

Quelles sont les stratégies thérapeutiques pour limiter le développement de la résistance ?

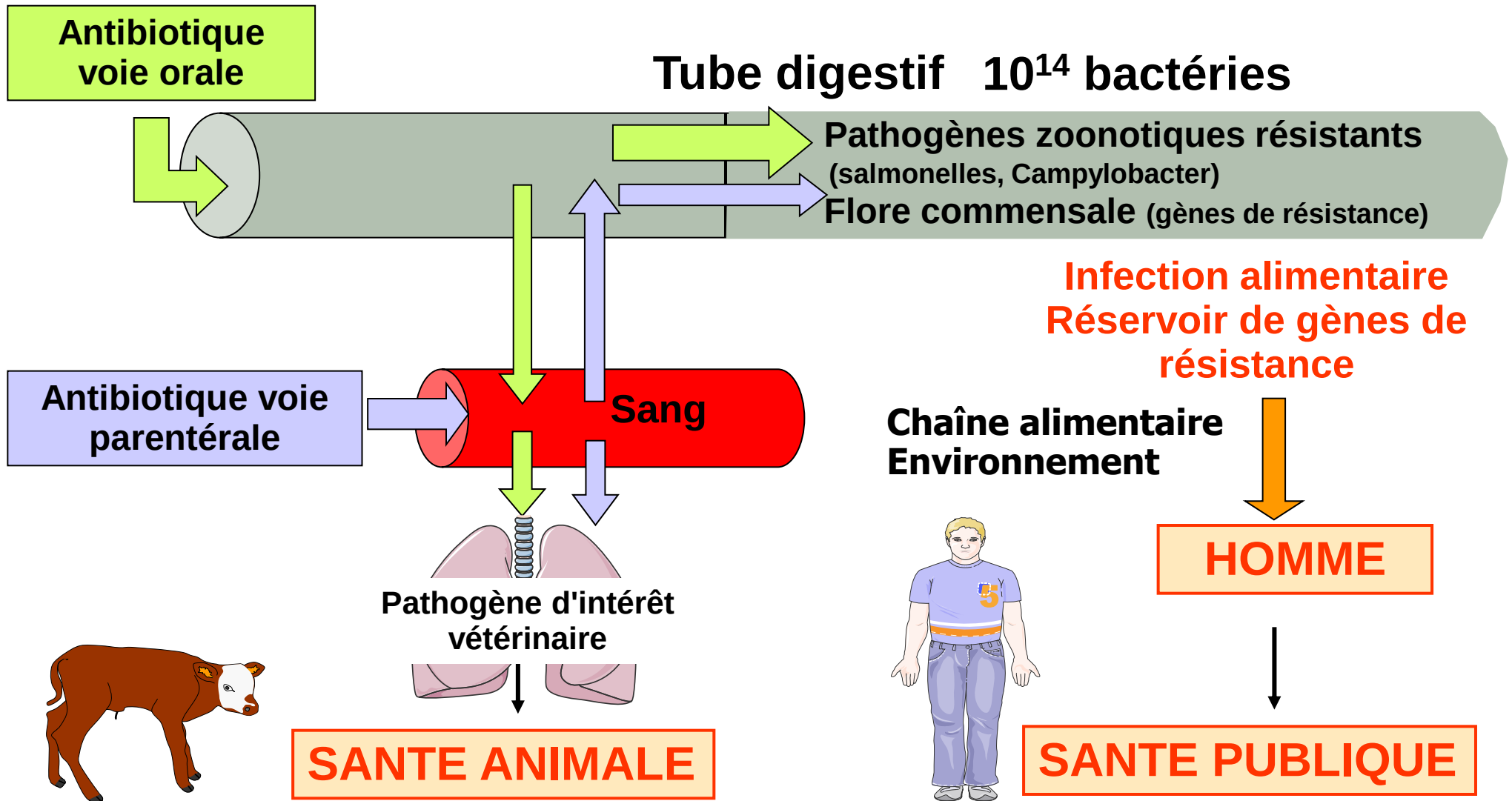
Alain Bousquet-Mélou

UMR Toxalim
Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

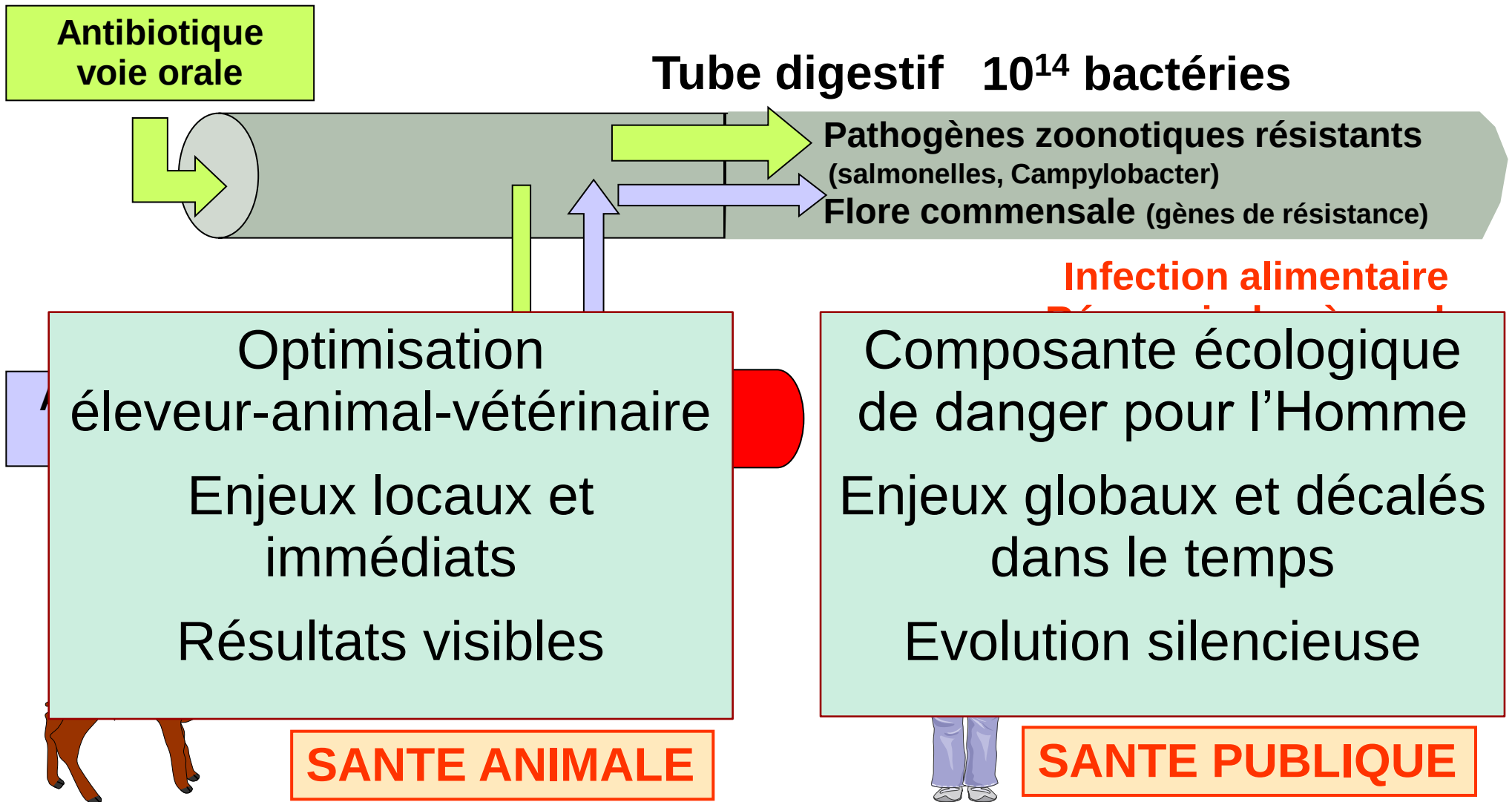
Journée "EcoAntibio en production porcine" – 02 juillet 2014

De quelles résistances parle-t'on ?

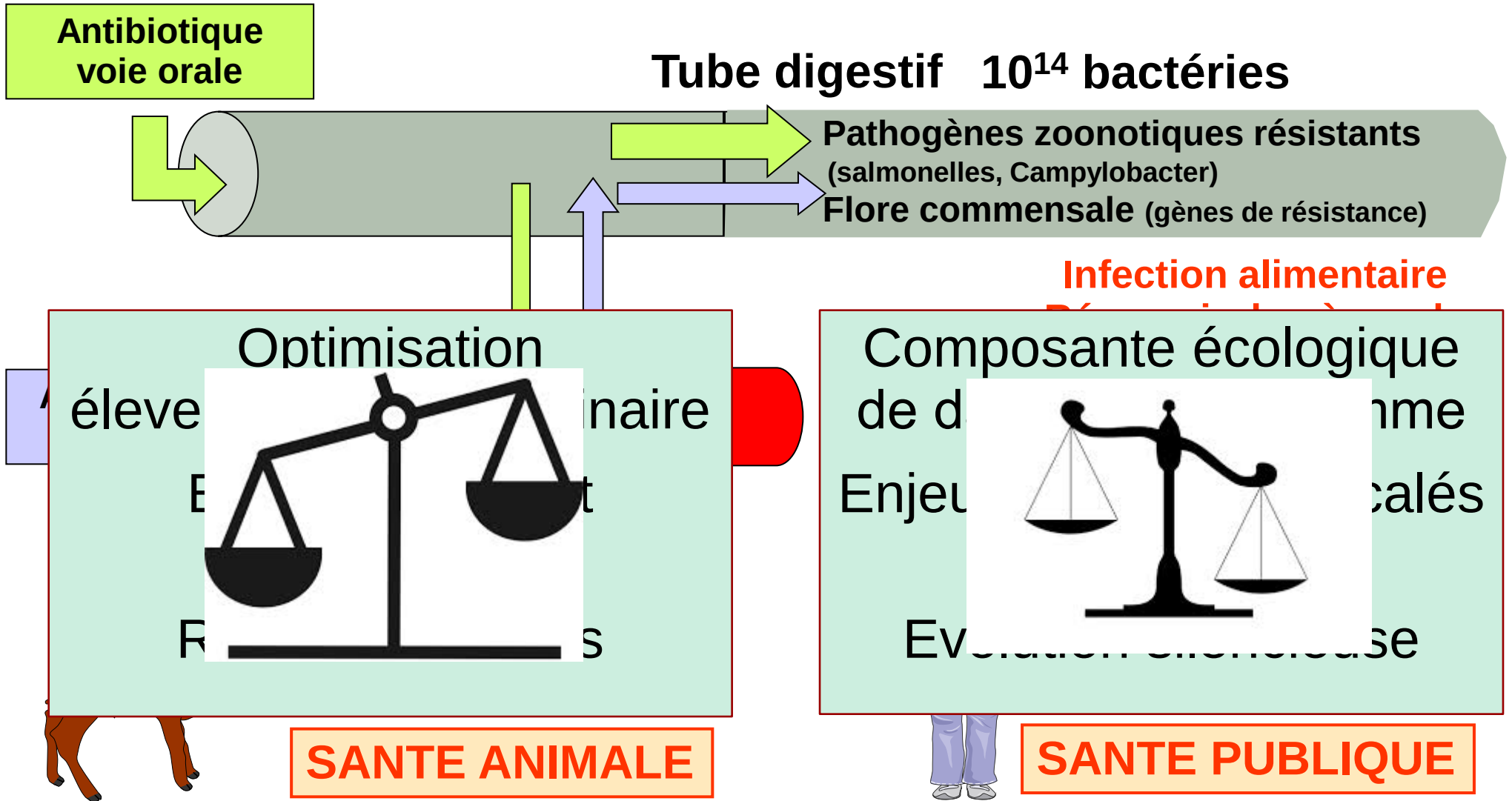
Antibiotiques en élevage : les flores bactériennes critiques



Antibiotiques en élevage : les flores bactériennes critiques



Antibiotiques en élevage : les flores bactériennes critiques



Stratégies en lien avec l'antibiothérapie

1. Optimiser les doses et les durées des traitements
 1. Traiter vite, fort, pas longtemps

Comment éviter les résistances chez les pathogènes ?

Sélection ou prévention des résistances : la notion de fenêtre de sélection

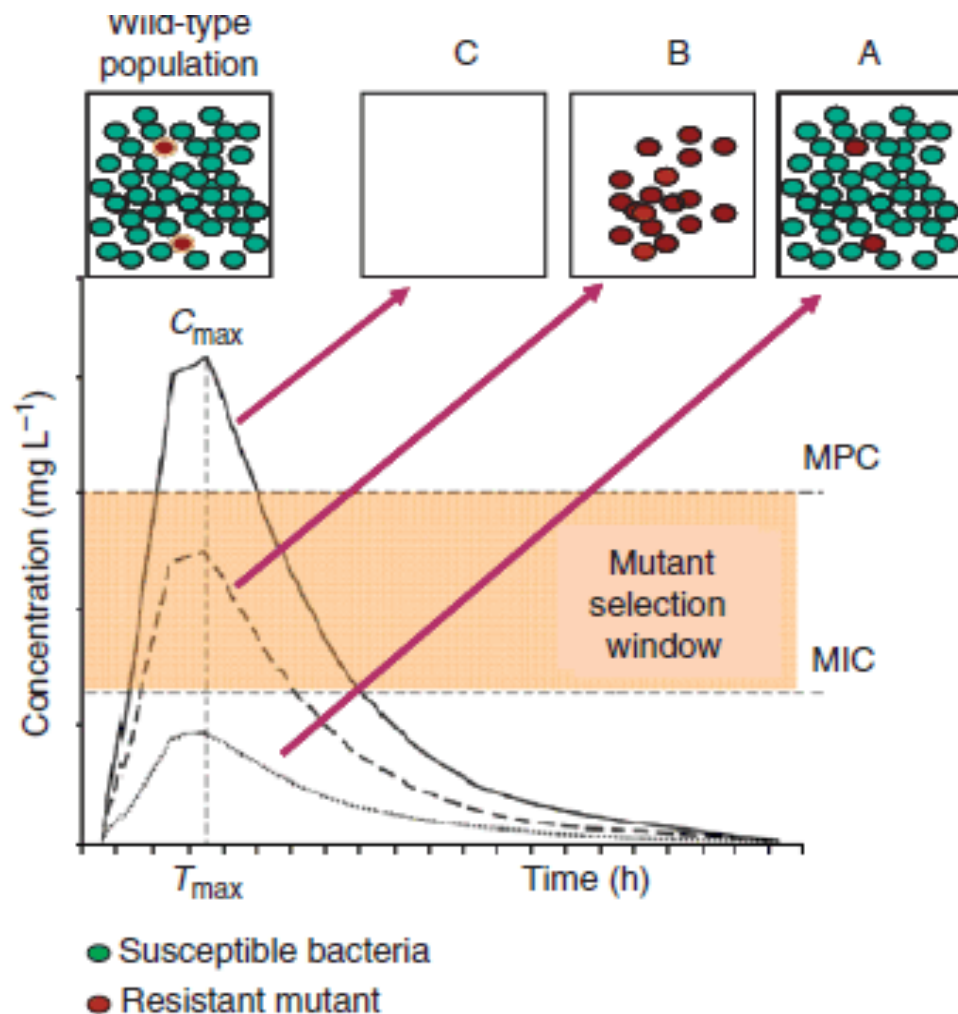


REVIEW ARTICLE

Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics

Rafael Cantón^{1,2} & María-Isabel Morosini¹

Fluoroquinolones : Résistances apparaissent par **mutation** (10^{-8} - 10^{-9}) sur les gènes codant pour les cibles des antibiotiques (gyrases, topoisomérases)



Handb Exp Pharmacol. 2012;(211):121-33.

Persister cells: molecular mechanisms related to antibiotic tolerance. Lewis K.

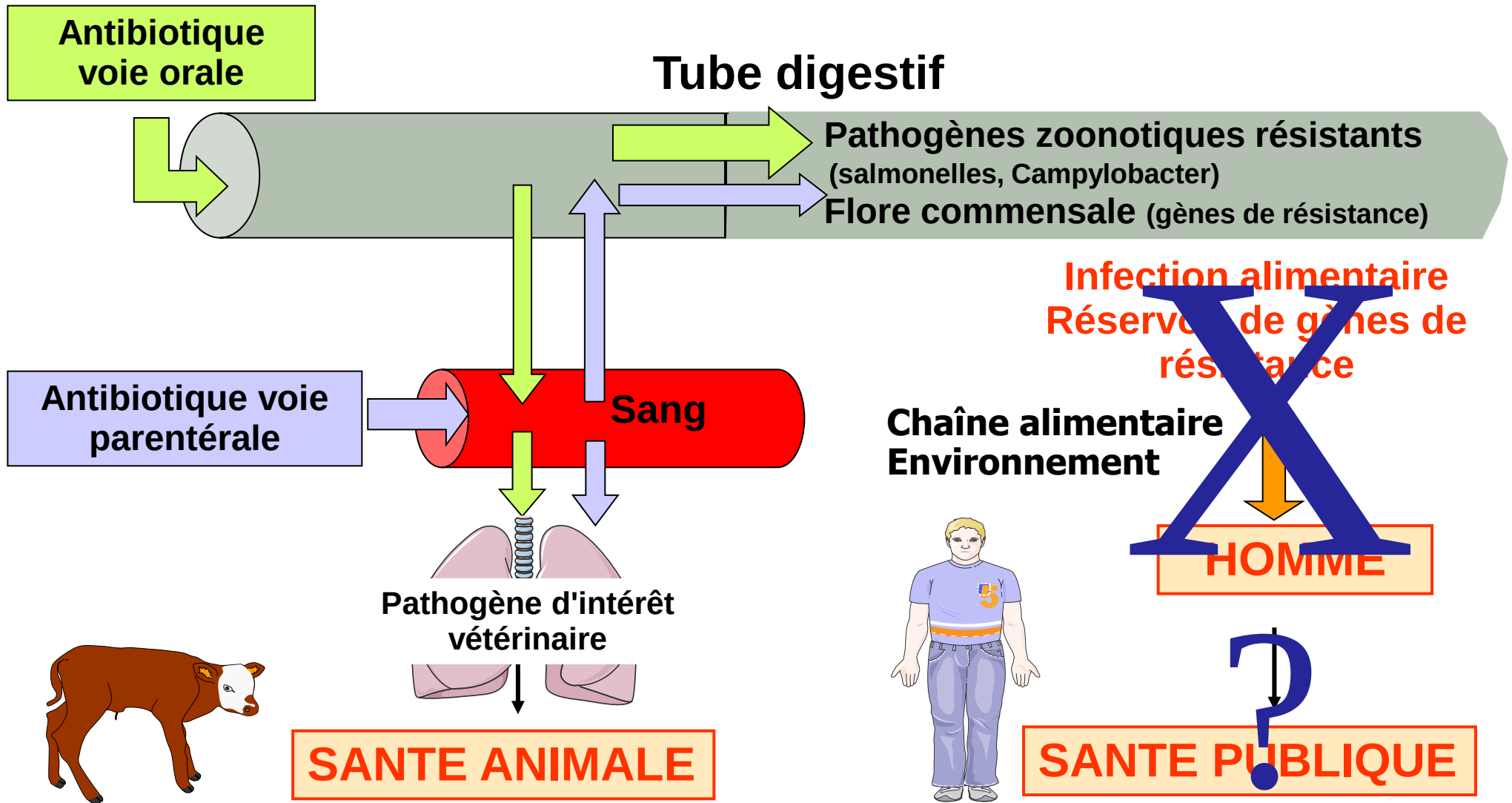
« **Taper fort** »

Comment éviter les résistances au sein des flores commensales ?

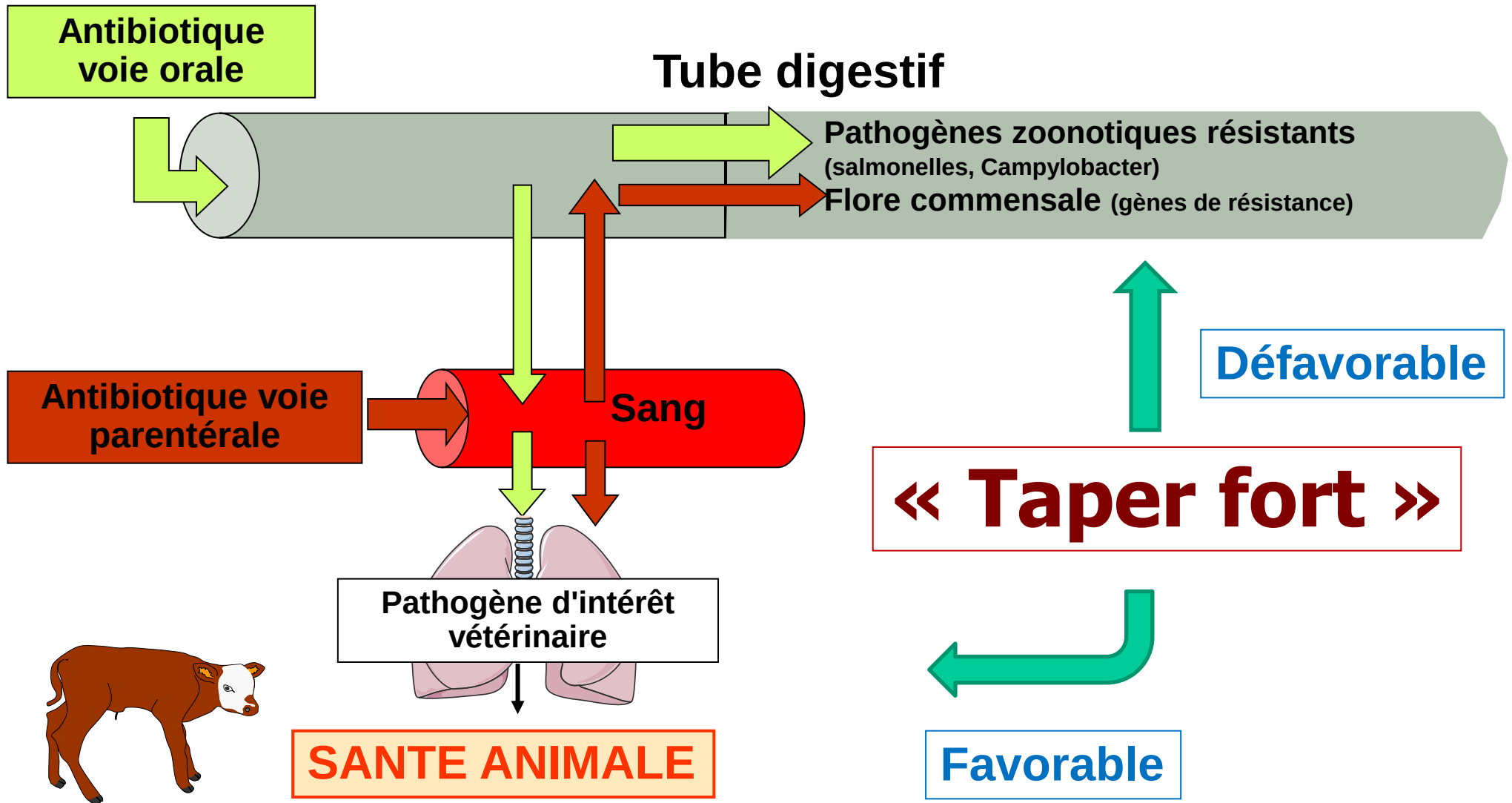
- ❑ Flore digestive
- ❑ Flore oro-pharyngée

...

Antibiotiques en élevage : les flores bactériennes critiques



Antibiotiques en élevage : les flores bactériennes critiques



Quelle stratégie pour préserver les flores commensales?

Durée de traitement

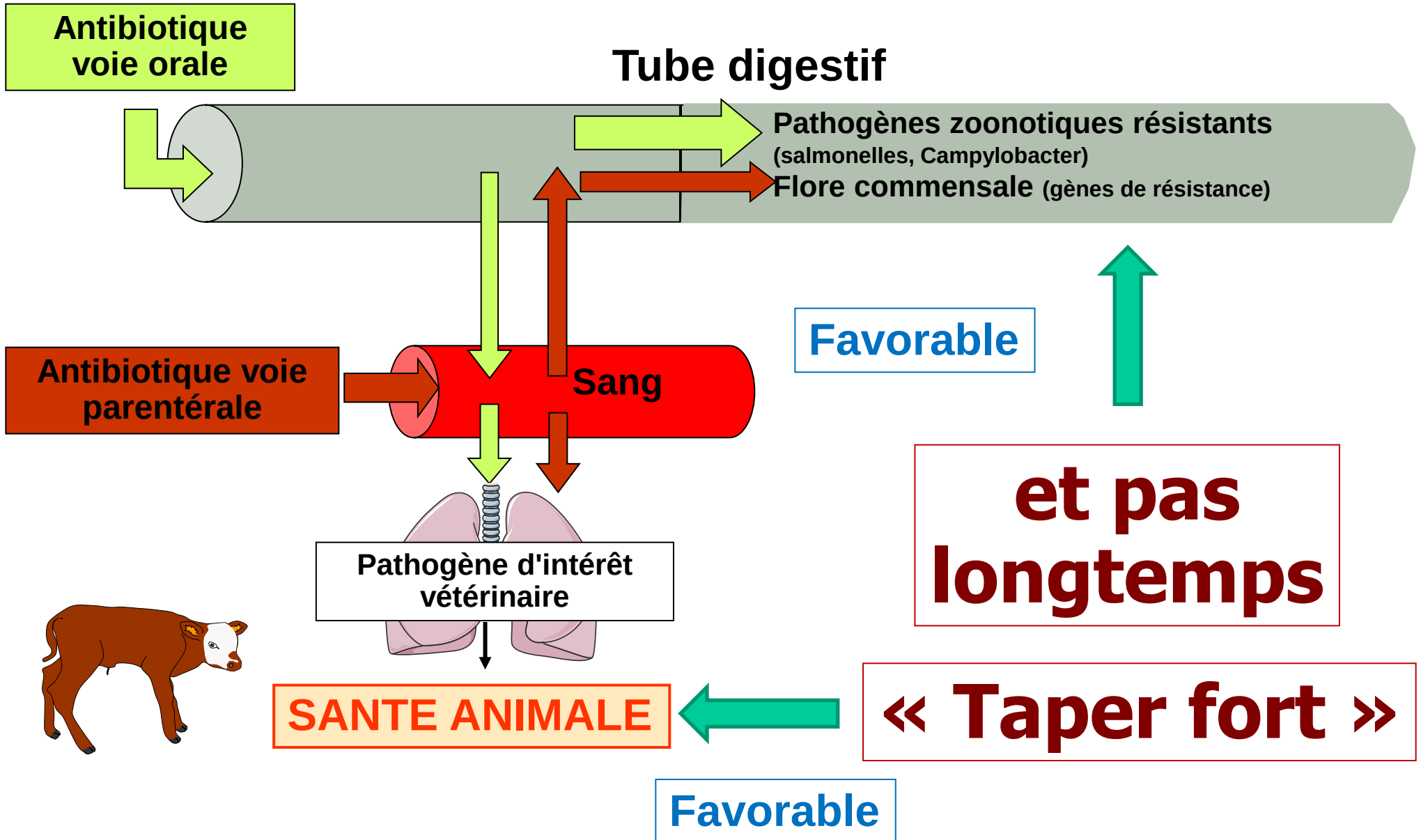


Pression de sélection



- Absence d'essais cliniques en médecine vétérinaire qui valident les durées de traitements
- Durée de traitement = CHOIX SOUVENT EMPIRIQUE
 - « la durée précise du traitement n'est pas confortée par une preuve solide »
 - « pas suffisamment d'essais cliniques contrôlés »
 - d'après Organisation Mondiale de la Santé
- Efficacité MAINTENUE avec des durées raccourcies

Antibiotiques en élevage : les flores bactériennes critiques

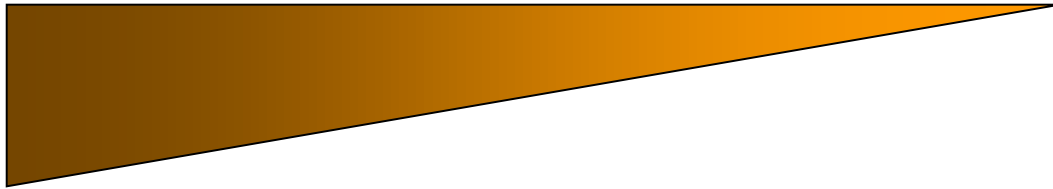


Stratégies en lien avec l'antibiothérapie

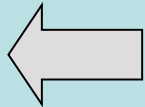
1. Optimiser les doses et les durées des traitements
 1. Vite, fort, pas longtemps
 2. Intervenir le plus précocement possible

Les usages des antibiotiques en élevage

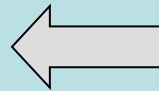
Maladie



**Traitement
Curatif**



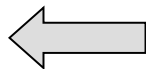
Metaphylaxie



Prophylaxie

Forte

Charge bactérienne (site infectieux)

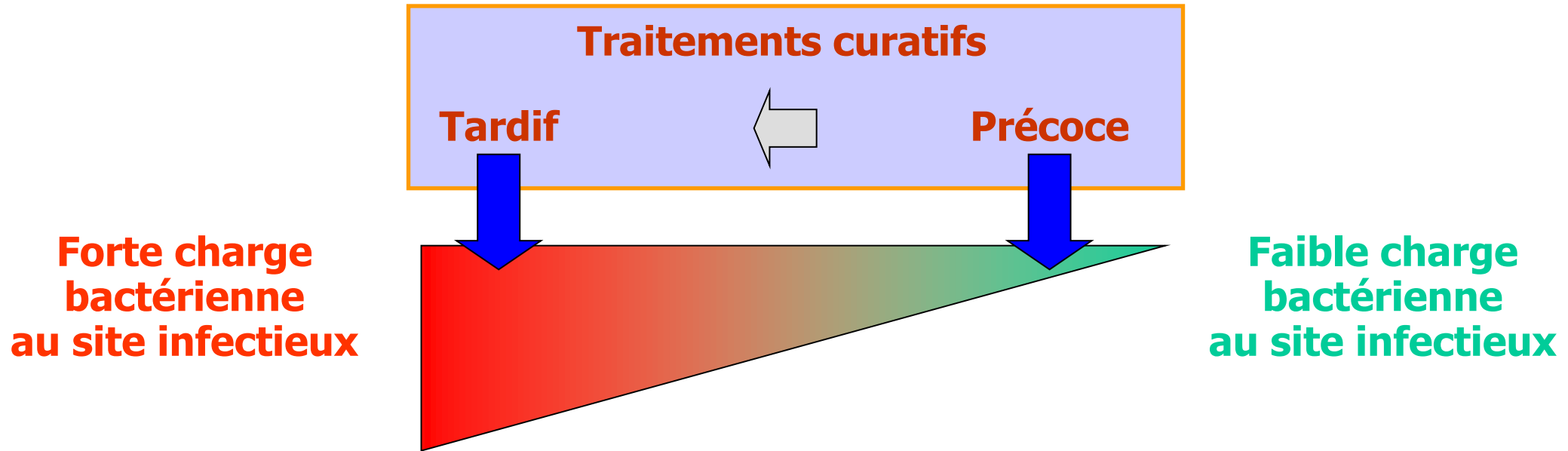


Faible



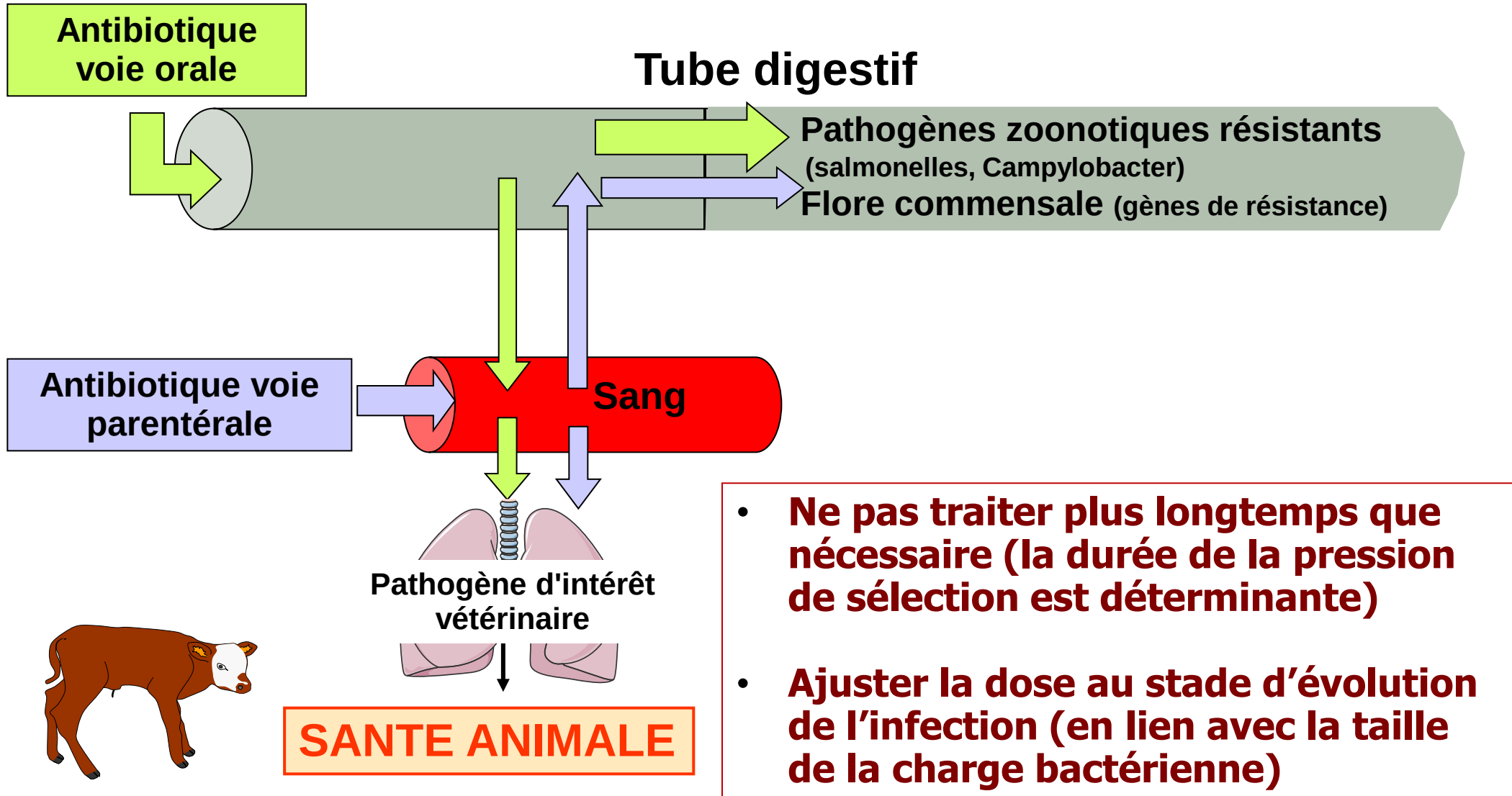
Non

Les antibiotiques sont plus efficaces face à des charges bactériennes faibles



Les doses peuvent être ajustées au stade d'évolution de l'infection, lorsqu'il est corrélé avec la taille de la charge bactérienne

Stratégies thérapeutiques pour réduire la pression de sélection sur la flore digestive

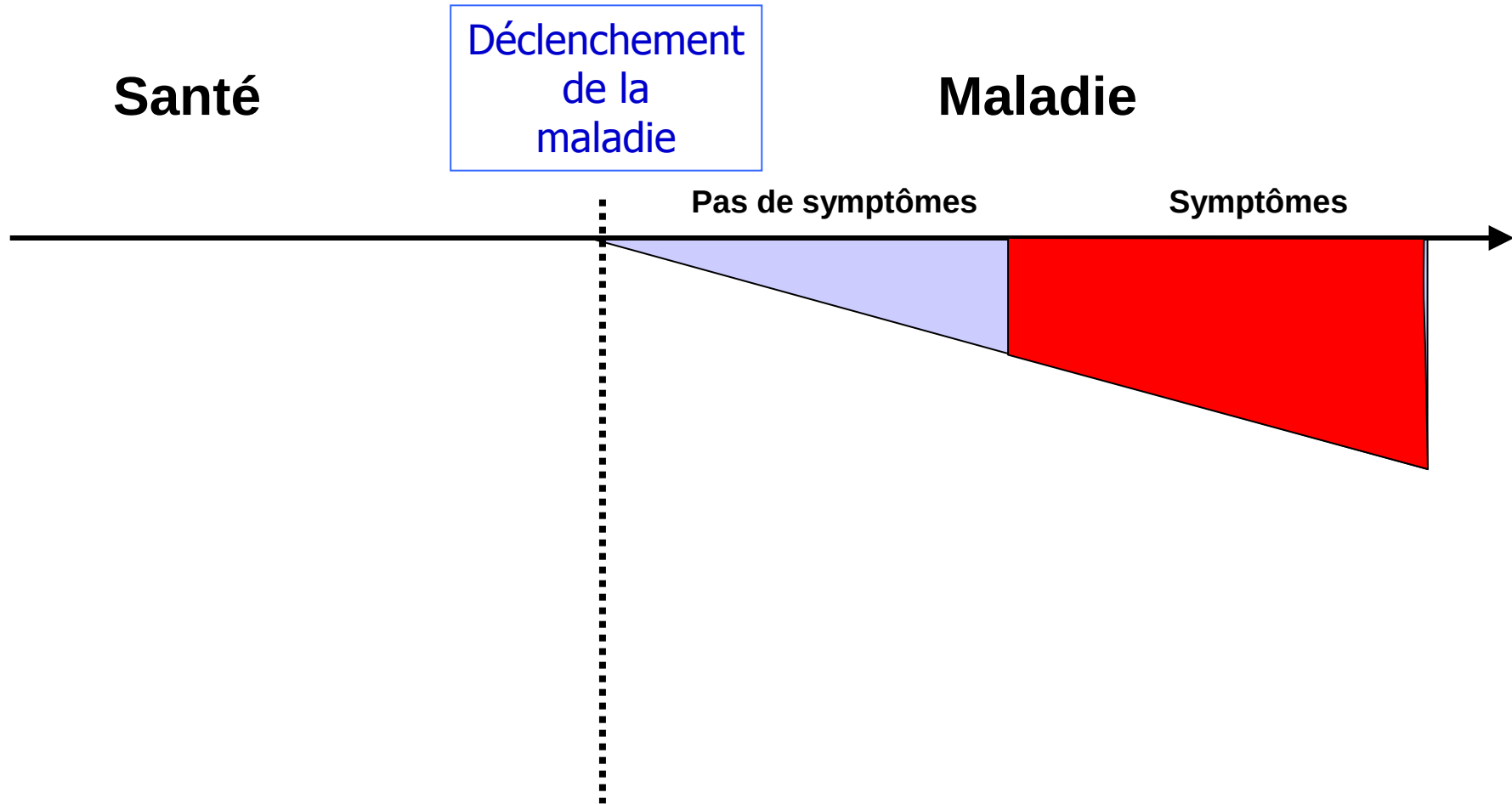


- **Ne pas traiter plus longtemps que nécessaire (la durée de la pression de sélection est déterminante)**
- **Ajuster la dose au stade d'évolution de l'infection (en lien avec la taille de la charge bactérienne)**

Stratégies en lien avec l'antibiothérapie

1. Optimiser les doses et les durées des traitements
 1. Vite, fort, pas longtemps
 2. Intervenir le plus précocement possible
 3. Cibler les animaux traités

Evolution dans le temps de l'infection bactérienne



Contamination par le pathogène / Défenses immunitaires affaiblies
Croissance de l'inoculum initial

Evolution dans le temps de l'infection bactérienne

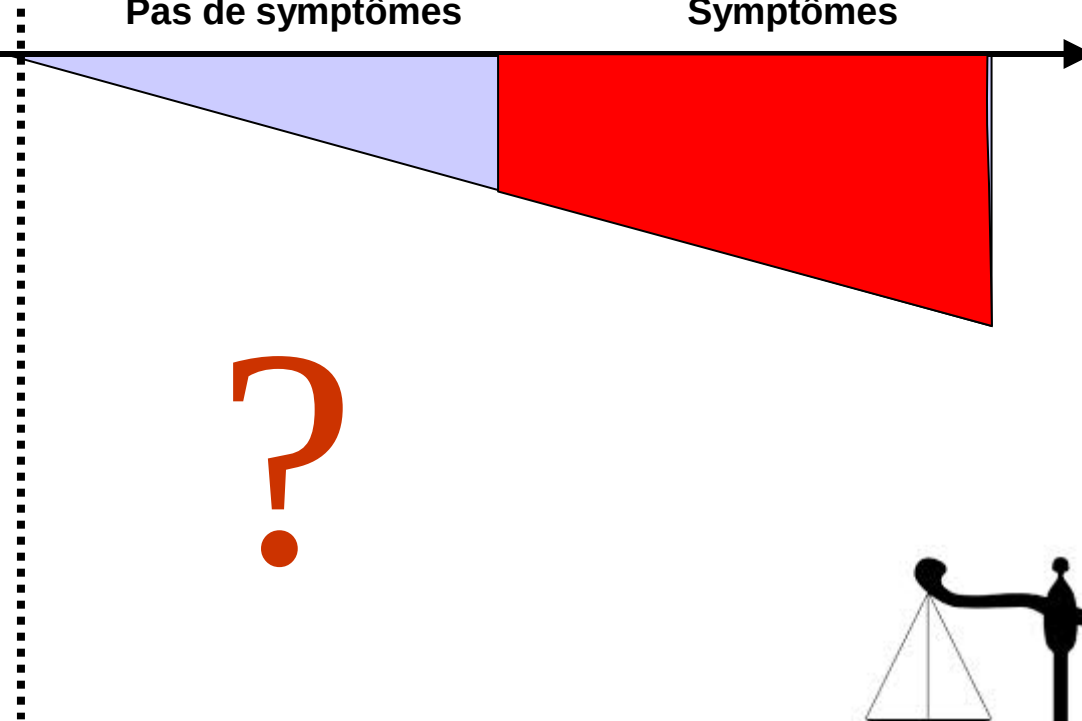
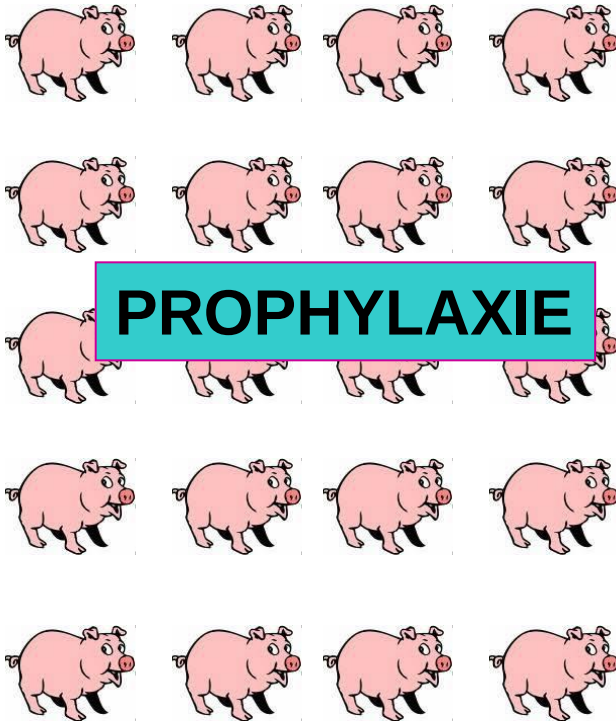
Santé

Déclenchement
de la
maladie

Maladie

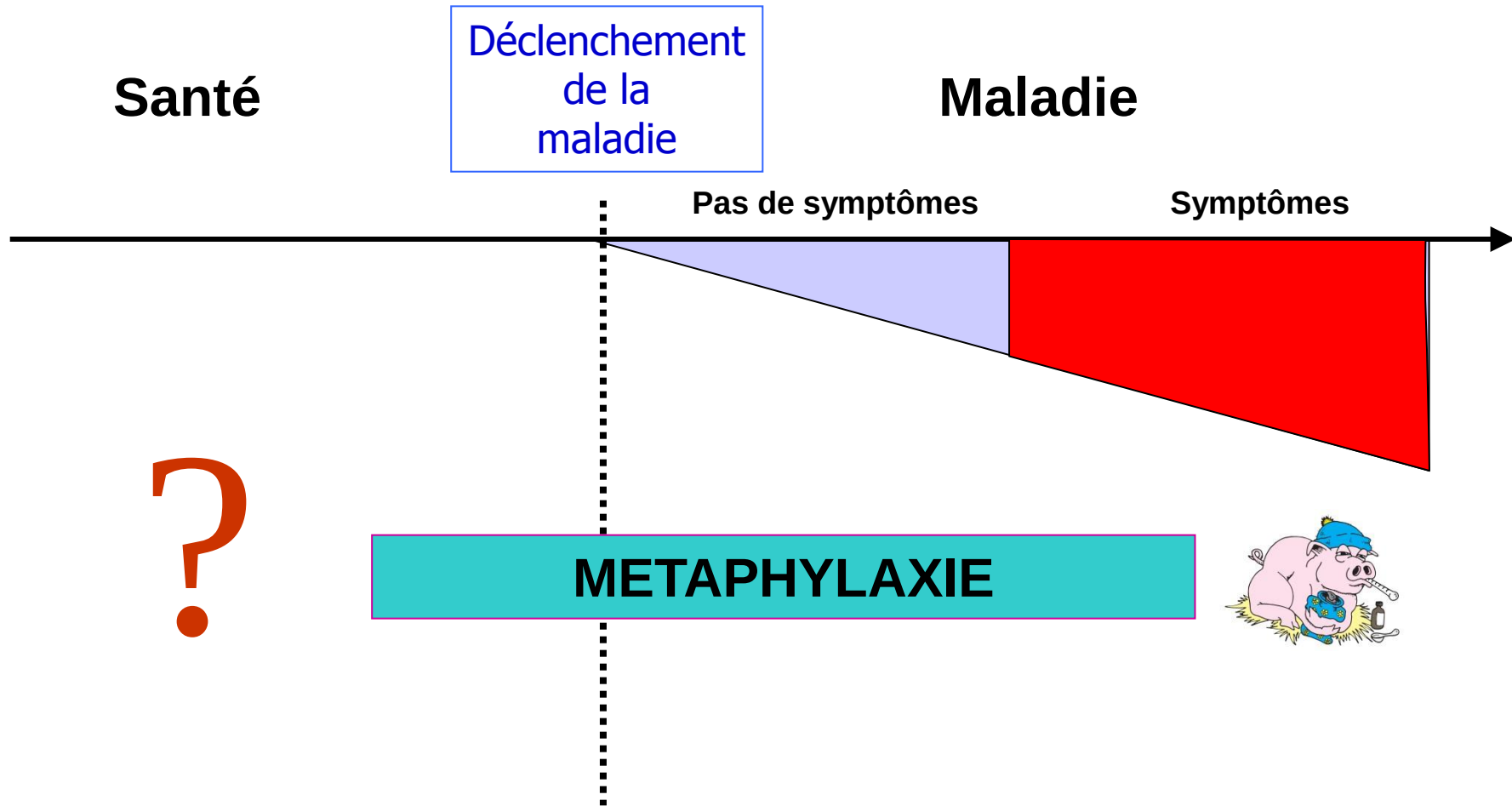
Pas de symptômes

Symptômes

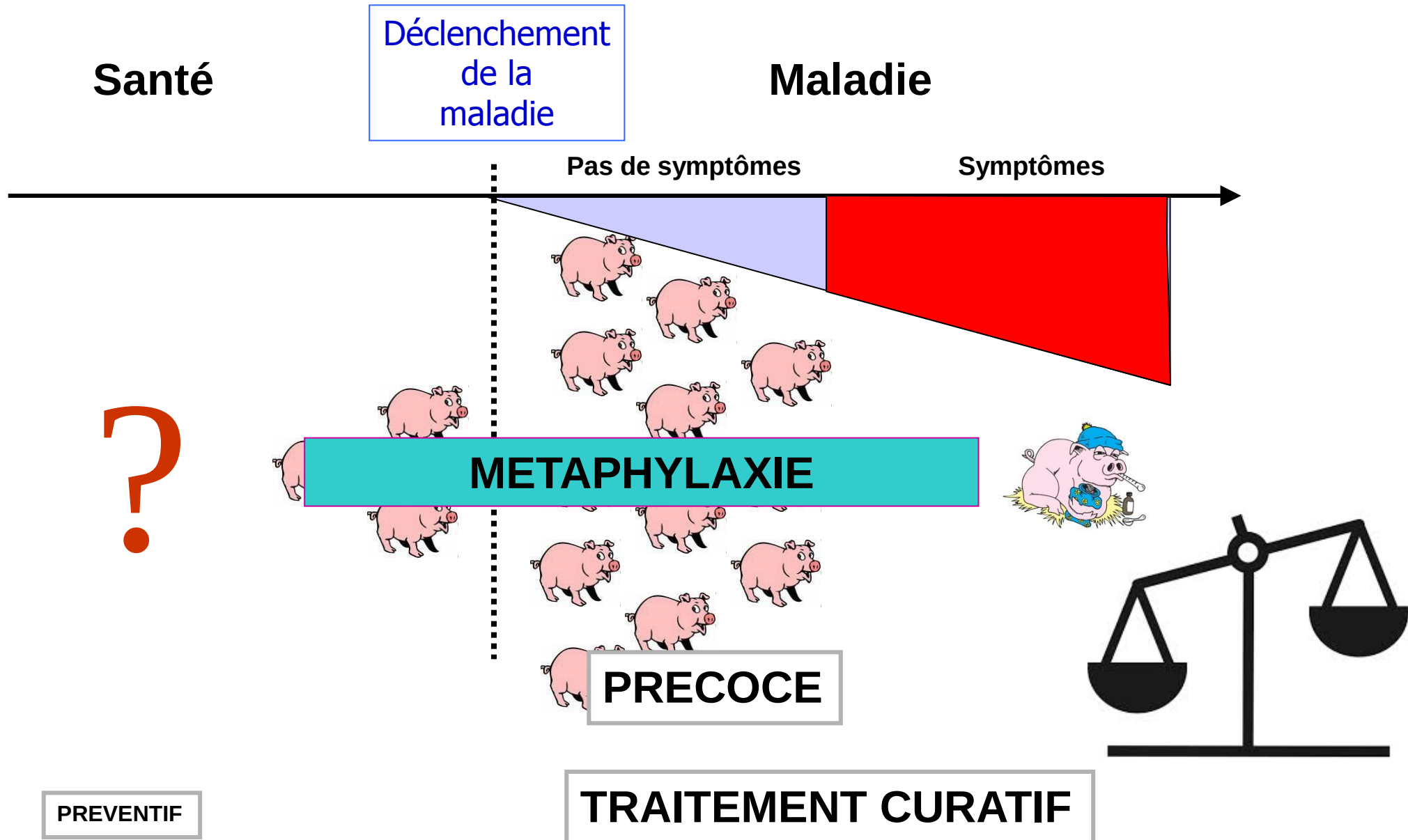


PREVENTIF

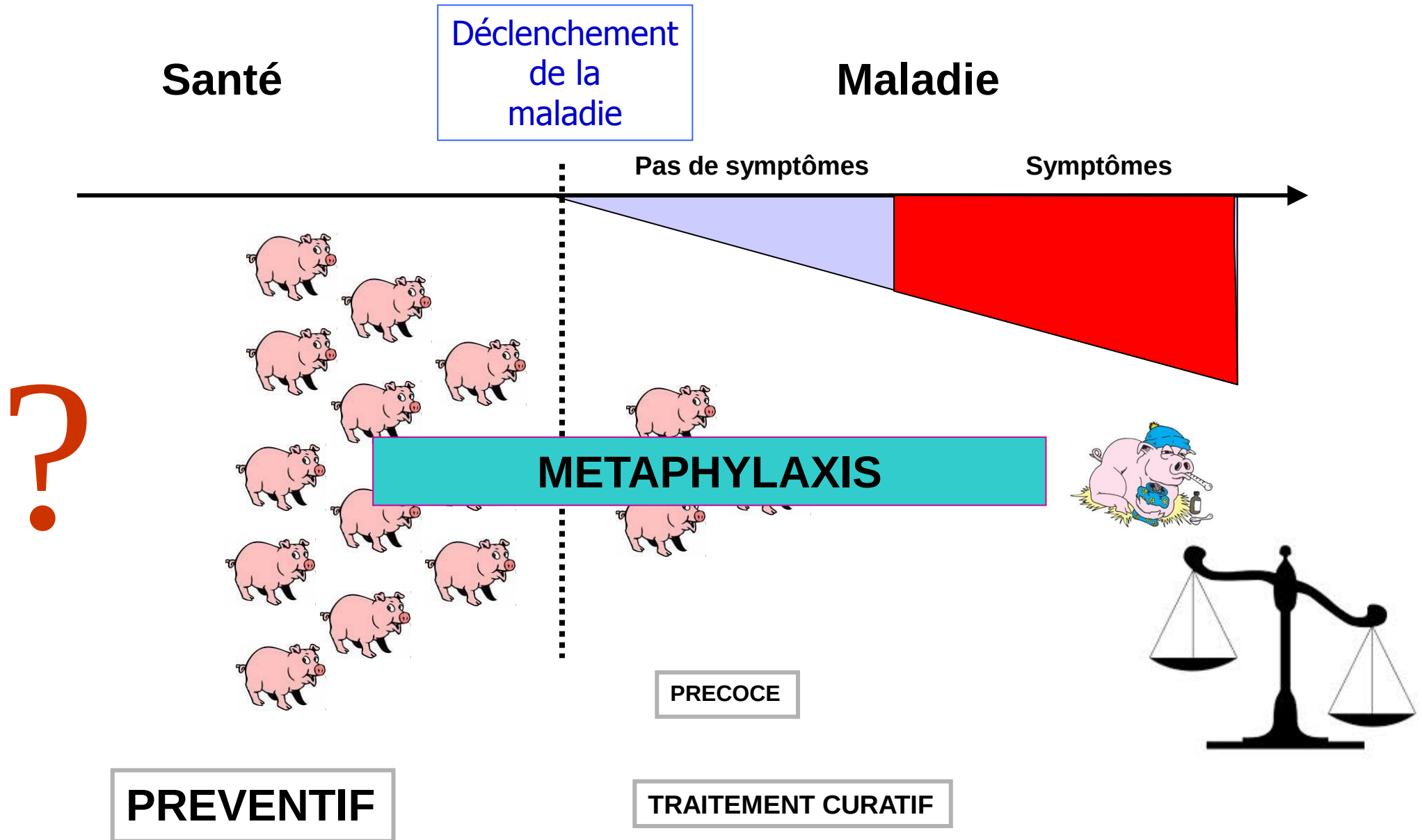
Evolution dans le temps de l'infection bactérienne



Evolution dans le temps de l'infection bactérienne



Evolution dans le temps de l'infection bactérienne



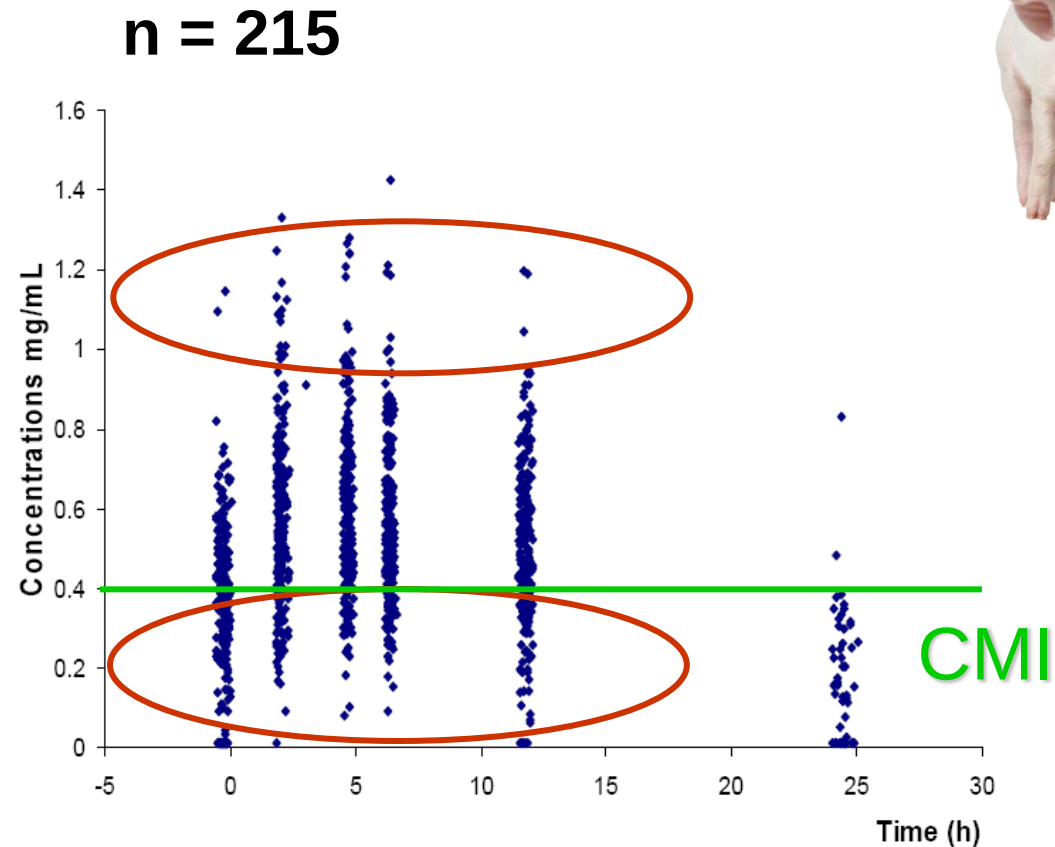
Stratégies en lien avec l'antibiothérapie

1. Optimiser les doses et les durées des traitements
 1. Vite, fort, pas longtemps
 2. Intervenir le plus précocement possible
 3. Cibler les animaux traités
2. Optimiser les modalités de distribution des antibiotiques

Problèmes liés à la distribution collective par voie orale

Très grande variabilité des concentrations sanguines

Doxycycline



- **La dose qui devrait être administrée au groupe dépend de la variabilité inter-individuelle**

Problèmes liés à la distribution collective par voie orale

Très grande variabilité des concentrations sanguines

Exposure variability of fosfomycin administered to pigs in food or water:
Impact of social rank



Alejandro L. Soraci^{a,*}, Fabián Amanto^b, María O. Tapia^a, Eulalia de la Torre^a, Pierre-Louis Toutain^c

Research in Veterinary Science 96 (2014) 153–159

AB dans l'aliment

AB dans l'eau de
boisson

- **Enjeux déterminants de l'optimisation des systèmes de distribution des antibiotiques**

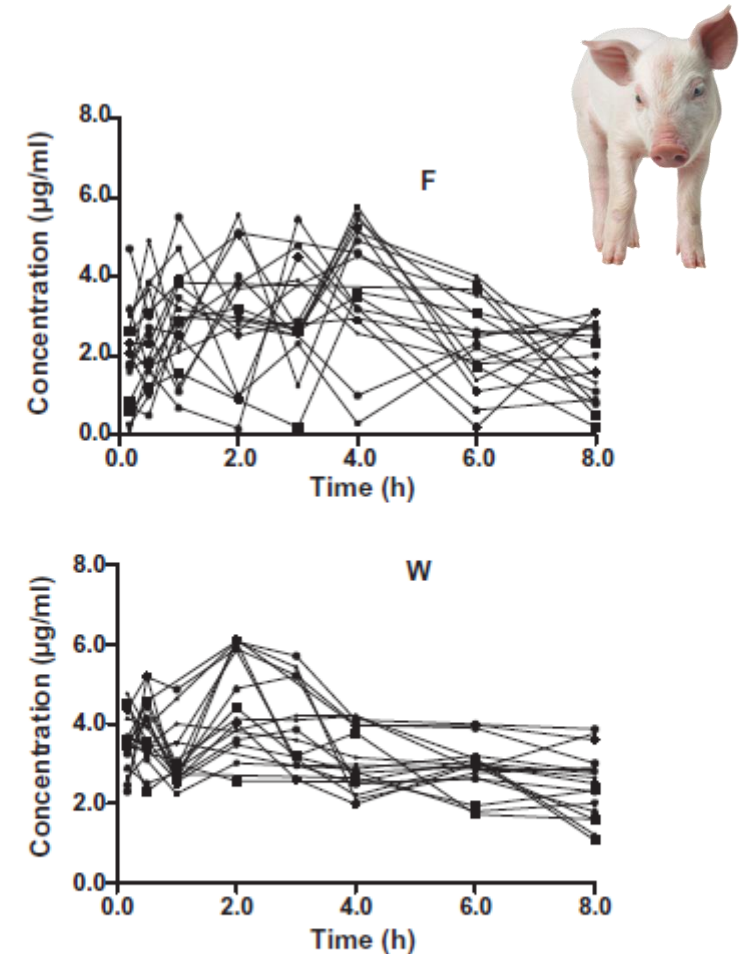


Fig. 4. Plasma concentrations of fosfomycin obtained after fosfomycin administration at a dose of 20 mg/kg in the food (F) or water (W) (groups F & W) for 36 pigs under farm conditions ($n = 18$ per group).

Stratégies en lien avec l'antibiothérapie

1. Optimiser les doses et les durées des traitements
 1. Vite, fort, pas longtemps
 2. Intervenir le plus précocement possible
 3. Cibler les animaux traités
2. Optimiser les modalités de distribution des antibiotiques
3. Prendre en compte le devenir de l'antibiotique dans les effluents et l'environnement

Vitesse de dégradation des antibiotiques dans le fumier, lisier et sols

Antibiotiques	matrices	Dégradation %	Jours
Chlortétracycline	Fumier bovin	24	84
Tétracyclines	Porc fumier	50	48
Oxytétracycline	Sol+contam fumier	0	180
Oxytétracycline	Sédiment, aérobiose	50	43
TMP	lisier	50	22-41
Sulfamides	Fumier/lisier	0	28
Aminoglycosides	fumier	0	30
Tylosine	Lisier porc aérobie	50	2
Bacitracine	Sable fèces bovin	77	30
Enrofloxacin	Fumier bovin	<1	56

Circuit des antibiotiques, des pathogènes zoonotiques et des gènes de résistance: temps de résidence aux différentes étapes



Ex: Les quinolones se retrouvent dans les végétaux

