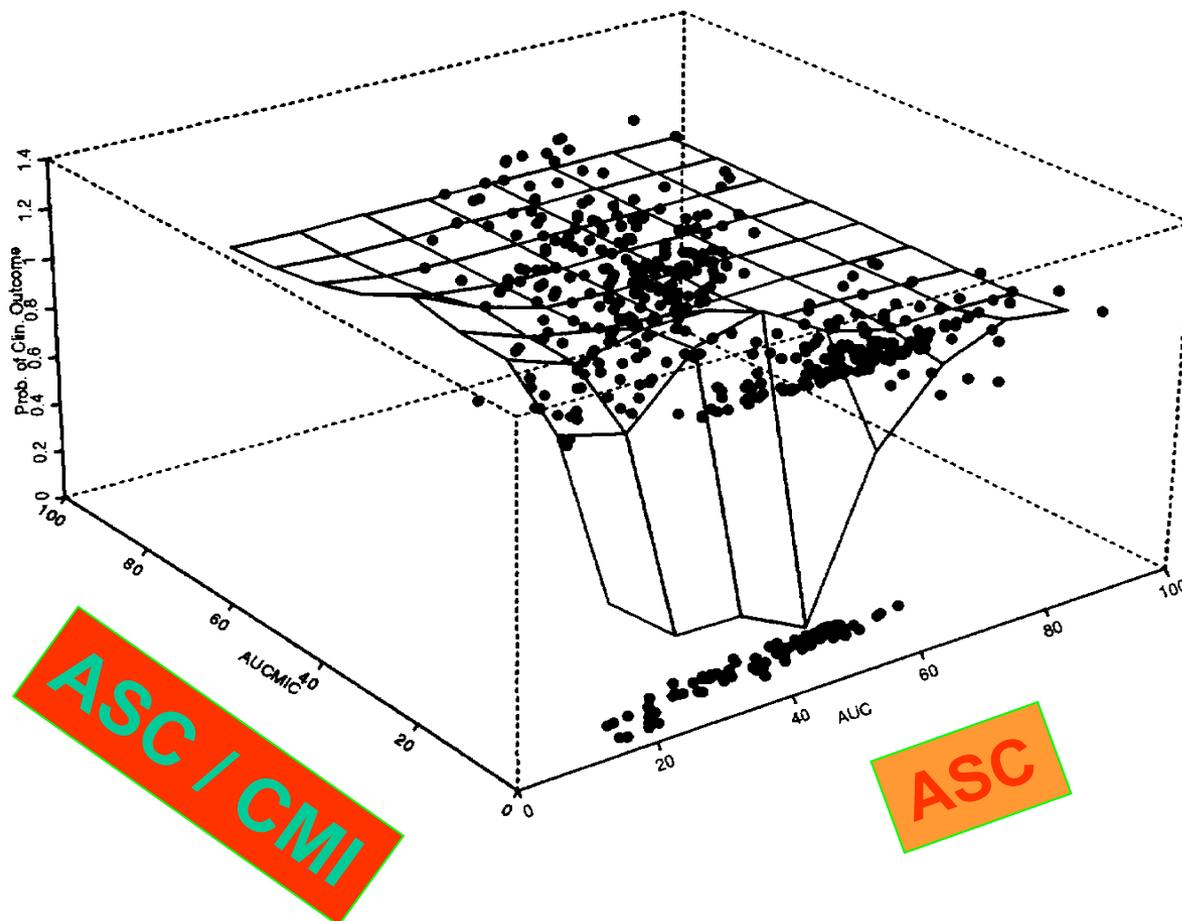
- *P. aeruginosa* (25; 6 + azlocilline)
- Autres gram(-) aerobes (36)
- *S. aureus* (n=11; 5 + rifampicine)

Forrest et al., AAC, 1993



Lien entre 24h-ASC / CMI et le succès clinique ...

Résultat clinique



F. O. Ajayi, ISAP-FDA Workshop, 1999

24h ASC / CMI : données de l'étude de Forrest et al

Parameter	No.Pat.	% CureMicrob.		% CureClinical
MIC (mg/L)				
<0,125	28	82		79
0,125-0,25	13	75	succès	69
0.5	14	54		79
1	9	33	échecs	44
2	2	0		0
24h AUC / MIC				
0-125	19	32	échecs	42
125-250	16	81	succès	88
250-1000	14	79		71
1000-5541	15	87		80

Forrest et al., AAC, 1993

ASC/CMI =125 : un nombre magique ??

125 est la limite en-dessous de laquelle le taux d'échec devient inacceptable, sur base

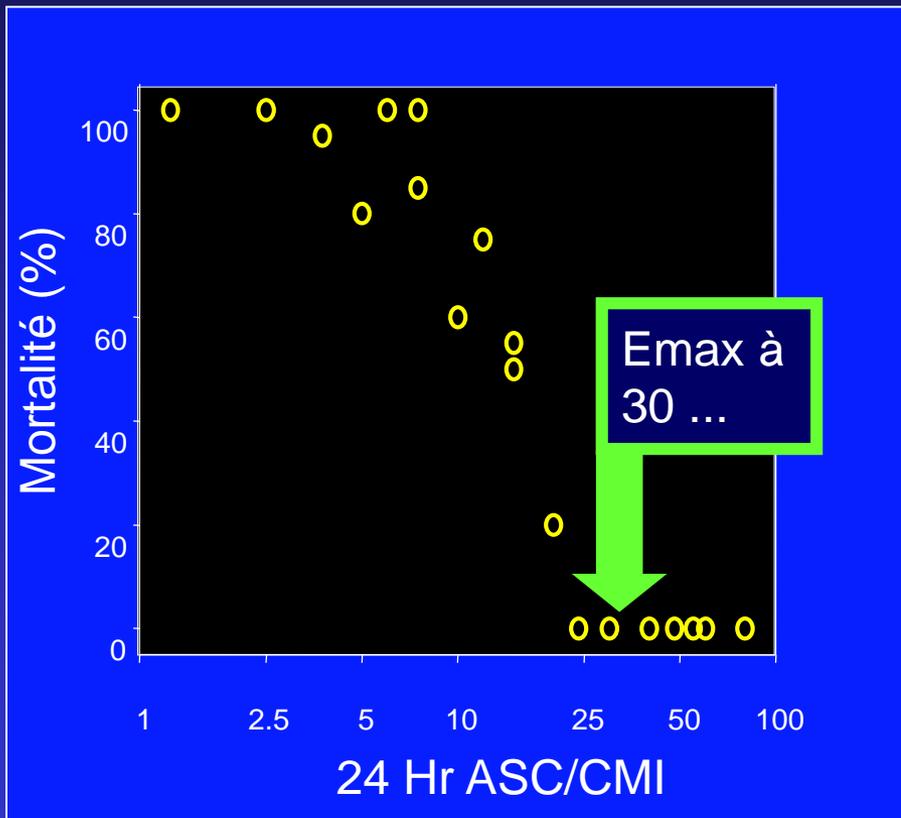
- Soit d'une CMI élevée
- Soit d'un dosage trop faible (ASC étant proportionnelle à la dose)



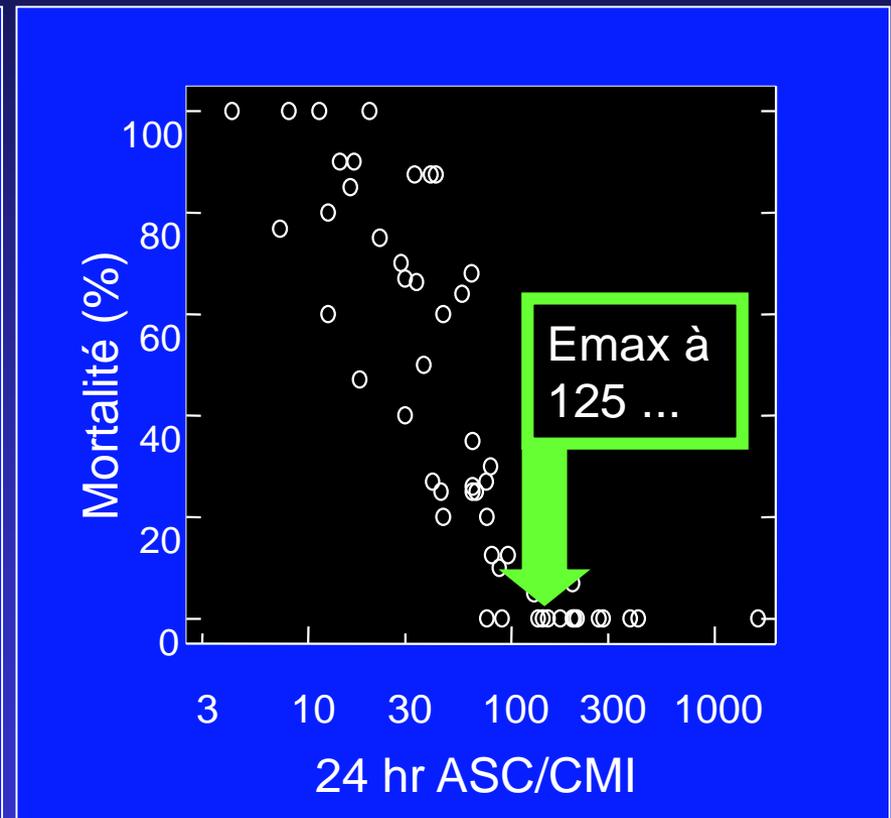
125 est-il toujours la limite ??



Pour *S. pneumoniae*, cela dépend aussi du statut immunitaire



Souris non-neutropénique



Souris neutropénique

Pourquoi les conclusions des études cliniques sont-elles (parfois et apparemment) contradictoires ?

- **Séparation insuffisante des covariables**
 - seulement un ou quelques schémas
- **Pas assez de réels échecs**
 - self-limiting diseases
 - conception de l'étude
- **Variables intercurrentes qui influencent le résultat et ne sont pas prises en compte**
- **Collecte des données PK insuffisante ou inappropriée**
 - Uniquement valeurs de 'pics' et de 'vallées'...

**conclusion
correcte
mais
incomplète**

**Pas de
conclusion
possible**

**conclusions
de faible
valeur
(induisant la
confusion...)**

Etudes de population : Docteur ou Régulateur ?

- En pratique clinique, on souhaite donner le meilleur traitement à chaque patient pour sa pathologie particulière

Thérapie individualisée

- Lors du développement d'un médicament nouveau, on souhaite connaître la probabilité générale de réponse appropriée d'une population à un dosage déterminé

Recommandations basées sur la population

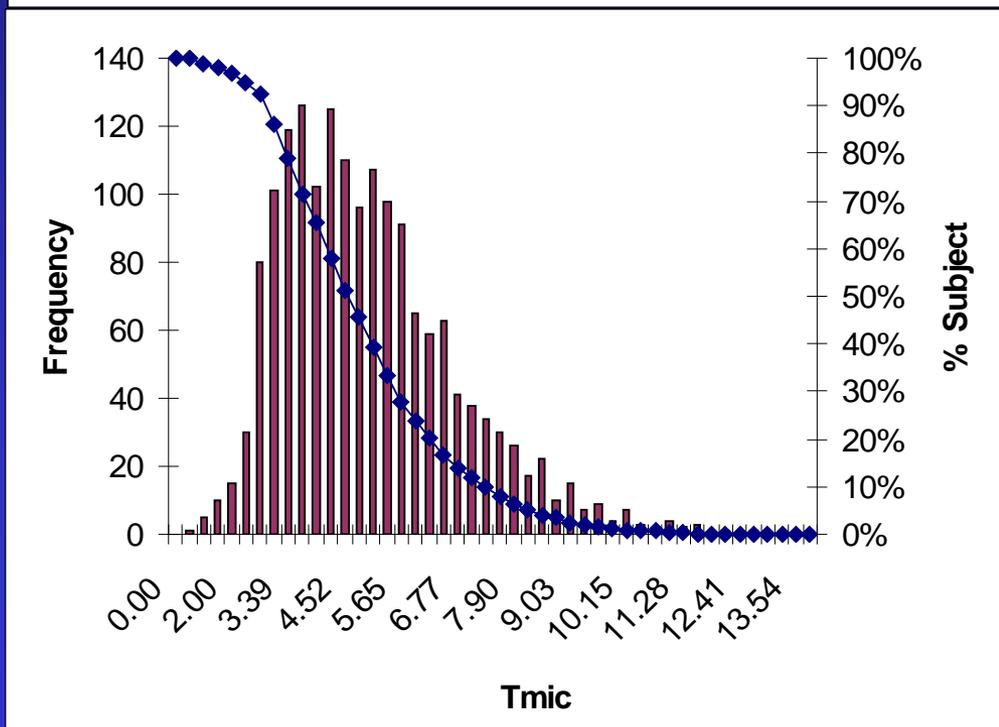
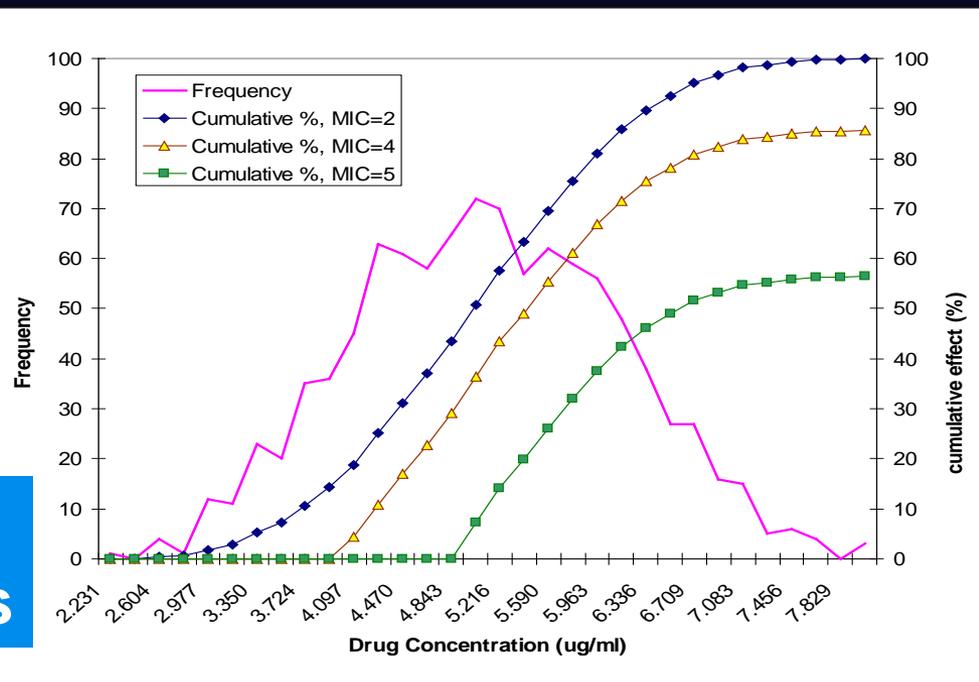
H. Sun, ISAP-FDA Workshop, 1999

Obtention de fréquences cumulatives de population

Effets quantiques des concentrations

Représentation quantique de $T > CMI$

H. Sun, ISAP-FDA Workshop, 1999



Simulations de “Monte Carlo”



Simulations de Monte Carlo : les bases...

- Génération “au hasard” d’un minimum de 10.000 combinaisons de paramètres PK et PD rencontrés chez des individus (incluant tant des volontaires que des patients)
- Détermination des valeurs PK/PD correspondantes pour chacune de ces 10.000 combinaisons
- Construction d’un histogramme à partir de ces résultats; il représente une approximation discrète de la probabilité de distribution des résultats

➤ Les simulations de Monte Carlo permettent (a) de se faire une idée préalable de la manière dont une population-cible répond à un médicament donné et (b) de prédire les chances de succès thérapeutique de ce médicament aux doses sélectionnées pour les études cliniques

Simulations de Monte Carlo ...

Comment faire en pratique?

- Une distribution de l'échantillon est élaborée sur base des données de PK de la population

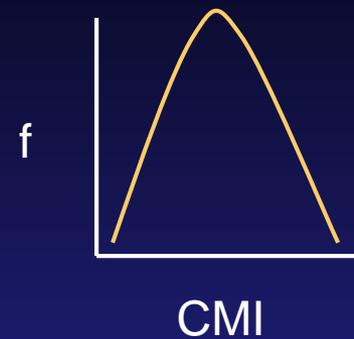
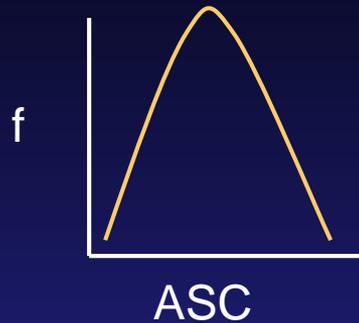


imaginez que tous les êtres humains du monde sont rassemblés dans un panier; vous pouvez pêcher au hasard un certain nombre d'individus, dont vous connaissez les paramètres PK

- Ceci permet de calculer les paramètres PK pertinents pour l'ensemble des individus
- Il suffit alors d'appliquer le paramètre PD pertinent !!

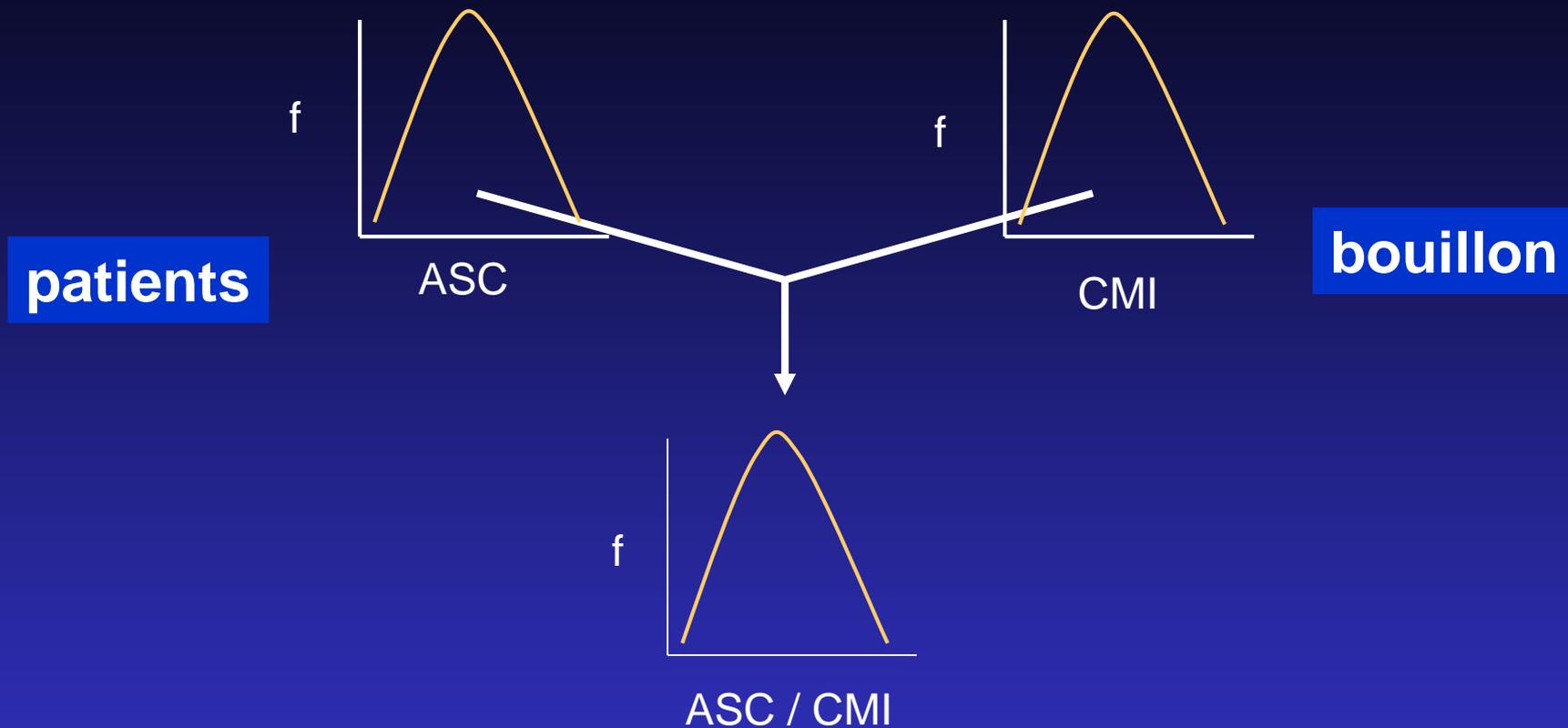
D'après:

G. Drusano, Joint ISAP/ECCMID Symposium,
Glasgow, UK, May 11th, 2003



**1. distribution PK
des patients**

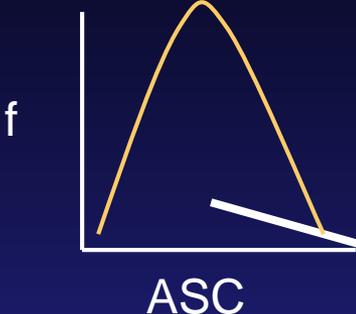
**2. distribution de CMI
des bactéries**



3. Distribution simulée de ASC / CMI

Simulation de Monte Carlo pour les pneumocoques (sur base de ASC/CMI)

1. patients



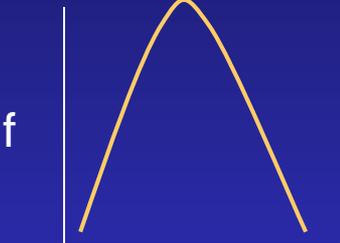
ASC

2. bouillon



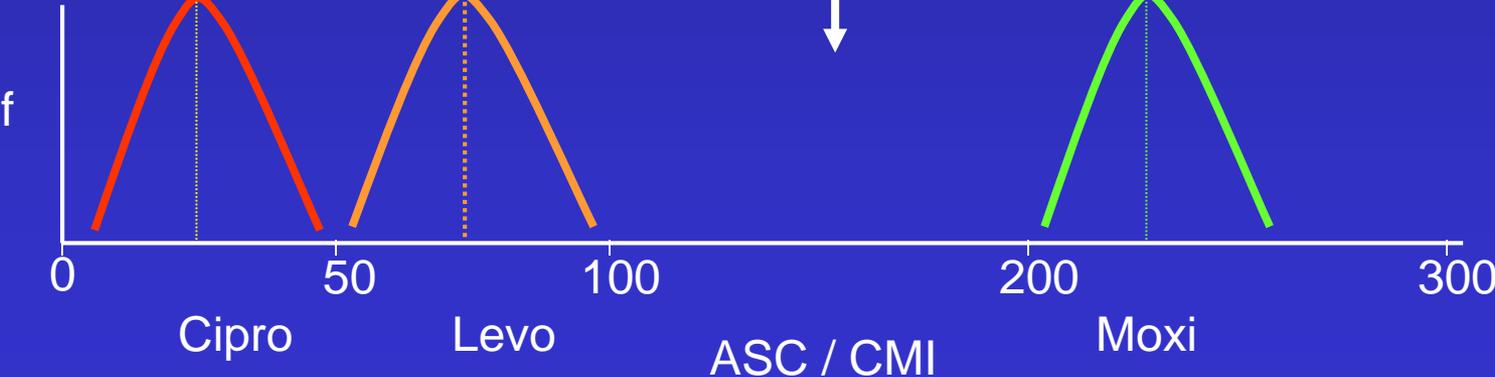
CMI

3. Simulation ...



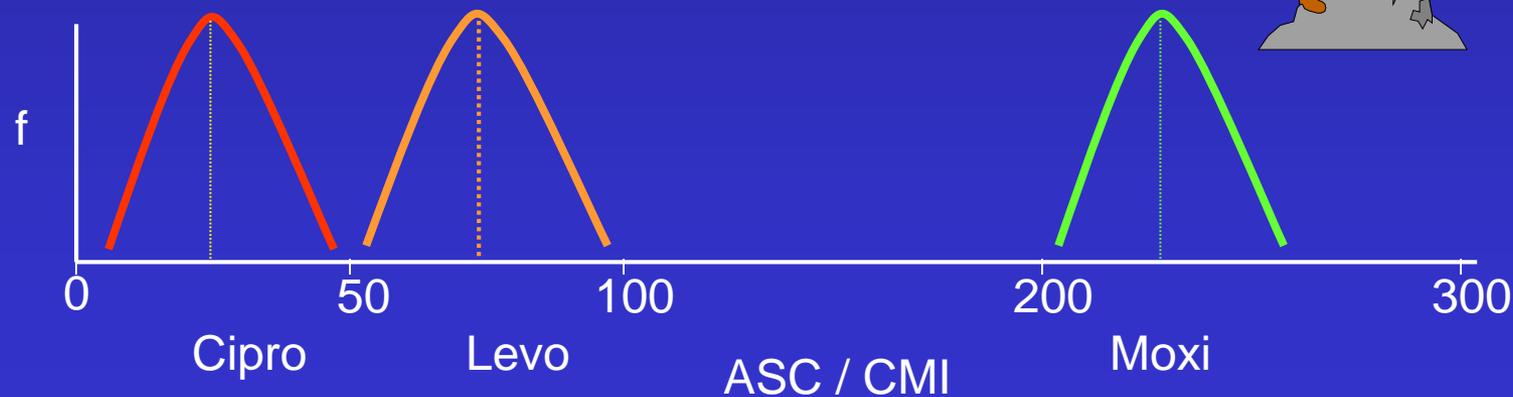
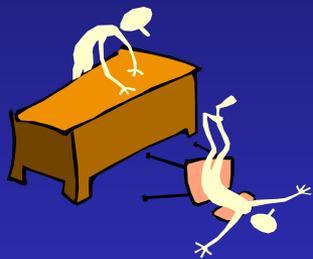
ASC / CMI

4. Résolution de l'équation pour la ASC de 3 quinolones...

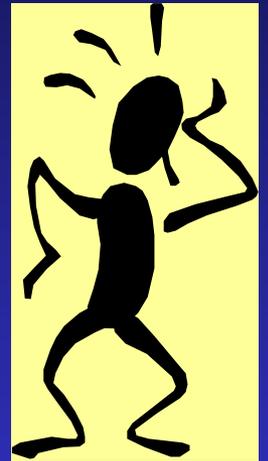
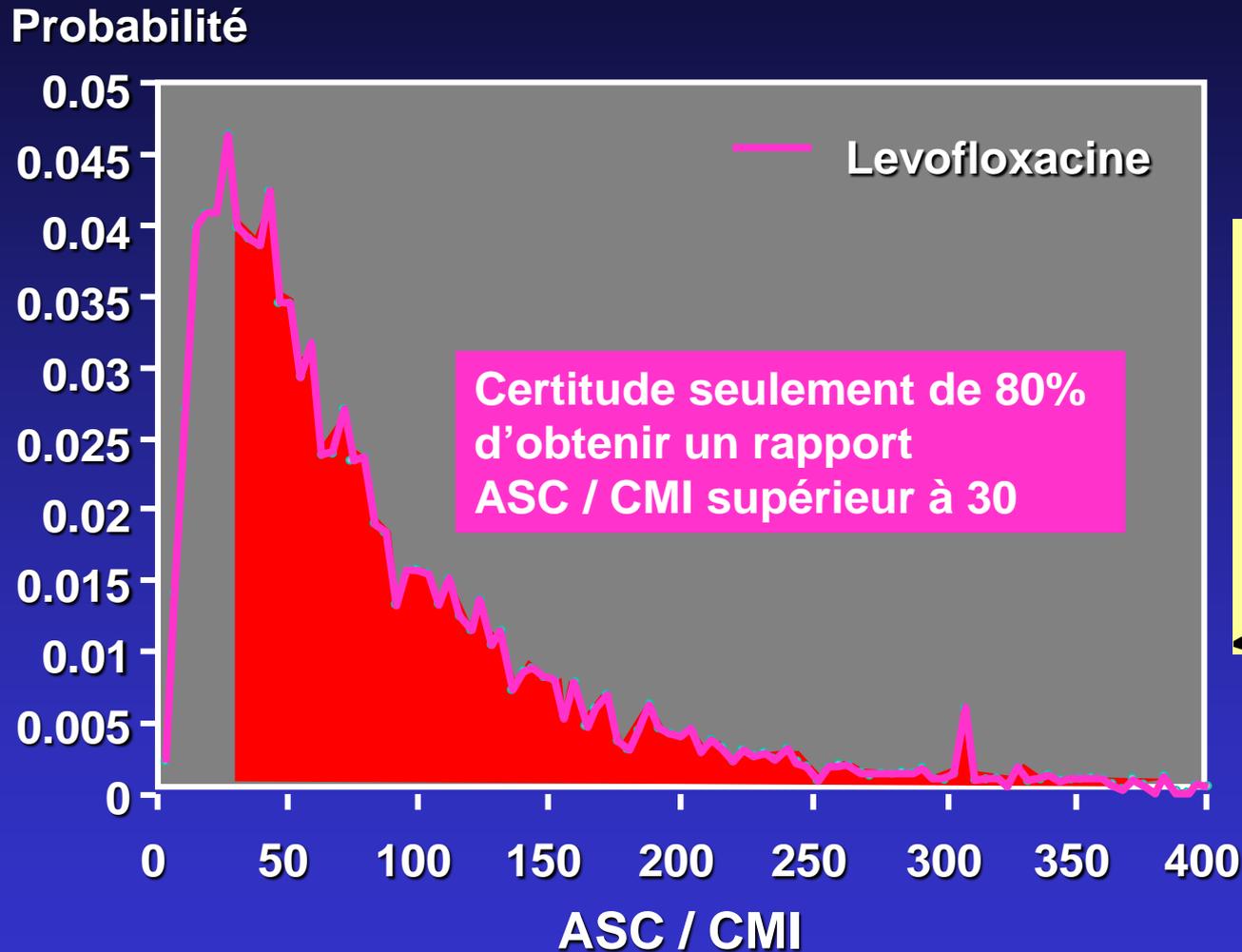


Simulation de Monte Carlo pour les pneumocoques (sur base de ASC/CMI)

Les résultats
parlent
d'eux-mêmes ...



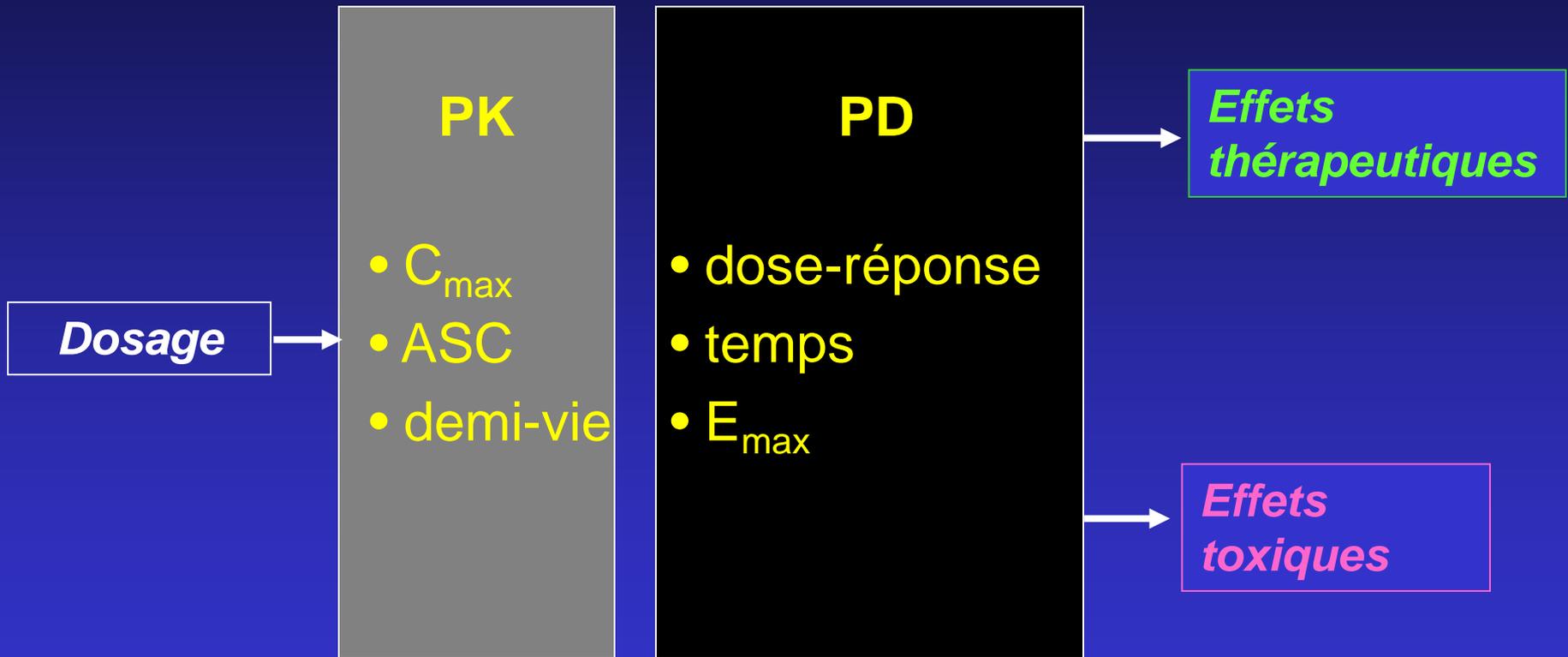
Une autre vue des simulations de Monte-Carlo : Lévofloxacine vis-à-vis de *S. pneumoniae*



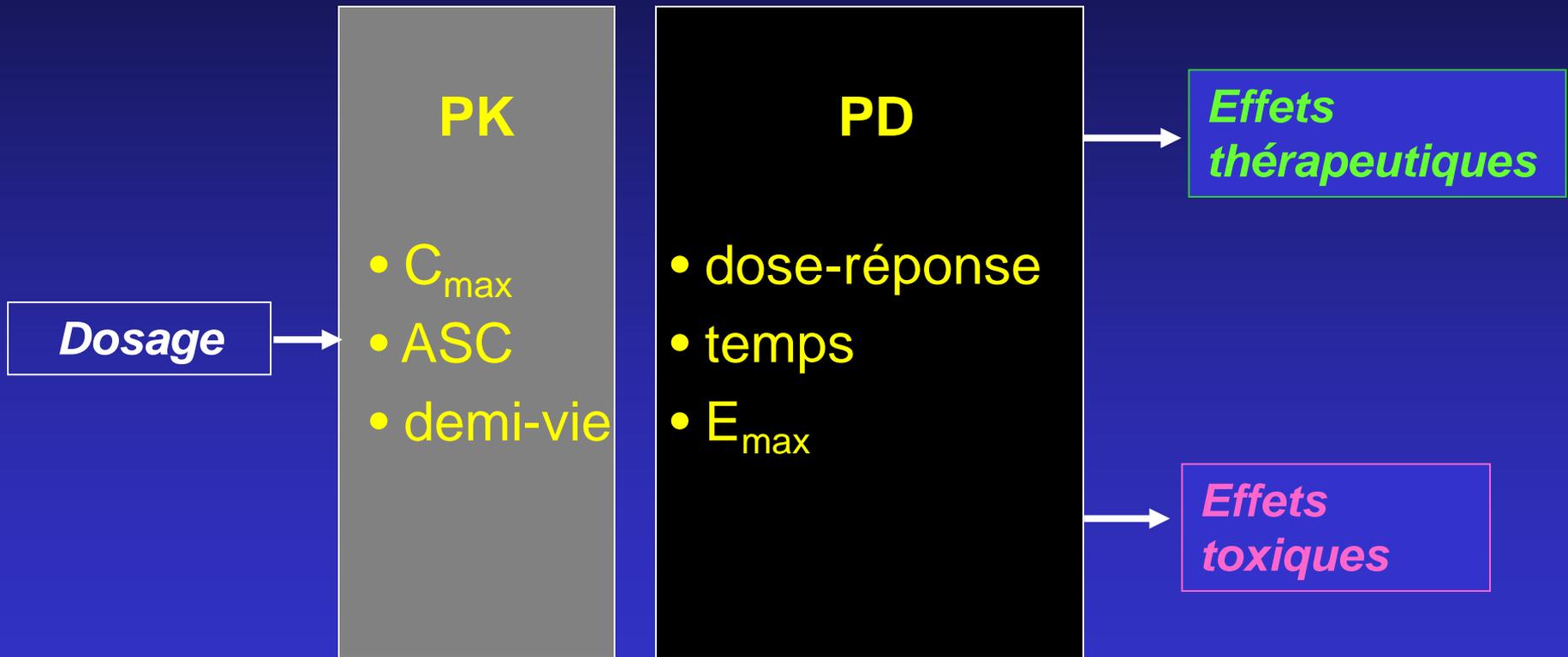
Preston SL, Drusano GL et al. AAC 1998;42:1098-1104; Ambrose PG, Grasela D. ICAAC 1999

Ambrose PG et al Chapter 17 in Antimicrobial Pharmacodynamics in Theory and Clinical Practice, eds Nightingale CH, Murakawa T, Ambrose PG. 2002. Marcel Decker, NY

Ces méthodes
permettent de
connaître pour
chaque antibiotique



Ces méthodes
permettent de
connaître pour
chaque antibiotique



Nous allons maintenant vous dire ce que ces méthodes montrent



Section 3C