

Antibiothérapie pour les nuls ...et au-delà

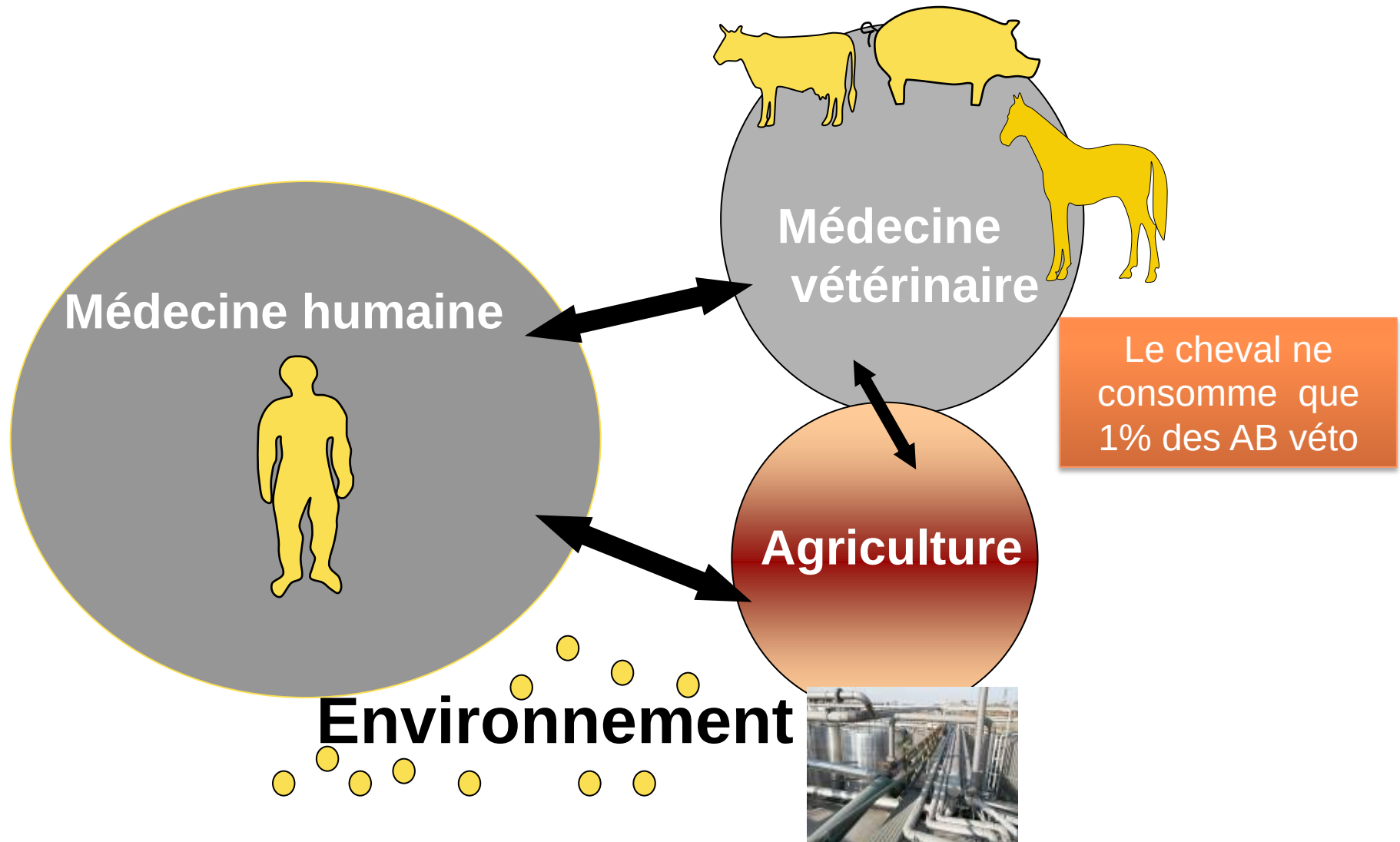
AVEF 21 Février 2014 Roissy

Pierre-louis Toutain
Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



Les priorités de l'antibiothérapie vétérinaire sont liées aux questions de santé publique : quid du cheval ?

Usages partagés des antibiotiques



Les 4 principaux dangers pour l'homme liés à l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire

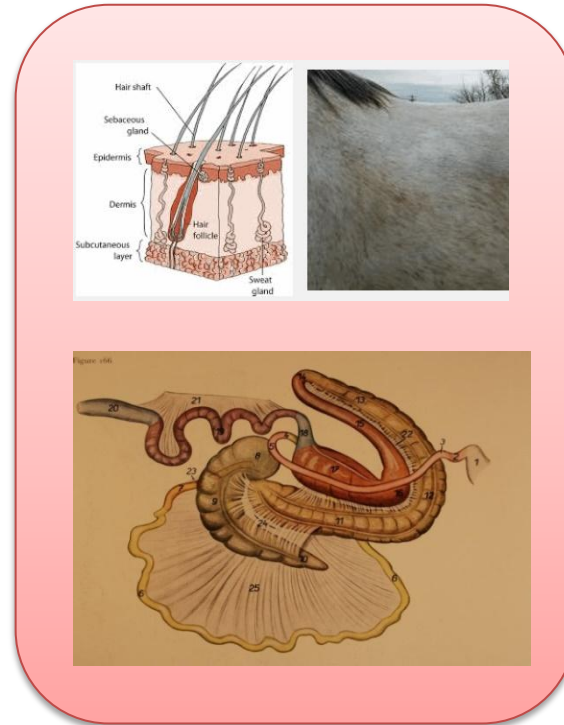
1. Chaîne alimentaire

- Résidus d'antibiotiques dans les aliments
- Diminution de la sensibilité ou résistance des pathogènes zoonotiques passant de l'animal à l'homme soit directement soit via la chaîne alimentaire

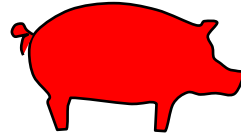
2. Environnement

- Développement de résistance sur les **flores commensales** et passage de gènes de résistance à l'homme via la chaîne alimentaire ou l'environnement
- **Rejet d'antibiotiques** actifs dans l'environnement avec toutes ses conséquences

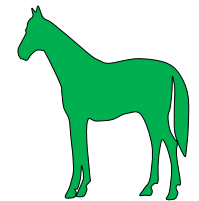
Dangers des AB & charges bactériennes exposées lors d'un traitement aux AB



lisiers



Fumier



Kg

Tonnes

Chaîne alimentaire

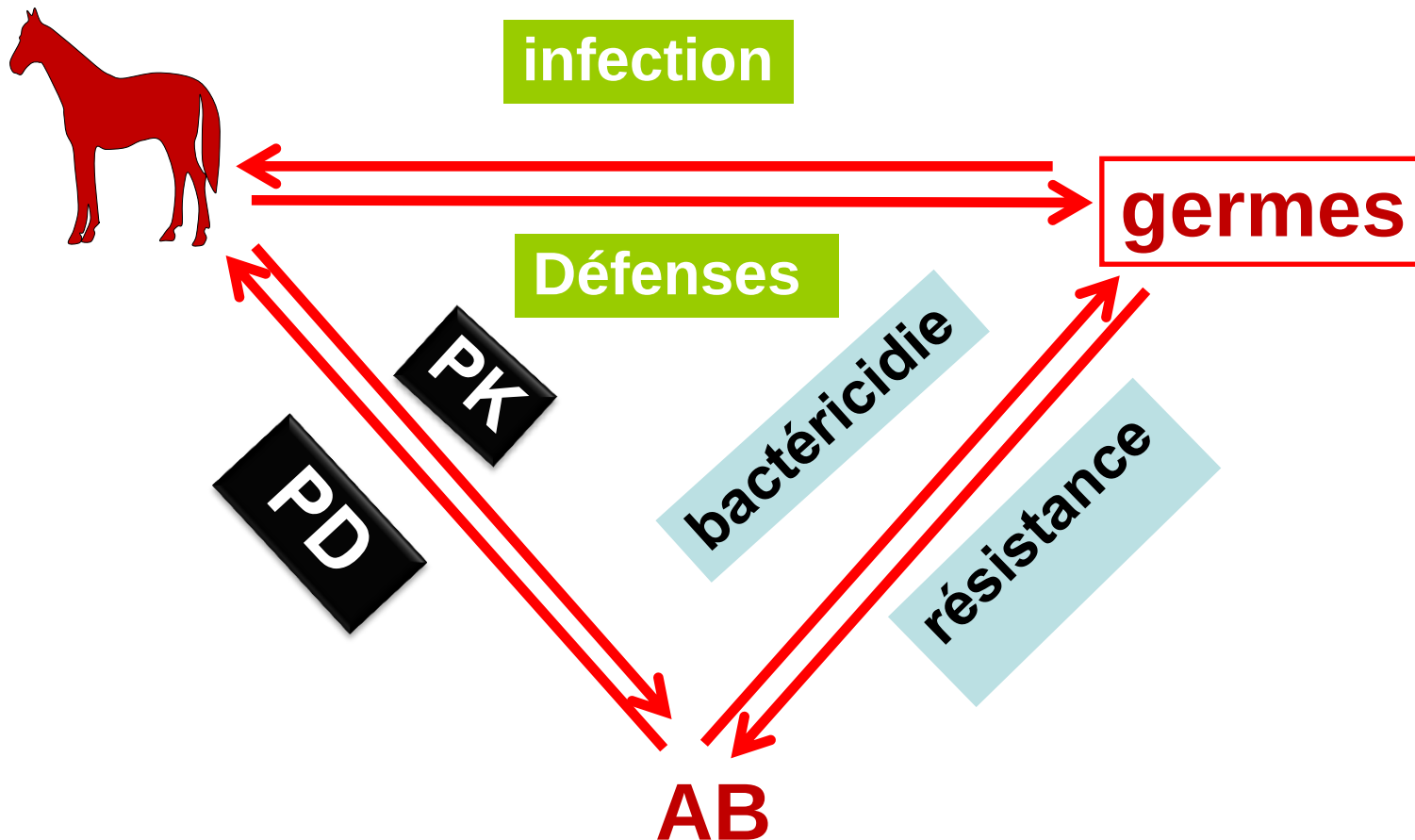
Environnement



Le cheval produit du fumier

- Les fèces du cheval sont gérées sous forme de fumier
- A la différence d'un lisier qui est un bouillon de culture, le compostage du fumier (fermentation aérobie, températures de 50 à 70 °C) détruit rapidement les germes zoonotiques (et les gènes de résistance) et il accélère la dégradation des antibiotiques excrétés par l'animal
 - Anaerobic digestion destroyed only 59% of oxytetracycline in manures in 64 days.
 - composting (reaction aerobie) destroyed 95% of oxytetracycline in manures within first week. Also, levels of oxytetracycline resistant bacteria were 10-fold lower.

Principes généraux de l'antibiothérapie: nécessité de connaître les interactions germes/cheval/antibiotique

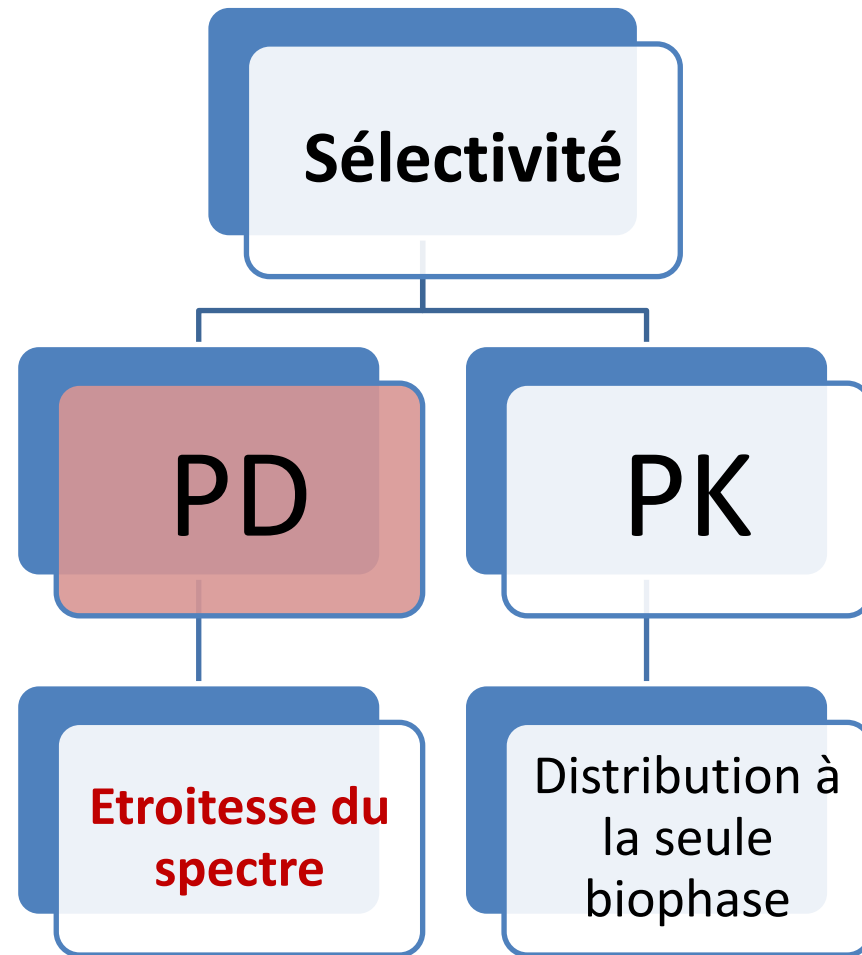


But d'une antibiothérapie

- **Pour un antibiotique bactériostatique:**
 - Contrôler la taille de l'inoculum bactérien pour permettre l'éradication des pathogènes par les mécanismes naturels de défense
 - Cela nécessite des mécanismes de défenses opérationnels
- **Pour un antibiotique bactéricide:**
 - assurer l'éradication du germe pathogène
 - Les seuls à pouvoir être utilisés en cas d'immunosuppression

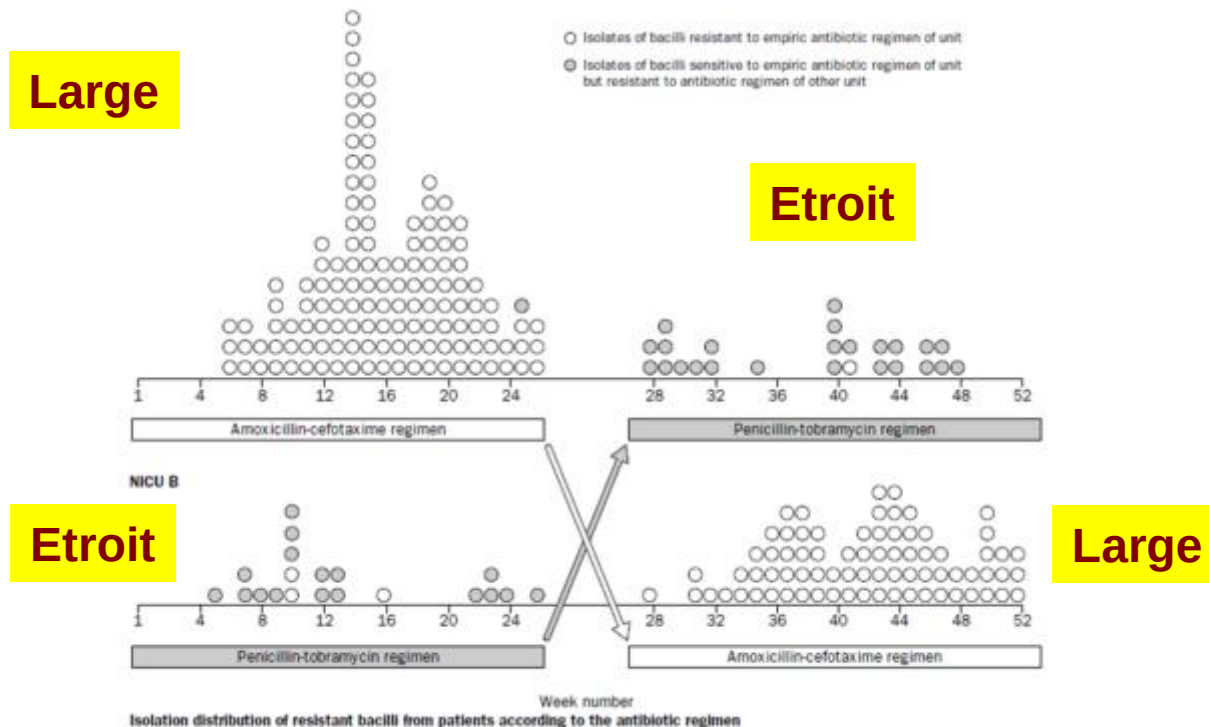
Choix de l'antibiotique

La sélectivité PD des antibiotiques vétérinaires : étroitesse du spectre



Spectre large ou étroit?

Influence sur l'émergence de résistance de l'utilisation d'antibiotiques à spectre large ou étroit dans une antibiothérapie empirique



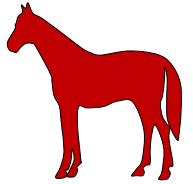
Relative risk for colonisation with strains resistant (gram-negative) to the empirical therapy per 1000 patient days at risk was 18 times higher for the amoxicillin-cefotaxime regimen compared with the penicillin-tobramycin regimen (95% CI 5.6–58.0).

Spectres larges ou étroits?

- Il est préférable d'avoir recours à des antibiotiques à spectre étroit mais cela nécessite soit un diagnostic bactériologique soit des données épidémiologiques *ad hoc*
- Les principaux germes rencontrés en équine (Résapath)
 - *Streptococcus* (n=943 – 30 %)
 - *E. coli* (n=632 – 20 %),
 - majoritairement isolés de pathologies de la reproduction
 - *Pseudomonas* (n=300 – 10 %), le plus souvent en pathologie respiratoire (n= 210),
 - *Staphylococcus à coagulase positive* (n=255 – 8 %)
majoritairement dans les maladies de la peau et des muqueuses (n=141)

L'antibiogramme chez le cheval

L'antibiogramme chez le cheval



- Quelles sont les valeurs critiques (breakpoints) S, R et I utilisées chez le cheval?
 - Il n'y a aucune raison d'utiliser les valeurs de l'homme (ou d'une autre espèce) car tout diffère:
 - l'Épidémiologie
 - Les Antibiotiques
 - La pharmacocinétique
 - La Clinique
 - Quelle est la valeur prédictive de l'antibiogramme?
 - **Nécessité « d'équiniser » l'antibiogramme du cheval**

The Clinical Predictive Value (or Lack Thereof) of the Results of *In Vitro* Antimicrobial Susceptibility Tests

Gary V. Doern^{1*} and Stephen M. Brecher²



TABLE 1. Correlation of disease outcome with the results of MIC determinations in patients with infection who were treated with cefotaxime^a (16)

Cefotaxime MIC (μg/ml)	Category ^b	Number of patients	% Cured or improved	% Eradication
≤4	S	1003	94	91
8	S	273	90	86
16	I	151	77	75
32	I	70	84	71
64	R	19	64	50

^a All patients had defined monomicrobial infections and were treated with intravenous cefotaxime alone, typically at a dosage of 2 g q8h.

^b Susceptibility categories: S, susceptible; I, intermediate; R, resistant.

Administration de l'antibiotique & schéma posologique

Administration locale ou générale?

Administration locale ou générale?

- L'administration locale peut avoir un intérêt non seulement thérapeutique mais aussi en termes de santé publique dans la mesure où les doses utilisées sont inférieures avec un moindre impact sur les flores digestives
- Nécessité de bien documenter les voies locales quant à leur capacité réelle à bien se distribuer dans la biophase

Administration générale

- Le slogan *frapper vite , fort et longtemps* est-il justifié?

Frapper vite : oui

- **Pourquoi?**

- Pour obtenir les meilleurs résultats cliniques tout en minimisant les risques d'antibiorésistance
- Le but de l'usage d'un antibiotique est d'éradiquer ou de permettre l'éradication des pathogènes
 - Et cela va dépendre de la taille de la charge bactérienne à éradiquer au moment de l'initiation du traitement



- **L'effet inoculum**

**La CMI n'est pas un
paramètre mais dépend de
la taille de l'inoculum**

CMI mesurées pour différentes taille d'inoculum (bleu= 2×10^5)

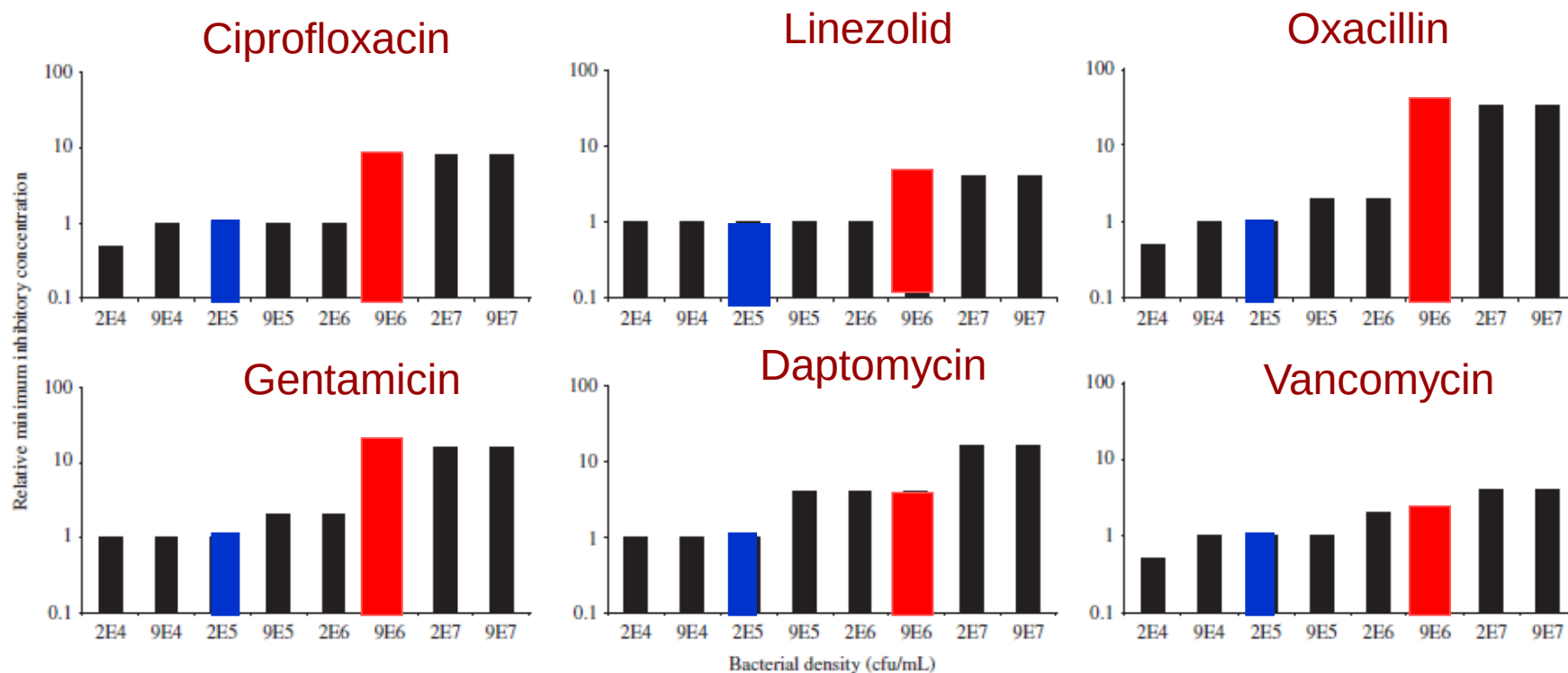


Figure 3. MICs estimated with different inoculum densities, relative to that MIC at 2×10^5 . These estimates were obtained from cfu data; when the viable cell density at 18 h was approximately equal to that in the initial inoculum.

Journal of Antimicrobial Chemotherapy Advance Access published February 13, 2009

Journal of Antimicrobial Chemotherapy
doi:10.1093/jac/dkn554

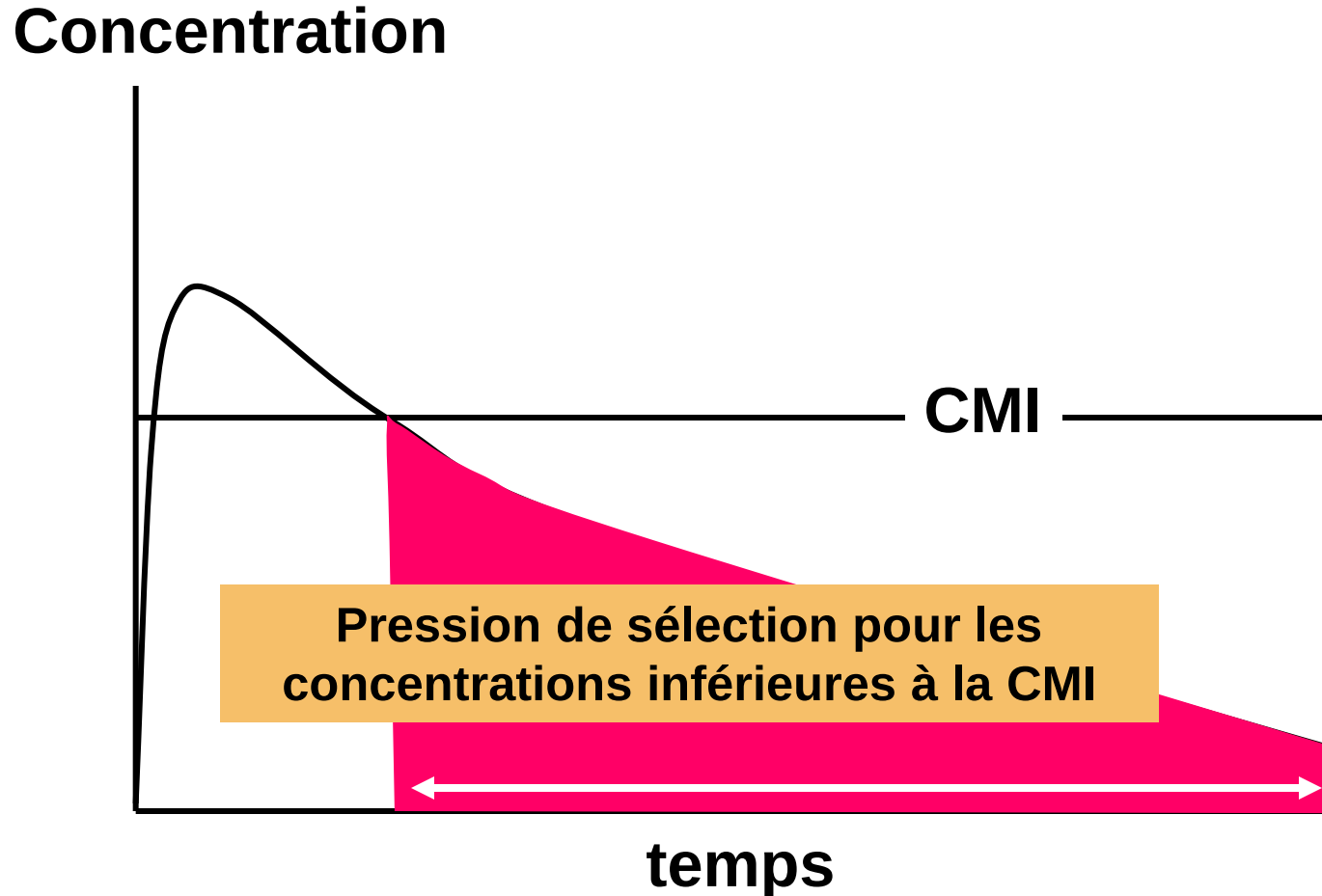
JAC

Functional relationship between bacterial cell density and the efficacy
of antibiotics

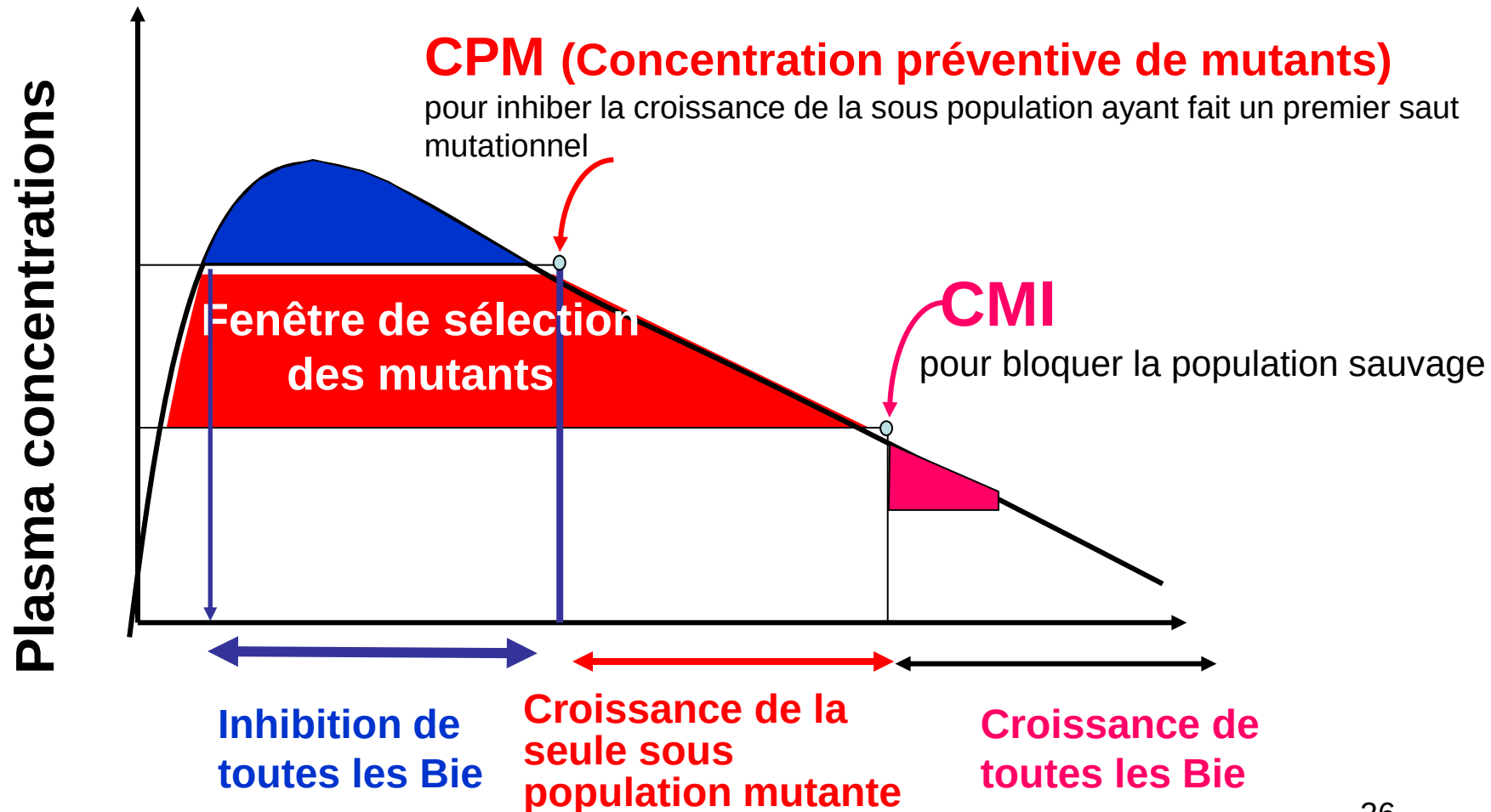
Frapper fort : oui mais pas toujours

- Frapper fort pour éviter l'émergence de résistance sur les germes cibles (quinolones)
- Mais frapper plus faible pour épargner les flores commensales

Hypothèses traditionnelles l'émergence de résistance

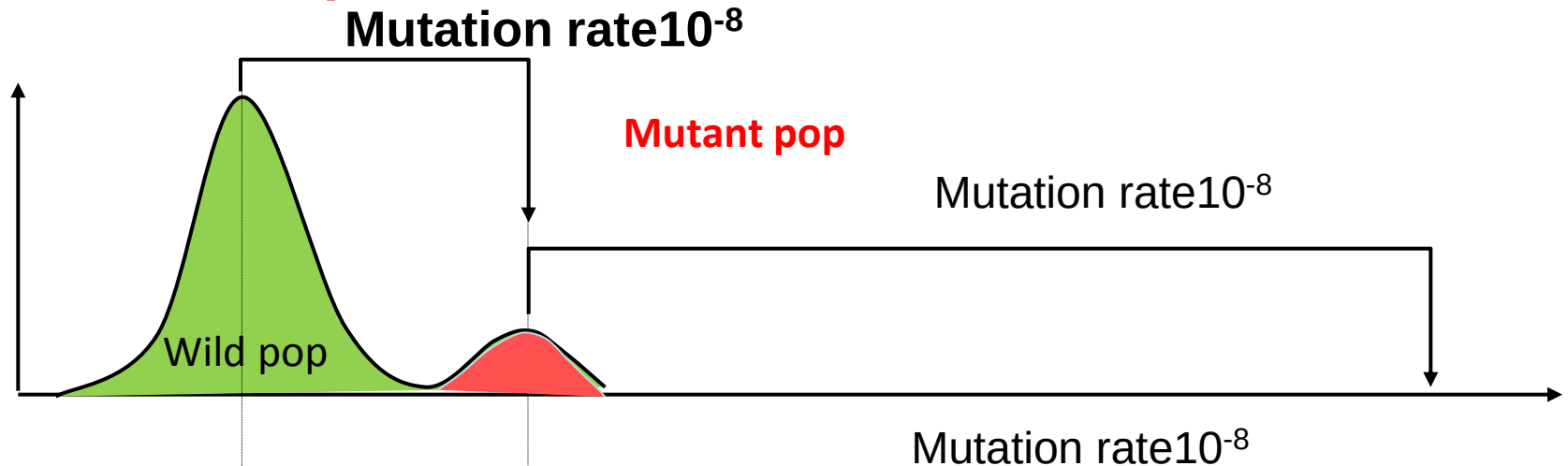


Notion actuelle de fenêtre de sélection

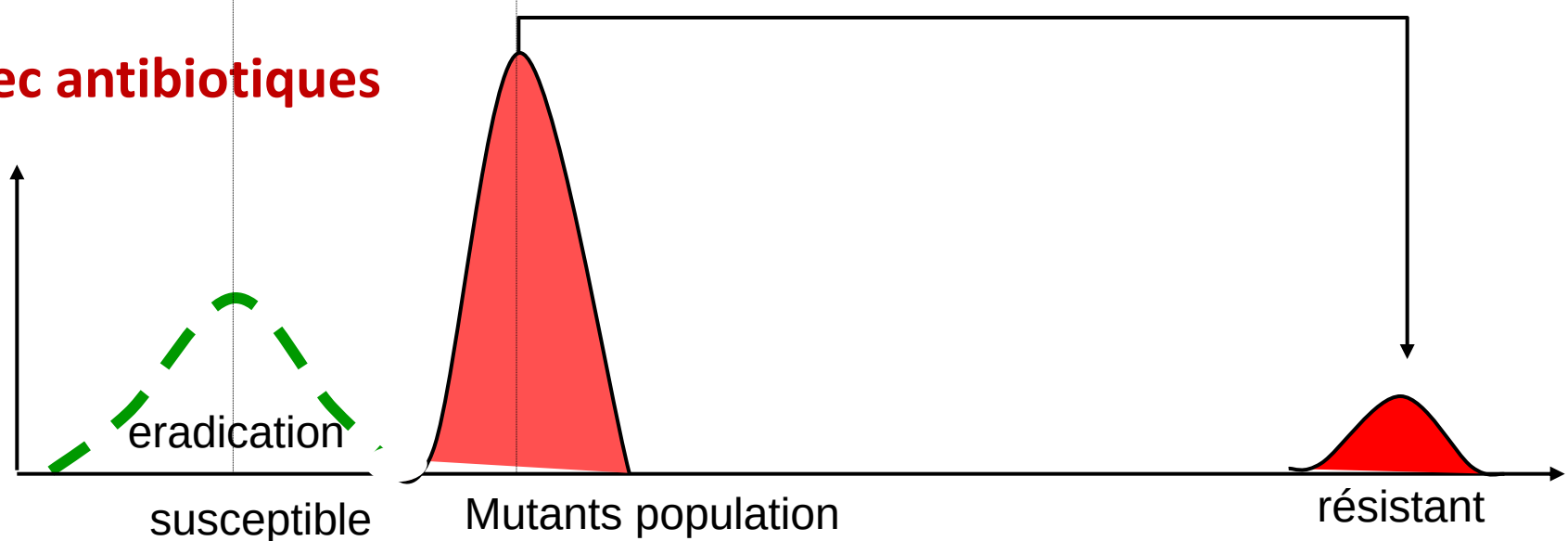


Notion actuelle d'émergence et de sélection de résistance

Sans antibiotiques



Avec antibiotiques



Comparative MIC and MPC values for 285 *M. haemolytica* strains collected from cattle

	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MPC ₅₀	MPC ₉₀	MPC/MIC
Ceftiofur	0.016	0.016	1	2	125
Enrofloxacin	0.016	0.125	0.25	1	8
Florfenicol	2	2	4	8	4
Tilmicosine	2	8	16	>32	≈8
Tulathromycin	1	2	4	8	4

Frapper fort : le dilemme

- **Les flores digestives:**
 - Impact sur les résistances
 - Effets secondaires (tétracyclines, macrolides....) y compris pour le poulain
 - Sensibilité régionale (doxycycline)



Contents lists available at ScienceDirect

Veterinary Microbiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vetmic



Impact of early versus later fluoroquinolone treatment on the clinical; microbiological and resistance outcomes in a mouse-lung model of *Pasteurella multocida* infection

Aude A. Ferran, Pierre-Louis Toutain, Alain Bousquet-Mélou *

UMR181 Physiopathologie et Toxicologie Expérimentales, INRA, ENVT, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, 23 chemin des Capelles, BP 87 614, 31076 Toulouse Cedex 3, France

Frapper vite et juste (i)

Antimicrobial Agents
and Chemotherapy

**Low or High Doses of Cefquinome
Targeting Low or High Bacterial Inocula
Cure *Klebsiella pneumoniae* Lung
Infections but Differentially Impact the
Levels of Antibiotic Resistance in Fecal
Flora**



Maleck V. Vasseur, Michel Laurentie, Jean-Guy Rolland,
Agnès Perrin-Guyomard, Jérôme Henri, Aude A. Ferran,
Pierre-Louis Toutain and Alain Bousquet-Mélou
Antimicrob. Agents Chemother. 2014, 58(3):1744. DOI:
10.1128/AAC.02135-13.
Published Ahead of Print 6 January 2014.

**Une dose faible et précoce de cefquinome donne les
mêmes résultats cliniques qu'une dose forte et tardive
mais la faible dose a été sans impact sur les flores
digestives alors que la forte dose a amplifié le pool de
gènes de résistance**

Frapper vite et juste (ii)



- The dose of **50 mg/kg** of cefquinome targeting the high *KP* inoculum cured all treated rats, with a massive amplification of CTX-M-producing *Enterobacteriaceae*.
- A dose of **5 mg/kg** targeting the low *KP* inoculum cured all the rats and avoided the outbreak of clinical disease, without any amplification of CTX-M-producing *Enterobacteriaceae*

Les antibiotiques critiques en seconde intention ?

- Les céphalosporines de 3ème et 4ème génération et les fluoroquinolones
- Selon les recommandations européennes, ces classes d'antibiotiques doivent ainsi être réservées chez les animaux au traitement curatif en deuxième intention.
- Où est la science (**analyse de risques pour des traitements individuels qui se fonde sur du probable et non du possible**) pour conforter cette décision en médecine individuelle ?
- En seconde intention, les inoculum à éradiquer sont inéluctablement élevés et c'est dans ces conditions que l'usage des antibiotiques critiques est le plus « critique » car les sous-populations résistantes sont déjà présentes au début d'un traitement et elle sont prêtes à être amplifiées

Les antibiotiques critiques seulement en seconde intention ?

- Un message négatif pour l'innovation pharmaceutique et une pérennisation des vieux antibiotiques
- L'antibiothérapie vétérinaire ne doit pas se trouver figée à ce qu'elle était il y a 50 ans mais elle a besoin de nouveaux antibiotiques innovants en matière de santé publique
 - il faut « verdir » les antibiotiques vétérinaires
 - Ils ne doivent pas impacter pas les flores digestives
 - Développement d'antibiotiques essentiellement éliminés par les reins
 - Ils doivent être rapidement détruits dans l'environnement

Renal clearance of different quinolones (all quinolones are not equals)

Drugs	% of total clearance
Ofloxacin	70
Levofloxacin	65
Ciprofloxacin	50
Sparfloxacin	13
Grepafloxacin	10
Trovafloxacin	5-10

Vitesse de dégradation des antibiotiques dans le fumier, lisier et sols

Antibiotiques	matrices	Dégradation %	Jours
Ceftiofur	Urine+fumier	60%	1
TMP	lisier	50	22-41
Sulfamides	Fumier/lisier	0	28
Aminoglycosides	fumier	0	30

La durée des traitements



ORIGINAL ARTICLE

Short compared with standard duration of antibiotic treatment for urinary tract infection: a systematic review of randomised controlled trials

M Michael, E M Hodson, J C Craig, S Martin, V A Moyer

Arch Dis Child 2002;**87**:118–123

- Aims: To compare the effectiveness of short course (2–4 days) with standard duration oral antibiotic treatment (7–14 days) for urinary tract infection (UTI).
- Conclusion: A 2–4 day course of oral antibiotics is as effective as 7–14 days in eradicating lower tract UTI in children

La durée des traitements

- La plupart des investigations rétrospectives montrent (chez l'homme) que les traitements antibiotiques sont trop longs
- Nécessité d'essais cliniques pour justifier de la durée de certains traitements.
 - Court: Prophylaxie chirurgicale
 - Long: Infections intracellulaires (*Rhodococcus*)
 - Des progrès attendus pour le traitement de la tuberculose
 - Eradication des *persisters*

Association d'antibiotiques : justifications

1. Elargir le spectre antibactérien
 - La recherche de spectre large n'est pas forcément judicieuse (voir plus haut)
2. Prévenir l'émergence de mutants résistants
 - Probablement la principale justification d'une association
3. Infection intracellulaire
 - rhodococcus
4. Réduire la toxicité
 - Les sulfamides
5. Obtenir un effet synergique sur la bactéricidie

Association d'antibiotiques

Indications

Prévenir l'émergence de mutants résistants

- La probabilité d'avoir une antibiorésistance est moins grande avec 2 antibiotiques de familles différentes
- Si les 2 antibiotiques sont de la même famille, l'antibiorésistance sera croisée
- Les risques de superinfection sont plus probables que l'antibiorésistance et les associations augmentent la probabilité des superinfections

Les données pharmacocinétiques

- Influence de l'âge
- Influence du repas
- Influence du site d'administration

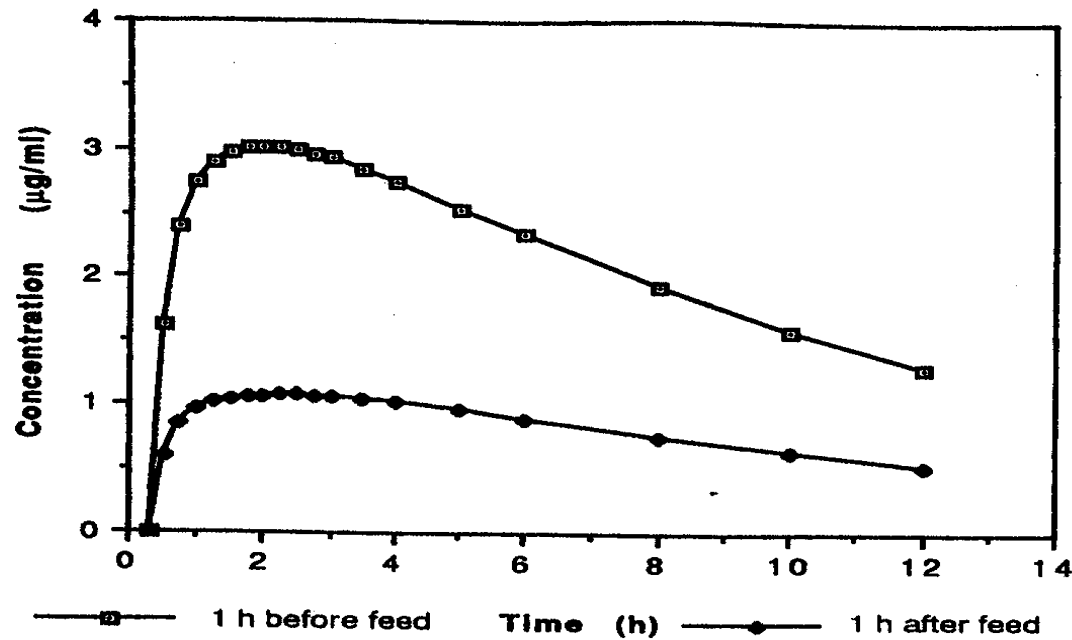


Effet de l'âge:

Biodisponibilité du Cefadroxil chez le poulain

Age (mois)	0.5	1	2	3	5
F%	99.6	67.6	35.1	19.5	14.4
Tmax (h)	2.1	1.6	1.6	.96	.90

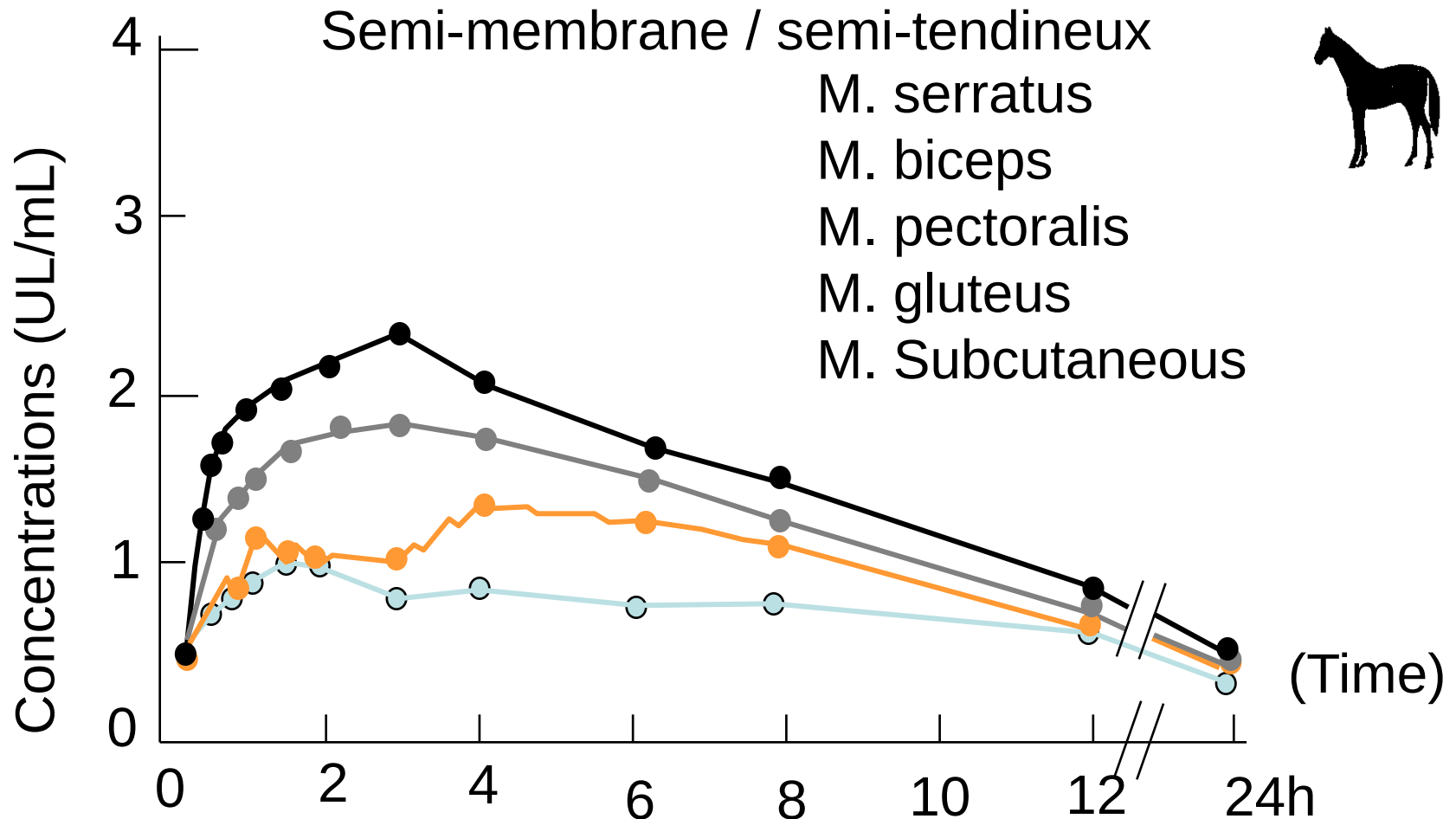
Rifampin administration before and after feeding



Plasma concentration-time curves
For rifampin administered orally
In two feeding regimens.
Wilson *et al* (1993)

Bioavailability: 68% (fasted) vs 26% (fed)

Voie IM - Influence du site administration



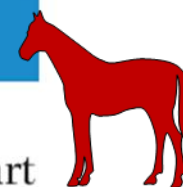
Firth et al. 1986, Am. J. Vet. Res.

Administration locale

**Inhalation:
une bonne ou une mauvaise
pratique du point de vue
thérapeutique et du point de
vue de la santé publique?**

De nombreux inhalateurs non-equivalents





Antimicrobial disposition in pulmonary epithelial lining fluid of horses, Part III. Cefquinome

L. WINTHER*

K. E. BAPTISTE* &

C. FRIIS†

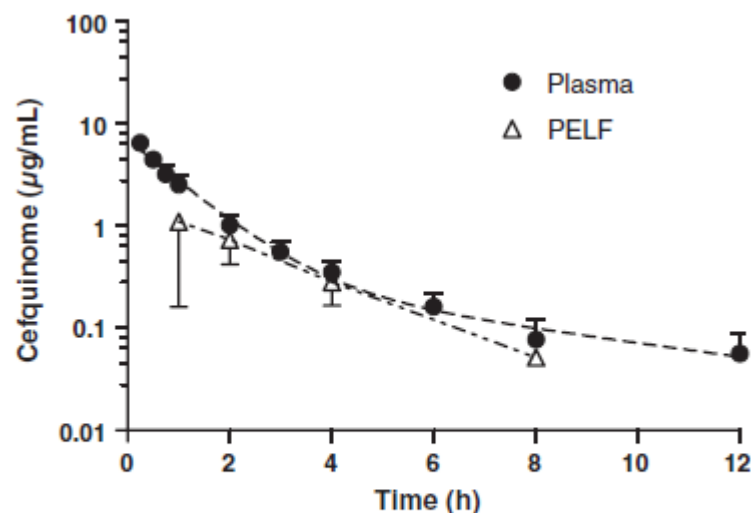


Fig. 1. Mean $\pm$ SD ($n = 6$) plasma and pulmonary epithelial lining fluid concentrations of cefquinome after intravenous dose of 1 mg/kg to horses.

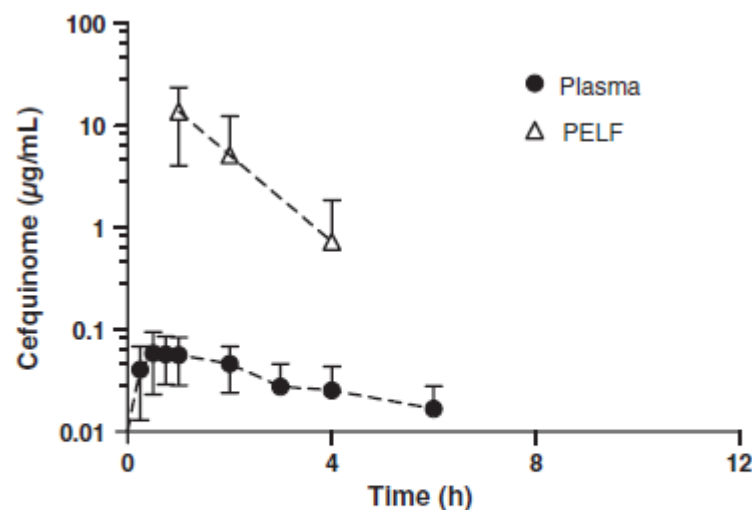
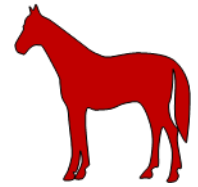


Fig. 2. Mean $\pm$ SD ($n = 6$) plasma and pulmonary epithelial lining fluid (PELF) concentrations of cefquinome after a single aerosol dose of 225 mg cefquinome to horses. After 4 h, cefquinome concentrations in PELF were <LOQ in four of six horses.

Cefquinome inhalation: high local concentration

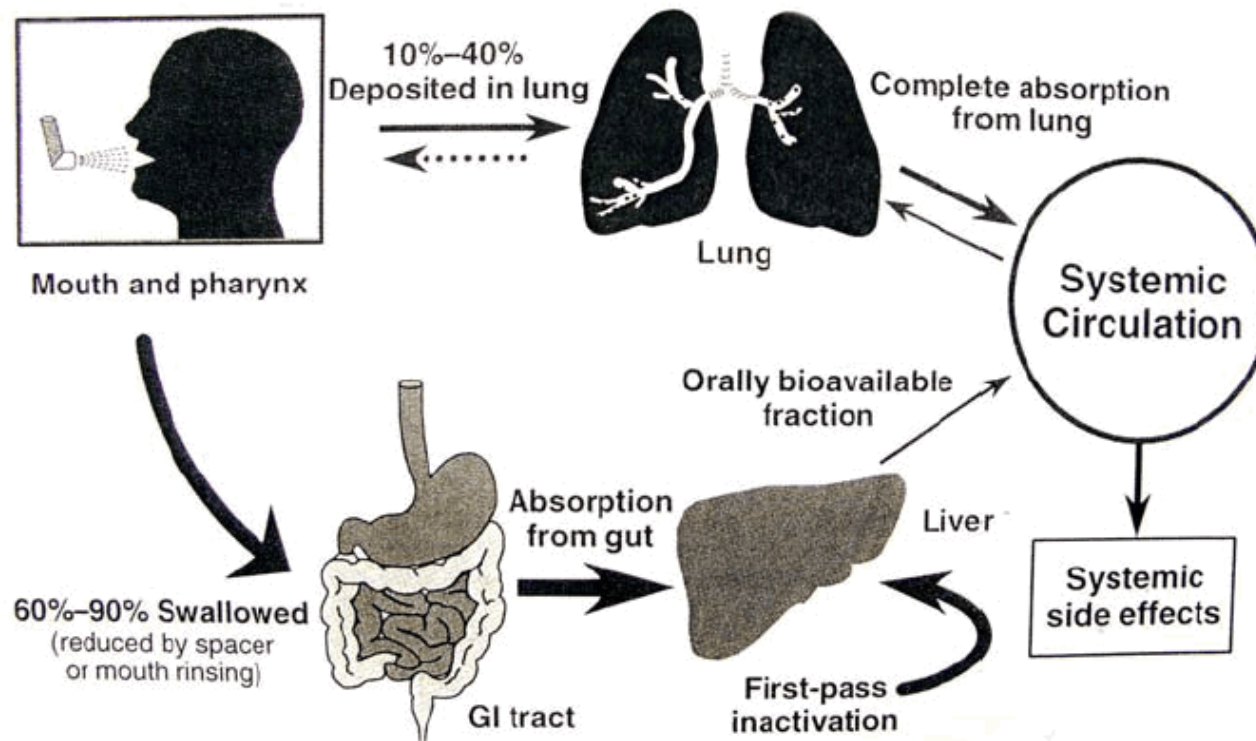
- Very high local drug concentrations of cefquinome was achieved in horses using a jet nebulizer, but cefquinome was not detectable after 4 h in the majority of horses
 - This is likely true for any drug that was not specifically developed for inhalation because pulmonary absorption is very fast due to a very high blood flow.

Cefquinome inhalation: a poor reproducibility



- It was shown a highly variable drug concentrations in PELF after aerosol administration, indicating unequal distribution to lung compartments, which also could be attributed to the efficiency of the nebulizer.
- For optimization, additional studies of the particle size of the nebulized cefquinome formulation obtained with a particular type of nebulizer would be required.

L'inhalation est principalement une voie orale



Figur 1. Deposition av inhalationsläkemedel hos människa som förklarar systemiska effekterna vid denna behandlingsmetod. (Derendorf *et al*, 1998)

Inhalation et santé publique : les inhalations contaminent l'environnement

- Inhalation avec du salbutamol (1.8mg) chez un cheval
- Prélèvement sur 3 chevaux voisins et chez l'apporteur
- Présence de salbutamol chez les chevaux non traités et chez l'apporteur

Exponeringsrisker i samband med inhalationsbehandling av häst

In each experiment one of the horses was treated (b2-adrenoceptor stimulator (salbutamol) **1,8 mg salbutamol**) while standing in the stable with the three other horses, following which urine samples were collected from all four horses as well as from the person administering the treatment.

Following inhalation treatment of a horse using either inhalation mask, detectable levels of b2-adrenoceptor stimulator were measurable on some occasions in the urine of some of the untreated horses and in the person administering the drug.



Inhalation treatment: an user safety issue?

- Nebulized medication that is released into the atmosphere from the nebulizer or exhaled by the patient becomes a form of "secondhand" exposure that may affect health-care providers and others in the vicinity of the treatment

CHEST[®]

Official publication of the American College of Chest Physicians



Respiratory Health Survey of Respiratory
Therapists

Helen Dimich-Ward, Michelle Lee Wymer and Moira Chan-Yeung



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

International Journal of Pharmaceutics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijpharm

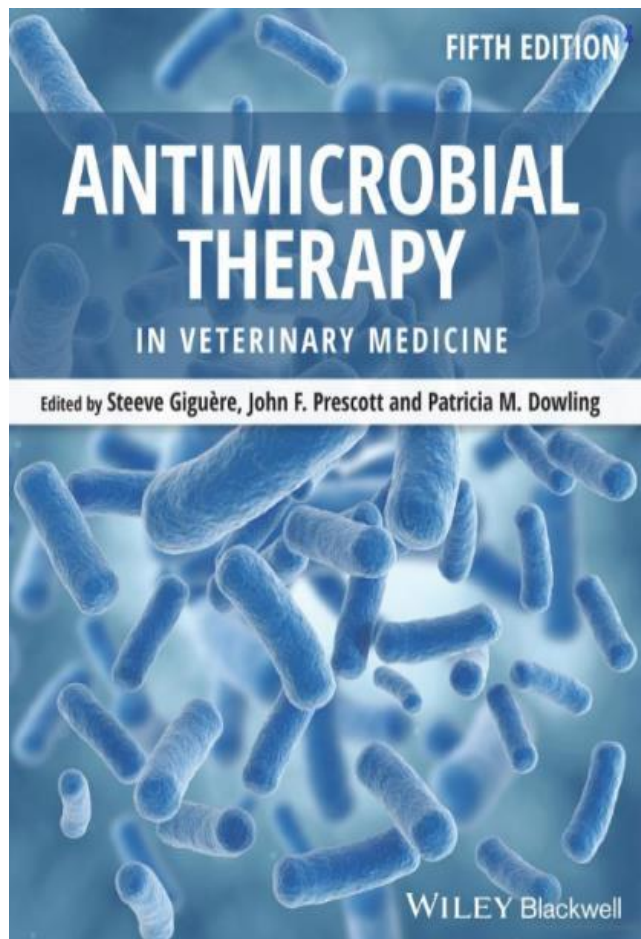


Polymicrobial wound infections: Pathophysiology and current therapeutic approaches



- **Le cas des biofilms**





Antimicrobial Drug Use in Horses

Steve Giguère and Tiago Afonso

Rational drug therapy has been defined as the selection of the proper drug to be administered according to a dosage regimen appropriate to the patient after due appraisal of potential benefits and risk of that therapy. The first step in this decision-making process is to determine whether an infectious agent is the likely cause of the disease, and if so, that the animal is unlikely to efficiently eliminate the infection without antibiotic therapy. In choosing the appropriate antimicrobial agent, the veterinarian must consider: (1) the likely identity of the infecting microorganism(s); (2) its *in vitro* antimicrobial susceptibility pattern or the clinical response in equine patients infected with the same pathogen; (3) the nature and site of the infectious disease process; (4) the pharmacokinetic characteristics of the chosen antimicrobial agent in horses such as bioavailability, tissue distribution, and rate of elimination; (5) the pharmacodynamic properties of the antimicrobial agent selected; (6) its safety in horses; and (7) the cost of therapy.

Common Bacterial Pathogens of Horses and Their Typical Susceptibility Patterns

Because the identity and *in vitro* susceptibility of an infecting microorganism are rarely known when therapy is begun, initial therapy is usually empirical and is based on knowledge of the agents likely to be present and their historical susceptibility (Tables 27.1 and 27.2).

In some cases, the most likely etiologic agent can be highly suspected simply based on the clinical presentation and the horse's history. For example, abscessation of the submandibular and retropharyngeal lymph nodes is most likely caused by *Streptococcus equi* subspecies *equi*. On the other hand, pleuropneumonia in an adult horse may be caused by any one or combinations of a number of bacteria and thus requires bacteriologic culture of a tracheobronchial aspirate and pleural fluid to determine the etiologic agent(s). Similarly, cellulitis, mastitis, musculoskeletal infections, peritonitis, and urinary tract infections, may be caused by a variety of bacteria. A Gram stain of properly collected material is a simple, rapid and inexpensive means of identifying the presence and morphological features of microorganisms in body fluids that are normally sterile. A negative Gram stain is, however, not sufficient to confirm the absence of microorganisms. Although seeing bacteria on a Gram stain rarely reveals their identity, it can provide useful information regarding therapy while awaiting bacterial culture and antimicrobial susceptibility testing. For example, Gram-positive cocci in chains suggest *Streptococcus* spp. *Streptococcus* spp. isolated from a purulent lesion in a horse are likely group C streptococci, which are usually susceptible to penicillin. On the other hand, the presence of both Gram-positive and Gram-negative bacteria indicate a mixed infection that will require broad-spectrum antimicrobial agents at least until bacterial culture reveals the etiologic agents and their *in vitro* susceptibility

La cinquième édition (2013) du livre de référence en antibiothérapie vétérinaire avec un chapitre chez le cheval