



Quels sont les freins et les leviers pour choisir des antibiotiques à faible impact environnemental en France?



# *Le point de vue du prescripteur vétérinaire*

*Dr Med vet Laurent MANGOLD*



Lundi 14 novembre 2022 - PARIS



Ma lettre au PÈRE NOËL



# La démarche de prescription sous le prisme de la diminution de l'impact environnemental

## LES FACTEURS IMPACTANTS COLLATERAUX

Le Juste Prix  
Rupture approvisionnement  
Données impact écologique des molécules



Galénique



Peu longtemps



Vite



Fort



## LA PRESCRIPTION AJUSTÉE

Vite – Fort – et peu longtemps



## LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

La prescription ciblée  
La prescription ajustée



## L'ANIMAL MALADE et L'EXAMEN CLINIQUE

La prescription probabiliste

# L'ANIMAL MALADE et L'EXAMEN CLINIQUE

## LA PRESCRIPTION ESSENTIELLEMENT PROBABILISTE



challenge

- Connaître l'impact environnemental résiduel

- Connaître les données épidémiologiques
- Connaître les données du RESAPATH
- Connaître les données PK/PD
- S'appuyer sur son expérience



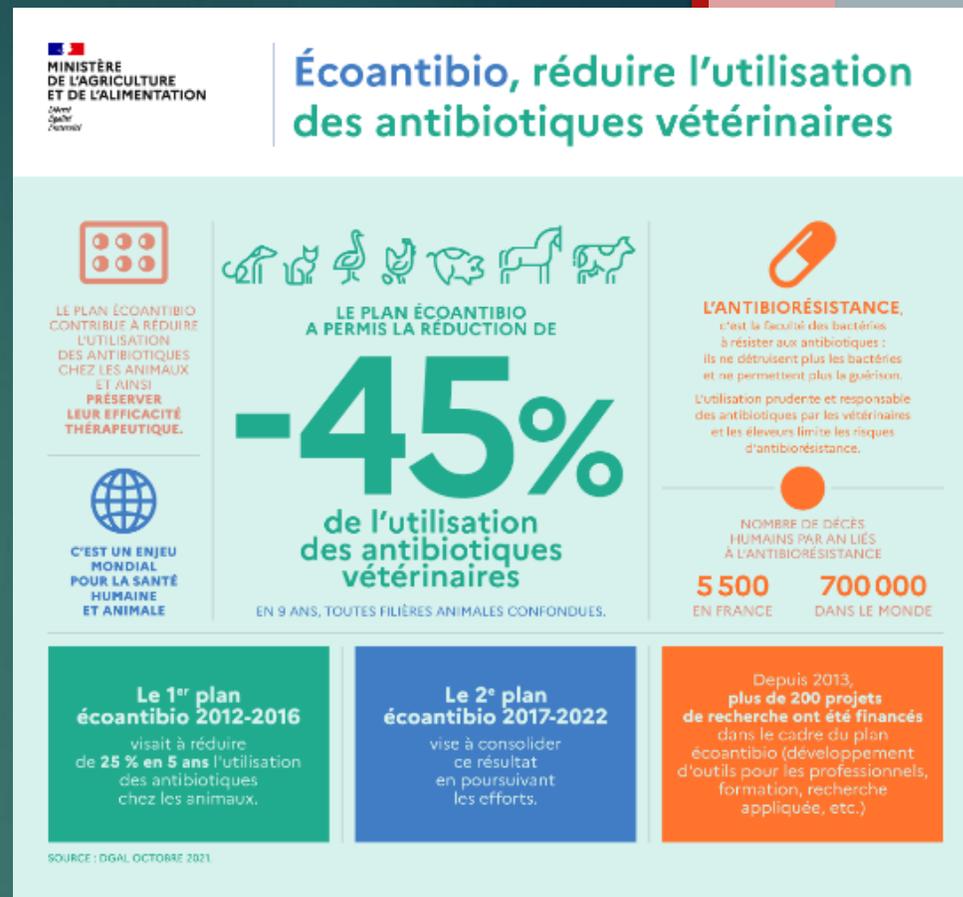
# Connaitre l'impact environnemental résiduel de ma prescription

Diminution  
Quantitative  
des  
prescriptions



## Mission Accomplie Une prescription optimisée

Moins d'antibiotique,  
moins d'impact quantitatif  
moins de résistance .....



Le monde vétérinaire s'est **ENGAGÉ** dans le plan **ECOANTIBIOTIQUE**

# Connaitre l'impact environnemental résiduel de ma prescription

## La plupart des antibiotiques persistent dans les sols et les effluents

Antibiotics	Dégradation %	Days
Chlortétracycline	24	84
Tétracycline	50	48
Oxytétracycline	0	180
Ceftiofur	6	1
Sulfonamides	0	28
Aminoglycosides	0	30
Tiamulin	50	26
Tylosin	50	2
Bacitracin	77	30
Enrofloxacin	<1	56



(courtesy P.-L. Toutain)

### Effet sur la diversité du microbiote

	0-12 mois	12-24 mois	24-48 mois	> 48 mois
Nitrofuranes	Non significatif	Non significatif	Non significatif	Non significatif
Quinolones	Non significatif	Non significatif	Non significatif	Non significatif
Macrolides et lincosamides	Significatif	Significatif	Significatif	Significatif
Sulfamides / Triméthoprime	Non significatif	Non significatif	Non significatif	Non significatif
Bêta-Lactamines	Non significatif	Non significatif	Non significatif	Non significatif
Tétracyclines	Non significatif	Non significatif	Non significatif	Non significatif

### Conclusions

- Les antibiotiques peuvent avoir un effet prolongé sur la diversité du microbiote
- **Le groupe des macrolides et des lincosamides a un impact sur le microbiote persistant jusqu'à 4 ans après l'utilisation**



Parfois contradictoire?  
Données à préciser?

Pour éclairer le Prescripteur



Ma lettre au PÈRE NOËL

# Help !

Des RCP avec les données d'impact environnemental ?

Et/Ou des données compilées méta-analytiques ?

# La démarche de prescription sous le prisme de l'impact environnemental

## LES FACTEURS IMPACTANTS COLLATERAUX

Le Juste Prix  
Rupture approvisionnement  
Données impact écologique des molécules



Galénique



Peu longtemps



Vite



Fort



## LA PRESCRIPTION AJUSTÉE

Vite – Fort – et peu longtemps



## LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

La prescription ciblée  
La prescription ajustée



## L'ANIMAL MALADE et L'EXAMEN CLINIQUE

La prescription probabiliste



## FOCUS

### 2 LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

La prescription ciblée  
La prescription ajustée

- Isolement bactérien et profil de résistance: Antibiogramme délai !?
- **Les marqueurs indirects:**
  - NF - SAA – Fibrinogène –....

## - Les marqueurs indirects:

- NF - SAA – Fibrinogène –...
- Test rapide.....



### LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

La prescription ciblée  
La prescription ajustée

- Délai du résultat de l'antibiogramme
- Viral ou bactérien?  
Objectiver la nécessité du traitement
- Préciser la durée, l'arrêt de traitement
  - Données cliniques
  - Examens complémentaires plus spécifiques, plus sensible ?



# La démarche de prescription sous le prisme de l'impact environnemental

## LES FACTEURS IMPACTANTS COLLATERAUX

Le Juste Prix  
Rupture approvisionnement  
Données impact écologique des molécules



Galénique



Peu longtemps



Vite



Fort



## LA PRESCRIPTION AJUSTÉE

Vite – Fort – et peu longtemps



## LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

La prescription ciblée  
La prescription ajustée



## L'ANIMAL MALADE et L'EXAMEN CLINIQUE

La prescription probabiliste

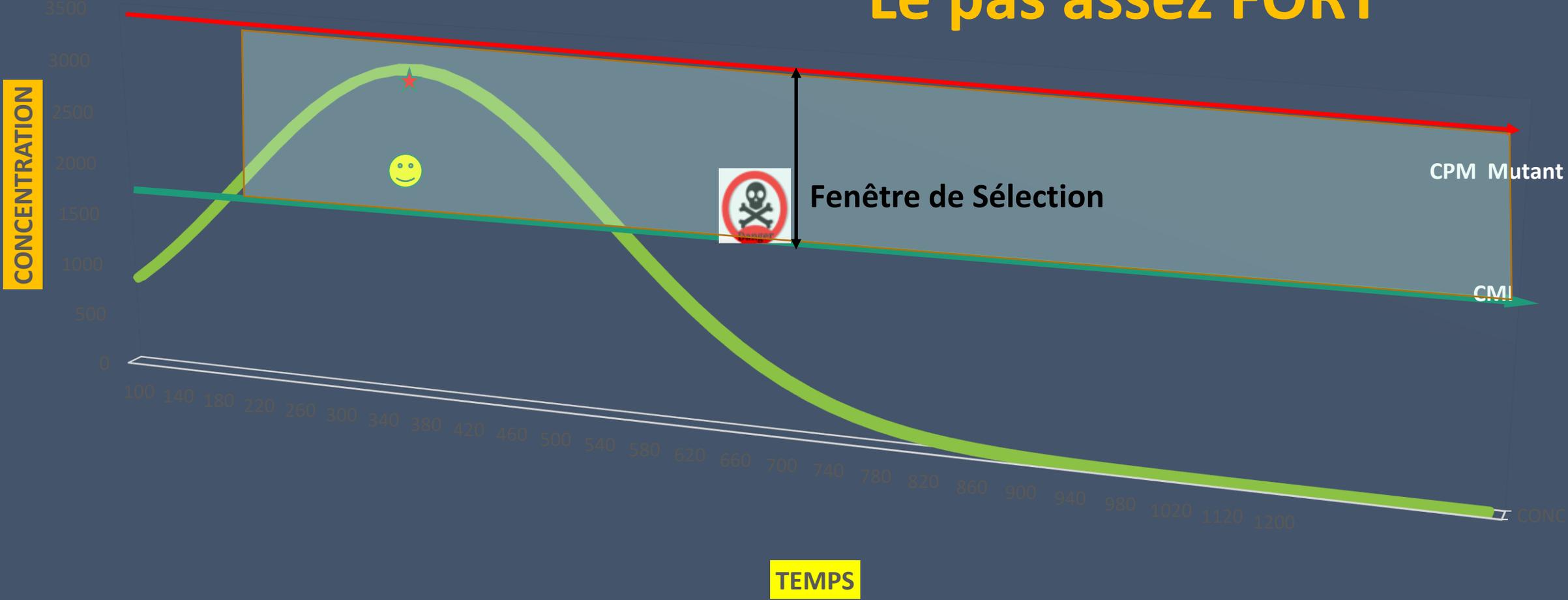
## LA PRESCRIPTION AJUSTÉE

Vite – Fort – et peu longtemps



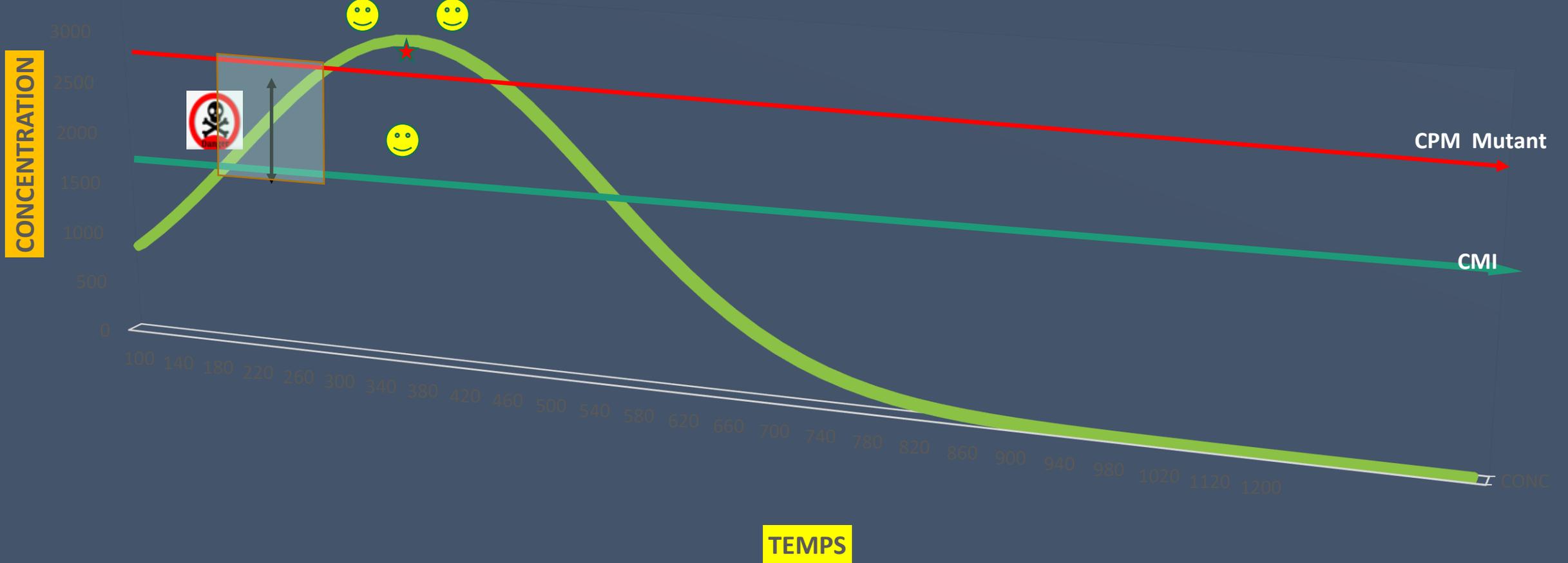
Fort

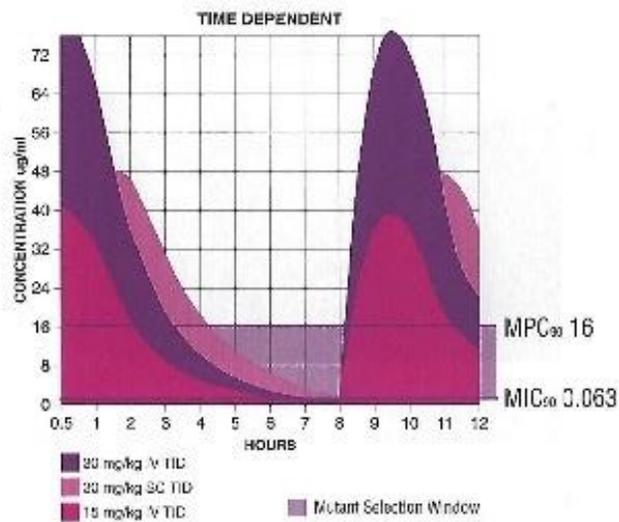
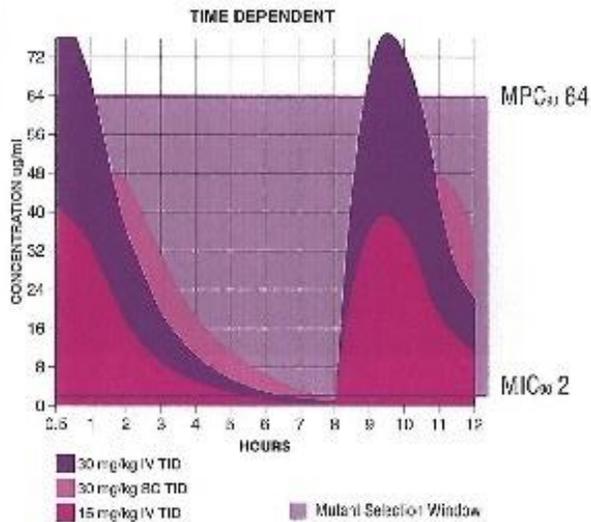
# Le pas assez FORT



# Le FORT 😊😊

## Fenêtre de Sélection



Cefazolin vs. *E. coli*Cefazolin vs. *S. pseudintermedius*Cefazolin vs. *E. coli* in dogs and cats

Three dosages are shown and all three exceed MIC<sub>90</sub> values (2  $\mu\text{g/ml}$ ) for 5-8 hours of the dose. Unfortunately, the serum drug concentrations for all three dosages are within the MSW after 1 hour and remain within the window for 5-8 hours. Resistance selection may be enhanced with this profile.

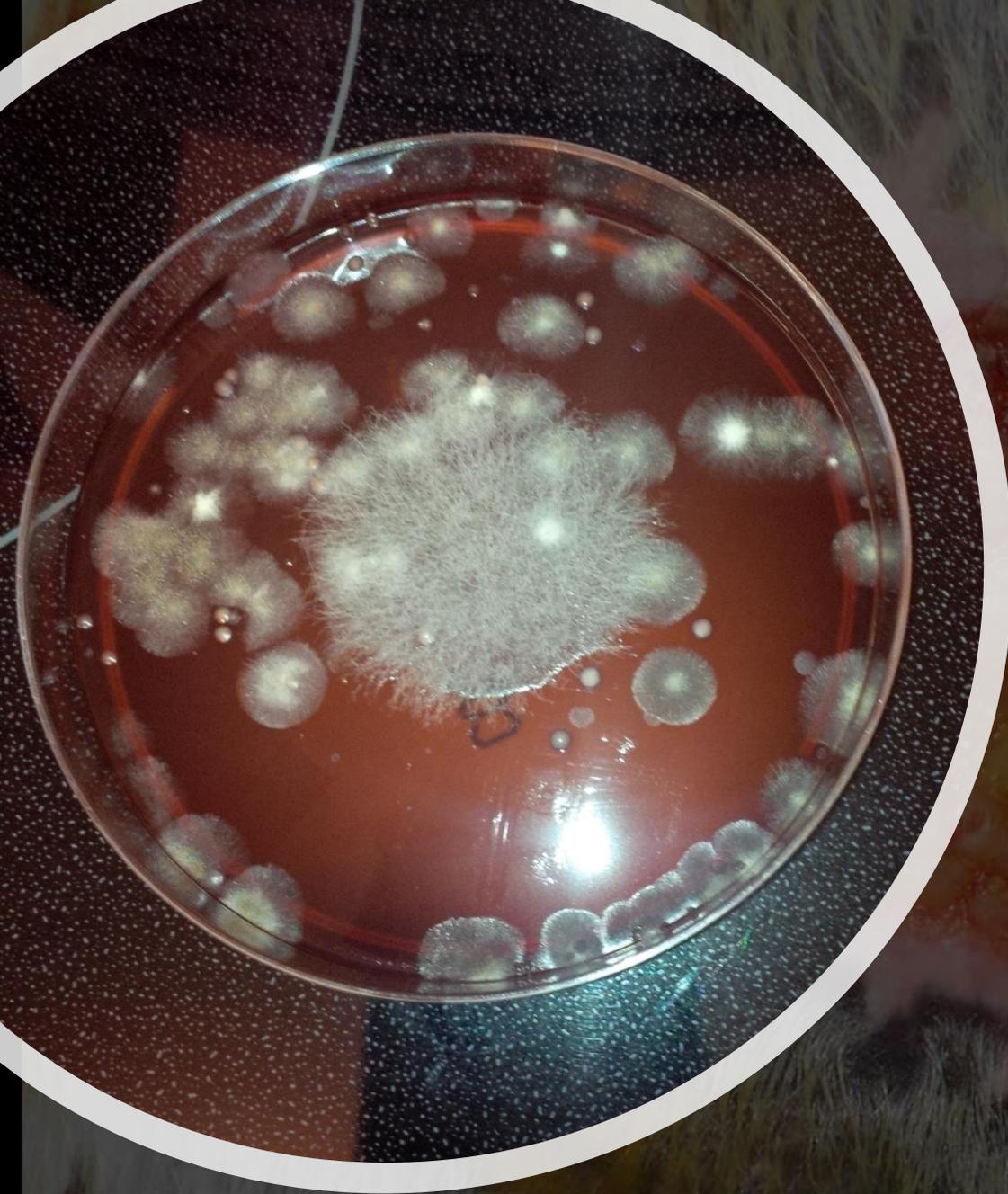
Cefazolin vs. *S. pseudintermedius* in dogs and cats

Three dosages are shown and all three exceed MIC<sub>90</sub> values (0.063  $\mu\text{g/ml}$ ) for 5-8 hours of the dose. Unfortunately, the serum drug concentrations for all three dosages are within the MSW for the entirety of the dose and remains within the window for 3-4 hours. The time serum drug concentrations exceed the MSW ranges from 2-4 hours being shortest for the lowest dose. Resistance selection may be less likely with this profile.

- Certaines CPM sont connues
- L'efficacité d'une augmentation de dose
  - ✓ Dépend du couple ATB/Bactérie
  - ✓ Des données patients ( med vs vet)



Comment augmenter une posologie pour tenir compte des « mutants »?



**ET SI LA NOTICE  
NE DISAIT PAS TOUT...**

**POSOLOGIE ?**

# Amoxicilline/Ac clavu chez le Chien: Pathologie Infectieuse Respiratoire



## Ex Notice RCP: Dose

La dose recommandée est de 12,5 mg des principes actifs combinés (soit 10 mg d'amoxicilline et 2,5 mg d'acide clavulanique) par kg de poids corporel, deux fois par jour

≠

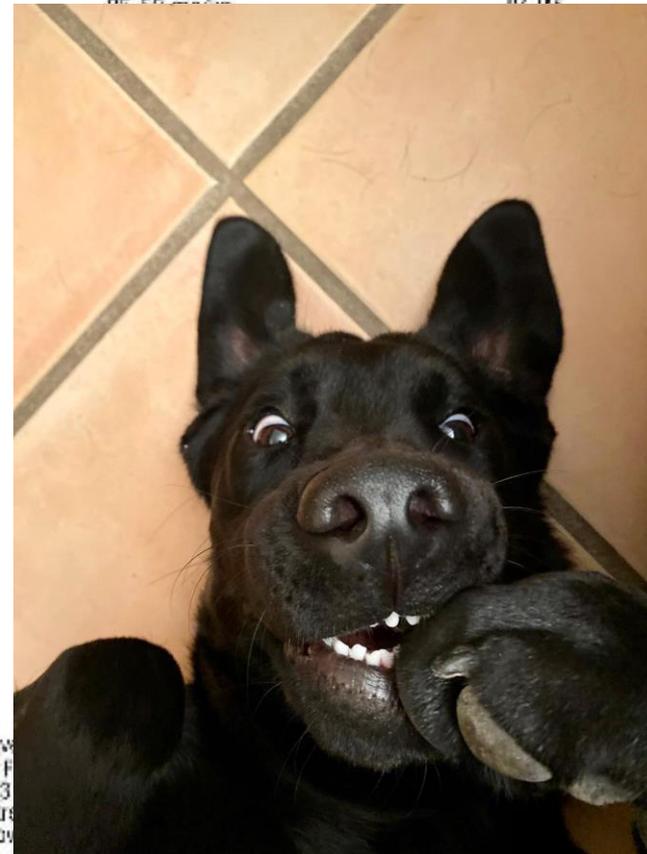
Biblio:

15 à 20 mg/kg - 3 fois /j

Chapter 7

## Recommended Dosages of Antibacterial Drugs for Respiratory Disease

Drug <sup>a</sup>	Species	Dose <sup>b</sup>	Route	Interval (Hour)
Amoxicillin	B	15 mg/kg	IV, IM, SC	8
Amoxicillin-clavulanate	B	15-20 mg/kg	IV, IM, SC	
	B	15 mg/kg	PO, IM, SC	
Ampicillin	B	20 mg/kg	PO	8
Ampicillin-sulbactam	B	22-30 mg/kg	PO	12
Amoxicillin	B	22-30 mg/kg	PO, IV, SC	8
Ampicillin-sulbactam	D	20 mg/kg	IV, IM	
Carbenicillin	D	10-30 mg/kg	IV, IM	6-8
Defazolin (1st)	B	10-30 mg/kg	IV, IM, SC	6-8
Defotaxime (3rd)	B	25-50 mg/kg	IV, IM	6-8
Defotetan (2nd)	B			8
Cefoxitin (2nd)	B			6-8
Ceftiofur (3rd)	B			12
Cephalexin (1st)	B			8
Cephadrine (1st)	B			8
Chloramphenicol	D			8
	C			3
Clindamycin	D			12
	C			12
Doxycycline <sup>c</sup>	B			12
Enrofloxacin <sup>d</sup>	D			24
	C			24
Gentamicin <sup>e</sup>	B			8-12
	B			24
Imipenem-cilastatin	B			8
Kanamycin <sup>f</sup>	B			8
Piperacillin	B			8
Pradofloxacin	D			24
	C			24
Tetracycline	D			8
Ticarcillin	B			6-8
Ticarcillin-clavulanate	B			6-8
Tobramycin <sup>f</sup>	B			8
Trimethoprim-sulfonamide	D			12



B = dog and cat; D = dog; C = cat; IV = Intravenous

<sup>a</sup> For more information on all drugs, see Drug Facts

is noted. Responses should be noted within 3

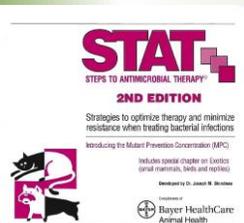
substitute ciprofloxacin. <sup>b</sup> Highest levels for tre

<sup>c</sup> This is the approved European dose. <sup>d</sup> Approv

at 1 week after clinical response  
buta minocycline. <sup>e</sup> Can also  
ment and serum urica concentration.

Modified from Greene CE, Nunn-Fairlane C. Bacterial respiratory infections. In: Greene CE, ed. *INTECUSUS LIVESIZES OF THE DOG AND CAT*. St. Louis: Elsevier Inc., 2010:996-997.

Laure



**Tableau 2 - Posologies couramment recommandées pour les principaux antibiotiques utilisés en médecine**

Bêta-lactamines	Posologie	Intervalle et voie d'administration
• Pénicilline G sodique ou potassique <sup>1</sup>	25 000 UI/kg	6 h I.V.
• Pénicilline G procaine <sup>1</sup>	25 000 UI/kg	12 h I.M.
• Ampicilline trihydrate <sup>1</sup>	20 mg/kg	12 h I.M. ou V.O. poulain
• Amoxicilline trihydrate <sup>2</sup>	30 mg/kg	8 h V.O. poulain
• Oxacilline <sup>2</sup>	25 mg/kg	6 h / 8-12 h I.V. ou I.M.
• Ticarcilline +/- acide clavulanique <sup>4</sup>	50 mg/kg	6 h I.V.
• Ceftiofur <sup>1</sup>	2,2 à 4,4 mg/kg	12 h I.M.
• Cefquinome <sup>1</sup>	1 mg/kg	24 h I.M. ou I.V.
Aminoglycosides		
• Dihydrostreptomycine <sup>1</sup>	10 à 20 mg/kg	12 h I.M.
• Spectinomycine <sup>1</sup>	20 mg/kg <sup>5</sup>	12 h I.M.
• Néomycine <sup>1</sup>	1,2 mg/kg <sup>5</sup>	24 h I.M.
• Gentamicine <sup>3</sup>	6,6 mg/kg adultes	24 h I.V. ou I.M.
	10 mg/kg adultes	24 h I.V. ou I.M.
Chloramphenicolides		
• Chloramphenicol <sup>2</sup>	25 mg/kg - 5 mg/kg	6-8 h / 6 h V.O. ou I.V.
Macrolides		
• Erythromycine <sup>3</sup>	7,5 mg/kg	12 h V.O.
• Azitromycine <sup>4</sup>	10 mg/kg	24 h V.O.

Aude Ferran  
Alain Bousquet-Mélou  
Pierre-Louis Toutain

UMR181 Physiopathologie  
et Toxicologie expérimentales  
INRA - ENVT  
23, chemin des Capelles  
31076 Toulouse Cedex 03

<sup>1</sup> Antibiotique avec une A.M.M. pour une utilisation chez le cheval

<sup>2</sup> Antibiotique sans A.M.M. avec une limite de résidus fixée

<sup>3</sup> Antibiotique sans A.M.M. sans limite de résidus fixée

<sup>4</sup> Antibiotique cité dans la liste des substances essentielles pour le cheval (temps d'attente de 6 mois)

<sup>5</sup> Antibiotique dont l'usage est interdit chez les chevaux

- Posologie RCP PENI-Procaine par exemple:
  - 7 à 17 mg /kg une fois par 24h
  - 1mg de Peni Proca = 1009 UI Peni Proca
- Posologie moyenne bibliographie:
  - 22000 à 25000 UI par kg pour Penicilline Procaine IM toutes les 12 h

Extrait : Article à consulter

**anses**

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

## Médicaments vétérinaires : méthodologie de révision des posologies des antibiotiques anciens

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Avril 2017

Édition scientifique

**Tableau 8 : Valeurs seuils de l'indice PK/PD  $AUC_{24h}/CMI$  pour les tétracyclines (tétracycline, oxytétracycline et doxycycline), l'amoxicilline et le florfenicol, et les concentrations moyennes à l'équilibre correspondantes.**

<b>TETRACYCLINES (tétracycline, oxytétracycline, doxycycline)</b>			
<b>Objectif</b>	<b>Effet bactériostatique Défenses immunitaires non altérées Cas n°1</b>	<b>Effet bactériostatique Défenses immunitaires altérées Cas n°2</b>	<b>Effet bactéricide Réduction inoculum de 2log Cas n°3</b>
$AUC_{24h}/CMI$	12	24	50
$C_{moyenne}$	0.5 X CMI	1 X CMI	2 X CMI
<b>AMOXICILLINE</b>			
<b>Objectif</b>	<b>Effet bactériostatique Cas n°1</b>	<b>Effet bactéricide Réduction inoculum de 2log Cas n°2</b>	<b>Effet bactéricide Réduction inoculum de 4log Cas n°3</b>
$AUC_{24h}/CMI$	28	45	60
$C_{moyenne}$	1.2 x CMI	2 x CMI	2.5 x CMI
<b>FLORFENICOL</b>			
<b>Objectif</b>	<b>Effet bactériostatique Cas n°1</b>	<b>Effet bactéricide Réduction inoculum de 2log Cas n°2</b>	<b>Effet bactéricide Réduction inoculum de 4log Cas n°3</b>
$AUC_{24h}/CMI$	8	18	25
$C_{moyenne}$	0.33 x CMI	0.75 x CMI	1 x CMI

Réf : Andes and Craig (2007) pour les tétracyclines ; Lees et al. (2015) pour l'amoxicilline ; Sidhu et al. (2013) pour le florfenicol.

**Code couleur appliqué pour tous les tableaux de présentation des doses calculées ci-dessous :**

- **Bleu** : la dose calculée est proche de la dose de l'AMM  
(dans l'intervalle [-25% ; +25%],
- **Vert** : la dose calculée est inférieure à la dose de l'AMM,
- **Rouge** : la dose calculée est supérieure de la dose de l'AMM.

**Tableau 19 : Doses calculées chez le veau prenant en compte les distributions des CMI et les distributions des paramètres PK. Les valeurs reportées correspondent à la dose efficace chez 90% des veaux**

Dose (mg/kg)	AUC <sub>24h</sub> /CMI n°1 (Bactériostatique)*	AUC <sub>24h</sub> /CMI n°2 (Bactériostatique / -2log)*	AUC <sub>24h</sub> /CMI n°3 (-2log / -4log)*
Tétracycline	-	-	-
Oxytétracycline	13	27	55
Doxycycline	13	26	54
Amoxicilline	22	36	48
Florfenicol	2	4	5

\* voir tableau 8

# La démarche de prescription sous le prisme de l'impact environnemental

## LES FACTEURS IMPACTANTS COLLATÉRAUX

Le Juste Prix  
Rupture approvisionnement  
Données impact écologique des molécules



## LA PRESCRIPTION AJUSTÉE

Vite – Fort – et peu longtemps

## LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

La prescription ciblée  
La prescription ajustée

## L'ANIMAL MALADE et L'EXAMEN CLINIQUE

La prescription probabiliste



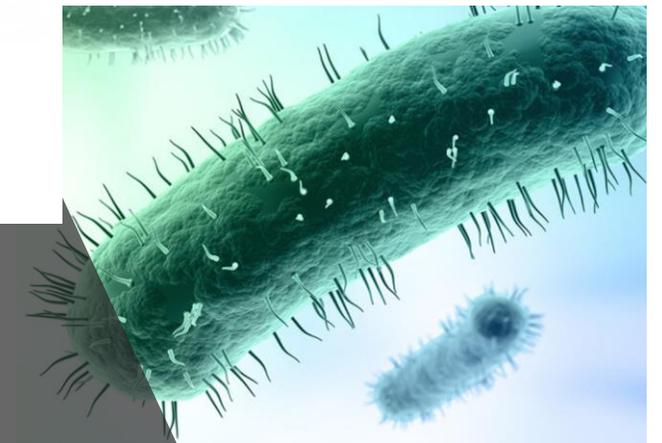
*Taille d'inoculum*

**DOSE PLUS FORTE** ou juste  
**DOSE PLUS TOT?**

*Encore et toujours  
Eclairer et informer les détenteurs?*

**Y a-t-il une dose métaphylaxique  
versus une dose curative ?**

**Impact environnemental ?**



# La démarche de prescription sous le prisme de l'impact environnemental

## LES FACTEURS IMPACTANTS COLLATERAUX

Le Juste Prix  
Rupture approvisionnement  
Données impact écologique des molécules  
La législation



## LA PRESCRIPTION AJUSTÉE

Vite – Fort – et peu longtemps



Galénique



Vite



Fort



Peu  
longtemps



## LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

La prescription ciblée  
La prescription ajustée



## L'ANIMAL MALADE et L'EXAMEN CLINIQUE

La prescription probabiliste



## Et le LONGTEMPS?

Comparison of two antimicrobial regimens on the prevalence of incisional infections after colic surgery

S. A. Durward-Akhurst, T. S. Mair, R. Boston, et al. *Veterinary Record* 2013 172: 287

Infection des  
plaies  
chirurgicales  
suite chirurgie  
de colique

- Traitement ATB 3j (nb50) versus 5 jours (nb42) - Peni (bid)/Genta(sid)
- Pas de différence
- 88% de taux de survie



# Le moins longtemps possible?

Indicateurs  
biologiques

Evidence base  
Medecine

Critères cliniques  
Critères bactériologiques

Des schémas thérapeutiques  
spécifiques en fonction des  
situations cliniques



## ANTIBIOTHERAPIE DANS LES INFECTIONS RESPIRATOIRES HAUTES

La prescription d'antibiotique **DOIT ETRE PROSCRITE** (au regard des conséquences individuelles et collectives qu'elle entraîne) dans les situations suivantes :

- **Rhinopharyngite**, même en cas de sécrétions nasales d'aspect purulent ou mucopurulent
- **Angine à TDR négatif** ou en l'absence d'utilisation de TDR
- **Otite congestive de l'enfant**
- **Otite séromuqueuse de l'enfant**

Situations dans lesquelles **IL EST RECOMMANDE** de prescrire un antibiotique :

- **Otite moyenne aiguë purulente :**
  - de l'enfant de moins de 2 ans,
  - de l'enfant de plus de 2 ans, après réévaluation à 48-72 heures en cas de symptômes peu bruyants ou d'emblée si fièvre élevée, otalgie intense ou difficulté de compréhension des consignes,
  - de l'adulte
- **Sinusite aiguë de l'adulte**, dans les cas suivants :
  - sinusite frontale, ethmoïdale ou sphénoïdale
  - sinusite aiguë maxillaire caractérisée, ou échec d'un traitement symptomatique initial ou complications
  - sinusite maxillaire unilatérale associée à une infection dentaire homolatérale supérieure
- **Sinusite aiguë de l'enfant**, dans les formes :
  - aiguës sévères de sinusite maxillaire ou frontale
  - tableau de rhinopharyngite se prolongeant au-delà de 10 jours sans signe d'amélioration ou se réaggravant secondairement
- **Angine à streptocoque A** : TDR<sup>1</sup> positif chez les patients de plus de 3 ans.

L'amoxicilline est recommandée en première intention dans les infections respiratoires hautes

	Otite moyenne aiguë	Sinusite	Angine à streptocoque A
<b>Enfant</b>	80-90 mg/kg/j pendant 8-10 jours ( $\leq$ 2 ans) et 5 jours (> 2 ans)	80-90 mg/kg/j pendant 8-10 jours	50 mg/kg/j (après 30 mois) pendant 6 jours
<b>Adulte</b>	2-3 g/j pendant 5 jours	2-3 g/j pendant 7-10 jours	2 g/j pendant 6 jours

Si le temps entre les 3 prises quotidiennes d'amoxicilline ne peut être équidistant (environ 8 h), il est préférable de répartir la dose journalière en 2 prises.

oids et du

500 mg à 1 g  
(pneumopathie,  
jusqu'à 6 g par  
jour. Dans  
antibiotique et un

1 2 ou 3 prises.  
de à 500 mg, matin

Et en Mé  
équivalente

nt pas  
lètes



**LA NOTICE NE  
DISAIT PAS  
TOUT...**



Père Noël , je voudrais une notice qui dit tout....

# La démarche de prescription sous le prisme de l'impact environnemental

## LES EFFETS COLLATERAUX

Le Juste Prix  
La législation applicable



Galénique



Vite



Fort



Peu  
longtemps



## LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

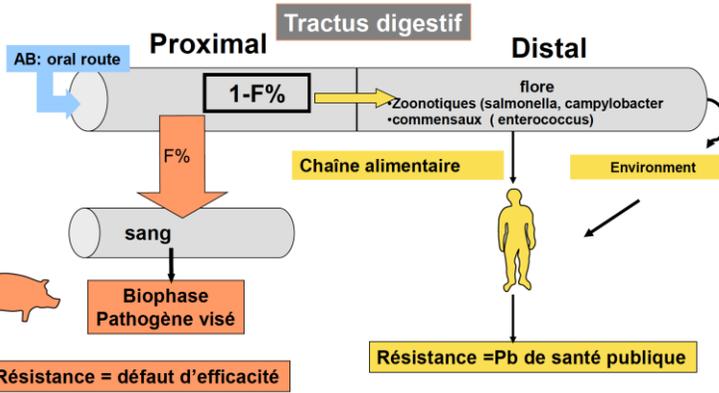
La prescription ciblée  
La prescription ajustée



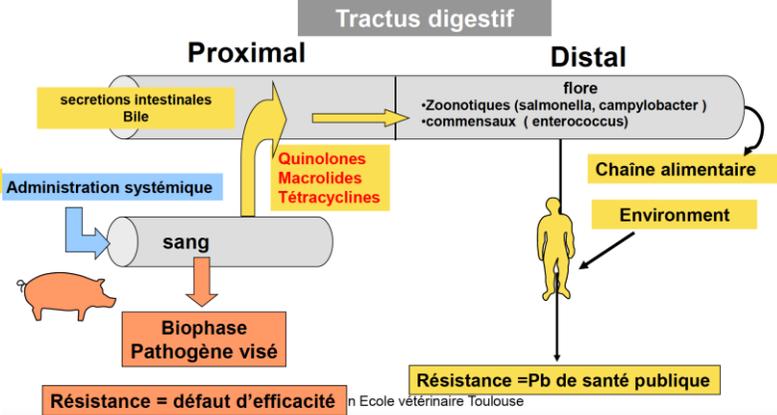
## L'ANIMAL MALADE et L'EXAMEN CLINIQUE

La prescription probabiliste

## Développement d'antibiotiques ayant une bonne biodisponibilité orale



## Développement d'antibiotiques non éliminés par voie digestive



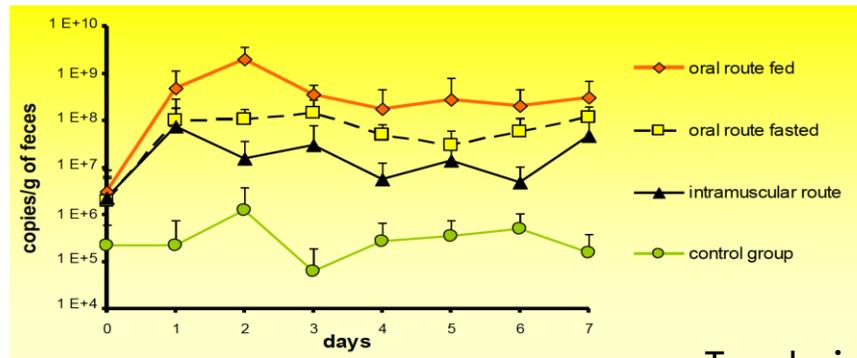
Galénique

Des voies orales plus biodisponibles et impactant moins le microbiote digestif?

Des voies injectables sans élimination digestive?

# Le CONCEPT « D'ANTIBIOTIQUE VERT »

## Influence de la voie d'administration sur les effets de l'amoxicilline sur la flore digestive du porc (excrétion du gène bla<sub>TEM</sub>)



Toutain et coll.



# La démarche de prescription sous le prisme de l'impact environnemental

## LES EFFETS COLLATERAUX

**Le Juste Prix**  
La législation applicable



Galénique



Vite



Fort



Peu  
longtemps



## LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

La prescription ciblée  
La prescription ajustée



## L'ANIMAL MALADE et L'EXAMEN CLINIQUE

La prescription probabiliste

4

MAIS, Le prescripteur vertueux va donc adapter son schéma thérapeutique et sortir des données RCP

La “Cascade” engage la responsabilité du prescripteur

Délai d'attente  
Effet secondaire et indésirable  
Echec thérapeutique



**Père Noel  
au  
secours !**



# LA NOTICE NE DISAIT VRAIMENT PAS TOUT...

*Mais la responsabilité du prescripteur est  
engagée s'il ne respecte pas le RCP !*

*Règle de la Cascade*



# Ma lettre au PÈRE NOËL



- Des données d'impact environnemental dans les RCP
- Des posologies et schémas thérapeutiques mis à jour pour les AMM "vieillissantes"
- Des données scientifiques plus fines sur la durée nécessaire des traitements antibiotiques par situation clinique.
- Des marqueurs de début et fin de traitement plus spécifiques et plus sensibles
- Des détenteurs mieux ÉCLAIRÉS (formés), mieux responsabilisés
- Des études d'impacts des pratiques en antibiothérapie vétérinaire et une caractérisation de la génèse qualitative des microbiotes .
- Une adéquation économique de la disponibilité de certains antibiotiques
- Une formation et une information continue sur l'antibiothérapie, ses alternatives et leurs impacts environnementaux
- Un engagement des responsabilités de prescription en cohérence avec les données scientifiques
- Un "one health" encore plus réfléchi et encore plus concerté



Merci  
de  
votre attention