

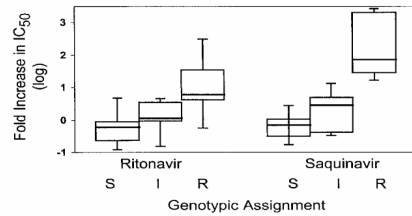
Impact des résistances à bas niveau

DESC Maladies Infectieuses
P Chavanet
Service des Maladies Infectieuses
EA 562 – LQRF
Dijon

DESC OLSM Chavanet

« vih » rito-saqui: géno-phéno « in vitro »

Harrigan, P. AIDS, Volume 13(14) 1 October 1999 pp 1863-1871



Harrigan, P. Richard, Harrigan, Kane, Vothsch, Womatz, Parvetti, Radzi, Lankar, Brandzaah, Kamin, Shetty, Bhat, Sanyal, Yu, Bhat, Singh, Babani, Akhavan, Choudhury, Montaner, John S.G.

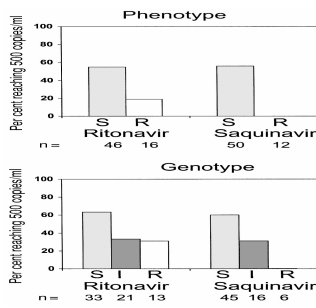
Baseline HIV drug resistance profile predicts response to zidovudine-squidine (zidovudine, ddz) (in a community setting)

AIDS, Volume 13(14) 1 October 1999 pp 1863-1871

DESC OLSM Chavanet

Rito-saqui: réponse « discontinue »

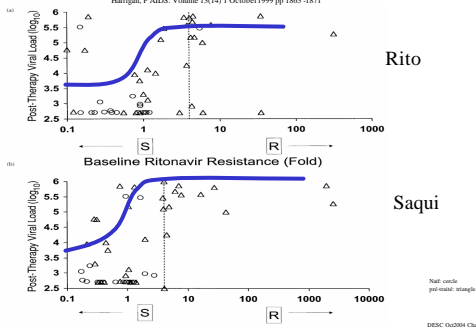
Harrigan, P. AIDS, Volume 13(14) 1 October 1999 pp 1863-1871



DESC OLSM Chavanet

Rito-saqui: réponse « continue »

Harrigan, P. AIDS, Volume 13(14) 1 October 1999 pp 1863-1871



DESC OLSM Chavanet

Réponse « vih » ampré-rito

Anne-Genevieve Marcelin, AAC, 2003, 47:584-600

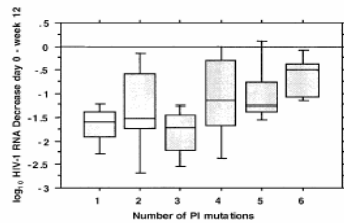
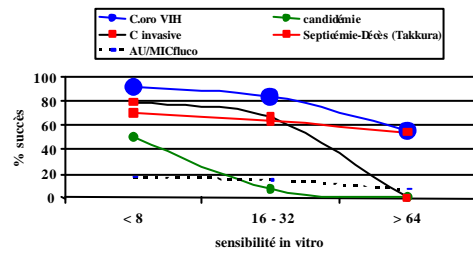


FIG. 1. Relationship between number of mutations in HIV-1 protease and increase in HIV-1 RNA load in plasma between day 0 and week 12. A genotypic cutoff for zidovudine (zidovudine, ddz) that marks the point at which the response was > 1 log10 HIV RNA copies can be determined to be five mutations.

DESC OLSM Chavanet

Sensibilité in vitro vs succès « clinique »

Fluco vs Candidoses (profondes, septiciémies, muqueuses)

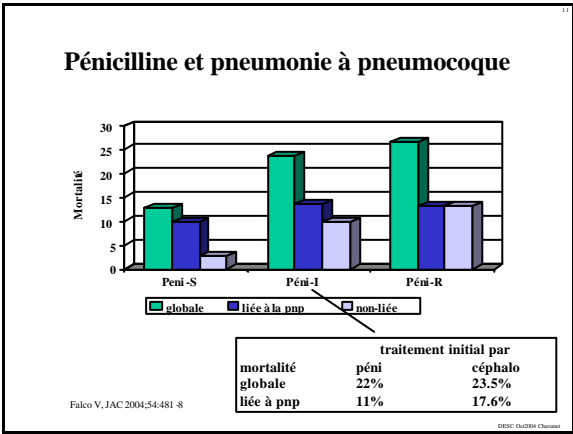
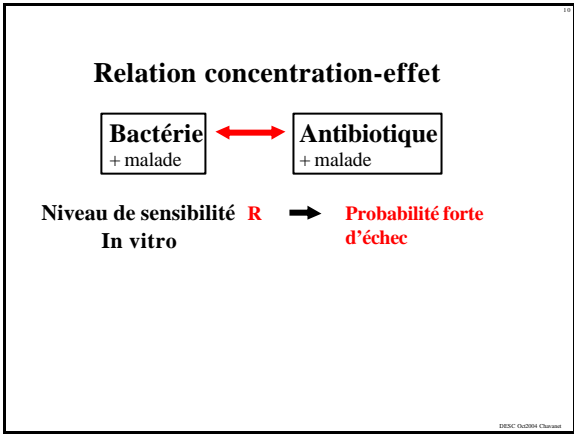
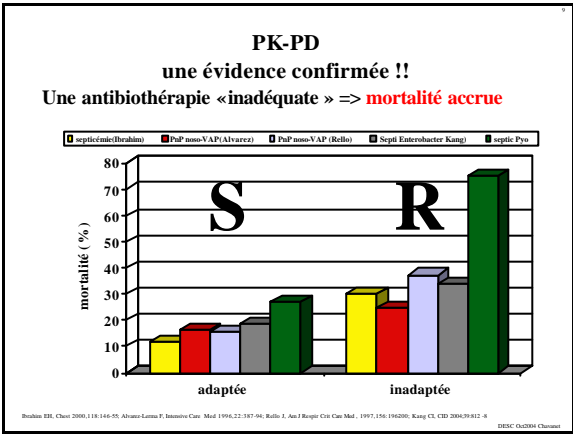
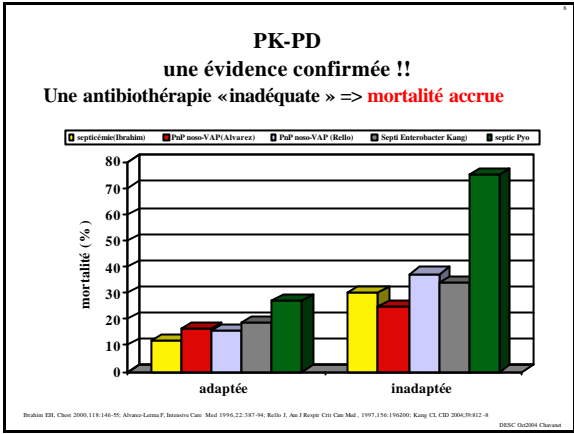


Andes D, AAC 2003;47:1179-86
Takakura S, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23:380-388

DESC OLSM Chavanet

Antifongiques antifongigramme *pic pic et cole-gramme*

Molécule	Sensible	Sensible dose-dép. S-DD	I	R
Fluco	=8	16-32	-	=64
Itraco	=0,125	0,25-0,5	-	=1
5-FC	=4	-	8-16	=32



Céphalosporine et pneumonie bactériémique à pneumocoque

Facteur	p
gravité	0.001
traitement	
cefuroxime	0.0175
pénicillin	ns
cefotaxime/ceftri	ns

Relation concentration-effet



Niveau de sensibilité **R** → Probabilité forte d'échec
 In vitro
S → Probabilité forte

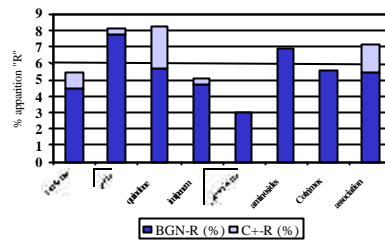
Comment les concentrations critiques sont-elles établies ?

DESC - OLS204 - Charpentier

Apparition des résistances sous traitement

Tous les germes pathogènes étaient sensibles !!!!

Pub. JCN Pharmacotherapy 1995;15(12):279-281; 14000 patients !!!



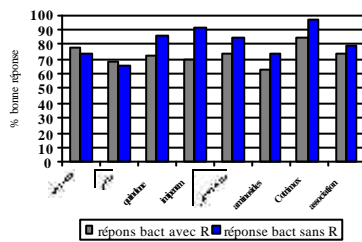
« Avant » les BLSE et meti-R et vanco...
 « avant » les inhibiteurs de Base

DESC - OLS204 - Charpentier

Réponse bactériologique selon l'apparition de résistance

Tous les germes pathogènes étaient sensibles !!!!

Pub. JCN Pharmacotherapy 1995;15(12):279-281; 14000 patients !!!



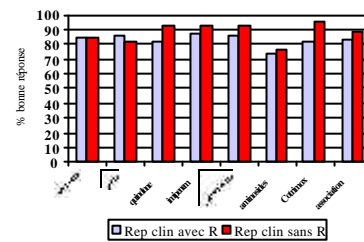
« Avant » les BLSE et meti-R et vanco...
 « avant » les inhibiteurs de Base

DESC - OLS204 - Charpentier

Réponse clinique selon l'apparition de résistance

Tous les germes pathogènes étaient sensibles !!!!

Pub. JCN Pharmacotherapy 1995;15(12):279-281; 14000 patients !!!



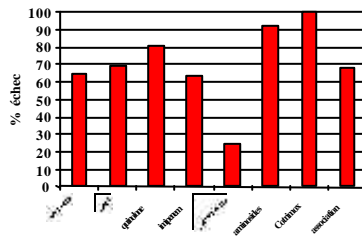
« Avant » les BLSE et meti-R et vanco...
 « avant » les inhibiteurs de Base

DESC - OLS204 - Charpentier

Echec d'un 2ème traitement en présence d'une résistance acquise (après un 1er TT)

Tous les germes pathogènes étaient sensibles !!!!

Pub. JCN Pharmacotherapy 1995;15(12):279-281; 14000 patients !!!



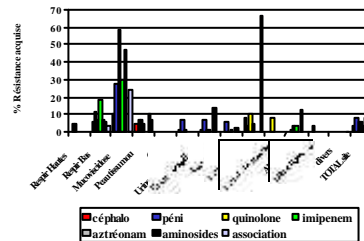
« Avant » les BLSE et meti-R et vanco...
 « avant » les inhibiteurs de Base

DESC - OLS204 - Charpentier

Résistance acquise sous traitement

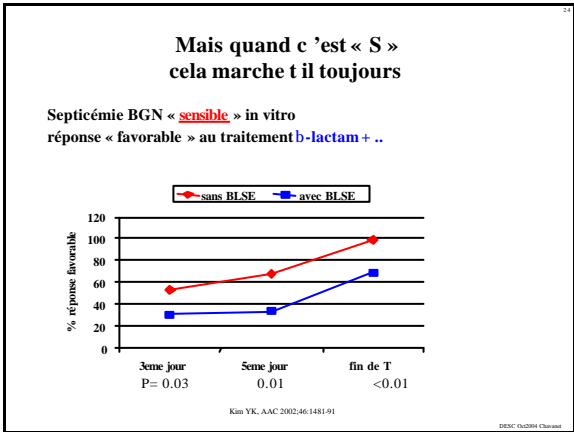
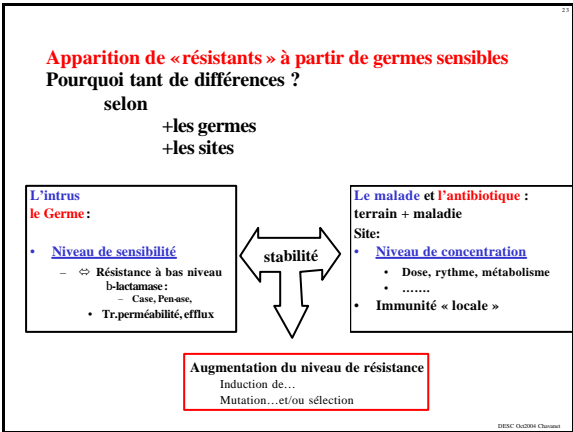
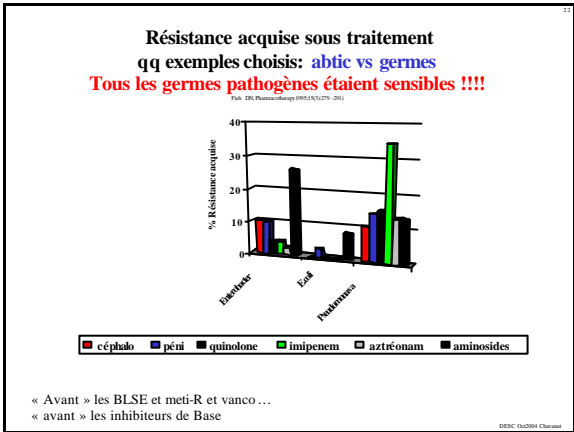
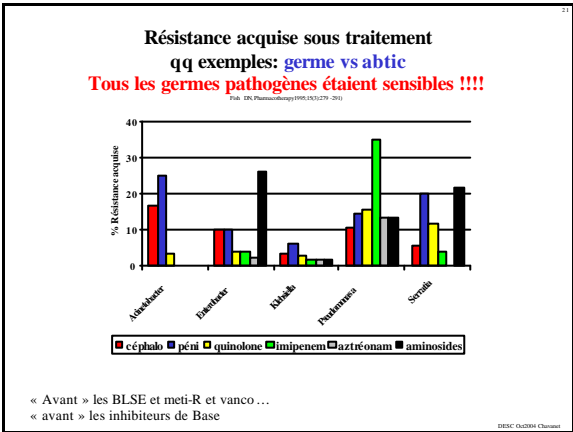
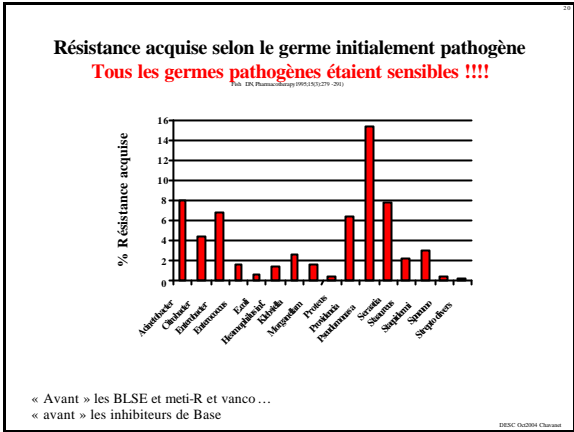
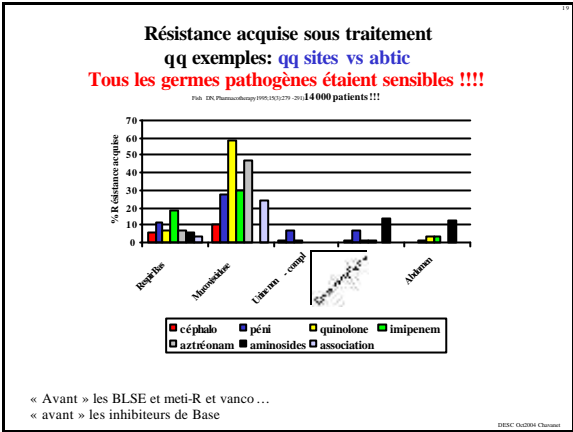
Tous les germes pathogènes étaient sensibles !!!!

Pub. JCN Pharmacotherapy 1995;15(12):279-281; 14000 patients !!!



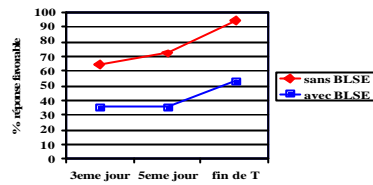
« Avant » les BLSE et meti-R et vanco...
 « avant » les inhibiteurs de Base

DESC - OLS204 - Charpentier



Mais quand c'est « S » cela marche t il toujours

Septicémie BGN « sensible » in vitro
réponse « favorable » au traitement « que par C3G »

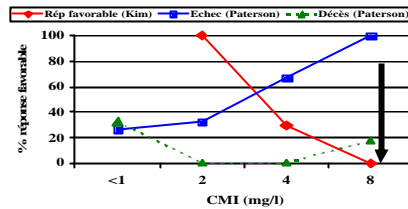


Kim YK, AAC 2002;46:1481-91

DESG 04/2004 Chausson

Mais quand c'est « S » cela marche t il toujours

Septicémie BGN « sensible » in vitro
réponse « favorable » au traitement vs CMI



Kim YK, AAC 2002;46:1481-91
Paterson DL, JCM 2001;39:2206-12

DESG 04/2004 Chausson

Vous avez dit sensible, comme c'est sensible
vous avez dit sensible, ou bien sensible 1

Classe (CA-SFM) mg/l	s	i	r
	<8		>32

CMI moyenne Cefotaxime			
E.coli sauvage	<0.1		
E.coli+BLSE	60%		
	1.5		

DESG 04/2004 Chausson

Vous avez dit sensible, comme c'est sensible
vous avez dit sensible, ou bien sensible 3

Classe (CA-SFM) mg/l	s	i	r
	<8		>32

CMI moyenne Cefotaxime			
E.coli sauvage	<0.1		
E.coli+BLSE	60%		
	1.5		
Klebsielle sauvage	<0.1		
K + BLSE	36%		
	2		

DESG 04/2004 Chausson

Vous avez dit sensible, comme c'est sensible
vous avez dit sensible, ou bien sensible 3

Classe (CA-SFM) mg/l	s	i	r
	<8		>32

CMI moyenne Cefotaxime			
E.coli sauvage	<0.1		
E.coli+BLSE	60%		
	1.5		
Klebsielle sauvage	<0.1		
K + BLSE	36%		
	2		

CMI cefepime			
E.aerogenes sauvage (Case)	0.1		
E.aero + BLSE (tem24)	98%		
	2		

DESG 04/2004 Chausson

Vous avez dit sensible, comme c'est sensible
vous avez dit sensible, ou bien... Sensible
les bactérie veillent

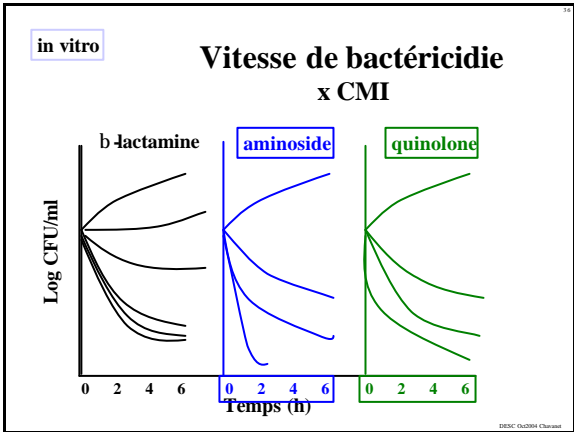
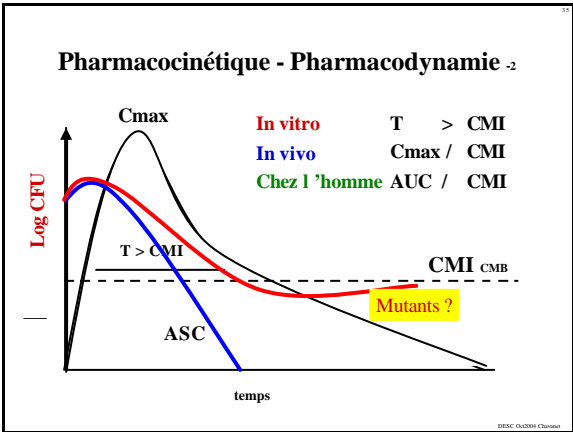
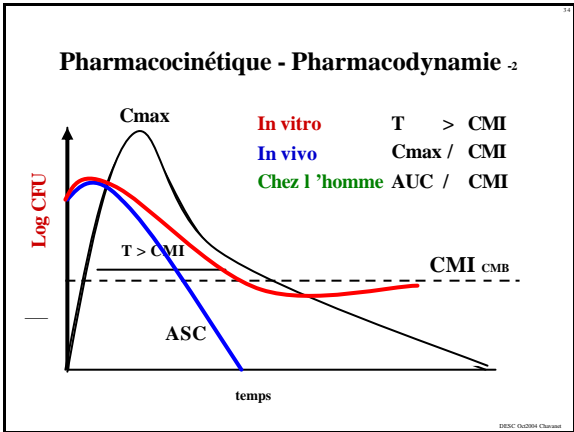
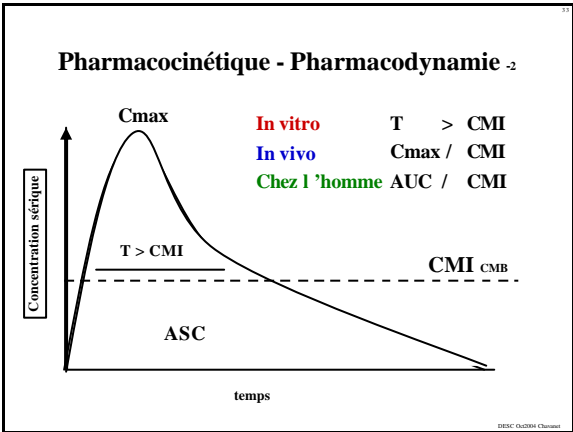
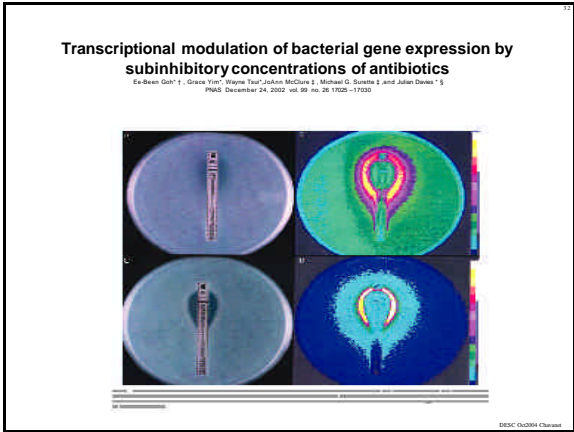
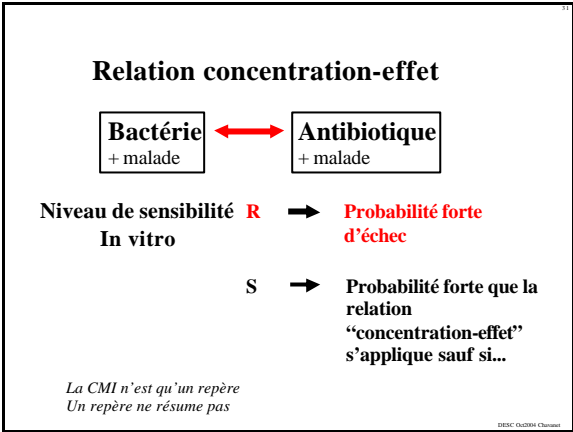
Classe (CA-SFM) mg/l	s	i	r
	<8		>32

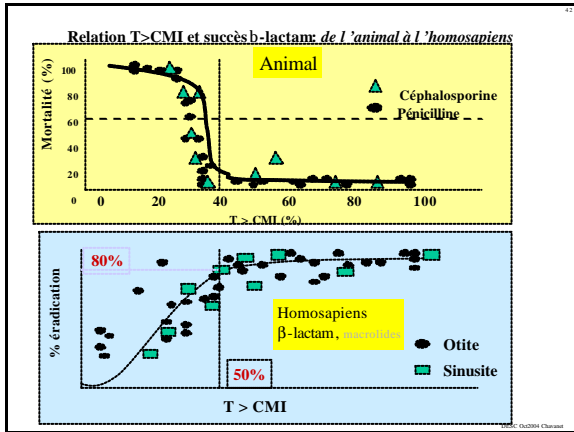
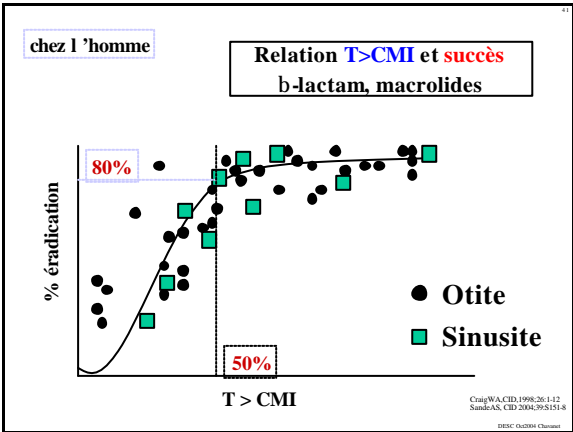
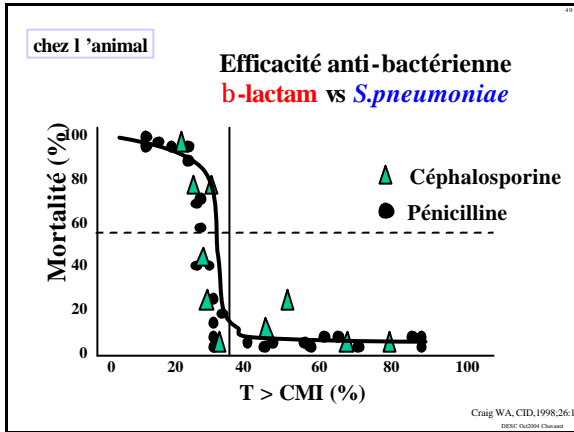
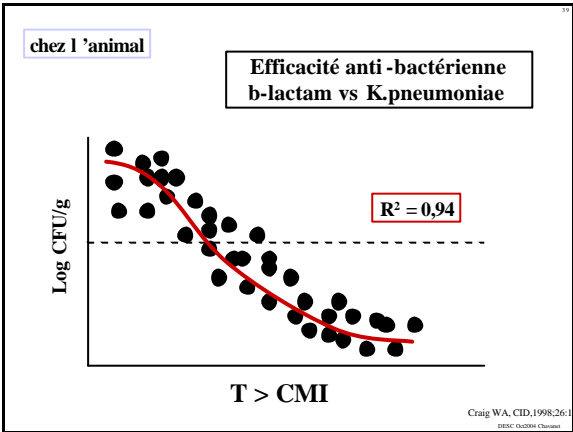
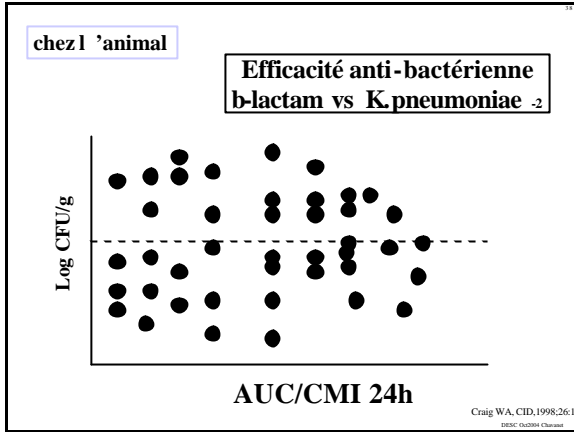
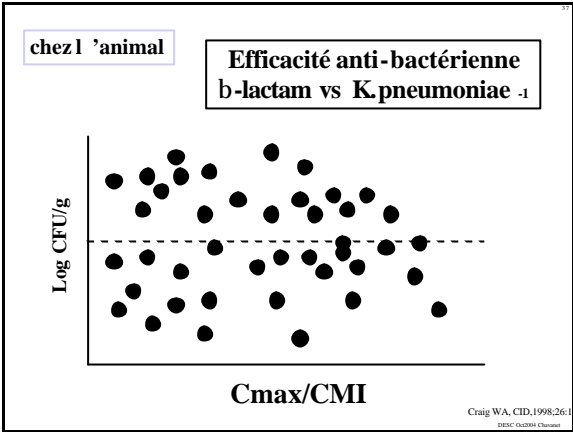
CMI moyenne Cefotaxime			
E.coli sauvage	<0.1		
E.coli+BLSE	60% ==>	I	
	1.5		
Klebsielle sauvage	<0.1		
K + BLSE	36% ==>	I	
	2		

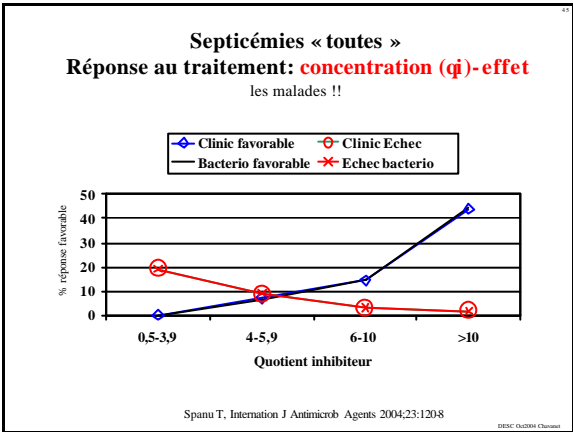
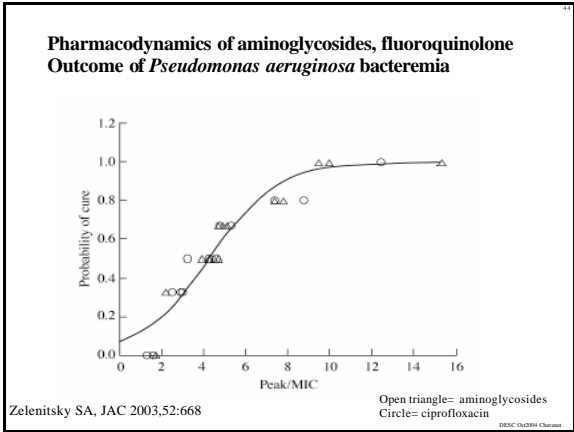
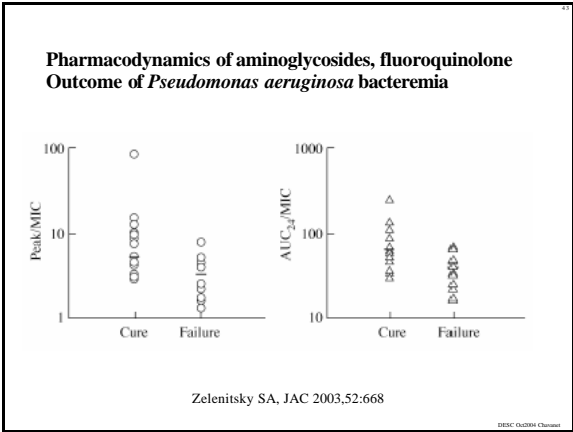
CMI cefepime			
E.aerogenes sauvage (Case)	0.1		
E.aero + BLSE (tem24)	98% ==>	I	
	X		

Brus-Buisson, Lancet 1987;2(8554):302-6

DESG 04/2004 Chausson







Profils d 'effet antimicrobien -1

“Concentration dépendant”

- Effet \propto proportionnel à la concentration
- Effet prolongé (EPA++)

Antibiotiques:

- Aminoside
- Fluoroquinolone
- Amphotéricine, azolés ??

- But “pharmaco” (PK)= **fortes concentrations**
- Paramètres liés à l 'effet (PD)=
 - AUC/CMI,
 - Cmax/CMI

Profils d 'effet antimicrobien -2

“temps dépendants

- Effet \propto proportionnel à T>CMI
- Effet peu ou pas prolongé (EPA faible ou nul)

Antibiotiques:

- β -lactamines, carbapenems
- Macrolides, clindamycine
- Oxazolidinones
- Flucytosine

- But “pharmaco” (PK)= **durée d 'exposition**
- Paramètres liés à l 'effet (PD)=
 - T > CMI

Intensité des paramètres PK-PD

Les paramètres PK-PD sont

- corrélés à l 'efficacité
- du même ordre de grandeur chez l 'animal et chez l 'homme

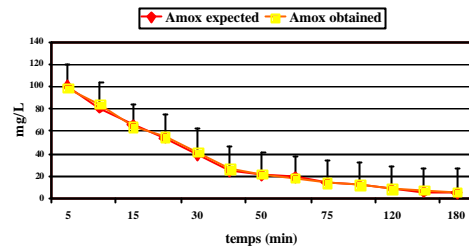
- **T > CMI :** > 40 - 60%
- **Cmax/CMI**
 - Aminoside = 10
 - Fluoroquinolone = 8 - 12
- **AUC/CMI** = 125 - 365 ?
 - 20 - 30 si immunocompétent et critère moins sévère, pneumo

Peut-on valablement traiter une pneumonie à pneumocoque résistant à la pénicilline ?
(psdp - prp)

Pneumo et AMOX

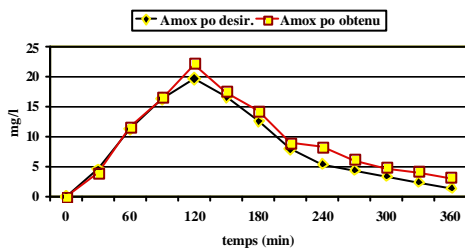
DESC Océana Charaïd

PK amoxicillin IV



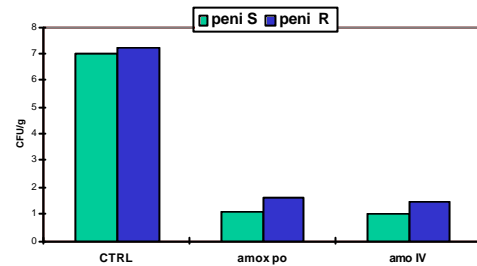
DESC Océana Charaïd

PK amoxicillin po



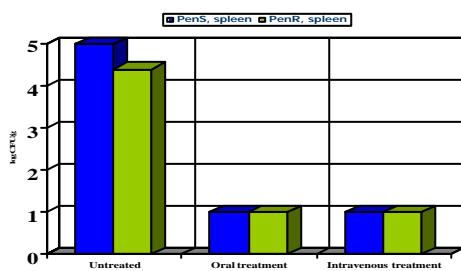
DESC Océana Charaïd

Peni S Peni R vs amox 3 gr/j poumons



DESC Océana Charaïd

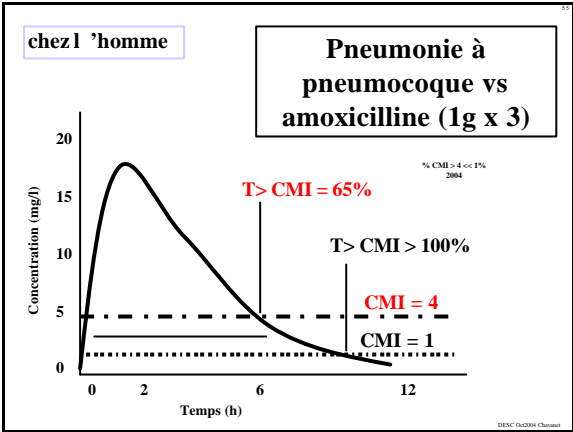
Peni S Peni R vs amox 3 gr/j rate= septicémie



DESC Océana Charaïd

Peni S Peni R vs amox 3 gr/j Pourquoi ça marche

DESC Océana Charaïd



Peni R vs amox 3 gr/j

Pourquoi ça marche ?

parce que $T > CMI > 40-50$

Les points critiques sont critiques

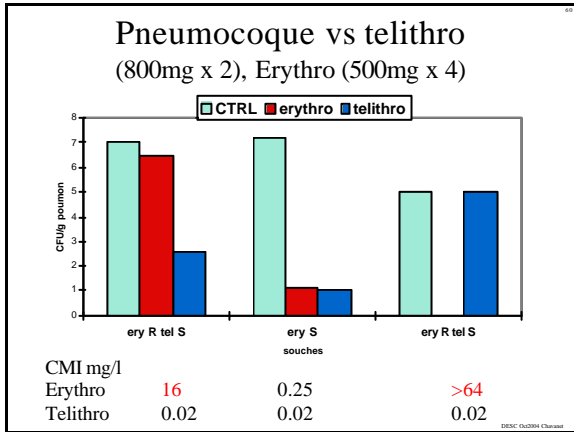
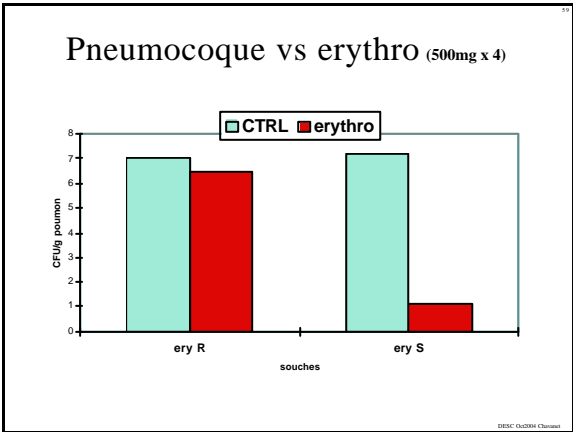
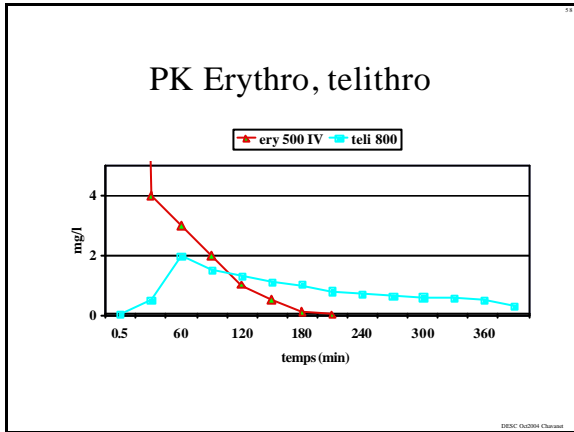
Ex:
amox -SR déviés à droite

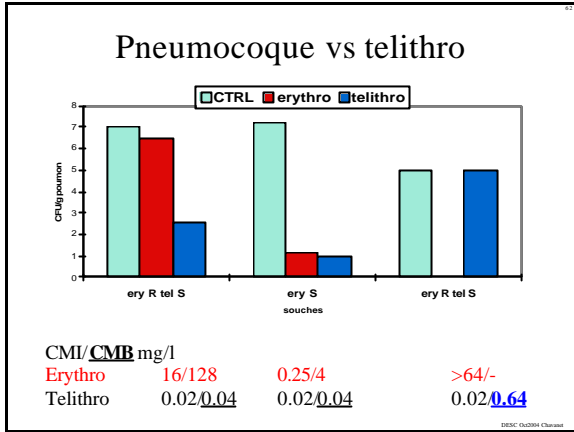
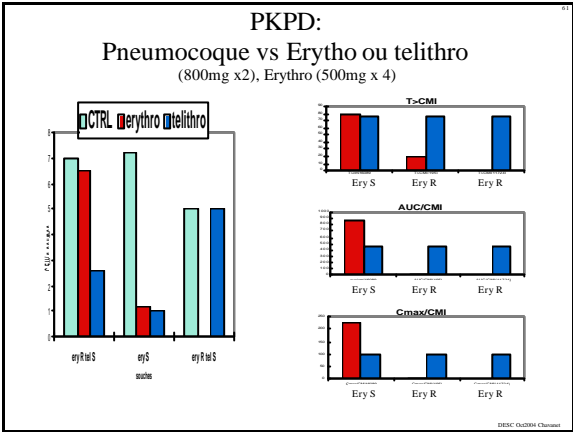
Le modèle animal confirme
Réponse des malades: oui PnP PRP => amox !!

Qs Falco 2004, Yu 2003

Pneumo et erythro, telithro

Peut-on traiter.....?





CMI/CMB mg/l			
Erythro	16/128	0.25/4	>64/-
Telithro	0.02/0.04	0.02/0.04	0.02/0.64

- ### MLSB: pourquoi la telithro marche ou non ?
- Mutation
 - Non
 - Perte de bactericidie
 - Oui (in vivo)
 - Merci le modèle !!
 - Mais c'est compliqué ?? Rare (pour l'instant)
- ⇒ Prudence si pré-exposition...
- ⇒ Surveillance résistance KMLSB
- DEISC - OLS2004 - Charraud

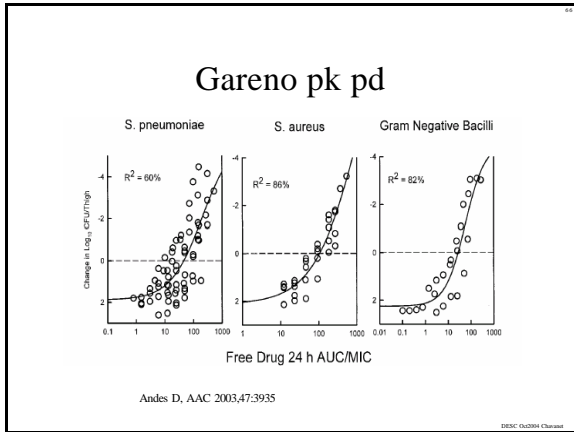
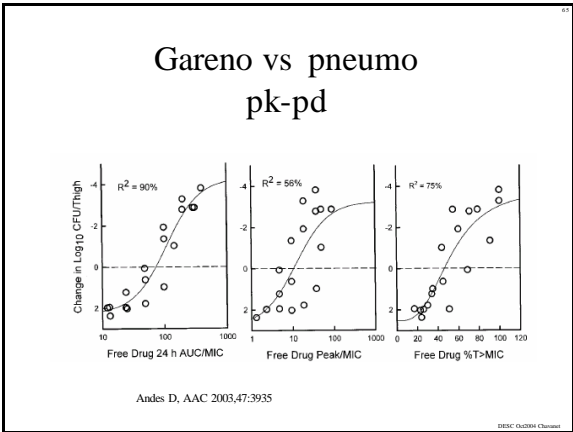
Pneumo vs Fluoroquinolones

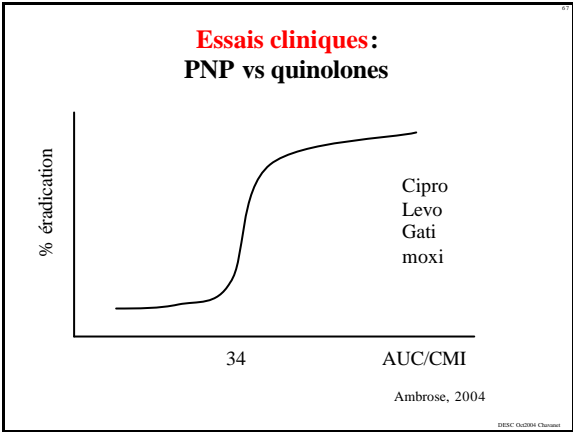
Peut-on sans danger.....?

« les sanglots longs des violons... »

Est-ce le débarquement de la libération antibiotique ?

DEISC - OLS2004 - Charraud

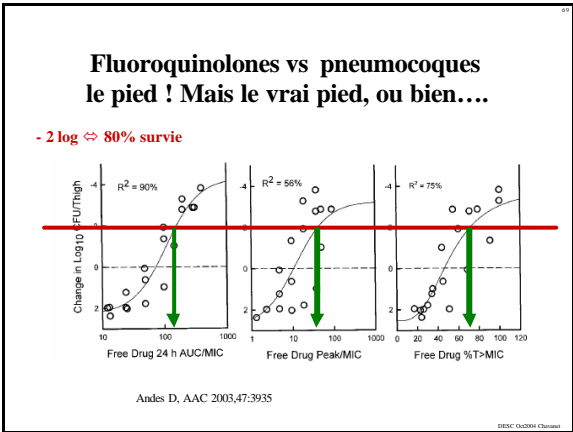




Fluoroquinolones vs pneumocoques le pied !

Objectif AUC/CMI >34 (forme libre)

- Cipro **non**
- Levo **oui**
 - Concentration critique: 2
 - Essais cliniques OK
- Moxi, Gati **oui**
 - Concentration critique: 1
 - Essais cliniques OK
- **Donc pas de problème**
 - Pour tout le monde la même posologie...
 - Roule ma poule....



Fluoroquinolones vs pneumocoques mais.....

Augmentation des « R »
Attention

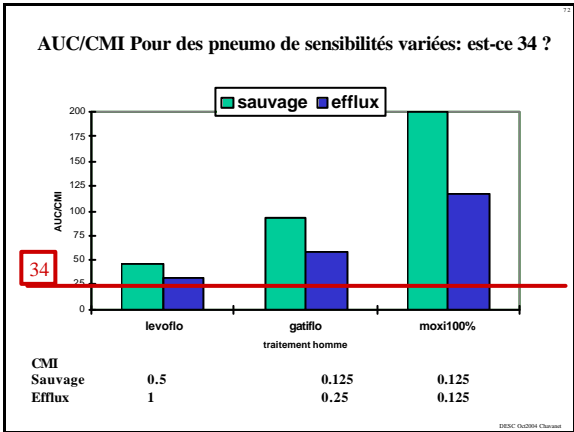
Est-ce du **lard** ou du **cochon** ?

Exposition aux FQ
(sélection)

Transmission clonale

Fluoroquinolones vs pneumocoques mais

- Augmentation des « R »
 - Attention
 - est-ce du clone ou de la sélection ?
 - Pas toujours
- Augmentation des « I »
- Echecs cliniques
 - Après exposition préalable aux FQ
- **Que se passe-t-il ?**



Vérification de l'efficacité des FQ sur pneumo de sensibilités variées

- Vérification impossible chez l'homme
 - Rareté
 - Sélection des malades impossible
 - Nécessité d'un grand nombre de patients
- Le taux de mutation in vitro est faible
 - 10^{-7}
- Modèle in vitro
 - Avec PK humanisé => pas(peu) de mutation
- Modèle « Craig »
 - Pas de recherche de mutant

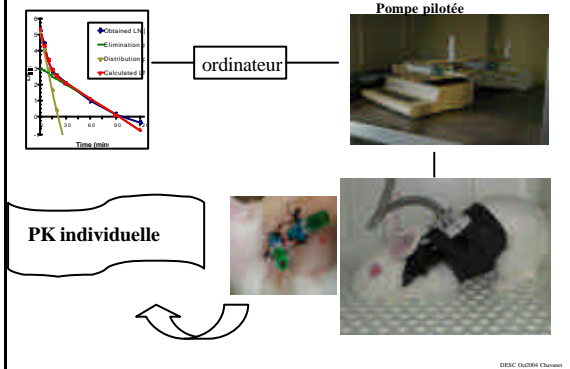
DEEC OLS204 Charaust

Humanisation de la vérification de l'efficacité des FQ sur pneumo de sensibilités variées

- Humaniser
 - La maladie expérimentale
 - Le traitement expérimental
- Examiner ce qui n'est pas (encore) examinable
 - Sensibilités in vitro maîtrisées
 - Sensibilité « sauvage »
 - Bas niveau de résistance
 - résistance

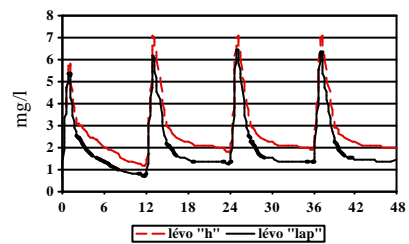
DEEC OLS204 Charaust

Traitement humanisé



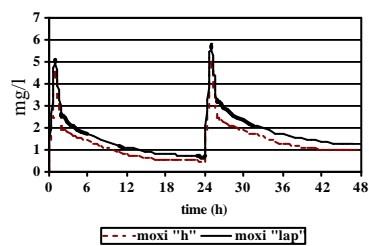
DEEC OLS204 Charaust

Human like pharmacokinetics of levofloxacin 500mgIV bid



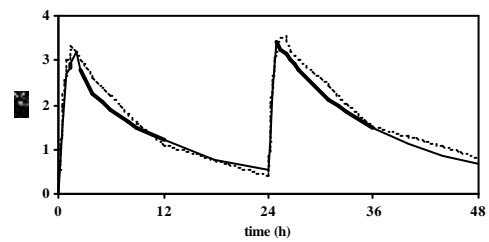
DEEC OLS204 Charaust

Human like pharmacokinetics of moxifloxacin 400mgIV qd

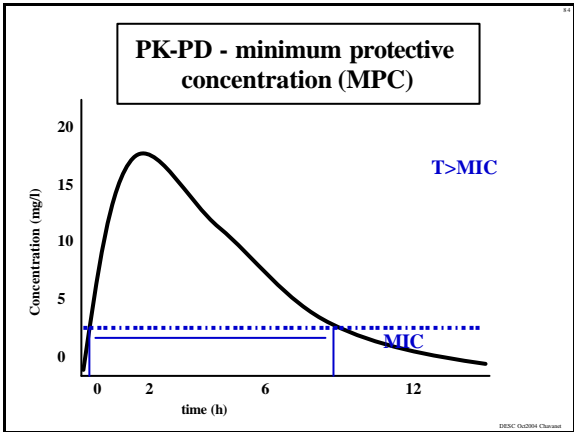
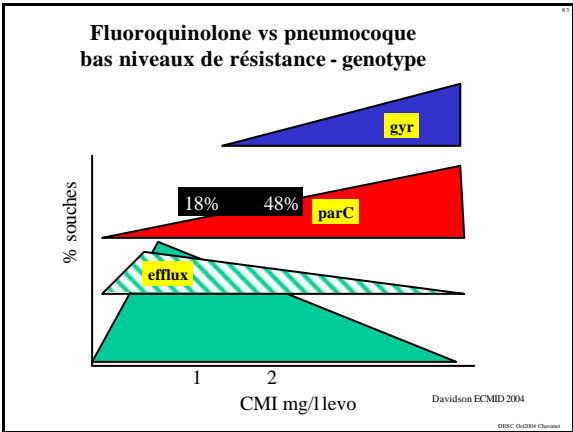
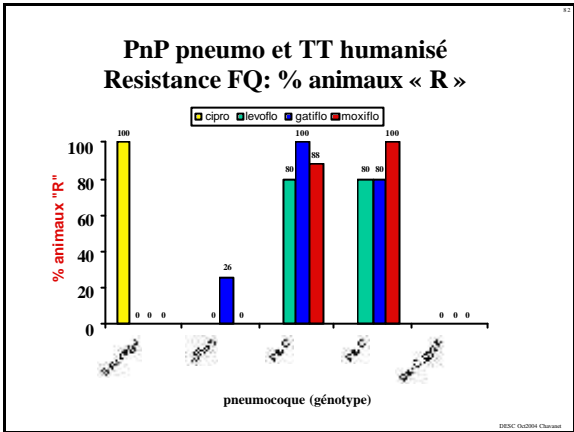
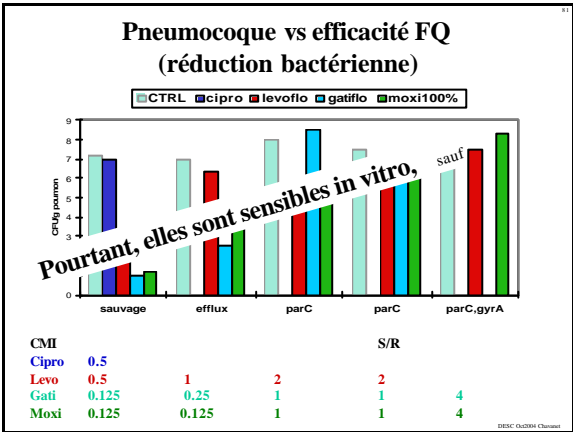
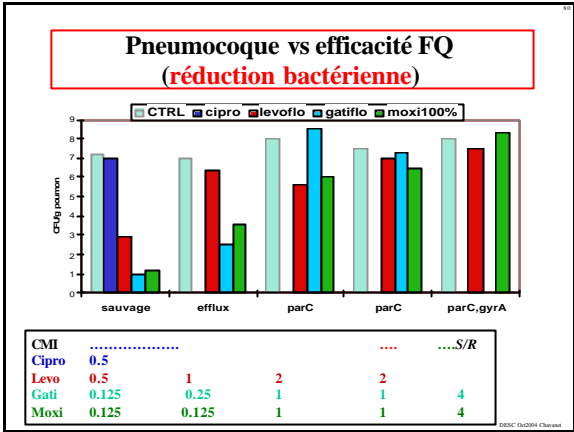
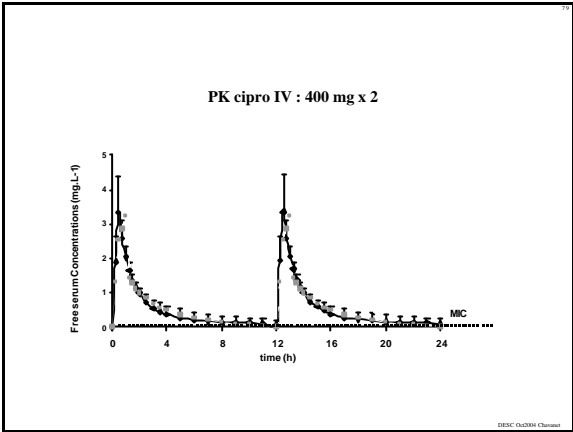


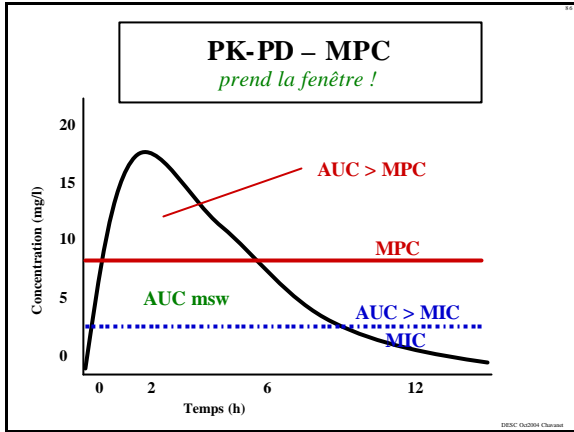
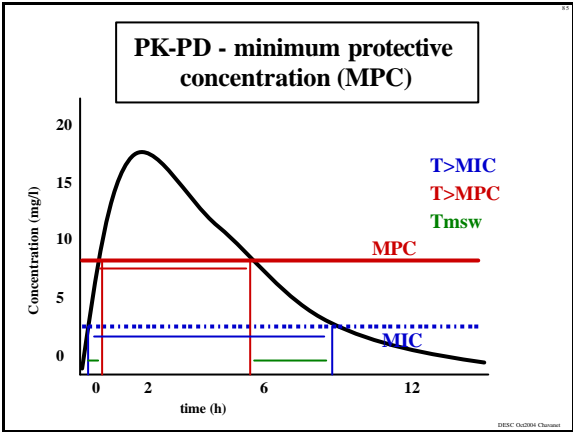
DEEC OLS204 Charaust

Gatifloxacin 400mg/j

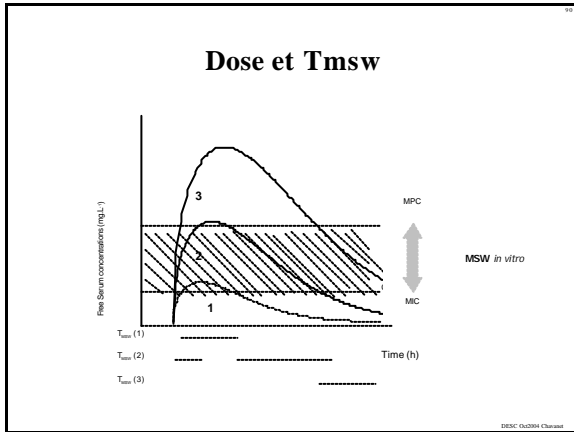
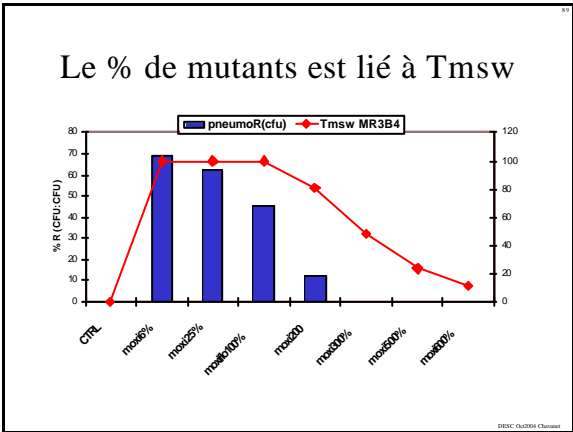
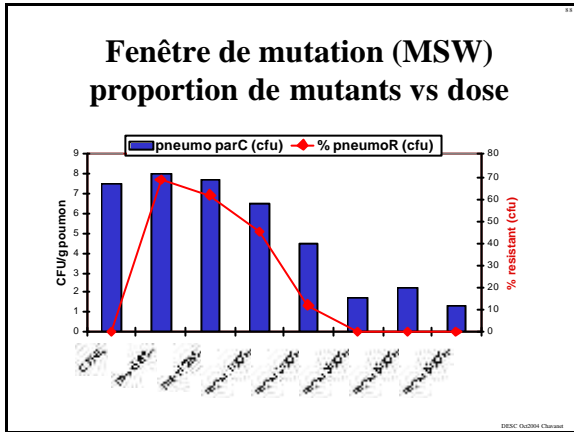


DEEC OLS204 Charaust





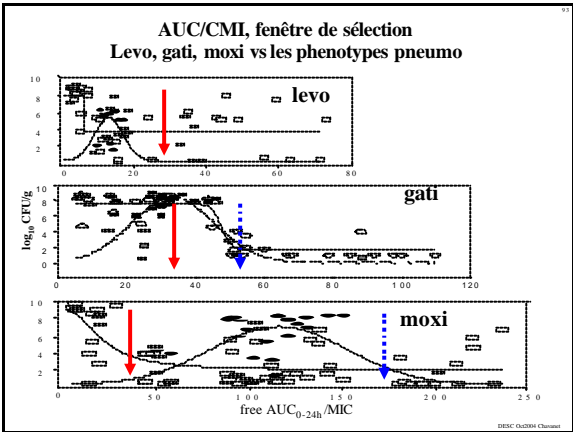
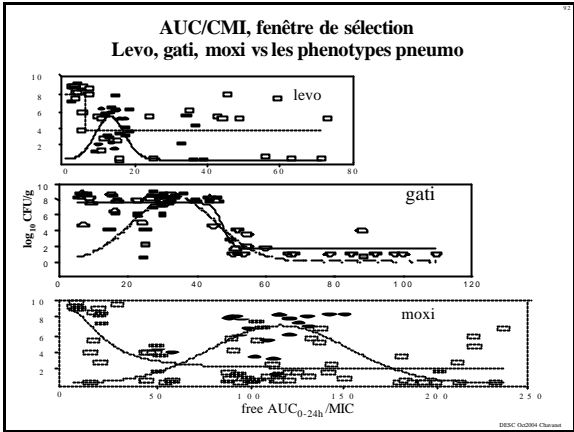
- ### PK-PD
- des critères, des critères !*
- **With MIC**
 - $T > MIC$
 - C_{max}/C_{MI}
 - AUC/MIC
 - $AUC > MIC$
 - **With MPC**
 - $T > MPC$
 - C_{max}/MPC
 - AUC/MPC
 - $AUC > MPC$
 - **between MIC - MPC**
 - T_{msw}
 - $C_{max\ msw}$
 - AUC_{msw}
 - **With Selection Index (MPC/MIC)**
 - C_{max}/SI
 - AUC/SI



Il dit:
« ...Il passa par la fenêtre et muta... »

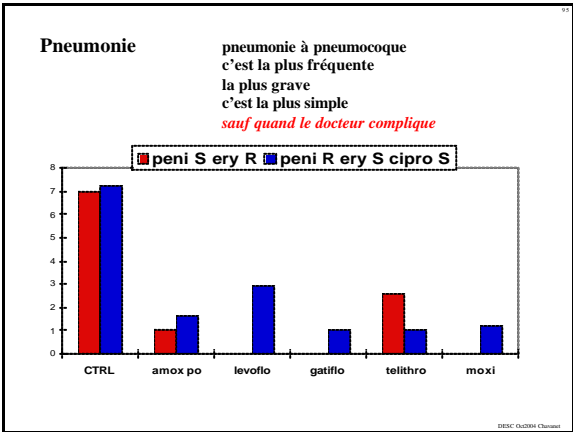
- Mutat
- Mûtat
- Mûtât
- Mou.....tard
- Moutard
- Moutarde

*Montre moi ta fenêtre
Je te dirais
Si tu moutarderas*



Fluoroquinolone et mutation et PKPD

- PKPD « standard » (Emax) si souches sensibles
 - Nombre « magique » possible autour de 30-50
- Si risque de mutations
 - Fenêtre de sélection
 - « spécifique »
 - Bien plus élevé que les nombres magiques canoniques



Conclusion 1

Humilité

- L'infection 10 – 70% du pronostic imputable
- Le traitement de l'infection: 10-30% de l'amélioration du pronostic

Attention aux évaluations

Conclusion 2

Généralisation de:

- **Rapport exposition vs sensibilité**
 - T, AUC ou Cmax, Cmin.. vs
 - CMI, CMB, MPC, IC90,.....génotype, génoVirtual, Nb mutation.....
 - (sans oublier les modifications phénotypiques: pH, O2, biofilm.....)
- **L'apparition de « résistants » inéluctable**
 - Sélection et/ou mutation
 - Directe ou indirecte, tôt, tard, fréquent ou rare,.....
 - Les circonstances favorisantes doivent être repérées (qs)

DESC OLS2014 Charaust

Conclusion 2b

Généralisation de:

- **Rapport exposition – sensibilité**
- **L'apparition de « résistants » inéluctable**
- **Sur ces 2 sujets, les associations d'antimicrobiens:**
 - Utiles quand
 - L'>inoculum > est fort (effet inoculum, diminution des mutants mutuels)
 - VIH, tuberculose, pyo
 - L'hôte est faible
 - Neutropénie
 - Les moyens antimicrobiens sont faibles ???
 - **S'accompagnent de plus de toxicité, de mutants, de superinfection**
 - (Leibovici L. AAC,1997;41:1127; Paul M BMJ 2003;326:1; Paul M BMJ 2004; march; Salfar N Lancet Inf Dis 2004;4:519)

DESC OLS2014 Charaust

Conclusion 3

- **Adaptation doublement individuelle**
 - Germe connu ou présumé
 - Attention les germes ne sont pas égaux devant la sensibilité
 - Attention la CMI, CPM de quel antibiotique ?
 - Quel est son passé « antibiotique »
 - Malade et sa maladie infectieuse actuelle
 - Pk.....
- **Quels sont les objectifs du traitement**
- **Quelles sont les limites**
 - Durée ?

DESC OLS2014 Charaust

Conclusion 5

Prévention

Diminution de l'exposition

- **Meilleure indication ⇔ meilleur diagnostic**
- **Éradication ?? Meilleur traitement ??**
- **Durée**
 - Quels sont les objectifs du traitement actuel ?

DESC OLS2014 Charaust

Fin des haricots

DESC OLS2014 Charaust