



SOUTENANCE DE THÈSE



Une plateforme de pharmacométrie clinique pour l'optimisation de l'usage des anti-infectieux

Alexandre Duong

Jeudi 29 janvier 2026 à 9 h au local 2199 du pavillon Jean-Coutu

JURY DE THÈSE	
Président-rapporteur : Grégoire Leclair	Membre du jury : Céline Thibault
Directrice : Amélie Marsot	Examineur externe : Édouard Ollier
Représentant des ESP : Grégoire Leclair	

RÉSUMÉ

La résistance antimicrobienne et la thérapie anti-infectieuse qui y est associée représentent un défi majeur en raison de la variabilité inter- et intra-individuelle, particulièrement observée dans les populations vulnérables. Ainsi, chez ces dernières, la médecine de précision demeure un atout permettant d'individualiser les traitements administrés en fonction des caractéristiques pathophysiologiques afin d'améliorer leur prise en charge, d'optimiser l'efficacité et de réduire les risques de toxicité. Pour y arriver, la modélisation pharmacocinétique de population (popPK) d'anti-infectieux peut être associée avec les concentrations issues du suivi thérapeutique afin d'ajuster les doses subséquentes selon les cibles d'efficacité et de toxicité. De plus, à partir de simulations, la modélisation popPK est également en mesure de proposer la meilleure dose initiale, de développer des nomogrammes de doses *a priori* et d'identifier des stratégies d'échantillonnage limitées permettant d'estimer plus précisément et plus rapidement les cibles pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD). Cette thèse vise à concevoir et mettre en place à l'aide de services cliniques collaborateurs un outil d'aide à la décision basé sur des modèles popPK d'anti-infectieux permettant de suggérer la meilleure dose initiale et d'ajuster les posologies en temps réel.

La première section de cette thèse est consacrée à l'identification de modèles popPK d'aminosides adaptés chez les patients aux soins intensifs de trois établissements de santé au Québec : (i) un modèle popPK de la littérature pour la tobramycine réajusté avec les données-patients de l'Hôpital Sacré-Cœur de Montréal et de l'Institut Universitaire de Cardiologie et Pneumologie de Québec et (ii) un modèle popPK combinant la gentamicine et la tobramycine développé à partir des données-patients du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal. Pour chacun de ces modèles, des nomogrammes de doses *a priori* ont été développés afin de maximiser l'atteinte des cibles d'efficacité et de toxicité.

La deuxième section de cette thèse aborde l'identification de modèles popPK de vancomycine adaptés chez différentes sous-populations du Québec et l'exploration des différents usages en pratique clinique de ces modèles. D'abord, un modèle popPK de la littérature a été identifié comme valide pour une utilisation *a priori* et *a posteriori* chez une population adulte générale de l'Hôpital Charles-Le Moyne. Ce modèle a également été utilisé pour déterminer la meilleure dose initiale. Ensuite, un modèle popPK de la littérature a été identifié comme adapté pour une utilisation *a priori* et *a posteriori* chez une population adulte atteinte d'infections neurologiques au Centre Hospitalier Universitaire de Québec – Centre Hospitalier de l'Université Laval (CHU de Québec – CHUL). À l'aide de ce modèle et du nomogramme posologique utilisé en clinique, des simulations des concentrations de vancomycine dans le liquide céphalo-rachidien ont pu être réalisées. Finalement, à partir d'un modèle popPK précédemment développé chez des patients atteints de cancers hématologiques à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, nous avons identifié des stratégies de prélèvements limités permettant d'estimer plus précisément et plus tôt, dès l'initiation du traitement, les cibles PK/PD de la vancomycine avec l'approche bayésienne.

La troisième section a permis de comparer la performance de deux logiciels de modélisation popPK avec des données réelles issues du suivi thérapeutique pharmacologique. Les résultats de ce projet ont permis de démontrer que *nlmixr2*, disponible gratuitement sur le logiciel Rstudio® a démontré des performances prédictives *a priori* et *a posteriori* comparables à celles de NONMEM® avec des données éparées du suivi thérapeutique, comportant au maximum deux prélèvements par administration (pic et creux).

La quatrième section vise à consolider les résultats des sections précédentes en développant un outil d'aide à la décision sur le logiciel Rstudio®, intégrant une librairie de modèles popPK selon l'anti-infectieux, la population cible et l'établissement de santé collaborateur. Cette plateforme a également été testée par des cliniciens afin d'évaluer son utilisabilité.

En somme, les retombées de ce projet de recherche menant à un outil d'aide à la décision auprès de populations vulnérables constituent une étape clé vers du *model-informed precision dosing* en pratique clinique au Québec, à commencer par les anti-infectieux. La mise en place de cet outil servira de tremplin pour propulser la médecine personnalisée vers un avenir où la prise en charge thérapeutique serait optimisée pour les besoins de chaque patient.

LISTE DE PUBLICATIONS DURANT LE DOCTORAT (2021-2026)

Duong A, Simard C, Williamson D, Marsot A. Tobramycin a Priori Dosing Regimens Based on PopPK Model Simulations in Critically Ill Patients: Are They Transferable? *Ther Drug Monit*. 2023 Oct 1;45(5):616-622. doi: 10.1097/FTD.0000000000001091. Epub 2023 Mar 7. PMID: 36917735.

Duong A, El Gamal A, Bilodeau V, Huot J, Delorme C, Poudrette J, Crevier B, Marsot A. Vancomycin: An analysis and evaluation of eight population pharmacokinetic models for clinical application in general adult population. *Pharmacotherapy*. 2024 Jun;44(6):425-434. doi: 10.1002/phar.2941. Epub 2024 May 28. PMID: 38803279.

Duong A, Marsot A. Nlmixr2 Versus NONMEM: An Evaluation of Maximum A Posteriori Bayesian Estimates Following External Evaluation of Gentamicin and Tobramycin Population Pharmacokinetic Models. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2024 Jul;13(7):739-747. doi: 10.1002/cpdd.1395. Epub 2024 Mar 11. PMID: 38465725.

Duong A, Le Blanc J, Projean D, Marsot A. Identifying the Optimal Sampling Strategy for the Bayesian Estimation of Vancomycin AUC₀₋₂₄ in Adult Hematologic Cancer Patients. *Clin Pharmacokinet*. 2025 Feb;64(2):297-305. doi: 10.1007/s40262-025-01478-4. Epub 2025 Jan 19. PMID: 39827437.

Duong A, Voyer R, Collin M, Bergeron L, Marsot A. From external evaluation to application: Assessment of *a priori* and *a posteriori* approaches for vancomycin in central nervous system infections. (Manuscrit soumis au *Pharmacology Research & Perspectives*).

Duong A, Chassé M, Williamson D, Simard C, Marsot A. Joint population pharmacokinetic modeling of gentamicin and tobramycin in critically ill patients. (Manuscrit en préparation).