

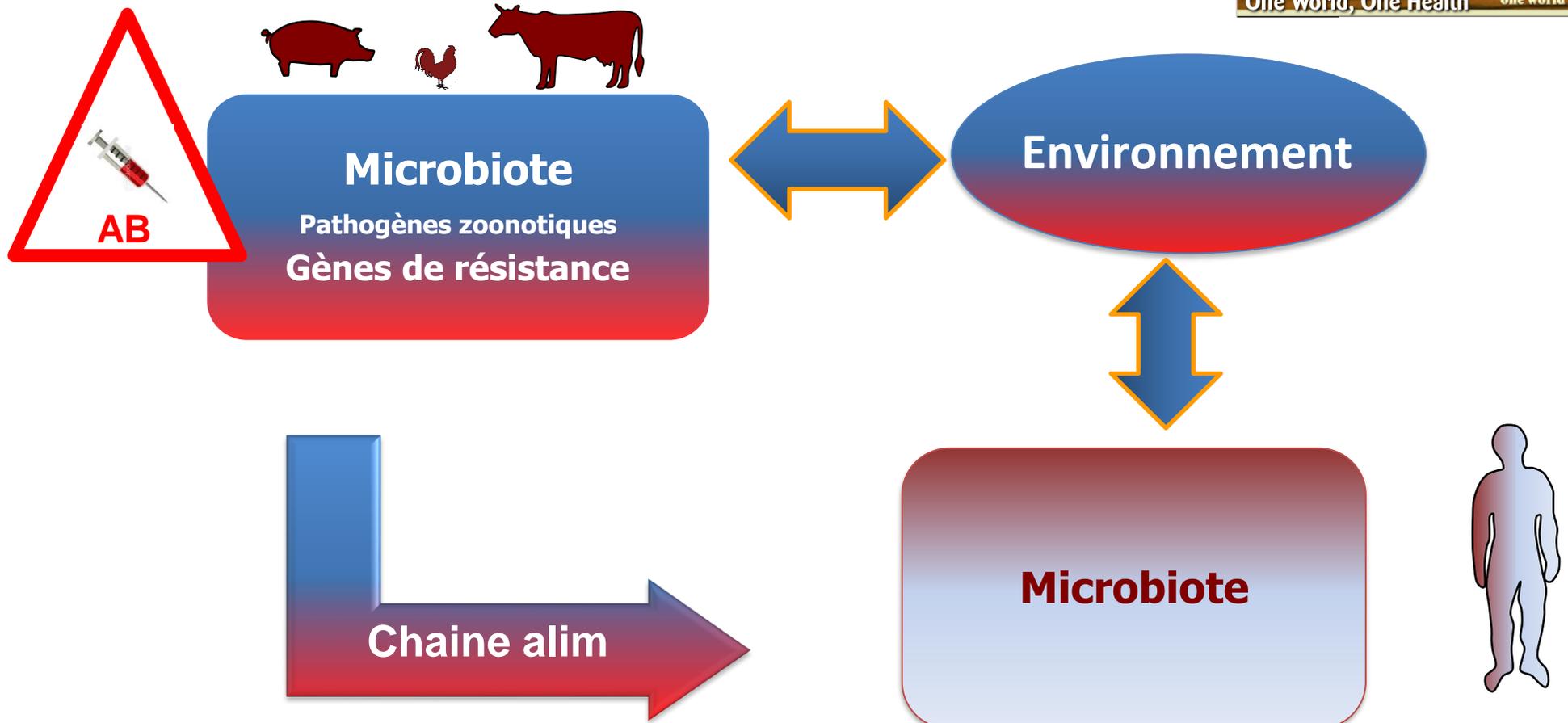
Les antibiotiques verts : rêve ou réalité ?

Alain Bousquet-Mélou

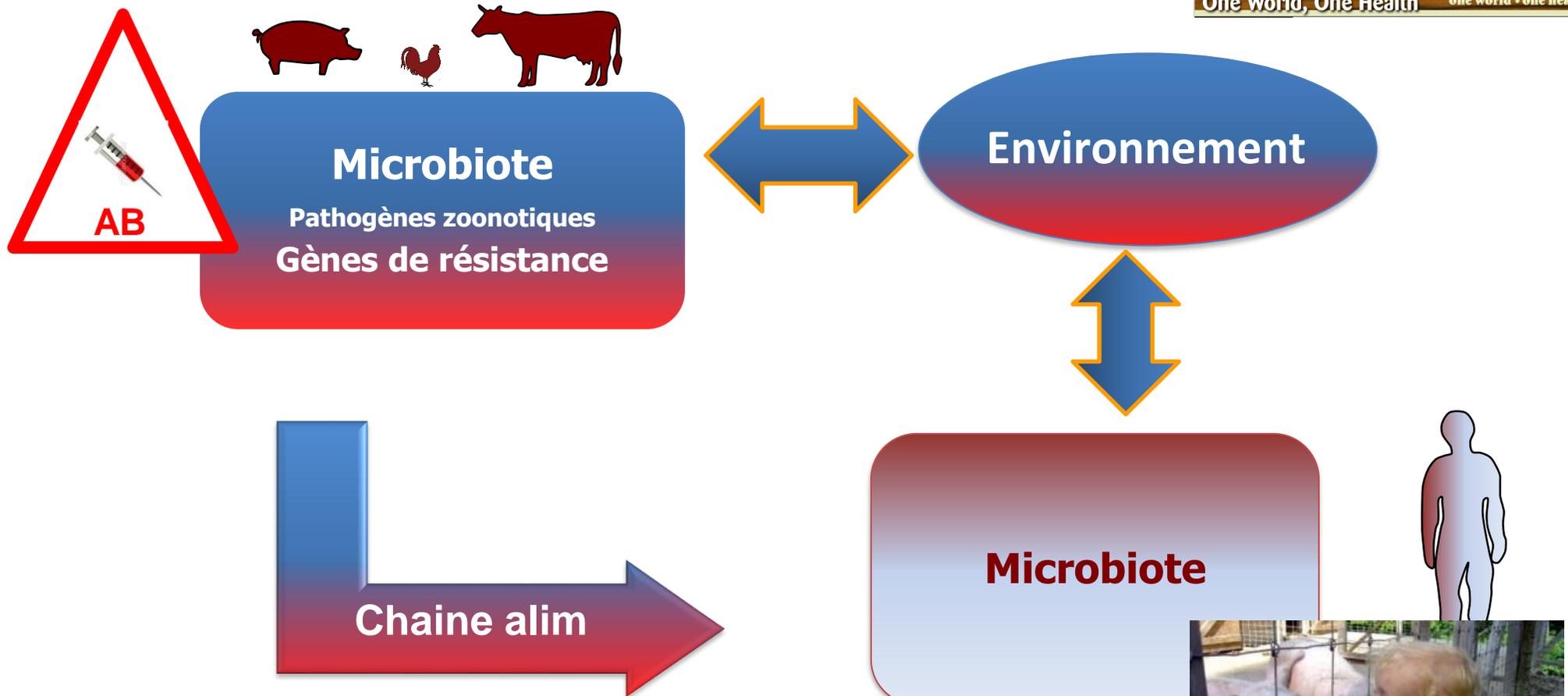
UMR 1436 INTHERES
Innovations Thérapeutiques et Résistances



Antibiotiques chez les animaux: quels dangers pour l'Homme ?



Antibiotiques chez les animaux: quels dangers pour l'Homme ?



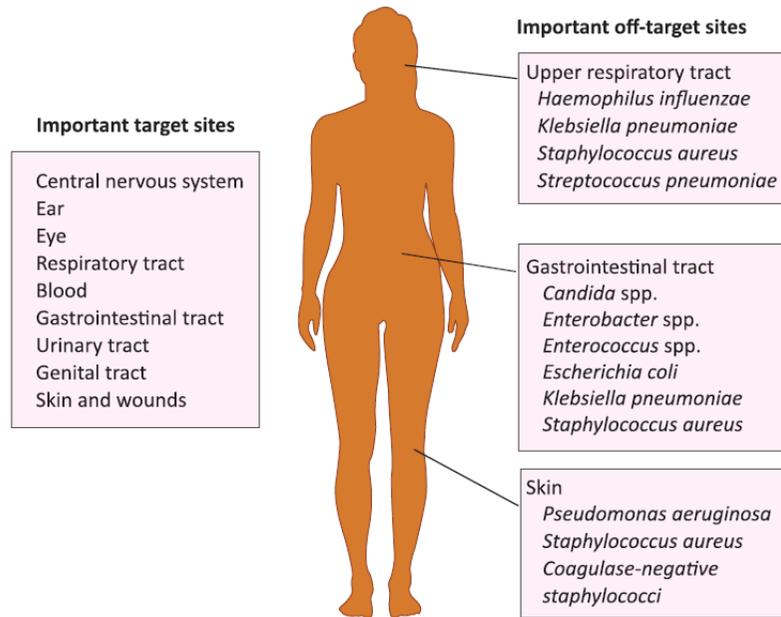
LES PRINCIPAUX ENJEUX CONCERNENT :

- LES FLORES COMMENSALES
- **LE MICROBIOTE INTESTINAL A L'ECHELLE GLOBALE**

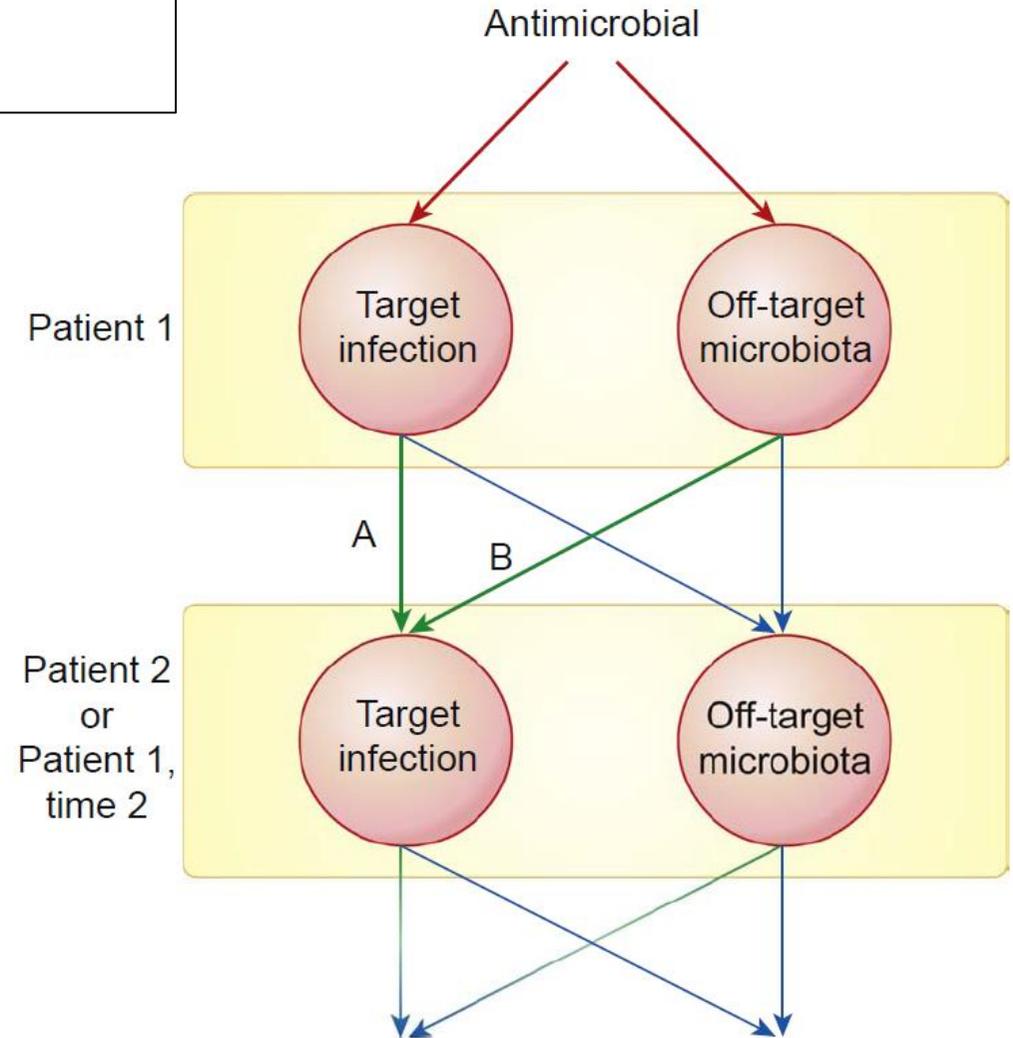
Review

Bystander Selection for Antimicrobial Resistance: Implications for Patient Health

Valerie J. Morley,^{1,*} Robert J. Woods,² and Andrew F. Read^{1,3}

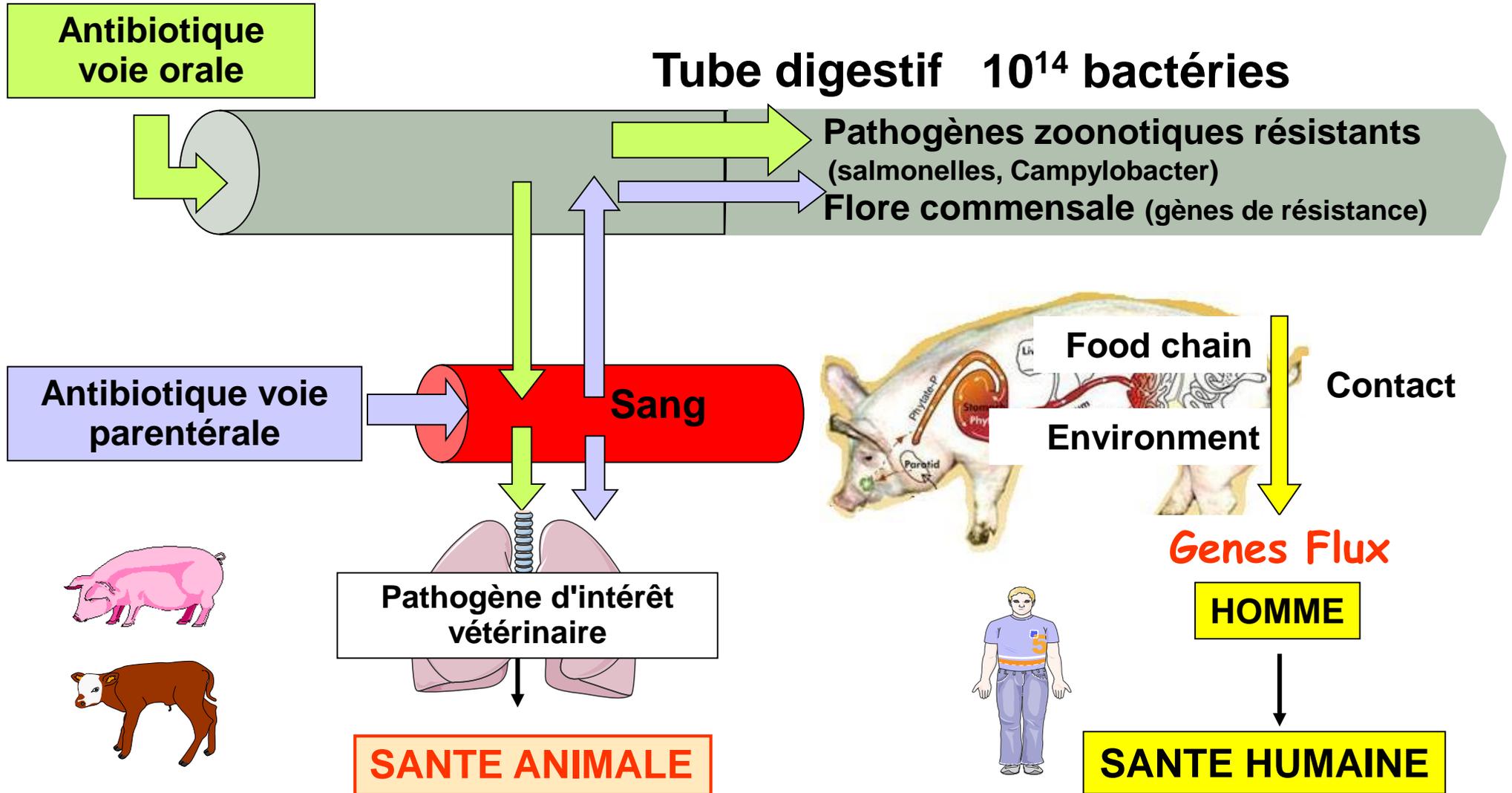


Trends in Microbiology

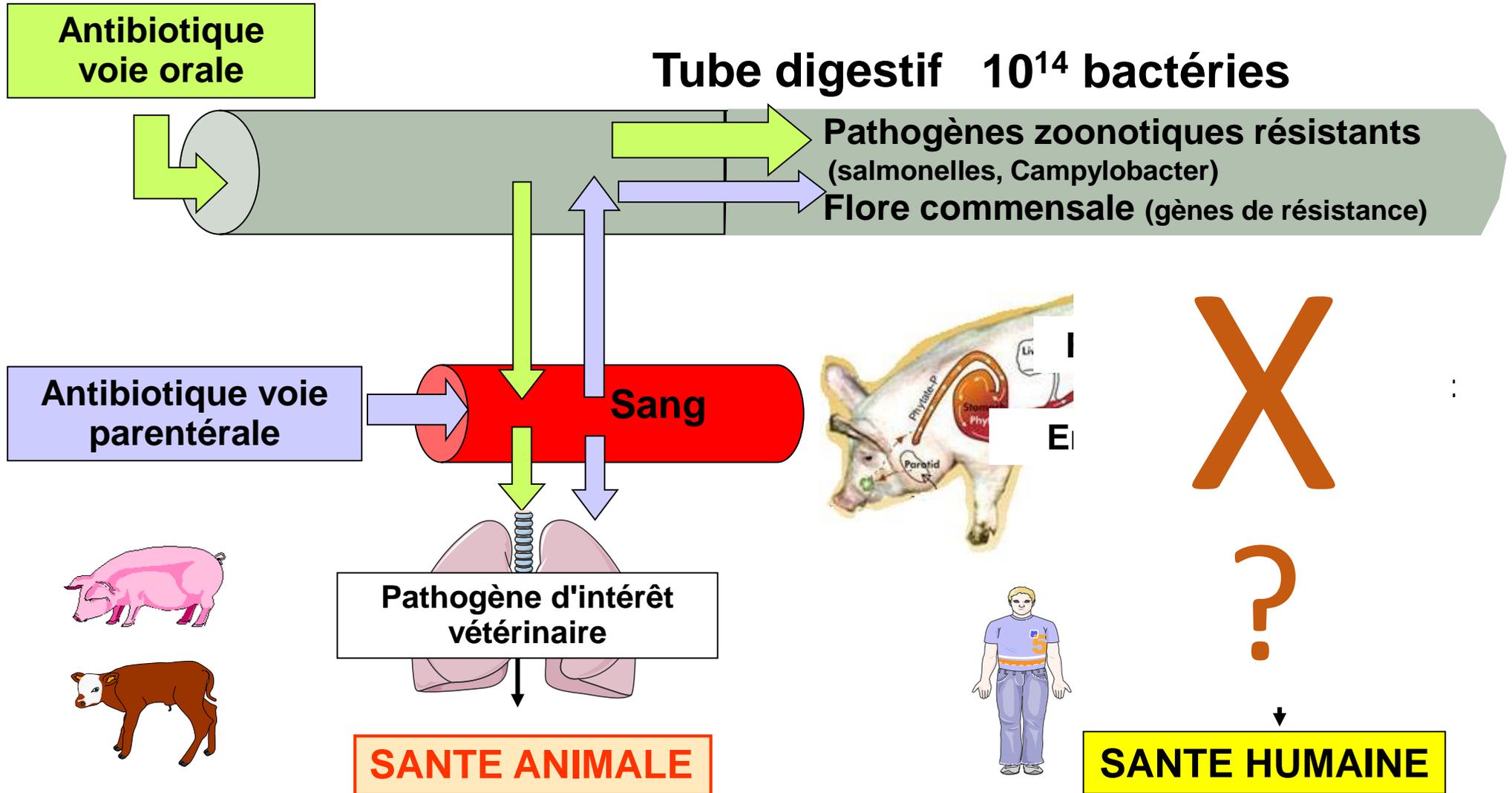


Trends in Microbiology

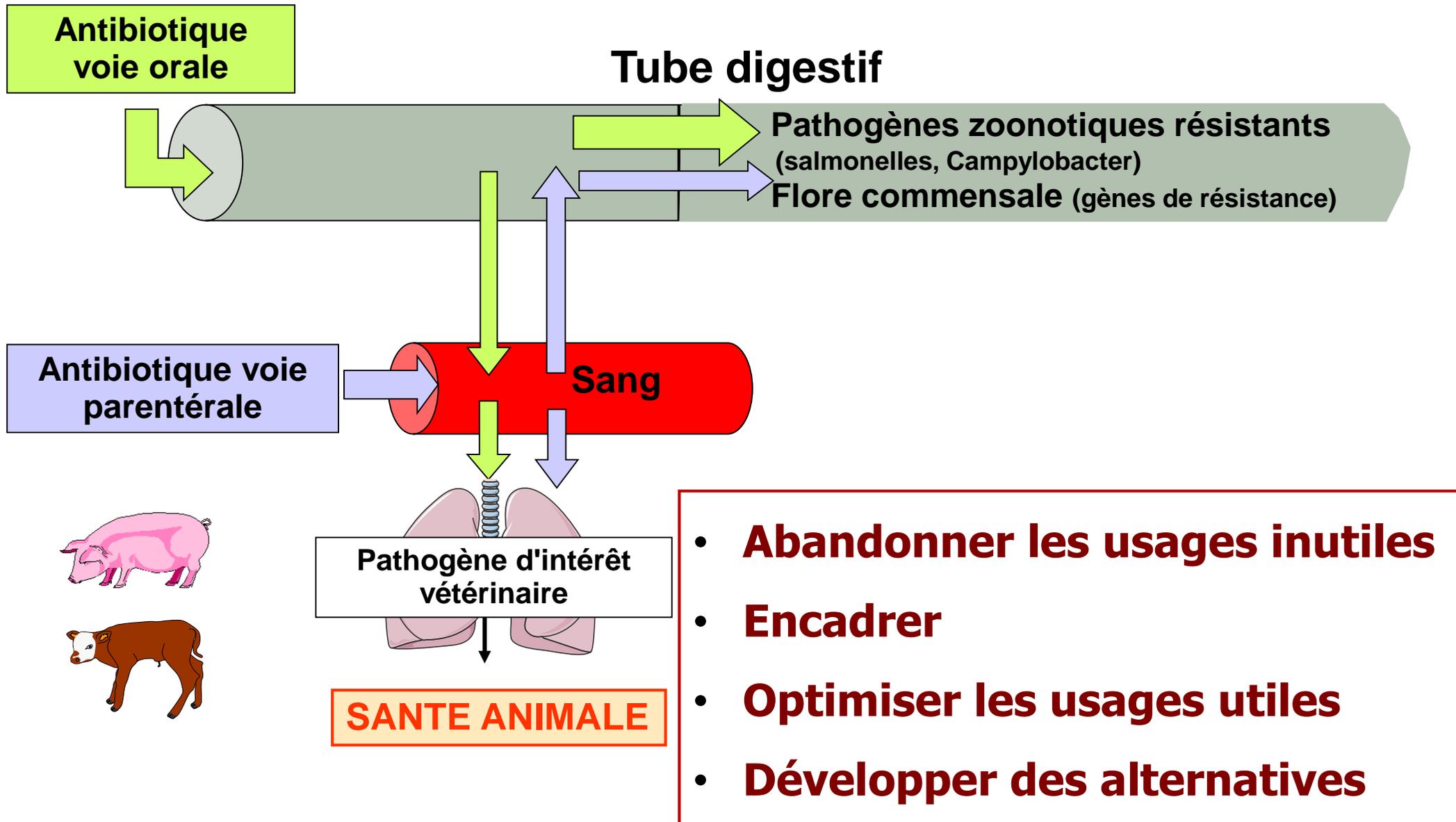
Antibiotiques chez les animaux : les flores bactériennes concernées



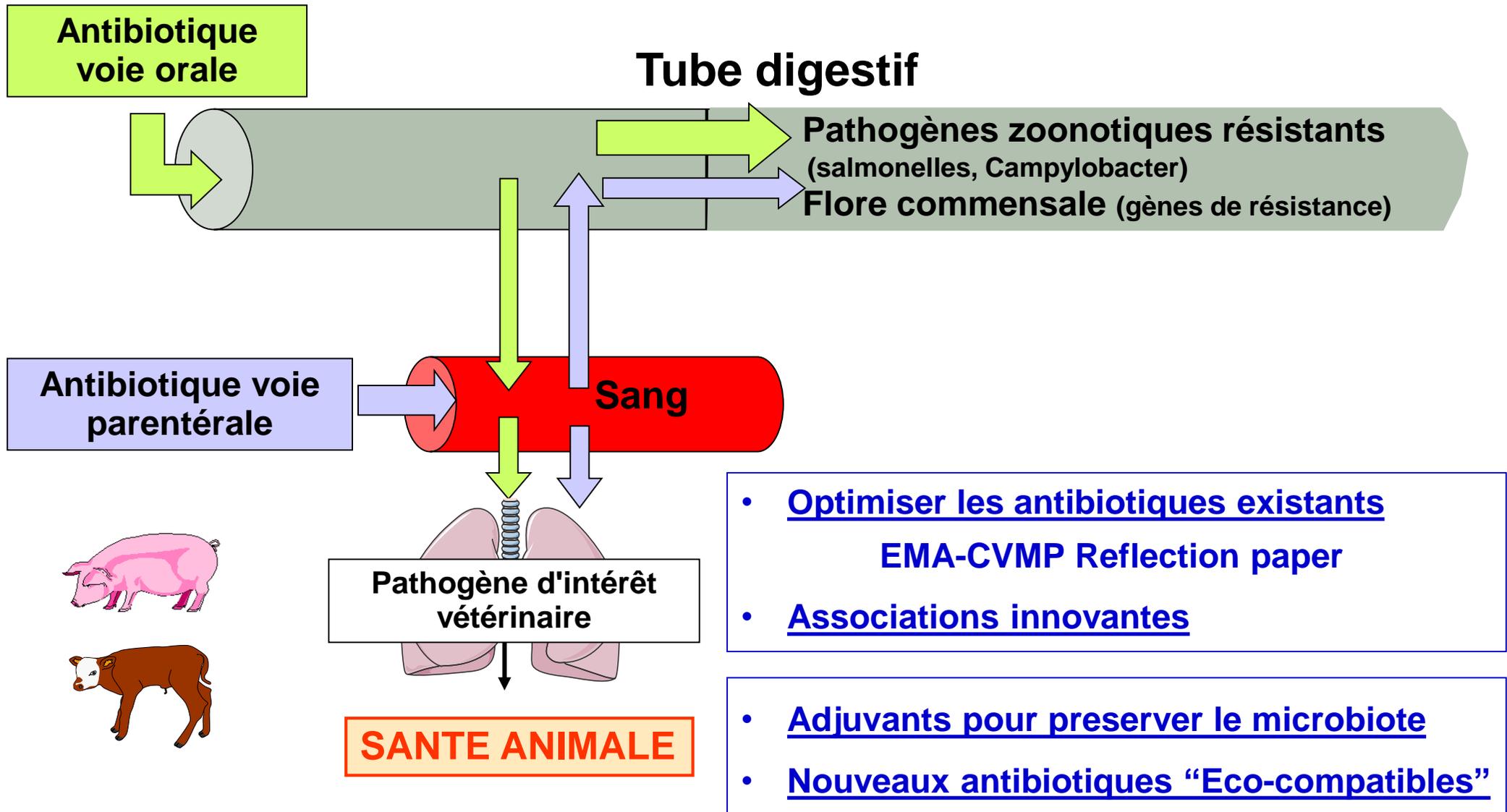
Comment réduire la pression de sélection sur le microbiote intestinal ?



Comment réduire la pression de sélection sur le microbiote intestinal ?



Comment réduire la pression de sélection sur le microbiote intestinal ?





- **EMA-CVMP Reflection paper**

Conclusion : **AUGMENTER LES DOSES !**
Pas acceptable sans autres modifications

Méthodologie : **PK/PD pathogènes**
Impact microbiote pas pris en compte

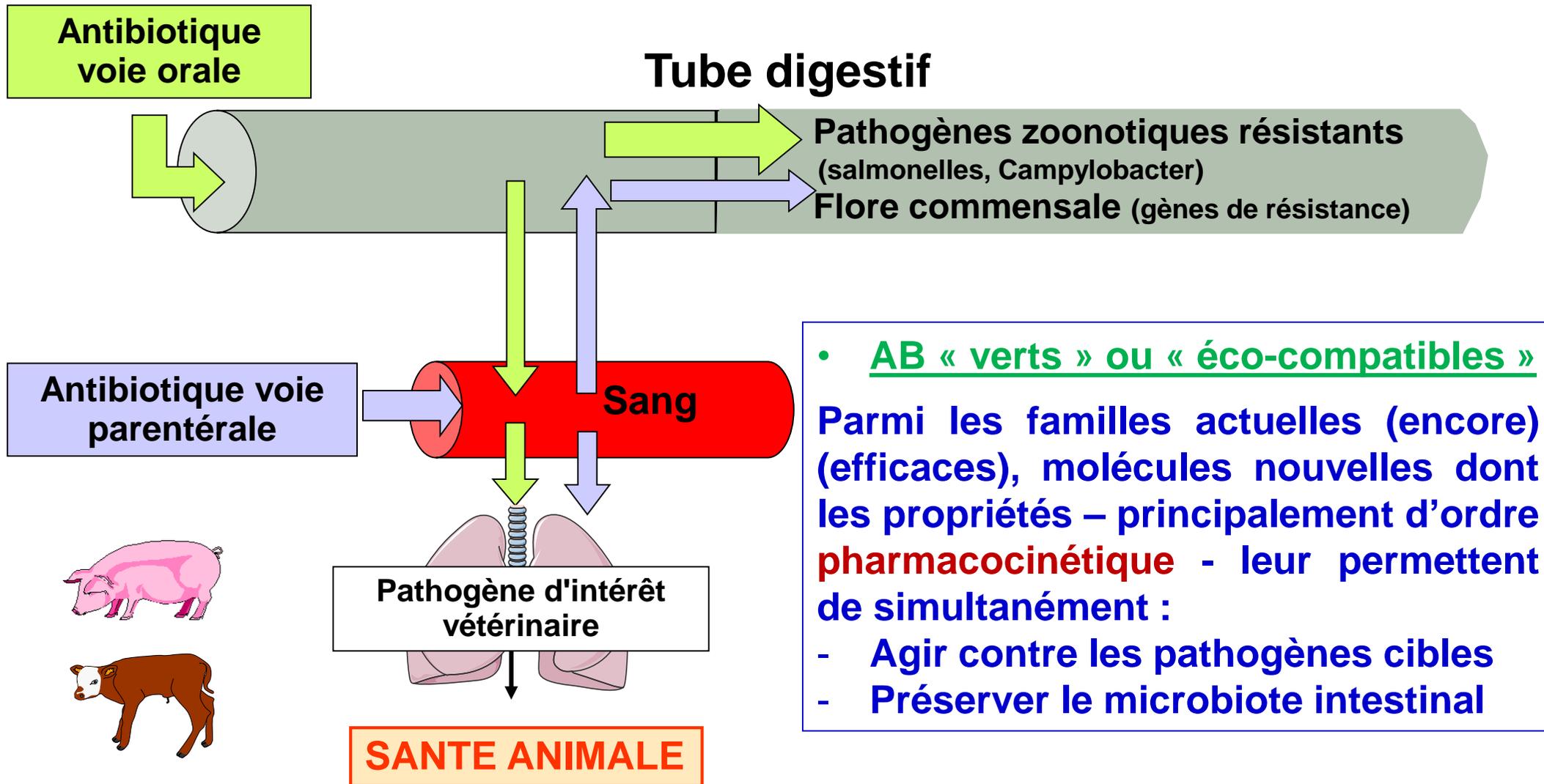


EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

19 July 2018
EMA/CVMP/849775/2017
Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)

Reflection paper on dose optimisation of established
veterinary antibiotics in the context of SPC harmonisation

Comment réduire la pression de sélection sur le microbiote intestinal ?



Comment réduire la pression de sélection sur les écosystèmes de l'environnement ?

Rôles des “pollutions” environnementales

Gènes de résistance

Antibiotiques



Peter Chadwick/IPS: iStock Photo Library

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

WATER RESEARCH 47 (2013) 957–995



ELSEVIER

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. McArdell^c, C.M. Manaia^d, C. Merlin^e, T. Schwartz^f, C. Dagot^g, D. Fatta-Kassinos^{a,*}

Développement de nouvelles stratégies antibactériennes : “Eco-Evo drugs” et antibiotiques “verts”

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Aug. 2011, p. 3649–3660
0066-4804/11/\$12.00 doi:10.1128/AAC.00013-11
Copyright © 2011, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 55, No. 8

MINIREVIEW

Ecology and Evolution as Targets: the Need for Novel Eco-Evo Drugs
and Strategies To Fight Antibiotic Resistance^{∇†}

Fernando Baquero,^{1*} Teresa M. Coque,¹ and Fernando de la Cruz²

**Eviter d'impacter le microbiote intestinal
Eviter l'excrétion de substances actives dans l'environnement**

 **frontiers**
in Microbiology

REVIEW
published: 03 August 2016
doi: 10.3389/fmicb.2016.01196

Veterinary Medicine Needs New Green Antimicrobial Drugs

Pierre-Louis Toutain^{1}, Aude A. Ferran¹, Alain Bousquet-Melou¹, Ludovic Pelligand² and Peter Lees²*

¹ Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, Institut National de la Recherche Agronomique, TOXALIM, Université de Toulouse, Toulouse, France, ² Comparative Biomedical Sciences, The Royal Veterinary College, Hatfield, UK

**Nouveaux antibiotiques:
Ne pas “courrir” après les molécules les
plus puissantes**

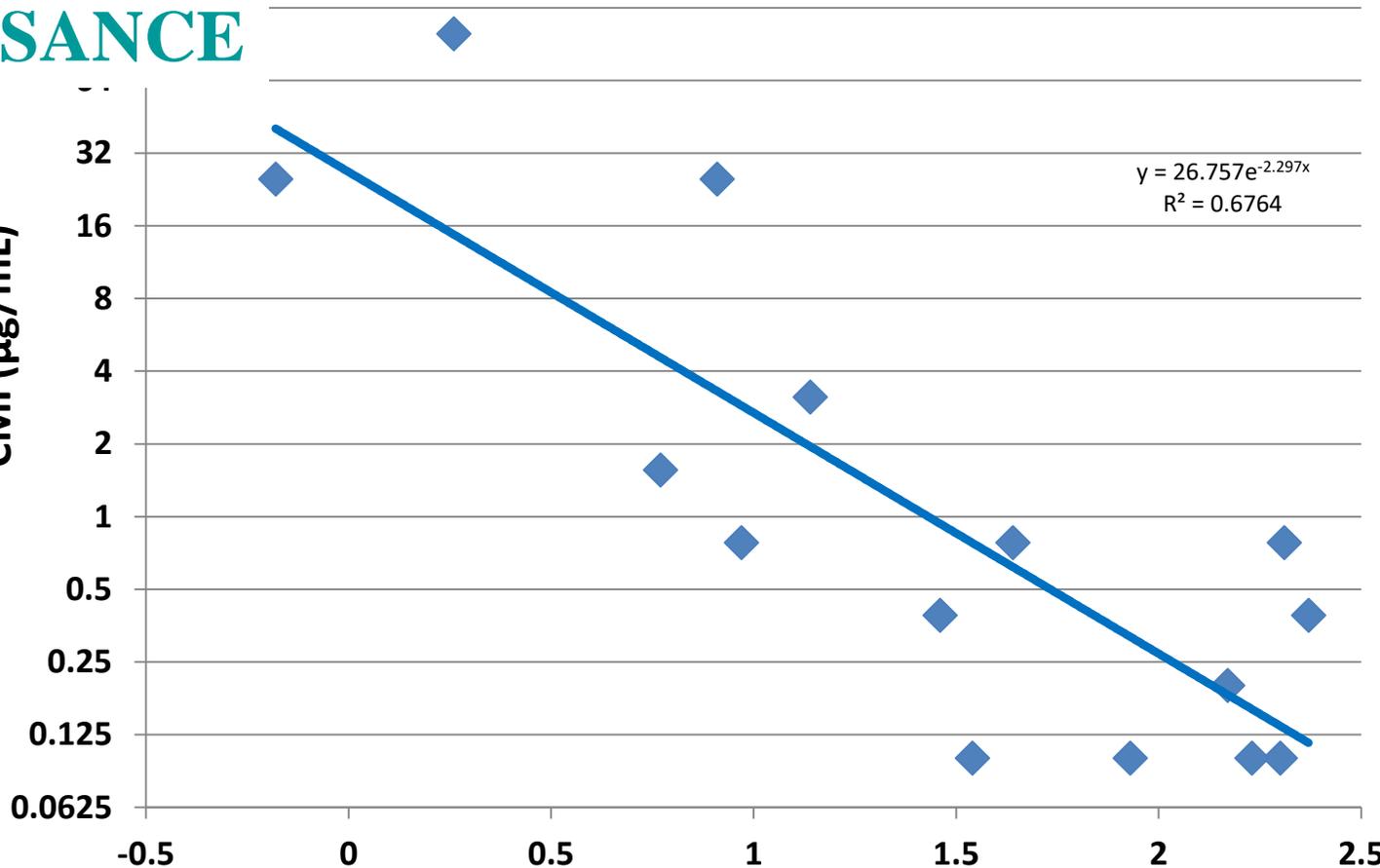
Fluoroquinolones

Hydrophobie et puissance : CMI pour *S aureus*

PUISSANCE



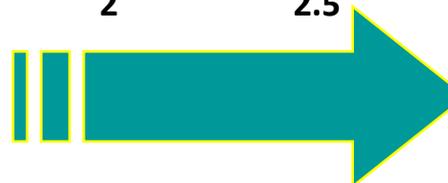
CMI (µg/mL)



◆ MIC SA
— Expon. (MIC SA)

Takenouchi et al AAC 1996

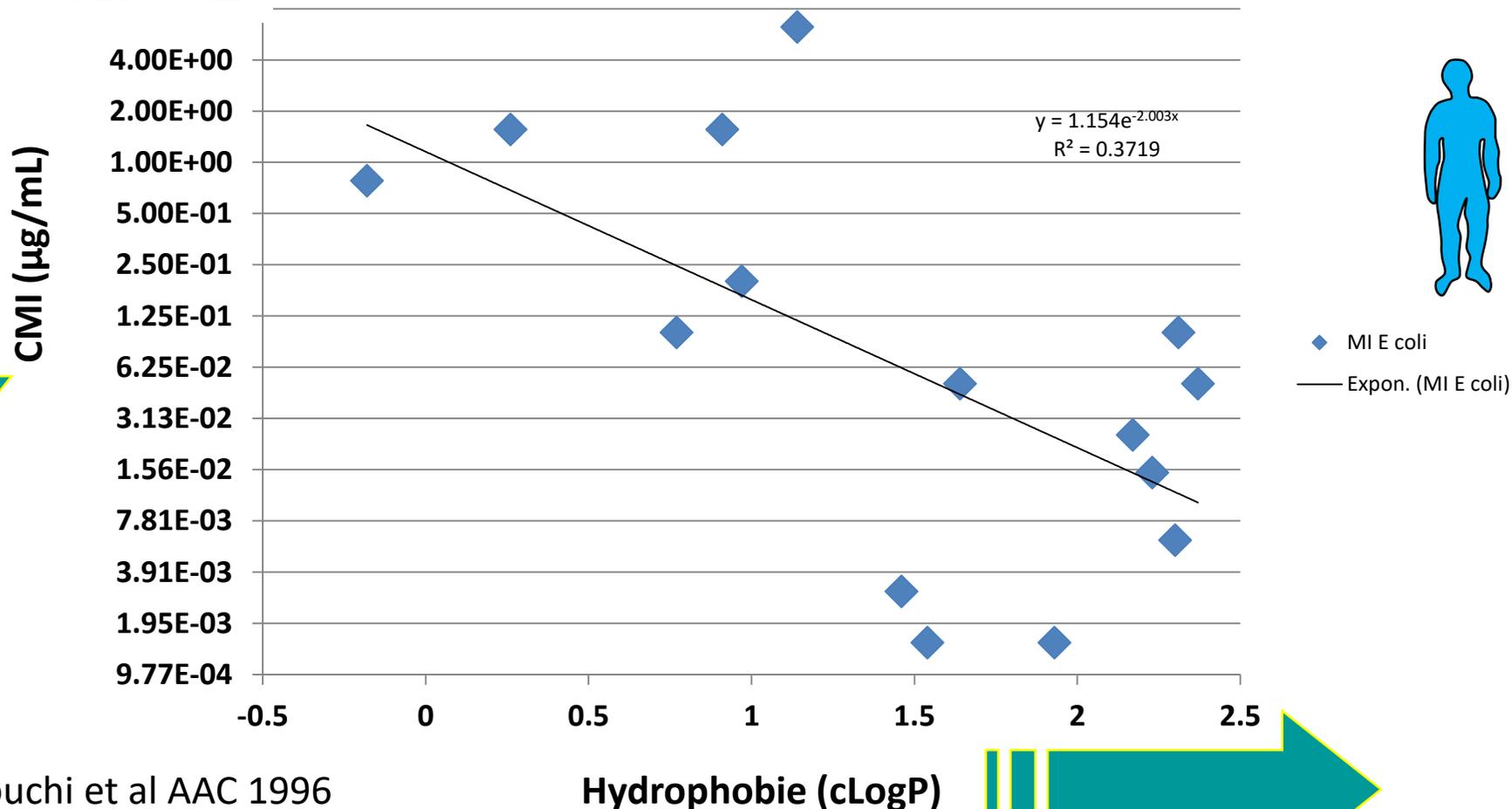
Hydrophobie (cLogP)



Fluoroquinolones

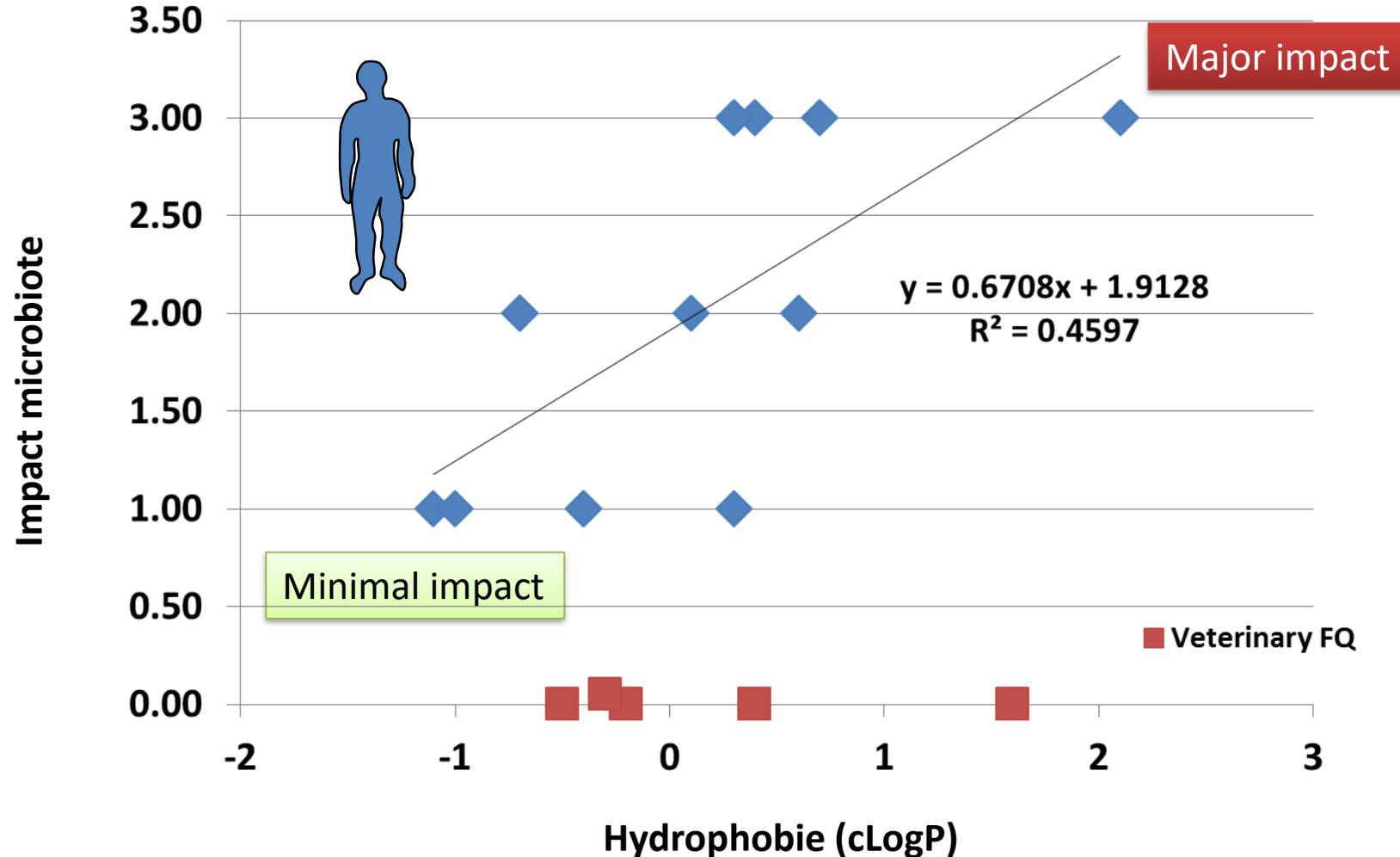
Hydrophobie et puissance : CMI pour *E coli*

PUISSANCE

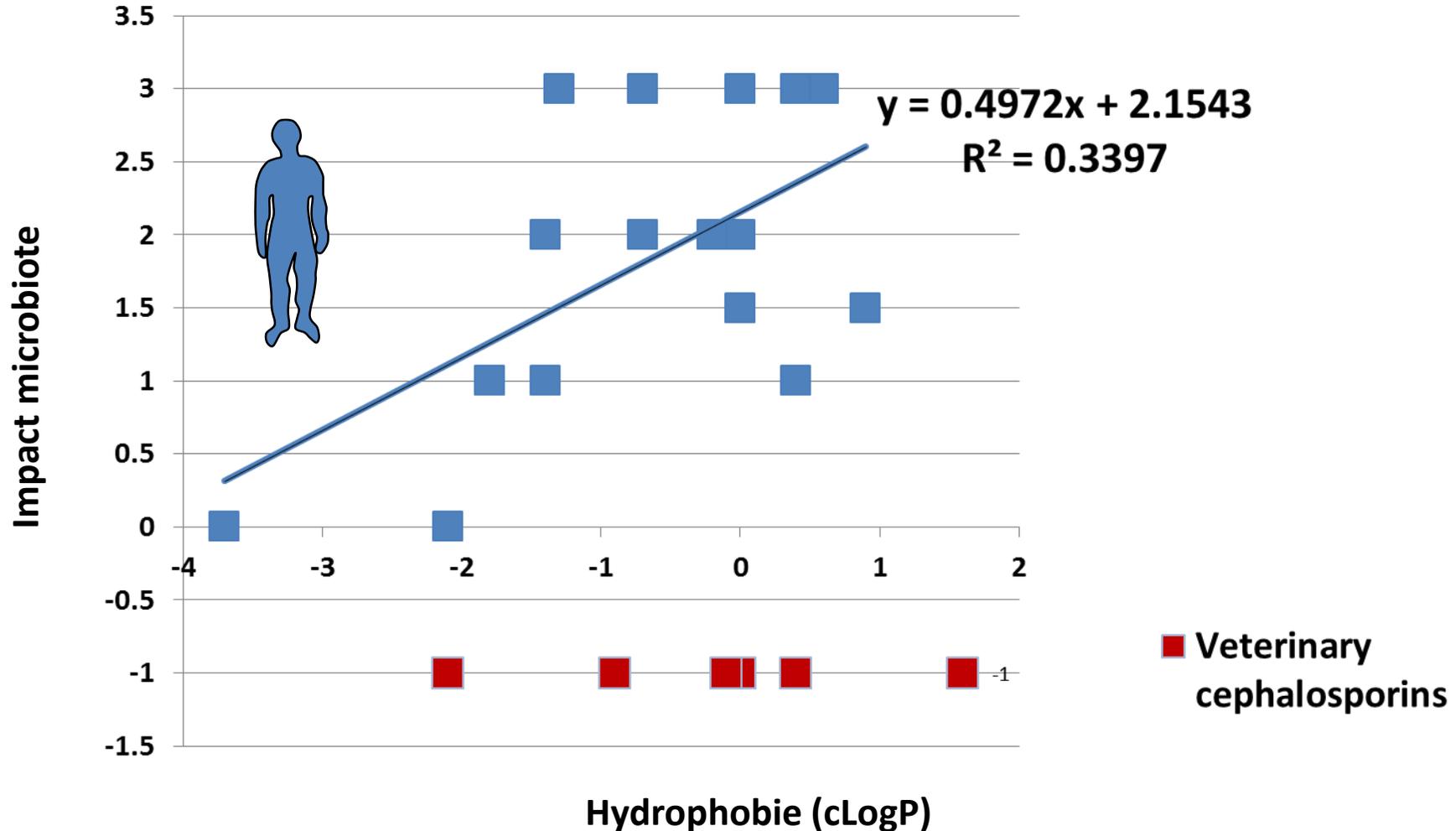


Takenouchi et al AAC 1996

Fluoroquinolones: Hydrophobie et impact microbiote



Céphalosporines: Hydrophobie et impact microbiote

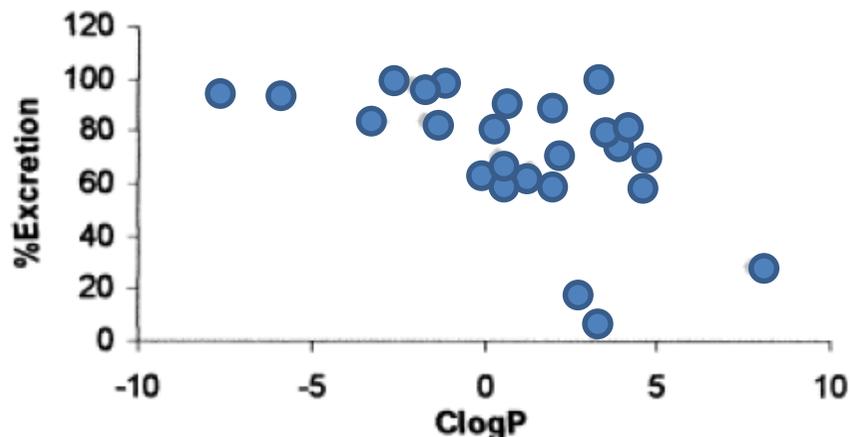


Développer des antibiotique vétérinaires de plus en plus « puissants » :

Une impasse stratégique ?



Les molécules hydrophobes sont plus sujettes à une élimination fécale



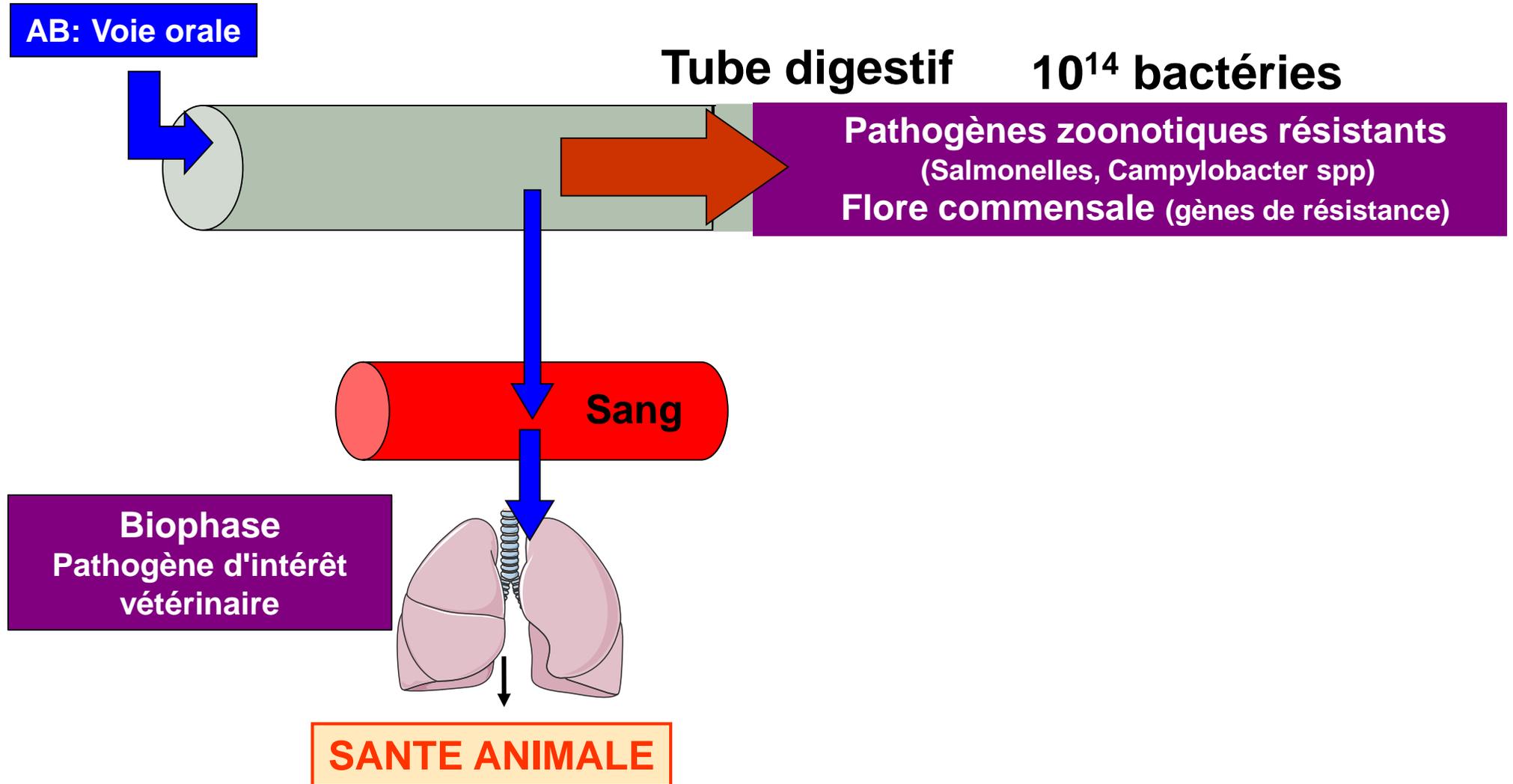
**Le % d'excrétion urinaire diminue
et l'excrétion fécale augmente
quand le coefficient de partition
octanol/eau augmente ($clogP > 0$)**

Figure 1. Dependence of urinary excretion of drug-related material following intravenous administration on $C \log P$.

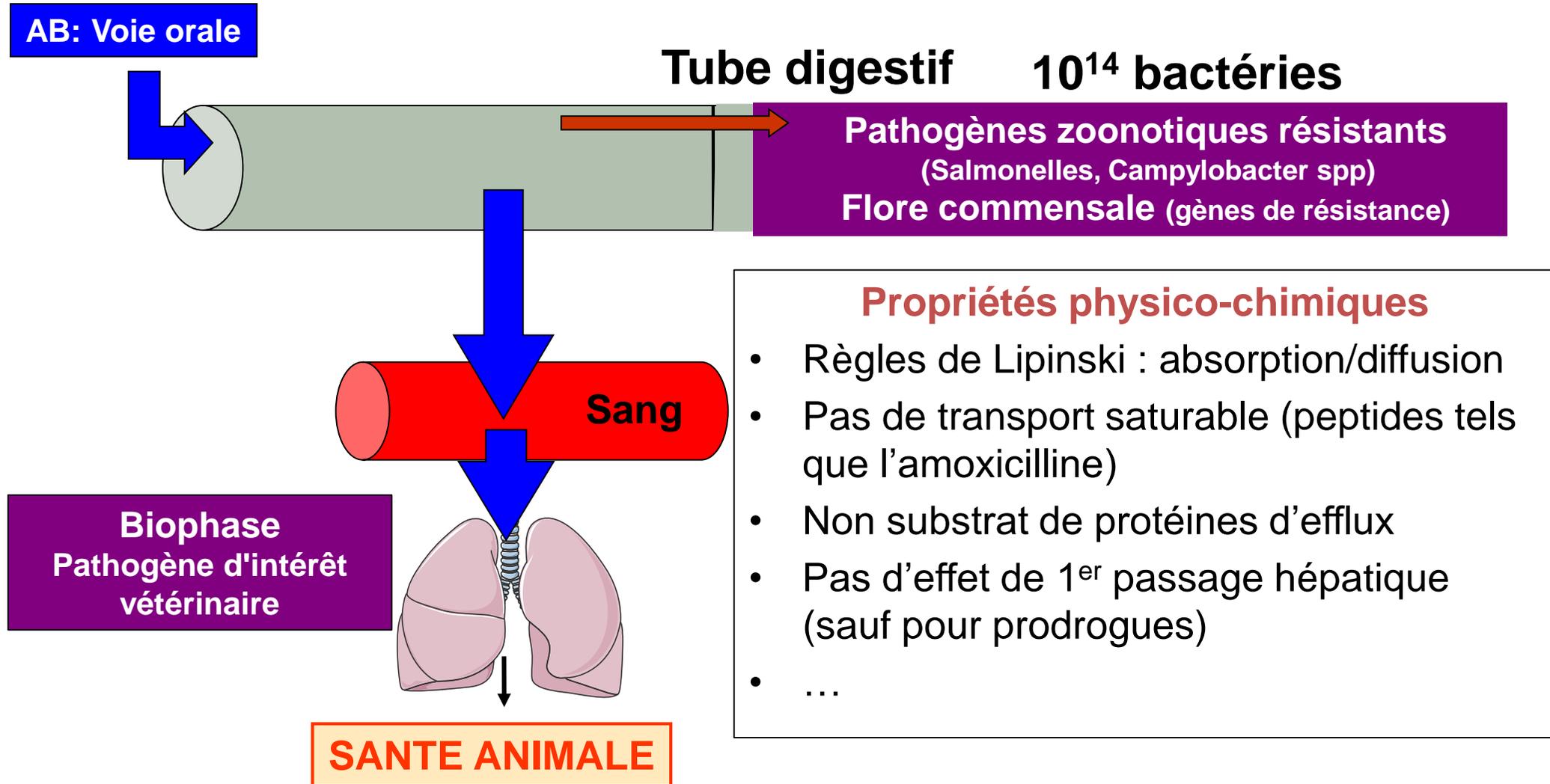
**Nouveaux antibiotiques:
 limiter l'impact sur le microbiote et
 l'environnement**

Objectif 1 :
Augmenter la biodisponibilité des
antibiotiques administrés par voie orale

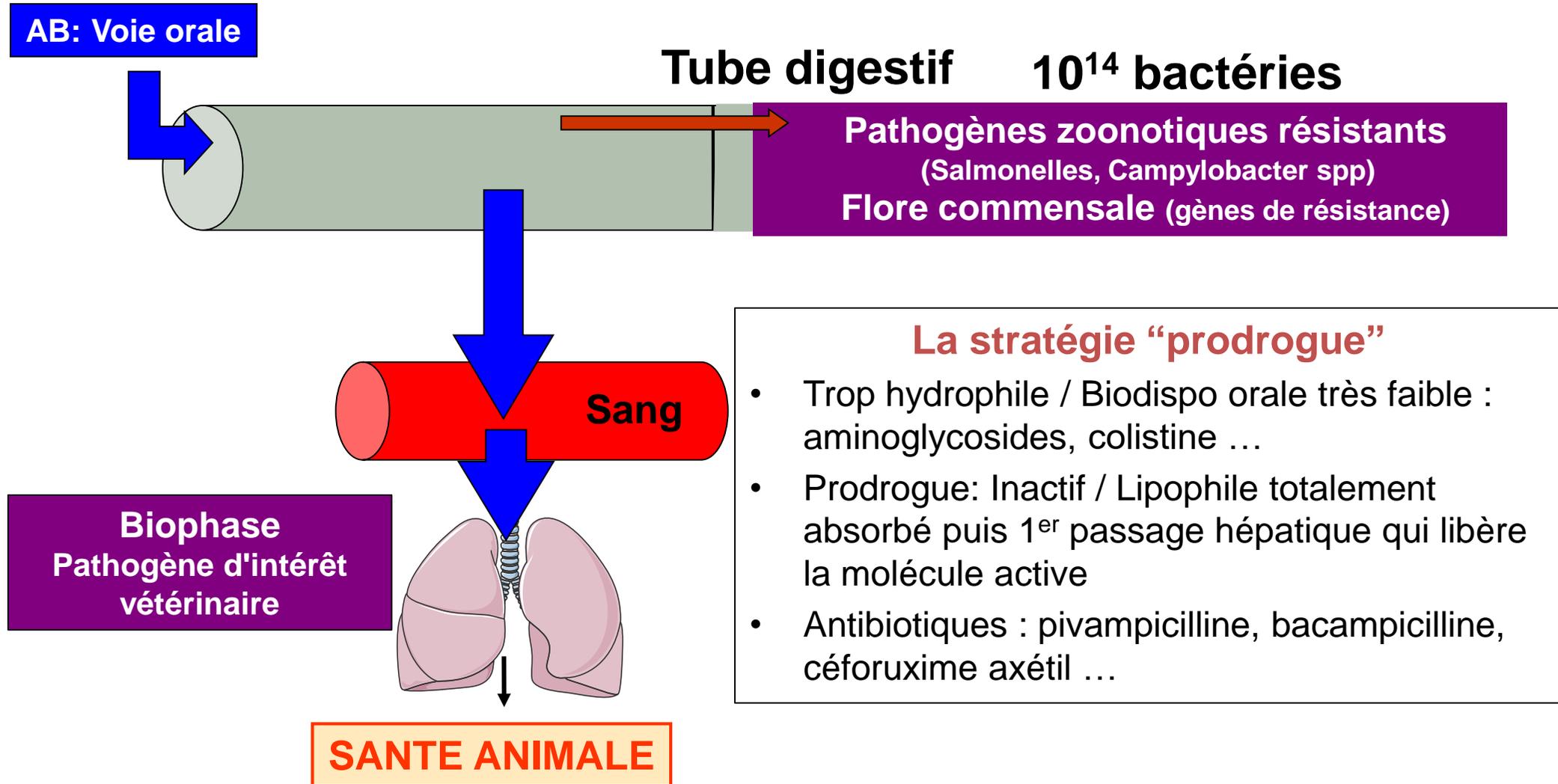
Nouveaux AB : limiter leur impact sur le tube digestif et l'environnement



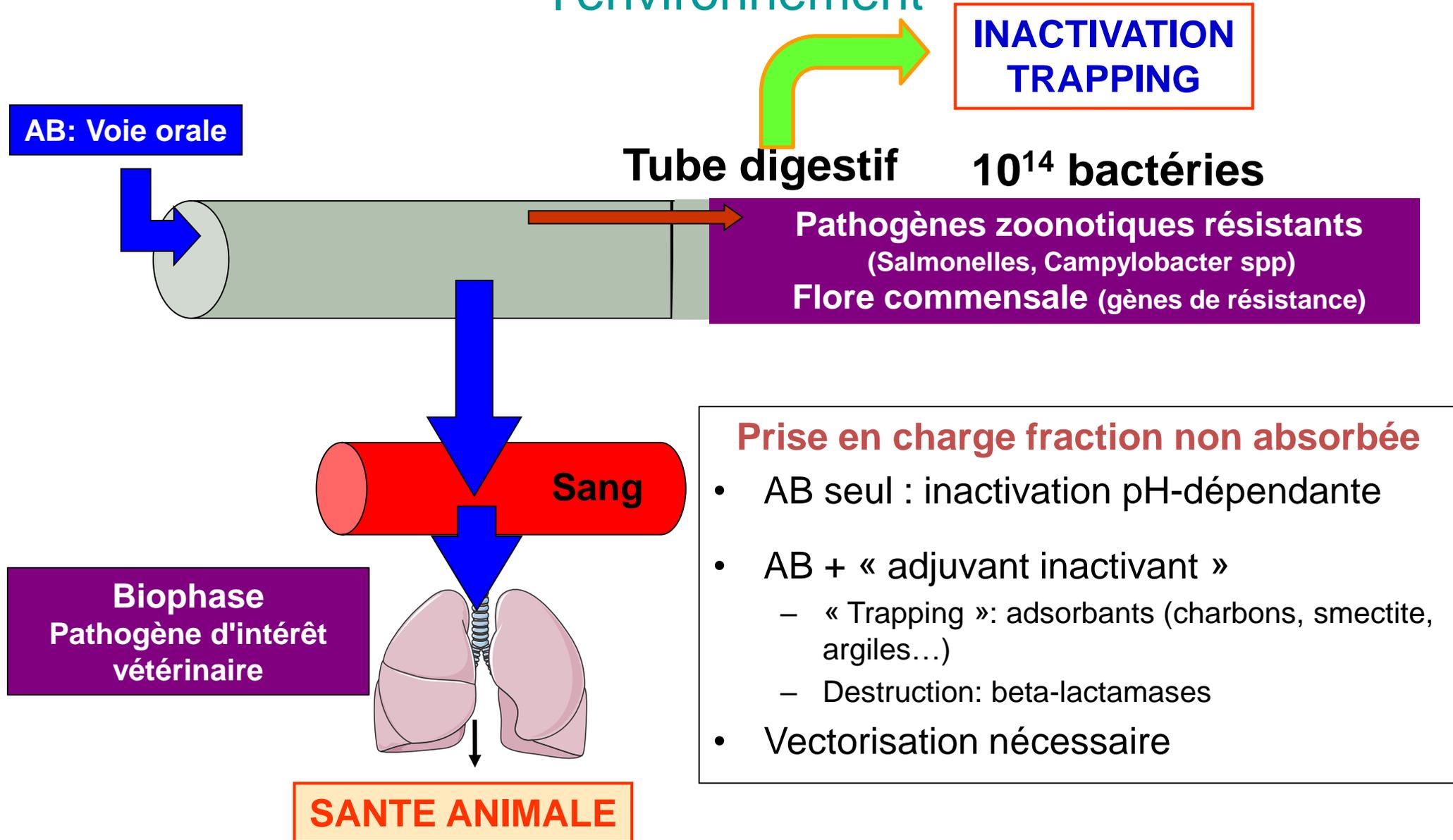
Nouveaux AB : limiter leur impact sur le tube digestif et l'environnement



Nouveaux AB : limiter leur impact sur le tube digestif et l'environnement



Nouveaux AB : limiter leur impact sur le tube digestif et l'environnement



Objectif 2 :
Interdire l'élimination fécale des
antibiotiques

Nouveaux AB : limiter leur impact sur le tube digestif et l'environnement

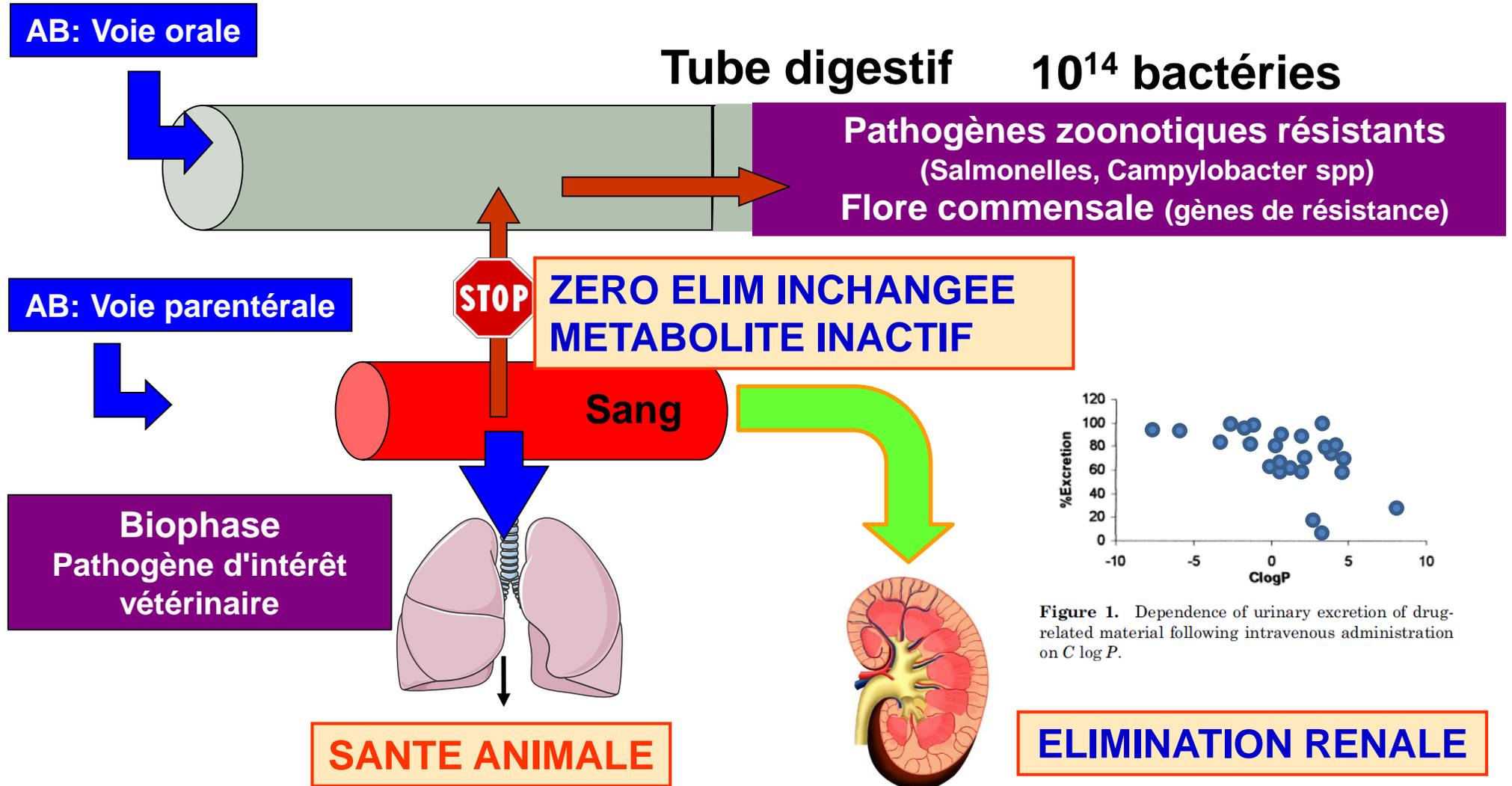
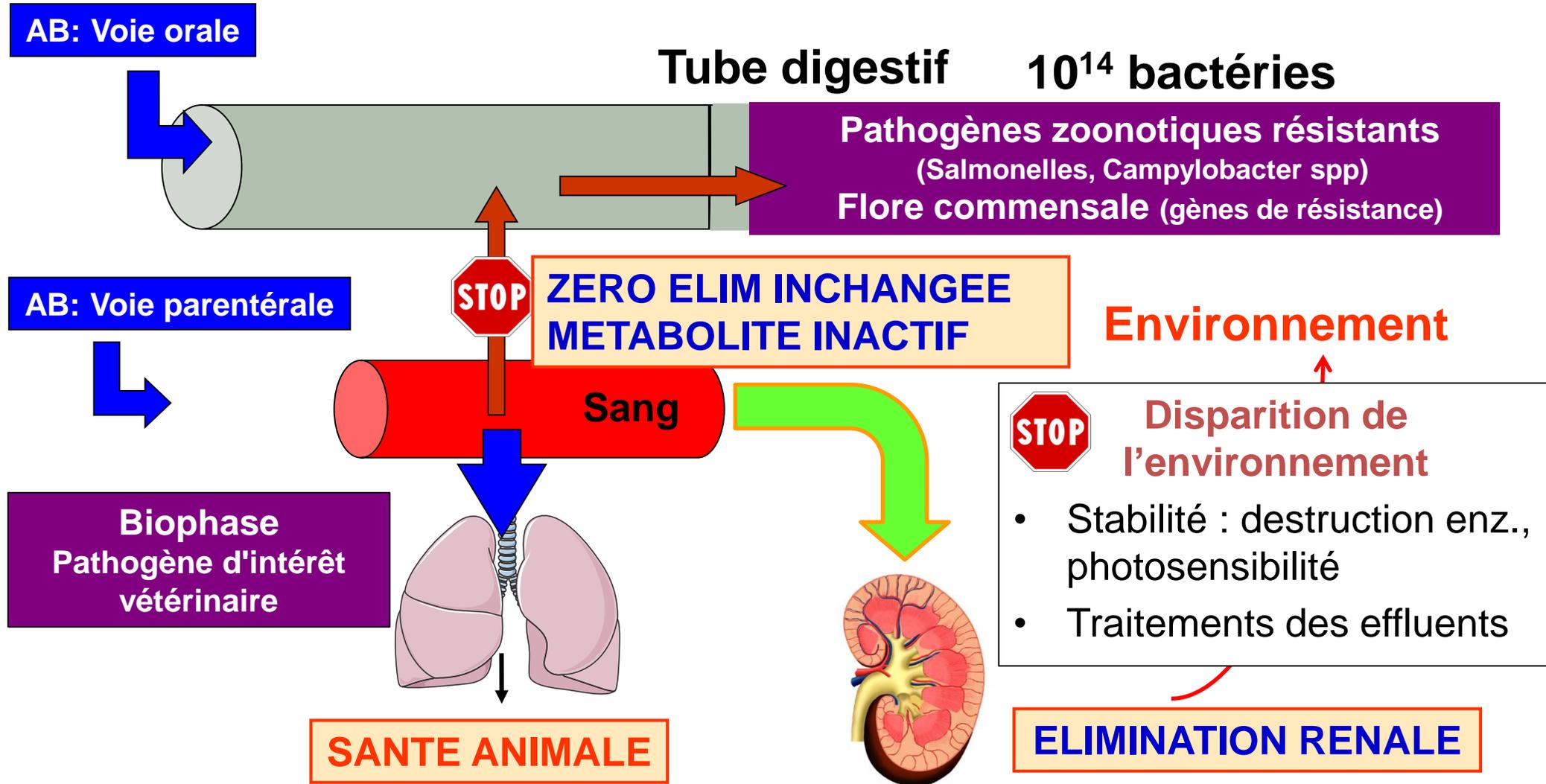


Figure 1. Dependence of urinary excretion of drug-related material following intravenous administration on $C \log P$.

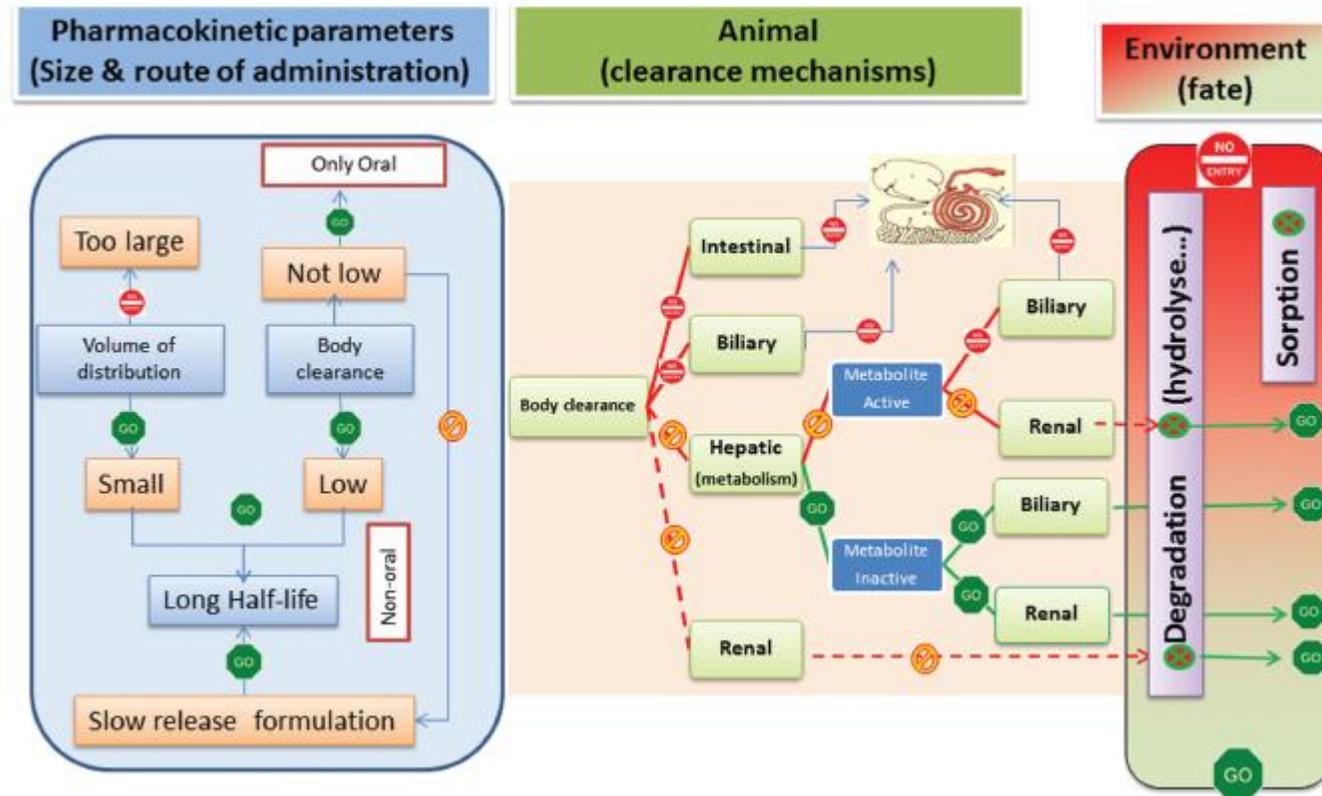
Nouveaux AB : limiter leur impact sur le tube digestif et l'environnement



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
Oxyt	<p>Selective Pressure of Antibiotic Pollution on Bacteria of Importance to Public Health</p> <p><i>Alfredo Tello, Brian Austin, and Trevor C. Telfer</i></p> <p>Institute of Aquaculture, University of Stirling, Stirling, Scotland, United Kingdom</p>		
TMP			
Sulfa			
Aminoglycosides	fumier	0	30
Tylosine	Lisier porc aérobie	50	2
Bacitracine	Sable fèces bovin	77	30
Enrofloxacin	Fumier bovin	<1	56

Le profil pharmacocinétique idéal pour un antibiotique vert



Veterinary Medicine Needs New Green Antimicrobial Drugs

Pierre-Louis Toutain^{1*}, Aude A. Ferran¹, Alain Bousquet-Melou¹, Ludovic Pelligand² and Peter Lees²

¹ Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, Institut National de la Recherche Agronomique, TOXALIM, Université de Toulouse, Toulouse, France, ² Comparative Biomedical Sciences, The Royal Veterinary College, Hatfield, UK

Les antibiotiques verts :

- Rêve ou réalité ?
- Futur souhaitable, et possible !