



HAL
open science

Impact du schéma posologique sur la résistance.

Alain Bousquet-mélou, Aude Ferran, Pierre-Louis Toutain

► **To cite this version:**

Alain Bousquet-mélou, Aude Ferran, Pierre-Louis Toutain. Impact du schéma posologique sur la résistance.. Bulletin des G.T.V., 2012, 64, pp.29-36. hal-01136975

HAL Id: hal-01136975

<https://hal.science/hal-01136975v1>

Submitted on 30 Mar 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Par **Alain BOUSQUET-MÉLOU**, **Aude FERRAN** et **Pierre-Louis TOUTAIN**
 UMR 1331 Toxalim INRA, INPT – École Nationale Vétérinaire de Toulouse,
 23 chemin des Capelles, BP 87 614, 31 076 Toulouse cedex 3
 a.bousquet-melou@envt.fr

●●● Impact du **schéma posologique** sur la résistance

Pour traiter un organisme infecté, limiter la sélection de bactéries résistantes est aussi important qu'aider l'animal à éliminer les bactéries pathogènes. Ces objectifs d'antibiothérapie raisonnée se traduisent par deux décisions du praticien : le choix du principe actif et la construction d'un schéma posologique.

L'objectif d'une antibiothérapie est d'aider un organisme infecté à éradiquer des bactéries pathogènes, afin d'obtenir une guérison clinique et bactériologique. Un autre objectif tout aussi important est de limiter la sélection de bactéries résistantes, à la fois au niveau du site infectieux et des flores commensales de l'animal traité. La réalisation de l'ensemble de ces objectifs constitue l'enjeu d'une antibiothérapie raisonnée, dont la traduction opérationnelle consiste en deux décisions : le choix du principe actif et l'établissement d'un schéma posologique.

Des défis de plus en plus complexes pour un antibiotique vétérinaire

Dans le contexte actuel de reconnaissance de l'antibiorésistance comme une menace sérieuse pour la santé humaine, l'usage vétérinaire des antibiotiques doit faire face à de nouveaux défis. Le principal défi qui se pose actuellement à un antibiotique vétérinaire consiste dans la variété

RÉSUMÉ

Le choix d'un schéma posologique est un élément essentiel de l'antibiothérapie. Un schéma optimal doit viser l'efficacité thérapeutique pour l'individu traité et la limitation des résistances, pour préserver cette efficacité au service de l'Homme et des animaux.

En termes de santé publique, l'enjeu majeur pour l'antibiothérapie vétérinaire est la préservation de l'écosystème bactérien du tube digestif. Le contrôle de l'antibiorésistance au sein des flores digestives constitue un vrai défi, du fait de la complexité des populations bactériennes et de la dynamique (pharmacocinétique et activité) de l'antibiotique à ce niveau. Cet objectif peut être approché en diminuant les durées de traitement à leur strict nécessaire grâce à l'arsenal thérapeutique existant.

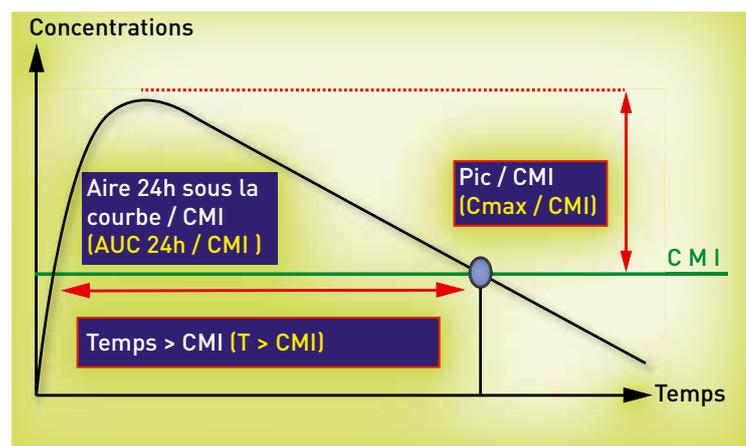


Figure 1.
Les indices PK/PD (pharmacocinétique/pharmacodynamie) pour les antibiotiques.

des effets que l'on souhaite contrôler lors de son administration ; la question est de savoir si un seul et même schéma thérapeutique peut atteindre les deux principaux objectifs qui lui sont fixés :

- Maximiser un effet antibactérien sur les

pathogènes cibles responsables de l'infection, base de l'efficacité clinique du traitement;

- Minimiser la pression de sélection conduisant à l'émergence de sous-populations résistantes à l'antibiotique utilisé:

- o Au sein de l'inoculum pathogène ciblé par l'antibiotique; avec comme enjeu la préservation de l'efficacité des antibiotiques en santé animale;

- o Au niveau des populations bactériennes du tube digestif, en tant que source de dangers pour la santé humaine; les principales composantes de ce danger étant:

- Les bactéries zoonotiques, salmonelles et campylobactéries, responsables d'infections alimentaires chez l'Homme, qui lorsqu'elles ont acquis des résistances peuvent entraîner des

échecs thérapeutiques aux conséquences graves pour les patients traités;

- Les bactéries commensales non pathogènes pour l'animal et l'Homme, qui peuvent acquérir des gènes de résistance et les transmettre ultérieurement à des bactéries pathogènes pour l'Homme.

Un schéma posologique idéal pour un antibiotique vétérinaire doit pouvoir atteindre simultanément l'objectif individuel d'efficacité thérapeutique pour l'individu traité, et l'objectif collectif de préservation de cette efficacité (par prévention des résistances) au profit des communautés humaines et animales, dans une optique de durabilité.

TABLEAU 1. Classification des antibiotiques en fonction de leur type d'activité sur les populations bactérienne et indices PK/PD corrélés à l'efficacité.

Types d'action	Groupes chimiques	Exemples de médicaments	Indices PK-PD (pharmacocinétique-pharmacodynamie)
Action concentration dépendante, avec un effet post-antibiotique* significatif	Fluoroquinolones**	Danofloxacine, Enrofloxacine, Ibafloxacine, Marbofloxacine	AUC (aire sous la courbe de concentrations plasmatiques en fonction du temps)/ CMI (concentration minimale inhibitrice)
	Aminoglycosides	Amikacine, Gentamicine, Néomycine, Streptomycine, Tobramycine	Cmax (pic de concentration plasmatique)/CMI
	Nitroimidazoles	Métronidazole	AUC/CMI Cmax/CMI
	Polymixines	Colistine	AUC/CMI
Action temps dépendante avec un effet post-antibiotique limité ou nul	Pénicillines	Amoxicilline, Ampicilline, Benzylpénicilline, Cloxacilline	T (temps) > CMI
	Céphalosporines	Céfalexine, Céfapirine, Cefquinome, Ceftiofur	T > CMI
	Phénicolés	Chloramphénicol, Florfénicol	T > CMI
	Sulfonamides	Sulfadoxine, Sulfadiazine	T > CMI
	Diaminopyrimidines	Triméthoprim	T > CMI
Action temps dépendante avec un effet post-antibiotique significatif	Macrolides	Azithromycine, Clarithromycine, Érythromycine, Gamithromycine, Tildipirosine, Tilmicosine, Tulathromycine, Tylosine	AUC/CMI (T > MIC)
	Tétracyclines	Chlortétracycline, Doxycycline, Oxytétracycline	AUC/CMI
	Glycopeptides	Vancomycine	AUC/CMI
	Lincosamides	Clindamycine	AUC/CMI (T > CMI)

* Effet post-antibiotique : temps de maintien de la suppression de la croissance bactérienne après avoir enlevé l'antibiotique du milieu (in vitro) ou après que les concentrations sont devenues inférieures à la CMI (in vivo).

** Certaines fluoroquinolones ont une action temps dépendante sur certaines bactéries Gram-négatives.

Actuellement, les schémas thérapeutiques des antibiotiques sont établis dans le cadre de l'approche dite PK/PD, qui consiste à combiner les informations relatives à leur pharmacocinétique (PK) et à leur pharmacodynamie (PD). Des progrès substantiels ont été réalisés au cours des dernières années dans la compréhension de la pharmacodynamie des antibiotiques, et l'approche PK/PD offre un cadre de travail permettant de réévaluer les schémas thérapeutiques existants à l'aune de ces nouvelles connaissances pharmacodynamiques.

Schéma thérapeutique et activité antibactérienne sur le pathogène responsable de l'infection

Les schémas thérapeutiques des antibiotiques intègrent les principales caractéristiques de la pharmacodynamie des antibiotiques. Quels que soient leurs mécanismes d'action aux niveaux moléculaire et cellulaire, l'activité des antibiotiques sur les populations bactériennes peut être résumée par deux types d'actions, l'une dite temps dépendante et l'autre dite concentration dépendante. Ces caractéristiques pharmacodynamiques sont prises en compte dans l'établissement des indices d'efficacité des antibiotiques.

Schémas thérapeutiques et indices d'efficacité

Les indices d'efficacité des antibiotiques (ou indices PK/PD) ont été développés comme critères de substitution pour prédire l'efficacité des traitements antibiotiques. Ces indices combinent une information à caractère pharmacocinétique (un paramètre d'exposition interne) et une information à caractère pharmacodynamique, la concentration minimale inhibitrice (CMI).

Les paramètres pharmacocinétiques décrivent l'exposition de l'organisme à l'antibiotique en termes de durée – le temps pendant lequel les concentrations plasmatiques sont supérieures à un seuil –, ou d'intensité: le pic de concentration plasmatique (C_{max}), l'aire sous la courbe de concentrations plasmatiques en fonction du temps (AUC). Les trois indices les plus utilisés – Temps $>$ CMI, C_{max}/CMI et AUC/CMI – correspondent de fait à une standardisation des expositions, que l'on exprime relativement à la CMI, c'est-à-dire à la sensibilité du pathogène à l'antibiotique testé (Figure 1).

Le Tableau 1 présente les indices PK/PD les mieux corrélés à l'efficacité pour les principales classes d'antibiotiques.

Les corrélations entre les indices PK/PD et l'efficacité clinique des différentes classes d'antibiotiques ont été déterminées à partir de modèles d'infections expérimentales développés chez des rongeurs (rats, souris), pour l'antibiothérapie humaine (4). Des études cliniques chez l'Homme, prospectives ou rétrospectives, ont permis de quantifier leurs niveaux de corrélations avec l'efficacité (clinique, microbiologique), et de proposer pour ces indices des valeurs seuils (ou valeurs critiques) associées à des probabilités de guérison élevées ($>$ 80-90 %).

Pour les bêta-lactamines qui sont des antibiotiques qualifiés de temps dépendants, des valeurs du Temps $>$ CMI égales à au moins 40 % de l'intervalle entre deux administrations pour les pathogènes à Gram positif, et 80 % pour les pathogènes à Gram négatif, ont été proposées.

Pour les aminoglycosides qui sont qualifiés de concentration dépendants, l'indice C_{max}/CMI est le plus fortement corrélé avec l'efficacité, avec une valeur seuil de 10-12.

Pour les quinolones qui sont concentration dépendants pour les bactéries à Gram négatif, l'indice AUC/CMI s'est révélé le plus prédictif de l'efficacité avec des valeurs seuils de l'ordre de 100-125 heures, qui correspondent à des concentrations moyennes sur 24 heures égales à 4-5 fois la CMI (i.e. 100-125/24).

De nombreuses études réalisées ultérieurement ont mis en évidence l'existence de variations significatives de la valeur critique (c'est-à-dire associée à une probabilité de succès élevée) du rapport AUC/CMI en fonction des caractéristiques cliniques de l'infection (animaux ou patients neutropéniques ou non immunodéprimés), et du stade de l'infection au moment du traitement (précoce ou tardif).

À l'inverse, toute chose étant égale par ailleurs (couple antibiotique-bactérie, type et stade de l'infection, immunité de l'hôte), les valeurs seuil des indices PK/PD sont relativement similaires entre les espèces (animaux de laboratoire, espèces domestiques, Homme).

Cela se traduit dans la possibilité d'extrapoler aux espèces mineures des schémas thérapeutiques – pour le même type d'infection et de pathogène – sur la base du niveau de sensibilité du pathogène (CMI) et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'antibiotique dans l'espèce considérée.

Puisque les différences interspèces se manifestent principalement à l'étage pharmacocinétique, il faudra, pour atteindre une même valeur d'indice PK/PD par exemple, augmenter la dose pour des espèces qui éliminent fortement l'antibiotique ou la diminuer pour des espèces qui l'éliminent faiblement. Signalons que ces indices s'expriment pour des concentrations libres de l'antibiotique dans le plasma et que

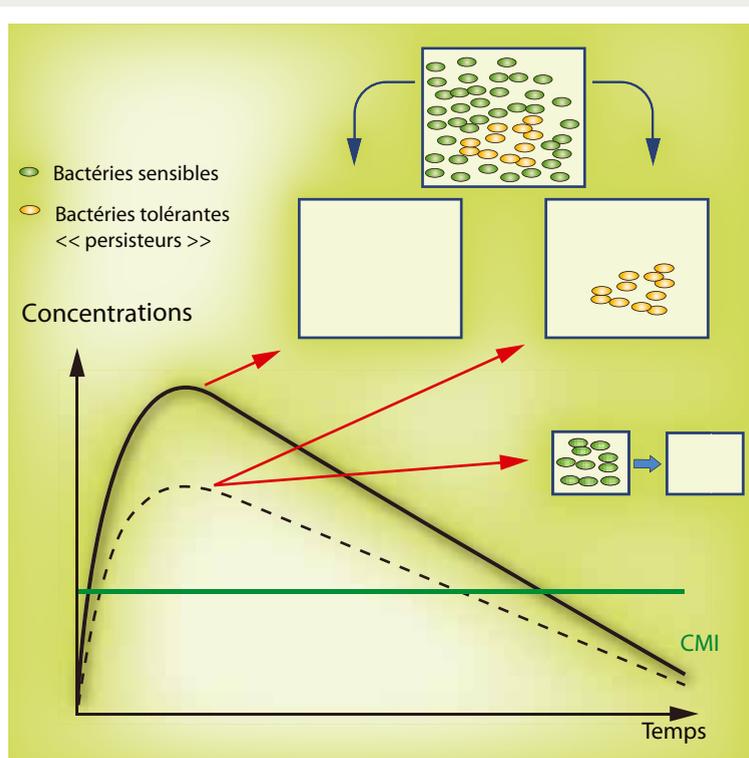


Figure 2.
Représentation schématique de l'influence de la taille de l'inoculum sur l'activité antibactérienne.
 La présence de sous-populations bactériennes tolérantes (« persisteurs ») est plus probable au sein des inoculums de plus grande taille exposés à un antibiotique. Cette sous-population « réfractaire » contribue à diminuer la capacité de l'antibiotique à réduire la taille de l'inoculum, jusqu'à un niveau permettant son éradication par les défenses immunitaires de l'hôte. Le résultat de ce phénomène est que les concentrations d'antibiotique nécessaires sont plus élevées face à un inoculum de grande taille que face à un inoculum de petite taille.

des corrections seront nécessaires en cas de variabilités interspécifiques de la liaison aux protéines plasmatiques.

Influence de la taille de l'inoculum sur l'activité antibactérienne

Les indices PK/PD intègrent la CMI qui est déterminée traditionnellement à partir d'un nombre fixe de bactéries (5×10^5 UFC/mL)*. Pourtant, il existe un nombre croissant de démonstrations expérimentales indiquant que le nombre (ou la densité) de bactéries présentes dans un inoculum conditionne l'activité des antibiotiques (c'est-à-dire la CMI).

L'influence de la taille de l'inoculum bactérien sur les posologies requises pour le traitement d'une infection avait été observée avec la pénicilline, dès le commencement de l'« ère des antibiotiques », comme l'attestent des études publiées par Eagle en 1947 et 1949 (5, 6)!

Des exemples plus récents montrent que les concentrations nécessaires pour bloquer la

croissance de 10^8 bactéries peuvent être, selon les antibiotiques, entre 10 et 100 fois plus élevées que celles nécessaires pour bloquer la croissance de 10^5 bactéries (12, 13, 15). Ce phénomène concerne aussi bien des bactéries à Gram positif que celles à Gram négatif, et toutes les classes d'antibiotiques (fluoroquinolones, bêta-lactamines, macrolides, aminoglycosides...). Ces observations sont donc en faveur d'une adaptation du schéma posologique en fonction de la charge bactérienne présente au niveau du site infectieux lors de la mise en place du traitement.

Ces phénomènes résultent de modifications phénotypiques de la physiologie des bactéries, qui les rendent réfractaires à l'action de l'antibiotique mais qui sont réversibles en absence de l'agent anti-infectieux, ce qui les distingue des résistances. Ces phénomènes de « tolérance » phénotypique transitoire sont observés pour des sous-populations bactériennes présentes dans les inoculums bactériens de grande taille, ainsi que dans les biofilms parmi d'autres mécanismes. La Figure 2 illustre la manière dont cet « effet inoculum » affecte le niveau d'exposition aux antibiotiques qui est requis pour obtenir la même activité antibactérienne.

Ces résultats obtenus in vitro ont été confirmés plus récemment sur différents modèles d'infections expérimentales et étendus à de nombreux antibiotiques de la classe des bêta-lactamines et des fluoroquinolones. Toutes ces études démontrent qu'il est nécessaire d'administrer des doses (parfois beaucoup) moins fortes face à un petit inoculum de 10^4 - 10^6 bactéries que celles qui sont requises pour un gros inoculum de 10^8 - 10^9 bactéries (7, 10, 11, 13). L'adaptation des schémas posologiques en fonction de la charge bactérienne infectieuse fait l'objet d'études expérimentales mais aucun schéma posologique spécifique n'est actuellement approuvé.

Schéma thérapeutique et résistances chez le pathogène cible

Prévention des résistances et indices d'efficacité

Au sein d'une population bactérienne sensible à un antibiotique, il peut apparaître en permanence des clones résistants à la suite d'une mutation spontanée sur le génome bactérien. En absence de la pression de sélection liée à un traitement antibiotique, ces mutants résistants restent en général tout à fait minoritaires au

*UFC: Unités formant colonie.

sein de l'inoculum. Pour que cette pression de sélection s'exerce, il faut que les concentrations d'antibiotique évoluent dans une zone où la population sauvage majoritaire et faisant office de barrière soit éliminée alors que la sous-population mutante est préservée.

La description de ce phénomène pour les fluoroquinolones (1, 3) a conduit aux notions de concentrations prévenant les mutants (CPM) et de fenêtre de sélection de mutants (FSM), qui sont illustrées par la Figure 3.

En pratique, à partir du moment où l'antibiotique atteint des concentrations qui éliminent la population sauvage majoritaire au sein d'un inoculum qui contient une sous-population résistante, le seul moyen d'éviter la sélection de cette dernière est d'obtenir des concentrations capables d'éliminer également les mutants, c'est-à-dire supérieures à la CPM. Comme il est inévitable que les concentrations de l'antibiotique «traversent» la fenêtre de sélection de mutants au cours de sa phase d'élimination, il est crucial que l'intensité et/ou la durée d'exposition au-dessus de la CPM soient suffisamment fortes et précoces pour éliminer rapidement les mutants.

Ce phénomène réactualise la notion classique mais obsolète de concentrations «subinhibitrices» favorisant l'émergence de résistance, car le seuil à considérer n'est pas la CMI de la population pathogène sauvage majoritaire mais la CMI (ou son analogue, la CPM) de la sous-population pathogène la moins sensible.

Influence de la taille de l'inoculum sur la sélection de mutants résistants

Pour les cas où la résistance à l'antibiotique s'acquiert par mutations (fluoroquinolones), le nombre de mutants présents au sein d'un inoculum bactérien est fonction de la probabilité de survenue de la mutation et de la taille de la population concernée. Avec une probabilité de l'ordre de 10^{-7} - 10^{-8} pour les mutations sur les gènes codant pour les protéines bactériennes gyrase et topo-isomérase, conférant une résistance aux fluoroquinolones, la présence d'une sous-population de mutants résistants peut être considérée comme systématique dans des inoculums de taille supérieure à 10^8 bactéries. À l'inverse, si les bactéries sont peu nombreuses, il est très peu probable qu'il y ait, coexistant avec les bactéries sensibles, des bactéries déjà porteuses de mutations responsables de résistances.

Ces phénomènes expliquent les observations selon lesquelles une même dose d'une fluoroquinolone peut induire ou pas la sélection de résistance au niveau du site infectieux, selon la taille de la charge bactérienne présente au moment du traitement (7, 10, 11, 13).

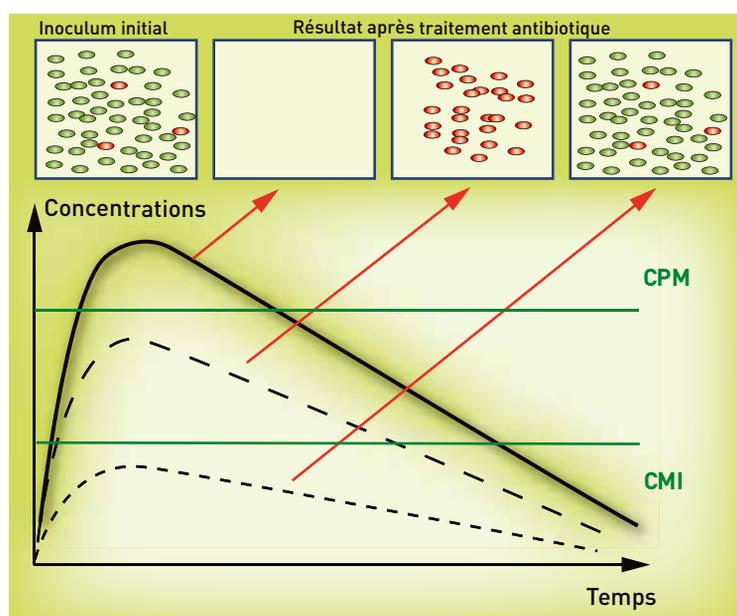


Figure 3.

Notion de fenêtre de sélection de mutants résistants.

Un inoculum de taille suffisamment grande (10^8 - 10^{10} bactéries) contient des sous-populations extrêmement minoritaires de mutants résistants. Lorsque les concentrations de l'antibiotique évoluent au-dessus de la CMI de la population «sauvage» de l'inoculum (sensible et majoritaire) et en dessous de la CMI des mutants résistants (ou CPM : la concentration prévenant les mutants), ces derniers sont sélectionnés. Les concentrations de l'antibiotique doivent être supérieures au seuil de sensibilité des sous-populations les moins sensibles pour obtenir l'élimination de la totalité des bactéries de l'inoculum (modifié d'après [3]).

Combinaison du traiter vite et fort

Au vu des données précédentes, la stratégie de «traiter vite et fort» (8) augmente la probabilité d'atteindre les deux premiers objectifs de l'antibiothérapie relatifs au pathogène cible de la prescription, qui sont de maximiser l'effet antibactérien sur la population «sauvage» et de minimiser la sélection de sous-populations résistantes.

«Traiter fort» est nécessaire lorsque l'intervention thérapeutique intervient visiblement tard dans l'évolution de l'infection, en tout cas à un stade de manifestations cliniques. À ce stade, la charge bactérienne au site infectieux qui a atteint une grande taille héberge très probablement des sous-populations résistantes. Traiter fort consiste alors à exposer les bactéries à des concentrations plasmatiques très supérieures à la CMI de la population «sauvage» afin d'obtenir une exposition capable d'éradiquer rapidement les sous-populations résistantes. De manière générale, plus les concentrations en antibiotique sont élevées, plus la probabilité de succès thérapeutique est élevée et surtout, plus la sélection de résistances au site infectieux est rare.

« Traiter vite » peut être considéré comme une alternative au « Traiter fort ». Il s'agit d'administrer l'antibiotique le plus précocement possible au cours de l'infection. Le nombre de bactéries au niveau du site infectieux est alors réduit, ce qui facilite l'action de l'antibiotique et limite l'apparition de résistances par mutations spontanées au sein de l'inoculum infectieux (9). Le traitement curatif précoce d'animaux infectés est, de fait, réalisé dans le contexte de la méthyphylaxie, mais le caractère « non ciblé » de cette intervention (tous les animaux du groupe sont traités) implique le traitement d'animaux qui n'auraient pas déclenché la maladie. Une stratégie optimisée consisterait dans une administration d'antibiotique précoce qui puisse être « ciblée » aux seuls animaux chez lesquels l'infection bactérienne se développe. Une telle stratégie est indissociable du développement de méthodologies de détection des animaux infectés, qui soient optimales en termes de précocité, de rapidité de réponse et de valeur prédictive.

Schéma thérapeutique et résistances des flores commensales digestives

Les antibiotiques vétérinaires appartenant aux classes considérées comme hautement critiques pour la santé humaine (bêtalactamines, fluoroquinolones, macrolides) ont

une élimination intestinale – plus ou moins marquée –, responsable d'une pression de sélection sur la flore digestive des animaux. Le contrôle de ce phénomène au moyen d'indices PK/PD similaires à ceux utilisés pour les pathogènes cibles est rendu extrêmement difficile, voire impossible. Les raisons en sont liées à la diversité de la flore concernée en termes d'espèces bactériennes, de niveaux de sensibilité (CMI) et de mécanismes de résistances (chromosomiques, plasmidiques), et à la complexité du lien entre les concentrations sanguines (facilement contrôlables) et le niveau d'exposition des divers segments du tube digestif qui hébergent cette flore (iléon, cæcum, côlon). L'existence d'une pression de sélection sur la flore digestive, aussi bien pour des administrations par voie parentérale que par voie orale, illustre la complexité du défi (2, 14).

Dans l'état actuel des connaissances, un des seuls leviers d'action que peut avoir un prescripteur pour limiter les résistances au niveau de la flore intestinale se situe dans le choix de la durée du traitement. Une durée de traitement raccourcie – mais suffisante – diminue le risque de sélection de résistances car la durée pendant laquelle l'antibiotique exerce son pouvoir de sélection de résistance est réduite.

De ce point de vue, l'avenir n'appartient pas aux stratégies de traitement qui revendiquent les temps de demi-vie les plus longs, car elles exposent inutilement les flores digestives sur des périodes qui vont très au-delà des durées nécessaires à l'action antibactérienne de l'antibiotique sur les pathogènes cibles.

Finalement, une utilisation des antibiotiques vétérinaires actuels qui (ré)concilie les enjeux de santé animale et humaine pourrait être résumée par le slogan « Traiter vite, fort, et brièvement » (8).

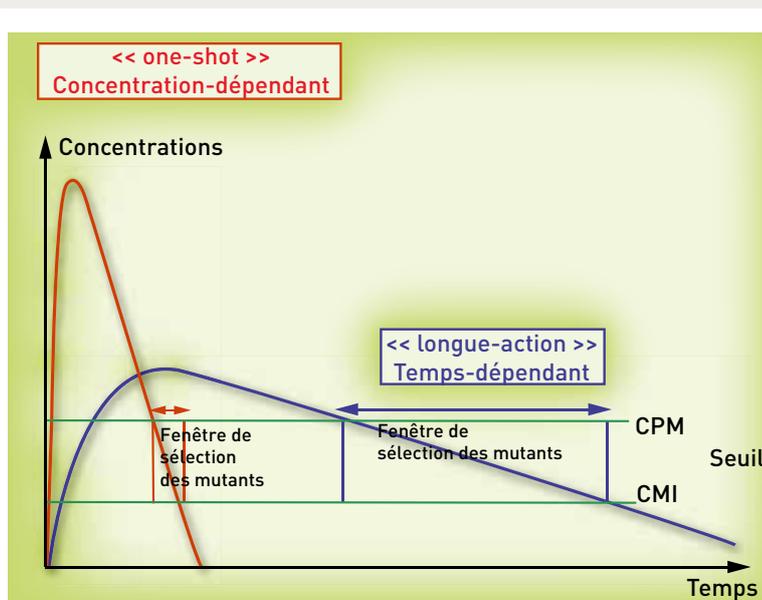


Figure 4. Évolutions des concentrations d'antibiotiques avec les spécialités « one shot » et « longue action ». Le temps de demi-vie conditionne la pente de décroissance après le pic de concentration.

Les stratégies d'antibiothérapie avec une administration unique : quelles conséquences ?

Depuis quelques années, des spécialités d'antibiotiques appartenant aux classes des fluoroquinolones et des macrolides sont mises sur le marché avec un schéma thérapeutique préconisant une seule administration. Au-delà des avantages évidents qu'elles partagent en termes de praticité pour l'éleveur et le vétérinaire, ces spécialités présentent des particularités que l'on peut analyser vis-à-vis des objectifs d'efficacité et de prévention des résistances (Figure 4).

La stratégie « one shot » appliquée aux fluoroquinolones – danofloxacin, enrofloxacin, marbofloxacin – est cohérente avec leur mécanisme d'action concentration-dépendant et avec le principe du « taper vite et fort » : la dose totale administrée au cours d'un traitement classique de 3 à 5 jours est administrée en une seule fois. Cela permet d'obtenir des concentrations les plus élevées possible au-dessus du seuil de sensibilité des populations bactériennes en présence (CMI pour une population « sauvage », CPM pour une sous-population de mutants), qui augmentent la probabilité de guérison clinique et de prévention des résistances chez le pathogène.

Les macrolides sont des antibiotiques classés comme temps dépendants, mais l'indice AUC/CMI se révèle plus prédictif de l'efficacité que le Temps > CMI pour certains membres de cette classe (Tableau 1). Actuellement, la stratégie « dose unique » a été rendue possible et a montré son efficacité sur les pathogènes cibles grâce au développement de molécules – tulathromycine, gamithromycine, tildipirosine – avec des temps de demi-vie très longs (> 2-3 jours), qui assurent une décroissance très lente des concentrations après le pic plasmatique.

Le problème ici est de savoir quel sera l'effet de ces antibiotiques sur les flores commensales lorsqu'ils persistent au-delà des 4 à 5 jours normalement suffisants pour assurer une éradication bactérienne au site infectieux (poumons). La réponse à cette question est compliquée car elle implique de connaître leurs concentrations « libres » dans les différents segments du tube digestif et aussi l'existence d'un possible effet « matrice » (influence de l'environnement physico-chimique du contenu intestinal) sur leur action antibactérienne, comme par exemple l'effet du pH pour les macrolides. Une difficulté supplémentaire pour prévoir l'impact sur les flores intestinales est la complexité de l'écosystème bactérien intestinal (voir plus haut) ; mais quoi qu'il en soit, il est inévitable qu'une pression de sélection s'exerce sur certaines populations bactériennes (en fonction du niveau de concentrations en antibiotiques et du niveau de sensibilité des bactéries), aussi bien pour les fluoroquinolones que pour les macrolides. Même si les facteurs évoqués plus haut peuvent influencer cette pression de sélection sur les bactéries digestives (stabilité de l'antibiotique dans la lumière intestinale, fixation aux contenus digestifs, effet matrice), les temps de demi-vie très longs des macrolides constituent un facteur négatif d'allongement de sa durée.

Enfin, un autre élément de distinction des stratégies dose unique « one shot » ou « longue action » concerne l'importance du moment de l'intervention.

Dans le cas des macrolides, leur longue durée d'action confère à ce traitement une justification de « couverture » antibiotique à caractère préventif, puisque les concentrations seront au-dessus de la CMI et donc efficaces sur les pathogènes pendant plusieurs jours.

Pour les fluoroquinolones, la disparition plus rapide de l'activité antibactérienne due à une élimination plus rapide rend possible un retour des symptômes les jours suivant le traitement à la suite d'une réinfection. Ici, la notion de « timing » de l'intervention et donc de diagnostic est cruciale pour mettre l'antibiotique réellement en contact avec un inoculum pathogène en croissance. Par exemple, administrer l'antibiotique sur une première hyperthermie isolée de tout autre symptôme et potentiellement virale ne servirait à rien ; et la surinfection bactérienne apparaissant les jours suivants, alors que la première dose a été éliminée, nécessiterait une nouvelle administration.

Pour résumer, la stratégie « longue action » de couverture peut être plus confortable à court terme (sic) pour l'éleveur et pour le prescripteur, mais pourrait s'avérer problématique sur le long terme par son impact persistant sur les flores commensales.

À l'opposé, la stratégie « one shot » peut apparaître plus risquée sur le court terme du fait de l'importance du moment de l'intervention, mais elle est probablement plus « vertueuse » en termes de durée d'exposition des flores digestives.

Conclusion

Le choix d'un schéma posologique est un élément essentiel de l'antibiothérapie. L'approche PK/PD, qui s'appuie sur des éléments mécanistiques, offre un cadre rationnel pour la sélection de doses qui devront être confirmées lors d'essais cliniques. Cette approche permet déjà probablement d'améliorer le contrôle de l'antibiorésistance des pathogènes cibles en considérant par exemple la CMI des bactéries à bas niveau de résistance ou des mutants plutôt que la CMI des bactéries sensibles. Par contre, le contrôle de l'antibiorésistance au sein des flores digestives constitue un défi difficile – du fait de la complexité des populations bactériennes et de la dynamique (pharmacocinétique et activité) de l'antibiotique à ce niveau –, mais probablement vital pour l'antibiothérapie vétérinaire.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - BAQUERO F, NEGRI MC, MOROSINI MI, BLAZQUEZ J. *The antibiotic selective process: concentration-specific amplification of low-level resistant populations. CIBA Foundation Symposium, 1997, 207: 93-111.*
- 2 - BOUSQUET-MÉLOU A. *Quelle voie d'administration des antibiotiques choisir? Bulletin des GTV, 2010, 57: 49-53.*
- 3 - CANTON R, MOROSINI MI. *Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics. FEMS Microbiol Rev, 2011, 35: 977-991.*
- 4 - CRAIG WA. *Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis, 1998, 26:1-10.*
- 5 - EAGLE H, MAGNUSON HJ, FLEISCHMAN R. *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. J Exp Med, 1947, 85: 423-440.*
- 6 - EAGLE H. *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. J Exp Med, 1949, 90: 595-607.*
- 7 - FERRAN AA, KESTEMAN A-S, TOUTAIN PL, BOUSQUET-MÉLOU A. *Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of the influence of inoculum size on the selection of resistance in Escherichia coli by a quinolone in a mouse thigh bacterial infection model. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53: 3384-3390.*
- 8 - FERRAN AA, TOUTAIN PL, BOUSQUET-MÉLOU A. *Vite, fort, longtemps, est-ce toujours d'actualité? Bulletin des GTV, 2010, 57: 55-59.*
- 9 - FERRAN AA, TOUTAIN PL, BOUSQUET-MÉLOU A. *Impact of early versus later fluoroquinolone treatment on the clinical, microbiological and resistance outcomes in a mouse-lung model of Pasteurella multocida infection. Vet Microbiol, 2011, 148: 292-297.*
- 10 - JUMBE N, LOUIE A, LEARY R, LIU W, DEZIEL MR, TAM VH, BACHHAWAT R, FREEMAN C, KAHN JB, BUSH K, DUDLEY MN, MILLER MH, DRUSANO GL. *Application of a mathematical model to prevent in vivo amplification of antibiotic-resistant bacterial populations during therapy. J Clin Invest, 2003, 112: 275-285.*
- 11 - KESTEMAN A-S, FERRAN AA, PERRIN-GUYOMARD A, LAURENTIE M, SANDERS P, TOUTAIN PL, BOUSQUET-MÉLOU A. *Influence of Inoculum Size and Marbofloxacin Plasma Exposure on the Amplification of Resistant Subpopulations of Klebsiella pneumoniae in a Rat Lung Infection Model. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53: 4740-4748.*
- 12 - KONIG C, SIMMEN HJ, BLASER J. *Bacterial concentrations in pus and infected peritoneal fluid--implications for bactericidal activity of antibiotics. J Antimicrob Chemother, 1998, 42: 227-232.*
- 13 - MIZUNAGA S, KAMIYAMA T, FUKUDA Y, TAKAHATA M, MITSUYAMA J. *Influence of inoculum size of Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa on in vitro activities and in vivo efficacy of fluoroquinolones and carbapenems. J Antimicrob Chemother, 2005, 56: 91-96.*
- 14 - TOUTAIN PL, BOUSQUET-MÉLOU A. *De vieux antibiotiques ou des antibiotiques innovants pour la médecine vétérinaire? Dans ce même dossier du Bulletin des GTV, 2012, n°64.*
- 15 - UDEKWU KI, PARRISH N, ANKOMAH P, BAQUERO F, LEVIN BR. *Functional relationship between bacterial cell density and the efficacy of antibiotics. J Antimicrob Chemother, 2009, 63: 745-757.*