





Persona

WP7 : THÉRAPIES ANTI-INFECTIEUSES INDIVIDUALISÉES

Leader : Pr Marie-Anne Rameix-Welti - Co-leaders : Pr Bruno Mégarbane, Pr Pierre Moine

Partenaires : AP-HP/UVSQ

Le cœur de ce WP est l'optimisation de l'antibiothérapie et repose sur le PHRC IDAST. Parallèlement des axes de recherche complémentaires seront développés.

Vers une antibiothérapie individualisée

Les infections compliquees d'un sepsis et/ou choc septique, particulierement les pneumonies communautaires et nosocomiales severes, sont grevees d'une lourde morbi-mortalite. Un traitement antibiotique approprie et precoce reste invariablement l'intervention therapeutique la plus efficace pour reduire la mortalite. La guerison est d'autant plus probable que les cibles pharmacocinetiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) correlees avec une efficacite maximum de l'antibiotique (ATBX) sont atteintes. Cependant, l'optimisation PK/PD des traitements antibiotiques chez les patients de reanimation reste un defi complexe.

Les parametres critiques pour l'optimisation de l'antibiotherapie sont ses effets antibacteriens sur la(les) bacterie(s) infectante(s), en d'autres termes ses proprietes pharmacodynamiques PD (CMI concentration minimale inhibitrice) et ses proprietes pharmacocinetiques PK de l'antibiotique chez l'individu infecte en termes de dose et intervalle de temps entre les doses. Un probleme majeur est l'identification du pathogene (ID) en cause et l'obtention des resultats des tests de sensibilite (AST) aux antibiotiques qui permettent le choix du traitement le plus approprie. Les techniques microbiologiques conventionnelles ne permettent typiquement cette identification des bacteries causales et leurs sensibilites aux antibiotiques qu'apres 2-3 jours au mieux. Le traitement antibiotique initial est donc par nature empirique, souvent inapproprie en terme de spectre et de dosage. De plus, la materialisation phenotypique des sensibilites Sensible/Resistant ne permet pas d'optimiser la dose au couple hote-agent pathogene. Chez les patients de reanimation, les principaux parametres pharmacocinetiques, essentiellement le volume de distribution (Vd) et la clairance (CL), sont profondement modifies. Un traitement antibiotique ne tenant pas compte de ces modifications pharmacocinetiques risque de conduire a une exposition a l'antibiotique sous-optimale et un echec therapeutique.

Des techniques microbiologiques nouvelles non-conventionnelles innovantes (bioMerieux – Specific Diagnostics Reveal™ AST system) permettent une identification rapide des pathogenes responsables en 1-2 heures, et de leurs sensibilites (CMI) aux antibiotiques en 8- 12 heures suivant la culture positive. L'identification rapide du(des) pathogene(s) et de leurs sensibilites, materialisees par les CMI, pourrait significativement influencer les traitements antibiotiques initiaux, et couplee au monitoring des concentrations plasmatiques de ces antibiotiques, devraient permettre une optimisation precoce, et personnalisee au couple hote-agent pathogene, des traitements antibiotiques et de leurs posologies, en atteignant les cibles PK/PD optimales. Ces techniques ne sont pas utilisees en pratique courante et leur interet doit donc etre teste. C'est l'objet du PHRC-18-0450 IDAST "Personalized optimization of antibiotic therapy in pulmonary sepsis critically ill patients through application of rapid microbiological diagnostic technologies

and pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling" ou "Optimisation personnalisée du traitement antibiotique des patients présentant un sepsis pulmonaire par l'utilisation combinée de test rapide d'identification bactérienne et de son antibiogramme, et de modélisation pharmacocinétique /pharmacodynamique", qui constitue la base du WP7. Dans ce PHRC les techniques microbiologiques non-conventionnelles innovantes, associées au monitoring prospectif des concentrations plasmatiques des antibiotiques avec ajustement en temps réel des posologies (Groupe "IDAST"), seront comparées aux méthodes conventionnelles usuelles (Groupe "Conventionnel"). Les objectifs sont d'évaluer si ces méthodes permettent une identification plus précoce des pathogènes et de leurs sensibilités aux antibiotiques, une optimisation précoce et personnalisée des traitements antibiotiques et de leurs posologies, et enfin une amélioration du pronostic par diminution des échecs thérapeutiques chez les patients présentant une infection pulmonaire sévère compliquée d'un sepsis et/ou d'un choc septique admis en réanimation.

En complément, il est prévu de comparer différentes méthodes/techniques microbiologiques nouvelles non-conventionnelles innovantes permettant une identification rapide des pathogènes et de leurs sensibilités (CMI) aux antibiotiques.

Au cours de ce PHRC et dans son prolongement, les relations dose-concentration-effet ou modèles PK/PD seront modélisées par des approches bayésiennes et méthodes de Monte- Carlo pour les différents antibiotiques utilisés au cours de ces études chez les patients de réanimation présentant des infections compliquées de sepsis et/ou choc septique. Ces travaux sont réalisés en collaboration avec l'équipe de Pharmacologie de l'hôpital Cochin (Pr JM Treluyer et Dr N Benanoud). Ces données viendront enrichir la base de données du WP2.

Vers des thérapies complémentaires : filtration des cytokines

Dans les sepsis l'emballement de la réponse inflammatoire peut être néfaste. Une approche envisageable est de filtrer les cytokines dans le sang circulant. Différentes membranes de dialyse retiennent les cytokines avec de profils variables. Elles ont été utilisées pour la dialyse de quelques patients dans les réanimations des hôpitaux Raymond Poincaré et Lariboisière. Les données issues de ces essais doivent être analysées et pourraient servir de base pour le dépôt d'un PHRC sur ce sujet en 2021 porté par le Pr B. Mégarbane.

Quid des sepsis non bactériens ?

Virus et PAH/PAVM/SDRA : Utilisation des methodes multiplex pour determiner les virus retrouves dans les tableaux de PAH/PAVM/SDRA. Ces donnees permettront d' apprehender la responsabilite des agents viraux dans les tableaux de "sepsis respiratoires" sans etiologie.

Collaborations avec les autres WP

- MOCORSEP (Leukocytes morphology parameters) et antibiotiques (collaboration avec WP6)
- Les donnees du WP7 seront integrees dans le WP2 et analysees dans le WP8

Calendrier

Months	6	12	18	24	30	36	42	48
Stakeholders list	■	■						
IDAST study			■	■	■	■	■	■
Complement IDAST								■
Filtration cytokines			■	■	■	■	■	■
Sepsis viraux nosocomiaux			■	■	■	■	■	■
Interactions autres WP			■	■	■	■	■	■

Le PHRC "IDAST" debutera en janvier 2021 et prendra fin en decembre 2022. Les travaux complementaires bases sur celui-ci seront realises en 2023.

Des resultats preliminaires concernant la filtration des cytokines sont en cours d'analyse. Resultats prevus pour fin decembre 2020. Ils serviront de base pour la soumission d'un PHRC par le Pr B. Mégarbane en 2021.

L'analyse des etiologies des sepsis viraux nosocomiaux est en projet. Un projet plus structure devrait voir le jour en juin 2021.

Contact

- Pr Marie-Anne Rameix-Welti
- Pr Bruno Mégarbane
- Pr Pierre Moine

