

Emergence de la Résistance aux Fluoroquinolones dans les Flores Commensales de Volontaires Sains

¹B. Fantin, ²X. Duval, ³L. Massias, ²L. Alavoine, ¹F. Chau,
⁴S. Retout, ²A. Andremont, ⁴F. Mentré.

1: EA3964, 2: Centre d'Investigation Clinique, 3: Pharmacie,
4: INSERM U738.

Université Denis Diderot Paris 7 et AP-HP Hôpital Bichat.

PK/PD et Emergence de la Résistance au niveau des Foyers Infectieux

- Approche PK/PD largement utilisée pour prédire l'efficacité des antibiotiques au niveau d'un foyer infectieux
- Pour les fluoroquinolones, ASC/CMI associée à l'efficacité clinique et microbiologique (Forrest *et al*, AAC 1993; Ambrose *et al*, AAC 2001; Drusano *et al*, JID 2004)

PK/PD et Emergence de la Résistance Bactérienne dans les Flores Commensales

- Absence d'étude clinique prospective évaluant la relation PK/PD et l'émergence de la résistance bactérienne au site infectieux: évènement rare (Preston *et al*, JAMA 1998)
- Résistance bactérienne émerge d'abord dans les flores commensales :
 - Plus de bactéries # 10^{14} vs # 10^{8-9}
 - Plus grande variété génétique
 - Exposition plus fréquente aux antibiotiques

But de l'étude

Etudier, chez des volontaires sains recevant différents régimes thérapeutiques de ciprofloxacine pendant 14 jours, les paramètres PK/PD associés à l'émergence de la résistance bactérienne chez:

- *Escherichia coli* dans la flore fécale
- Streptocoques Non Groupables (NGS) dans la flore pharyngée

Sujets et Protocole

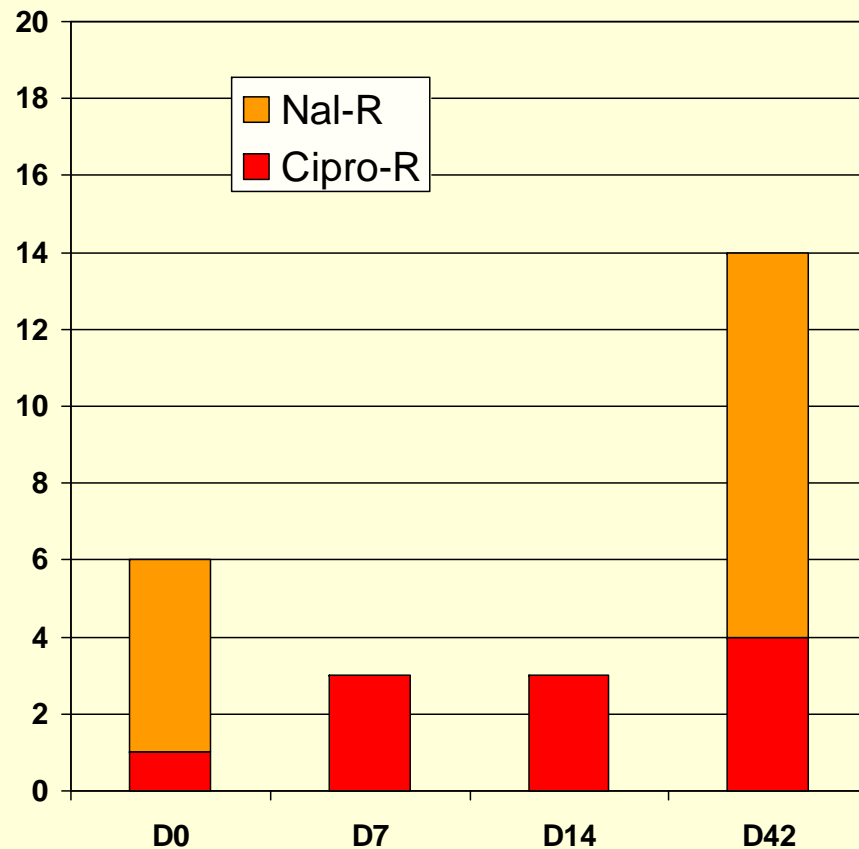
- 48 volontaires sains
- Pas d'antibiotique pendant les 3 mois précédents
- Etude randomisée en double aveugle

n	Posologie (mg)	Dose Totale/j (mg)
8	250 x q12h	500
8	500 x q24h	500
8	500 x q12h	1000
8	750 x q24h	750
8	750 x q12h	1500
8	1000 x q24h	1000

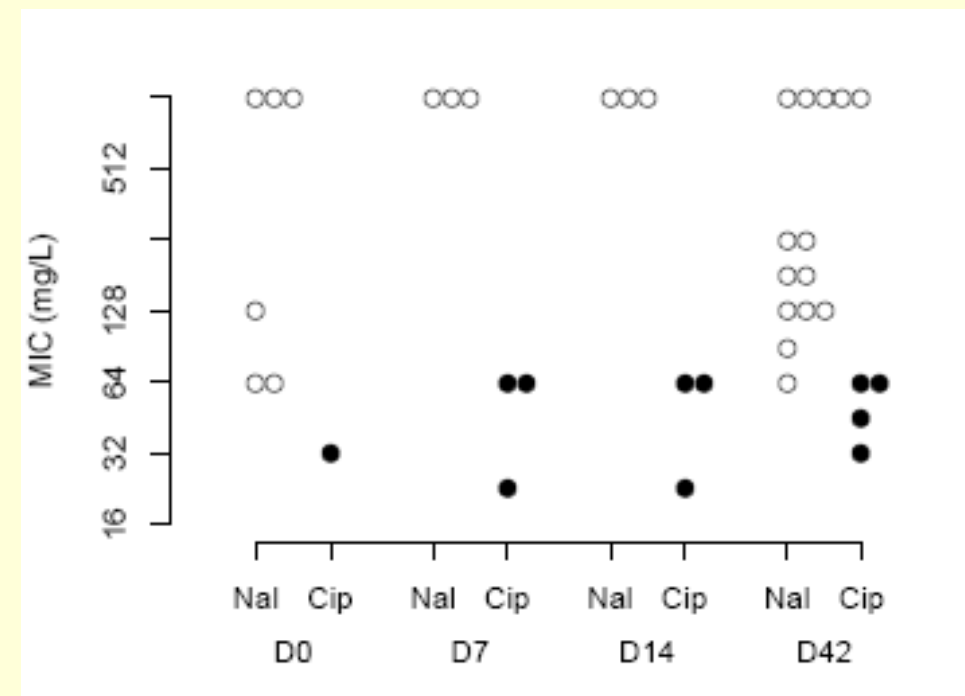
Protocole PK/PD

Parametres	J 0	J 1	J 7	J 14	J 42
Cions Cipro. plasma et salive		0, 1, 3, 6, 12h	Résiduelle	Résiduelle et 1, 3, 6, 12h	
Cions Cipro. selles	X		X	X	X
Microbiologie flore fécale et pharyngée	X		X	X	X

E. coli Résistants Dans la Flore Fécale Pendant le Traitement par Ciprofloxacine

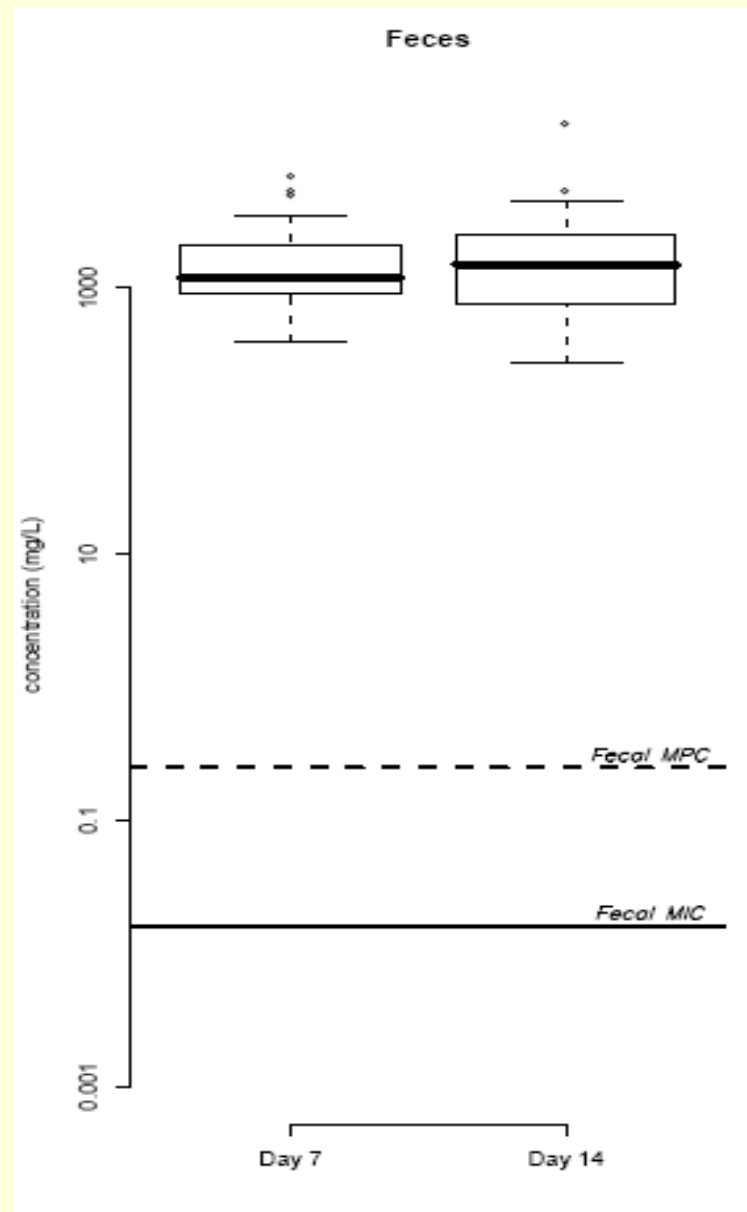
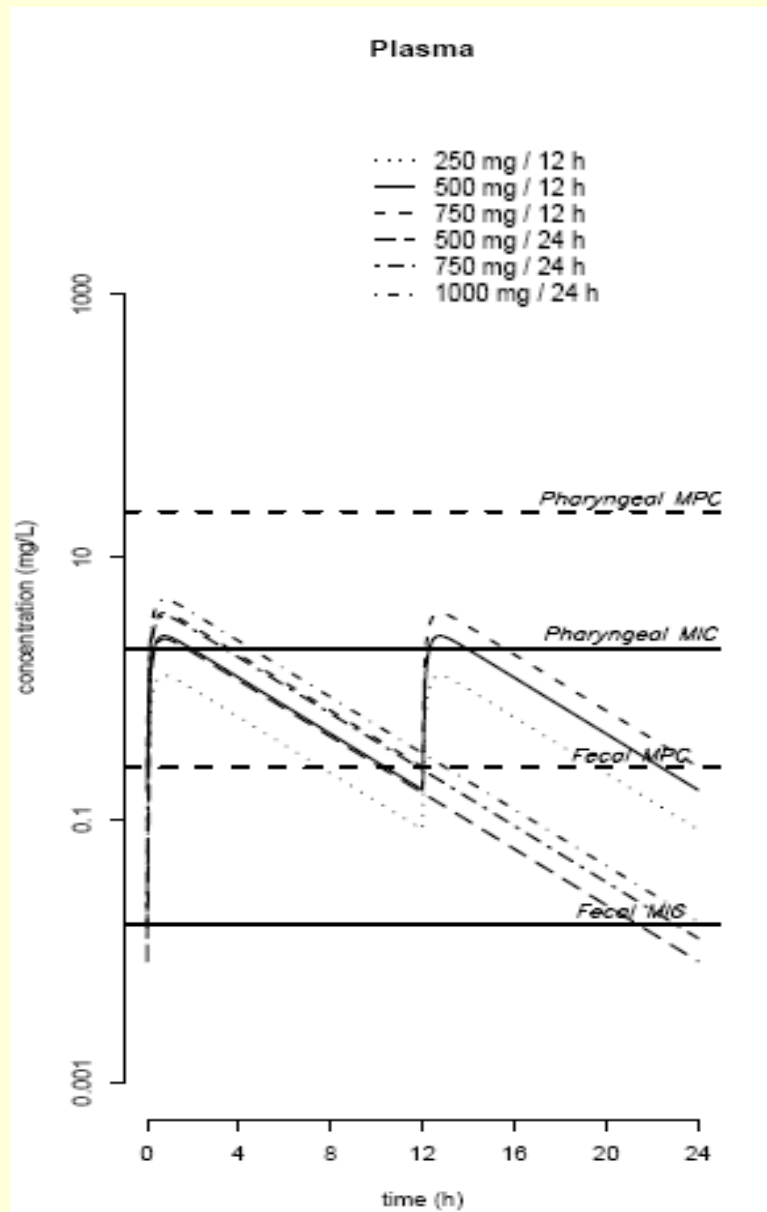


Nombre de sujets avec souches résistantes

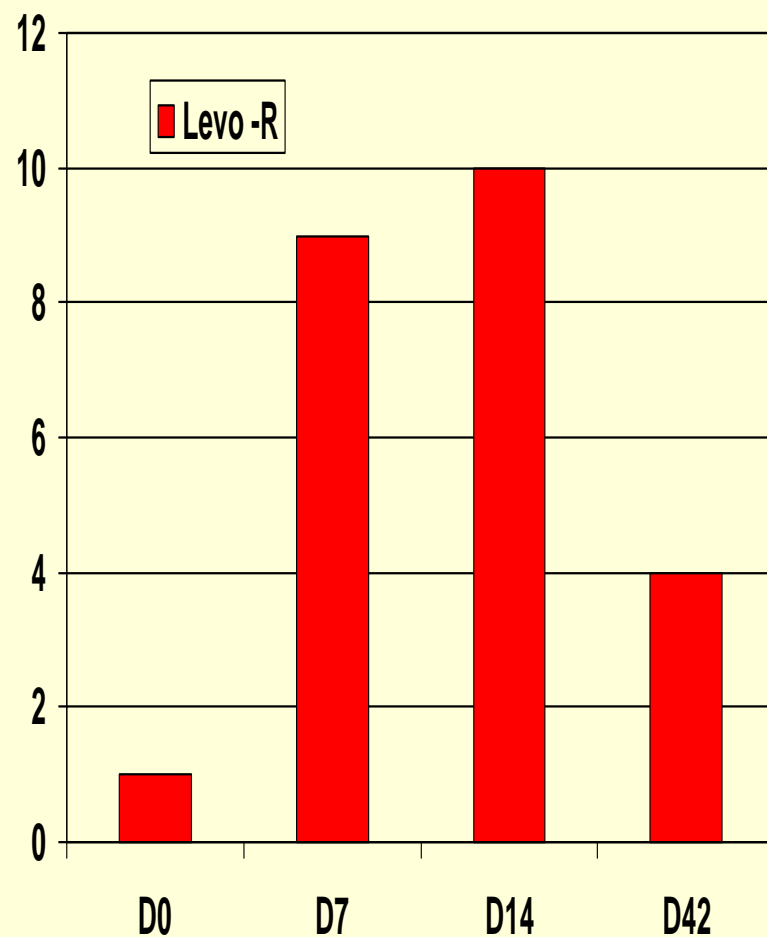


CMI des souches résistantes

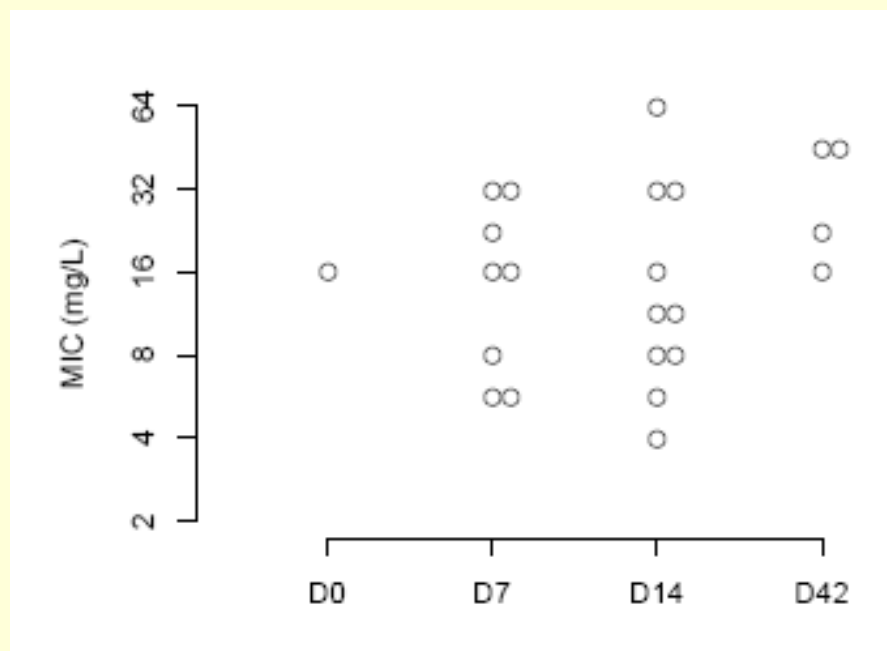
Concentrations de Ciprofloxacine dans le Plasma et dans les Selles



SNG Résistants dans la Flore Pharyngée Pendant le Traitement par Ciprofloxacin

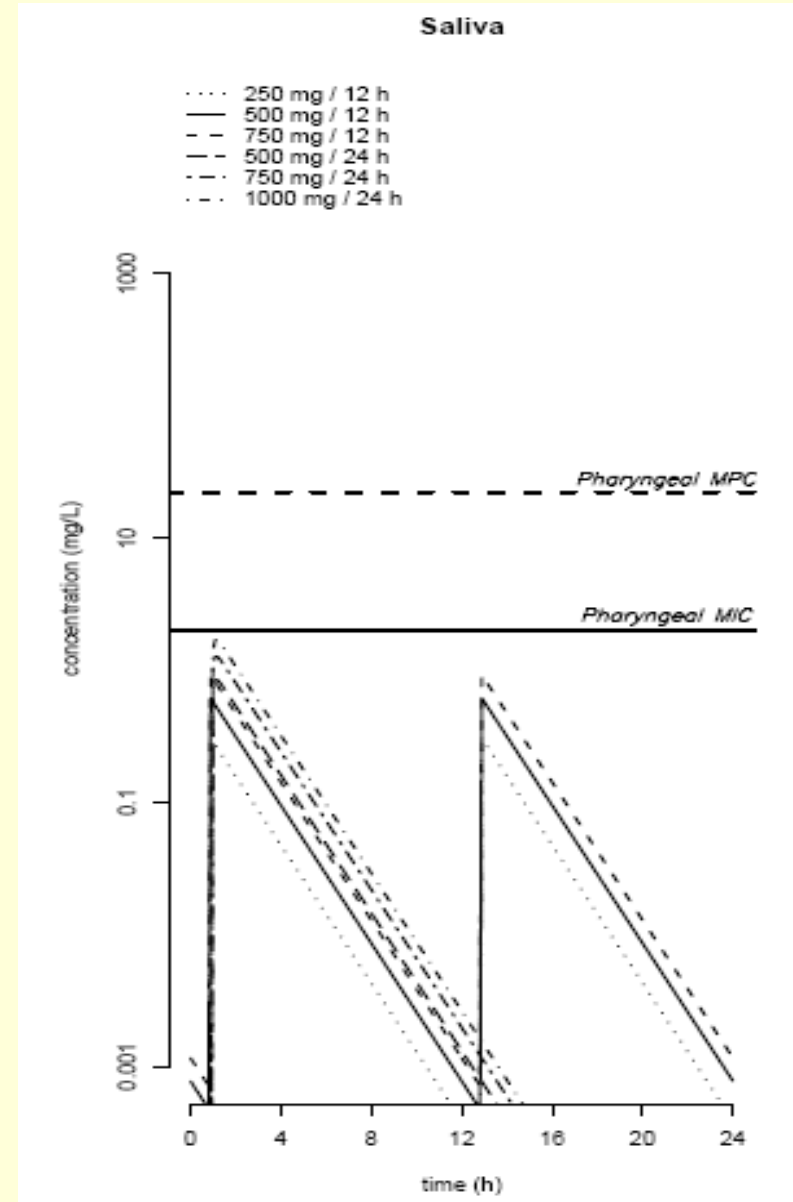
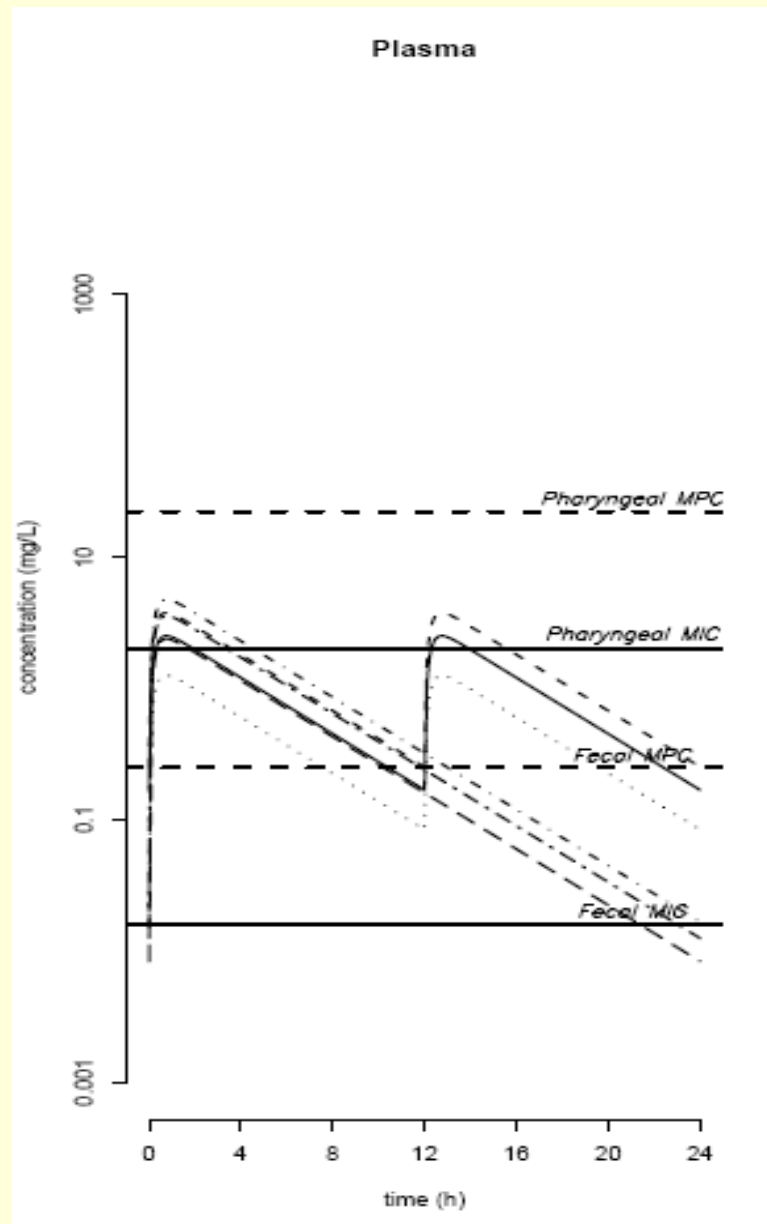


Nombre de sujets avec souches résistantes

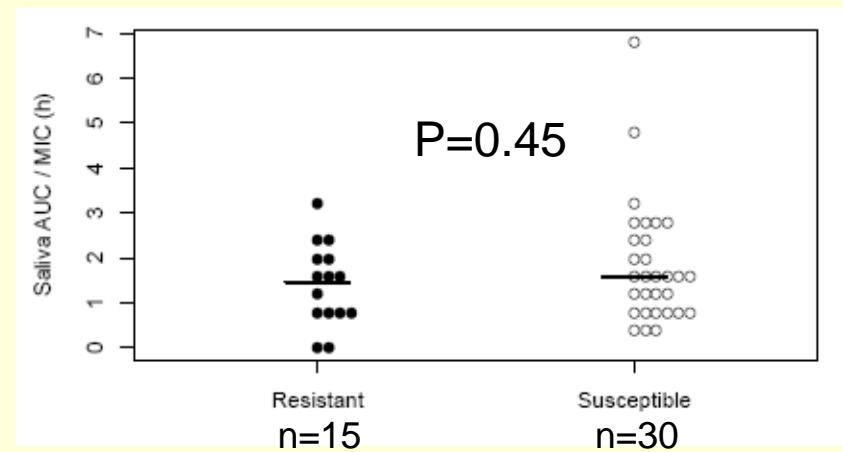
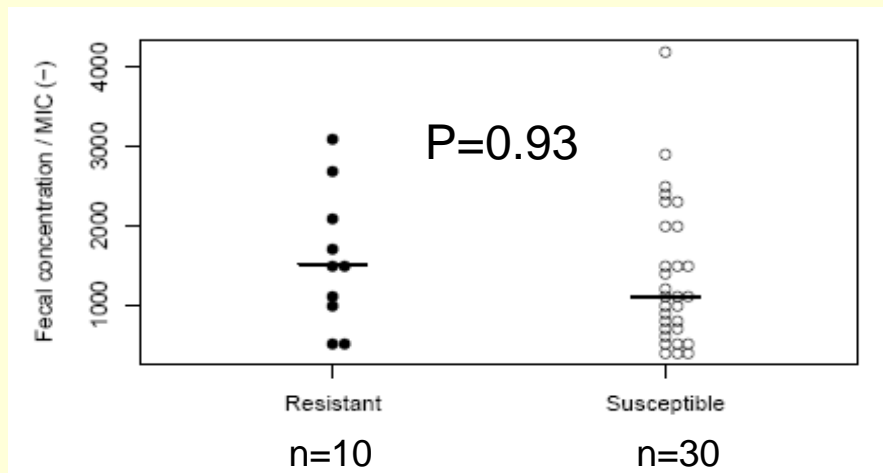
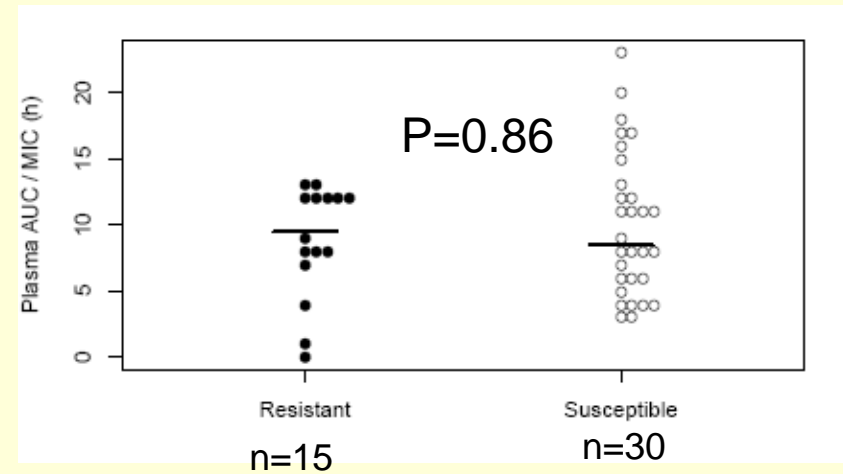
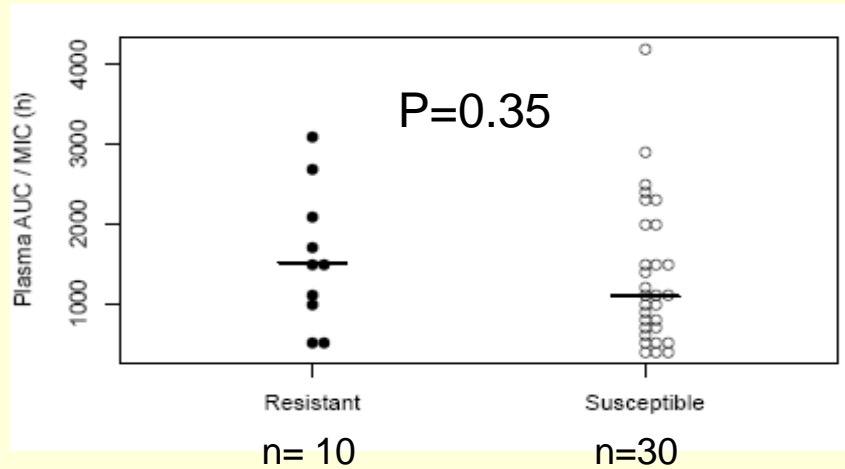


CMI des souches résistantes

Concentrations de Ciprofloxacine Dans le Plasma et la Salive



PK/PD et Emergence de la Résistance dans la Flore Fécale et Pharyngée



Flore Fécale

Flore Pharyngée

Discussion (1)

- Emergence fréquente de résistance aux quinolones avec traitement par ciprofloxacine:
 - 10/40 (25%, IC: 13-40%) dans la flore fécale
 - 15/45 (33%, IC: 20-49%) dans la flore pharyngée

Quelle que soit l'exposition antibiotique

Discussion (2)

- Cinétique différente d'émergence de la résistance dans les deux flores commensales:
- Dans la flore fécale:
 - Concentrations très élevées de ciprofloxacine pendant le traitement (# 3000-8000 × CPM à J7-J14)
 - Emergence de la résistance entre J14 et J42 quand concentrations fécales < CMI
- Dans la flore pharyngée:
 - Concentrations de ciprofloxacine < CMI pendant le traitement (J7-J14)
 - Sélection de résistance pendant le traitement, diminuant après la fin de l'exposition

Conclusion

- Pas de paramètre PK/PD associé à l'émergence de la résistance dans deux flores différentes : phénomène « au hasard » lors de l'exposition aux concentrations subinhibitrices
- L'émergence de la résistance aux fluoroquinolones dans les flores commensales ne peut pas être prévenue par l'optimisation du mode d'administration de la ciprofloxacine

Remerciements

- Financement par Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (Contrat d'Investigation et de Recherche Clinique)
- Pas de conflit d'intérêt