

Journée EcoAntibio – GTV Occitanie

Traiter vite, fort, et longtemps, est-ce toujours d'actualité ?

Alain Bousquet-Mélou

Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

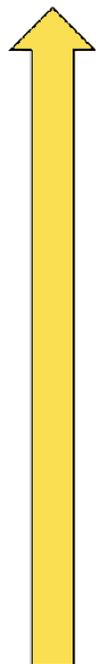
ENV Toulouse – 10 octobre 2017

Antibiothérapie raisonnée : quels objectifs ?

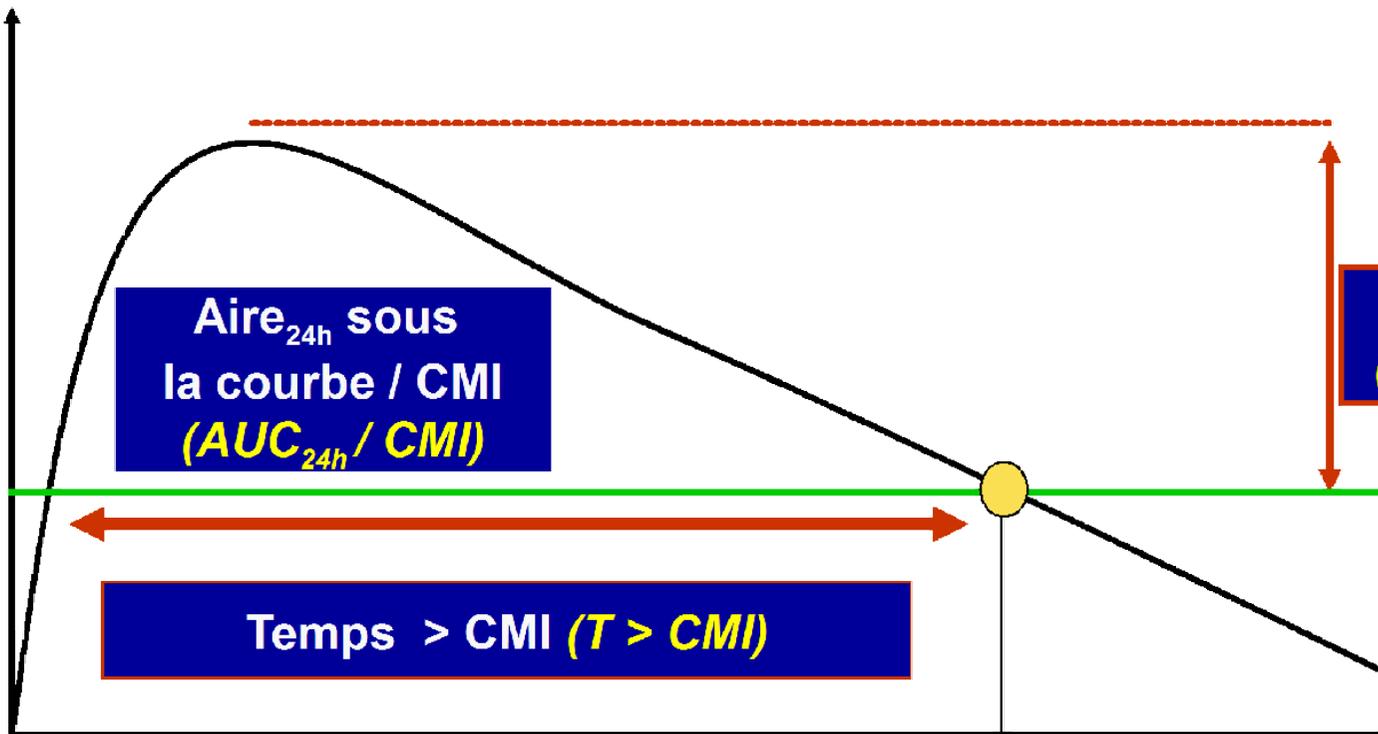
1. **Efficacité maximale contre les bactéries pathogènes**
2. **Minimiser l'émergence et la sélection des résistances bactériennes**
 - **Pour les pathogènes cibles** : enjeux d'efficacité / santé animale
 - **Pour les bactéries non cibles**: enjeux de santé humaine
 - **Bactéries zoonotiques**
 - **Flores commensales des animaux (réservoirs de gènes de résistance)**

Les indices d'efficacité des antibiotiques

Intensité



concentrations



Aire_{24h} sous la courbe / CMI
(AUC_{24h} / CMI)

Temps > CMI (T > CMI)

Pic / CMI
(Cmax / CMI)

CMI



Durée

Temps

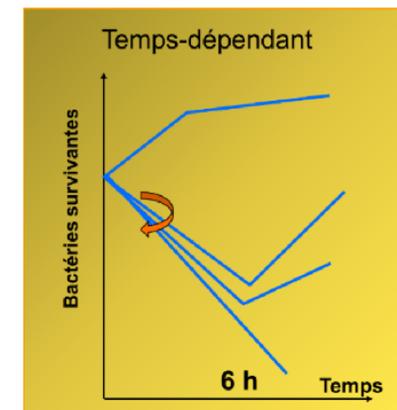
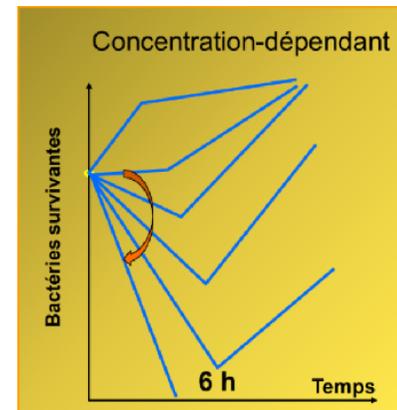


Tableau récapitulatif: les indices prédictifs de l'efficacité dépendent de la famille d'antibiotique et du type d'activité antibactérienne

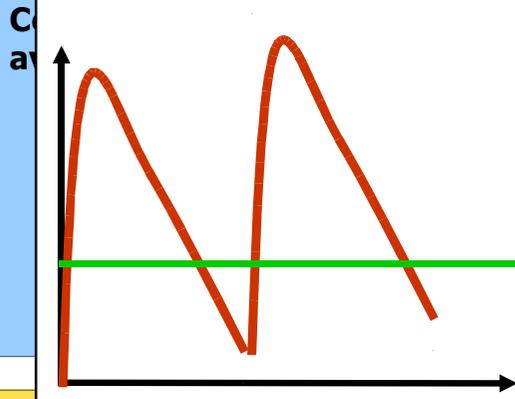
Action antibactérienne	Famille d'antibiotique	Antibiotique	Indice PK-PD corrélé avec l'action antibactérienne
Concentration-dépendante, avec EPA significatif	Aminoglycosides	Streptomycine, Neomycine, Gentamicine, Amikacine, Tobramycine	C_{max}/MIC
	Fluoroquinolones	Enrofloxacin, Danofloxacin, Marbofloxacin, Difloxacin, Ibafoxacin	AUC/MIC C_{max}/MIC
	Nitroimidazoles	Metronidazole	AUC/MIC C_{max}/MIC
	Polymyxines	Colistine	AUC/MIC
Temps-dépendante, avec ou sans EPA	Penicillines	Benzylpenicilline, Cloxacilline, Ampicilline, Amoxicilline, Carbenicilline	$T > MIC$
	Cephalosporines	Ceftiofur, Cefalexine, Cefapirine	$T > MIC$
	Macrolides & triamilides	Tilvalosine, Tylosine, Erythromycine, Tilmicosine, Tulathromycine	$T > MIC$ or (AUC/MIC)
	Lincosamides	Clindamycine	$T > MIC$
	Phenicolés	Chloramphenicol, Florphenicol	$T > MIC$
	Sulfonamides	Sulfadoxine, Sulfadiazine	$T > MIC$
	Diaminopyrimidines	Trimethoprime	$T > MIC$
A la fois Temps- et Concentration-dépendante	Tetracyclines	Oxytetracycline, Chlortetracycline, Doxycycline	AUC/MIC
	Ketolides	Azithromycine, Clarithromycine	AUC/MIC
	Glycopeptides	Vancomycine	AUC/MIC

EPA = Effet post-antibiotique

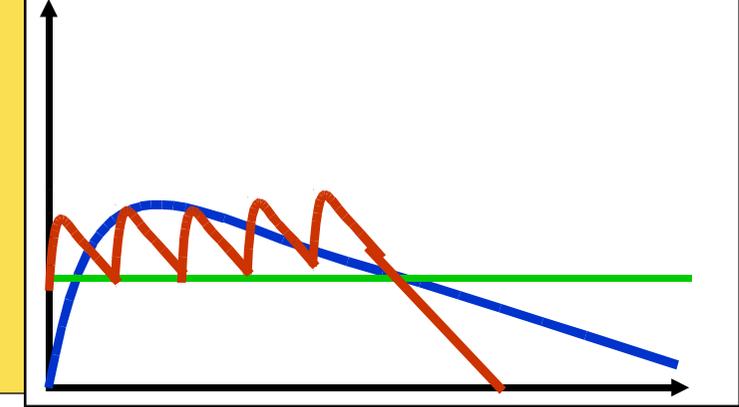
Schémas d'administration

Action antibactérienne

-PD corrélé avec antibactérienne



Temps-dépendante, avec ou sans EPA



A la fois Temps- et Concentration-dépendante

Aminoglycosides	Streptomycine, Neomycine, Gentamicine, Amikacine, Tobramycine	C_{max}/MIC
Fluoroquinolones	Enrofloxacin, Marbofloxacin	<p>Doses journalières élevées / en une fois Qui peuvent être espacées</p>
Nitroimidazoles	Metronidazole	
Polymixins	Colistiméthate	
Penicillines	Benzylpenicilline, Cloxacilline, Ampicilline, Amoxicilline, Carbenicilline	
Fluoroquinolones	Ceftiofur, Cefepime	<p>Doses journalières fractionnées / perfusion ou (Très) longue-action</p>
Fluoroquinolones	Tilvalosine, Tilmicosine	
Clindamycine	Clindamycine	
Chloramphenicol	Chloramphenicol	
Sulfadoxine	Sulfadoxine	<p>$T > MIC$</p>
Triméthoprime	Triméthoprime	
Tétracyclines	Oxytétracycline, Chlortétracycline, Doxycycline	
Ketolides	Azithromycine, Clarithromycine	AUC/MIC
Glycopeptides	Vancomycine	AUC/MIC

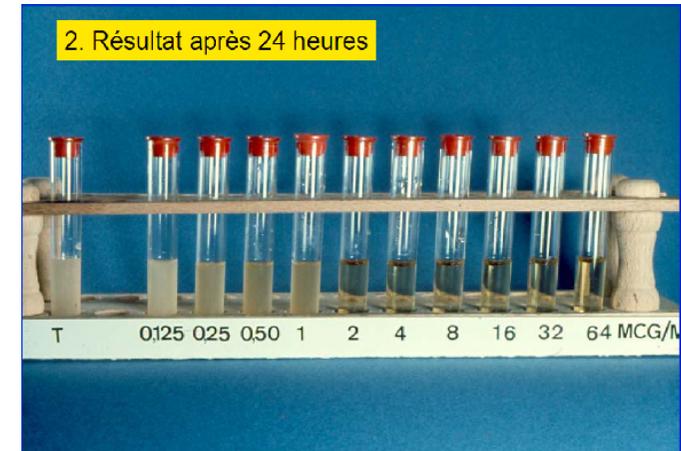
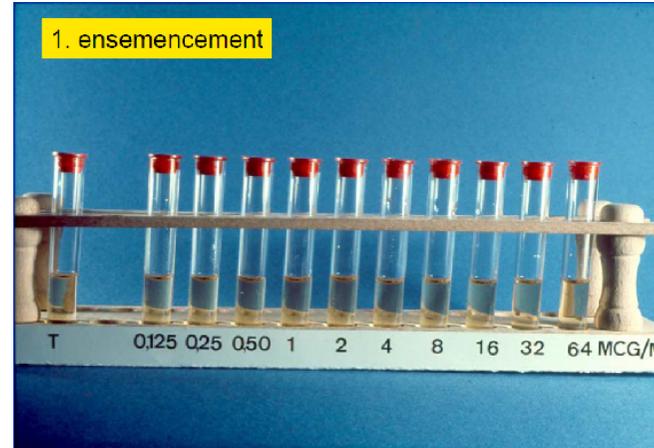
Antibiothérapie raisonnée : quels objectifs ?

1. **Efficacité maximale contre les bactéries pathogènes**
2. **Minimiser l'émergence et la sélection des résistances bactériennes**
 - **Pour les pathogènes cibles : enjeux d'efficacité / santé animale**

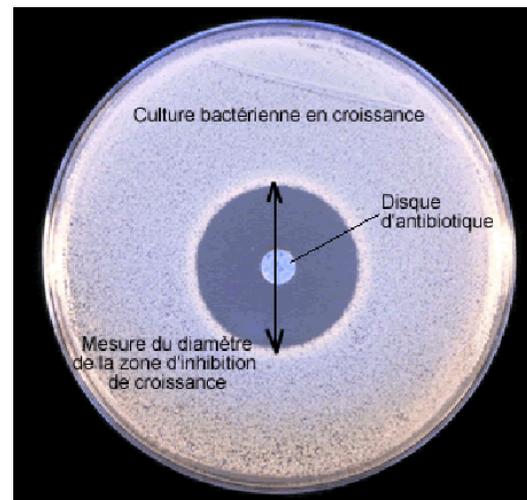
Posologies et sensibilité aux antibiotiques

Mesures *in vitro* de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques

Concentrations minimales inhibitrices (CMI)

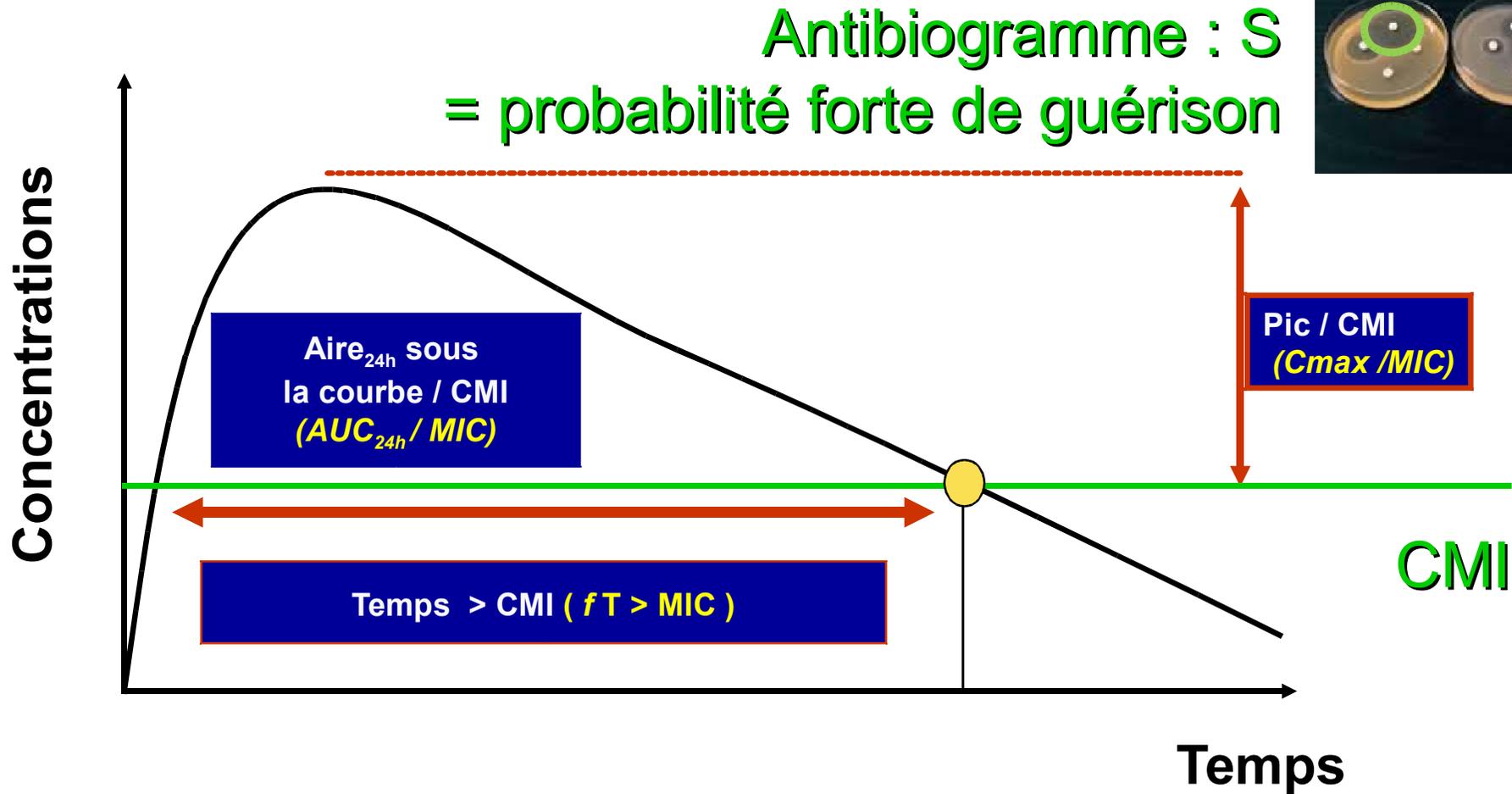


Diamètres d'inhibition



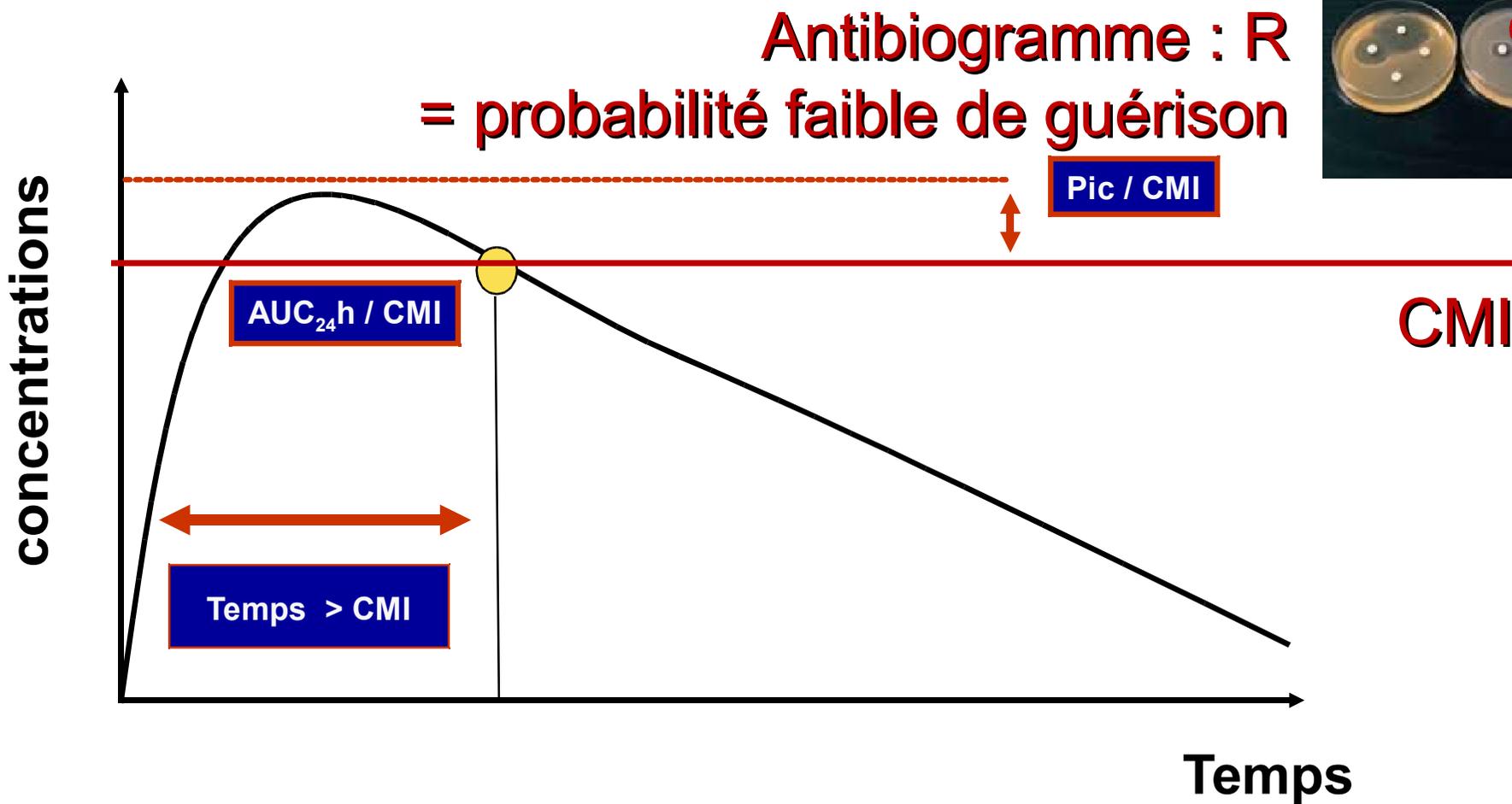
Relation entre posologies et tests de sensibilité aux antibiotiques

Avec la posologie recommandée



Relation entre posologies et tests de sensibilité aux antibiotiques

Avec la posologie recommandée



CMI

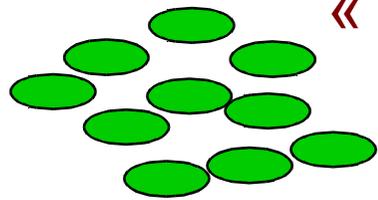
Antibiothérapie raisonnée : quels objectifs ?

1. **Efficacité maximale contre les bactéries pathogènes**
2. **Minimiser l'émergence et la sélection des résistances bactériennes**
 - **Pour les pathogènes cibles** : enjeux d'efficacité / santé animale

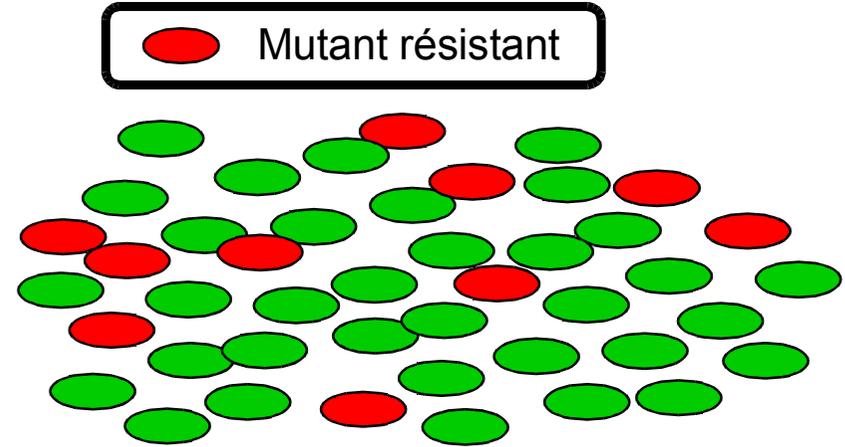
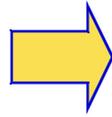
Les gros inoculum bactériens sont hétérogènes



Les gros inoculums sont hétérogènes



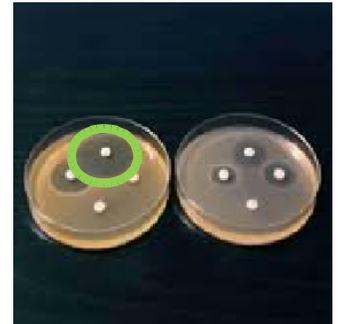
« âge de l'infection »



● Mutant résistant

● Souche sauvage sensible

Antibiogramme : S



Les gros inoculums sont hétérogènes : la notion de fenêtre de sélection



REVIEW ARTICLE

Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics

Rafael Cantón^{1,2} & María-Isabel Morosini¹

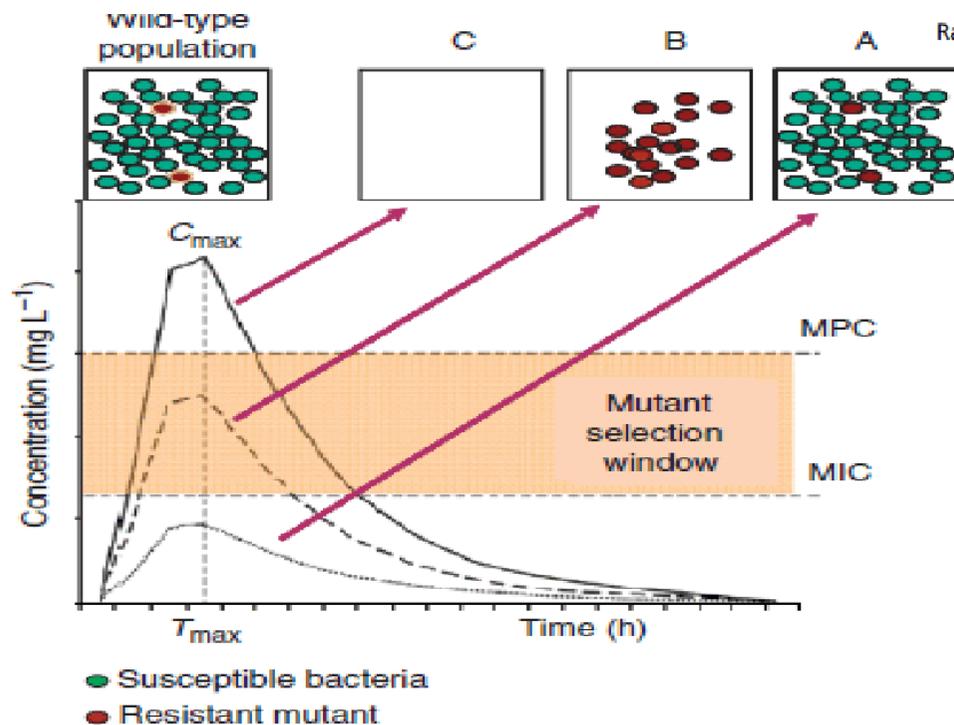


Fig. 2. MSW and MPC. The figure illustrates three different situations where an antibiotic is administered. Curves represent the pharmacokinetics (concentration over time) of an antimicrobial agent and squared boxes represent the bacterial population. (A) The pharmacokinetic curve is below the MIC; thus, no selection of a resistant mutant subpopulation within the wild-type population is expected, but see text for a discussion of the possible selection of resistant mutants at subinhibitory concentrations. (B) The pharmacokinetic curve is mainly within the MSW; therefore, the resistant mutant subpopulation within the wild-type population

Fluoroquinolones : Résistances apparaissent par **mutation** (10^{-8} - 10^{-9}) sur les gènes codant pour les cibles des antibiotiques (gyrases, topoisomérases)

« **Taper fort** »

Conséquences sur les doses

Kesteman, AAC, 2009 :

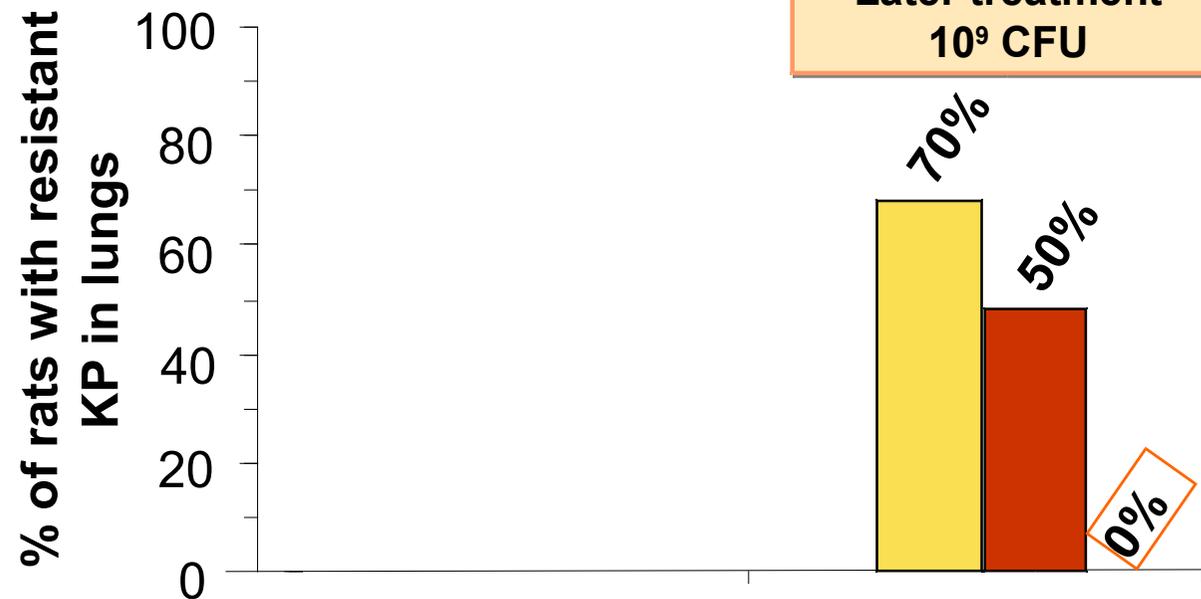
In vivo : lung infection

Bacteria : *Klebsiella pneumoniae*

Antibiotic : marbofloxacin



Later treatment
10⁹ CFU



16 mg/kg

64 mg/kg

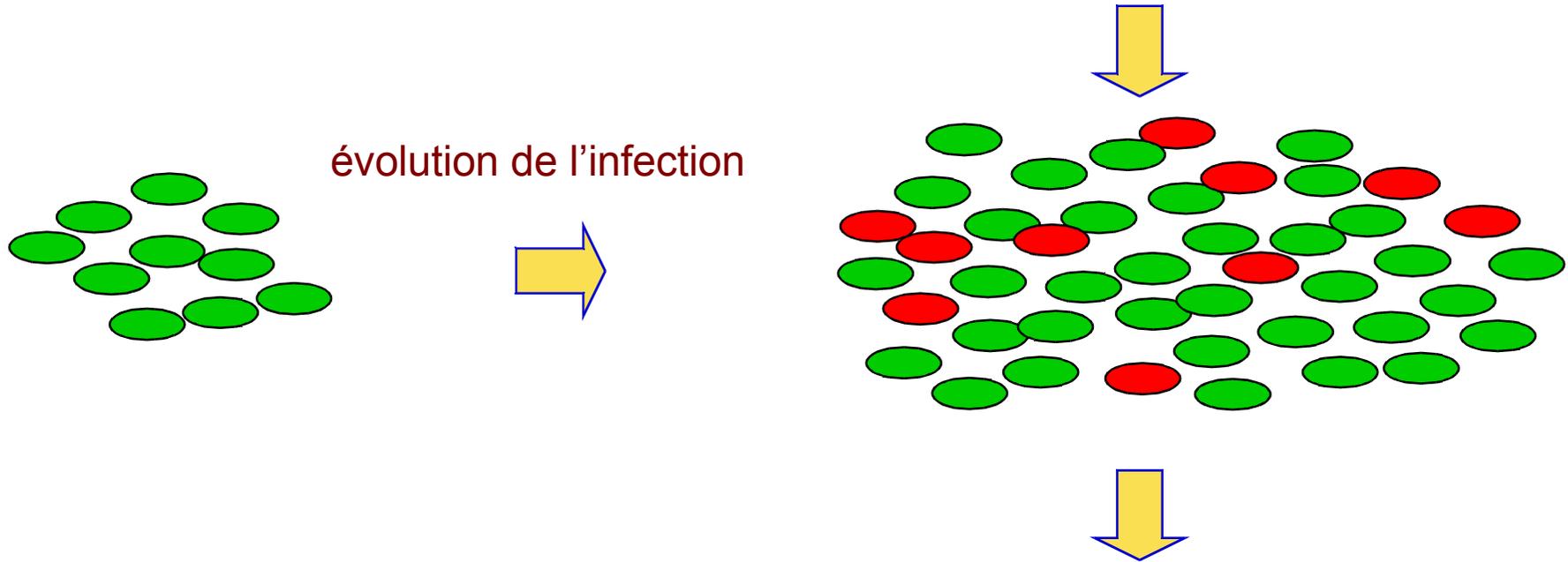
100 mg/kg marbofloxacin

Doses plus fortes

De l'intérêt de traiter vite

Traitement précoce / Taille de l'inoculum / Sélection de mutants résistants

Début du traitement / Posologie classique

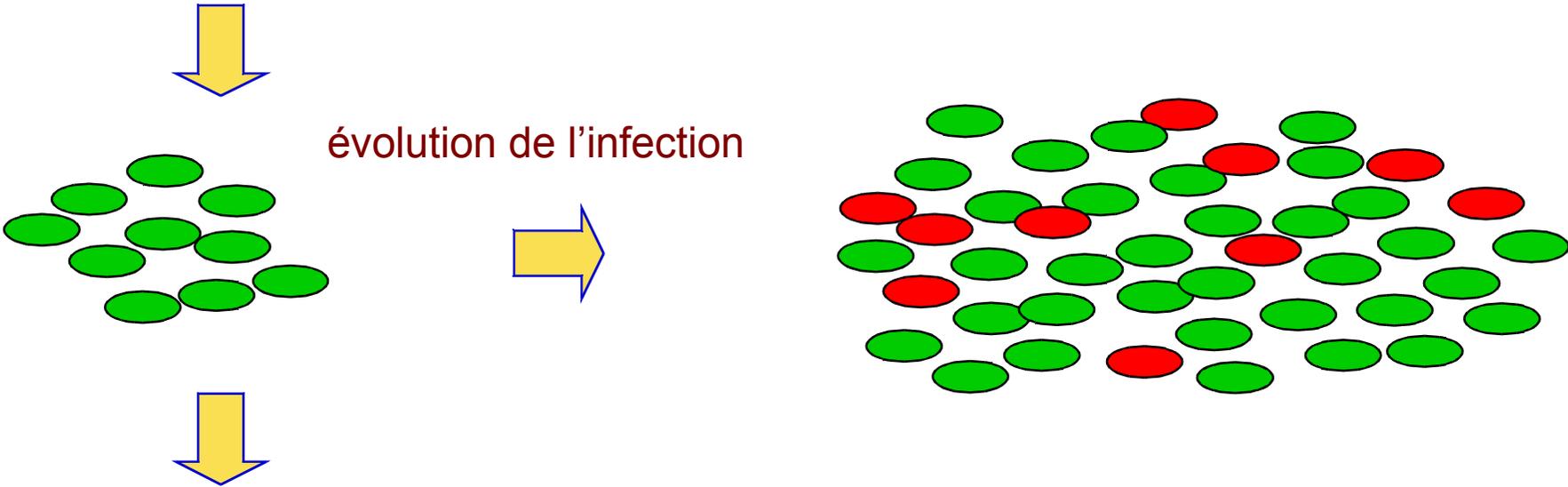


Risque de sélection de bactéries résistantes

-  Sensible
-  Mutant résistant

Traitement précoce / Taille de l'inoculum / Sélection de mutants résistants

Début du traitement / Posologie classique



Pas de risque de sélection de bactéries résistantes

-  Sensible
-  Mutant résistant

Conséquences sur les doses

Kesteman, AAC, 2009 :

In vivo : lung infection

Bacteria : *Klebsiella pneumoniae*

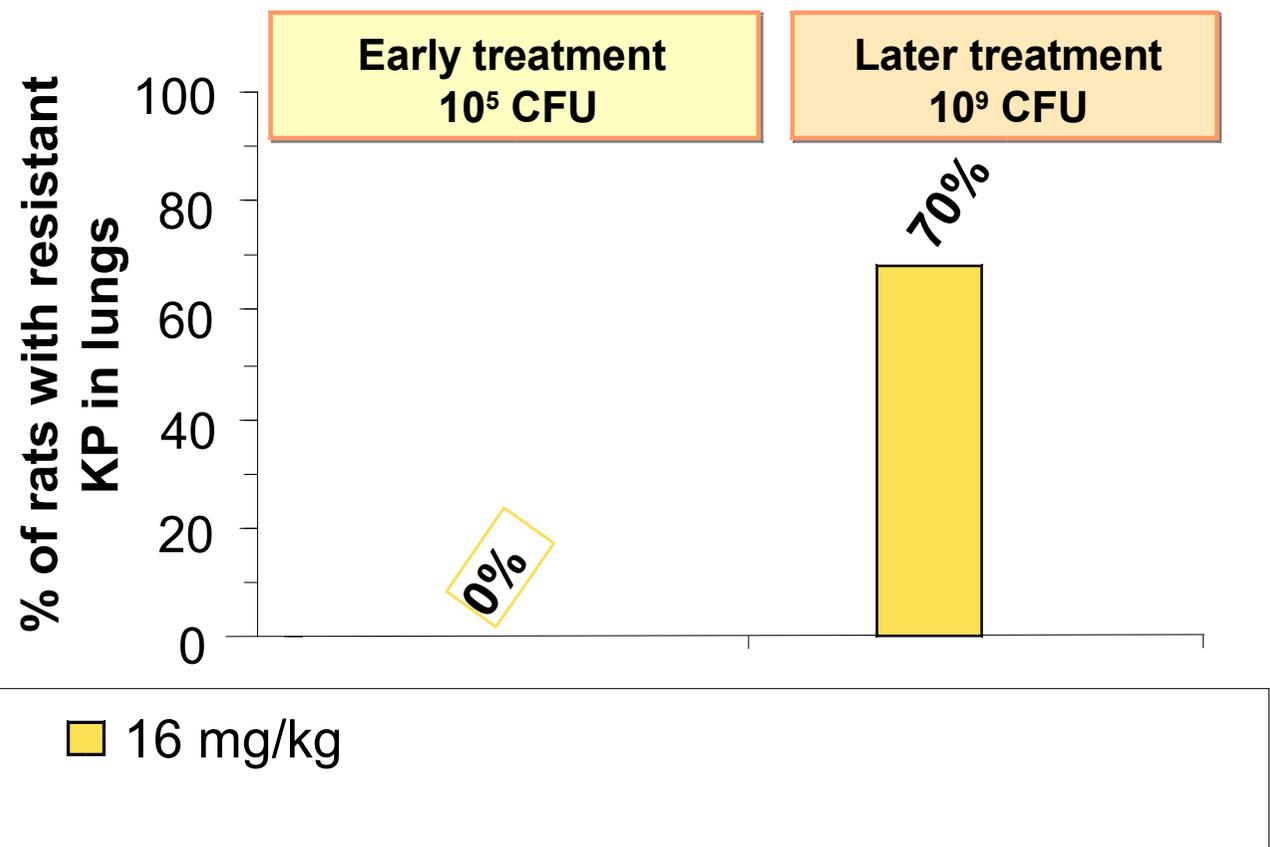
Antibiotic : marbofloxacin



Doses plus fortes

ou

Doses plus tôt



Conséquences sur les doses



Doses plus fortes

ou

Doses plus tôt

Impact of Timing and Dosage of a Fluoroquinolone Treatment on the Microbiological, Pathological, and Clinical Outcomes of Calves Challenged with *Mannheimia haemolytica*

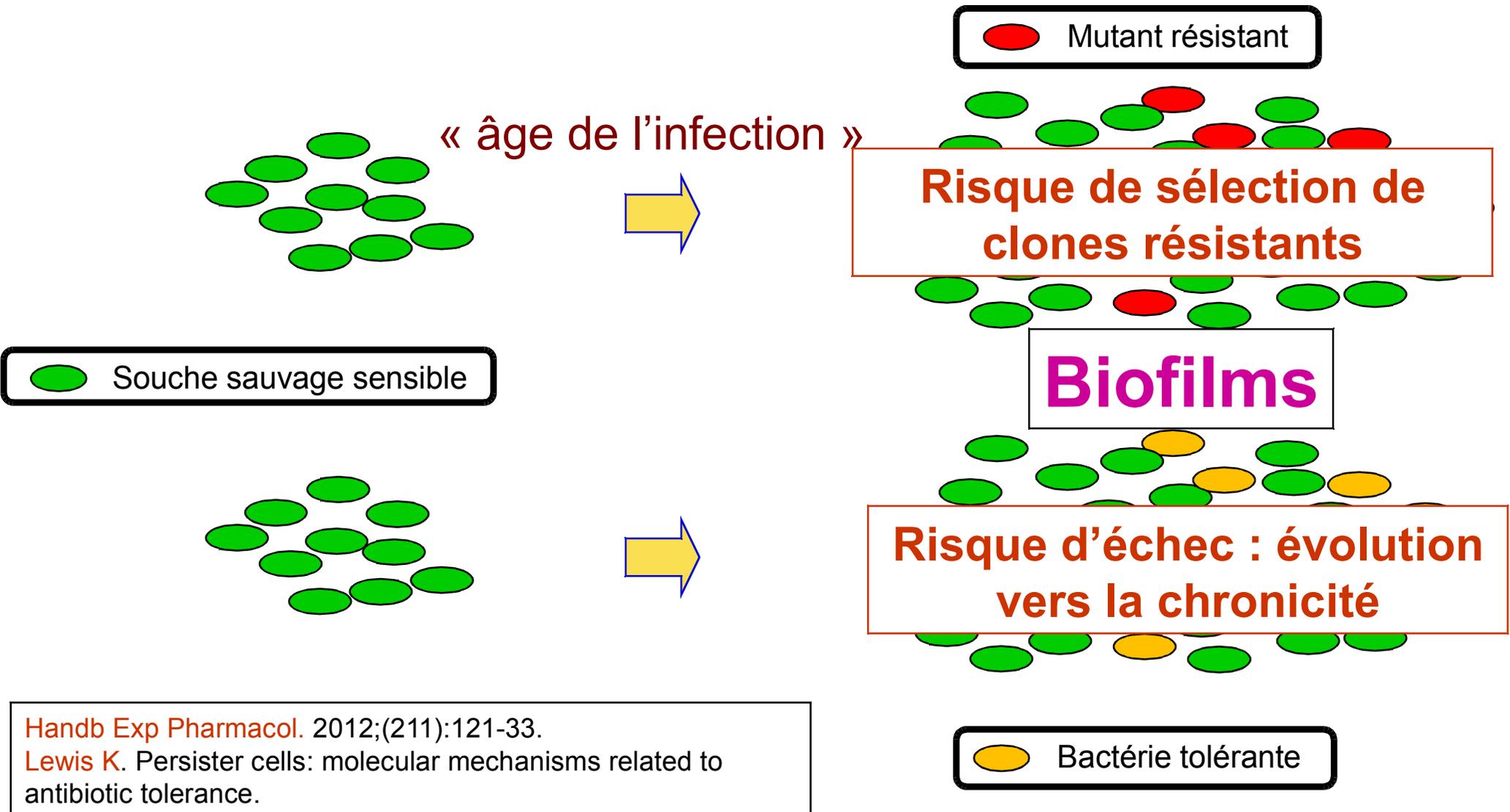
Guillaume Lhermie^{1,2,3}, Aude A. Ferran^{2,4}, Sébastien Assié^{3,5}, Hervé Cassard², Farid El Garch¹, Marc Schneider¹, Frédérique Woerhlé¹, Diane Pacalin^{2†}, Maxence Delverdier^{2,6}, Alain Bousquet-Mélou^{2,4} and Gilles Meyer^{2,6*}

¹ Vetoquinol Global Drug Development, Lure, France, ² Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, Institut National Polytechnique de Toulouse, Université de Toulouse, Toulouse, France, ³ LUNAM Université, Oniris, UMR BioEpAR, Nantes, France, ⁴ Institut National de la Recherche Agronomique, UMR1331 ToxAlim, Toulouse, France, ⁵ Institut National de la Recherche Agronomique, UMR1300 BioEpAR, Nantes, France, ⁶ Institut National de la Recherche Agronomique, UMR1225 IIAV, Toulouse, France

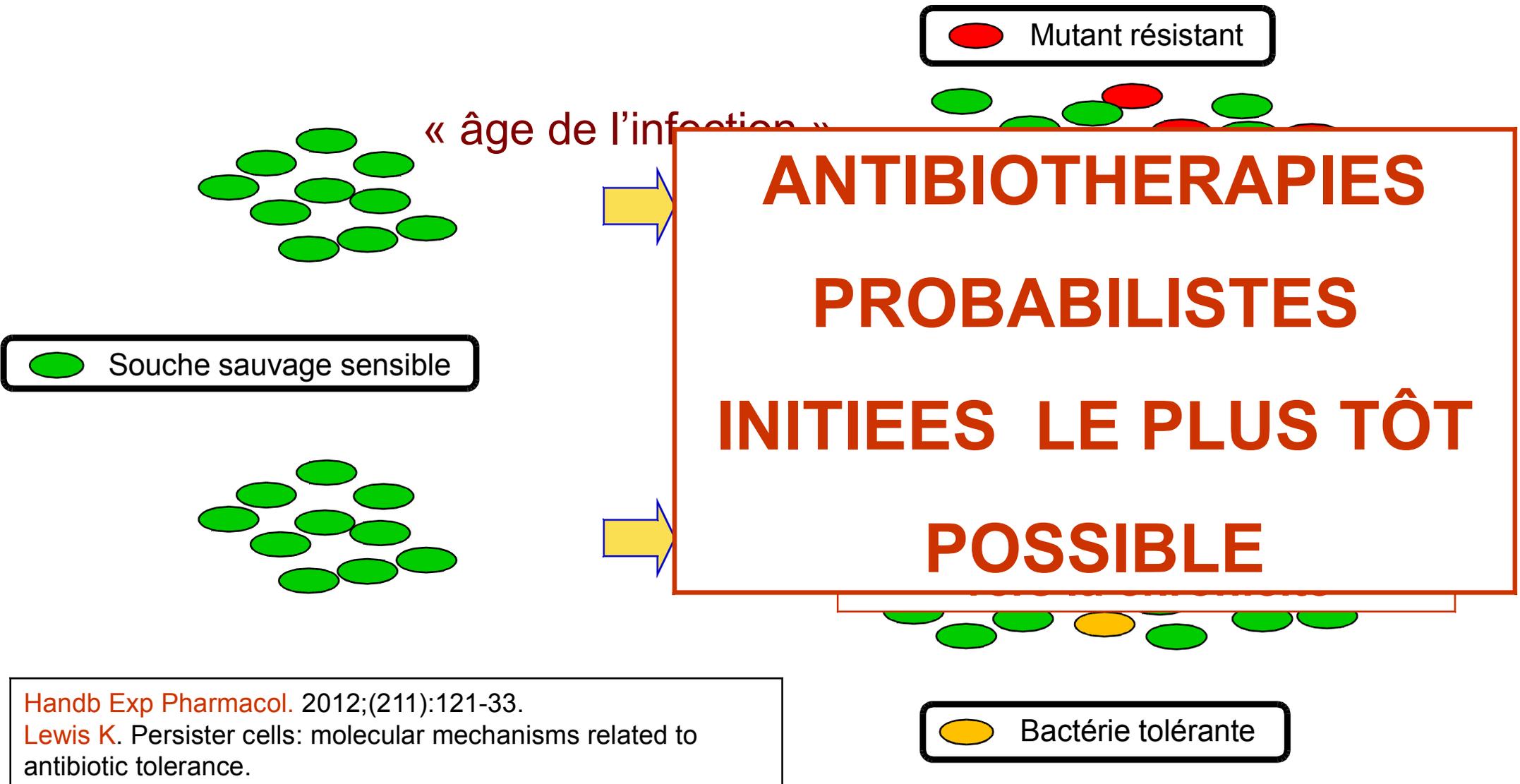
De l'intérêt de traiter vite

- 1. Réduire le risque de présence de bactéries résistantes**
- 2. Eviter la présence de bactéries tolérantes («persisteurs»)**

Les gros inoculums sont hétérogènes



Les gros inoculums sont hétérogènes



Pour résumer

- Traiter **Vite** et **Fort** est une **combinaison favorable** pour :
 - **guérison** clinique
 - **prévention** de la sélection de **résistance** au **site infectieux**

- Problématiques réglementaires (animaux de rente) :
 - Temps d'attente
 - Ecotoxicité

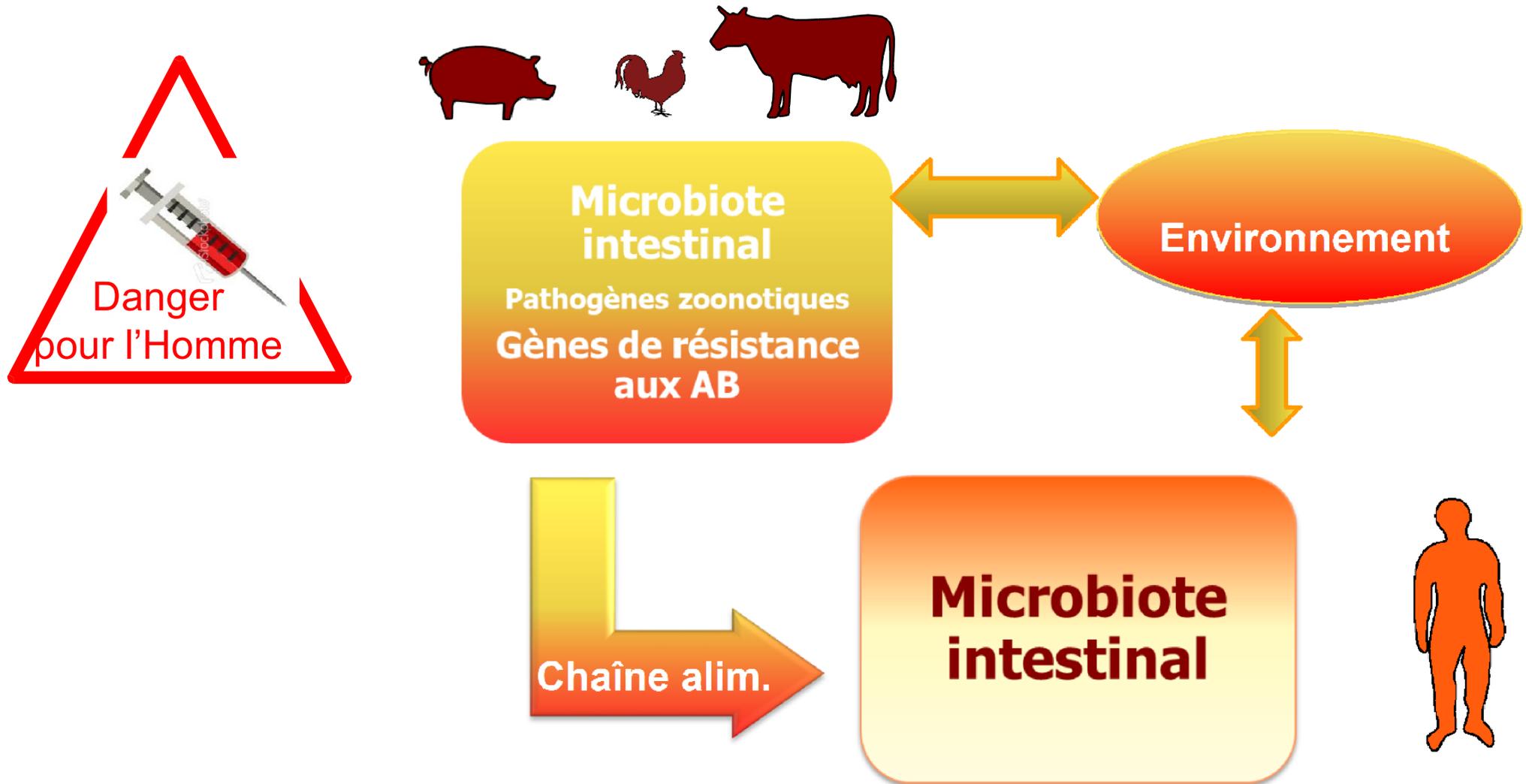


Antibiothérapie raisonnée : quels objectifs ?

- 1. Efficacité maximale contre les bactéries pathogènes**
- 2. Minimiser l'émergence et la sélection des résistances bactériennes**
 - **Pour les pathogènes cibles** : enjeux d'efficacité / santé animale
 - **Pour les bactéries non cibles**: enjeux de santé humaine
 - Bactéries zoonotiques
 - Flores commensales des animaux (réservoirs de gènes de résistance)

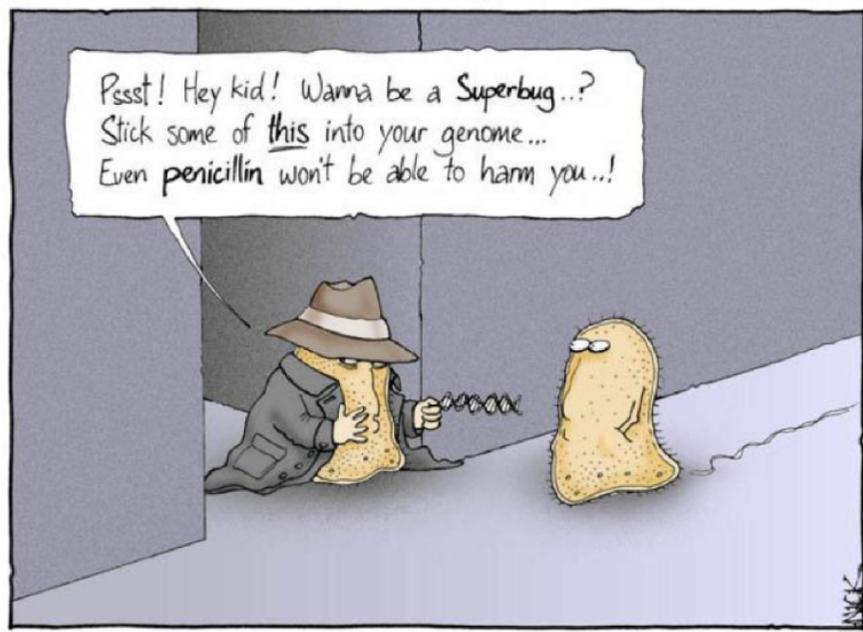
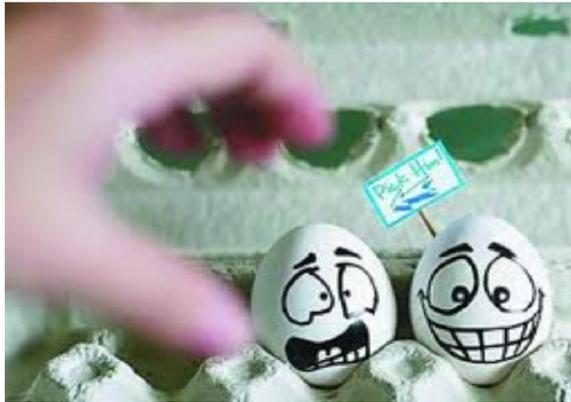


Concept "une seule santé" : les écosystèmes bactériens

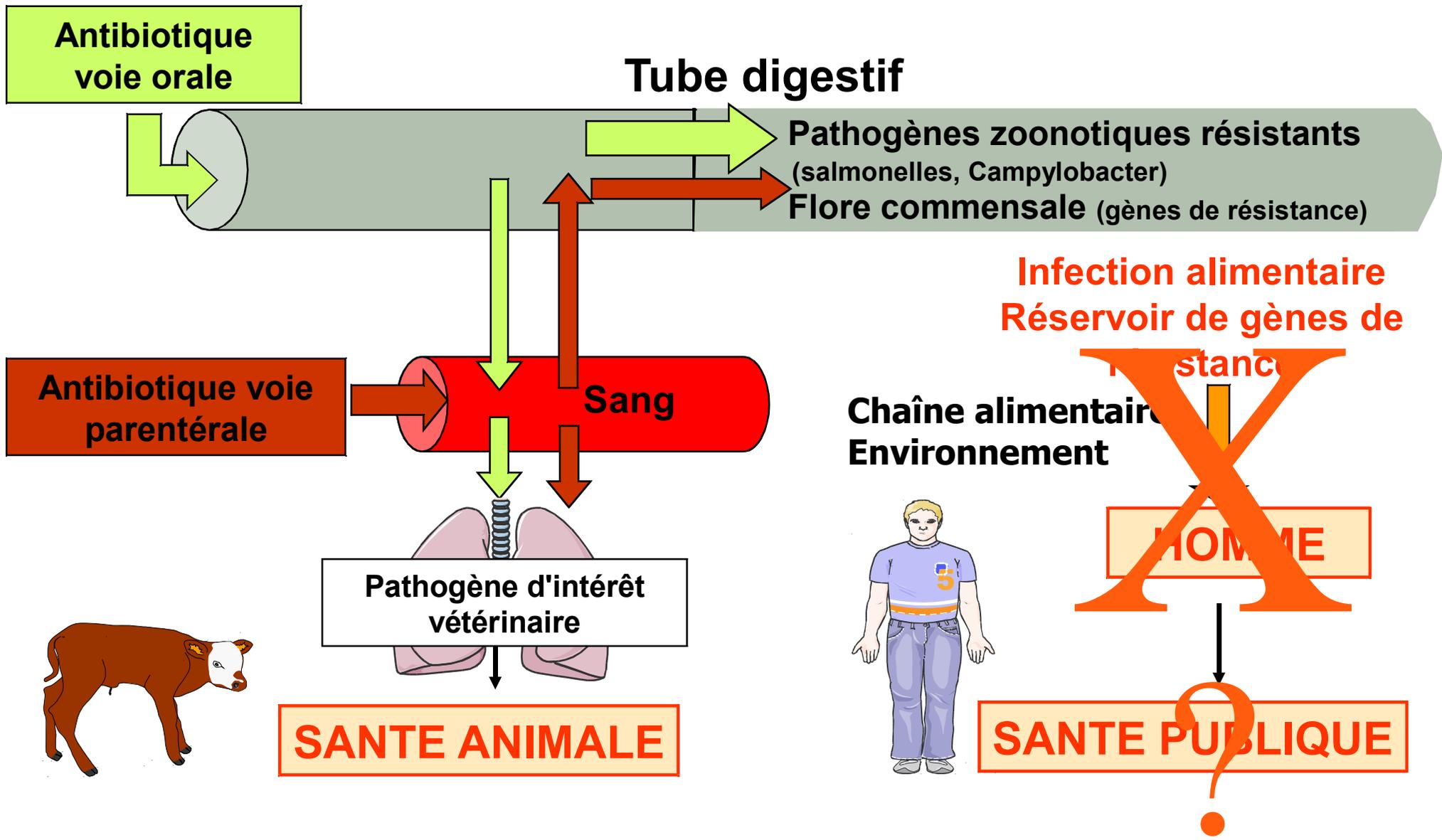




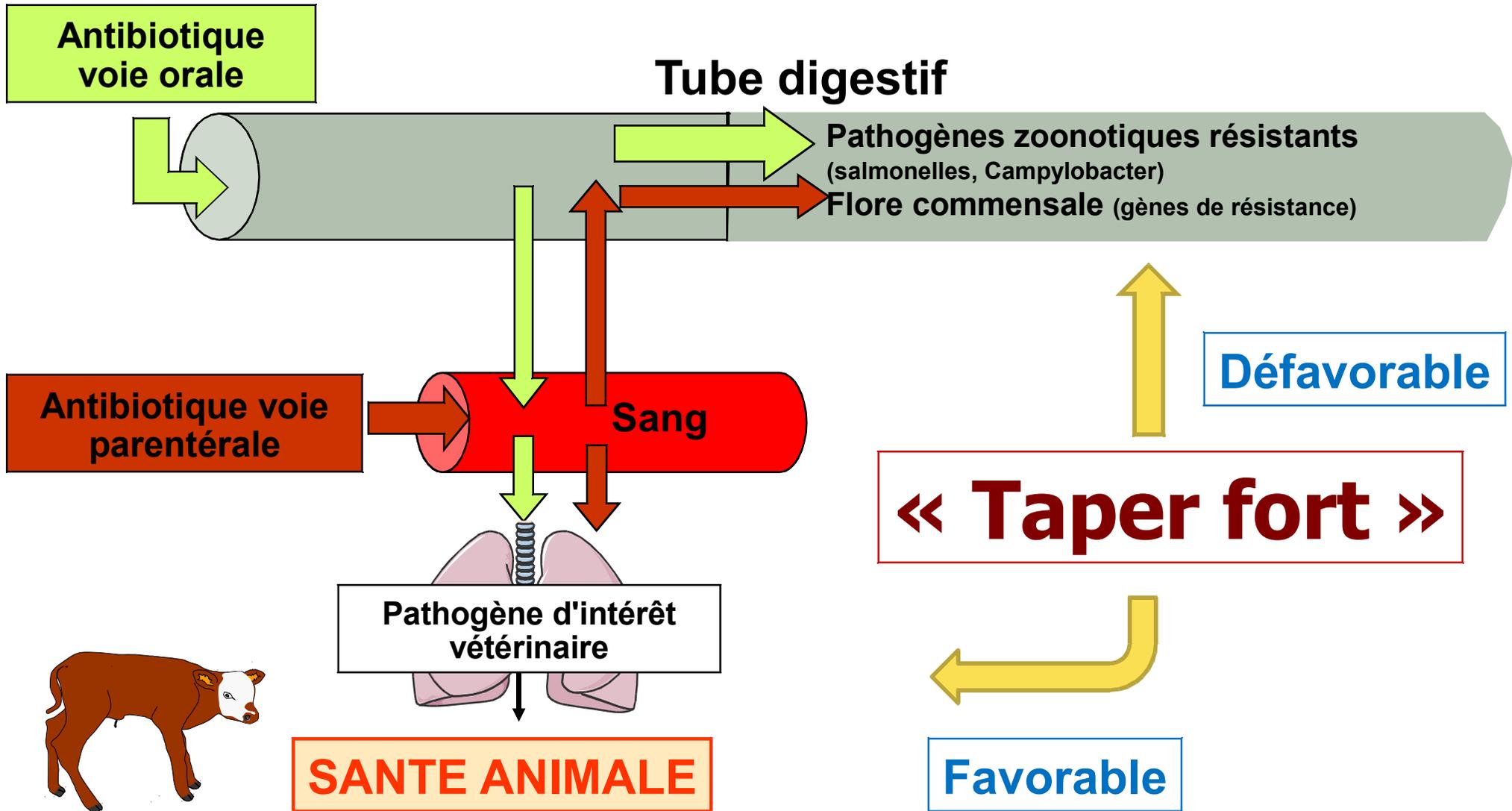
Concept "une seule santé" : les écosystèmes bactériens



Antibiotiques vétérinaires : les flores bactériennes critiques

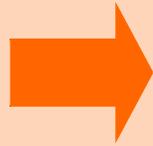


Antibiotiques vétérinaires : les flores bactériennes critiques



Quelle stratégie pour préserver les flores commensales?

Durée de traitement



Pression de sélection



Quelle stratégie pour préserver les flores commensales?

■ Impact de la durée du traitement sur l'émergence résistance : la flore commensale du rhynopharynx

- **PENICILLINE** : durée de traitement **supérieure à 5 jours**
- Isolement de ***S. pneumoniae* résistants** à la pénicilline chez des enfants **plus fréquent**

Guillemot et al. JAMA 1998;279 365-370

- **MACROLIDES**: Temps de demi-vie courts (**3-7h**) vs T1/2 longs (**72h**)
- **Isolats résistants après 6 semaines**

17% avec **macrolide à t1/2 court pendant 7 jours**

85% avec **macrolide à t1/2 long pendant 3 jours**

Kastner & Guggenbichler Infection 2001;5 251-256



Quelle stratégie pour préserver les flores commensales?

- **Absence d'essais cliniques** en médecine vétérinaire qui valident les durées de traitements
 - **Durée de traitement = CHOIX SOUVENT EMPIRIQUE**
 - « la durée précise du traitement n'est pas confortée par une preuve solide »
 - « pas suffisamment d'essais cliniques contrôlés »
- d'après Organisation Mondiale de la Santé



Quelle stratégie pour préserver les flores commensales?

■ Impact de la durée du traitement sur le succès clinique

- FLUOROQUINOLONE, BETA-LACTAMINE, MACROLIDE
- traitement exacerbations aiguës de bronchite chronique

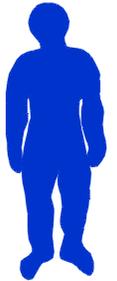
5 jours de traitement = **7-10 jours** de traitement

Falagas et al. JAC 2008:62 442-450

- FLUOROQUINOLONE (levofloxacin)
- traitement pneumonies

750 mg pendant **5 jours** = **500 mg** pendant **10 jours**

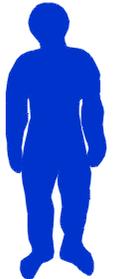
Dunbar et al. CID 2003:37 752-760



Quelle stratégie pour préserver les flores commensales?

■ Impact de la durée du traitement sur le succès clinique

- AMOXICILLINE – AC CLAVULANIQUE
- traitement exacerbations aiguës de bronchite chronique
- Après ré-évaluation à 3 jours : groupe placebo ou amox-clav 7 jours



3 jours de traitement = **10 jours** de traitement

Falagas et al. Clin Microb Infect 2007;13 284-290

RE-EVALUATIONS 3-5 JOURS POUR DECISION

RE-EVALUATIONS LORS DE TRANSITIONS :

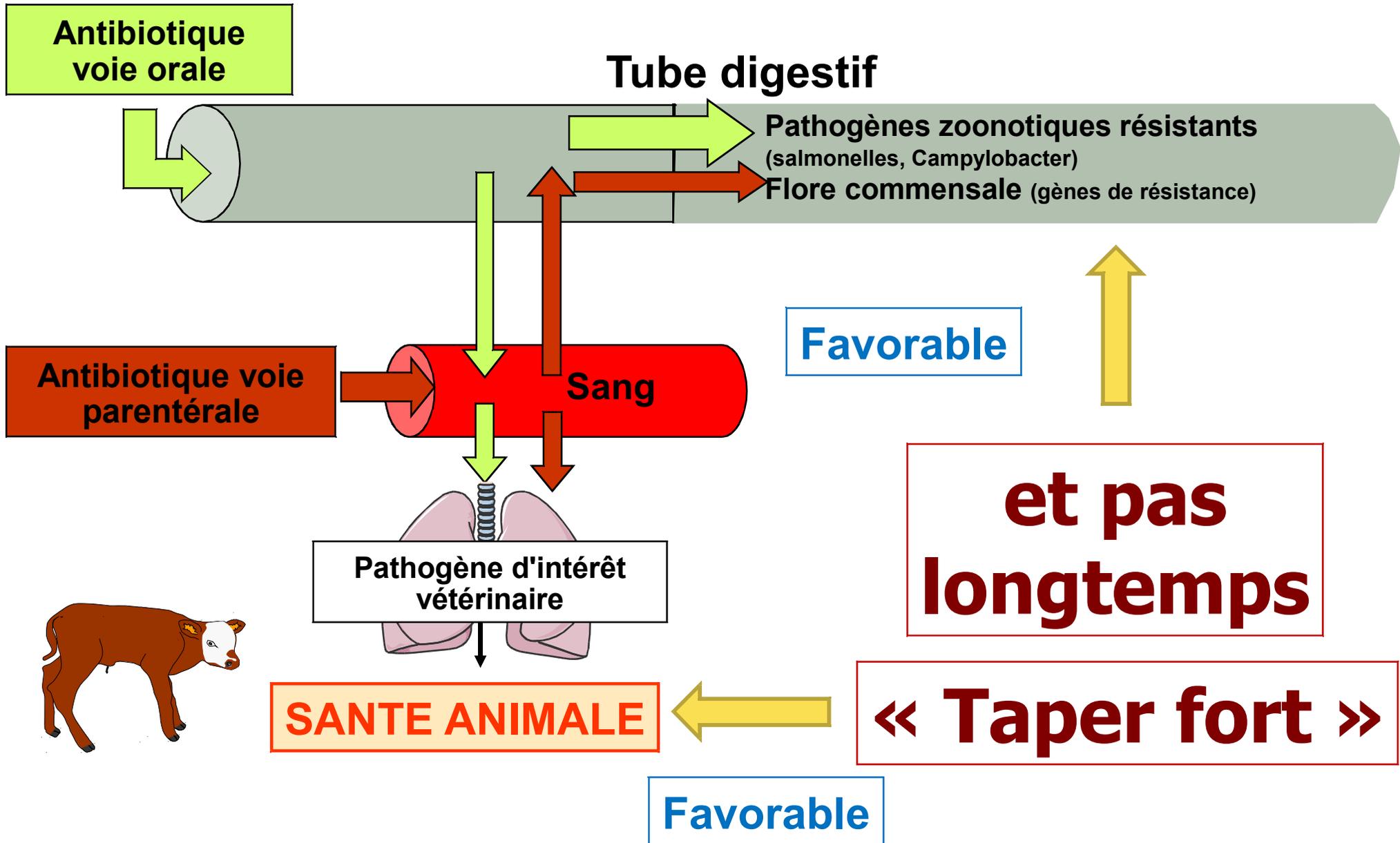
**Injectable / Voie orale
Sortie d'hospitalisation**

Quelle stratégie pour préserver les flores commensales?

- **Retour sur:**
- **Impact de la durée du traitement sur l'émergence de résistance : la flore commensale du rhynopharynx**
 - **AMOXICILLINE : 90 mg/kg pendant 5 j vs 40 mg/kg pendant 10 j**
 - **Isolement de *S. pneumoniae* résistants à la pénicilline chez des enfants moins fréquent**
 - Schrag et al. JAMA 2001:286 49-56



Antibiotiques en élevage : les flores bactériennes critiques



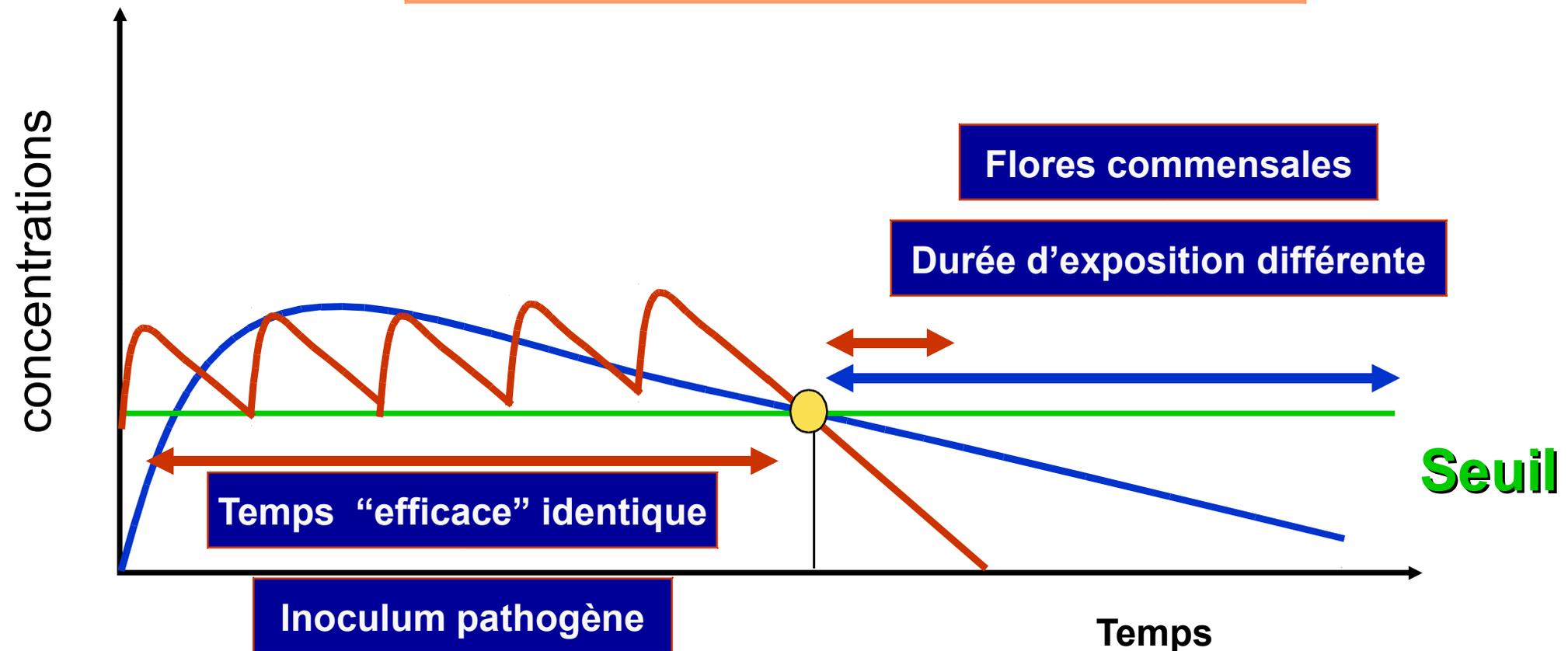
Il faut questionner les formulations longue-action

Infection

Clinical and Epidemiological Study

Influence of Macrolide Antibiotics on Promotion of Resistance in the Oral Flora of Children

U. Kastner, J.P. Guggenbichler



Conclusion

- Traiter **vite et fort** pour
 - Éradiquer les bactéries
 - Prévenir la sélection de résistances au site infectieux
- Traiter **brièvement** pour
 - Limiter la pression de sélection sur les flores commensales

« Hit hard and fast... then leave as soon as possible »

Clinical cornerstone 2003 S3 (S21-S28)

« Hit hard and stop early »

Clinical Infectious Disease 2004