

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

**le couple  
pneumocoque - fluoroquinolones**

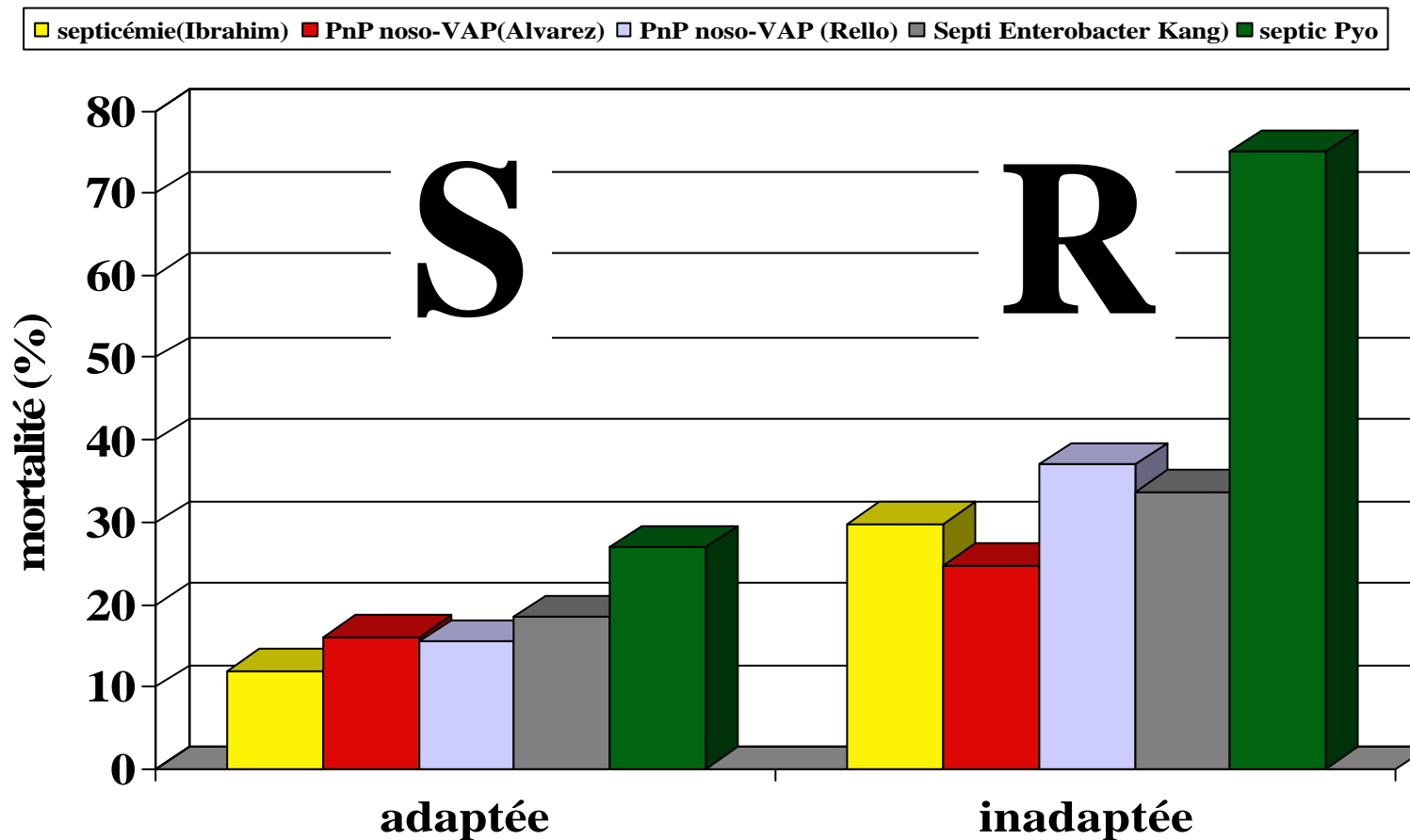
P Chavanet

Service des Maladies Infectieuses (Pr H Portier)

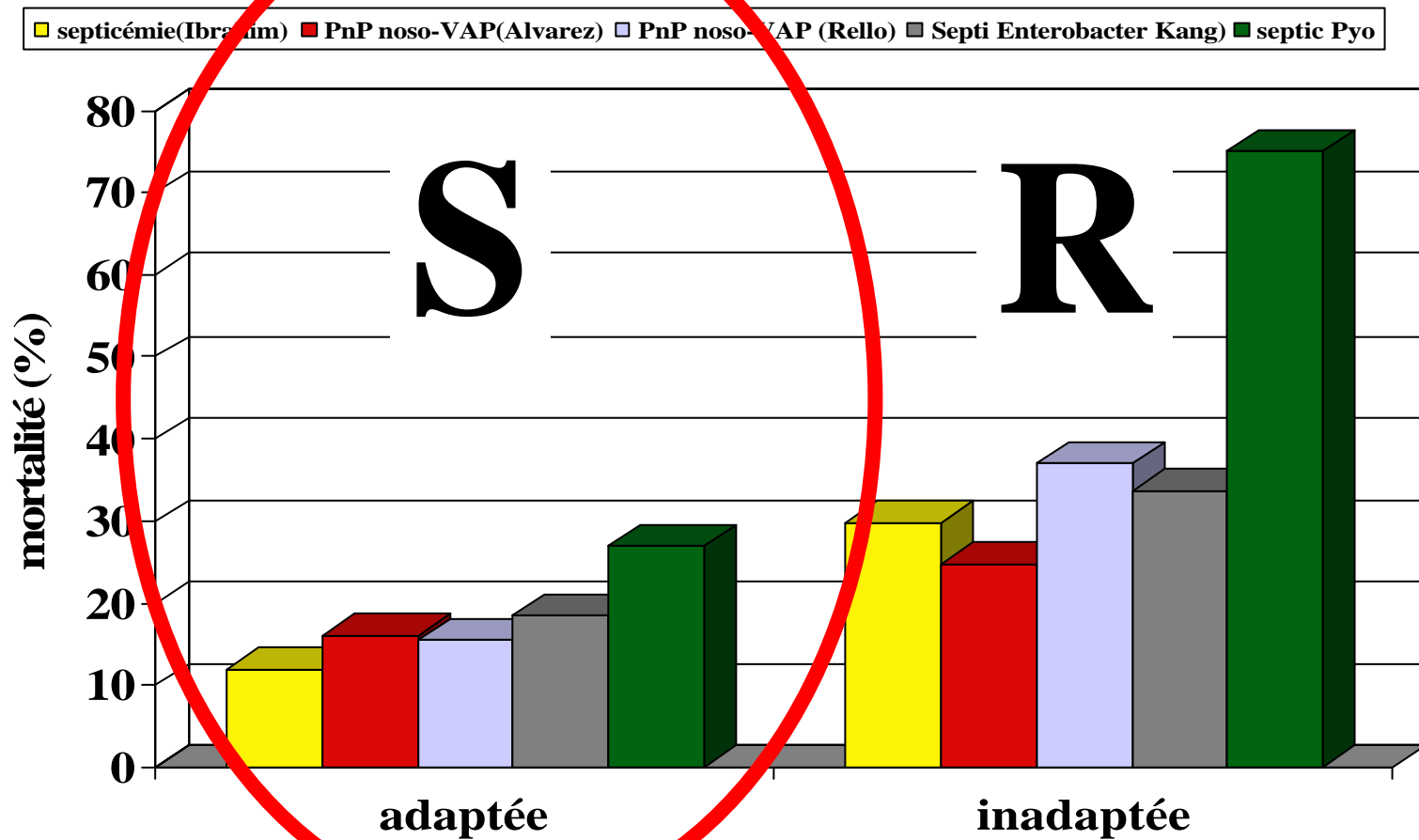
EA 562, LMI-LQRF

Dijon

# Une antibiothérapie « inadéquate » => mortalité accrue

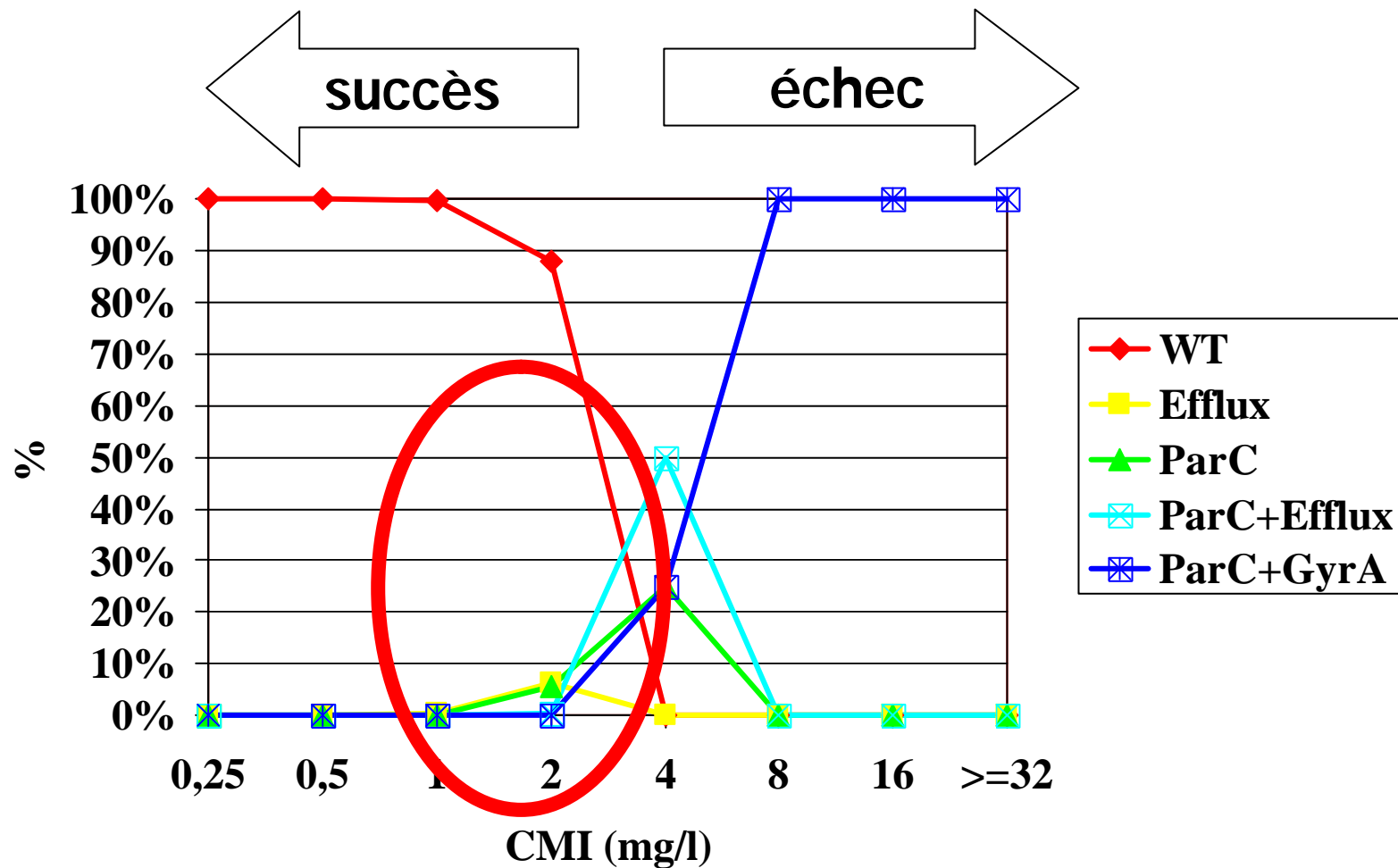


# Une antibiothérapie « inadéquate » => mortalité accrue

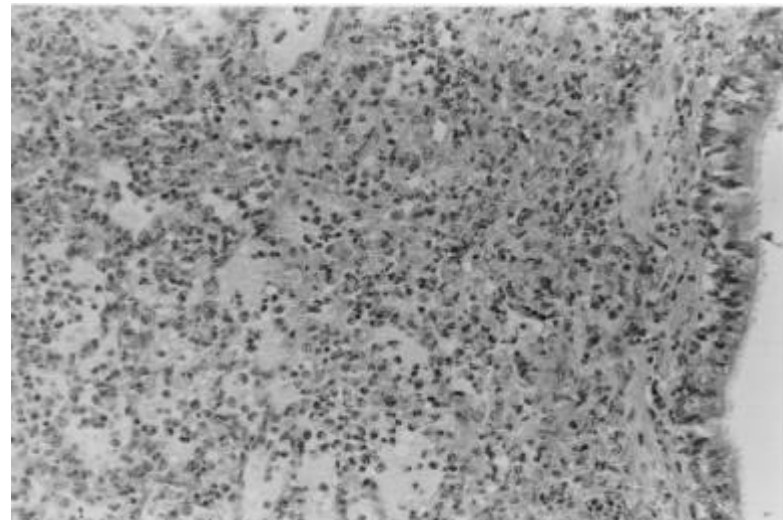
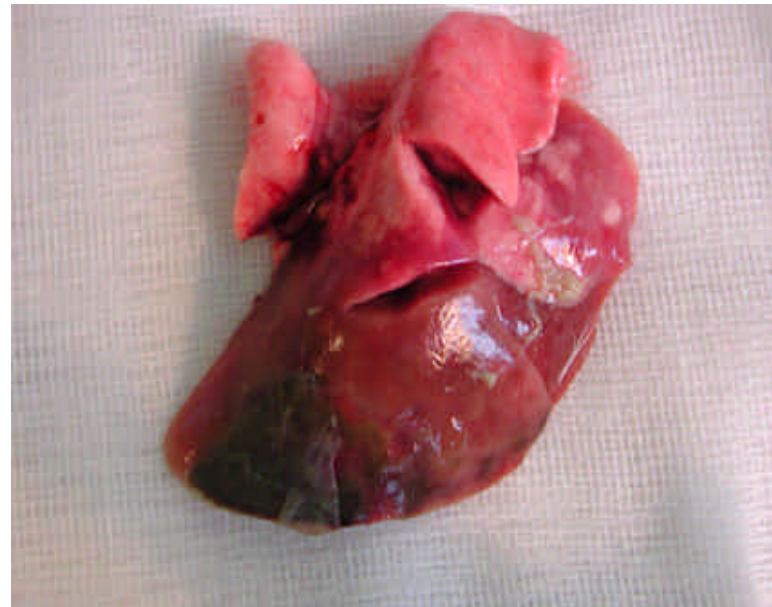
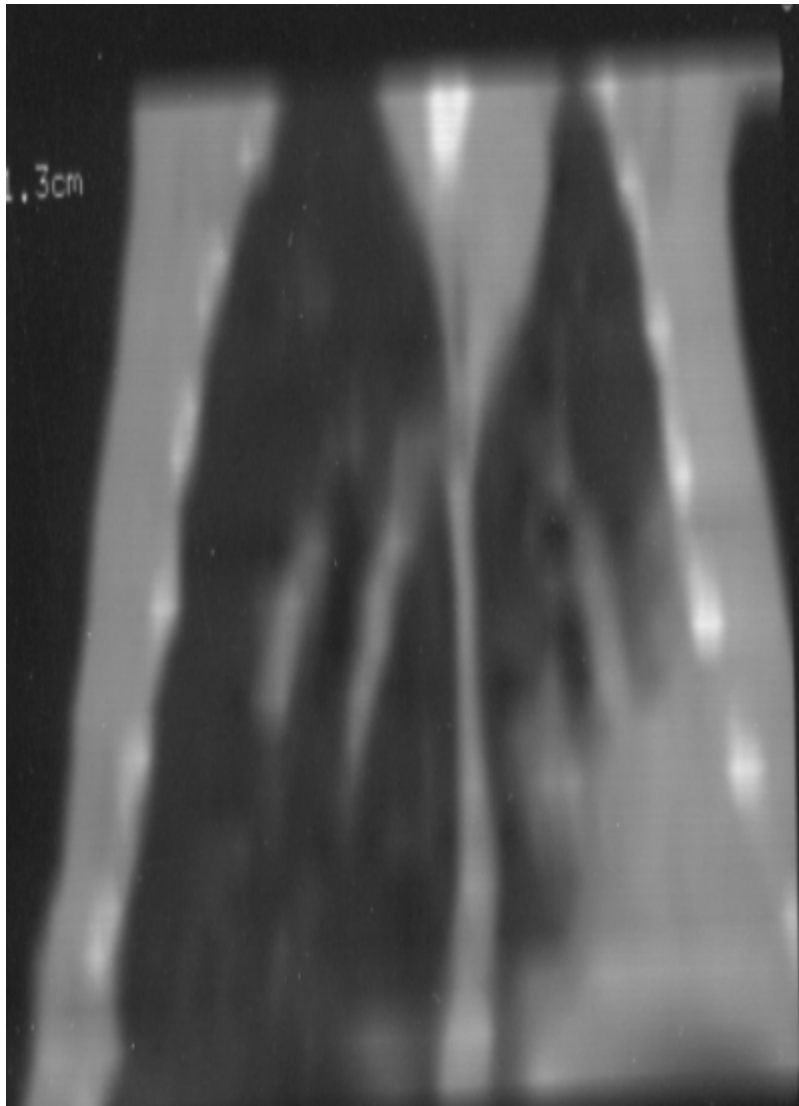


# Pneumocoque vs fluoroquinolones

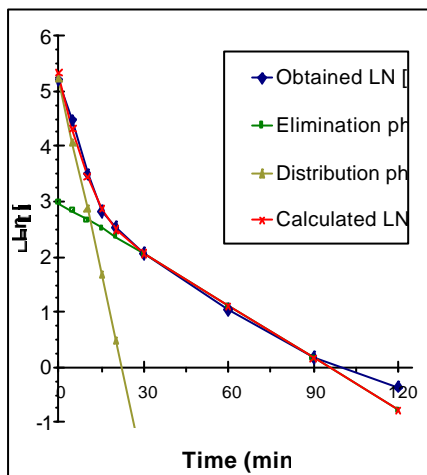
données françaises (CNR)



# Chez le lapin immunocompétent Pneumonie expérimentale à pneumocoque



# Traitement humanisé

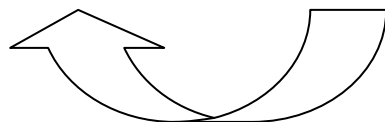


ordinateur

Pompe pilotée



PK individuelle

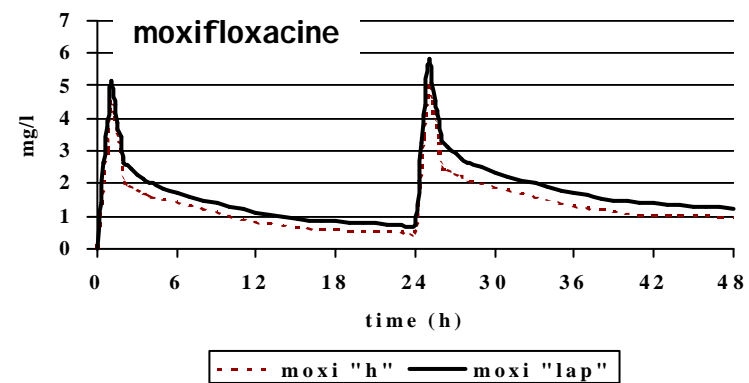
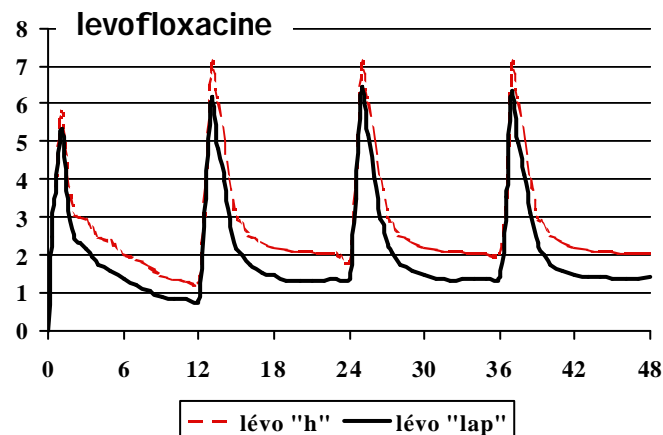
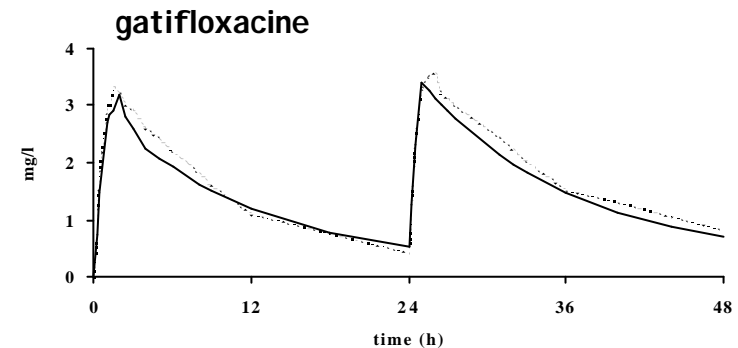
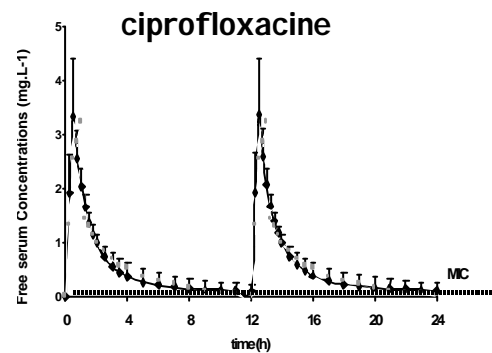


# Pneumonie expérimentale

## choix des traitements

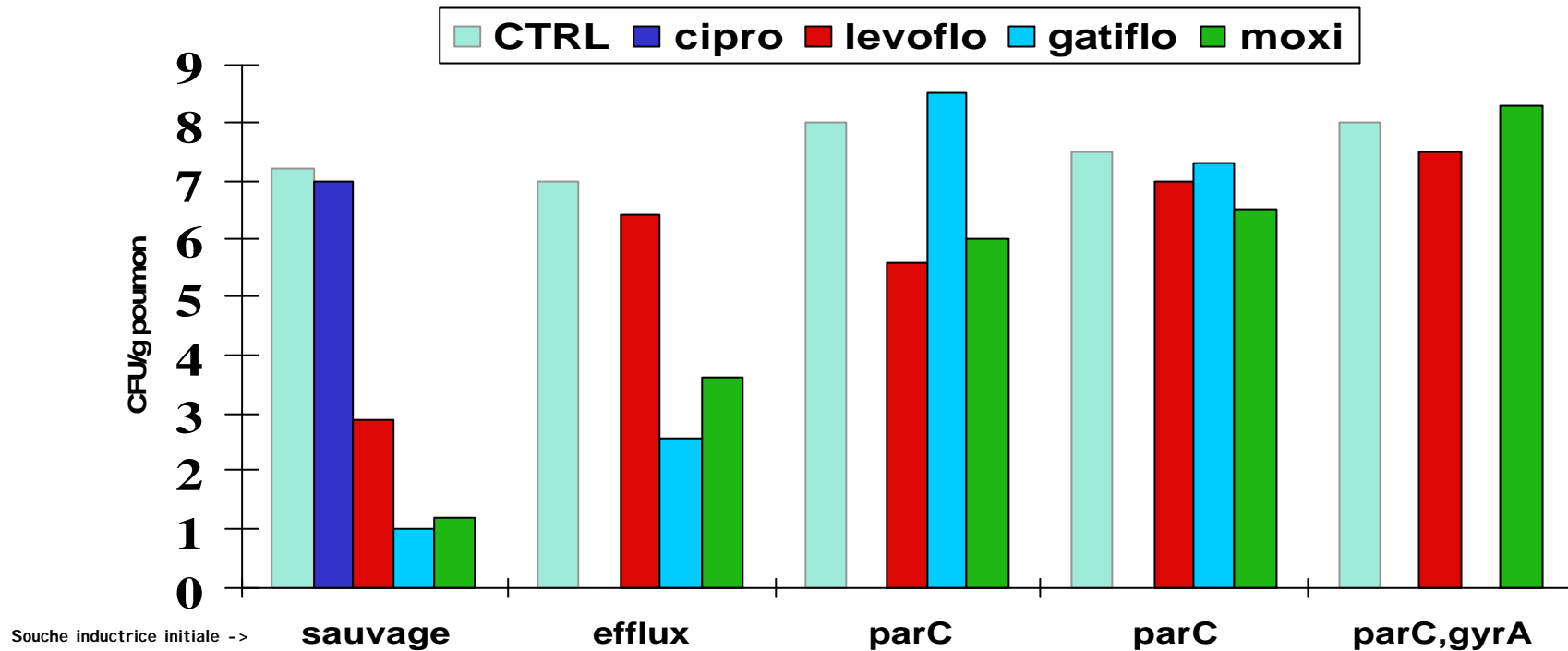
Traitement humanisé:

Ciprofloxacin IV: 400mg x 2  
 levofloxacin po: 500mg x 2  
 gatifloxacin po: 400mg x 1  
 moxifloxacin po: 400mg x 1



# Pneumocoque vs efficacité FQ

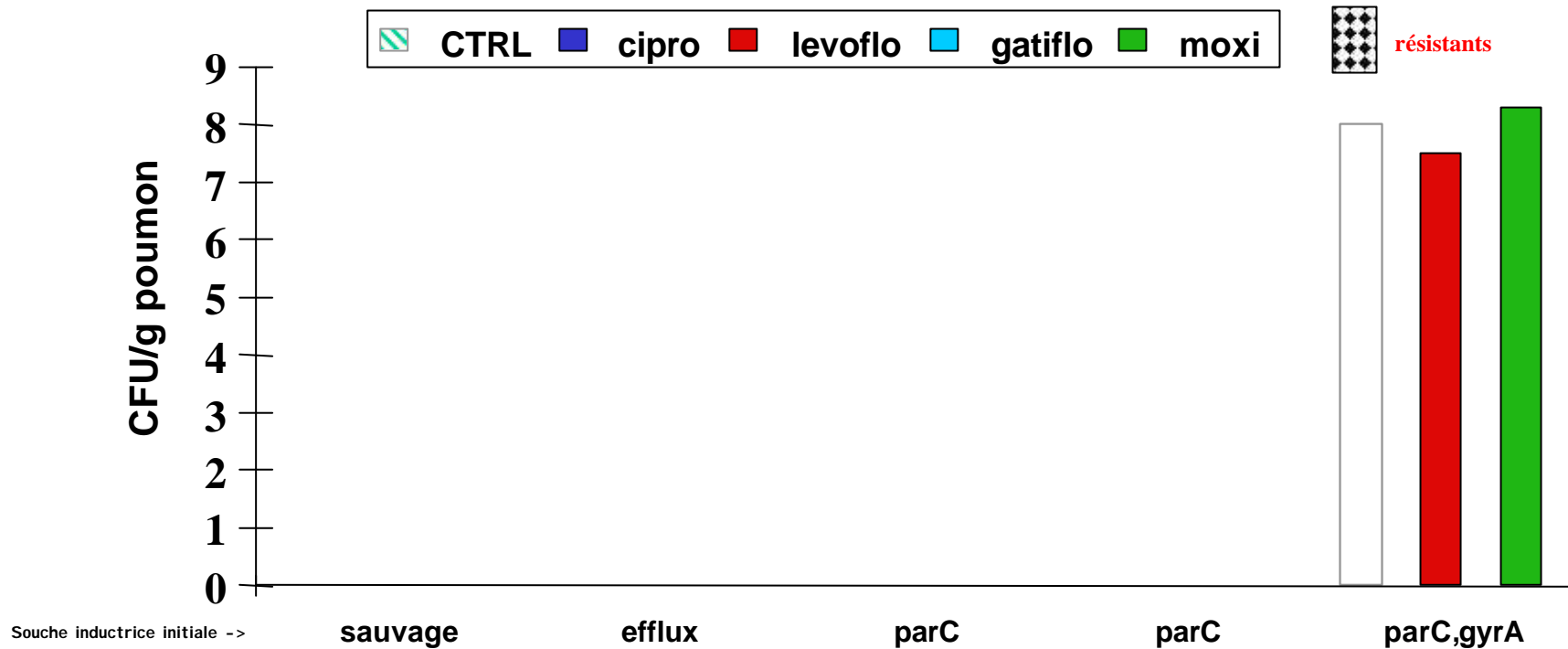
## concentration bactérienne pulmonaire résiduelle à l'issue du traitement



CMI	.....	.....	.....	.....	.....S/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

# Pneumocoque vs efficacité FQ

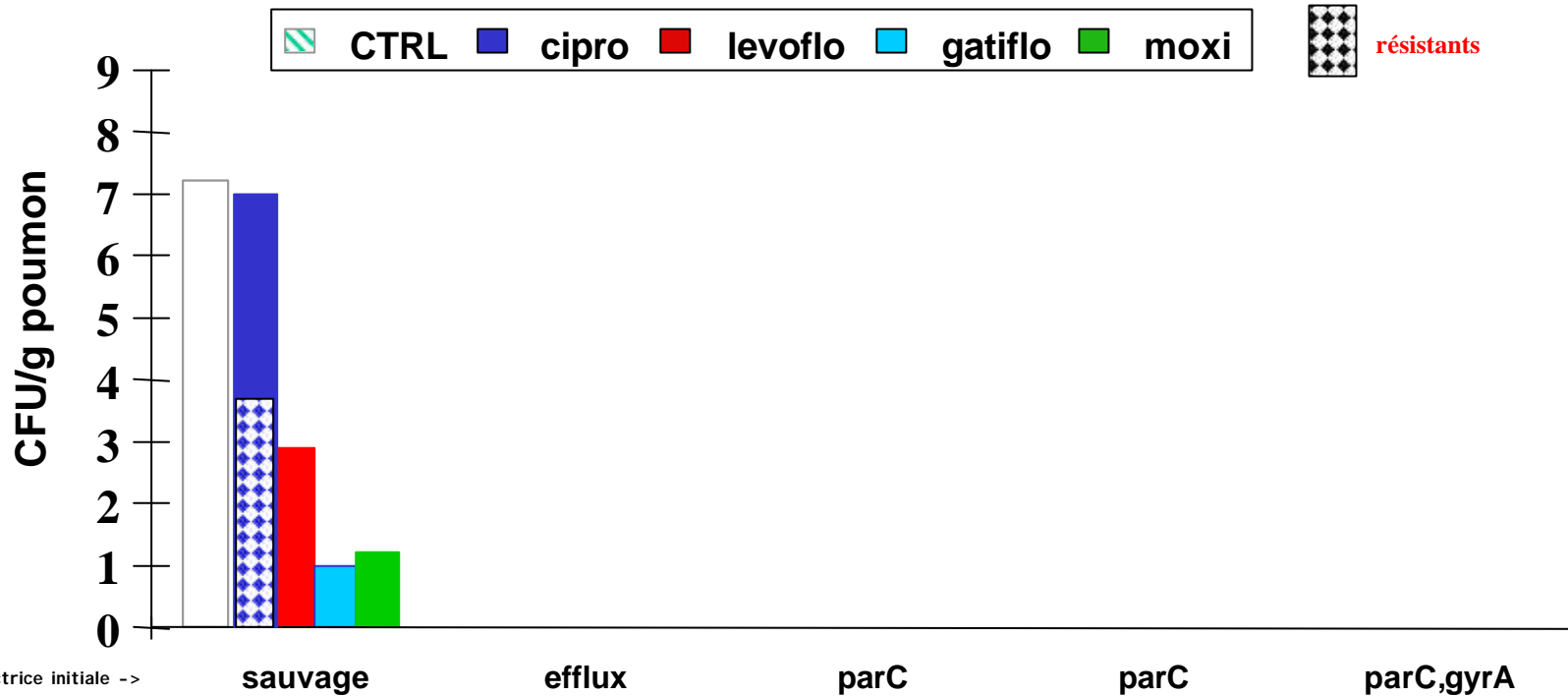
## Survivants résistants à l'issue du traitement



<b>CMI</b>	.....				....	....S/R
<b>Cipro</b>	<b>0.5</b>					
<b>Levo</b>	<b>0.5</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>2</b>		
<b>Gati</b>	<b>0.125</b>	<b>0.25</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	
<b>Moxi</b>	<b>0.125</b>	<b>0.125</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	

# Pneumocoque vs efficacité FQ

## Survivants résistants à l'issue du traitement

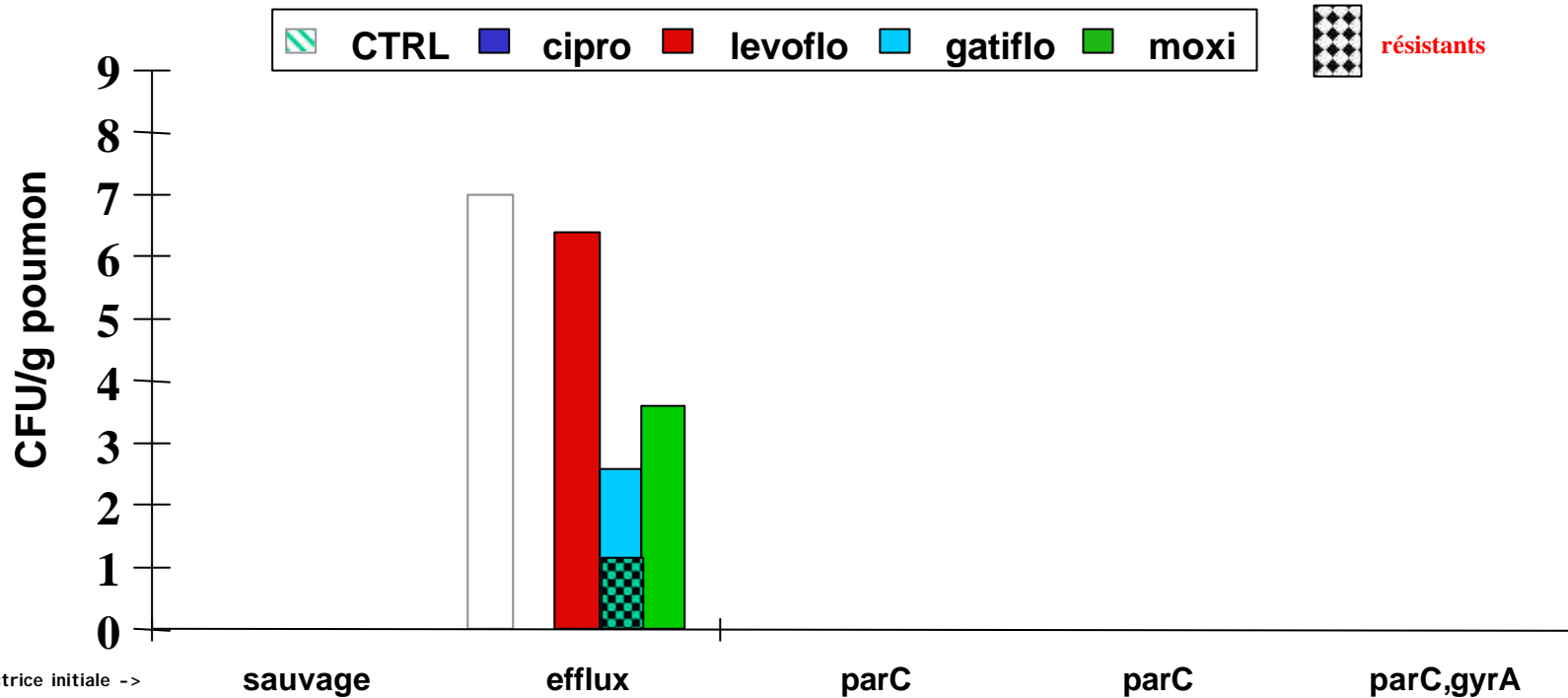


Souche inductrice initiale ->

<b>CMI</b>	.....				....	....S/R
<b>Cipro</b>	<b>0.5</b>					
<b>Levo</b>	<b>0.5</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>2</b>		
<b>Gati</b>	<b>0.125</b>	<b>0.25</b>	<b>1</b>	<b>1</b>		<b>4</b>
<b>Moxi</b>	<b>0.125</b>	<b>0.125</b>	<b>1</b>	<b>1</b>		<b>4</b>

# Pneumocoque vs efficacité FQ

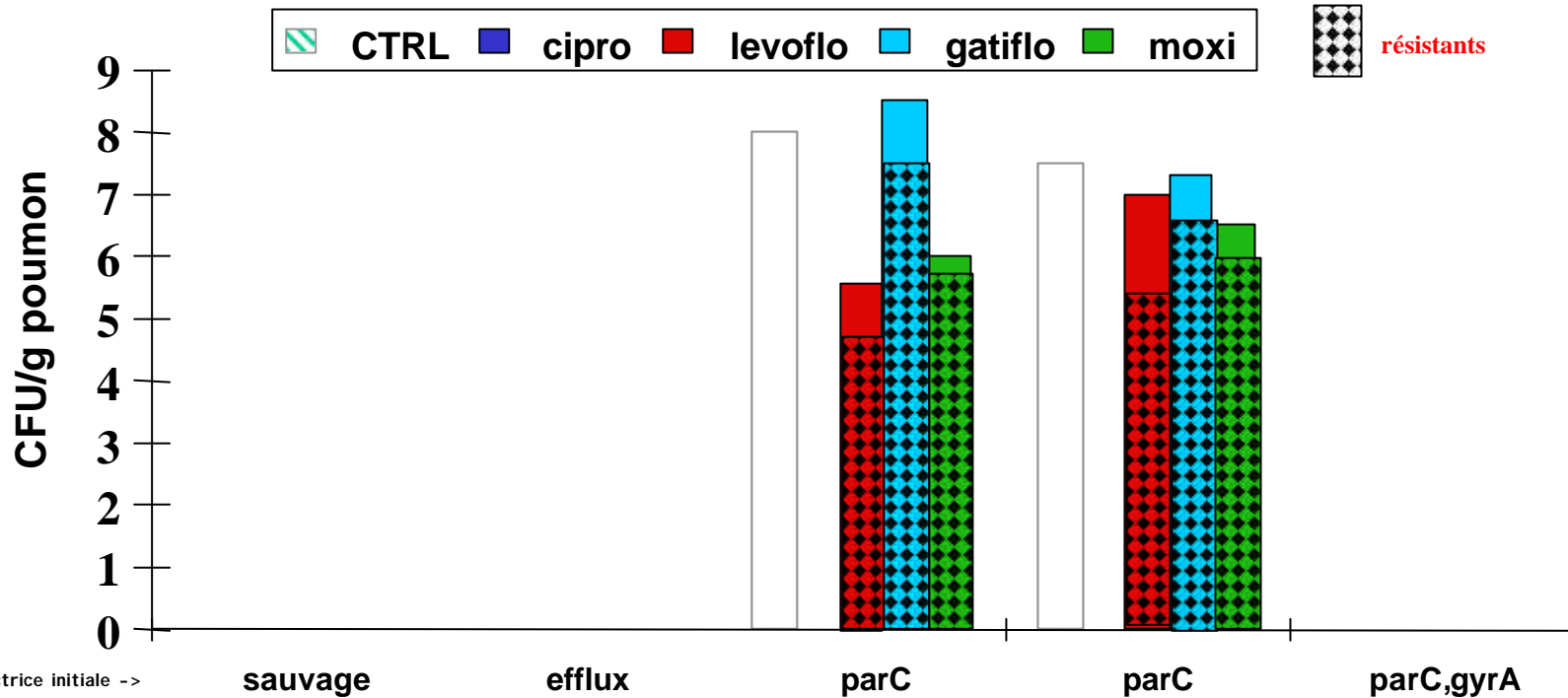
## Survivants résistants à l'issue du traitement



<b>CMI</b>	.....			....	....S/R
<b>Cipro</b>	<b>0.5</b>				
<b>Levo</b>	<b>0.5</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	
<b>Gati</b>	<b>0.125</b>	<b>0.25</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
<b>Moxi</b>	<b>0.125</b>	<b>0.125</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>4</b>

# Pneumocoque vs efficacité FQ

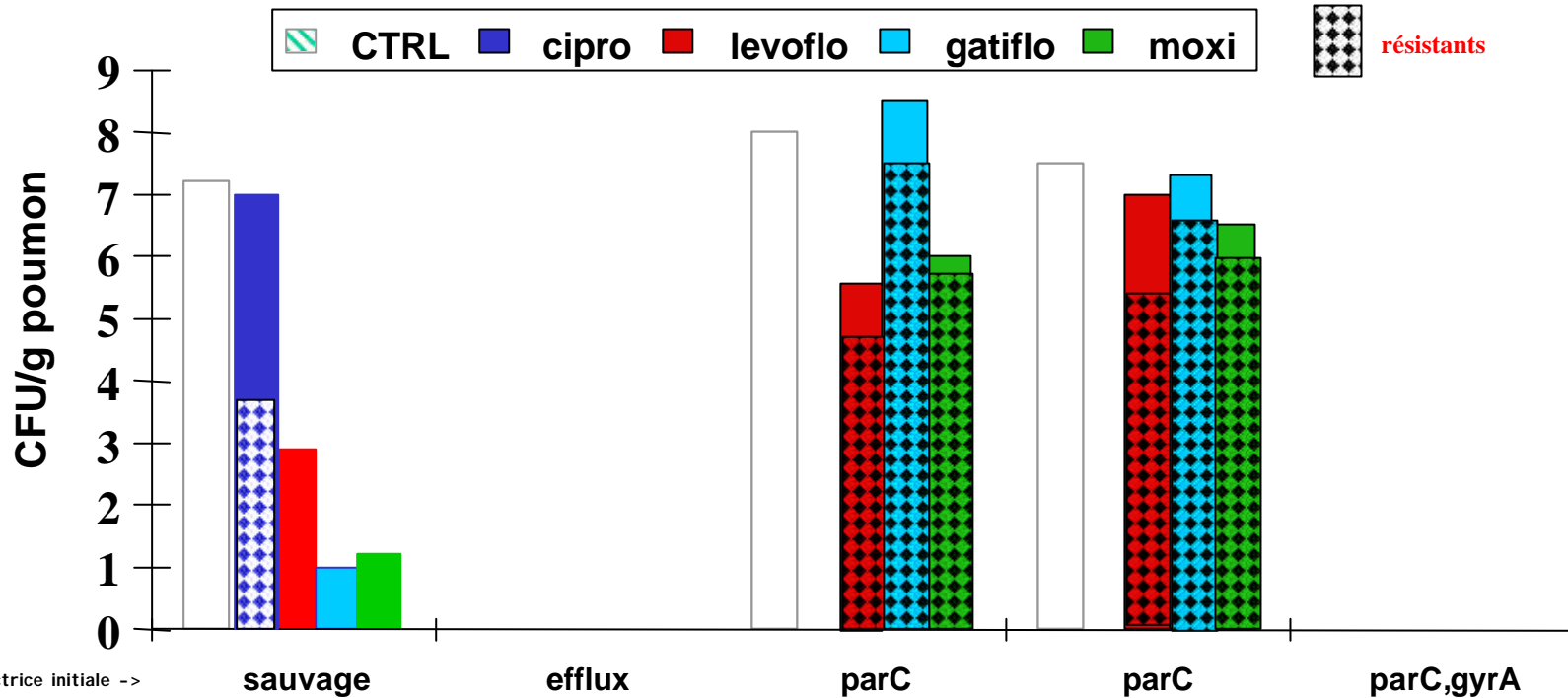
## Survivants résistants à l'issue du traitement



<b>CMI</b>	.....				....	....S/R
<b>Cipro</b>	<b>0.5</b>					
<b>Levo</b>	<b>0.5</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>2</b>		
<b>Gati</b>	<b>0.125</b>	<b>0.25</b>	<b>1</b>	<b>1</b>		<b>4</b>
<b>Moxi</b>	<b>0.125</b>	<b>0.125</b>	<b>1</b>	<b>1</b>		<b>4</b>

# Pneumocoque vs efficacité FQ

## Survivants résistants à l'issue du traitement



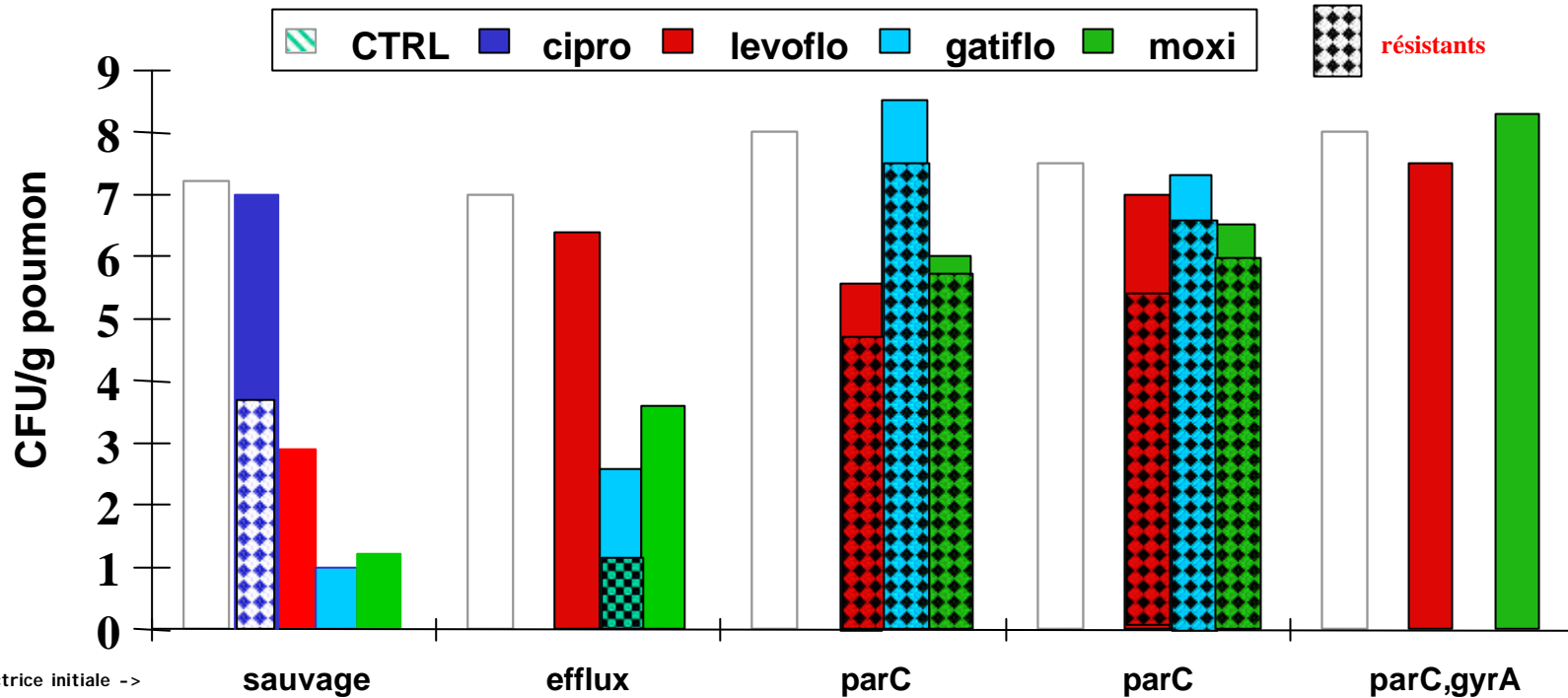
<b>CMI</b>	.....			....	....S/R
<b>Cipro</b>	<b>0.5</b>				
<b>Levo</b>	<b>0.5</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	
<b>Gati</b>	<b>0.125</b>	<b>0.25</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
<b>Moxi</b>	<b>0.125</b>	<b>0.125</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>4</b>

PnP pneumocoque vs Fluoroquinolones  
apport du modèle expérimental

## Conclusion 1a

- **Un traitement par fluoroquinolone**
- **d ' une pneumonie à pneumocoque**
  - **sauvage exposée à cipro**
  - **ou**
  - **avec résistance à bas niveau exposée à 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**

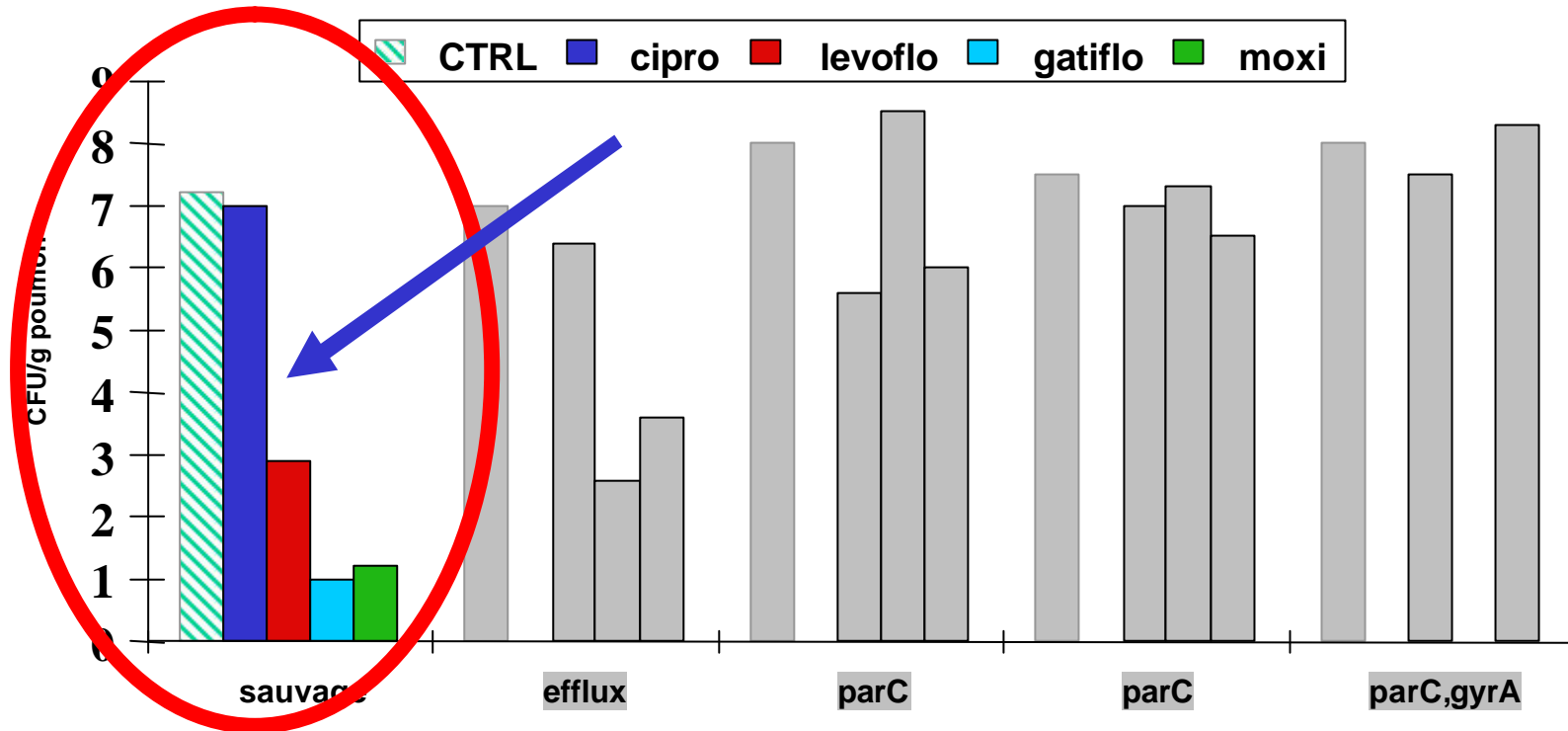
**concentration critique in vitro vs concentration critique clinique ?**  
**ou**  
**dépistage de la résistance à bas niveau ?**



Souche inductrice initiale ->

CMI	.....	.....	.....	.....	.....S/R
<b>Cipro</b>	<b>0.5</b>				
<b>Levo</b>	<b>0.5</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	
<b>Gati</b>	<b>0.125</b>	<b>0.25</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
<b>Moxi</b>	<b>0.125</b>	<b>0.125</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>4</b>

# Pneumocoque vs efficacité FQ (réduction bactérienne)

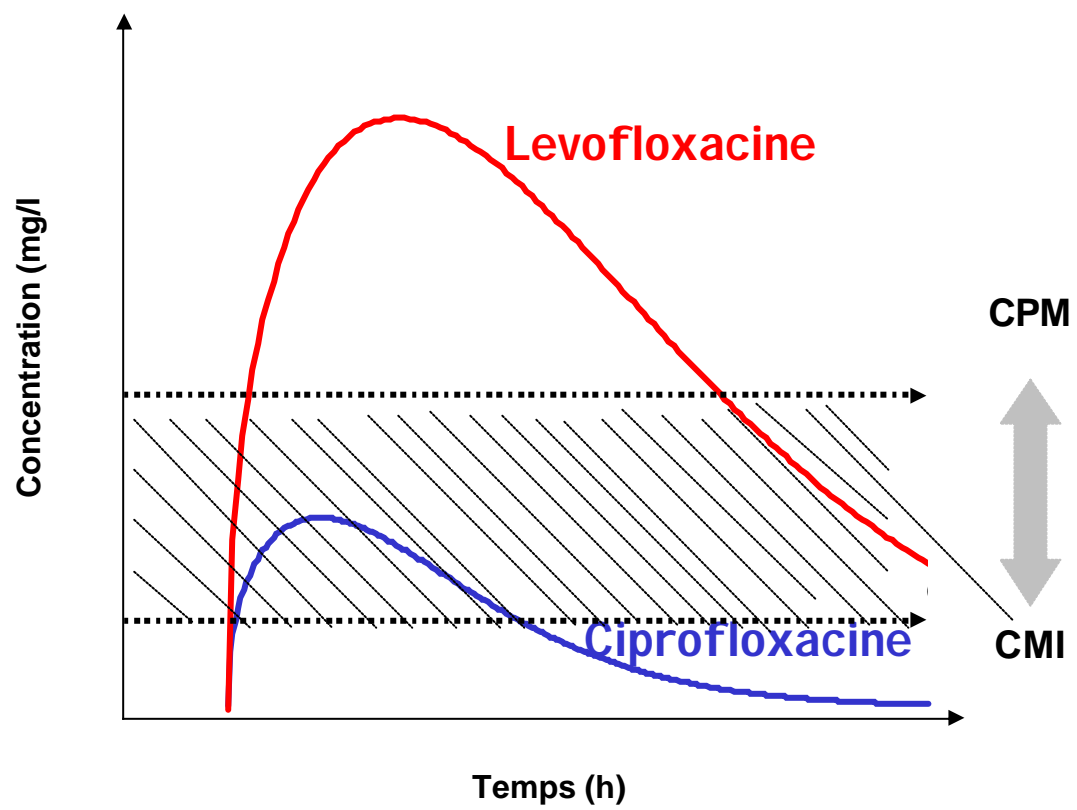


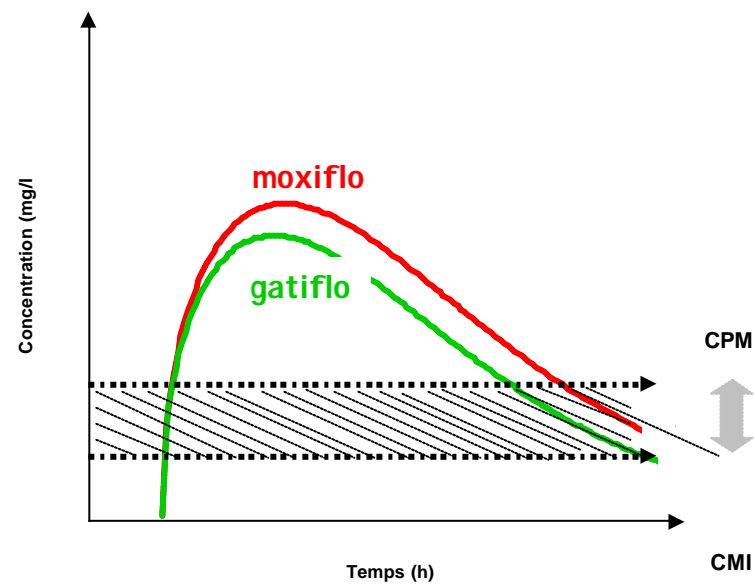
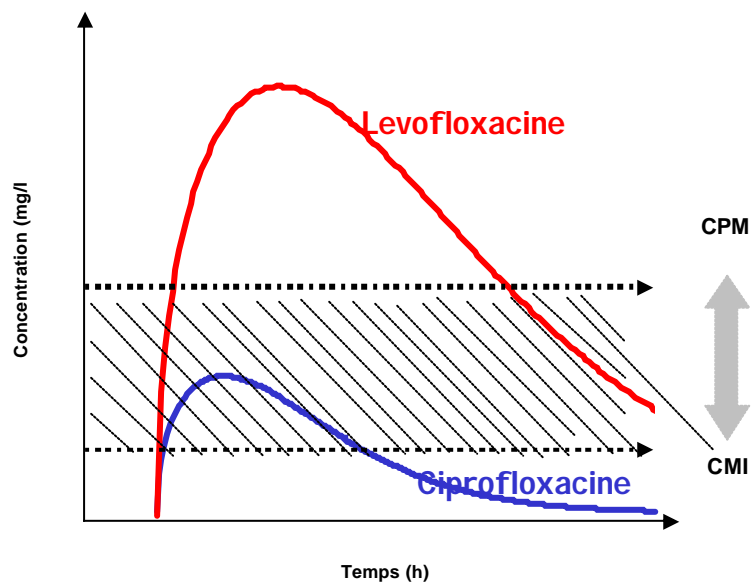
CMI	
Cipro	0.5
Levo	0.5
Gati	0.125
Moxi	0.125

**Concentration minimale inhibitrice (CMI) *in vitro***

**Concentration de prévention de la mutation (CPM) *in vitro***

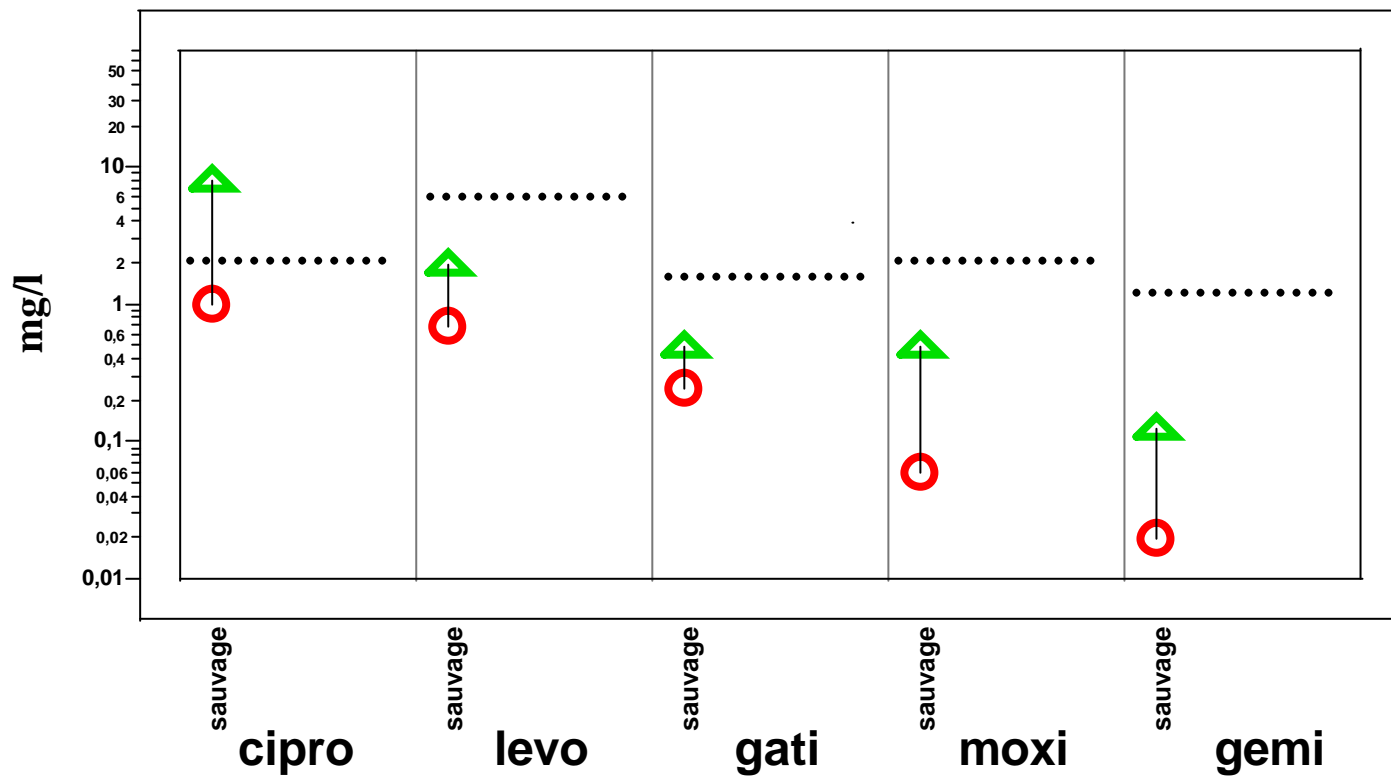
	<b>CMI</b>	<b>CPM</b>
<b>inoculum</b> (log CFU/ml)	<b>5-6</b>	<b>&gt;10</b>
	$10^{5-6}$	$10^{>10}$
<b>incubation (h)</b>	<b>24</b>	<b>48(72)</b>
<b>au delà</b>	<b>mutants</b>	<b>pas de mutant</b>





# CMI, CPM

## pneumocoque « sauvage »



CMI ○

CPM ▲

Cmax: ---

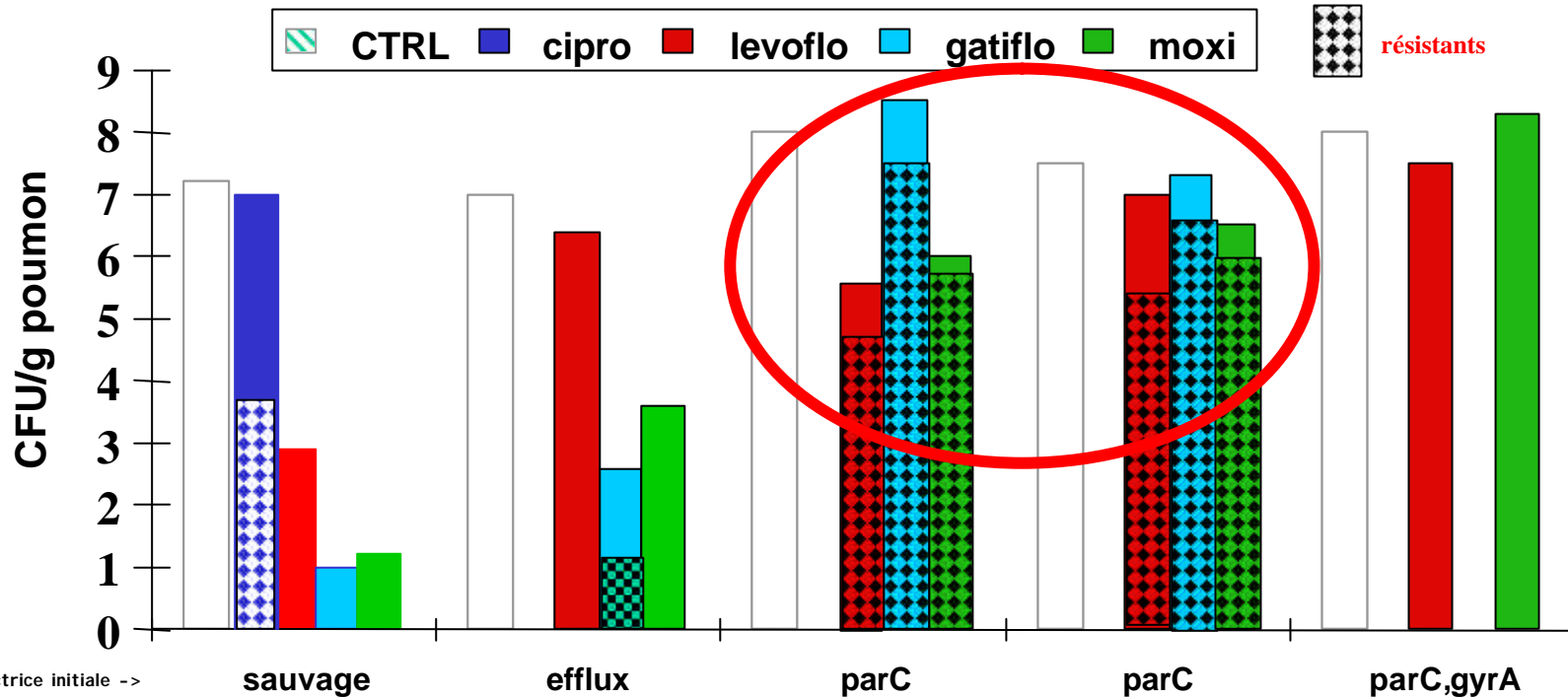
Cmax: ---

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)

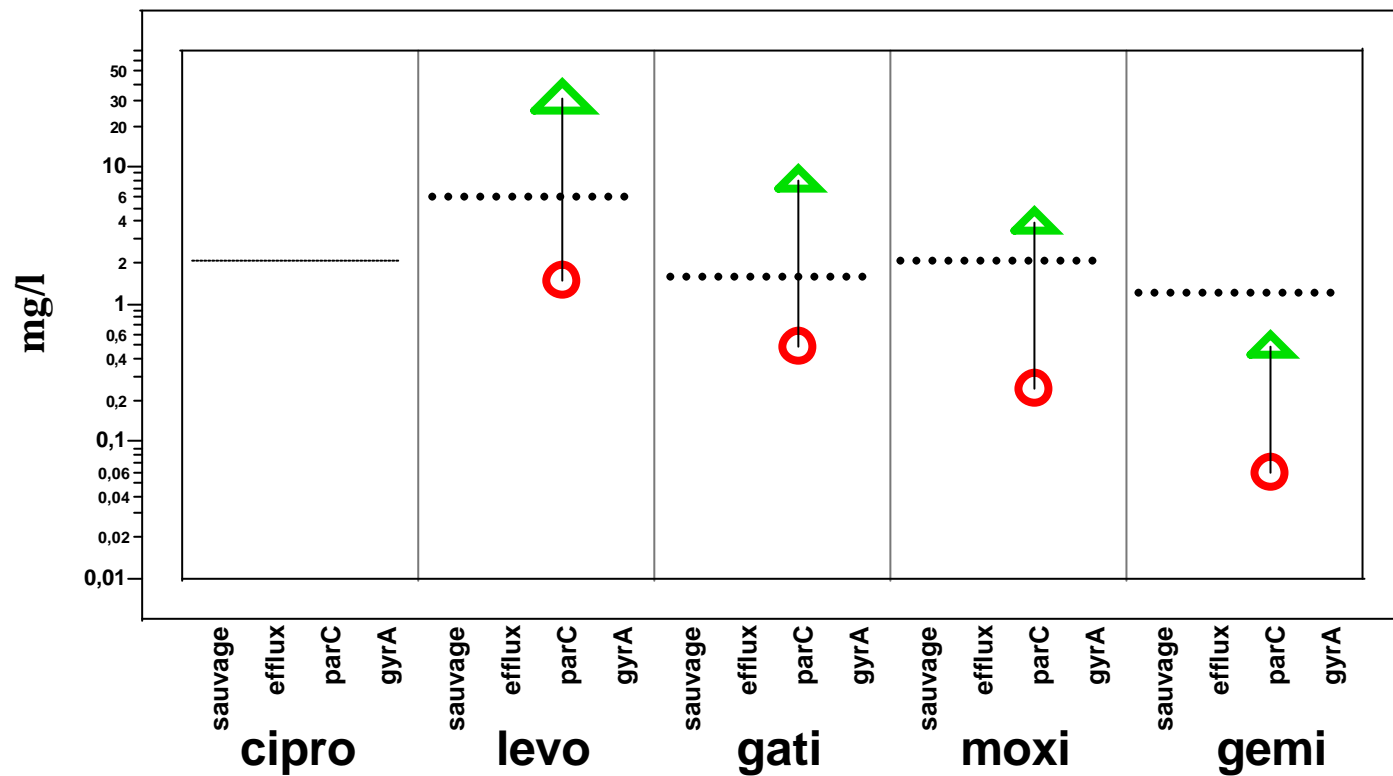


CMI	.....	.....	.....	.....	.....S/R
<b>Cipro</b>	<b>0.5</b>				
<b>Levo</b>	<b>0.5</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	
<b>Gati</b>	<b>0.125</b>	<b>0.25</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
<b>Moxi</b>	<b>0.125</b>	<b>0.125</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>4</b>

# Concentration minimale inhibitrice (CMI)

## Concentration de prévention de la mutation (CPM)

pneumocoque « parC »



CMI ○  
 CPM ▲  
 Cmax: - - -

Cmax: - - -

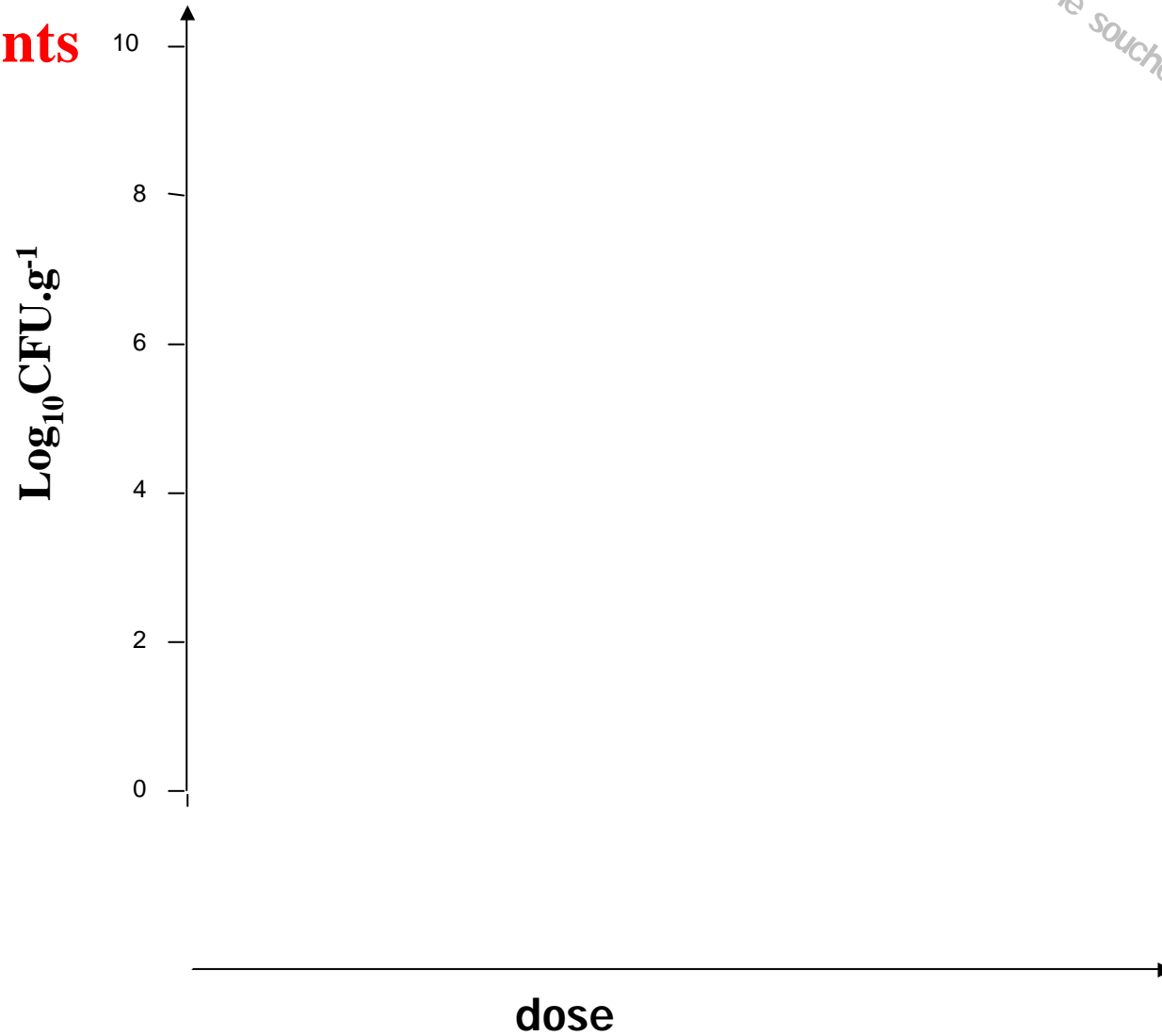
PnP pneumocoque vs Fluoroquinolones  
apport du modèle expérimental

## 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 initiale
- **si les concentrations sont « dans la fenêtre de mutation »**
  - sous la CPM

# Temps dans la fenêtre de mutation (T<sub>msw</sub>) : réduction bactérienne

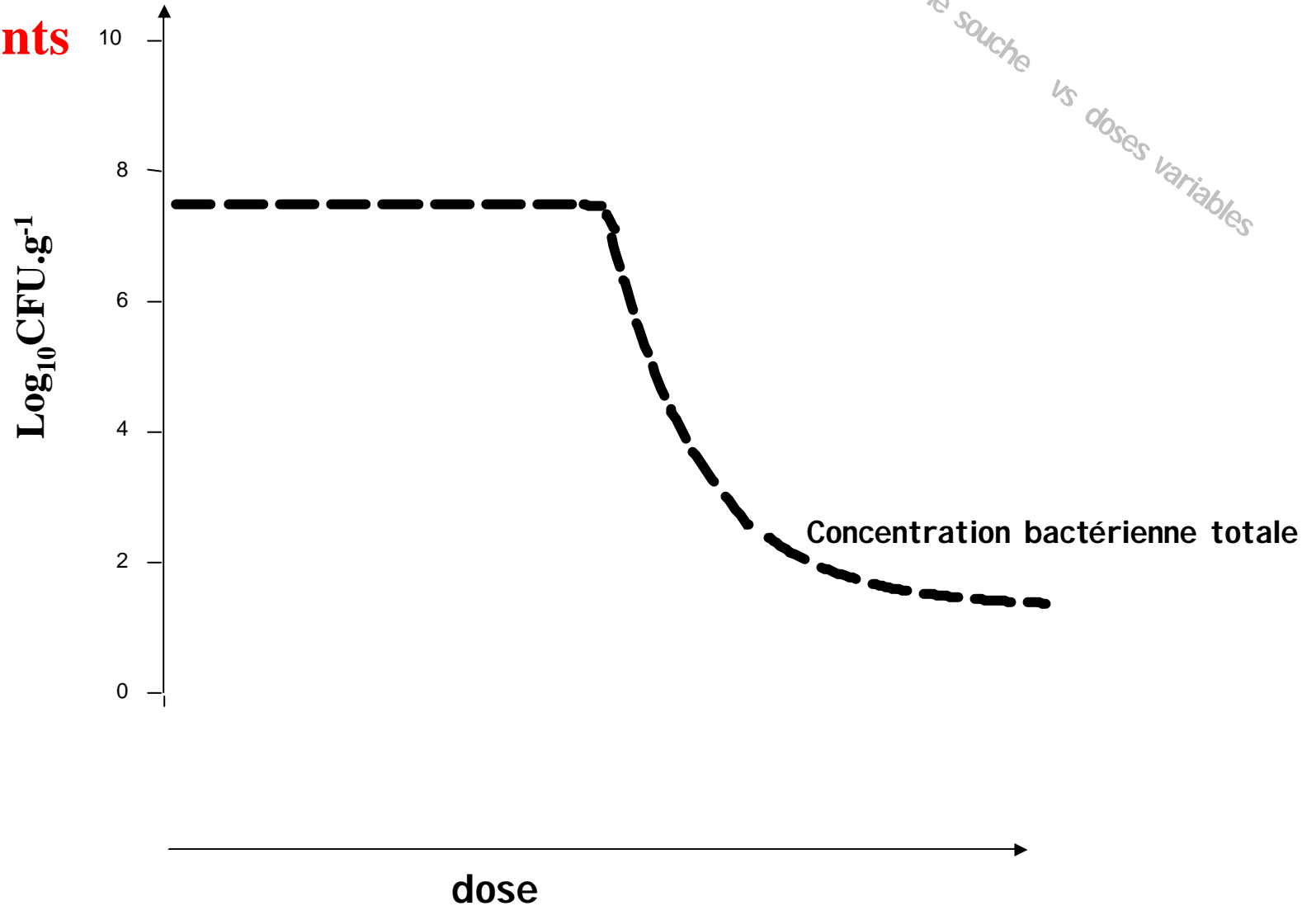
**mutants**

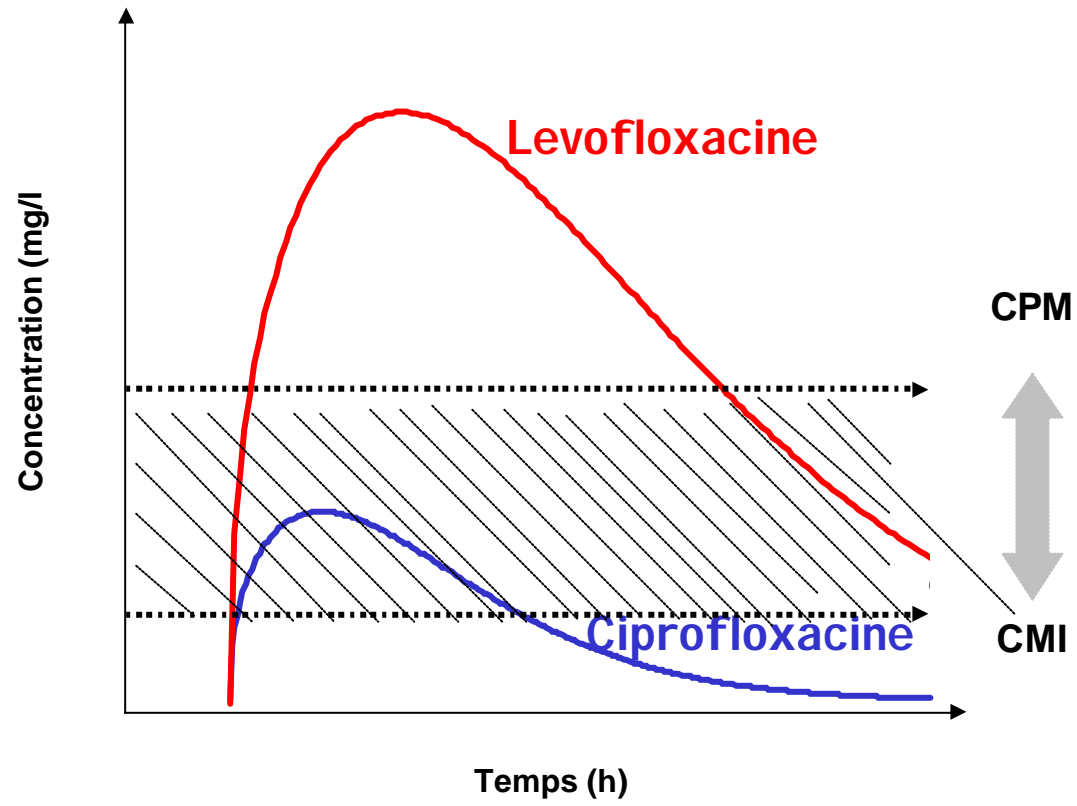


*Une souche vs doses variables*

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

**mutants**

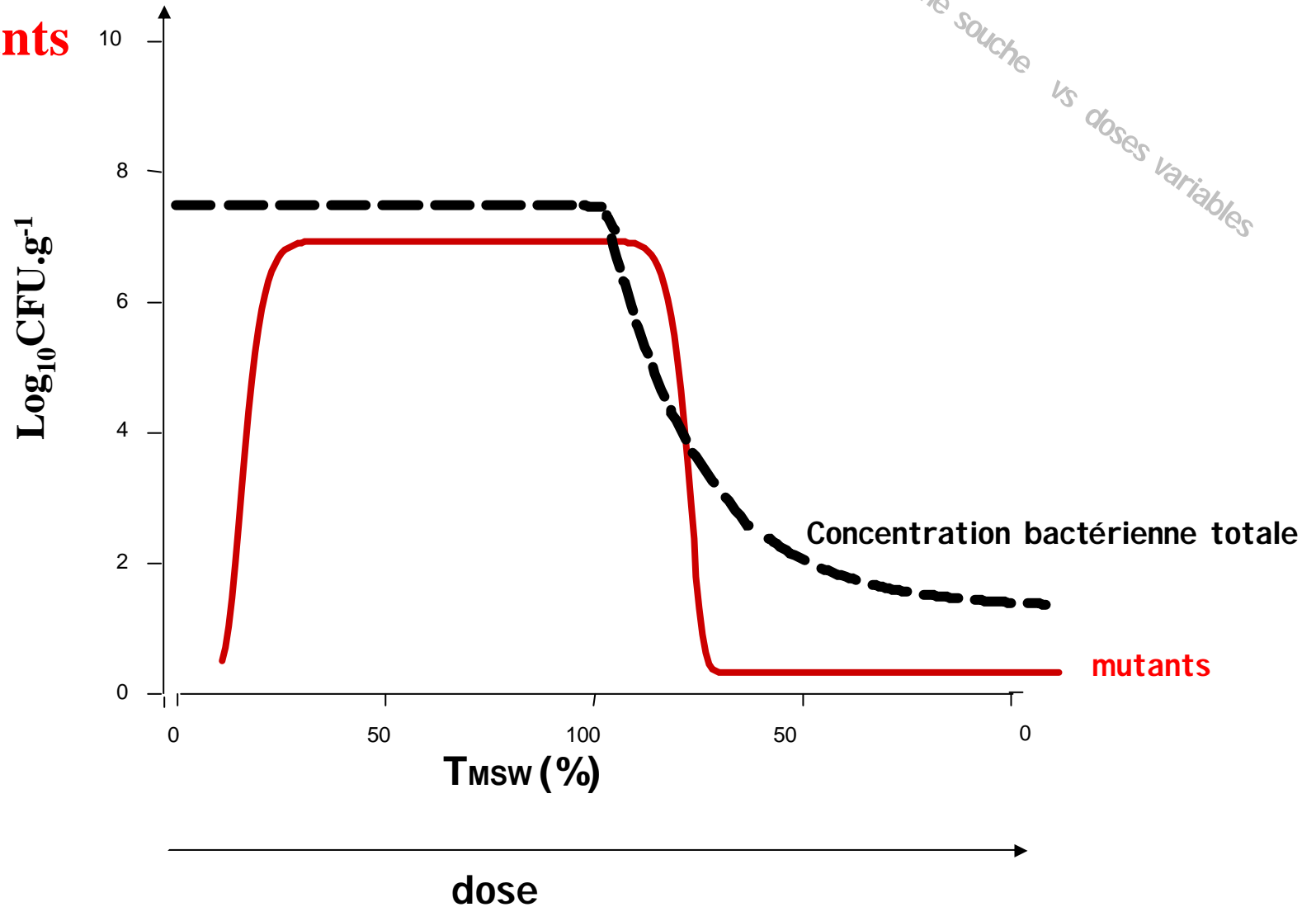






# Temps dans la fenêtre de mutation (Tmsw) : réduction bactérienne

**mutants**



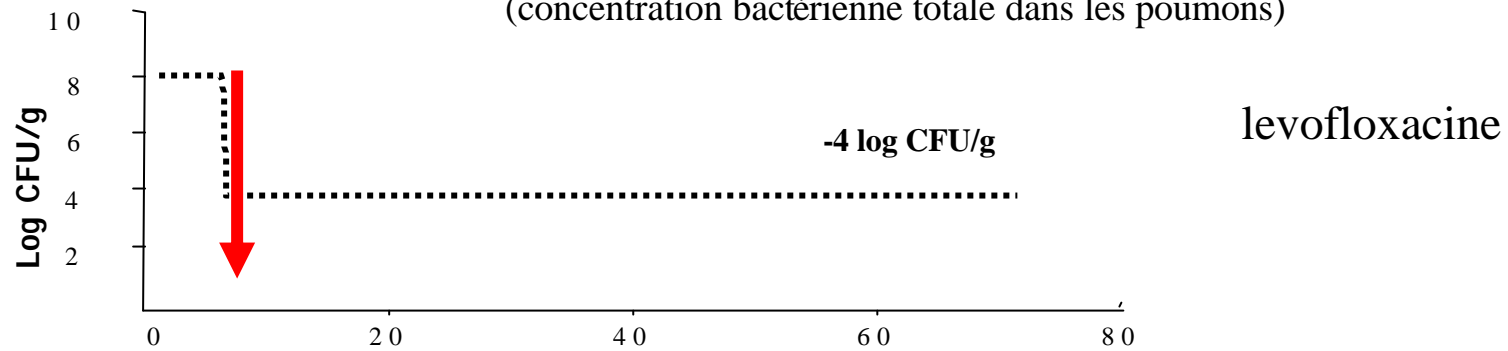
PnP pneumocoque vs Fluoroquinolones  
apport du modèle expérimental

## Conclusion 3

- **Une régime thérapeutique prévenant les mutants existe in vivo**
  - par exemple animaux
    - infectés par pneumocoque parC
    - traités par moxifloxacine (doses humanisées croissantes)
  - $\Leftrightarrow$  Tmsw < 60%  $\Leftrightarrow$  <sup>3</sup> 2 x dose normale
- **Une fenêtre de mutation existe in vivo**
- **le concept de CPM « in vitro » prend toute sa valeur**

**In vivo****TT humanisé vs pneumocoque de sensibilités variées aux fluoroquinolones**  
**efficacité « globale »**

(concentration bactérienne totale dans les poumons)

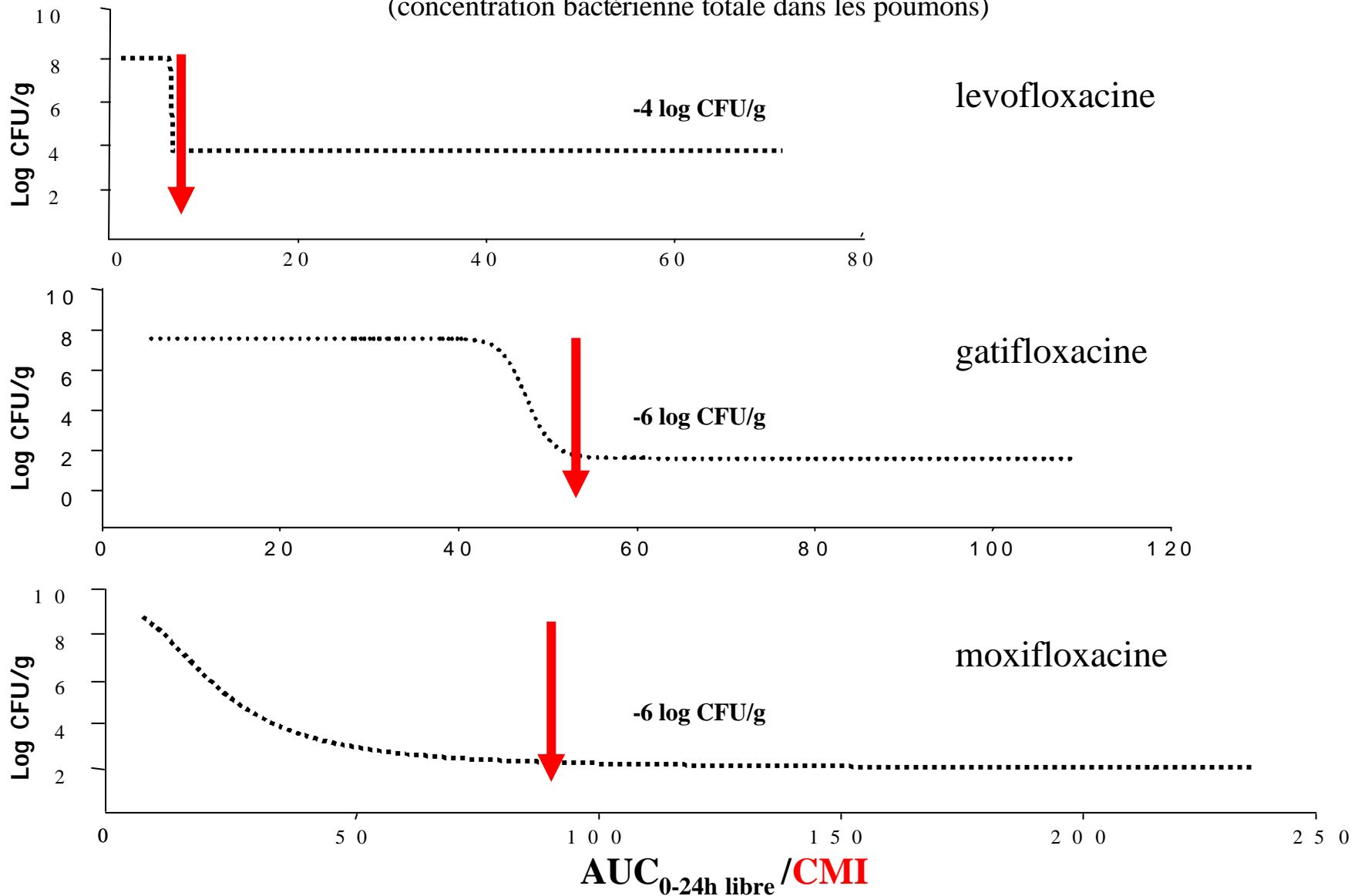
**AUC<sub>0-24h libre</sub> / CMI**

## In vivo

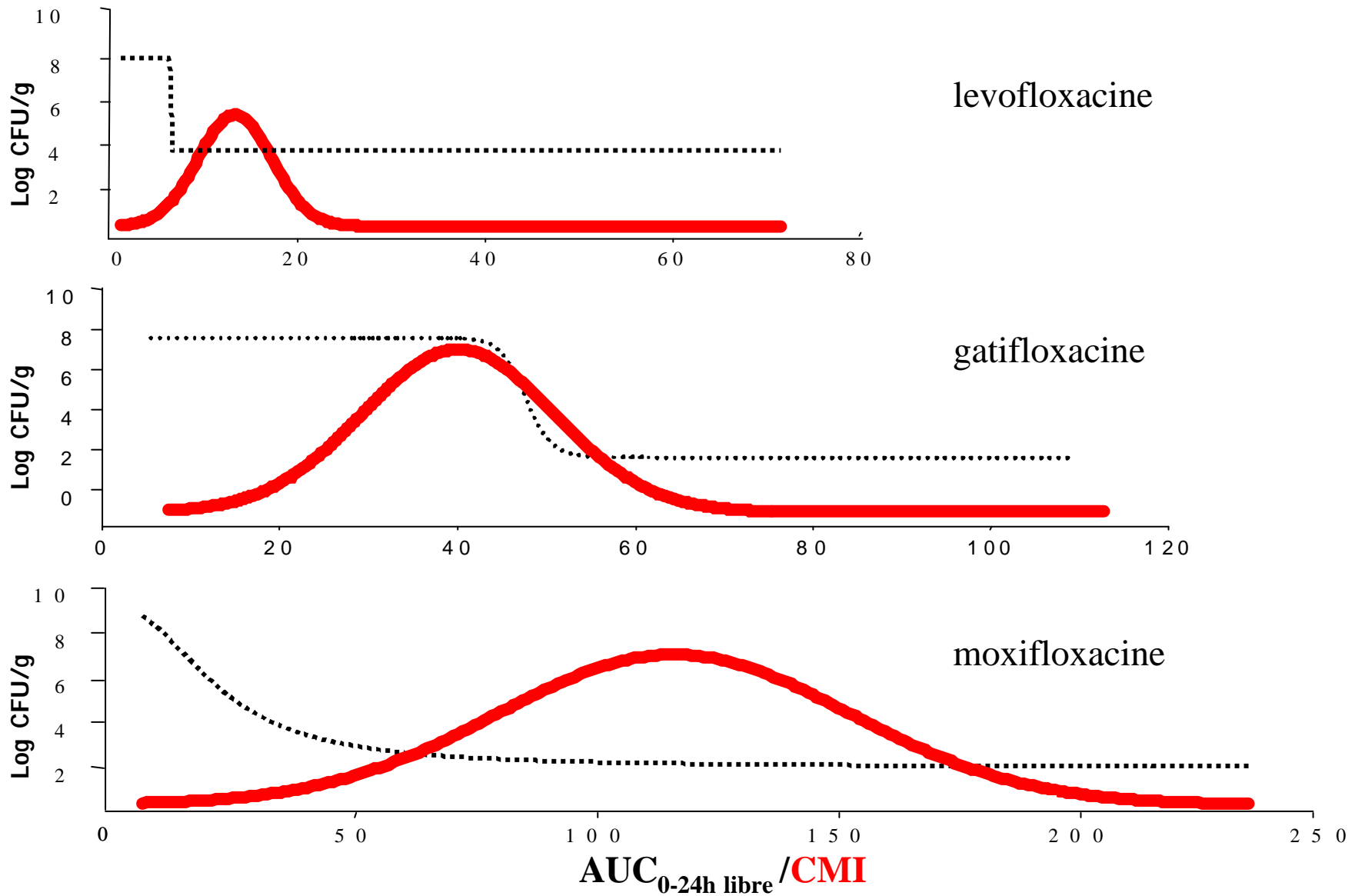
# TT humanisé vs pneumocoque de sensibilités variées aux fluoroquinolones

## efficacité « globale »

(concentration bactérienne totale dans les poumons)



**In vivo**  
**TT humanisé vs pneumocoque de sensibilités variés aux fluoroquinolones**  
**efficacité « globale » (...)**  
**mutants résistants**



## **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**



# Remerciements

**EA 562 - LQRF:**  
**Delphine Croisier**  
**Manuel Etienne**  
**Catherine Lequeu**

**Karl Drilcka**  
Public Health Research Institute, NJ, USA

**L 'équipe de Maladies Infectieuses**

**Faculté de Médecine**  
**Région Bourgogne**  
**CMIT**  
**Laboratoires**