

DÉFINITIONS DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE : ÉPIDÉMIOLOGIQUE OU PRONOSTIQUE

DEFINITIONS OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN VETERINARY MEDICINE: EPIDEMIOLOGICAL OR PROGNOSTIC

Par Pascal SANDERS et Michel LAURENTIE⁽¹⁾
(Communication présentée le 26 avril 2012)

RÉSUMÉ

Les définitions de la résistance des bactéries aux antibiotiques dépendent des points de vue du bactériologiste et de l'épidémiologiste ou du clinicien et du pharmacologue. Les travaux de standardisation du comité de l'Union Européenne des tests de sensibilité aux antimicrobiens (EUCAST) les ont rendues plus précises. Aujourd'hui, ce comité définit des concentrations critiques pour les catégories cliniques de résistance, en intégrant les approches pharmacologiques et les résultats cliniques et en tenant compte de la variabilité de l'exposition des sujets traités. En France, la définition retenue pour les antibiogrammes vétérinaires est uniquement de nature épidémiologique. Une mobilisation de moyens est nécessaire pour passer au stade suivant et intégrer l'ensemble des informations dans la définition de la résistance clinique applicable à la médecine vétérinaire.

Mots-clés : résistance, approche PK/PD, pronostic clinique, épidémiologique.

SUMMARY

The definition of antibiotic resistance in bacteria differs if it is seen from the viewpoint of the bacteriologist and the epidemiologist, or of the clinician and the pharmacologist. The standardization by the European Union Committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST) led to more accurate definitions. This committee defined critical concentrations based on pharmacological approaches and clinical outcomes, and on the variability of exposure of the treated subjects. In France, the values used for veterinary antibiograms are based on epidemiological data. New funding is necessary to move to the next stage and use all available data to define clinical resistance in veterinary medicine.

Key words : resistance, PK/PD approach, clinical prognosis, epidemiological.

(1) Agence Nationale de Sécurité Sanitaire, Alimentation, Environnement et Travail, Laboratoire de Fougères, 35302 Fougères.

INTRODUCTION

L'utilisation des antibiotiques pour le traitement des infections bactériennes est un des progrès majeurs de la médecine au XX^e siècle. Les antibiotiques ont la particularité de viser une cible pharmacologique externe au sujet traité, au sein de la souche bactérienne responsable de l'infection. La notion de résistance aux antibiotiques découle de la découverte même des antibiotiques comme celle de la pénicilline G en 1940, inactive à l'égard des bacilles à Gram-négatif tel *Escherichia coli*. En fonction du mode d'action de l'antibiotique et de la capacité d'atteinte de cette cible au sein de la bactérie, la sensibilité à l'antibiotique varie d'une espèce bactérienne à l'autre. Son spectre d'activité est défini par la liste des espèces bactériennes sensibles et celles ayant une résistance naturelle à l'antibiotique.

Malheureusement, la prescription de la pénicilline G a montré ses limites avec des échecs de traitement donc de résistance clinique, associée à l'isolement de souches de *Staphylococcus aureus* résistantes dès 1943. Dans les années 1960, lors d'infections sévères chez des malades le plus souvent hospitalisés, il convenait de distinguer, à l'aide de l'antibiogramme, les souches résistantes de celles sensibles. Ericsson & Sherris, (1971) ont introduit le concept de valeur seuil (*Breakpoint*) permettant de classer les souches mais les débats de l'époque montrent l'absence de consensus sur les modalités de fixation de ces valeurs seuils. Cependant cette distinction a amené à définir trois catégories cliniques (sensible, intermédiaire, résistante) pour interpréter les résultats d'antibiogrammes. Ceux-ci sont exprimés en concentrations minimales inhibitrices (CMI) obtenues par des méthodes de dilution ou en diamètres de zone d'inhibition mesurés par des méthodes de diffusion. Les catégories sont délimitées par les concentrations critiques basse (c) et haute (C) auxquelles correspondent respectivement les diamètres critiques haut (D) et bas (d). Malheureusement, ces bornes varient selon les méthodes préconisées de réalisation des antibiogrammes (milieux, inoculum) (Schwarz *et al.* 2010). Elles sont différentes selon les travaux des différents comités d'experts nationaux en Europe : la *British Society for Antimicrobial Chemotherapy* (BSAC) au Royaume-Uni, le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) en France, le *Swedish Reference Group for Antibiotics* (SRGA) en Suède, la *Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen* (CRG), aux Pays-Bas, le *Deutsches Institut für Normung* (DIN) en Allemagne, le *Norwegian Working Group on Antibiotics* (NWGA) en Norvège. Aux États-Unis, les valeurs critiques sont fixées par la *Food and Drug Administration* (FDA) pour chaque médicament. La FDA est légalement responsable de leur mise à jour régulière. Elle préconise l'utilisation de méthodes standardisées par le *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Le CLSI publie également des valeurs critiques qui n'ont cependant pas de statut réglementaire et peuvent différer de celles de la FDA.

L'augmentation, dans certains pays européens, de la prévalence de la résistance acquise, le développement de l'incidence de bactéries pathogènes présentant une multi-résistance et la réduc-

tion du développement de nouveaux antibiotiques ont conduit le monde médical à mobiliser les instances européennes pour maîtriser ces risques pour la santé publique. La mise en place de systèmes de surveillance nécessitait d'harmoniser les concentrations ou seuils critiques (*clinical breakpoints*), voire les méthodes de détermination, afin d'éviter qu'une souche isolée dans un pays et déclarée sensible ne soit pas classée intermédiaire, voire résistante dans un autre. Depuis 2002, l'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST www.eucast.org/) mène un travail de standardisation en fédérant les groupes d'experts nationaux et a établi un accord et une procédure avec l'agence européenne du médicament pour établir les concentrations critiques de tous les nouveaux médicaments pour l'homme.

Ce comité a introduit deux définitions de la résistance que nous présenterons plus en détail. La première résulte de l'analyse des données bactériologiques : l'examen des courbes de distribution des CMI de chaque antibiotique au sein des populations sensibles ou « sauvages », pour chacune des espèces bactériennes, conduit à définir la concentration seuil épidémiologique (*epidemiological cut-off* ou *Ecoff*). La seconde est issue d'une révision de la définition des catégories cliniques sur la base des progrès accomplis dans la prédiction de l'efficacité clinique, en utilisant des indices de substitution dits PK/PD combinant les paramètres pharmacocinétiques (PK pour *PharmacoKinetic*) et pharmacodynamique (PD pour *PharmacoDynamic*). Nous présenterons ces démarches et discuterons des modalités de leur application pour l'antibiogramme vétérinaire, des modalités pratiques et des limites de leur mise en œuvre en médecine vétérinaire et de leurs conséquences en matière de comparaison de l'évolution de la résistance.

TRAVAUX SUR LA DÉFINITION DE LA RÉSISTANCE

Définition de la valeur seuil épidémiologique (*Cut-off* ou *Ecoff*)

Des études collaboratives réalisées avec des méthodes standardisées ont préalablement démontré que les valeurs de CMI pour les souches sauvages d'une espèce bactérienne parfaitement identifiée présentent une distribution statistique de leurs valeurs de CMI, reproductibles et comparables, quelle que soit l'origine des souches et les laboratoires réalisant la mesure de CMI. La collecte et l'agrégation des valeurs de CMI pour les souches dites sauvages (*wild-type*, WT) n'ayant pas de mécanismes de résistance acquis par mutation ou transfert ont été ensuite réalisées. L'examen de cette distribution portant parfois sur des dizaines de milliers de valeurs a permis, pour chaque couple antibiotique-espèce bactérienne, de conduire à l'élaboration du concept d'une valeur de CMI appelée seuil épidémiologique (z exprimée en mg/L) pour la résistance bactérienne ou *epidemiological cut-off*; cette valeur seuil, définie pour la méthode standardisée, n'est pas modifiable (*figure 1*). Dans une espèce bactérienne, une souche

est classée sauvage (WT) si sa CMI est inférieure à la valeur seuil appropriée ($CMI \leq z$). On considère qu'elle ne possède pas de mécanismes de résistance acquise pour l'antibiotique. Elle peut ou non être sensible à un traitement antibiotique. Une souche dont la CMI est supérieure à la valeur z appropriée est classée non sauvage (*Non wild type*, NWT) et définie comme ayant un phénotype modifié par un mécanisme de résistance acquis par mutation ou transfert. Une souche non sauvage NWT peut ou non être sensible à un traitement antibiotique. Ces valeurs seuils pour les couples, espèce bactérienne-antibiotique sont accessibles sur www.eucast.org.

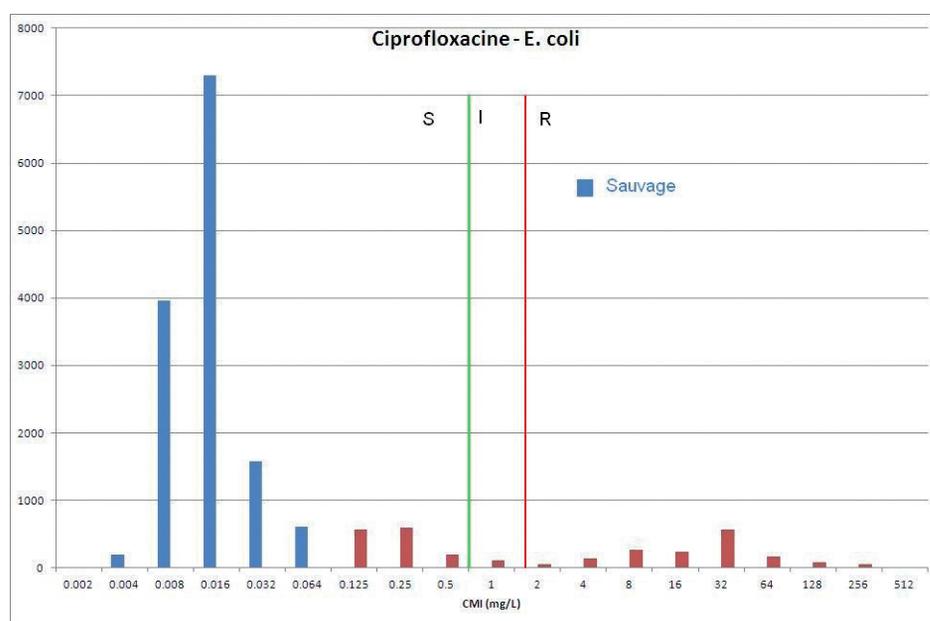


Figure 1 : Distribution du nombre de souches testées en fonction des valeurs des concentrations minimales inhibitrices de ciprofloxacine vis-à-vis d' *Escherichia coli* ($n=16702$, 55 sources de données) et de *Salmonella sp* ($n=1733$, 3 sources de données) - Seuil épidémiologique = 0,064 mg/L, Concentration critique basse = < 0,5 mg/L (ligne verte), haute = > 1 mg/L (ligne rouge). Extraction de la base de données EUCAST <http://mic.eucast.org>, 17-04-2012.

Définition des concentrations et diamètres critiques pour la catégorisation clinique (« Break points »)

La seconde étape a été d'harmoniser les définitions pour la résistance clinique entre les différents comités nationaux en charge de ce sujet. L'EUCAST a repris des définitions très proches de celles utilisées par le CA-SFM (<http://www.sfm-microbiologie.org/>) que nous reprenons ici *in extenso*.

Trois catégories cliniques ont été retenues pour l'interprétation des tests de sensibilité *in vitro* : sensible (S), résistant (R) et intermédiaire (I).

- Les souches S sont celles pour lesquelles la probabilité de succès thérapeutique est forte dans le cas d'un traitement par voie systémique avec la posologie recommandée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), rédigé par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) (ex Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, AFSSAPS).

- Les souches R sont celles pour lesquelles il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique, quels que soient le type de traitement et la dose d'antibiotique utilisée.
- Les souches I sont celles pour lesquelles le succès thérapeutique est imprévisible. Elles forment un ensemble hétérogène pour lequel les résultats obtenus *in vitro* ne sont pas prédictifs d'un succès thérapeutique. En effet, ces souches peuvent présenter :

– un mécanisme de résistance dont l'expression *in vitro* est faible, avec pour conséquence leur classement dans la catégorie S ; cependant, *in vivo*, une partie de ces souches apparaît résistante au traitement ;

– ou un mécanisme de résistance dont l'expression n'est pas suffisante pour justifier un classement dans la catégorie R, mais suffisamment faible pour espérer un effet thérapeutique dans certaines conditions (fortes concentrations locales ou posologies accrues).

La catégorie intermédiaire est aussi une zone tampon qui tient compte des incertitudes techniques et biologiques.

Les valeurs des concentrations et des diamètres critiques définies pour chaque antibiotique sont établies en tenant compte de plusieurs paramètres :

- la distribution des CMI pour des populations de souches définies et appartenant à chacune des espèces bactériennes impliquées en pathologie humaine,

Classe	CMI (mg/L)	Diamètre (ϕ) (mm)
S	$CMI \leq c$	$\phi \geq D$
R	$CMI > C$	$\phi < d$
I	$c < CMI \leq C$	$d \leq \phi < D$

Tableau 1 : Critères de catégorisation selon les valeurs critiques. Les souches sont définies cliniquement sensibles (S), résistantes (R) ou intermédiaires (I) selon la valeur de leur concentration minimale inhibitrice (CMI) ou de leur diamètre d'inhibition par rapport aux bornes des concentrations critiques basse (c) et haute (C) et des diamètres critiques haut (D) et bas (d) des zones d'inhibition sur les antibiogrammes.

- les concentrations humorales et tissulaires qui sont obtenues avec les posologies recommandées dans le RCP,
- la confrontation des résultats obtenus *in vitro* et des résultats obtenus *in vivo* (essais cliniques),
- la variabilité statistique des méthodes utilisées pour mesurer les CMI et les diamètres des zones d'inhibition.

Par exemple, une souche est considérée comme sensible (S) si sa CMI est inférieure ou égale à la concentration critique basse (c), ce qui équivaut à une zone d'inhibition ayant un diamètre supérieur ou égal au diamètre critique (D) (figure 1, tableau 1).

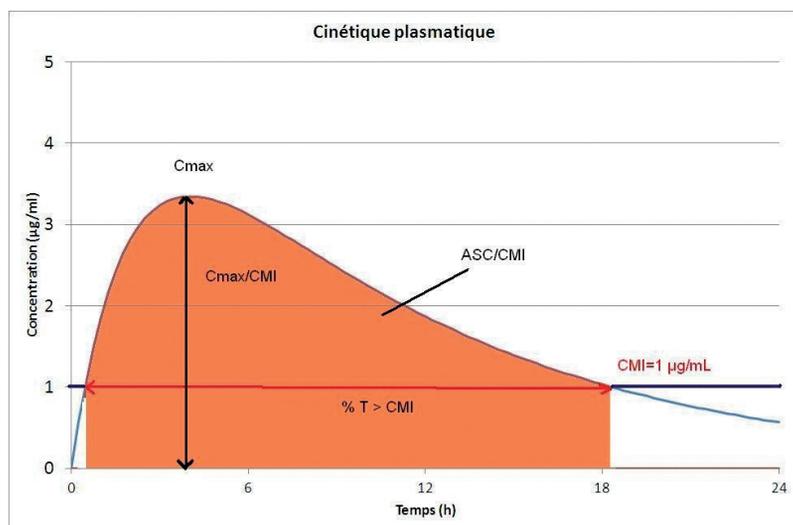


Figure 2 : Analyse d'une cinétique plasmatique d'un antibiotique et indices de substitution PK/PD : Cmax : Concentration maximale ; ASC : Aire sous la courbe ; % T>CMI : Fraction de l'intervalle de temps entre deux administrations, pendant lequel la concentration plasmatique est supérieure à la CMI.

Classe d'antibiotiques	Modalités d'action	Critères de substitution Clinique
Bêta-lactamines Céphalosporines	Temps-dépendant	%T>CMI
Macrolides	Temps-dépendant	ASC/CMI
Aminoglycosides	Concentrations-dépendant	ASC/CMI, Cmax/CMI
Tétracyclines	Temps-dépendant	ASC/CMI
Fluoroquinolones	Concentration-dépendant	ASC/CMI
Sulfamides	Temps-dépendant	%T>CMI

Tableau 2 : Familles d'antibiotiques et principaux indices PK/PD de substitution. (%T>CMI : Pourcentage du temps écoulé entre deux administrations pendant lequel les concentrations plasmatiques sont supérieures à la CMI ; ASC/CMI : Aire sous la courbe des concentrations (ASC) obtenue entre chaque administration, rapportée à la CMI. L'aire est calculée sur l'intervalle de temps pendant lequel les concentrations plasmatiques sont supérieures à la CMI ; Cmax/CMI : Rapport de la concentration maximale à la CMI. Les concentrations utilisées correspondent à la fraction libre plasmatique de l'antibiotique).

La démarche suivie est donc à visée de pronostic clinique s'appuyant sur la connaissance de la sensibilité d'une espèce bactérienne et des modalités d'utilisation des antibiotiques chez l'homme incluant les données pharmacocinétiques.

INTÉRÊT MÉDICAL DES RÉCENTES APPROCHES PHARMACOCINÉTIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE (PK/PD) DANS LA FIXATION DES CONCENTRATIONS CRITIQUES

L'établissement des concentrations critiques de nombreux antibiotiques a été réalisé avant les progrès récents des connaissances en pharmacocinétique et en pharmacodynamie des antibiotiques. Les travaux sur les modèles pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK/PD) ont amené à proposer des indices de substitution sur la base des résultats des études pharmacocinétiques de population, de l'analyse des courbes de distribution des CMI des bactéries pathogènes, des résultats issus des modèles d'infection expérimentale chez l'animal de laboratoire et des études cliniques disponibles intégrant ces approches PK/PD. Le résultat clinique est fonction de la CMI de l'agent pathogène, de sa durée d'exposition à des concentrations supérieures ou égales à sa CMI et de la réponse immunitaire du sujet. Pour de nombreux antibiotiques, l'efficacité antibactérienne est associée à la fraction libre sérique. Pour des classes comme celle des fluoroquinolones, elle est corrélée à l'aire sous la courbe des concentrations (ASC ou AUC pour *area under the curve*) obtenue entre chaque administration et inversement corrélée à la CMI. L'effet thérapeutique est dépendant du rapport ASC/CMI. Pour d'autres, comme celle des aminoglycosides, l'effet antibactérien est corrélé au ratio entre la concentration maximale et la CMI (Cmax/CMI).

Pour d'autres enfin, l'efficacité antibactérienne est corrélée à la durée du maintien d'une concentration sérique supérieure à la CMI pendant l'intervalle entre deux administrations successives. Ainsi, l'indice de substitution PK/PD pour les céphalosporines vis-à-vis de *Streptococcus pneumoniae*, est le rapport entre le temps de maintien d'une concentration en céphalosporine libre plasmatique au-dessus de la CMI et l'intervalle entre chaque administration (%T>CMI). La figure 2 illustre ces différents paramètres. Les mécanismes sous-jacents à la relation entre ces indices de

substitution et l'efficacité ont été étudiés et s'expliquent essentiellement par la relation entre la vitesse de croissance bactérienne et la vitesse de bactéricidie en fonction de la concentration en antibiotique (Tam *et al.* 2011). Le **tableau 2** résume l'utilisation de ces indices de substitution par l'EUCAST pour différentes classes d'antibiotiques.

Cette relation entre efficacité antibactérienne ou clinique et indice PK/PD de substitution permet de définir une valeur cible minimale à atteindre pour cet indice conduisant à une forte probabilité de succès thérapeutique.

Actuellement deux approches sont utilisées en médecine humaine pour exploiter les données issues des essais cliniques afin de fixer les valeurs cibles. La première est basée sur l'étude de la relation entre l'exposition et la réponse obtenues au cours des essais cliniques par une analyse en arbre de régression et classification (Bhavnani *et al.* 2006). Cette démarche a pour but de fixer la valeur cible associée à la meilleure discrimination entre résultats cliniques positifs et négatifs. La seconde méthode consiste à étudier la courbe complète de la relation (exposition, réponse) obtenue à la suite d'essais cliniques. Ces deux méthodes ont comme facteur limitant le nombre de cas cliniques à analyser, notamment en termes d'échecs thérapeutiques.

Les valeurs cibles sont le plus souvent dérivées des essais pré-cliniques chez l'animal de laboratoire ou de plus en plus souvent dans un modèle *in vitro*. Les effets antibactériens sont mesurés par la densité bactérienne obtenue au site d'infection, 24 h après l'administration. Elles permettent de définir des valeurs cibles à atteindre pour obtenir une absence de croissance bactérienne ou la réduction de la densité d'un facteur de 100. Il a

été montré pour plusieurs antibiotiques appartenant à différentes classes, une concordance entre la cible issue des études pré-cliniques et celle obtenue par analyse des essais cliniques (Ambrose *et al.* 2007).

La posologie optimale d'un antibiotique doit donc permettre d'atteindre cette valeur cible chez la majorité des patients traités. Les doses et le rythme d'administration sont standardisés et définis dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). La concentration critique doit donc être suffisamment faible pour permettre d'atteindre la valeur cible associée à une efficacité clinique. La méthode la plus simple revient à utiliser les indices pharmacocinétiques et la valeur cible pour calculer une concentration critique. Par exemple, pour la lévofloxacine, la valeur cible de l'indice de substitution ASC/CMI est de 30 à 40 h pour la bactériostase dans les modèles d'infections expérimentales par des entérobactéries ou *Streptococcus pneumoniae*. Pour la dose de lévofloxacine chez l'homme de 500 mg/kg, la valeur moyenne de l'ASC est de 48,6 à 72,5 mg*h/L. On obtient donc une valeur de CMI de l'ordre de 1 mg/L comme concentration critique (EUCAST, 2007). Cette valeur cible est de 80 à 100 h pour obtenir des succès cliniques lors d'infections par les entérobactéries chez l'homme.

Pour les antibiotiques comme les bêta-lactamines, l'indice de substitution est le pourcentage de temps pendant lesquels les concentrations sériques libres sont supérieures à la CMI pendant 24 h (%T>CMI). Les études chez l'animal de laboratoire montrent qu'il faut atteindre la valeur de 40 % pour qu'il n'y ait pas de croissance bactérienne au site d'infection et être supérieure à 60 % pour réduire la population bactérienne dans le site infectieux d'un facteur de 10 à 100 (Craig 2003; Mouton *et al.* 2012). À partir du modèle pharmacocinétique, les différentes valeurs de % T/CMI en fonction des CMI sont calculables et peuvent être reportées sous forme de table (EUCAST 2010).

Les paramètres pharmacocinétiques varient selon les sujets. Cette variabilité peut être prise en compte pour décrire la courbe de distribution du paramètre de substitution. L'approche la plus courante consiste à utiliser les simulations de distribution statistique par approche de Monte-Carlo (Ambrose & Grasella, 2000). Cette méthode est utilisée par l'EUCAST pour simuler la variabilité des cinétiques individuelles à partir des moyennes et écarts-type des paramètres pharmacocinétiques principaux ou mieux des distributions observées. Les distributions des valeurs de substitution pour différentes valeurs de CMI sont générées et analysées sous forme de tableaux ou de graphes et peuvent être

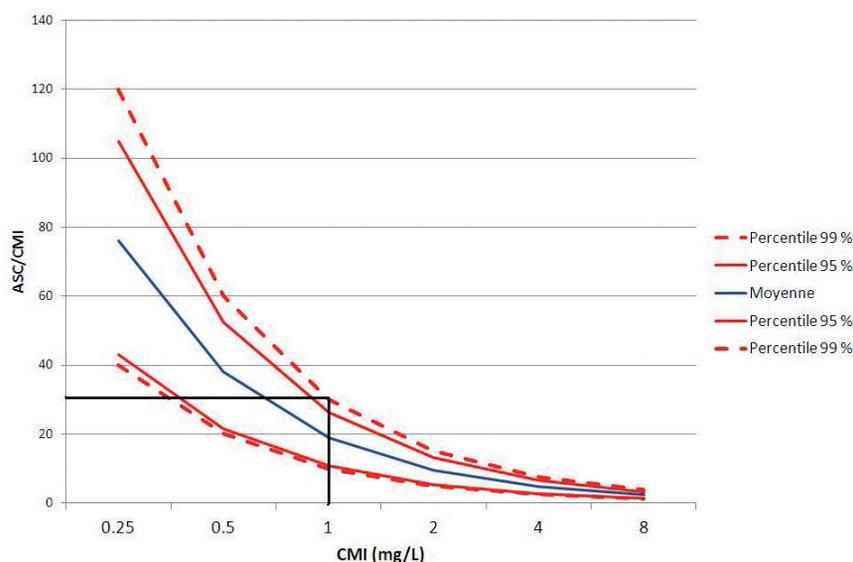


Figure 3 : Distribution des rapports (ASC/CMI) entre l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques libres (non fixées aux protéines plasmatiques) et la concentration minimale inhibitrice. Les rapports sont calculés pour différentes valeurs de CMI. Simulation réalisée pour une dose de 500 mg de lévofloxacine administrée deux fois en 24 h par voie orale chez l'homme. Les paramètres pharmacocinétiques sont un volume de distribution de 180 L (CV=17%), une clairance de 31 L/h (CV=17%), une fraction libre de 70%, une vitesse d'absorption de 2 h⁻¹ et une fraction absorbée de 0,8 (CV=12%). Source EUCAST 2007. Pour la CMI de 1 mg/L, le rapport ASC/CMI de 30 est atteint pour une CMI de 1 mg/L pour 95 % des simulations. CV=Coefficient de variation.

comparées à la distribution des CMI obtenues pour différentes espèces bactériennes ciblées. Différents intervalles de couverture de la population (95 %, 99 %) sont reportés (**figure 3**), (Mouton *et al.* 2012).

Pour établir les concentrations critiques pour chaque espèce bactérienne, le principe de base est de vérifier que la concentration critique issue de l'analyse PK/PD a une valeur supérieure à celle des CMI des souches de la population sauvage (voir **figure 1**). Le comité peut alors augmenter la valeur de la concentration critique pour certaines espèces bactériennes pour qu'elles soient égales à la valeur seuil épidémiologique. Si la population sauvage d'une espèce bactérienne présente des CMI plus élevées que la concentration critique, l'espèce est classée naturellement résistante (voir **figure 1**). Cette évaluation permet de définir le spectre d'activité d'un antibiotique par l'ensemble des espèces sensibles qui seront affectées par son usage le plus courant.

Dans sa revue explicative de la démarche (Mouton *et al.* 2012), le comité européen rappelle les limites de cette approche. La première est que le clinicien doit être informé des indications cliniques de l'antibiotique, pour lesquelles la concentration critique a été déterminée. La seconde est la valeur cible à atteindre pour l'indice de substitution. Plus ces valeurs sont élevées, plus la concentration critique diminue. La valeur cible est fonction du couple antibiotique/espèce bactérienne. Les valeurs cibles, aujourd'hui définies, sont en général du même ordre de grandeur pour une classe pharmacologique mais restent l'objet de discussion. Il faut noter que le comité européen de l'antibiogramme n'exploite que les concentrations humorales (sériques et plasmatiques) et ne prend pas en compte les concentrations tissulaires.

DÉMARCHE DANS LE MONDE VÉTÉRINAIRE

Pendant de nombreuses années, l'interprétation de l'antibiogramme vétérinaire en catégorie clinique a été réalisée sur la base des recommandations du Comité de l'Antibiogramme - Société Française de Microbiologie (CA-SFM) pour la médecine humaine. Les critiques portaient sur l'absence de prise en compte des molécules vétérinaires telles que le ceftiofur, la marbofloxacin ou la tylosine ou d'espèces bactériennes telles que *Pasteurella multocida*. Un groupe technique vétérinaire a été mis en place à partir de 2004 au sein du CA-SFM pour répondre à ces critiques et le groupe a adopté une démarche de production de tables adaptées à la médecine vétérinaire en souhaitant s'inscrire dans une démarche d'harmonisation internationale et tenir compte des données issues de la surveillance épidémiologique française. Dans son préambule (http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/file/CASFM/ASFMVET_2010.pdf), le groupe rappelle les limites de ce travail en l'absence de données pharmacocinétiques suffisantes et propose de déterminer des valeurs critiques vétérinaires (c, C, d, D) basées sur un point de vue épidémiologique (distribution des CMI ou des diamètres). Les seuils sont établis pour discriminer au mieux les populations ayant

acquis des mécanismes de résistance de celles sauvages ou sensibles dans le cas d'existence de perte potentielle de sensibilité, pour que le laboratoire de microbiologie réalisant l'antibiogramme informe le vétérinaire de ce phénotype.

Cette approche est inspirée des recommandations de l'autorité Européenne de Sécurité Alimentaire (EFSA) pour la surveillance, chez l'animal, de la résistance aux antibiotiques des bactéries zoonotiques ou indicatrices (*Salmonella sp*, *Campylobacter sp*, *S. aureus*, *E. coli*, *Enterococcus sp.*). L'utilisation des seuils épidémiologiques (Ecoff) a conduit à une surveillance harmonisée de ces espèces bactériennes isolées quelle que soit l'espèce animale (porc, poulet, dinde, etc.) ou le pays d'origine. Mais elle pose un problème pour la comparaison de ces données avec celles issues de la surveillance chez l'homme, puisque les seuils utilisés (seuil épidémiologique vs valeurs critiques) peuvent différer de celle de la surveillance médicale (<http://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/2598.htm>). Cette logique de surveillance épidémiologique est éloignée de la logique pronostique qui suppose une valeur prédictive d'efficacité attendue par les prescripteurs vétérinaires, notamment dans le cas de traitements individuels (chiens, chats, chevaux, etc.). De plus, elle n'a pas, jusqu'ici, pris en compte des spécificités vétérinaires telles que les traitements intramammaires.

Aux États-Unis, le CLSI a mis en place depuis plusieurs années des recommandations vétérinaires et au niveau européen, quelques états membres (Danemark, Suède, Pays-Bas) ont fait de même, mais aucune démarche d'harmonisation européenne n'a été véritablement entamée. Les démarches PK/PD ont été diffusées en médecine vétérinaire (Toutain *et al.* 2002, Lees *et al.* 2006) et sont aujourd'hui prises en compte par le CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*, 2008) dans sa définition des concentrations critiques.

Dans un souci d'utilisation prudente des antibiotiques par les vétérinaires, le débat en cours est aussi de savoir comment estimer au mieux la valeur pronostique d'un antibiogramme vétérinaire dans un contexte de diversité d'espèces animales et de médicaments vétérinaires. À ce stade, le travail de définition des concentrations critiques (R, I, S) à valeur pronostique comme en médecine humaine pose un certain nombre de questions méthodologiques. Sur la base de l'approche décrite par EUCAST en médecine, l'approche vétérinaire suppose de passer en revue, dans chaque espèce animale, les principales indications thérapeutiques des antibiotiques selon les voies d'administration et les posologies. Puis, il s'agira de collecter les données pharmacocinétiques disponibles et d'en réaliser une analyse statistique afin de construire les tables de probabilité d'atteinte des valeurs cibles. Ces tables de probabilité seront ensuite à comparer aux distributions de CMI des principales bactéries pathogènes pour l'espèce animale étudiée. Une revue menée par Schwarz *et al.* (2008) sur l'utilisation de l'amoxicilline chez le porc a été conduite dans ce sens sans toutefois recourir à la modélisation des distributions de l'indice de substitution. Le groupe a construit une table de distribution des CMI des principales espèces pathogènes respiratoires chez le porc (**figure 4**)

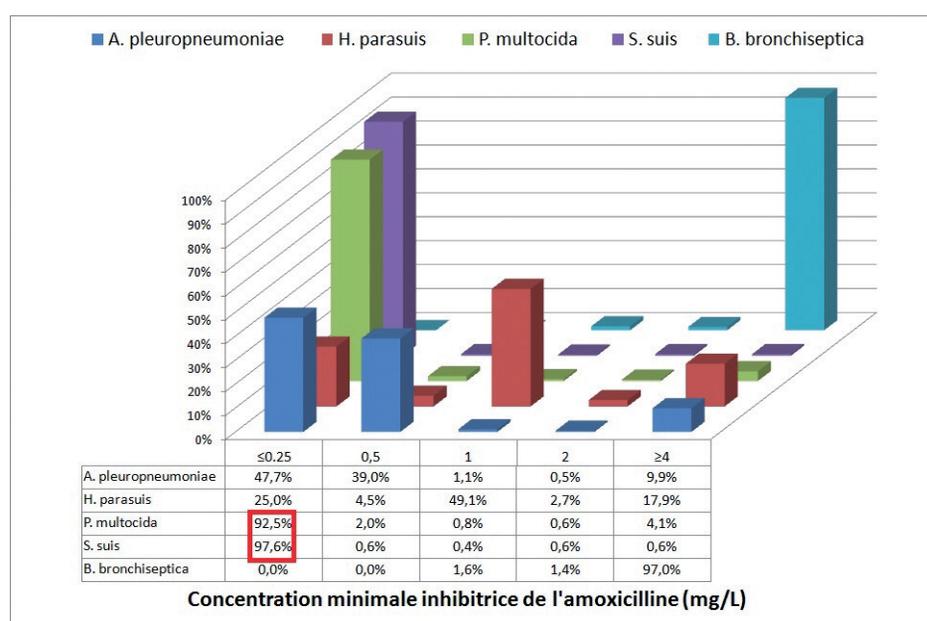


Figure 4 : Distribution des concentrations minimales inhibitrices d'amoxicilline vis-à-vis des bactéries pathogènes respiratoires du porc (d'après le tableau de CMI établi par Schwartz et al. 2008).

Par exemple, en fixant une concentration critique à 0,25 mg/L, les traitements par l'amoxicilline chez le porc n'assureraient une exposition appropriée que dans le cas d'infection par *Streptococcus suis* et *Pasteurella multocida*.

Nota : les données combinées proviennent de différentes études de surveillance qui n'ont pas fait l'objet d'essais inter-comparaison.

et les a comparées de manière pragmatique aux données pharmacocinétiques disponibles. Les concentrations critiques basse et haute proposées étaient de 0,5 µg/ml et 1 µg/ml, ce qui conduisait à exclure *Bordetella bronchiseptica* du spectre d'activité de cet antibiotique pour le traitement d'infections respiratoires chez le porc.

Dans sa thèse de doctorat vétérinaire, Rey (2010) a analysé les données pharmacocinétiques disponibles pour différents modes d'administration chez le porc de l'amoxicilline (voie orale bolus ou aliment médicamenteux, voie intramusculaire et formulation longue action). L'indice de substitution était le pourcentage du temps de maintien de la CMI pendant 24 h avec, pour objectif, de l'atteindre pour 90 % des sujets traités. Son analyse conduit à préconiser des concentrations critiques de 0,125 µg/mL et de 0,25 µg/mL pour des doses orales, respectivement de 10 mg/kg et 20 mg/kg, administrées en continu pendant 15 h (approximation d'une consommation d'aliment médicamenteux en post-sevrage). Par voie intramusculaire, les concentrations critiques sont de 0,0625 et 0,125 µg/ml après administration, respectivement d'une dose de 15 ou 30 mg/kg à 48 h d'intervalle, soit une et deux fois la dose recommandée. En fixant une concentration critique à 0,25 µg/mL, les traitements par l'amoxicilline chez le porc n'assureraient un traitement approprié que dans le cas d'infection à *Streptococcus suis* et *Pasteurella multocida* (figure 4).

La valeur pronostique de l'efficacité clinique à partir de la CMI d'un antibiotique reste en débat. En médecine, chez le sujet

immunocompétent, le taux de succès clinique est de l'ordre de 90 % pour une souche classée S et de 70 % pour une souche classée R (Doern & Brecher, 2011). La valeur prédictive est donc bonne pour la relation sensibilité et efficacité et mauvaise pour la prédiction d'inefficacité. Nous sommes dans une démarche thérapeutique centrée sur l'individu. Elle peut s'appliquer en médecine vétérinaire aux traitements des animaux de compagnie, des chevaux ou de bovins adultes.

En médecine vétérinaire, il faut s'interroger sur les taux de succès clinique attendus avec les molécules disponibles pour des groupes d'animaux de plusieurs espèces (porc, volailles, poissons). Il s'agit d'une médecine de population pratiquée dans des contextes épidémiologiques très différents de la médecine humaine, dont la dynamique

d'infection et d'expression clinique dépend à la fois de facteurs de risques zootechniques (Fablet et al. 2011) et de co-exposition à divers agents pathogènes.

Enfin la médecine vétérinaire doit, d'un point de vue éthique, soigner l'animal efficacement sans nuire à la sécurité de l'homme. Dans un contexte de santé globale, l'antibiothérapie vétérinaire doit avoir le niveau de risque de nuire à l'efficacité globale des antibiotiques le plus faible possible. Atteindre de manière raisonnable cet objectif suppose une revue complète de la stratégie d'évaluation du rapport bénéfice/risque dans la phase pré-AMM (autorisation de mise sur le marché), puis de surveillance post-AMM. Ce travail ambitieux est à effectuer dans un cadre européen. La maîtrise sanitaire des grandes maladies infectieuses animales, dites à impact économique, nous semble être devenue autant un enjeu de santé publique qu'un enjeu économique pour les filières de production. La réduction de leur incidence par la prévention et par des démarches zootechniques conduit à réduire leur contrôle par l'antibiothérapie et contribue in fine, à la préservation de l'efficacité globale de ces traitements.

CONCLUSION

Revoir l'ensemble des indications thérapeutiques et des posologies de l'antibiothérapie vétérinaire est nécessaire pour réviser le cadre d'interprétation des antibiogrammes en classe catégorie clinique dans le même esprit que le travail en cours par l'EUCAST depuis 10 ans pour les médicaments à usage

humain et par le CLSI aux États-Unis. Cette révision peut amener à reconsidérer les indications des molécules les plus anciennes et les stratégies thérapeutiques. La plupart des molécules vétérinaires sont anciennes et un tel travail de réévaluation nécessite de collecter de nombreuses informations de nature pharmacologique, microbiologique et clinique, détenues par les firmes pharmaceutiques ou dans le domaine publique. Une tâche de cette nature suppose un engagement fort de toutes

les parties prenantes et doit être menée à bien en médecine vétérinaire pour adapter notre arsenal et adopter des politiques d'usage conduisant à un usage prudent et raisonné d'un arsenal efficace. En médecine vétérinaire, le moment est venu de savoir si la définition de la résistance doit être révisée pour passer de la surveillance épidémiologique à un outil de gestion de l'antibiothérapie en intégrant les données cliniques et pharmacocinétiques disponibles.

BIBLIOGRAPHIE

- Ambrose, P. G. & Grasela. D. M. 2000. The use of Monte Carlo simulation to examine pharmacodynamic variance of drugs: fluoroquinolone pharmacodynamics against *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 38: 151–157.
- Ambrose, P. G., Bhavnani S. M., Rubino C. M., Louie A., Gumbo T., Forrest A., Drusano G. L. 2007. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. *Clin Infect Dis.* 44: 79–86.
- Bhavnani, S. M., Passarelli J. A., Owen J. S., Loutit J. S., Porter S. B., Ambrose P. G. 2006. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships describing the efficacy of oritavancin in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 50: 994–1000.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). 2008. *Development of in vitro susceptibility testing criteria and quality control parameters for veterinary antimicrobial agents: approved guideline-third edition*, CLSI document M37-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road Suite 1400, Wayne Pennsylvania 19087–1898 USA.
- Craig, W. A. 2003. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am.* 17: 479–501.
- Doern, G. V. & Brecher. S. M. 2011. The clinical predictive value (or lack thereof) of the results of in vitro antimicrobial susceptibility tests. *J Clin Microbiol.* 49: S11–S14.
- Ericsson, H.M., & Sherris J.C. 1971 Antibiotic sensitivity testing. Report of an international collaborative study. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 217 (Suppl B): 3–90.
- EUCAST, 2007, http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Levofloxacin_rationale_1.5.pdf (accès 03/02/2012)
- EUCAST, 2010, http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Ceftazidime_Rationale_Document_1.0_2010Nov.pdf (accès 03/02/2012)
- Fablet, C., Dorenlor V., Eono F., Eveno E., Jolly J. P., Portier F., Bidan F., Madec F., Rose N. 2012. Noninfectious factors associated with pneumonia and pleuritis in slaughtered pigs from 143 farrow-to-finish pig farms. *Prev Vet Med.* 104, 271–280.
- Lees, P., Concordet, D., Shojaee Aliabadi, F., Toutain, P.L. 2006. Drug selection and optimisation of dosage schedules to minimize antimicrobial resistance. In *Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin* (ed. F.M. Aarestrup), pp 49–71. ASM Press, Washington, DC.
- Mouton, J. W., Brown D. F., Apfalter P., Canton R., Giske C. G., Ivanova M., MacGowan A. P., Rodloff A., Soussy C. J., Steinbakk M. *et al.* 2012. The role of pharmacokinetics-pharmacodynamics in setting clinical MIC breakpoints: The EUCAST approach. *Clinical Microbiol Infect.* 18: E37–45.
- Rey, J. 2010. *Détermination des valeurs critiques pour l'antibiogramme vétérinaire par une approche de type Monte Carlo*. Thèse Méd Vét., Toulouse; n° 3, 120 p. http://physiologie.envt.fr/spip/IMG/pdf/these_julien_rey_version_finale.pdf
- Schwarz, S., Böttner A., Goossens L., Hafez H. M., Hartmann K., Kaske M., Kehrenberg, C., Kietzmann M., Klarmann D., Klein G. *et al.* 2008. A proposal of clinical breakpoints for amoxicillin applicable to porcine respiratory tract pathogens. *Vet Microbiol.* 126: 178–188.
- Schwarz, S., Silley P., Simjee S., Woodford N., van Duijkeren E., Johnson A. P., Gastra W. 2010. Assessing the antimicrobial susceptibility of bacteria obtained from animals. *Vet Microbiol.* 141: 1–4.
- Tam, V. H., & Nikolaou, M. 2011. A novel approach to pharmacodynamic assessment of antimicrobial agents: new insights to dosing regimen design. *PLoS Comput Biol.* 7. art. no. e1001043.
- Toutain, P.L., del Castillo, J.R., Bousquet-Mélou, A., 2002. The pharmacokinetic-pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics. *Res Vet Sci.* 73: 105–114.