



Définition de la résistance aux antibiotiques en médecine vétérinaire : outils diagnostiques ou épidémiologiques.

Sanders P, Laurentie M  
Laboratoire de Fougères

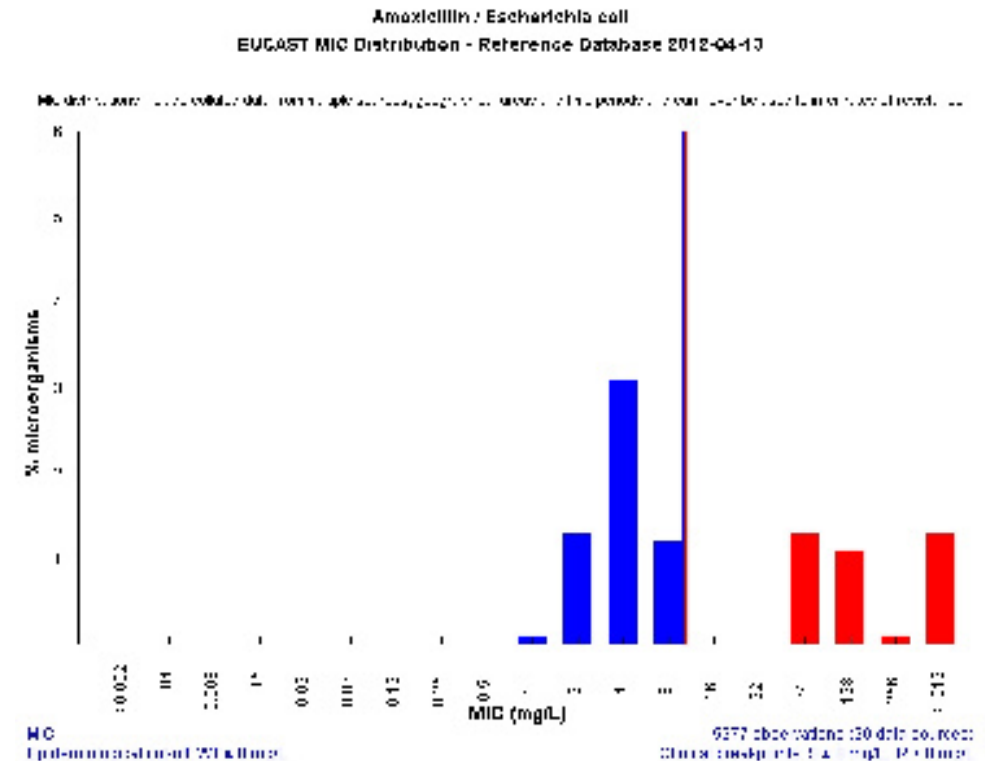
# Plan

---

- Définitions
  - Microbiologique - Epidémiologique
  - Clinique en médecine humaine
- Paramètres de substitution PK/PD
  - Définitions
  - Valeurs cibles
  - Approche de population
- Définition des concentrations critiques
- Implication en médecine vétérinaire
- Conclusion

# Définitions

- Microbiologique :
  - Distribution des concentrations minimales inhibitrices
    - Méthode standardisée
- Deux populations :
  - Souches sauvages 'Wild-type' - WT
  - Souches non sauvages 'Non wild type'



Seuil épidémiologique = « Epidemiological cut-off »

# Définitions

- Trois catégories cliniques :Sensible (S), Résistant (R) et Intermédiaire (I).
- Dans le cas d'un traitement par voie systémique avec la posologie recommandée
  - Sensible : probabilité de succès thérapeutique forte
  - Résistante : forte probabilité d'échec thérapeutique quels que soient le type de traitement et la dose d'antibiotique utilisée.
  - Intermédiaire :Succès thérapeutique imprévisible.
    - La catégorie intermédiaire est aussi une zone tampon qui tient compte des incertitudes techniques et biologiques

**CA-SFM, EUCAST**

# Définitions

## Résultats cliniques



## Comités d'experts

-  • BSAC (The UK)
-  • CA-SFM (France)
-  • CRG (The Netherlands)
-  • DIN (Germany)
-  • NWGA (Norway)
-  • SRGA (Sweden)

**EUCAST**

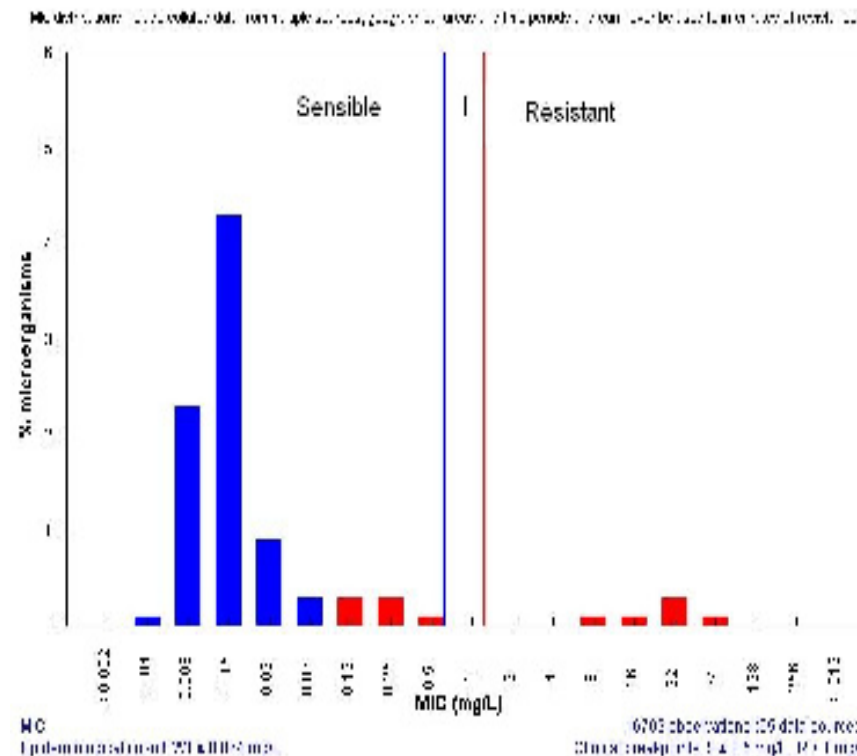
## Concentrations critiques

Sensible Intermédiaire Résistant

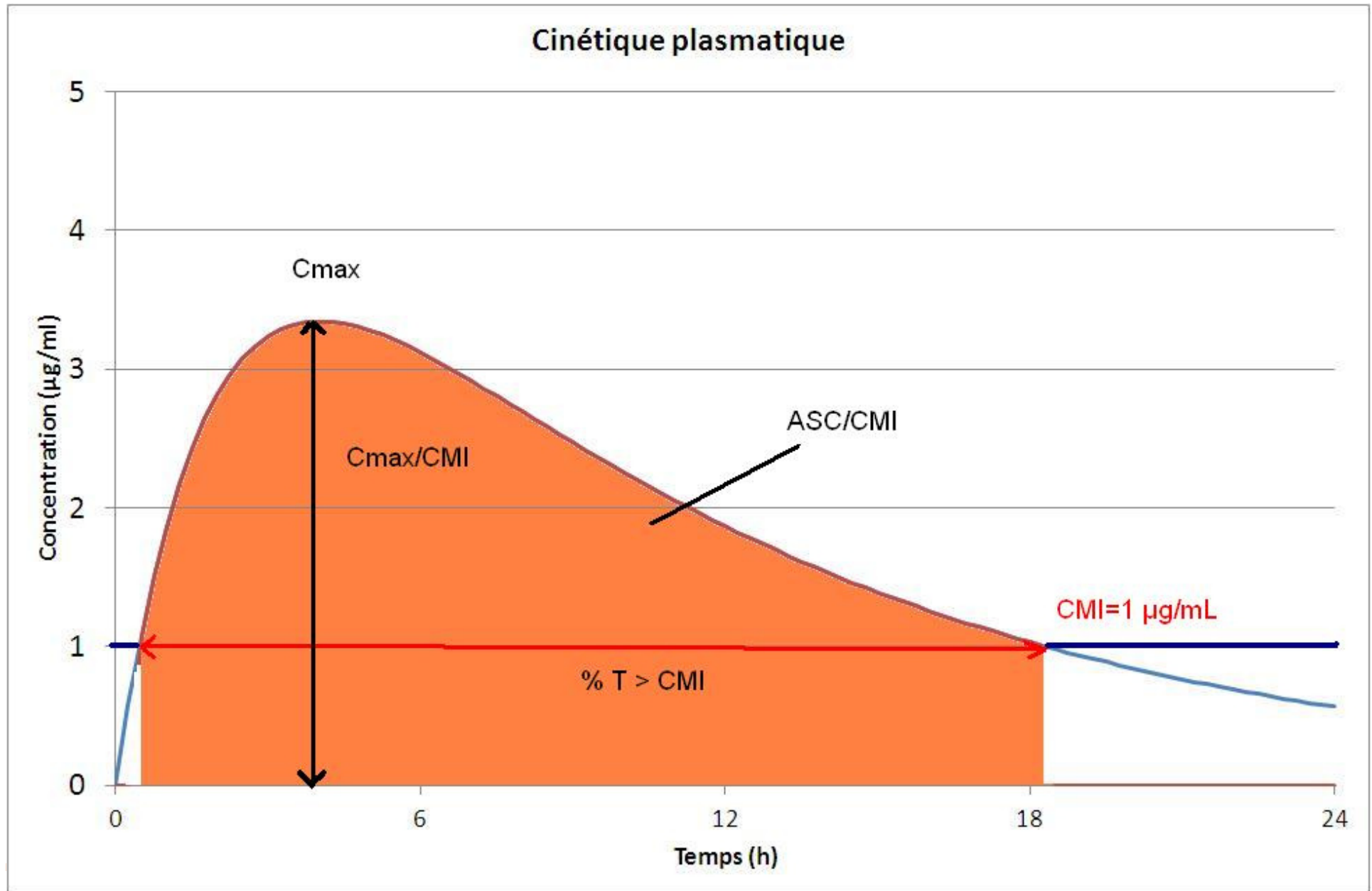
C

C

Ciprofloxacin : Escherichia coli  
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2012-04-17



# Paramètres de substitution PK/PD

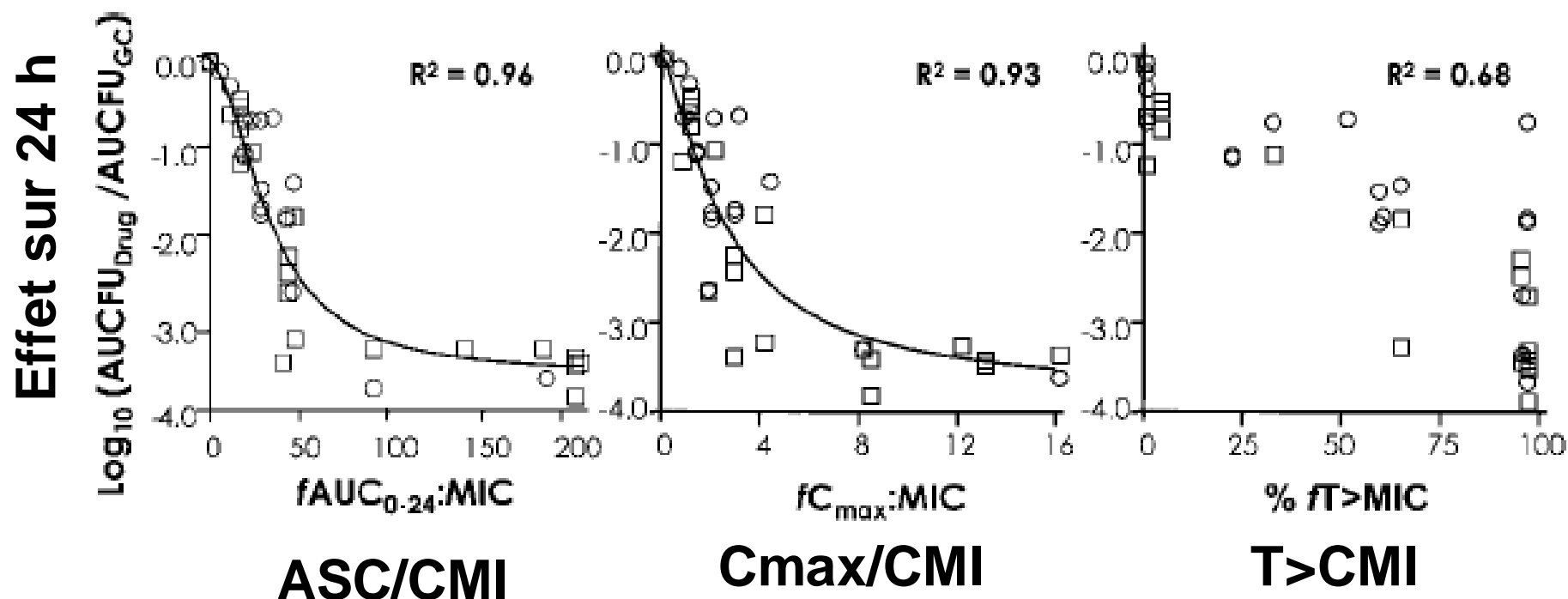


# Preuves du concept

Etude in vitro : doses fractionnées  
Gatifloxacine vs *Salmonella typhi*

■ CMI=0,5 mg/L

● CMI=4 mg/L



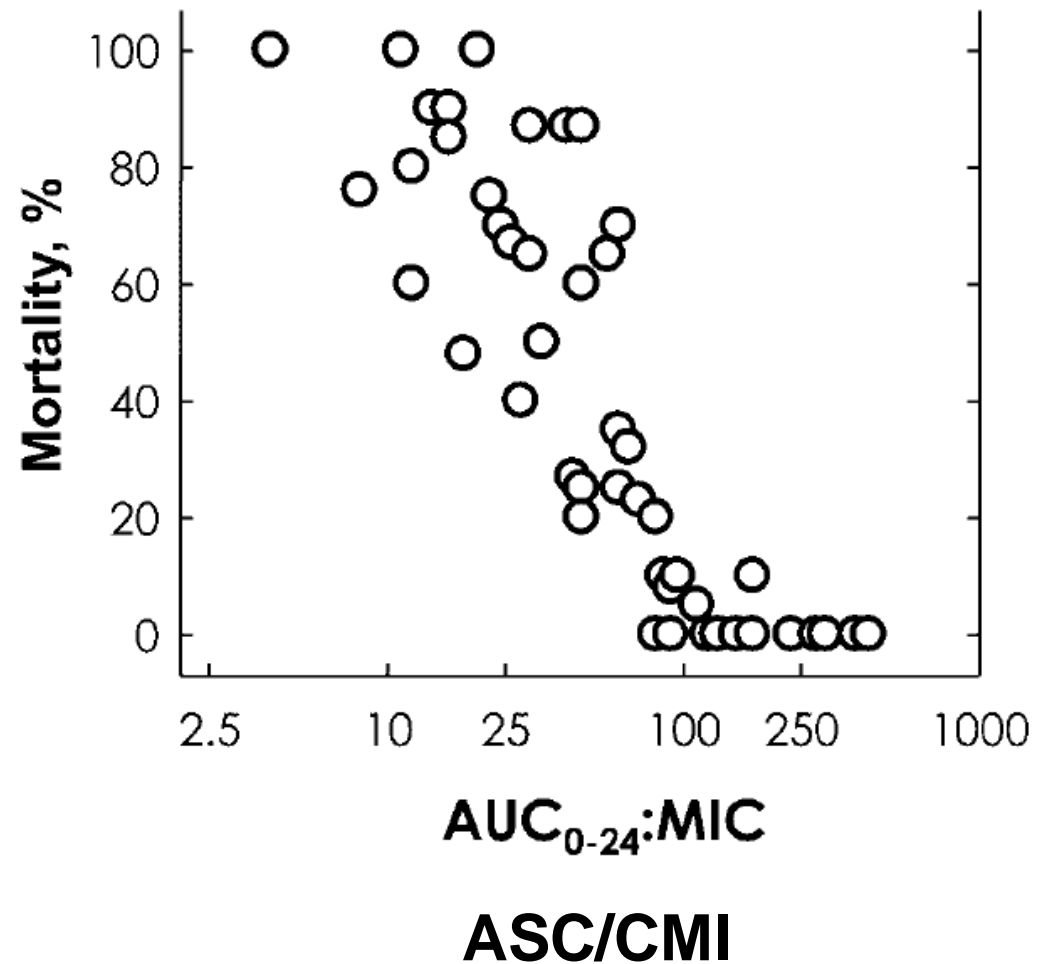
Booker et al, AAC, 2005 cité par Ambrose et al, CID 2007

# Preuves du concept

**Modèle :**

**Animal de laboratoire  
immunodéprimé**

**Fluoroquinolones vs  
Gram – Gram+**



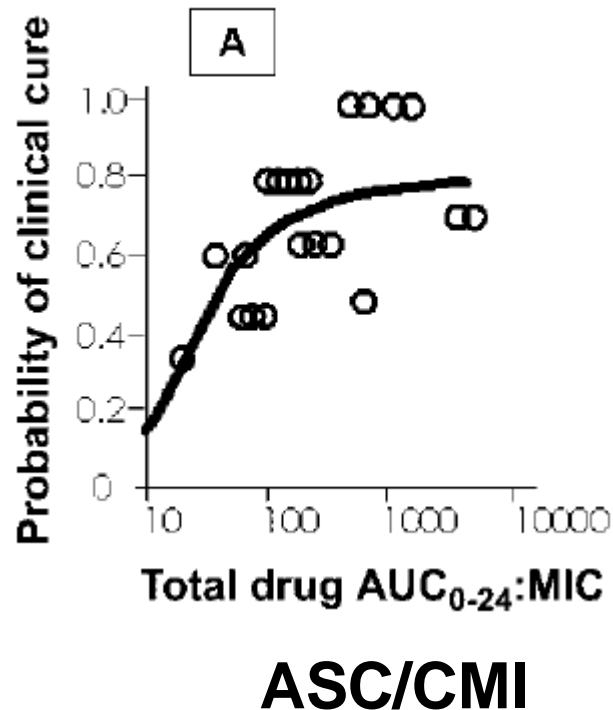


# Preuves de concept

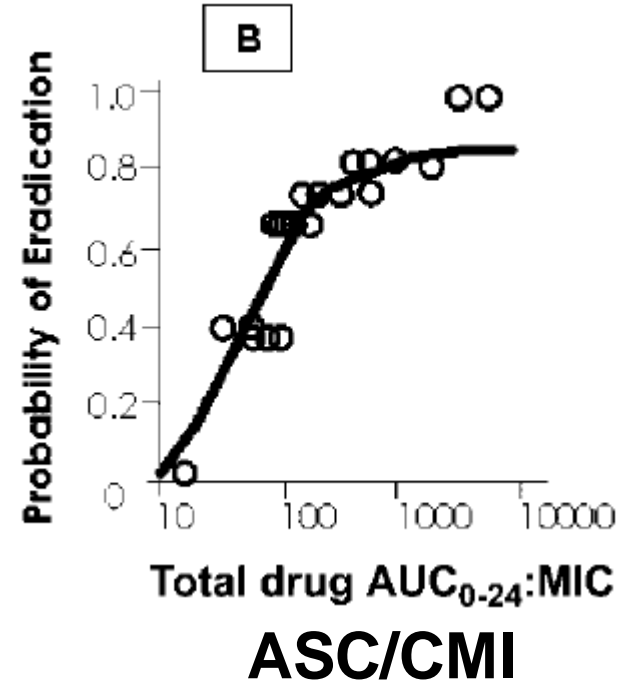
Données cliniques – Homme

Ciprofloxacin : traitement infection Gram -, Sujets stade critique

**Guérison clinique**



**Cure microbiologique**



**Table 2. Pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) targets derived from animal infection models and clinical data.**

Disease state, drug	Clinically-derived PK-PD target [reference(s)]	Animal infection model; organism studied	Animal-derived PK-PD target [reference(s)]
Hospital-acquired pneumonia Quinolones	$fAUC_{0-24}$ :MIC ratio, 62–75 [11, 12]	Neutropenic mouse thigh; gram-negative bacilli	$fAUC_{0-24}$ :MIC ratio, 70–90 for 90% animal survival or 2 log-unit kill [13, 14]

# Valeurs cibles PK/PD

## Amoxicilline

	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
%T>CMI Bactériostase	30-35	25-35	25-35
%T>CMI pour réduction de 2 log		35-45	35-45
% T>CMI issu de données cliniques		40	40

Gerber AU et al. *J Infect Disease* 1986; 153: 90-97

Craig WA et al. 33<sup>rd</sup> ICAAC 1993; Abstract 86

Craig WA. In *Antimicrobial Pharmacodynamics Theory and Clinical Practice* 2002. Eds. C Nightingale, TT Murakawa, PG Ambrose. Marcel Dekker Inc, Basel: 1-22

MacGowan AP. *Clin Microbiol Infect* 2004; 52: 6-11

# Définition des concentrations critiques cliniques

- Evaluation des formulations, voie d'administration et posologie
  - Prise en compte de la variabilité d'exposition

# Pharmacocinétique de population

Sujet (Variabilité)

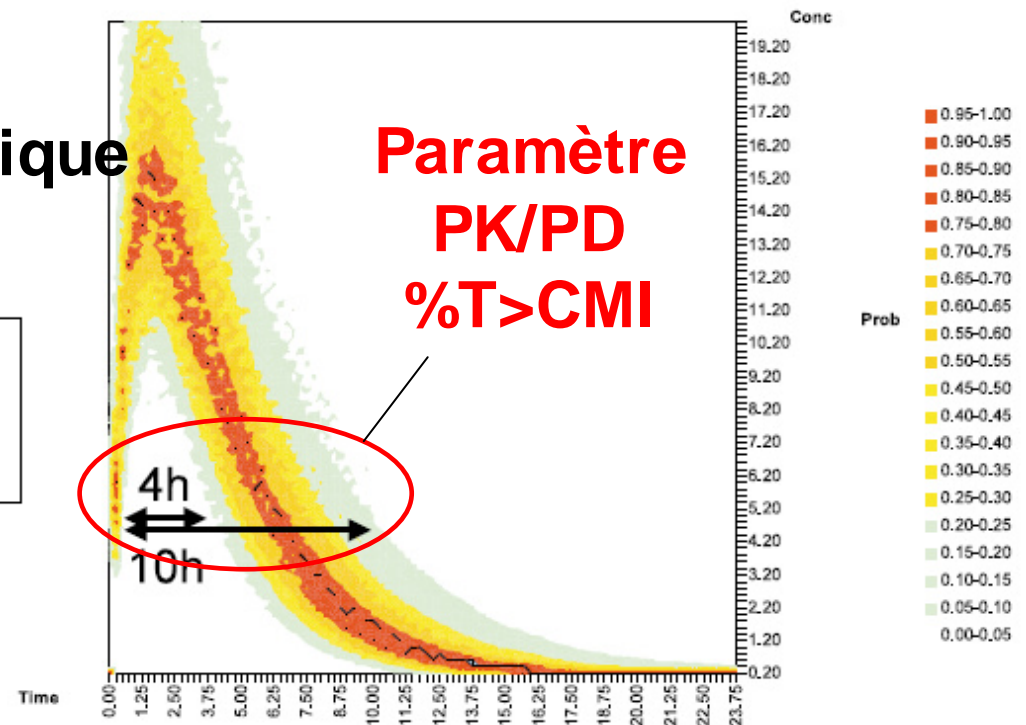
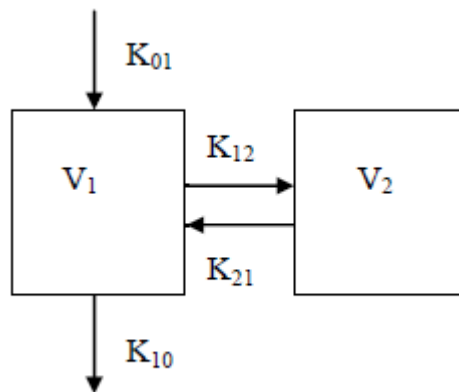
Formulation(s), voie  
Dose/Fréquence sur 24 h

Méthode de Monte-Carlo

Variables expliquées  
Cinétiques plasmatiques

Variables Explicatives  
Modèle Pharmacocinétique

Absorption  
Distribution  
Elimination



# Analyse PK/PD

## Amoxicilline - Homme

Volume de distribution :  $18 \text{ L} \pm 5$

Temps de demi-vie :  $1.1 \pm 0.1 \text{ h}$

Fraction libre 80%.

**Taux d'atteinte**

**valeur cible**

**30-40 %T>CMI**

Dose	500 mg x 3		750 mg x 3		750 mg x 4		1g x 3		1g x 4		2g x 4	
%T>CMI	30	40	30	40	30	40	30	40	30	40	30	40
CMI (mg/L)												
0.5	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
<b>2</b>	<b>100</b>	<b>90</b>	100	99	100	100	100	100	100	100	100	100
4	75	20	98	63	100	99	<b>100</b>	<b>90</b>	100	100	100	100
<b>8</b>	8	1	39	6	86	39	75	20	99	75	100	100
16	0	0	2	0	11	2	8	0	34	8	99	75
32	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	34	8

# Définition des concentrations critiques

- Espèces bactériennes ciblées
  - Analyse de la distribution des CMI
  - **c** ne doit pas couper la population sauvage
  - Sensible si seuil épidémiologique  $\leq$   
Concentration critique basse
- Validé ou non sur la base des données cliniques ou consensus internationaux
- Spectre d'activité par formulation et posologie

# Médecine vétérinaire

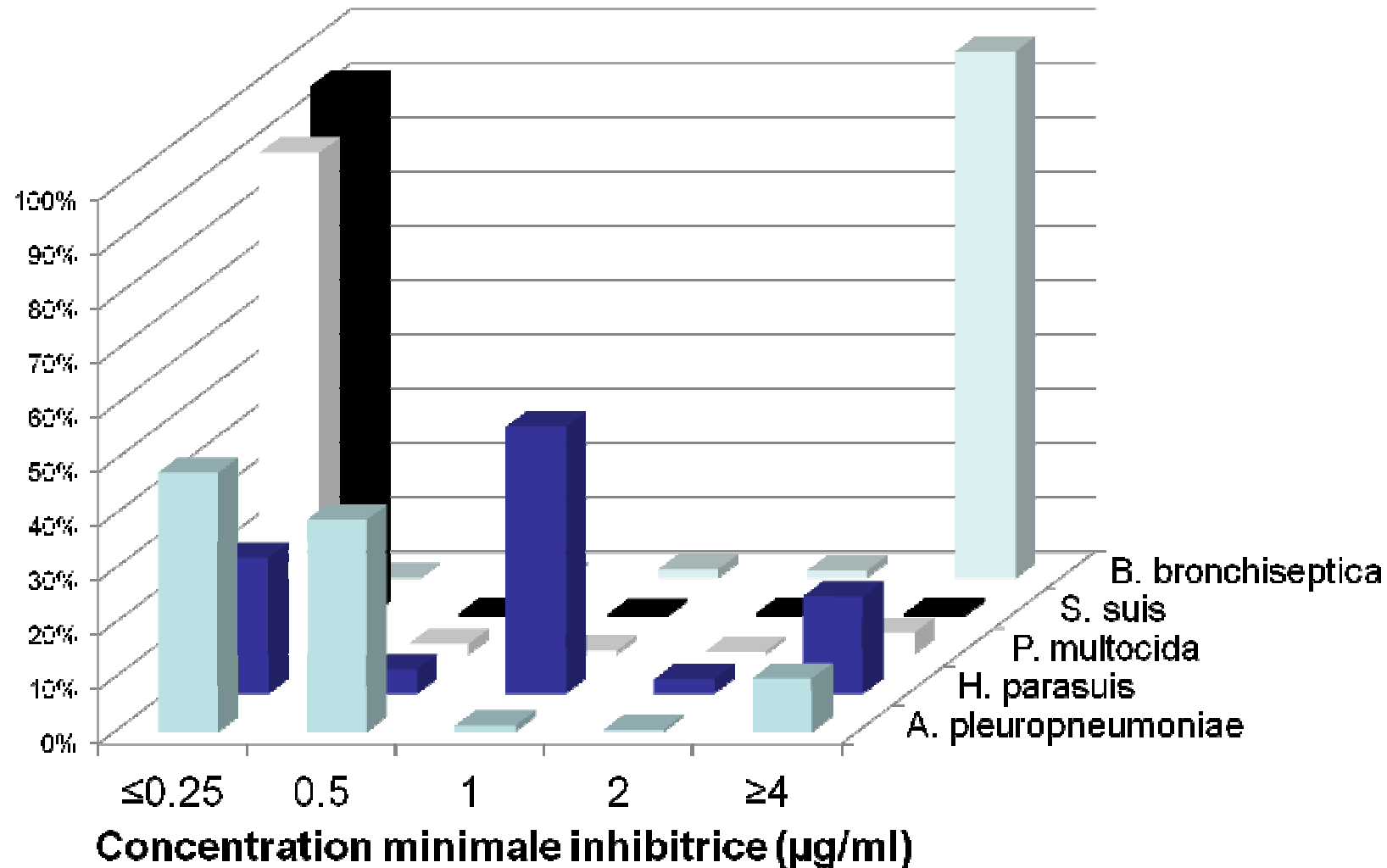
- Directive Zoonose
  - Surveillance épidémiologique de la résistance
    - Bactéries zoonotiques (Salmonella enterica, campylobacter) , Obligatoires
    - Bactéries indicatrices (E. coli, entérocoques), Optionnelles
    - Poulet, Dinde, Porc - Obligatoires
    - Bovin, autres- Optionnelles
  - Recommandations techniques (EFSA)
    - Mesure de CMI
    - Seuil épidémiologique – EUCAST
    - Harmonisation – LR-UE (DTU Copenhague)



# Médecine vétérinaire

- GT-Vétérinaire du CA-SFM
  - Utilisation de la définition microbiologique
    - Analyse de données issues de la surveillance épidémiologique (Réseau Resapath)
  - Besoins d'information
    - Efficacité clinique
    - Données pharmacocinétiques
    - Variabilité des expositions animales
- Autres pays : CLSI (USA)

# Amoxicilline - Bactéries pathogènes respiratoires - Porc

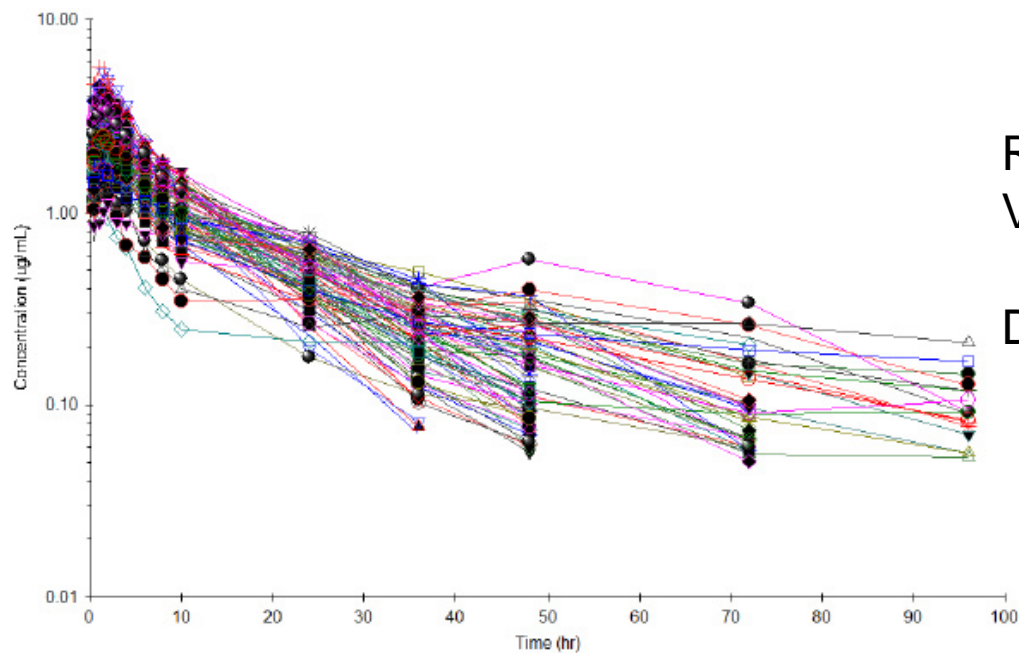


Schwartz et al, 2008

# Amoxicilline – Porc – Voie IM

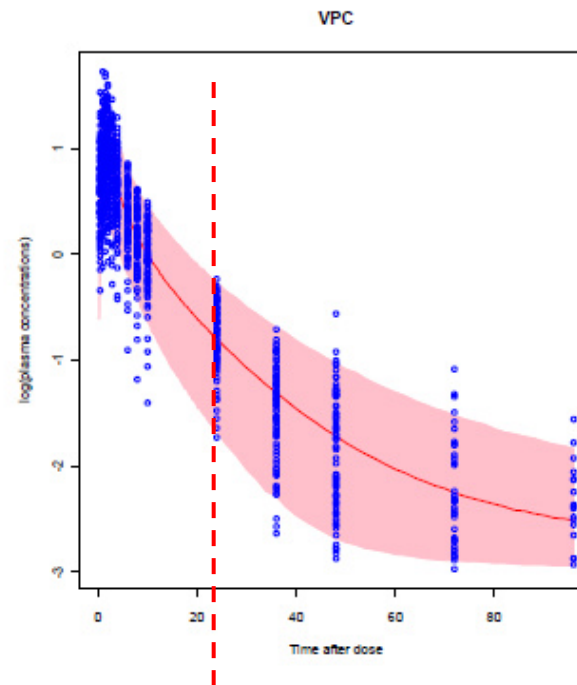
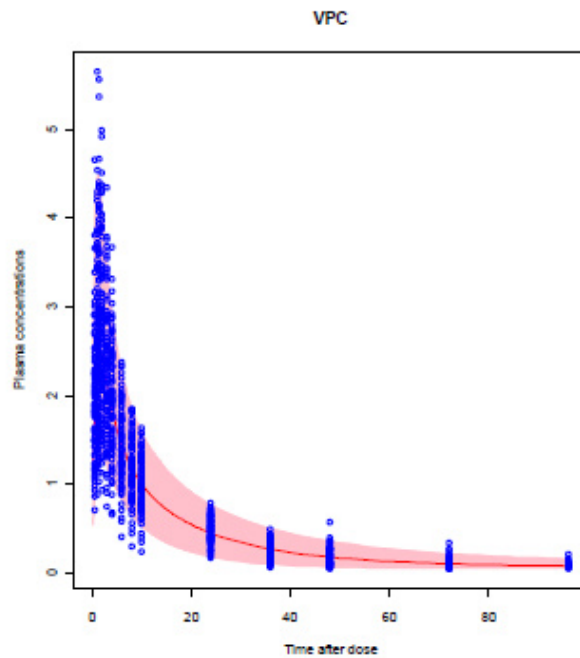
Schwarz et al, 2008

Conditions expérimentales particulières	Dose (mg/kg)	F (%)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	Etude
Formulation classique	14.7±0.1	82±8	5.1±0.8	2.0±0.7	15.5±8.3	(Agero, et al., 1998)
Formulation longue action	14.1±1.5	111±23	1.7±1.0	1.3±0.5	42.8±22.0	(Agero, et al., 1998)
Lot contrôle	15		4.7±2	2.1±0.5	3.9±1.6	(Agero, et al., 2000)
Lot atteint de diarrhée à <i>Escherichia coli</i> O149:F4 (infection expérimentale)	15		3.7±1.0	1.3±0.5	12±10	(Agero, et al., 2000)



Rey Julien, Thèse Médecine  
Vétérinaire 2010, Toulouse

Dose 15 mg/kg



Temps au-dessus de la CMI sur 24h	Valeur de la CMI ( $\mu\text{g/mL}$ )						
	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4
0%	100	100	100	100	100	50	50
10%	100	100	100	100	96.4	9.75	0
20%	100	99.85	98.2	85.3	35.9	0.05	0
30%	98	92.8	77.1	50.7	6.45	0	0
40%	91.15	78.4	59.1	34.05	1	0	0
50%	83.65	67.1	49.05	20.2	0	0	0

# ?? Concentrations critiques vétérinaires ??

## Amoxicilline

- Seuil épidémiologique EUCAST:
  - *E. Coli* (8 mg/L),
  - *Pasteurella multocida* (1 mg/L)
- Concentrations critiques
  - CA-SFM :  $\leq 4$ ,  $> 8$  mg/L,
  - CA-SFM Vet :  $\leq 4$ ,  $> 16$  mg/L
- Porc – Propositions de concentrations critiques
  - Infections respiratoires
    - Schwarz et al, 2008 :  $\leq 0,5$ ,  $> 1$  mg/L
      - Approche moyenne valeur cible 50 % des cas
    - Rey Julien, 2010 :  $\leq 0,25$  mg/L,  $> 0,5$  mg/L
      - Atteinte valeur cible dans 90 % des cas

# Conclusion

---

- Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire
- Définir des concentrations critiques vétérinaires adaptés à chaque espèce animale et usage
  - Améliorer la prescription vétérinaire
  - Améliorer la surveillance de la résistance clinique pour les bactéries pathogènes pour les animaux
  - Réduire à terme la consommation

# Conclusion

---

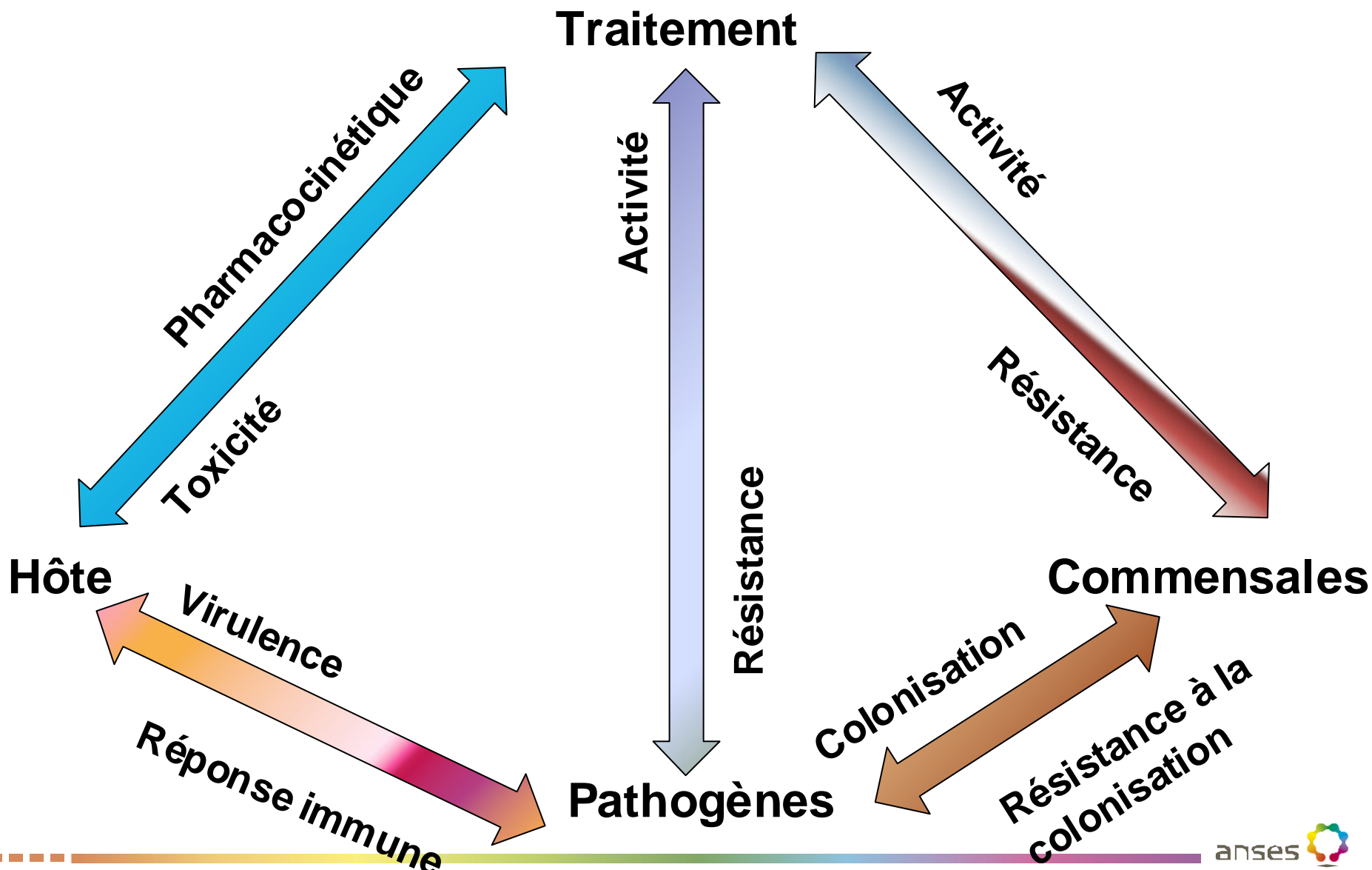
- Ampleur du travail
  - Sensibiliser de sa nécessité du point de vue santé publique
  - Réviser les usages et dosages de produits anciens
  - Constituer des bases de données (échelle européenne)
  - Informer et former les praticiens, les laboratoires de diagnostic

---

Merci de votre attention

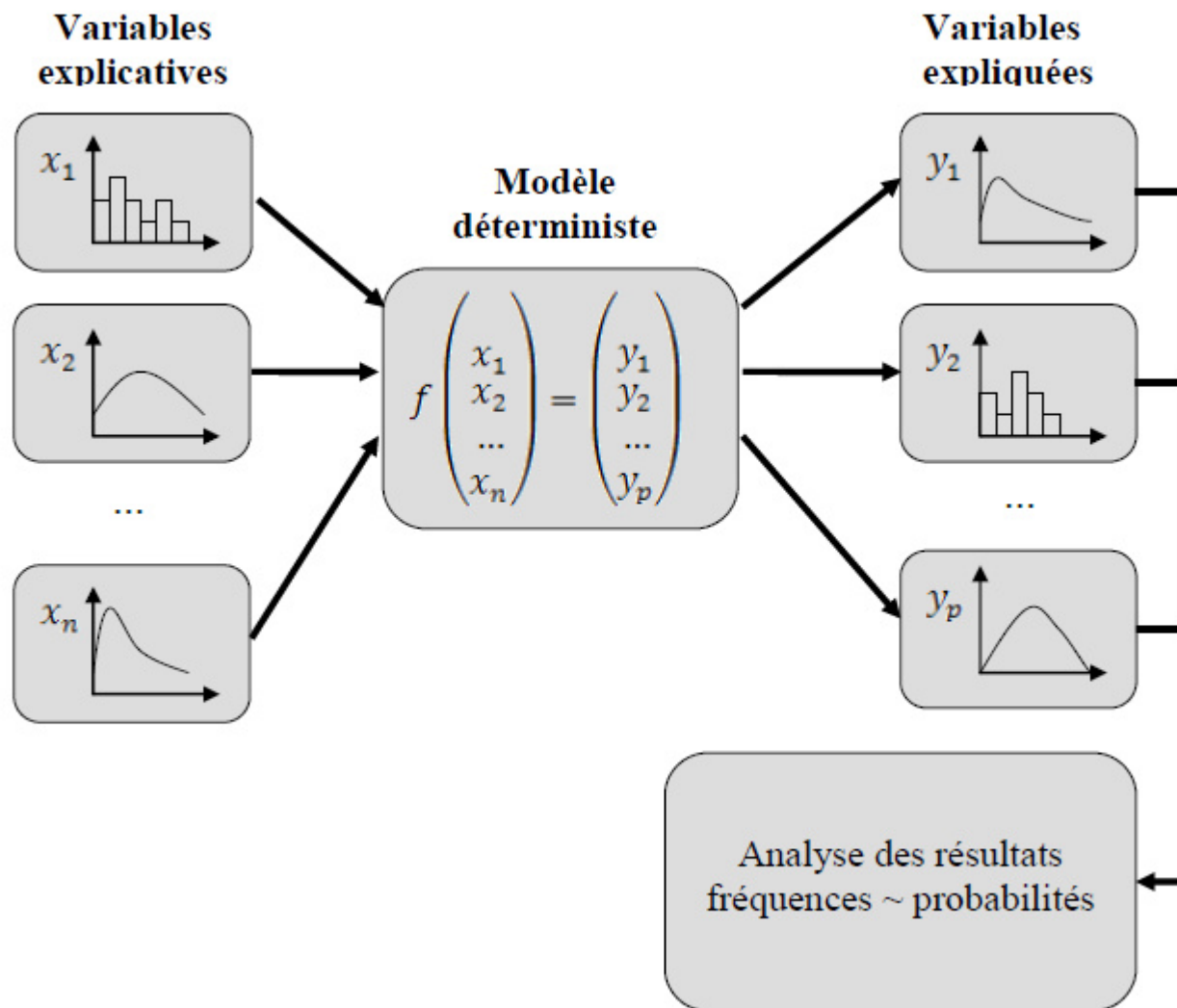
Cette présentation est mon  
point de vue personnel et  
n'engage pas l'anses.





# Approche de population

## Méthode de Monte-Carlo



# Valeurs cibles

## Ciprofloxacin - Homme

	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
fASC/CMI Bactériostase	30-40		30-40	25-30
fASC/CMI pour réduction de 2 log	80-100			60
fASC/CMI issu de données cliniques	80-100	100	30-40	

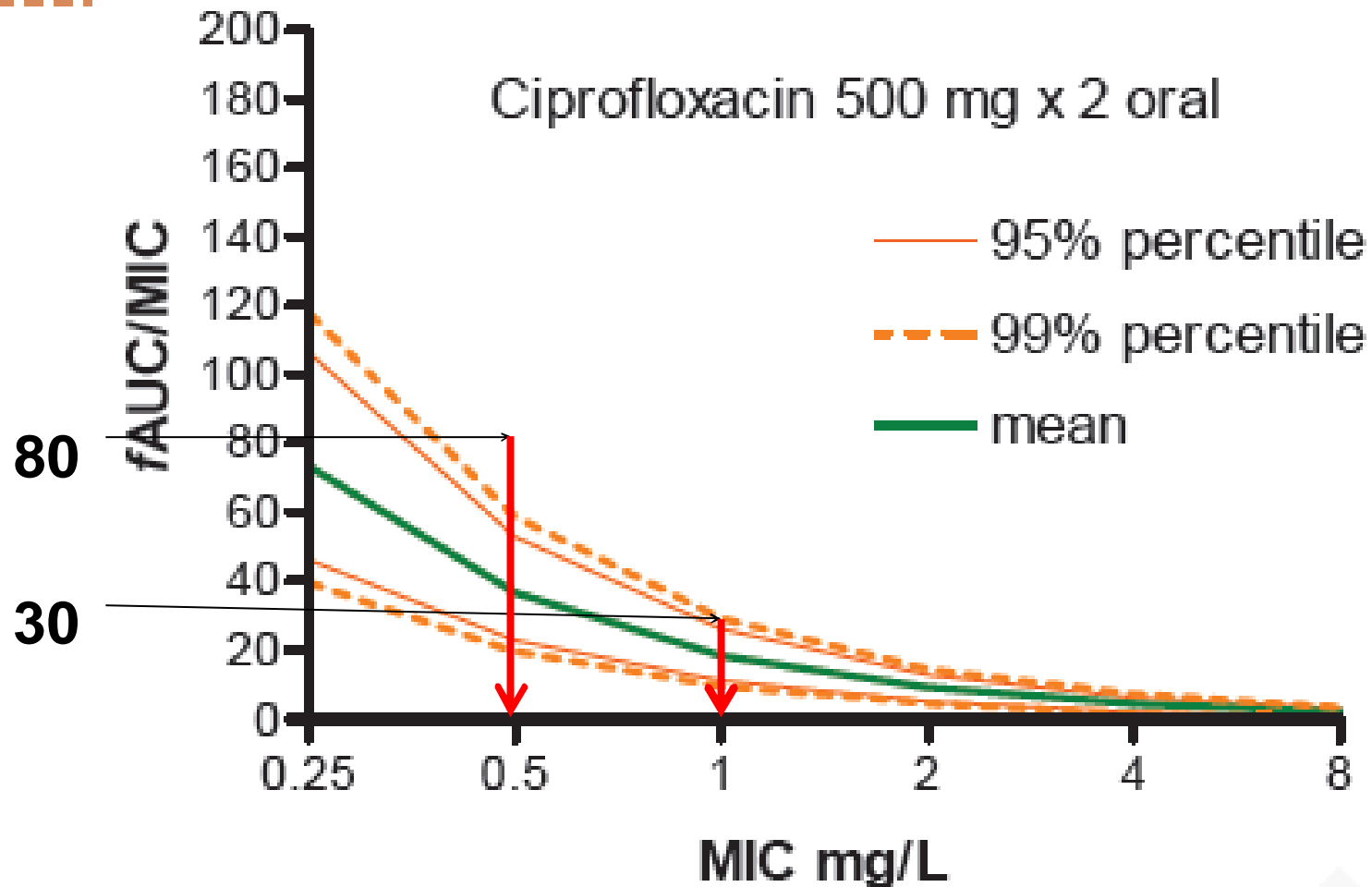
**Ambrose PG, et al. Infect Dis Clin North Am 2003; 17:529.**

**Ambrose PG, et al. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45:2793.**

**Forrest A, et al. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1073.**

**Noel AR et al. 47<sup>th</sup> ICAAC, Chicago 2007; Abstract A23**

# Concentrations critiques PK/PD



**Spectre d'activités**

**Espèces bactériennes**

**Seuils épidémiologiques  $\leq$  Concentrations critiques**