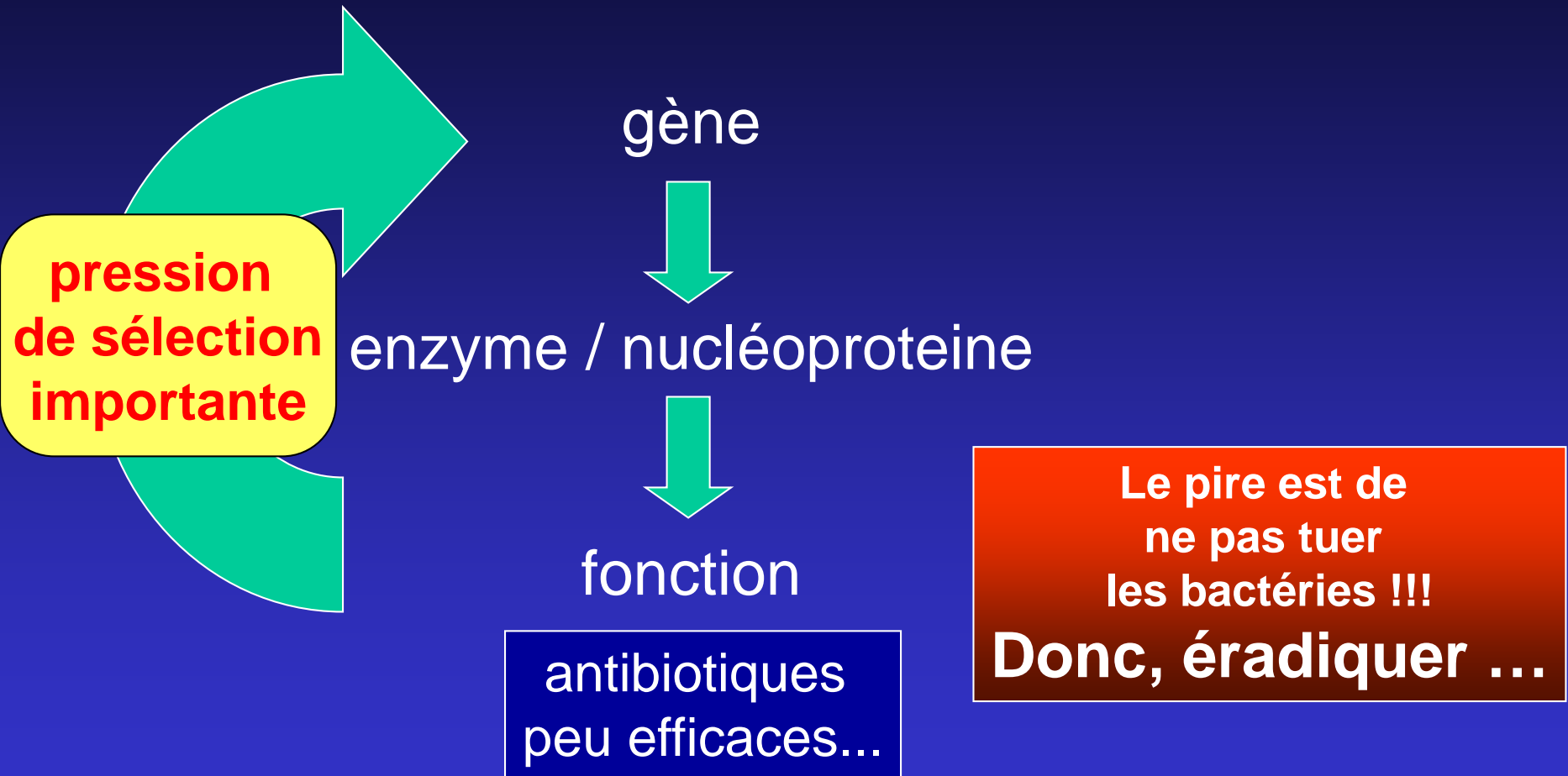


# PK/PD et résistance: comment la combattre ?



- 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

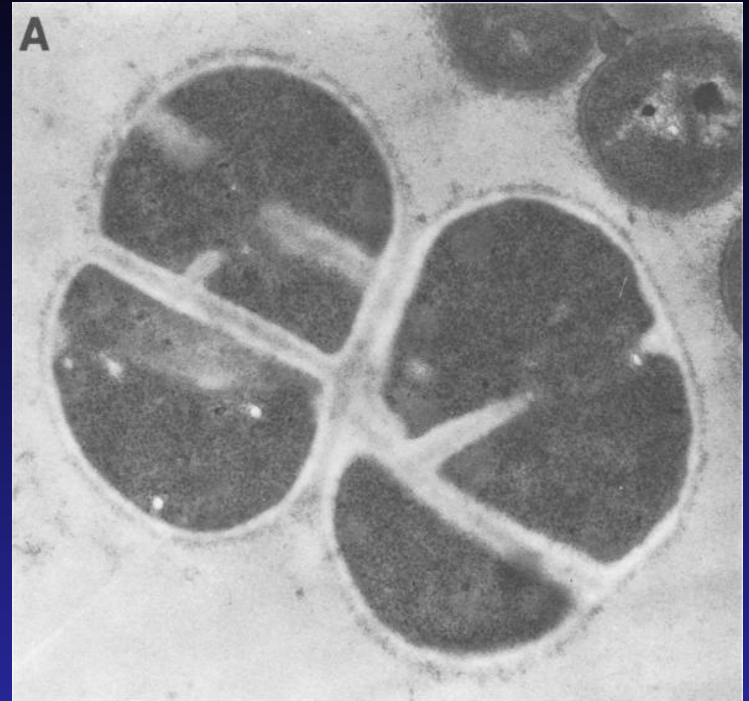
VICTOR LORIAN,\* ALEXANDRA WALUSCHKA, AND YEHUD KIM

*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

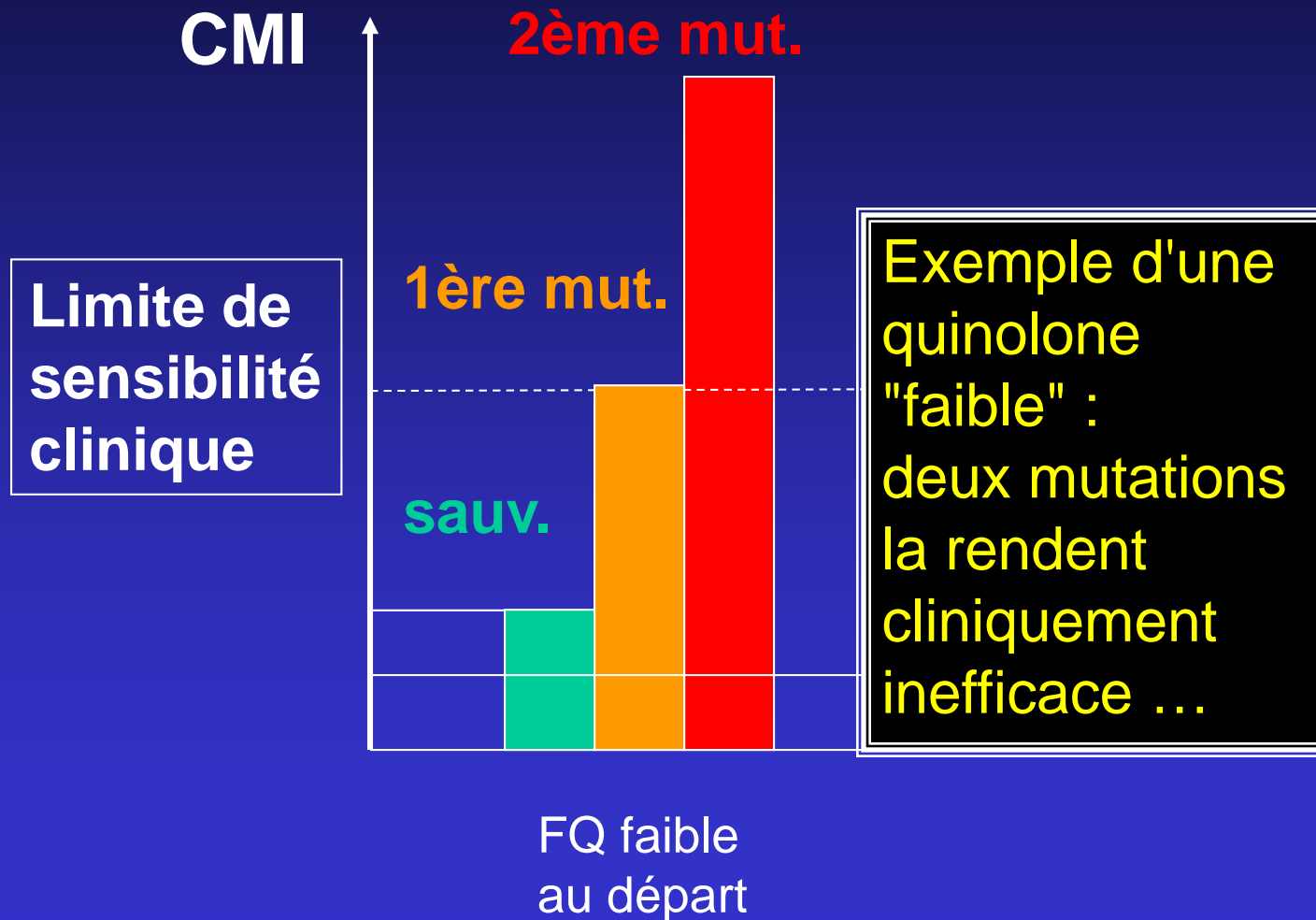
Filaments of *Klebsiella pneumoniae* were observed by Gram stain in the sputum of a patient with a respiratory infection who was treated with half the usual dose of cefazolin. Identical filaments were observed in vitro when this strain was incubated with subminimum inhibitory concentrations of cefazolin. 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 ...

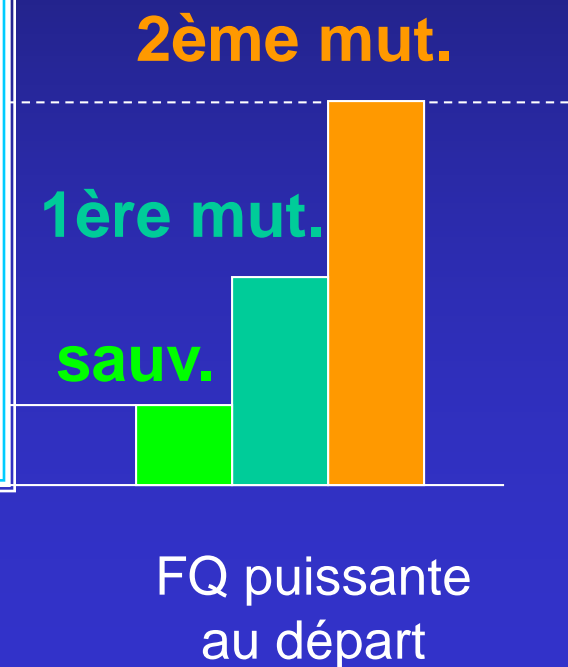


Par contre, les antibiotiques puissants garderont une activité même sur des souches ayant déjà acquis une mutation...

**CMI**

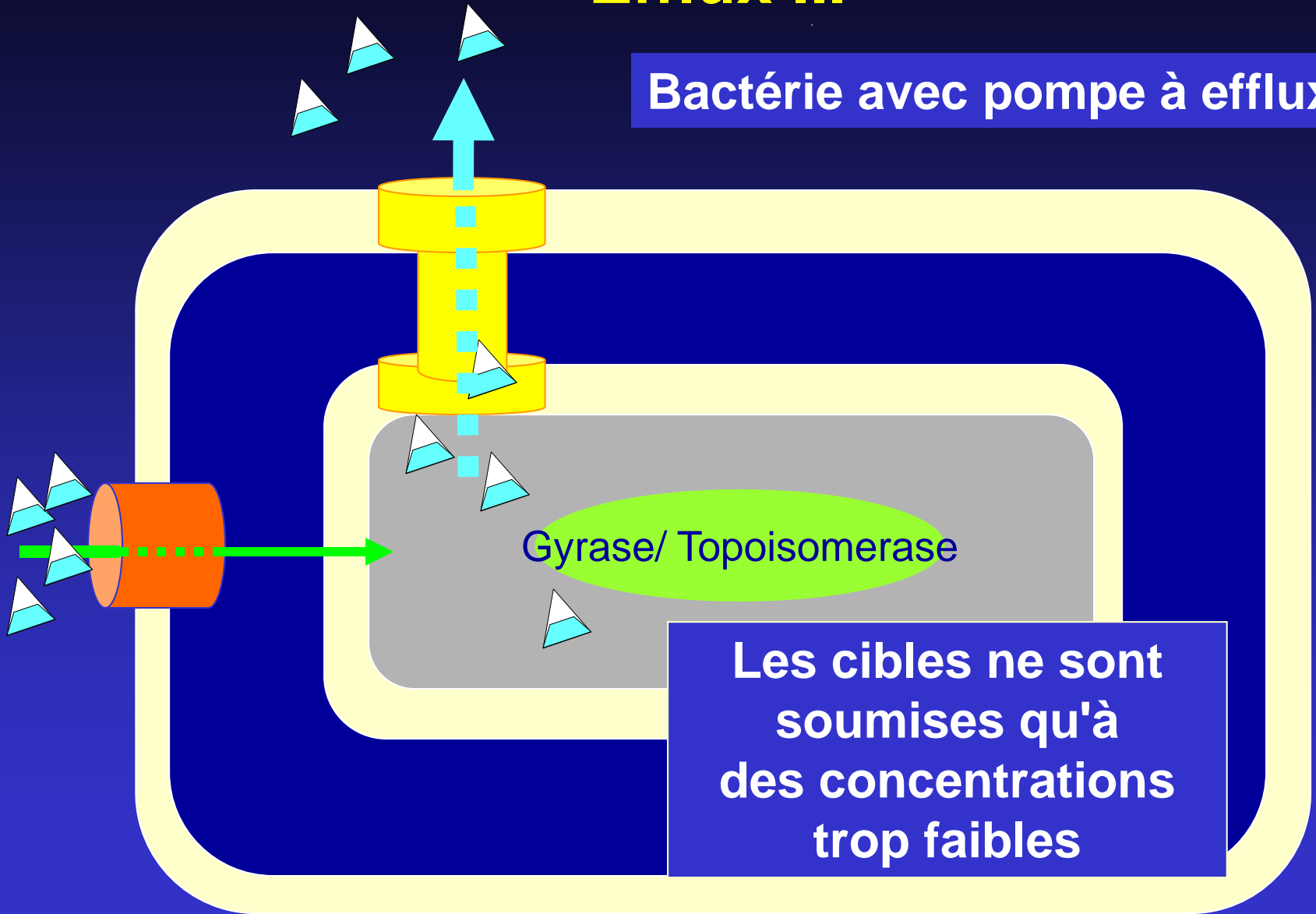
**Limite de  
sensibilité**

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



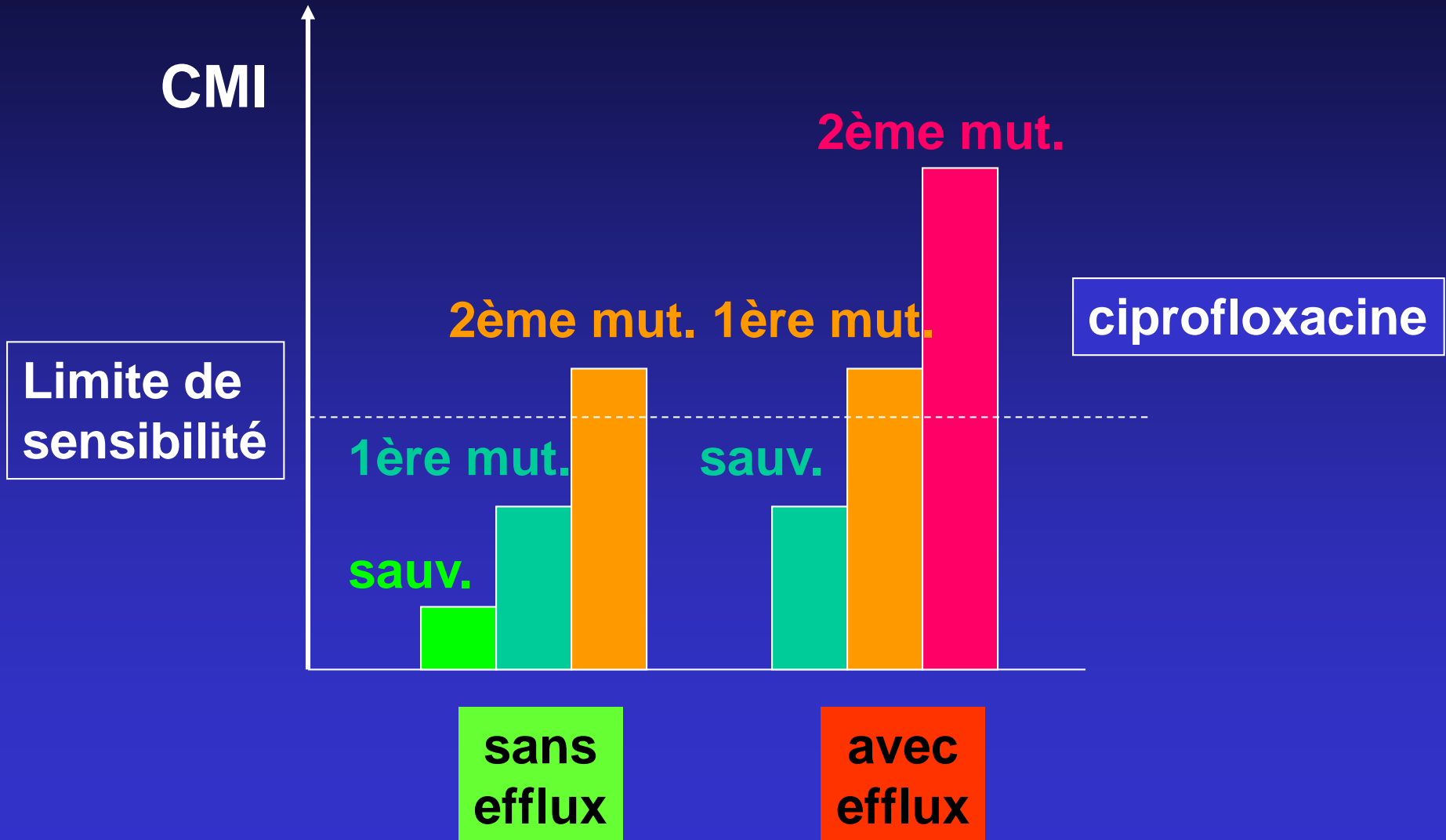
# Efflux ...

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 ...



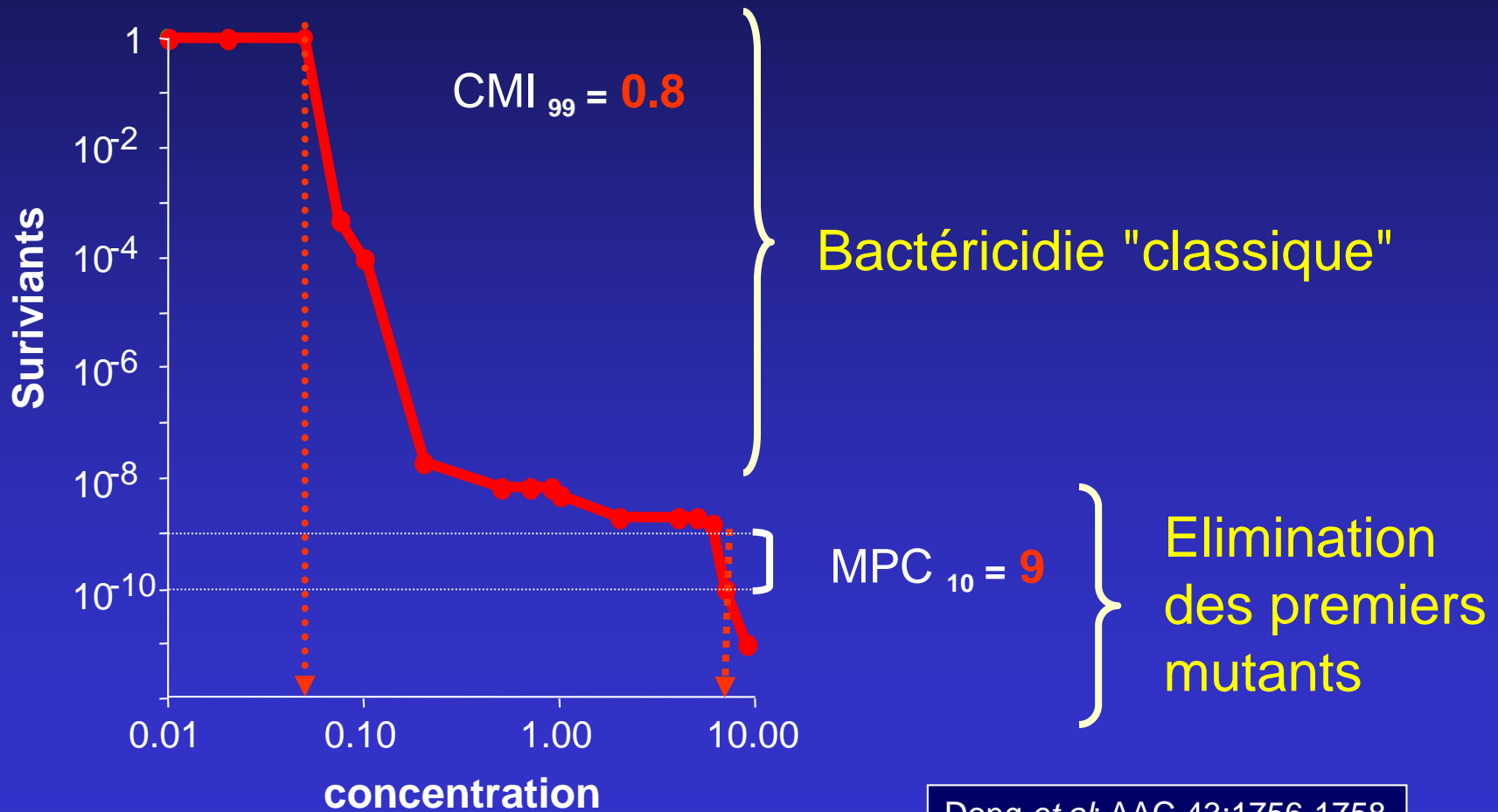


# Les quatres raisons pour éradiquer ...

- 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 !)

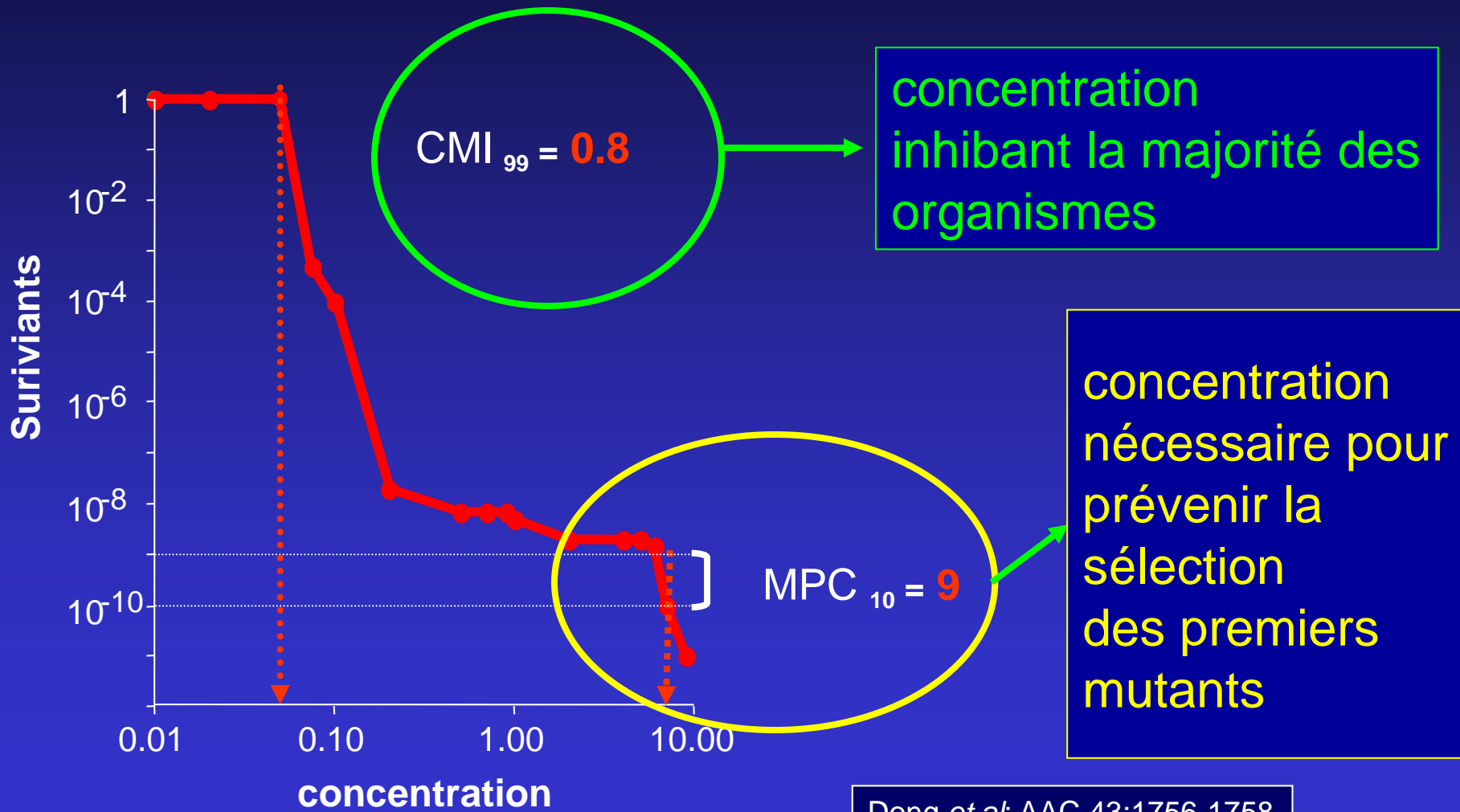
# Concentration prévenant les mutations (Mutation Preventing Concentration [MPC]) ...

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



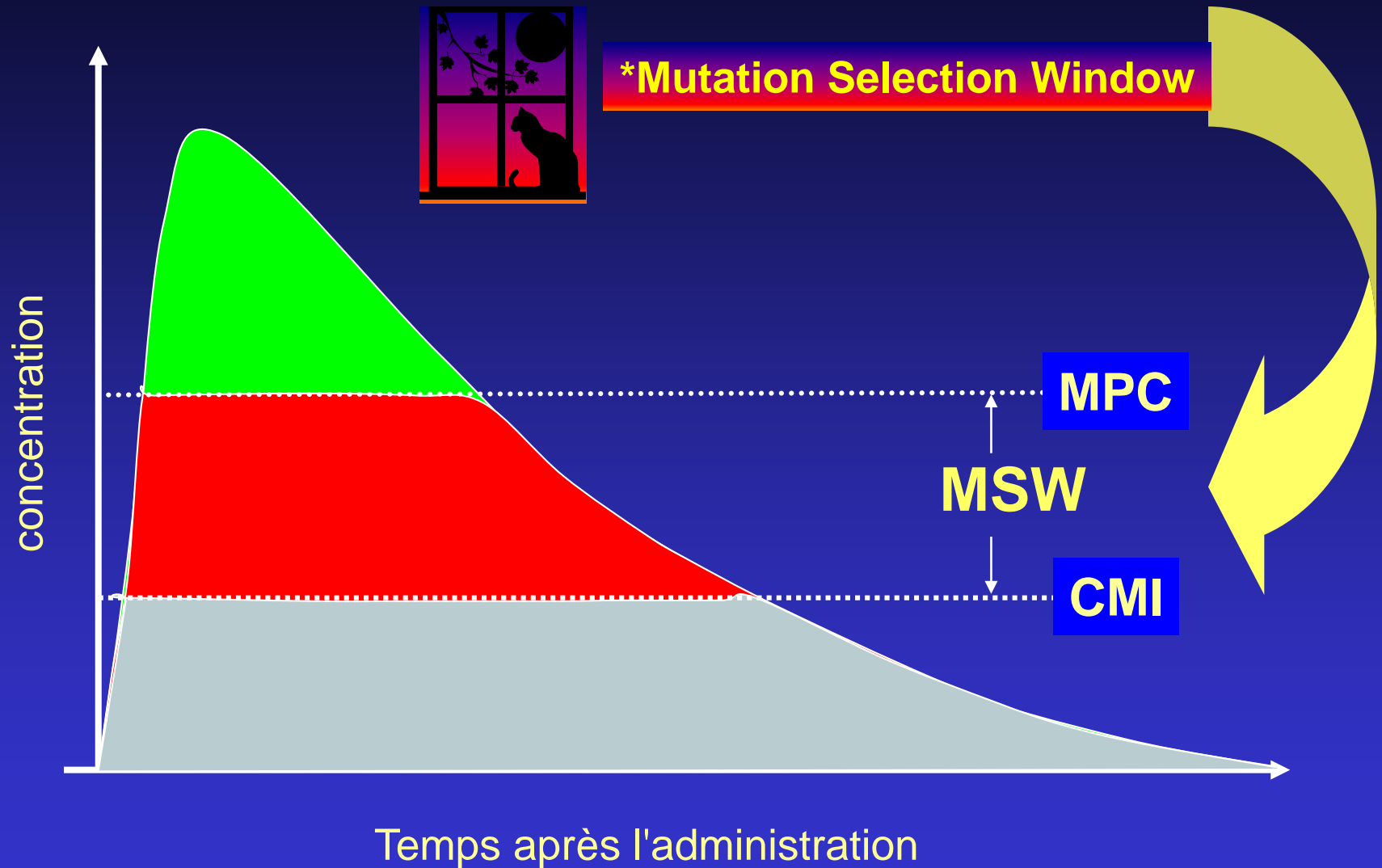
Dong et al; AAC 43:1756-1758

# Concentration prévenant les mutations (MPC) ...



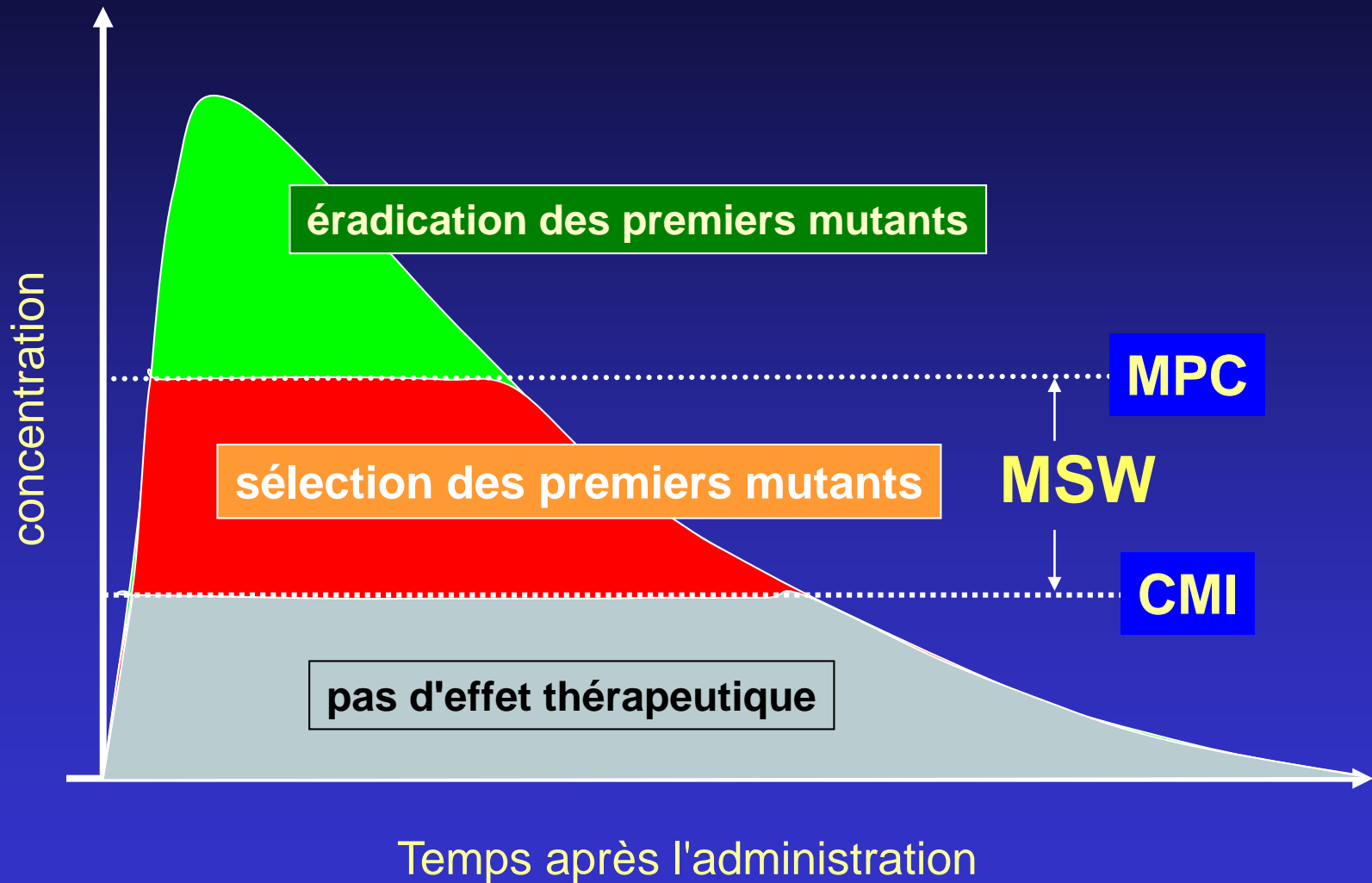
Dong *et al*; AAC 43:1756-1758

# 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 <sub>max</sub> (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

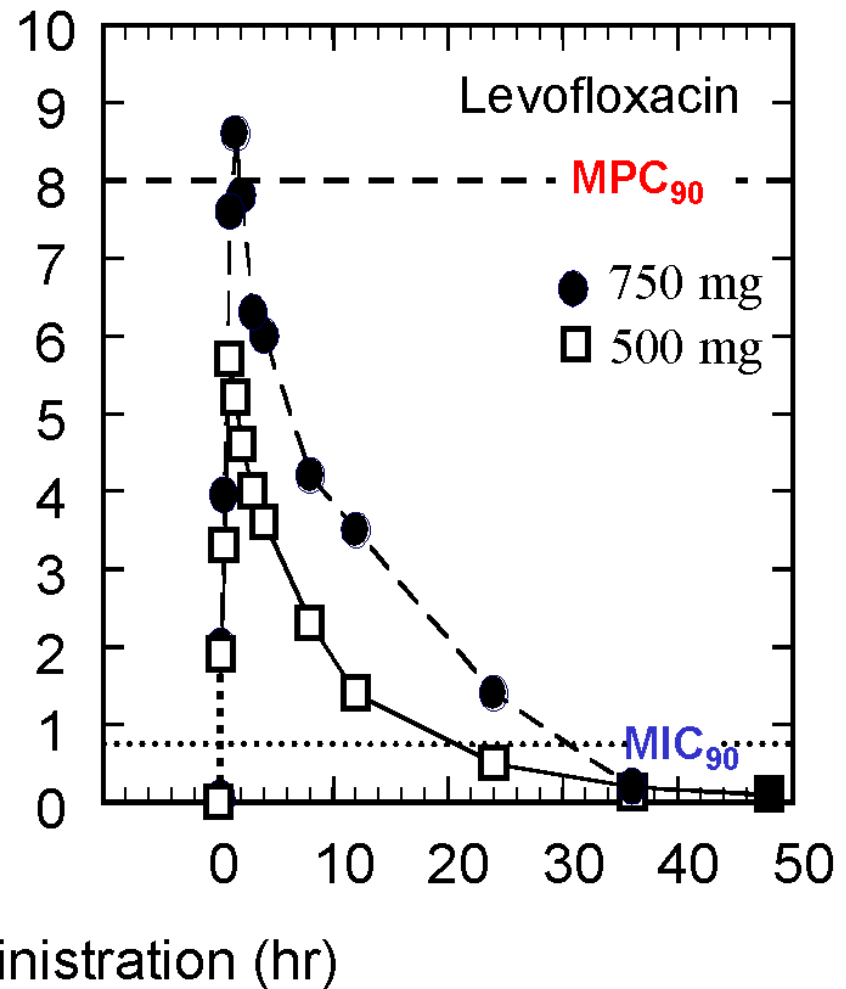
dû à la présence du C8-methoxy

# MPC et lévofloxacine en pratique...

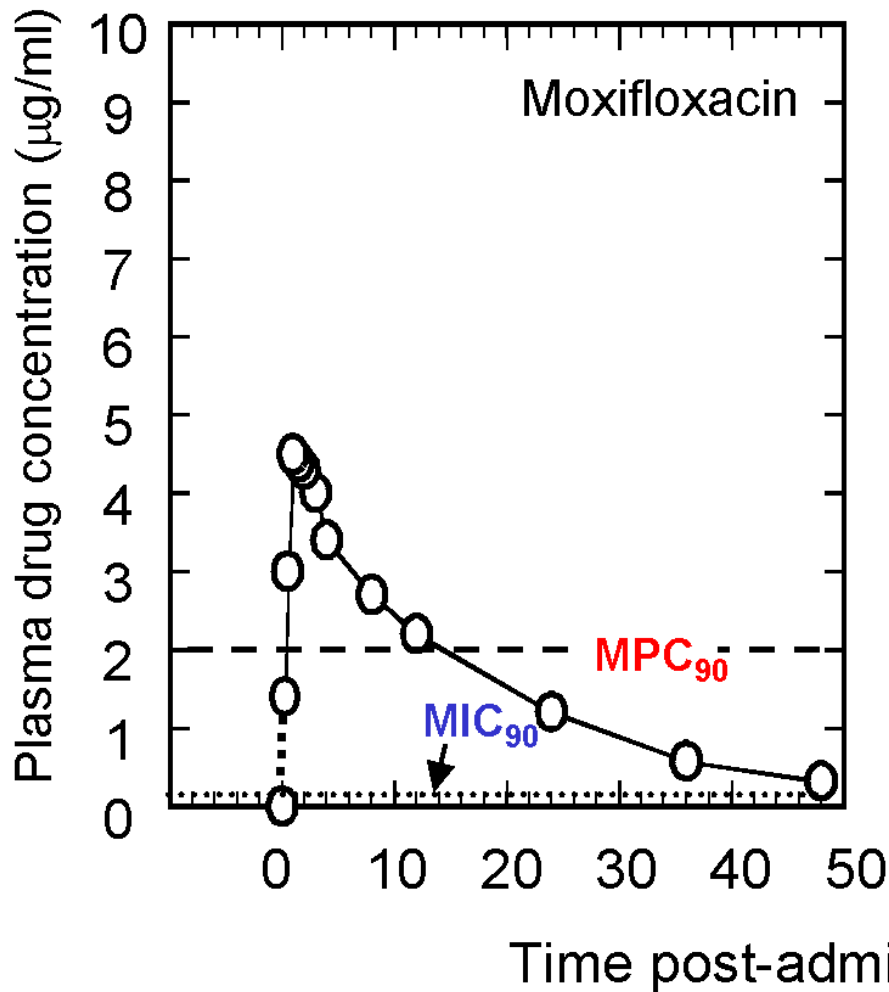
Pour la lévofloxacine,  
la concentration sérique reste  
> MIC pendant 20 h  
MAIS est toujours < MPC  
vis-à-vis du pneumocoque



**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**



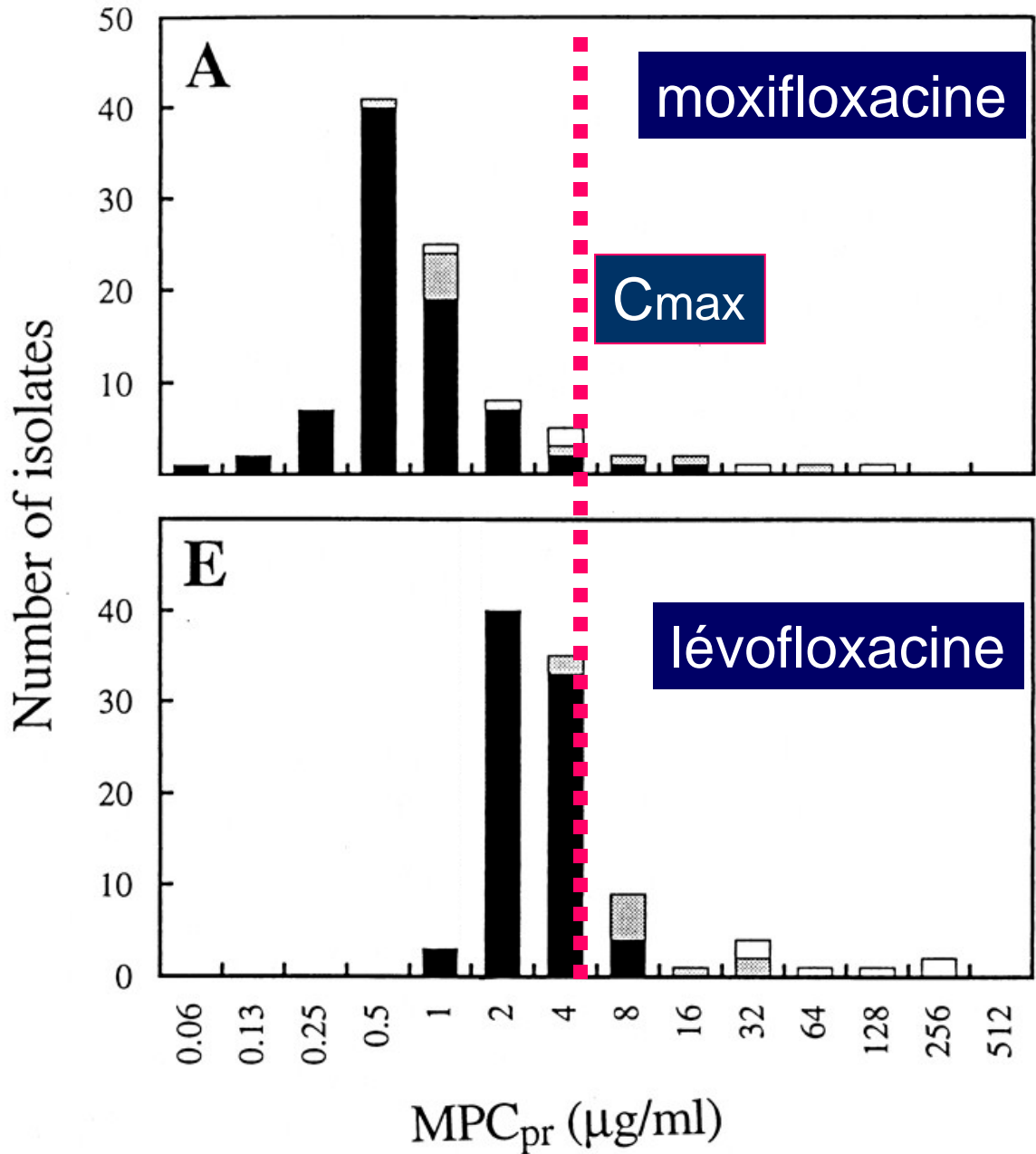
# PK/PD et MPC: application aux pneumocoques

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

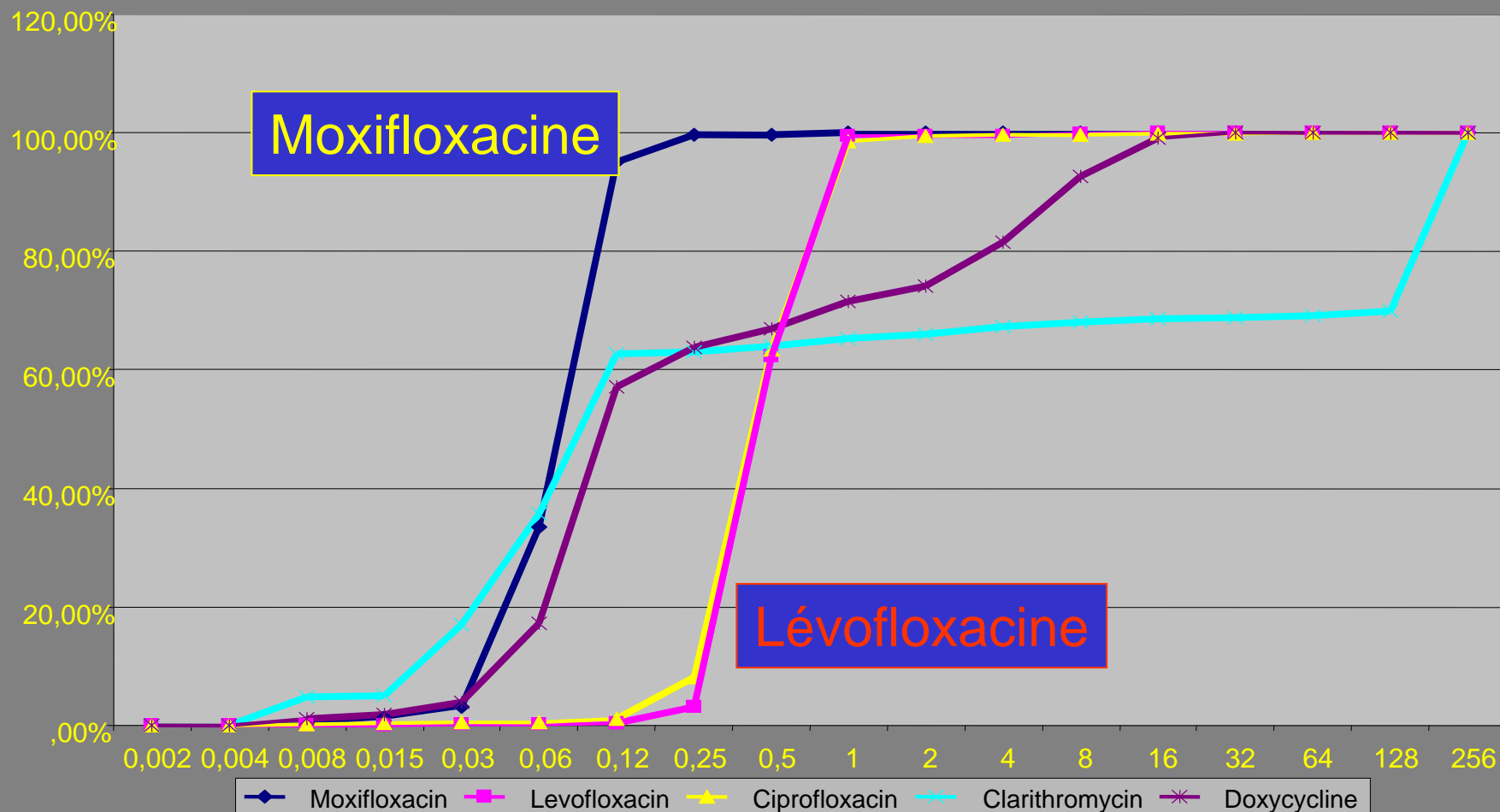
FQ	Dose (mg/24h)	Pt crit. PK/PD (mg/L) sur base du rapport		NCCLS Bkpt (mg/L)
		ASC/CMI *	pic / CMI ‡	
norfloxacin	800	0.1	0.2	4
ciprofloxacin	1000	0.4	0.2	1
ofloxacin	800	0.4-0.8	0.6 - 0.8	2
lévofloxacin	500	0.5	0.4 - 0.5	2
moxifloxacin	400	0.5	0.5	2

\* sur base des ASC correspondant aux doses de 24h

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

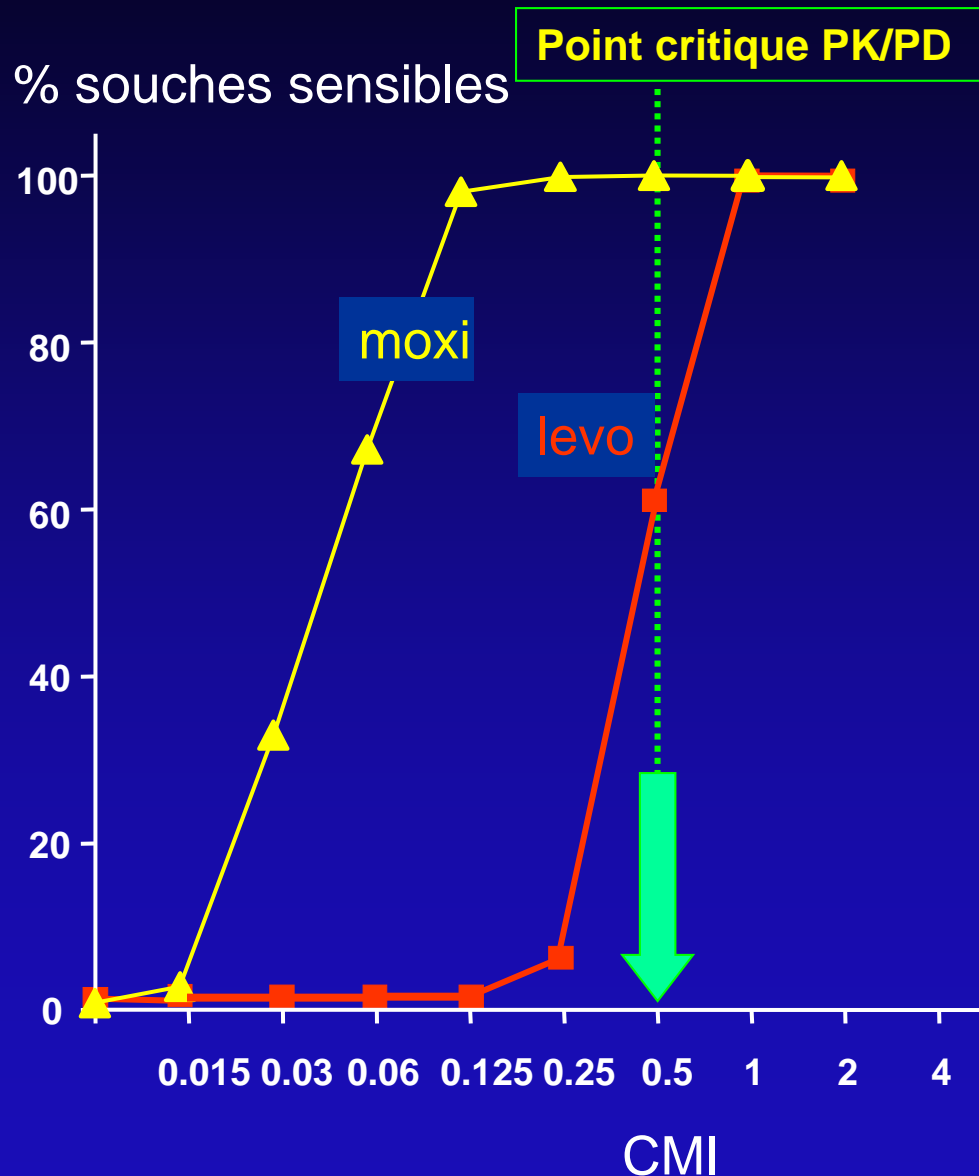
# Distribution cumulative des CMI de *S. pneumoniae* en Belgique

*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

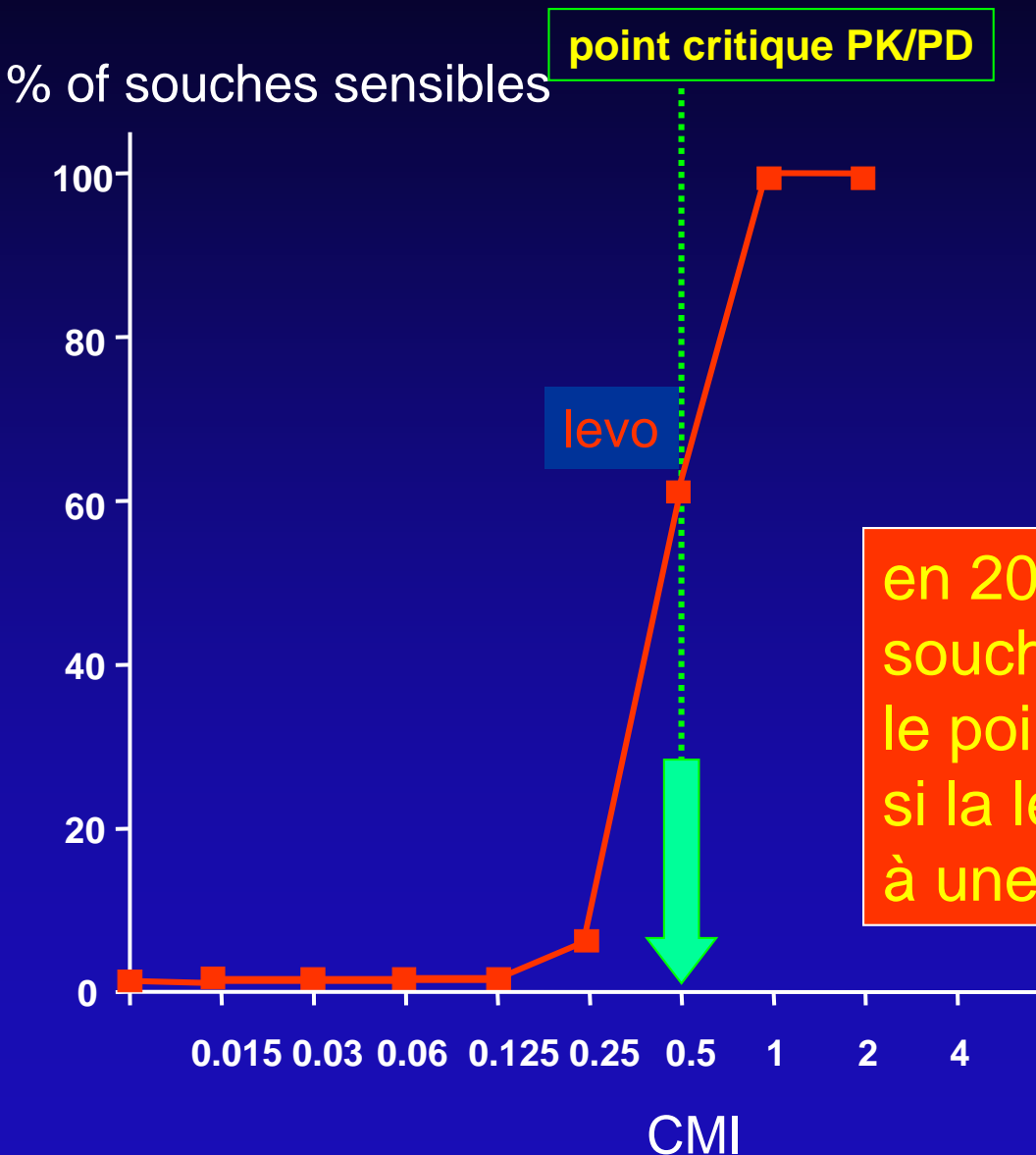
**Moxifloxacine** 400 mg  
1X/jour

- 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



**Lévo**floxacin 500 mg

1X /jour

• ASC [(mg/l)xh] 47

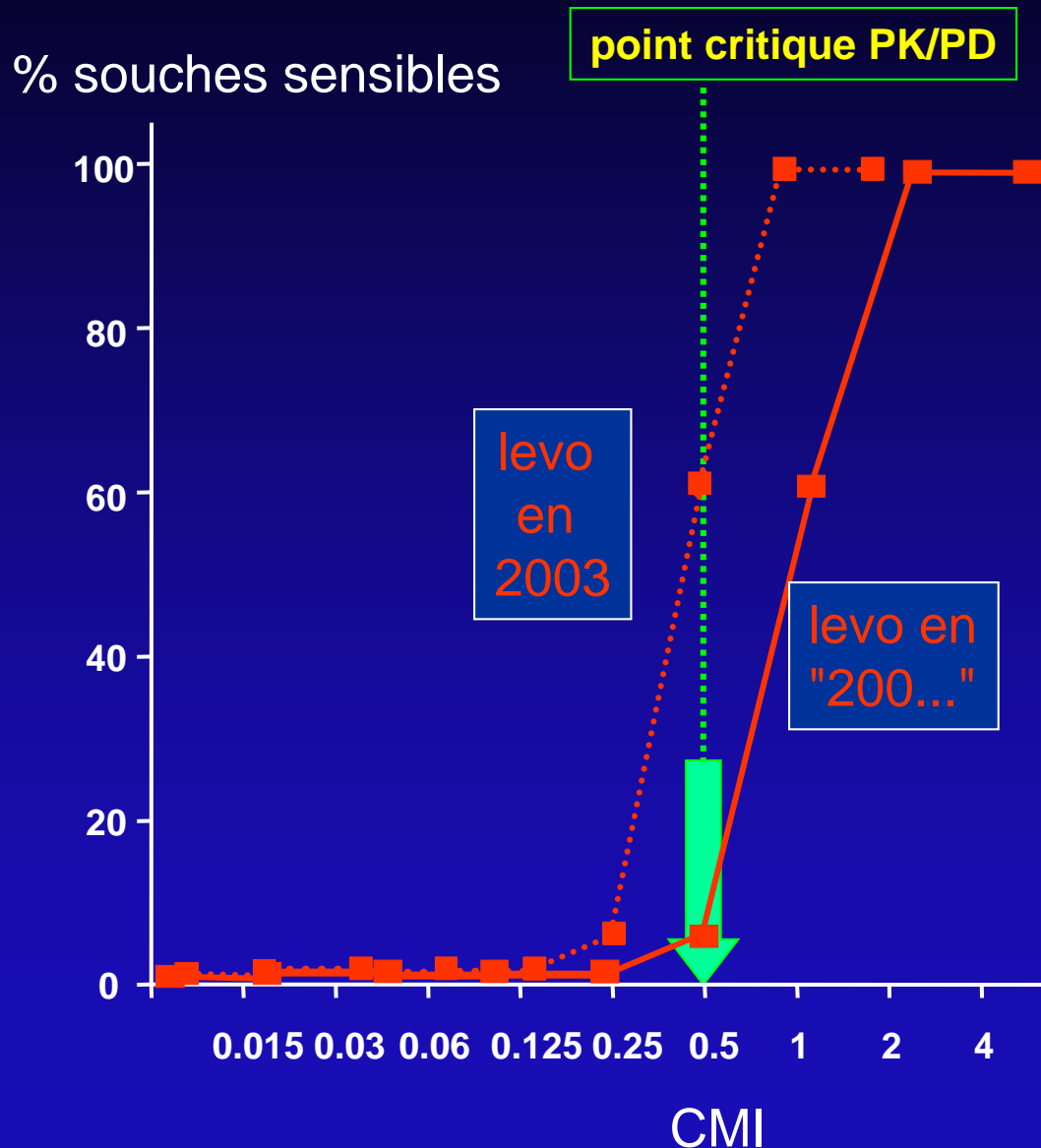
• pic [mg/l] 5

\*  $CMI_{max}$  < 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

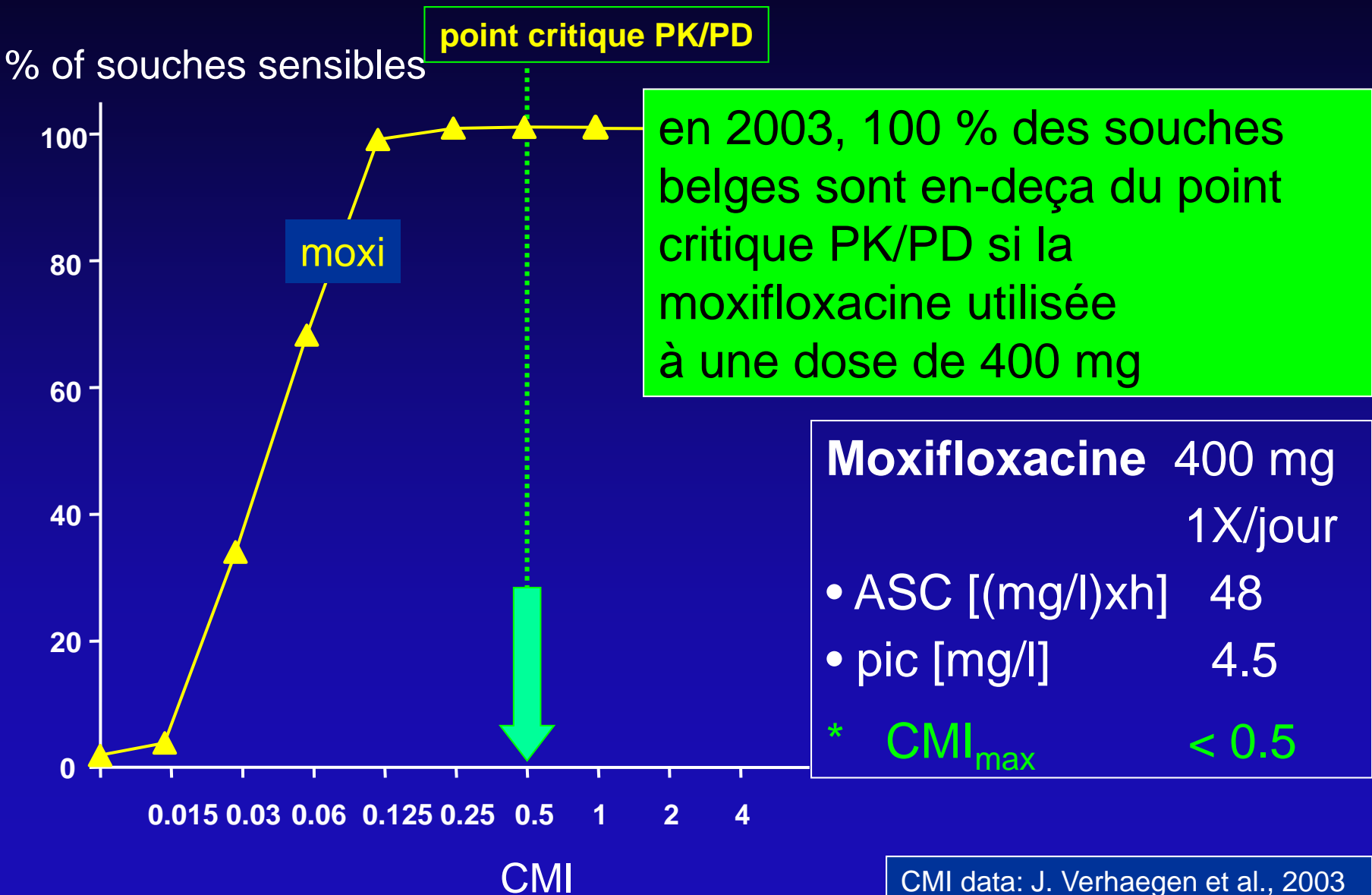
• pic [mg/l] 5

\*  $CMI_{max} < 0.5$

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 ...

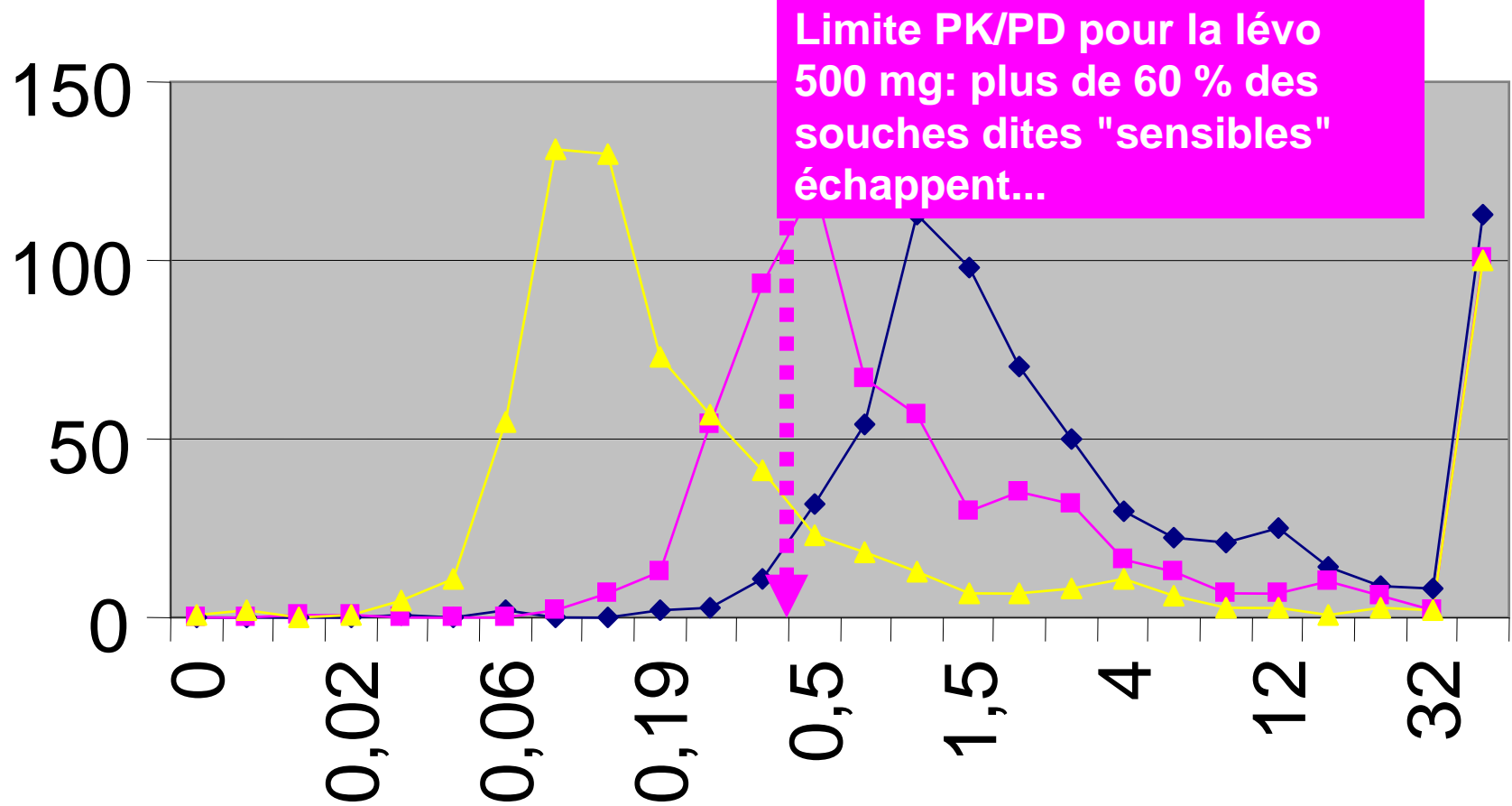


# Application aux pneumocoques en Belgique ...



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

## Distribution des CMI de *P. aeruginosa*

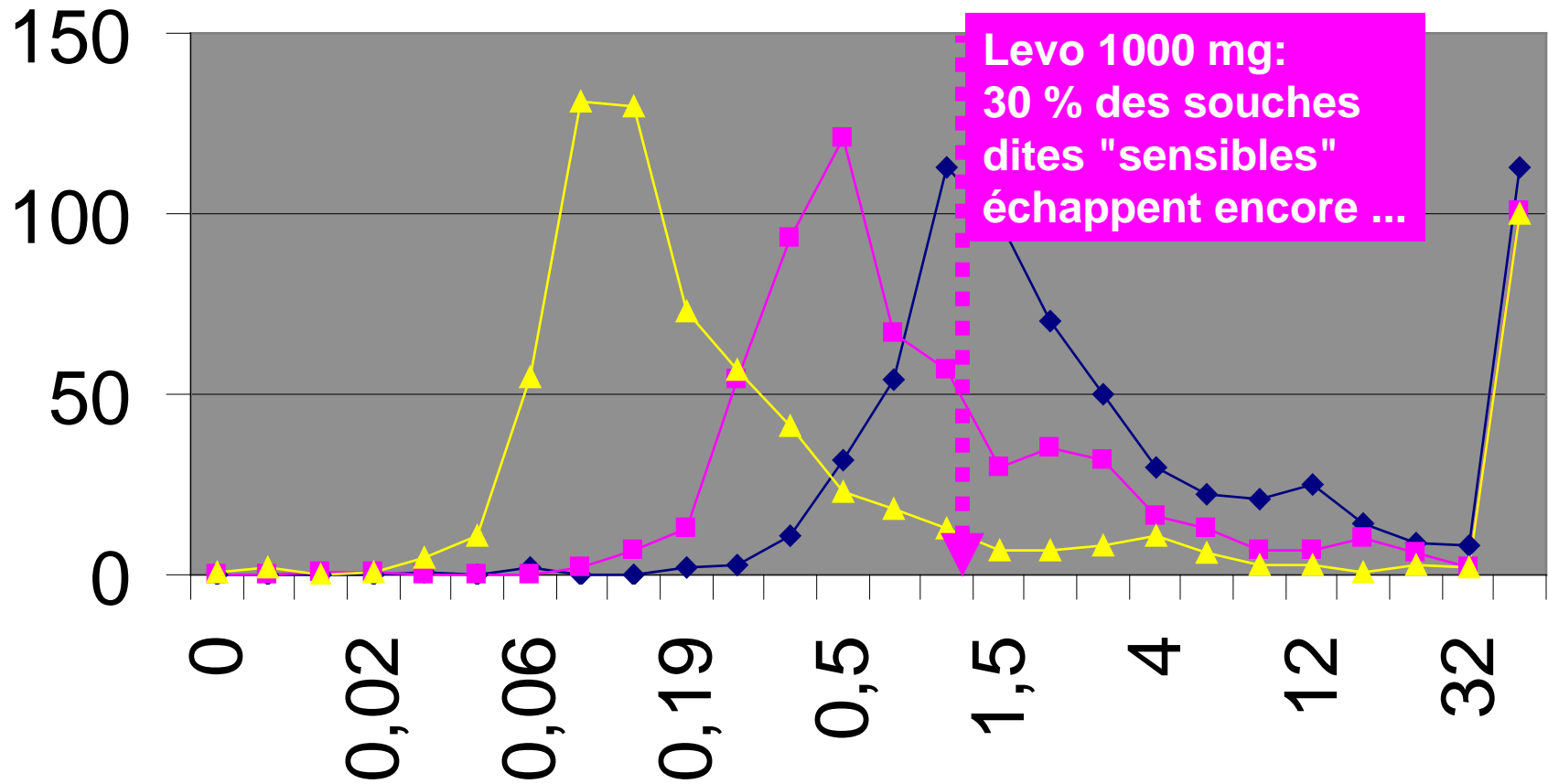


J. van Eldere, 2003

◆ oflox    ■ levo    ▲ cipro

# Pouvons-nous faire l'exercice en Belgique ?

Distribution des CMI de *Ps. aeruginosa*



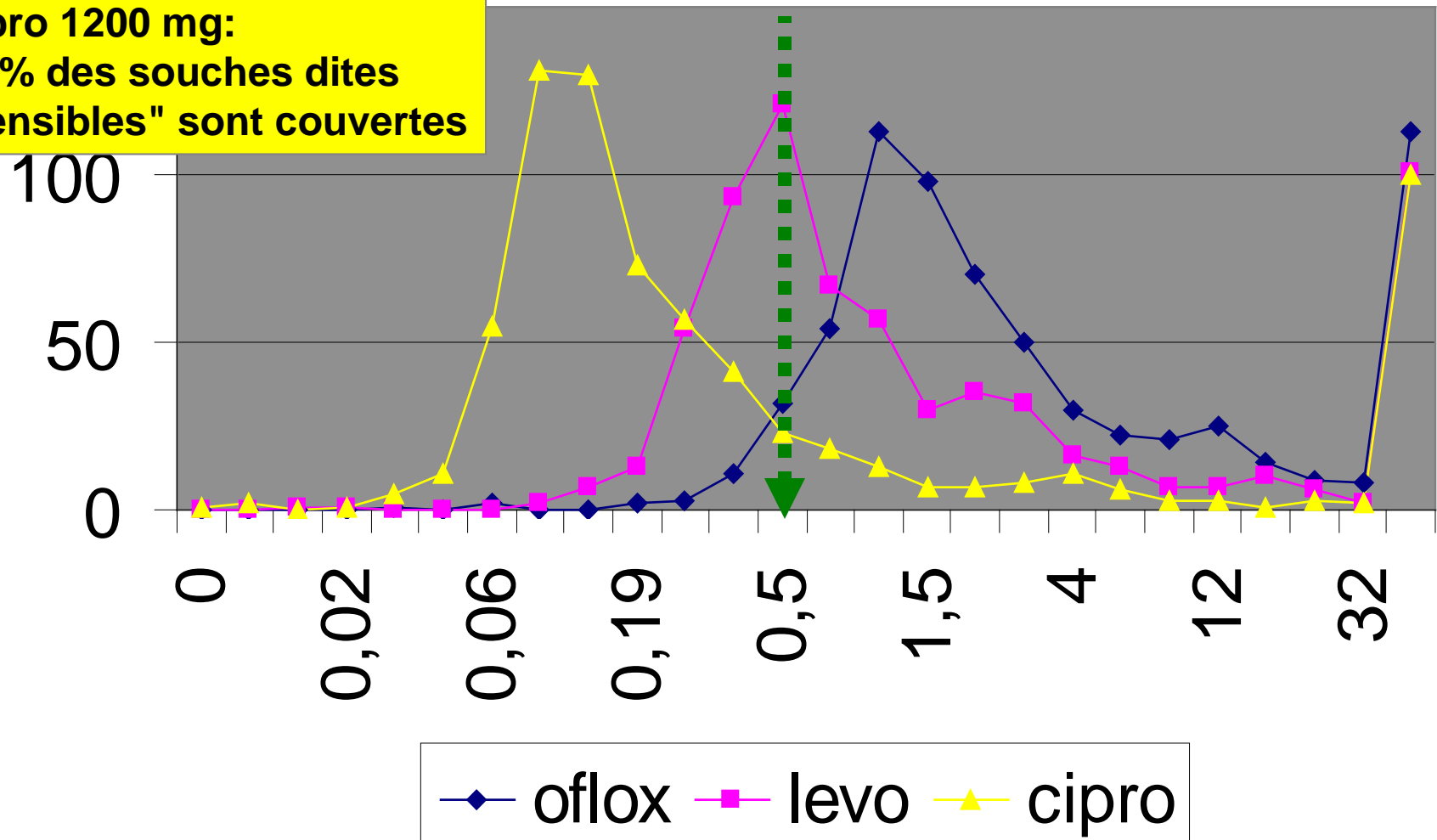
J. van Eldere, 2003

◆ oflox    ■ levo    ▲ cipro

# Pouvons-nous faire l'exercice en Belgique ?

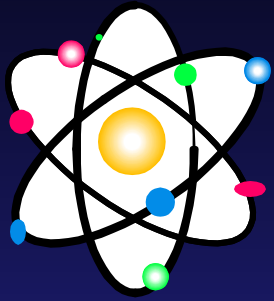
## Distribution des CMI de *Ps. aeruginosa*

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

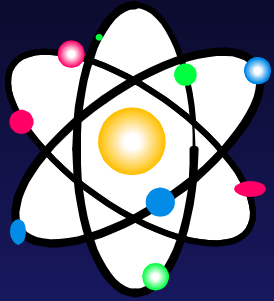


# Bases rationnelles au choix d'une quinolone ...

- 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...

