

# Traitements antibiotiques courts "Logique bactériologique"

Antoine Andremont  
Laboratoire de bactériologie  
Hôpital Bichat-Claude Bernard  
75018 PARIS

# Premises

Le "bon choix" antibiotique  
résulte d'un compromis entre

```
graph TD; A[Le "bon choix" antibiotique résulte d'un compromis entre] --> B[Effacité clinique  
Guérison +  
Absence de  
rechute/récidives]; A --> C[Effets secondaires  
Toxicité +  
Impact écologique];
```

Effacité clinique  
Guérison +  
Absence de  
rechute/récidives

Effets secondaires  
Toxicité +  
Impact écologique

# Emergence des résistants

Site infectieux  
Direct mais rare

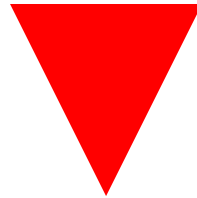
1. Une seule espèce
2. Faible nombre de bactéries ( $10^8$ - $10^{10}$ )
3. Un seul mécanisme de résistance (mutations)
4. Seulement chez les patients réellement infectés.

Flore commensale  
Indirect et fréquent

1. Plusieurs centaines d'espèces
2. Grand nombre de bactéries ( $10^{14}$ )
3. Mécanismes multiples de résistance (mutation et HGT)
4. Tous les sujets traités

# Jusqu'en ~1990, tout était simple...

- Beaucoup d'antibiotiques
- Peu d'effets secondaires
- Pas trop de problèmes de résistance



- D'abord éviter les échecs et les rechutes
  - Les meilleures molécules
  - Les plus récentes
  - « Surtout pas trop court »...en raison de mauvais souvenirs....

## Le premier patient traité à la Penicilline est décédé d'un traitement trop court...

- Albert A, 43 ans, policier.
- Oxford, Décembre 1940, blessure joue avec une épine de rose.
- Février 1941, hospitalisé pour sepsis grave à l'infirmierie Radcliff
- Ethel Florey le signale à Walter Florey (et Chain)
- 12-15 février les 4 premières doses de Pénicilline;
- Amélioration spectaculaire
  - Disparition des signes locaux
  - Apyrétique
  - Prise de poids
- Mais plus de pénicilline disponible
- Rechute et DC en un mois.

# Les temps ont changé...

- Les taux de résistances ont explosé...
- L'impact écologique des antibiotiques est intégré aux effets secondaires.
- Les nouveaux antibiotiques ont (quasi) disparu,
- Il ne changeront *fondamentalement* les choses...
- Les antibiotiques sont devenus une ressource limitée,
- Il s'agit de "durer" avec ce que l'on a...

L'*antibiothérapie* est  
(ou du moins devrait  
être) entrée dans l'ère  
de la *parcimonie* et du  
*développement*  
*durable*...

Il s'agit de lutter avec ce que l'on a...

## *Deux outils seulement pour réduire la consommation*

1. Réduire **le nombre** de traitements
2. Réduire **la durée** des traitements

$$10 \text{ pts} \times 10 \text{ j} = 100 \text{ DDD}$$

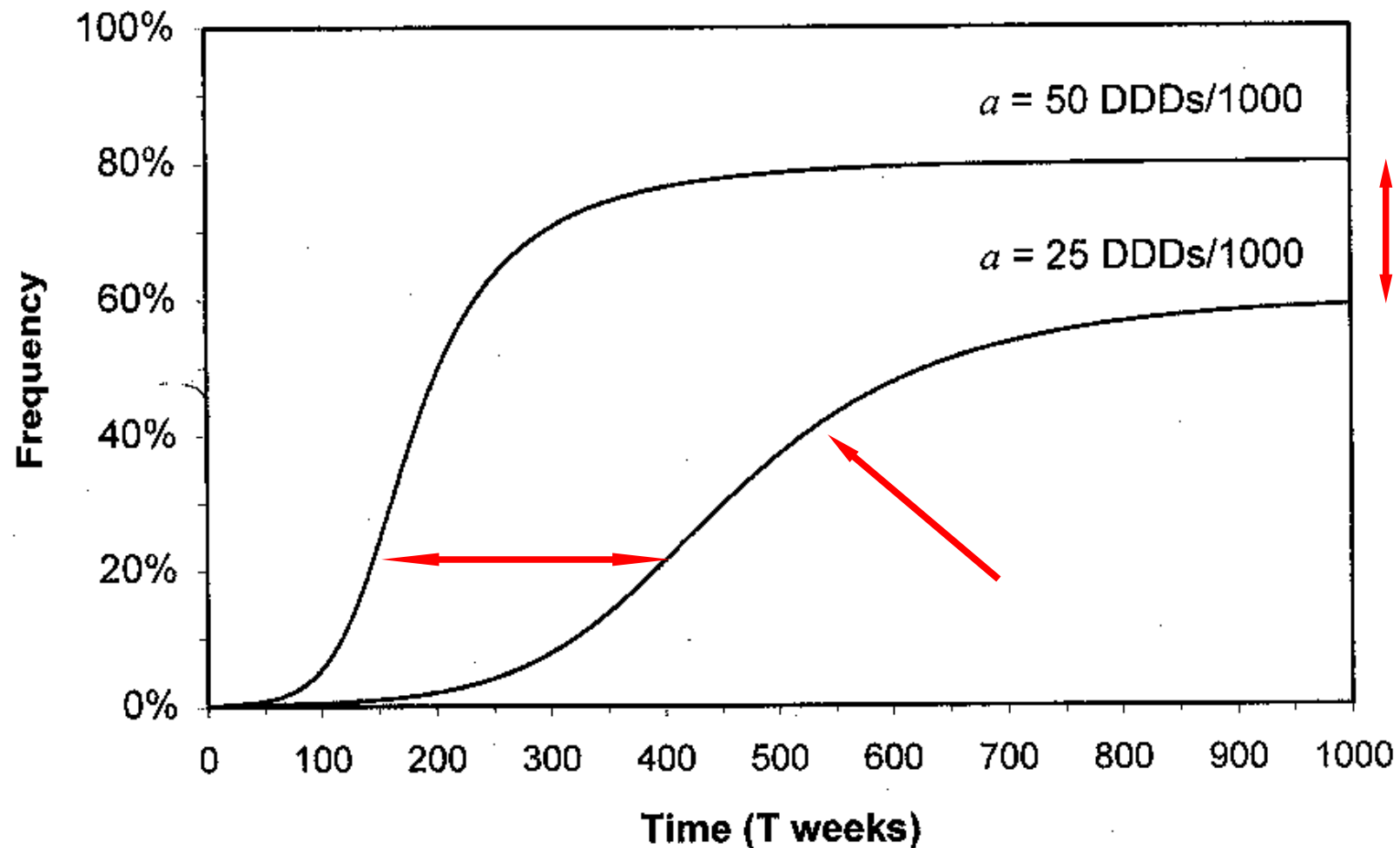
$$8 \text{ pts} \times 10 \text{ j} = 80 \text{ DDD}$$

$$10 \text{ pts} \times 8 \text{ j} = 80 \text{ DDD aussi...!}$$

Les 20% de DDD « gagnées » ne sont peut-être pas équivalentes...



La diminution de la consommation a des effets multiples (After Austin *et al.*, PNAS, 1999).



Les **données expérimentales** liant durées de traitement et émergence de résistance commensale sont **très parcellaires**

1. Émergence de résistance : modèle animaux, volontaires.

- Même les traitements courts sont sélectionnant
- Fréquence des R et durée
  - Exemples positifs
  - Exemple paradoxal

2. Bactériologie fondamentale

- Hypermutateurs
- Mutations compensatoires

Prospective detection of *C.difficile* intestinal colonization and disease following single dose antibiotic prophylaxis in 108 volunteers

Antibiotic	No patients	% colonized
<b>Cephalosporins</b>	<b>78</b>	<b>23.0</b>
Cefoxitin	12	8.3
Cefazolin	14	14.3
Cefotetan	20	20.0
Ceftriaxone	12	25.0
Cefoperazone	16	43.7
<b>Mezlocillin</b>	<b>30</b>	<b>3.3</b>
<b>Controls</b>	<b>15</b>	<b>0</b>

(from Previtena *et al.*, AAC, 1991, 35 : 208.)

# Impact of single doses of cefotaxime and ceftriaxone on human fecal flora

[Michéa-Hamzehpour M. *et al.*, *Drugs*, 1988, 35 (Suppl. 2) : 6.  
Bräutigam H.H. *et al.*, *Drugs*, 1988, 35 (Suppl. 2) : 163.]

- **The design of the 2 studies is comparable :**
  - Randomised, controlled, open or double-blind.
  - **Single dose** preoperative, women undergoing gynecologic surgery.
  - Same dose (2 g) but different biliary excretion (cefotaxime 5%, ceftriaxone 45%).
- **The results are clear :**
  - Both treatments were followed by colonisation by yeast, *S. faecium* and resistant aerobic and anaerobic bacteria
  - Greater increase of with ceftriaxone than with cefotaxime.

Les **données expérimentales** liant durées de traitement et émergence de résistance commensale sont **très parcellaires**

## 1. Émergence de résistance : modèle animaux, volontaires.

- Même les traitements courts sont sélectionnant
- Fréquence des R et durée
  - Exemples positifs
  - Exemple paradoxal

## 2. Bactériologie fondamentale

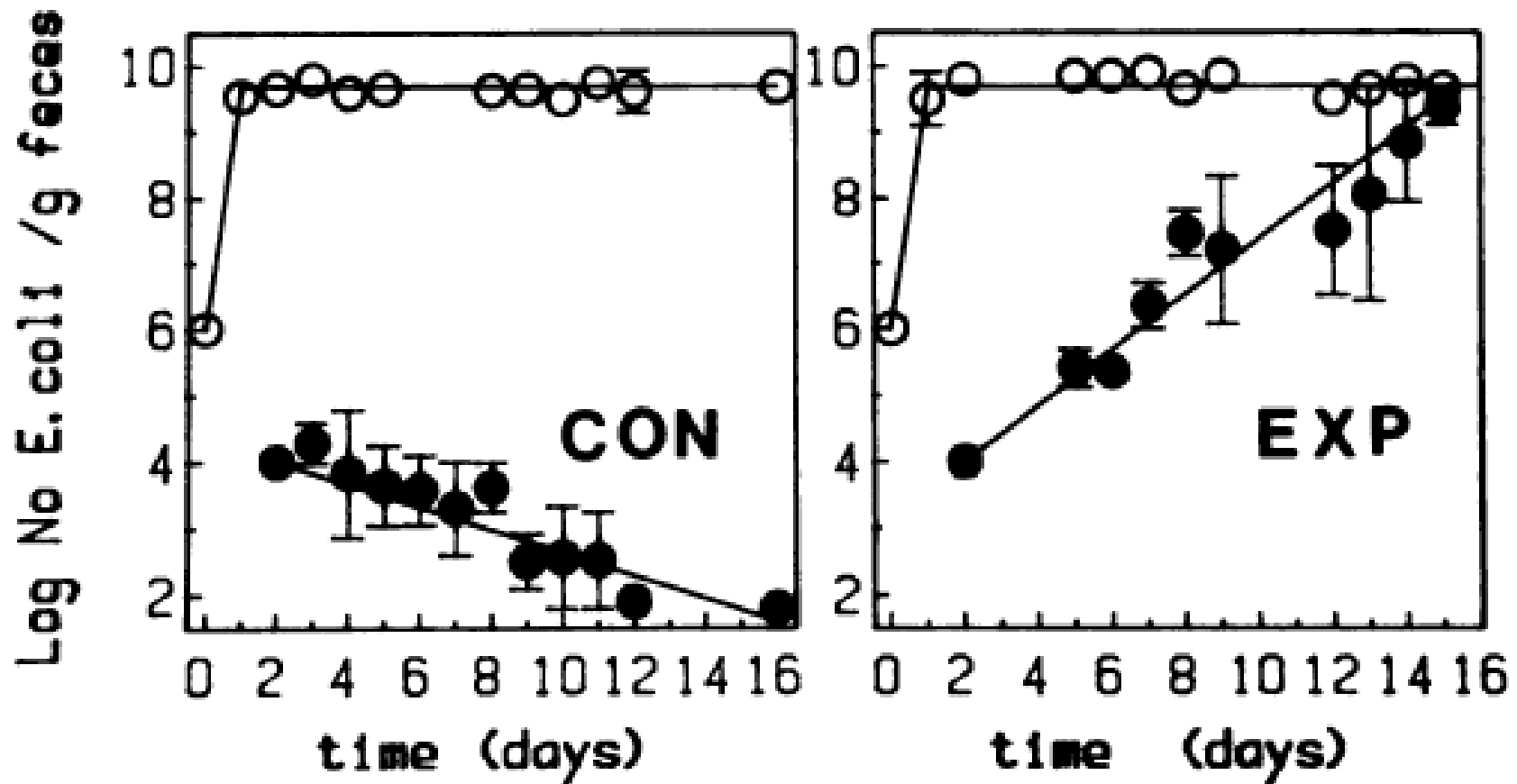
- Hypermutateurs
- Mutations compensatoires

Risk factors for carriage of Penicillin resistant *S. pneumoniae* in 941 children from Loiret (France).

	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p</b>
Oral $\beta$ -lactam during the preceeding 30 d	3.0	1.1-8.3	0.03
Low dosage (below recommendation)	5.9	2.1-16.7	0.002
Drug duration (>5 d)	3.5	1.3-9.8	0.02

(from Guillemot *et al.*, JAMA, 1998, 289 : 365-70)

Les faibles doses d'antibiotiques (ici tétracyclines)  
sélectionnent lentement les entérobactéries  
résistantes

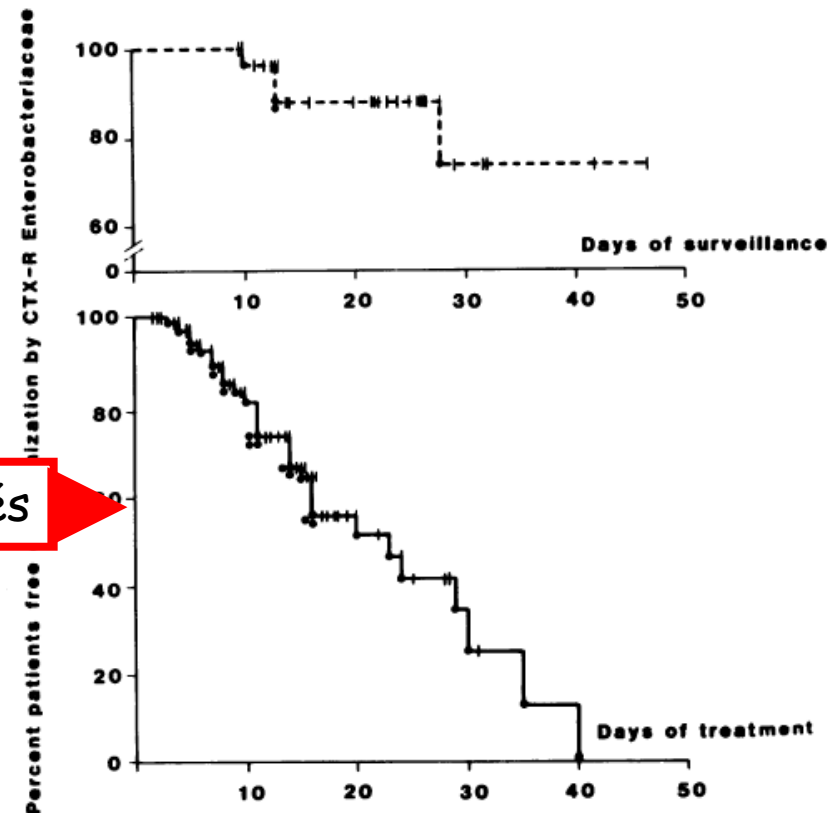
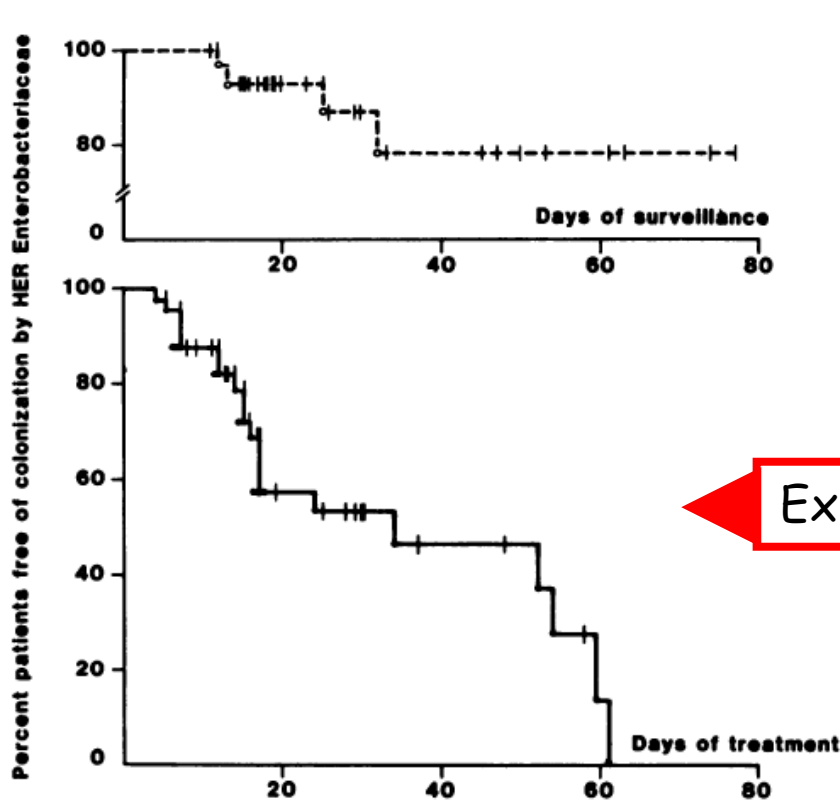




# Colonisation intestinale par des entérobactéries résistantes chez les patients d'onco-hématologie et durée de l'exposition

R-érythromycin

R-céfotaxime



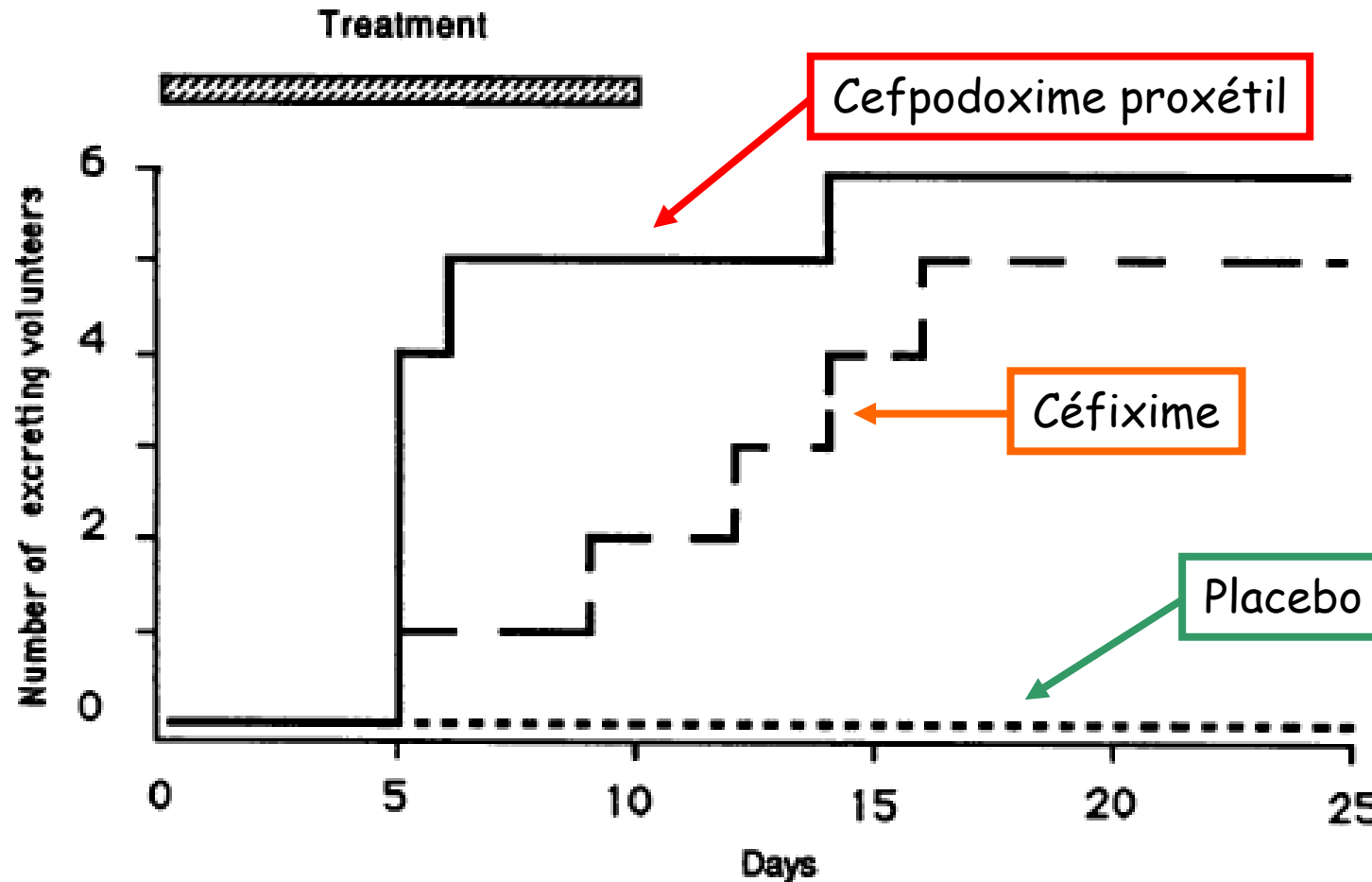
Exposés

Andremont A. *et al.* AAC 1986

Prévot MH *et al.* AAC 1986



# Colonisation intestinale par *C. difficile* chez des volontaires traités par céphalosporines orales



Les **données expérimentales** liant durées de traitement et émergence de résistance commensale sont **très parcellaires**

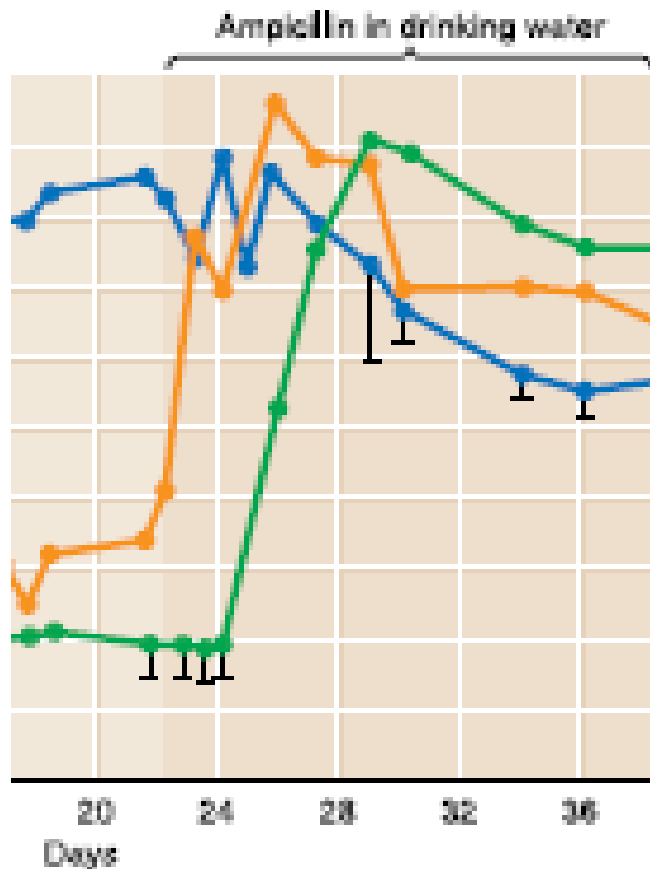
## 1. Émergence de résistance : modèle animaux, volontaires.

- Même les traitements courts sont sélectionnant
- Fréquence des R et durée
  - Exemples positifs
  - Exemple paradoxal

## 2. Bactériologie fondamentale

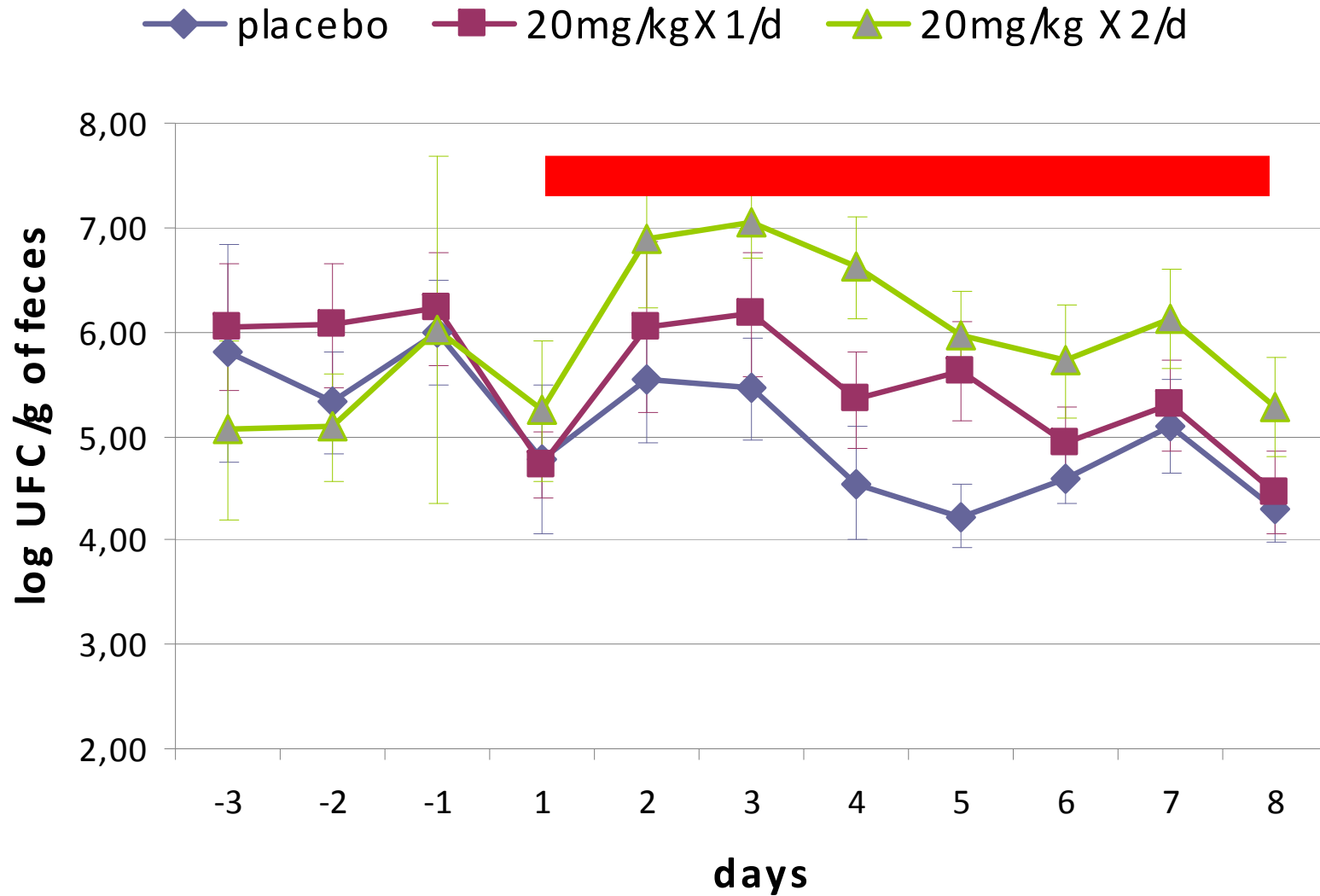
- Hypermutateurs
- Mutations compensatoires

Aminopenicillines orales et densité d'entérobactéries  
fécales résistantes :  
L'effet « dromadaire »



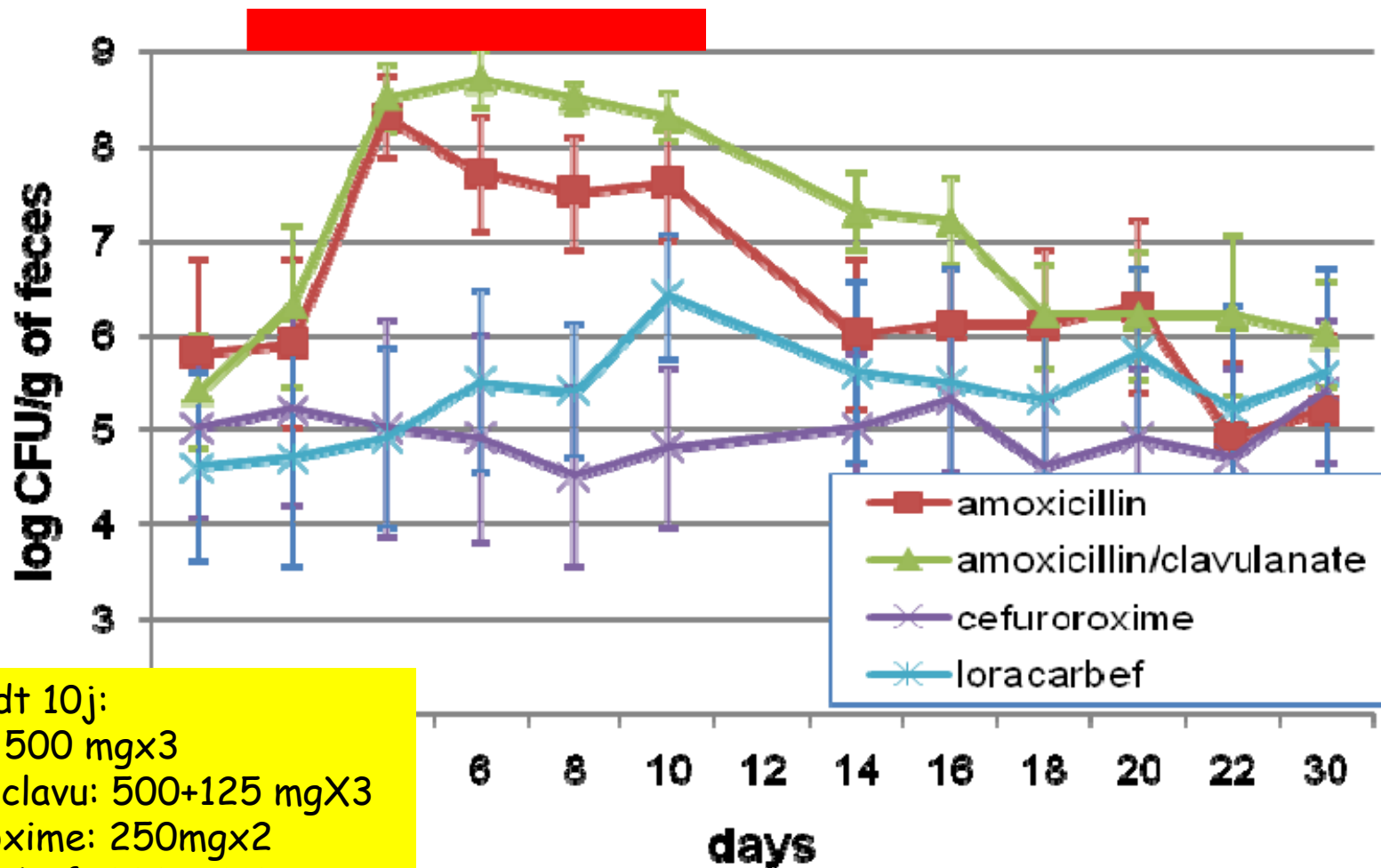
Cette courbe en cloche est-elle :  
1. Bien réelle ?  
2. A quel mécanisme correspond-elle ?

# Counts of amoxicillin resistant Enterobacteriaceae in piglets



## Human volunteers

### Mean counts of amoxicillin resistant *Enterobacteriaceae* in feces

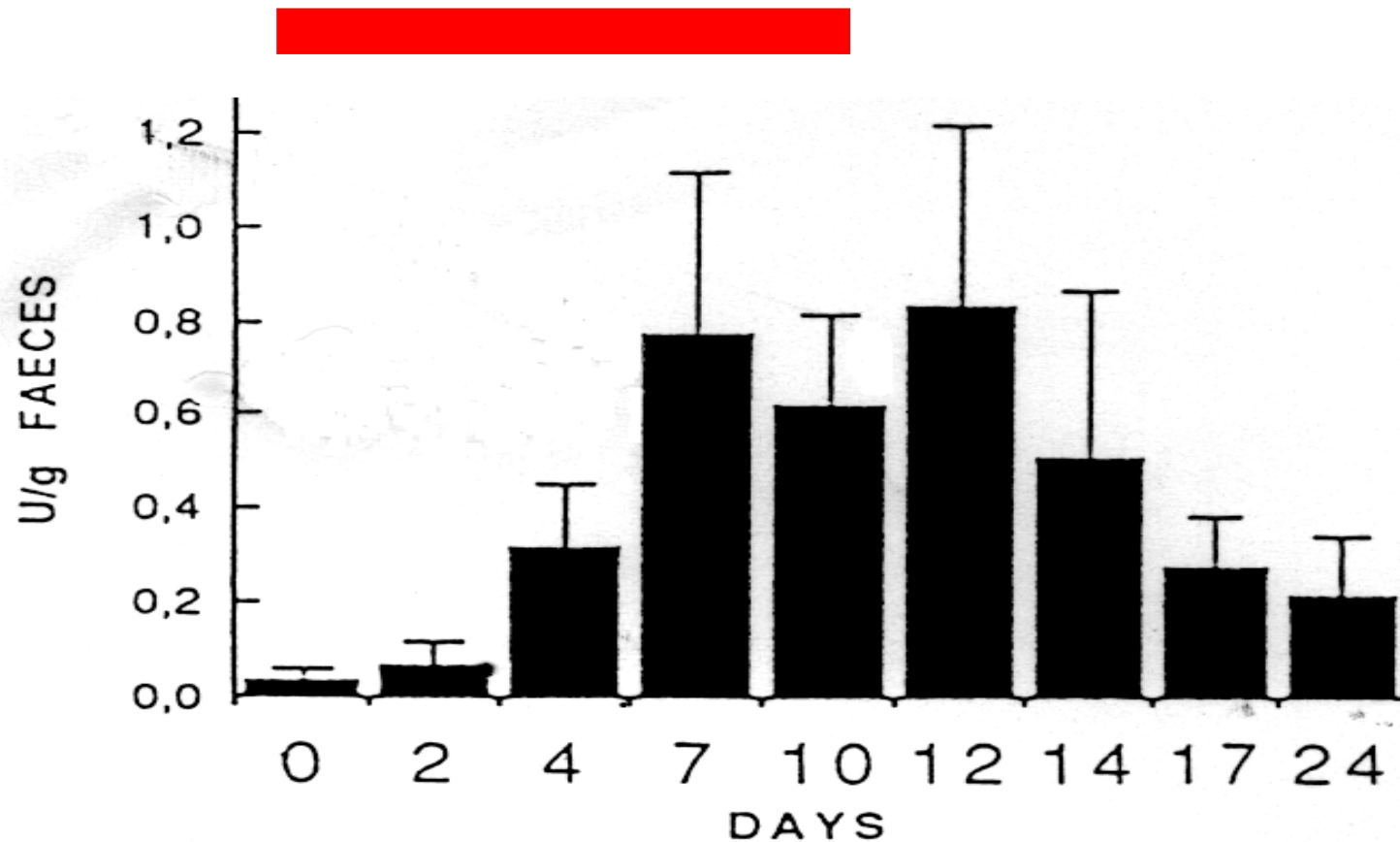


TTT pdt 10j:  
Amox: 500 mgx3  
Amox/clavu: 500+125 mgX3  
Cefuroxime: 250mgx2  
Loracarbef: 200mgX2

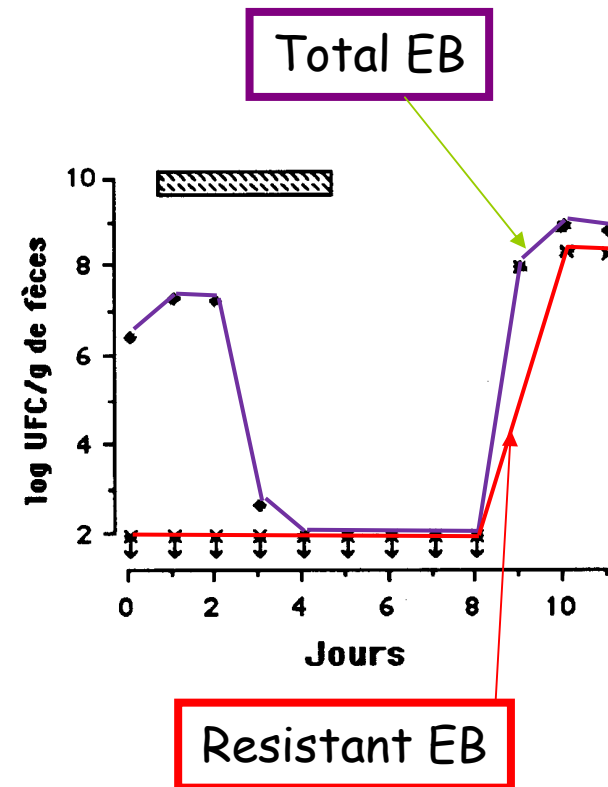
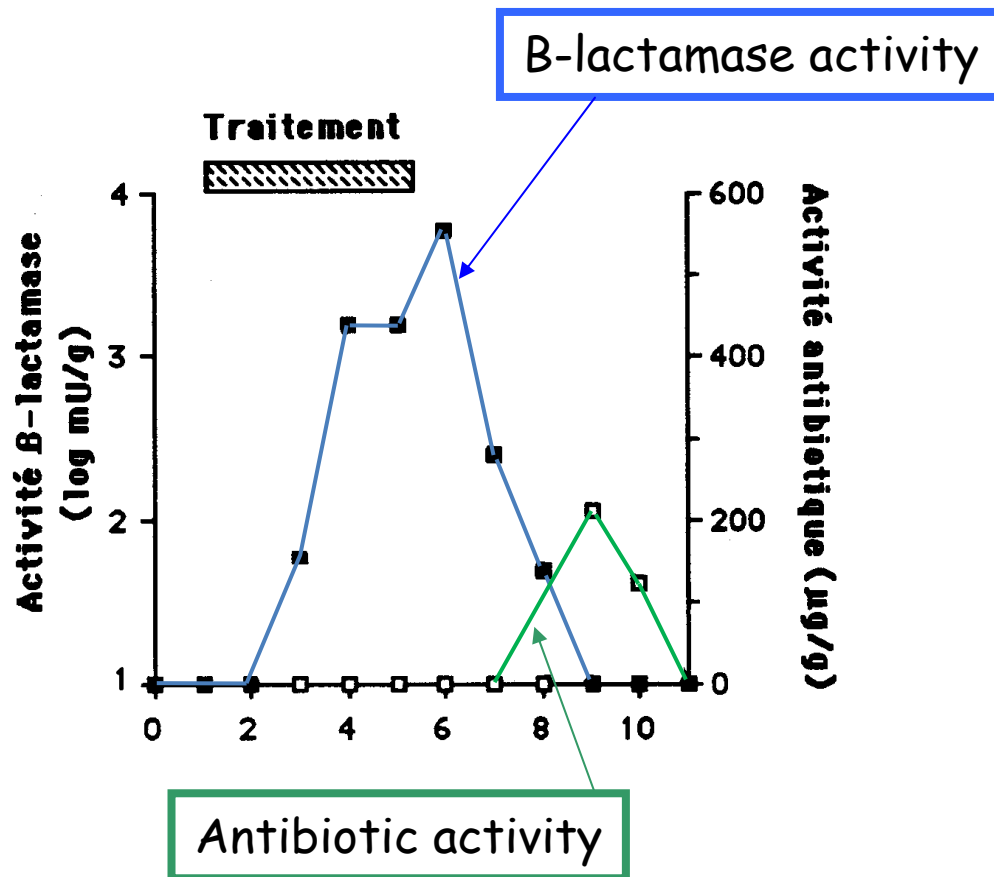
# Hypothèse explicative

- Durant les premiers jours:
  - Accumulation d'AT
  - Destruction « effet barrière »
  - Sélection de résistants
- Entérobactéries
- **Bactéridés producteurs de B-lactamase**
- Durant les jours suivants:
  - Réduction concentrations antibiotiques
  - Reconstruction partielle effet barrière
  - Réduction densité des entérobactéries résistantes
  - Moins rapide si clavulanate

**Mean  $\beta$ -lactamase activity ( $\pm$  SE) excreted in faeces  
in 10 volunteers receiving 250 mg cefuroxime-axetil  
b.i.d. for 10 d (after Edlund *et al.*, 1993)**

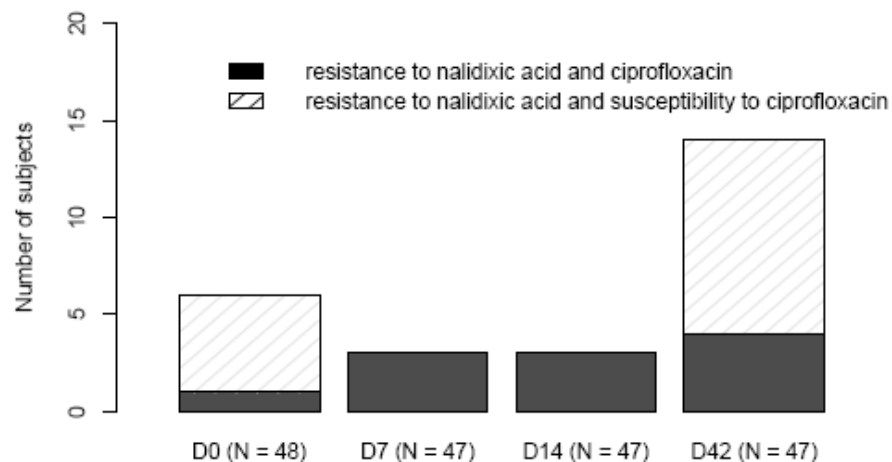


Activité b-lactamase fécale et colonisation par des entérobactéries résistantes au cours de l'administration de cefpodoxime (200mgX2/J, p.o.)



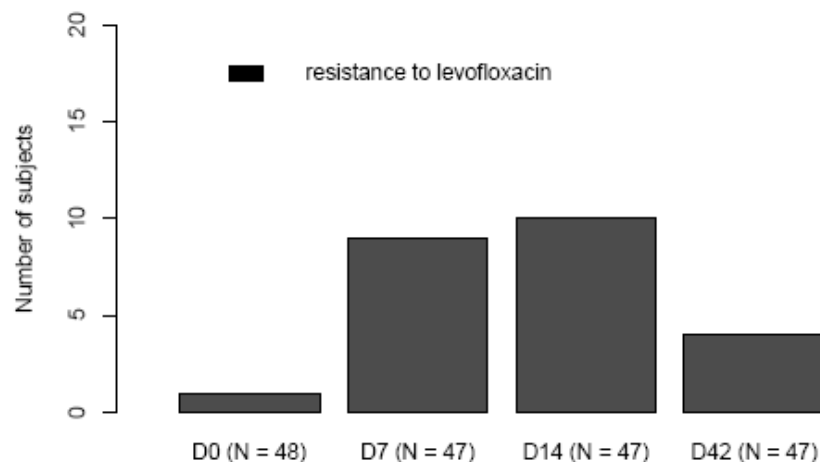


L'émergence de la résistance aux quinolones n'est pas supérieur après 14 jours de traitement qu'après 7...



Flore intestinale  
(Entérobactéries résistantes à la ciprofloxacine)

Traitement



Flore pharyngée  
(Streptocoques résistants à la lévofloxacine)

Les **données expérimentales** liant durées de traitement et émergence de résistance commensale sont **très parcellaires**

1. Émergence de résistance : modèle animaux, volontaires.

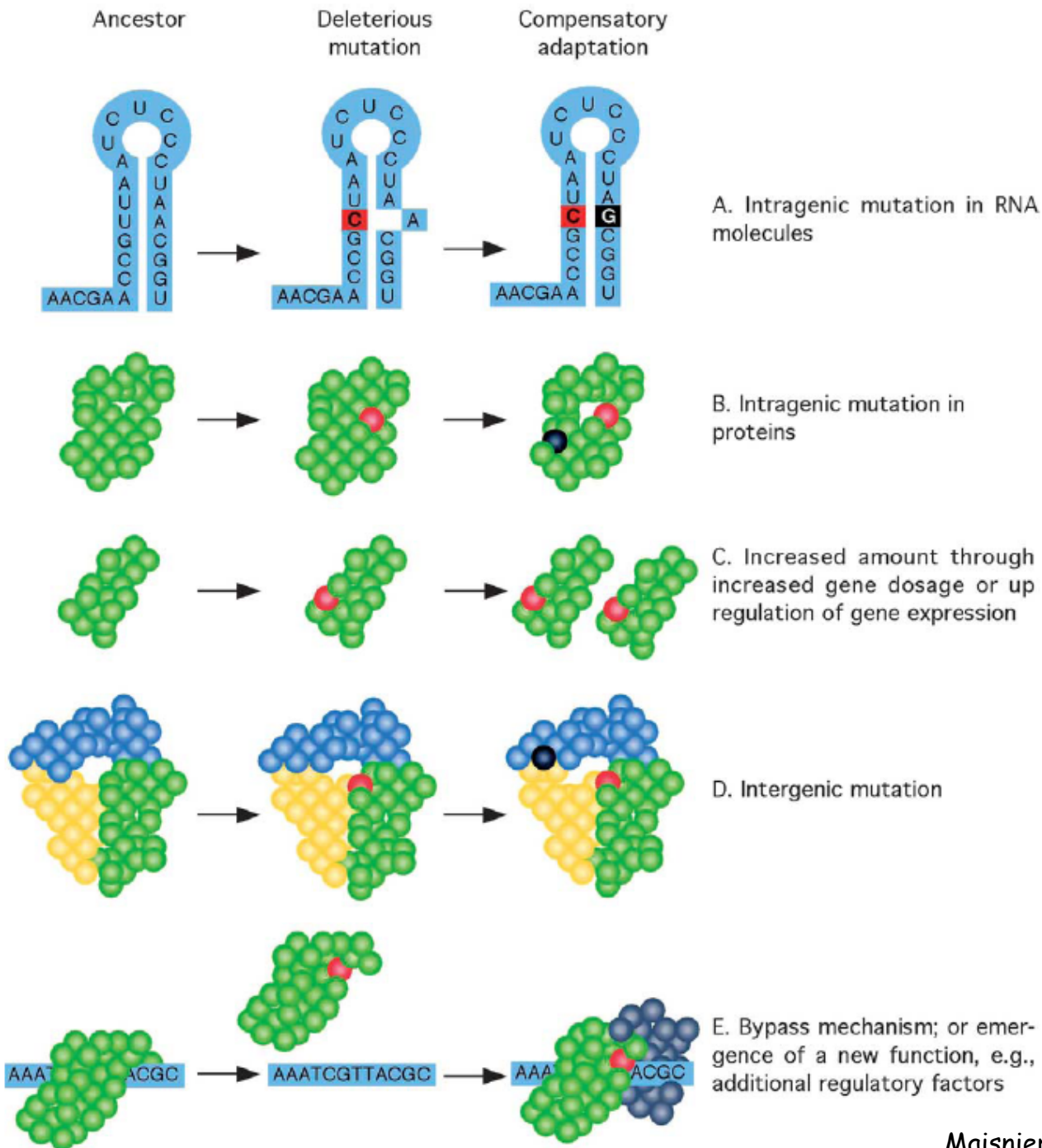
- Même les traitements courts sont sélectionnant
- Fréquence des R et durée
  - Exemples positifs
  - Exemple paradoxal

2. Bactériologie fondamentale

- Hypermutateurs
- Mutations compensatoires

## La complexité/diversité des mutations au cours des traitements antibiotiques

- Les mutants résistant aux antibiotiques sont généralement désavantagés/sauvages
- Mais ils continuent à muter au cours du traitement...
  1. Parfois même à rythme élevé (hypermutateurs)
  2. Survenue de mutations « compensatoires » qui restaurent la « fitness ».



## Mécanismes de réversion

1. Rouge : mutation délétère
2. Noir : mutations compensatoires



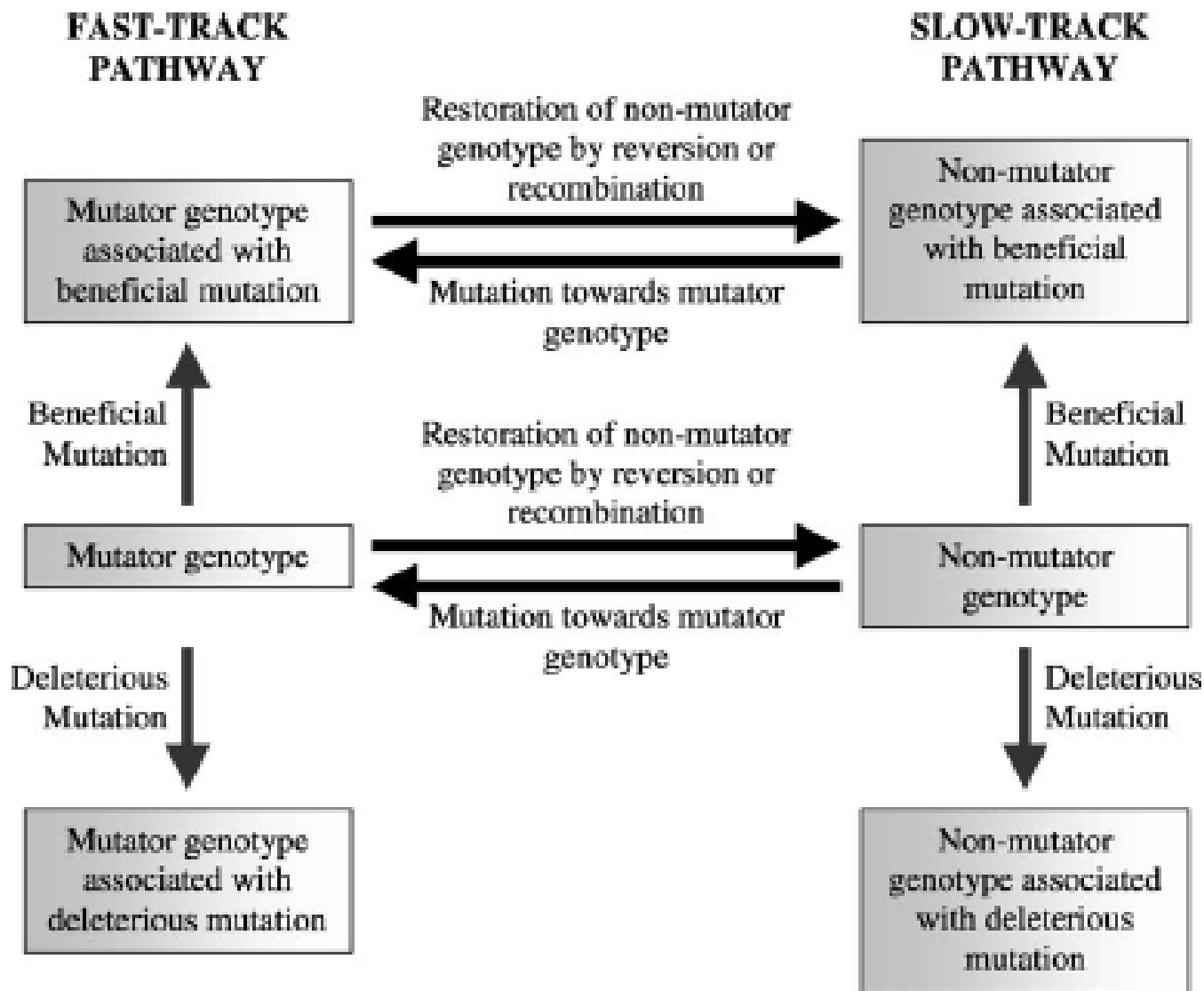
Ancestor

Deleterious  
mutation

Compensatory  
adaptation

Tous comme les  
mécanismes de  
résistance, les mutations  
compensatoires de types  
différents peuvent  
s'accumuler au sein d'une  
même bactérie.

Rôle du phénotype « mutateur » pour l'adaptation rapide des bactéries dans l'environnement



# La synergie « hypermutateur- mutations compensatoires »

1. Est très efficace pour restaurer la fitness des mutants résistants au cours des traitements antibiotiques.
2. Mais elle est lente à se mettre en œuvre [Multiplication lente des bactéries dans l'écosystème (1 génération par jour)]

« Ne pas laisser le système se mettre en œuvre ».



# Au total

## 1. Thèse :

De nombreux et **solides** arguments **indirects** pour suggérer que la réduction de durée du traitement réduit l'impact sur les flores commensales.

## 2. Antithèse:

De **plus rares** arguments **discordants**

## 3. Synthèse :

Obtenir des données directes et spécifiques