

Modélisation pharmacocinétique de population de différents sulfamides associés au triméthoprime chez le porc

Marine BOULANGER^{1,2}, Jean-François TAILLANDIER², Marlène LACROIX¹, Béatrice ROQUES¹, Aude.A FERRAN¹, Alexis VIEL²
¹ INTHERES, Université de Toulouse, INRAE, ENVT, Toulouse, France ; ² ANSES, Laboratoire de Fougères, Fougères, France

INTRODUCTION

- L'EMA recommande l'utilisation en première intention d'antibiotiques (ATBs) classés en catégorie D ("Prudence") comme la combinaison synergique Triméthoprime (TMP)/Sulfamides (S)
- Le ratio plasmatique optimal *in vivo* de TMP/S recherché aujourd'hui en médecine vétérinaire est de 1:19 (ratio extrapolé de la médecine humaine)

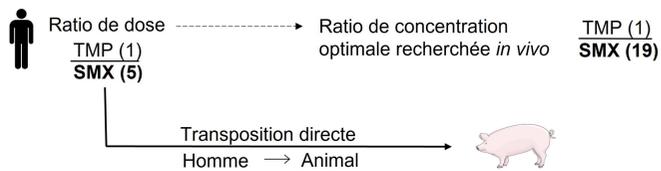


Figure 1 : schéma de transposition directe des doses utilisées en médecine humaine pour la combinaison TMP/SMX

⚠ Différents sulfamides avec des caractéristiques pharmacocinétiques (PK) différentes sont utilisés chez le porc
→ **ratio 1/19 systématiquement obtenu ?**

Objectifs de cette étude :

- Obtenir des données PK individuelles robustes chez le porc pour trois combinaisons de TMP/S
- Etablir un modèle PK de population (popPK) permettant de décrire le devenir des molécules et d'estimer la variabilité inter-individuelle
- Simuler les ratios de concentrations libres TMP:S réellement obtenus chez le porc après administration des formulations mises sur le marché

METHODE

1. Obtention des données PK individuelles

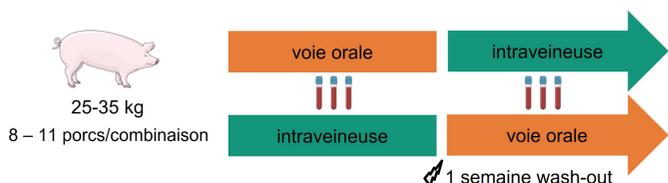


Figure 2 : Description du plan-croisé suivi pour l'étude pharmacocinétique de trois combinaisons TMP/S chez le porc

Plan-croisé qui a permis de tester 3 combinaisons de TMP/S :

- TMP/sulfadiazine (SDZ)
- TMP/sulfaméthoxazole (SMX)
- TMP/sulfadiméthoxine (SDMX)

Dose unique administrée par voie orale et intraveineuse (IV) aux doses maximales recommandées par les RCP et dosage par méthode HPLC validées.

2. Modèle popPK

Modélisation non-linéaire à effet mixte (NLME) pour estimer les valeurs de population typique (ex : clairances, volumes) + variabilités inter-individuelles (logiciel MonolixSuite™, version 2024R1). Exploration des covariables "Poids" et "Formulation" pour expliquer une partie de la variabilité observée.

3. Simulations

En tenant compte de la fraction libre des ATBs dans le sang (SMX = 47,7%; SDZ = 66,8%; SDMX = 1,4% et TMP = 47,7%), simulation des ratios de concentrations totales et libres de TMP:S au niveau individuel et à l'échelle d'une population (n = 50 000 porcs) suite à une administration orale.

RESULTATS

- Modèle PK bi-compartmental le plus adapté pour décrire les données PK des quatre ATBs :

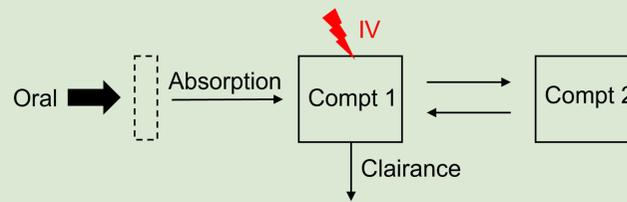


Figure 3 : schéma d'un modèle PK bi-compartmental

- La concentration maximale (C_{max}) obtenue après une administration orale varie de 60µg/mL pour le SDMX à 1µg/mL pour le TMP.
- Les quatre ATBs ont des temps de demi vie d'élimination (T_{1/2}) différents : 2,2h ; 2,9h ; 3,7h et 14,8h pour le SMX, TMP, SDZ et SDMX respectivement.
- Le ratio de concentration plasmatique total et libre est non-constant cours du temps et s'éloigne de 1:19 (plus élevé ou plus faible selon la combinaison TMP/S considérée)

Concernant les porcs de notre étude :

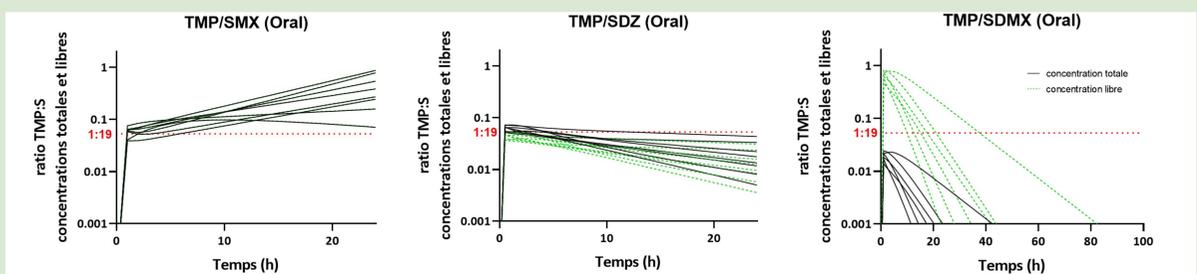


Figure 4 : évolution des ratios de concentrations totales et libres individuels pour les trois combinaisons TMP/S administrés par voie orale (6 + 30 mg/kg TMP/SMX ; 5 + 25 mg/kg TMP/SDZ et 8 + 37,36 mg/kg TMP/SDMX) chez les porcs de notre étude. Les concentrations totales sont représentées en noir et les concentrations libres sont représentées en vert.

A l'échelle d'une population (n = 50 000 porcs) :

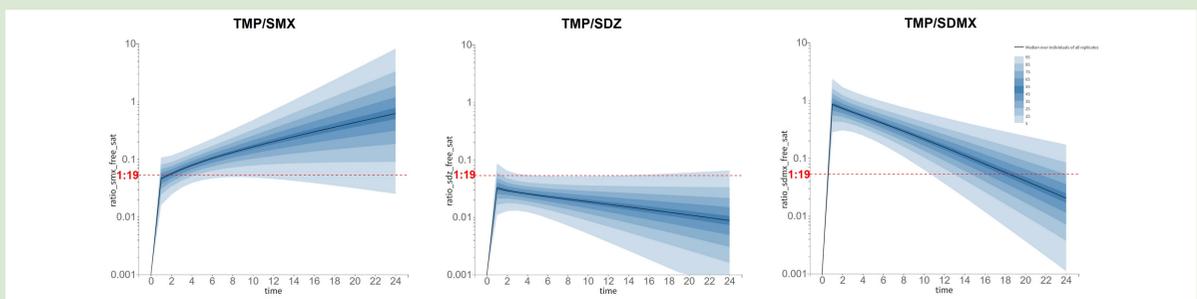


Figure 5 : simulations à partir du modèle popPK (n = 50 000 porcs) des ratios de concentrations libres pour les trois combinaisons TMP/S administrés par voie orale (5 + 25 mg/kg TMP/SMX ; 5 + 25 mg/kg TMP/SDZ et 8 + 37,36 mg/kg TMP/SDMX). L'aire en bleu représente les différents percentiles et la ligne noire représente la médiane.

CONCLUSION

- T_{1/2} différentes selon les molécules → ratios de concentrations totales et libres qui varient fortement au cours du temps et de façon différente selon la combinaison TMP/S utilisée
- L'utilisation d'un sulfamide à T_{1/2} longue (SDMX) ne semble pas pertinent au vu de l'effet synergique recherché (ratio très éloigné de 1:19)
- Ratio cible 1:19 non atteint ou seulement transitoirement pour une faible fraction des porcs traités → perte totale de l'effet synergique ciblé ?

PERSPECTIVES

Etudes pharmacodynamiques en cours (expériences statiques time-kill curves et dynamiques hollow fiber) pour :

- mieux caractériser l'effet synergique de chaque combinaison TMP/S pour des ratios différents 1:19
- évaluer l'impact de ces profils PK sur l'efficacité des combinaisons TMP/S contre certains pathogènes majeurs du porc (*Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*)
- proposer des ajustements posologiques (doses et/ou fréquence d'administration) pour préserver l'efficacité de ces antibiotiques de 1^{ère} intention

Le projet SultAn a été soutenu par l'ANR (ANR-22-AAMR-0004) dans le cadre du JPIAMR