

Antibiothérapie raisonnée.

Des défis pour l'antibiothérapie en élevage

Alain Bousquet-Mélou

*UMR INRA ENVT InTheRes
Innovations thérapeutiques et résistances*



Oniris – Nantes – 30 Octobre 2019

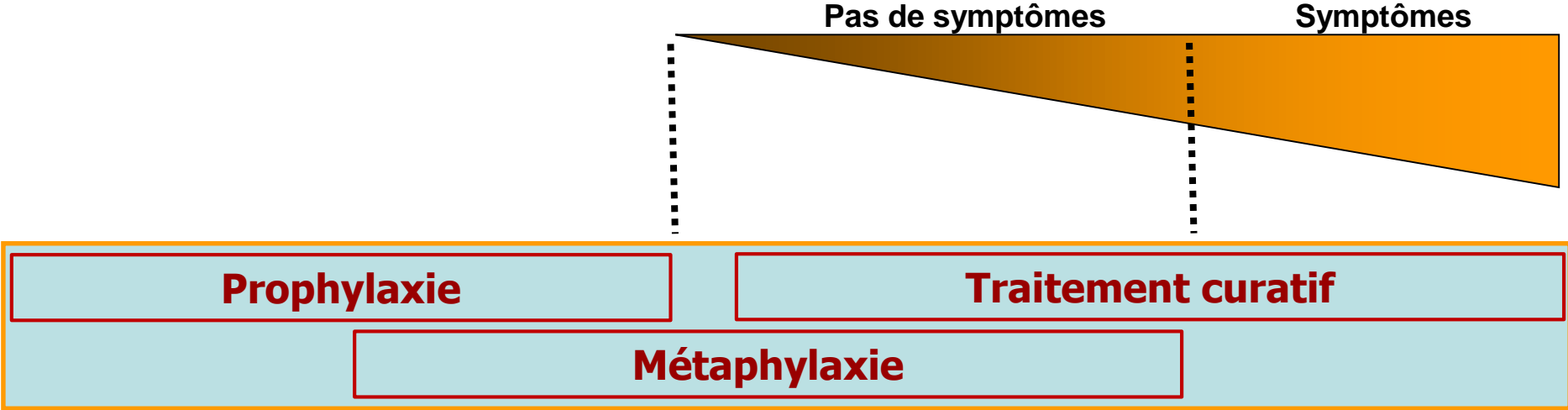
Traitements précoces et métaphyplaxie

Les traitements collectifs par voie orale

L'exposition de l'environnement

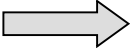
Des charges bactériennes différentes selon le moment d'intervention au cours de l'infection

Maladie

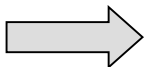


Charge bactérienne (site infectieux)

Non



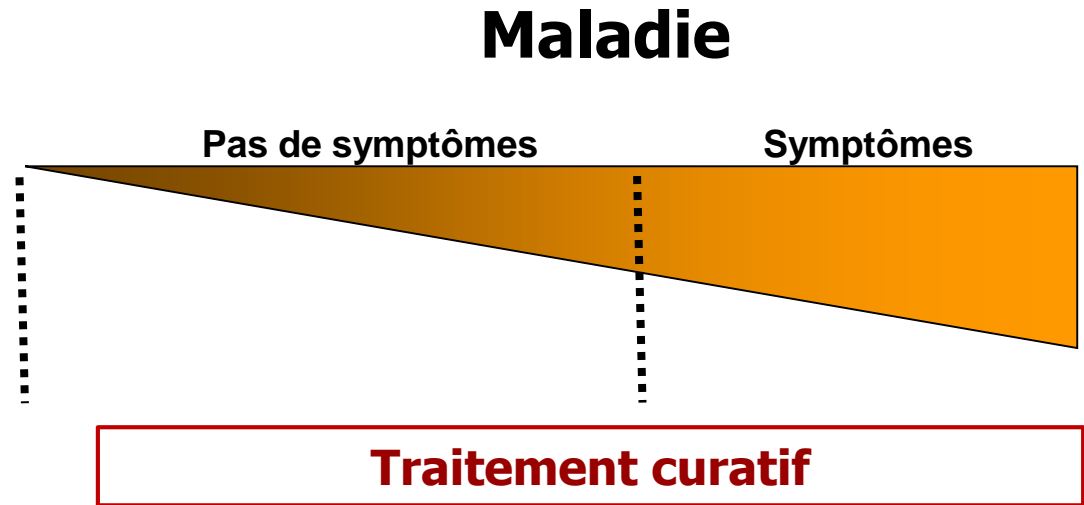
Faible



Forte

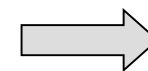
Les antibiotiques sont plus efficaces face à des charges bactériennes faibles

A dose identique, le traitement précoce est plus performant en termes de guérison clinique et bactériologique



Charge bactérienne (site infectieux)

Faible



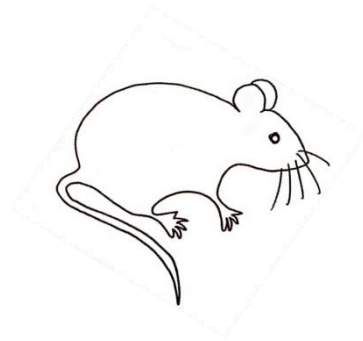
Forte

Les performances des antibiothérapies précoces

Traitements précoces *versus* tardifs (conventionnels)

Modèles Rongeurs

Fluoroquinolone



Veterinary Microbiology 148 (2011) 292–297

Contents lists available at ScienceDirect

Veterinary Microbiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vetmic

ELSEVIER

Research article

Impact of early versus later fluoroquinolone treatment on the clinical; microbiological and resistance outcomes in a mouse-lung model of *Pasteurella multocida* infection

Aude A. Ferran, Pierre-Louis Toutain, Alain Bousquet-Mélou*

UMR181 Physiopathologie et Toxicologie Expérimentales, INRA, ENVT, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, 23 chemin des Capelles, BP 87 614, 31076 Toulouse Cedex 3, France

Céphalosporine

PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

Infection-stage adjusted dose of beta-lactams for parsimonious and efficient antibiotic treatments: A *Pasteurella multocida* experimental pneumonia in mice

Maleck V. Vasseur, Marlene Z. Lacroix, Pierre-Louis Toutain, Alain Bousquet-Melou, Aude A. Ferran*

Toxalim (Research Centre in Food Toxicology), Université de Toulouse, INRA, ENVT, INP-Purpan, UPS, Toulouse, France

Traitements précoces *versus* tardifs (conventionnels)

Modèle veau

Fluoroquinolone

Impact of Timing and Dosage of a Fluoroquinolone Treatment on the Microbiological, Pathological, and Clinical Outcomes of Calves Challenged with *Mannheimia haemolytica*

Guillaume Lhermie^{1,2,3}, Aude A. Ferran^{2,4}, Sébastien Assié^{3,5}, Hervé Cassard², Farid El Garch¹, Marc Schneider¹, Frédérique Woerhly¹, Diane Pacalin^{2†}, Maxence Delverdier^{2,6}, Alain Bousquet-Mélou^{2,4} and Gilles Meyer^{2,6*}

¹ Vetoquinol Global Drug Development, Lure, France, ² Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, Institut National Polytechnique de Toulouse, Université de Toulouse, Toulouse, France, ³ LUNAM Université, Oniris, UMR BioEPA, Nantes, France, ⁴ Institut National de la Recherche Agronomique, UMR1331 ToxAlim, Toulouse, France, ⁵ Institut National de la Recherche Agronomique, UMR1300 BioEPA, Nantes, France, ⁶ Institut National de la Recherche Agronomique, UMR1225 IHAP, Toulouse, France



- **Intratracheal challenge:** $4 \cdot 10^7$ CFU of *M. haemolytica* A1

Control

E2

Early

Marbofloxacin 3 h
post inoculation

2 mg/kg, IM

L2

Late

Marbofloxacin 36 h
post inoculation

2 mg/kg, IM

L10

Late

Marbofloxacin 36 h
post inoculation

10 mg/kg, IM

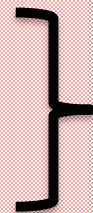
Outcomes

1. Bacterial burden (PCR) in lungs on bronchoalveolar lavages

2.a. Clinical signs

2.b. Rectal temperature

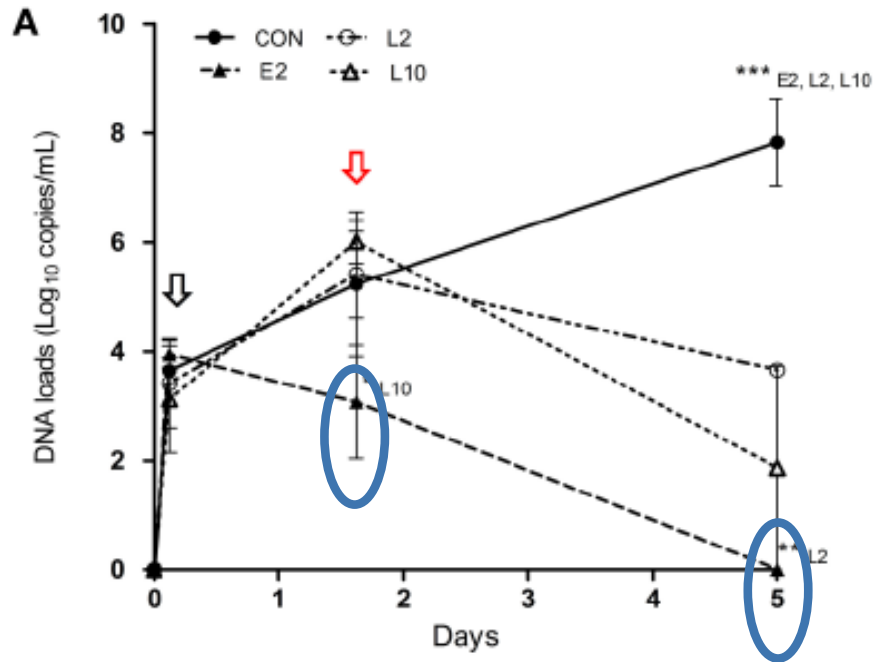
2.c. Pulmonary lesions



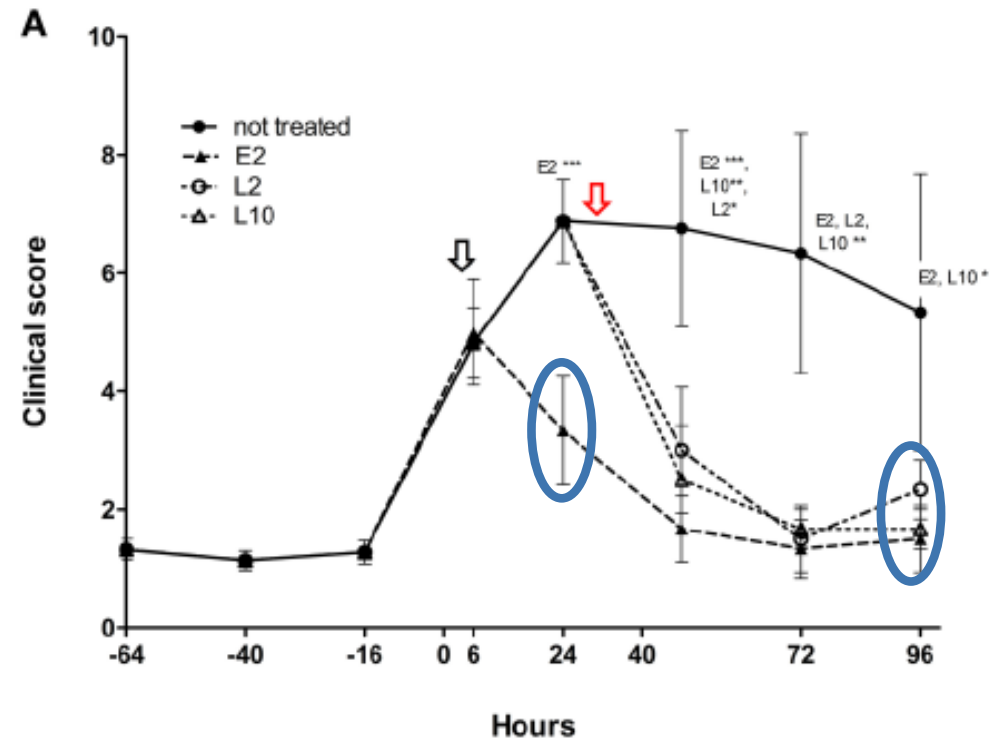
Clinical cure



Bactériologie



Clinique

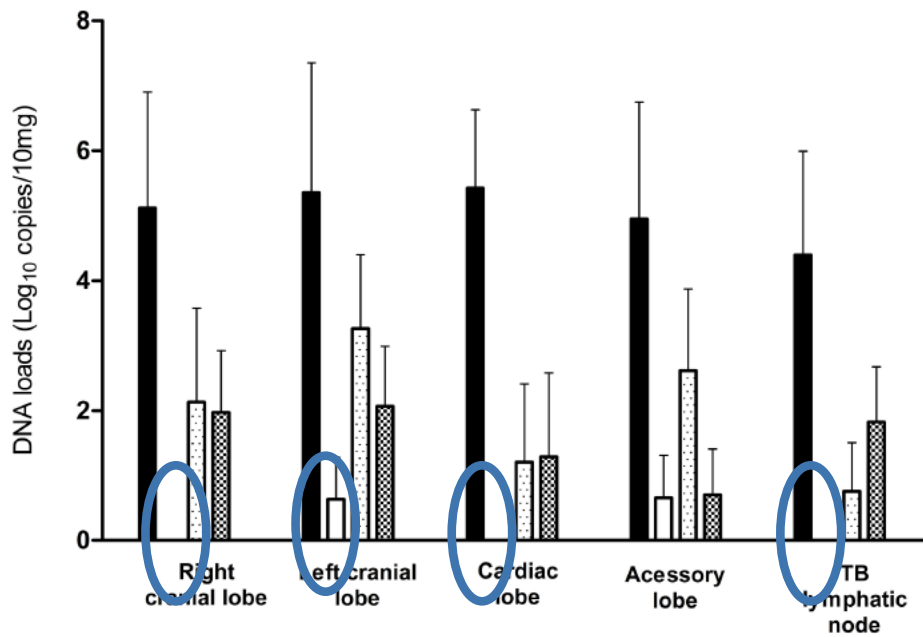




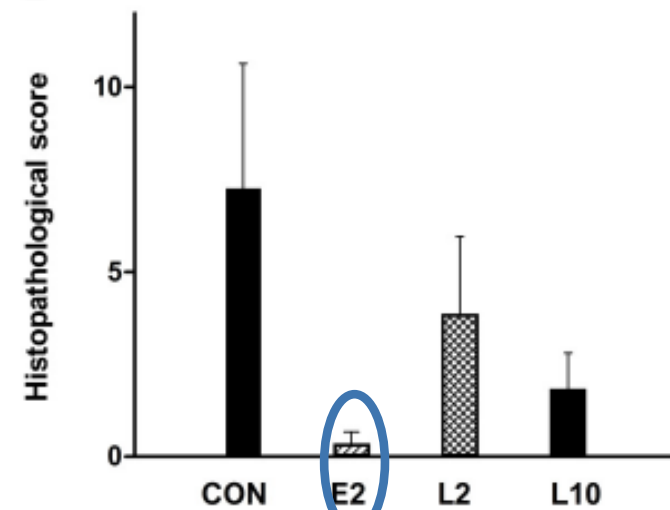
Bactériologie

E2

Histopathologie



F



Traitements précoces *versus* tardifs (conventionnels)

Et la flore digestive ?



Low or High Doses of Cefquinome Targeting Low or High Bacterial Inocula Cure *Klebsiella pneumoniae* Lung Infections but Differentially Impact the Levels of Antibiotic Resistance in Fecal Flora

Maleck V. Vasseur,^{a,b,c} Michel Laurentie,^c Jean-Guy Rolland,^c Agnès Perrin-Guyomard,^c Jérôme Henri,^c Aude A. Ferran,^{a,b} Pierre-Louis Toutain,^{a,b} Alain Bousquet-Mélou^{a,b}

INRA, UMR1331 TOXALIM, Toulouse, France^a; Université de Toulouse, INPT, ENVT, EIP, UPS, Toulouse, France^b; Anses, Laboratoire de Fougères, Fougères, France^c

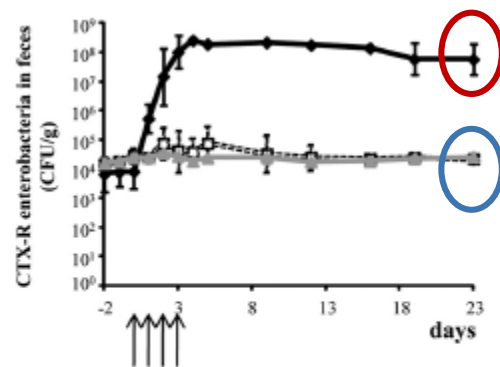


FIG 2 Impact of the different cefquinome dosage regimens on cefotaxime-resistant *Enterobacteriaceae* in the fecal flora of rats before, during, and after treatment. ♦, Patent-phase-adjusted dose (50 mg/kg of body weight); □, prepatent-phase-adjusted dose (5 mg/kg); Δ, control untreated group. Data are means ± standard deviations (SDs). The arrows indicate the days of antibiotic administration.

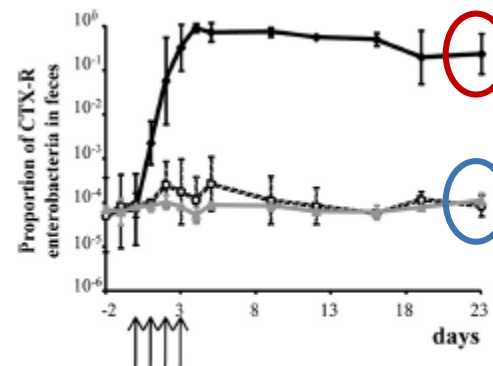


FIG 3 Impact of the different cefquinome dosage regimens on the proportion of cefotaxime-resistant *Enterobacteriaceae* in the fecal flora of rats before, during, and after treatment. ♦, Patent-phase-adjusted dose (50 mg/kg); □, prepatent-phase-adjusted dose (5 mg/kg); Δ, control untreated group. Data are means ± SDs. The arrows indicate the days of antibiotic administration.

Dose / Gros inoculum

Dose / Petit inoculum

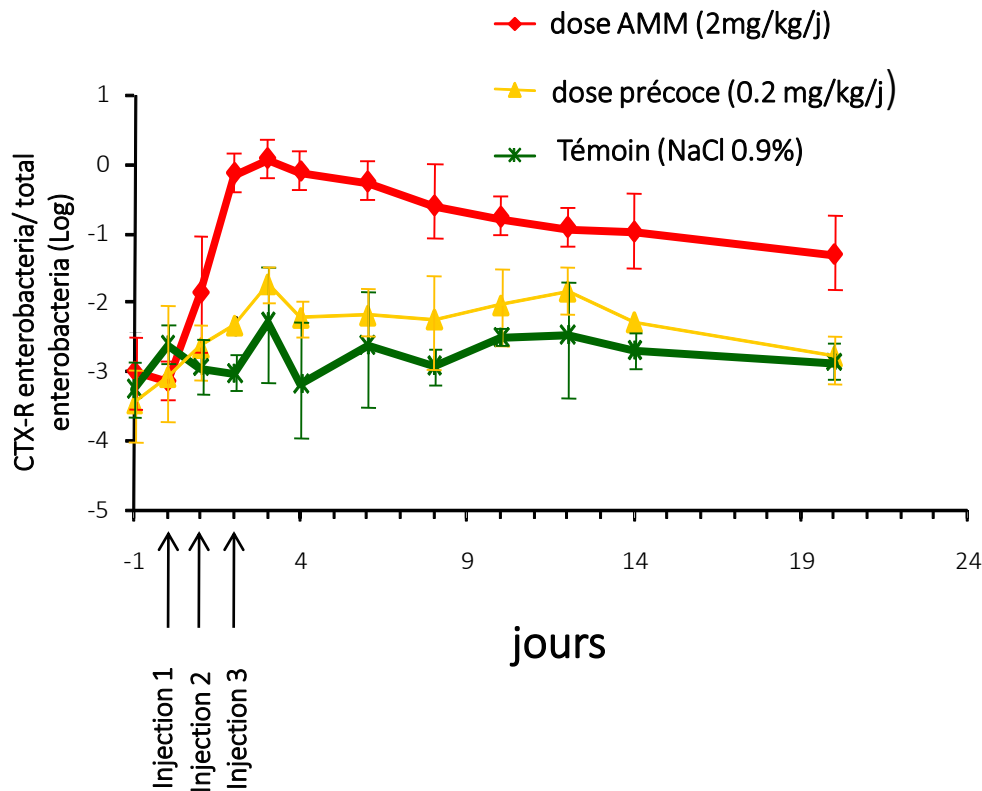
=

Témoin

Sélection / amplification
Entérobactéries
porteuses
de BLSE

Traitements précoces *versus* tardifs (conventionnels)

Et la flore digestive ?



Vasseur M., Thèse d'université, 2014

Impact de 2 doses de **CEFQUINOME** (0.2 et 2 mg/kg/j) sur la sélection d'entérobactéries productrices de BLSE

La métaphylaxie est-elle un traitement précoce pour tous ?

REGULATION (EU) 2019/6 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL
of 11 December 2018
on veterinary medicinal products and repealing Directive 2001/82/EC
(Text with EEA relevance)

Phylaxie = Protection

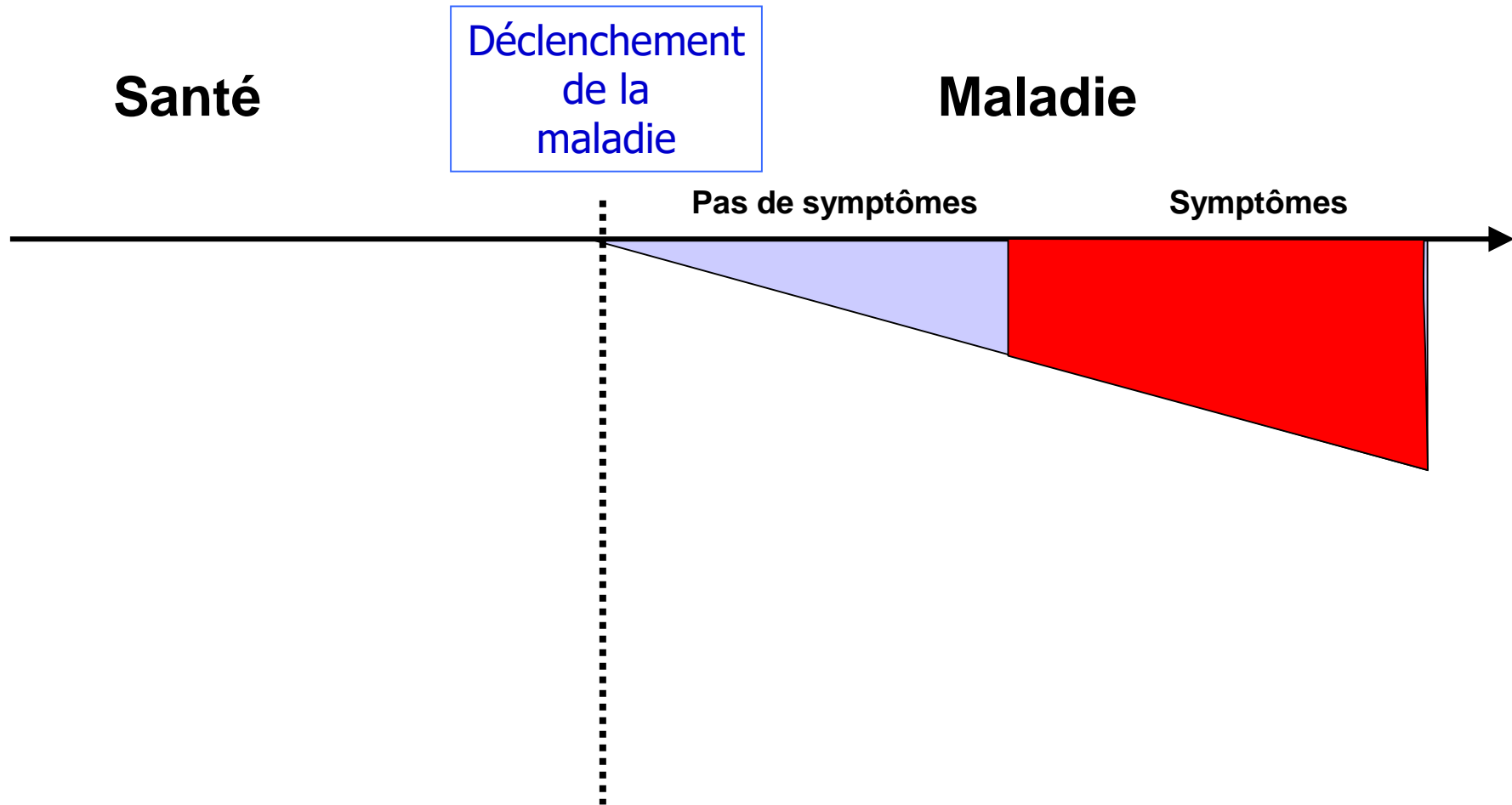
Metaphylaxis

- means the administration of a medicinal product to a **group of animals** after a diagnosis of clinical disease in part of the group has been established, with the aim of treating the clinically sick animals and controlling the spread of the disease to animals in close contact and at risk and which may already be subclinically infected.

Prophylaxis

- means the administration of a medicinal product to an animal or group of animals before clinical signs of a disease, in order to prevent the occurrence of disease or infection;

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

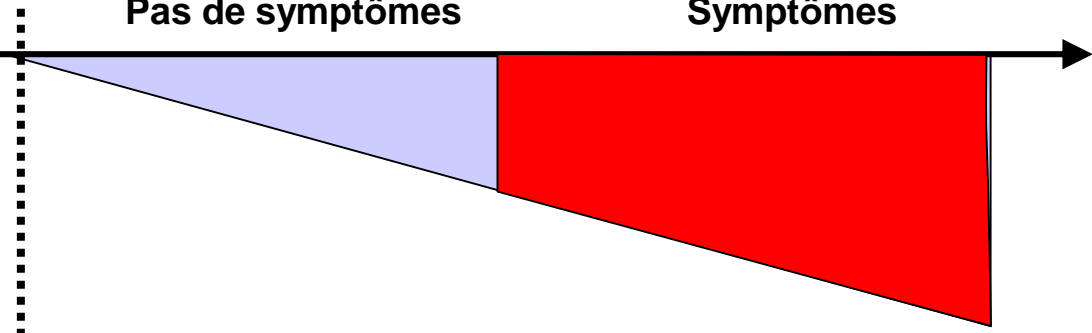
Santé

Déclenchement
de la
maladie

Maladie

Pas de symptômes

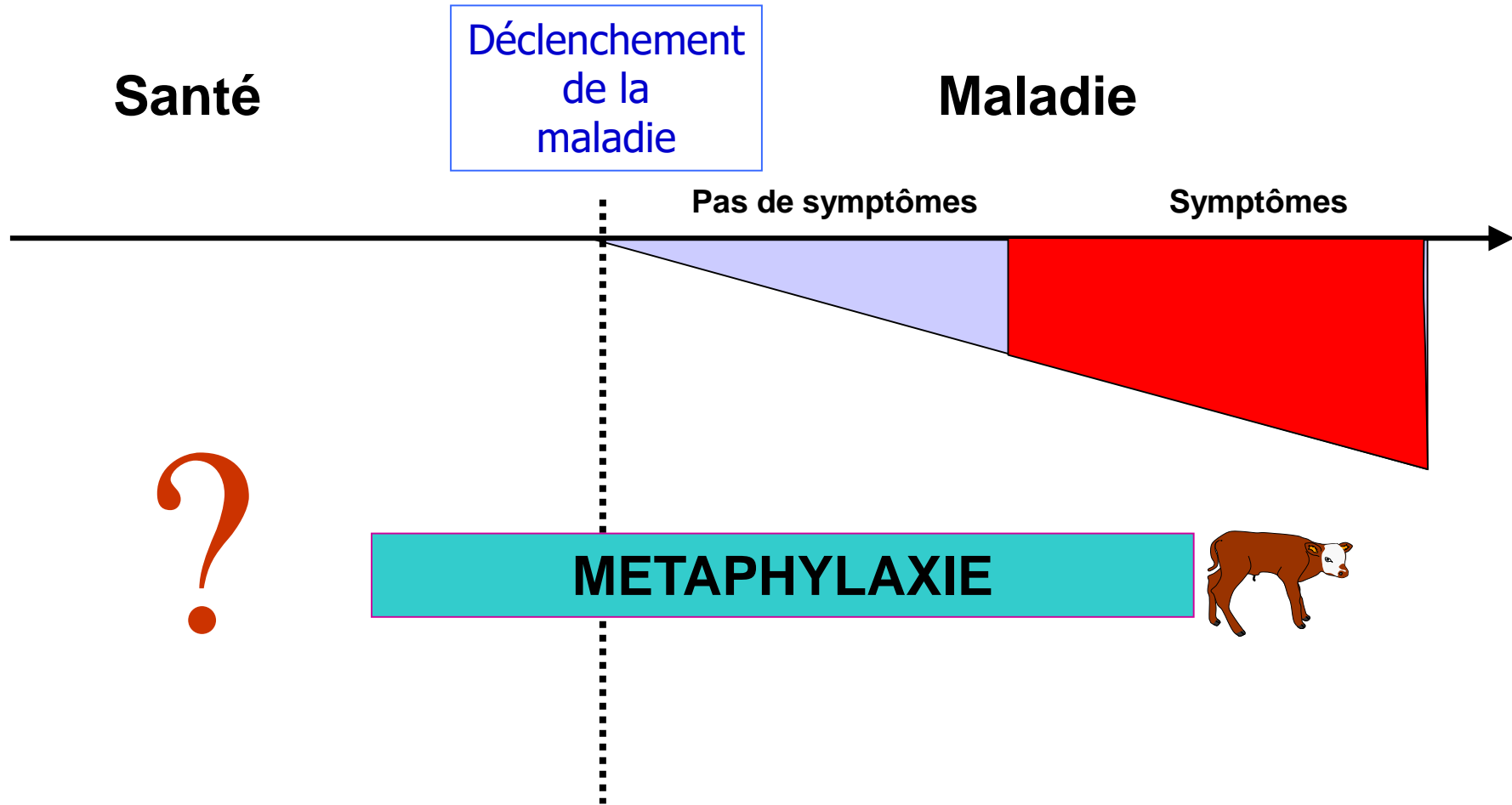
Symptômes



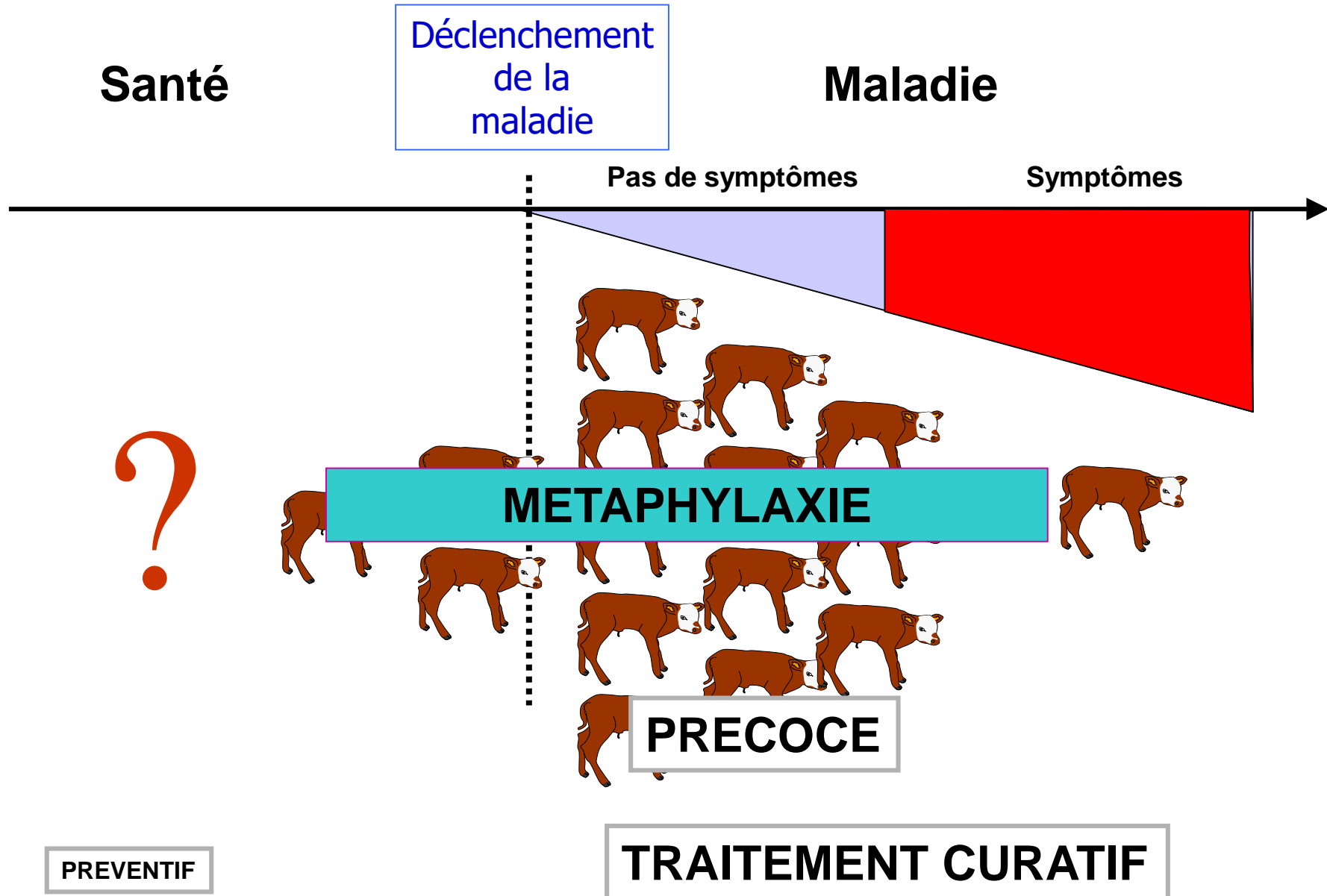
PROPHYLAXIE

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

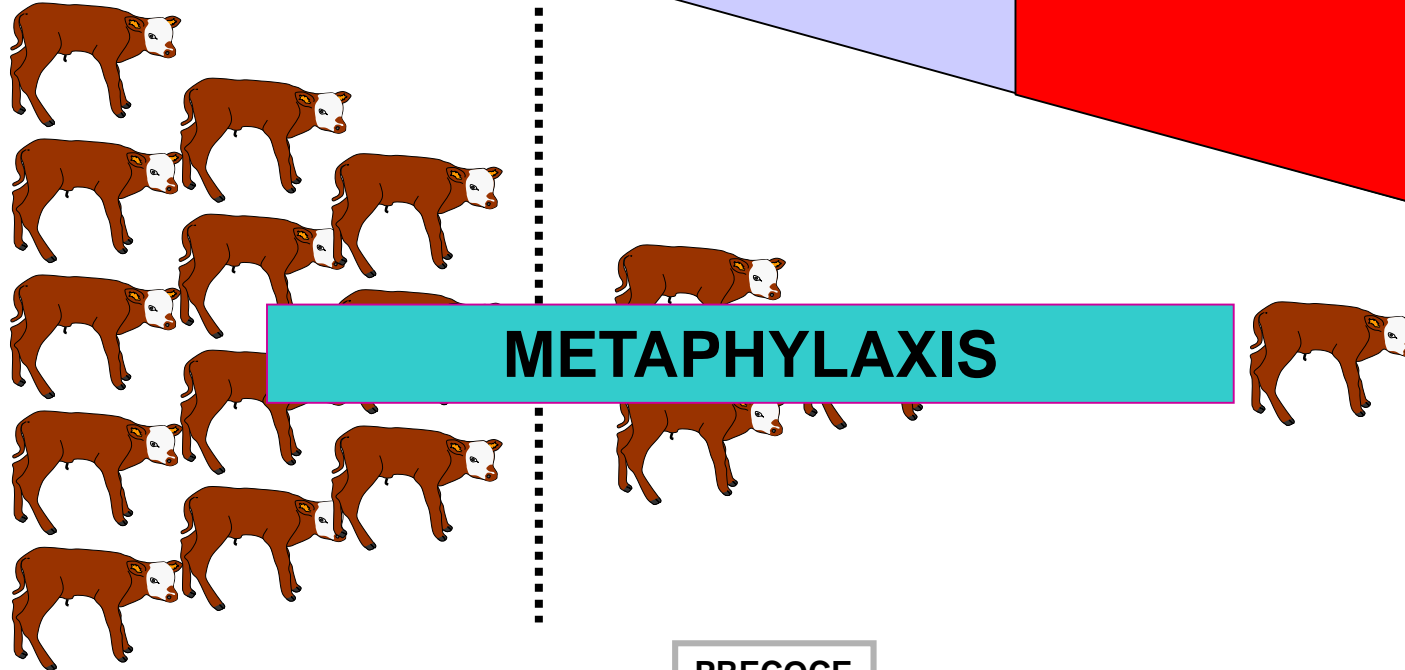
Santé

Déclenchement
de la
maladie

Maladie

Pas de symptômes

Symptômes



METAPHYLAXIS

PRECOCE

PREVENTIF

TRAITEMENT CURATIF

Evolution dans le temps de l'infection bactérienne

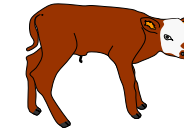
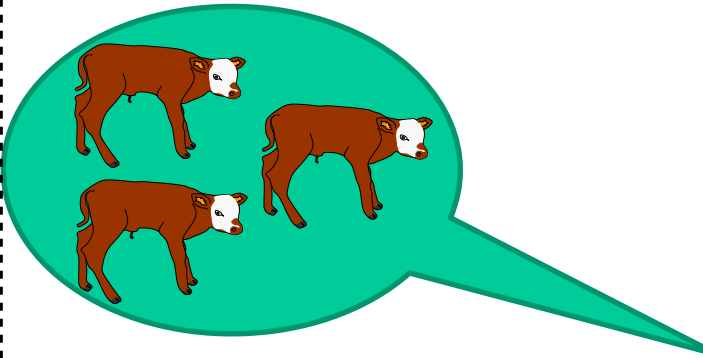
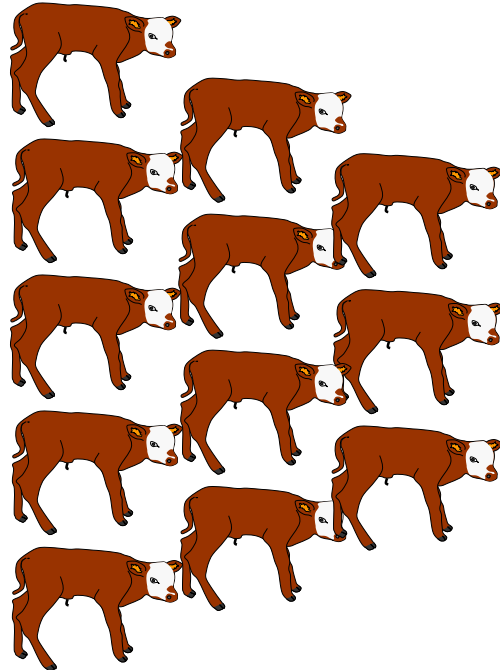
Santé

Déclenchement
de la
maladie

Maladie

Pas de symptômes

Symptômes



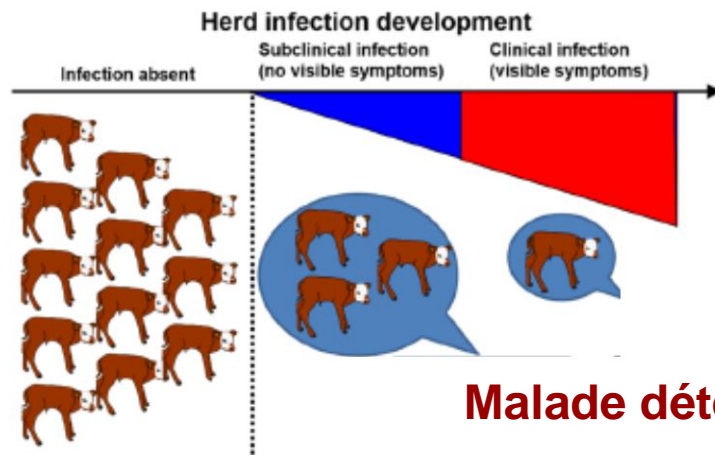
PRECOCE

Peut-on détecter
les "malades précoces" ?

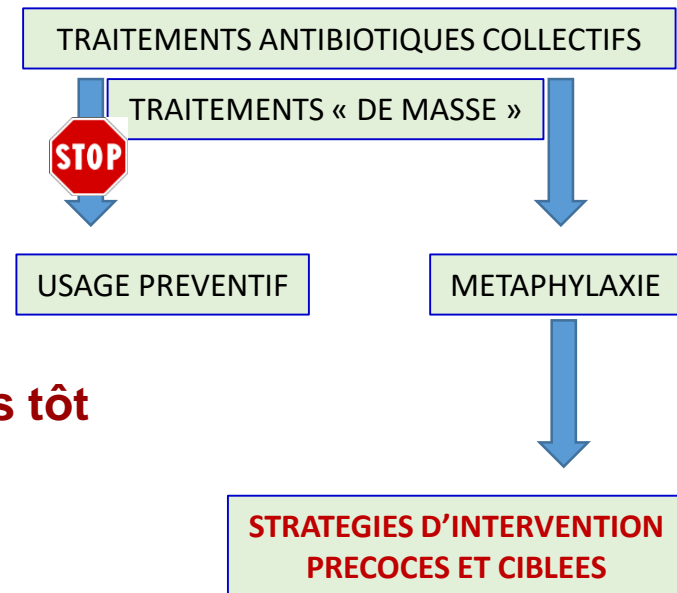
PREVENTIF

TRAITEMENT CURATIF

De la métaphylaxie vers une thérapeutique précoce et ciblée



Malade détecté plus tôt



- Préparer l'arrêt des antibiotiques en prévention
- De la métaphylaxie vers une thérapeutique de précision : **précoce et ciblée**

Les technologies de l'élevage de précision au service d'une thérapeutique ciblée et optimisée

De la métaphylaxie vers une thérapeutique précoce et ciblée

- **LES OUTILS DE L'ELEVAGE DE PRECISION (PLF)** : **bio-monitoring** individuel / **RFID** / systèmes embarqués / objets connectés / **vidéos**
- **INTELLIGENCE ARTIFICIELLE** : algorithmes d'apprentissage (supervisé, par renforcement)



DETECTION PRECOCE
DES MALADIES



REDUIRE LE NOMBRE
D'ANIMAUX TRAITES

Projet PigletDetect

Détection précoce de maladies

 Institut technique : IFIP

 Equipementier : ASSERVA

 Protocole

 Porcelets en post-sevrage (puce RFID) / Cases avec nourrisseurs/abreuvoirs connectés

 Mesures individuelles des **consommations d'eau**, d'**aliment** et du **poids** sur 30 jours

 Suivi individuel du statut sanitaire (diarrhée / pas de diarrhée)

 **But : algorithme permettant prédire la survenue à 1 jour (2 jours) d'une diarrhée à partir des comportements dipsique/ alimentaire et du poids**

 **IA : Apprentissage supervisé**



Process

- ① The Reader transfers energy to the antenna which in turn emits electromagnetic waves through the air to the ear tag.
- ② The RFID ear tag uses the energy (electromagnetic waves) to return a signal in form of the information saved to the transponder chip to the antenna.
- ③ The antenna / reader, which received the ear tag transponder response, processes the information accordingly with its IT system (back end).



Projet E-BroilerTrack

Indicateurs de « bien-être » et détection précoce de maladies



CASDAR

- Institut technique : ITAVI / UMR BOA
- Quantifier automatiquement des indicateurs de bien-être : images et sons
- Détecter précocement une maladie



Projet E-BroilerTrack

- Déplacements individuels : vitesse, distance parcourue
- Temps passé à boire
- Temps passé sur un perchoir
- **But : mesure automatique d'indicateurs de bien-être**
- **IA : Apprentissage supervisé**



De la métaphylaxie vers une thérapeutique précoce et ciblée

Réduction et optimisation de l'usage des antibiotiques en élevage

De la métaphylaxie vers une thérapeutique de précision

- **Elevage de précision** : **bio-monitoring** individuel / **RFID** / systèmes embarqués / objets connectés / **vidéos**
- **Intelligence artificielle** : **algorithmes d'apprentissage**

DETECTION PRECOCE
DES MALADIES

REDUIRE LE NOMBRE
D'ANIMAUX TRAITES

RATIONALISER LES DOSES LORS
DE DISTRIBUTION COLLECTIVE

- **Indicateurs de bien-être** / **Détection précoce** des altérations de l'état de santé
- **Stratégies d'interventions ciblées** sur des groupes réduits, voire individualisées
- **Traitements collectifs *via* eau de boisson** : variabilité individuelle doses ingérées et expositions sanguines

La métaphyplaxie et les traitements précoces

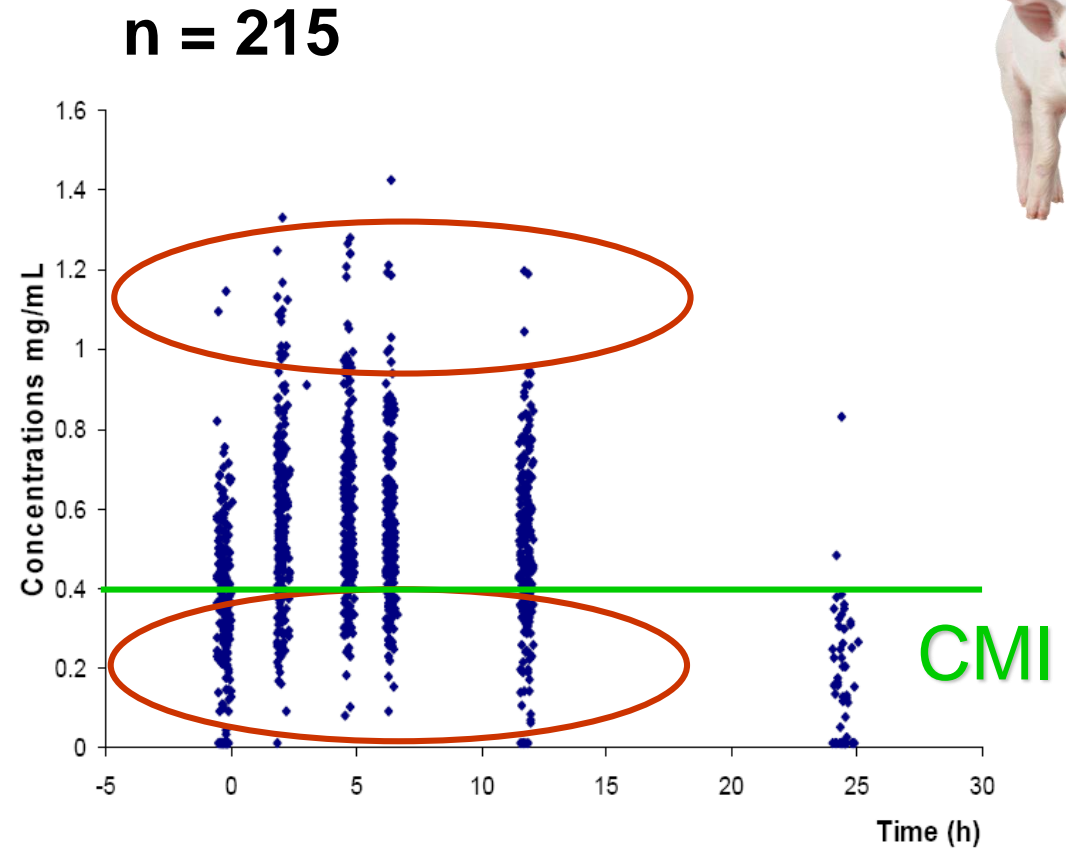
Les traitements collectifs par voie orale

L'exposition de l'environnement

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**

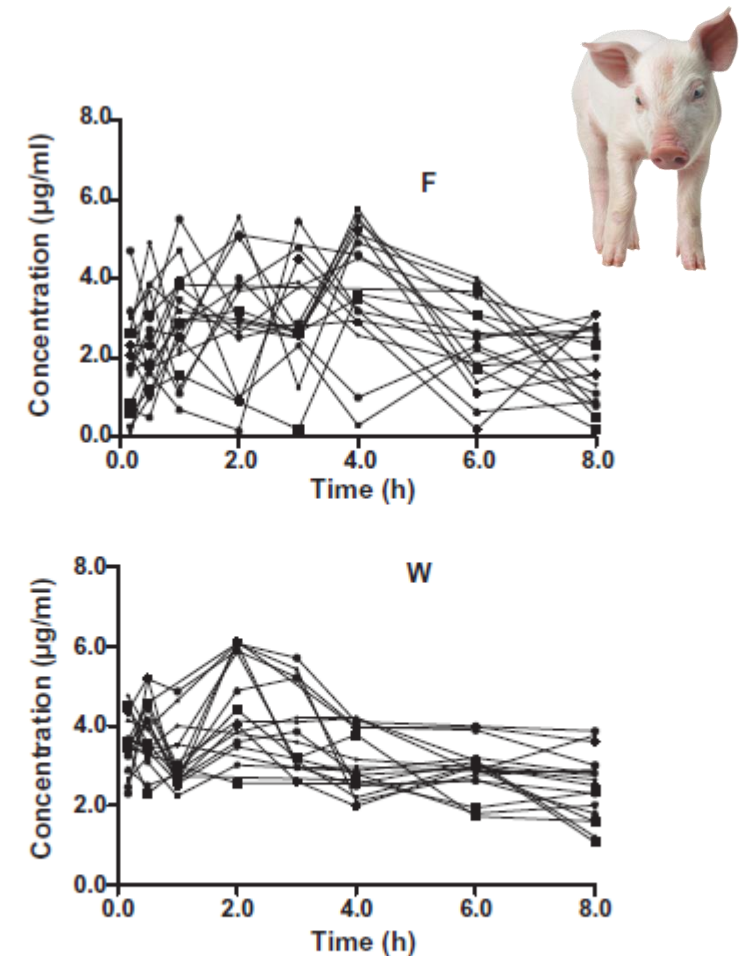


Fig. 4. Plasma concentrations of fosfomycin obtained after fosfomycin administration at a dose of 20 mg/kg in the food (F) or water (W) (groups F & W) for 36 pigs under farm conditions ($n = 18$ per group).

Problèmes liés à la distribution collective par voie orale

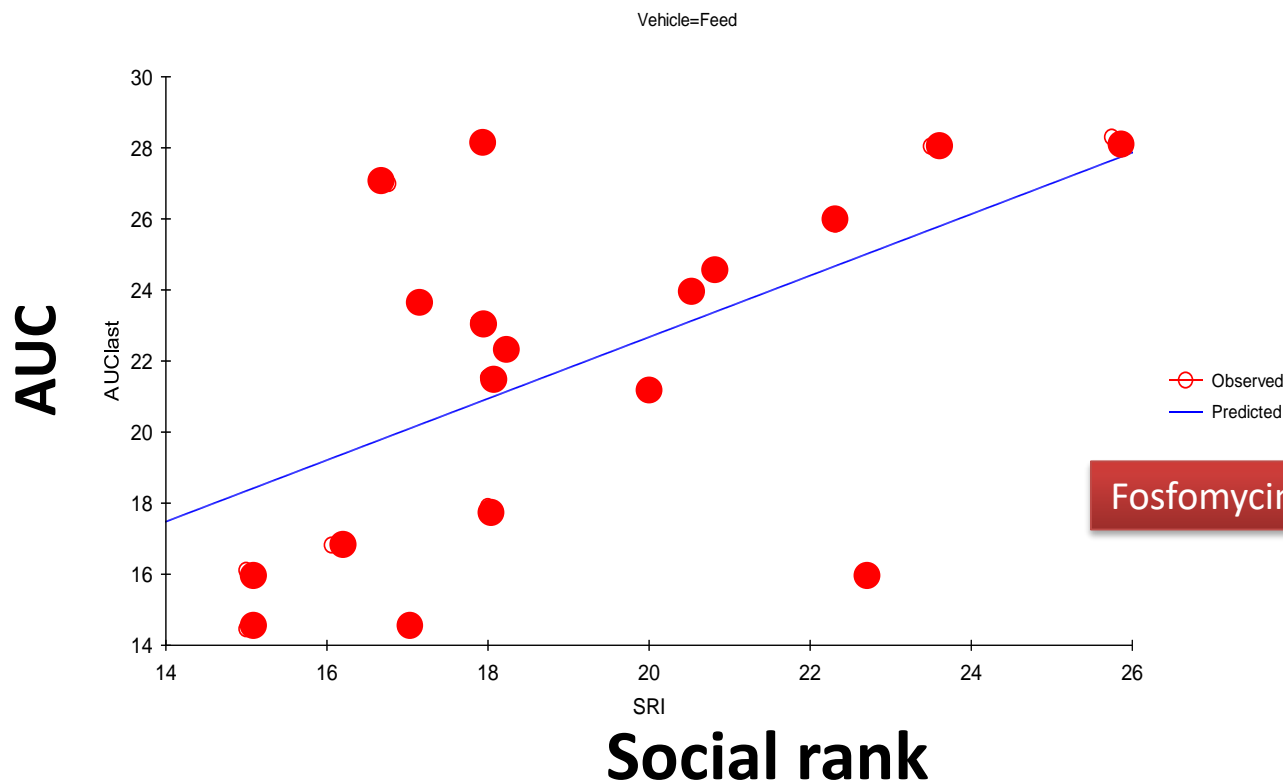
Très grande variabilité des concentrations sanguines

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



Soraci et al 2014 :Research Vet Science

Problèmes liés à la distribution collective par voie orale

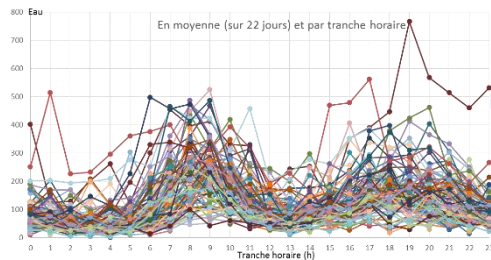
Réduction et optimisation de l'usage des antibiotiques en élevage De la métaphylaxie vers une thérapeutique de précision

- **Elevage de précision** : **bio-monitoring** individuel / **RFID** / systèmes embarqués / objets connectés / **vidéos**
- **Intelligence artificielle** : **algorithmes d'apprentissage**

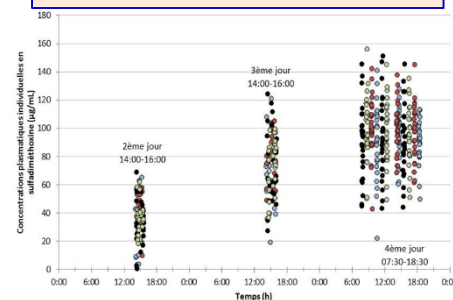
RATIONALISER LES DOSES LORS
DE DISTRIBUTION COLLECTIVE

- **Traitements collectifs via eau de boisson** : variabilité individuelle doses ingérées et expositions sanguines

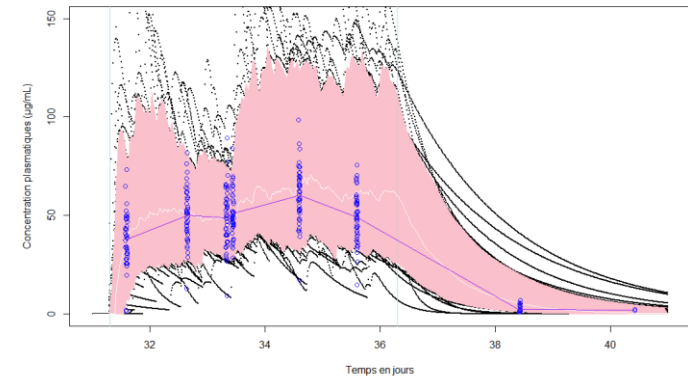
Consommation d'eau



Antibiotique dans le sang

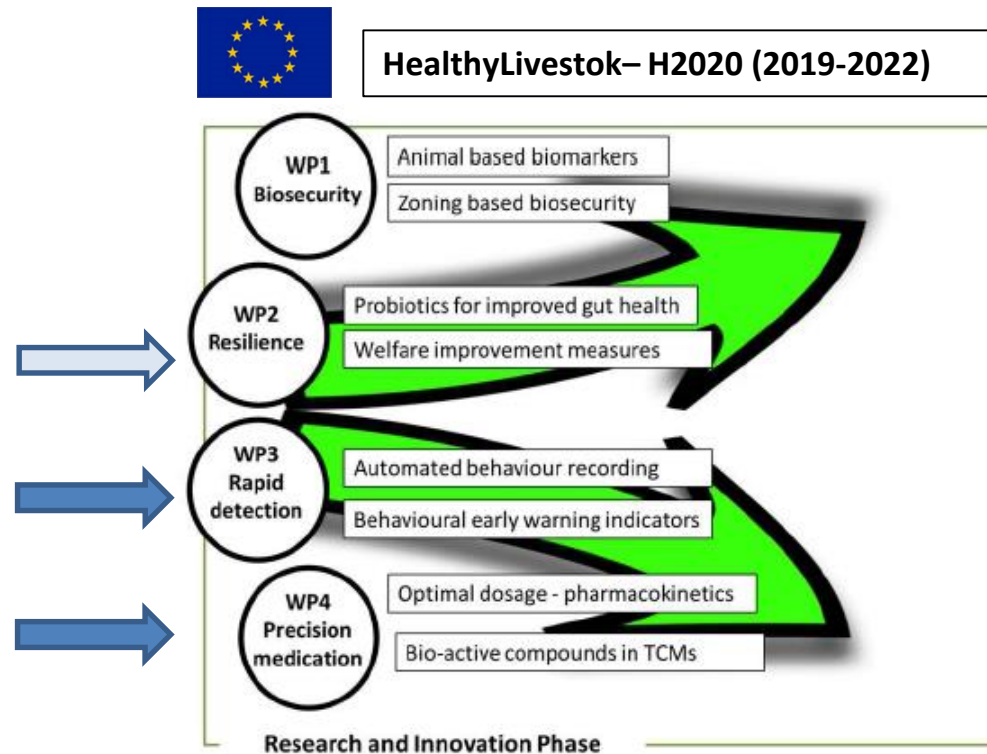


Prédiction des concentrations en sulfadiméthoxine en IPRED



Réduction et optimisation de l'usage des antibiotiques en élevage

De la métaphylaxie vers une thérapeutique de précision

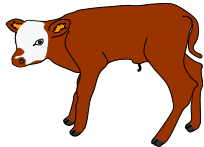
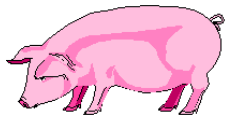
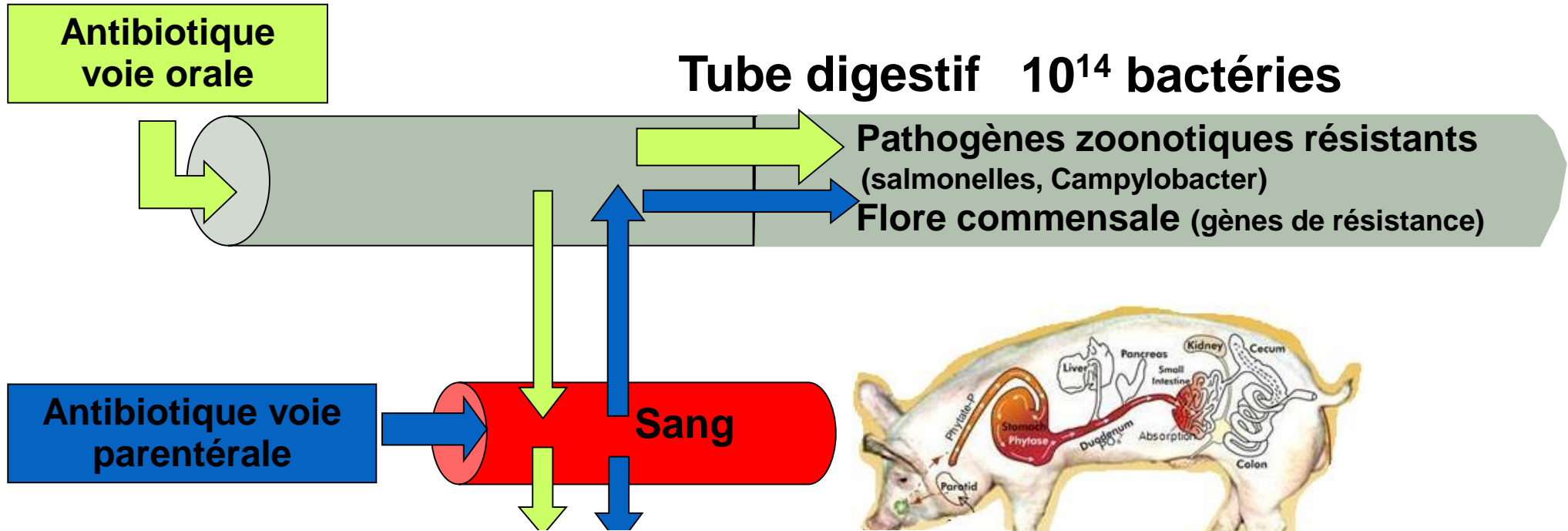


La métaphyplaxie et les traitements précoces

Les traitements collectifs par voie orale

L'exposition de l'environnement

L'exposition de l'environnement aux antibiotiques



Available online at www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/watres



Review

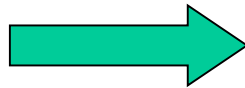
Urban wastewater treatment plants as hotspots for the release of antibiotics in the environment: A review

I. Michael^a, L. Rizzo^b, C.S. Mc Ardell^c, C.M. Manaia^d, C. Merlin^e, T. Schwartz^f, C. Dagot^g, D. Fatta-Kassinos^{a,*}



Figure 3: Waste-water treatment facilities can be hotspots for horizontal transfer of resistance

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



Ex: Les quinolones se retrouvent dans les végétaux



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
Tiamuline		50	26
Tylosine	Lisier porc aérobie	50	2
Bacitracine	Sable fèces bovin	77	30
Enrofloxacine	Fumier bovin	<1	56