



**Abdullah Aljutayli**

Faculté de pharmacie

Université   
de Montréal

# SOUTENANCE DE THÈSE

**Mardi, 25 janvier 2022  
à 9h00**

Via Zoom

**An Objective View into Vancomycin Therapeutic Monitoring  
Proposed Guideline Modifications and Controversy:  
A Population Pharmacokinetic and Bayesian-Based Modeling Perspective**

**JURY DE THÈSE**

**Président-rapporteur : Rami Al Batran  
Directrice : Fahima Nekka  
Codirecteur : Daniel Thirion  
Membre du jury : Luc Bergeron**

**Examinateur externe : Amir Tahami  
Représentant des ESP : À venir**

## Résumé

La vancomycine est l'un des antibiotiques les plus prescrits, principalement utilisé pour les infections suspectées et confirmées à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM). Les infections par des souches de SARM font peser une charge importante sur le système de santé, à laquelle s'ajoute l'incertitude qui demeure quant à la posologie optimale de la vancomycine. Les récentes lignes directrices révisées sur le suivi thérapeutique de la vancomycine, publiées en 2020, avalisent principalement l'estimation directe de l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps (AUC) par l'utilisation d'équations bayésiennes ou pharmacocinétiques (PK) de premier ordre pour le suivi thérapeutique.

Pour mieux informer la posologie de la vancomycine, nous avons d'abord mis à jour une revue précédente des analyses pharmacocinétiques de population (PopPK) de la vancomycine publiées chez les adultes et les enfants. Pour ce faire, nous avons déterminé les caractéristiques des modèles pharmacocinétiques rapportés et identifié les diverses sources potentielles de variabilité observées dans différentes sous-populations particulières. Motivés par la controverse existante autour des nouvelles directives de surveillance thérapeutique de la vancomycine et par l'absence d'une étude approfondie des méthodes recommandées, nous avons recueilli des données hospitalières et construit un cadre de modélisation qui nous a permis d'évaluer les recommandations des directives sur les méthodes de surveillance, tout en considérant une variété de scénarios et d'hypothèses cliniques réalistes.

Notre analyse a confirmé que la surveillance bayésienne est la méthode la plus rapide et la plus fiable, à condition qu'elle soit correctement mise en œuvre, la plus importante condition pour cela étant l'utilisation de modèles bayésiens a priori appropriés. De plus, nous avons montré que le suivi bayésien ne nécessite pas nécessairement des niveaux de concentration de types creux ou pic et peut en fait être réalisé en utilisant un niveau aléatoire. Aussi, nous avons démontré que l'utilisation correcte des équations pharmacocinétiques de premier ordre exigerait au moins deux mesures de concentration à l'état d'équilibre. L'utilisation de la méthode creux-seulement de la vancomycine à l'état d'équilibre peut être tout aussi efficace dans certaines situations que nous avons explorées ici.

En considérant la large étendue et la grande variabilité des populations traitées à la vancomycine en termes d'âge, de gravité de l'infection et de scénarios cliniques, cette thèse adopte un regard objectif pour évaluer quantitativement le gain potentiel de chaque méthode de surveillance de la vancomycine, en explorant leur adéquation en termes d'effort nécessaire, de disponibilité des ressources et de gain potentiel.

Compte tenu des lignes directrices sur la vancomycine récemment publiées et de la controverse qui persiste, nous pensons que cette thèse a permis de démêler la variété et la complexité de l'utilisation de la vancomycine et a apporté un éclairage supplémentaire plus objectivement informé vers un suivi thérapeutique optimal de la vancomycine.

## Publications

**Aljutayli A**, Marsot A, Nekka F. An update on population pharmacokinetic analyses of vancomycin, part I: in adults. *Clinical pharmacokinetics*. 2020 Jun;59(6):671-98.

**Aljutayli A**, El-Haffaf I, Marsot A, Nekka F. An Update on Population Pharmacokinetic Analyses of Vancomycin, Part II: In Pediatric Patients. *Clinical Pharmacokinetics*. 2021 Oct 21:1-24.

**Aljutayli A**, Thirion DJ, Bonnefois G et al. Pharmacokinetic Equations Versus Bayesian Guided Vancomycin Monitoring: Pharmacokinetic Model and Model-Informed Precision Dosing Trial Simulations. *Clinical and Translational Science* 2021 Dec (Accepted).

**Aljutayli A**, Thirion DJ, Nekka F. Critical Assessment of Vancomycin Monitoring Methods of the Revised Guidelines (Submitted).