



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **6 novembre 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **CAZAUBON Yoann**

Titre de la thèse : « *Evaluation par méthode in silico des risques d'émergences de la résistance bactérienne des antibiotiques: exemple des fluoroquinolones et des glycopeptides en gériatrie* »



Résumé

La résistance bactérienne est une menace mondiale clairement établie. Les chercheurs se rassemblent afin de trouver de nouvelles solutions et des alternatives aux antibiotiques. Une des causes principales de cette menace est l'utilisation massive des antibiotiques. Il faut cesser d'avoir un recours déraisonné à leur usage. Au sein d'une population vieillissante, ce sont les personnes les plus vulnérables qui en payent le prix. Nous avons utilisé les outils de modélisation pour mieux comprendre les causes engendrant ce fléau. L'objectif de ce travail est de construire des modèles pharmacocinétique de population chez la personne âgée pour la vancomycine et la teicoplanine. À partir des modèles validés en amont ou bien issus de la littérature, des simulations ont été respectivement réalisées pour les glycopeptides et la ciprofloxacine dans le cas d'infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline et à *Pseudomonas aeruginosa*. Elles ont permis de mettre en évidence que lorsque la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la bactérie incriminée était proche de la valeur critique de sensibilité, les doses à administrer pour être efficace doivent être augmentées par rapport aux recommandations actuelles. Quant à la prévention de l'émergence de la résistance bactérienne, dans le cas de la ciprofloxacine et de la teicoplanine, les doses à administrer sont telles que la toxicité est inévitable. Les analyses faites aux moyens des simulations de Monte Carlo sur les antibiotiques étudiés ont permis de mieux comprendre les déterminants de la minimisation de l'émergence de la résistance bactérienne à savoir obtenir dans les plus brefs délais la CMI exacte de la bactérie en cause ainsi qu'une estimation des paramètres individuels du patient.

Mots-clés : Modélisation, Pharmacocinétique, Pharmacodynamique, Simulation, Résistance, Optimisation