



HAL
open science

Détermination de schémas posologiques alternatifs coût-efficaces du ceftobiprole par simulation de Monte Carlo

Catherine Piron

► **To cite this version:**

Catherine Piron. Détermination de schémas posologiques alternatifs coût-efficaces du ceftobiprole par simulation de Monte Carlo. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04552238

HAL Id: dumas-04552238

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04552238v1>

Submitted on 19 Apr 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2023

**DÉTERMINATION DE SCHÉMAS POSOLOGIQUES ALTERNATIFS
COÛT-EFFICACES DU CEFTOBIPROLE PAR SIMULATION DE MONTE CARLO**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

SPÉCIALITÉ : PHARMACIE HOSPITALIÈRE GÉNÉRALE

Par Mme Catherine PIRON

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À L'INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET
BIOLOGIQUES - FACULTÉ DE PHARMACIE DE LYON

Le 04/04/2023

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Pierrick BEDOUCH (tuteur universitaire)

Membres :

M. le Pr Sylvain GOUTELLE (directeur de thèse)

Mme le Pr Christine VINCIGUERRA

M. le Pr Tristan FERRY

M. le Dr Gilles LÉBOUCHER

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2022 / 2023

Doyen de la Faculté - Pr Michel SÈVE
Vice-Doyen Pédagogie - Dr Pierre CAVAILLÈS
Vice-Doyen Recherche – Pr Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOÎT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
AHU	AMEN	AXELLE		
Professeur Emérite	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	
MCF	BATANDIER	CÉCILE	LBFA – INSERM U1055	
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
MAST	BELLET	BÉATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	LRB /INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANÇON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
MCU-PH	BUSSER	BENOÎT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		
MCF	CAVAILLÈS	PIERRE	IAB	
MCU-PH	CHANOINE	SÉBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JÉRÔME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	
ATER	DARRACQ GHITALLA CIOCK	MARIE		
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF Emérite	DELÉTRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	
MCF	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR5063	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui

Mise à jour le 23/11/2022 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	ANDRÉE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CÉCILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
PU-PH	GERMI	RAPHAËLE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GÈZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	Oui
Professeure Emérite	GRILLOT	RENÉE	-	
MCF	GUIEU	VALÉRIE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCU-PH	HENNEBIQUE	AURÉLIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	Oui
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR 51042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
AHU	LEO	CAROLINE		
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
AHU	MINOVÉS	MÉLANIE	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
ATER	OZCAN	BILGEHAN		
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PERRIER	QUENTIN		
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SÈVE	MICHEL	TIMC	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

Mise à jour le 23/11/2022 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
AHU	TRUFFOT	AURÉLIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CÉCILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
AHU	VITALE	ELISA		
MCF	WARTHER	DAVID	DPM	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEWE	DENIS	-	

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institute for Advanced Biosciences
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR : Unité Mixte de Recherche
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements

A Monsieur le Professeur Pierrick Bedouch, Président du jury

Merci pour l'honneur que vous me faites d'accepter la présidence de cette thèse.
Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Sylvain Goutelle, Directeur de thèse

Vous m'avez témoigné votre confiance en me proposant ce travail ainsi que tout au long de sa réalisation.

Vous m'avez orientée et aidée à acquérir des compétences méthodologiques, scientifiques et de rigueur dans la réflexion et la rédaction.

Merci pour votre disponibilité, votre compréhension et votre patience. Soyez assuré de l'expression de ma gratitude et de ma reconnaissance.

A Madame le Professeur Christine Vinciguerra, membre du jury

Ce fut un privilège de vous connaître et de recevoir votre enseignement à la faculté.

Vos encouragements, vos conseils et votre expérience m'ont été précieux et m'ont permis d'appréhender les études de pharmacie et le concours d'internat.

Merci aussi pour votre confiance.

Soyez assurée de l'expression de ma gratitude et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Tristan Ferry, membre du jury

Vous me faites l'honneur de votre intérêt pour ce sujet et d'accepter de juger ce travail.
Soyez assuré de l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Gilles Leboucher, membre du jury

Merci pour votre encadrement et accompagnement professionnel tout au long de ces années.

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Veuillez recevoir l'expression de ma gratitude.

Remerciements

A mes parents. Un immense merci pour votre soutien, vos nombreux conseils et vos encouragements durant toutes ces années.

Merci de m'avoir donné les moyens de croire à mes rêves et de les accomplir.

A mon frère Fabien. Merci pour notre belle complicité et ton soutien dans mon parcours. Tes compétences en informatique m'ont souvent sauvée d'un « grand moment de solitude ».

Merci pour ta patience, ta gentillesse et ta disponibilité. Je suis heureuse que tu sois mon frère.

A Marie-Line. Merci pour ton accompagnement pendant ces années d'étude. Tes encouragements, ta gentillesse, tes conseils, ton soutien, ta bonne humeur, ton amitié m'ont porté dans mes projets.

Au Père Xavier. Merci pour vos prières, votre soutien, vos conseils pleins de sagesse et de discernement. Merci aussi de m'avoir donné un peu de votre temps, de m'avoir insufflé de la force dans les moments de doute.

« *La mission que l'on accomplit ne nous appartient pas, on la reçoit toujours de quelqu'un d'autre.* » Est-ce là le sens de l'humilité et de la magnanimité ?

A Carole. Je suis contente de te connaître. Ta bonne humeur et ta maturité m'apportent beaucoup.

A Anne, Clarisse, Judith et Djaïda. Merci pour votre amitié et les bons moments que nous partageons.

A Frédérique. Merci pour ton amitié et ton humanité. Tu m'as aidée à grandir, je crois.

A Florence. Merci pour ta gentillesse. Tu es une « nounou » fantastique pour Smity.

A Soizic. Merci pour ces excellents souvenirs que nous avons partagés sur les bancs de la fac et en dehors. Tu as rendu ma vie d'étudiante plus facile.

A Stéphanie. Je suis très contente de t'avoir rencontrée à Pierre-Garraud et d'avoir pu partager avec toi nos expériences et anecdotes de réapprenant. Je suis admirative de ton courage.

A mes Co-internes de la Croix-Rousse. Laura, Noémie, Camille, Elma, Stéphanie, Agathe, Clara et Aline. Merci pour cette complicité et cette entraide pendant ce semestre. Je n'oublierai pas non plus, nos escapades, pour le déjeuner, le jeudi, au Joannès.

A toutes les autres belles rencontres de l'internat. Laura, Arnaud, Coline, Benjamin, Agathe et Adeline...

A l'ensemble des équipes que j'ai eu le plaisir de rejoindre durant mes semestres d'internat. Merci pour vos accueils chaleureux. Chacune de ces expériences en votre compagnie fut très enrichissante.

Plus particulièrement je tiens à remercier l'équipe de pharmaciens, de préparateurs en pharmacie hospitalière, d'internes et d'étudiants de **l'hôpital de la Croix-Rousse**.

A Smity. Mon Pharma-Chat préféré. Ta présence, tes câlins et tes « ronrons », tes bêtises aussi m'accompagnent au quotidien et illuminent mes journées.

« Le courage n'est pas l'absence de peur, mais la capacité de la vaincre »
Nelson Mandela (1918 – 2013)

Table des matières

Liste des figures.....	15
Liste des tableaux.....	17
Liste des abréviations.....	19
Introduction.....	21
1. Partie bibliographique : Étude du contexte.....	23
1.1 Émergence de souches cocci à Gram positif résistantes (exemple du SARM).....	24
1.1.1 Émergence des infections à SARM.....	24
1.1.2 Mécanisme de résistance des SARM.....	27
1.1.3 Impact sociétal et économique.....	29
1.2 Place du ceftobiprole dans la stratégie thérapeutique.....	30
1.2.1 Utilisation du ceftobiprole pour le traitement des pneumonies.....	30
1.2.1.1 Pneumonie aiguë communautaire.....	31
1.2.1.2 Pneumonie nosocomiale.....	31
1.2.1.3 Données complémentaires et synthèse.....	32
1.2.2 Utilisation du ceftobiprole pour d'autres indications.....	35
1.2.2.1 Infection de la peau et des tissus mous.....	35
1.2.2.2 Bactériémie, endocardite et médiastinite.....	37
1.2.2.3 Infection des os et des articulations.....	39
1.3 Éléments de pharmacologie.....	40
1.3.1 Présentation commerciale.....	40
1.3.2 Présentation.....	40
1.3.3 Prix.....	41
1.3.4 Conditions de conservation.....	41
1.3.5 Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.....	42
1.3.5.1 Paramètres pharmacodynamiques du ceftobiprole.....	42
1.3.5.1.1 Mode d'action.....	42
1.3.5.1.2 Relation PK/PD.....	43
1.3.5.1.3 Résistance bactérienne.....	44
1.3.5.1.4 Spectre bactérien.....	46
1.3.5.1.5 Effet post-antibiotique.....	48
1.3.5.1.6 Synergie.....	49
1.3.5.2 Paramètres pharmacocinétiques du ceftobiprole.....	50
1.3.5.2.1 Voie d'administration.....	50
1.3.5.2.2 Distribution.....	50
1.3.5.2.3 Métabolisation.....	51
1.3.5.2.4 Élimination.....	51
1.3.6 Posologies recommandées.....	53
1.3.7 Effets indésirables.....	54
1.3.8 Contre-indication.....	55
1.3.9 Grossesse /Allaitement.....	56
1.3.9.1 Grossesse.....	56
1.3.9.2 Allaitement.....	56
1.3.10 Interactions médicamenteuses.....	56
2. Justification de l'étude.....	59

3.	Matériel et Méthodes	61
3.1	Modèle de simulation pharmacocinétique.....	61
3.1.1	Population du modèle.....	61
3.1.2	Équations du modèle.....	64
3.2	Méthode de Monte Carlo.....	65
3.3	Simulation de posologies alternatives.....	66
3.4	Choix des cibles PK/PD.....	68
3.4.1	Critères d'efficacité.....	68
3.4.2	Critère de sécurité.....	68
3.5	Étude économique.....	69
4.	Résultats	71
4.1	Posologies alternatives pour les CLCr entre 120 à 150 ml/min.....	73
4.2	Posologies alternatives pour les CLCr entre 80 et 120 ml/min.....	73
4.3	Posologies alternatives pour les CLCr entre 50 et 80 ml/min.....	74
4.4	Posologies alternatives pour les clairances < 50 ml/min.....	75
4.4.1	CLCr entre 30 et 49 ml/min.....	75
4.4.2	CLCr entre 15 et 29 ml/min.....	75
5.	Discussion	83
5.1	Revue des résultats.....	83
5.1.1	Posologies alternatives pour les CLCr entre 120 à 150 ml/min.....	83
5.1.2	Posologies alternatives pour les CLCr entre 80 et 120 ml/min.....	85
5.1.3	Posologies alternatives pour les CLCr entre 50 et 80 ml/min.....	86
5.1.4	Posologies alternatives pour les clairances < 50 ml/min.....	87
5.1.4.1	CLCr entre 30 et 49 ml/min.....	87
5.1.4.2	CLCr entre 15 et 29 ml/min.....	88
5.2	Les limites de notre étude.....	89
5.2.2	Cibles d'efficacité et choix de PTA.....	91
5.2.3	Choix des CLCr.....	92
5.3	Impact économique.....	92
	Conclusion	95
	Bibliographie	99
	Table des annexes	109

Liste des figures

Figure 1 : European Centre for disease prevention and control (ECDC) ; données de l'Atlas de surveillance des résistances bactériennes, pourcentage de prévalence des SARM en 2021 d'après (15)	25
Figure 2 : Données de l'ECDC, prévalence en pourcentage de souches de SARM en France entre 2001 et 2021 d'après (15)	26
Figure 3 : Données de l'ECDC, prévalence en pourcentage de souches de SARM en fonction de l'âge en France en 2021, d'après (15).....	26
Figure 4 : Algorithme illustrant une possible utilisation du ceftobiprole pour le traitement empirique des Pneumopathies aiguës Communautaires (PAC) et Nosocomiales (PN), d'après (25)	34
Figure 5 : Structure chimique de la prodrogue ceftobiprole medocaril et de son métabolite actif, le ceftobiprole, d'après (50))	43
Figure 6 : distribution des CMI du ceftobiprole pour des souches de SASM et de SARM, d'après (61)	44
Figure 7 : Corrélation linéaire entre la clairance à la créatinine et la clairance systémique et rénale du ceftobiprole, d'après (78).	53
Figure 8 : La modélisation en pharmacologie - comparaison des approches classiques et de population, d'après (82).....	62
Figure 9 : Modèle pharmacocinétique compartimental du ceftobiprole, d'après (81)	63
Figure 10 : Profil pharmacocinétique (PK) du ceftobiprole pour différentes posologies pour une CLCr = 29 ml/min	78
Figure 11 : PTA en fonction de différentes CMI de ceftobiprole pour une CLCr = 29 ml/min	79

Liste des tableaux

Tableau I : Liste des médicaments autorisés au niveau international d'après (23).....	40
Tableau II : Prix journalier de traitement par ceftobiprole selon les posologies de l'AMM	41
Tableau III : Modalités de conservation des solutions diluées de ceftobiprole medocaril d'après (24).....	41
Tableau IV : Classification d'Amber des β -lactamases selon (62).....	45
Tableau V : Activité antibactérienne d'après (56)	47
Tableau VI : Breakpoint spécifique d'espèce d'après (58).....	48
Tableau VII : Paramètres pharmacocinétiques principaux en fonction du degré d'insuffisance rénale après l'administration d'une dose unique de ceftobiprole à 250 mg d'après (28).....	52
Tableau VIII : Schémas posologiques recommandés pour l'administration de ceftobiprole pour les patients avec une CLCr < 50 ml/min d'après (24).....	54
Tableau IX : Effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$ à $<1/10$) du ceftobiprole d'après le RCP (24).....	55
Tableau X : Paramètres pharmacocinétiques utilisés dans la modélisation de simulations d'après (81).....	65
Tableau XI : Définition des différents niveaux de clairance rénale, d'après le RCP (24)	67
Tableau XII : Résultats des simulations PK/PD pour les posologies recommandées par le laboratoire (AMM).....	72
Tableau XIII : Résultats des simulations PK/PD pour les posologies alternatives de ceftobiprole	76
Tableau XIV : PTA pour une administration de ceftobiprole de 500 mg toutes les 8h, perfusions IV de 2h,4h et 8h.....	77
Tableau XV : PTA pour une administration de ceftobiprole à la dose de 500 mg toutes les 24h, perfusions IV de 4h, 6h et 8h.....	77
Tableau XVI : Tableau comparatif des coûts engendrés par les posologies de l'AMM versus ceux engendrés par les posologies alternatives.	80

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
AUC	Area Under Curve = Aire sous la courbe
BLSE	β-Lactamases à Spectre Étendu
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
CA -MRSA	Community Acquired Méricillin Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
CHMP	Comité des médicaments à usage humain
CLCr	Clairance à la Créatinine
CG	Cockcroft-Gault
C₅G	Céphalosporine de 5 ^{ème} Génération
C_{max}	Concentration maximale
C_{min}	Concentration minimale
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
CriOAc	Centre de Référence des infections Ostéo-Articulaires complexes
CYP	Cytochrome
ELF	Epithelium Lining Fluid
EMA	European Medicine Agency
EPA	Effet Post Antibiotique
ESC	Effet Sub-CMI
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
HA -MRSA	Hospital Acquired Méricillin Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
HCL	Hospices Civils de Lyon
IV	Intraveineuse
LA- MRSA	Livestock Acquired Méricillin Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
LCR	Liquide Céphalo- Rachidien
PAVM	Pneumonie Acquisée sous Ventilation Mécanique
PAC	Pneumonie Aiguë Communautaire
PDI	Pharmacodynamic Indice
P-gp	Glycoprotéine P
PK/PD	Pharmacocinétique/Pharmacodynamie
PLP	Protéine Liant les Pénicillines
PN	Pneumonie Nosocomiale
PSDP	Pneumocoque de Sensibilité Diminuée à la Pénicilline
PTA	Probability of Target Achievement
R²	Coefficient de corrélation
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> Résistant à la Méricilline

SCCmec	Staphylococcal Cassette Chromosome
UFC	Unité Formant Colonie
VISA	Vancomycin intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>
VRSA	Vancomycin resistant <i>Staphylococcus aureus</i>

Introduction

Les glycopeptides en monothérapie ou combinés avec la gentamicine ou la rifampicine sont considérés comme les antibiotiques de référence pour le traitement des infections à bactéries Gram positif résistantes, notamment à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM). L'émergence de souches résistantes ou intermédiaires, la lente activité bactéricide des glycopeptides, ainsi que la tolérance moyenne de cette classe, surtout sur le plan rénal, sont apparues comme une limite à leur usage (1).

De fait, de nouvelles molécules actives contre les SARM ont vu le jour ces dernières années. Parmi elles, le ceftobiprole medocaril (Mabelio®) présente une alternative de traitement intéressante mais le recul d'utilisation limité dans certaines infections ainsi que le prix sont des freins à son utilisation.

Le Mabelio® est commercialisé en Europe pour le traitement des pneumonies aiguës communautaires (PAC) et nosocomiales (PN), à l'exclusion des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM). Le laboratoire le rend disponible sous forme de flacon unitaire dosé à 500 mg.

De plus, cette β -lactamine est principalement éliminée sous forme inchangée dans les urines, par un mécanisme de filtration glomérulaire, et nécessite des adaptations de posologies en fonction de la clairance rénale des patients.

Pour les patients en insuffisance rénale sévère, les doses par administration sont de 250 mg, selon les recommandations de l'AMM. Ceci entraîne l'utilisation d'un demi-flacon ce qui engendre un gaspillage.

L'objectif de ce travail est de proposer des posologies alternatives, autorisant un allongement du temps entre deux perfusions, et permettant l'utilisation de multiples entiers de flacon.

1. Partie bibliographique : Étude du contexte

En février 2017, L'OMS a publié une liste de pathogènes ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterobacter spp*) pour lesquels le développement de nouveaux antibiotiques était un besoin urgent (2).

Parmi les thérapeutiques récentes, le ceftobiprole a été commercialisé en Europe sous le nom de Mabelio® en 2014-2015 (2). Une politique de bon usage et d'optimisation de ces antibiotiques de dernière génération est nécessaire pour éviter l'émergence de mutants résistants. D'un point de vue économique et environnementale, l'optimisation des doses/flacons est aussi un point d'intérêt.

Dans une première partie nous allons voir la problématique de l'émergence de souches de cocci à Gram positif résistantes avec l'exemple des SARM.

Ensuite, nous nous intéresserons à la place du ceftobiprole dans la stratégie thérapeutique.

Enfin, nous examinerons quelques éléments de pharmacologie du ceftobiprole avec une intention particulière sur les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie qui nous ont permis de construire nos simulations.

1.1 Émergence de souches cocci à Gram positif résistantes (exemple du SARM)

Le ceftobiprole est un représentant d'une nouvelle classe de céphalosporines dont la particularité est un spectre étendu vers les bactéries à Gram positif. Son action est intéressante vis-à-vis des bactéries qui présentent des résistances comme les SARM, les *S. aureus* de sensibilité intermédiaire ou résistante à la vancomycine (VISA) et (VRSA), ainsi que les *Streptococcus pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP).

Dans cette partie nous allons nous intéresser à un exemple de bactéries à Gram positif résistantes : les SARM.

1.1.1 Émergence des infections à SARM

Les *S. aureus* sont des pathogènes souvent rencontrés en clinique responsables d'un grand nombre d'infections chez l'homme. Ils sont généralement impliqués dans les infections de la peau et des tissus mous, tels que les furoncles et l'impétigo. On les retrouve aussi dans des infections plus graves tels que les bactériémies, les pneumonies, les endocardites, les infections des os et des articulations, ainsi que dans les chocs toxiques. *S. aureus* est aussi responsable de toxi-infection alimentaire (3). Il peut également coloniser des porteurs sains et se manifester en cas d'immunodépression (4).

L'instabilité génétique de *S. aureus* lui permet également d'infecter le bétail et les animaux domestiques (3,4).

La mortalité des patients souffrant d'une bactériémie à *S. aureus*, avant l'ère des antibiotiques, était de plus de 80% (5). L'introduction de la pénicilline G en 1940 a radicalement changé le pronostic vital de ces patients. Cependant, des résistances sont apparues dès 1942 (6). Le mécanisme de résistance était une pénicillinase (β -lactamases).

Cette enzyme est capable d'hydrolyser le noyau β -lactame et de rendre l'antibiotique inactif (7,8).

En réponse à l'émergence de bactéries résistantes, une β -lactamine semi-synthétique appelée méticilline, a été développée et commercialisée en 1959. Celle-ci a été rapidement suivie par l'isolat de souches résistantes. Les premiers SARM ont été identifiés en juillet et août 1960, chez deux patients hospitalisés, et d'une infirmière travaillant dans la même unité, au sein d'un établissement à Guilford, près de Londres au Royaume-Uni (9). Cette découverte a classé les SARM en tant que pathogène nosocomial. Une année plus tard, deux isolats de SARM ont été de nouveau identifiés en Angleterre (10), suivi par la diffusion géographique de la bactérie sur l'ensemble du territoire britannique (11,12).

Dans les années 60, la propagation des souches de SARM apparaît dans de nombreux pays, y compris ceux où la méticilline n'était pas disponible sur le marché. Aujourd'hui, les SARM sont des pathogènes ubiquitaires au niveau mondial (13).

De 1962 à 1993, les SARM étaient confinés aux établissements de soins. De 1993 à 2000, sont apparues les premières épidémies de SARM communautaires essentiellement en Europe, Australie et Amérique du Nord (14).

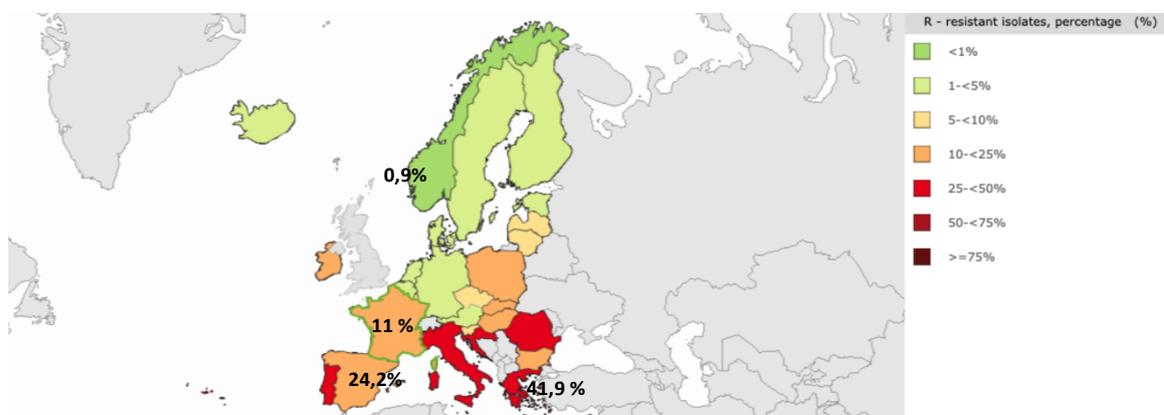


Figure 1: European Centre for disease prevention and control (ECDC) ; données de l'Atlas de surveillance des résistances bactériennes, pourcentage de prévalence des SARM en 2021 d'après (15)

En 2021, la prévalence des SARM en Europe se situe entre 0,9% en Norvège et 41,9% en Crête comme indiqué sur la **figure 1**.

En 2017, la moyenne européenne pondérée en fonction de la population de présence de SARM était de 16,9% (15). Ces données sont basées sur le recueil du réseau de surveillance européen des bactéries résistantes (EARS-Net). Cette évaluation résulte de l'identification de SARM, sur des prélèvements sanguins ou du liquide céphalo-rachidien (LCR), lors d'infections invasives en milieu hospitalier (15).

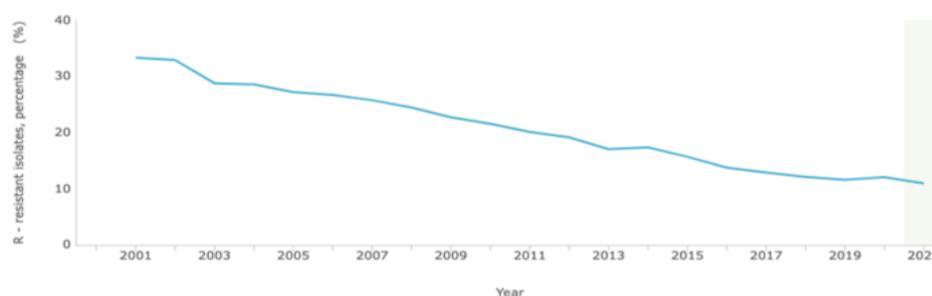


Figure 2 : Données de l'ECDC, prévalence en pourcentage de souches de SARM en France entre 2001 et 2021 d'après (15)

On observe, en France, une décroissance significative de la prévalence des SARM entre 2001 et 2021, comme indiqué sur la **figure 2** (15). Cette diminution est liée à la mise en place et au bon suivi des recommandations nationales concernant la prévention, le contrôle et l'utilisation rationnelle des antibiotiques (15).

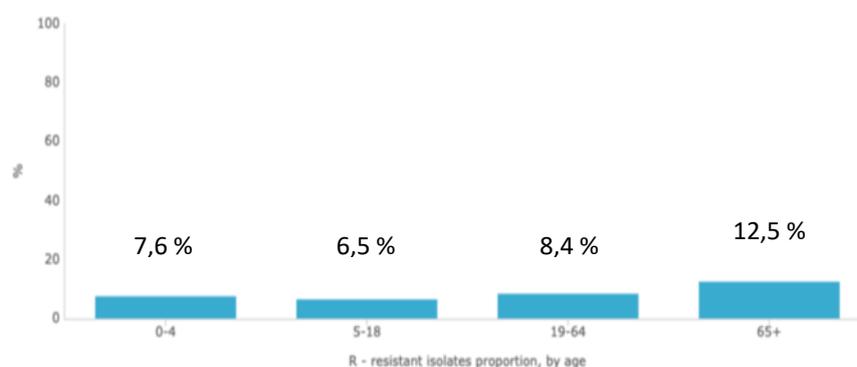


Figure 3 : Données de l'ECDC, prévalence en pourcentage de souches de SARM en fonction de l'âge en France en 2021, d'après (15)

La prévalence des infections à SARM est plus forte pour les populations à risques ; 7,6% chez les enfants de 0 à 4 ans et 12,5% dans la population gériatrique (âge > 65 ans), comme indiqué sur la **figure 3** (16).

1.1.2 Mécanisme de résistance des SARM

La structure de la paroi bactérienne est constituée de peptidoglycanes. Cette « exosquelette » rigide permet d'assurer à la cellule sa forme et une résistance mécanique, malgré la pression osmotique.

Les β -lactamines agissent par inhibition compétitive des protéines liant les pénicillines (PLP) qui sont des enzymes (transpeptidases et carboxypeptidases) assurant la synthèse de cette paroi. En effet, elles possèdent une analogie de structure avec les peptidoglycanes (elles miment la séquence D-Ala -D-Ala), substrats naturels des PLP. La désorganisation de la paroi ne lui permet plus d'assurer son rôle protecteur et entraîne la bactéricidie (3).

S. aureus a acquis un mécanisme de résistance à la méticilline et à d'autres β -lactamines par le biais de l'expression des gènes exogènes *mec A* et plus rarement *mec C*. Ces gènes codent pour un variant de la PLP, la PLP2a qui a une faible affinité pour les β -lactamines. (15). Le gène *mec A* est inclus dans un élément génétique mobile : la cassette staphylococcique noté *SCCmec* (Staphylococcal Cassette Chromosome *mec*) (17).

La cassette *SCCmec* est intégrée dans le génome de *S. aureus* et contient trois éléments principaux (3) :

- Un complexe génétique incluant les gènes *mecA* ou *mecC* ainsi que des gènes de régulation *mecl* et *mecR*.

- Un complexe génétique codant des recombinases notées *ccr* (Cassette Chromosome Recombinase), responsables des mouvements d'intégration et d'excision de la cassette.
- Trois régions J qui codent des fonctions importantes comme la résistance additionnelle à d'autres antibiotiques et aux métaux lourds.

On distingue 13 types de cassette *SCCmec*. Elles diffèrent par leur structure, leur taille et leur catalogue de résistances aux antibiotiques (14).

Il existe deux catégories de SARM. Les SARM hospitaliers notés HA-RMSA (Healthcare Associated Resistant Meticilline *Staphylococcus aureus*) possèdent une grosse cassette *SCCmec* avec un manque de fitness, ils ont donc une diffusion plus lente. Ils sont résistants à de nombreux autres antibiotiques (aminoside, cycline, fluoroquinolones, macrolides). Les patients les plus à risques sont ceux effectuant de longs séjours hospitaliers (14).

Les SARM communautaires sont notés CA-MRSA (Community- acquired MRSA). Leur cassette *SCCmec* est plus petite, il n'y a pas de perte de fitness, ils ont donc une diffusion rapide dans les populations. Ils ont peu de résistances additionnelles aux antibiotiques (acide fusidique +/- Kanamycine / Tobramycine) (14).

Au début du 21^{ème} siècle, des SARM zootiques notés LA-MRSA (Livestock-associated MRSA) sont apparus (18).

Récemment, des souches de SARM résistantes au ceftobiprole et à la ceftaroline ont été identifiées. Ces souches présentent des mutations du gène *mecA*. Les SARM avec les substitutions D239L, S225R et N146K ou l'insertion 259-260 dans leur PLP2a ont une CMI entre 4 et 8 mg/L au ceftobiprole (18).

1.1.3 Impact sociétal et économique

Le SARM reste un pathogène important en Europe. *S. aureus* est une des causes les plus fréquentes d'infections bactériennes sévères. Il est responsable d'infections ayant des taux de mortalité et de morbidité élevés (15)(19).

Les infections sévères à SARM ont un impact social et économique important : coût hospitalier, utilisation de nouvelles thérapeutiques, perte d'autonomie et de productivité des patients, diminution de la qualité de vie (20).

Dans un contexte économique globale compliqué, il est important d'utiliser, avec un maximum d'efficacité, les ressources thérapeutiques que nous avons à notre disposition, et de prévenir l'apparition de nouvelles résistances. Le Ministère de la Santé et de la Prévention inscrit cette démarche dans la stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance (21).

1.2 Place du ceftobiprole dans la stratégie thérapeutique

Le ceftobiprole medocaril (Mabelio®) est le premier membre d'une famille de céphalosporines avec une activité anti-staphylococcique (22).

Le ceftobiprole est commercialisé dans de nombreux pays européens et hors Union Européenne. En Europe, il a une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement des Pneumonies Communautaires aiguës (PAC) et Nosocomiales (PN), à l'exclusion des Pneumopathies Acquises sous Ventilation Mécanique (PAVM) (23)(24).

Étant donné son profil bactéricide sur les SARM, le ceftobiprole est également utilisé hors-AMM pour d'autres indications. Par exemple, il est utilisé dans le traitement des bactériémies, des endocardites, et des infections ostéoarticulaires (1)(25).

En France, le Mabelio® est un médicament de la réserve hospitalière. Ses indications et son utilisation sont contrôlées par la Commission des Anti-Infectieux (CAI). D'après la circulaire DHOS/E2-DGS/SD5A n° 2002-272 du 2 mai 2002, cette commission, propre à chaque établissement, a en charge la politique des thérapeutiques anti-infectieuses.

1.2.1 Utilisation du ceftobiprole pour le traitement des pneumonies

Le ceftobiprole possède une activité bactéricide dirigée contre les SARM, les entérobactéries et le *Pseudomonas aeruginosa*. Il constitue une option importante de traitement empirique des patients avec une PAC ou une PN.

Cette AMM repose sur les résultats de deux essais contrôlés randomisés de phase III (26)(27).

1.2.1.1 Pneumonie aiguë communautaire

Le premier essai clinique publié en 2011 est une étude de non-infériorité, en double aveugle, comparant le ceftobiprole versus la ceftriaxone (+/- le linézolide en fonction de la suspicion de la présence de SARM par l'investigateur), pour le traitement de PAC sévère nécessitant un traitement intraveineux (IV)(27).

Le ceftobiprole était administré à la dose de 500 mg toutes les 8h, en perfusion de 2h, tandis que la ceftriaxone était administrée à la dose de 2g, une fois par jour, en perfusion de 30 min. La durée de traitement minimum était de 7 jours dans les deux bras, avec une désescalade optionnelle vers la céfuroxime par voie orale, à J3 en cas de nette amélioration.

Le critère principal d'évaluation était la guérison clinique. L'étude a porté sur 638 patients en intention de traiter. Au total, 76,4% (240/314) et 79,3% (257/324) des patients ont été guéris dans les groupes ceftobiprole et ceftriaxone (+/- linézolide) respectivement. Le ceftobiprole a montré une non-infériorité par rapport au ceftriaxone (+/- linézolide) pour cette indication.

1.2.1.2 Pneumonie nosocomiale

Le second essai clinique a été publié en 2014. Il s'agit d'une étude de non-infériorité, en double aveugle, comparant le ceftobiprole versus la ceftazidime plus le linézolide pour le traitement des PN et des PAVM (26). Le ceftobiprole était administré à la dose de 500 mg toutes les 8h, en perfusion de 2h.

Concernant les comparateurs, la ceftazidime était administrée à la dose de 2g toutes les 8h en perfusion de 2h, en association avec le linézolide administré à la dose de 600 mg toutes les 12h, en perfusion de 1h. La durée de traitement a été fixée entre 7 et 14 jours.

Le critère principal d'évaluation était la guérison clinique de 7 à 14 jours après la fin du traitement antibiotique. L'étude a porté sur 781 patients (571 PN et 210 PAVM).

Concernant les patients atteints de PN ; 77,8% (154/198) et 76,2% (141/185) ont été guéris dans les groupes ceftobiprole et ceftazidime + linézolide respectivement.

Le ceftobiprole a montré une non-infériorité par rapport à l'association ceftazidime + linézolide pour cette indication.

Concernant les patients atteints de PAVM ; 37,7% (20/53) et 55,9% (33/59) ont été guéris dans les groupes ceftobiprole et ceftazidime + linézolide respectivement.

Le ceftobiprole a démontré une infériorité par rapport à la ceftazidime + linézolide pour le traitement des PAVM (26).

Une hypothèse à cet échec est la difficulté à atteindre des concentrations thérapeutiques chez les patients ayant une clairance de la créatinine (CLCr) ≥ 150 ml/min, une condition rencontrée chez 29% des patients traités pour une PAVM par le ceftobiprole (28)(29).

1.2.1.3 Données complémentaires et synthèse

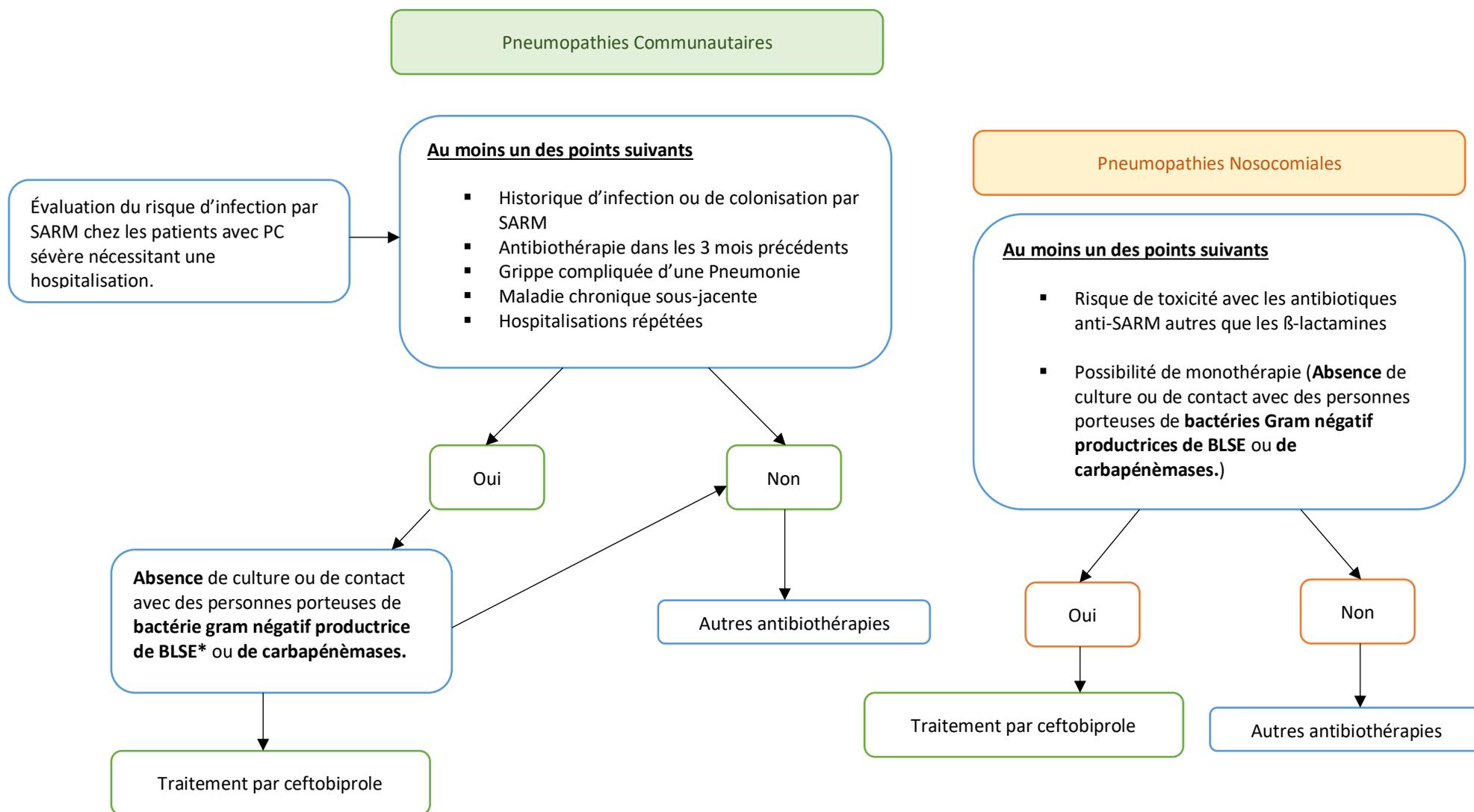
Une analyse rétrospective *post-hoc* des données des deux études pivots(26)(27) du ceftobiprole a montré de meilleurs taux d'amélioration clinique chez les patients traités avec du ceftobiprole, que ceux traités avec les comparateurs. Cette observation a été faite en particulier pour les PAC, chez les patients âgés de plus 75 ans (différence 16%, IC 95% (1,8 – 30,8), ainsi que pour les patients atteints de maladies pulmonaires obstructives (différence 20,1%, IC95% (8,8 – 31,1).

Concernant les PN, les mêmes résultats ont été observés pour les patients considérés à haut risque de complications (différence 12,5%, IC 95% (3,5 – 21,4)) ainsi que les patients avec plus de 10 comorbidités (différence 15,3%, IC95% (0,3 – 30,4))(30).

Au vu de ces données, la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a évalué l'Amélioration du Service Médical rendu (ASMR) du ceftobiprole au niveau V. C'est-à-dire que le Mabelio® n'apporte pas de progrès thérapeutique par rapport aux traitements existants (31).

Pour conclure, le traitement par ceftobiprole est une option efficace pour les patients atteints de PAC ou PN, car il peut être utilisé en monothérapie et ainsi diminuer le risque d'effets indésirables par rapport à une bithérapie.

Giacobbe et al. ont proposé un algorithme illustrant une possible utilisation du ceftobiprole pour le traitement empirique des PAC et des PN. Cet algorithme est présenté dans la **figure 4** (25).



* BLSE : β -lactamases à Spectre Étendue, ** SARM : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline

Figure 4 : Algorithme illustrant une possible utilisation du ceftobiprole pour le traitement empirique des Pneumopathies aiguës Communautaires (PAC) et Nosocomiales (PN), d'après (25)

1.2.2 Utilisation du ceftobiprole pour d'autres indications

L'utilisation du ceftobiprole en dehors des indications de l'AMM peut être justifiée en cas d'échec thérapeutique des traitements conventionnels (phénomènes de résistances par exemple), en cas d'allergie ou d'hypersensibilité à d'autres familles d'antibiotiques, ou en cas de thérapie de sauvetage (25).

Dans la littérature, l'utilisation du ceftobiprole a été rapportée pour les patients atteints d'infection de la peau et des tissus mous, de bactériémie, d'endocardite, de médiastinite et d'ostéomyélite (32–35)(36).

1.2.2.1 Infection de la peau et des tissus mous

Le ceftobiprole a montré une activité plus puissante que la vancomycine ou le linézolide sur un modèle animal de souris présentant des abcès sous-cutanés, infectés par des SARM et des souches de *S.aureus* de résistance intermédiaire à la vancomycine (VISA)(37).

Trois essais cliniques randomisés ont confirmé l'utilité de ceftobiprole dans cette indication(33,34,38) , cependant l'AMM européenne n'a pas été accordée (23). En effet, Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a montré que les études n'avaient pas été menées conformément aux « Bonnes Pratiques Cliniques » (BPC), sur certains sites. Par conséquent, les résultats sont incertains. Cet argument a motivé le refus de l'AMM du ceftobiprole pour cette indication (39).

Entre 2004 et 2005, Noel et al. ont publié le premier essai clinique de non- infériorité, multicentrique, randomisé, en double aveugle, de phase III (34). Ce sont 129 sites à travers le monde qui ont participé à cette étude. Cet essai compare le ceftobiprole à la dose de

500 mg toutes les 12h, versus la vancomycine à la dose de 1g toutes les 12h, chez des patients atteints d'infections de la peau ou des tissus mous, suspectées à bactéries à Gram positif.

La durée du traitement était de 7 à 14 jours. Les patients atteints de pied diabétique, de morsures et d'ostéomyélites ont été exclus.

Le critère de jugement principal est la guérison clinique évaluée à 7 et 14 jours après la fin du traitement antibiotique. L'étude portait sur 559 patients. Au total, 93,3% (263/282) et 93,5% (259/277) des patients ont été guéris dans les groupes ceftobiprole et vancomycine respectivement, montrant la non-infériorité du ceftobiprole par rapport à la vancomycine dans cette indication (34).

De même, de 2005 à 2006, Noel et son équipe ont mené une deuxième étude de non-infériorité, multicentrique, randomisée en double aveugle, de phase III.

Cet essai compare le ceftobiprole à la dose de 500 mg toutes les 8h, versus l'association vancomycine, 1 g toutes les 12h et ceftazidime 1g toutes les 8h, chez des patients atteints d'infections de la peau ou des tissus mous, suspectées à bactéries à Gram positif et à Gram négatif. La durée du traitement était de 7 à 14 jours.

Le critère de jugement principal est la guérison clinique évaluée à 7 et 14 jours après la fin du traitement antibiotique. L'étude portait sur 729 patients : 90,5% (439/485) et 90,2% (220/244) ont été guéris dans les groupes ceftobiprole et vancomycine + ceftazidime respectivement, montrant la non-infériorité du ceftobiprole par rapport à l'association vancomycine et ceftazidime dans cette indication (33).

Plus récemment, Overcash et al. ont publié les résultats de l'étude TARGET(38) qui compare la ceftobiprole versus l'association vancomycine et aztréonam dans le traitement des infections de la peau et des tissus mous.

L'essai clinique incluait 344 patients. Au total, 91,3% et 88,1% des patients ont été guéris dans les groupes ceftobiprole et vancomycine + aztréonam respectivement.

Le ceftobiprole a montré une non-infériorité par rapport à la vancomycine + aztréonam pour cette indication. Les deux groupes de traitement avaient des résultats microbiologiques et un profil de sécurité, similaires (38).

1.2.2.2 Bactériémie, endocardite et médiastinite

La pertinence de l'utilisation du ceftobiprole dans le traitement des bactériémies et des endocardites est encouragée par les résultats obtenus sur des modèles d'endocardites infectieuses chez le rat et le lapin. La bactérie en cause dans ces modèles était le SARM. Le ceftobiprole montrait un effet bactéricide possiblement plus important que celui du linézolide et de la daptomycine (40,41).

Un traitement par ceftobiprole a été évalué chez un modèle de rat atteint de médiastinite par injection de SARM dans le sternum (42). Après 5 jours de traitement, une décroissance bactérienne plus forte a été observée chez les rats recevant du ceftobiprole versus ceux traités par de la vancomycine. A J14, l'ensemble des rats des deux groupes étaient guéris (42).

A ce jour, il n'y a pas de résultats d'essais cliniques randomisés pour les indications bactériémie, endocardite et médiastinite. Cependant, Rello et al. ont développé deux

analyses poolées à partir des données des quatre essais cliniques contrôlés, randomisés (26,27,33,34) disponibles concernant le ceftobiprole.

Les taux de guérison et de mortalité toutes causes à J30 ont été comparés, dans la sous-population de patients atteints d'une bactériémie staphylococcique.

Cette comparaison s'effectue entre les patients traités par le ceftobiprole versus ceux traités par les comparateurs. Pour rappel, les comparateurs étaient : vancomycine ou l'association vancomycine et ceftazidime pour les essais sur les infections de la peau et des tissus mous, ceftriaxone +/- linézolide pour les essais concernant la PAC, et l'association ceftazidime et linézolide pour les essais concernant PN et la PAVM (26,27,33,34).

Pour l'ensemble des quatre études, 95 patients souffraient de bactériémie staphylococcique. Les taux de guérison et de mortalité étaient similaires dans les deux groupes (25,36). Ce résultat est à interpréter avec précaution. En effet, cette comparaison est artificielle car le groupe contrôle n'est pas homogène.

Un essai clinique de non- infériorité, multicentrique, randomisé en double aveugle, de phase III, comparant le ceftobiprole à la daptomycine dans le traitement des bactériémies à *S. aureus* est en cours, et pourrait permettre l'autorisation du ceftobiprole dans cette indication (43)(44,45).

Concernant l'endocardite et la médiastinite, deux cas cliniques ont été publiés décrivant un succès thérapeutique chez les patients souffrant d'endocardite infectieuse (1^{er} cas) et d'endocardite infectieuse compliquée d'une médiastinite (2^{ème} cas)(25,35).

1.2.2.3 Infection des os et des articulations

Le ceftobiprole montre une activité contre les SARM et les staphylocoques coagulases négatifs issus d'isolats d'infection des os et des articulations. Ces résultats ont été publiés dans des études d'observation *in vitro* (44,45) ainsi que dans l'élaboration d'un modèle expérimental de lapin atteint d'ostéomyélite du tibia par injection de SARM (46).

Un des intérêts d'utilisation du ceftobiprole dans le traitement des infections des os et des articulations repose sur sa capacité en monothérapie, ou en bithérapie avec la rifampicine, à être actif sur le biofilm (47).

La littérature décrit l'emploi du ceftobiprole dans le traitement d'une arthrite septique associée à une ostéomyélite sévère, chez un patient diabétique, coinfecté par SARM et *Peptostreptococcus prevotii*. Le patient a reçu une bi-antibiothérapie avec de la vancomycine et de la pipéracilline/tazobactam qui ont été remplacés par du ceftobiprole, à la dose de 500 mg toutes les 12h, par suite d'une toxicité rénale de la vancomycine. Le patient a été amputé de la tête du deuxième et troisième métatarse et a été traité avec succès avec des perfusions IV de ceftobiprole pendant 42 jours incluant la période post-opératoire avec une absence de rechute à un an de suivi (48). Cependant, l'excision des tissus infectés peut jouer un rôle majeur et influencer une évolution favorable (25). Cette indication nécessite des investigations cliniques plus larges.

Une étude rétrospective, d'évaluation de la tolérance de la ceftaroline et du ceftobiprole, dans la prise en charge des infections ostéoarticulaires est en cours au centre de référence des infections ostéoarticulaires complexes (CriOAc) de Lyon. (NCT04409769) (49).

Les conclusions de cette étude dont le recrutement est terminé depuis 2020, n'ont pas encore été publiées.

1.3 Éléments de pharmacologie

Le ceftobiprole medocaril est un antibiotique à large spectre de la famille des céphalosporines de cinquième génération (C₅G). Une de ses particularités est son activité bactéricide anti-staphylococcique y compris sur les SARM (50).

1.3.1 Présentation commerciale

Le ceftobiprole medocaril est commercialisé dans treize pays de l'Union Européenne et au Canada, sous différents noms de spécialités et par des laboratoires distincts comme le mentionne le **tableau I** (29,51,52). Ce médicament n'a pas de générique (23).

Nom de Spécialités	Laboratoire	Pays où le produit est autorisé
Mabelio®	Correvio	Autriche Allemagne Espagne France Italie Luxembourg Pologne
Zevtera®	Basilea pharmaceutica	Danemark Finlande Norvège Suède Canada
Zevtera®	Mercury pharmaceutical	Irlande du Nord
Adulazis®	Correvio	Irlande

Tableau I : Liste des médicaments autorisés au niveau international d'après (23)

1.3.2 Présentation

D'après le résumé des caractéristiques du produit (RCP)(24), le Mabelio® est conditionné en flacon contenant 500 mg de ceftobiprole sous forme de poudre stérile lyophilisée à diluer pour perfusion.

1.3.3 Prix

Le prix d'un flacon (dose unitaire) aux Hospices Civils de Lyon (HCL) est de 64,19€ en décembre 2022. Le **tableau II** montre le coût journalier d'un traitement par ceftobiprole en fonction des posologies de l'AMM pour différents niveaux de clairance de la créatinine.

VALEUR DE CLCr (ML/MIN)	POSOLOGIES AMM	NOMBRE DE FLACONS	PRIX/ JOURNALIER
>150	500 mg /8h	3	192,57 €
50 -120	500 mg /8h	3	192,57 €
30-49	500 mg/12h	2	128,38 €
15-29	250 mg/12h	2	128,38 €
< 15	250 mg/24h	1	64,19 €

Tableau II : Prix journalier de traitement par ceftobiprole selon les posologies de l'AMM

1.3.4 Conditions de conservation

D'après le RCP (24), Les flacons de Mabelio® se conservent au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) à l'abri de la lumière.

Une fois reconstituée, la solution à diluer peut être maintenue une heure à température ambiante, ou 24h au réfrigérateur.

Une fois diluée, la solution pour perfusion peut être conservée selon les modalités présentées dans le **tableau III** (24,53).

Diluant de la solution pour perfusion	Solution pour perfusion conservée à 25°C		Solution pour perfusion conservée entre 2°C et 8°C
	A l'abri de la lumière	PAS à l'abri de la lumière	A l'abri de la lumière
Solution de chlorure de sodium (NaCl) à 0,9%	24h	8h	96h (4 jours)
Solution de glucose 5% (G5%)	12h	8h	96h (4 jours)
Solution de Ringer lactate	24h	8h	Ne pas réfrigérer

Tableau III : Modalités de conservation des solutions diluées de ceftobiprole medocaril d'après (24)

1.3.5 Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

1.3.5.1 Paramètres pharmacodynamiques du ceftobiprole

1.3.5.1.1 Mode d'action

Le ceftobiprole est disponible sous forme de prodrogue, molécule hydrosoluble. Le ceftobiprole medocaril est codé sous le nom de BAL 5788. Celui-ci est rapidement hydrolysé en ceftobiprole, codé sous le nom de BAL 9141 par des estérases de type A (8)(54).

Comme toutes les céphalosporines, le ceftobiprole se lie aux PLP et interfère avec la synthèse de la paroi cellulaire, ce qui conduit à la bactéricidie (55).

La spécificité du ceftobiprole vis-à-vis des autres générations de céphalosporine est sa capacité à se fixer étroitement et à inhiber la protéine additionnelle PLP2. Celle-ci est codée par le gène mec et est à l'origine de la résistance aux β -lactamines, des staphylocoques (PLP2a) et des streptocoques (PLP2b) ainsi que des streptocoques (PLP2x) (54,56).

La présence d'une large chaîne hydrophobe en C3 sur la molécule de ceftobiprole facilite le changement de conformation de la PLP2. Cette nouvelle conformation conduit à une interaction avec le site de liaison de la protéine plus forte et énergétiquement favorable à la formation d'un complexe stable acyl-enzyme. Cette interaction, avec une affinité du ceftobiprole pour d'autre PLP, comme la PLP1, PLP3 et PLP4, explique sa haute activité bactéricide (50).

La **figure 5** met en évidence les différentes structures chimiques de la molécule de ceftobiprole medocaril et de son métabolite actif, le ceftobiprole.

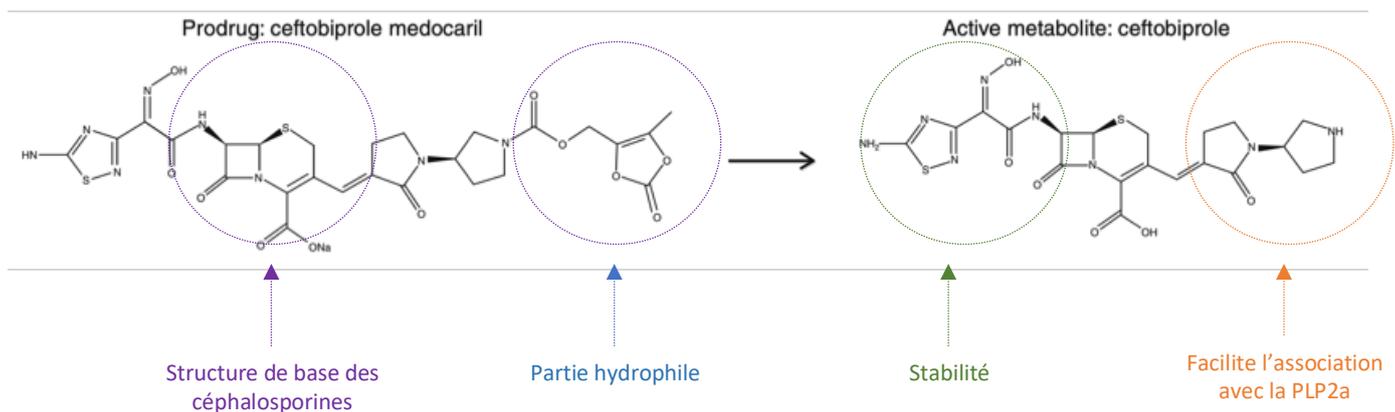


Figure 5 : Structure chimique de la prodrogue ceftobiprole medocartil et de son métabolite actif, le ceftobiprole, d'après (50)

1.3.5.1.2 Relation PK/PD

Les β -lactamines ont une activité antimicrobienne temps-dépendante. C'est-à-dire que le pourcentage de temps (%T) entre deux administrations, passé au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la forme libre (noté f pour free), est corrélé à l'activité bactéricide. Ainsi, % fT > CMI représente le principal indice pharmacodynamique (PDI) prédictif de l'efficacité *in vivo* des β -lactamines (57).

En se basant sur les recherches faites sur le model murin *in vivo* de pneumonie et d'infection de la cuisse, il est possible de déterminer la cible pharmacodynamique la plus appropriée pour le ceftobiprole.

Celle-ci est de % fT > CMI de 30% pour les infections documentées à germes Gram positif et % fT > CMI de 50% pour une couverture à large spectre de l'ensemble des bactéries à Gram positif et à Gram négatif, pris en charge par l'antibiotique.

Cette dernière valeur (% fT > CMI de 50%) a été utilisée par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) pour déterminer la concentration critique PK/PD, non-spécifique d'espèce du ceftobiprole (4 mg/L).

Cette exposition est corrélée à une diminution de la charge bactérienne, d'un à deux logarithmes décimaux (\log_{10}) (54,58,59)(60).

La **figure 6** montre la distribution des CMI du ceftobiprole pour des souches de SASM et de SARM (61).

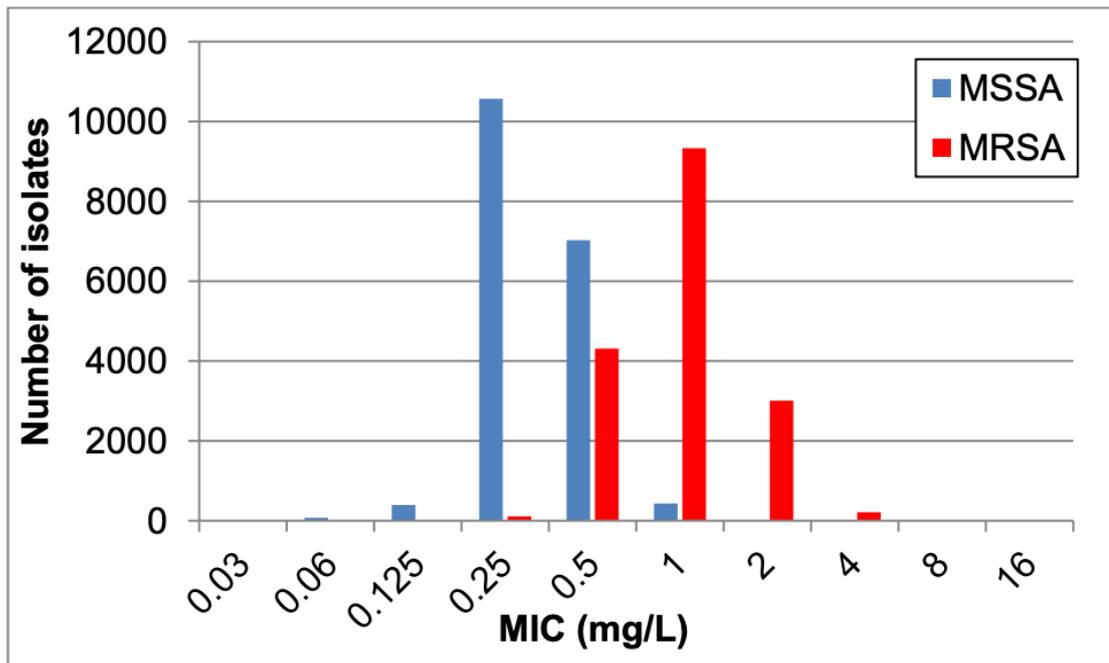


Figure 6 : distribution des CMI du ceftobiprole pour des souches de SASM et de SARM, d'après (61)

1.3.5.1.3 Résistance bactérienne

Le ceftobiprole est sensible à l'hydrolyse des β -lactamases à spectre étendu (BLSE) et à tous les types moléculaires de carbapénèmases (A, B et D), ainsi qu'au β -lactamases AmpC dérprimées à la fois des entérobactéries et de *Pseudomonas aeruginosa* (62). Le **Tableau IV** décrit la classification des β -lactamases d'Amber.

De plus, la surexpression de certaines pompes à efflux comme MexXY de *P. aeruginosa* diminue aussi l'activité du ceftobiprole (63,64).

Classification d'Amber	β -Lactamases	Agent du site actif	Exemples	Substrats
A	Pénicillinases	Serine	PSE, TEM, SHV, CTX-M, VEB, PER, GES, KPC, SME, IMI/NMC-A	Pénicillines
			TEM, SHV, CTX-M, VEB, PER, GES	Pénicillines C3G
			KPC, SME, IMI/NMC-A	Toutes les β -lactamines
B	Metallo- β - lactamases	Zinc	IMP, VIM, NDM, SPM, GIM	Toutes les β - lactamines, excepté les monobactams
C	Céphalosporinases	Serine	AmpC	Céphamycine, C3G
D	Oxacillinases	Serine	OXA	Toutes les β - lactamines, étant donné que les enzymes de la classe D ont spectre d'activité très variable.

Abréviations : CTX-M, actif contre la céfotaxime (CTX), et isolé à Munich (-M) ; C3G, Céphalosporine de troisième génération ; GES, Guiana extended spectrum ; GIM, German imipenemase ; IMP, active sur l'imipénème ; KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase ; NDM, New Delhi metallo- β -lactamase ; NMC, not metalloenzyme carbapenemase ; OXA, oxacillinase ; PER, *Pseudomonas aeruginosa* RNL-1 ; PSE, *Pseudomonas* specific enzyme ; SHV, sulfhydryl reagent variable ; SME, *Serratia marcescens* enzyme ; SPM, Sao Paulo metallo- β -lactamase ; VEB, Vietnamese extended-spectrum β -lactamase ; VIM, Verona integron-encoded metallo- β -lactamase.

Tableau IV : Classification d'Amber des β -lactamases selon (62)

1.3.5.1.4 Spectre bactérien

Le ceftobiprole a une activité bactéricide rapide et un spectre étendu d'activité

contre :

- Les bactéries à Gram positif : *Staphylococcus* spp dont les SARM par inhibition de la PLP2a et les *Streptococcus pneumoniae* dont les souches intermédiaires (inhibition de la PLP2b) ou résistantes à la pénicilline et à la ceftriaxone (inhibition de la PLP2x), ainsi qu'*Enterobacter faecalis* (inhibition de la PLP 5).
- Les bactéries à Gram négatif : Entérobactéries non sécrétrices de BLSE, de β -lactamases AmpC surexprimées, de carbapénèmases.
Ex : *Escherichia coli* (inhibition de la PLP 1,2,3 et 4), *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* (Inhibition de la PLP1,2 ,3 et 4), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus para-influenzae* (56)(65)(66).

Le **tableau V** expose l'ensemble de l'activité antibactérienne du ceftobiprole avec les CMI correspondantes. Les bactéries avec des CMI > 4 mg/L sont considérées comme résistantes à l'antibiotique.

ORGANISME	INTERVALLE DE CMI (µG/ML)	CMI ₅₀ (µG/ML)	CMI ₉₀ (µG/ML)
Bactéries Gram positif			
<i>Staphylococcus aureus</i> (SASM)	0,25 - 2	0,5	0,5
<i>S. Aureus</i> (SARM)	0,12 - 4	1	2
<i>Staphylococcus spp</i> , coagulase négatif (SCoNSM)	≤0,015 - 1	0,12 ; 0,25	0,25 ; 1
<i>Staphylococcus spp</i> , coagulase négatif (SCoNRM)	≤0,015 - 4	0,12 ; 1	2 ; 4
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PSSP)	0,008 – 0,03	≤0,015	≤0,015 ; 0,03
<i>S. Pneumoniae</i> (PISP)	≤0,015 - 1	0,06	0,12 ; 0,5
<i>S. Pneumoniae</i> (PRSP)	≤0,015 - 1	0,25 ; 0,5	0,25 ; 1 ; 2
STREPTOCOQUES β-HEMOLYTIQUES	≤0,008 – 0,12	≤0,015 ; 0,03	≤0,015 ; 0,06
<i>Enterococcus faecalis</i>	0,12 -> 32	0,25 ; 0,5	1 ; 4
<i>E. Faecium</i>	0,25 -> 32	4 ; >32	8 ; >32
Bactéries Gram négatif			
<i>Escherichia coli</i> (non producteur de BLSE)	≤0,015 - 2	0,03 ; 0,06	0,06
<i>E. Coli</i> (producteur de BLSE)	0,03 -> 32	32 ; >32	>32
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (non productrice de BLSE)	≤0,015 - 16	≤0,06 ; 0,03	<0,125 ; 0,25
<i>K. Pneumoniae</i> (productrice de BLSE)	≤0,015 -> 32	4 ; >32	8 ; >32
<i>Enterobacter cloacae</i>	≤0,125 -> 32	≤0,125 ; 4	≤0,125 ; 8
<i>Proteus mirabilis</i>	≤0,015 - 0,12	≤0,015 ; 0,06	≤0,06
<i>P. Vulgaris</i>	0,25 -> 32	>32	>32
<i>Serratia marcescens</i>	0,06 -> 32	1	4
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,015 - 1	0,06 ; 0,125	<0,125 ; 1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,008 -1	0,06 ; 0,12	0,5 ; 1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (sensible à la ceftazidime)	1 - 16	2	16
<i>P. Aeruginosa</i> (résistant à la ceftazidime)	2 -> 64	16	>64

(BLSE= β-lactamase à spectre étendu ; CMI = Concentration minimum inhibitrice ; CMI₅₀= CMI nécessaire pour obtenir 50% de bactéricidie ; CMI₉₀= CMI nécessaire pour obtenir 90% de bactéricidie ; SASM = *Staphylococcus aureus* Sensible à la Méricilline ; SARM = *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline ; MRCoNS = methicillin-résistant, coagulase-négative staphylococci ; MSCoNS = methicillin-susceptible, coagulase-négative staphylococci ; PSSP = pénicilline-susceptible *Streptococcus pneumoniae* ; PISP = pénicilline-intermédiaire *S. pneumoniae* ; PRSP = pénicilline-résistant *S. pneumoniae*.)

Tableau V : Activité antibactérienne d'après (56)

D'après les données de l'EUCAST(58), on observe une concentration critique (breakpoint) pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK/PD) non spécifique d'espèce à 4mg/L (à considérer en l'absence de valeur spécifique d'espèce) ainsi que des breakpoints spécifique d'espèce décrits dans le **tableau VI** :

ESPECES	BREAKPOINT
<i>Enterobacteriaceae</i>	0,25mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5 mg/L
<i>Staphylococcus spp</i>	2 mg/L

Tableau VI : Breakpoint spécifique d'espèce d'après (58)

1.3.5.1.5 Effet post-antibiotique

L'effet post-antibiotique (EPA) est l'effet sur la croissance bactérienne, induit par un antibiotique, après la suppression du contact bactérie-antibiotique. Pankuch et Appelbaum ont évalué, *in vitro*, l'EPA du ceftobiprole sur douze pathogènes à Gram positif. Pour l'ensemble des isolats testés, l'EPA variait de 0 à 3,1 heures et était modeste pour les souches de SARM (~ 0,5h)(67).

A. Craig et son équipe ont observé l'EPA du ceftobiprole sur un modèle *in vivo*, murin, d'infection de la cuisse et du poumon. L'EPA moyen du ceftobiprole était de 4,3 h pour les souches de SARM et de 0,5 h pour les souches de *S. pneumoniae* résistantes à la pénicilline (68).

1.3.5.1.6 Synergie

La synergie entre deux antibiotiques est définie par la réduction de la population bactérienne d'au moins 2 log₁₀ UFC sous bithérapie, comparativement à l'antibiotique de référence en monothérapie (69).

Concernant les bactéries à Gram positif, tels que *S. pneumoniae*, les entérobactéries et les souches de SARM, aucune synergie *in vitro* ou *in vivo* n'a été observée avec les aminosides et les glycopeptides (70)(71).

A contrario, on retrouve dans la littérature des études qui montre une synergie possible entre le ceftobiprole et la daptomycine (72,73).

En décembre 2022, une équipe de la faculté de pharmacie de l'Université du Missouri (USA) a identifié une synergie entre le ceftobiprole et les autres β-lactamines, le meilleur candidat étant la cloxacilline. Cette même observation a été faite avec la ceftaroline, une autre C₅G. Toutefois, il n'existe pas de synergie entre le ceftobiprole et la ceftaroline (69).

Concernant les bactéries à Gram négatif, il a été observé une synergie entre le ceftobiprole et la colistine ou la pipéracilline/tazobactam efficace sur les souches de *K. pneumoniae* productrice de β-lactamases de type KPC et OXA-48 (74).

Kresken et al. ont observé que le ceftobiprole à la concentration plasmatique de 4 mg/L, a une activité synergique avec l'amikacine ou la lévofloxacine contre *P. aeruginosa* (75).

1.3.5.2 Paramètres pharmacocinétiques du ceftobiprole

1.3.5.2.1 Voie d'administration

Le ceftobiprole est administré sous forme de perfusion IV d'une durée de 2h toutes les 8h. Le médicament arrive directement dans la circulation sanguine. La concentration plasmatique est influencée par la dose, la vitesse et la durée de la perfusion.

Le ceftobiprole présente une liaison aux protéines plasmatiques de 16%, en moyenne. Cette molécule est liée principalement à l'albumine plasmatique (de 6,5% à 11,5%) et à l' α 1-glycoprotéine (de 4,8 à 6,8%).

Par conséquent, la majorité de la concentration est sous forme libre et peut diffuser vers le site d'infection. La liaison aux protéines plasmatiques n'affecte pas l'activité pharmacologique (24,54).

1.3.5.2.2 Distribution

D'après le RCP, le volume de distribution du ceftobiprole, à l'état d'équilibre, est de 18 litres et se rapproche du volume de liquide extracellulaire chez l'Homme (24).

Afin d'observer les effets de la pénétration du ceftobiprole dans l'épithélium pulmonaire, Rodvold, Keith A. et al. ont réalisé un modèle murin de pneumonie à *Staphylococcus aureus*. Ils ont mesuré la concentration en antibiotique dans le liquide de revêtement épithélial (ELF pour Epithelium Lining Fluid), et déterminé la cible d'exposition nécessaire pour avoir une activité antimicrobienne.

Pour avoir un effet bactériostatique, la concentration de ceftobiprole dans l'ELF doit être majorée de 7,7% par rapport à la CMI plasmatique sur un intervalle de 24h. Dans ce modèle, le % fT > CMI du ceftobiprole dans l'ELF pour obtenir une bactéricidie de 1 log₁₀,

et 2 log₁₀ d'unité formant colonie (UFC) dans le tissu pulmonaire, est de 13% et 24% respectivement (76).

1.3.5.2.3 Métabolisation

La conversion du ceftobiprole medocaril en ceftobiprole a lieu dans le plasma grâce à des estérase de type A. Cette étape est rapide (38 secondes) (77).

La proportion de ceftobiprole métabolisée dans les 24h, dans les hépatocytes humains, est de 51%. Le métabolite principal est un produit d'hydrolyse résultant en une molécule avec un noyau β-lactame ouvert. Ce métabolite est inactif (54).

Le ceftobiprole n'est ni inhibiteur ni substrat du cytochrome P450, et n'est pas substrat de la glycoprotéine P (P-gp) (24) (77).

1.3.5.2.4 Élimination

Le ceftobiprole est principalement éliminé dans les urines, par un mécanisme de filtration glomérulaire. Après l'administration d'une dose unique chez l'Homme, environ 89% de la dose administrée est retrouvée dans les urines sous la forme de ceftobiprole actif (83%), de métabolite inactif à anneau ouvert (5%) et de ceftobiprole medocaril (< 1%) (24). Comme le ceftobiprole ne fait pas l'objet d'une sécrétion tubulaire, et que la réabsorption glomérulaire est négligeable, aucune interaction médicamenteuse rénale n'est attendue (24).

B. Murthy et son équipe ont mené une étude comparative des paramètres pharmacocinétiques, entre des individus sains avec une fonction rénale normale, et des individus présentant différents degrés d'insuffisance rénale.

Les mesures ont été réalisées après l'administration d'une dose unique de ceftobiprole 250 mg en perfusion de 30 minutes. L'exposition systémique à l'antibiotique augmente linéairement avec la sévérité de l'insuffisance rénale (28)(78). Le **Tableau VII** résume les principaux paramètres pharmacocinétiques du ceftobiprole pour différents degrés d'insuffisance rénale.

PARAMETRES	NIVEAU D'INSUFFISANCE RENALE ^A			
	Normal CL _{CR} > 80 ml/min [n = 5]	Légé CL _{CR} 50–80 ml/min [n = 5]	Modéré CL _{CR} 30 to < 50 ml/min [n = 5]	Sévère CL _{CR} < 30 ml/min [n = 5]
C _{max} (m/l)	20.6 ± 2.06	20.1 ± 1.45	24.4 ± 1.65	22.8 ± 3.48
AUC _{last} (mg·h/l)	52.4 ± 6.95	72.7 ± 13.9	139 ± 15.7	174 ± 44.5
AUC _∞ (mg·h/l)	52.8 ± 6.91	74.8 ± 15.6	151 ± 21.6	222 ± 71.0
T _½ (h)	3.45 ± 0.37	4.75 ± 0.81	6.87 ± 1.12	11.1 ± 1.96
V _{ss} (l)	15.8 ± 1.81	18.0 ± 0.76	14.2 ± 0.80	16.9 ± 2.39
CL _t (l/h)	4.80 ± 0.61	3.46 ± 0.71	1.68 ± 0.25	1.21 ± 0.36
CL _r (l/h)	4.38 ± 0.51	2.48 ± 0.63	0.88 ± 0.25	0.41 ± 0.24

Les données sont exprimées par la moyenne +/- l'écart type.

AUC : Aire sous la courbe (area under the plasma concentration–time curve), AUC_{last} : AUC de zéro à la dernière concentration mesurable, AUC_∞ : AUC de 0 extrapolé jusqu'à l'infini, C_{max} : Concentration plasmatique maximum, CL_{CR} : Clairance à la créatinine, CL_{RCI} : Clairance rénale, CL_T : Clairance Systémique totale, t_½ : Demi-vie d'élimination, V_{ss} : Volume de distribution à l'équilibre.

^A Ceftobiprole à la dose de 250 mg administrée en perfusion IV de 30 minutes

Tableau VII : Paramètres pharmacocinétiques principaux en fonction du degré d'insuffisance rénale après l'administration d'une dose unique de ceftobiprole à 250 mg d'après (28).

De plus, B. Roos et son équipe ont observé que l'exposition systémique au ceftobiprole augmente linéairement avec la sévérité de l'insuffisance rénale (78).

De ce fait, les clairances systémique et rénale sont fortement corrélées (coefficient de corrélation (R²) = 0,9858 et 0,9871 respectivement) comme le montre la **figure 7** ci-après.

Corrélation entre la clairance à la créatinine et la clairance systémique et rénale à la suite d'une perfusion IV de ceftobiprole à la dose de 250 mg sur 30 min chez des individus normo-rénaux ou insuffisant rénaux. Les données sont présentées pour les individus :

- Normo-rénaux (CLCr > 80 ml/min ; n=5)
- Insuffisant rénaux légers (CLCr 50-80 ml/min ; n=5)
- Insuffisant rénaux modérés (CLCr de 30 à < 50 ml/min ; n=5)
- Insuffisant rénaux sévère (CLCr < 30 ml/min ; n=5)

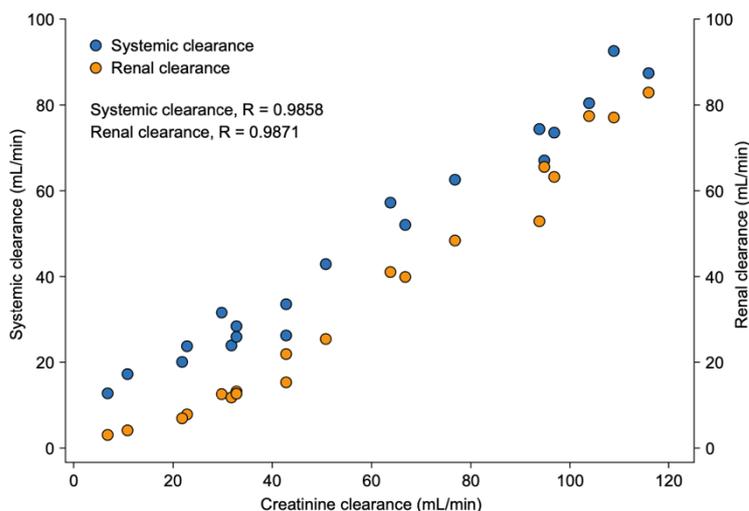


Figure 7 : Corrélation linéaire entre la clairance à la créatinine et la clairance systémique et rénale du ceftobiprole, d'après (78).

L'ensemble de ces arguments confirme que les modifications de doses de ceftobiprole, chez les patients insuffisants rénaux, peuvent être précisément prédites sur la base de la CLCr (28).

1.3.6 Posologies recommandées

La posologie recommandée de ceftobiprole medocaril pour les patients normo-rénaux est de 500 mg toutes les 8 heures (h), en perfusion de 2h. L'état d'équilibre est atteint au bout de 24h de traitement (24,51).

Des modélisations pharmacocinétiques et la méthode statistique de Monte Carlo, ont été utilisées pour déterminer les schémas thérapeutiques optimaux chez les patients présentant une maladie rénale ou un volume de distribution augmenté (54,59,79) (80).

Les adaptations de doses en fonction de l'âge, du sexe, de l'ethnie, du poids et de l'insuffisance hépatique ne sont pas nécessaires (24,54).

Toutefois, l'élimination du ceftobiprole étant essentiellement rénale, la clairance rénale est le seul facteur pharmacocinétique avec un effet clinique significatif et nécessitant des

adaptations de posologies. La clairance rénale est corrélée à la CLCr, estimée par la formule de Cockcroft-Gault (CG) (24,54,81).

A. Torres et son équipe ont étudié la clairance du ceftobiprole chez des patients en soins critiques. Cette dernière augmente en parallèle de la clairance rénale (6)(13). Pour une CLCr > 150 ml/min, il est conseillé d'allonger le temps de perfusion de 2h à 4h, pour une dose standard de 500 mg, afin d'optimiser le temps d'exposition à l'antibiotique (24).

Des adaptations de doses sont recommandées pour les patients insuffisants rénaux modérés à sévères (CLCr < 50 ml/min) et pour ceux en phase terminale et/ou traités par hémodialyse (24,28,54). Le **tableau VIII** présente les schémas posologiques recommandés pour l'administration de ceftobiprole pour les patients avec une CLCr < 50 ml/min.

CLCr (ml /min) *	Dose	Fréquence	Durée de perfusion
30 - 49	500 mg	q12h***	2h
15 - 29	250 mg	q12h	2h
Insuffisance rénale terminale (Hémodialyse)**	250 mg	q24h	2h

* : CLCr estimée par la formule de Cockcroft-Gault

** : Les jours d'hémodialyse, administrer le médicament après la séance. (Médicament dialysable)

*** : q12h veut dire toutes les 12h

Tableau VIII : Schémas posologiques recommandés pour l'administration de ceftobiprole pour les patients avec une CLCr < 50 ml/min d'après (24).

1.3.7 Effets indésirables

Le traitement par ceftobiprole est généralement bien toléré par les patients atteints de pneumopathie aiguë communautaire ou nosocomiale, ayant participé aux études cliniques de phase III (26,27). L'incidence des effets secondaires liée au ceftobiprole est similaire à celle retrouvée pour les autres céphalosporines. Les effets secondaires les plus fréquents

(≥ 1/100 à < 1/10) étant l'hyponatrémie, les nausées - vomissements ainsi que les réactions au site de perfusion (26). Ces effets sont répertoriés dans le **tableau IX**.

CLASSE DE SYSTEME D'ORGANES	EVENEMENTS INDESIRABLES
INFECTIONS	Infection fongique (y compris infections fongiques vulvo-vaginales, buccales et cutanées)
AFFECTIONS DU SYSTEME IMMUNITAIRE	Hypersensibilité
TROUBLES DU METABOLISME ET DE LA NUTRITION	Hyponatrémie
AFFECTIONS DU SYSTEME NERVEUX	Dysgueusie, céphalée, étourdissements, somnolence.
AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES	Nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie
AFFECTIONS HEPATOBILIAIRES	Élévation des enzymes hépatiques (y compris ASAT, ALAT, LDH et phosphate alcaline)
AFFECTIONS DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANE	Rash (y compris éruption maculaire, papuleuse, maculo-papuleuse et généralisée), prurit.
TROUBLES GENERAUX ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION	Réactions au site de perfusion

Tableau IX : Effets indésirables fréquents (≥ 1/100 à <1/10) du ceftobiprole d'après le RCP (24)

1.3.8 Contre-indication

D'après le RCP (24), la seule contre-indication à l'utilisation du ceftobiprole (Mabelio®) est l'hypersensibilité :

- Soit à la substance active ou à l'un des excipients.
- Soit aux antibiotiques de la classe des céphalosporines

Le ceftobiprole est également contre-indiqué en cas d'hypersensibilité immédiate et sévère, et à tout antibiotique de la famille des bêtalactamines.

1.3.9 Grossesse /Allaitement

1.3.9.1 Grossesse

D'après le RCP (24), aucune étude n'a été menée chez la femme enceinte. Cependant les études de sécurité pré-clinique effectuées chez l'animal se montrent rassurantes et n'ont pas démontré de toxicité directe ou indirecte sur la grossesse, le développement de l'embryon ou du fœtus ainsi que sur le développement post-natal.

Par conséquent, en l'absence de données sur l'être humain, l'utilisation du ceftobiprole n'est pas recommandée chez les femmes enceintes sauf si cela est strictement nécessaire.

1.3.9.2 Allaitement

D'après le RCP (24), chez le modèle animal, le ceftobiprole et ses métabolites passent dans le lait maternel à faible concentration et exposent le nouveau-né aux risques de diarrhées et d'infections fongiques des muqueuses.

Aucune donnée n'est disponible pour les humains. En conséquence, l'allaitement doit être proscrit pendant la durée d'utilisation de ceftobiprole.

1.3.10 Interactions médicamenteuses

En se basant sur les données précliniques de métabolisme et d'excrétion du ceftobiprole, le potentiel d'interaction du ceftobiprole avec d'autres molécules médicamenteuses est considéré comme bas.

Premièrement, la conversion de la prodrogue (ceftobiprole medocaril) en métabolite actif (ceftobiprole) est rapide et complète, via une voie enzymatique non-compétitive, ce qui rend le risque d'altération de cette transformation basse. De plus, la liaison du

ceftobiprole aux protéines plasmatiques est faible (16%) et indépendante de la concentration. Par conséquent, les interactions liées au déplacement du substrat depuis les protéines plasmatiques ne sont pas attendues.

Deuxièmement, le ceftobiprole est faiblement substrat, n'est pas inducteur, et a un pouvoir inhibiteur minimal sur les enzymes du cytochrome P 450 (CYP) à des concentrations supra-thérapeutiques. Ainsi, les interactions métaboliques incluant les enzymes du CYP ne sont pas attendues. En outre, le ceftobiprole n'est ni substrat, ni inhibiteur de la glycoprotéine d'efflux P (P-gp). C'est pourquoi, les interactions liées à l'efflux et/ou transport de médicaments ne sont pas attendues.

Troisièmement, le ceftobiprole est principalement éliminé sous forme inchangée dans les urines, par filtration glomérulaire. Cette molécule n'étant pas soumise à la sécrétion tubulaire, elle ne devrait pas affecter la sécrétion tubulaire d'autres substrats médicamenteux. De ce fait, le potentiel d'altération de la réabsorption des autres agents est considéré comme bas.

Pour toutes ces raisons, il n'y a pas eu d'études cliniques d'interactions médicamenteuses, étant donné que la vraisemblance d'interactions cliniquement significatives est considérée comme minimale au vu des propriétés pharmacocinétiques du ceftobiprole (54).

2. Justification de l'étude

La vancomycine en monothérapie ou combinée avec la gentamicine ou la rifampicine a été considérée comme l'antibiotique de référence pour le traitement des infections sévères à bactéries à Gram positif résistantes, notamment à SARM. L'émergence de souches résistantes ou intermédiaires, la lente activité bactéricide des glycopeptides ainsi que la tolérance moyenne de cette classe, surtout sur le plan rénal, sont apparues comme un obstacle à leur utilisation (1).

De fait, de nouvelles molécules actives contre les SARM ont vu le jour ces dernières années. Parmi elles, le ceftobiprole (Mabelio®) présente une alternative de traitement intéressante. Cependant, le coût du traitement et le faible recul d'utilisation dans certaines infections sont des facteurs limitant son usage.

En raison de son élimination rénale, les posologies doivent être ajustées en fonction du degré d'insuffisance rénale (CLCr) et utilisent des demi-flacons pour les CLCr < 30 ml/min, ce qui entraîne un gaspillage.

De plus, son administration en perfusion IV nécessite une étape de reconstitution et de dilution préalable. L'utilisation de fraction de flacon complexifie cette étape de préparation et constitue un risque d'erreur de dose.

Enfin, la voie IV génère une porte d'entrée bactérienne par effraction de la barrière cutanée et du système circulatoire. Elle nécessite une surveillance particulière et le moins de manipulations possibles du système de perfusion (cathéter et ligne de perfusion).

Par conséquent, il serait utile d'identifier des schémas alternatifs à ceux du RCP, en particulier chez les patients insuffisants rénaux.

Notre étude a pour objectif de proposer des posologies alternatives autorisant un allongement du temps entre deux perfusions et permettant l'utilisation de multiple entier de flacon.

3. Matériel et Méthodes

Notre travail est basé sur l'approche de population et modélisation en pharmacologie. Cette méthode est apparue il y a une trentaine d'année et permet d'analyser des données PK hétérogènes, y compris des données pauvres, dans le but d'estimer les valeurs moyennes et les variances des paramètres PK, ainsi que d'identifier des covariables expliquant cette variabilité. Elle prend en compte les variabilités interindividuelles des paramètres, liées aux données individuelles, morphologiques et physiopathologiques. Contrairement à l'approche classique, elle permet de partir des données d'une population pour aller vers un individu comme le présente la **figure 8**.

Cette approche combine d'une part, une étape de modélisation qui implique la traduction d'un phénomène observé en langage mathématiques, et d'autre part, une analyse statistique qui suppose l'utilisation d'une population assez large (82).

3.1 Modèle de simulation pharmacocinétique

3.1.1 Population du modèle

Nous avons sélectionné un modèle de simulation PK de population du ceftobiprole publié par Kimko et al. Il s'agit du modèle issu des études du fabricant du ceftobiprole (81).

La population du modèle est issue des données de 595 sujets (162 volontaires sains et 433 patients) et fondée sur le prélèvement de 5185 échantillons plasmatiques pour lesquels ont été réalisés des dosages de ceftobiprole.

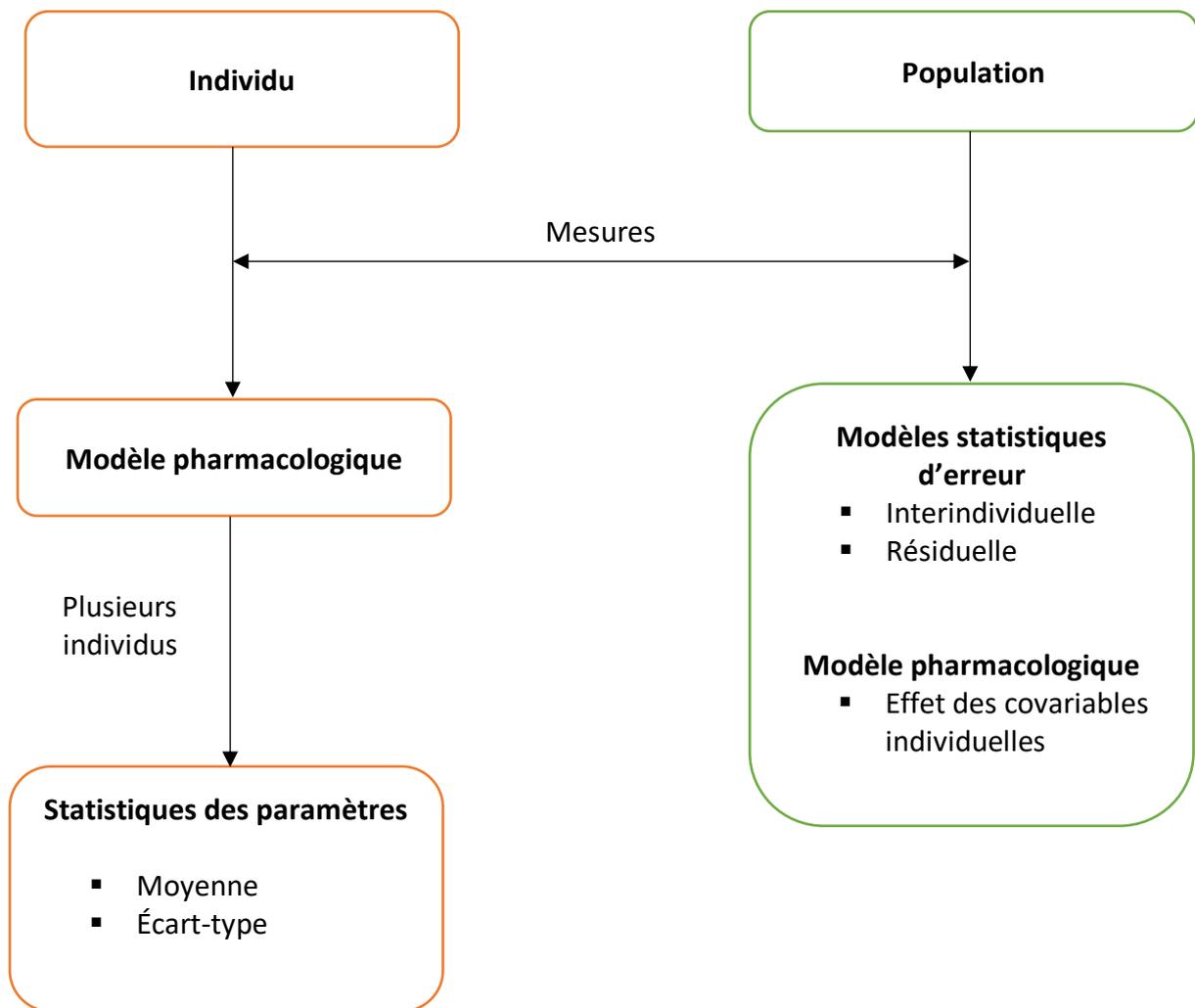


Figure 8 : La modélisation en pharmacologie - comparaison des approches classiques et de population, d'après (82)

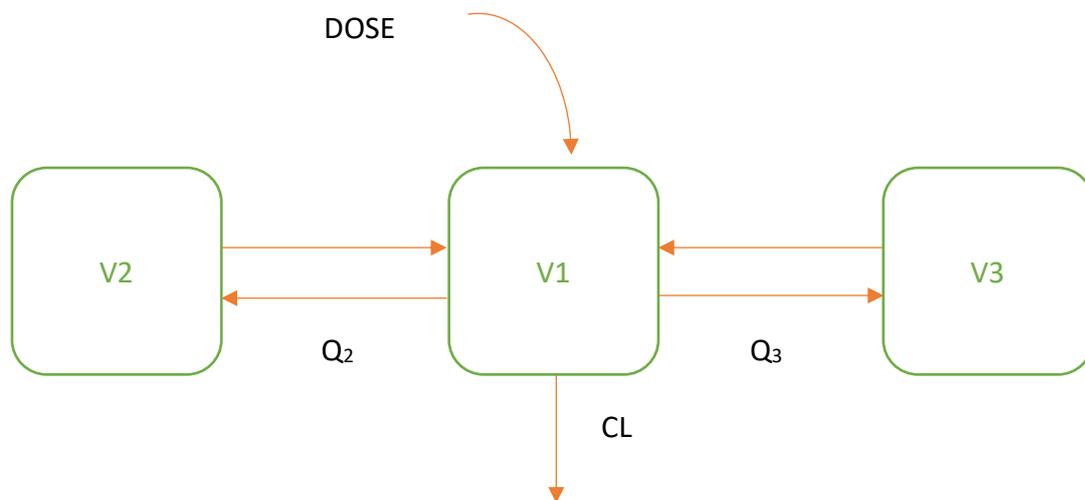
Les sujets ont été sélectionnés au cours des essais cliniques de développement du ceftobiprole selon la répartition suivante :

- Huit études de phase I (n = 162)
- Une étude de phase II (n = 27)
- Deux études de phase III (n= 406)

Selon le modèle de simulation PK utilisé dans notre étude, le ceftobiprole était administré à des doses variant de 125 à 1000 mg en perfusion IV d'une durée allant de 0,5

à 2h en une, deux ou trois fois par jour, pendant une période pouvant s'étendre jusqu'à 12 jours pour les études de phase I et II (81).

Le modèle de Kimko et al. est un modèle à trois compartiments, constitué d'un compartiment central et de deux compartiments périphériques (profond et superficiel)(81) comme illustré sur la **figure 9**.



- V_1 : Volume de distribution du compartiment central
- V_2 : Volume de distribution du compartiment périphérique superficiel
- V_3 : Volume de distribution du compartiment périphérique profond
- Q_2 : Constante de transfert inter-compartimental entre le compartiment central et le compartiment périphérique superficiel
- Q_3 : Constante de transfert inter-compartimental entre le compartiment central et le compartiment périphérique profond
- CL : Clairance corporelle en L/h

Figure 9 : Modèle pharmacocinétique compartimental du ceftobiprole, d'après (81)

Le modèle a une bonne prédictibilité pour les concentrations observées pendant la validation interne. (Erreur de prédiction 5,54% ; erreur absolue de prédiction 13,2%) (81).

3.1.2 Équations du modèle

La distribution des paramètres de la population PK suit une loi log-normale.

Pour chaque paramètre ayant une variabilité inter-individuelle, l'équation générale est la suivante :

$$\theta_i = TV_{\theta} \times e^{(\eta_i)}$$

$$\eta_i \sim \mathcal{N}(0, \Omega^2)$$

θ_i : paramètre PK individuel (Ex : Clairance, volume de distribution) pour le patient i

η_i : variable aléatoire

TV_{θ} : valeur typique du paramètre, soit la valeur médiane pour un patient « standard »

La valeur typique des paramètres est influencée par certaines covariables. Le modèle final incluant les covariables est décrit par les équations suivantes (81) :

$$CL_i(L/h) = (5.36 \times (CRCL_i/120)^{0.82} \times (1+0.2 \times HLTH_i)) \times e^{(\eta_{CL_i})}$$

$$V1_i(L) = (7.40 \times (WT_i/75)^{1.05} \times (1+0.45 \times HLTH_i)) \times e^{(\eta_{V1_i})}$$

$$Q2_j(L/h) = 11.20$$

$$V2_j(L) = (6.10 \times (1-0.13 \times SEX_i) \times (1+0.57 \times HLTH_i)) \times e^{(\eta_{V2_i})}$$

$$Q3(L/h) = 0.76$$

$$V3_i(L) = (3.27 \times (1-0.18 \times SEX_i)) \times e^{(\eta_{V3_i})}$$

Avec

WT_i : Poids en Kg de la personne i (centré autour d'un poids médian de 75 kg)

$CRCL_i$: Clairance de la créatinine (ml/min) de la personne i , centrée sur une médiane de 120 ml/min

$HLTH_i$: Variable de l'état de santé du sujet i (volontaire sain ou patient)

SEX_i : Variable d'indication du sexe masculin ou féminin du sujet i

Ces équations signifient :

- Que seuls les paramètres CL, V₁, V₂ et V₃ présentent une variabilité interindividuelle (variable η_i). Les autres paramètres sont fixes.
- Que la clairance médiane du ceftobiprole est corrélée à la CRCL et est augmentée de 20% chez les patients infectés par rapport aux sujets sains.
- Que le volume central de distribution médian est corrélé au poids corporel et est augmenté de 45% chez les patients infectés par rapport aux sujets sains.
- Que les volumes périphériques médians V₂ et V₃ sont diminués de 13% et 18% respectivement chez les femmes par rapport aux hommes.
- Que le volume périphérique médian V₂ est augmenté de 57% chez les patients infectés par rapport aux sujets sains.

Le **tableau X** résume les paramètres pharmacocinétiques utilisés dans le modèle.

PARAMETRES	VALEUR MEDIANE DE LA POPULATION	ESTIMATION DE LA VARIABILITE INTER-INDIVIDUELLE (CV %) ^e
CL (LITRES/H) ^a	5,36	20,45%
V ₁ (LITRES) ^b	7,40	46,48%
Q ₂ (LITRES/H)	11,20	NA
V ₂ (LITRES) ^c	6,10	5,99%
Q ₃ (LITRES/H)	0,76	NA
V ₃ (LITRES) ^d	3,27	12,17%

^a Pour un volontaire sain avec une CLCr de 120 ml/min, ^b Pour un volontaire sain pesant 75 kg, ^c Pour un volontaire sain masculin, ^d Pour un sujet masculin, ^e CV, coefficient de variation.

Abréviation : NA, non-applicable

Tableau X : Paramètres pharmacocinétiques utilisés dans la modélisation de simulations d'après (81)

3.2 Méthode de Monte Carlo

La méthode de Monte Carlo est une méthode probabiliste basée sur l'observation d'un grand nombre d'évènements aléatoires. Elle est utilisée pour simuler des systèmes déterministes (relation de cause à effet entre deux ou plusieurs phénomènes) avec des

paramètres et/ou des entrées stochastiques, c'est-à-dire des phénomènes ou des processus dont l'évolution s'étudie au moyen des probabilités (83).

Du fait que cet outil mathématique peut gérer des variables aléatoires, elle est la méthode la plus utilisée dans les simulations pharmacocinétiques (84,85)(86). En pratique, elle consiste simplement à tirer au sort des valeurs des paramètres PK dans leur loi de distribution estimée par approche de population. Chaque jeu de paramètres tirés au sort correspond à un sujet virtuel réaliste sur le plan pharmacocinétique.

La méthode de Monte Carlo permet de calculer la proportion d'individus de la population qui atteint une cible PK ou PK/PD prédéterminée. Cette probabilité d'atteinte de la cible est exprimée en pourcentage sous la forme de Probability of Target Achievement (PTA).

3.3 Simulation de posologies alternatives

Pour réaliser les simulations nous avons utilisé le package Pmetrics® dans R. Pour chaque simulation, 1000 patients virtuels et profils PK ont été générés. Les simulations ont été effectuées chez l'homme infecté, de poids variable. Ceci correspond au scénario du pire en terme d'efficacité puisque les femmes ont des valeurs de paramètres de volume plus faibles.

Dans un premier temps, nous avons effectué les simulations des posologies recommandées par le laboratoire (AMM) pour différentes fonctions rénales, avant d'expérimenter des simulations de posologies alternatives en utilisant des multiples entiers de flacons.

Les doses alternatives simulées sont les suivantes : perfusions IV de 500 mg de ceftobiprole d'une durée de 2h, 4h, 6h ou 8h avec un intervalle de temps prolongé entre deux perfusions de 12h ou 24h.

Nous avons également simulé, pour une CLCr = 150 ml/min, une perfusion continue sous la forme d'une perfusion IV d'une durée de 8h toutes les 8h, pour respecter la stabilité du médicament une fois reconstitué et dilué.

Nous avons fixé les niveaux de la clairance rénale qui correspondent aux bornes inférieures et supérieures de chaque niveau d'insuffisance rénale pour lequel le fabricant préconise une adaptation de posologie. Le **tableau XI** présente les niveaux d'insuffisance rénale ainsi que les bornes que nous avons fixées.

Niveaux d'insuffisance rénale (IR)	Clairance de la créatinine (CLCr)
Hyperclairance rénale	≥ 150 ml/min
Clairance Normo-rénale	120 -150 ml/min
IR légère	50 - 80 ml/min
IR modérée	30 - 49 ml/min
IR sévère	15 - 29 ml/min
IR terminale	≤ 14 ml/min

Tableau XI : Définition des différents niveaux de clairance rénale, d'après le RCP (24)

Les patients présentant une maladie rénale terminale (CLCr ≤ 14 ml/min) ainsi que ceux placés sous hémodialyse n'ont pas été traités.

L'administration du traitement a été fixée à 10 jours et les analyses des concentrations plasmatiques ont été réalisées le dixième jour pour garantir l'état d'équilibre.

3.4 Choix des cibles PK/PD

Les cibles PK/PD ont été choisies en fonction de la littérature (59)(87) ainsi que des données de l'EUCAST(58), et répondent, d'une part à des critères d'efficacité, et d'autre part à des critères de sécurité.

3.4.1 Critères d'efficacité

Les β -Lactamines sont des antibiotiques temps-dépendants pour lesquels la meilleure valeur prédictive d'efficacité est le pourcentage, en fraction libre, de temps passé au-dessus de la CMI (%fT > CMI) (57)(88). Pour le ceftobiprole, la cible retenue est %fT > CMI = 50%. L'atteinte de cette cible a été évaluée pour différentes valeurs de CMI, jusqu'au valeurs maximales (breakpoint).

Les valeurs de CMI de 4 mg/L (Breakpoint PK/PD non spécifique d'espèce), et de 2 mg/L (plus haut breakpoint d'espèce clinique, pour *Staphylococcus spp*) ont été retenues(54)(58)(59)(89).

Une posologie était considérée comme efficace si elle permettait d'atteindre la cible avec une probabilité (PTA) $\geq 90\%$ (87)(89).

3.4.2 Critère de sécurité

Il n'y a pas de critère PK/PD de sécurité défini pour le ceftobiprole. A défaut, le risque de surdosage a été évalué.

Pour chaque simulation, les valeurs de Cmin, Cmax, AUC à l'équilibre ont été calculées à la fin du dixième jour de traitement. Ces critères ont été comparés aux valeurs maximales obtenues avec les posologies du RCP, afin d'évaluer le risque de surexposition associée aux posologies alternatives. Dans la mesure où nous travaillons avec des variables aléatoires et

que les paramètres de la population suivent une loi log-normale, nous avons relevé les valeurs du percentile 2,5%, de la médiane et du percentile 97,5% pour avoir une bonne représentation de la distribution.

3.5 Étude économique

Afin d'avoir le prix accordé au marché en cours, le coût d'un flacon de Mabelio® (ceftobiprole) a été consulté sur le logiciel de gestion de stock des HCL (Gildas®), en décembre 2022.

4. Résultats

Les résultats des simulations de posologies de ceftobiprole, pour différents niveaux de clairance rénale, sont présentés sous forme de tableaux.

Le **tableau XII** résume les résultats pour les posologies recommandées par le laboratoire (AMM).

La plus haute valeur de Cmin (**Cmin = 15,0 (8,0 – 26,1) mg/L**) est obtenue pour une CLCr = 15 ml/min à la posologie de 250 mg de ceftobiprole, en perfusion IV de 2h toutes les 12h.

Les plus hautes valeurs de Cmax (**Cmax = 44,7 (31,0 - 60,9) mg/L**) et d'AUC (**AUC = 578,6 (389,1 - 895,9) mg.L.h**) sont obtenues pour une CLCr = 30 ml/min à la posologie de 500 mg de ceftobiprole, en perfusion IV de 2h toutes les 12h.

Ces valeurs sont des **valeurs de référence**. Elles sont utilisées, par comparaison aux valeurs trouvées pour les posologies alternatives, pour évaluer le risque de surexposition.

CLCr* (ml/min)	Dosage	Temps de perfusion	Fréquence	Cmin (mg/L)	Cmax (mg/L)	AUC (mg.L.h)	PTA (%) CMI = 4 mg/L fT>CMI> 50%	PTA (%) CMI = 2 mg/L fT>CMI> 50%
150	500 mg	2h	q 08h	2,1 (0,7 – 5,9) ^a	24,0 (16,7 – 32,4)	233,5 (155,3 – 339,1)	100	92,9
150	500 mg	4h	q 08h	3,1 (1,1 – 7,4)	16,2 (11,4 – 22,5)	233,3 (155,3 – 338,9)	100	100
120	500 mg	2h	q 08h	3,3 (1,1 – 8,2)	26,7 (18,4 – 35,9)	185,4 (124,8 – 287,7)	99,3	100
80	500 mg	2h	q 08h	6,6 (2,6 – 14,0)	32,3 (22,4 – 43,4)	391 (260,1 – 567,8)	100	100
50	500 mg	2h	q 08h	12,9 (6,2 – 24,4)	40,7 (28,5 – 54,9)	574,9 (382,5 – 834,8)	100	100
49	500 mg	2h	q 12h	6,2 (2,3 – 13,7)	36,3 (24,6 – 49,2)	387 (260,2 – 599,3)	100	100
30	500 mg	2h	q 12h	12,8(5,8 – 24,9)	44,7** (31,0 – 60,9)	578,6 ** (389,1 – 895,9)	100	100
29	250 mg	2h	q 12h	6,7 (3,1 – 12,9)	22,7 (15,7 – 30,9)	297,4 (200,1 – 460,6)	100	100
15	250 mg	2h	q 12h	15,0** (8,0 – 26,1)	31,5 (22,2 – 43,8)	510,6 (343,5 – 787,9)	100	100
14	250 mg	2h	q 24h	5,6 (2,5 – 10,6)	23,3 (15,9 – 31,6)	270,9 (187,7 – 404,2)	100	100

*CLCr estimée par la formule de Cockcroft-Gault

**valeurs de Cmin et Cmax les plus hautes observées sur les posologies recommandées par le laboratoire

q8h, q12h, q24h : respectivement toutes les 8,12,24 et 48 heures.

^a valeur médiane (percentile 2,5% - percentile 7,5%)

Tableau XII : Résultats des simulations PK/PD pour les posologies recommandées par le laboratoire (AMM)

Le **tableau XIII** résume les résultats obtenus pour les posologies alternatives. Seules les posologies considérées comme efficaces (PTA (%) > 90%) sont répertoriées dans le tableau. Les résultats correspondant à l'ensemble des simulations sont disponibles en **annexes 1, 2 et 3**.

4.1 Posologies alternatives pour les CLCr entre 120 à 150 ml/min

Nous avons simulé, pour les CLCr \geq 150 ml/min, une perfusion continue sur la base d'un schéma de trois administrations de 500 mg de ceftobiprole, toutes les 8h (q8h), sur une durée de 8h, pour respecter la stabilité du produit une fois reconstitué et dilué.

Nous observons peu de différences sur les PTA entre une perfusion d'une durée de 4h et la perfusion continue. Un score de PTA de 100% est obtenu pour les CMI \leq 4 mg/L pour les deux temps de perfusion.

4.2 Posologies alternatives pour les CLCr entre 80 et 120 ml/min

Pour des clairances de la créatinine de 80 ml/min et 120 ml/min, nous avons simulé des doses de ceftobiprole de 500 mg avec des administrations toutes les 12h, au lieu de toutes les 8h (AMM). Pour ce schéma posologique, nous avons testé des perfusions IV d'une durée de 2h, 4h ou 6h.

Pour maintenir un schéma d'administration à deux perfusions par jour avec une CLCr de 120 ml/min, une durée de perfusion prolongée à 6h est nécessaire pour obtenir une PTA satisfaisante (> 90%) pour une CMI = 4 mg/L. Néanmoins, si nous considérons le plus haut breakpoint clinique d'espèce défini par l'EUCAST à 2 mg/L, il est possible de garder une administration toutes les 12h, tout en conservant des perfusions de 2h.

Pour une CLCr de 80 ml/min, une administration toutes les 12h est possible, quel que soit la durée de la perfusion, 2h, 4h ou 6h. Pour les perfusions d'une durée de 6h q8h, l'exposition systémique est plus élevée avec des valeurs de Cmax à 17,5 (12,6 – 24,8) mg/L [valeur médiane (percentile 2,5% - percentile 97,5%)], et une AUC à 258,6 (173,9 – 400,6) mg.L.h.

4.3 Posologies alternatives pour les CLCr entre 50 et 80 ml/min

Pour des clairances de la créatinine de 50 ml/min et 80 ml/min, nous avons simulé des doses de ceftobiprole de 500 mg avec des administrations toutes les 12h, au lieu de toutes les 8h (AMM). Pour ce schéma posologique, nous avons testé des perfusions IV d'une durée de 2h, 4h ou 6h.

Dans cet intervalle de CLCr, il est possible d'appliquer une posologie à 500 mg toutes les 12h, en perfusion IV de 2h, 4h ou 6h. Les résultats d'efficacité sont excellents, en effet la PTA la plus basse est de 94,8 % pour une cible de CMI = 4 mg/L. Cette valeur minimale est obtenue pour le couple : perfusion de 2h et CLCr à 80 ml/min. L'allongement de la durée de perfusion à 4h et à 6h permet d'augmenter la PTA à 99,6% et 100% respectivement.

Pour ce même palier de CLCr, les marqueurs d'exposition diminuent par rapport à ceux obtenus aux posologies de l'AMM. Ainsi, pour une CLCr à 50 ml/min, nous avons une Cmax égale à 36 (24,4 – 48,8) mg/L et une AUC égale à 574,9 (382,5 – 834,8) mg.L.h, avec une posologie de 500 mg en perfusion de 2h toutes les 12h. En comparaison, nous avons une Cmax égale à 40,7 (28,5 – 54,9) mg/L et une AUC égale à 574,9 (382,5 – 834,8) mg.L.h pour la même CLCr, à la posologie de 500 mg en perfusion IV de 2h q8h.

4.4 Posologies alternatives pour les clairances < 50 ml/min

4.4.1 CLCr entre 30 et 49 ml/min

Concernant les CLCr entre 30 et 49 ml/min, il est possible d'appliquer une posologie à 500 mg toutes les 24h, en allongeant la perfusion jusqu'à 8h. A cette posologie, pour une valeur de CLCr à 49 ml/min, la PTA est de 91,2% pour une cible de CMI = 4mg/L.

Le temps entre deux administrations étant doublé par rapport à l'AMM (24h au lieu de 12h), l'exposition à l'antibiotique pour ce palier de CLCr est bas, et ne présente pas de risque de surdosage. Ainsi pour une CLCr à 30 ml/min, à la posologie de 500 mg en perfusion IV de 2h q24h, nous avons une Cmax égale à 36,6 (23,7 – 49,4) mg/L et une AUC égale à 290,1 (201,1 -433) mg.L.h.

4.4.2 CLCr entre 15 et 29 ml/min

Pour les CLCr ≤ 29 ml/min, nous avons simulé l'allongement du temps de perfusion et l'augmentation de la dose de 250 mg à 500 mg, pour un schéma correspondant à une administration quotidienne.

Dans cet intervalle de CLCr, il est possible d'appliquer une posologie à 500 mg toutes les 24h en perfusion IV de 2h, 4h ou 6h. Quelle que soit la durée de perfusion, les résultats en termes de PTA et d'exposition systémique sont excellents.

CLCr* (ml/min)	Dosage	Temps de perfusion	Fréquence	Cmin (mg/L)	Cmax (mg/L)	AUC (mg.L.h)	PTA (%) CMI = 4 mg/L fT>CMI> 50%	PTA (%) CMI = 2 mg/L fT>CMI> 50%
150	500 mg	8h	q 08h	Perfusion continue : CSS ^a = 10,0 mg/L		237,6 (156,8 – 335,7)	100	100
120	500 mg	4h	q 08h	4,5 (1,8 – 9,9) ^b	18,7 (13,2 – 25,9)	280,2 (186,4 – 406,9)	100	100
120	500 mg	2h	q12h	1,1 (0,3 – 3,8)	25,5 (17,4 – 34,6)	185,6 (124,5 – 287,7)	54,8	96
120	500 mg	6h	q 12h	1,9 (0,6 – 5,4)	13,4 (9,6 – 19,2)	185,4 (124,7 – 287,3)	99,2	100
80	500 mg	2h	q 12h	2,6 (0,8 – 7,2)	29,9 (20,2 – 40,6)	258,8 (174,0 – 401,1)	94,8	100
80	500 mg	4h	q 12h	3,2 (1,0 – 8,0)	21,9 (15,8 – 30,2)	258,7 (174 – 400,8)	99,6	100
80	500 mg	6h	q 12h	4,0 (1,5 – 9,0)	17,5 (12,6 – 24,8)	258,6 (173,9 – 400,6)	100	100
50	500 mg	2h	q 12h	6,0 (2,2 – 13,3)	36 (24,4 – 48,8)	380,6 (255,9 – 589,5)	100	100
50	500 mg	4h	q 12h	7,0 (2,8 – 14,6)	28,1 (20,3 – 38,7)	380,3 (255,8 – 589,2)	100	100
50	500 mg	6h	q 12h	8,2 (3,6 – 16,2)	23,4 (16,9 – 33,2)	380,2 (255,7 – 589,1)	100	100
49	500 mg	8h	q 24h	1,6 (0,5 – 4,6)	17,7 (13,1 – 23,8)	193,8 (134,3 – 289,2)	91,2	100
30	500 mg	2h	q 24h	3,2 (1,0 – 7,9)	36,6 (23,7 – 49,4)	290,1 (201,1 – 433)	98,2	100
30	500 mg	4h	q 24h	3,5 (1,1 – 8,3)	29,9 (20,9 – 39,8)	289,9 (201 – 432,7)	99,5	100
30	500 mg	6h	q 24h	3,8 (1,3 – 8,8)	25,8 (18,7 – 34,4)	289,8 (200,9 – 432,5)	99,8	100
30	500 mg	8h	q 24h	4,2 (1,5 – 9,3)	22,9 (17,0 – 30,7)	289,7 (200,8 – 432,4)	100	100
29	500 mg	2h	q 24h	3,4 (1,1 – 8,3)	36,9 (23,9 – 49,9)	298,3 (206,8 – 445,2)	98,7	100
29	500 mg	4h	q 24h	3,7 (1,2 – 8,7)	30,3 (21,2 – 40,4)	298,1 (206,6 – 444,9)	99,6	100
29	500 mg	6h	q 24h	4,1 (1,4 – 9,2)	26,2 (19,0 – 35,0)	298 (206,5 – 444,7)	100	100
15	500 mg	2h	q 24h	10,2 (4,5- 19,5)	45,4 (31,0 – 61,8)	511,9 (354,8 – 764,1)	100	100
15	500 mg	4h	q 24h	10,7 (4,9 – 20,2)	39,5 (28,3 – 53,0)	511,7 (354,7 – 763,8)	100	100
15	500 mg	6h	q 24h	11,4 (5,3 – 21,0)	35,8 (26,2 – 48,2)	511,5 (354,6 – 763,5)	100	100
14	500 mg	2h	q 24h	11,2 (5,0 – 14,4)	46,6 (31,7 – 63,2)	541,7 (375,5 – 808,5)	100	100
14	500 mg	4h	q 24h	11,8 (5,5 – 15,1)	40,7 (29,1 – 54,7)	541,5 (375,3 – 808,2)	100	100
14	500 mg	6h	q 24h	12,5 (6,0 – 22,7)	37,1 (27,1 – 49,9)	541,3 (375,2 – 807,2)	100	100

*CLCr estimée par la formule de Cockcroft-Gault
q8h, q12h, q24h : respectivement toutes les 8,12 et 24 heures.

^a CSS : Concentration à l'équilibre
^b Valeur médiane (percentile 2,5% - percentile 7,5%)

Tableau XIII : Résultats des simulations PK/PD pour les posologies alternatives de ceftobiprole

Le **tableau XIV** présente, pour les CLCr élevées, les PTA pour une administration de ceftobiprole à 500 mg toutes les 8h, en perfusion IV de 2h,4h et 8h.

La prolongation du temps de perfusion, de 2h à 8h pour les CLCr ≥ 150 ml/min et de 2h à 4h pour les CLCr ≥ 120 ml/min, produit un impact minimum sur les PTA quand la CMI est ≤ 2 mg/L, mais induit un impact plus important pour les CMI = 4 mg/L et 8 mg/L. Ce qui permet d'avoir une marge de sécurité en cas d'erreur de dilution dans le rendu de la CMI.

CLCr (ml/min)	PTA (%) pour le ceftobiprole administré à la dose de 500 mg toutes les 8h														
	50% fT > CMI pour une CMI en mg/L														
	Perfusion IV de 2h					Perfusion IV de 4h					Perfusion IV de 8h				
	0,5	1	2	4	8	0,5	1	2	4	8	0,5	1	2	4	8
150	100	100	100	92,9	22,1	100	100	100	100	53,9	100	100	100	100	57,9
120	100	100	100	99,3	55,1	100	100	100	100	83,9	NA*	NA*	NA*	NA*	NA*

*NA : Non applicable

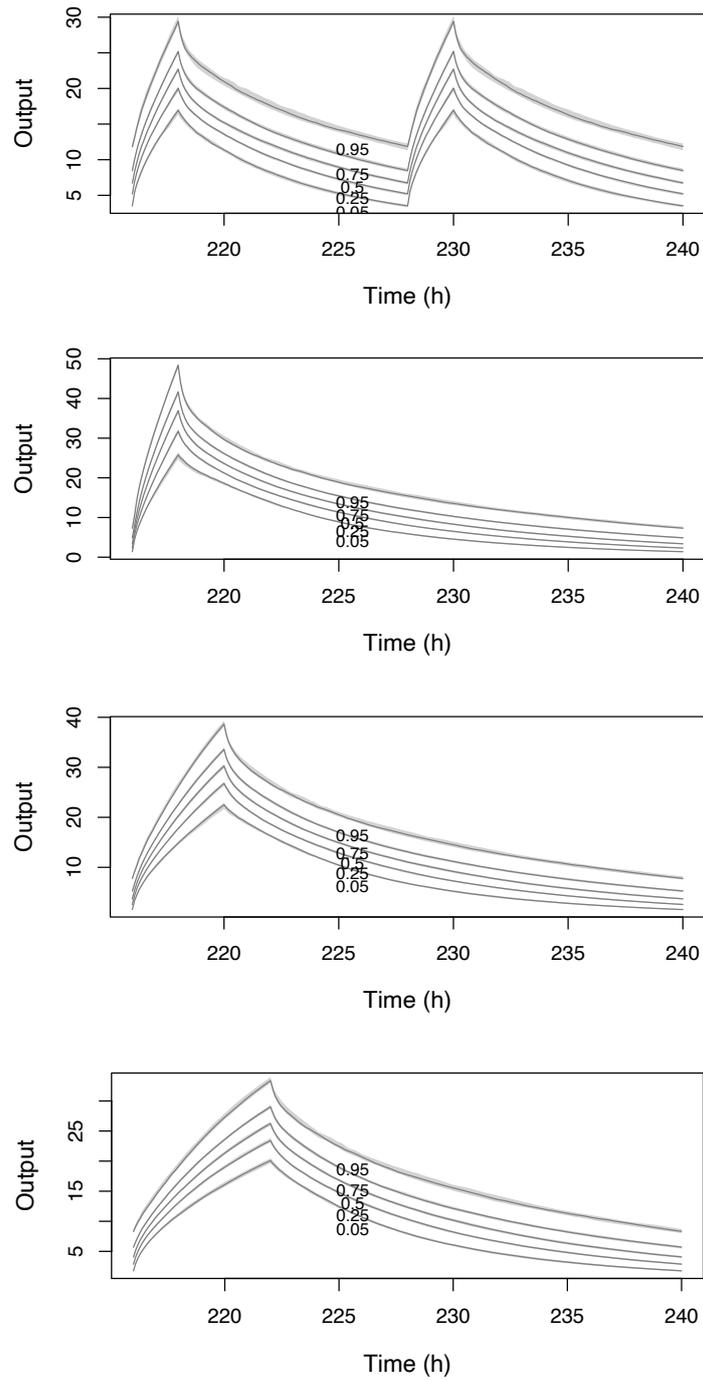
Tableau XIV : PTA pour une administration de ceftobiprole de 500 mg toutes les 8h, perfusions IV de 2h,4h et 8h.

Le **tableau XV** présente, pour les CLCr entre 30 et 49 ml/min, les PTA pour une administration de ceftobiprole à 500 mg toutes les 24h, en perfusion IV de 4h,6h et 8h.

A ce palier de CLCr, avec une administration journalière unique, il est plus difficile d'atteindre des PTA satisfaisants. Pour une CLCr à 49 ml/min, on atteint une PTA à 91,2% pour une posologie de 500 mg en perfusion de 8h q24h. De plus, pour cette posologie, la PTA s'effondre pour des CMI à 8 mg/L, avec une valeur à 9,3%. Cependant, si nous considérons le plus haut breakpoint clinique d'espèce défini par l'EUCAST à 2 mg/L, la valeur de PTA est alors de 100 %.

CLCr (ml/min)	PTA (%) pour le ceftobiprole administré à la dose de 500 mg toutes les 24h														
	50% fT > CMI pour une CMI en mg/L														
	Perfusion IV de 4h					Perfusion IV de 6h					Perfusion IV de 8h				
	0,5	1	2	4	8	0,5	1	2	4	8	0,5	1	2	4	8
49	100	100	98,7	67,3	4,2	100	100	99,8	80,7	6,1	100	100	100	91,2	9,3
30	100	100	100	99,5	57,4	100	100	100	99,6	65,4	100	100	100	100	74,9

Tableau XV : PTA pour une administration de ceftobiprole à la dose de 500 mg toutes les 24h, perfusions IV de 4h, 6h et 8h



(En haut : 250 mg, temps de perfusion 2h, q12h (AMM) ; milieu haut : 500 mg, temps de perfusion 2h, q24h ; milieu bas : 500 mg, temps de perfusion 4h, q24h ; en bas : 500 mg, temps de perfusion 6h, q24h)

Figure 10 : Profil pharmacocinétique (PK) du ceftobiprole pour différentes posologies pour une CLCr = 29 ml/min

La **figure 10** montre le profil PK du ceftobiprole pour différentes posologies, pour une CLCr = 29 ml/min.

Cette figure illustre l'effet de l'allongement du temps de perfusion pour une posologie de ceftobiprole à 500 mg, toutes les 24h. Nous observons que plus la vitesse de perfusion est basse, plus la Cmax diminue, et le temps passé au-dessus de la CMI augmente.

La **figure 11** montre les valeurs de PTA en fonction des CMI pour différentes posologies de ceftobiprole pour une CLCr = 29 ml/min. A ce niveau de CLCr, nous observons que quel que soit la posologie, nous atteignons d'excellentes PTA.

L'allongement du temps de perfusion permet de maintenir des PTA satisfaisants pour des CMI plus hautes.

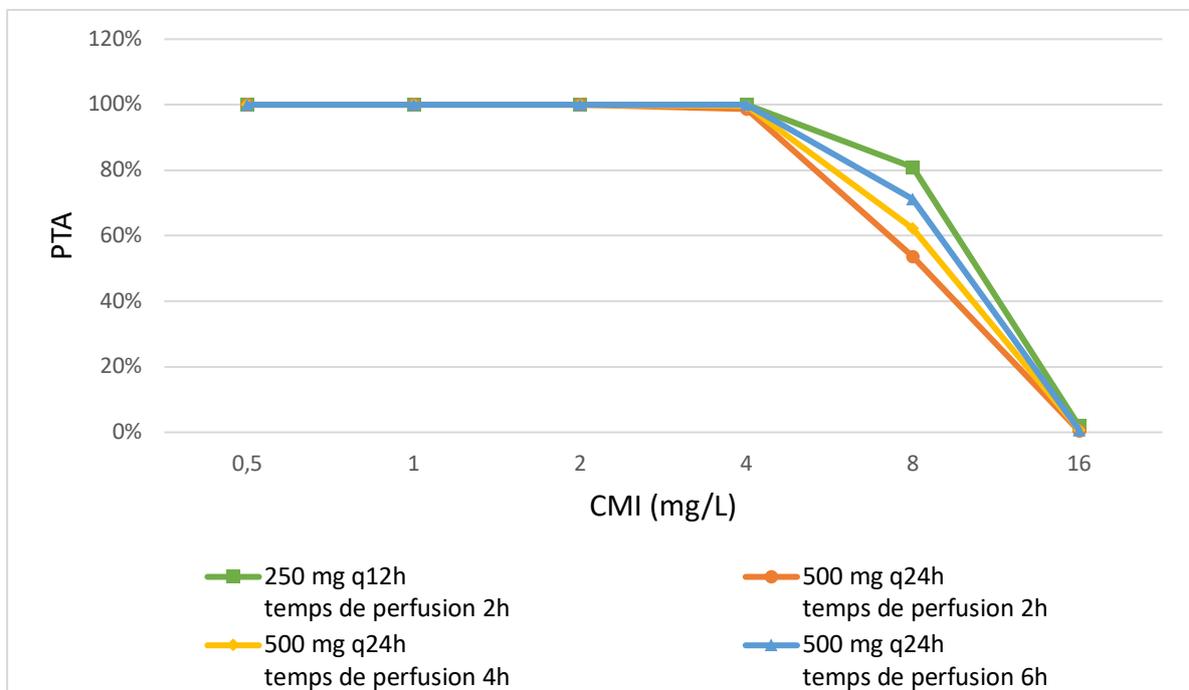


Figure 11 : PTA en fonction de différentes CMI de ceftobiprole pour une CLCr = 29 ml/min

Le **tableau XVI** présente les coûts liés à l'utilisation du ceftobiprole (Mabelio®) pour les posologies de l'AMM ainsi que pour les posologies alternatives.

Comme précisé dans le chapitre « éléments de pharmacologie », le prix d'un flacon de Mabelio® aux HCL est de 64,19 €. Le prix pour un traitement de 7 jours varie entre 899 € et 1348 €, en fonction des posologies, pour des CLCr \geq 15 ml/min.

Les économies réalisées par ces nouvelles posologies alternatives varient entre 33% pour les CLCr \geq 50 ml/min et 50% pour les CLCr comprises entre 15 et 50 ml/min. Une semaine de traitement avec les posologies alternatives coûte entre 449 € et 899 €.

VALEUR DE CLCr (ml/min)	POSOLOGIES AMM	NOMBRE DE FLACONS /JOUR	PRIX / JOUR	POSOLOGIES ALTERNATIVES	NOMBRE DE FLACONS /JOUR	PRIX / JOUR	DELTA DE COUT /JOUR (VA)	DELTA DE COUT /JOUR (%)
>150	500 mg /8h	3	192,57 €	NA	NA	NA	NA	NA
50 -120	500 mg /8h	3	192,57 €	500 mg/12h	2	128,38 €	64,19 €	33 %
30 - 49	500 mg/12h	2	128,38 €	500 mg/24h	1	64,19 €	64,19 €	50 %
15-29	250 mg/12h	2	128,38 €	500 mg/24h	1	64,19 €	64,19 €	50 %
<15	250 mg/24h	1	64,19 €	500 mg/24h	1	64,19 €	64,19 €	0 %

Tableau XVI : Tableau comparatif des coûts engendrés par les posologies de l'AMM versus ceux engendrés par les posologies alternatives.

Pour conclure, à l'exception des individus avec une CLCr \geq 150 ml/min, et quel que soit la clairance du patient, il est possible d'espacer le temps entre deux administrations de ceftobiprole, en allongeant l'intervalle posologique.

Pour les CLCr comprises entre 120 ml/min et 50 ml/min, il est possible d'espacer la durée entre les perfusions de 8h à 12h, en ajustant le temps de perfusion.

- CLCr entre 120 ml/min et 80 ml/min : perfusion de 500 mg sur une durée de 6h toutes les 12h.

- CLCr entre 80 ml/min et 50 ml/min : perfusion de 500 mg sur une durée de 2h toutes les 12h.

Pour les CLCr < 50 ml/min, il est possible d'espacer la durée entre les perfusions de 12h à 24h en augmentant la dose administrée (500 mg au lieu de 250 mg à partir de CLCr < 30 ml/min), et en ajustant le temps de perfusion.

- CLCr entre 49 ml/min et 30 ml/min : perfusion de 500 mg sur une durée de 8h toutes les 24h pour une CMI \leq 2 mg/L.
- CLCr entre 30 ml/min et 14 ml/min : perfusion de 500 mg sur une durée de 2h toutes les 24h.

Ces nouvelles posologies conduisent à des concentrations considérées comme efficaces et non-toxiques.

5. Discussion

Notre étude a principalement démontré que, quel que soit la clairance du patient (avec une exception pour les clairances élevées (≥ 150 ml/min)), il est possible d'espacer le temps entre deux administrations de ceftobiprole, et de conserver l'administration d'un flacon entier en adaptant le temps de perfusion.

En effet, nous pouvons allonger l'intervalle entre deux doses de 8h à 12h pour les CLCr > 50 ml/min, et de 12h à 24h pour les CLCr ≤ 50 ml/min, tout en utilisant des doses pleines (500 mg). Avec une réserve pour les CLCr entre 30 et 49 ml/min pour lesquelles la posologie de 500 mg toutes les 24h est applicable pour des CMI ≤ 2 mg/L.

En outre, ces nouvelles posologies n'exposent pas le patient à un risque important de toxicité.

Ces schémas posologiques alternatifs sont en cohérence avec le mécanisme d'élimination, par filtration glomérulaire du ceftobiprole, qui conduit à une élimination plus lente de l'antibiotique en cas d'insuffisance rénale.

5.1 Revue des résultats

5.1.1 Posologies alternatives pour les CLCr entre 120 à 150 ml/min

Si nous examinons les schémas posologiques alternatifs, à partir des posologies recommandées par l'AMM dans les traitements des Pneumonies, à l'exclusion des PAVM, nous observons que :

La prolongation du temps de perfusion, de 2h à 8h pour les CLCr ≥ 150 ml/min et de 2h à 4h pour les CLCr ≥ 120 ml/min, permet d'obtenir des PTA $\geq 90\%$ pour une CMI à 4 mg/L (Tableau XIV).

A l'instar des céphalosporines et plus largement des β -lactamines, le ceftobiprole est un antibiotique temps dépendant. Il n'est donc pas surprenant que l'allongement du temps de perfusion permette plus facilement à l'antibiotique de se maintenir à des concentrations efficaces.

Nous avons simulé, pour les CLCr \geq 150 ml/min, une perfusion continue sur la base d'un schéma de trois administrations de 500 mg de ceftobiprole, toutes les 8h (q8h), sur une durée de 8h, pour respecter la stabilité du produit une fois reconstitué et dilué.

Nous observons peu de différence sur les PTA entre une perfusion d'une durée de 4h et la perfusion continue. Un score de PTA de 100% est obtenu pour les CMI \leq 4 mg/L pour les deux temps de perfusion. Les résultats des perfusions de 4h et 8h impliquent des PTA de 53,9% et de 57,9% pour des CMI = 8 mg/L (**Tableaux XIII et XIV**).

Cette observation est en écho avec l'étude de Tores et al. sur le traitement par ceftobiprole des patients critiques. La clairance systémique du ceftobiprole est plus haute chez les patients avec une clairance élevée ($>$ 150 ml/min), que ceux avec une clairance normale (80 - 100 ml/min) ou basse (50 -79 ml/min) (28).

De plus, toujours d'après Torres, les analyses pharmacodynamiques ont montré qu'un temps de perfusion de 4h était suffisant pour maintenir la concentration plasmatique au-dessus de la CMI de 4 mg/L. Cependant, cette analyse incluait seulement six patients, ce qui constitue une limite potentielle à l'étude (28).

5.1.2 Posologies alternatives pour les CLCr entre 80 et 120 ml/min

Pour une CLCr entre 80 et 120 ml/min, un schéma d'administration à 500 mg en deux perfusions de 6h q12h permet d'atteindre les objectifs PK/PD pour une CMI à 4 mg/L, comme cela avait été recommandé, chez le volontaire sain, par les travaux de Mouton et al. (59).

Nous obtenons d'excellents résultats de PTA (PTA > 94%). Cette valeur de PTA minimale est obtenue pour une posologie de 500 mg en perfusion IV de 2h, q12h et une CLCr de 80 ml/min, ce qui assure une efficacité sur l'ensemble des pathogènes dont la CMI ne dépasse pas 4 mg/L (**Tableau XIII**).

Pour les CLCr de 120 ml/min, une durée de perfusion prolongée à 6h est nécessaire pour obtenir une PTA satisfaisante (> 90%) pour une CMI = 4 mg/L. Néanmoins, si nous considérons le plus haut breakpoint clinique d'espèce défini par l'EUCAST à 2 mg/L, il est possible de garder une posologie à 500 mg toutes les 12h tout en conservant des perfusions de 2h (**Tableau XIII**).

Toutefois, la posologie idéale doit être efficace, tout en minimisant la probabilité d'atteindre des seuils de concentrations toxiques. Dans la mesure où la clairance rénale est un composant majeur de la clairance totale du ceftobiprole, les concentrations plasmatiques augmentent parallèlement à la baisse de la CLCr.

En contrepartie, pour les clairances les plus basses (proches ou égales à 80 ml/min), l'exposition systémique (Cmax et l'AUC à l'équilibre) est plus élevée.

Pour des perfusions de 6h, nous estimons une Cmax à 17,5 (12,6 – 24,8) mg/L [valeur médiane (percentile 2,5% - percentile 97,5%)] et une AUC à 258,6 (173,9 – 400,6) mg.L.h (**Tableau XIII**).

En comparaison, l'exposition systémique des patients ayant une CLCr à 120 ml/min, à la posologie de 500 mg en perfusion IV de 6h q12h, est définie par Cmax = 13,4 (9,6 - 19,2) mg/L et AUC = 185,4 (124,7 -287,3) mg.L.h), ces valeurs d'AUC sont approximativement 1,5 fois inférieures (**Tableau XIII**).

Cependant, les concentrations atteintes avec ces posologies ne semblent pas associées à un risque accru d'effets indésirables. D'une part, Murthy et Schmitt-Hoffman ont montré que la ceftobiprole était bien toléré à des doses de 1000 mg toutes les 8h, soit une double dose par rapport aux recommandations de l'AMM, chez les patients normaux-rénaux (54). D'autre part, ces valeurs sont inférieures aux données d'exposition les plus hautes tolérées par le fabricant. Ces valeurs sont obtenues pour une CLCr à 30 ml/min et des perfusions de 2h toutes les 12h, dosées à 500mg (**Tableau XII**).

5.1.3 Posologies alternatives pour les CLCr entre 50 et 80 ml/min

Pour les CLCr \leq 80 ml/min, nous n'avons pas simulé d'allongement du temps de perfusion pour un schéma à trois administrations par jour.

Dans cet intervalle de CLCr, il est possible d'appliquer une posologie à 500 mg toutes les 12h en perfusion IV de 2h, 4h ou 6h. Les résultats d'efficacité sont excellents, en effet la PTA le plus basse est de 94,8 % pour une cible de CMI = 4 mg/L. Cette valeur minimale est obtenue pour le couple : perfusion de 2h et CLCr à 80 ml/min. L'allongement de la durée de perfusion de 4h à 6h permet d'augmenter les PTA de 99,6% à 100%.

Les résultats concernant l'exposition systémique à l'équilibre sont aussi excellents. En effet, pour ce même palier de CLCr, les marqueurs d'exposition diminuent par rapport à ceux obtenus aux posologies de l'AMM. Ainsi, pour une CLCr à 50 ml/min, nous avons une Cmax égale à 36 (24,4 – 48,8) mg/L et une AUC égale à 574,9 (382,5 – 834,8) mg.L.h, avec une posologie de 500 mg en perfusion de 2h toutes les 12h.

En comparaison, nous avons une Cmax égale à 40,7 (28,5 – 54,9) mg/L et une AUC égale à 574,9 (382,5 – 834,8) mg.L.h pour la même CLCr, à la posologie de 500 mg en perfusion IV de 2h q12h (**Tableau XIII**).

Ces résultats sont en accord avec les simulations de Monte Carlo de Lodise et al (79). Une dose de ceftobiprole de 500 mg toutes les 12h, pour une CLCr estimée à 50 ml/min, permet de maintenir d'excellents PTA et de limiter l'exposition systémique.

5.1.4 Posologies alternatives pour les clairances < 50 ml/min

5.1.4.1 CLCr entre 30 et 49 ml/min

Concernant les CLCr entre 30 et 49 ml/min, il est possible d'appliquer une posologie à 500 mg toutes les 24h, en allongeant la perfusion jusqu'à 8h. A ce palier de CLCr, avec une administration journalière unique, il est plus difficile d'atteindre des PTA satisfaisants.

En effet, à la posologie de 500 mg en perfusion IV de 8h q24h, la PTA est de 91,2% pour une cible de CMI = 4mg/L, alors que la limite d'efficacité recommandée par l'EMA est un PTA > 90% (89).

De plus, pour une CLCr à 49 ml/min à la même posologie, la PTA s'effondre pour des CMI à 8 mg/L, avec une valeur à 9,3% (**Tableau XV**), ce qui ne permet pas d'assurer une marge de sécurité en cas d'erreur de dilution dans le rendu de la CMI.

Il n'est pas possible de compenser la diminution du nombre d'administrations en augmentant le temps de perfusion au-delà de huit heures, pour respecter la stabilité du produit. Cependant, si nous considérons le plus haut breakpoint clinique d'espèce défini par l'EUCAST à 2 mg/L, la valeur de PTA est alors de 100 % pour une posologie à 500 mg en perfusion IV de 2h q24h. Cette posologie peut donc être utilisée pour des CMI \leq 2 mg/L, ce qui est suffisant pour avoir une efficacité sur les staphylocoques.

Par conséquent, Il est possible d'atteindre les objectifs de PTA à la posologie de 500 mg toutes les 24h, quel que soit le temps de perfusion, 2h,4h ,6h ou 8h surtout pour les CLCr proche de 30 ml/min, mais il est nécessaire d'augmenter la durée de perfusion à 8h pour les CLCr proche de 50 ml/min.

Il faut cependant reconnaître que cette pratique est peu usuelle (perfusion extra-longue (8h), une fois par jour). Dans cette tranche, il faudrait sans doute privilégier deux administrations pour des clairances proche de 50 ml/min, et une seule pour des clairances proches de 30 ml/min.

Le temps entre deux administrations étant doublé par rapport à l'AMM (24h au lieu de 12h), l'exposition à l'antibiotique pour ce palier de CLCr est bas et ne présente pas de risque de surdosage.

5.1.4.2 CLCr entre 15 et 29 ml/min

Pour les CLCr \leq 29 ml/min, nous avons simulé l'allongement du temps de perfusion et l'augmentation de la dose de 250 mg à 500 mg pour un schéma à une administration quotidienne.

Dans cet intervalle de CLCr, il est possible d'appliquer une posologie à 500 mg toutes les 24h en perfusion IV de 2h, 4h ou 6h.

Pour ce palier de CLCr correspondant à un niveau d'insuffisance rénale sévère, l'élimination du ceftobiprole est lente, et compense la réduction du nombre d'administrations, quelle que soit la durée de perfusion. Les résultats à la fois en termes de PTA et d'exposition systémique sont excellents, et permettent une utilisation efficace et sécuritaire de ces posologies alternatives.

Pour conclure, nos résultats permettent d'individualiser les posologies aux profils des patients en fonction de leur clairance rénale.

5.2 Les limites de notre étude

5.2.1 Le modèle

Pour nos simulations, nous avons utilisé le modèle de Kimko publié dans la littérature. Ce modèle est celui exploité par le laboratoire fabricant, en 2008, pour évaluer les posologies de ceftobiprole efficaces dans les infections compliquées de la peau et des tissus mou (81).

Ce modèle est fondé sur l'acquisition des données de 595 volontaires adultes, et de 5185 échantillons plasmatiques. Il inclut à la fois des sujets sains (162) et des patients (433). C'est le modèle basé sur la population la plus large. Cela lui permet d'être robuste et de répondre à une des exigences principales pour obtenir de bonnes estimations (81,85).

Les modèles de simulation de population PK/PD dépendent des variables fixes et aléatoires qui doivent être représentées dans la population de l'étude.

Dans notre modèle, les variables fixes sont les constantes de transfert inter-compartimentales entre le compartiment central et les compartiments périphériques (superficiel (Q2) et profond (Q3)). A l'inverse, les autres paramètres, la clairance totale, les

volumes des compartiments central (V1) et périphériques (V2 et V3), la CLCr, le poids, le sexe et l'état de santé sont variables.

Nous avons choisi de simuler uniquement des patients masculins. Si l'on considère que l'objectif principal est l'efficacité, les femmes auront des concentrations plasmatiques de médicament supérieures ou égales aux hommes vu les équations du modèle, ce qui garantit l'efficacité.

Les résultats obtenus pour les posologies de l'AMM chez les patients normaux -rénaux (CLCr \geq 80 ml/min), sont similaires aux résultats obtenus par J.W Mouton. A savoir des scores de PTA (fT > 50% CMI) de 99% et 100% pour des CMI à 2 et 4 mg/L respectivement (28). Cependant nos résultats paraissent surestimés par rapport à ceux de L. Lodise. Son étude présente, pour une posologie à 500 mg en perfusion IV de 2h q8h et une CLCr de 120 ml/min, des scores de PTA (fT > 50% CMI) de 94% pour une CMI à 4 mg/L et de 80% pour une CMI à 2 mg/L.

La discordance Mouton versus Lodise est frappante et a été soulignée par l'EUCAST (58). Le modèle de Mouton n'est basé que sur douze sujets sains. Entre les deux études, la méthode PK et les populations sont différentes. Lodise a choisi un modèle non paramétrique, qui engendre souvent plus de variabilité et de valeurs extrêmes des paramètres, ce qui peut expliquer ces différences. Cela souligne l'influence du choix du modèle sur les études de simulations.

5.2.2 Cibles d'efficacité et choix de PTA

Un autre facteur confondant est l'utilisation de données de CMI publiées. La susceptibilité des bactéries à un antibiotique peut varier dans le temps, entre pays, entre hôpitaux, et même entre services au sein d'un même établissement. En prenant comme référence, pour le ceftobiprole, le breakpoint clinique non spécifique d'espèce à 4 mg/L, nous nous basons sur la théorie du pire. Des posologies encore plus basses pourraient être suffisantes si le pathogène a une CMI inférieure chez un individu donné. Si le ceftobiprole est utilisé à visée anti-staphylococcique, la CMI maximale n'est que de 2 mg/L, ce qui autoriserait des posologies plus faibles que celle de l'AMM.

Cependant, les données utilisées dans notre étude sont celles de l'EUCAST. Il s'agit d'un organisme européen reconnu et mentionné dans de nombreuses publications. De plus, nous avons sélectionné le breakpoint pharmacodynamique non spécifique d'espèce à 4 mg/L, c'est-à-dire la plus haute concentration pour laquelle une espèce bactérienne est rendu sensible au ceftobiprole.

Comme précisé dans les critères d'efficacité, le ceftobiprole est un antibiotique temps-dépendant. Par conséquent, le $\%fT > CMI$ est le meilleur indice pharmacodynamique prédictif d'efficacité.

Contrairement à Lodise et al. nous avons fait le choix de sélectionner une seule cible de PTA (50 % $\%fT > CMI$). Cet indice est largement documenté pour les céphalosporines et correspond à un effet bactéricide maximal. C'est également la valeur retenue par l'EUCAST pour l'évaluation des breakpoints (58). Cependant, une cible plus élevée pourrait être justifiée pour les infections très sévères ou chez des patients de soins critiques. Les posologies alternatives proposées ne sont pas adaptées dans ce type de situation.

Dans son étude, T. P. Lodise a distingué des cibles de PTA différentes. Ces cibles ont été choisies en fonction de leur effet bactéricide ou bactériostatique, et de la nature des bactéries. Pour les *Staphylococcus spp*, les valeurs de 30% et 50% fT > CMI correspondent à l'effet bactériostatique et bactéricide, respectivement. Alors que pour les organismes Gram négatif, des cibles à 40% et 60% fT > CMI ont été retenue pour les mêmes objectifs (79). Avec une cible de PTA à 50% fT > CMI, nous sommes en accord avec les recommandations de l'EMA (89) et nous assurons une bonne estimation d'efficacité du ceftobiprole en particulier sur des *S. aureus*.

5.2.3 Choix des CLCr

Notre étude n'inclue pas les patients présentant une maladie rénale terminale (Clairance à la créatinine (CLCr <15 ml/min)) ainsi que ceux placés sous hémodialyse. Ces patients n'ont pas été traités, ce qui constitue une limite à notre travail.

5.3 Impact économique

L'impact économique des posologies alternatives est un objectif secondaire de notre étude. Notre estimation de coût est minorée étant donné qu'elle ne prend en compte que le prix du Mabelio® (Ceftobiprole). En effet, il est difficile d'estimer le surcout lié aux consommables (perfuseur, poche de soluté, etc.) et au temps infirmier.

La durée minimale d'un traitement par Mabelio® dans le traitement des PAC et PN est de 7 jours. L'économie réalisée sur cette durée de traitement est en moyenne de 450 euros par patient. Il serait intéressant de compléter cette estimation avec des données sur la file active de patients concernés par un traitement par ceftobiprole.

La recherche des posologies alternatives est basée sur des simulations pharmacocinétiques-pharmacodynamiques.

Malgré le soin apporté au choix du modèle de simulation prenant en compte les variables interindividuelles associées à l'étude des critères d'efficacité et de sécurité, il reste indispensable de comparer ces résultats statistiques à une étude clinique.

Enfin, Il serait intéressant d'évaluer l'impact de ces schémas posologiques alternatifs sur la qualité de vie des patients.

Conclusion

Le ceftobiprole medocaril (Mabelio®) est un antibiotique à large spectre de la famille des céphalosporines de 5^{ème} génération actif sur les cocci à Gram positif, y compris les souches de staphylocoques résistantes à la méticilline (SARM) mais le coût du traitement est un facteur limitant son usage.

En raison de son élimination rénale, les posologies doivent être ajustées en fonction du degré d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine, CLCr) et ont recours à des demi-flacons pour les CLCr < 30 ml/min ce qui entraîne un gaspillage.

Notre étude a pour objectif de proposer des posologies alternatives autorisant un allongement du temps entre deux perfusions et permettant l'utilisation de flacons entiers.

Des simulations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD) ont été effectuées sur la base d'un modèle PK de population publié dans la littérature. Pour différents niveaux de CLCr allant de 15 à 150 ml/min, nous avons simulé, à l'aide du package Pmetrics® dans R, les posologies recommandées par le fabricant, ainsi que différentes posologies alternatives basées sur une dose unitaire de 500 mg et des perfusions prolongées allant de 2 à 8h, chez 1000 patients virtuels. Les critères d'efficacité choisis étaient 50% de temps passé au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) en concentration libre, pour des CMI ≤ 4 mg/L. Le risque de toxicité a également été évalué par le risque de surdosage.

Quel que soit la clairance du patient, il est possible d'espacer le temps entre deux administrations de ceftobiprole, en allongeant l'intervalle posologique de 8h à 12h pour les CLCr > 50 ml/min et de 12h à 24h pour les CLCr ≤ 50 ml/min, tout en utilisant des multiples entiers de flacon. Ces nouvelles posologies conduisent à des concentrations considérées comme efficaces et non-toxiques.

De plus, elles pourraient permettre de sécuriser la préparation de la perfusion et de diminuer les coûts liés au traitement.

THÈSE SOUTENUE PAR : Catherine Piron

TITRE :

Détermination de schémas posologiques alternatifs coût-efficaces du ceftobiprole par simulation de Monte Carlo.

CONCLUSION :

Le ceftobiprole est un antibiotique à large spectre actif sur les cocci à Gram positif, y compris les staphylocoques résistants à la méticilline (SARM) mais le coût du traitement limite son usage. En raison de son élimination rénale, les posologies doivent être ajustées en fonction du degré d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine, CLCr) et ont recours à des demi-flacons pour les CLCr < 30 ml/min ce qui entraîne un gaspillage.

Notre étude a pour objectif de proposer des posologies alternatives autorisant un allongement du temps entre deux perfusions et permettant l'utilisation de flacons entiers.

Des simulations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD) ont été effectuées sur la base d'un modèle PK de population publié du ceftobiprole. Pour différents niveaux de CLCr allant de 15 à 150 ml/min, nous avons simulé à l'aide du package Pmetrics® dans R, les posologies recommandées par le fabricant, ainsi que différentes posologies alternatives basées sur une dose unitaire de 500 mg et des perfusions prolongées allant de 2 à 8h, chez 1000 patients virtuels. Les critères d'efficacité choisis étaient 50% de temps passé au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) en concentration libre, pour des CMI ≤ 4 mg/L. Le risque de toxicité a également été évalué par le risque de surdosage.

Quelle que soit la clairance du patient, il est possible d'espacer le temps entre deux administrations de ceftobiprole en allongeant l'intervalle posologique de 8h à 12h pour les CLCr > 50 ml/min et de 12h à 24h pour les CLCr ≤ 50 ml/min tout en utilisant des flacons entiers. Ces nouvelles posologies conduisent à des concentrations considérées comme efficaces et non-toxiques, permettent de sécuriser la préparation de la perfusion et diminuent les coûts liés au traitement.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 9/03/23

LE DOYEN DE LA
FACULTÉ DE PHARMACIE

LE DIRECTEUR / LA DIRECTRICE DE THÈSE

Pr Michel SÈVE

Pr Sylvain Goutelle


Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

LE TUTEUR / LA TUTRICE UNIVERSITAIRE



Pr Pierrick BEDOUCH

Bibliographie

1. Sakoulas G, Moellering RC. Increasing antibiotic resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 juin 2008;46 Suppl 5: S360-367.
2. De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, Harris PNA, Schembri MA, Beatson SA, et al. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. Clin Microbiol Rev [Internet]. 13 mai 2020 [cité 9 mars 2023] ;33(3) : e00181-19. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7227449/>
3. Peacock SJ, Paterson GK. Mechanisms of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. Annu Rev Biochem. 2015 ; 84:577-601.
4. Oliveira DC, Tomasz A, de Lencastre H. Secrets of success of a human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet Infect Dis. mars 2002 ; 2(3):180-9.
5. Skinner D, Keefer CS. Significance of bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*: a study of one hundred and twenty-two cases and a review of the literature concerned with experimental infection in animals. Arch Intern Med [Internet]. 1 nov 1941 [cité 8 mars 2023] ; 68(5) : 851-75. Disponible sur : <https://doi.org/10.1001/archinte.1941.00200110003001>
6. Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. Clin Microbiol Rev. oct 1993 ; 6(4):428-42.
7. Bondi A, Dietz CC. Penicillin resistant staphylococci. Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N. oct 1945 ; 60:55-8.
8. Kirby WM. Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin resistant staphylococci. Science. 2 juin 1944 ; 99(2579) :452-3.
9. Jevons MP. "Celbenin" - resistant Staphylococci. Br Med J [Internet]. 14 janv 1961 [cité 8 mars 2023] ;1(5219) : 124-5. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1952888/>
10. Barber M. Methicillin-resistant staphylococci. J Clin Pathol. juill 1961;14(4):385-93.
11. Jevons MP, Coe AW, Parker MT. Methicillin resistance in staphylococci. Lancet Lond Engl. 27 avr 1963 ;1(7287) : 904-7.
12. Parker MT, Jevons MP. A survey of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. Postgrad Med J. déc 1964 ; 40(Suppl) : SUPPL : 170-178.

13. Ayliffe GA. The progressive intercontinental spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. janv 1997;24 Suppl 1:S74-79.
14. Boisset S. DU-thérapeutique anti-infectieuses-grenoble-2022-23-resistance-des-cocci Gram positif [Internet]. [cité 8 mars 2023]. Disponible sur : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/du/grenoble/du-tai-grenoble-2022-23-resistance-des-cgp-s-boisset.pdf>
15. European Centre for Disease Prevention and Control. External quality assessment of laboratory performance : European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARSNet), 2017. [Internet]. LU : Publications Office ; 2018 [cité 8 mars 2023]. Disponible sur : <https://data.europa.eu/doi/10.2900/797061>
16. Data from the ECDC Surveillance Atlas - Antimicrobial resistance [Internet]. [cité 8 mars 2023]. Disponible sur : <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>
17. Laurent F, Chardon H, Haenni M, Bes M, Reverdy ME, Madec JY, et al. MRSA harboring mecA variant gene mecC, France. Emerg Infect Dis. sept 2012;18(9):1465-7.
18. Mlynarczyk-Bonikowska B, Kowalewski C, Krolak-Ulinska A, Marusza W. Molecular Mechanisms of Drug Resistance in *Staphylococcus aureus*. Int J Mol Sci [Internet]. 22 juill 2022 [cité 9 mars 2023] ;23(15):8088. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9332259/>
19. Boucher HW, Corey GR. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 juin 2008;46 Suppl 5:S344-349.
20. Plowman R, Graves N, Griffin MAS, Roberts JA, Swan AV, Cookson B, et al. The rate and cost of hospital-acquired infections occurring in patients admitted to selected specialties of a district general hospital in England and the national burden imposed. J Hosp Infect [Internet]. 1 mars 2001 [cité 9 mars 2023] ; 47(3) :198-209. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195670100908818>
21. strategie_nationale_2022-2025_prevention_des_infections_et_de_l_antibioresistance.pdf [Internet]. [cité 9 mars 2023]. Disponible sur : https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_nationale_2022-2025_prevention_des_infections_et_de_l_antibioresistance.pdf
22. Vidailiac C, Rybak MJ. Ceftobiprole: first cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Pharmacotherapy. mai 2009 ;29(5) : 511-25.
23. 202111_.pdf [Internet]. [cité 28 déc 2022]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/ceftobiprole-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00010734/202111_.pdf

24. Résumé des caractéristiques du produit - MABELIO 500 mg, poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 déc 2022]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69570312&typedoc=R#RcpTitulaireAmm>
25. Giacobbe DR, De Rosa FG, Del Bono V, Grossi PA, Pea F, Petrosillo N, et al. Ceftobiprole: drug evaluation and place in therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* sept 2019;17(9):689-98.
26. Awad SS, Rodriguez AH, Chuang YC, Marjanek Z, Pareigis AJ, Reis G, et al. A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocaril versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 juill 2014;59(1):51-61.
27. Nicholson SC, Welte T, File TM, Strauss RS, Michiels B, Kaul P, et al. A randomised, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with ceftriaxone with or without linezolid for the treatment of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalisation. *Int J Antimicrob Agents.* mars 2012;39(3):240-6.
28. Torres A, Mouton JW, Pea F. Pharmacokinetics and Dosing of Ceftobiprole Medocaril for the Treatment of Hospital- and Community-Acquired Pneumonia in Different Patient Populations. *Clin Pharmacokinet.* déc 2016;55(12):1507-20.
29. Syed YY. Ceftobiprole medocaril: a review of its use in patients with hospital- or community-acquired pneumonia. *Drugs.* sept 2014;74(13):1523-42.
30. Scheeren TWL, Welte T, Saulay M, Engelhardt M, Santerre-Henriksen A, Hamed K. Early improvement in severely ill patients with pneumonia treated with ceftobiprole: a retrospective analysis of two major trials. *BMC Infect Dis.* 26 févr 2019 ;19(1) :195.
31. Synthèse d'avis de la commission de la transparence de la HAS [Internet]. [cité 18 mars 2023]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-09/mabelio_sapub_ct13417.pdf
32. Mahmoud E, Al Mansour S, Bosaeed M, Alharbi A, Alsaedy A, Aljohani S, et al. Ceftobiprole for Treatment of MRSA Blood Stream Infection: A Case Series. *Infect Drug Resist* [Internet]. 3 août 2020 [cité 6 mars 2023] ;13 :2667-72. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7422691/>
33. Noel GJ, Bush K, Bagchi P, Ianus J, Strauss RS. A randomized, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with vancomycin plus ceftazidime for the treatment of patients with complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 mars 2008;46(5):647-55.

34. Noel GJ, Strauss RS, Amsler K, Heep M, Pypstra R, Solomkin JS. Results of a Double-Blind, Randomized Trial of Ceftobiprole Treatment of Complicated Skin and Skin Structure Infections Caused by Gram-Positive Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. janv 2008 [cité 16 juin 2022] ; 52(1) : 37-44. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2223887/>
35. Oltolini C, Castiglioni B, Tassan Din C, Castiglioni A, Ossi C, La Canna G, et al. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis : first report of daptomycin plus ceftobiprole combination as salvage therapy. *Int J Antimicrob Agents*. juin 2016 ; 47(6) : 502-4.
36. Lupia T, Pallotto C, Corcione S, Boglione L, De Rosa FG. Ceftobiprole Perspective : Current and Potential Future Indications. *Antibiot Basel Switz*. 8 févr 2021 ; 10(2) : 170.
37. Hebeisen P, Heinze-Krauss I, Angehrn P, Hohl P, Page MG, Then RL. In vitro and in vivo properties of Ro 63-9141, a novel broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother*. mars 2001 ; 45(3) : 825-36.
38. Overcash JS, Kim C, Keech R, Gumenchuk I, Ninov B, Gonzalez-Rojas Y, et al. Ceftobiprole Compared with Vancomycin plus Aztreonam in the treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections : Results of a Phase 3, Randomized, Double-blind Trial (TARGET). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 5 oct 2021 ; 73(7) : e1507-17.
39. questions-answers-recommendation-refusal-marketing-authorisation-zeftera_fr.pdf [Internet]. [cité 18 mars 2023]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-recommendation-refusal-marketing-authorisation-zeftera_fr.pdf
40. Entenza JM, Veloso TR, Vouillamoz J, Giddey M, Majcherczyk P, Moreillon P. In vivo synergism of ceftobiprole and vancomycin against experimental endocarditis due to vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. sept 2011 ; 55(9) : 3977-84.
41. Tattevin P, Basuino L, Bauer D, Diep BA, Chambers HF. Ceftobiprole is superior to vancomycin, daptomycin, and linezolid for treatment of experimental endocarditis in rabbits caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. févr 2010 ; 54(2) : 610-3.
42. Barnea Y, Navon-Venezia S, Kuzmenko B, Artzi N, Carmeli Y. Ceftobiprole medocaril is an effective treatment against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) mediastinitis in a rat model. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. mars 2014 ; 33(3) : 325-9.

43. Basilea Pharmaceutica. A Randomized, Double-blind, Multi-center Study to Establish the Efficacy and Safety of Ceftobiprole Medocaril Compared to Daptomycin in the Treatment of Staphylococcus Aureus Bacteremia, Including Infective Endocarditis [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 avr [cité 5 mars 2023]. Report No. : NCT03138733. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03138733>
44. Duncan LR, Hamed KA, Smart JI, Pfaller MA, Flamm RK, Mendes RE. Ceftobiprole activity against Gram-positive and Gram-negative pathogens causing bone and joint infections in the United States from 2016 to 2020. *Diagn Microbiol Infect Dis*. juill 2022 ; 103(3) : 115713.
45. Rouse MS, Steckelberg JM, Patel R. In vitro activity of ceftobiprole, daptomycin, linezolid, and vancomycin against methicillin-resistant staphylococci associated with endocarditis and bone and joint infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. juill 2007 ; 58(3):363-5.
46. Saleh-Mghir A, Dumitrescu O, Dinh A, Boutrud Y, Massias L, Martin E, et al. Ceftobiprole efficacy in vitro against Panton-Valentine leukocidin production and in vivo against community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus osteomyelitis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother*. déc 2012 ; 56(12) : 6291-7.
47. Abbanat D, Shang W, Amsler K, Santoro C, Baum E, Crespo-Carbone S, et al. Evaluation of the in vitro activities of ceftobiprole and comparators in staphylococcal colony or microtitre plate biofilm assays. *Int J Antimicrob Agents*. janv 2014 ; 43(1) : 32-9.
48. Macdonald A, Dow G. Ceftobiprole: First reported experience in osteomyelitis. *Can J Infect Dis Med Microbiol J Can Mal Infect Microbiol Medicale*. 2010 ; 21(3) : 138-40.
49. Hospices Civils de Lyon. Evaluation of the Tolerance of Anti-MRSA Betalactamines (Ceftaroline / Ceftobiprole) in the Management of BJI / PJI : a Retrospective Study in a Reference Center [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 juin [cité 6 mars 2023]. Report No.: study/NCT04409769. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04409769>
50. Lovering AL, Gretes MC, Safadi SS, Danel F, de Castro L, Page MGP, et al. Structural insights into the anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) activity of ceftobiprole. *J Biol Chem*. 14 sept 2012;287(38) : 32096-102.
51. Scheeren TWL. Ceftobiprole medocaril in the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Future Microbiol*. 2015 ; 10(12) :1913-28.
52. Liapikou A, Cillóniz C, Torres A. Ceftobiprole for the treatment of pneumonia : a European perspective. *Drug Des Devel Ther*. 2015 ; 9 : 4565-72.

53. Monographie - Ceftobiprole medocaril sodium - Stabilis 4.0 [Internet]. [cité 28 déc 2022]. Disponible sur : <https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=550>
54. Murthy B, Schmitt-Hoffmann A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ceftobiprole, an anti-MRSA cephalosporin with broad-spectrum activity. *Clin Pharmacokinet.* 2008 ; 47(1) : 21-33.
55. Bush K, Heep M, Macielag MJ, Noel GJ. Anti-MRSA beta-lactams in development, with a focus on ceftobiprole : the first anti-MRSA beta-lactam to demonstrate clinical efficacy. *Expert Opin Investig Drugs.* avr 2007;16(4):419-29.
56. Morosini MI, Díez-Aguilar M, Cantón R. Mechanisms of action and antimicrobial activity of ceftobiprole. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2019 [cité 29 déc 2022] ; 32 (Suppl 3) : 3-10. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6755350/>
57. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* janv 1998 ; 26(1) : 1-10 ; quiz 11-2.
58. Ceftobiprole_Rational_Document_1.0_20160331f.pdf [Internet]. [cité 4 janv 2023]. Disponible sur : https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Ceftobiprole_Rational_Document_1.0_20160331f.pdf
59. Mouton JW, Schmitt-Hoffmann A, Shapiro S, Nashed N, Punt NC. Use of Monte Carlo Simulations to Select Therapeutic Doses and Provisional Breakpoints of BAL9141. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. mai 2004 [cité 16 juin 2022] ; 48(5) : 1713-8. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC400534/>
60. Lodise TP, Patel N, Renaud-Mutart A, Gorodecky E, Fritsche TR, Jones RN. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of ceftobiprole. *Diagn Microbiol Infect Dis.* mai 2008 ; 61(1) : 96-102.
61. Splitting_WT_and_resistant_populations_20160626.pdf [Internet]. [cité 18 mars 2023]. Disponible sur : https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/General_documents/Spitting_WT_and_resistant_populations_20160626.pdf
62. Issa NC, Rouse MS, Piper KE, Wilson WR, Steckelberg JM, Patel R. In vitro activity of BAL9141 against clinical isolates of gram-negative bacteria. *Diagn Microbiol Infect Dis.* janv 2004 ; 48(1) : 73-5.
63. Baum EZ, Crespo-Carbone SM, Morrow BJ, Davies TA, Foleno BD, He W, et al. Effect of MexXY overexpression on ceftobiprole susceptibility in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 2009 ; 53(7) : 2785-90.
64. Arias CA, Singh KV, Panesso D, Murray BE. Evaluation of ceftobiprole medocaril

against *Enterococcus faecalis* in a mouse peritonitis model. *J Antimicrob Chemother.* sept 2007 ; 60(3) : 594-8.

65. Pillar CM, Aranza MK, Shah D, Sahm DF. In vitro activity profile of ceftobiprole, an anti-MRSA cephalosporin, against recent gram-positive and gram-negative isolates of European origin. *J Antimicrob Chemother.* mars 2008 ; 61(3) : 595-602.

66. Davies TA, Page MGP, Shang W, Andrew T, Kania M, Bush K. Binding of ceftobiprole and comparators to the penicillin-binding proteins of *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, and *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 2007 ; 51(7) : 2621-4.

67. Pankuch GA, Appelbaum PC. Postantibiotic effect of ceftobiprole against 12 Gram-positive organisms. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2006 ; 50(11) : 3956-8.

68. Craig WA, Andes DR. In vivo pharmacodynamics of ceftobiprole against multiple bacterial pathogens in murine thigh and lung infection models. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 2008 ; 52(10) : 3492-6.

69. Sharma AD, Gutheil WG. Synergistic Combinations of FDA-Approved Drugs with Ceftobiprole against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Microbiol Spectr.* 14 févr 2023 ; 11(1) : e0372622.

70. Leonard SN, Cheung CM, Rybak MJ. Activities of ceftobiprole, linezolid, vancomycin, and daptomycin against community-associated and hospital-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* août 2008 ; 52(8) : 2974-6.

71. Deshpande LM, Jones RN. Bactericidal activity and synergy studies of BAL9141, a novel pyrrolidinone-3-ylidenemethyl cephem, tested against streptococci, enterococci and methicillin-resistant staphylococci. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* nov 2003 ; 9(11) : 1120-4.

72. Barber KE, Werth BJ, Ireland CE, Stone NE, Nonejuie P, Sakoulas G, et al. Potent synergy of ceftobiprole plus daptomycin against multiple strains of *Staphylococcus aureus* with various resistance phenotypes. *J Antimicrob Chemother.* nov 2014 ; 69(11) : 3006-10.

73. Campanile F, Bongiorno D, Mongelli G, Zanghì G, Stefani S. Bactericidal activity of ceftobiprole combined with different antibiotics against selected Gram-positive isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis.* janv 2019 ; 93(1) : 77-81.

74. Aprile A, Caio C, Gona F, Stefani S, Mezzatesta ML. In vitro evidence of the synergistic interaction of ceftobiprole and other antibiotics against multidrug-resistant Gram-negative isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis.* déc 2019 ; 95(4) : 114884.

75. Kresken M, Körber-Irrgang B, Läufer J, Decker-Burgard S, Davies T. In vitro activities of ceftobiprole combined with amikacin or levofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa*: evidence of a synergistic effect using time-kill methodology. *Int J Antimicrob Agents*. juill 2011 ; 38(1) : 70-5.
76. Rodvold KA, Nicolau DP, Lodise TP, Khashab M, Noel GJ, Kahn JB, et al. Identifying exposure targets for treatment of staphylococcal pneumonia with ceftobiprole. *Antimicrob Agents Chemother*. août 2009 ; 53(8) : 3294-301.
77. Eichenbaum G, Skibbe J, Parkinson A, Johnson MD, Baumgardner D, Ogilvie B, et al. Use of enzyme inhibitors to evaluate the conversion pathways of ester and amide prodrugs : a case study example with the prodrug ceftobiprole medocaril. *J Pharm Sci*. mars 2012 ; 101(3) : 1242-52.
78. Roos B, Schmitt-Hoffmann A, Schleimer M. Safety and pharmacokinetics of BAL5788 in healthy subjects with normal or impaired renal function. 43rd Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy ; 2003.
79. Lodise TP, Pypstra R, Kahn JB, Murthy BP, Kimko HC, Bush K, et al. Probability of Target Attainment for Ceftobiprole as Derived from a Population Pharmacokinetic Analysis of 150 Subjects. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. juill 2007 [cité 29 déc 2022] ; 51(7):2378-87. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1913270/>
80. Salem AH, Zhanel GG, Ibrahim SA, Noreddin AM. Monte Carlo simulation analysis of ceftobiprole, dalbavancin, daptomycin, tigecycline, linezolid and vancomycin pharmacodynamics against intensive care unit-isolated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Exp Pharmacol Physiol* [Internet]. 2014 [cité 29 déc 2022] ; 41(6) : 437-43. Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1440-1681.12195>
81. Kimko H, Murthy B, Xu X, Nandy P, Strauss R, Noel GJ. Population Pharmacokinetic Analysis of Ceftobiprole for Treatment of Complicated Skin and Skin Structure Infections. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. mars 2009 [cité 16 juin 2022] ; 53(3) : 1228-30. Disponible sur : <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.00632-08>
82. Urien S. *Approches de population et modélisation en pharmacologie*. 2002;16.
83. *Le grand Larousse illustré 2023*. Larousse. 2023.
84. Bonate PL. A brief introduction to Monte Carlo simulation. *Clin Pharmacokinet*. janv 2001 ; 40(1) : 15-22.
85. Roberts JA, Kirkpatrick CMJ, Lipman J. Monte Carlo simulations : maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients. *J*

Antimicrob Chemother. févr 2011 ; 66(2) : 227-31.

86. Dudley MN, Ambrose PG. Pharmacodynamics in the study of drug resistance and establishing in vitro susceptibility breakpoints: ready for prime time. *Curr Opin Microbiol.* oct 2000 ; 3(5) : 515-21.

87. de Velde F, Mouton JW, de Winter BCM, van Gelder T, Koch BCP. Clinical applications of population pharmacokinetic models of antibiotics: Challenges and perspectives. *Pharmacol Res.* août 2018 ; 134 : 280-8.

88. Mouton JW, Punt N. Use of the $t > MIC$ to choose between different dosing regimens of beta-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* avr 2001 ; 47(4) : 500-1.

89. Guideline on the use of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antimicrobial medicinal products.

Table des annexes

Annexe 1 : Résultats pour l'ensemble des simulations de Monte Carlo	123
Annexe 2 : Données de dispersion des Cmin et Cmax du ceftobiprole pour les posologies simulées	124
Annexe 3 : Données de dispersion des AUC du ceftobiprole pour les posologies simulées	125

ClCr (ml/min) *	N° de simulation	Dose	Fréquence	Durée de perfusion	Cible	PTA (%)	pdi moyen (%)	Pdi Ecart- type (%)
150	1	500 mg	q8h	2h	0,5	100,0	99,9	100,0
					1,0	100,0	98,4	4,7
					2,0	100,0	90,0	11,8
					4,0	92,9	70,1	14,9
					8,0	22,1	43,4	10,3
					16,0	0,0	13,9	7,9
	2	500 mg	q8h	4h	0,5	100,0	100,0	0,0
					1,0	100,0	99,8	1,3
					2,0	100,0	96,9	6,0
					4,0	100,0	83,0	12,4
					8,0	53,9	52,0	13,3
					16,0	0,2	2,4	6,6
	4	500 mg	q8h	8h	0,5	100,0	100,0	0,0
1,0					100,0	100,0	0,0	
2,0					100,0	100,0	0,0	
4,0					100,0	100,0	0,0	
8,0					57,9	57,9	49,4	
16,0					0,0	0,0	0,0	
120	3	500 mg	q12h	2h	0,5	100,0	98,0	5,5
					1,0	100,0	90,2	12,1
					2,0	96,0	74,2	15,7
					4,0	54,8	53,6	13,0

					8,0	2,9	32,3	7,5
					16,0	0,0	10,0	5,3
	1	500 mg	q8h	2h	0,5	100,0	100,0	0,0
					1,0	100,0	99,8	1,7
					2,0	100,0	96,5	7,2
					4,0	99,3	82,0	14,7
					8,0	55,1	53,6	13,5
					16,0	0,3	18,8	9,2
	2	500 mg	q8h	4h	0,5	100,0	100,0	0,0
					1,0	100,0	100,0	0,3
					2,0	100,0	99,4	2,6
					4,0	100,0	91,9	1,0
					8,0	83,9	64,3	15,0
					16,0	0,8	8,6	12,5
	4	500 mg	q12h	4h	0,5	100,0	99,3	2,9
					1,0	100,0	94,8	8,3
					2,0	99,8	82,2	13,4
					4,0	84,4	62,2	12,7
					8,0	7,5	36,8	8,8
					16,0	0,0	2,7	5,3
	5	500 mg	q12h	6h	0,5	100,0	99,9	1,0
					1,0	100,0	98,2	4,5
					2,0	100,0	90,1	10,1
					4,0	99,2	71,6	12,3

					8,0	16,3	38,2	13,5
					16,0	0,0	0,3	2,1
80	1	500 mg	q12h	2h	0,5	100,0	100,0	0,7
					1,0	100,0	99,1	3,8
					2,0	100,0	92,7	10,8
					4,0	94,8	74,4	16,3
					8,0	32,8	47,0	12,6
					16,0	0,0	17,5	7,4
					0,5	100,0	100,0	0,0
	2	500 mg	q8h	2h	1,0	100,0	100,0	0,0
					2,0	100,0	99,9	1,2
					4,0	100,0	96,9	7,0
					8,0	96,2	77,4	16,6
					16,0	12,6	35,4	13,9
					0,5	100,0	100,0	0,1
	3	500 mg	q12h	4h	1,0	100,0	99,6	1,9
					2,0	100,0	96,3	7,3
					4,0	99,6	81,9	14,2
					8,0	53,2	53,4	14,4
					16,0	0,1	12,5	10,4
					0,5	100,0	100,0	0,0
	4	500 mg	q12h	6h	1,0	100,0	100,0	0,6
2,0					100,0	98,7	3,9	
4,0					100,0	89,2	11,2	

					8,0	73,2	59,7	15,2
					16,0	0,3	5,2	10,1
50	2	500 mg	q8h	2h	0,5	100,0	100,0	0,0
					1,0	100,0	100,0	0,0
					2,0	100,0	100,0	0,0
					4,0	100,0	100,0	0,6
					8,0	100,0	97,2	6,9
					16,0	79,0	67,6	20,2
					1	500 mg	q12h	2h
	1,0	100,0	100,0	0,0				
	2,0	100,0	99,7	2,0				
	4,0	100,0	95,3	9,0				
	8,0	91,3	73,4	17,5				
	16,0	10,2	33,9	12,9				
	3	500 mg	q12h	4h				
					1,0	100,0	100,0	0,0
					2,0	100,0	99,9	0,9
					4,0	100,0	97,7	5,9
					8,0	97,7	80,1	15,9
					16,0	15,0	34,5	16,3
					4	500 mg	q12h	6h
	1,0	100,0	100,0	0,0				
	2,0	100,0	100,0	0,2				
	4,0	100,0	99,2	3,1				

					8,0	99,4	86,7	13,8
					16,0	19,1	32,0	21,8
50	5	500 mg	q24h	2h	0,5	100,0	97,9	5,4
					1,0	100,0	90,2	11,7
					2,0	95,0	74,2	15,8
					4,0	50,8	52,5	12,9
					8,0	1,9	31,1	7,4
					16,0	0,0	11,2	4,5
	6	500 mg	q24h	4h	0,5	100,0	98,7	4,1
					1,0	100,0	92,6	10,2
					2,0	98,2	77,9	15,0
					4,0	64,7	56,4	12,9
					8,0	2,9	33,6	7,7
					16,0	0,0	9,3	5,5
	7	500 mg	q24h	6h	0,5	100,0	99,3	2,9
					1,0	100,0	94,7	8,4
					2,0	99,7	81,7	13,9
					4,0	78,4	60,5	12,8
					8,0	5,2	35,7	8,2
					16,0	0,0	5,7	6,0
49	1	500 mg	q12h	2h	0,5	100,0	100,0	0,0
					1,0	100,0	100,0	0,0
					2,0	100,0	99,8	1,8
					4,0	100,0	95,8	84,8

					8,0	92,7	74,7	17,4
					16,0	11,4	34,9	13,3
	4	500 mg	q24h	2h	0,5	100,0	98,2	5,0
					1,0	100,0	90,9	11,4
					2,0	96,0	75,3	15,8
					4,0	54,6	53,5	13,2
					8,0	2,1	31,7	7,6
					16,0	0,0	11,5	4,5
					0,5	100,0	98,9	3,8
	5	500 mg	q24h	4h	1,0	100,0	93,2	9,7
					2,0	98,7	79,0	14,9
					4,0	67,3	57,4	13,1
					8,0	4,2	34,2	7,9
					16,0	0,0	9,6	5,6
					0,5	100,0	99,4	2,7
	6	500 mg	q24h	6h	1,0	100,0	95,2	8,0
					2,0	99,8	82,7	13,7
					4,0	80,7	61,4	13,0
					8,0	6,1	36,3	8,4
					16,0	0,0	6,1	6,2
					0,5	100,0	99,7	1,7
	7	500 mg	q24h	8h	1,0	100,0	96,9	6,2
					2,0	100,0	86,3	12,3
					4,0	91,2	65,7	12,9

					8,0	9,3	38,2	9,2
					16,0	0,0	2,6	5,1
30	1	500 mg	q12h	2h	0,5	100,0	100,0	0,0
					1,0	100,0	100,0	0,0
					2,0	100,0	100,0	0,0
					4,0	100,0	99,9	0,9
					8,0	100,0	96,8	7,8
					16,0	77,3	67,0	20,5
	4	500 mg	q24h	2h	0,5	100,0	100,0	0,1
					1,0	100,0	99,7	1,9
					2,0	100,0	96,1	7,7
					4,0	98,2	80,9	15,6
					8,0	49,1	51,6	14,0
					16,0	0,3	20,8	7,5
	5	500 mg	q24h	4h	0,5	100,0	100,0	0,0
					1,0	100,0	99,8	1,3
					2,0	100,0	97,3	6,2
					4,0	99,5	84,0	14,5
					8,0	57,4	54,8	14,2
					16,0	0,3	20,3	8,6
	6	500 mg	q24h	6h	0,5	100,0	100,0	0,0
					1,0	100,0	99,9	0,7
					2,0	100,0	98,3	4,8
					4,0	99,8	87,0	13,1

					8,0	65,6	58,0	15,6				
					16,0	0,3	18,9	10,1				
					7	500 mg	q24h	8h	0,5	100,0	100,0	0,0
									1,0	100,0	100,0	0,4
									2,0	100,0	99,0	0,5
									4,0	100,0	89,9	11,6
									8,0	74,9	61,3	15,0
16,0	0,6	16,1	11,9									
29	1	250 mg	q12h	2h	0,5	100,0	100,0	0,0				
					1,0	100,0	100,0	0,0				
					2,0	100,0	100,0	0,7				
					4,0	100,0	97,4	6,9				
					8,0	81,0	69,6	20,4				
					16,0	1,9	12,1	12,3				
	5	500 mg	q24h	2h	0,5	100,0	100,0	0,0				
					1,0	100,0	99,8	1,5				
					2,0	100,0	96,9	6,9				
					4,0	98,7	82,7	15,2				
					8,0	53,6	53,5	14,5				
					16,0	0,4	21,7	7,8				
	6	500 mg	q24h	4h	0,5	100,0	100,0	0,0				
					1,0	100,0	99,9	1,0				
					2,0	100,0	97,9	5,5				
					4,0	99,6	85,6	14,0				

					8,0	62,2	56,7	14,7				
					16,0	0,7	21,4	8,9				
					7	500 mg	q24h	6h	0,5	100,0	100,0	0,0
									1,0	100,0	100,0	0,6
									2,0	100,0	0,99	4,2
									4,0	100,0	88,5	12,5
									8,0	71,1	60,0	15,1
									16,0	0,7	20,1	10,4
15	1	250 mg	q12h	2h	0,5	100,0	100,0	0,0				
					1,0	100,0	100,0	0,0				
					2,0	100,0	100,0	0,0				
					4,0	100,0	100,0	0,0				
					8,0	100,0	99,0	4,3				
					16,0	64,7	64,0	27,0				
	6	500 mg	q24h	2h	0,5	100,0	100,0	0,0				
					1,0	100,0	100,0	0,0				
					2,0	100,0	100,0	0,0				
					4,0	100,0	99,8	1,7				
					8,0	99,8	92,3	11,7				
					16,0	52,5	54,2	18,7				
	7	500 mg	q24h	4h	0,5	100,0	100,0	0,0				
					1,0	100,0	100,0	0,0				
					2,0	100,0	100,0	0,0				
					4,0	100,0	99,9	1,2				

					8,0	100,0	94,0	10,2
					16,0	57,6	56,4	19,3
	8	500 mg	q24h	6h	0,5	100,0	100,0	0,0
					1,0	100,0	100,0	0,0
					2,0	100,0	100,0	0,0
					4,0	100,0	99,9	0,8
					8,0	100,0	95,4	8,8
					16,0	61,3	58,5	20,2
					0,5	100,0	99,6	2,6
	9	500 mg	q48h	2h	1,0	99,1	96,2	10,6
					2,0	86,4	81,9	23,6
					4,0	40,6	45,6	31,7
					8,0	2,1	6,1	1,4
					16,0	0,0	0,0	0,0
					0,5	100,0	99,7	1,9
	10	500 mg	q48h	4h	1,0	99,5	96,8	9,3
					2,0	88,4	84,1	22,0
					4,0	44,9	49,1	31,2
					8,0	2,7	7,5	15,1
					16,0	0,0	0,0	0,0
0,5					100,0	99,8	1,4	
11	500 mg	q48h	6h	1,0	99,9	97,5	8,0	
				2,0	90,4	86,3	20,4	
				4,0	49,2	52,7	30,5	

					8,0	3,2	9,2	16,5
					16,0	0,0	0,0	0,0
14	1	250 mg	q24h	2h	0,5	100,0	100,0	0,0
					1,0	100,0	100,0	0,0
					2,0	100,0	99,9	1,0
					4,0	100,0	94,7	9,7
					8,0	62,2	59,4	19,7
					16,0	0,3	8,6	8,8
					0,5	100,0	100,0	0,0
	2	250 mg	q12h	2h	1,0	100,0	100,0	0,0
					2,0	100,0	99,9	1,0
					4,0	100,0	94,7	9,7
					8,0	62,2	59,4	19,7
					16,0	0,3	8,6	8,8
					0,5	100,0	100,0	0,0
	3	500 mg	q12h	2h	1,0	100,0	100,0	0,0
					2,0	100,0	100,0	0,0
					4,0	100,0	100,0	0,0
					8,0	100,0	100,0	0,0
					16,0	100,0	99,5	3,0
					0,5	100,0	100,0	0,0
	4	500 mg	q12h	4h	1,0	100,0	100,0	0,0
2,0					100,0	100,0	0,0	
4,0					100,0	100,0	0,0	
0,5					100,0	100,0	0,0	

					8,0	100,0	100,0	0,0
					16,0	100,0	99,8	1,9
	5	500 mg	q12h	6h	0,5	100,0	100,0	0,0
					1,0	100,0	100,0	0,0
					2,0	100,0	100,0	0,0
					4,0	100,0	100,0	0,0
					8,0	100,0	100,0	0,0
					16,0	100,0	99,9	1,1
					5	500 mg	q24h	2h
	1,0	100,0	100,0	0,0				
	2,0	100,0	100,0	0,0				
	4,0	100,0	99,9	1,0				
	8,0	100,0	94,7	9,7				
	16,0	62,2	59,4	19,7				
	6	500 mg	q24h	4h	0,5	100,0	100,0	0,0
					1,0	100,0	100,0	0,0
					2,0	100,0	100,0	0,0
					4,0	100,0	99,9	0,7
					8,0	100,0	96,0	8,3
					16,0	66,7	61,8	20,1
	4	500 mg	q24h	6h	0,5	100,0	100,0	0,0
					1,0	100,0	100,0	0,0
					2,0	100,0	100,0	0,0
					4,0	100,0	100,0	0,4

					8,0	100,0	97,1	6,9
					16,0	71,5	64,2	20,6

**ClCr estimée par la formule de Cockcroft-Gault*

q8h, q12h, q24h, q48h : respectivement toutes les 8,12,24 et 48 heures

Ligne sur fond vert : Posologie de l'AMM

Écriture orange : Posologie alternative efficace

Annexe 1 : Résultats pour l'ensemble des simulations de Monte Carlo

Clairance (ml/min)	N° de simulation	Dose	Fréquence	Durée de perfusion	Cmin/Cmax mg/L	Moyenne	Min	Max	Ecart- type	Quartil 2,5 %	Quartil 25 %	Quartil 50 % (Médiane)	Quartil 75 %	Quartil 97,5 %		
150	1	500 mg	q8h	2h	Cmin Cmax	2,4 24,2	0,4 14,1	9,2 40,0	1,4 4,1	0,7 16,7	1,4 21,4	2,1 24,0	3,1 26,8	5,9 32,4		
	2	500 mg	q8h	4h	Cmin Cmax	3,4 16,4	0,6 10,3	11,1 29,5	1,6 2,9	1,1 11,4	2,2 14,4	3,1 16,2	4,3 18,2	7,4 22,5		
	4	500 mg	q8h	8h	Cmin Cmax					Perfusion continue : CSS = 10,0 mg/L						
	1	500 mg	q8h	2h	Cmin Cmax	3,6 26,9	0,6 15,6	12,4 44,4	1,8 4,6	1,1 18,4	2,3 23,7	3,3 26,7	4,6 29,9	8,2 35,9		
120	2	500 mg	q8h	4h	Cmin Cmax	4,8 18,9	1,0 11,9	14,5 33,9	2,1 3,3	1,8 13,2	3,3 16,6	4,5 18,7	6,1 21,0	9,9 25,9		
	3	500 mg	q12h	2h	Cmin Cmax	1,3 25,6	0,1 13,7	6,1 40,7	0,9 4,4	0,3 17,4	0,7 22,6	1,1 25,5	1,7 28,4	3,8 34,6		
	5	500 mg	q12h	6h	Cmin Cmax	2,2 13,7	0,3 7,6	7,8 24,1	1,2 2,4	0,6 9,6	1,3 12,0	1,9 13,4	2,8 15,2	5,4 19,2		
	2	500 mg	q8h	2h	Cmin Cmax	7,0 32,6	1,4 18,8	20,4 54,3	3,0 5,6	2,6 22,4	4,8 28,6	6,6 32,3	8,7 36,1	14,0 43,4		
	1	500 mg	q12h	2h	Cmin Cmax	2,9 30,0	0,4 16,1	10,5 47,7	1,7 5,2	0,8 20,2	1,7 26,3	2,6 29,9	3,8 33,4	7,2 40,6		
80	3	500 mg	q12h	4h	Cmin Cmax	3,5 22,2	0,5 12,6	11,4 37,1	1,8 3,6	1,0 19,6	2,2 21,9	3,2 24,4	4,5 24,4	8,0 30,2		
	4	500 mg	q12h	6h	Cmin Cmax	4,3 17,8	0,8 9,9	12,4 31,1	2,0 3,1	1,4 12,6	2,8 15,7	4,0 17,5	5,5 19,6	9,0 24,8		
	2	500mg	q8h	2h	Cmin Cmax	13,5 41,1	3,7 24,1	34,1 70,1	4,7 7,1	6,2 28,5	10,1 36,2	12,9 40,7	16,3 45,7	24,4 54,9	Référence	
	1	500 mg	q12h	2h	Cmin Cmax	6,5 36,0	1,2 20,1	18,1 58,2	2,9 6,2	2,2 24,4	4,3 31,5	6,0 36,0	8,1 40,0	13,3 48,8		
50	3	500 mg	q12h	4h	Cmin Cmax	7,4 28,4	1,6 16,0	19,2 47,9	3,1 4,7	2,8 20,3	5,1 25,1	7,0 28,1	9,2 31,3	14,6 38,7		
	4	500 mg	q12h	6h	Cmin Cmax	8,6 23,9	2,1 13,2	20,6 41,9	3,3 4,1	3,6 16,9	6,2 21,0	8,2 23,4	10,5 26,3	16,2 33,2		
	1	500 mg	q12h	2h	Cmin Cmax	6,7 36,3	1,3 20,3	18,5 58,8	3,0 6,3	2,3 24,6	4,5 31,7	6,2 36,3	8,4 40,3	13,7 49,2		
	7	500 mg	q24h	8h	Cmin Cmax	1,9 17,9	0,3 11,1	9,2 28,4	1,1 2,8	0,5 13,1	1,1 15,8	1,6 17,7	2,5 19,7	4,6 23,8		
30	1	500 mg	q12h	2h	Cmin Cmax	13,5 44,8	3,5 24,6	31,3 74,7	4,9 7,6	5,8 30,9	9,9 39,3	12,8 44,7	16,2 49,5	24,9 60,9	Référence	
	2	500 mg	q24h	2h	Cmin Cmax	3,6 34,4	0,5 17,5	15,1 58,0	1,9 6,8	1,0 23,7	2,1 31,4	3,2 36,6	4,6 41,2	7,9 49,4		
	3	500 mg	q24h	4h	Cmin Cmax	3,9 29,9	0,6 16,4	15,8 45,7	2,0 4,9	1,1 20,9	2,4 26,4	3,5 29,9	5,0 33,1	8,3 39,9		
	4	500 mg	q24h	6h	Cmin Cmax	4,2 26,0	0,7 15,4	16,5 39,7	2,0 4,0	1,3 18,7	2,7 23,1	3,8 25,8	5,4 28,6	8,8 34,4		
	5	500 mg	q24h	8h	Cmin Cmax	4,6 23,1	0,9 14,1	17,3 37,4	2,1 3,6	1,5 17,0	3,0 20,4	4,2 22,9	5,9 25,4	9,3 30,7		
29	1	250 mg	q12h	2h	Cmin Cmax	7,0 22,8	1,9 12,5	16,3 38,0	2,6 3,9	3,1 15,7	5,2 20,0	6,7 22,7	8,5 25,2	12,9 30,9		
	5	500 mg	q24h	2h	Cmin Cmax	3,8 36,8	0,6 17,8	15,8 58,5	2,0 6,9	1,1 23,9	2,3 31,7	3,4 36,9	4,9 41,6	8,3 49,9		
	6	500 mg	q24h	4h	Cmin Cmax	4,1 30,3	0,7 16,6	16,5 46,3	2,0 4,9	1,2 21,2	2,6 26,8	3,7 30,3	5,3 33,6	8,7 40,4		
	7	500 mg	q24h	6h	Cmin Cmax	4,5 26,4	0,8 15,7	17,2 40,4	2,1 4,1	1,4 19,0	2,9 23,4	4,1 26,2	5,7 29,0	9,2 35,0		
	1	250 mg	q12h	2h	Cmin Cmax	15,5 31,9	5,5 17,2	33,1 55,4	4,6 5,5	8,0 22,2	12,2 28,1	15,0 31,5	18,1 35,2	26,1 43,8		
	2	500 mg	q24h	2h	Cmin Cmax	10,7 45,5	2,8 25,1	34,1 71,5	4,1 8,0	4,5 31,0	7,7 39,7	10,2 45,4	13,1 50,9	19,5 61,8		
	3	500 mg	q24h	4h	Cmin Cmax	11,3 39,7	3,1 23,4	35,0 62,4	4,1 6,4	4,9 28,3	8,2 35,2	10,7 39,5	13,7 43,7	20,2 53,0		
15	4	500 mg	q24h	6h	Cmin Cmax	11,9 36,1	3,5 21,6	35,8 59,7	4,2 5,7	5,3 26,2	8,8 32,1	11,4 35,8	14,4 39,7	21,0 48,2		
	1	250 mg	q24h	2h	Cmin Cmax	5,9 23,4	1,6 13,1	18,3 36,6	2,2 4,1	2,5 15,9	4,3 20,4	5,6 23,3	7,2 26,1	10,6 31,6		
	2	250 mg	q12h	2h	Cmin Cmax	16,7 33,2	6,1 17,8	35,5 57,9	4,8 5,7	8,8 23,0	13,2 29,2	16,3 32,8	19,5 36,6	27,9 45,8		
	3	500 mg	q24h	2h	Cmin Cmax	11,8 46,7	3,2 26,1	36,7 73,2	4,3 8,1	5,0 31,7	8,6 40,7	11,2 46,6	14,4 52,2	21,1 63,2		
	4	500 mg	q24h	4h	Cmin Cmax	12,4 40,9	3,6 24,1	37,6 65,1	4,4 6,5	5,5 29,1	9,1 36,4	11,8 40,7	15,1 45,1	21,9 54,7		
14	5	500 mg	q24h	6h	Cmin Cmax	13,0 37,4	4,0 22,4	38,4 62,3	4,5 5,9	6,0 27,1	9,7 33,1	12,5 37,1	15,7 41,2	22,7 49,9		

Annexe 2 : Données de dispersion des Cmin et Cmax du ceftobiprole pour les posologies simulées

AUC à m'équilibre entre le 216 ème et 240 ème heures
mg.h.L

Clairance (ml/min)	N° de simulation	Dose	Fréquence	Durée de perfusion	Min	Quartil 2,5 %	Quartil 25 %	Quartil 50 % (Médiane)	Moyenne	Quartil 75 %	Quartil 97,5 %	Max	
150	1	500 mg	q8h	2h	136,0	155,3	204,4	233,5	237,7	267,3	339,1	469,7	
	2	500 mg	q8h	4h	135,9	155,3	204,3	233,3	237,5	267,1	338,9	469,4	
	4	500 mg	q8h	8h	129,3	156,8	207,8	237,6	239,8	268,4	335,7	435,5	
120	1	500 mg	q8h	2h	97,5	124,8	162,9	185,4	190,6	215,2	287,7	363,8	
	2	500 mg	q8h	4h	163,2	186,4	245,3	280,2	285,2	320,8	406,9	563,6	
	3	500 mg	q12h	2h	97,5	124,5	162,9	185,6	190,6	215,2	287,7	363,8	
	5	500 mg	q12h	6h	97,4	124,7	162,7	185,4	190,4	215,0	287,3	363,5	
80	2	500 mg	q8h	2h	227,8	260,1	342,3	391,0	398,0	447,6	567,8	786,6	
	1	500 mg	q12h	2h	135,9	174,0	227,2	258,8	265,7	300,1	401,1	507,4	
	3	500 mg	q12h	4h	135,9	174,0	227,0	258,7	265,6	299,9	400,8	507,1	
	4	500 mg	q12h	6h	135,8	173,9	226,9	258,6	265,5	299,8	400,6	506,8	
50	2	500 mg	q8h	2h	334,9	382,5	503,3	574,9	585,2	658,2	834,8	1156,5	
	1	500 mg	q12h	2h	199,9	255,9	334,0	380,6	390,7	441,3	589,5	746,0	
	3	500 mg	q12h	4h	199,8	255,8	333,8	380,3	390,5	441,0	589,2	745,5	
	4	500 mg	q12h	6h	199,7	255,7	333,6	380,2	390,3	440,8	589,1	745,1	
49	1	500 mg	q12h	2h	203,3	260,2	339,6	387,0	397,3	448,7	599,3	758,4	
	7	500 mg	q24h	8h	111,6	134,3	168,5	193,8	197,6	220,3	289,2	422,5	
30	1	500 mg	q12h	2h	304,0	389,1	507,6	578,6	594,0	670,9	895,9	1133,8	Référence
	2	500 mg	q24h	2h	167,2	201,1	252,3	290,1	295,8	329,8	433,0	632,3	
	3	500 mg	q24h	4h	167,1	201,0	252,2	289,9	295,6	329,7	432,7	632,1	
	4	500 mg	q24h	6h	167,0	200,9	252,1	289,8	295,5	329,5	432,5	631,9	
	5	500 mg	q24h	8h	167,0	200,8	252,0	289,7	295,4	329,4	432,4	631,8	
29	1	250 mg	q12h	2h	156,3	200,1	261,0	297,4	305,4	344,9	460,6	582,9	
	5	500 mg	q24h	2h	171,9	206,8	259,4	298,3	304,1	339,1	445,2	650,1	
	6	500 mg	q24h	4h	171,8	206,6	259,3	298,1	304,0	339,0	444,9	649,9	
	7	500 mg	q24h	6h	171,7	206,5	259,2	298,0	303,8	338,8	444,7	649,7	
15	1	250 mg	q12h	2h	268,3	343,5	447,9	510,6	524,1	592,1	787,9	1000,4	
	2	500 mg	q24h	2h	295,1	354,8	445,3	511,9	522,0	582,1	764,1	1112,8	
	3	500 mg	q24h	4h	295,0	354,7	445,1	511,7	521,8	581,8	763,8	1112,5	
	4	500 mg	q24h	6h	294,8	354,6	444,9	511,5	521,6	581,6	763,5	1112,2	
14	1	250 mg	q24h	2h	156,1	187,7	235,6	270,9	276,2	308,0	404,2	588,1	
	2	250 mg	q12h	2h	284,0	363,5	474,0	540,3	554,6	626,5	833,7	1058,4	
	3	500 mg	q24h	2h	312,3	375,5	471,2	541,7	552,3	615,9	808,5	1176,3	
	4	500 mg	q24h	4h	312,1	375,3	471,0	541,5	552,1	615,7	808,2	1175,9	
	5	500 mg	q24h	6h	312,0	375,2	470,8	541,3	551,9	615,4	807,2	1175,6	

Annexe 3 : Données de dispersion des AUC du ceftobiprole pour les posologies simulées

*Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes*



Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

PIRON Catherine

Détermination de schémas posologiques alternatifs coût-efficace du ceftobiprole par simulation de Monte Carlo.

Th. D. Pharm, UGA, 2023, 129 p.

RESUME

La posologie du ceftobiprole doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale (IR), avec l'utilisation d'un demi-flacon en cas d'IR sévère, d'après le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Notre objectif est d'évaluer des posologies alternatives (PA) coût-efficace basées sur des doses pleines de 500 mg. Des simulations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD) ont été effectuées sur la base d'un modèle PK de population publié. Pour des clairances de la créatinine (CLCr) allant de 15 à 150 ml/min, nous avons simulé les posologies du RCP, ainsi que des PA basées sur une dose unitaire de 500 mg et des perfusions prolongées allant de 2 à 8h. La probabilité d'atteindre la cible d'efficacité a été calculée pour différentes valeurs de CMI. Le risque de surexposition a aussi été évalué. Quelle que soit la CLCr du patient, il est possible de réduire la fréquence d'administration du ceftobiprole, de 8h à 12h pour les CLCr > 50 ml/min et de 12h à 24h pour les CLCr ≤ 50 ml/min, en adaptant le temps de perfusion tout en utilisant des flacons entiers. L'exposition associée reste efficace, sans surdosage. Ces PA pourraient ainsi réduire le coût du traitement chez certains patients.

MOTS CLES

Ceftobiprole - Simulation PK/PD - Posologies alternatives

JURY

Monsieur Pierrick BEDOUCH, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Monsieur Sylvain GOUTELLE, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Madame Christine VINCIGUERRA, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Monsieur Tristan FERRY, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Monsieur Gilles LÉBOUCHER, Praticien Hospitalier

DATE DE SOUTENANCE

Mardi 4 avril 2023

ADRESSE DE L'AUTEUR

[Données à caractère personnel]