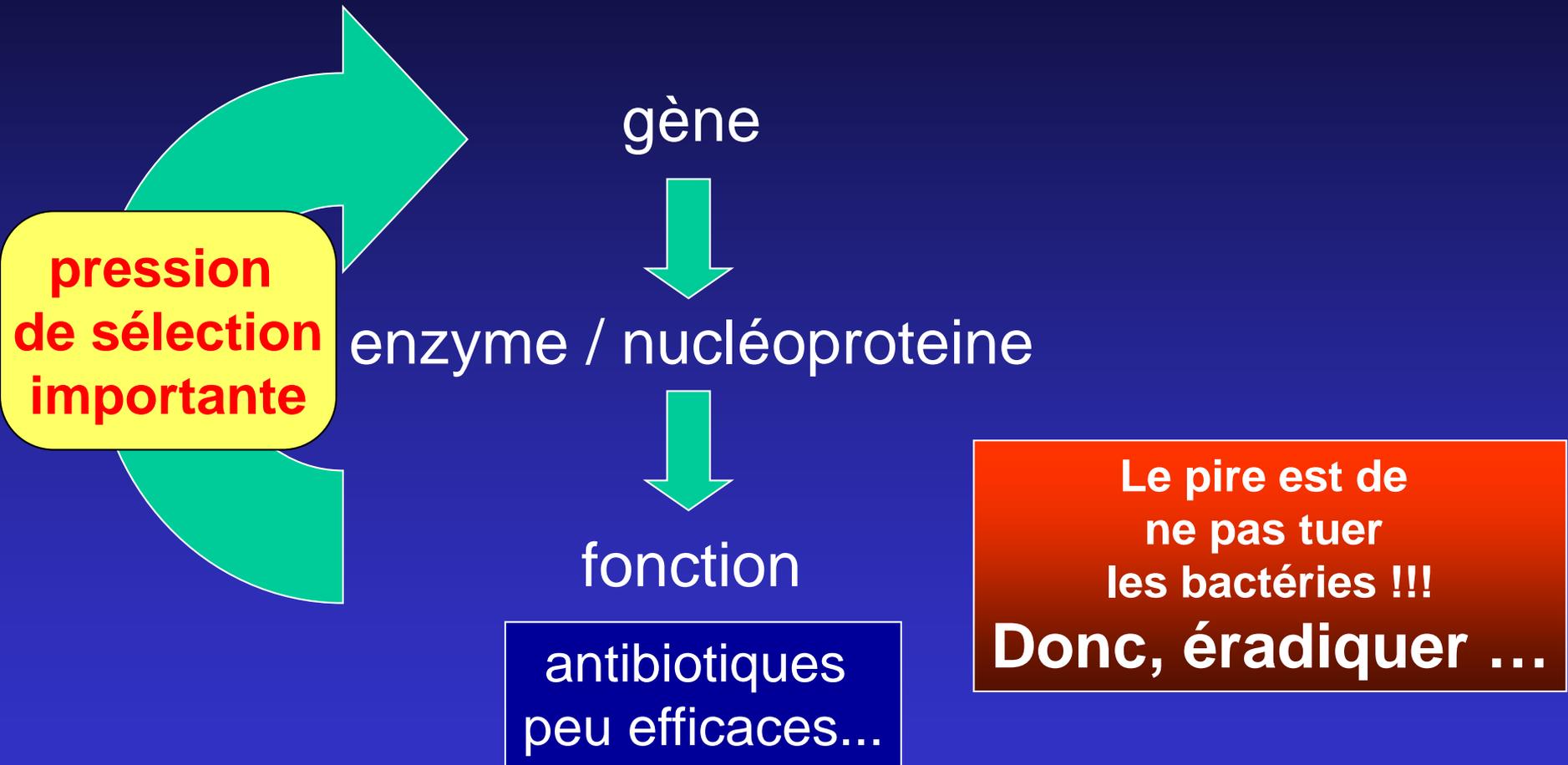


PK/PD et résistance: comment la combattre ?



- Eradiquer
 - bactéries anormales
 - Mutations
 - Pompes à efflux
- Concentration prévenant les mutations
- valeurs $T > CMI$ critiques
- Et en pratique ...

Sélection des mutants : rôle des antibiotiques ...



**Les bactéries non tuées
sont anormales ...
et on le sait depuis bien
longtemps déjà**

NOTES

Abnormal Morphology of Bacteria in the Sputa of Patients Treated with Antibiotics

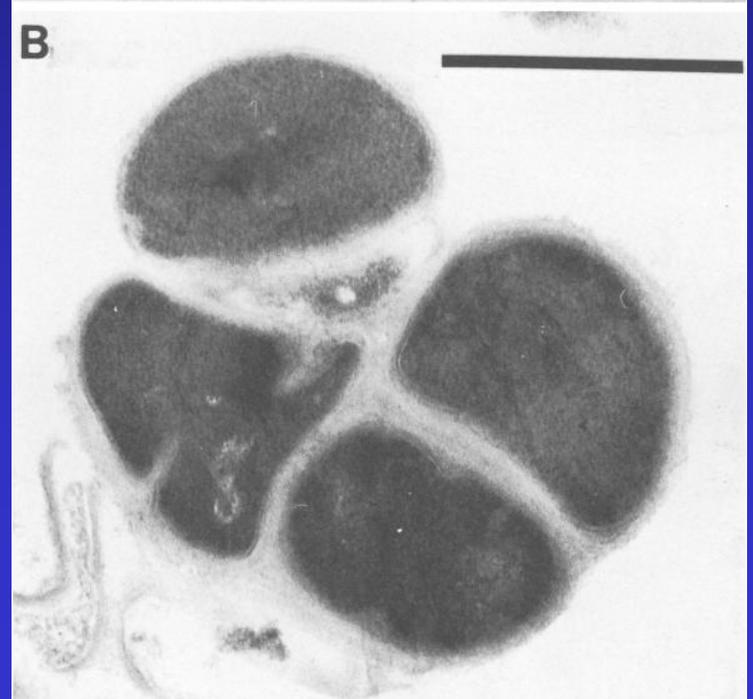
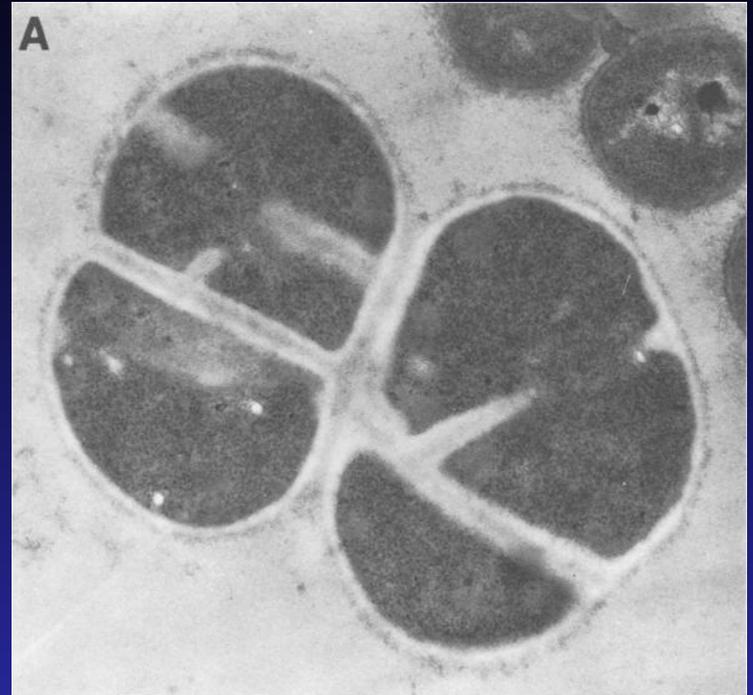
VICTOR LORIAN,* ALEXANDRA WALUSCHKA, AND YEHUD KIM

Division of Microbiology, Department of Pathology, The Bronx Lebanon Hospital Center and The Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York 10456

Received 13 January 1982/Accepted 2 April 1982

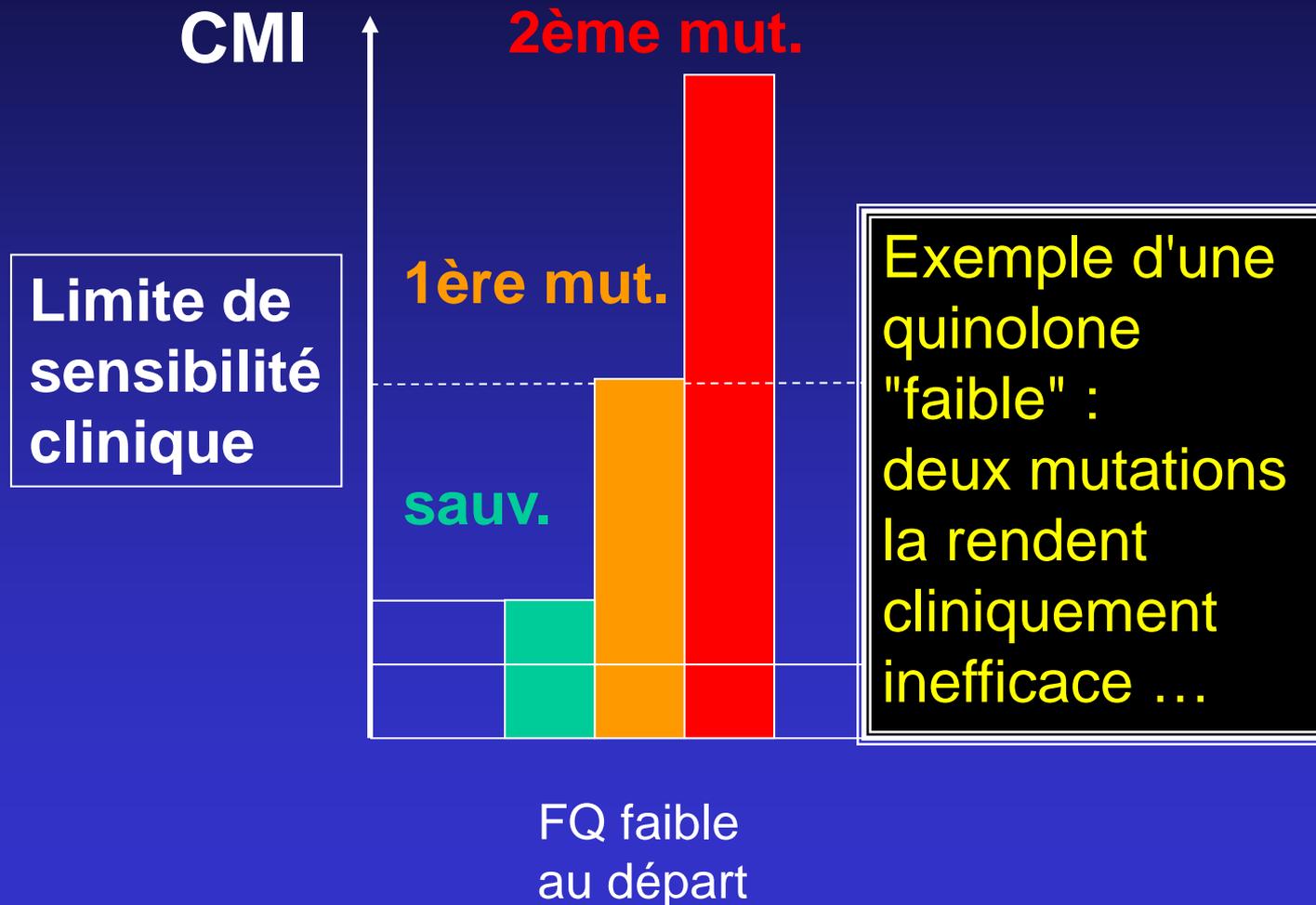
Filaments of *Klebsiella pneumoniae* were observed by Gram stain in the sputum of a patient with a respiratory infection who was treated with half the usual dose of cefazolin. Identical filaments were observed in vitro when this strain was incubated with subminimum inhibitory concentrations of cefazolin. Large gram-positive cocci containing multiple cross walls were observed by electron microscopy in the sputum of a patient with a respiratory infection who was treated with ampicillin and gentamicin. Antibiotic administration was suspended the night before the sputum was obtained. The ultrastructure of these cocci was very similar to the ultrastructure of *Staphylococcus aureus* incubated with subminimum inhibitory concentrations of cephaloridine or oxacillin. It was suspected that the low dose of cefazolin and the intermittent therapy with ampicillin resulted in a subminimum inhibitory concentration of antibiotic in the respiratory tract which induced the abnormal morphology of the bacteria observed in the sputum of both patients. The presence of abnormal forms of bacteria in the specimen of a patient, rather than in the culture of a specimen, has clinical significance.

**Images
de bactéries
anormales,
car soumises à
des concentrations
d'antibiotique
subinhibitrices ...**



Lorian et al., J. Clin. Microbio. 16:382-386,1982

Les antibiotiques peu puissants sont plus sensibles à la perte d'activité conférée par des mutations de la cible ...

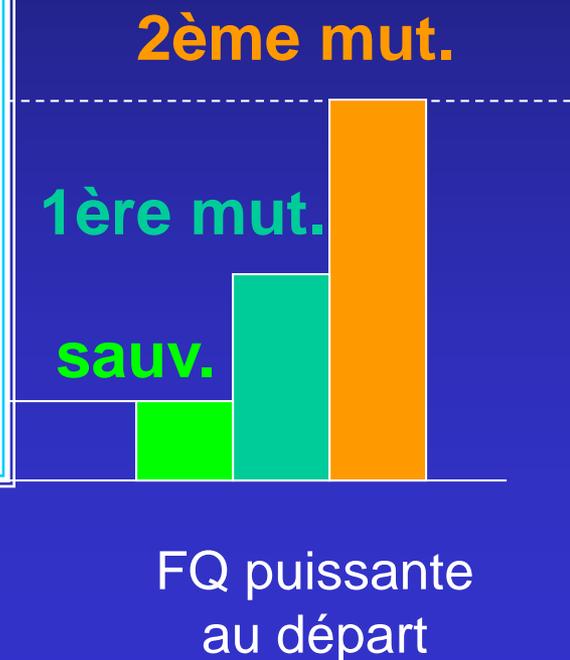


Par contre, les antibiotiques puissants garderont une activité même sur des souches ayant déjà acquis une mutation...

CMI

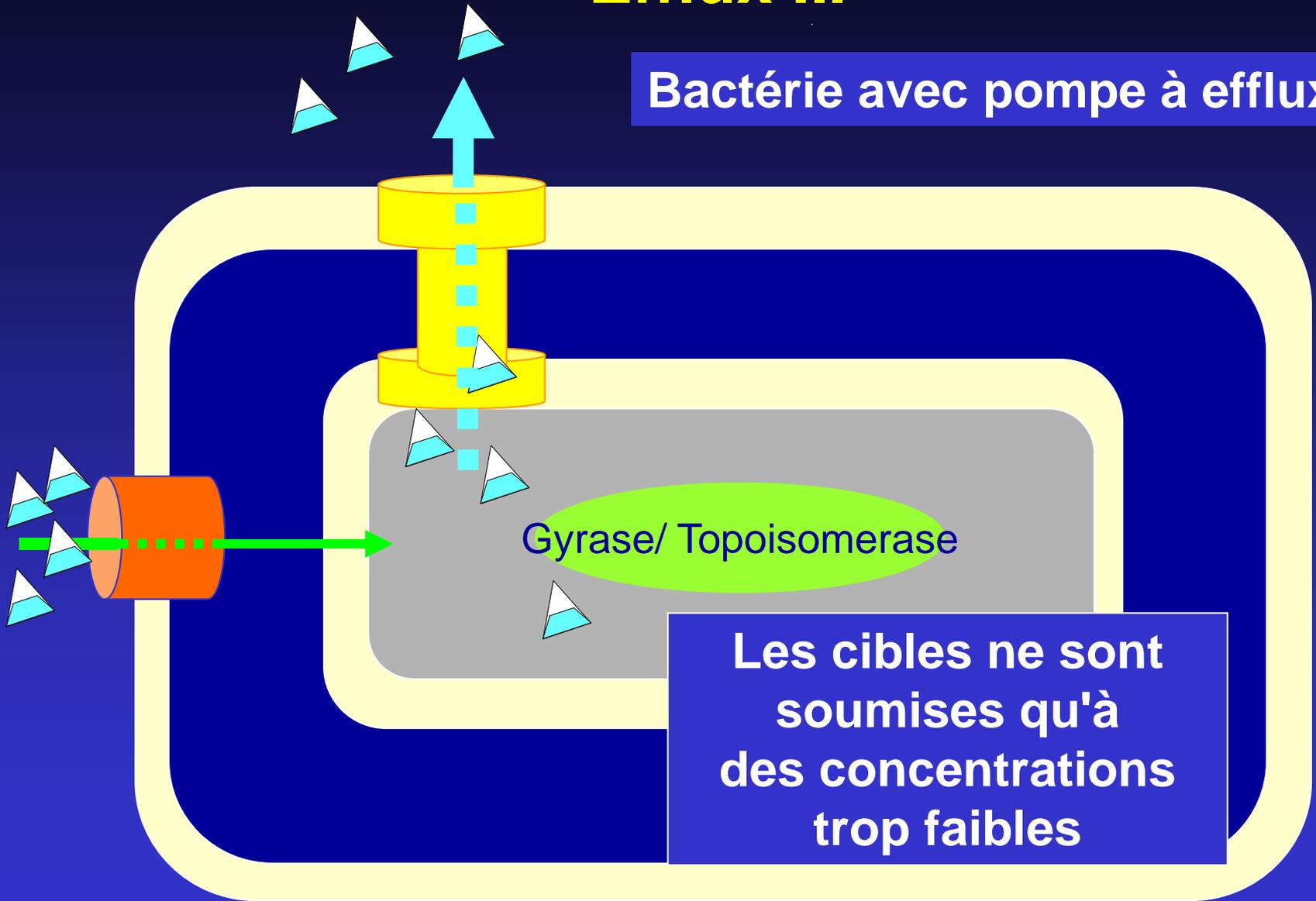
**Limite de
sensibilité**

Exemple d'une
quinolone
"forte" :
deux mutations
ne l'empêchent
pas de rester
active ...



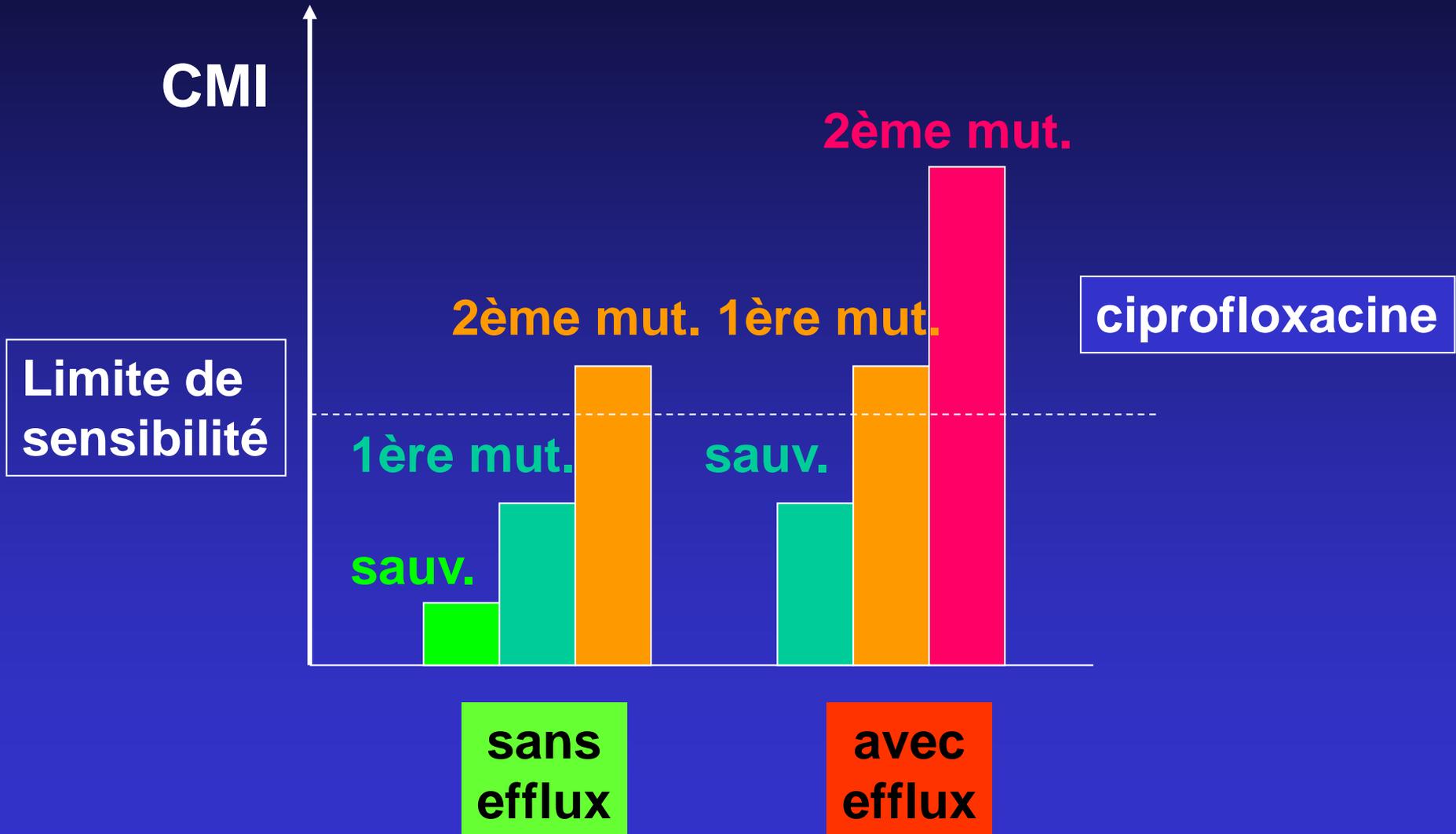
Efflux ...

Bactérie avec pompe à efflux...



Les cibles ne sont
soumises qu'à
des concentrations
trop faibles

Efflux et mutations coopèrent pour dépasser la limite de sensibilité ...

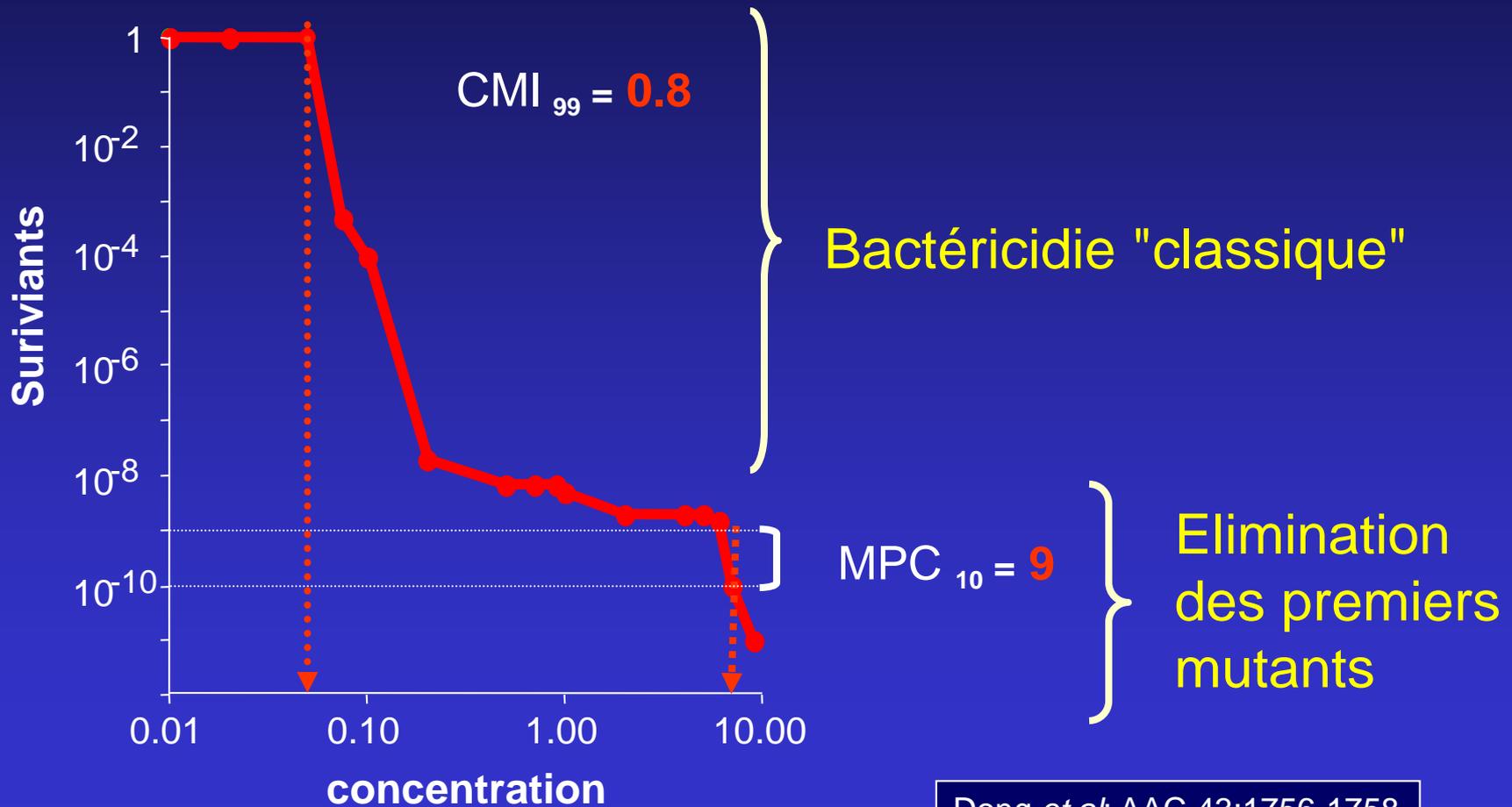


Les quatres raisons pour éradiquer ...

- Les bactéries tuées ne mutent plus ...
(simple application des principes de Darwin...)
- Si elles sont tuées, elles n'iront plus contaminer leurs voisines ...
(principe de base des actions en épidémiologie ...)
- Après tout, si Pasteur a raison (et il a raison...), ne faut-il pas éliminer le pathogène pour guérir ?
(bases physiopathologiques de la maladie infectieuse...)
- Ne souhaitez-vous pas que votre patient guérisse plus vite et de façon définitive ?
(un patient satisfait est un patient qui ne revient pas ... pour le même problème !)

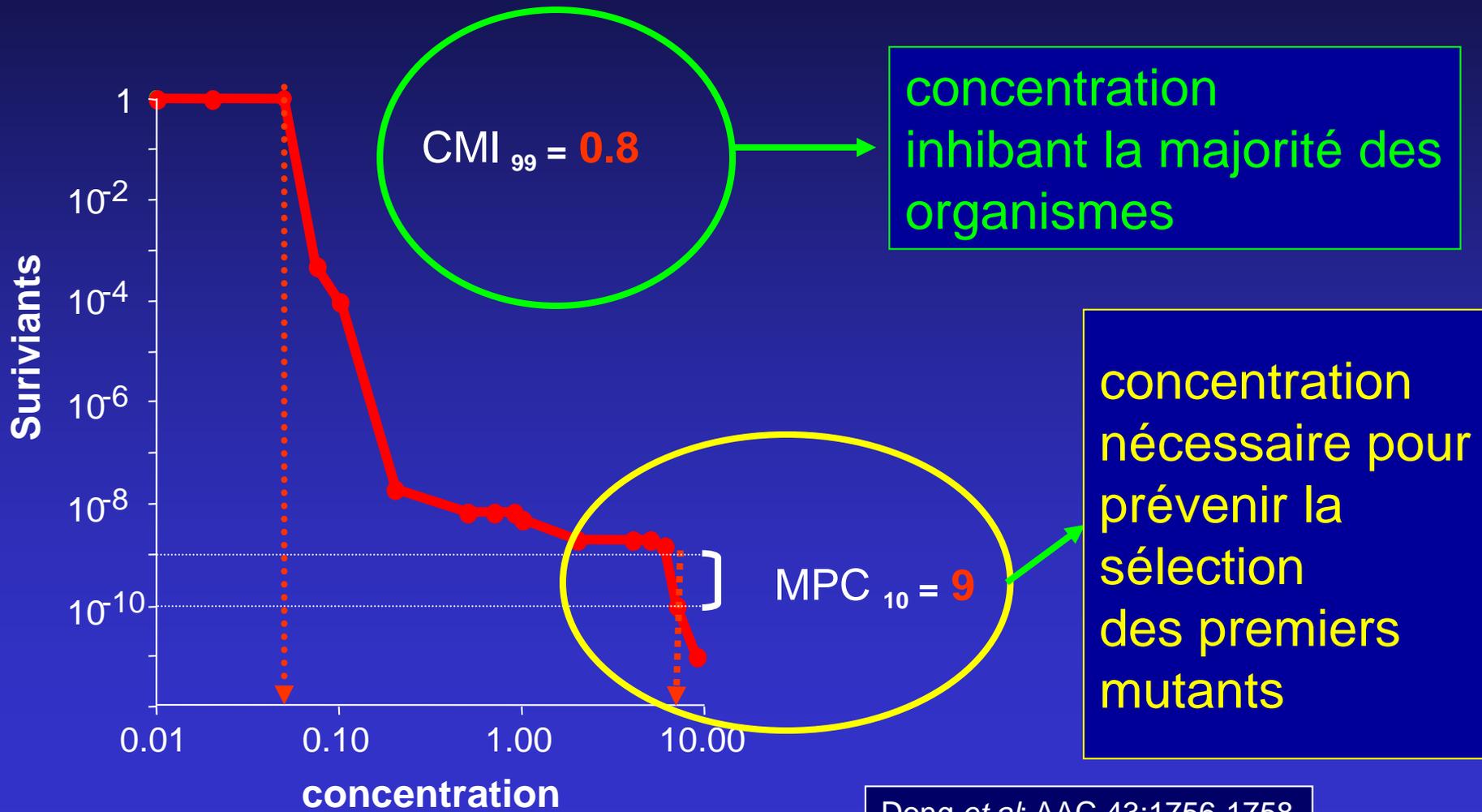
Concentration prévenant les mutations (Mutation Preventing Concentration [MPC]) ...

Exemple: activité bactéricide des FQs vis-à-vis de *Mycobacterium bovis*



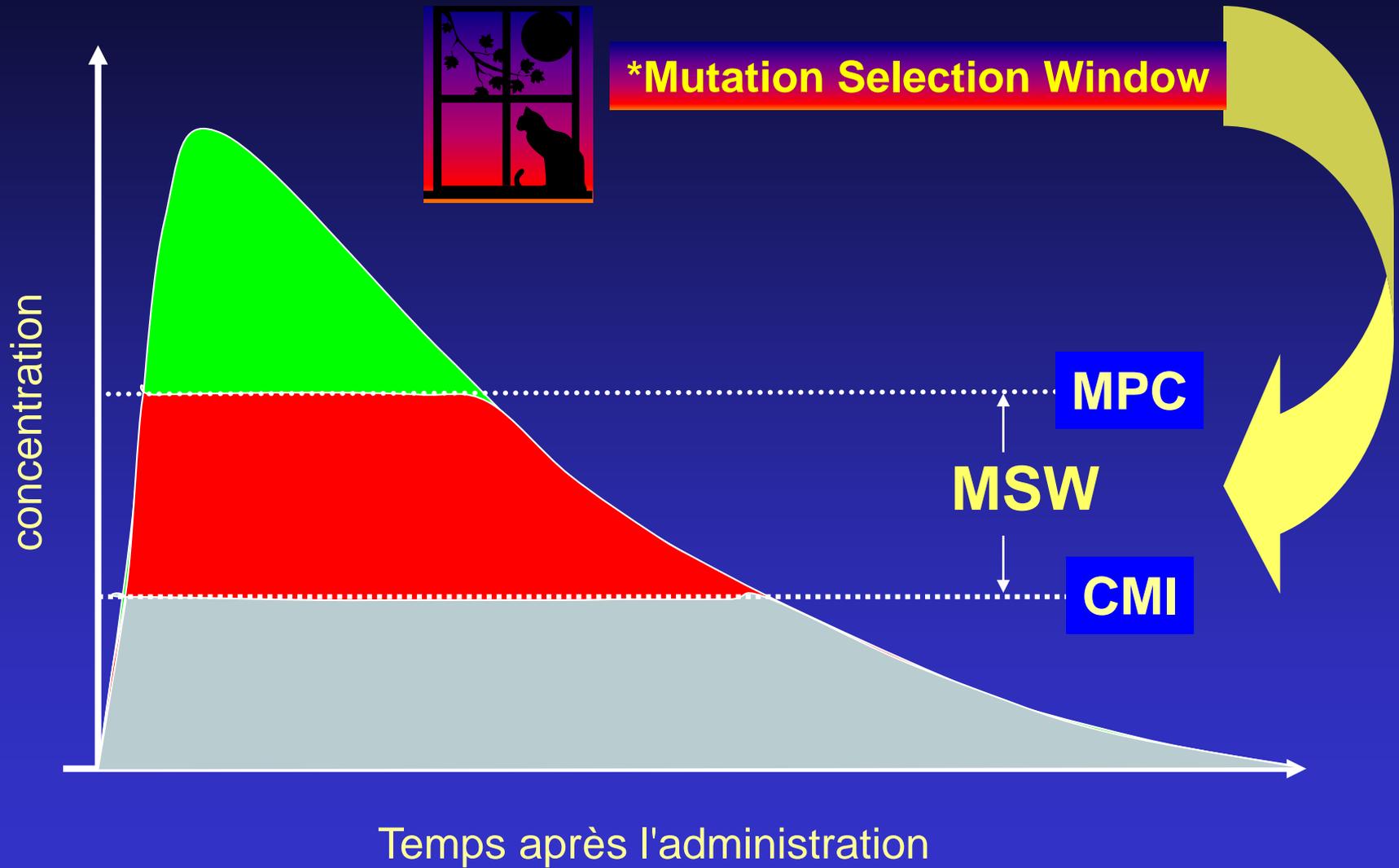
Dong *et al*; AAC 43:1756-1758

Concentration prévenant les mutations (MPC) ...



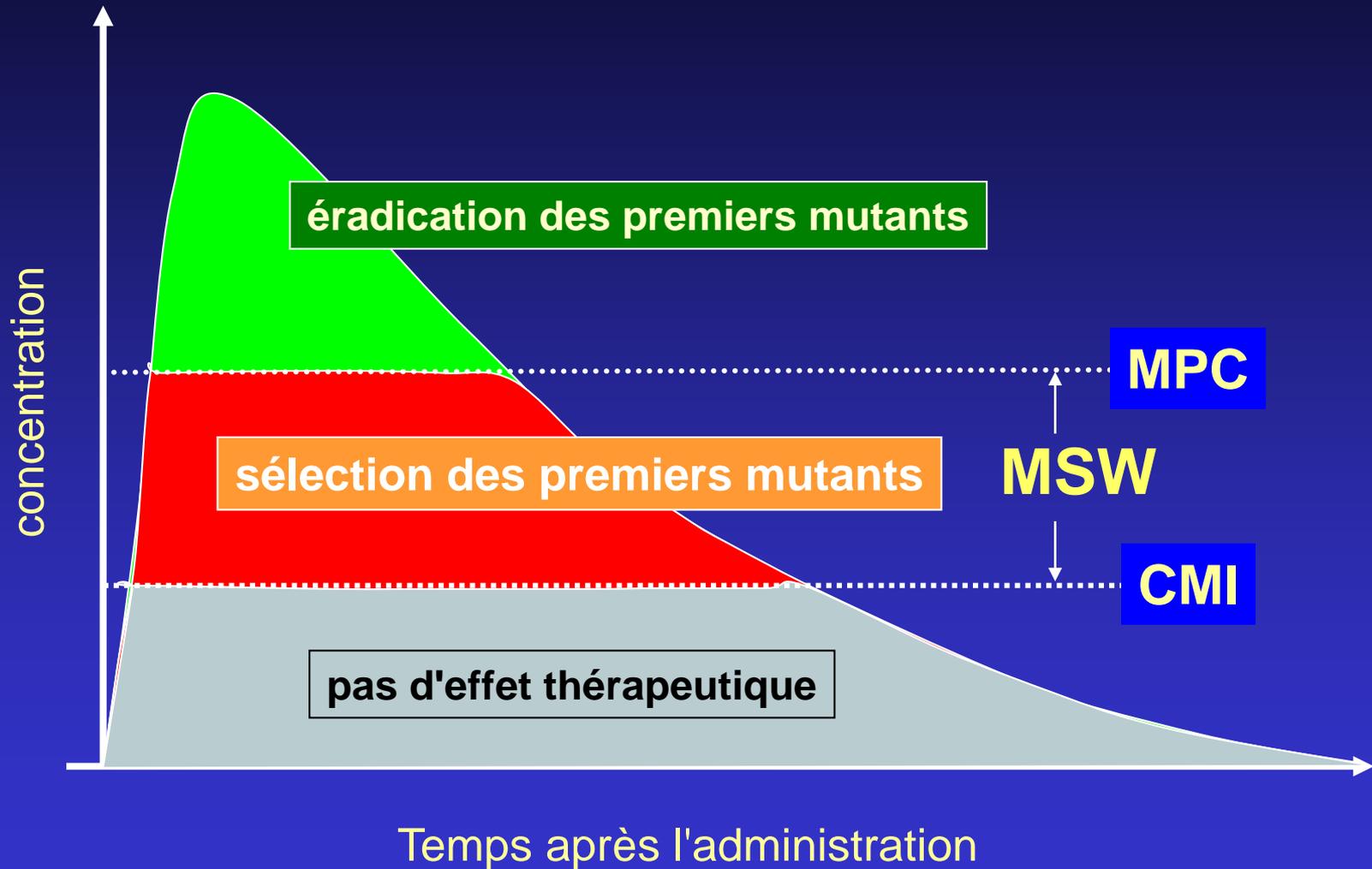
Dong *et al*; AAC 43:1756-1758

Fenêtre de sélection de mutations (MSW*)...



concept adapté de Drlica & Zhao, Rev. Med. Microbiol. 2004, 15:73-80

Fenêtre de sélection de mutations (MPC)...



concept adapté de Drlica & Zhao, Rev. Med. Microbiol. 2004, 15:73-80

PK/PD et MPC: rester au-dessus de la MPC pour éviter la sélection des mutants

| antibiotique | Dosage (unitaire) | C _{max} (mg/L) | MPC observée (mg/L) |
|----------------|----------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| norfloxacine | 400 | 1.2 * | ~ 2.0  |
| ciprofloxacine | 500 | 2.4 * | ~ 2.0  |
| ofloxacine | 200 | 1.5-3 *, + | ~ 5.0  |
| lévofloxacine | 500 | 5-6 *, + | ~ 8.0  |
| moxifloxacine | 400 | 4.5 * | ~ 2.0  |

* données pharmacocinétiques d'enregistrement

données de la littérature;

+ première dose et équilibre

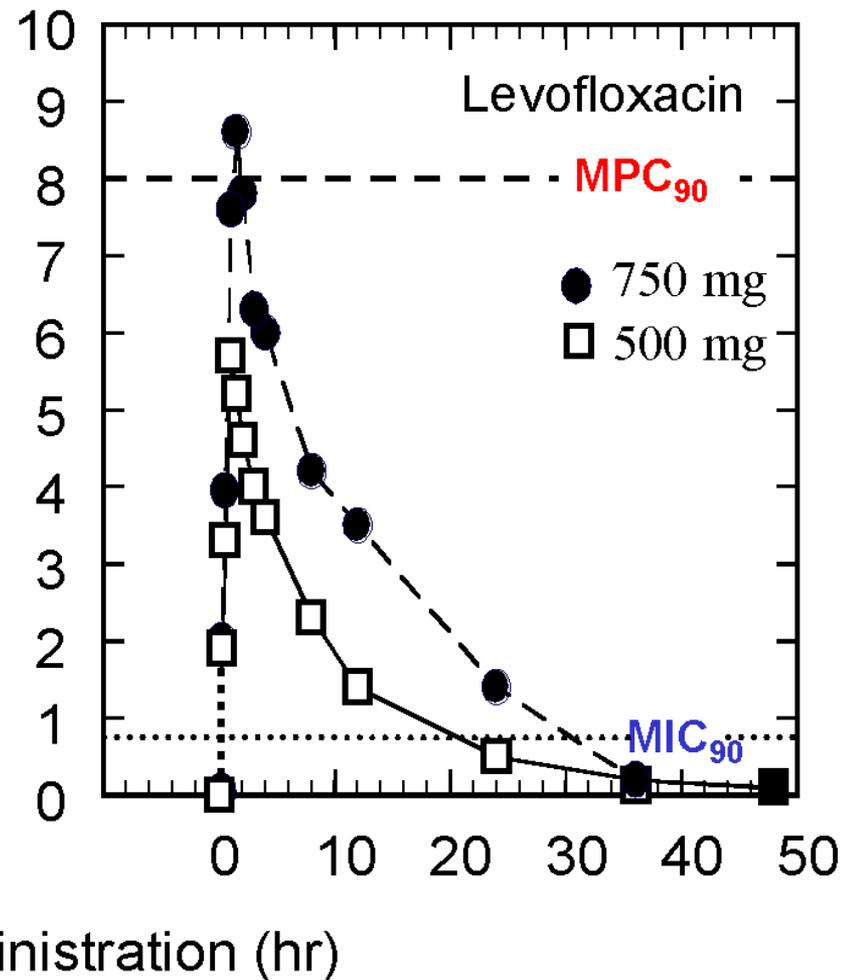
dû à la présence du C8-methoxy

MPC et lévofloxacine en pratique...

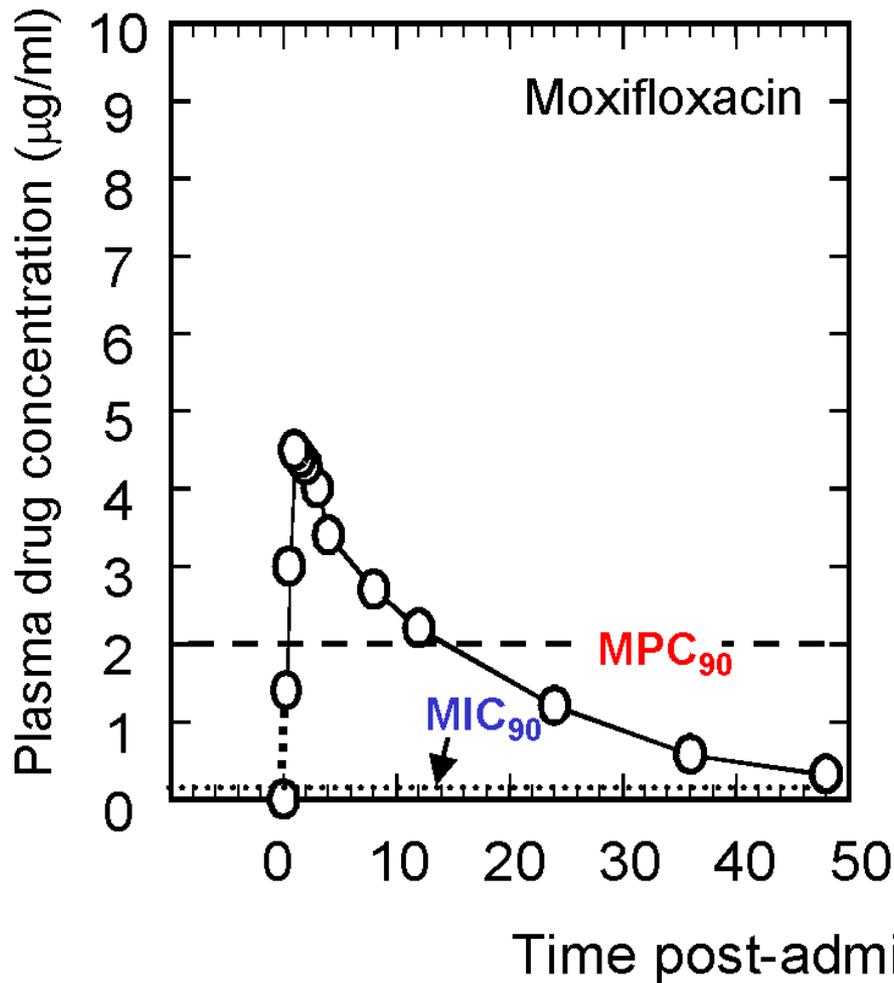
Pour la lévofloxacine,
la concentration sérique reste
> MIC pendant 20 h
MAIS est toujours < MPC
vis-à-vis du pneumocoque



**Risque de sélection de
résistance non négligeable !**



MPC et moxifloxacin en pratique ...



Par contre, pour la moxifloxacin, le taux sérique dépasse la MPC pendant au moins 14h vis-à-vis du pneumocoque



Moins de risques de sélection de résistance

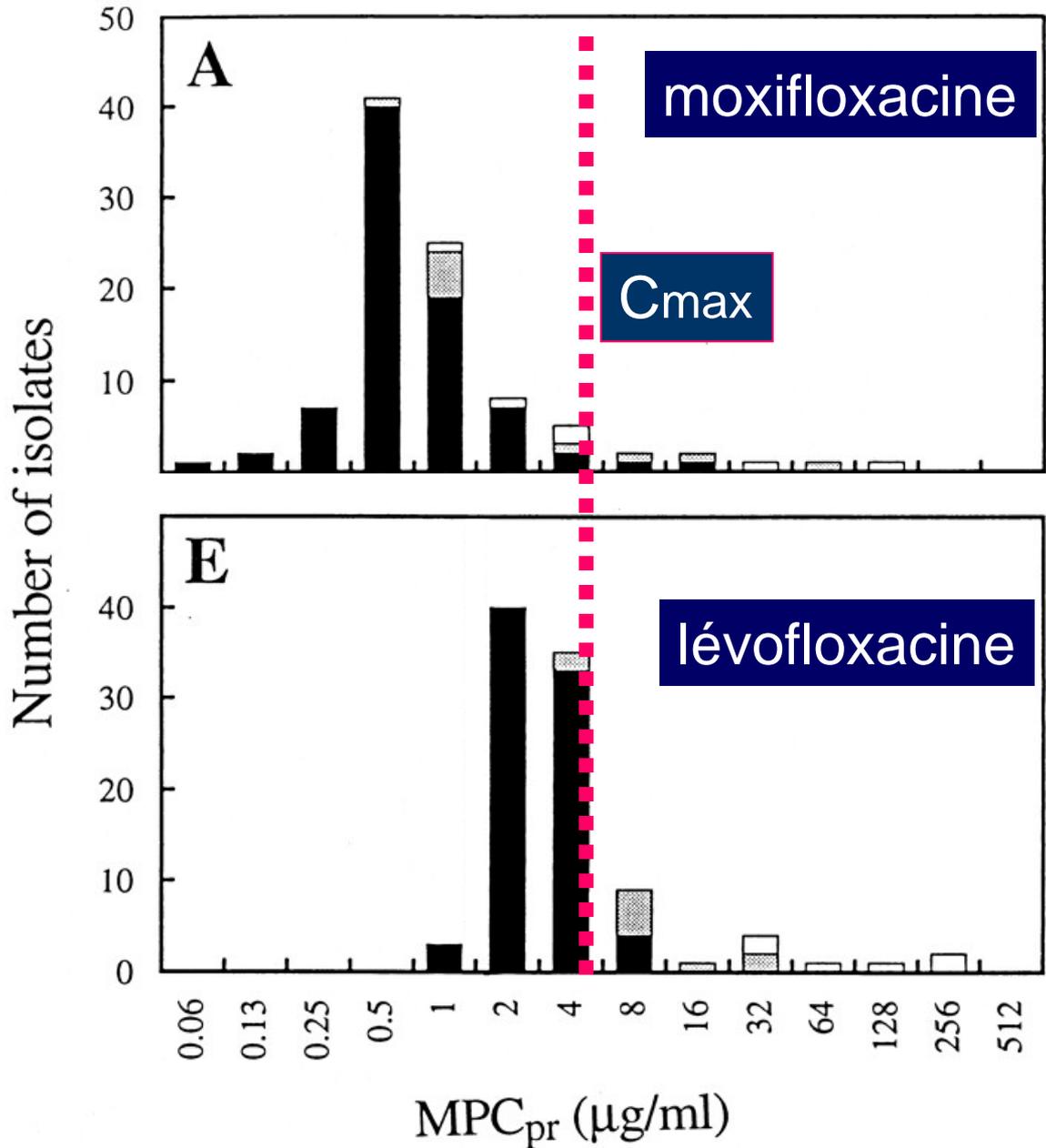
PK/PD et MPC: application aux pneumocoques

Le C_{max} de la
moxifloxacine
dépasse largement
la MPC

Distribution of *S. pneumoniae* isolates with respect to MPC. White areas: isolates containing parC mutations known to confer resistance; solid regions: unsequenced isolates.

Panels: A, moxifloxacine; E, lévofloxacine.

From Blondeau et al., AAC, 2001, 45:433-8.

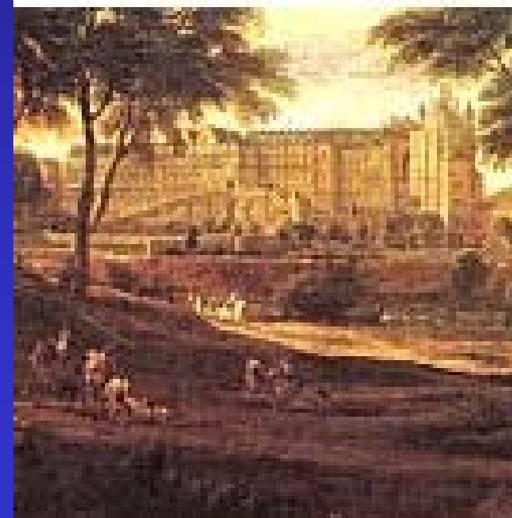


Un exercice avec les fluoroquinolones...

Prévention de la
résistance et efficacité:

- * $\text{pic} / \text{CMI} > 10$
et/ou $> \text{MPC}$

- * $\text{ASC} / \text{CMI} > 100$
(sujet non totalement
immunocompétent)



$ASC_{24h} / CMI = 125$ **ET** $Pic / CMI > 10$ comme paramètres fixant la limite de sensibilité aux FQ

| FQ | Dose (mg/24h) | Pt crit. PK/PD (mg/L) | |
|---------------|---------------|---------------------------------|---------------|
| | | sur base du rapport ASC/CMI * | pic / CMI ‡ |
| norfloxacin | 800 | 0.1 | 0.2 |
| ciprofloxacin | 1000 | 0.4 | 0.2 |
| ofloxacin | 800 | 0.4-0.8 | 0.6 - 0.8 |
| lévofloxacin | 500 | 0.5 | 0.4 - 0.5 |
| moxifloxacin | 400 | 0.5 | 0.5 |

* sur base des ASC correspondant aux doses de 24h

‡ sur base des C_{max} correspondant aux doses unitaires recommandées

$ASC_{24h} / CMI = 125$ **ET** $Pic / CMI > 10$ comme paramètres fixant la limite de sensibilité aux FQ

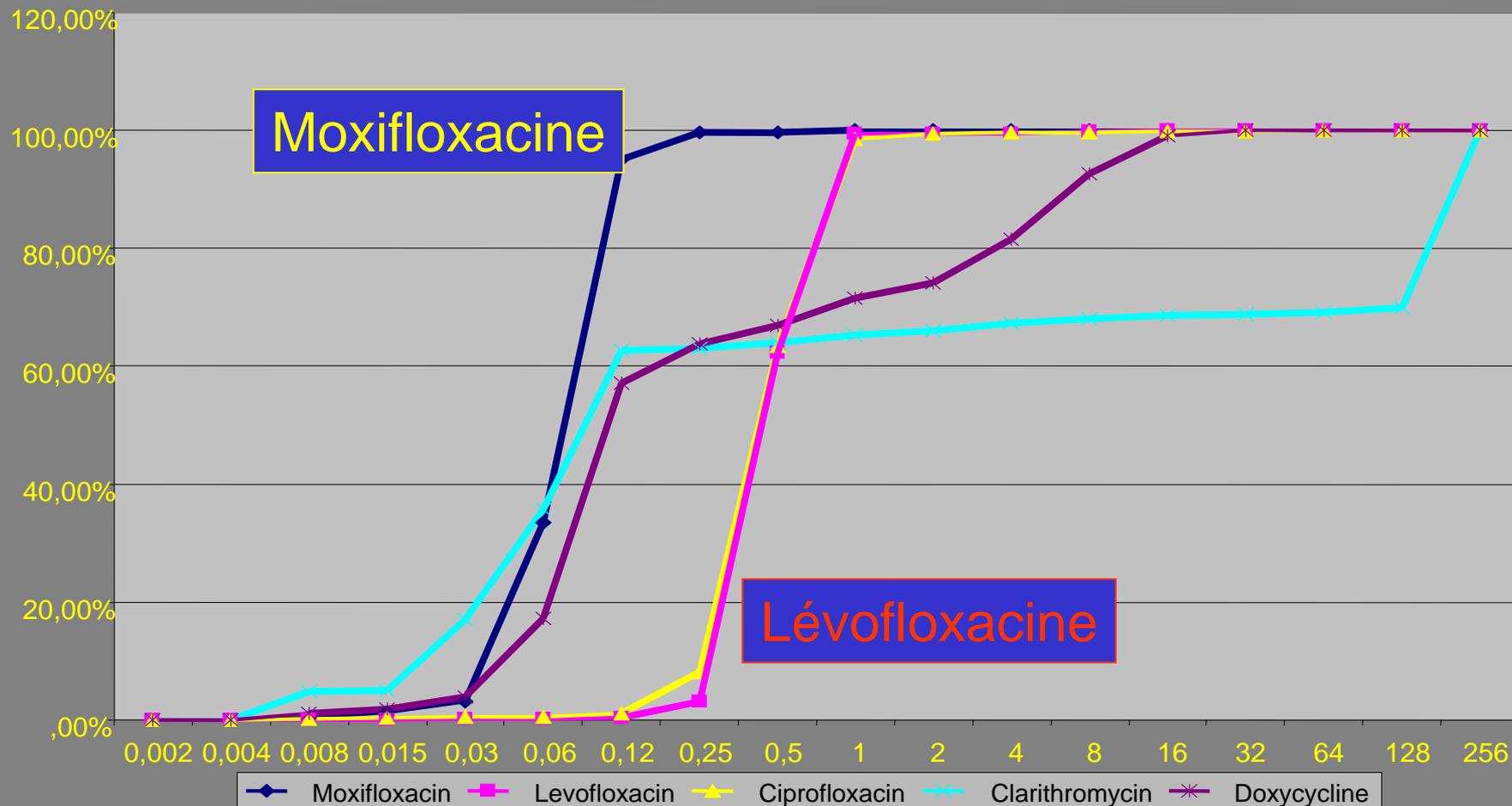
| FQ | Dose (mg/24h) | Pt crit. PK/PD (mg/L) sur base du rapport | | NCCLS Bkpt (mg/L) |
|---------------|------------------|----------------------------------------------|-------------|-------------------------|
| | | ASC/CMI * | pic / CMI ‡ | |
| norfloxacin | 800 | 0.1 | 0.2 | 4 |
| ciprofloxacin | 1000 | 0.4 | 0.2 | 1 |
| ofloxacin | 800 | 0.4-0.8 | 0.6 - 0.8 | 2 |
| lévofloxacin | 500 | 0.5 | 0.4 - 0.5 | 2 |
| moxifloxacin | 400 | 0.5 | 0.5 | 2 |

* sur base des ASC correspondant aux doses de 24h

‡ sur base des C_{max} correspondant aux doses unitaires recommandées

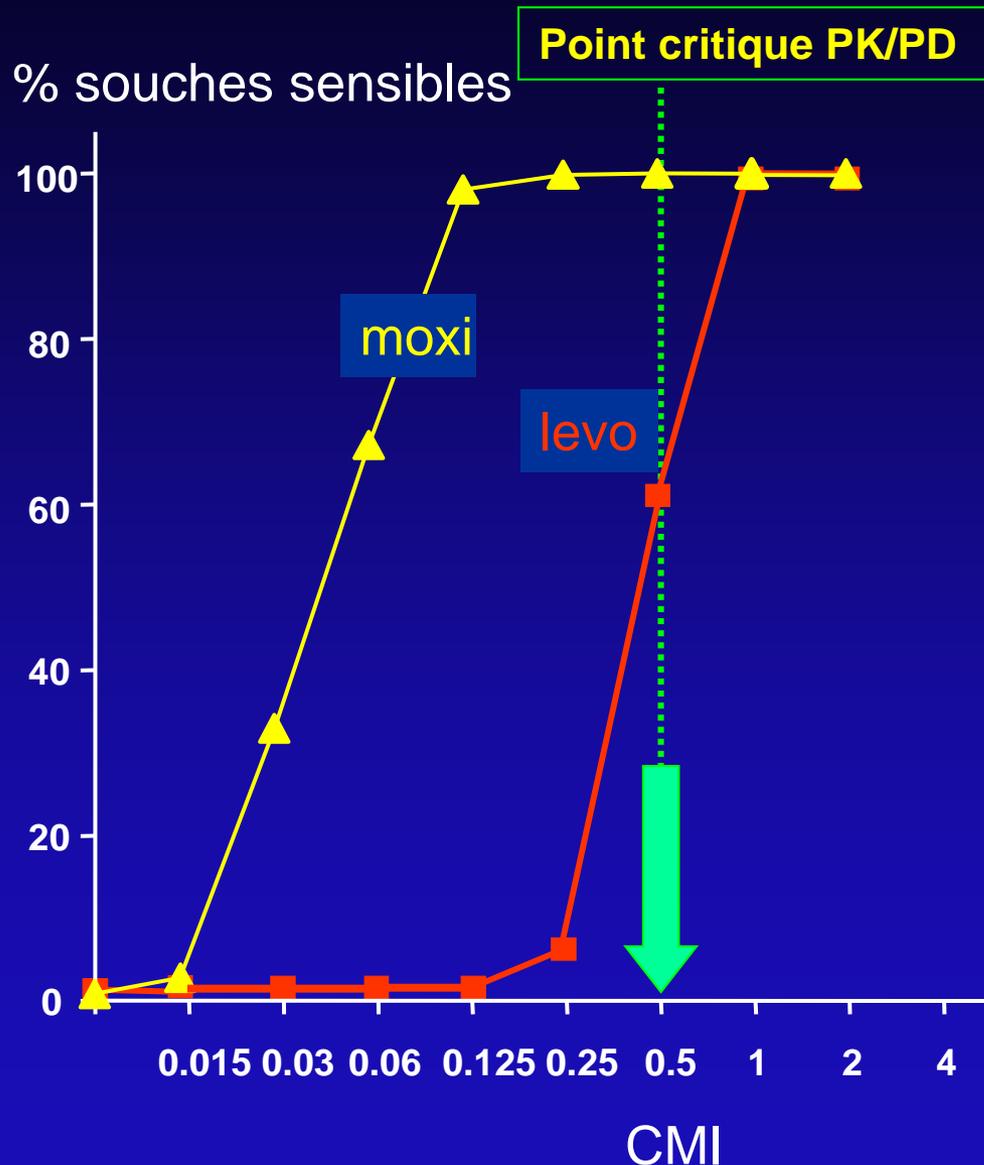
Distribution cumulative des CMI de *S. pneumoniae* en Belgique

S.pneumoniae 2a



J.Verhaegen et al. ECCMID 2003

Application aux pneumocoques en Belgique



Lévofloxacine 500 mg
1X /jour

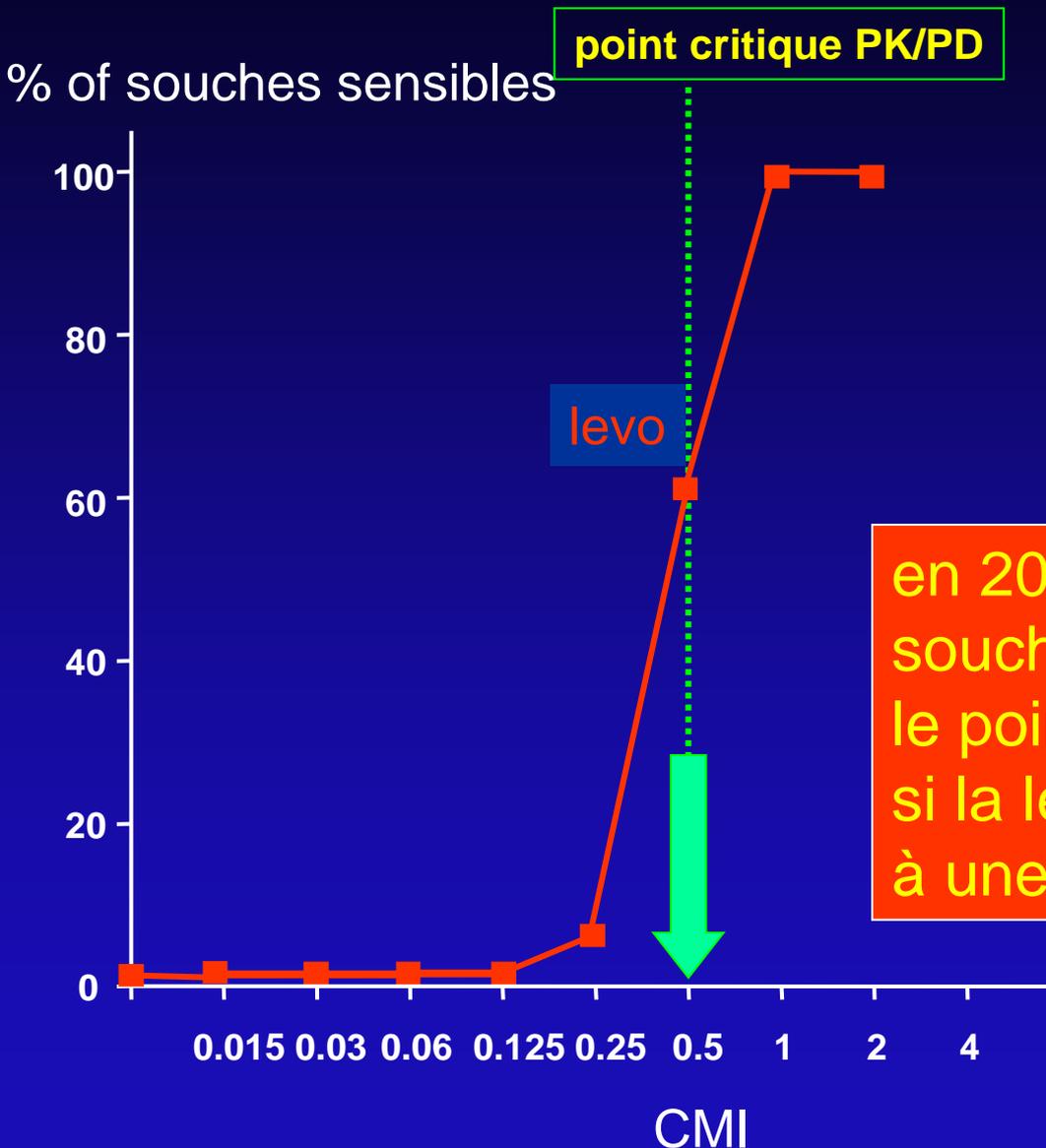
- ASC [(mg/l)xh] 47
- pic [mg/l] 5
- * CMI_{max} < 0.5

Moxifloxacine 400 mg
1X/jour

- ASC [(mg/l)xh] 48
- pic [mg/l] 4.5
- * CMI_{max} < 0.5

CMI data: J. Verhaegen et al., 2003

Application aux pneumocoques en Belgique



Lévofloxacine 500 mg

1X /jour

• ASC [(mg/l)xh] 47

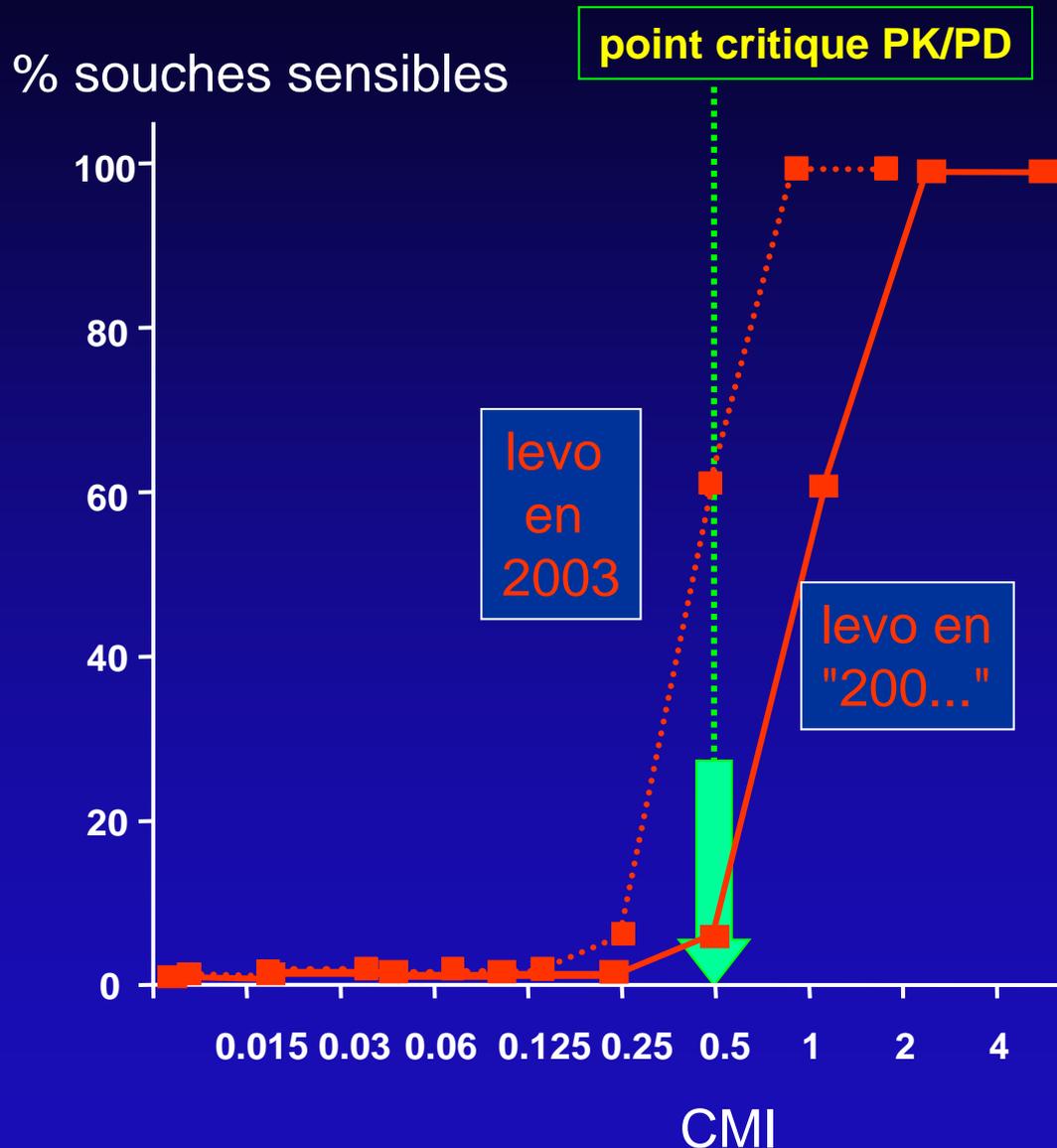
• pic [mg/l] 5

* CMI_{max} < 0.5

en 2003, environ 40 % des souches belges dépassent le point critique PK/PD si la lévofloxacine est utilisée à une dose de 500 mg

CMI data: J. Verhaegen et al., 2003

Pourquoi craignons-nous une émergence de résistance rapide des pneumocoques à la lévofloxacine en Belgique ?



Lévofloxacine 500 mg

1X /jour

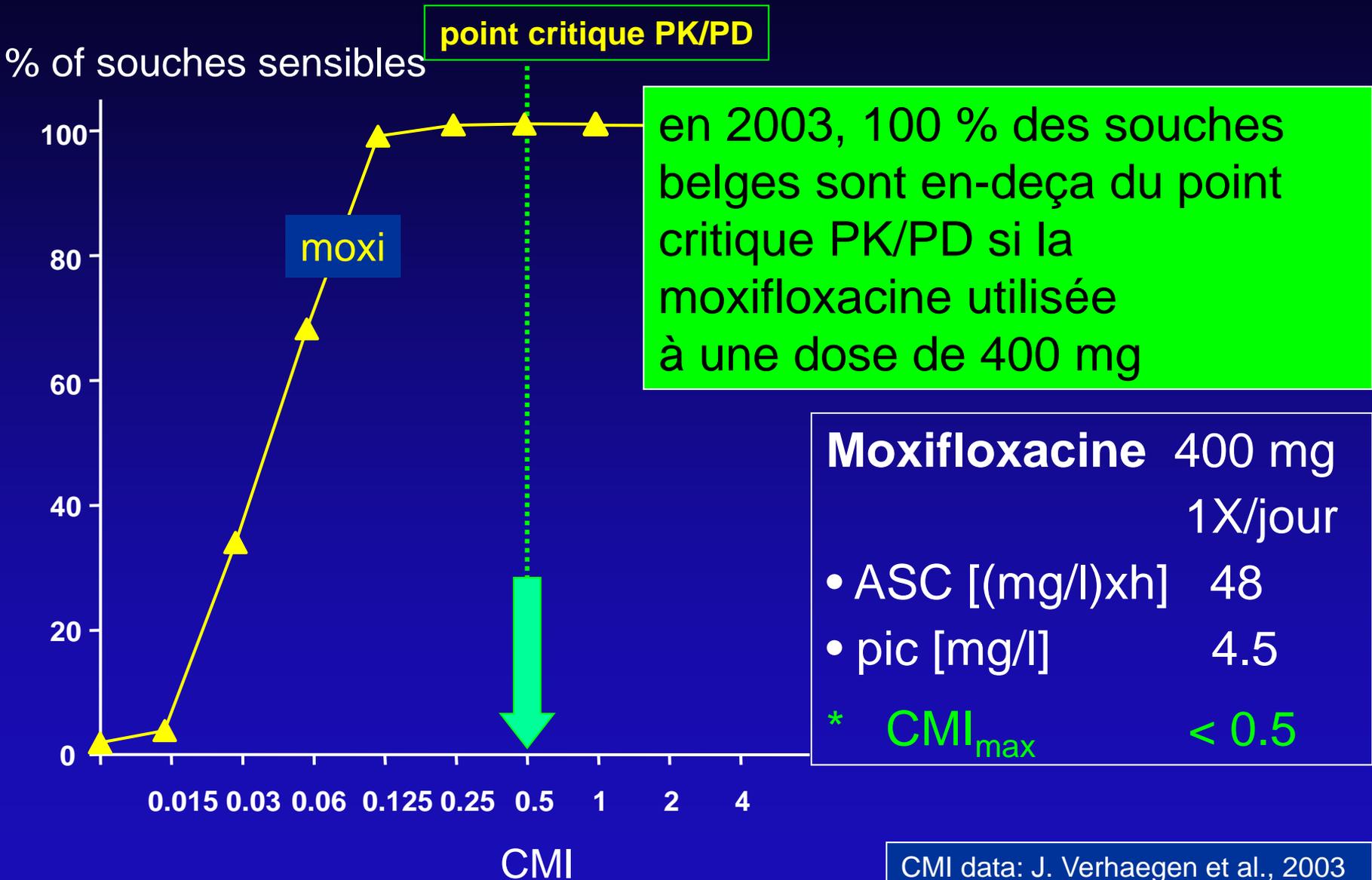
• ASC [(mg/l)xh] 47

• pic [mg/l] 5

* CMI_{max} < 0.5

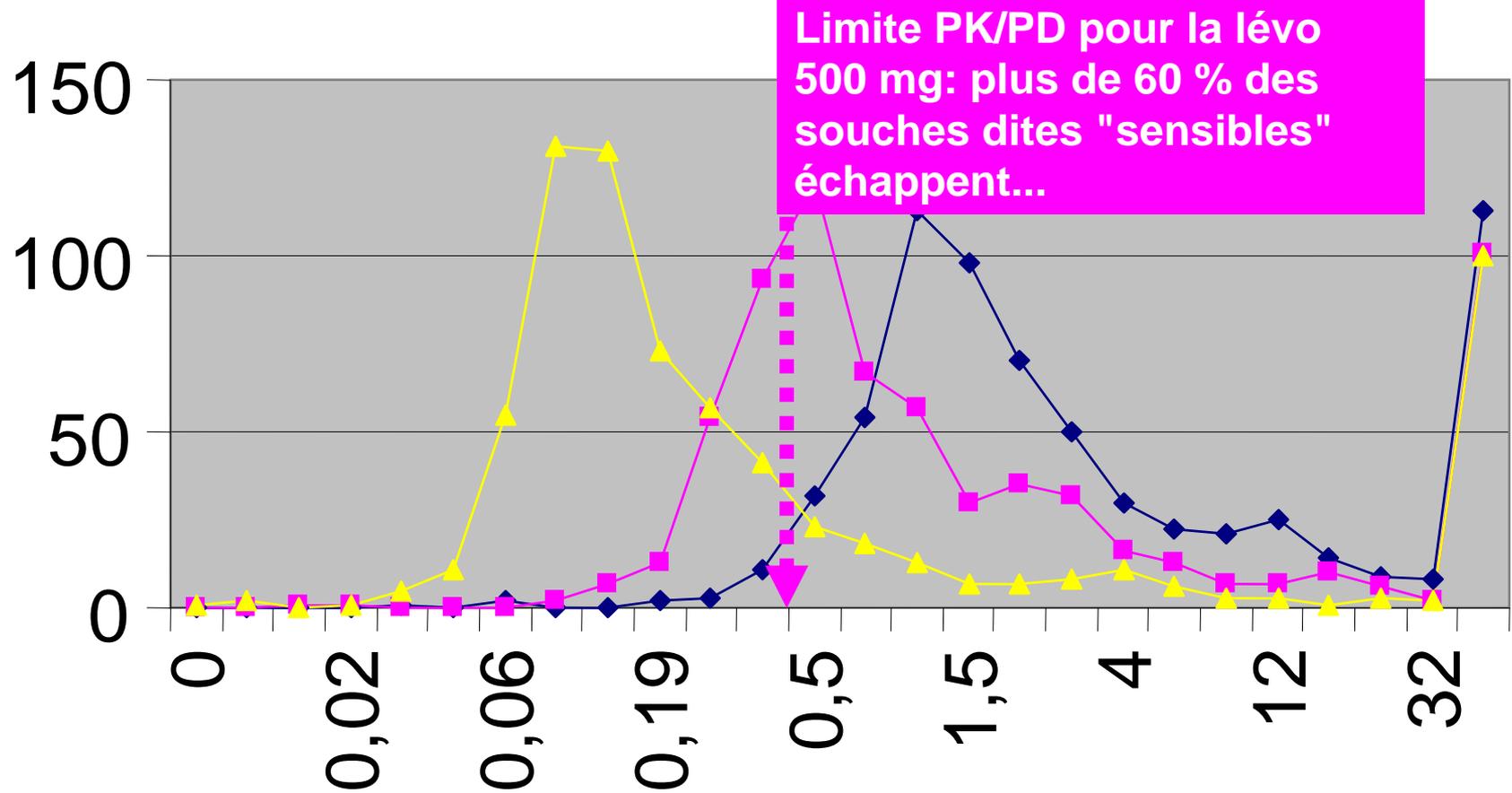
Pour une diminution de sensibilité d'une dilution seulement par rapport aux valeurs de 2003, 95% des souches seront au-delà du point critique PK/PD ... sauf si la dose est doublée ...

Application aux pneumocoques en Belgique ...



Pouvons-nous faire l'exercice pour *P. aeruginosa* ?

Distribution des CMI de *P. aeruginosa*

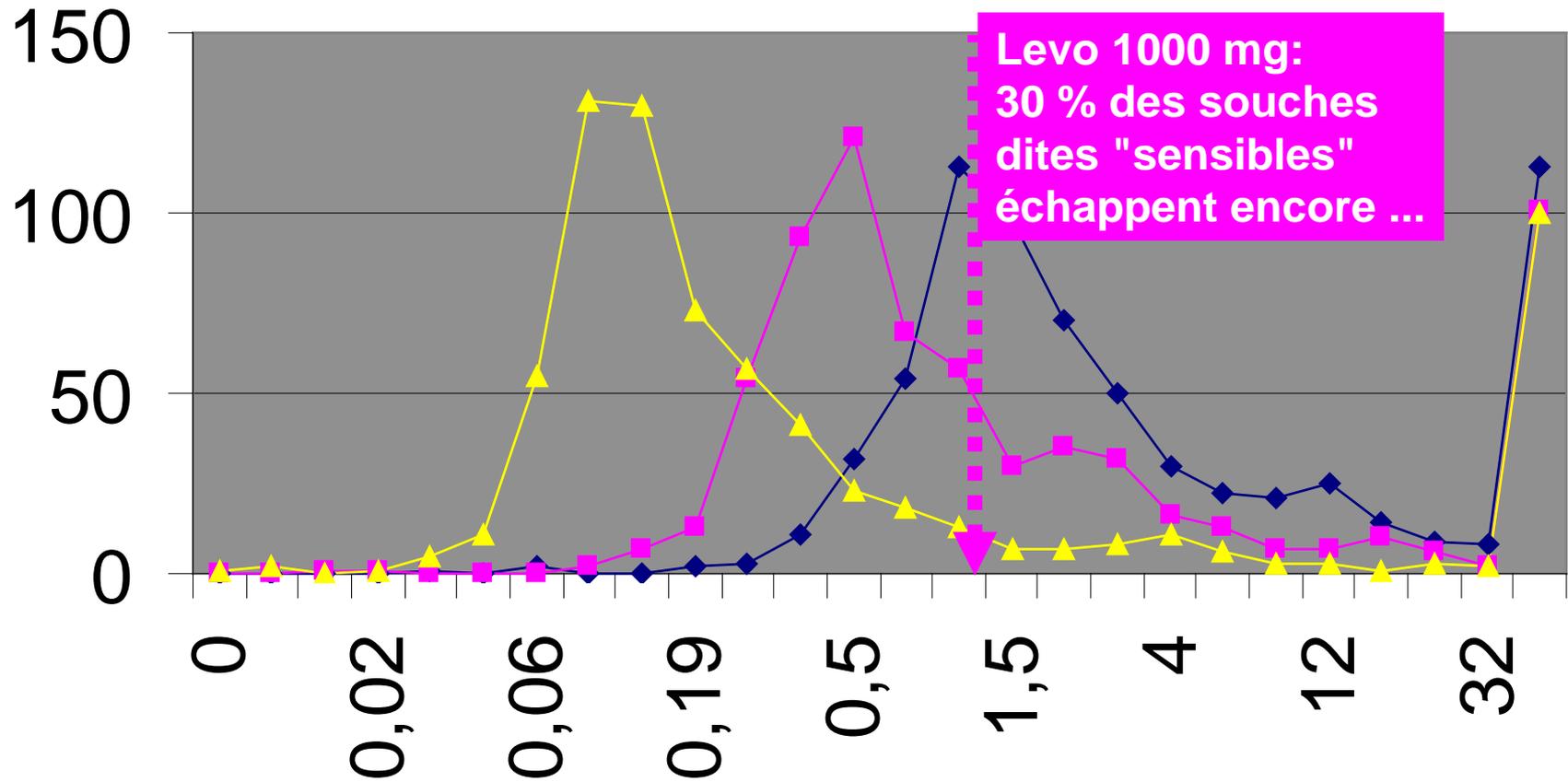


J. van Eldere, 2003

◆ oflox ■ levo ▲ cipro

Pouvons-nous faire l'exercice en Belgique ?

Distribution des CMI de *Ps. aeruginosa*



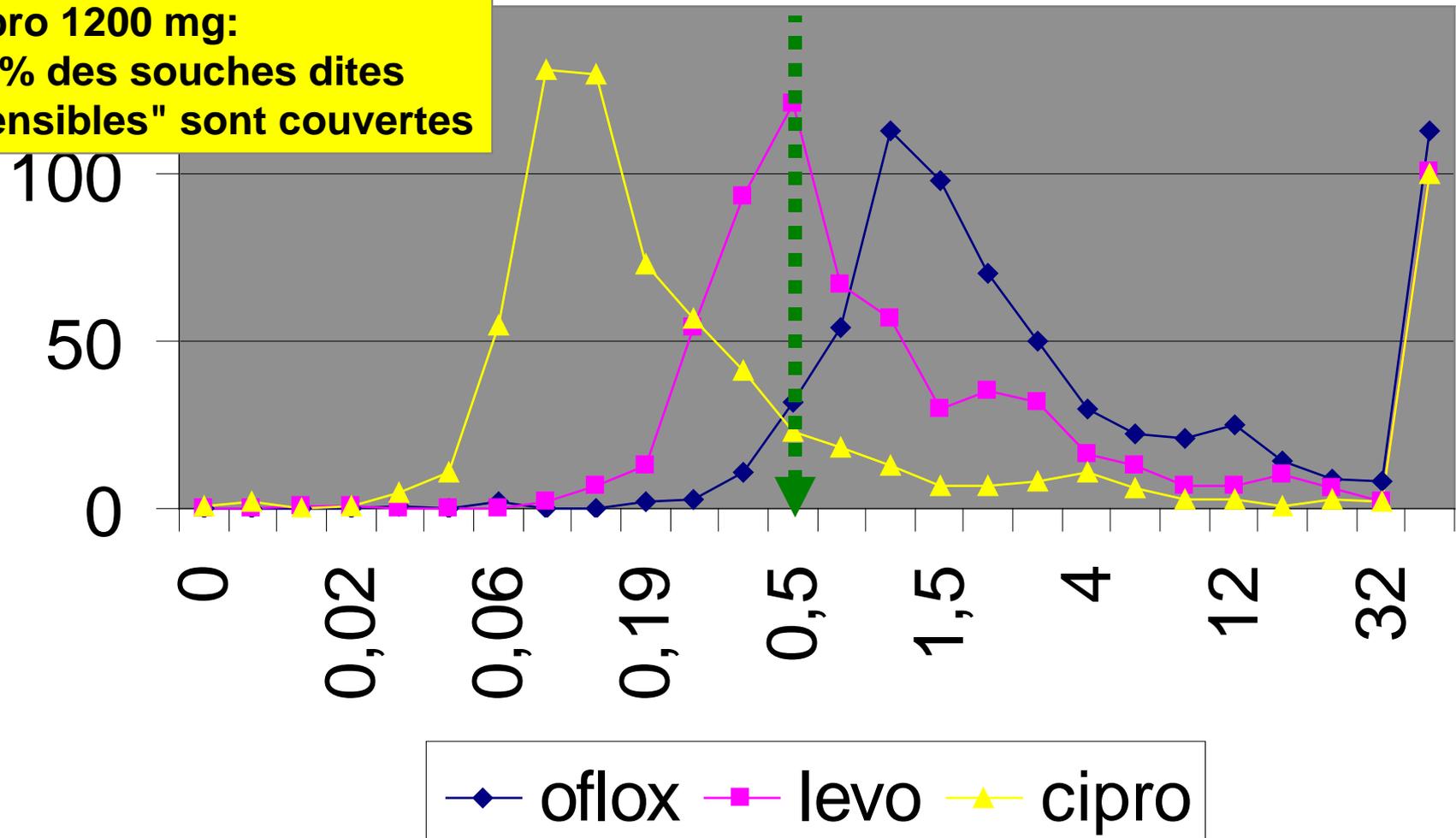
J. van Eldere, 2003

◆ oflox ■ levo ▲ cipro

Pouvons-nous faire l'exercice en Belgique ?

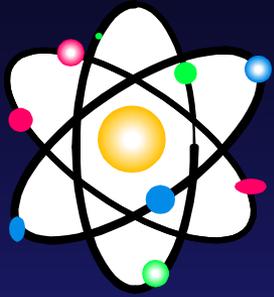
Distribution des CMI de *Ps. aeruginosa*

Cipro 1200 mg:
85 % des souches dites
"sensibles" sont couvertes

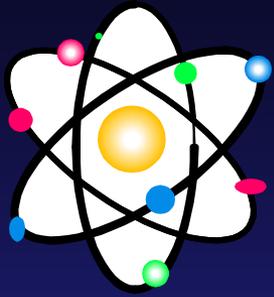


Bases rationnelles au choix d'une quinolone ...

- Connaître l'épidémiologie locale
 - **distributions de CMI ...**
- calcul du profil PK nécessaire pour une activité optimale sur > 90 % des germes visés (en termes d'ASC et de pic)
 - **tenir compte d'une marge de sécurité (MPC ...)**
- Comparer les propositions ...



de la science.



de la science_au patient



à suivre...

