

UNIVERSITÉ DE NANTES

UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNÉE 2021

N° 2021 - 121

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par

Emmanuel ENARD

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2021

Individualisation du traitement par lévofloxacin : utilisation d'un modèle
en pharmacocinétique de population pour optimiser l'atteinte des cibles
pharmacodynamiques chez les patients adultes

Présidente : Madame le Professeur Nathalie CAROFF

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Ronan BELLOUARD

Membres du jury : Monsieur le Professeur David BOUTOILLE

Monsieur le Docteur Matthieu GRÉGOIRE

Remerciements

À Madame le Professeur CAROFF, de me faire l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

À Monsieur le Professeur David BOUTOILLE, vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

À Monsieur le Docteur Ronan BELLOUARD, merci de m'avoir encadré pendant tout ce travail. Sans ta disponibilité et ta rigueur, ce travail n'aurait pas été aussi abouti. Un grand merci.

À Monsieur le Docteur Matthieu GRÉGOIRE, d'avoir aidé à l'élaboration de ce travail. Je te remercie pour tes conseils, ta bonne humeur et ta bienveillance.

À mes parents et ma petite sœur, pour leur soutien. Merci à vous de m'avoir aidé dans ces longues études que j'ai entreprise.

À Clémence, merci de faire de la vie un chemin agréable sur lequel avancer ensemble.

À Christine, Gérard, Aurélie et Tom merci de votre soutien. Cette thèse est « enfin » terminée.

À mes amis d'enfance, merci pour votre bonne humeur et tous les moments simples partagés. Notre entente est très importante pour moi.

À mes anciens colocataires et Élodie pour cette entraide lorsque l'on préparait le concours pour la seconde fois. Merci également à tous les amis de la fac, nous formons ensemble un très beau groupe.

Aux internes de biologie médicale pour notre bonne entente et notre entraide.

Table des matières

Listes des figures	5
Liste des tableaux	6
Liste des abréviations	7
Introduction	8
1. Historique	8
1.1. De la découverte des antibiotiques à aujourd'hui	8
1.2. Chronologie de la découverte des quinolones.....	11
2. Les fluoroquinolones et la lévofloxacin	13
2.1. Relation structure activité	13
2.2. Mécanisme d'action	15
2.3. Spectre et résistance	17
2.4. Caractéristiques pharmacodynamiques.....	20
2.5. Caractéristiques pharmacocinétiques des quinolones	24
2.6. Caractéristiques pharmacocinétiques de la lévofloxacin	25
2.7. Indications de la lévofloxacin et bon usage des fluoroquinolones.....	28
2.8. Effets indésirables	29
2.9. Contre-indications.....	31
2.10. Interactions médicamenteuses.....	31
3. Contexte de l'étude.....	32
4. L'analyse pharmacocinétique de population	33
5. Objectifs du mémoire	34
Article.....	36
1. Résumé	36
2. Manuscrit.....	37
Conclusion.....	60
Références	62

Annexes	71
---------------	----

Listes des figures

Figure 1 : Structure chimique de l'arsphénamine	9
Figure 2 : Structure chimique de la sulfamidochrysoïdine	10
Figure 3 : Structure chimique de la sulfanilamide	10
Figure 4 : Structure chimique de la benzylpénicilline.....	11
Figure 5 : Structure chimique de l'acide nalidixique	11
Figure 6 : Structure chimique de la fluméquine	12
Figure 7: Structure commune aux fluoroquinolones.....	13
Figure 8 : Structure chimique de la lévofloxaciné	14
Figure 9 : Mécanisme d'action des quinolones	17
Figure 10 : Mécanismes de résistance aux quinolones	20

Liste des tableaux

Tableau 1 : Sensibilité de la lévofloxacin	18
Tableau 2 : Pharmacodynamie des quinolones.	22
Tableau 3 : Pharmacodynamie de la lévofloxacin.	23
Tableau 4 : Biodisponibilité et demi-vie d'élimination d'un panel de fluoroquinolones.	24
Tableau 5 : Diffusion des quinolones dans les différents tissus de l'organisme.	27
Tableau 6 : Fréquence de survenue des effets indésirables pour les fluoroquinolones	31
Tableau 7 : Adaptation posologique de la lévofloxacin à la fonction rénale.	32

Liste des abréviations

ADME	Absorption, distribution, métabolisme, élimination
ANSM	Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé
AUC	Surface sous courbe
aGFR	Valeur absolue du débit de filtration glomérulaire
C _{max}	Concentration maximale
CASFM	Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie
CKD-Epi	<i>Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration</i>
CMI	Concentration minimale inhibitrice
DFG	Débit de filtration glomérulaire
eGFR	Estimation du débit de filtration glomérulaire
EUCAST	Comité européen sur les tests de sensibilité aux antimicrobiens
EPA	Effet post-antibiotique
F	Biodisponibilité absolue
FQAP	Fluoroquinolones antipneumococciques
G6PD	Glucose 6 phosphate déshydrogénase
HCSP	Haut conseil de santé publique
LCS	Liquide cébrospinal
NDMA	N-méthyl D-aspartate
QRDR	Région déterminant la résistance aux quinolones
PIC	Concentration mesurée au pic (en mg/L)
PK	Pharmacocinétique
SCN	Staphylocoque à coagulase négative
SPILF	Société de pathologie infectieuse de langue française
STP	Suivi thérapeutique pharmacologique
t _{1/2}	Demi-vie d'élimination plasmatique
T _{max}	Temps maximal
V _d	Volume de distribution

Introduction

1. Historique

1.1. De la découverte des antibiotiques à aujourd'hui

Les antibiotiques (du grec *anti* et *bio* signifiant respectivement « contre » et « vie ») sont des molécules naturelles ou synthétiques capables de tuer ou d'inhiber la croissance des bactéries. Ces molécules sont utilisées dans le traitement ou la prévention d'infection bactérienne. Les antibiotiques utilisés de nos jours ont quasiment tous été développés au cours du XX^{ème} siècle. Toutefois, les premières traces d'antibiotiques remontent à de très nombreuses années en amont.

La médecine traditionnelle chinoise utilisait déjà depuis des millénaires des plantes médicinales possédant des propriétés antibactériennes (1). Des traces d'antibiotiques ont également été observées pendant l'Antiquité. Des reliquats de tétracycline ont été identifiés dans des squelettes d'hommes provenant des régions suivantes : Nubie (350 – 550 après J.C) et d'Égypte (Antiquité tardive) (2–4). Les cyclines possèdent la particularité d'être des chélateurs d'ions métalliques s'incorporant aisément dans l'os et l'émail des dents notamment. La tétracycline étant naturellement synthétisée par des bactéries telluriques du genre *Streptomyces*, sa présence chez l'Homme est probablement due à l'ingestion d'aliments contaminés par ces micro-organismes.

C'est pendant le XIX^{ème} siècle que la première molécule à visée anti-infectieuse fut synthétisée : Antoine Béchamp développa en 1859 l'arsalinate de sodium, commercialisé sous l'appellation Atoxyl. Initialement utilisé dans le traitement de dermatoses mineures, on découvrit en 1905 son efficacité dans le traitement de la trypanosomose africaine (maladie du sommeil). Néanmoins sa toxicité était importante (5), et des atteintes oculaires non négligeables ont été rapportées : rétinite, cécité dans certains cas.

Après la découverte de cette molécule, Paul Ehrlich et Sahachiro Hata ont utilisé une méthode appelée criblage systématique qui leur a permis de découvrir en 1909 un nouvel antibiotique : l'arsphénamine qui fut ainsi le premier anti-infectieux de l'ère moderne. Le but de leurs travaux était de trouver une molécule efficace dans le traitement de la syphilis et la trypanosomiase. L'efficacité de centaines de dérivés chimiques de l'Atoxyl a été étudiée sur des lapins infectés par la syphilis. Parmi toutes les molécules étudiées, celle retenue (le composé 606) possédait la structure d'un composé organo-arsénié, nommé arsphénamine (figure 1).

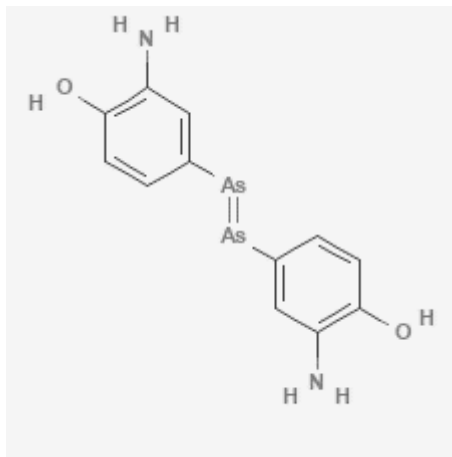


Figure 1 : Structure chimique de l'arsphénamine (PubChem CID 8774) (6)

La méthodologie qu'ils employèrent est appelée criblage systématique (7). À l'image d'une clé rentrant exclusivement dans une seule serrure, les deux scientifiques cherchaient la molécule ciblant le plus spécifiquement possible le micro-organisme et occasionnant le moins d'effets indésirables chez l'Homme. C'est le concept de « balle magique », encore utilisé de nos jours dans différents domaines (oncologie avec les thérapies ciblées notamment). Le médicament fut commercialisé sous le nom de Salvarsan. L'apport du Salvarsan dans l'arsenal thérapeutique contre la syphilis était une réelle plus-value compte-tenu de la toxicité importante des traitements existants à l'époque (sels de mercure ou sels de bismuth) (8).

Par la suite d'autres chercheurs utilisèrent cette approche de criblage pour découvrir de nouveaux anti-infectieux. Au début des années 1930, trois scientifiques des laboratoires Bayer (Josef Klarer, Fritz Mietzsch et Gerhard Domagk) appliquèrent cette stratégie de recherche à partir de colorants synthétiques dérivés de l'aniline, leur permettant de découvrir la sulfamidochrysoïdine (figure 2). Cette molécule commercialisée sous le nom de Protonsil, était un précurseur de la molécule active : la sulfanilamide (figure 3). De nombreux dérivés de la sulfanilamide furent développés, et principalement utilisés dans des infections à bactéries du groupe des streptocoques.

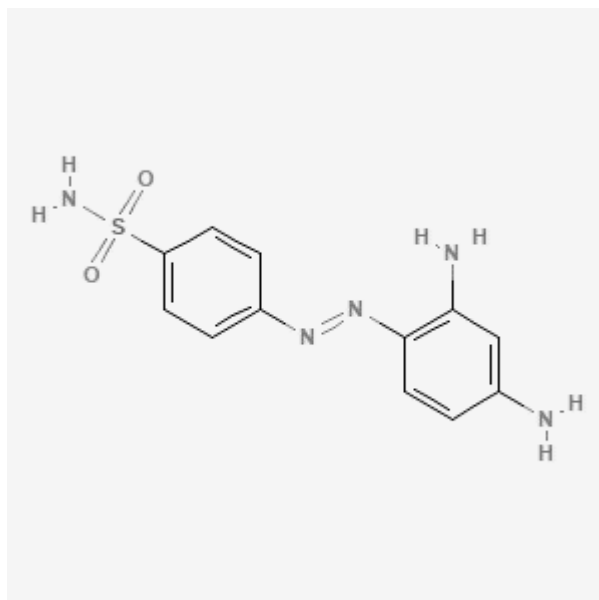


Figure 2 : Structure chimique de la sulfamidochrysoïdine (PubChem CID 66895) (9)

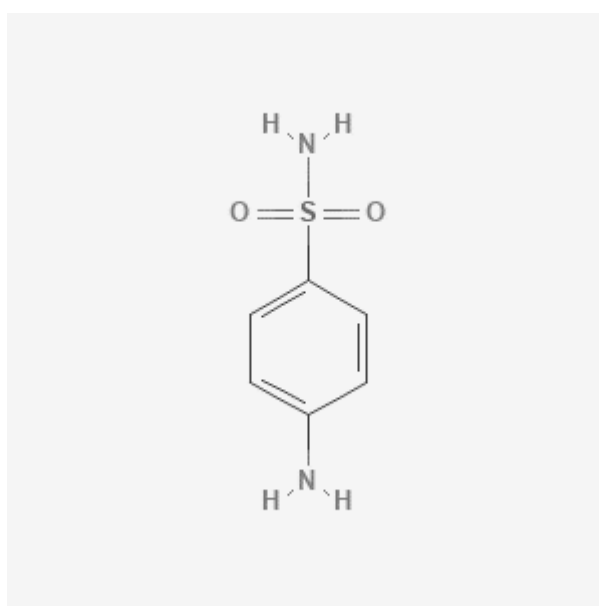


Figure 3 : Structure chimique de la sulfanilamide (PubChem CID 5333) (10)

En 1928, Alexander Fleming (11) découvrit la première pénicilline (appelée de nos jours pénicilline G, ou benzylpénicilline) (figure 4). En travaillant sur des souches de staphylocoques, il observa une inhibition de croissance des bactéries par une moisissure, dénommée *Penicillium notatum*. Son hypothèse était la suivante : les moisissures ayant contaminé ses boîtes de culture produisaient une substance active capable d'inhiber la croissance des souches bactériennes qu'il étudiait. Pendant de nombreuses années, Fleming rencontra des difficultés pour purifier et obtenir la substance active stable produite par la souche de *Penicillium*. C'est en 1940 que Howard Florey, Ernst Chain et Norman Heatley réussirent à obtenir une forme pure et stable de la pénicilline (12). Sa production de masse fut rendue possible à partir de 1945.

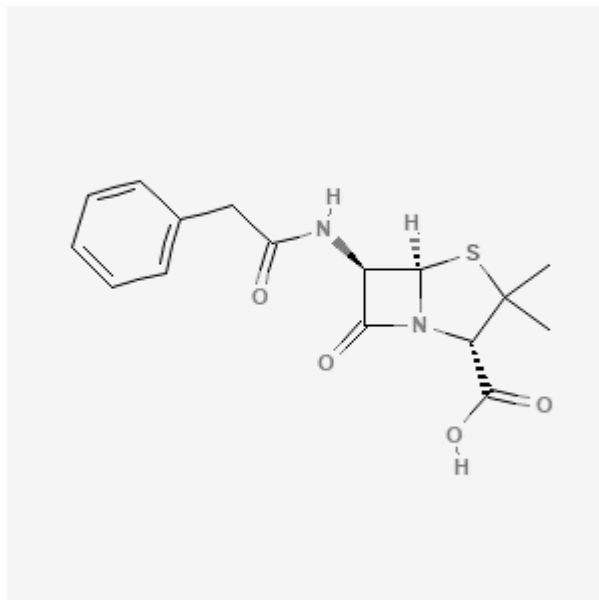


Figure 4 : Structure chimique de la benzylpénicilline (PubChem CID 5904) (13)

Ces trois découvertes (arsphénamine, sulfanilamide puis pénicilline) servirent d'exemples aux chercheurs et ont précédé l'âge d'or des antibiotiques (14,15) (des années 1950 aux années 1970) pendant lequel un nombre conséquent d'antibiotiques actuellement utilisés ont été découvert. Parmi eux nous allons maintenant nous intéresser à la découverte des quinolones.

1.2. Chronologie de la découverte des quinolones

Georges Leshner et ses collègues chimistes travaillant chez Sterling s'intéressèrent aux produits issus de la cascade de synthèse d'un célèbre antipaludéen : la chloroquine. Ils réussirent à isoler un composé, la 7-chloroquinoline, qui possédait une faible activité antibactérienne *in vitro*. À partir de ce composé furent synthétisés plusieurs analogues dont la 1,8 naphthyridine, aussi appelée acide nalidixique, en 1958 (figure 5) (16).

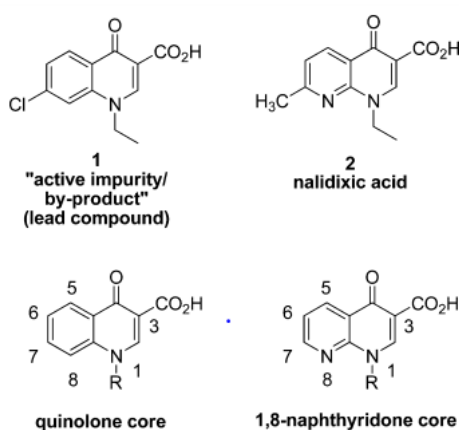


Figure 5 : Structure chimique de l'acide nalidixique, de l'impureté issue de la synthèse de la chloroquine, du pharmacophore de base des quinolones et des 1,8 naphthyridone (16)

L'acide nalidixique possède un spectre antibactérien ciblant les bactéries à Gram négatif. En 1962, il obtint l'indication dans les infections du tractus urinaire.

A la suite de cette découverte, la recherche s'intensifia dans le but de synthétiser des dérivés structuraux en optimisant l'activité antibactérienne, les propriétés pharmacocinétiques et la réduction de la toxicité. La structure des quinolones a évolué *via* deux voies : la première est celle des naphthyridones (avec l'acide nalidixique) et la deuxième celle des fluoroquinolones. Ces dernières possèdent au niveau du noyau naphthyridone de base, un atome de fluor en position 6 et l'atome d'azote situé en position 8 est substitué par un atome de carbone. C'est en 1973 que la fluméquine (figure 6) fut synthétisée ; elle fut la première fluoroquinolone mise sur le marché.

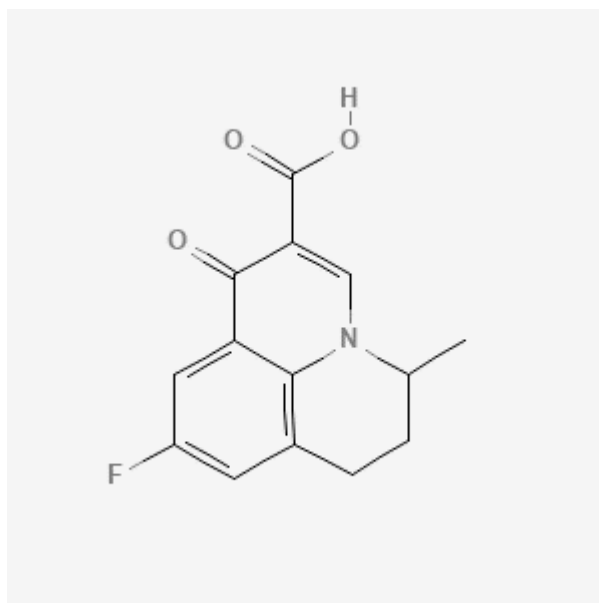


Figure 6 : Structure chimique de la fluméquine (PubChem CID 3374) (17)

La classification des quinolones est construite par génération, le spectre antibactérien étant élargi à chaque nouvelle génération (18,19).

La première génération de quinolones comporte l'acide nalidixique et l'acide pipémidique, ainsi que la fluméquine.

La deuxième génération de quinolones regroupe des fluoroquinolones. Le spectre antibactérien est considérablement élargi avec une activité contre des bactéries telles que les staphylocoques, les bactéries à Gram positif, les bactéries intracellulaires et celles du genre *Pseudomonas*. On y retrouve les molécules suivantes : l'énoxacine, la loméfloxacin, la norfloxacin, l'ofloxacin, la péfloxacin et la ciprofloxacin. La norfloxacin et la péfloxacin sont des fluoroquinolones utilisables dans le traitement des infections du tractus urinaire. A l'inverse, l'ofloxacin et la ciprofloxacin sont utilisables pour traiter des infections de l'ensemble de l'organisme. L'ofloxacin est un mélange racémique (contenant donc des formes lévogyres et dextrogyres en proportion égale) dans lequel uniquement la forme lévogyre est active contre les bactéries.

La génération suivante (troisième génération) regroupe les fluoroquinolones anti-pneumococciques (FQAP), appelées ainsi du fait de l'extension du spectre aux streptocoques (notamment le *Streptococcus pneumoniae*) et aux anaérobies notamment. On y retrouve notamment la lévofloxacin, la gatifloxacin et la sparfloxacin. La lévofloxacin est structuellement identique à l'ofloxacin, toutefois elle est uniquement composée de la forme lévogyre portant l'activité antibactérienne. Il a été décrit que la lévofloxacin possède une activité antibactérienne équivalente ou allant jusqu'à 4 fois celle de l'ofloxacin sur un panel de 801 souches bactériennes (20).

Enfin, les quinolones de quatrième génération possèdent une activité plus importante contre les souches résistantes aux précédentes générations. On y retrouve notamment la moxifloxacin et la délafloxacin.

Après s'être intéressé à la découverte des antibiotiques puis des quinolones, nous allons maintenant développer la thématique des fluoroquinolones et plus particulièrement de la lévofloxacin, en commençant par la relation structure activité.

2. Les fluoroquinolones et la lévofloxacin

2.1. Relation structure activité

Les quinolones et fluoroquinolones actuellement utilisées en thérapeutique ont été obtenues à la suite de nombreux ajustements au niveau de la structure chimique. Néanmoins, des éléments structuraux communs sont présents sur chaque molécule de cette classe médicamenteuse.

La structure chimique de base de toutes les fluoroquinolones est composée de deux cycles aromatiques accolés portant les éléments suivants (figure 7) : un atome d'azote en position 1, une fonction carboxyle en position 3, une fonction cétone en position 4, un atome de fluor en position 6 caractéristique. A ce pharmacophore de base est ajouté différents substituants supplémentaires aux positions 1, 7 et 8 propres à chaque fluoroquinolone.

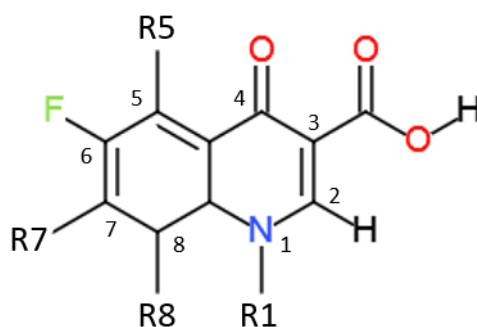


Figure 7: Structure commune aux fluoroquinolones. Abréviations utilisées : F pour un atome de fluor, H pour un atome d'hydrogène, O pour un atome d'oxygène et R pour radical pouvant varier entre les différentes fluoroquinolones

Plusieurs auteurs se sont intéressés à la relation entre éléments structuraux ajoutés au pharmacophore de base et efficacité clinique, pharmacocinétique et toxicité. On peut tout d'abord citer la présence d'un halogène en position 8 favorisant l'absorption orale des molécules et son activité contre les bactéries anaérobies. La présence en position 7 d'une pipérazine substituée ou d'une pyrrolidine alkylée augmente la demi-vie d'élimination sérique et l'activité contre les bactéries à Gram positif. Le cyclopropyle en position N1 et un substituant amino en C5 améliorent l'activité globale.

Cependant, certains effets indésirables sont directement influencés par la structure de la molécule alors que d'autres sont des effets de classe non influençable par une modulation structurale (atteinte gastro-intestinale par exemple). La phototoxicité est notamment déterminée par la nature du substituant en position 8, un halogène provoque la plus grande photo-réaction alors qu'un atome d'hydrogène ou le groupe méthoxy sont faiblement toxiques en association avec la lumière. La présence de pyrrolidine simple et de pipérazine en position C7 paraît être associée aux effets indésirables sur le SNC et aux interactions médicamenteuses avec la théophylline et les AINS (19,21). Les différents radicaux et leurs impacts sont détaillés dans les annexes 1 et 2.

La lévofloxacin possède donc le pharmacophore de base des fluoroquinolones auquel est ajouté deux substituants aux positions 7 et 8 (figure 8).

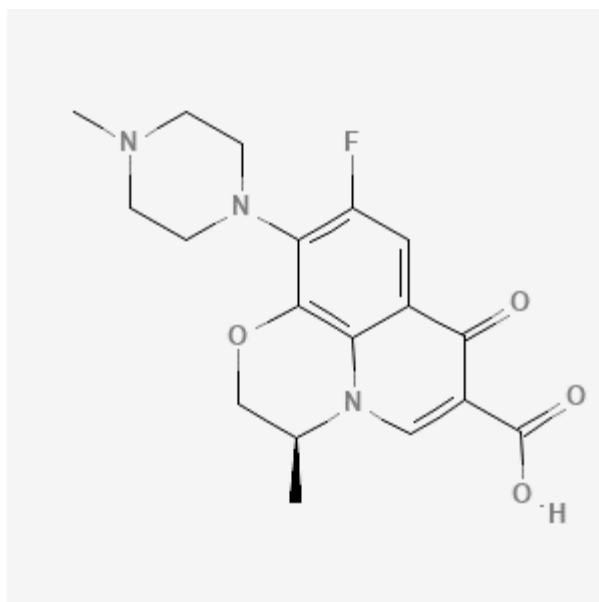


Figure 8 : Structure chimique de la lévofloxacin (PubChem CID 149096) (22)

Maintenant que nous avons détaillé la relation entre la structure de ces molécules et l'impact sur leur activité, nous allons maintenant développer le mécanisme d'action de ces molécules.

2.2. Mécanisme d'action

Les quinolones et les fluoroquinolones sont des antibiotiques qui agissent par inhibition de la réplication bactérienne. À la différence des bêta-lactamines ou des glycopeptides qui sont deux autres classes d'antibiotiques dont la cible est la membrane bactérienne, les quinolones et les fluoroquinolones vont avoir un mécanisme d'action intra-bactérien et cibler deux enzymes : les topoisomérases II et IV qui interviennent dans la réplication de l'ADN bactérien.

Pour atteindre leurs cibles médicamenteuses, situées dans le cytoplasme, les quinolones devront traverser la membrane bactérienne. Deux facteurs importants vont jouer dans le franchissement de la membrane bactérienne. Le premier est lié à la bactérie en elle-même : les bactéries à Gram positif ont une paroi composée en majorité de peptidoglycane, permettant une diffusion de manière passive à travers cette couche. Pour traverser la paroi bactérienne d'une bactérie à Gram négatif, composée d'une quantité de peptidoglycane moins importante mais associée à une couche supplémentaire de lipoprotéines appelée membrane externe, le caractère hydrophile ou lipophile de la molécule sera déterminant. Les fluoroquinolones hydrophiles telles que la ciprofloxacine et la norfloxacine utilisent les porines pour traverser cette membrane. Les porines sont des protéines transmembranaires dont la fonction est de faire diffuser des petites molécules hydrophiles à travers la membrane cellulaire. Les fluoroquinolones plutôt lipophiles (comme l'ofloxacine, la lévofloxacine et la péfloxacine), diffusent à travers la couche lipidique de la membrane externe bactérienne.

Les topoisomérases sont des enzymes situées dans le cytoplasme des bactéries. Les deux topoisomérases ciblées par les quinolones sont la topoisomérase II, aussi appelée ADN gyrase et la topoisomérase IV. L'ADN gyrase et la topoisomérase IV sont toutes les deux des enzymes constituées de deux sous-unités dimérisées et sont codées par les gènes *gyrA* et *gyrB* pour l'ADN gyrase et *parC* et *parE* pour la topoisomérase IV.

L'ADN bactérien est formé de deux brins complémentaires enroulés l'un dans l'autre en double hélice. Ce sont les topoisomérases qui vont moduler cet état d'enroulement de l'ADN. L'état de super-enroulement négatif signifie que le nombre d'enroulements est réduit, ce qui abaisse les contraintes. L'ADN est alors davantage disponible pour les enzymes intervenant dans la réplication et la transcription. L'état de super-enroulement positif est pour sa part associé à une augmentation du nombre d'enroulements.

La topoisomérase II (ADN gyrase) est répartie de façon régulière sur les chromosomes bactériens. Ses fonctions sont les suivantes : maintenir un niveau suffisant de super-enroulement négatif permettant l'ouverture de la double hélice d'ADN et donc la réplication de l'ADN, faciliter le déplacement des complexes enzymatiques nécessaires à la transcription et à

la réplication de l'ADN en créant en amont des super-enroulements négatifs, éliminer les nœuds présents dans l'ADN et exercer une action de décaténation de l'ADN (23).

La topoisomérase IV a été identifiée après la topoisomérase II en 1990 (24). Contrairement à l'ADN gyrase dont le rôle est de créer des super-enroulements négatifs, sa principale action est de décaténer : elle va supprimer les caténanes (structure moléculaire constituée de deux chaînes d'ADN imbriquées l'une dans l'autre) qui sont créées par la réplication bidirectionnelle. L'activité de décaténation réalisable à la fois par la topoisomérase II et IV reste majoritairement effectuée par la topoisomérase IV (des niveaux d'expressions normaux de topoisomérase II ne sont pas capables de pallier une topoisomérase IV moins ou non fonctionnelle).

La structure de ces topoisomérases bactériennes est différente de celle retrouvée chez l'Homme, garantissant une action spécifique des quinolones sur les enzymes bactériennes. Cette sélectivité évite une survenue trop importante d'effets indésirables (25).

Les enzymes ciblées diffèrent en fonction du Gram de la bactérie (26). Chez les bactéries à Gram négatif, l'enzyme ciblée préférentiellement est l'ADN gyrase. A l'inverse, chez les bactéries à Gram positif la cible principale est la topoisomérase IV. La liaison covalente des quinolones aux topoisomérases est réversible. Un complexe ternaire est formé entre la quinolone, l'enzyme cible à laquelle elle se lie et l'ADN de la bactérie. La topoisomérase est alors piégée et la réplication de l'ADN est interrompue au niveau des fourches de réplication. Cela occasionne des cassures d'ADN piégés par ces enzymes. Leur accumulation causent des dommages importants dépassant les capacités de réparation de l'ADN de la cellule bactérienne.

L'inhibition de la réplication de l'ADN provoque un effet de bactériostase (inhibition de la croissance). La bactéricidie des quinolones est provoquée par l'activation du système SOS qui est un système de réponse au stress composé d'une trentaine de gènes. Parmi les gènes appartenant à ce système, le gène (*sfiA*) est activé et agit en inhibant la division cellulaire et la filamentation des cellules bactériennes, qui continuent alors de s'allonger sans se diviser (27). De plus, l'inhibition de l'ADN gyrase par les quinolones est à l'origine de l'accumulation de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) et de radicaux hydroxylés (28). On observera également un épuisement des réserves en NADH. Ces derniers éléments contribuent à l'effet létal pour la bactérie. Le mécanisme d'action complet est résumé dans la figure 9.

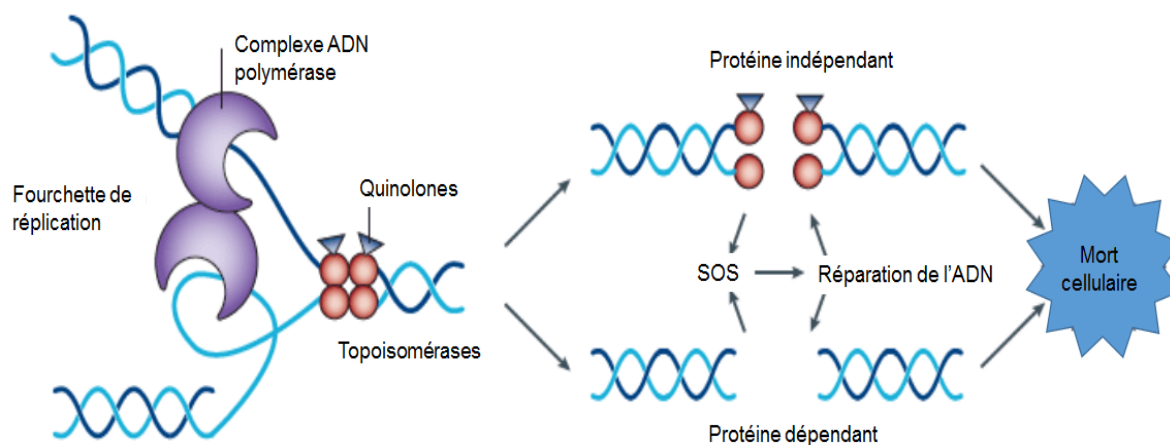


Figure 9 : Mécanisme d'action des quinolones. Formation de complexes entre quinolones, topoisomérases et ADN bactérien à l'origine de l'inhibition de la réplication de l'ADN, puis création de cassures d'ADN. Les capacités de réparation sont dépassées et le système SOS est activé, entraînant une lyse bactérienne (29).

Connaissant le mécanisme d'action des fluoroquinolones, nous pouvons maintenant nous attarder sur leur spectre, c'est-à-dire les bactéries sensibles à ces molécules et à la lévofloxacine.

2.3. Spectre et résistance

La sensibilité d'une bactérie à un antibiotique est déterminée par étude *in vitro* de la souche bactérienne isolée. On la caractérise par une concentration minimale inhibitrice (CMI) : plus faible concentration en antibiotique capable d'inhiber la croissance bactérienne.

Cette CMI est ensuite comparée aux concentrations critiques du référentiel de l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Des concentrations critiques sont établies pour chaque couple espèce bactérienne – antibiotique. Elles sont adaptées également à la voie d'administration et à la posologie recommandée.

Par définition, la concentration critique haute définit la résistance, alors que la concentration critique basse définit la sensibilité des bactéries. Ainsi une CMI comprise dans la zone sensible (S) pour une souche bactérienne est associée à une probabilité de succès thérapeutique importante. Les souches dont la CMI est comprise dans la zone résistante (R) sont en revanche associées à une probabilité d'échec de traitement importante. Les souches avec CMI comprise dans la zone intermédiaire (I) ou sensible à forte exposition indique une probabilité de succès thérapeutique élevée grâce à une exposition augmentée de la bactérie à l'antibiotique, soit par des posologies de l'antibiotique élevées soit par des caractéristiques de l'antibiotique permettant une concentration en antibiotique importante au site infectieux.

Certaines espèces ne peuvent pas être catégorisées sensibles à la lévofloxacine mais seulement intermédiaires ou résistantes. Ces espèces bactériennes sont les suivantes : *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas spp*, *Staphylococcus aureus*, Streptocoques du groupes A ; B ; C et G, *Bacillus spp* (sauf *B. anthracis*).

L'ensemble des espèces dite sensible à la lévofloxacine sont récapitulées dans un tableau (tableau 1).

Tableau 1 : Sensibilité de la lévofloxacine

Bactéries	Naturellement sensible	Inconstamment sensible
Cocci Gram positif	Streptocoques : <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , streptocoques du groupe C	<i>Staphylococcus aureus</i> , staphylocoques à coagulase négative (SCN) Entérocoques : <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium/casseliflavus</i> , <i>Enterococcus avium/durans</i>
Bacilles à Gram positif	<i>Corynebacterium</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	
Bactéries Gram négatif	Entérobactéries, <i>Haemophilus influenzae</i> et <i>parainfluenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Pasteurella spp</i> , <i>Campylobacter fetus</i>	<i>Campylobacter jejuni/coli</i>
Bactéries à Gram négatif non fermentaires		<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Bactéries anaérobies	<i>Clostridium spp</i> (sauf <i>aldenense</i> , <i>clostridioforme</i> et <i>ramosum</i>), <i>Fusobacterium spp</i> , <i>Propionibacterium</i> et <i>Peptrostreptococcus</i>	
Germes intracellulaires	<i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> et <i>hominis</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i> et <i>psitacci</i>	
Autres		<i>Mycobacterium complexe tuberculosis</i>

Les espèces bactériennes suivantes sont dites naturellement résistantes à la lévofloxacine : *Actinomyces spp*, *Burkholderia cepacia*, *Bacteroides sp*, *Clostridium aldenense*, *Clostridium clostridioforme*, *Clostridium ramosum*, *Corynebacterium jeikeium*, *Corynebacterium urealyticum*, *Listeria monocytogenes*.

Les mécanismes de résistance vont réduire l'efficacité des antibiotiques utilisés, et donc réduire par la même occasion la probabilité de succès clinique. Le développement de résistance sera

possible par la modification des cibles (topoisomérase II et topoisomérase IV) et par différents mécanismes ayant un impact sur la concentration intrabactérienne en antibiotique : modification des porines, efflux et imperméabilité. Des mécanismes plasmidiques sont également décrits. (30). Ces différents mécanismes de résistance sont décrits dans la figure 10.

Pour la famille des quinolones, on parle d'acquisition de résistance par paliers, qui débute par une résistance dite de bas niveau jusqu'à une résistance de haut niveau (associée à un échec clinique).

Les modifications de cibles responsable de résistances aux quinolones apparaissent d'abord sur la cible enzymatique principale, qui est liée au Gram de la bactérie (topoisomérase II pour les bactéries à Gram négatif et topoisomérase IV pour les bactéries à Gram positif). Des mutations se produisent sur les gènes *gyrA* et *parC*, codant pour la sous-unité responsable de l'activité enzymatique. Il s'agit de substitutions dans des régions particulières appelées régions déterminant la résistance aux quinolones (QRDR). Sans avoir de conséquences sur les fonctions physiologiques des topoisomérases, ces mutations perturbent la liaison des quinolones à celles-ci. L'affinité entre les quinolones et les enzymes bactériennes ciblées est alors réduite. La conséquence de ces mutations est donc de diminuer l'activité antibactérienne des quinolones. La résistance de haut niveau aux fluoroquinolones est obtenue lorsque plusieurs mutations sont recensées sur les gènes codant pour l'ADN gyrase ou la topoisomérase IV.

Les porines sont la porte d'entrée des quinolones pour atteindre le cytoplasme de la bactérie. Par diminution de leur expression, les quinolones pénètrent moins facilement dans la bactérie. La bactérie est également dotée d'un système d'efflux, lui permettant de relarguer à l'extérieur les substances toxiques pour elle. Des mutations sur les protéines régulatrices du système d'efflux peuvent provoquer une augmentation de l'expression de ce système d'efflux et ainsi favoriser le relargage des quinolones. Les gènes codant pour ces systèmes d'efflux, ainsi que ceux codant pour les porines, sont situés sur les chromosomes de la bactérie. Ces deux mécanismes régulant l'entrée et le relargage des quinolones sont à l'origine de résistance de bas niveau, sans conséquence clinique pour leur usage. Les mutations d'efflux peuvent faire suite ou apparaître avant les mutations de sites d'action (topoisomérase IV et ADN gyrase) et participer au développement d'une résistance de haut niveau aux fluoroquinolones.

Les résistances acquises par mécanisme plasmidique sont plus dangereuses que les autres mécanismes de résistance du fait d'un risque de transmission accru à d'autres bactéries. Il existe plusieurs mécanismes plasmidiques : protection des topoisomérases de la liaison aux fluoroquinolones (gène *Qnr*), efflux par la pompe QepA et acétylation des quinolones par l'enzyme AAC(6')-Ib-cr.

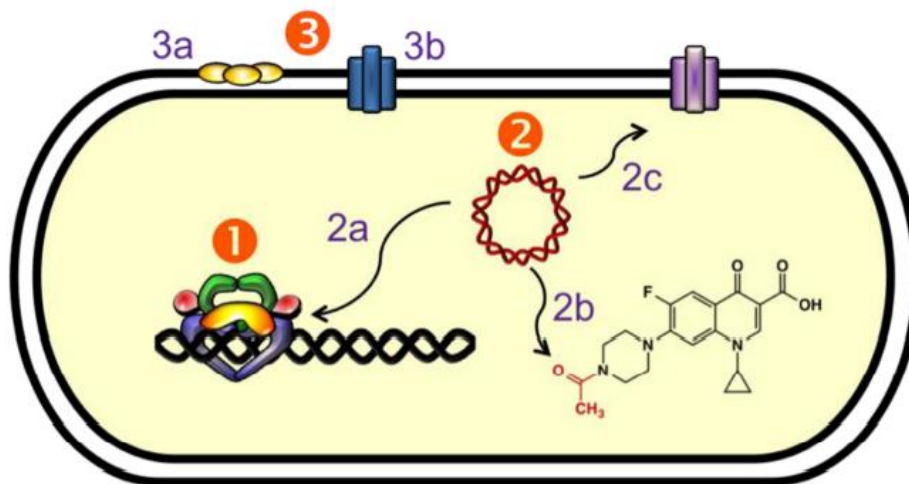


Figure 10 : Mécanismes de résistance aux quinolones. (1) Résistance par modification de la cible. Les mutations de l'ADN gyrase et de la topoisomérase IV affaiblissent les interactions quinolone-enzyme. (2) Résistance à médiation plasmidique. (2a) Les protéines Qnr (jaune) protègent les complexes enzymes-ADN des quinolones. (2b) AAC(6')-Ib-cr est une aminoglycoside acétyltransférase qui acétyle l'azote libre sur le cycle C7 de la ciprofloxacine et de la norfloxacine, diminuant ainsi leur efficacité. (2c) Les pompes d'efflux codées par un plasmide diminuent la concentration de quinolones dans la cellule. (3) La résistance médiée par les chromosomes impacte les systèmes de porines ou d'efflux. (3a) La sous-expression des porines chez les espèces Gram négatif diminue l'absorption des médicaments. (3b) La surexpression des pompes d'efflux codées par le chromosome diminue la rétention du médicament dans la cellule (30).

La sensibilité de ces bactéries aux fluoroquinolones ainsi que l'efficacité de ces traitements sont liées à des paramètres pharmacodynamiques que nous allons détailler.

2.4. Caractéristiques pharmacodynamiques

Les quinolones ont une bactéricidie concentration-dépendante : l'activité bactéricide de ces antibiotiques sera d'autant plus forte que les concentrations en antibiotique seront grandes. Elles possèdent également un effet post-antibiotique (EPA), qui est la persistance d'une activité antibactérienne malgré l'élimination du médicament. Deux critères sont associés à cette bactéricidie concentration-dépendante et au devenir clinico-microbiologique du patient. Le premier est le ratio P_{ic}/CMI , le pic correspondant à la C_{max} en quinolone obtenue après administration du médicament. Le second est le ratio AUC_{24h}/CMI , avec l'AUC correspondant à l'aire sous la courbe (ou *area under the curve* en anglais), qui va refléter l'exposition de l'organisme au médicament. Les différentes études concernant la pharmacodynamie des quinolones et de la lévofloxacine sont résumées dans les tableaux 2 et 3. La SPILF mentionne dans les recommandations de bon usage des fluoroquinolones les cibles pharmacodynamiques à atteindre (31). L'effet thérapeutique est le plus important lorsque les concentrations plasmatiques obtenues au pic sont 8 à 12 fois égales à la valeur de la CMI. Les valeurs d' AUC_{24h}/CMI cibles dépendent de l'espèce bactérienne. Des ratios cibles à 50 pour les infections à *Streptococcus pneumoniae* et 125 pour les autres bactéries (*Staphylococcus aureus*,

entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*) sont recommandés. Pour la lévofloxaciné, le ratio AUC_{24h}/CMI pour traiter ces autres espèces bactériennes est plus faible : 87 à 110.

Certaines fluoroquinolones (moxifloxaciné et lévofloxaciné en cas de contre-indication à la moxifloxaciné) sont indiquées dans le traitement de la tuberculose à bacilles résistants. Ce sont des anti-tuberculeux de 3^{ème} catégorie comme le mentionne le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) (32). Des cibles pharmacodynamiques ont été établies pour le traitement de la tuberculose : la concentration plasmatique au pic (2 heures après la prise par voie orale du médicament) doit être comprise entre 3 et 5 mg/L et la concentration plasmatique résiduelle (juste avant la ré-administration du médicament) doit être d'environ 0,5 mg/L.

Tableau 2 : Pharmacodynamie des quinolones.

Année	Auteurs	Concept de l'étude	Résultats
1987	Blaser <i>et al.</i> (33)	Modèle <i>in vitro</i> activité énoxacine <i>versus</i> nétilmicine sur différentes espèces bactériennes (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> et <i>Staphylococcus aureus</i>)	Bactéricidie rapide, diminution de 99% du nombre de bactéries en 4 h pour des ratios Pic/CMI > 3 À 24h, repousse bactérienne constatée lorsque le ratio Pic/CMI était < 8
1993	Drusano <i>et al.</i> (34)	Modèle pharmacodynamique de rats neutropéniques traités par loméfloxacin pour des infections à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Pic/CMI à 20 associé à une survie significativement plus importante tout en évitant la sélection de mutants résistants En cas de faibles concentrations ne permettant pas d'obtenir des ratios Pic/CMI > 10, la survie était plus étroitement liée au ratio AUC _{24h} /CMI Pas d'influence sur la survie du temps pendant lequel les concentrations en loméfloxacin était > CMI de la souche bactérienne
1992	Forrest <i>et al.</i> (35)	Étude pharmacodynamique de la ciprofloxacine administrée par voie intraveineuse chez des patients de soins intensifs traités pour des infections pulmonaires, bactériémies ou infections urinaires (<i>Entérobactéries</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Guérison microbiologique et clinique observée pour 82 % et 80 % des cas lorsque le ratio AUC _{24h} /CMI était > 125 (si ratio au-delà de 250, la probabilité de succès n'augmente pas) Le ratio < 125 est prédictif d'échec clinique Temps d'éradication bactérienne semble lié au ratio AUC _{24h} /CMI : en moyenne 1,9 jour pour un ratio AUC _{24h} /CMI > 250; 6,6 jours pour un ratio entre 125 et 250 et 32 jours un ratio < 125 Possible toxicité et surcoût thérapeutique pour un AUC _{24h} /CMI au-delà de 500
2010	Zelenitsky et Ariano (36)	Étude de la pharmacodynamie de la ciprofloxacine dans le traitement de bactériémie à entérobactéries	93,8% des souches traitées étaient sensibles avec des CMI ≤ 1 mg/L AUC _{24h} médian de 41,7 mg.h/L et ratio AUC _{24h} /CMI médian de 2030 Ratio AUC _{24h} /CMI plus significativement associé à un succès thérapeutique avec un taux de guérison de 91,4% (27,8 % d'échec avec un ratio ≤ 250) Par simulations de Monte Carlo il a été prédit que 0,88 de la population obtiendrait une AUC _{24h} /CMI ≥ 250 avec la ciprofloxacine à dose standard (400 mg par voie intraveineuse toutes les 12 heures)

Pic : Concentration maximale mesurée après l'administration de la lévofloxacine (en mg/L), Ratio AUC_{24h}/CMI : ratio surface sous courbe des 24h/concentration minimale inhibitrice

Tableau 3 : Pharmacodynamie de la lévofloxacin.

Année	Auteurs	Concept	Résultats
1999	Lister and Sanders (37)	Étude <i>in vitro</i> de l'activité de la lévofloxacin et de la ciprofloxacine sur des souches de <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Bactéricidie plus rapide et importante de la lévofloxacin par rapport à la ciprofloxacine AUC _{24h} /CMI associée à une éradication bactérienne : entre 32-64 pour la lévofloxacin et 22-44 pour la ciprofloxacine
2001	Ambrose et al. (38)	Étude randomisée multicentrique comparant l'efficacité de la lévofloxacin et de la gatifloxacine pour des patients atteints de pneumopathie aiguë à <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Ratio $fAUC_{24h}/CMI$ plus significativement associé à une réponse clinique positive si le ratio est > 33,7 (soit un ratio AUC _{24h} /CMI > 50) Pas d'amélioration significative de la réponse microbiologique pour un ratio $fAUC_{24h}/CMI$ > 40
2004	Drusano et al. (39)	Étude randomisée comparant l'efficacité de la lévofloxacin <i>versus</i> imipénème dans des pneumonies nosocomiales dues à des espèces bactériennes différentes	Valeurs médianes de l'AUC _{24h} et du pic s'élevaient à 117,4 mg.h/L et 15,3 mg/L Ratio AUC _{24h} /CMI de 87 pour lequel la probabilité d'un succès thérapeutique était estimée à 90 %
2005	Cazzola et al. (40)	Étude pharmacodynamique de 30 patients présentant des exacerbations aiguës de bronchites chroniques à différentes espèces bactériennes (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> et <i>parainfluenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et <i>Moraxella catarrhalis</i>) et traités par lévofloxacin	27 succès clinico-microbiologiques, 3 échecs pour des patients avec des CMI de lévofloxacin augmentées PIC/CMI dans le sérum et les expectorations bronchiques > 10 et 8 associé au succès clinique AUC _{24h} /CMI dans le sérum et les expectorations bronchiques > 125 et 100 étaient associés au succès clinique Traitement d'une infection à pneumocoque semble nécessiter des ratios AUC _{24h} /CMI plus faibles (entre 30 et 50)
2016	Cojutti et al. (41)	Étude rétrospective de 168 patients âgés avec différents degrés de fonction rénale traités par lévofloxacin pour des infections à différentes espèces bactériennes (majoritairement composée d' <i>Entérobactéries</i>)	Élimination du médicament inférieure à celle des volontaires sains ou d'autres cohortes Développement d'un modèle pharmacocinétique de population avec l'eGFR en covariable de l'élimination Cut-off d'AUC _{24h} /CMI de 95,7 identifié comme prédictif pour 83,3 % des cas d'une réussite clinique Probabilité d'atteindre le ratio cible plus faible lorsque les CMI des bactéries dépassent 0,5 mg/L

Ratio AUC_{24h}/CMI : ratio surface sous courbe des 24h/concentration minimale inhibitrice ; Ratio $fAUC_{24h}/CMI$: ratio surface sous courbe des 24h de la fraction libre du médicament/concentration minimale inhibitrice ; eGFR : estimation du débit de filtration glomérulaire d'après la formule CKD-Epi.

Pour atteindre les cibles pharmacodynamiques de ces médicaments, il est important de maîtriser leurs caractéristiques pharmacocinétiques.

2.5. Caractéristiques pharmacocinétiques des quinolones

L'étude pharmacocinétique d'un antibiotique permet de connaître le devenir du médicament dans l'organisme. On évalue les quatre phases suivantes : absorption, distribution, métabolisme et excrétion (ADME) (42).

L'absorption est excellente par voie orale, et se déroule au niveau du duodénum et du jéjunum. La biodisponibilité est définie comme étant la quantité de médicament atteignant la circulation sanguine sous forme inchangée après une administration extravasculaire et par la vitesse à laquelle elle l'atteint (cette vitesse étant dépendante de la vitesse d'absorption au site d'administration). Lorsque l'on compare une administration extravasculaire à la voie intravasculaire, on parle de biodisponibilité absolue exprimée par le facteur F sous la forme d'un pourcentage allant de 0 à 100 %. La vitesse d'absorption sera quant à elle définie à la fois par la C_{max} (concentration maximale atteinte après une administration, en mg/L) et le T_{max} (temps au bout duquel cette C_{max} est obtenue, en heures). La biodisponibilité et la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) d'un panel de fluoroquinolones sont décrites dans le tableau 4 (43).

Tableau 4 : Biodisponibilité et demi-vie d'élimination d'un panel de fluoroquinolones.

Molécule	Biodisponibilité (en %)	$t_{1/2}$ (en heure)
Norfloxacin	50	4-5
Péfloxacin	> 90	10
Ciprofloxacin	60-80	3-5
Ofloxacin	85-95	5-7
Lévofloxacin	> 90	6-8
Moxifloxacin	90	10

Données : pharmacomedicale.org

La différence entre les voies intraveineuse et *per os* s'avère minime. Le temps moyen d'absorption par voie orale s'élevait à 1,5 heure, la biodisponibilité moyenne obtenue était $\geq 99\%$ et l'état d'équilibre était obtenu dans les 48 premières heures de traitement dans une étude comparant ces deux voies. Les bonnes performances de la voie orale permettent ainsi aux patients de pouvoir être relayés par voie *per os* sans entraîner une réduction de l'efficacité thérapeutique (44). L'absorption orale de ces molécules est peu perturbée par l'alimentation, à l'exception des produits laitiers diminuant la quantité de médicament absorbée.

La diffusion des quinolones dans les différents tissus de l'organisme est importante. À l'équilibre, le volume de distribution se situe entre 0,3 à 3 L/kg (volume de distribution noté V_d , qui est un volume théorique représentant la diffusion de la molécule dans les différents tissus de l'organisme). La lipophilie, le faible poids moléculaire et la faible liaison aux protéines

plasmatiques (essentiellement à l'albumine) sont les paramètres assurant la diffusion rapide des quinolones dans le secteur extravasculaire. Pour la majorité des quinolones, les tissus fortement vascularisés (comme notamment le cœur, les poumons ou les reins) ont des concentrations mesurées supérieures à celle du compartiment plasmatique. Les données concernant la diffusion des quinolones et de la lévofloxacin sont résumées dans le tableau 5.

L'élimination des quinolones dépend de plusieurs mécanismes. L'excrétion par voie rénale sous forme inchangée ou métabolisée est la voie majeure d'élimination. Possédant un faible poids moléculaire, ces molécules sont majoritairement filtrées par le glomérule, puis sécrétées dans les urines (à l'exception de la péfloxacin pour laquelle la réabsorption tubulaire est importante). Le métabolisme hépatique minoritaire pour ces molécules permet d'augmenter leur hydrophilie afin de faciliter leur élimination rénale et leur excrétion biliaire. Les voies métabolites des quinolones sont décrites dans l'annexe 3 provenant du travail de Sörgel *et al.* (45). La métabolisation hépatique ne concerne qu'une faible fraction de la dose administrée à l'exception de la péfloxacin, la grépafloracin et la sparfloracin dont la fraction métabolisée est supérieure à 50 %. Les métabolites formés au niveau hépatique ont une clairance rénale plus importante que leurs molécules parentes, ce qui suggère une réabsorption moins importante ou une sécrétion plus élevée. Les paramètres pharmacocinétiques de la majorité des quinolones sont récapitulés en annexe 4.

Nous allons maintenant voir en détail les propriétés pharmacocinétiques de la lévofloxacin, qui présentent de nombreuses similitudes avec celles des autres quinolones.

2.6. Caractéristiques pharmacocinétiques de la lévofloxacin

La lévofloxacin a des caractéristiques pharmacocinétiques similaires à celle de l'ofloxacin (du fait de leur structure identique) et des autres molécules de la classe (très bonne biodisponibilité orale, élimination majoritairement rénale). Sa biodisponibilité absolue est de presque 100 %, le temps d'obtention de la C_{max} étant d'environ 1 heure. L'alimentation a un impact faible sur son absorption. Grâce à cette biodisponibilité très élevée, les concentrations plasmatiques observées à la suite d'administration par voie orale ou intraveineuse sont similaires. La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 24 à 38 % et la distribution dans les différents tissus est assez importante. Le volume de distribution moyen est de 1,09 à 1,26 L/kg. Les concentrations tissulaires en lévofloxacin sont fréquemment supérieures à celles mesurées dans le plasma. La distribution de la lévofloxacin dans les différents tissus de l'organisme est résumée dans le tableau 5. La demi-vie d'élimination est d'environ 6-8 heures. Plus de 85 % de la dose administrée est éliminée par voie rénale en majorité sous forme inchangée (et donc active), et une faible fraction de la dose administrée est métabolisée. Deux

métabolites sont identifiés chez l'homme : déméthyl-lévofoxacine et la lévofoxacine N-oxyde, qui constituent moins de 5 % de la dose excrétée dans les urines. Étant donné la faible proportion du métabolisme dans l'élimination de ce médicament, on considère que leur activité pharmacologique est peu importante (47).

Une perturbation de la fonction rénale impacte la pharmacocinétique de la lévofoxacine. La $t_{1/2}$ ainsi que la surface sous courbe (AUC) sont en effet corrélées à la clairance de la créatinine (48). Afin d'éviter une accumulation du médicament qui serait à l'origine d'une toxicité probable, il est primordial d'adapter la posologie de la lévofoxacine à la fonction rénale du patient. Le métabolisme hépatique de la lévofoxacine étant moindre, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de cette molécule chez un patient souffrant d'insuffisance hépatique.

Tableau 5 : Diffusion des quinolones dans les différents tissus de l'organisme.

Tissu cible	Diffusion des quinolones	Diffusion de la lévofloxacin	Références
Tissu cardiaque	Concentrations dans le myocarde en péfloxacin et ciprofloxacine 2 à 4 fois plus grandes que dans la circulation sanguine Concentrations mesurées dans les valves cardiaques significativement plus faibles que celles retrouvées au niveau du myocarde		(45,49)
Poumons	Ratio des concentrations d'ofloxacin tissu pulmonaire/sang > 3 Concentrations dans le liquide de revêtement épithélial et les macrophages alvéolaires après administration <i>per os</i> de lévofloxacin et moxifloxacin supérieures à celles dans le sang et suffisantes pour traiter des bactéries intracellulaires	Diffusion rapide et importante, C _{max} obtenue en 4 – 6 heures Concentrations pulmonaires supérieures aux concentrations plasmatiques	(50,51)
Tissu osseux	Taux de diffusion osseuse supérieur à 30% pour les fluoroquinolones	Pénétration de la lévofloxacin estimée à 100 % dans l'os spongieux et 50% dans l'os cortical Pénétration dans le tissu synovial de 120 %	(52–54)
Tissu rénal	Excrétion par voie rénale importante entraînant des concentrations élevées dans le tissu rénal supérieures à celles observées dans le plasma Rapport des concentrations en norfloxacine mesurées dans le rein sur le sérum de 6,8 +/- 2,8		(45,55)
Tissu prostatique	Concentrations observées dans le tissu prostatique ou le liquide séminal similaire ou supérieure à celles retrouvées dans le plasma		(20)
Liquide cérébrospinal	% de pénétration de la ciprofloxacine de 26 à 37%	Diffusion moins importante que les autres quinolones : concentrations mesurées dans le LCS correspondent à 16 – 20 % de celles dans le plasma (<i>idem</i> pour l'humeur aqueuse)	(56)
Tissu adipeux	Diffusion lente		(45)
Tissu cutané	Concentrations suffisantes pour traiter des infections cutanées		(45)

LCS : liquide cérébrospinal

Nous allons maintenant détailler les indications de la lévofloxaciné ainsi que les recommandations de bon usage des fluoroquinolones, qui sont liées à leurs caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques ainsi qu'à leur spectre antibactérien.

2.7. Indications de la lévofloxaciné et bon usage des fluoroquinolones

D'après les recommandations, la lévofloxaciné reste indiquée en première intention dans les situations cliniques suivantes : (57)

- Infections ostéo-articulaires et infections du pied diabétique avec documentation microbiologique
- Pyélonéphrites aiguës
- Infections urinaires masculines
- Légionellose : formes graves et/ou immunodéprimés
- Diarrhées aiguës bactériennes lorsqu'un traitement antibiotique est indiqué
- Fièvre Q
- Infections liées au bioterrorisme : prophylaxie post-exposition et traitement curatif de la maladie du charbon, la peste et tularémie

Les quinolones restent indiquées en seconde et troisième intention dans les situations suivantes :

- Pneumopathies infectieuses communautaires si un autre antibiotique ne peut être utilisé
- Exacerbations aiguës de bronchite chronique et sinusites bactériennes aiguës en cas d'échec ou d'allergie aux traitements initiaux
- Infections intra-abdominales et biliaires en cas d'allergie aux bêta-lactamines, en association avec un autre antibiotique

Compte-tenu de l'émergence de résistances aux quinolones et de leurs effets indésirables non négligeables, la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) a rédigé des recommandations (31) de bon usage des fluoroquinolones administrables par voie systémique chez l'adulte. La prescription de fluoroquinolones est à éviter si d'autres antibiotiques sont utilisables. De plus, les fluoroquinolones ne doivent pas être prescrites en première intention chez un patient ayant déjà été traité par une molécule de cette classe dans les six mois précédents (c'est un facteur important de sélection de souches résistantes).

Du fait de l'augmentation des résistances acquises aux quinolones, l'usage de ces molécules nécessite d'être vigilant. Les résistances de bas niveaux se manifestent par une élévation des CMI, n'empêchant pas leur usage mais augmentant le risque de sélectionner un mutant résistant de haut niveau aux fluoroquinolones.

Comme tous médicaments, ces molécules possèdent des effets indésirables qui sont à prendre en considération avant d'initier un traitement dans les indications que nous venons de voir.

2.8. Effets indésirables

Les quinolones sont connues pour engendrer les effets indésirables suivants : troubles gastro-intestinaux, troubles hépatiques, troubles neuropsychologiques, phototoxicité, atteinte cardiaque, atteinte musculo-squelettique (très spécifique) et réaction à type d'hypersensibilité assez rare pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.

Le taux d'effets indésirables rapporté chez les fluoroquinolones varie entre 2 et 10 %. L'analyse de survenue des effets indésirables liés aux fluoroquinolones montrent que leur apparition se produit le plus souvent entre les 7 à 10 premiers jours de traitement (58).

Des troubles gastro-intestinaux ont été rapportés comme avec beaucoup d'autres classes de médicaments : nausées, vomissements, rares diarrhées. Ce sont les effets indésirables ayant la plus grande fréquence de survenue avec les quinolones, mais qui restent néanmoins à des taux similaires à celle d'autres anti-infectieux.

Une hépatotoxicité est possible sous traitement par fluoroquinolones. Elle se caractérise par une élévation mineure des transaminases dans la majorité des cas. Toutefois, de rares cas de cholestase, d'atteintes hépatiques sévères et même de défaillance hépatique avec décès du patient ont été décrits.

Une atteinte du système nerveux central est possible avec ces médicaments. Ces effets indésirables constatés peuvent être mineurs et se manifester par de simples maux de tête ou vertiges, une possible confusion chez la personne âgée et *a contrario* avec certaines molécules au potentiel épileptogène plus important, des convulsions ont notamment été rapportées. L'effet pro-convulsivant est dû à deux mécanismes : inhibition du récepteur au neurotransmetteur inhibiteur GABA (risque de potentialisation de l'effet pro-convulsivant en cas d'association avec des AINS) et par interaction directe et stimulante avec le récepteur N-méthyl D-aspartate (NDMA). Des perturbations du sommeil (insomnie, somnolence) sont également possibles.

La phototoxicité est un effet indésirable caractéristique des quinolones. Cet effet était déjà rapporté avec la première quinolone découverte (l'acide nalidixique). C'est une toxicité dose dépendante (59). Sous l'action des rayonnements UV, les quinolones provoquent la libération d'espèces réactives de l'oxygène déclenchant la cascade de l'inflammation avec libération de prostaglandines. Les manifestations cliniques rapportées sont des érythèmes légers et des éruptions érythémateuses maculopapuleuses.

Des atteintes cutanées de type démangeaisons, rash ou urticaire ont également été rapportées. Cette toxicité dermatologique représentait 0,5 à 3 % des effets indésirables chez les fluoroquinolones les plus fréquentes.

Les quinolones sont aussi connues pour être à l'origine d'une cardiotoxicité. Elle se manifeste par un allongement du segment QT à l'électrocardiogramme traduisant une perturbation du rythme ventriculaire, augmentant le risque de torsades de pointes et d'arrêt cardiaque. Récemment, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a mentionné lors d'une information de sécurité un lien de causalité probable ou possible entre la prise de fluoroquinolones et la survenue de régurgitations valvulaires et d'insuffisance cardiaque (60).

Des tendinopathies sont également décrites avec les quinolones (61). La survenue de cet effet indésirable est plurifactorielle : turn-over osseux anormal par inhibition de la réplication cellulaire au niveau du tissu musculo-squelettique et augmentation de l'activité protéasique, fragilisation du tendon par accumulation de matrice extracellulaire non collagénique, et enfin une toxicité directe sur le tissu. Cette atteinte peut entraîner une rupture du tendon. L'impact de la dose sur la toxicité tendineuse des quinolones n'est pas confirmé. Cet effet indésirable survient généralement 3 à 5 jours après l'initiation du traitement (possible apparition retardée jusqu'à 2 mois après le début du traitement). En revanche, la durée de traitement semble associée à un risque plus important de développer une atteinte tendineuse. Elle est le plus souvent bilatérale, et le tendon d'achille (tendon calcanéen) est touché dans plus de 90% des cas. D'autres localisations sont possibles : quadriceps, coiffe des rotateurs, chef long du biceps brachial long extenseur du pouce, aponévrose plantaire. L'évolution clinique est généralement favorable après arrêt de la quinolone utilisée.

Enfin, comme pour de nombreuses molécules, des réactions d'hypersensibilité (62) sont décrites avec les quinolones. Les quinolones peuvent en effet être responsables de deux types de réactions d'hypersensibilité : immédiate ou plus rarement de forme retardée.

Une toxicité moindre de la lévofloxacine par rapport aux autres fluoroquinolones a été décrite, avec un taux de survenue d'effets indésirables de 2 % contre 2 à 10 % pour les autres fluoroquinolones (tableau 6) (58,63).

Tableau 6 : Fréquence de survenue des effets indésirables pour les fluoroquinolones

Effets indésirables	Fluoroquinolones
Gastro-intestinaux	0,8 à 6,8 %
Hépatotoxicité	0,5 à 4,5 %
Neuropsychologiques	0,9 à 4,7 %
Cardiotoxicité	0,5 à 2 %
Tendinopathies	0,5 à 2 %

En plus des effets indésirables potentiels, certaines contre-indications vont empêcher l'usage de ces molécules.

2.9. Contre-indications

Comme toute autre classe de médicaments, en cas d'hypersensibilité, les quinolones seront contre-indiquées. Un antécédent de tendinopathie sous fluoroquinolone contre-indiquera également son utilisation ultérieure. Chez les patients porteurs d'un déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6PD), les quinolones seront contre-indiquées du fait d'un risque d'hémolyse. L'utilisation des quinolones est contre-indiquée chez les enfants et les adolescents en croissance. Au cours de la grossesse, l'usage des quinolones est plutôt déconseillé, la ciprofloxacine étant la molécule à privilégier (64,65).

Des interactions médicamenteuses sont également à prendre en considération avant la prescription de ces traitements.

2.10. Interactions médicamenteuses

Il existe une interaction pharmacocinétique d'absorption avec les cations multivalents. Ces ions sont retrouvés dans de multiples médicaments, notamment le calcium (Ca^{2+}), l'aluminium (Al^{3+}) et le magnésium (Mg^{2+}) dans les médicaments antiacides. On peut également évoquer les suppléments de fer (Fe^{3+}). Le mécanisme exact reste inconnu, mais une hypothèse est retenue : celle de la formation d'un complexe au niveau gastro-intestinal entre le cation multivalent et le groupe 4-oxo carboxyle présent sur toutes les fluoroquinolones, provoquant une diminution de la biodisponibilité orale et donc une diminution des concentrations plasmatiques.

Concernant les interactions pharmacodynamiques, différentes associations sont à éviter. Les corticostéroïdes peuvent potentialiser les atteintes tendineuses (66). De leur côté, les AINS peuvent accentuer le risque d'atteinte neuropsychologique par augmentation de l'excitabilité cérébrale (67). Un défaut de synthèse de vitamine K par action sur la flore intestinale est également possible, comme avec de nombreux autres antibiotiques.

C'est en ayant connaissance de la pharmacocinétique et pharmacodynamie de ces molécules ainsi que de leurs recommandations de bon usage que nous avons souhaité nous intéresser à l'analyse en pharmacocinétique de population de la lévofloxacin.

3. Contexte de l'étude

Les résistances bactériennes aux antibiotiques dont les quinolones sont en augmentation constante ces dernières années (68,69). De nos jours, la prescription de ces molécules est davantage contrôlée dans le but d'éviter un mauvais usage de ces médicaments (utilisation sur des souches résistantes, utilisation chez un patient ayant déjà été traité avec des quinolones dans les 6 mois précédents, posologies insuffisantes).

Concernant la lévofloxacin, ses propriétés pharmacocinétiques imposent une adaptation posologique à la fonction rénale du patient. Pour un patient en insuffisance rénale, les doses à administrer sont plus faibles afin d'éviter une accumulation du médicament. À l'inverse, chez un patient avec une élimination rénale augmentée, les doses à administrer doivent être plus importantes afin d'éviter le sous-dosage du médicament. Cet état d'hyperfiltration rénale est fréquemment retrouvé chez des patients hospitalisés dans des services de soins intensifs, chez lesquels une détérioration de leur devenir clinique a été constaté en lien avec le sous-dosage en antibiotique secondaire à l'élimination rénale (70).

Les recommandations de la SPILF sur le bon usage des fluoroquinolones (31) proposent une adaptation de la posologie à la fonction rénale pour ces molécules. Les patients insuffisants rénaux doivent être traités avec des posologies diminuées de lévofloxacin. En revanche il n'est pas précisé comment adapter la posologie de lévofloxacin chez un patient ayant une hyperfiltration rénale. L'adaptation posologique de la lévofloxacin à la fonction rénale préconisée par la SPILF est détaillée dans le tableau 7.

Tableau 7 : Adaptation posologique de la lévofloxacin à la fonction rénale.

Fonction rénale	Clairance de la créatinine en mL/min			Épuration extra-rénale	
	30 – 60	10 – 30	< 10	Dialyse	Épuration continue
Posologie de la lévofloxacin	250 mg/12 à 24 heures	125 mg/12 à 24 heures	125 mg/24 heures	250 à 500mg/48h avec dose post dialyse	250 -500 mg/24h

Actuellement le suivi thérapeutique pharmacologique de la lévofloxacin s'effectue par détermination du ratio AUC_{24h}/CMI . L' AUC_{24h} est calculée par la méthode des trapèzes (71). La valeur de cette cible pharmacodynamique à atteindre dépend de l'espèce bactérienne ciblée. Grâce au suivi thérapeutique pharmacologique (STP), le médecin prescripteur peut adapter dans un second temps la posologie en fonction de l'atteinte ou non de cette cible pharmacodynamique, on parle d'adaptation posologique *a posteriori*.

Face au risque de sous-dosage en lévofloxacin chez les patients en état d'hyperfiltration et à son utilisation dans des situations présentant peu d'alternatives thérapeutiques, il est important de s'intéresser à la pharmacocinétique de cet antibiotique, en étudiant notamment l'impact de différents paramètres propres au patient tels que sa fonction rénale ou d'autres constantes du patient (poids, taux de protéines sériques, ...) sur les concentrations plasmatiques en lévofloxacin et donc sur l'obtention des cibles pharmacodynamiques associées au succès clinique.

Nous allons maintenant détailler les grands principes de l'analyse en pharmacocinétique de population.

4. L'analyse pharmacocinétique de population

En analysant la pharmacocinétique d'un médicament, on analyse ainsi le devenir du médicament dans l'organisme, avec toutes les étapes qui composent ce devenir : absorption, distribution, métabolisme et élimination au cours du temps. La pharmacocinétique fait ainsi le lien entre un paramètre connu (dose administrée), des paramètres observés (concentrations sériques et tissulaire), et des paramètres calculés (biodisponibilité, demi-vie d'absorption et d'élimination, volume de distribution, constante d'élimination). Ces paramètres sont par la suite utiles pour adapter la posologie en fonction des caractéristiques du patient.

La modélisation pharmacocinétique (72) cherche à prédire l'évolution des concentrations d'un médicament au cours du temps chez un patient. Elle permet également de s'intéresser à la variabilité de réponse aux traitements en fonction des patients. Comme l'explique Aarons (73), la pharmacocinétique de population se définit comme étant la discipline permettant l'étude de la variabilité intra-individuelle et inter-individuelle des concentrations plasmatiques observées chez des patients après l'administration d'un médicament, et cela à des posologies standards. Cette méthode est basée sur deux éléments distincts mais aussi liés : le patient et le médicament. Tout d'abord, le patient, qui possède ses caractères physiologiques qui lui sont propres (taille, poids, fonction rénale). Ensuite le médicament : par l'intermédiaire de dosages plasmatiques,

nous serons capable d'observer et ensuite d'estimer la distribution des paramètres pharmacocinétiques du médicament dans la population étudiée (volume de distribution, demi-vie d'élimination, constante d'élimination). *Via* ces différentes informations, il est alors possible de construire un modèle mathématique, permettant la prédiction du devenir du médicament dans l'organisme et donc l'évolution de ces concentrations plasmatiques.

Le modèle mathématique choisi est un modèle statistique prenant en compte la variabilité associée à tout modèle de pharmacocinétique de population. Elle comprend d'une part la variabilité explicable qui est constituée à la fois de variabilité intra et inter-individuelle ainsi que de l'incertitude de mesure de la méthode de dosage du médicament, et d'autre part l'erreur résiduelle non explicable. Les différents modèles testés sont comparés *via* une fonction de maximisation de la vraisemblance calculée à partir de la différence entre les concentrations prédites et observées pour différentes valeurs des paramètres pharmacocinétiques.

Lors du développement d'un médicament, l'analyse de pharmacocinétique est réalisée à partir de multiples prélèvements réalisées chez quelques volontaires. En pratique courante, il n'y a pas assez de prélèvements par patient pour utiliser cette méthodologie là. En pharmacocinétique de population, les concentrations plasmatiques mesurées en médicament sont regroupées, nous permettant d'étudier la distribution des paramètres pharmacocinétiques et leurs variabilités inter et intra-individuelles. L'autre intérêt est d'étudier la pharmacocinétique du médicament dans l'environnement où il sera utilisé en thérapeutique : c'est-à-dire chez des patients pouvant présenter des perturbations au niveau de différentes variables (comme par exemple une variation de la fonction rénale).

Via ce modèle, on peut alors prédire avec un certain degré d'incertitude, quelle posologie utiliser chez un patient ayant des caractéristiques similaires à la population étudiée afin d'obtenir une concentration plasmatique ciblée, et donc un effet attendu. C'est ce qu'on appelle l'adaptation posologique *a priori* (en tenant donc compte des données obtenues par notre modèle). À partir du modèle, des outils d'adaptation posologique peuvent être développés tels que des nomogrammes ou des tableaux préconisant la dose à administrer en fonction d'une ou plusieurs variables physiologiques.

Après avoir introduit les quinolones et la lévofloxacine, ainsi que les principes de l'analyse en pharmacocinétique de population, nous développons ensuite les objectifs de ce mémoire.

5. Objectifs du mémoire

Dans ce travail, nous avons utilisé de façon rétrospective les dosages plasmatiques de lévofloxacine mesurés au CHU de Nantes chez des patients traités par cette molécule afin d'en

étudier sa pharmacocinétique de population. Les patients inclus dans l'étude étaient pour la majorité hospitalisés dans des services de soins intensifs. L'objectif de cette étude était d'identifier quelles étaient les variables physiologiques du patient (poids, poids idéaux, fonction rénale, taux de protéines sériques, surface corporelle, ...) influençant les concentrations plasmatiques de la lévofloxacin. Nous avons pour cela utilisé une méthode non paramétrique à l'aide d'un *package* pour R appelé *Pmetrics*TM (74,75) permettant de tester et comparer plusieurs modèles pharmacocinétiques et de retenir le plus pertinent.

Le travail qui suit provient de la collaboration entre le laboratoire de pharmacologie et toxicologie, le service de maladies infectieuses et tropicales et les services de soins intensifs du CHU de Nantes. Le manuscrit qui suit a été soumis au *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (impact factor : 5,217).

Article

1. Résumé

Contexte : La lévofloxacin est une fluoroquinolone possédant un large spectre antibactérien et des caractéristiques pharmacocinétiques qui facilitent son utilisation dans de nombreux types d'infections.

Objectifs : Développer un modèle pharmacocinétique de population pour la lévofloxacin et identifier les covariables influençant sa pharmacocinétique (PK), afin de déterminer le meilleur schéma posologique pour atteindre l'objectif pharmacodynamique.

Patients et méthodes : Les patients traités par lévofloxacin entre décembre 2014 et février 2021 ont été inclus rétrospectivement. L'analyse pharmacocinétique de population a été réalisée avec le *package* Pmetrics pour R (algorithme NPAG). Plusieurs données ont été testées sur la pharmacocinétique de la lévofloxacin : âge, taille, poids, poids idéaux, IMC, surface corporelle, taux de protéines et de créatinine sériques, valeur absolue de l'estimation du taux de filtration glomérulaire (aGFR) calculée à partir de la formule CKD-Epi et de la surface corporelle. Des tableaux fournissant les schémas posologiques à utiliser en fonction des valeurs des covariables du patient et de l'AUC_{24h}/CMI cible de l'espèce bactérienne à traiter (50 pour *Streptococcus pneumoniae* et 125 pour les autres espèces bactériennes) ont été élaborés.

Résultats : Au total, 39 patients ont été inclus dont 23 patients hospitalisés en unité de soins intensifs. Une analyse en pharmacocinétique de population a été réalisée sur 175 concentrations plasmatiques de lévofloxacin. Un modèle à deux compartiments décrivait au mieux la pharmacocinétique de la lévofloxacin, avec intégration de l'aGFR dans la formule de la constante d'élimination K_e et intégration des protéines sériques et de la surface corporelle dans la formule du volume du compartiment central. Les données supplémentaires contiennent des tableaux avec les schémas posologiques à proposer en fonction des valeurs des covariables du patient et de la cible pharmacodynamique.

Conclusion : Cette étude a permis le développement d'un modèle pharmacocinétique de population pour la lévofloxacin et fournit un outil d'adaptation posologique *a priori* de la lévofloxacin.

2. Manuscrit

Optimisation of levofloxacin dose regimen based on on a population pharmacokinetics model

Running title: Optimisation of levofloxacin dose regimen

Emmanuel Enard^{1*}, Matthieu Grégoire^{1, 2}, Éric Dailly^{1, 3}, Guillaume Deslandes¹, Pascale Jolliet^{1,6}, Ronan Le Floch⁵, Antoine Roquilly^{7,8}, David Boutoille⁴, Ronan Bellouard^{1,3}

¹Clinical Pharmacology Department, CHU Nantes, Nantes, France

²UMR INSERM 1235, The Enteric Nervous System in Gut and Brain Disorders, University of Nantes, Nantes, France

³EE 1701, MiHAR, University of Nantes, Nantes, France

⁴Department of Infectious Diseases, CHU Nantes and CIC 1413, INSERM, Nantes, France

⁵Department of Surgical Resuscitation and Burns CHU Nantes, Nantes, France

⁶INSERM UMR 1246 SPHERE (Methods in Patients-centered Outcomes and Health Research), Nantes and Tours Universities, Nantes, France

⁷Department of Surgical Resuscitation Anesthesia CHU Nantes, Nantes, France

⁸EA3826 Thérapeutiques Anti-Infectieuses, Institut de Recherche en Santé 2 Nantes Biotech, Université, de Nantes, Nantes, France

*Corresponding author. E-mail: emmanuel.enard@chu-nantes.fr

Introduction

Levofloxacin is an anti-pneumococcal fluoroquinolone belonging to the third generation of quinolones¹. With a wide range of activity including both Gram negative and Gram positive bacteria, anaerobia and mycobacteria, it is an useful molecule in the treatment of bacterial infections and more so given its pharmacokinetic proprieties facilitating its use : excellent oral bioavailability², good distribution in most tissues of the body³. Levofloxacin is mainly eliminated by the kidneys.

Levofloxacin inhibits the replication of bacterial DNA^{4,5}. Its antibacterial action is said to be concentration dependent^{6,7}. The clinical and microbiological success is best correlated to two ratios : peak concentration/MIC and AUC_{24h}/MIC⁸ (with peak being the highest levofloxacin plasma concentration detected, MIC the Minimum Inhibitory Concentration and AUC_{24h} the area under the curve over 24 hours of the levofloxacin plasma concentrations). In some studies, peak/MIC ratio has been related to clinical and microbiological success and described as preventing the emergence of resistance for high ratios. Preston *et al.*⁸ observed that clinical and microbiological outcomes were more likely to be favourable when peak/MIC ratio was least at 12.2 . Based on studies with Gram negative bacteria, Wright *et al.*⁹ suggest that AUC_{24h} to MIC ratios of ≥ 100 -125 or peak to MIC ratios of >10 are necessary for clinical and microbiological success and to limit the development of bacterial resistance. More recently, several studies on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of levofloxacin related clinical and microbiological success with AUC_{24h}/MIC or fAUC_{24h}/MIC (AUC_{24h} of the free fraction¹⁰). The ratio AUC_{24h}/MIC to achieve depends on the targeted bacterial species. For treatment of *Streptococcus pneumonia*, AUC_{24h}/MIC ratio was fixed between 32 and 64 in an *in vitro* model developed by Lister and Sanders¹¹. In a population of patients treated with levofloxacin for *Streptococcus pneumonia* community acquired respiratory tract infections, AUC_{24h}/MIC was defined at 50 by Ambrose *et al.*¹⁰. Some studies on a panel of different bacterial species chose an AUC_{24h}/MIC target of 87 for Drusano *et al.*¹² in a population of patients treated with levofloxacin for nosocomial pneumonia, 125 for Cazzola *et al.*¹³ in a population of patients treated with levofloxacin for acute exacerbation of chronic bronchitis, and 95.7 for Cojutti *et al.*¹⁴ in an elderly patient population acutely hospitalized.

The aim of this study was to develop a population pharmacokinetics model for levofloxacin, using a non-parametric approach. Then, probabilities of target attainment

(PTA) related to AUC_{24h}/MIC ratio were calculated for various dosing regimens, allowing for *a priori* dose adaptation according to the patient clinical and biological characteristics.

Materials and Methods

1. Patients and data collection

The patient data were retrieved retrospectively from adult patients hospitalized or seen during a medical consultation in the Nantes University Hospital from december 2014 to february 2021. We selected patients which were treated with levofloxacin for any bacterial infection. We excluded patients who received all type of dialysis during levofloxacin treatment.

Multiple data were collected: the patient unit, demographic and morphologic data (age, sex, height, weight), serum creatinine and serum protein levels. Other data were calculated: body mass index (BMI), body surface area (BSA) according to the Du Bois formula¹⁵, ideal weight according to the Robinson formula (RIBW)¹⁶, Devine formula (DIBW)¹⁷, Hammond formula (HIBW)¹⁸ and the Peterson formula (PIBW)¹⁹. For the renal function, we estimated the glomerular filtration rate (eGFR) in mL/min/1.73m² with the chronic kidney disease-epidemiology (CKD-EPI) formula²⁰, and calculated absolute value of the glomerular filtration rate (aGFR) in mL/min from the patient eGFR and BSA. Levofloxacin treatment data were also collected: dose amount, route of administration (oral or intravenous), duration of infusion, dosing schedule, and levofloxacin plasma concentrations.

Patients were separated into two groups: the first for the development of the model and the second dataset for the validation of the model. To compare the characteristics of the two datasets, a Mann-Whitney-Wilcoxon test and Fischer's exact test were used (significance threshold set as p value less than 0.05).

The study was non-interventional, and therefore, did not require informed consents and ethical approval according to French laws and regulations (CSP Art L1121e1.1).

2. Levofloxacin quantitation

Levofloxacin plasmatic concentrations were measured with high-performance liquid chromatography (HPLC) coupled with UV detection using an Agilent technology 1100 series (Agilent, Les Ulis, France). Blood samples were collected in EDTA tubes and then centrifugated in the laboratory to recover plasma. A first extraction step was

performed according to the following protocol: we took 500 μL of plasma sample, to which were added 50 μL of internal standard (ciprofloxacin), 1 mL of phosphate buffer at pH 7.4 and 5 mL of dichloromethane. Tubes were capped and shaken horizontally during 5 minutes, and then centrifugated (3,000 g for 5 min at 4°C). The upper aqueous phase was eliminated and the organic phase recovered. In glass tubes, 1 mL of hydrochloric acid 0.01 N was added to 3 mL of the organic phase. Tubes were shaken horizontally during 5 minutes and then centrifugated for 5 minutes. Fifty microliters of the aqueous phase were then injected in the HPLC.

The separation was performed on a Nucleosil® column (100-5 C18 Macherey Nagel. 15 cm). Levofloxacin was detected by UV absorbance at 295 nm. The lower limit of quantification (LLOQ) of the method was 0.5 mg/L. For each series, three levels of control (2 mg/L, 4 mg/L and 16 mg/L) were used to check the validity of the results.

3. Population pharmacokinetics analysis

3.1. Developpement of the model

For the development of the model, we used the non parametric adaptive grid (NPAG) algorithm from the package Pmetrics for R (version 1.9.7 Laboratory of Applied Pharmacokinetics, CA, USA)^{21,22}. We tested different structural models with one or two compartments (central and peripheral) to determine the best fitting model for our dataset. To compare the different candidate models, we used multiple tools. First, we compared the Akaike Information Criterion (AIC) which is an estimator of the likelihood of the model. The likelihood is the capacity of the model to reproduce the observations. The AIC expresses this likelihood, penalized by the complexity of the model: the value of AIC increases with the number of parameters in the model. The model accuracy increases when AIC decreases. The observed concentrations *versus* population predicted and individually predicted concentrations plots, bias and imprecision of the different models studied were also compared. Bias is the mean weighted error of predicted concentration minus observed concentration and imprecision is the bias-adjusted mean weighted squared error of predicted concentration minus observed concentration.

Different error models were tested. Model error included two components: SD and gamma or lambda. The observed concentrations were weighted by $\text{SD} \times \gamma$, or $(\text{SD}^2 + \lambda^2)^{0.5}$. SD is the standard deviation of each observation. SD describes the measurement uncertainty of the levofloxacin assay and is represented by a polynomial equation: $C0 + C1 \times [\text{obs}] + C2 \times [\text{obs}]^2 + C3 \times [\text{obs}]^3$ (obs is the observation). Gamma and lambda

express the uncertainty related to the data collection: misspecifications concerning the dosage regimen used, observations times or the patient data. Gamma and lambda are respectively a multiplicative and an additive term. Once a structural model was chosen, the next step was to evaluate if a covariable improved the fit of the model. First, we studied the influence of covariates related to renal function (serum creatinine, aGFR, eGFR) on elimination parameters and covariates impact on compartmental volumes: BMI, BSA, PIBW, RIBW, DIBW, HIBW, weight, height, serum protein level.

Covariates were integrated in the model using linear equation ($P = P_1 + P_2 \times \text{COV}/\text{COV}_{\text{median}}$), exponential equation ($P = P_1 \times e^{(P_2 \times \text{COV}/\text{COV}_{\text{median}})}$), power equation ($P = P_1 \times (\text{COV}/\text{COV}_{\text{median}})^{P_2}$) or allometric equation ($P = P_1 \times (\text{COV}/\text{COV}_{\text{median}})^{0.75}$), with P , P_1 and P_2 as the parameters, COV the covariate studied, and $\text{COV}_{\text{median}}$ the median of the covariates in our dataset. We compared the results obtained with the different equations of the same covariate, and the covariates between them. The visual aspect of the graphs of observed versus predicted population concentrations were compared as well as the bias and imprecision resulting from them, and the AIC obtained with each model. Initially, the parameter ranges were set wide. When a fitting model was chosen, we narrowed the parameter ranges to increase the density of support points in the pertinent range. The process was repeated until no improvement was observed with the chosen model.

3.2. Model validation

We performed visual predictive checks (VPC) using Monte Carlo simulations ($n = 1\,000$) from each patient of the dataset. Medians, 5th and 95th percentiles for observed and simulated concentrations were then compared visually. The *vpc* package for R²³ was used for plotting.

A zero-cycle run with NPAG algorithm was used on the validation dataset, with the candidate model and parameter support points from the first data set. Graph of observed versus predicted population concentrations, population bias and imprecision for this second dataset were retrieved and compared to those of the first dataset.

3.3. Probability of target attainment

Once the model was validated, PTA were performed. Using Monte-Carlo simulations ($n = 1000$ for each run), we simulated patient profiles with every combination of covariates values. The applied covariate ranges were as follows: aGFR from 20 mL/min to 140 mL/min with a step value of 10, BSA from 1.2 m² to 2.6 m² with a step value of 0.2 and serum protein from 30 g/L to 100 g/L with a step value of 10. Multiple dosing

regimens were simulated: intravenous and oral administration, dose values of 125, 250, 500, 750 and 1000 mg, given every 8, 12, 24 or 48 hours. The duration of infusion simulated followed the product recommendations²⁴, with an infusion duration of 0.5 hour if the dose was less than or equal to 250 mg and infusion duration of 1 hour if the dose was greater than or equal to 500 mg. Success was defined as the probability of at least 0.9 to attain an AUC_{24h}/MIC ratio of at least 50 for *Streptococcus pneumoniae* and 125 for other bacterial species, in accordance to the French guidelines from Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)²⁵. PTA were calculated with MIC values of 0.12, 0.25, 0.5, 1, 2 and 4 mg/L.

4. Results

4.1. Patients characteristics and levofloxacin concentrations

In total, 39 patients were included, with 23 and 16 patients in the development and validation datasets, respectively. There were no differences between the characteristics of the two groups in , except for age (Table 1). Indications were varied: blood stream infection, pulmonary infection, urinary tract infection, infective endocarditis, osteoarticular infection, cerebral abscess, digestive infection.

The development dataset included 100 plasma concentrations and the validation dataset included 75 plasma concentration. The average number of levofloxacin plasma measurements per patient was 4.3 for the development dataset and 4.7 for the validation dataset. From the 175 plasma concentrations 145 were used for the calculation of levofloxacin AUC_{24h} (82.9 %). The other 30 measurements were trough or peak concentrations.

Bacteriological data are summarised in Table 2. MICs for levofloxacin were not routinely determined. For majority of the bacterial strains in our database, the sensitivity of levofloxacin was deduced from susceptibility to ofloxacin (or moxifloxacin for *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus* and *Bacillus cereus*).

4.2. Population pharmacokinetic modelling

A bi-compartmental model best described the observed data, with a central compartment and a peripheral compartment (Figure 1). Pharmacokinetic parameter estimates are summarized in Table 3.

Three covariables had an influence on the model parameters. The first was the aGFR (normalized with the dataset median) on the elimination constant Ke. We used a power equation to associate Ke and aGFR: $Ke = Ke_1 \times (aGFR/120.4)^{Ke_2}$. The two other

covariables which had an impact on the volume of the central compartment were the median normalized BSA and serum protein. This was represented with the equation: $V = V_1 \times (BSA/1.96)^{0.75} \times (\text{serum protein}/61)^{0.75}$. The covariate medians applied in the formulas were obtained by selecting from our development dataset each unique covariate value for each patient, to account for variation over time of the covariate values. A gamma error model was applied with a starting value of 3 and C0, C1, C2 and C3 were respectively 0.075, 0.10, 0 and 0 for the SD polynomial. The final cycle value of gamma was 1.43 which indicates a slight noise caused by the retrospective nature of the data and their heterogeneity. Observed versus population predictions and observed versus individual predictions of levofloxacin concentrations are represented in the figure 2. For the population predictions, bias and imprecision were 0.0061 and 8.27, respectively. For to the individual predictions, bias and imprecision were -0.0465 and 1.16, respectively.

Plots of the weighted residual error versus predicted concentrations and time are represented in Figure 3. Residual error was satisfactory and was evenly distributed over concentration values and time.

VPC plot was satisfactory (Figure 4). Some variability can be observed, partly due to the heterogeneity of our dataset and the influence of the covariates.

For the validation dataset, observed concentrations versus population predicted and individual predicted plots are represented in Figure 5. For the population predictions, bias and imprecision were 0.3141 and 10.81, respectively, showing that the model could accurately reproduce the observed levofloxacin concentrations.

4.3. Probability of target attainment

By counting all dosing regimens, covariables combinations, different MIC, and AUC_{24h}/MIC targets, we had to exploit and interpret 399360 scenarios. Full PTA results for each dosing regimen are available in Supplemental Data.

To illustrate those results, we simulated here two scenarios and the associated dosing regimens to obtain a PTA of 0.9. The first was a patient treated by levofloxacin for a severe infection with an Enterobacterales. The second was a patient treated for a pulmonary infection with *Streptococcus pneumonia*. In accordance to the recommendations of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)²⁶, MIC clinical breakpoints of 0.5 mg/L and 2 mg/L were used respectively for Enterobacterales and *Streptococcus pneumonia* for PTA calculations. These two

fictive patients were simulated with various profiles: average covariate values (aGFR set at 90 mL/min, BSA set to 1.8 m² and serum protein set at 70 g/L), decreased or increased aGFR (40 mL/min and 130 mL/min respectively), elevated BSA (2.4m²) and finally low serum protein level (50 g/L). Dosing regimen that achieved a PTA $\geq$ 0.9 are summarized in Table 4.

The simulated patients with normal or augmented renal function could not achieve a PTA $\geq$ 0.9 when the interval between two doses was longer than 12 hours to treat an Enterobacterales infection with a MIC of 0.5 mg/L. When aGFR was low, PTA $\geq$ 0.9 could be reached with lower doses or longer time interval between two doses. When BSA was increased, a higher dose was needed to obtain a PTA $\geq$ 0.9. Decrease in blood protein levels had a moderate influence on the achievement of PTA $\geq$ 0.9, the dose to be administered could be slightly lowered.

Discussion

The aim of this work was to study the pharmacokinetic of levofloxacin in a population of patient treated for infections caused by various bacterial species. Although most of the population included in this work was from intensive care units (74 % for first dataset and 81 % for validation dataset), the characteristics of the patients studied were heterogeneous, regarding bacterial species and site of infection, physiological parameters of patients and levofloxacin dosing regimen. In a second time, a pharmacokinetic model has been developed and allowed the simulation of the dose of levofloxacin to administer based on patient covariates: aGFR, BSA and serum protein level.

In this work, levofloxacin pharmacokinetics were simulated with a two compartments model, as has been done in previous works^{8,14,27}. This model design efficiently accounts for the extensive peripheral tissue diffusion of levofloxacin²⁸⁻³¹.

Levofloxacin and other fluoroquinolones are predominantly eliminated by the kidney. That is why renal elimination is a covariate in our model, represented by the estimation of the Glomerular Filtration Rate (eGFR) from the CKD-Epi formula²⁰. This assessment of GFR is indexed by the body surface area (BSA) and expressed in mL/min/1.73m². Although eGFR is relevant for comparisons between populations, this formula has limits for patients with body surface area outside average values. For this type of patient, important differences between absolute value and BSA-indexed value of glomerular filtration rate can be observed³². The National Institute of Diabetes and Digestive and

Kidney Diseases recommends calculating the absolute glomerular filtration rate (aGFR) regarding the dosage adjustment of medicines. In the patient cohort studied, BSA values ranged from 1.32 to 2.46 m² in the first dataset and 1.64 to 2.30 m² in the validation dataset. During development of the pharmacokinetics model, eGFR and aGFR were tested, and while both improved the model predictions, aGFR performed better as a covariate than eGFR.

The majority of our patient cohort was hospitalized in intensive care, where renal hyperfiltration is a common occurrence^{33,34}. This increased renal clearance is due to a mechanism of glomerular hyperfiltration: an increase of cardiac flow leads to an augmented renal perfusion, while afferent artery undergoes vasodilatation (by release of vasodilating cytokines), whereas the efferent artery undergoes vasoconstriction by activation of the renin-angiotensin-aldosterone system. Consequently, glomerular arterial pressure is increased. This phenomenon is amplified by noradrenalin, frequently administered in intensive care. Renal hyperfiltration results in increased elimination of levofloxacin³⁵, leading to a risk of underdoing and therefore inefficacy for these patients. Conversely, patients with renal impairment have slower elimination of levofloxacin, which leads to accumulation of the drug in the body and potential quinolone dose-related toxicity³⁶, including gastrointestinal symptoms, phototoxicity, central nervous system toxicity and tendon damage³⁷.

In our cohort, 25 AUC_{24h} were measured in 20 patients and ranged from 16.9 to 327 mg.h.L⁻¹. For 5 patients, treatment with levofloxacin did not result in microbiological or clinical cure. Four of them had aGFR > 100 mL/min. High renal elimination probably played a role in the treatment failure. These results are consistent with our simulations of high aGFR (set at 130 mL/min) for which we were unable to achieve a PTA ratio ≥ 0.9. In those situations, alternative treatments should be considered if available.

Two covariates with an impact on central compartment volume were also integrated in the model, the serum protein level and the BSA. Serum protein level may vary in hospitalized patients, especially those in intensive care. In fact, patients frequently present an inflammatory syndrome associated with hypoproteinemia. It can be hypothesized that hypoproteinemia leads to a lower retention of levofloxacin in the central compartment, with two consequences: an increase of the diffusion into peripheral tissues and an augmented elimination of the unbound fraction. When BSA was high (scenario 4 in Table 4), slightly higher or similar doses were needed in comparison with scenario 1 to achieve the AUC_{24h}/MIC ratio targeted. Conversely,

when the serum protein level was low (scenario 5 in Table 4), it appeared that doses equal to or slightly lower than those administered in the first scenario were sufficient to achieve the pharmacodynamics target. The influence of these two covariates on dose adjustment appeared to be less impactful than that of aGFR.

This study presents several limitations. First, we collected data retrospectively from routine therapeutic drug monitoring and may be associated with some inaccuracy. Levofloxacin plasma measurements that were included in this study came mainly from patients in intensive care units, which does not represent all patients treated by levofloxacin. Secondly, the free fraction of levofloxacin was not measured. Serum protein binding (mainly albumin) amounts to 24 -38 % of the total fraction of levofloxacin. Possible variations in protein binding, especially in patients with hypoproteinemia, could therefore not be detected.

For PTA calculations, 399 360 different scenarios were simulated. These scenarios (summarized in tables available in Supplementary Data) cover many possible covariate combinations for a patient infected with a bacterial specie with an MIC for levofloxacin ≤ 4 mg/L. Two target ratios were chosen to cover the different bacterial species that can be treated with levofloxacin. Finally, different dosage regimens were studied. These data can be used for *a priori* dose adaptation, by assisting the clinician in prescribing an optimal dosing regimen accounting for the characteristics of the patient. Afterward, therapeutic drug monitoring with AUC_{24h} measurements should be used for *a posteriori* dose adaptation.

The dose regimen recommended²⁵ by SPILF for the treatment of acute community-acquired pneumonia is 500 mg of IV or PO levofloxacin every 12 hours or 24 hours. In this work, the dose regimens needed to reach the pharmacodynamics target for *Streptococcus pneumoniae* generally required higher doses, ranging from 500 mg every 8 or 12 hours (when aGFR is low) to 1000 mg every 8 h IV or PO (when BSA is high). This can be explained by the high proportion of critically ill patients in our cohort, which frequently present an augmented renal clearance, thus requiring higher doses to achieve therapeutic drug plasma concentrations.

To evaluate the efficacy of these dose adaptation tables, a prospective study can be considered with two arms of comparable patients being treated with levofloxacin according to the usual guidelines for the first arm, and according to the dose adaptation tables for the second arm. Clinical outcome and pharmacodynamics target attainment would be compared.

5. Conclusions

In conclusion, this study allowed the development of a population pharmacokinetic model for levofloxacin, based on patients mostly hospitalized in intensive care units. Based on this model and the PTA obtained, our study provides *a priori* dose regimen of levofloxacin that can be administered to patients according to their individual characteristics.

6. Fundings

This study was carried out as part of our routine work.

7. Transparency declarations

None to declare.

References

1. Collège Nationale de Pharmacologie Médicale. Quinolones. *Pharmacomédicale.org*. Available at: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/quinolones>.
2. Chien SC, Rogge MC, Gisclon LG, *et al*. Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500-milligram oral or intravenous doses. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; **41**: 2256–60. Available at: <http://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.41.10.2256>. Accessed May 25, 2021.
3. Sörgel F, Jaehde U, Naber K, Stephan U. Pharmacokinetic disposition of quinolones in human body fluids and tissues. *Clin Pharmacokinet* 1989; **16 Suppl 1**: 5–24.
4. Kato J, Nishimura Y, Imamura R, Niki H, Hiraga S, Suzuki H. New topoisomerase essential for chromosome segregation in *E. coli*. *Cell* 1990; **63**: 393–404. Available at: [https://www.cell.com/cell/abstract/0092-8674\(90\)90172-B](https://www.cell.com/cell/abstract/0092-8674(90)90172-B). Accessed July 7, 2021.
5. Hooper DC. Mode of Action of Fluoroquinolones. *Drugs* 1999; **58**: 6–10. Available at: <https://doi.org/10.2165/00003495-199958002-00002>. Accessed May 25, 2021.
6. Blaser J, Stone BB, Groner MC, Zinner SH. Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1987; **31**: 1054–60. Available at: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.31.7.1054>. Accessed May 23, 2021.
7. Drusano GL, Johnson DE, Rosen M, Standiford HC. Pharmacodynamics of a fluoroquinolone antimicrobial agent in a neutropenic rat model of *Pseudomonas* sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; **37**: 483–90.

8. Preston SL. Pharmacodynamics of Levofloxacin: A New Paradigm for Early Clinical Trials. *JAMA* 1998; **279**: 125. Available at: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.279.2.125>. Accessed July 14, 2021.
9. Wright DH, Brown GH, Peterson ML, Rotschafer JC. Application of fluoroquinolone pharmacodynamics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2000; **46**: 669–83. Available at: <https://doi.org/10.1093/jac/46.5.669>. Accessed May 23, 2021.
10. Ambrose PG, Grasela DM, Grasela TH, Passarell J, Mayer HB, Pierce PF. Pharmacodynamics of Fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* in Patients with Community-Acquired Respiratory Tract Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2001; **45**: 2793–7. Available at: <https://aac.asm.org/content/45/10/2793>. Accessed April 25, 2021.
11. Lister PD, Sanders CC. Pharmacodynamics of levofloxacin and ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999; **43**: 79–86. Available at: <https://doi.org/10.1093/jac/43.1.79>. Accessed May 18, 2021.
12. Drusano GL, Preston SL, Fowler C, Corrado M, Weisinger B, Kahn J. Relationship between Fluoroquinolone Area under the Curve:Minimum Inhibitory Concentration Ratio and the Probability of Eradication of the Infecting Pathogen, in Patients with Nosocomial Pneumonia. *The Journal of Infectious Diseases* 2004; **189**: 1590–7. Available at: <https://doi.org/10.1086/383320>. Accessed April 25, 2021.
13. Cazzola M, Matera MG, Donnarumma G, *et al.* Pharmacodynamics of Levofloxacin in Patients With Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis. *CHEST* 2005; **128**: 2093–8. Available at: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(15\)52608-1/abstract](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(15)52608-1/abstract). Accessed April 25, 2021.
14. Cojutti PG, Ramos-Martin V, Schiavon I, *et al.* Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Levofloxacin in Acutely Hospitalized Older Patients with Various Degrees of Renal Function. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2017; **61**. Available at: <https://aac.asm.org/content/61/3/e02134-16>. Accessed April 25, 2021.
15. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition* 1989; **5**: 303–11; discussion 312–313.
16. Robinson JD, Lupkiewicz SM, Palenik L, Lopez LM, Ariet M. Determination of ideal body weight for drug dosage calculations. *Am J Hosp Pharm* 1983; **40**: 1016–9.

17. McCarron MM, Devine BJ. Clinical Pharmacy: Case Studies: Case Number 25 Gentamicin Therapy. *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy* 1974; **8**: 650–5. Available at: <https://doi.org/10.1177/106002807400801104>. Accessed July 21, 2021.
18. Hammond KA. Dietary and clinical assessment Mahan LK, Stump SE, editors. Krause's food, nutrition, & diet therapy 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 353–79. In: 11th ed. Mahan LK, Stump SE, editors. Krause's food, nutrition, & diet therapy., 2000; 353–79.
19. Peterson CM, Thomas DM, Blackburn GL, Heymsfield SB. Universal equation for estimating ideal body weight and body weight at any BMI1. *Am J Clin Nutr* 2016; **103**: 1197–203. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4841935/>. Accessed July 21, 2021.
20. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; **150**: 604–12.
21. Neely MN, van Guilder MG, Yamada WM, Schumitzky A, Jelliffe RW. Accurate Detection of Outliers and Subpopulations With Pmetrics, a Nonparametric and Parametric Pharmacometric Modeling and Simulation Package for R. *Therapeutic Drug Monitoring* 2012; **34**: 467–76. Available at: https://journals.lww.com/drug-monitoring/Abstract/2012/08000/Accurate_Detection_of_Outliers_and_Subpopulations.16.aspx. Accessed August 25, 2021.
22. R Core Team 2018. R: A Language and Environment for Statistical Computing. *R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria*. Available at: <https://www.gbif.org/fr/tool/81287/r-a-language-and-environment-for-statistical-computing>. Accessed August 25, 2021.
23. Keizer R. *vpc: Create Visual Predictive Checks*. 2018. Available at: <https://CRAN.R-project.org/package=vpc>.
24. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Notice patient - TAVANIC 5 mg/ml, solution pour perfusion. - *Base de données publique des médicaments*. Available at: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69091027&typedoc=N>. Accessed August 25, 2021.
25. Christian Chidiac pour le Groupe de Travail de la SPILF. Mise au point sur le bon usage des fluoroquinolones administrées par voie systémique chez l'adulte (ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, ofloxacine, péfloxacine). *INFECTIOLOGIE.com*. Available at: <https://www.infectiologie.com/fr/recommandations.html>. Accessed September 15, 2021.

26. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST: Clinical breakpoints and dosing of antibiotics. *EUCAST - Clinical breakpoints - breakpoints and guidance Clinical breakpoints - bacteria (v110)*. Available at: https://eucast.org/clinical_breakpoints/. Accessed September 15, 2021.
27. Preston SL, Drusano GL, Berman AL, *et al*. Levofloxacin Population Pharmacokinetics and Creation of a Demographic Model for Prediction of Individual Drug Clearance in Patients with Serious Community-Acquired Infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1998; **42**: 1098–104. Available at: <https://aac.asm.org/content/42/5/1098>. Accessed April 25, 2021.
28. Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet* 1997; **32**: 101–19.
29. Davis R, Bryson HM. Levofloxacin. *Drugs* 1994; **47**: 677–700. Available at: <https://doi.org/10.2165/00003495-199447040-00008>. Accessed May 30, 2021.
30. Dentan C. Fluoroquinolones. : 103.
31. Turnidge J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Drugs* 1999; **58 Suppl 2**: 29–36.
32. Redal-Baigorri B, Rasmussen K, Heaf JG. The use of absolute values improves performance of estimation formulae: a retrospective cross sectional study. *BMC Nephrology* 2013; **14**: 271. Available at: <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-271>. Accessed August 18, 2021.
33. Fuster-Lluch O, Gerónimo-Pardo M, Peyró-García R, Lizán-García M. Glomerular Hyperfiltration and Albuminuria in Critically ILL Patients. *Anaesth Intensive Care* 2008; **36**: 674–80. Available at: <https://doi.org/10.1177/0310057X0803600507>. Accessed August 18, 2021.
34. Claus BOM, Hoste EA, Colpaert K, Robays H, Decruyenaere J, De Waele JJ. Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy. *J Crit Care* 2013; **28**: 695–700.
35. Hobbs ALV, Shea KM, Roberts KM, Daley MJ. Implications of Augmented Renal Clearance on Drug Dosing in Critically Ill Patients: A Focus on Antibiotics. *Pharmacotherapy* 2015; **35**: 1063–75.
36. Stahlmann R, Lode H. Toxicity of quinolones. *Drugs* 1999; **58 Suppl 2**: 37–42.
37. Khaliq Y, Zhanel GG. Fluoroquinolone-Associated Tendinopathy: A Critical Review of the Literature. *Clinical Infectious Diseases* 2003; **36**: 1404–10. Available at: <https://doi.org/10.1086/375078>. Accessed June 2, 2021.

Tables

Table 1. Summary of patient characteristics

	Developpement dataset n = 23	Validation dataset n = 16	P value
Sex (% male)	65.2	62.5	0.740
% patient hospitalized in intensive care	73.9	81.3	0.711
Age (year)	59 (51 – 89)	48 (27 – 70)	0.036
Height (cm)	173 (165 – 183)	172 (167 – 190)	0.742
Weight (kg)	75 (59 – 151)	82 (66 – 126)	0.597
BMI (kg/m ²)	26.2 (20.7 – 55.5)	27 (22 – 51)	0.539
BSA (m ²)	1.92 (1.66 – 2.46)	1.91 (1.76 – 2.3)	0.637
RIBW (kg)	64.4 (58.4 – 74.9)	66.7 (59.4 – 80.1)	0.658
DIBW (kg)	66.0 (58.3 – 77.7)	67.8 (59.6 – 84)	0.658
HIBW (kg)	68.9 (59.9 – 84.3)	72.2 (61.2 – 92.0)	0.658
PIBW (kg)	66.1 (60 – 73.8)	65.4 (61.5 – 79.2)	0.742
Serum creatinin concentration (μmol/L)	70 (51 – 665)	70 (53 – 312)	0.842
eGFR (mL/min/1.73m ²)	94 (83 – 145)	94 (72 – 138)	0.998
aGFR (mL/min)	105(76 – 174)	111 (82 – 157)	0.724
Serum protein (g/L)	61 (53 – 80)	58 (51 – 76)	0.753

The median and interquartile for each quantitative parameter is included. The values of the parameters were taken at the first observation. BMI was calculated with the formula weight (in kg)/height² (in meters). BSA was calculated with the Du Bois formula: $0.007184 \times \text{weight}^{0.425} \times \text{height}^{0.725}$, where weight is in kg and height is in cm. RIBW was calculated with the Robinson formula: $52 + 1.9 \times (\text{height} - 60)$ (if male) or $49 + 1.7 \times (\text{height} - 60)$ (if female) where height is in inches. DIBW was calculated with the Devine formula: $50 + 2.3 \times (\text{height} - 60)$ (if male) or $45.5 + 2.3 \times (\text{height} - 60)$ (if female) where height is in inches. HIBW was calculated with the Hammond formula: $48 + 1.1 \times (\text{height} - 150)$ (if male) or $45 + 0.9 \times (\text{height} - 150)$ (if female) where height is in cm. PIBW was calculated with the Peterson formula: $2.2 \times \text{BMI} + 3.5 \times \text{BMI} \times (\text{height} - 1.5)$, where height is in cm and BMI in kg/m². eGFR is the estimation of the glomerular filtration rate, calculated with the CKD-EPI formula: $141 \times \min(\text{Scr}/K, 1)^a \times \max(\text{Scr}/K, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{age}} \times 1.018$ (if female) or $1,159$ (if black) where Scr is the serum creatinine concentration (μmol/L), K is 62 for females and 80 for males, a is -0.329 for females and -0.411 for males, min indicates the minimum of Scr/K or 1 and max indicates the minimum of Scr/K or 1. eGFR is exprimed in ml/min/1.73m². aGFR is the absolute glomerular filtration rate in mL/min, which is calculated with the formula: $\text{eGFR} \times \text{BSA}/1.73$.

Table 2. Bacterial strains identified in the cohort

	Bacterial species	Number
Gram positive (n = 36)	<i>Staphylococcus aureus</i>	20
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
	<i>Enterococcus faecalis</i>	6
	<i>Enterococcus faecium</i>	1
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4
	<i>Streptococcus anginosus</i>	1
	Streptocoque non groupable	1
	<i>Bacillus cereus</i>	2
Gram negative (n = 36)	Enterobacterales	16
	<i>Haemophilus influenzae</i>	3
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3
	<i>Acinetobacter complexe baumanii</i>	1
	<i>Bacteroides fragilis</i>	1
	<i>Bacteroides ovatus</i>	1
	<i>Ochrobactrum intermedium</i>	1
	<i>Mycobacterium complexe tuberculosis</i>	1
Total		72

Enterobacterales included the following species: *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter complex cloacae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* and *Serratia marcescens*. Species of the genus *Bacteroides* are naturally resistant to levofloxacin; treatment was initiated before identification of the strain.

Table 3. Population parameter estimates.

Parameters	Estimation (95% CI)	Range
Ke1 median MAWD	0.1825 (0.0724 – 0.2262) 0.0651 (0.0033 – 0.1367)	0.01 – 4
Ke2 median MAWD	1.2413 (0.765 – 1.6162) 0.3588 (0.0851 – 0.6174)	0.01 – 4
V1 median MAWD	62.4527 (55.7113 – 98.9066) 16.2087 (1.08 – 35.2489)	0.1 – 100
Ka Median MAWD	9.9966 (4.9271 – 9.9987) 0.0021 (0.0003 – 4.1489)	0.01 – 10
KCP Median MAWD	1.2879 (0.415 – 2.5624) 0.8299 (0.1443 – 1.5543)	0.01 – 10
KPC Median MAWD	1.5934 (1.0847 – 2.1821) 0.5788 (0.0997 – 1.042)	0.01 – 10

In the model, $Ke = Ke_1 \times (aGFR/120.4)^{Ke_2}$ and $V = V_1 \times (BSA/1.96)^{0.75} \times (\text{serum protein}/61)^{0.75}$ where Ke is the elimination rate constant from the central compartment (in hours^{-1}); Ke_1 and Ke_2 are respectively the multiplicative and power factors of the equation used to scale Ke ; $aGFR/120.4$ is the $aGFR$ (mL/min) normalized to the dataset median; V volume of the central compartment (in L); V_1 is the multiplicative factor of the equation used for scaling; $BSA/1.96$ is the body surface area (in m^2) normalized to the dataset median; $\text{serum protein}/61$ is the serum protein level (in g/L) normalized to the median dataset; Ka is the absorption rate constant (in hours^{-1}); KCP is the diffusion rate constant from the central compartment to the peripheral compartment and KPC is the diffusion rate constant from the peripheral compartment to the central compartment. MAWD is the median absolute weighted deviation, used as an estimate of the variance for a non-parametric distribution.

Table 4. Levofloxacin dosing regimen simulated for two fictive patients, in five different scenarios

Combinations of covariates	Patient 1 <i>Enterobacterales</i> MIC = 0.5 mg/L AUC _{24h} /MIC ≥ 125	Patient 2 <i>Streptococcus pneumoniae</i> MIC = 2 mg/L AUC _{24h} /MIC ≥ 50
Scenario 1: aGFR = 90 mL/min BSA = 1.8 m ² Serum protein = 70 g/L	PO: 750 mg every 8 h or 12 h IV: 500 mg every 8 h 750 mg every 12 h	PO and IV: 1000 mg every 8 h
Scenario 2: Scenario 1 with aGFR = 40 mL/min	PO: 250 mg every 8 h 500 mg every 12 h 750 mg every 24 h or 48 h IV: 250 mg every 8 h 500 mg every 12 h or 24 h 750 mg every 48 h	PO: 500 mg every 8 h or 12 h IV: 500 mg every 8 h or 12 h 1000 mg every 24 h or 48 h
Scenario 3: Scenario 1 with aGFR = 130 mL/min	Failure for all regimens studied to achieve a PTA ≥ 0.9	Failure for all regimens studied to achieve a PTA ≥ 0.9
Scenario 4: Scenario 1 with BSA = 2.4 m²	PO and IV: 750 mg every 8 h 1000 mg every 12 h	PO and IV: 1000 mg every 8 h
Scenario 5: Scenario 1 with serum protein = 50 g/L	PO and IV: 500 mg every 8 h 750 mg every 12 h	PO and IV: 750 mg every 8 h 1000 mg every 12 h

MIC: Minimum inhibitory concentration, AUC_{24h}: area under the curve of levofloxacin plasma concentration over 24 hours, aGFR: absolute value of glomerular filtration rate, BSA: body surface area, PO: *per os*, IV: intravenous, h: hours. In this table, only the dosage regimens that achieve a PTA of 0.9 or more are shown.

Figures

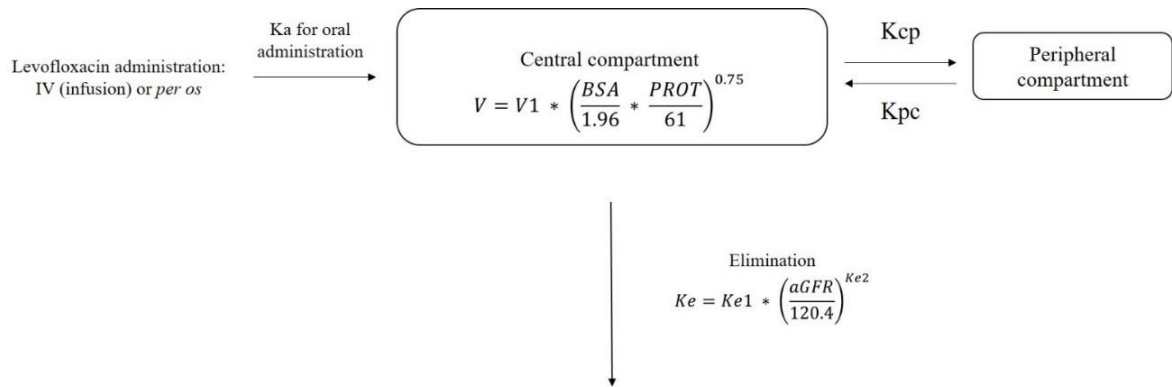


Figure 1. Final structural model for infusion or oral administration of levofloxacin. A bi-compartmental model with absolute glomerular filtration rate integrated as covariable for the constant of elimination and serum protein (PROT) and body surface area (BSA) were integrated for the central compartment volume.

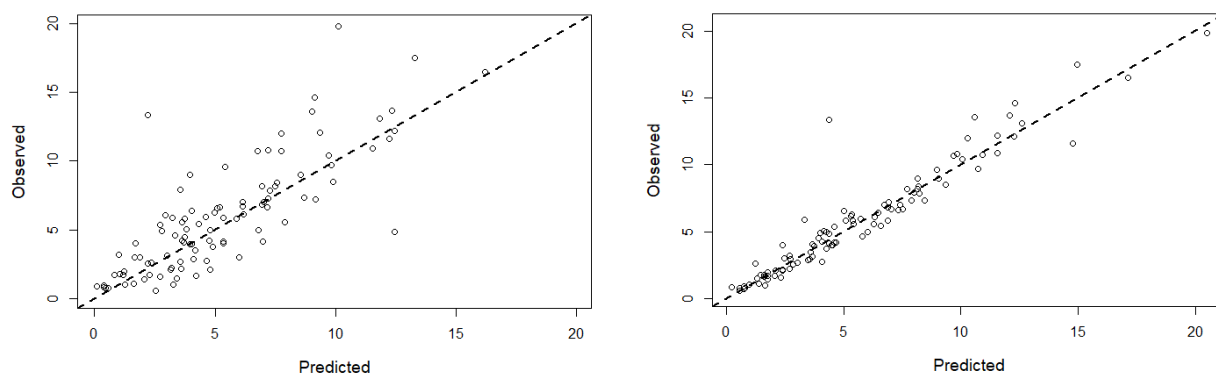


Figure 2. Observed versus population predicted (on the left) and versus individual predicted (on the right) levofloxacin concentration (in mg/L). Open circles are the observed levofloxacin concentration. The dashed line corresponds to the linear regression ($r^2 = 0,652$ for the left graph and 0.907 for the right graph).

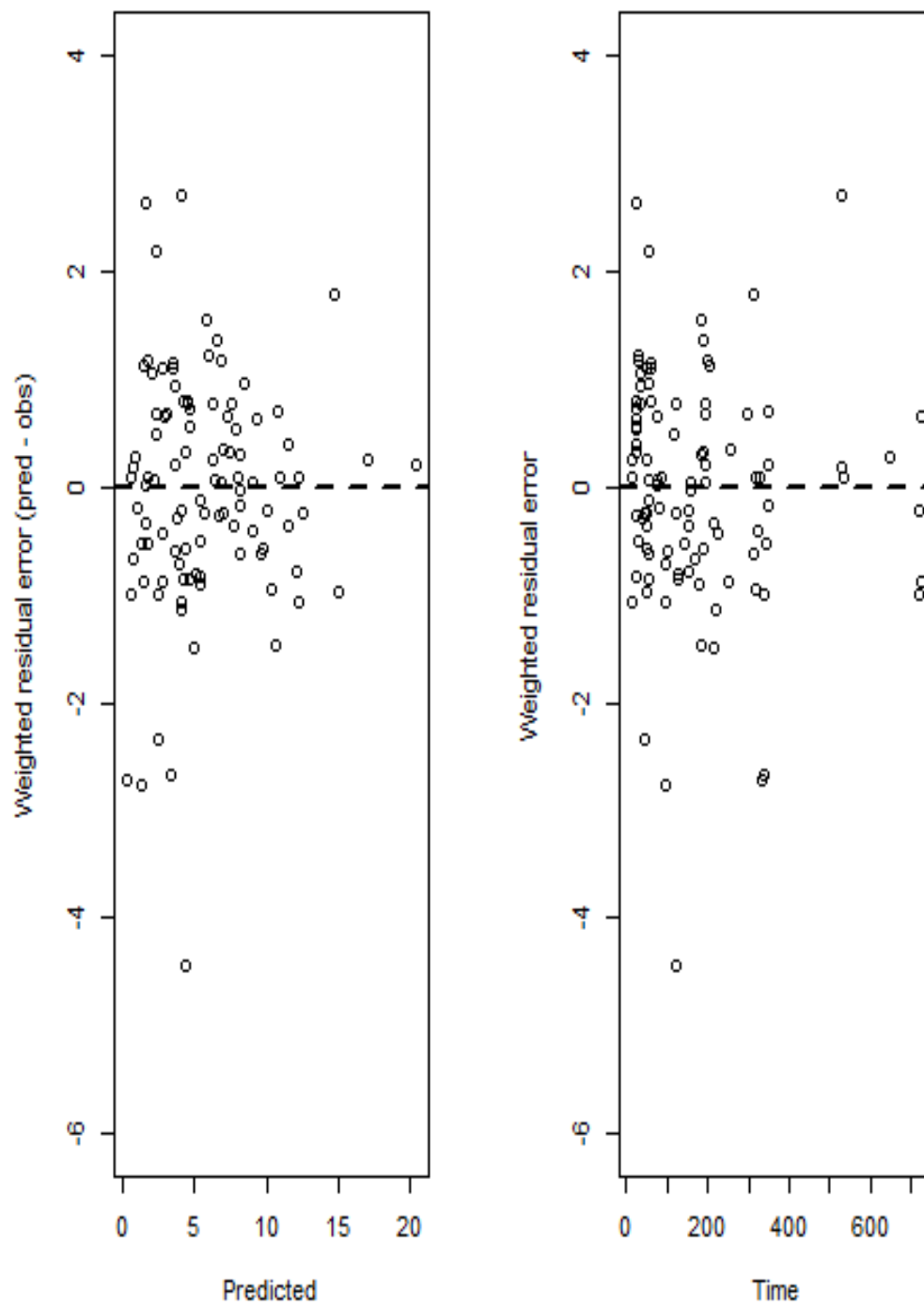


Figure 3. Weighted residual error against levofloxacin concentration predicted (left) and time (right).

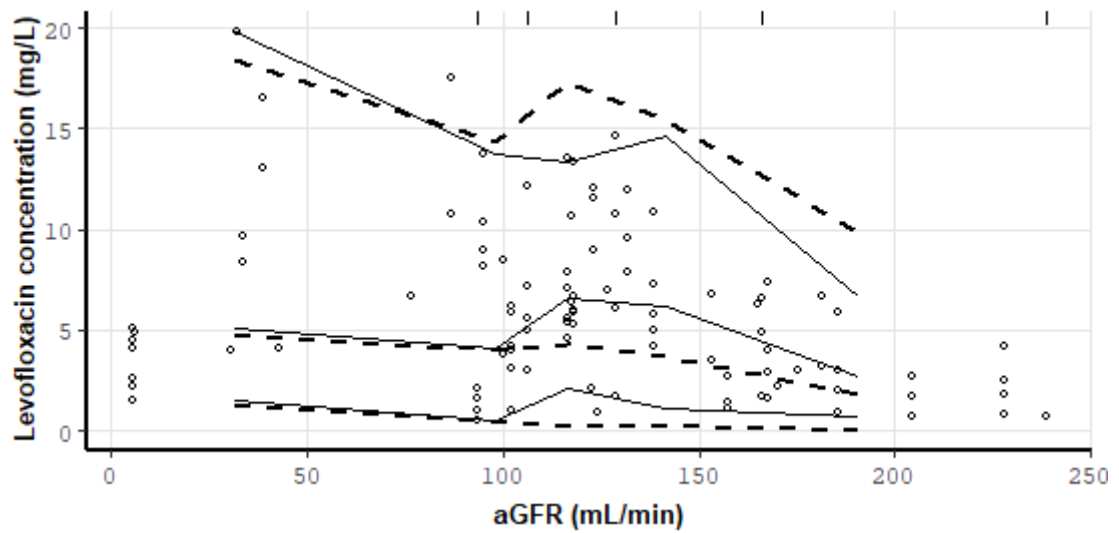


Figure 4. Visual predicted check (VPC) of levofloxacin concentration versus aGFR (absolute glomerular filtration rate). Open circles are the observed levofloxacin concentrations. The 5th, median and 95th percentiles are represented for the observed levofloxacin concentrations (solid lines) and for the simulated levofloxacin concentrations (dashed lines) respectively.

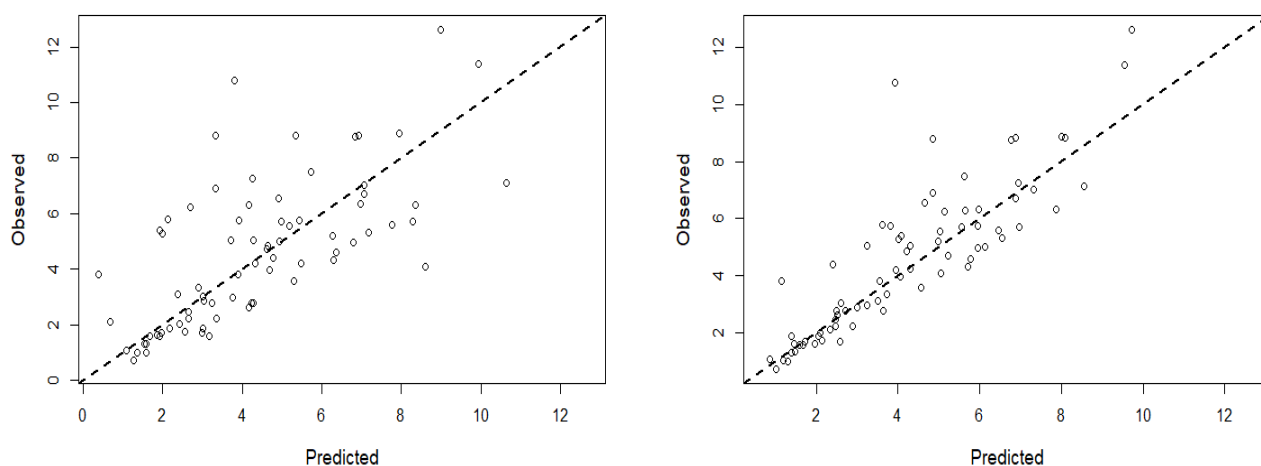


Figure 5. Observed levofloxacin concentrations (in mg/L) versus population predicted (on the left) and versus individual predicted (on the right) with the validation dataset. Open circles are the observed levofloxacin concentrations. The dashed line corresponds to the linear regression ($r^2 = 0.46$ for the population predictions and $r^2 = 0.737$ for the individual predictions).

Conclusion

Le but de cette étude était de développer un modèle en pharmacocinétique de population de la lévofloxacine et par la suite des tables d'adaptation posologique *a priori* pour cet antibiotique.

L'intérêt d'une étude de pharmacocinétique de population est d'être facilement réalisable à partir de données rétrospectives, tout en ne nécessitant pas un nombre important de dosages plasmatiques par patient. Le STP de la lévofloxacine implique d'effectuer plusieurs prélèvements afin d'ensuite calculer l' AUC_{24h} , ce qui nous a permis de recueillir suffisamment d'observations par patient pour l'étude. Le modèle bicompartimental que nous avons développé s'est avéré performant dans sa capacité à reproduire avec précision les concentrations en lévofloxacine observées.

Cette étude a utilisé une méthode non paramétrique pour la distribution des paramètres pharmacocinétiques. Avec une méthode paramétrique, on pose l'hypothèse que la distribution des paramètres pharmacocinétiques de la population étudiée suit une fonction prédéfinie, comme une distribution normale. À l'inverse, en utilisant une modélisation non paramétrique, les paramètres pharmacocinétiques sont estimés pour chaque individu de la population sans hypothèse de distribution préalable. Cette méthode possède l'avantage de pouvoir identifier plusieurs sous-populations au sein de la population étudiée, et de ne pas méconnaître des modes de distributions particuliers qui ne concernent qu'une faible minorité de patients dans la population. Cependant la modélisation non paramétrique nécessite la plupart du temps un plus grand nombre d'observations que la modélisation paramétrique pour estimer de façon précise et satisfaisante les paramètres pharmacocinétiques de la population étudiée.

Le nombre conséquent de patients inclus a permis d'identifier les paramètres influençant la pharmacocinétique de la lévofloxacine dans la population étudiée. Cette population était majoritairement composée de patients hospitalisés en service de soins intensifs. Ces patients présentent dans la majorité des cas un syndrome inflammatoire d'intensité variable et une perturbation de la fonction rénale. Cette dernière peut se manifester par une insuffisance rénale ou une hyperfiltration. Dans notre étude, la majorité des patients présentaient une clairance rénale augmentée.

Le modèle pharmacocinétique qui a été développé comprenait trois covariables, dont un marqueur reflétant la fonction d'élimination rénale. C'est la valeur absolue du débit de filtration glomérulaire (aGFR) qui était la plus performante pour simuler l'élimination rénale de la lévofloxacine, par rapport à l'estimation du DFG par la formule du CKD-Epi pondérée par une surface corporelle de $1,73 \text{ m}^2$ (eGFR). La taille des reins d'un individu étant liée à la taille elle-même de l'individu, la formule du CKD-Epi est mise en défaut lorsque qu'un patient a une

surface corporelle trop éloignée de cette valeur moyenne. Au quotidien, l'estimation du débit de filtration glomérulaire indexée par cette surface corporelle de 1,73m² reste utilisable pour deux situations cliniques : établir le stade de la maladie chronique d'un patient et comparer sa valeur de DFG par rapport aux valeurs normales. En revanche lorsque l'on veut prédire l'élimination d'un médicament c'est la valeur absolue du débit de filtration glomérulaire qu'il est préférable d'utiliser.

Une des caractéristiques de la lévofloxacin est d'avoir une très bonne diffusion dans la majorité des tissus de l'organisme. Le taux de protéines sériques et la surface corporelle ont été intégrés à l'équation du volume du compartiment central permettant au modèle de mieux reproduire la distribution de la lévofloxacin. Le taux de protéines sériques très fréquemment perturbé chez les patients hospitalisés en soins intensifs (hypoprotéïnémie) a probablement un impact sur la distribution de la molécule par modification des taux de fraction libre (diffusible dans les tissus périphériques) et liée du médicament. La surface corporelle quant à elle reflète les volumes des différents compartiments et tissus de l'organisme.

De nombreuses molécules et notamment des antibiotiques font l'objet de développement de modèle pharmacocinétique de population. Notre étude est peu différente de ces études par sa méthodologie. Les schémas posologiques proposées pour les patients à traiter par lévofloxacin sont récapitulés dans des tableaux contenant l'ensemble des scénarios envisagés (combinaisons de covariables, espèce bactérienne traitée et sa CMI) et mis à disposition des prescripteurs. Nous avons ainsi pu développer à partir de données issues du STP un outil d'adaptation posologique *a priori*.

Pour que ces recommandations de dosage puissent être validées, il faudrait envisager que les tableaux d'adaptations posologiques développés soient étudiés sur une cohorte de patients issus de soins intensifs traités par lévofloxacin. On peut ainsi séparer en deux groupes des patients traités par lévofloxacin comparables à notre population : un premier où les recommandations actuelles seraient appliquées et un second où les schémas posologiques proposés dans cette étude seraient appliqués. Le succès clinico-microbiologique ainsi que les valeurs des concentrations plasmatiques en lévofloxacin obtenues pour ces deux groupes seraient ensuite comparées pour valider ou non l'utilité de nos recommandations.

Le laboratoire de pharmacologie et toxicologie clinique du CHU de Nantes a déjà par le passé développé des nomogrammes d'adaptation de dose à partir de modèles en pharmacocinétique de population pour d'autres antibiotiques (amoxicilline et céfazoline) (76,77). Une plate-forme d'adaptation posologique intégrant ces outils, nommée Pythi-A, est en cours de développement. Les données d'adaptation *a priori* de la dose de lévofloxacin pourront y être intégrées. Ces

outils d'adaptation posologique associés au STP permettent de favoriser l'optimisation du traitement aux caractéristiques de chaque patient et s'inscrivent dans une démarche de soins individualisée et personnalisée.

Références

1. Wong RWK, Hägg U, Samaranayake L, Yuen MKZ, Seneviratne CJ, Kao R. Antimicrobial activity of Chinese medicine herbs against common bacteria in oral biofilm. A pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. juin 2010;39(6):599-605.
2. Aminov RI. A Brief History of the Antibiotic Era: Lessons Learned and Challenges for the Future. *Front Microbiol* [Internet]. 2010 [cité 12 juill 2021];1. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2010.00134/full>
3. Bassett EJ, Keith MS, Armelagos GJ, Martin DL, Villanueva AR. Tetracycline-labeled human bone from ancient Sudanese Nubia (A.D. 350). *Science*. 26 sept 1980;209(4464):1532-4.
4. Nelson ML, Dinardo A, Hochberg J, Armelagos GJ. Brief communication: Mass spectroscopic characterization of tetracycline in the skeletal remains of an ancient population from Sudanese Nubia 350-550 CE. *Am J Phys Anthropol*. sept 2010;143(1):151-4.
5. Ollivier G, Legros D. Trypanosomiase humaine Africaine: historique de la thérapeutique et ses échecs. *Tropical Medicine & International Health*. 13 janv 2002;6:855-63.
6. PubChem. Arsphenamine [Internet]. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/8774#section=2D-Structure>
7. Williams K. The introduction of 'chemotherapy' using arsphenamine – the first magic bullet. *J R Soc Med* [Internet]. 1 août 2009 [cité 12 juill 2021];102(8):343-8. Disponible sur: <https://doi.org/10.1258/jrsm.2009.09k036>
8. Jedidi H, Laverdeur C, Depierreux-Lahaye F, Beckers A. RMLG - ACCES A L'ARTICLE :UNE PETITE HISTOIRE DE LA SYPHILIS. LA MALADIE à TRAVERS L'ART ET L'ARTISTE [Internet]. *Revue Médicale De Liège*. [cité 15 sept 2021]. Disponible sur: https://www.rmlg.ulg.ac.be/aboel.php?num_id=3026&langue=FR

9. PubChem. Prontosil [Internet]. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/66895#section=2D-Structure>
10. PubChem. Sulfanilamide [Internet]. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5333#section=2D-Structure>
11. Fleming A. On the Antibacterial Action of Cultures of a *Penicillium*, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B. influenzae*. *Br J Exp Pathol* [Internet]. juin 1929 [cité 12 juill 2021];10(3):226-36. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2048009/>
12. Chain E, Florey HW, Gardner AD, Heatley NG, Jennings MA, Orr-Ewing J, et al. THE CLASSIC: Penicillin as a Chemotherapeutic Agent. *Clinical Orthopaedics and Related Research®* [Internet]. oct 2005 [cité 12 juill 2021];439:23-6. Disponible sur: https://journals.lww.com/clinorthop/Fulltext/2005/10000/THE_CLASSIC__Penicillin__as_a_Chemotherapeutic.7.aspx
13. PubChem. Penicillin G [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5904>
14. Davies J. Where have All the Antibiotics Gone? *Can J Infect Dis Med Microbiol* [Internet]. 2006 [cité 12 juill 2021];17(5):287-90. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2095086/>
15. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Current Opinion in Microbiology* [Internet]. 1 oct 2019 [cité 12 juill 2021];51:72-80. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1369527419300190>
16. Bisacchi GS. Origins of the Quinolone Class of Antibacterials: An Expanded “Discovery Story”: Miniperspective. *J Med Chem* [Internet]. 25 juin 2015 [cité 5 mai 2021];58(12):4874-82. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm501881c>
17. PubChem. Flumequine [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3374>
18. Ball P. Quinolone generations: natural history or natural selection? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 1 juill 2000 [cité 15 sept 2021];46(suppl_3):17-24. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jac.a020889>

19. Van Bambeke F, Michot J-M, Van Eldere J, Tulkens PM. Quinolones in 2005: an update. *Clin Microbiol Infect.* avr 2005;11(4):256-80.
20. Fm W, Kg N. Fluoroquinolone antimicrobial agents in the treatment of prostatitis and recurrent urinary tract infections in men. *Curr Urol Rep* [Internet]. 1 août 2004 [cité 30 mai 2021];5(4):309-16. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/MED/15260935>
21. Domagala JM. Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. *J Antimicrob Chemother.* avr 1994;33(4):685-706.
22. PubChem. Levofloxacin [Internet]. [cité 17 sept 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/149096>
23. Drlica K, Zhao X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiology and molecular biology reviews : MMBR* [Internet]. 1997 [cité 7 mai 2021];61(3):377-92. Disponible sur: <https://asm.org/content/61/3/377>
24. Kato J, Nishimura Y, Imamura R, Niki H, Hiraga S, Suzuki H. New topoisomerase essential for chromosome segregation in *E. coli*. *Cell* [Internet]. 19 oct 1990 [cité 7 juill 2021];63(2):393-404. Disponible sur: [https://www.cell.com/cell/abstract/0092-8674\(90\)90172-B](https://www.cell.com/cell/abstract/0092-8674(90)90172-B)
25. Mitscher LA. Bacterial topoisomerase inhibitors: quinolone and pyridone antibacterial agents. *Chem Rev.* févr 2005;105(2):559-92.
26. Hooper DC. Mode of Action of Fluoroquinolones. *Drugs* [Internet]. 1 oct 1999 [cité 25 mai 2021];58(2):6-10. Disponible sur: <https://doi.org/10.2165/00003495-199958002-00002>
27. Drlica K, Malik M, Kerns RJ, Zhao X. Quinolone-Mediated Bacterial Death. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. févr 2008 [cité 24 mai 2021];52(2):385-92. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2224783/>
28. Dwyer DJ, Kohanski MA, Hayete B, Collins JJ. Gyrase inhibitors induce an oxidative damage cellular death pathway in *Escherichia coli*. *Mol Syst Biol* [Internet]. 13 mars 2007 [cité 16 sept 2021];3:91. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1847949/>
29. Kohanski MA, Dwyer DJ, Collins JJ. How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. juin 2010 [cité 9 sept 2021];8(6):423-35. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrmicro2333>

30. Aldred KJ, Kerns RJ, Osheroff N. Mechanism of Quinolone Action and Resistance. *Biochemistry* [Internet]. 18 mars 2014 [cité 9 juin 2021];53(10):1565-74. Disponible sur: <https://doi.org/10.1021/bi5000564>
31. Christian Chidiac pour le Groupe de Travail de la SPILF. Mise au point sur le bon usage des fluoroquinolones administrées par voie systémique chez l'adulte (ciprofloxacin, lévofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, péfloxacin) [Internet]. *INFECTIOLOGIE.com*. [cité 15 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/fr/recommandations.html>
32. Haut Conseil de la Santé Publique. Tuberculoses à bacilles résistants : diagnostic et prise en charge [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 déc [cité 18 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=485>
33. Blaser J, Stone BB, Groner MC, Zinner SH. Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [Internet]. 1 juill 1987 [cité 23 mai 2021];31(7):1054-60. Disponible sur: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.31.7.1054>
34. Drusano GL, Johnson DE, Rosen M, Standiford HC. Pharmacodynamics of a fluoroquinolone antimicrobial agent in a neutropenic rat model of *Pseudomonas* sepsis. *Antimicrob Agents Chemother*. mars 1993;37(3):483-90.
35. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. mai 1993;37(5):1073-81.
36. Zelenitsky SA, Ariano RE. Support for higher ciprofloxacin AUC₂₄/MIC targets in treating Enterobacteriaceae bloodstream infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 1 août 2010 [cité 25 avr 2021];65(8):1725-32. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/jac/dkq211>
37. Lister PD, Sanders CC. Pharmacodynamics of levofloxacin and ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 1 janv 1999 [cité 18 mai 2021];43(1):79-86. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/jac/43.1.79>

38. Ambrose PG, Grasela DM, Grasela TH, Passarell J, Mayer HB, Pierce PF. Pharmacodynamics of Fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* in Patients with Community-Acquired Respiratory Tract Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [Internet]. 1 oct 2001 [cité 25 avr 2021];45(10):2793-7. Disponible sur: <https://aac.asm.org/content/45/10/2793>
39. Drusano GL, Preston SL, Fowler C, Corrado M, Weisinger B, Kahn J. Relationship between Fluoroquinolone Area under the Curve:Minimum Inhibitory Concentration Ratio and the Probability of Eradication of the Infecting Pathogen, in Patients with Nosocomial Pneumonia. *The Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 1 mai 2004 [cité 25 avr 2021];189(9):1590-7. Disponible sur: <https://doi.org/10.1086/383320>
40. Cazzola M, Matera MG, Donnarumma G, Tufano MA, Sanduzzi A, Marchetti F, et al. Pharmacodynamics of Levofloxacin in Patients With Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis. *CHEST* [Internet]. 1 oct 2005 [cité 25 avr 2021];128(4):2093-8. Disponible sur: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(15\)52608-1/abstract](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(15)52608-1/abstract)
41. Cojutti PG, Ramos-Martin V, Schiavon I, Rossi P, Baraldo M, Hope W, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Levofloxacin in Acutely Hospitalized Older Patients with Various Degrees of Renal Function. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [Internet]. 1 mars 2017 [cité 25 avr 2021];61(3). Disponible sur: <https://aac.asm.org/content/61/3/e02134-16>
42. Collège Nationale de Pharmacologie Médicale. Etapes du devenir du médicament [Internet]. [Pharmacomedicale.org](https://pharmacomedicale.org). [cité 7 juin 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament>
43. Collège Nationale de Pharmacologie Médicale. Quinolones [Internet]. [Pharmacomedicale.org](https://pharmacomedicale.org). Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/quinolones>
44. Chien SC, Rogge MC, Gisclon LG, Curtin C, Wong F, Natarajan J, et al. Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500-milligram oral or intravenous doses. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. oct 1997 [cité 25 mai 2021];41(10):2256-60. Disponible sur: <http://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.41.10.2256>

45. Sörgel F, Jaehde U, Naber K, Stephan U. Pharmacokinetic disposition of quinolones in human body fluids and tissues. *Clin Pharmacokinet*. 1989;16 Suppl 1:5-24.
46. Turnidge J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Drugs*. 1999;58 Suppl 2:29-36.
47. Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet*. févr 1997;32(2):101-19.
48. Davis R, Bryson HM. Levofloxacin. *Drugs* [Internet]. 1 avr 1994 [cité 30 mai 2021];47(4):677-700. Disponible sur: <https://doi.org/10.2165/00003495-199447040-00008>
49. Brion N, Lessana A, Mosset F, Lefevre JJ, Montay G. Penetration of pefloxacin in human heart valves. *J Antimicrob Chemother*. avr 1986;17 Suppl B:89-92.
50. Couraud L, Fourtillan JB, Saux MC, Bryskier A, du Laurier MV. Diffusion of Ofloxacin into Human Lung Tissue. *Drugs* [Internet]. 1 oct 1987 [cité 31 mai 2021];34(1):37-8. Disponible sur: <https://doi.org/10.2165/00003495-198700341-00009>
51. Capitano B, Mattoes HM, Shore E, O'Brien A, Braman S, Sutherland C, et al. Steady-State Intrapulmonary Concentrations of Moxifloxacin, Levofloxacin, and Azithromycin in Older Adults. *CHEST* [Internet]. 1 mars 2004 [cité 30 mai 2021];125(3):965-73. Disponible sur: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(15\)31933-4/abstract](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(15)31933-4/abstract)
52. Thabit AK, Fatani DF, Bamakhrama MS, Barnawi OA, Basudan LO, Alhejaili SF. Antibiotic penetration into bone and joints: An updated review. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 1 avr 2019 [cité 31 mai 2021];81:128-36. Disponible sur: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(19\)30069-4/abstract](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(19)30069-4/abstract)
53. E B, B A. [Diffusion in bone tissue of antibiotics]. *Presse medicale* (Paris, France : 1983) [Internet]. 18 déc 1999 [cité 31 mai 2021];28(40). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10636023/>
54. Rimmelé T, Boselli E, Breilh D, Djabarouti S, Bel JC, Guyot R, et al. Diffusion of levofloxacin into bone and synovial tissues. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 1 mars 2004 [cité 31 mai 2021];53(3):533-5. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/jac/dkh110>

55. Bergeron MG, Thabet M, Roy R, Lessard C, Foucault P. Norfloxacin penetration into human renal and prostatic tissues. *Antimicrob Agents Chemother.* août 1985;28(2):349-50.
56. Van Bambeke F, Tulkens PM. Pharmacodynamie des antibiotiques dans le LCR : principes et conséquences (facteurs prédictifs d'efficacité). *Médecine et Maladies Infectieuses* [Internet]. 1 juill 2009 [cité 30 mai 2021];39(7):483-92. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X09001127>
57. Collège des Universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT). Antiinfectieux : Lévoﬂoxacine - ePOPI [Internet]. ePOPI Maladies Infectieuses et Tropicales. Guide de traitement - Référence pour une bonne pratique médicale. [cité 17 sept 2021]. Disponible sur: https://www.epopi.fr/?page=fiche&id=70&cat_id=392
58. Ball P, Mandell L, Niki Y, Tillotson G. Comparative tolerability of the newer fluoroquinolone antibacterials. *Drug Saf.* nov 1999;21(5):407-21.
59. Shimoda K. Mechanisms of quinolone phototoxicity. *Toxicol Lett.* 28 déc 1998;102-103:369-73.
60. Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé. Information de sécurité - ANSM Antibiotiques de la famille des fluoroquinolones administrés par voie systémique et inhalée : risque de régurgitation/insuffisance des valves cardiaques [Internet]. ANSM. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/antibiotiques-de-la-famille-des-fluoroquinolones-administres-par-voie-systemique-et-inhalee-risque-de-regurgitation-insuffisance-des-valves-cardiaques>
61. Saint F, Salomon L, Cicco A, De A, Taille L, Chopin D, et al. Les tendinopathies liées aux fluoroquinolones: les sujets à risque, les mécanismes physiopathologiques incriminés, la prise en charge thérapeutique. 1 janv 2001;11:1331-4.
62. Revue médicale suisse, C/O Médecine et Hygiène, Chemin de la Mousse 46, 1225 Chêne-Bourg, Suisse. Allergies et effets indésirables dus aux fluoroquinolones [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-469/allergies-et-effets-indesirables-dus-aux-fluoroquinolones>
63. Carbon C. Comparison of side effects of levofloxacin versus other fluoroquinolones. *Chemotherapy.* 2001;47 Suppl 3:9-14; discussion 44-48.

64. CRAT - Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, Hôpital Armand Trousseau, 26 avenue du Docteur Arnold Netter, 75012 PARIS. Fluoroquinolones - Grossesse et allaitement [Internet]. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. [cité 6 juin 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=491
65. CRAT - Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, Hôpital Armand Trousseau, 26 avenue du Docteur Arnold Netter, 75012 PARIS. Ciprofloxacine - Grossesse et allaitement [Internet]. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. [cité 6 juin 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=379
66. Wise BL, Peloquin C, Choi H, Lane NE, Zhang Y. Impact of age, sex, obesity, and steroid use on quinolone-associated tendon disorders. *Am J Med.* déc 2012;125(12):1228.e23-1228.e28.
67. Davies BI, Maesen FP. Drug interactions with quinolones. *Rev Infect Dis.* août 1989;11 Suppl 5:S1083-1090.
68. Dalhoff A. Global fluoroquinolone resistance epidemiology and implications for clinical use. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2012;2012:976273.
69. de Lastours V, Chau F, Roy C, Larroque B, Fantin B. Emergence of quinolone resistance in the microbiota of hospitalized patients treated or not with a fluoroquinolone. *J Antimicrob Chemother.* déc 2014;69(12):3393-400.
70. Claus BOM, Hoste EA, Colpaert K, Robays H, Decruyenaere J, De Waele JJ. Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy. *J Crit Care.* oct 2013;28(5):695-700.
71. Collège Nationale de Pharmacologie Médicale. Paramètres pharmacocinétiques [Internet]. Pharmacomédicale.org. [cité 18 juill 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/38-parametres-pharmacocinetiques>
72. Mould DR, Upton RN. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development—Part 2: Introduction to Pharmacokinetic Modeling Methods. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* [Internet]. avr 2013 [cité 18 juill

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3636497/>

73. Aarons L. Population pharmacokinetics: theory and practice. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. déc 1991 [cité 19 juill 2021];32(6):669-70. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1368544/>

74. R Core Team 2018. R: A Language and Environment for Statistical Computing. [Internet]. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: <https://www.gbif.org/fr/tool/81287/r-a-language-and-environment-for-statistical-computing>

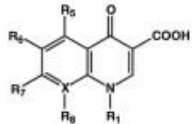
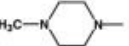
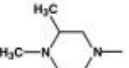
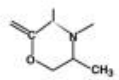
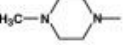
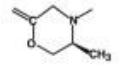
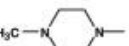
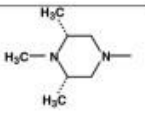
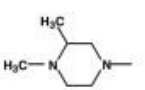
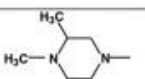
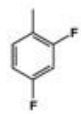
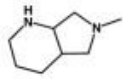
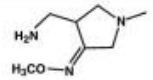
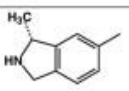
75. Neely MN, van Guilder MG, Yamada WM, Schumitzky A, Jelliffe RW. Accurate Detection of Outliers and Subpopulations With Pmetrics, a Nonparametric and Parametric Pharmacometric Modeling and Simulation Package for R. *Therapeutic Drug Monitoring* [Internet]. août 2012 [cité 25 août 2021];34(4):467-76. Disponible sur: https://journals.lww.com/drug-monitoring/Abstract/2012/08000/Accurate_Detection_of_Outliers_and_Subpopulations.16.aspx

76. Bellouard R, Deschanvres C, Deslandes G, Dailly É, Asseray N, Jolliet P, et al. Population Pharmacokinetic Study of Cefazolin Dosage Adaptation in Bacteremia and Infective Endocarditis Based on a Nomogram. *Antimicrob Agents Chemother*. oct 2019;63(10):e00806-19.

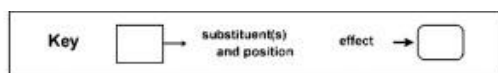
77. Rambaud A, Gaborit BJ, Deschanvres C, Le Turnier P, Lecomte R, Asseray-Madani N, et al. Development and validation of a dosing nomogram for amoxicillin in infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother*. 1 oct 2020;75(10):2941-50.

Annexes

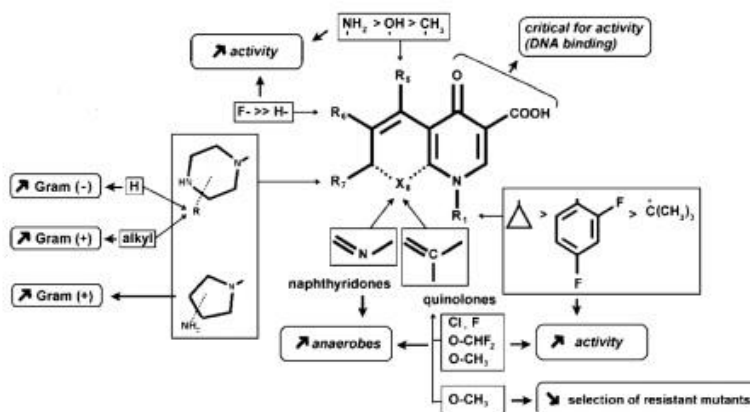
Annexe 1. Récapitulatif des radicaux ajoutés sur chaque fluoroquinolones (19).

							
generation	drug [orig. ref./patent[]]	X	R ₈	R ₁	R ₅	R ₆	R ₇
1	nalidixic acid [283;284]	N		-CH ₂ -CH ₃	H	H	-CH ₃
2a	norfloxacin [285;287]	C	H	-CH ₂ -CH ₃	H	F	
	pefloxacin [288;289]	C	H	-CH ₂ -CH ₃	H	F	
	lomefloxacin [290;291]	C	F	-CH ₂ -CH ₃	H	F	
	ciprofloxacin [292;294]	C	H		H	F	
	ofloxacin [295;296]				H	F	
	levofloxacin [297;298]				H	F	
2b	sparfloxacin [299;300]	C	F		-NH ₂	F	
	grepafloxacin [301;302]	C	H		-CH ₃	F	
3a	gatifloxacin [303;304]	C	-O-CH ₃		H	F	
	trovafloxacin [305;306]	N			H	F	
	moxifloxacin [307;308]	C	-O-CH ₃		H	F	
3b	gemifloxacin [309;310]	N			H	F	
4	garenoxacin [311;312]	C	-O-CHF ₂		H	H	

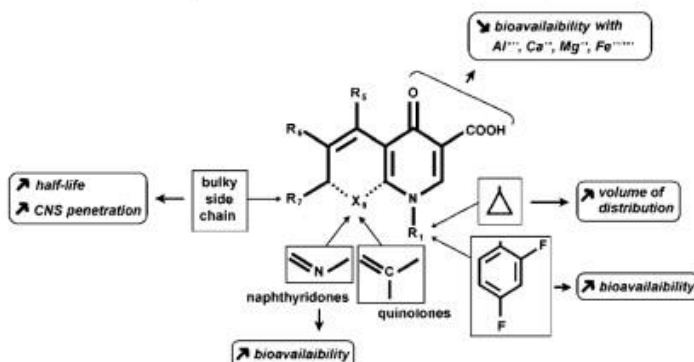
Annexe 2. Récapitulatif de la relation entre les radicaux ajoutés au pharmacophore de base des fluoroquinolones et leurs impacts sur l'activité antibactérienne, la pharmacocinétique et la toxicité (19).



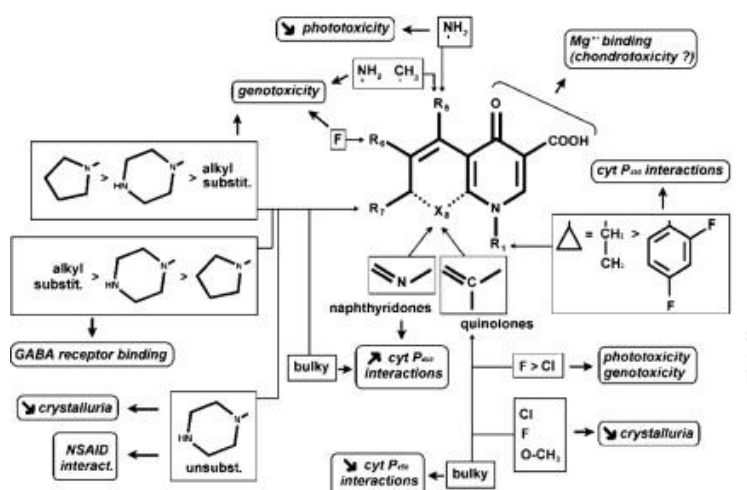
Structure-activity relationships



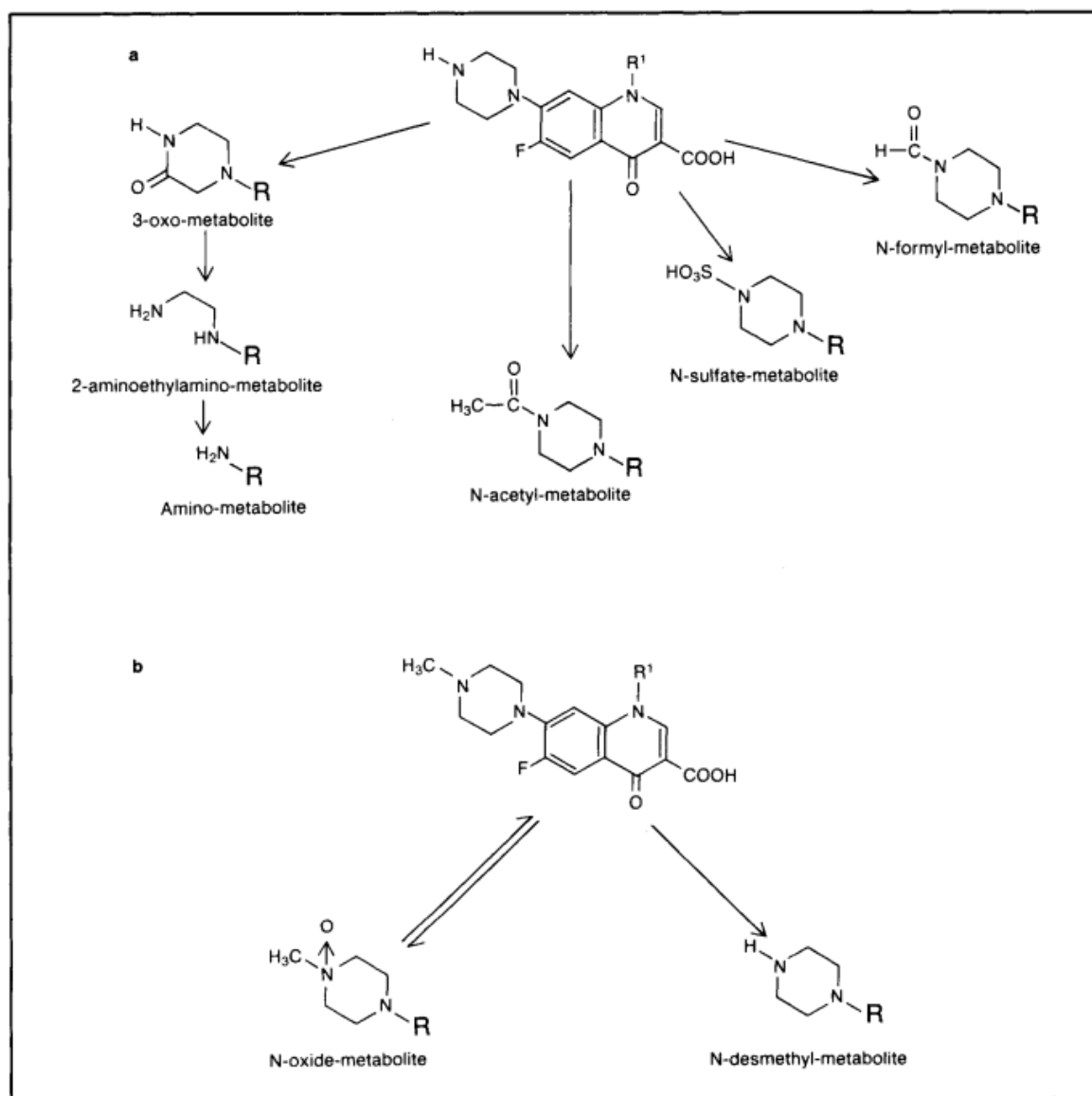
Structure-pharmacokinetics relationships



Structure-toxicity relationships



Annexe 3 : Principales voies métaboliques hépatiques des quinolones (45).



Principale voie métabolique des quinolones. Pour une quinolone non N-méthylée (a) et une quinolone N-méthylée en position 7-pipérazinyle. Abréviations utilisées : R = noyau, R' = alkyle, fluoroalkyle, fluorophényle, cyclopropyle

Annexe 4. Paramètres pharmacocinétiques des fluoroquinolones (46).

Agent	Usual dosage schedule	% Oral bioavailability ^a	C _{max} (mg/L) ^b	t _{1/2β} (h)	AUC ₂₄ (mg/L • h) ^c	Volume of distribution (L/kg) ^d	Protein binding (%)	% Metabolised ^{a,e}	Reference
Balofloxacin	200mg daily	NA	2.2	7.8	17.1	2.0	NA	NA	2
Ciprofloxacin	500mg bid	70-85	2.5	4.0	25.8	3.4	35	10	3
Ciprofloxacin	750mg bid	70-85	3.3	4.2	35.2	3.7	35	10	3
Cinafloxacin	200mg daily	80-98	1.3	5.7	9.9	2.1	50-60	NA	4
Difloxacin	400mg daily	NA	4.1	27.1	165.6	8.0	42	20	5
Enoxacin	400mg bid	90	2.7	5.2	32.2	2.7	43	15	6
Fleroxacin	400mg daily	96	5.1	9.2	59.6	1.3	23	10	7
Gatifloxacin	400mg daily	NA	3.4	8.4	32.4	2.2	20	<1	8
Grepafloxacin	400mg daily	90	0.9	11.7	11.4	7.5	50	60	9
Grepafloxacin	600mg daily	90	1.4	12.7	19.8	7.0	50	60	9
Levofloxacin	500mg daily	85-95	5.2	7.4	61.1	1.5	24-38	5	10
Lomefloxacin	400mg daily	95	2.9	6.7	24.9	2.1	10	5-8	11
Moxifloxacin	400mg daily	86	2.5	13.1	26.9	3.5	30-45	10	12
Norfloxacin	400mg bid	80	1.3	5.1	14.8	6.1	15	10-20	13,14
Ofloxacin	200mg bid	85-95	2.2	5.6	29.2	1.6	8-30	5-10	17
Ofloxacin	400mg bid	85-95	4.5	4.6	55.3	1.3	8-30	5-10	18
Pefloxacin	400mg bid	83	5.1	10.6	113.0	1.5	25	55-85	15
Rufloxacin	400mg daily	50	4.3	29.8	154.0	1.6	60	2-4	16
Sitafoxacin	100mg bid	NA	1.0	5.0	11.1	2.0	NA	NA	19
Sparfloxacin	400mg loading, 200mg daily	40-60	0.6	3.8	16.4	8.3	45	40	20
Tosufloxacin	102mg tid ^f	NA	0.4	2.3	8.4	2.3	NA	NA	21
Trovafoxacin	200mg daily	70-90	2.2	11.3	30.4	1.4	70	>11	22

a From Bergen.^[1]

b For first dose.

c AUC₂₄ at steady state calculated as equivalent to AUC_∞ for single dose multiplied by number of daily doses.

d Vd calculated from other data by formula: Vd = dose • t_{1/2β}/Ln(2)/AUC_∞.

e As estimated by percentage of metabolites excreted in urine.

f As tosufloxacin tosylate 150mg.

AUC₂₄ = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours postdose; C_{max} = maximum plasma concentrations; bid = twice daily; NA = data not available; t_{1/2β} = elimination half-life; tid = 3 times daily.

NOM : ENARD**Prénom : Emmanuel, Élie, André**

Titre de la thèse : Individualisation du traitement par lévofloxacine : utilisation d'un modèle en pharmacocinétique de population pour optimiser l'atteinte des cibles pharmacodynamiques chez les patients adultes

Résumé de la thèse : La lévofloxacine est une fluoroquinolone dotée d'un large spectre d'action et qui est prescrite pour de nombreux types d'infections bactériennes. Ce travail avait comme objectifs d'étudier la pharmacocinétique de la lévofloxacine à partir de dosages réalisés au CHU de Nantes chez des patients issus pour la majorité de services de soins intensifs, en utilisant une méthode de modélisation non paramétrique en pharmacocinétique de population, puis de développer des tableaux proposant des schémas posologiques à utiliser. Au total, 175 dosages plasmatiques provenant de 39 patients ont été étudiés. Un modèle bicompartimental a été développé, avec la valeur absolue du débit de filtration glomérulaire (aGFR) comme covariable de la constante d'élimination, la surface corporelle (BSA) et le taux sérique de protéines comme covariables du volume du compartiment central. Des tableaux d'adaptation posologique *a priori* en fonction des combinaisons possibles de covariables et de la cible pharmacodynamique de la souche bactérienne à traiter ont été développés, allant dans le sens d'une démarche de soins personnalisée et individualisée à chaque patient.

MOTS CLÉS : LÉVOFLOXACINE ; INFECTION BACTÉRIENNE ; SOINS INTENSIFS ; PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION ; MODÉLISATION NON PARAMÉTRIQUE ; ADAPTATION POSOLOGIQUE

JURY

PRÉSIDENT :	Madame le professeur Nathalie CAROFF
DIRECTEUR DE THÈSE :	Monsieur le docteur Ronan BELLOUARD
ASSESEURS:	Monsieur le professeur David BOUTOILLE
	Monsieur le docteur Matthieu GRÉGOIRE

Adresse de l'auteur :

35 Rue des Grands Noëls
44230 Saint Sébastien sur Loire
France