

# Evaluation « expérimentale » des antimicrobiens

AC Crémieux, P Chavanet, T May

CMIT, Paris, 22 janvier 2009

- Expérimentations animales nécessaires:
  - physiopathologie complexe et intriquée
  - imprévisibilité de la résistance – anticipation thérapeutique
  - Études cliniques comparatives difficiles à réaliser pour des infections sévères
    - Infections du à des bactéries particulières: CA-MRSA
    - Infections pulmonaires, osseuses,..... endocardite,...

# Schéma général d'investigations

- Pathogène (s)
  - Facteurs de virulence
  - résistance
- Infection expérimentale
  - Site
  - Terrain
- Traitement
  - Antimicrobien
  - « autre(s)

# Pneumocoque : questions

# réponses

- Pathogène (s)

- Facteurs de virulence
- résistance

Pneumocoque

Pénicilline  
Céphalosporine  
Fluoroquinolone  
macrolide

- Infection (lapin)

- Site
- Terrain



- Traitement

- Antimicrobien
- « autre(s) »

Humanisation de:

- Amoxicilline
- Ceftriaxone, ceftaroline
- Cipro, levo, gati, moxi
- Érythro, telithro

- amox: 3 gr / j = OK
- Ceftaroline = OK

- Mutations FQ si résistance à bas niveau,
- Fenêtre du mutation in vivo

- Inefficacité si résistance de haut niveau à l'érythro

Consensus - Reco. 2006

AAC  
JID  
JAC

Chavanet, Piroth, Croisier - Dijon

# Pneumocoque : questions

# réponses

- Pathogène (s)
  - Facteurs de virulence
  - résistance
- Infection (lapin)
  - Site
  - Terrain
- Traitement
  - Antimicrobien
  - « autre(s) »

## Pneumocoque



$V_T = 6$  cc/kg  
PEEP = 5 cm H<sub>2</sub>O

Moxifloxacin  
« humanisée »

La ventilation promeut:  
-l'infection  
-des altérations PK  
-Une moindre réponse  
thérapeutique

**Toll récepteur 2**

CCM  
ICM

Chavanet, Croisier, Piroth, Charles- Dijon

# Pneumocoque : questions

# investigation

- Pathogène (s)
  - Facteurs de virulence
  - résistance
- Infection (souris)
  - Site
  - Terrain
- Traitement
  - Antimicrobien
  - « autre(s)

**Pneumocoque**

**Échappement vaccinal,  
résistance  
=> Recherche de f. virulence**

**pathogénèse adoptive  
+ Translocation pulmonaire**

**Souris....**

**Hyaluronidase  
Neuraminidase**

**Colonisation vs invasion**

# Pseudomonas : questions

# investigation

- Pathogène (s)
  - Facteurs de virulence
  - résistance
- Infection (lapin)
  - Site
  - Terrain
- Traitement
  - Antimicrobien
  - « autre(s)

**Pseudomonas aeruginosa**  
**Biofilm.....**  
**multirésistance**  
  
**Infection urinaire ascendante**  
  
**Sur sonde**

**CFU**  
**Biofilm:.....**  
**Colonisation vs invasion**  
  
.....

# Staphylocoque

(exemple parmi d'autres: BLSE, pyo.....)

questions multiples => coordination « spontanée » !

- Pathogène
  - F. virulence PVL → CNRP, INSERM J Etienne, F Vandenesch
  - Résistance Meti-R  
HA- vs CA-MRSA
- Infection
  - Site poumon → Dijon: Chavanet – TT humanisés, *LukS/F*  
Rennes: Tattevin – TT, régulation « *agr* »  
San Francisco: C Chambers - physiopath
  - Terrain OS → Garches: AC Crémieux - TT, rép inflammatoire, prothèse à surface bio-actives
- Traitement
  - Antimicrobiens •Péni-M, vanco, dapto, nCéphalo, clinda, linézolid
  - « autre(s) •G-globuline,...

# La suite par T May

# Evaluation « expérimentale » des antimicrobiens

- **Argumentation non-exclusive**
  - **Thérapeutique**
    - PKPD – dossier d'enregistrement européen
    - Pratique:
      - » Simulations de circonstances rares mais à problèmes: risques de mutations, toxines.....
      - » Choix
  - **Physiopathologique**
- **Juxtaposition ou chevauchement des intérêts**
  - De la recherche académique ou « fondamentale »
  - De la recherche pré-clinique - clinique
- **Synergie nécessaire ! Incontournable**
  - **Nécessité d'un fonctionnement minimal**

# Anti-Infectieux : Recherche Clinique

- **Objectifs**

- Améliorer la qualité des prescriptions indications, durée, posologie...
- Réduire les résistances (bactéries, virus, champignons...)

# Anti-Infectieux : Recherche Clinique

- **Les études actuelles ou récentes**

- les durées de traitement, les schémas thérapeutiques :  
angines (*H. Portier, Dijon*),  
spondylodiscites, pyélonéphrite, prothèse ostéo-articulaire,  
infections urinaires récidivantes (*L. Bernard, Garches*)
- Audit de prescription ou revue de pertinence :  
quinolones, glycopeptides, antifongiques (*P.M. Roger, Nice ; P. Pavese, Grenoble ; J. Leroy, Besançon ; S. Alfandari, Lille ; Th. Lecompte, Nancy*)
- Rapport coût – efficacité :  
tuberculose, prophylaxie antibiotique, vaccin HPV et rotavirus,  
infections nosocomiales, VIH, VHC, SRAS, ERV (*Y. Yaspanpanah, Lille*)

# Anti-Infectieux : Recherche Clinique

- **Les études actuelles ou récentes**

- Relation consommation, évolution clinique et/ou résistances :

Portage PSDP dans le rhinopharynx, surveillance des pathologies invasives (*P. Dellamonica, Nice*)

Pharmaco-épidémiologie et infections fongiques ; pharmacodynamie et neutropénies fébriles (*O. Lortholary, Necker*)

- Place des nouveaux outils diagnostiques :

Place du TDR dans les angines (*H. Portier, Dijon*)

# Anti-Infectieux : Recherche Clinique

- **Les domaines à développer**
  - Impact des anti-infectieux dans l'évolution des maladies infectieuses (*EA : Y. Yasdanpanah, Lille*)
  - Impact des anti-infectieux sur l'évolution des résistances en collaboration avec CCLIN
  - Impact de l'infectiologie transversale, réévaluation de la prescription (coût, résistance) (*P. Pavese, Grenoble ; P.M. Roger, C. Pulcini, Nice*)
  - Stratégies de prise en charge diagnostique (*P. Dellamonica, Nice ; P. Brouqui, Marseille*)
  - Evaluation des nouveaux antibiotiques «en dehors de l'AMM» (Tigé, Dapto, Linézolid, Doripénem, Ceftobiprole)

# Anti-Infectieux : Recherche Clinique

- S. Alfandari : Use of 27 parenteral antimicrobial agents in north of France hospitals. *Med Mal Infect.* 2007 ;37:103-7
- P. Dellamonica : Trends in nasopharyngeal carriage of *S. pneumoniae* among children attending daycare centers in southeastern France from 1999 to 2006. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:1033-5
- J. Leroy : Evaluation of antibiotic prescription in a French university hospital. *Med Mal Infect.* 2008 ;38 :378-82
- O. Lortholary : A multicentre pharmacoepidemiological study of therapeutic practices in invasive fungal infections in France during 1998-1999. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54 :456-64
- O. Lortholary : Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibacterial drugs in the management of febrile neutropenia. *Lancet Infect Dis.* 2008 ;8:612-20.
- T. May : A new town-hospital network for antibiotherapy: ANTIBIOLOR. *Med Mal Infect.* 2005 ;35 :S137-9
- P. Pavese : Prospective assessment of fluoroquinolone use in a teaching hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006 ;25:757-63
- P. Pavese : Adequacy of new systemic antifungal agents prescriptions in a teaching hospital. *Med Mal Infect.* 2007 ;37 Suppl 3:S223-8
- C. Pulcini : Design of a 'day 3 bundle' to improve the reassessment of inpatient empirical antibiotic prescriptions. *J Antimicrob Chemother.* 2008 ;61:1384-8
- P.M. Roger : Fluoroquinolone prescriptions in a teaching hospital: a prospective audit. *Scand J Infect Dis.* 2007;39:1013-7
- Yazdanpanah Y : Cost and Cost-Effectiveness of Childhood Vaccination Against Rotavirus in France. *Vaccine* 2008; 26 :706-15.
- Yazdanpanah Y : Cost to a French hospital of severe acute respiratory syndrome outbreak – a hospital perspective analysis. *Infect Control Hospital Epidemiol* 2006 ; 27:1282-5