

Optimisation de l'utilisation des fluoroquinolones dans les infections à *Pseudomonas aeruginosa* par les paramètres PK/PD.

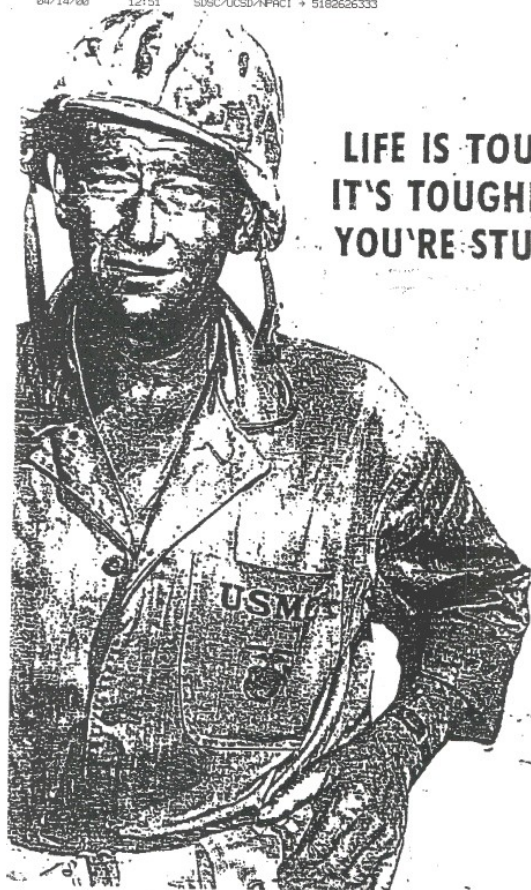
P Chavanet
Maladies Infectieuses
EA 562 – LQRF
Dijon

04/14/00

12:51

SDSC/UCSD/HPAC1 + 5162626333

NO. 329 082



**LIFE IS TOUGH.
IT'S TOUGHER IF
YOU'RE STUPID.**

Infections à Pseudomonas

Septicémies

- **Incidence 1 pour 1000 admissions**
 - (Boffi E, CID 2001,33:1859)
- **La plupart nosocomiales**

Infections à Pseudomonas 2

- **Mortalité : 39%**

(Kang CI, CID,2003;37:745)

- **analyse multivariée: mortalité à 30j**

| | | |
|------------------------|----|-----------|
| – Choc septique | OR | 45 |
| – Pneumonie | OR | 11 |

Infections à Pseudomonas 2

- **Mortalité : 39%**

(Kang CI, CID,2003;37:745)

- **analyse multivariée: mortalité à 30j**

| | | |
|-----------------------------|----|-------------|
| – Choc septique | OR | 45 |
| – Pneumonie | OR | 11 |
| – TTAbtic inadéquate | | |
| • Empirique | OR | 4.6 |
| • définitif | OR | 11.6 |

Septicémie à « Pyo »

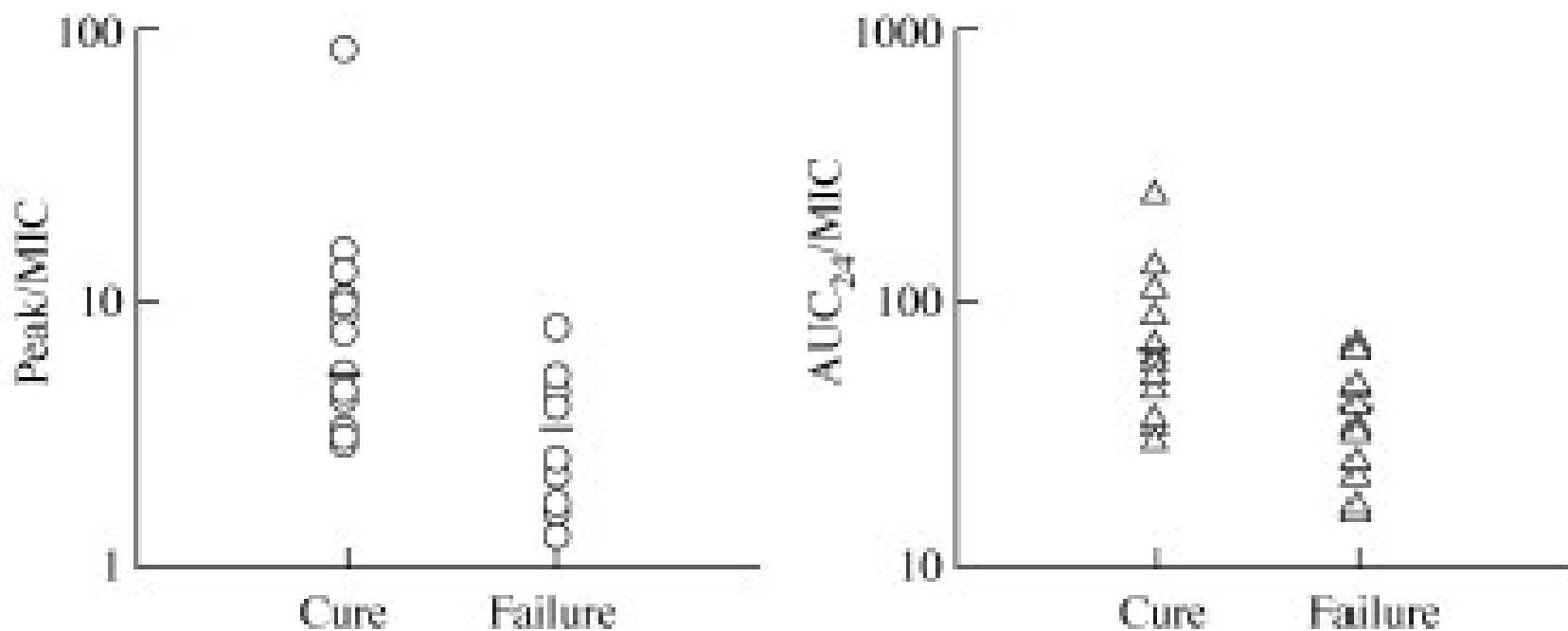
Mortalité vs antibiothérapie

| TT antibiotique | | Mortalité à J30 (%) |
|------------------------|------------------|----------------------------|
| empirique | définitif | |
| inadapté | inadapté | 75.5 |
| inadapté | adapté | 43.4 |
| adapté | adapté | 27.7 |

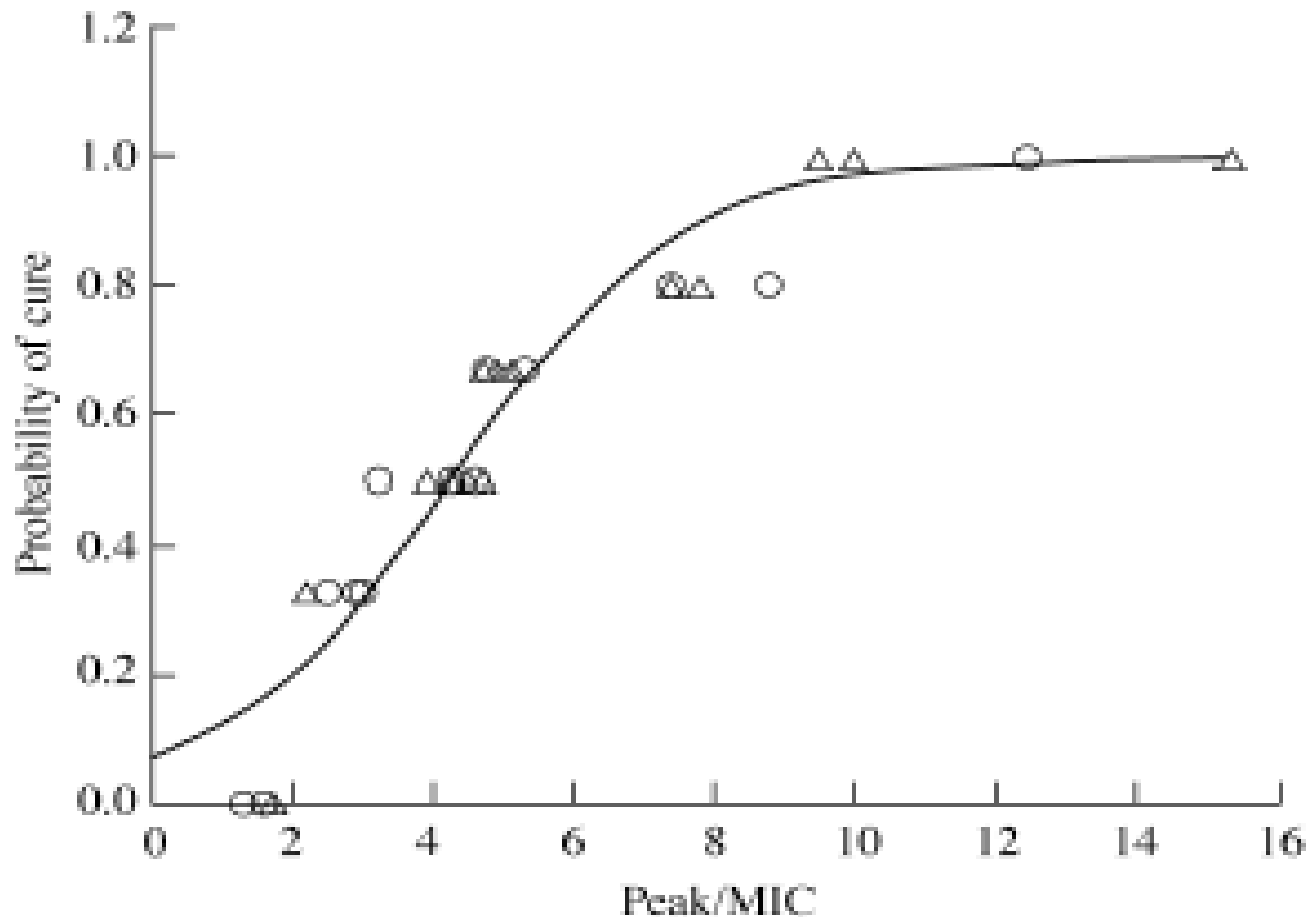
Infections à « pyo »

- **Essai clinique**
 - **Difficile**
 - **Situations cliniques multiples**
 - **Nombre de patients « inaccessible »**
- **But**
 - **Explorer la pharmacodynamie « antipyo » des fluoroquinolones (FQ)**
 - **Utilisation PKPD « réaliste-virtuelles » -simulations Monte Carlo**

Fluoroquinolones – PKPD – septicémie à Pyo



Fluoroquinolones – PKPD – septicémie à Pyo



Open triangle= aminoglycosides
Circle= ciprofloxacin

PK-PD rustique

cipro, levo

| | cipro | levo |
|----------------------------|--------------|-------------|
| CMI₅₀ | 0.125 | 1 |
| C_{max}/CMI | 11 | 6 |
| AUC/CMI | 40 | 65 |

Réalité virtuelle

Methode

- **Malades hospitalisés**
 - Age, poids, sexe, créatinémie
- **Pyo:**
 - **France** (Cavallo, Dijon)
- **Traitements**
 - **PK publiées et/ou locales**
 - Ciprofloxacin: 400 x 3
 - Lévo:
 - » 500 x 1
 - » 500 x 2
 - » 750 x 1

Réalité virtuelle

Methode

- **Malades hospitalisés**
 - Age, poids, sexe, créatinémie
- **Pyo:**
 - **France** (Cavallo, Dijon)
- **Traitements**
 - **PK publiées et/ou locales**
 - Ciprofloxacin: 400 x 3
 - Lévo:
 - » 500 x 1
 - » 500 x 2
 - » 750 x 1

Simulations

Monte Carlo
N => situation
asymptotique

Methode

**% de patients atteignant la cible de
substitution (PACS)**
Target attainment rate TAR

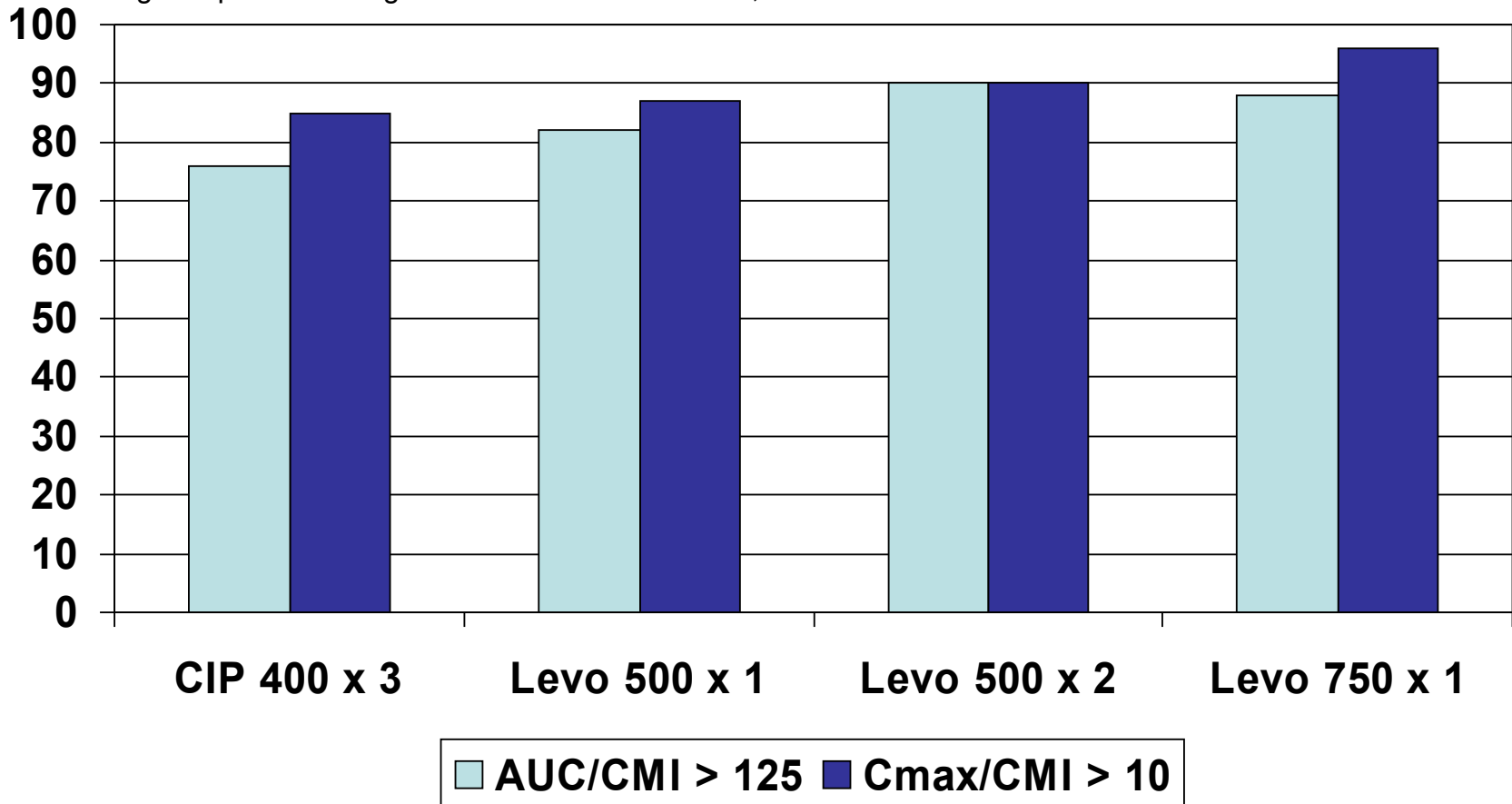
Cibles « PK-PD »

Fluoroquinolone

- **$C_{max}/MIC > 10$**
- **$AUC/MIC > 125$**

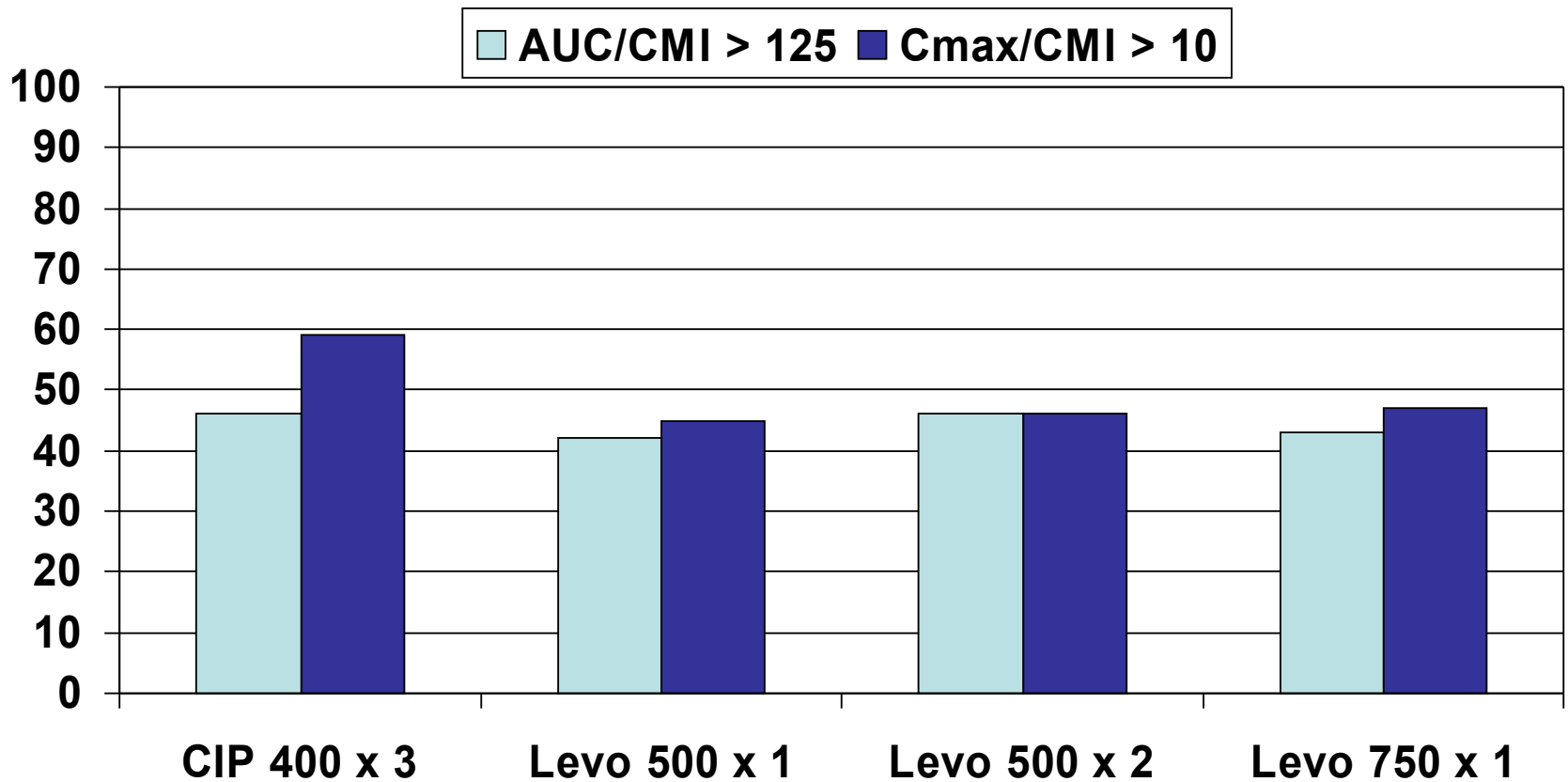
PACS(fq) vs Pyo sensibles in vitro

Pourcentage de patients atteignant la cible de substitution, PACS



PACS(fq) vs toutes souches Pyo (S, I, R)

Pourcentage de patients atteignant la cible de substitution, PACS



Pneumonie

« cipro vs pyo »

Fink MP, AAC 1994;38:547-557

TABLE 5. Bacteriological eradication rates for each causative organism at respiratory site^a

| Organism | No. of organisms eradicated/total (%) | |
|--|---|---|
| | Efficacy-evaluable population | Intent-to-treat population |
| | Ciprofloxacin group (n = 152) ^b | Ciprofloxacin group (n = 177) ^b |
| <i>S. aureus</i> | | |
| Methicillin susceptible | 13/20 (65) | 15/26 (58) |
| Methicillin resistant | 0/0 (0) | 0/0 (0) |
| <i>S. pneumoniae</i> | 8/8 (100) | 9/9 (100) |
| <i>H. influenzae</i> | 25/25 (100) | 29/29 (100) |
| <i>Acinetobacter</i> species | 5/6 (83) | 5/6 (83) |
| <i>E. coli</i> | 10/10 (100) | 10/10 (100) |
| <i>Klebsiella</i> species | 10/11 (91) | 13/17 (76) |
| <i>Proteus</i> species | 6/6 (100) | 6/6 (100) |
| <i>Enterobacter</i> species | 10/10 (100) | 10/10 (100) |
| <i>P. aeruginosa</i> | 11/33 (33) | 13/38 (34) |
| <i>X. maltophilia</i> | 0/2 (0) | 0/2 (0) |
| Other gram-positive cocci ^c | 3/4 (75) | 4/6 (67) |
| Other gram-negative bacilli ^d | 11/13 (85) | 12/14 (86) |
| Other ^e | 4/4 (100) | 4/4 (100) |
| Total | 116/152 (76) | 130/177 (73) |

Pneumonie

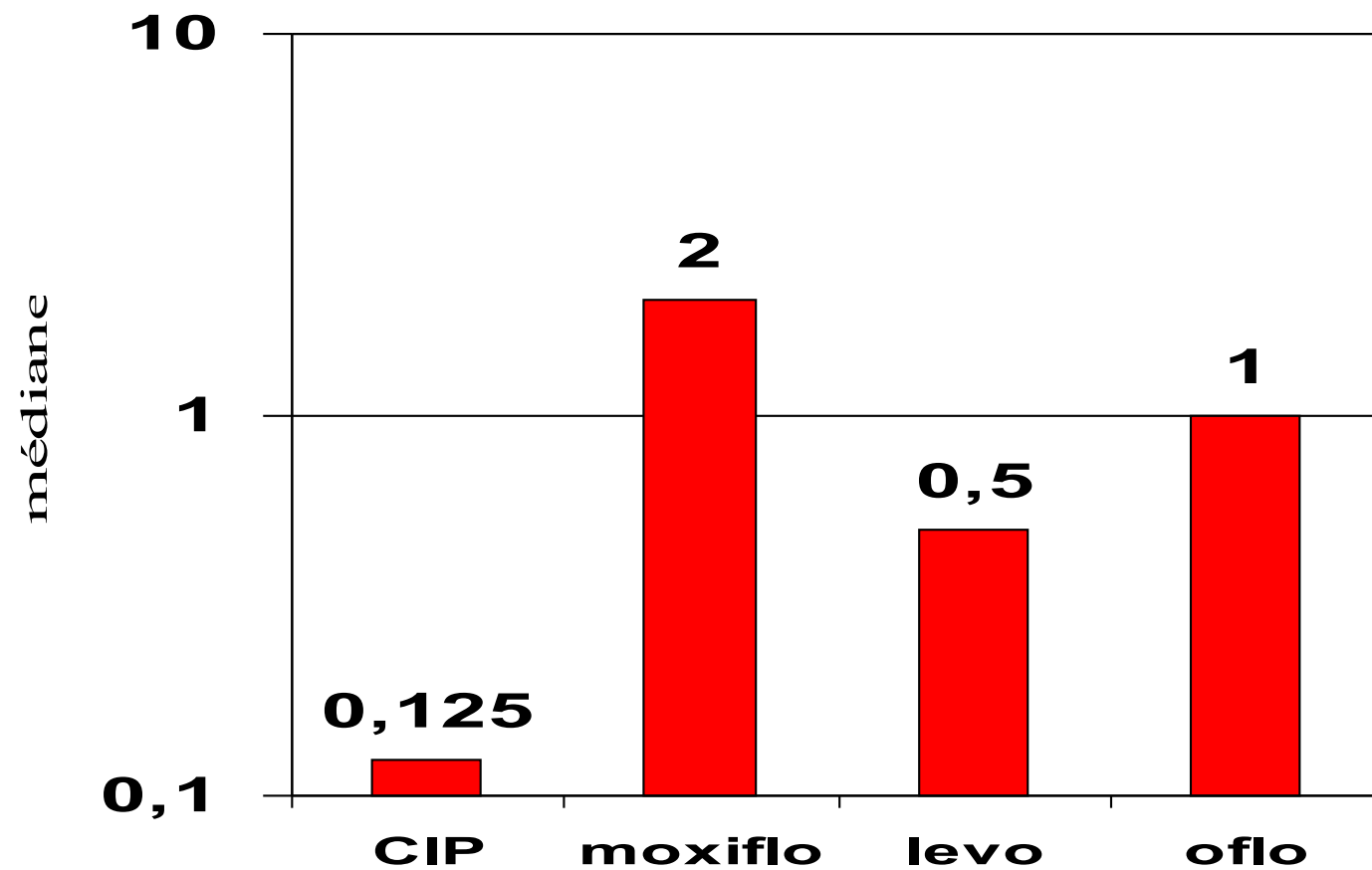
cipro vs imipenem vs « pyo »

Fink MP. AAC 1994;38:547-557

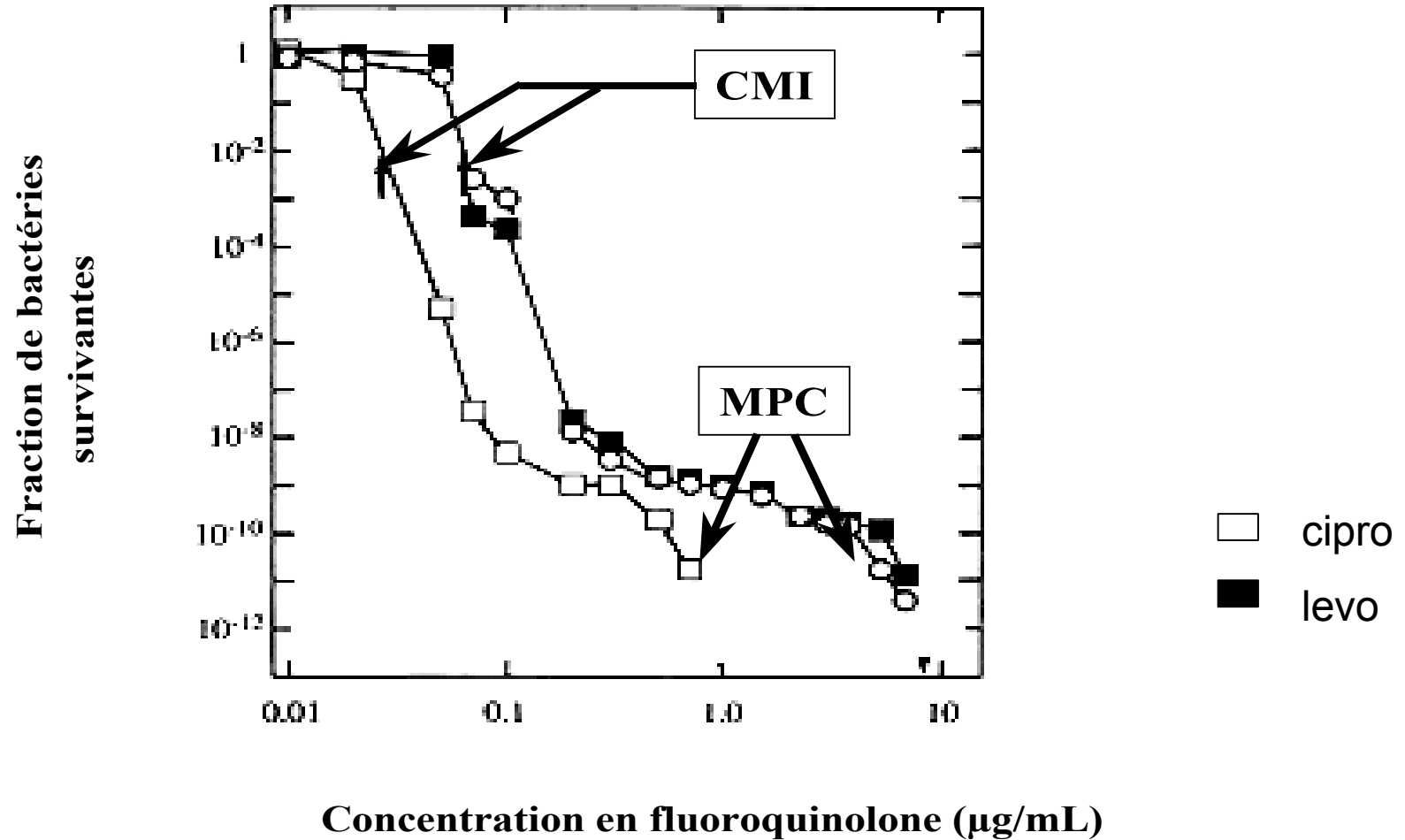
TABLE 5. Bacteriological eradication rates for each causative organism at respiratory site^a

| Organism | No. of organisms eradicated/total (%) | |
|--|---|---|
| | Efficacy-evaluable population | Intent-to-treat population |
| | Ciprofloxacin group (n = 152) ^b | Ciprofloxacin group (n = 177) ^b |
| <i>S. aureus</i> | | |
| Methicillin susceptible | 13/20 (65) | 15/26 (58) |
| Methicillin resistant | 0/0 (0) | 0/0 (0) |
| <i>S. pneumoniae</i> | 8/8 (100) | 9/9 (100) |
| <i>H. influenzae</i> | 25/25 (100) | 29/29 (100) |
| <i>Acinetobacter</i> species | 5/6 (83) | 5/6 (83) |
| <i>E. coli</i> | 10/10 (100) | 10/10 (100) |
| <i>Klebsiella</i> species | 10/11 (91) | 13/17 (76) |
| <i>Proteus</i> species | 6/6 (100) | 6/6 (100) |
| <i>Enterobacter</i> species | 10/10 (100) | 10/10 (100) |
| <i>P. aeruginosa</i> | 11/33 (33) | 13/38 (34) |
| <i>X. maltophilia</i> | 0/2 (0) | 0/2 (0) |
| Other gram-positive cocci ^c | 3/4 (75) | 4/6 (67) |
| Other gram-negative bacilli ^d | 11/13 (85) | 12/14 (86) |
| Other ^e | 4/4 (100) | 4/4 (100) |
| Total | 116/152 (76) | 130/177 (73) |
| Resistance developed ^a | | |
| <i>P. aeruginosa</i> | 12/36 (33) | 13/47 (28) |
| Methicillin-susceptible <i>S. aureus</i> | 3/20 (15) | 0/33 (0) |
| Other ^f | 2/7 (29) | 4/45 (9) |

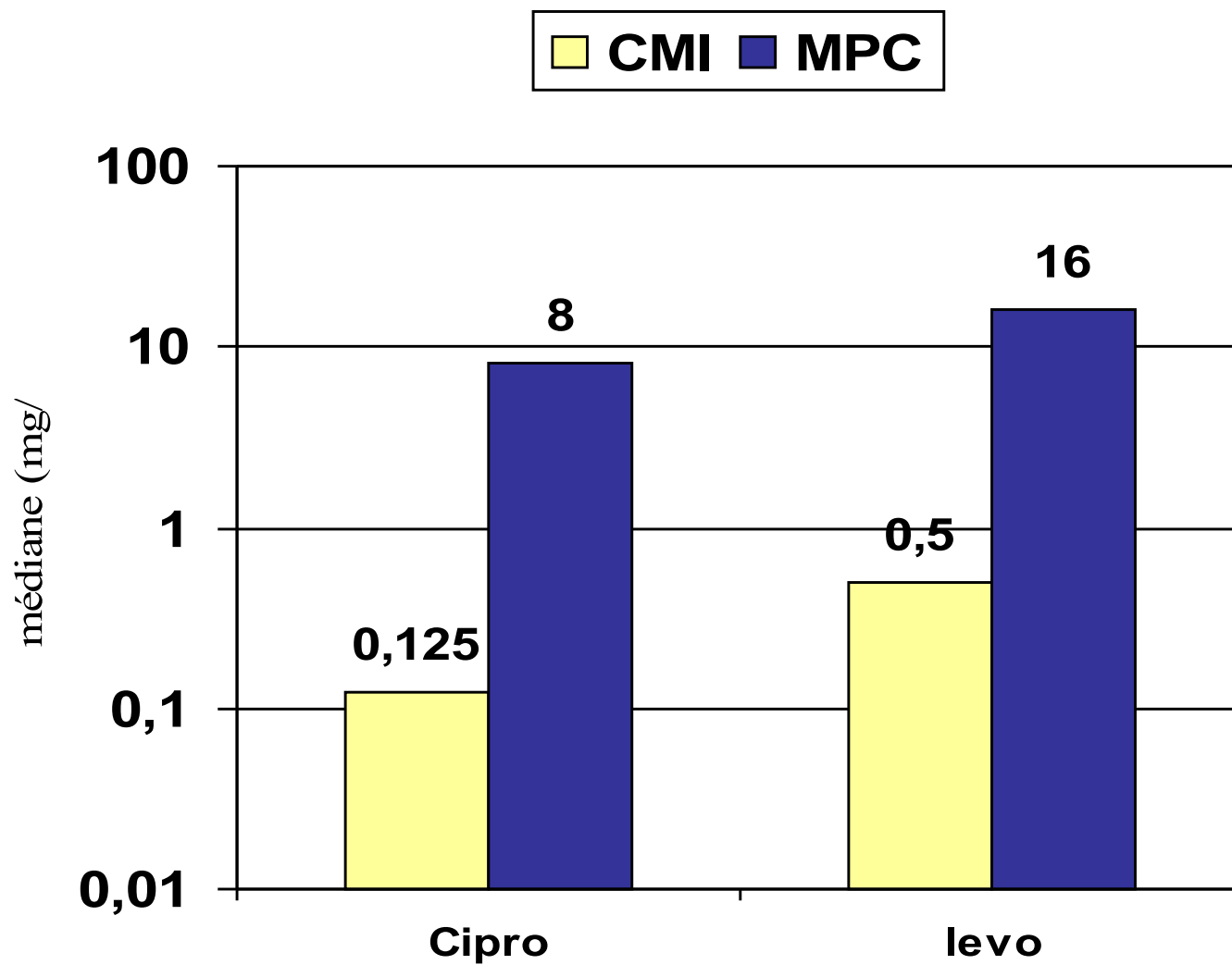
CMI50 *Pseudomonas aeruginosa*



Concentration de prévention des mutations (MPC)

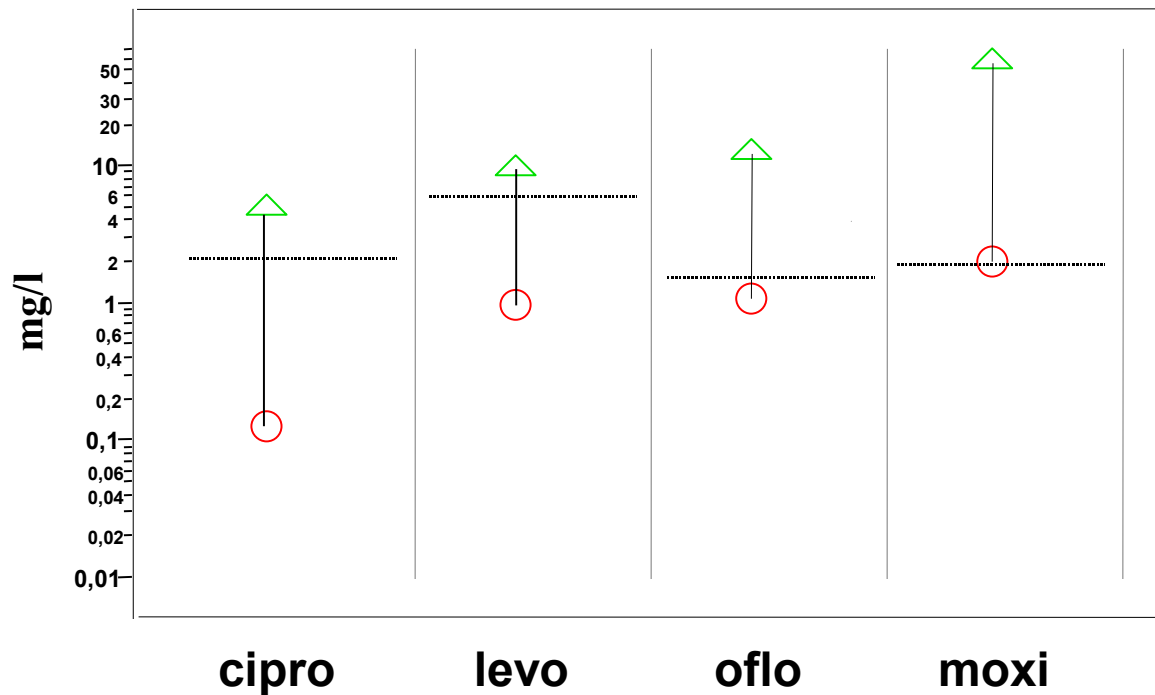


CMI, MPC et fenêtre de mutation Pyo



CMI, CPM et **Cmax**

« pyo »

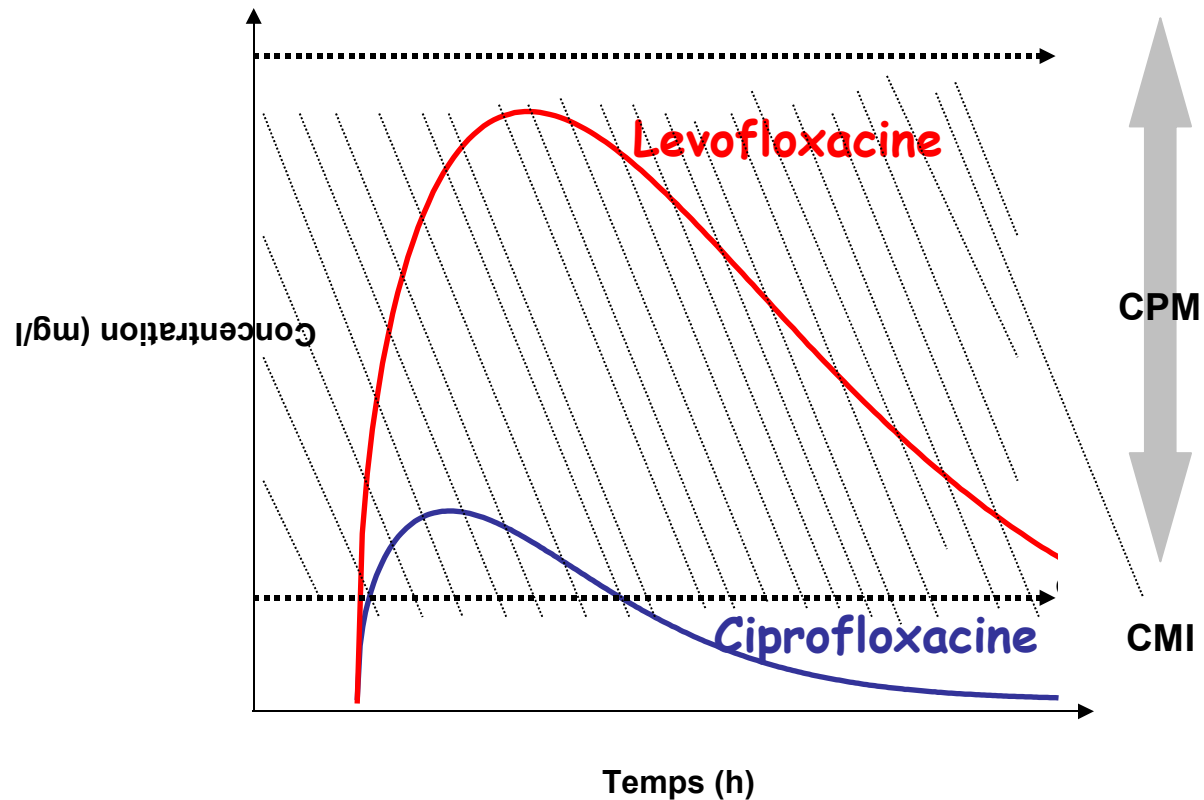


CMI ○

CPM ▲

Cmax: ---

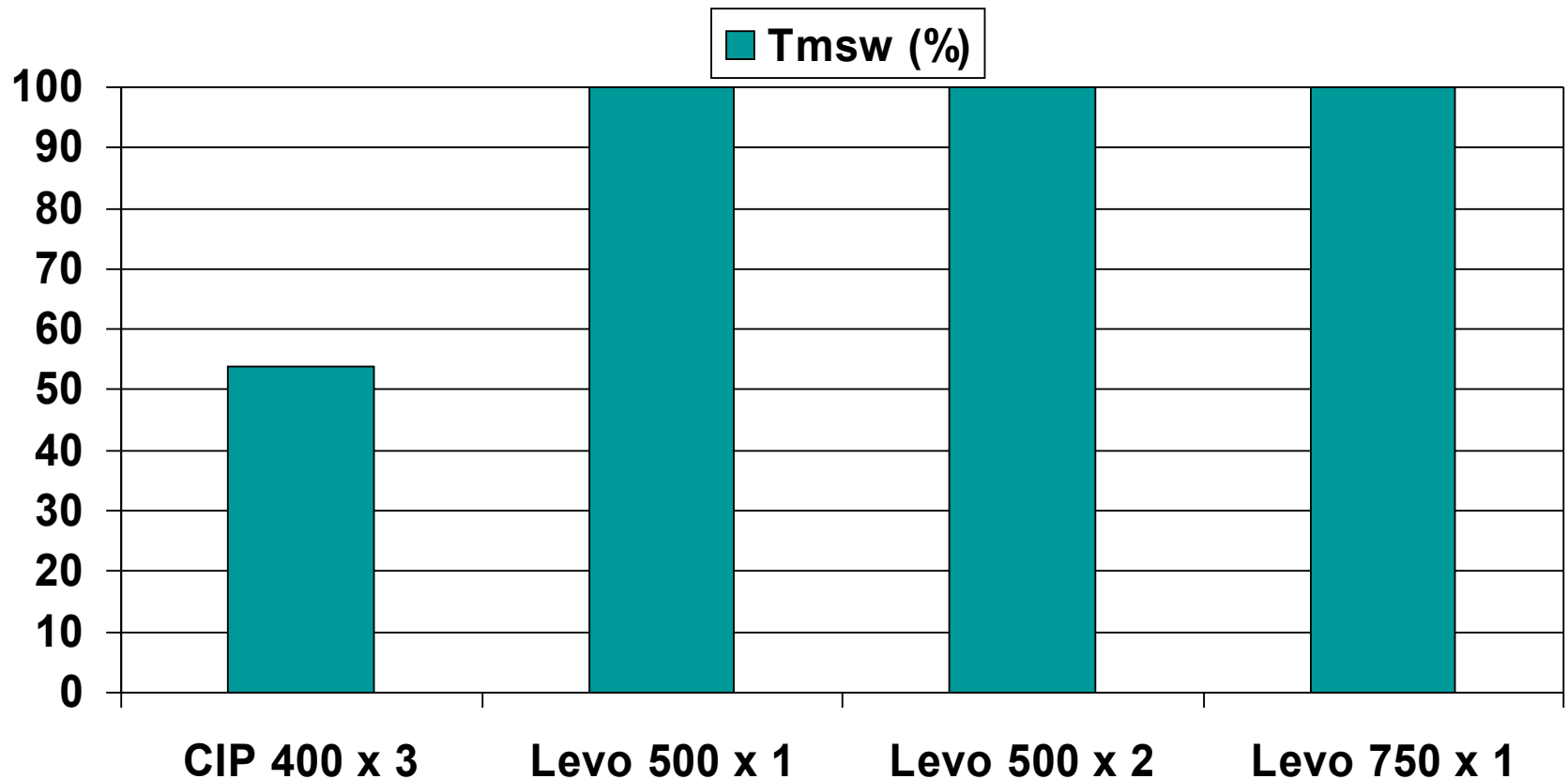
Temps dans la fenêtre de mutation



Temps de concentration dans la fenêtre de mutation ($T_{msw}, \%$)

Pyo sensibles in vitro

Simulations Monte Carlo



Conclusion 1

- Ofloxacine et moxifloxacine
 - Pas de pertinence anti-pyo
 - Mais concentrations subinhibitrices
 - => Résistances à bas niveau

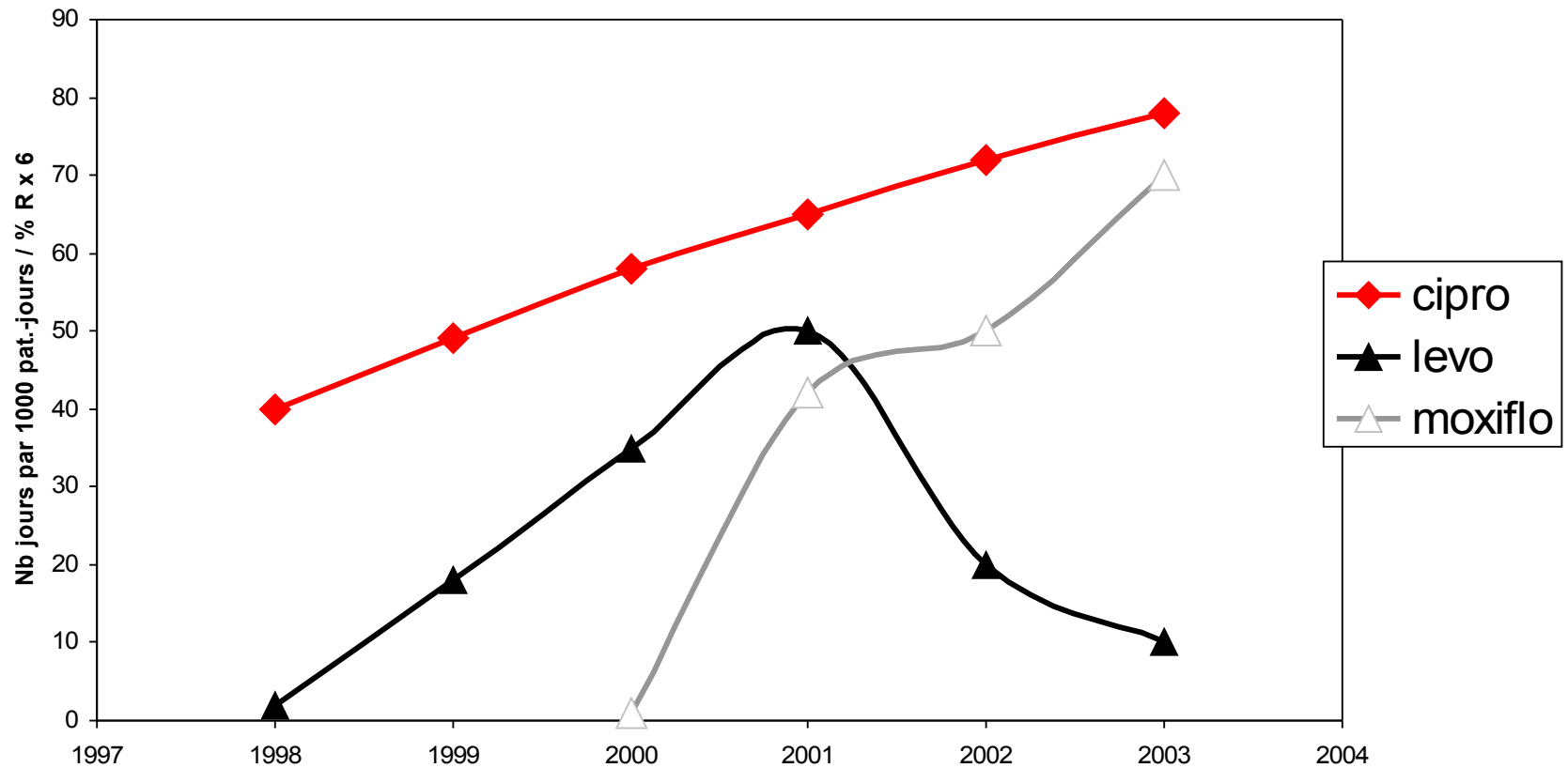
Conclusion 2

- Levofloxacin
 - Cibles PK-PD acceptables
 - sur les souches sensibles
 - Fenêtre de mutation très importante
 - Quelque soit le régime utilisé

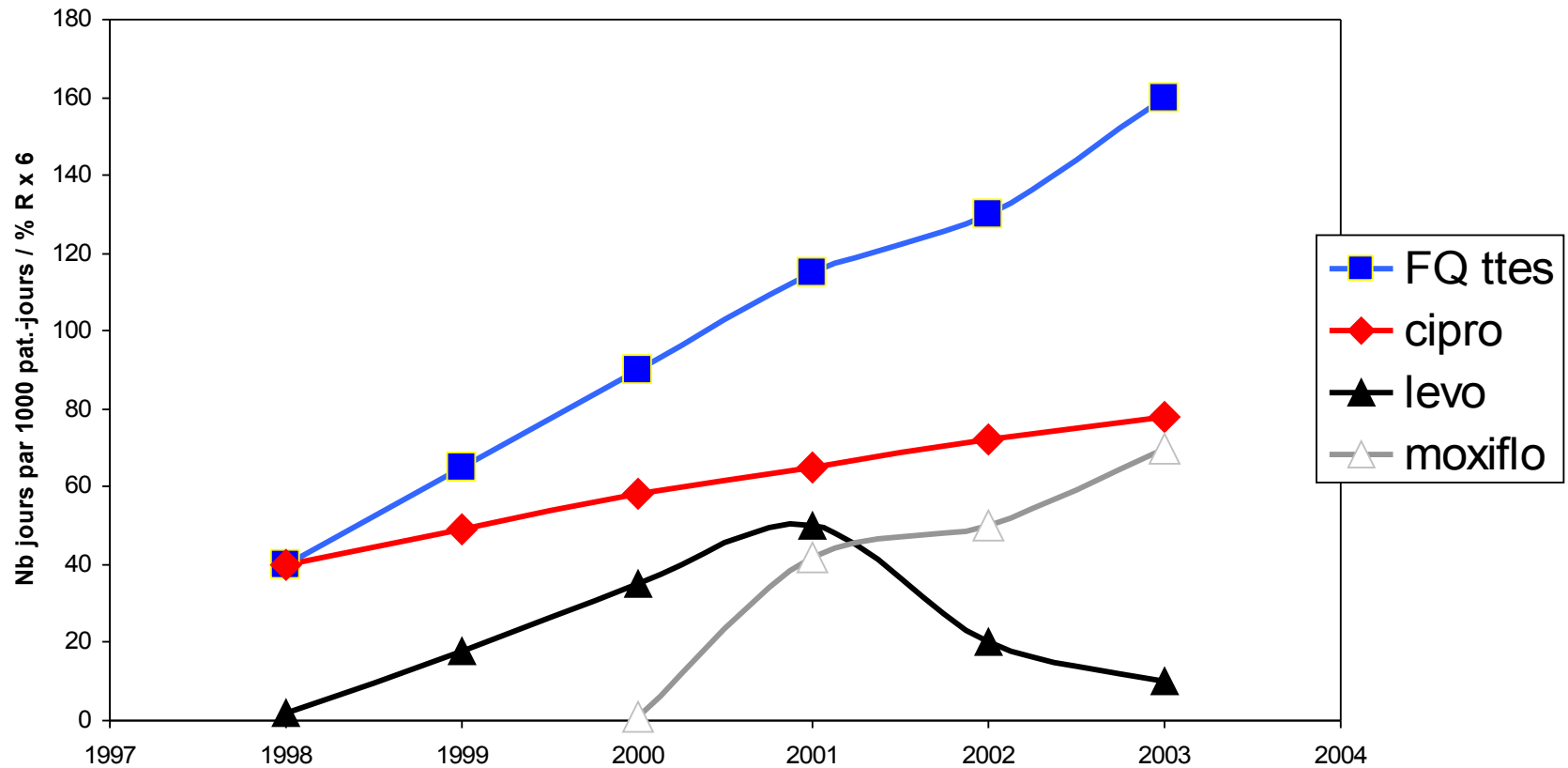
Conclusion 2

- Levofloxacin
 - Cibles PK-PD acceptables
 - sur les souches sensibles
 - Fenêtre de mutation très importante
 - Quelque soit le régime utilisé
- Ciprofloxacin
 - Cibles PK-PD acceptables
 - mais pas idéal !
 - Fenêtre de mutation non-nulle

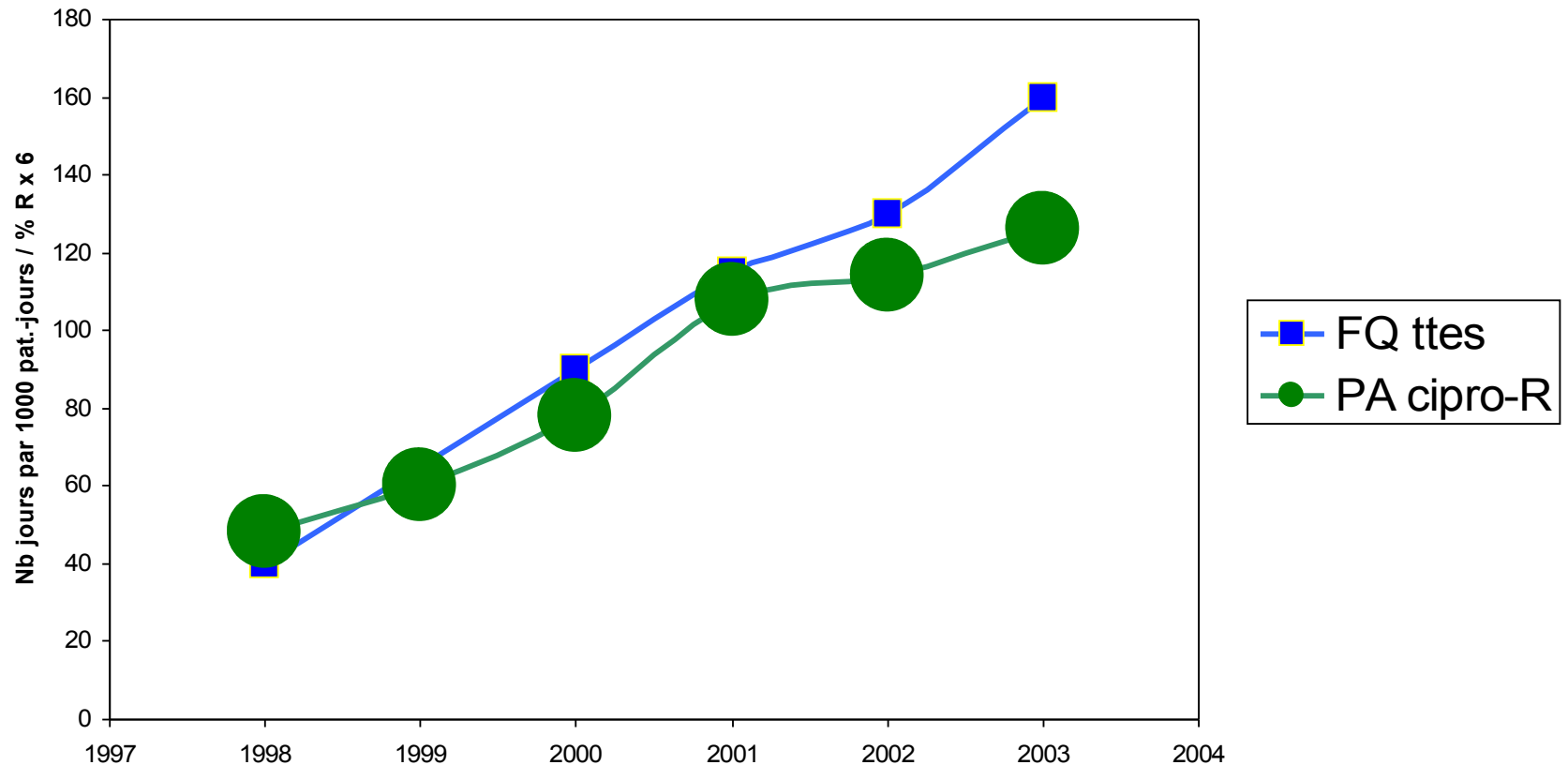
Exposition FQ



Exposition FQ



Exposition FQ vs Résistance cipro



Conclusion 3

- Limitations de l'usage des FQ
- Ciprofloxacinine
 - résistances acquises ≥ 7 jours
 - \Rightarrow objectif PK-PD « immédiat »
 - Index thérapeutique limité
 - \Rightarrow objectif clinique