

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

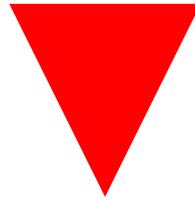
1. Une seule espèce
2. Faible nombre de bactéries (10^8 - 10^{10})
3. Un seul mécanisme de résistance (mutations)
4. Seulement chez les patients réellement infectés.

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

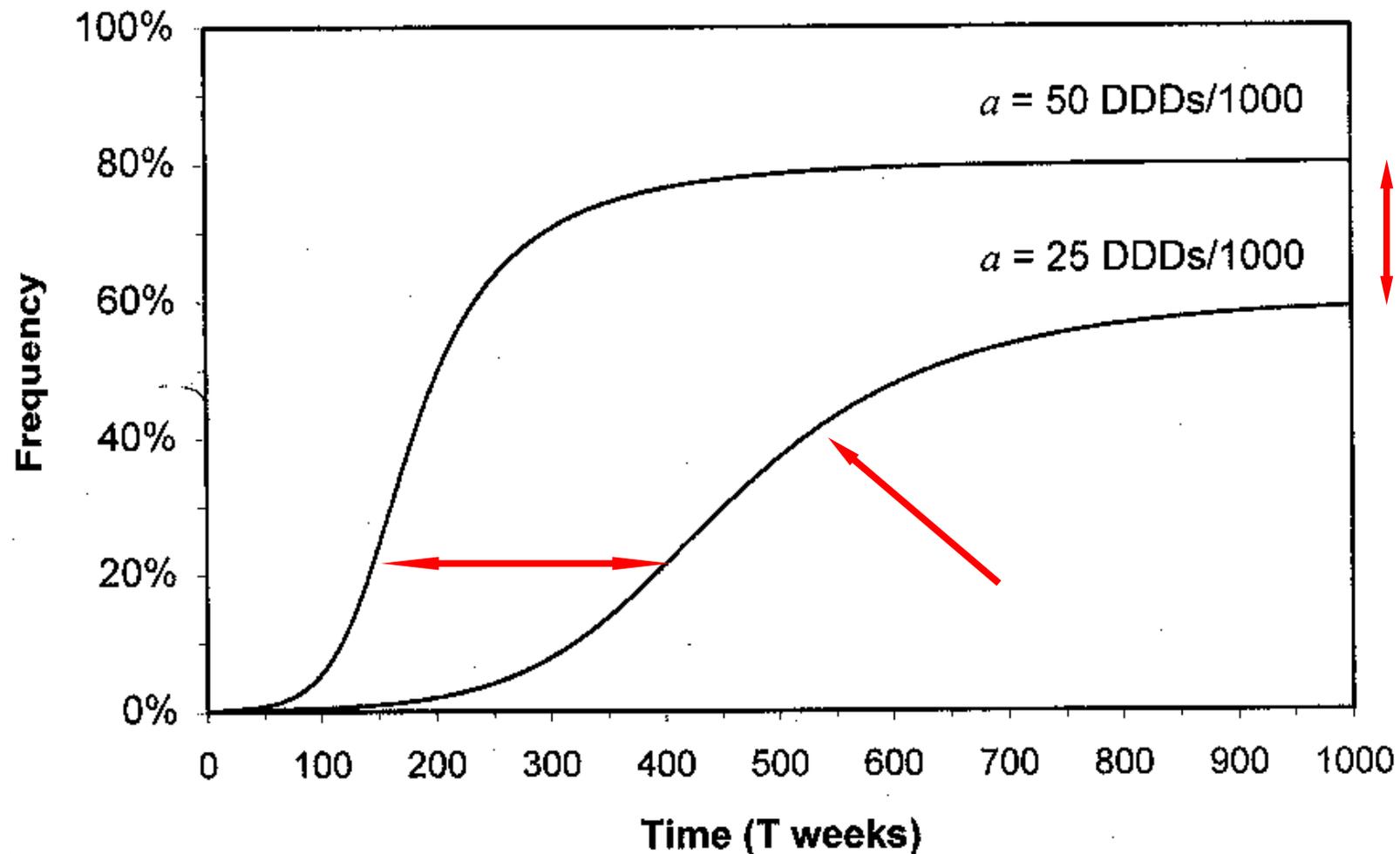
$$10 \text{ pts} \times 10 \text{ j} = 100 \text{ DDD}$$

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

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

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
Cephalosporins	78	23.0
Cefoxitin	12	8.3
Cefazolin	14	14.3
Cefotetan	20	20.0
Ceftriaxone	12	25.0
Cefoperazone	16	43.7
Mezlocillin	30	3.3
Controls	15	0

(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

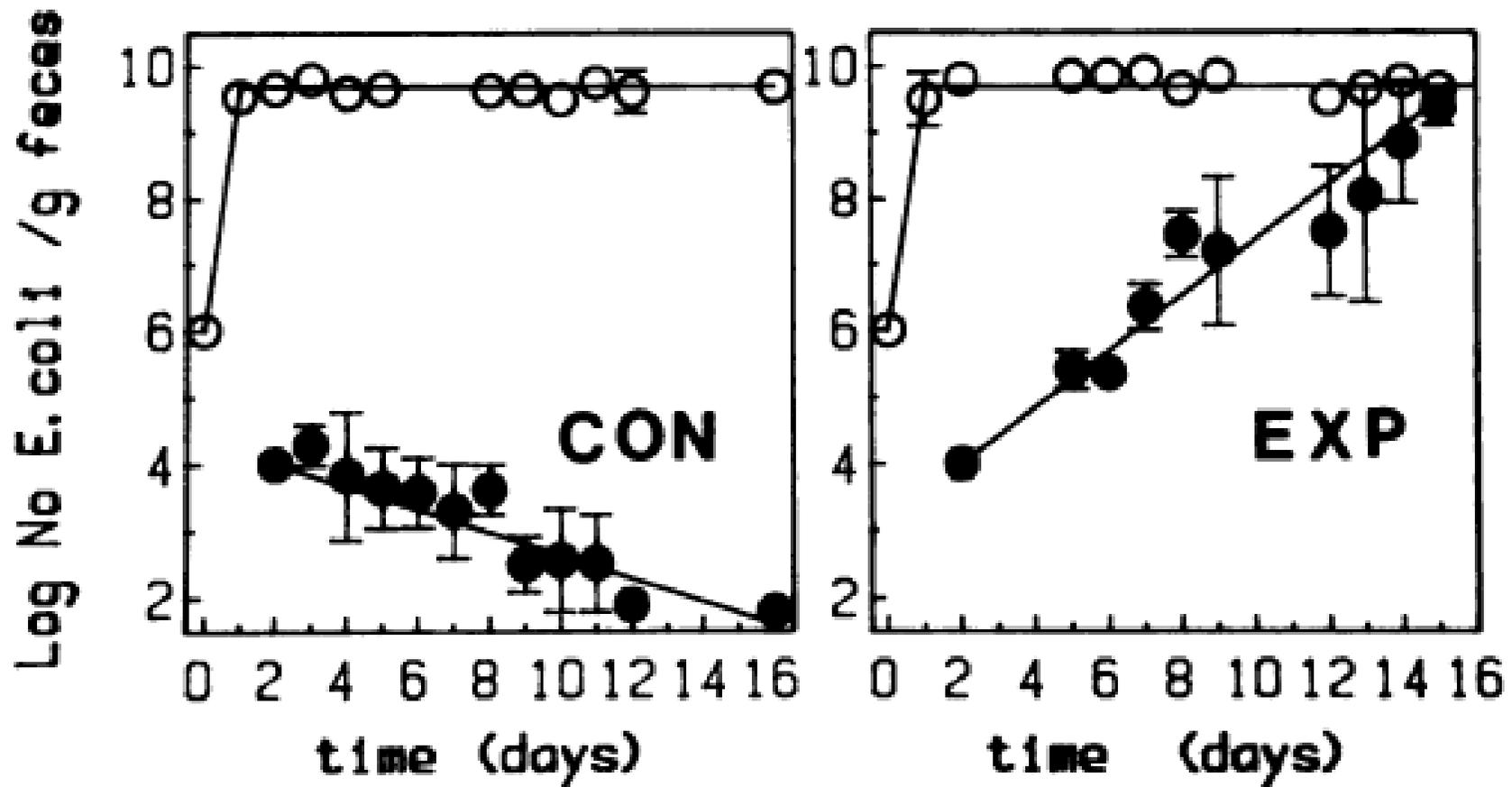
- Hypermutateurs
- Mutations compensatoires

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

	OR	95% CI	p
Oral β -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)

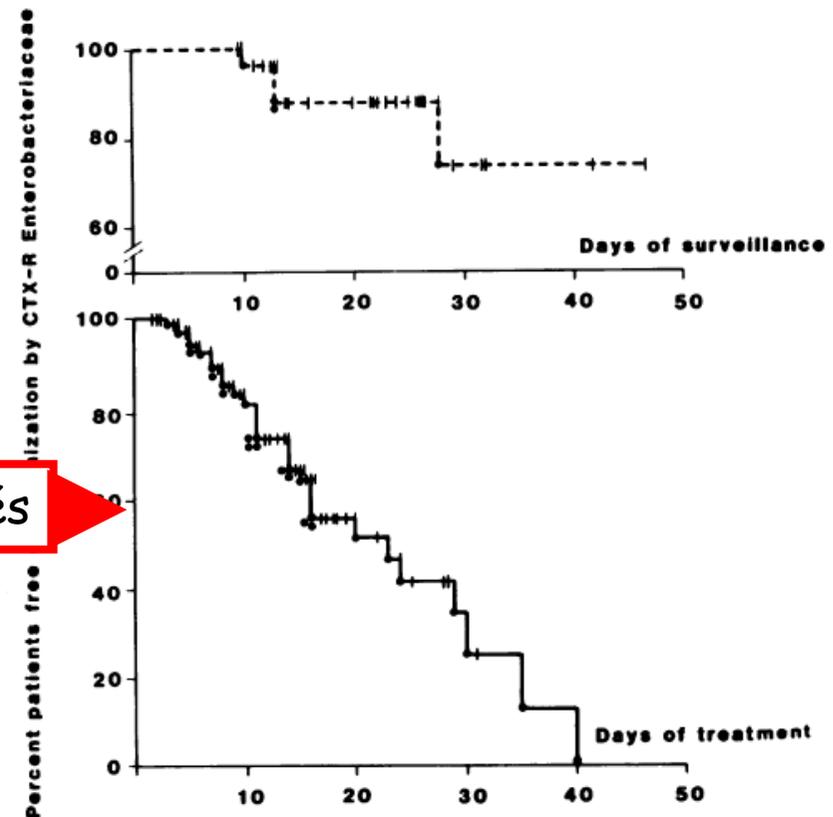
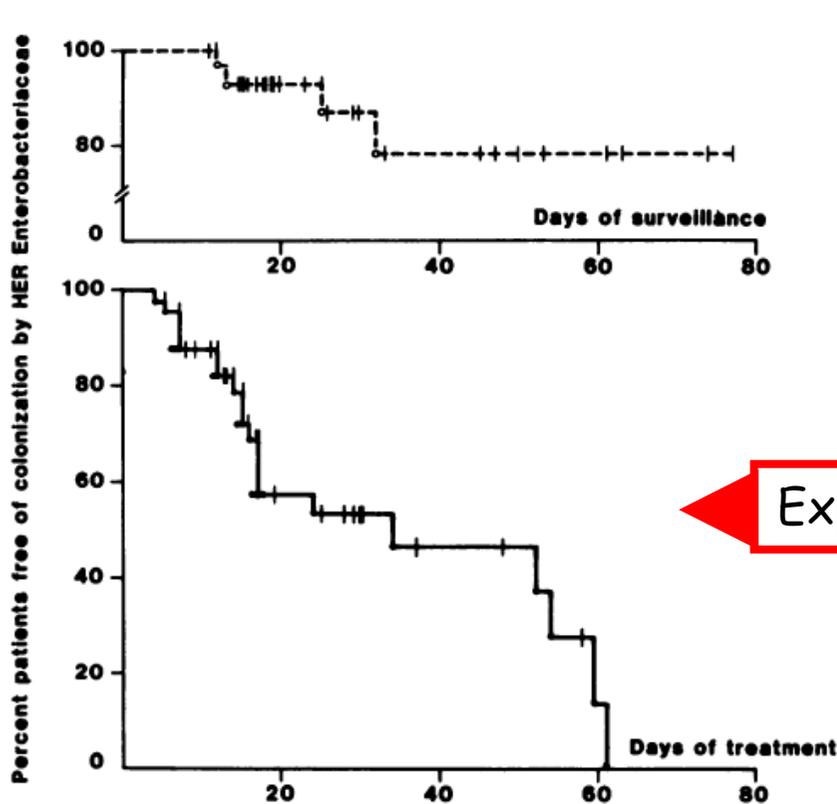
Les faibles doses d'antibiotiques (ici tétracyclines)
sélectionnent lentement les entérobactéries
résistantes



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

R-érythromycin

R-céfotaxime

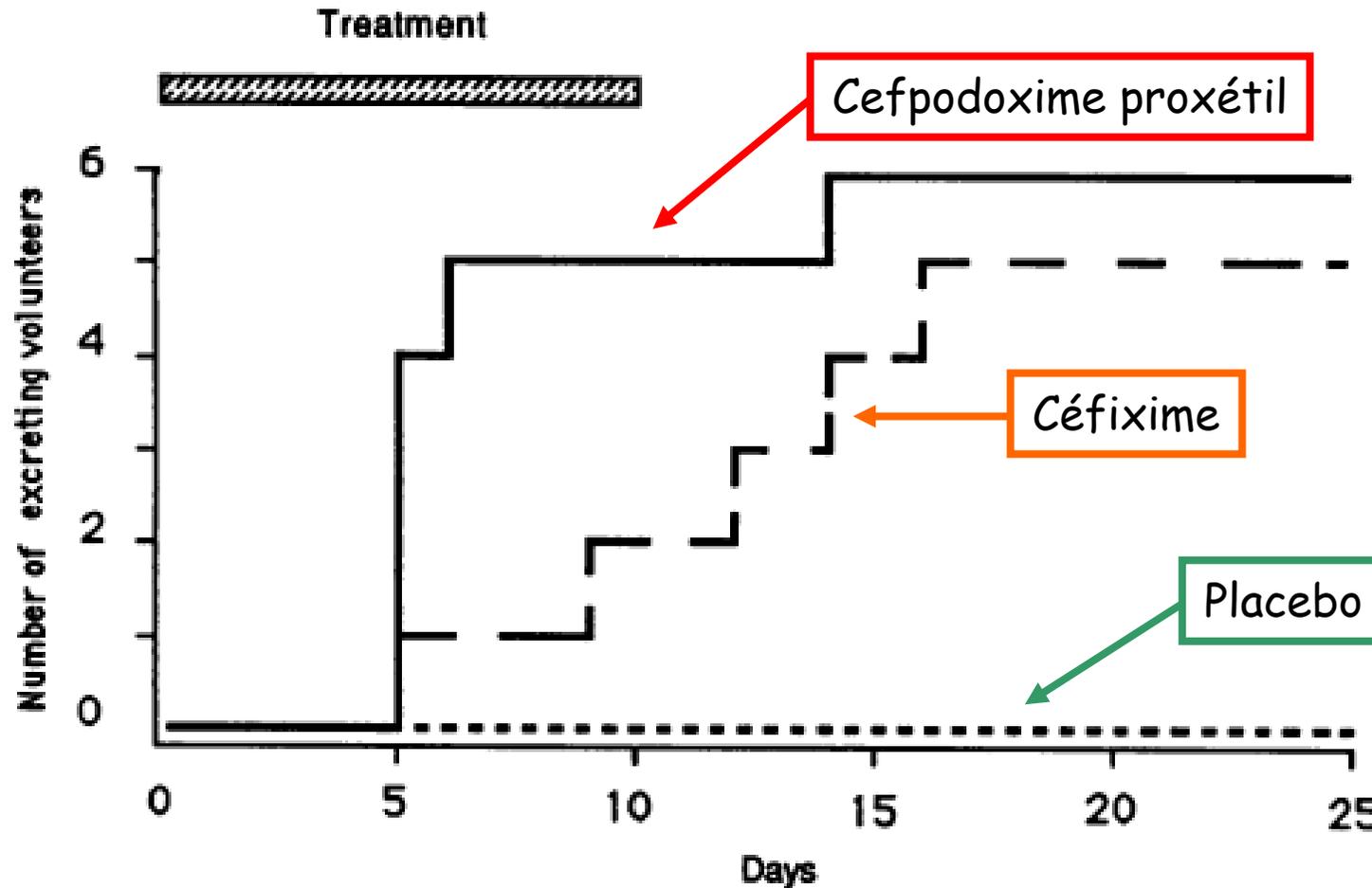


Exposés

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**

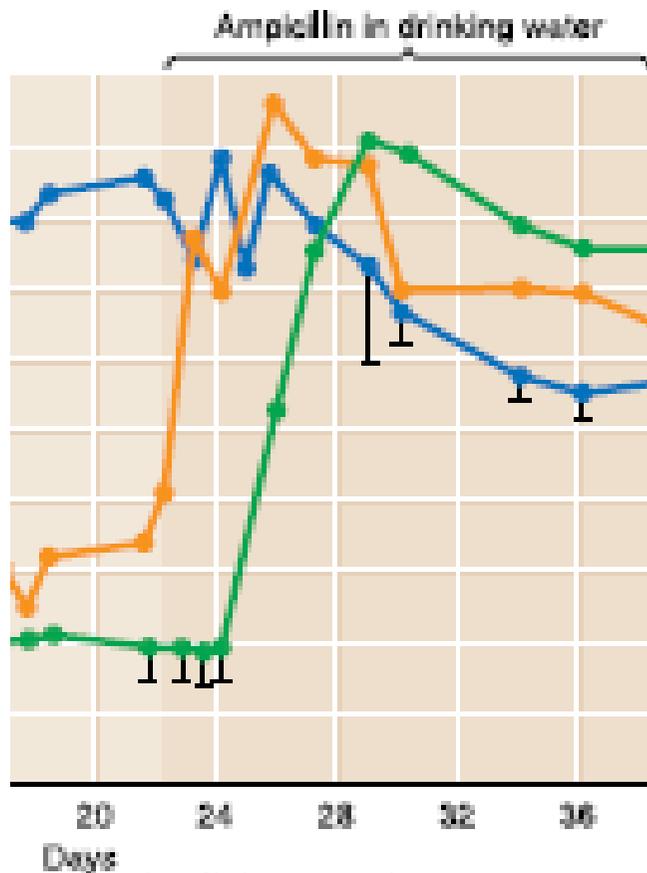
1. Émergence de résistance : modèle animaux, volontaires.

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

2. Bactériologie fondamentale

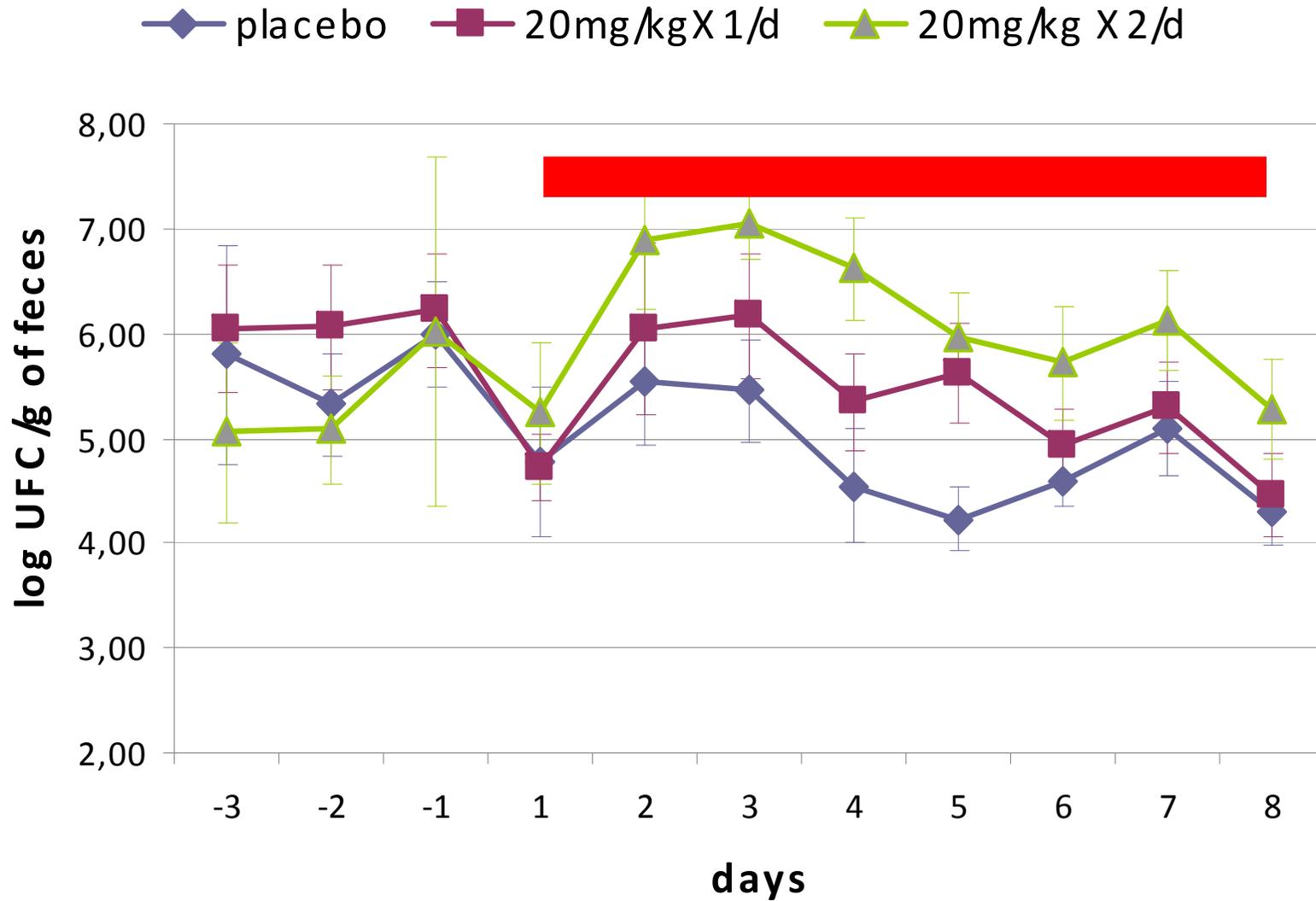
- Hypermutateurs
- Mutations compensatoires

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



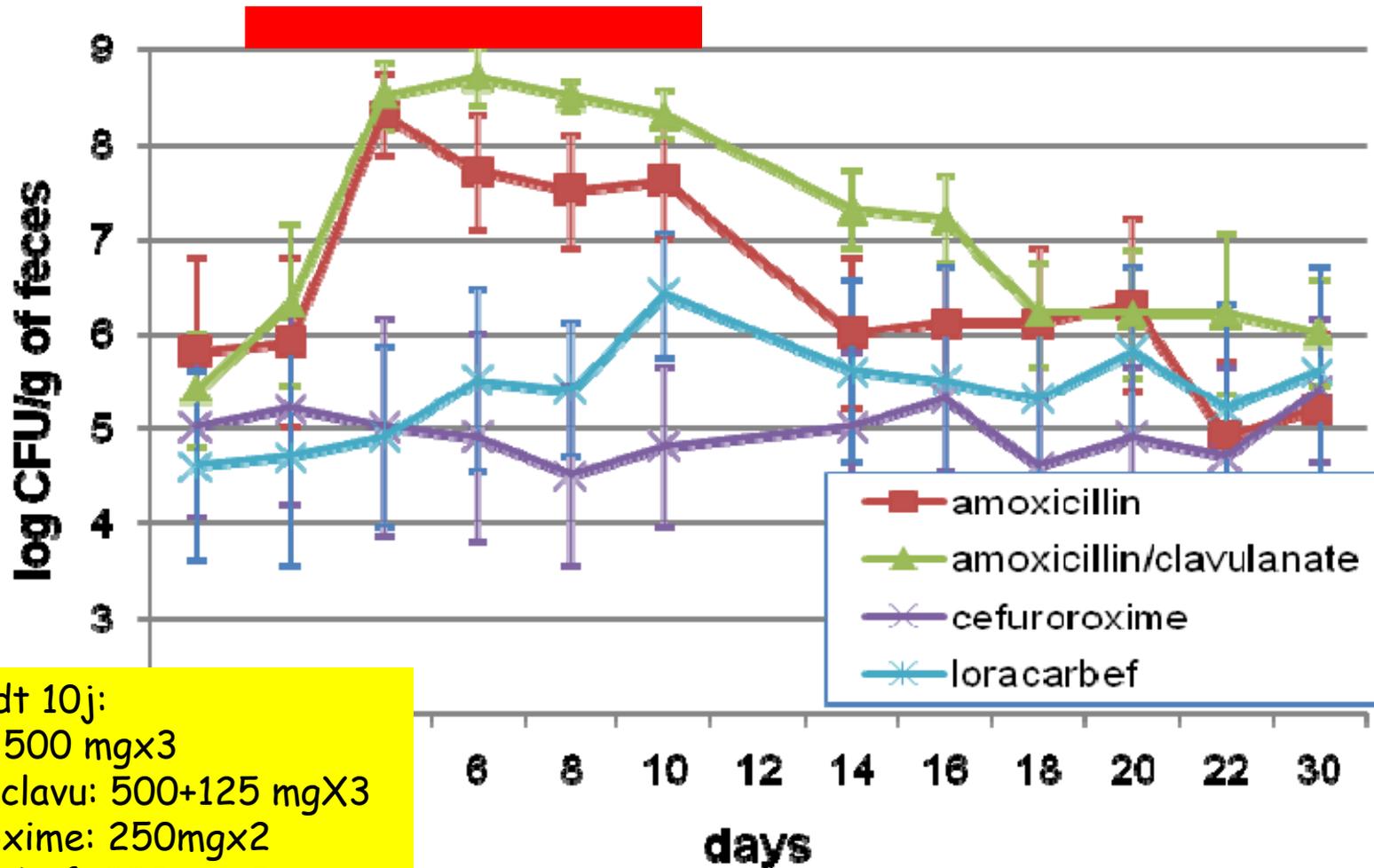
Cette courbe en cloche est-elle :
1. Bien réelle ?
2. A quel mécanisme correspond-elle ?

Counts of amoxicillin resistant Enterobacteriaceae in piglets



Human volunteers

Mean counts of amoxicillin resistant *Enterobacteriaceae* in feces

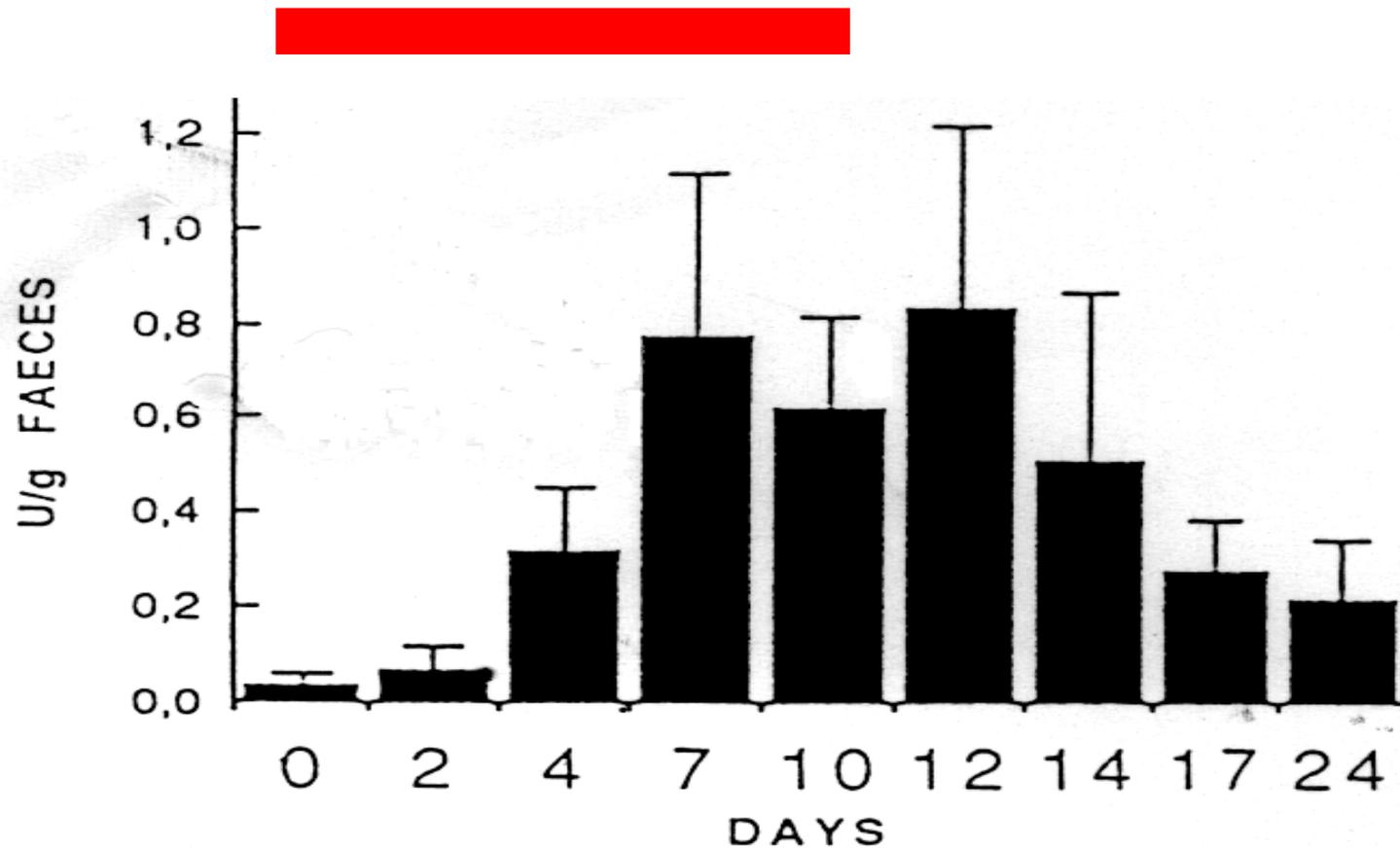


TTT pdt 10j:
Amox: 500 mgx3
Amox/clavu: 500+125 mgX3
Cefuroxime: 250mgx2
Loracarbef: 200mgX2

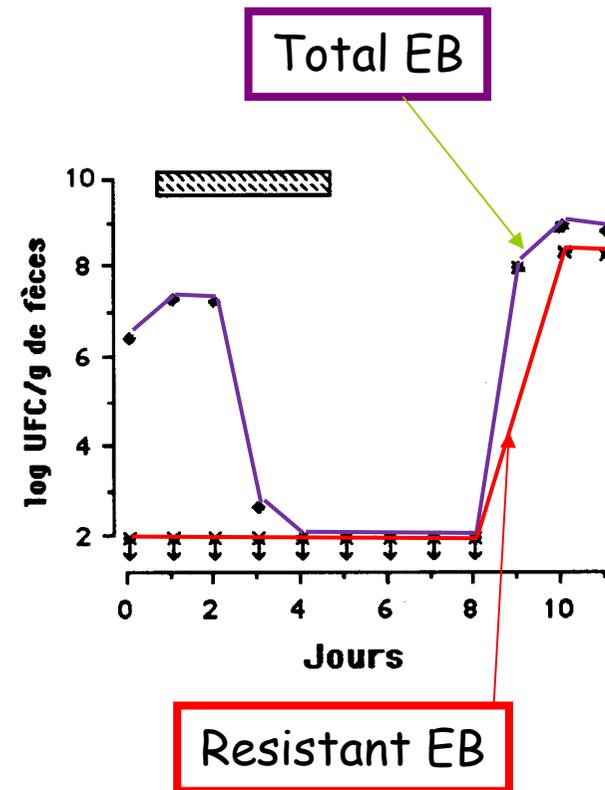
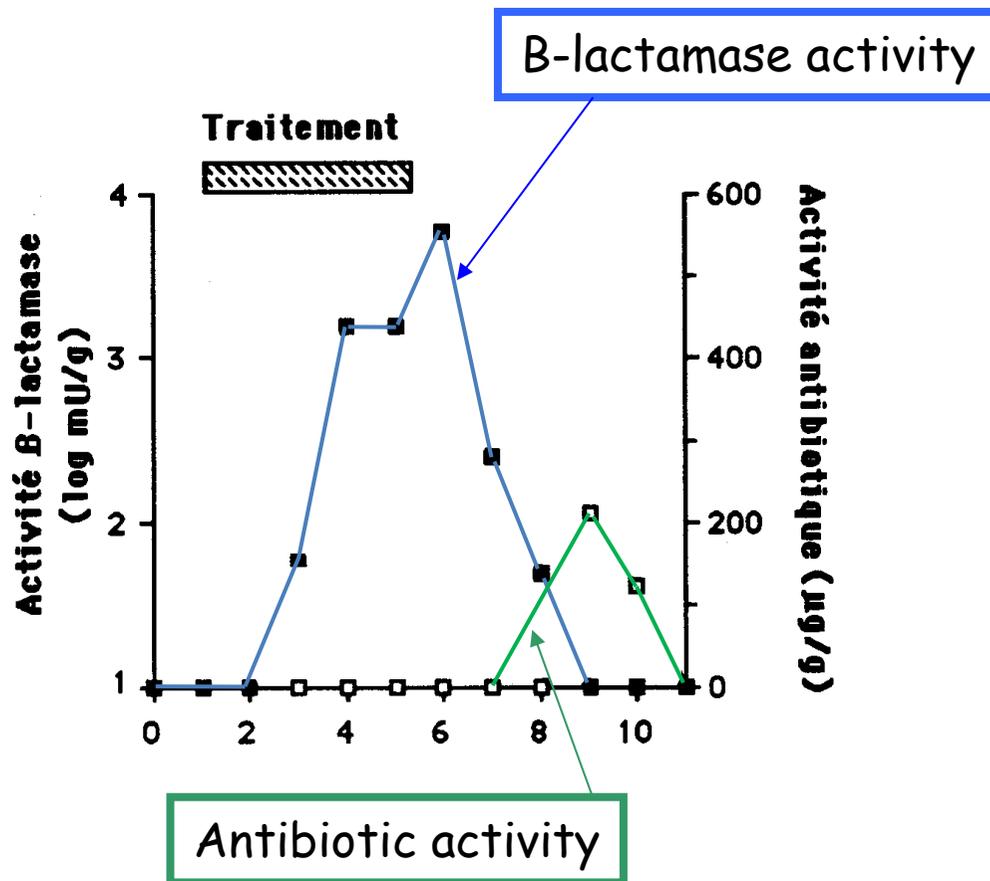
Hypothèse explicative

- 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

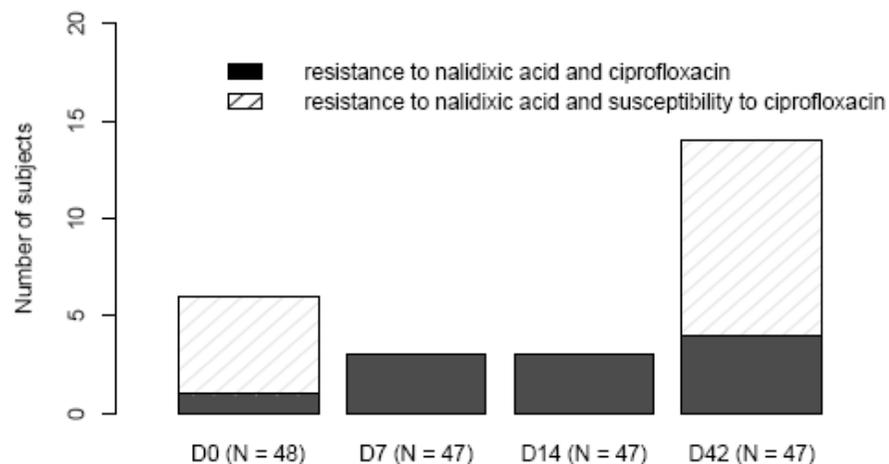
**Mean β -lactamase activity (\pm SE) excreted in faeces
in 10 volunteers receiving 250 mg cefuroxime-axetil
b.i.d. for 10 d (after Edlund *et al.*, 1993)**



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

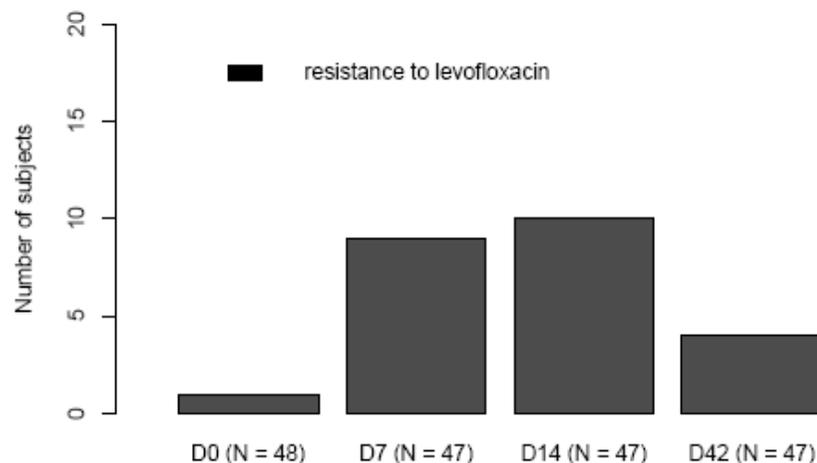


L'émergence de la résistance aux quinolones n'est pas supérieur après 14 jours de traitement qu'après 7...



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.

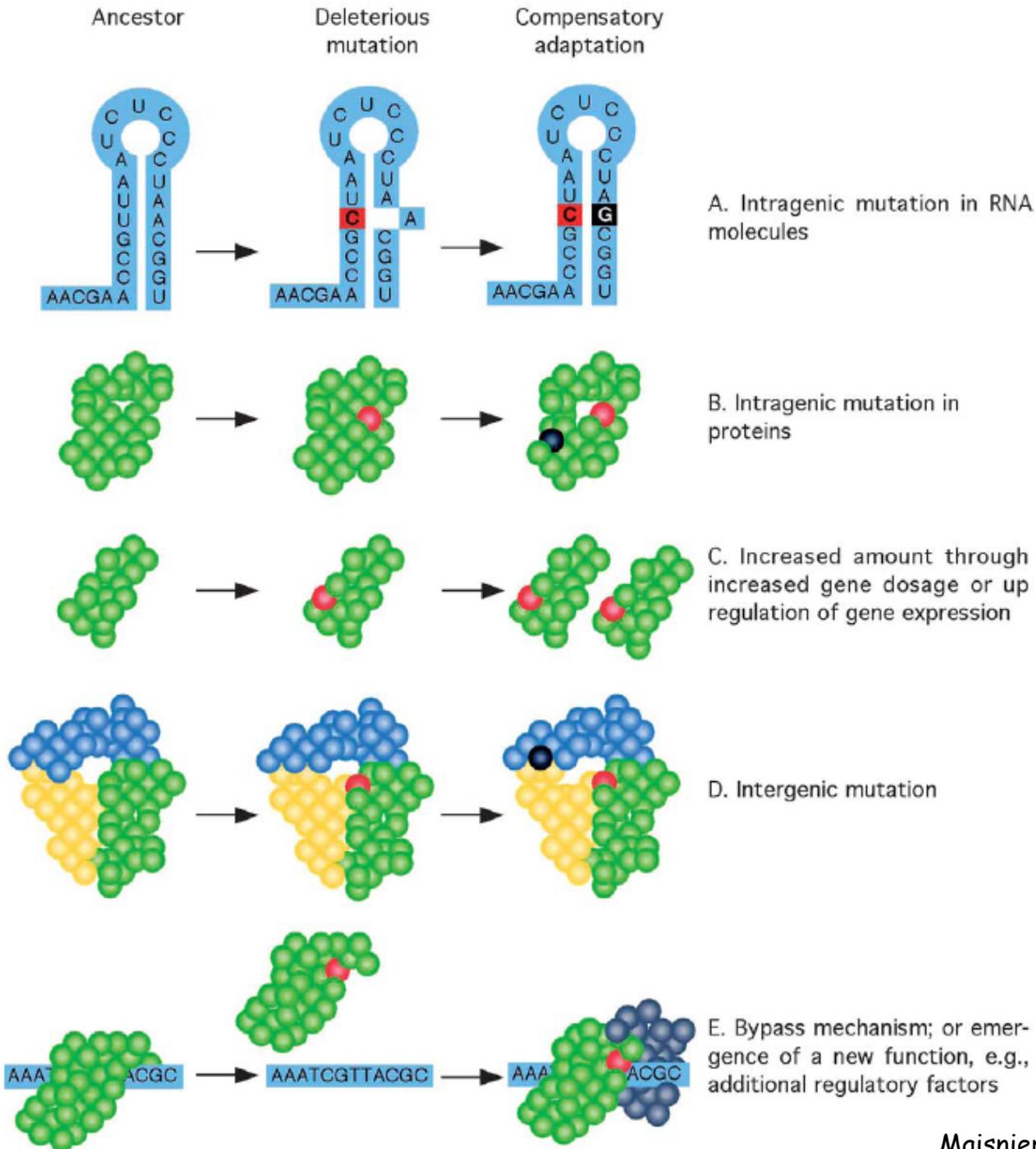
- Même les traitements courts sont sélectionnant
- Fréquence des R et durée
 - Exemples positifs
 - Exemple paradoxal

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

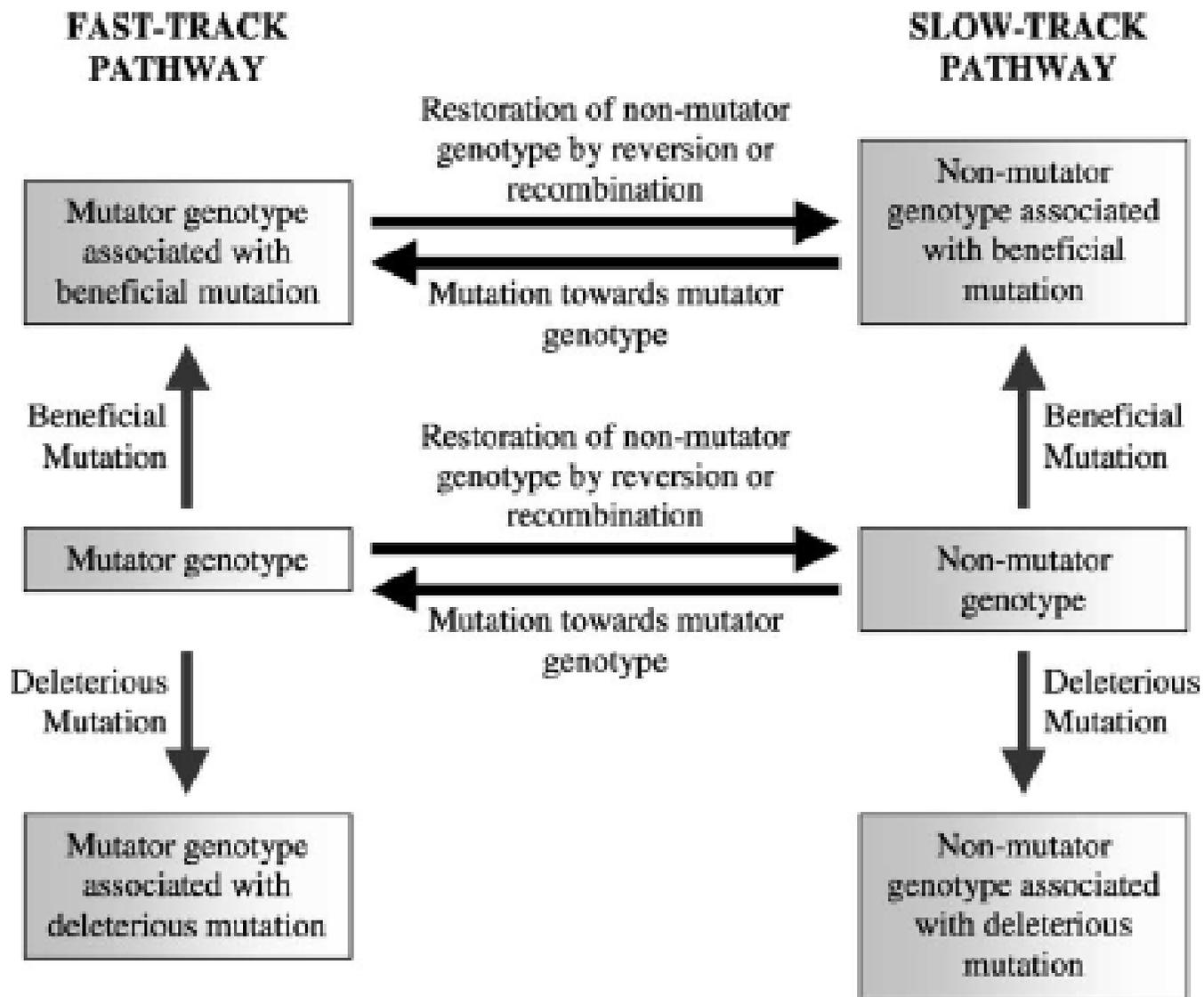
Ancestor

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