



Choix d'un antibiotique. Traiter vite, fort, longtemps, est-ce toujours d'actualité?

A Bousquet-Mélou

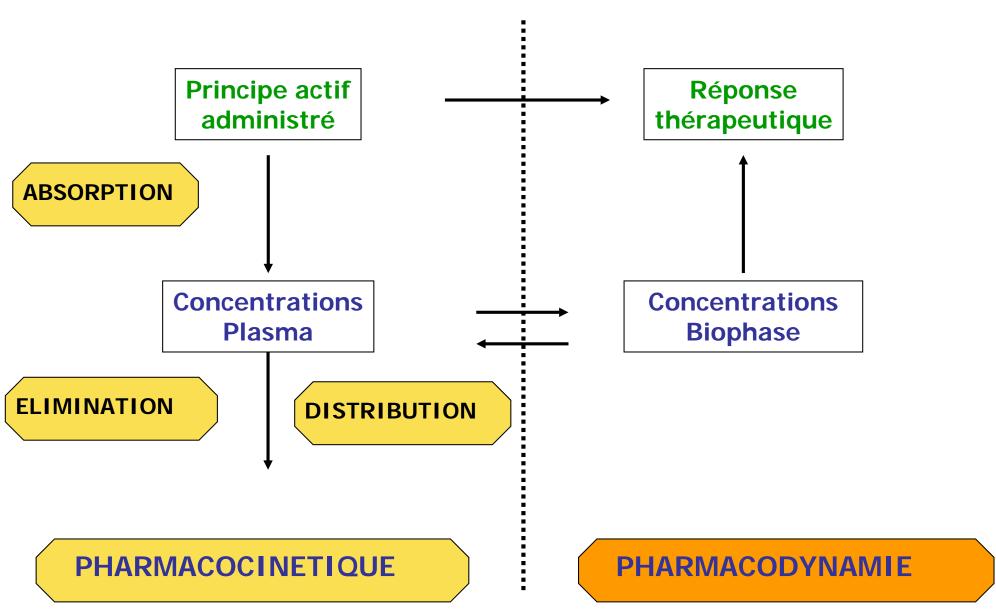
Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

4ème Journée Vétérinaire Bretonne – Ploufragan – 18 Février 2014

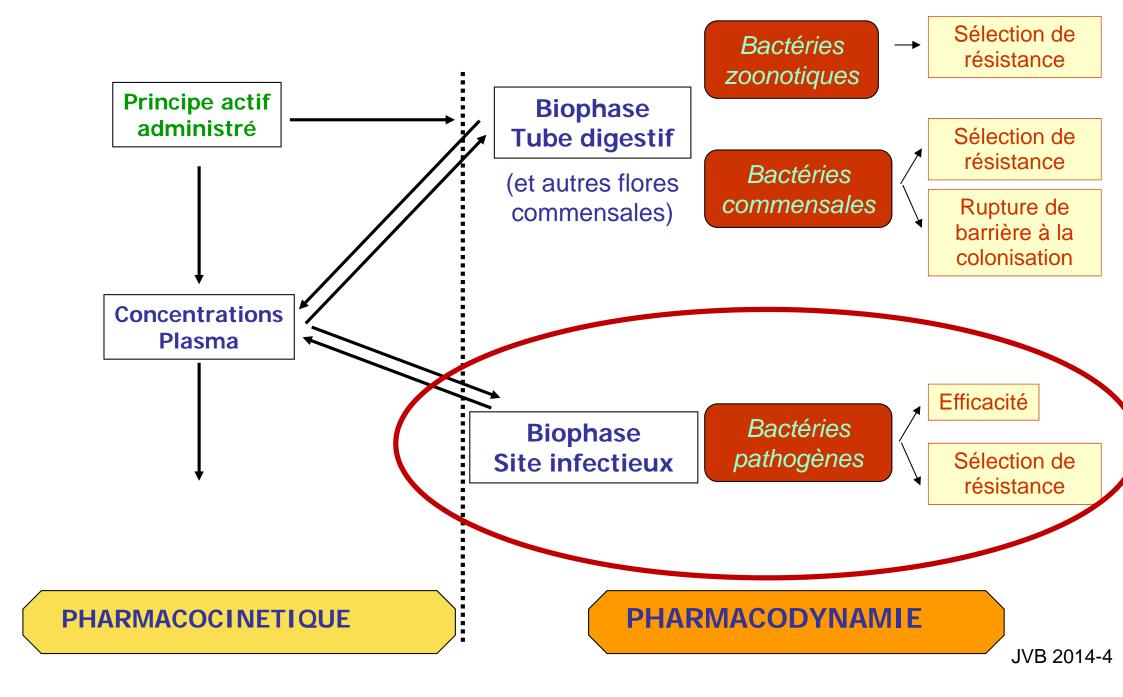
Antibiothérapie raisonnée : quels objectifs ?

- 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)

Antibiothérapie raisonnée: l'approche PK/PD



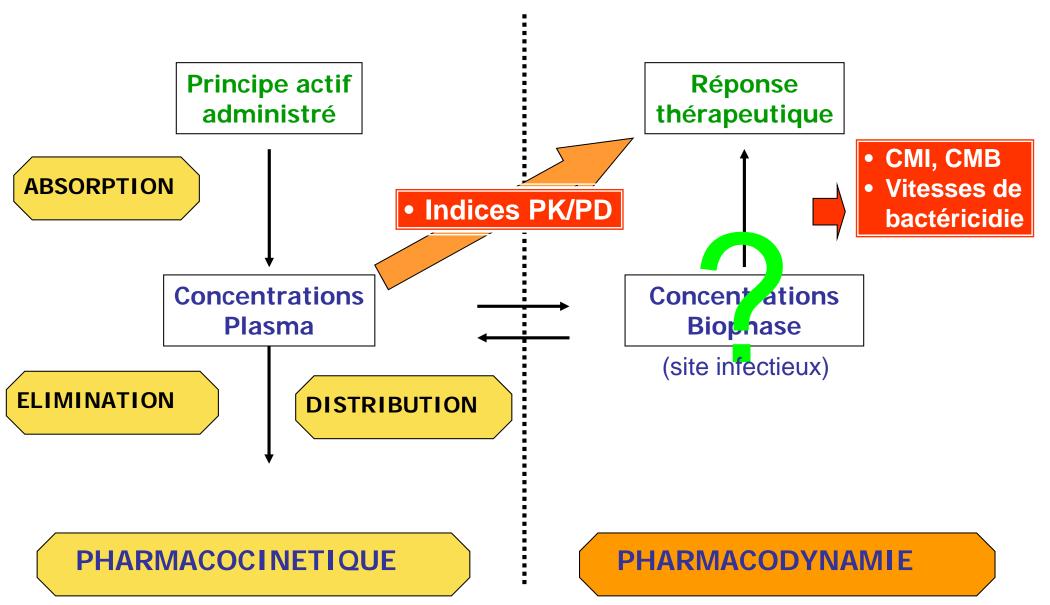
L'approche PK/PD : quels effets pour un antibiotique ?



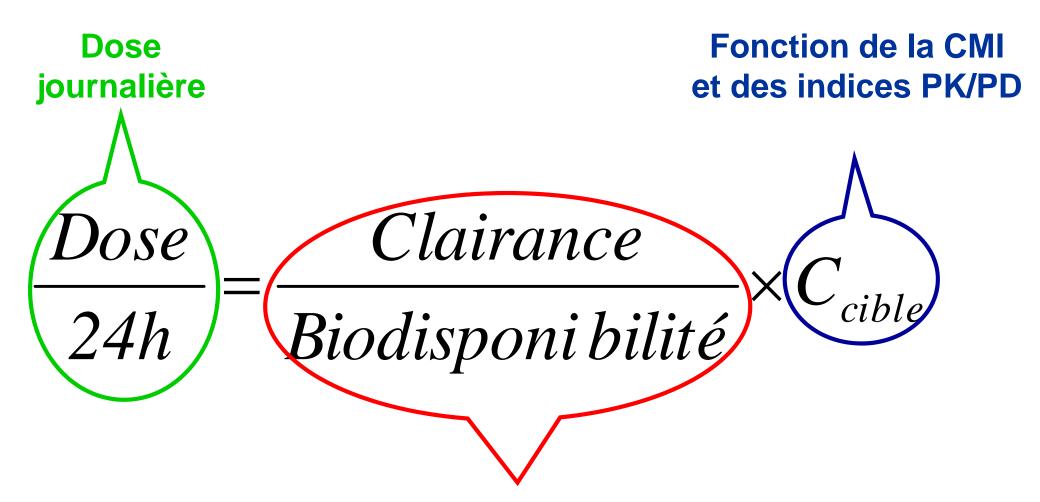
Antibiothérapie raisonnée : quels objectifs ?

1. Efficacité maximale contre les bactéries pathogènes

L'approche PK/PD : les concentrations plasmatiques



L'approche PK/PD : les déterminants d'une dose



Paramètres pharmacocinétiques qui contrôlent les concentrations sanguines

L'approche PK/PD : les déterminants d'une dose

$$\frac{Dose}{24h} = \frac{Clairance}{Biodisponibilit\acute{e}} \times C_{cible}$$

Relation utilisée pour :

- Ajustement ou individualisation des posologies au sein d'une espèce
- Extrapolation des posologies entre espèces (espèces mineures)

L'approche PK/PD pour les antibiotiques

Les indices d'efficacité ou indices PK/PD

- Des critères de substitution pour la guérison clinique ou bactériologique
- Des manières de standardiser l'exposition plasmatique, relativement à la sensibilité du pathogène (la CMI)
 - Exposition en termes d'*Intensité* et/ou de *Durée*
- Les valeurs seuils « garantissent » la guérison avec une certaine probabilité, >80-90%

Les indices d'efficacité ou indices PK/PD

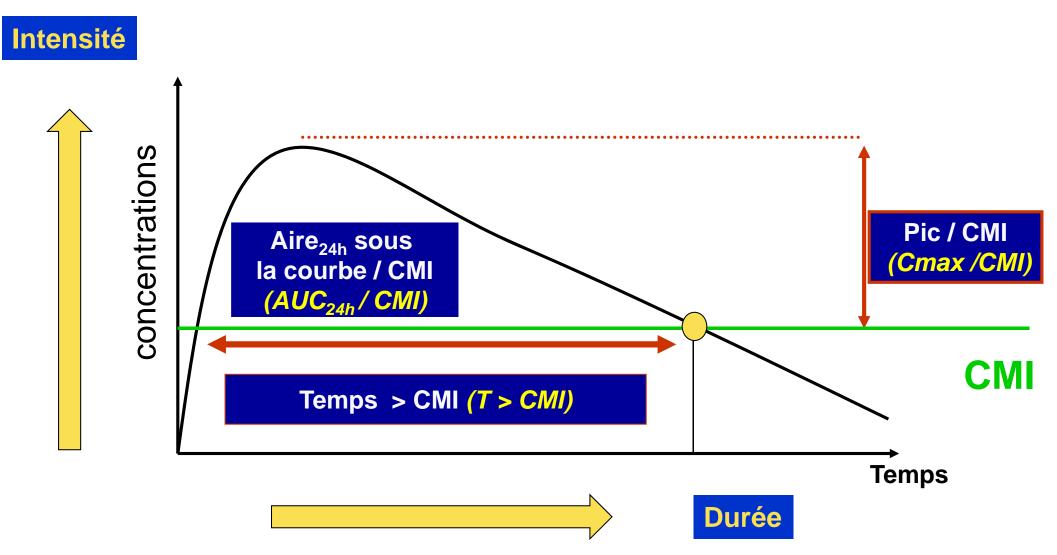


Tableau : les indices PK/PD corrélés avec l'efficacité selon la famille d'antibiotique et le type d'activité antibactérienne

From Lees, Svenden & Wiuff, In : Guide to Antimicrobial Use in Animals. Ed. Guadabassi, jensen & kruse, 2008

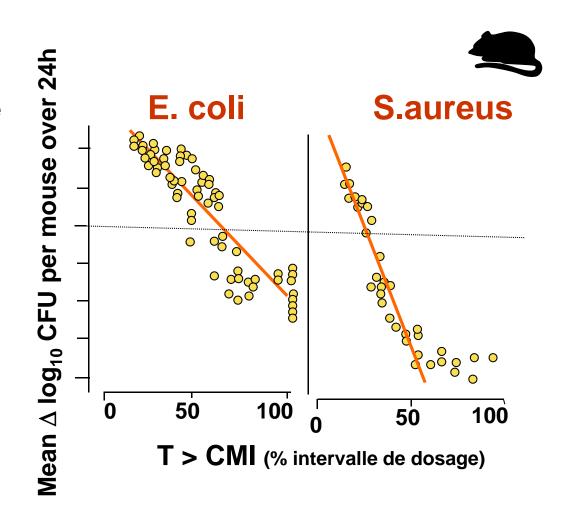
Action antibactérienne	Famille d'antibiotique	Antibiotique	Indice PK-PD corrélé avec l'action antibactérienne
Concentration-dépendante, avec EPA significatif	Aminoglycosides	Streptomycine, Neomycine, Gentamicine, Amikacine, Tobramycine	C _{max} /MIC
	Fluoroquinolones	Enrofloxacine, Danofloxacine, Marbofloxacine, Difloxacine, Ibafloxacine	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

Valeurs des indices PK/PD requises pour garantir une efficacité maximale

Modèles animaux

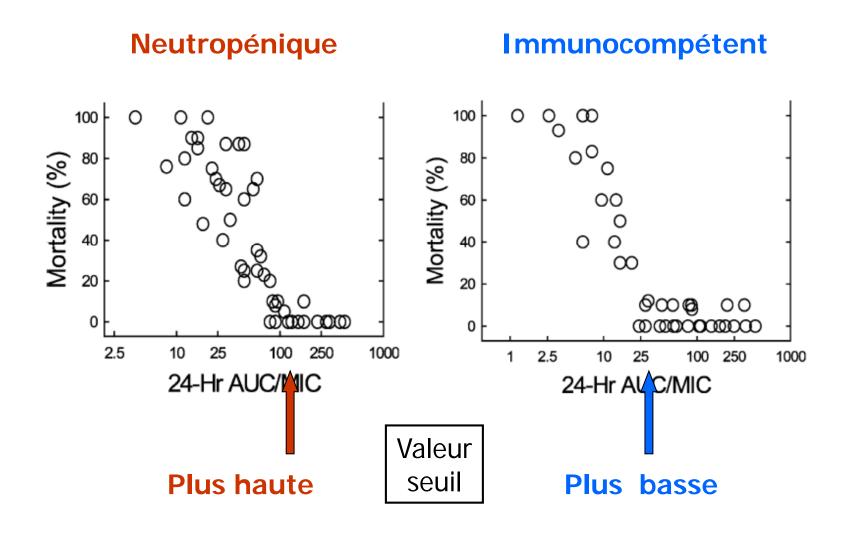
Relations entre le nombre de bactéries et T>CMI pour des pathogènes gram-positif ou gram-négatif

- Pour S. aureus, la cefazoline présente un effet post-antibiotique (EPA) et l'efficacité est maximale lorsque les concentrations plasmatiques dépassent la MIC pendant 50% de l'intervalle de dosage
- Pour *E.coli*, pas d'EPA et une efficacité maximale nécessite des concentrations supérieurs à la CMI pendant plus de 80% de l'intervalle de dosage



Vogelman et al. 1988, J. Inf. Dis.

Relations entre la mortalité à la fin du traitement et l'indice AUC/MIC pour différents pathogènes et différents modèles animaux traités avec des fluoroquinolones



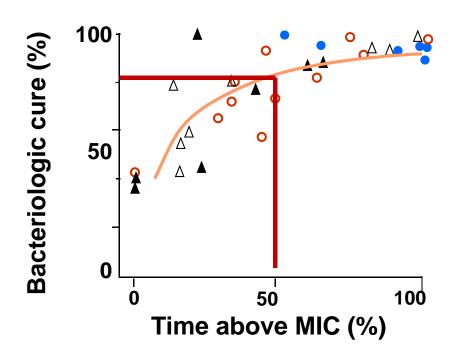
Valeurs des indices PK/PD requises pour garantir une efficacité maximale

Infections chez l'Homme

Les indices d'efficacité : validation clinique

Guérison bactériologique versus Temps > CMI lors d'otites moyennes (Craig and Andes 1996)





S. pneumoniae

- Penicillin
- cephalosporins

H. influenzae

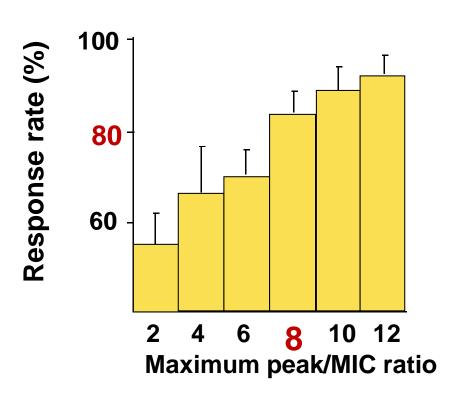
- Penicillin
- △ cephalosporins

 Les concentrations plasmatiques libres doivent dépasser la CMI du pathogène pendant 40-50% de l'intervalle de dosage pour obtenir une guérison bactériologique chez 80% des patients

Les indices d'efficacité : validation clinique

Relation entre le rapport Cmax/CMI et la guérison clinique chez 236 patients atteints d'infections à bactéries Gram-negatives et traités avec des aminoglycosides (gentamicine, tobramycine, amikacine)

« Taper fort »

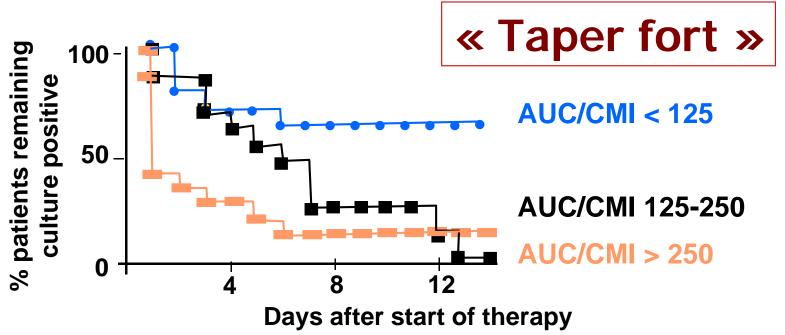


Les indices d'efficacité : validation clinique

Infections pulmonaires (nosocomiales) traitées avec la ciprofloxacine en IV

AUC/CMI fortement prédictif du % d'éradication bactérienne et de son délai d'obtention

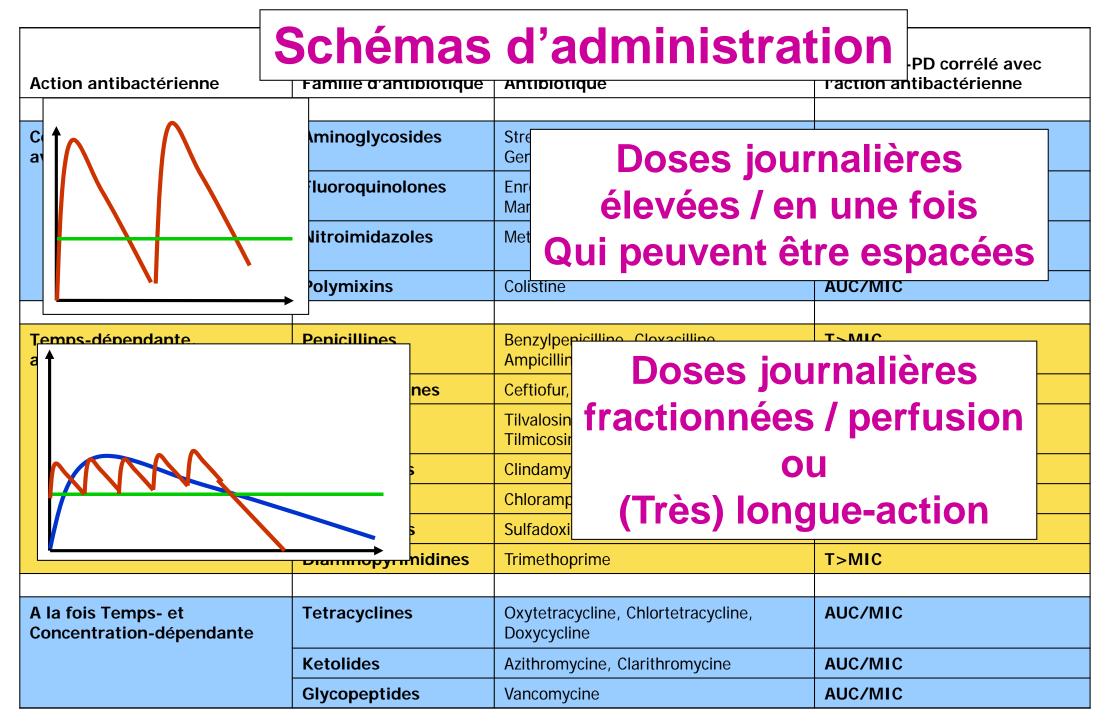
- •AUC/CMI>125: très fort % d'éradication
- •AUC/CMI>250 : éradication obtenue dès le premier jour de traitement

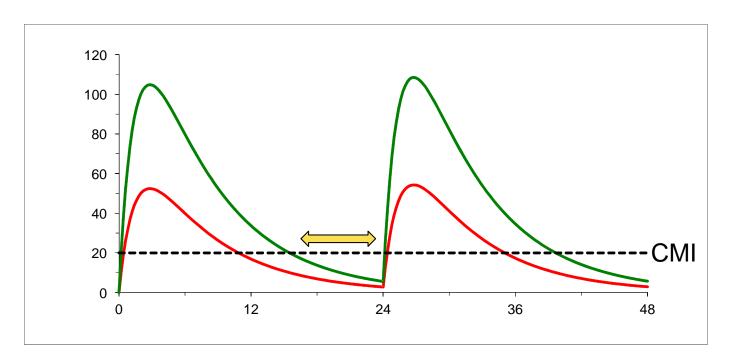


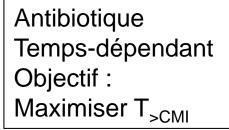
Les indices d'efficacité : résumé des valeurs critiques validées en médecine humaine

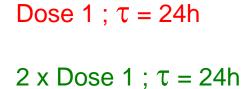
- AUC / CMI: 125h, soit Conc. moyenne = 5xCMI
- Cmax / CMI : 8-10
- T>CMI:
 - 40 à 50% pour les Gram +
 - 60 à 80% pour les Gram -
- Ces indices et leurs valeurs seuil sont utilisés comme indicateurs pour prédire si une posologie sera associée avec un fort pourcentage de guérison
- On peut vérifier si une posologie donnée permet d'atteindre ces seuils, mais on peut aussi peut calculer la dose qui permettra d'atteindre ces seuils
- Leur connaissance permet de définir de manière rationnelle le schéma d'administration, c-a-d la dose unitaire et le rythme d'administration

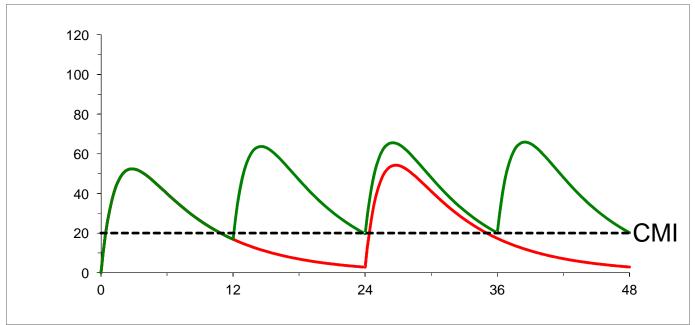












Dose 1; $\tau = 24h$

Dose 1;
$$\tau = 12h$$

Pour résumer

- Le type d'indice PK/PD corrélé avec l'efficacité :
 - Dépend de la vitesse de bactéricidie de l'antibiotique : homogène au sein d'une même famille
 - Intensité de l'exposition (Cmax/MIC, AUC/MIC) pour les antibiotiques concentration-dependants et durée de l'exposition (T>MIC) pour les antibiotiques temps-dépendants
 - Est le même quel que soit l'hôte infecté : animaux, humains
- Les valeurs des indices PK/PD associées à une forte probabilité de guérison:
 - Dépendent de divers facteurs : bactéries (Gram+ vs Gram-), hôtes (immunocompétence), antibiotiques (beta-lactamines), sites infectieux
- La connaissance des indices PK/PD corrélés avec l'efficacité permet de rationnaliser les schémas d'administration:
 - Schémas posologiques qui maximisent soit l'intensité d'exposition pour les AB concentration dépendants (Aminoglycopsides, Fluoroquinolones), soit la durée d'exposition pour les AB temps-dépendants (Beta-lactamines)

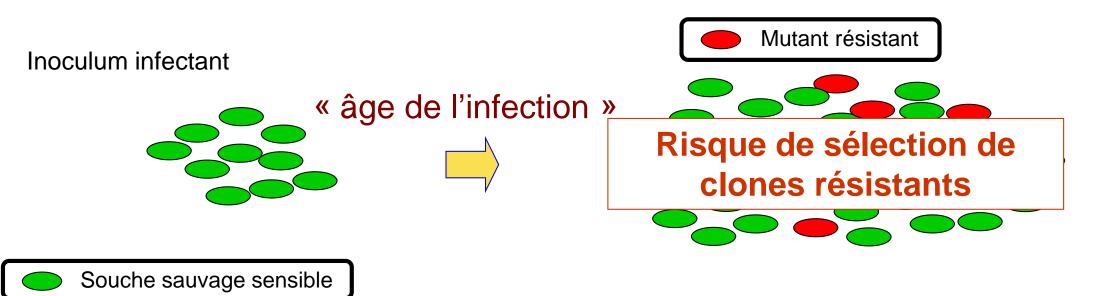
JVB 2014-2

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 inoculums bactériens sont hétérogènes

Les gros inoculums sont hétérogènes

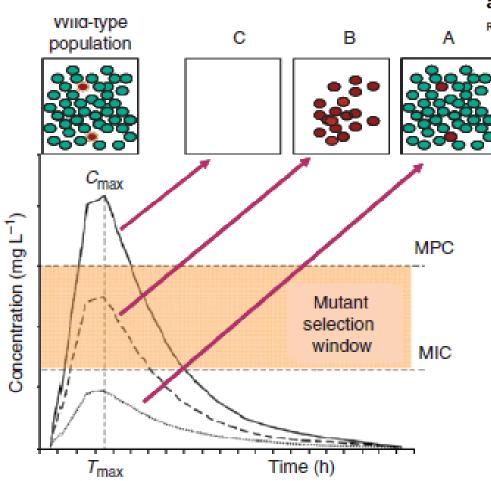


Sélection ou prévention des résistances : la notion de fenêtre de sélection

REVIEW ARTICLE

Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics

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

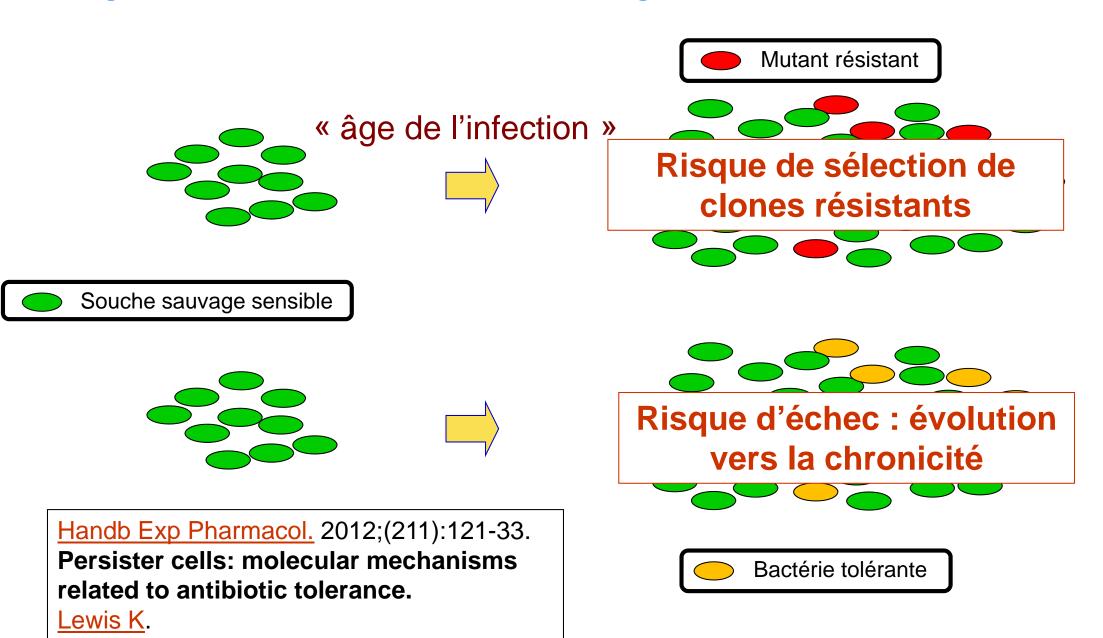


Fluoroquinolones: Résistances apparaissent par mutation (10⁻⁸ -10⁻⁹) sur les gènes codant pour les cibles des antibiotiques (gyrases, topoisomérases)

« Taper fort »

- Susceptible bacteria
- Resistant mutant

Les gros inoculums sont hétérogènes



Antibiothérapie et inoculum bactérien

Taille de l'inoculum et "âge de l'infection"

Eagle, 1947, 1949

RELATION OF THE SIZE OF THE INOCULUM AND THE AGE OF THE INFECTION TO THE CURATIVE DOSE OF PENICILLIN IN EXPERIMENTAL SYPHILIS, WITH PARTICULAR REFERENCE TO THE FEASIBILITY OF ITS PROPHYLACTIC USE

By HARRY EAGLE, M.D., H. J. MAGNUSON, M.D., AND RALPH FLEISCHMAN (From the Laboratory of Experimental Therapeutics of the United States Public Health Service and The Johns Hopkins School of Hygiene, Baltimore)

(Received for publication, December 16, 1946)

THE EFFECT OF THE SIZE OF THE INOCULUM AND THE AGE OF THE INFECTION ON THE CURATIVE DOSE OF PENICILLIN IN EXPERIMENTAL INFECTIONS WITH STREPTOCOCCI, PNEUMOCOCCI, AND TREPONEMA PALLIDUM

By HARRY EAGLE, M.D.

(From the Section on Experimental Therapeutics, Laboratory of Infectious Disease, Microbiological Institute, National Institutes of Health, Public Health Service, Bethesda)

(Received for publication, August 5, 1949)

LES POSOLOGIES EFFICACES AUX STADES TRES PRECOCES DES INFECTIONS SONT PLUS FAIBLES!

COMMENT INTERVENIR A CE STADE PRECOCE?

Pourquoi traiter vite?

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

ANTIBIOTHERAPIES PROBABILISTES INITIEES « IMMEDIATEMENT »

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 dangers pour l'Homme liés à l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire

- Transfert Animal-Homme de molécules antibiotiques
 - via la chaine alimentaire : problématique des RESIDUS et des DELAIS D'ATTENTE
 - via l'environnement : problématique des effluents, issus des élevages, des abattoirs, des structures hospitalières
 - car peuvent exercer une pression de sélection sur les écosystèmes bactérien de l'Homme
- Transfert Animal-Homme de « bactéries résistantes »
 - Sélectionnées et amplifiées suite à la pression de sélection exercée sur les écosystèmes bactérien de l'animal
 - Les bactéries PATHOGENES ZOONOTIQUES: qui portent simultanément le danger INFECTION et le danger RESISTANCE AUX TRAITEMENTS ANTIBIOTIQUES
 - TOUTES les bactéries : qui portent le danger RESISTANCE AUX TRAITMENTS ANTIBIOTIQUES

Antibiotiques chez les animaux : quels dangers pour l'Homme ?

Danger = Pathogène de l'Homme + Résistance aux antibiotiques

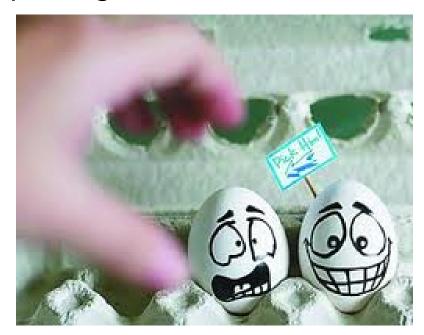
Cas 1: FLUOROQUINOLONES

- Mécanismes de résistance chromosomiques
- Transmission verticale



Réduire l'utilisation des antibiotiques vétérinaires : diminuer, c'est possible

- Problème si les bactéries résistantes sélectionnées chez l'animal sont PATHOGENES pour l'Homme : *Salmonella*, *Campylobacter*, *E. coli* pathogènes



Antibiotiques chez les animaux: quels dangers pour l'Homme?

Danger = Pathogène de l'Homme + Résistance aux antibiotiques

Cas 1: FLUOROQUINOLONES

Cas 2: CEPHALOSPORINES

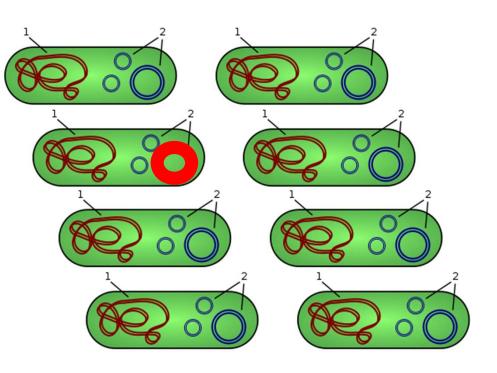
- Mécanismes de résistance plasmidiques
- Transmission verticale et horizontale
- Problème pour TOUTES les bactéries résistantes sélectionnées chez l'animal, qui servent de véhicules aux gènes de résistance

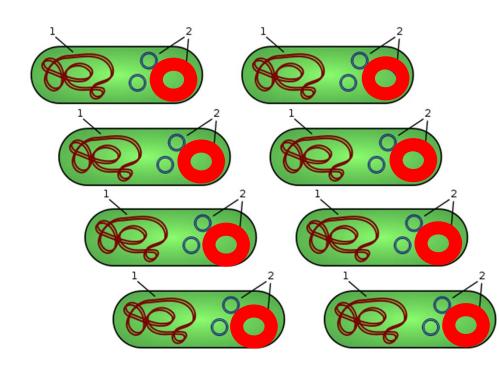




Antibiotiques chez les animaux: quels dangers pour l'Homme?

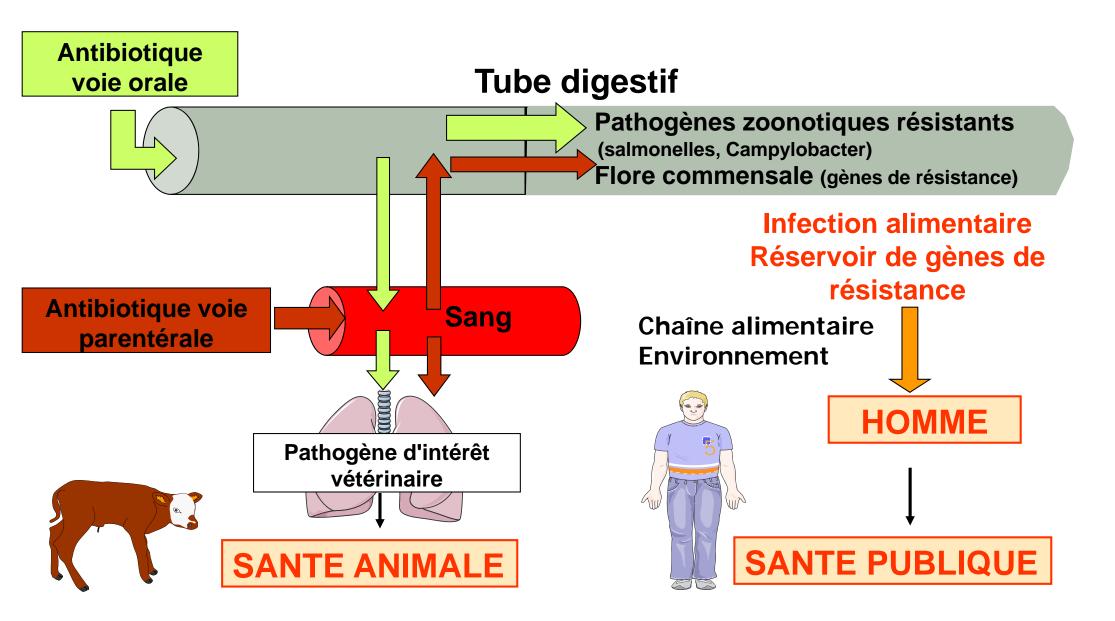
La transmission plasmidique



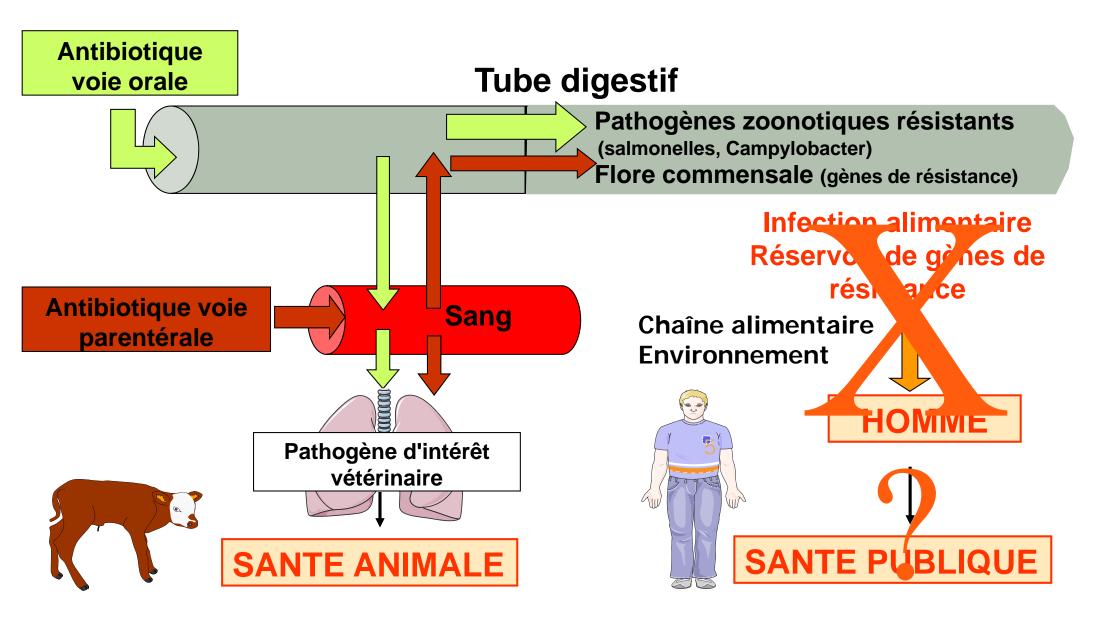


- 0
- Plasmide = plate-forme génétique pour la multi-résistance
- Co-sélection de la multi-résistance

Antibiotiques en élevage : les flores bactériennes critiques



Antibiotiques en élevage : les flores bactériennes critiques

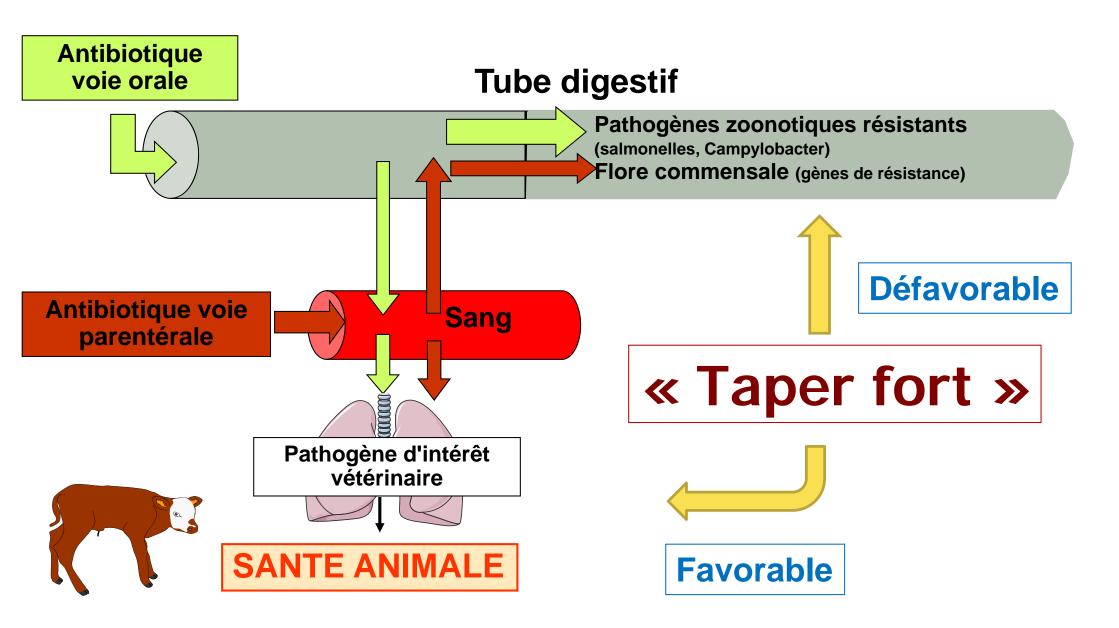


Une antibiothérapie raisonnée doit chercher à concilier les objectifs de santé animale et de santé humaine

Absence de symétrie entre les deux objectifs

Conflits possibles entre les deux objectifs

Antibiotiques en élevage : les flores bactériennes critiques



Durée de traitement





Pression de sélection



- 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) vsT1/2 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

- 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



- Impact de la durée du traitement sur le succès clinique
 - FLUOROQUINOLONE, BETA-LACTAMINE, MACROLIDE
 - o traitement exacerbations aiguës de bronchite chronique

5 jours de traitement = 7-10 jours de traitement Falagas et al. JAC 2008:62 442-450

- FLUOROQUINOLONE (levofloxacine)
- traitement pneumonies

750 mg pendant 5 jours

500 mg pendant 10 jours

Dunbar et al. CID 2003:37 752-760

- 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

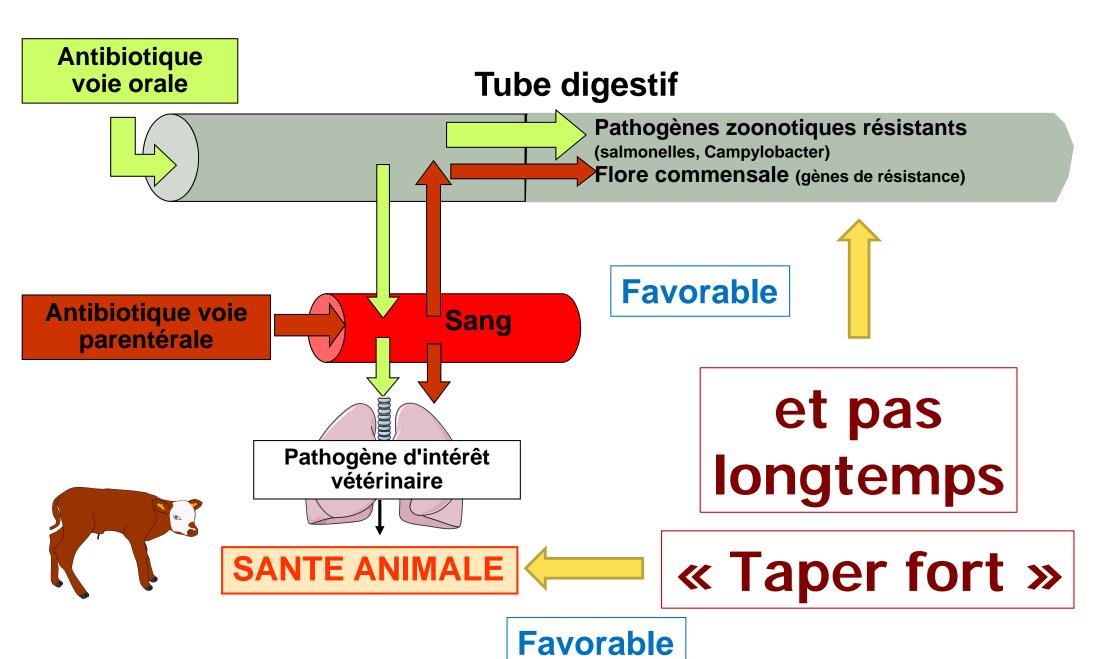
RE-EVALUATIONS LORS DE TRANSITIONS:

Injectable / Voie orale Sortie d'hospitalisation

- Retour sur:
- Impact de la durée du traitement sur l'émergence 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

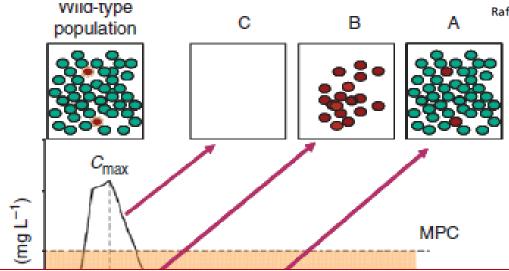


Les préconisations actuelles pour les schémas posologiques des antibiotiques

REVIEW ARTICLE

Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics

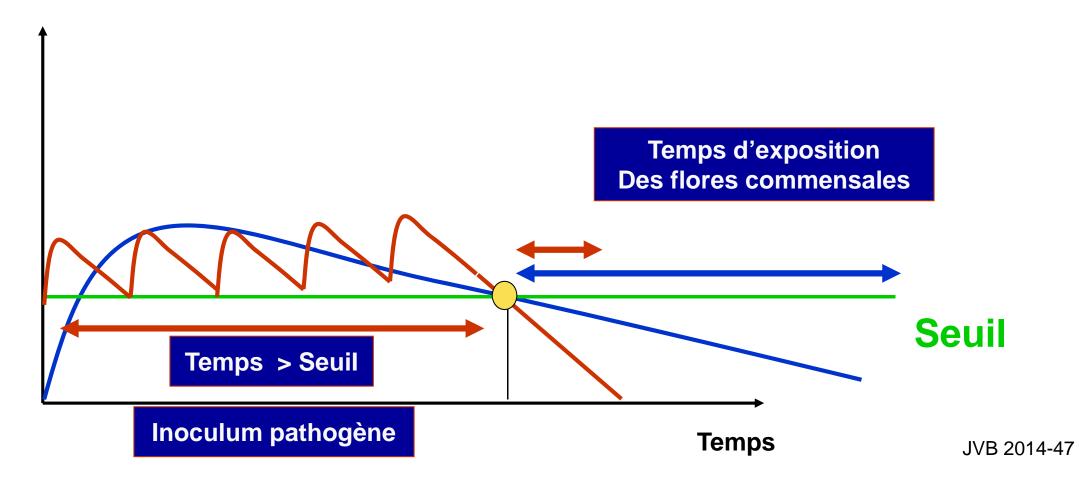
Rafael Cantón^{1,2} & María-Isabel Morosini¹

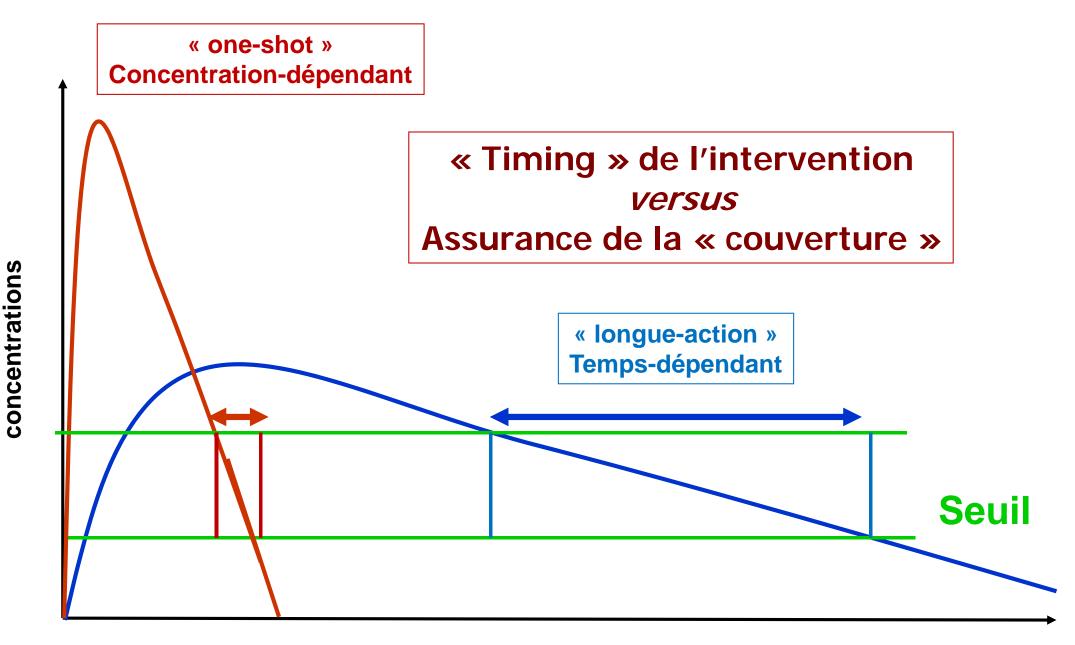


« Hit hard and fast ... then leave as soon as possible »



- Susceptible bacteria
- Resistant mutant





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