

Impact des résistances à bas niveau

DESC Maladies Infectieuses

P Chavanet

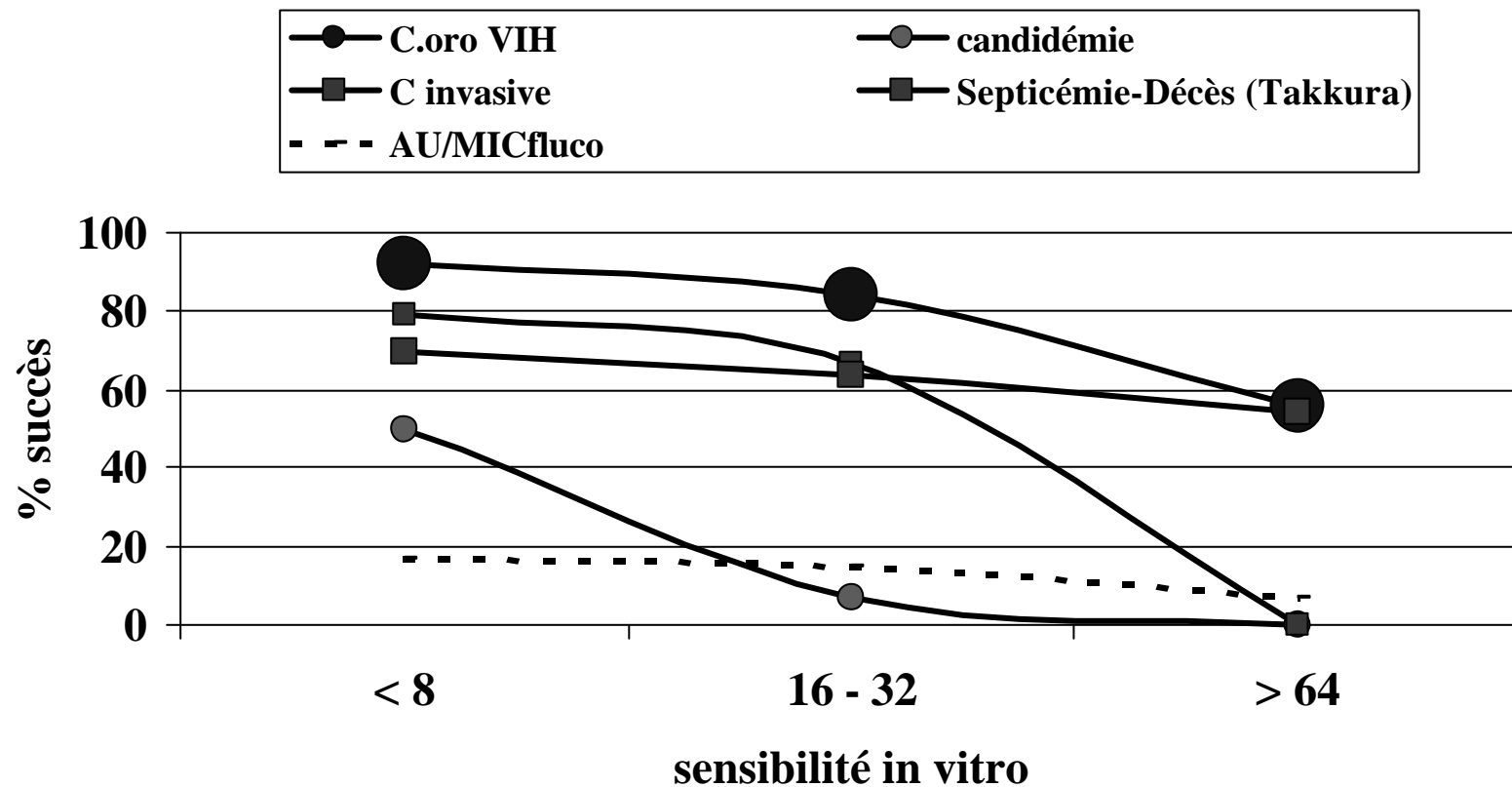
Service des Maladies Infectieuses

EA 562 – LQRF

Dijon

Sensibilité in vitro vs succès « clinique »

Fluco vs Candidoses (profondes, septicémies, muqueuses)



Andes D, AAC 2003,47:1179-86

Takakura S, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23:380-388

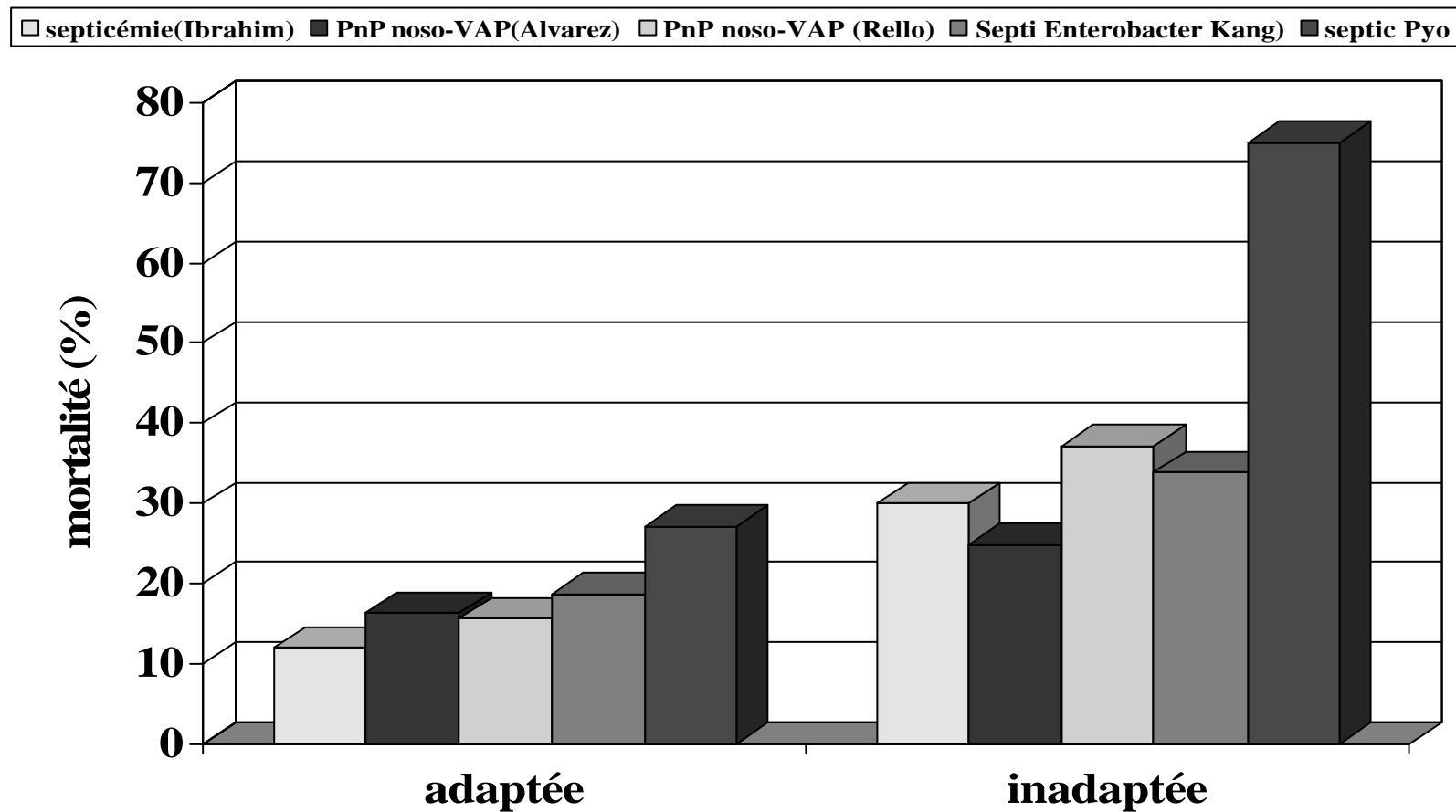
Antifongiques antifongigramme *pic pic et cole-gramme*

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

PK-PD

une évidence confirmée !!

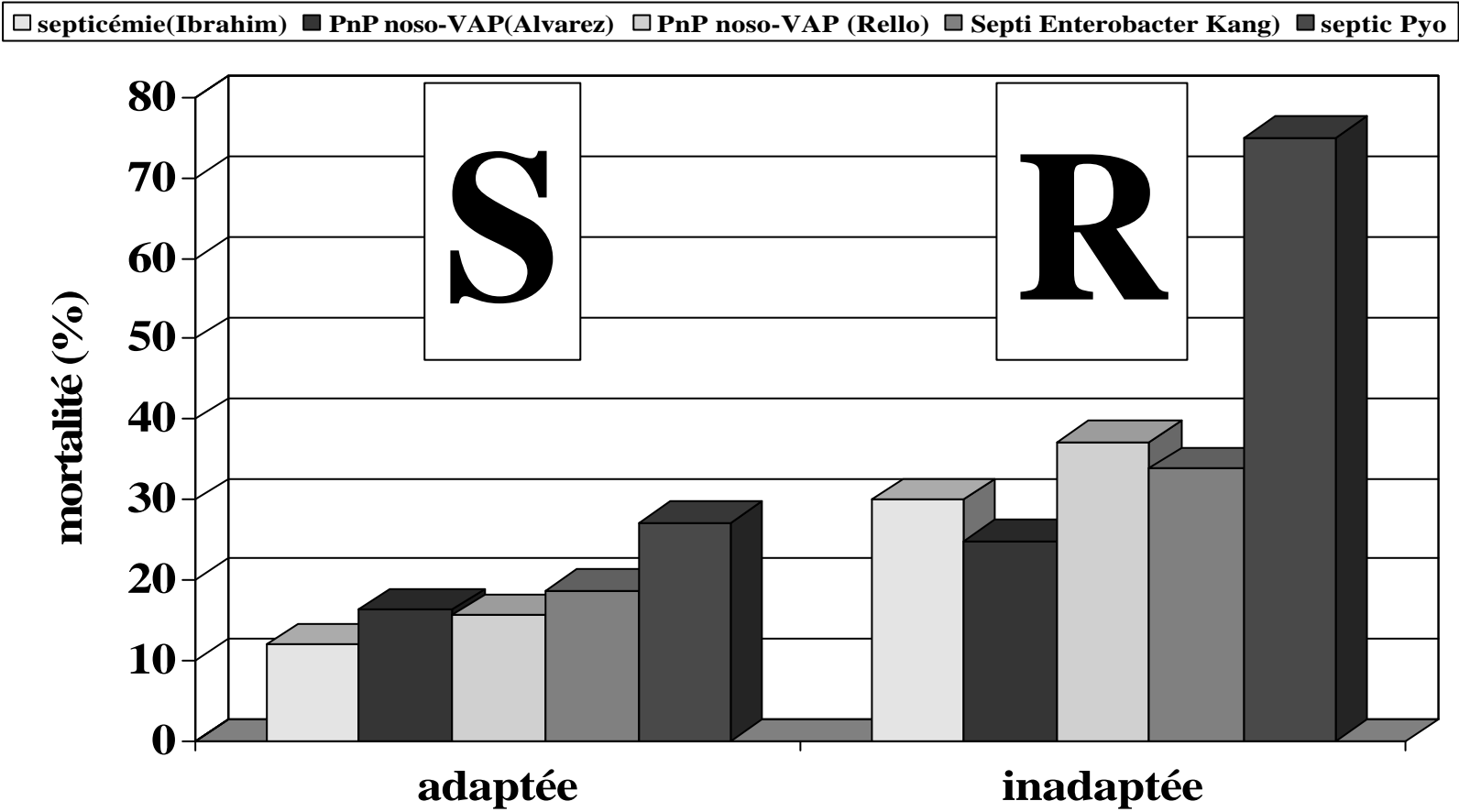
Une antibiothérapie « inadéquate » => mortalité accrue



PK-PD

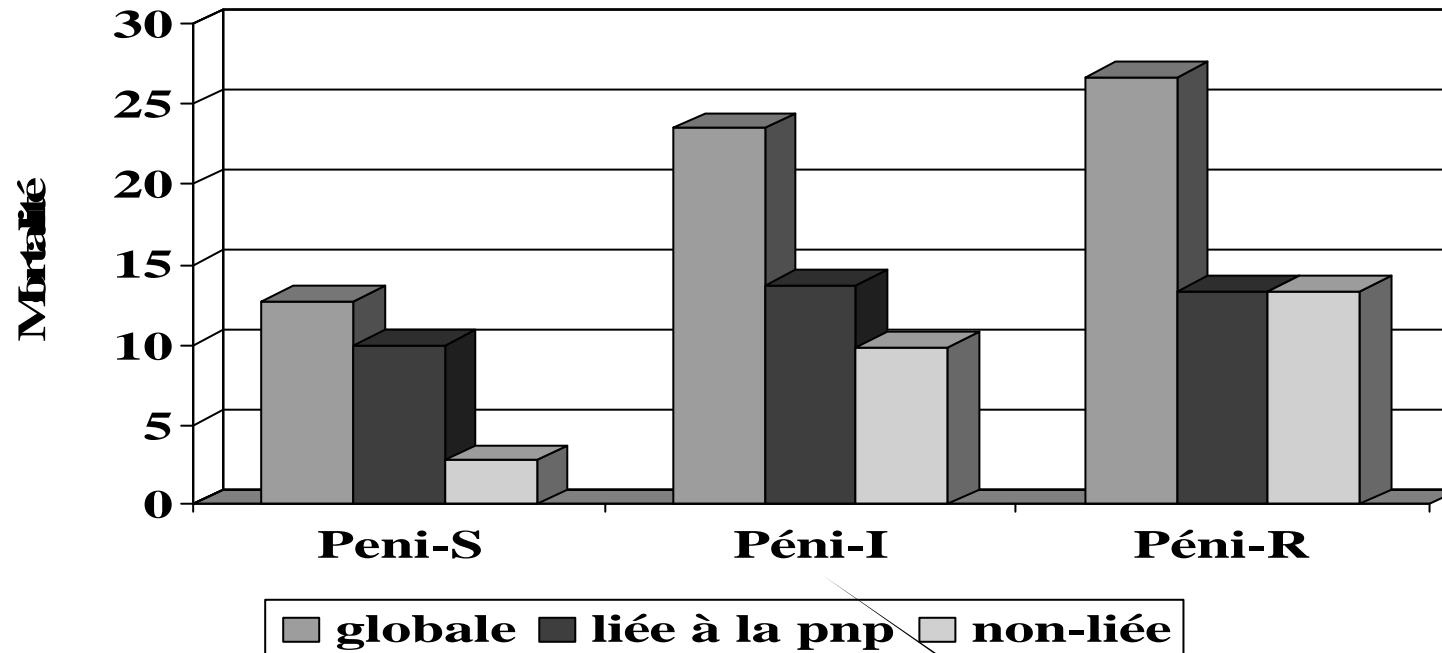
une évidence confirmée !!

Une antibiothérapie « inadéquate » => mortalité accrue



Ibrahim EH, Chest 2000,118:146-55; Alvarez-Lerma F, Intensive Care Med 1996,22:387-94; Rello J, Am J Respir Crit Care Med, 1997,156:196-200; Kang CI, CID 2004;39:812-8

Pénicilline et pneumonie à pneumocoque



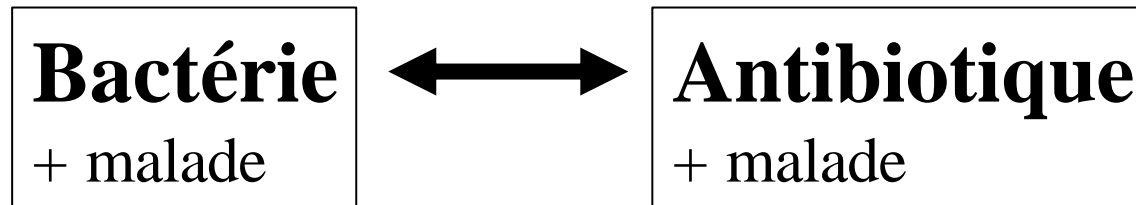
	traitement initial par	
mortalité	péni	céphalo
globale	22%	23.5%
liée à pnp	11%	17.6%

Falco V, JAC 2004;54:481-8

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

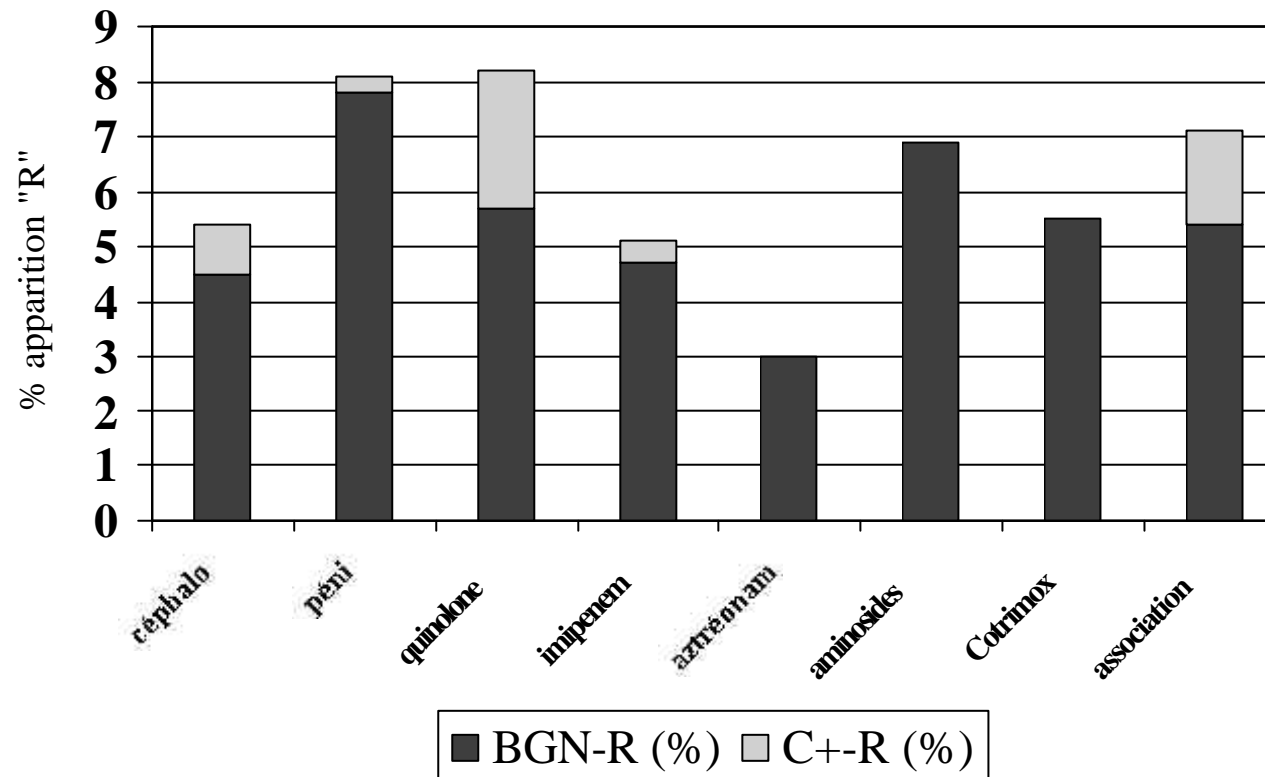
S → **Probabilité forte**

Comment les concentrations critiques sont-elles établies ?

Apparition des résistances sous traitement

Tous les germes pathogènes étaient sensibles !!!!

Fish DN, Pharmacotherapy 1995;15(3):279-291) 14 000 patients !!!

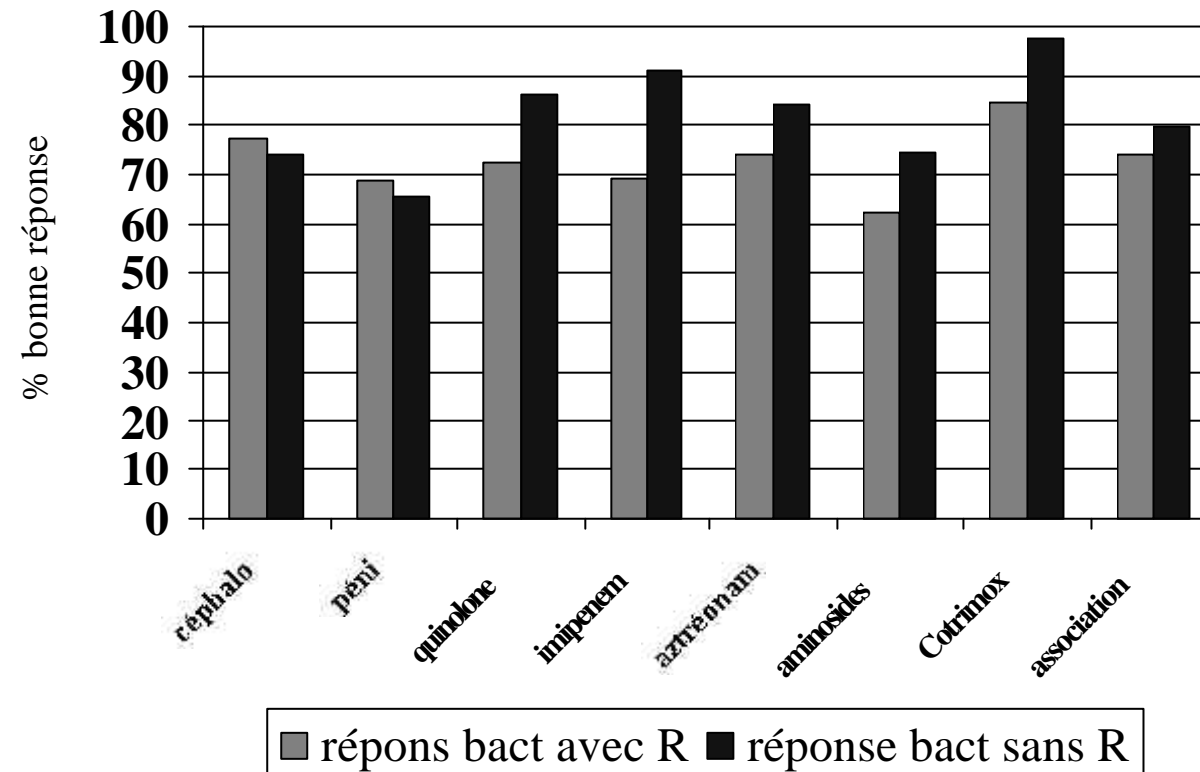


« Avant » les BLSE et meti-R et vanco...
 « avant » les inhibiteurs de Base

Réponse bactériologique selon l'apparition de résistance

Tous les germes pathogènes étaient sensibles !!!!

Fish DN, Pharmacotherapy 1995;15(3):279-291 **14 000 patients !!!**

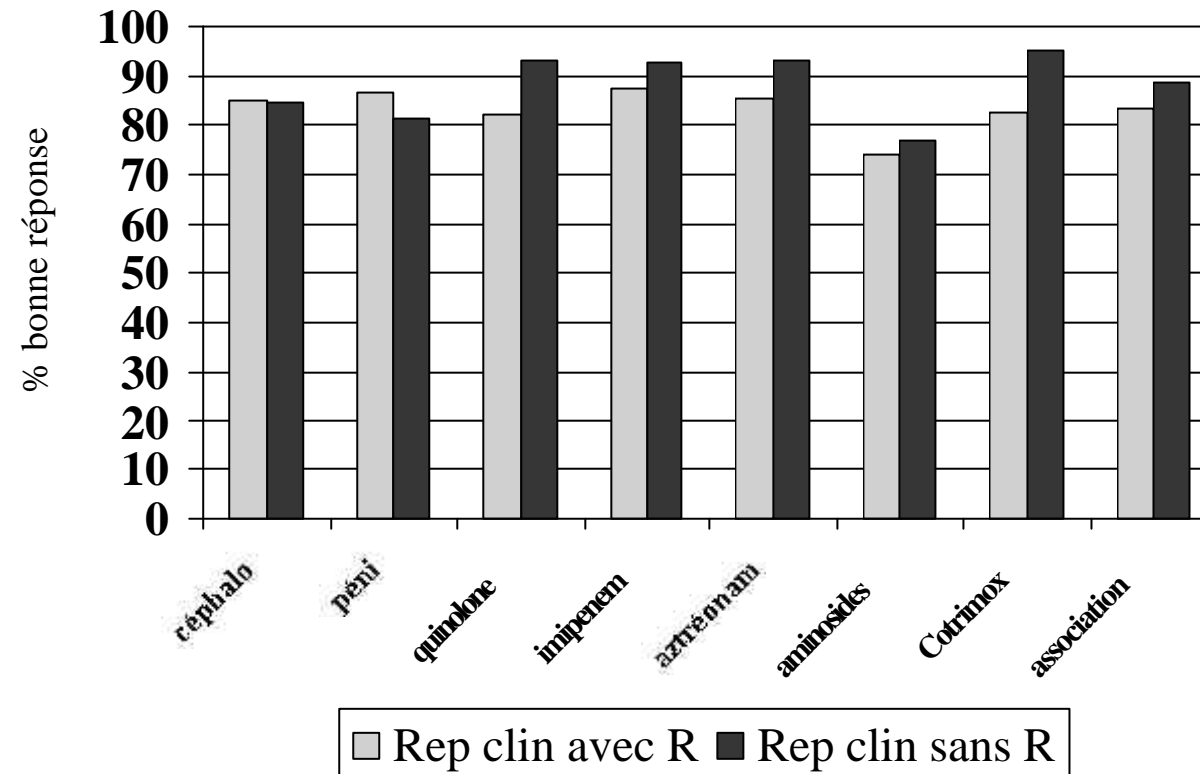


« Avant » les BLSE et meti-R et vanco...
 « avant » les inhibiteurs de Base

Réponse clinique selon l'apparition de résistance

Tous les germes pathogènes étaient sensibles !!!!

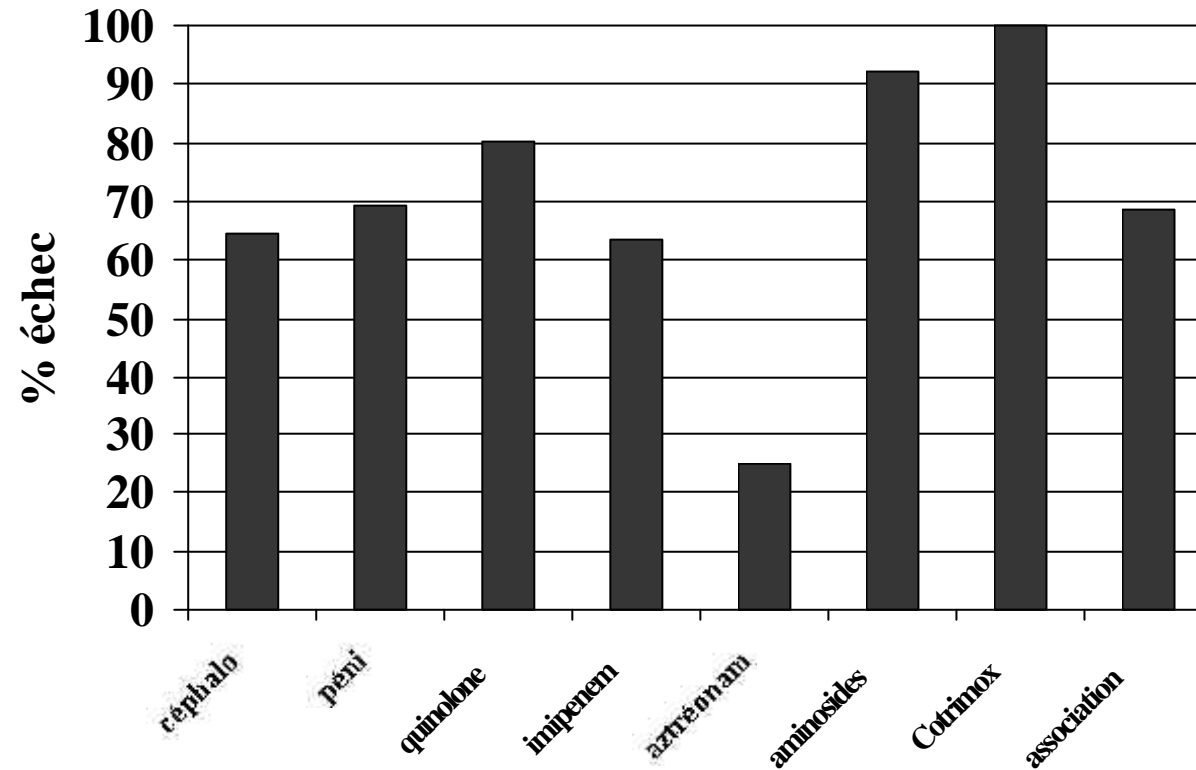
Fish DN, Pharmacotherapy 1995;15(3):279-291 **14 000 patients !!!**



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

**Echec d 'un 2eme traitement en présence d 'une
résistance acquise (après un 1er TT)
Tous les germes pathogènes étaient sensibles !!!!**

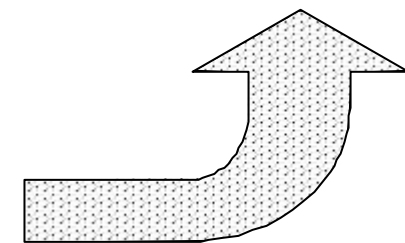
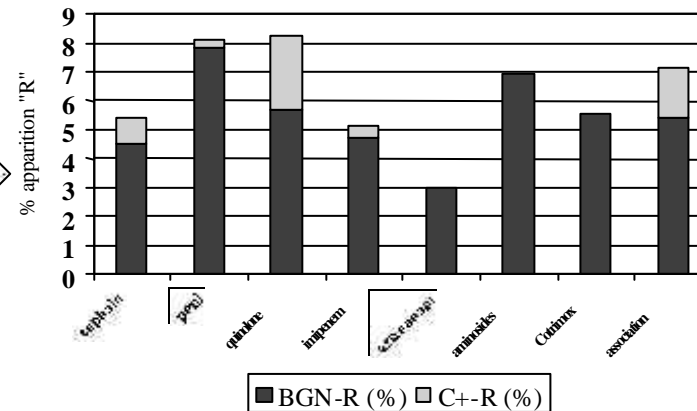
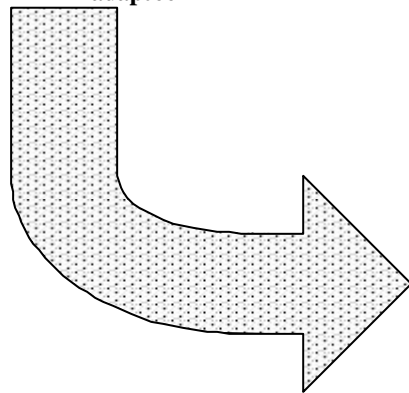
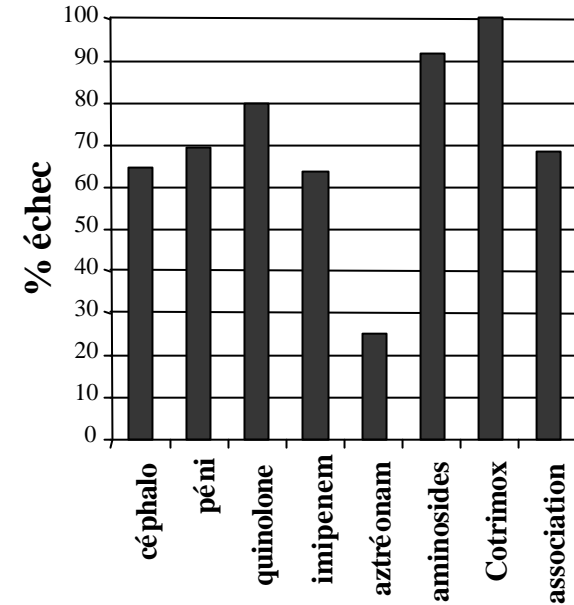
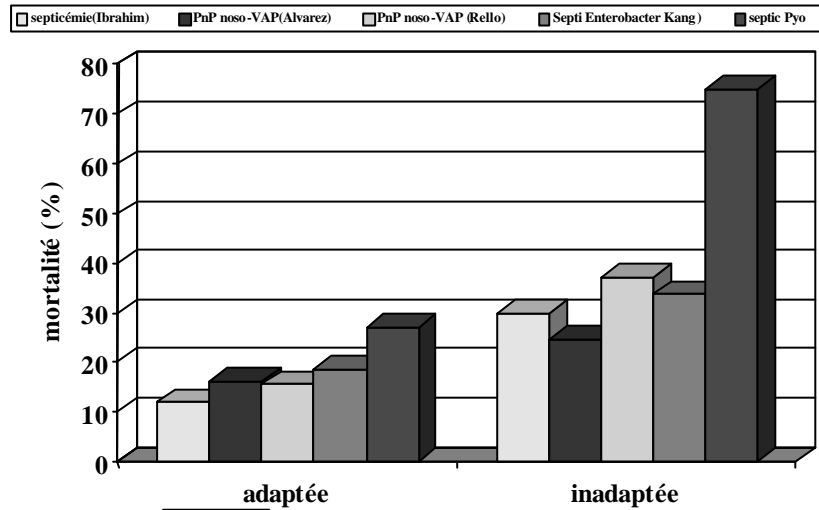
Fish DN, Pharmacotherapy 1995;15(3):279-291) **14 000 patients !!!**



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

Echec d'un 2eme TT en présence d'une résistance acquise (après un 1er TT) vs TT inadapté

Fish DN, Pharmacotherapy 1995;15(3):279-291

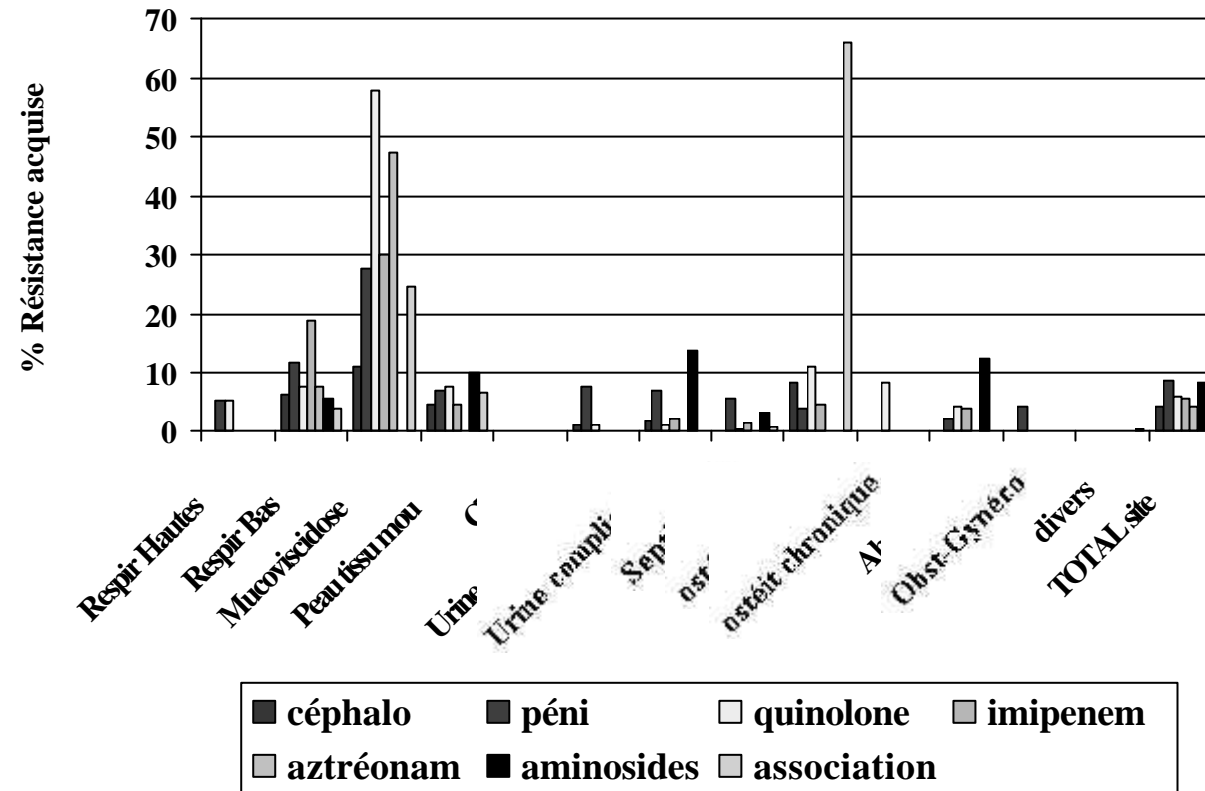


Résistance acquise sous traitement

qq exemples: sites

Tous les germes pathogènes étaient sensibles !!!!

Fish DN, Pharmacotherapy 1995;15(3):279-291) **14 000 patients !!!**



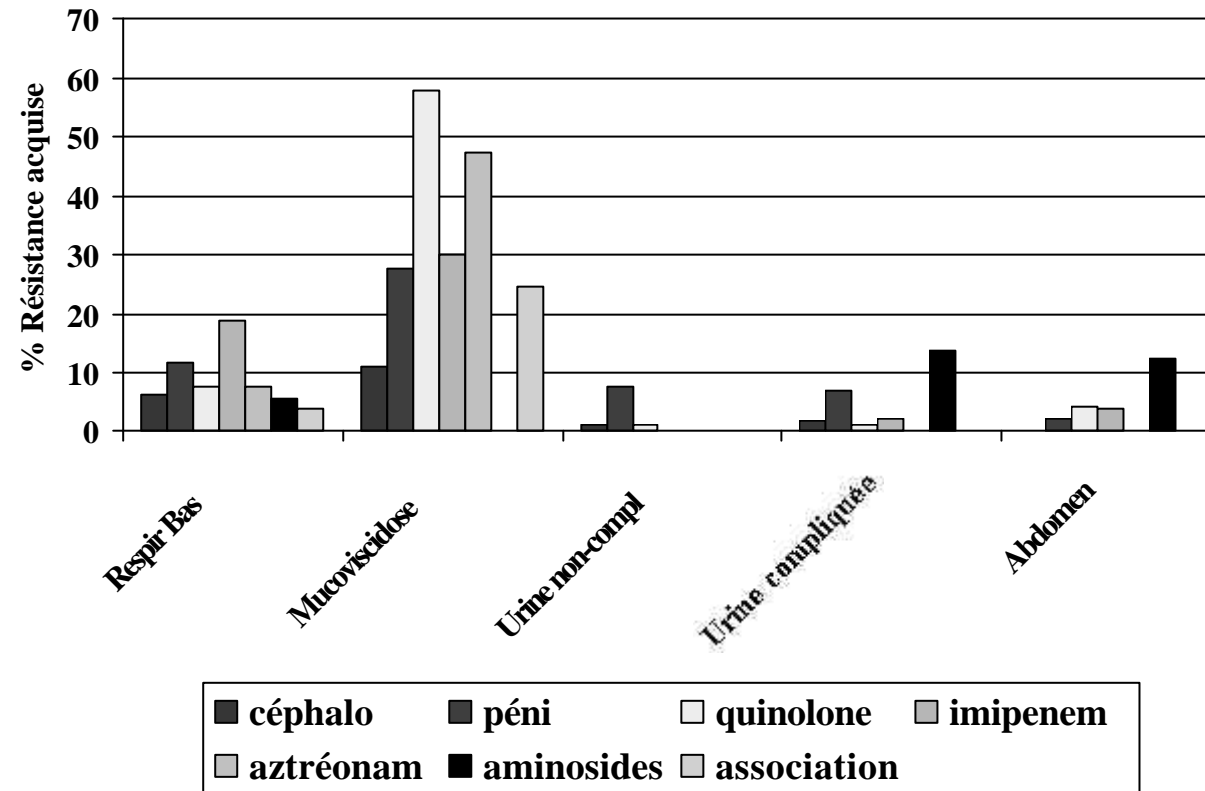
« Avant » les BLSE et meti-R et vanco...
 « avant » les inhibiteurs de Base

Résistance acquise sous traitement

qq exemples: qq sites vs abtic

Tous les germes pathogènes étaient sensibles !!!!

Fish DN, Pharmacotherapy 1995;15(3):279-291) **14 000 patients !!!**

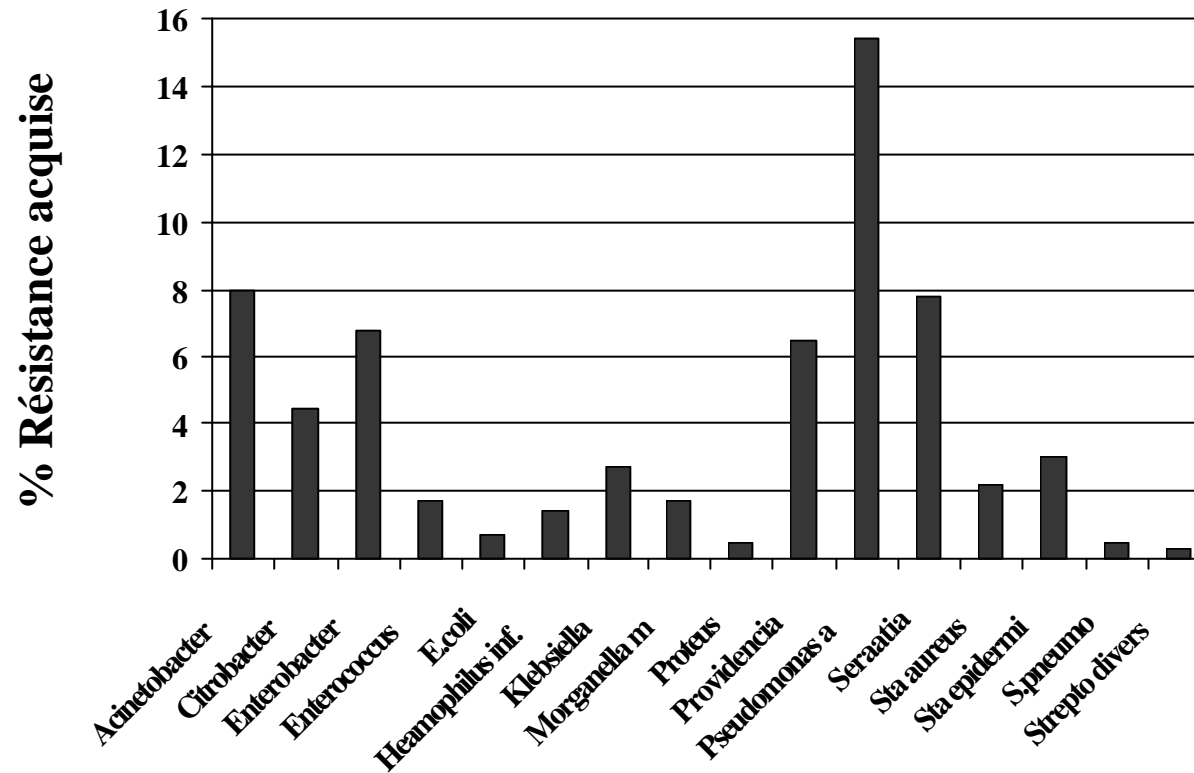


« Avant » les BLSE et meti-R et vanco...
 « avant » les inhibiteurs de Base

Résistance acquise selon le germe initialement pathogène

Tous les germes pathogènes étaient sensibles !!!!

Fish DN, Pharmacotherapy 1995;15(3):279-291

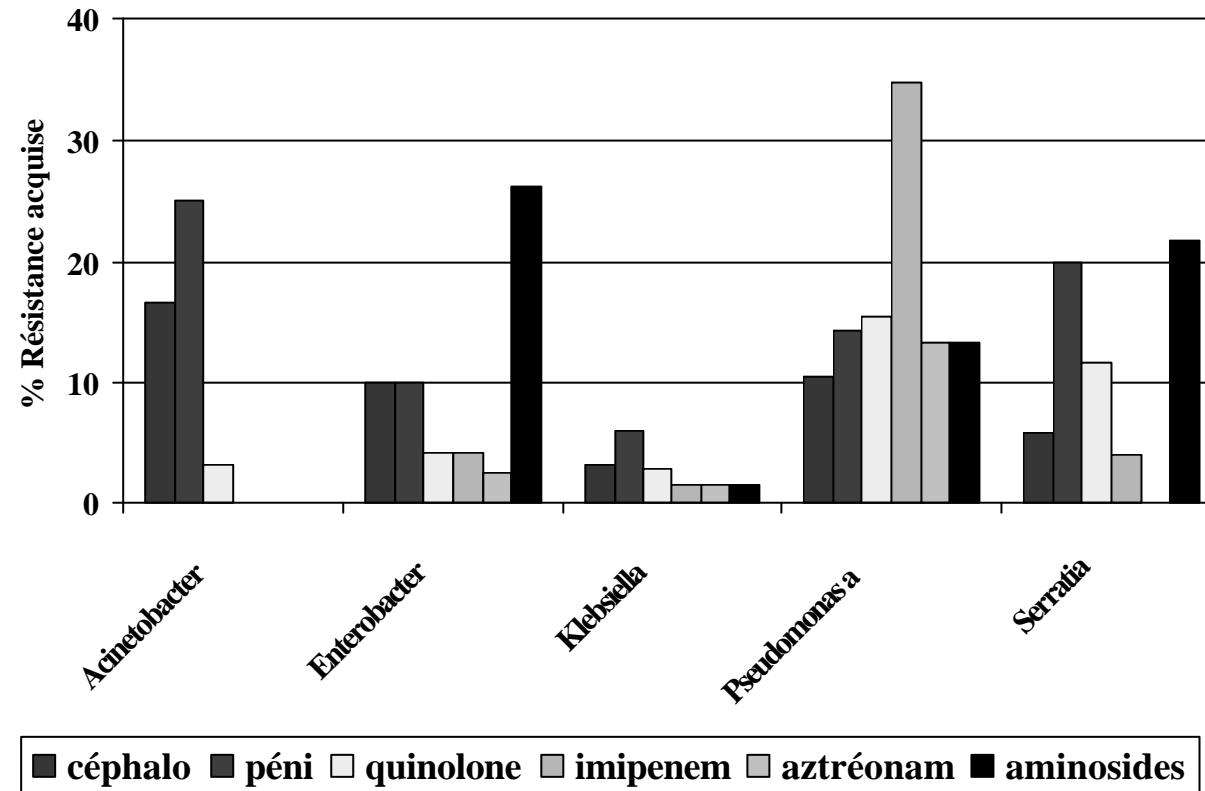


« Avant » les BLSE et meti-R et vanco...
 « avant » les inhibiteurs de Base

Résistance acquise sous traitement qq exemples: germe vs abtic

Tous les germes pathogènes étaient sensibles !!!!

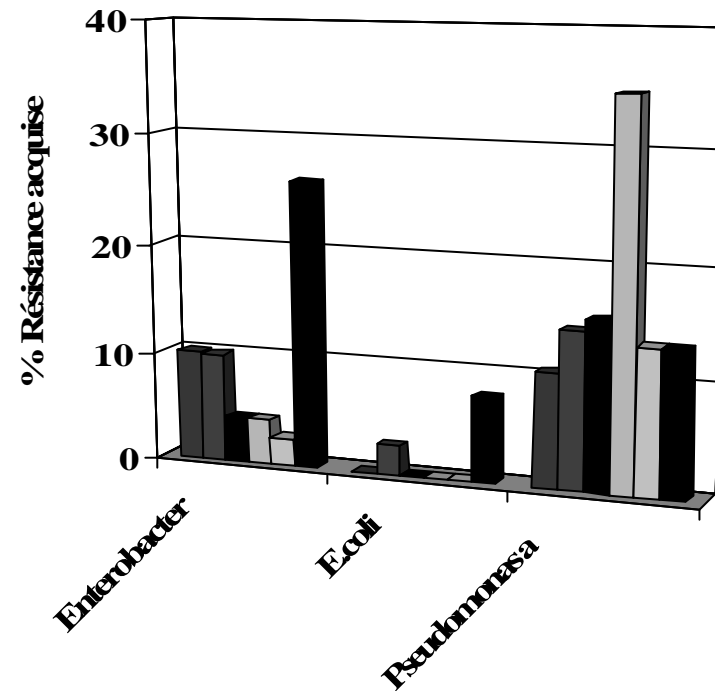
Fish DN, Pharmacotherapy 1995;15(3):279-291)



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

Résistance acquise sous traitement qq exemples choisis: abtic vs germes Tous les germes pathogènes étaient sensibles !!!!

Fish DN, Pharmacotherapy 1995;15(3):279-291)



■ céphalo ■ péni ■ quinolone ■ imipenem ■ aztréonam ■ aminosides

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

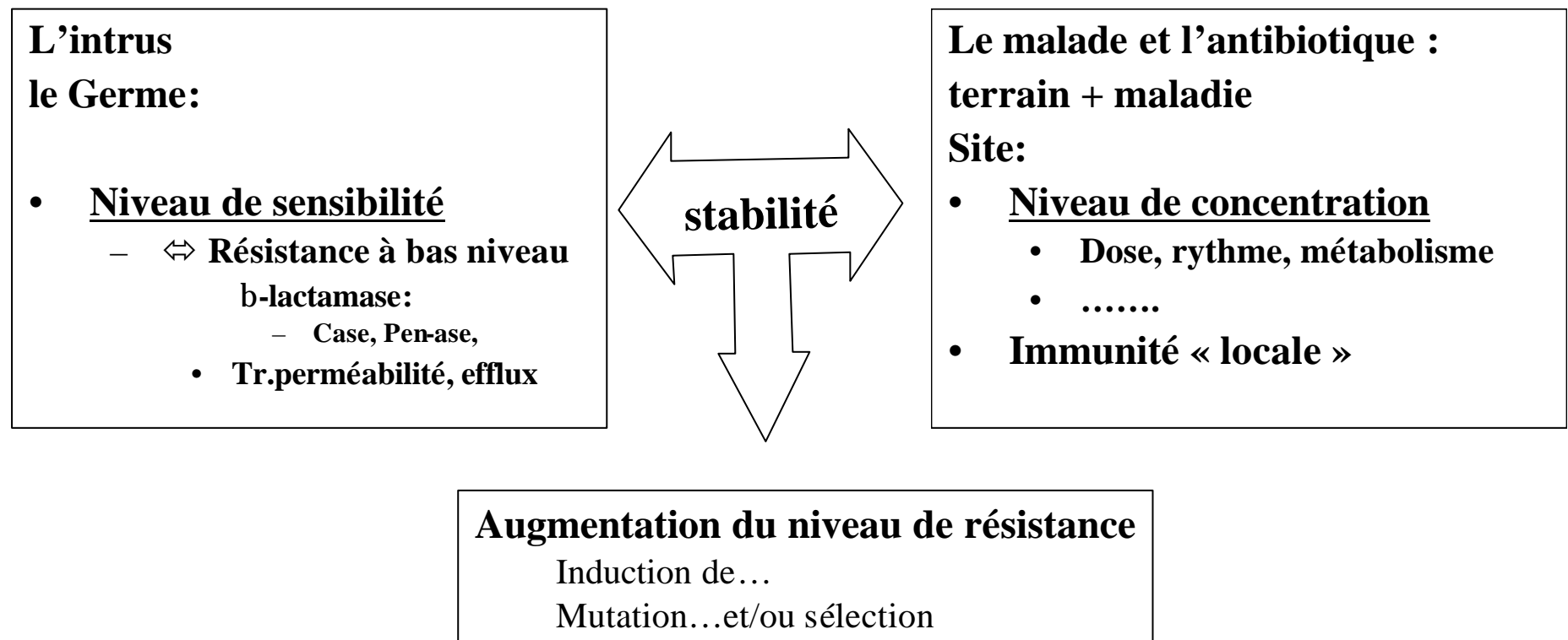
Apparition de « résistants » à partir de germes sensibles

Pourquoi tant de différences ?

selon

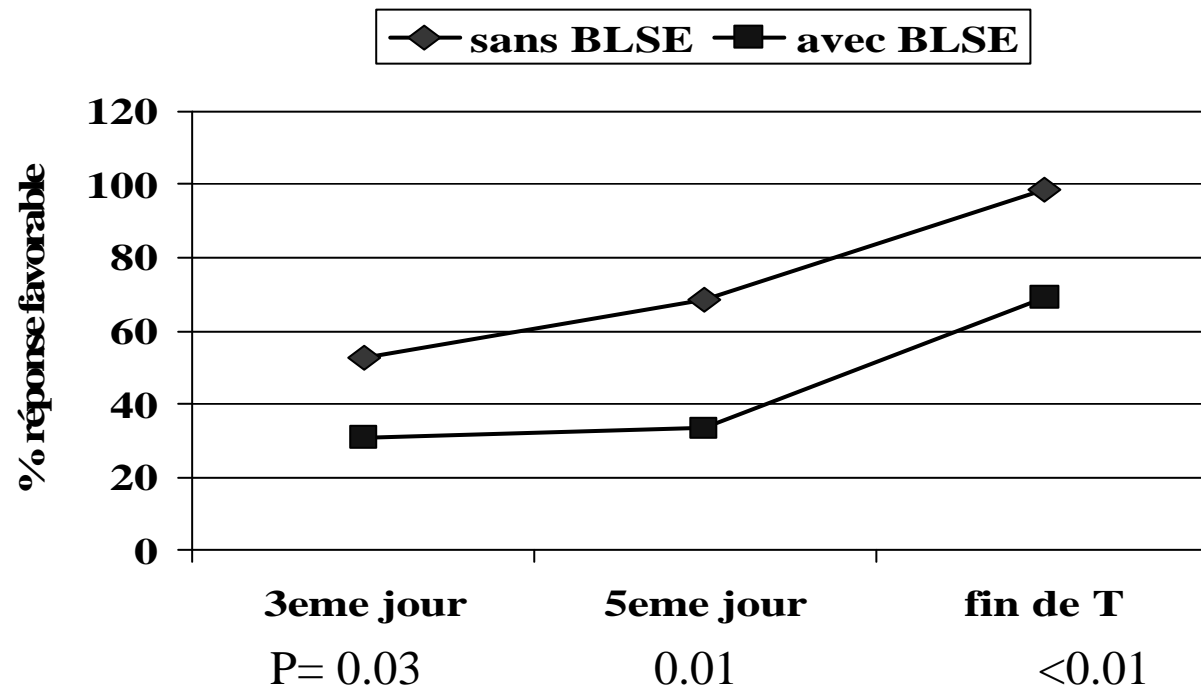
+les germes

+les sites



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

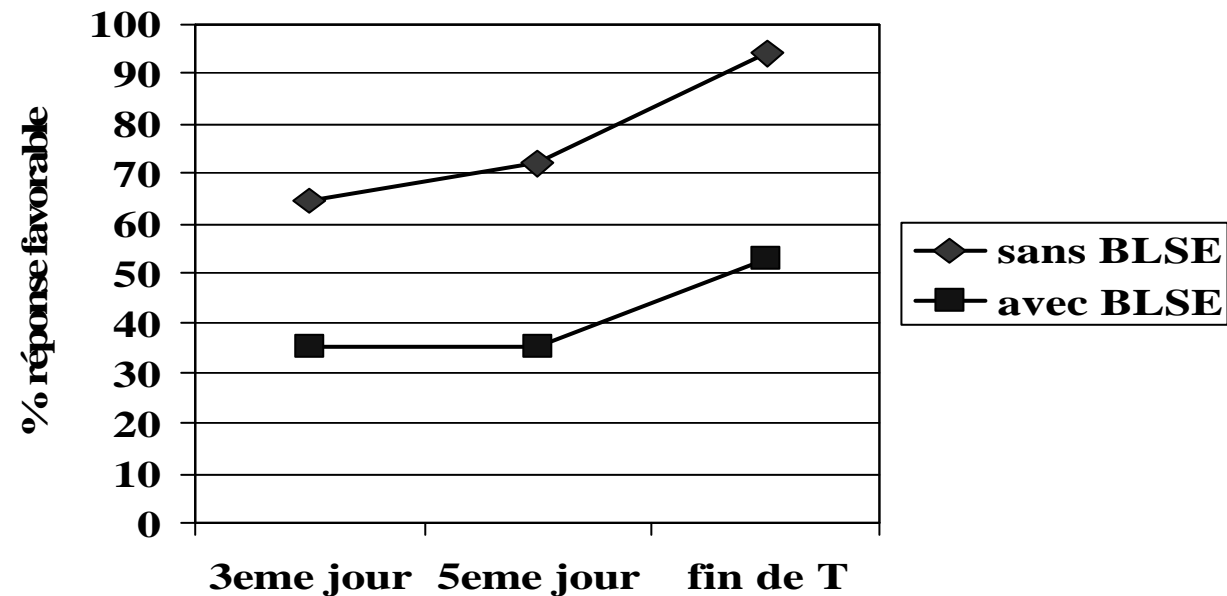
Septicémie BGN « sensible » in vitro
réponse « favorable » au traitement b-lactam + ..



Kim YK, AAC 2002;46:1481-91

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

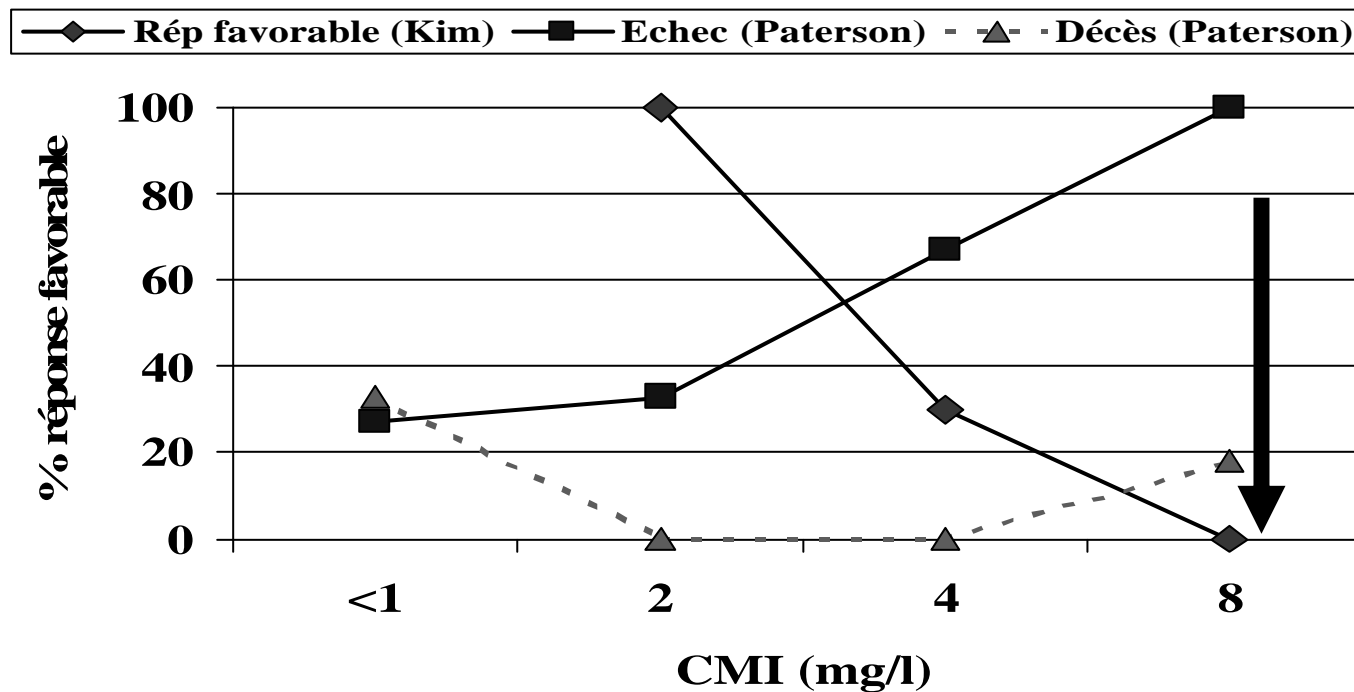
Septicémie BGN « sensible » in vitro
réponse « favorable » au traitement « que par C3G »



Kim YK, AAC 2002;46:1481-91

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

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

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

CMI moyenne Cefotaxime

E.coli sauvage	<0.1
E.coli+BLSE	60%
	1.5

**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

**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

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

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

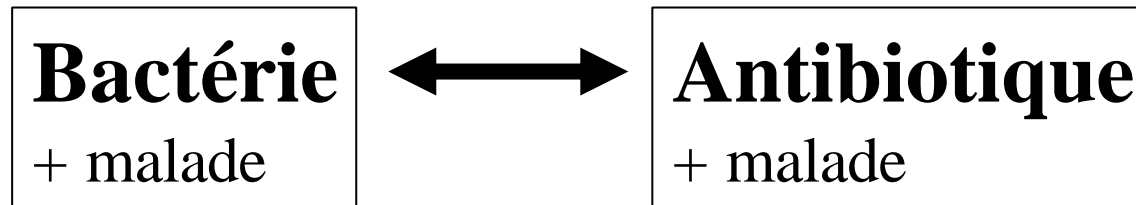
E.aero + BLSE (tem24)

98% ==>

I

~~2~~

Relation concentration-effet



Niveau de sensibilité R
In vitro



**Probabilité forte
d'échec**

S

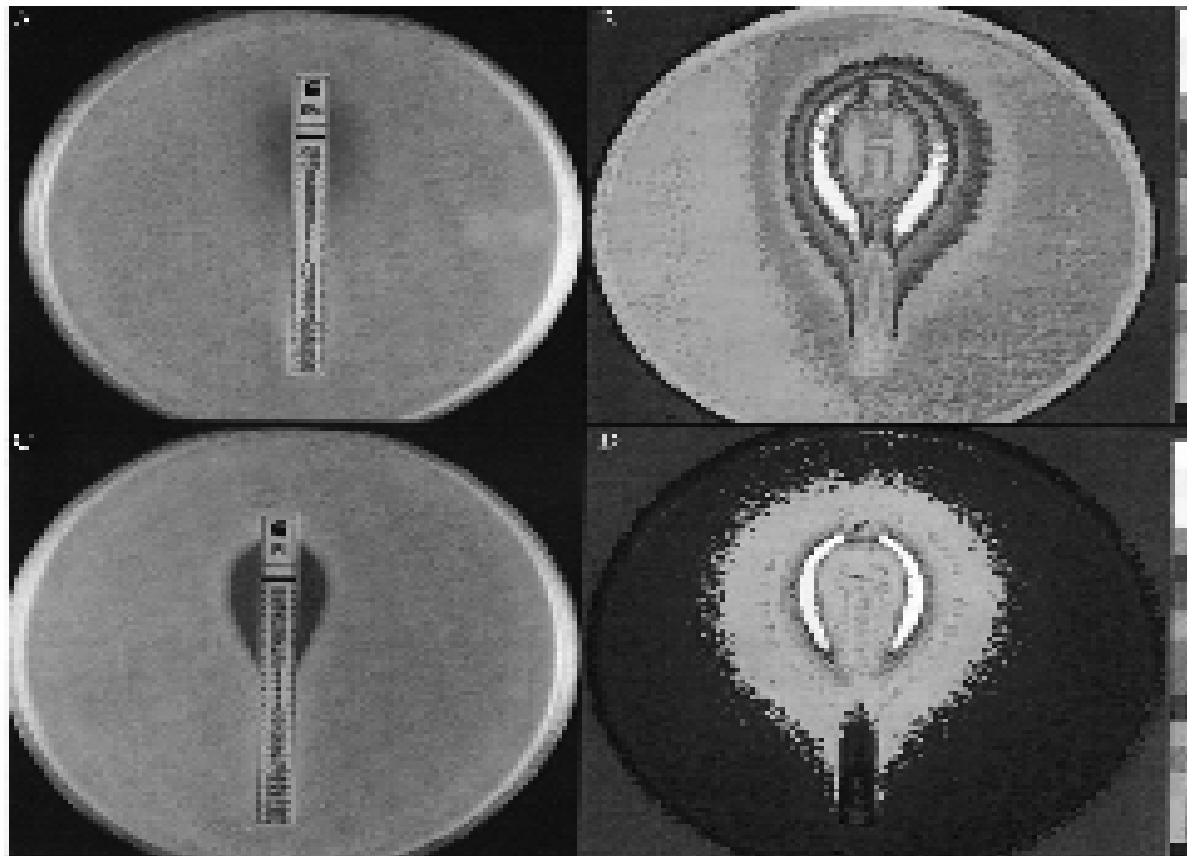


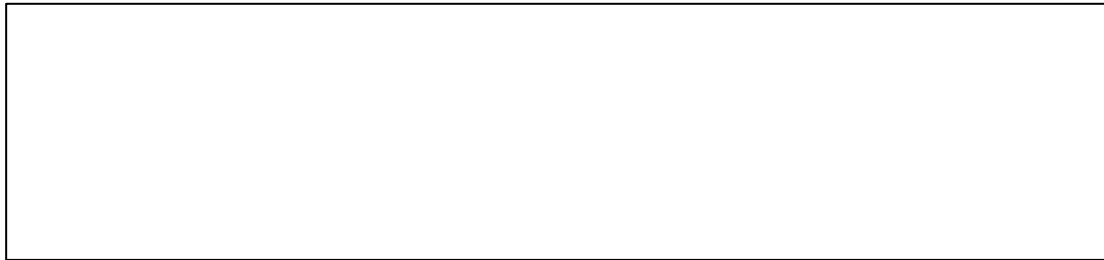
**Probabilité forte que la
relation
“concentration-effet”
s’applique sauf si...**

*La CMI n'est qu'un repère
Un repère ne résume pas*

Transcriptional modulation of bacterial gene expression by subinhibitory concentrations of antibiotics

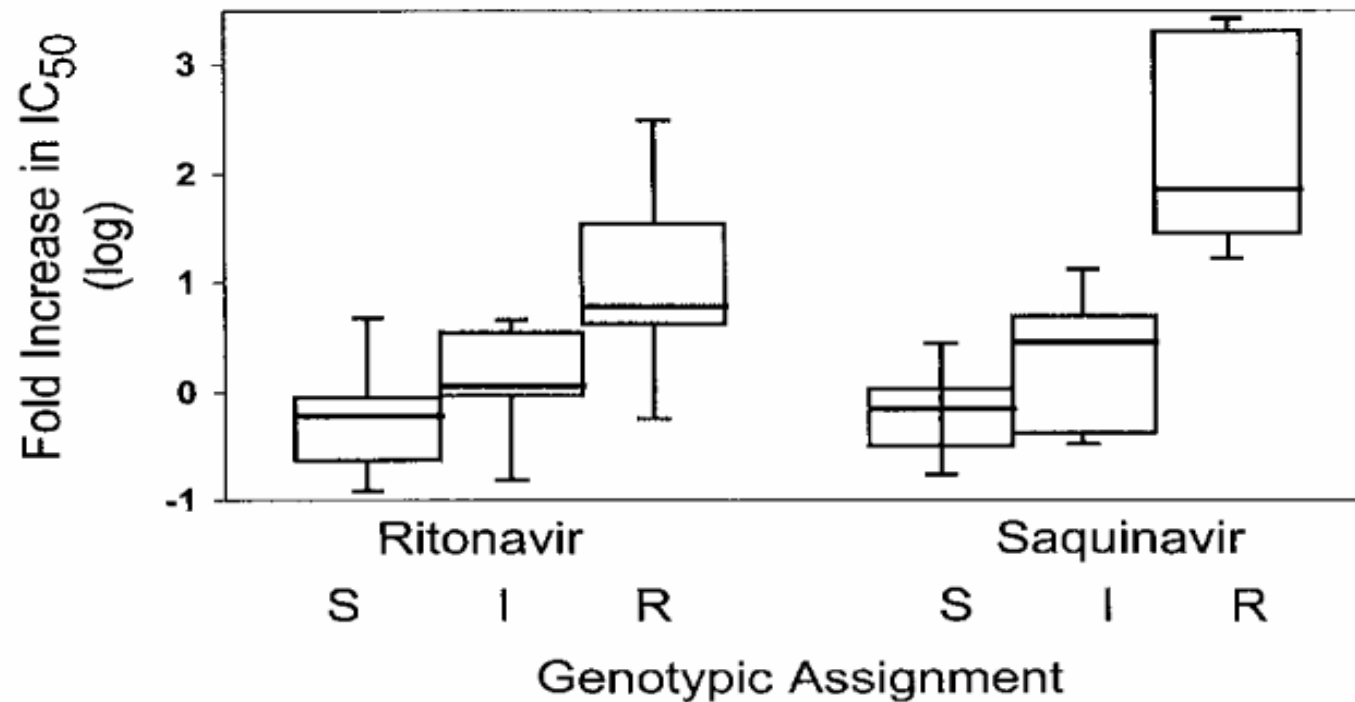
Ee-Been Goh* †, Grace Yim*, Wayne Tsui*, JoAnn McClure ‡, Michael G. Surette ‡, and Julian Davies* §
PNAS December 24, 2002 vol. 99 no. 26 17025–17030





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

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



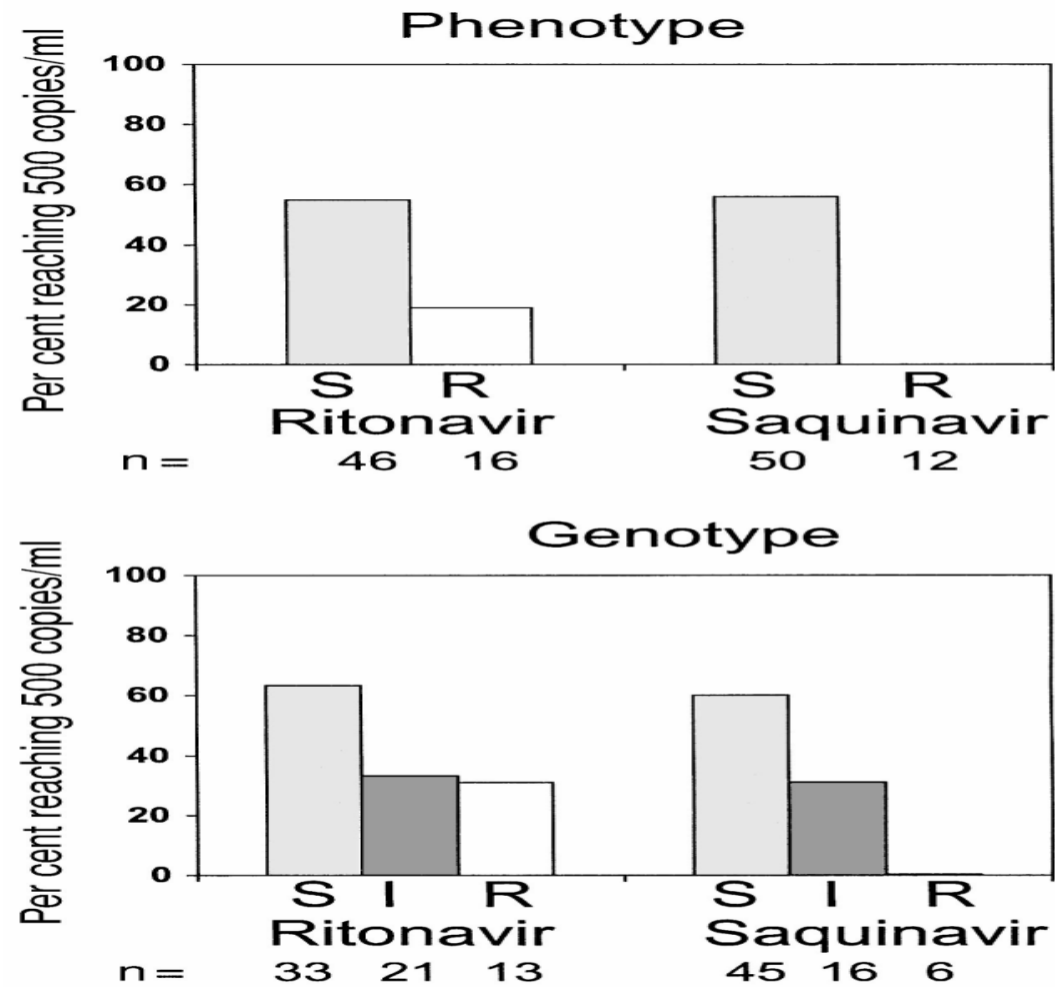
Harrigan, P. Richard; Hertogs, Kurta; Verbiest, Wenera; Pauwels, Rudia; Larder, Brendan; Kemp, Sharon; Bloor, Stuart; Yip, Benita; Hogg, Robert; Alexander, Christopher; Montaner, Julio S.G.

Baseline HIV drug resistance profile predicts response to ritonavir-saquinavir protease inhibitor therapy in a community setting

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

Rito-saqui: réponse par classe R I S

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

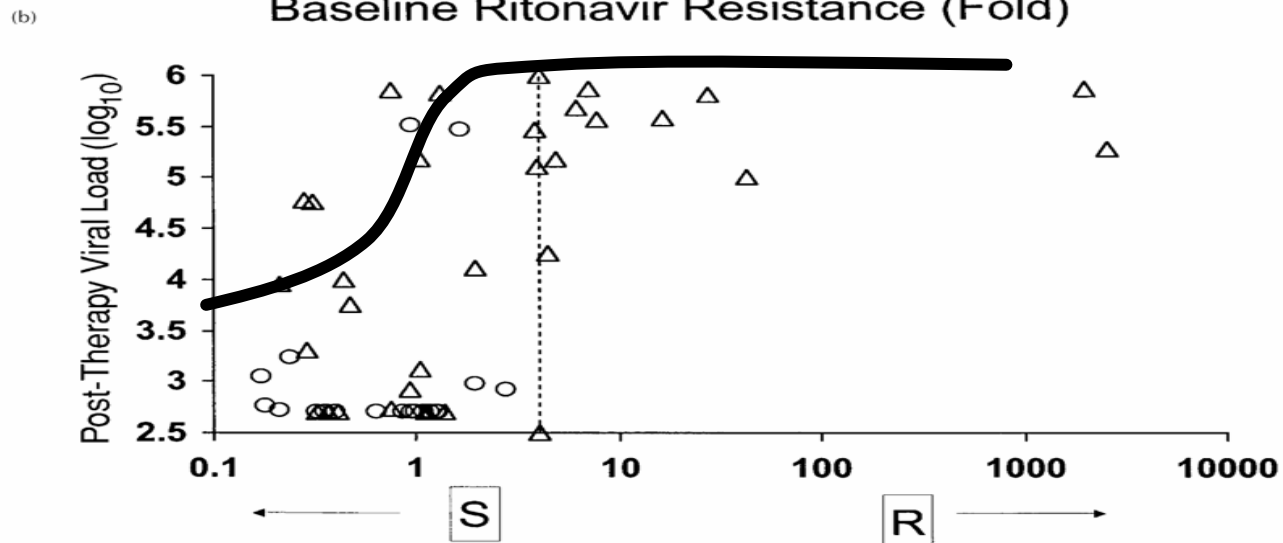
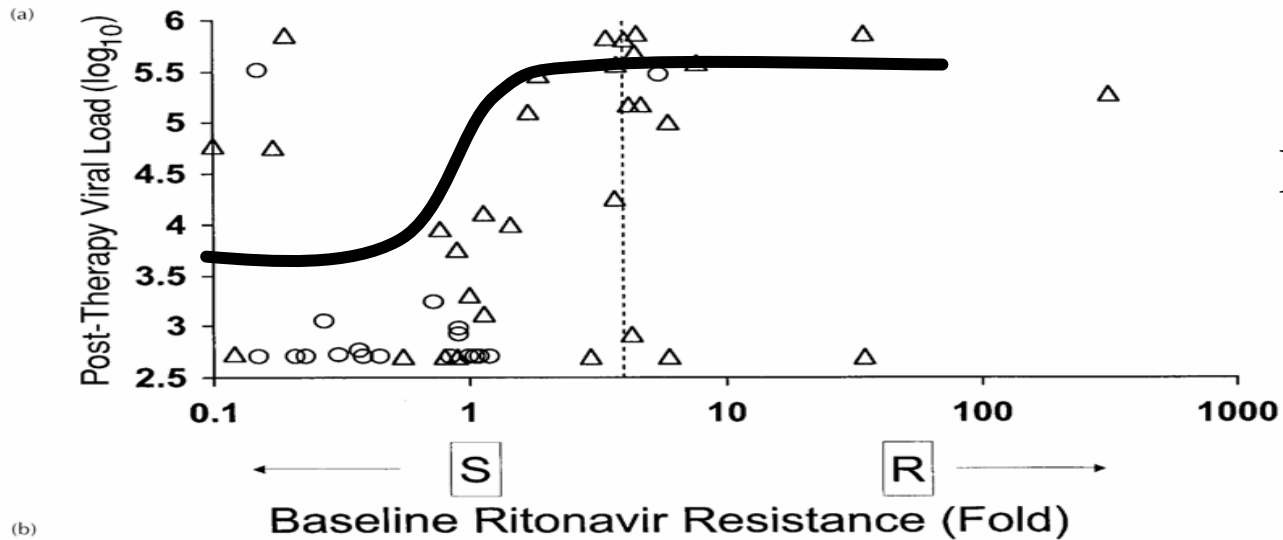


Rito-saqui: réponse « continue »

(charge virale vs concentration)

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

Naif: cercle
pré-traité: triangle



Réponse « vih » ampré-rito

Anne-Genevieve Marcelin, AAC, 2003, 47:594–600

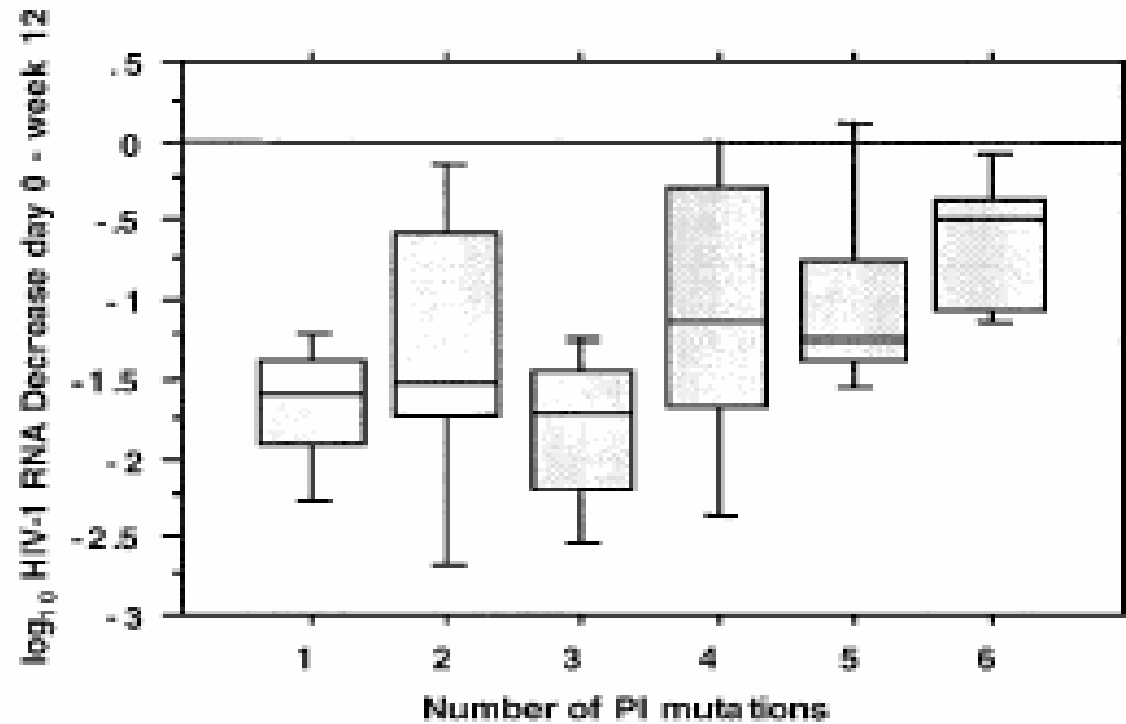


FIG. 1. Relationship between number of mutations in HIV -1 protease and increase in HIV-1 RNA load in plasma between day 0 and week 12. A genotypic cutoff for r/APV that marks the point at which the response was than 1 log₁₀ HIV RNA copies can be determined to be five mutations.