

Antibiothérapie des pneumonies aiguës communautaires (PAC) apport du modèle animal

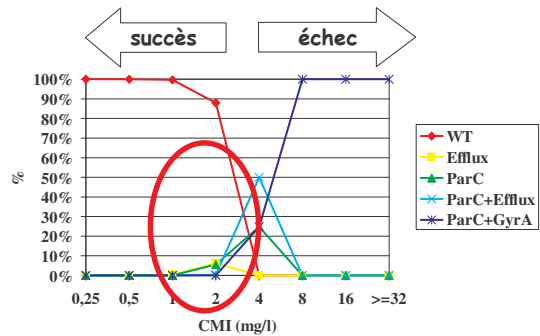
le couple pneumocoque - fluoroquinolones

P Chavanet
Service des Maladies Infectieuses (Pr H Portier)
EA 562, LQRF
Dijon

P Chavanet, 15ème Congrès, mars 2006

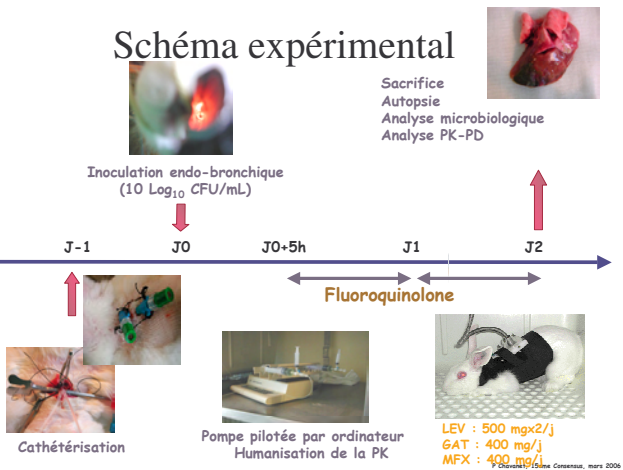
Pneumocoque vs fluoroquinolones

données françaises (CNR)



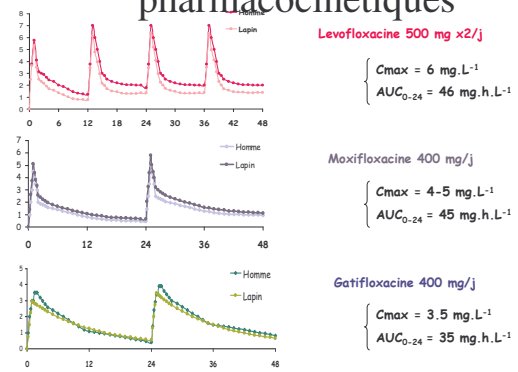
P Chavanet, 15ème Congrès, mars 2006

Schéma expérimental



P Chavanet, 15ème Congrès, mars 2006

Données pharmacocinétiques



* Résultats exprimés en fraction libre
P Chavanet, 15ème Congrès, mars 2006

Souches bactériennes étudiées

Souches	* CMI				Mécanisme de résistance
	CIP	LEV	GAT	MFX	
16089	0.5	0.5	0.25	0.125	-
MS1A	2	1	0.5	0.25	Efflux
MS2A	8	1.75	1	0.25	parC Ser79->Phe
MR3B4	10	2	1	0.5	parC Ser79->Tyr
Gyr-1207	6	8	4	1.5	gyrA Ser81->Phe
MQ3A	>64	16	>8	4	parC Ser79->Tyr gyrA Ser81->Phe

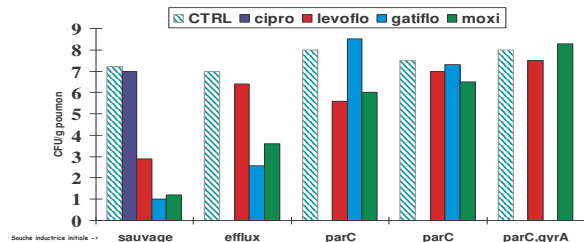
* CMI: Concentration Minimale Inhibitrice (mg.L⁻¹)

■ Sensible ■ Résistant

P Chavanet, 15ème Congrès, mars 2006

Pneumocoque vs efficacité FQ

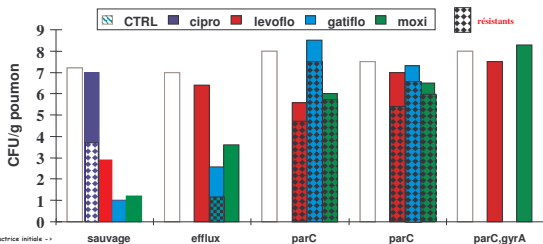
concentration bactérienne pulmonaire résiduelle à l'issue du traitement



CMIS/R
Cipro	0.5			
Levo	0.5	1	2	2
Gati	0.125	0.25	1	4
Moxi	0.125	0.125	1	4

P Chavanet, 15ème Congrès, mars 2006

Pneumocoque vs efficacité FQ Survivants résistants à l'issue du traitement



CMIS/R
Cipro	0.5						
Levo	0.5	1	2	2			
Gati	0.125	0.25	1	1	4		
Moxi	0.125	0.125	1	1	4		

P. Charonnet, 15ème Congrès, mars 2006

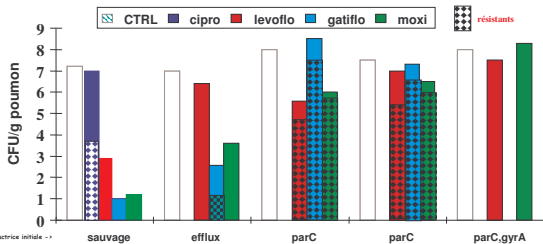
PnP pneumocoque vs Fluoroquinolones
apport du modèle expérimental

Conclusion 1a

- Un traitement par fluoroquinolone
- d'une pneumonie à pneumocoque
 - sauvage vs cipro
 - ou
 - avec résistance à bas niveau vs levo ou moxiflo
- s'accompagne:
 - d'une faible réduction bactérienne
 - de la sélection de mutants résistants
- Danger d'une préexposition par une fluoroquinolone peu active

P. Charonnet, 15ème Congrès, mars 2006

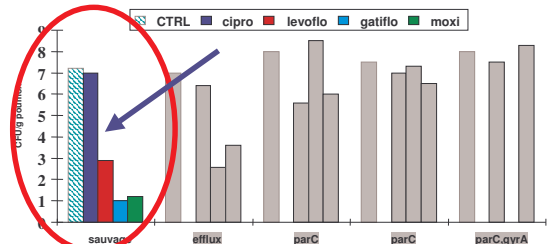
concentration critique in vitro vs concentration critique clinique ? ou dépistage de la résistance à bas niveau ?



CMIS/R
Cipro	0.5						
Levo	0.5	1	2	2			
Gati	0.125	0.25	1	1	4		
Moxi	0.125	0.125	1	1	4		

P. Charonnet, 15ème Congrès, mars 2006

Pneumocoque vs efficacité FQ (réduction bactérienne)



CMI
Cipro	0.5
Levo	0.5
Gati	0.125
Moxi	0.125

P. Charonnet, 15ème Congrès, mars 2006

Concentration minimale inhibitrice (CMI) *in vitro*
Concentration de prévention de la mutation (CPM) *in vitro*

P. Charonnet, 15ème Congrès, mars 2006

Concentration minimale inhibitrice (CMI) *in vitro*
Concentration de prévention de la mutation (CPM) *in vitro*

	CMI	CPM
inoculum (log CFU/ml)	5-6	>10
	10^{5-6}	$10^{>10}$

P. Charonnet, 15ème Congrès, mars 2006

Concentration minimale inhibitrice (CMI) *in vitro*
Concentration de prévention de la mutation (CPM) *in vitro*

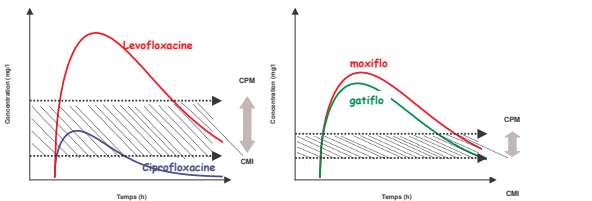
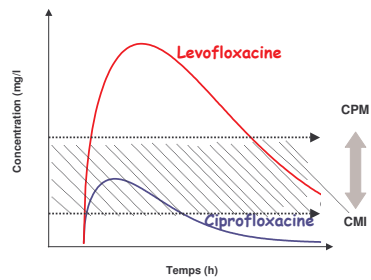
	CMI	CPM
inoculum (log CFU/ml)	5-6	>10
	10^{5-6}	$10^{>10}$
incubation (h)	24	48(72)

Concentration minimale inhibitrice (CMI) *in vitro*
Concentration de prévention de la mutation (CPM) *in vitro*

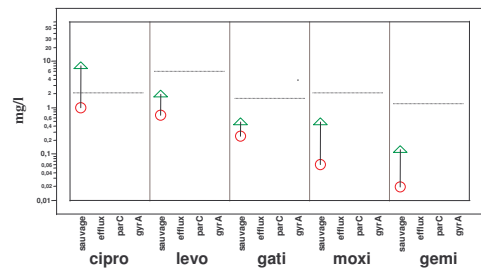
	CMI	CPM
inoculum (log CFU/ml)	5-6	>10
	10^{5-6}	$10^{>10}$
incubation (h)	24	48(72)
au delà	mutants	

Concentration minimale inhibitrice (CMI) *in vitro*
Concentration de prévention de la mutation (CPM) *in vitro*

	CMI	CPM
inoculum (log CFU/ml)	5-6	>10
	10^{5-6}	$10^{>10}$
incubation (h)	24	48(72)
au delà	mutants	pas de mutant



CMI, CPM
pneumocoque « sauvage »



CMI ○
CPM ▲
Cmax: ---

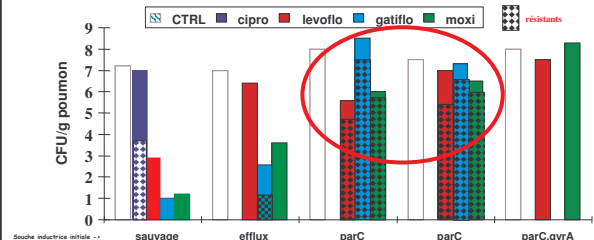
Cmax: ---

PnP pneumocoque vs Fluoroquinolones
apport du modèle expérimental

Conclusion 2a

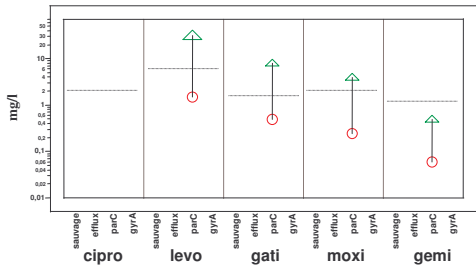
- Un traitement par fluoroquinolone
- d'une pneumonie à pneumocoque
 - sensible et
 - sans résistance à bas niveau (sauvage)
- s'accompagne:
 - d'une faible réduction bactérienne
 - de mutants résistants
- si les concentrations sont « dans la fenêtre de mutation »
 - sous la CPM
 - ex: ciprofloxacine

Pneumocoque vs efficacité FQ (réduction bactérienne)



CMIS/R
Cipro	0.5			
Levo	0.5	1	2	2
Gati	0.125	0.25	1	1
Moxi	0.125	0.125	1	1

Concentration minimale inhibitrice (CMI) Concentration de prévention de la mutation (CPM) pneumocoque « parC »



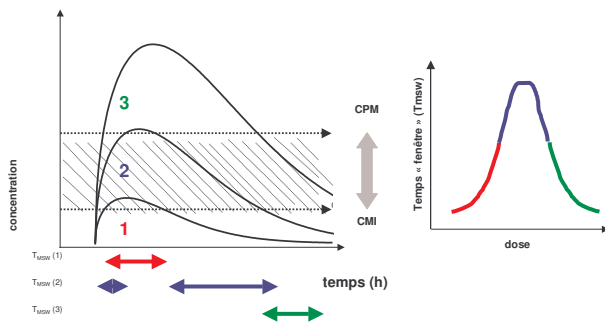
CMI ○
CPM ▲
Cmax: ---

PnP pneumocoque vs Fluoroquinolones
apport du modèle expérimental

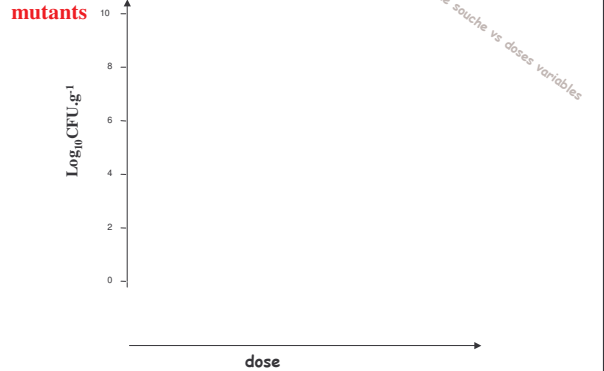
Conclusion 2b

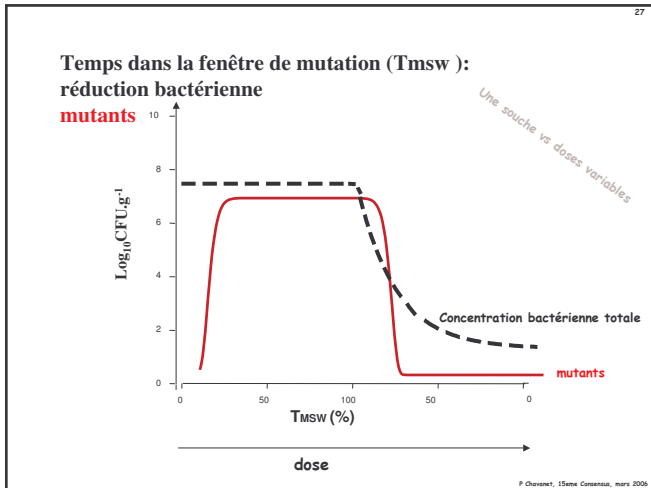
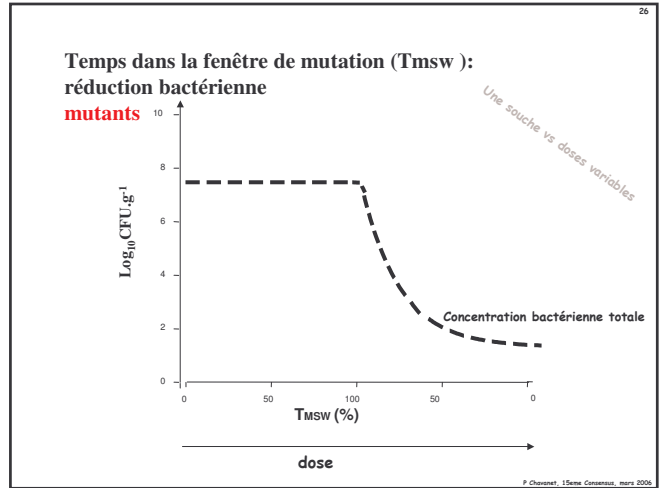
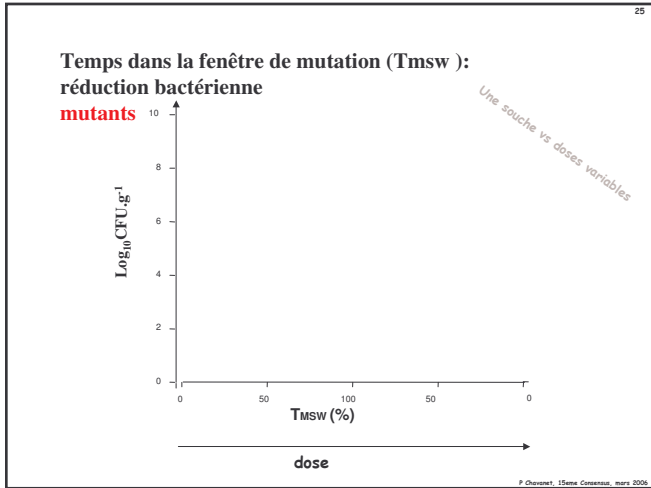
- Un traitement par fluoroquinolone
- d'une pneumonie à pneumocoque
 - sensible et
 - avec ou sans résistance à bas niveau
- s'accompagne:
 - d'une faible réduction bactérienne
 - de mutants résistants
 - très fréquents en cas de parC initial
- si les concentrations sont « dans la fenêtre de mutation »
 - sous la CPM

Dose et Temps dans la fenêtre de mutation (Tmsw)



Temps dans la fenêtre de mutation (Tmsw): réduction bactérienne





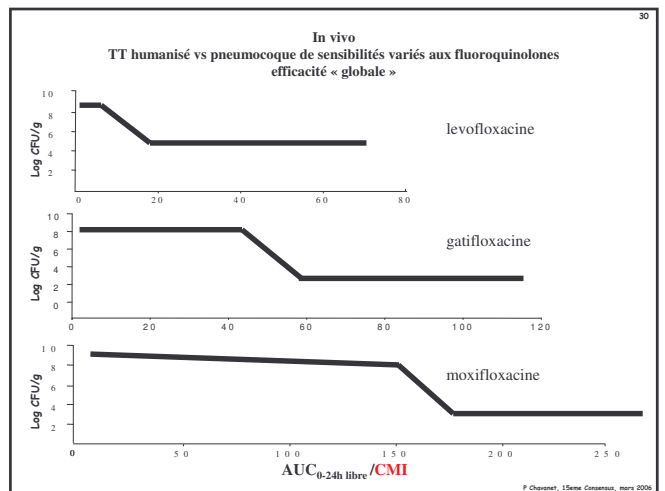
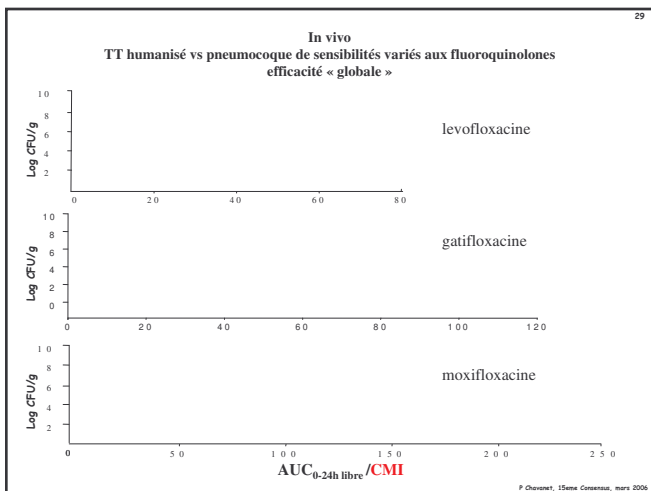
28

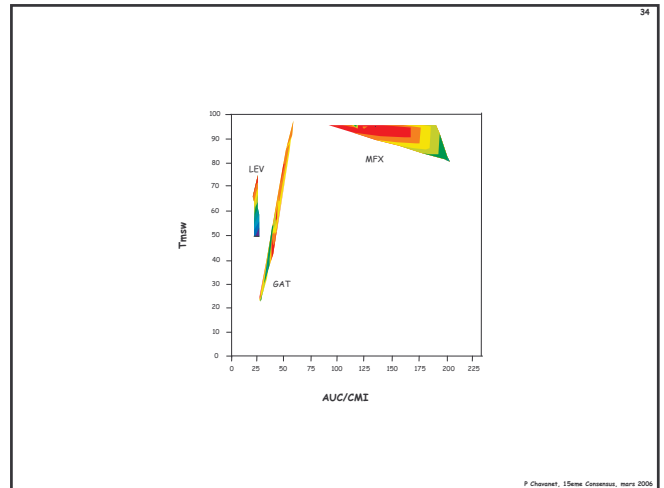
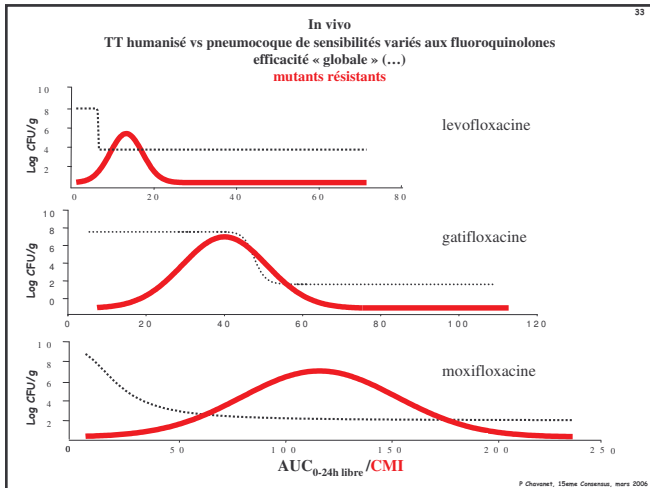
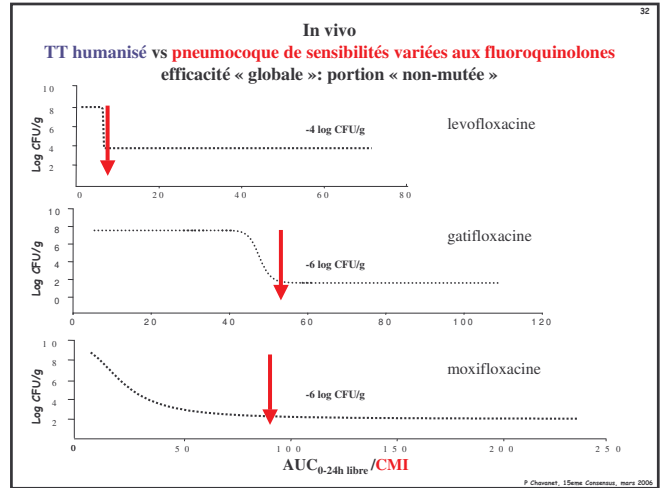
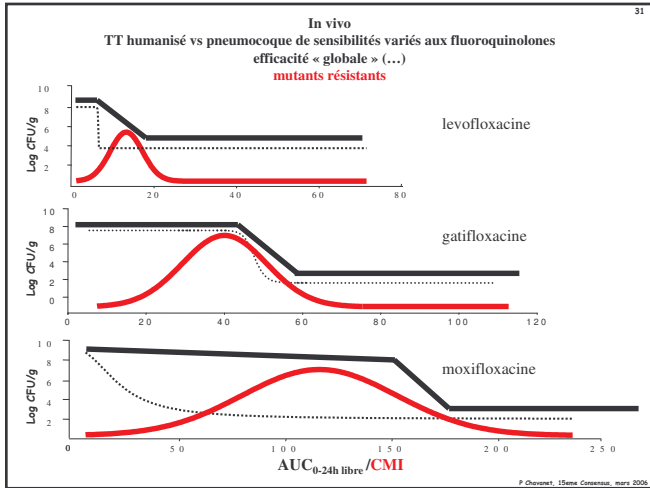
PnP pneumocoque vs Fluoroquinolones
apport du modèle expérimental

Conclusion 3

- Une régime thérapeutique prévenant les mutants existe in vivo
 - par exemple animaux
 - infectés par pneumocoque parC
 - traités par moxifloxacin (doses humanisées croissantes)
 - <=> Tmsw < 60% <=> ≥ 2 x dose normale
- Une fenêtre de mutation existe in vivo
- le concept de CPM « in vitro » prend toute sa valeur

F. Charvret, 15ème Congrès, mars 2006





35

Conclusion
fluoroquinolones vs pneumonie à pneumocoque

- La CMI seule ne prédit l'activité in vivo
- Impact thérapeutique majeur d'un bas niveau résistance
 - Détection phénotypique, génotypique, ... ?
 - Adaptation des concentrations critiques ?
- Valeur prédictive de la CPM
 - Fenêtre de mutation vs apparition de résistances in vivo

P. Choumet, 15ème Congrès, mars 2006

36



EA 562 - LQRF:
Delphine Croisier
Manuel Etienne
Catherine Lequeu

Remerciements

Karl Drilcka
Public Health Research Institute, NJ, USA

L'équipe de Maladies Infectieuses

Faculté de Médecine
Région Bourgogne
CMIT
Laboratoires

P. Choumet, 15ème Congrès, mars 2006