

Conséquences de l'antibiothérapie sur le microbiote chez l'animal

Arlette Laval

Docteur Vétérinaire

Agrégée de Médecine des Animaux d'élevage

Membre de l'Académie Nationale d'Agriculture, section 6

Un sujet connu depuis longtemps avec les antibiotiques utilisés comme facteurs de croissance (ARF ou AFC)

- ▶ Au départ : sujet prometteur : épargne des nutriments et amélioration de la croissance
- ▶ Début de l'utilisation : années 50, aux USA d'abord puis en Europe. Doses 10 fois inférieures aux doses thérapeutiques, per os, pendant toute la période d'élevage
- ▶ Usage exclusif chez les monogastriques
- ▶ Critères : sécurité du consommateur, efficacité pour l'élevage
 - ▶ Première crise en 1969 : transmission plasmidique de facteurs de résistance entre bactéries appartenant à des familles différentes.
 - ▶ **Conséquences : suppression des AB actifs sur les Gram négatif, utilisés simultanément en médecine humaine**
 - ▶ Seconde crise : 1996 : avoparcine qui fait émerger un gène de résistance commun (VanR) avec la vancomycine (entérocoques et staphylocoques dorés). Emergence au DK, puis USA, puis Europe sur porteurs sains et en milieu hospitalier.
 - ▶ Restriction progressive jusqu'à leur **interdiction totale au 1^{er} janvier 2006 en Europe.**

Mode d'action des ARF (Corpet 2000)

- ▶ **Action sur la microflore : l'animal est avantagé au détriment des bactéries qu'il héberge : pas d'effet sur les animaux axéniques**
- ▶ **Plus efficaces dans de mauvaises conditions d'hygiène**
- ▶ **Conséquences**
 - ▶ **Réduction du nombre de lactobacilles avec inhibition de la fermentation des glucides**
 - ▶ **Inhibition du catabolisme de l'urée et des acides aminés par les bactéries *in vivo* et *in vitro***
 - ▶ **Donc épargne des acides aminés, du glucose et réduction de la présence de composés toxiques (ammoniac)**

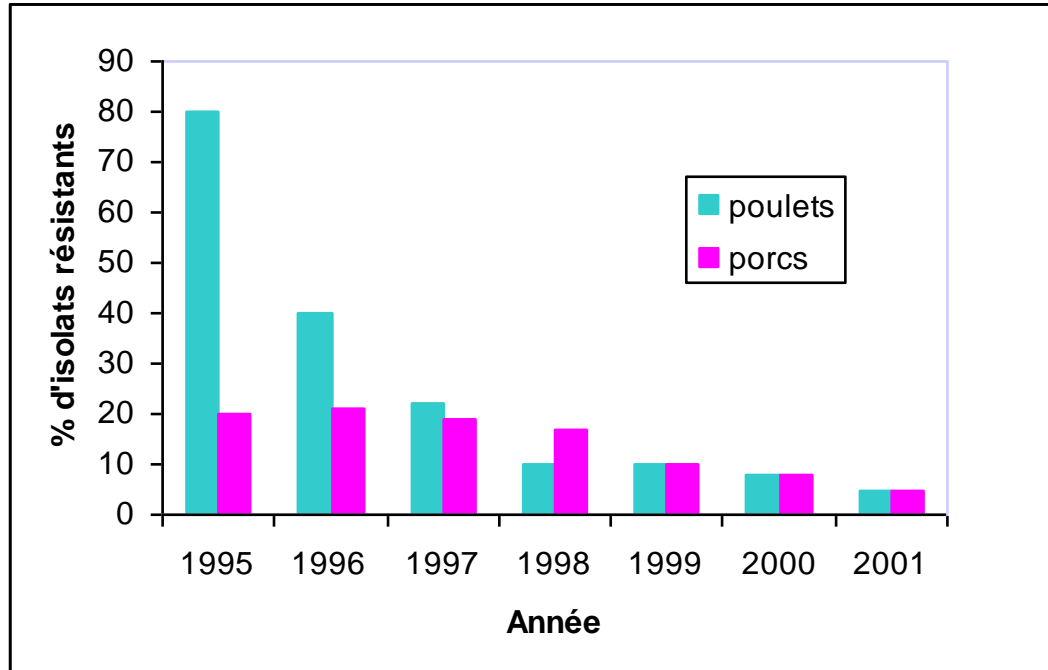
Mode d'action des ARF (Corpet 2000)

Parallèlement :

- ▶ Augmentation de la surface d'absorption intestinale, diminution de l'épaisseur de la muqueuse et réduction de la vitesse du transit digestif du fait de la réduction de la teneur en acide lactique.
- ▶ Contrôle de certaines infections intestinales en particulier dues à des clostridies (entérite nécrosante des volailles), entérites à *Serpulina hyodysenteriae* et *Lawsonia intracellularis* chez le porc.

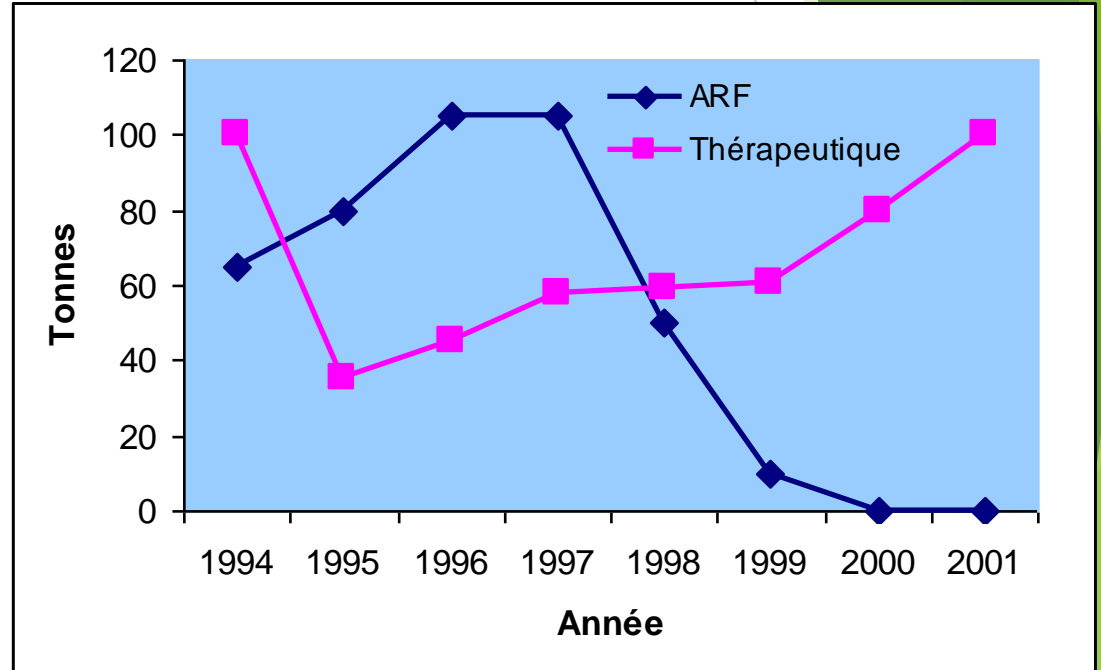
Des données anciennes mais éclairantes

Effets de l'arrêt des ARF



Conséquences sur la résistance
d'*Enterococcus faecium* à l'avoparcine

Source : DANMAP 2002

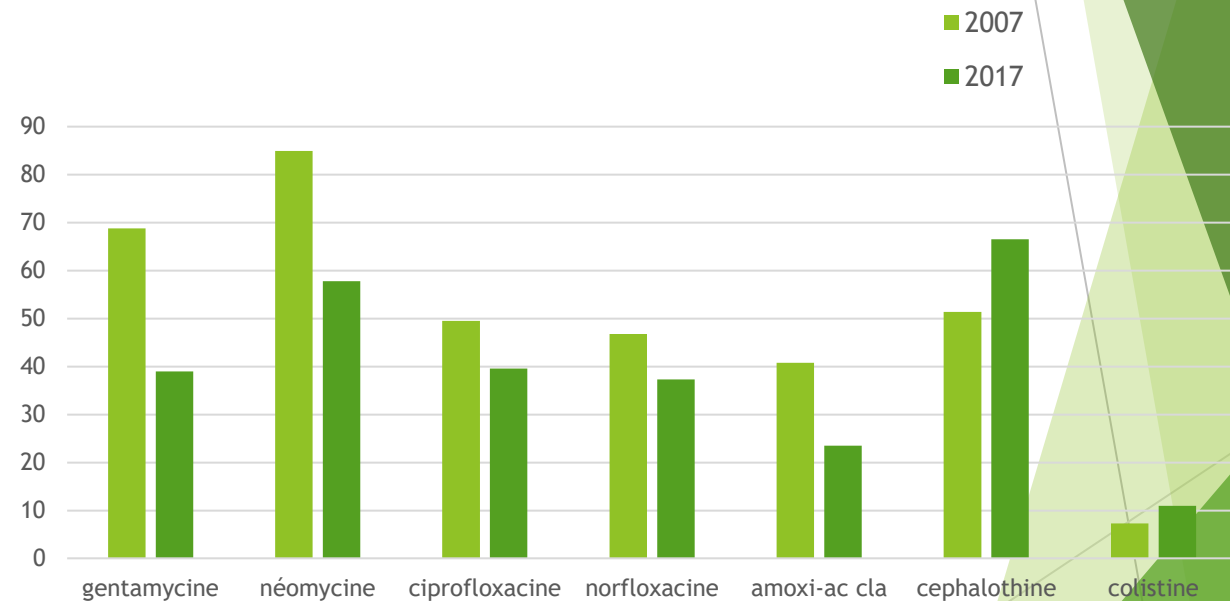


Conséquences médicales

Effets du ban (Corée, Kyung Hyo et al 2020)

- ▶ Pas toujours bien évidents
- ▶ Le taux de multirésistance reste élevé aussi bien après qu'avant le ban
- ▶ Avec dominance des gènes *AmpC* (ampicilline) (60%) et *blaTEM* (bétalactamase à spectre élargi) (55,5%)

Evolution des résistances d'E coli (%) après le ban des AFC



Antibiotiques et microbiote chez les animaux

▶ Chez les porcins

- ▶ Espèce la mieux suivie
 - ▶ Grandes populations
 - ▶ Traitements anti-infectieux fréquents
- ▶ Beaucoup de travaux, incluant les effets sur la résistance et les relations truie-porcelet
- ▶ Suivi des bactéries indicatrices : *Escherichia coli* et *Enterococcus* spp
- ▶ Tous concluent sur le fait que les traitements augmentent les taux de bactéries multirésistantes, mais...

... on sait que les gènes de R préexistent en l'absence de traitement (Joyce et al 2019)

- ▶ Existence d'un résistome de base chez des porcs sans pression de sélection AB : *tetW*, *tetQ*, *tet44*, *tet37*, *tet40*, *mefA*, *aadE*, *ant(9)-1*, *ermB* and *cfxA2*.
- ▶ La composition du microbiome influence la composition du résistome
- ▶ Variabilité entre les animaux même dans des conditions d'entretien, d'alimentation et de logement comparables
- ▶ **Le risque de transmission de gènes de R à des pathogènes humains ou à l'environnement existe même en l'absence de tmt AB**

Antibiotiques et microbiote chez les porcins : effet des traitements AB de la truie sur ses porcelets

- ▶ Colonisation de l'intestin du porcelet : dès la naissance
- ▶ Rôle essentiel dans le développement et l'immunité de l'intestin
- ▶ Antibiotiques à la truie dans les 7 jours avant la mise-bas (amoxicilline per os) (de Greef et al 2020)
 - ▶ Changement du microbiote de la truie : réduction de sa diversité
 - ▶ Réduction du nombre de cellules caliciformes du jéjunum
 - ▶ Retard du développement intestinal pendant au moins 5 semaines après le sevrage



Antibiotiques et microbiote chez les porcins : effet des traitements chez le porcelet

- ▶ Effet sur le microbiome : amoxicilline à longue action injectée à 1 jour d'âge :
 - ▶ réduction drastique de la population de *Roseburia feacalis* (anaérobie Gram +),
 - ▶ et au contraire enrichissement en *Shigella*, *Escherichia coli* et *Salmonella enterica* serovar typhi, 40 jours après le traitement (Janczyk et al 2007)

Antibiotiques et microbiote chez les porcins : effet des traitements chez le porcelet au sevrage

- ▶ **OTC au sevrage**, 7 jours (100 mg/kg/j) (Ghanbari et al 2018, Autriche),
- ▶ suivi 21 jours : augmentation significative en nombre et en variété des gènes de résistance aux AB, vic-à-vis des TC, bêtalactamines et des gènes de multirésistance,
- ▶ augmentation de la proportion d'*E coli* et de *Prevotella*.

- ▶ **Travaux spécifiques sur la colistine** : chaque jour de tmt augmente les CMI de 0,05 µg/ml (Pissetti et al 2021)
- ▶ Mais...



Les antibiotiques n'ont pas toujours un effet délétère sur le microbiote

- ▶ Gentamycine per os au porcelet âgé de 4,5 et 6 jours. Sevrage à 28 jours, suivi jusqu'à 42 jours (Poulsen et al 2018) : pas de modification de la flore.

Tout est une question de dose et de durée d'application



antibiotics



Article

The Effect of Colistin Treatment on the Selection of Colistin-Resistant *Escherichia coli* in Weaner Pigs

Shahana Ahmed ¹, Claus Hansen ², Ane Laursen Dahlkilde ¹, Ana Herrero-Fresno ¹, Ken Steen Pedersen ¹, Jens Peter Nielsen ¹ and John Elmerdahl Olsen ^{1,*}

“Treatment with colistin (4,8 mg/kg vif 5 jours) did not result in a significant increase in the average colistin MIC values in *E. coli*. Moreover, no *E. coli* strains showed a MIC above the breakpoint of >2 mg/L against colistin. Co-selection of resistance to other antimicrobials was not observed”.

Antibiotics **2021**, *10*, 465. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10040465> (travaux danois)

Antibiotiques et microbiote chez les porcins : effet des traitements sur l'immunité du porcelet

Neonatal Exposure to Amoxicillin Alters Long-Term Immune Response Despite Transient Effects on Gut-Microbiota in Piglets

Janelle M. Foubse^{1*}, Kaiyuan Yang^{1*}, Juan More-Bayona^{2*}, Yanhua Gao^{1,2}, Susan Goruk¹, Graham Plastow¹, Catherine J. Field¹, Daniel R. Barreda^{1,2} and Benjamin P. Willing^{1*}

Frontiers in Immunology, sept 2019 (Canada)

- ▶ Amoxicilline : 30 mg/kg/j 14 jours, porcelet né
- ▶ Augmentation importante des *Enterobacteriaceae* : 2 fois à J3 et 10 fois à J7
- ▶ Phénomène transitoire : retour à la normale à J14
- ▶ Réduction du nombre de lymphocytes T, augmentation proportionnelle des CD3 et CD4
- ▶ Stimulation de la fonction immunitaire : inoculation de salmonelles inactivées à J49 : activation accrue des polynucléaires neutrophiles, augmentation de l'activité IFN γ

Par ailleurs

Amélioration de l'immunité intestinale (au niveau du GALT) par augmentation de l'expression des gènes impliqués à la fois dans le jéjunum et l'iléon (Yu et al 2017)

Chez le chien :

- ▶ Peu de travaux précis
- ▶ Portent sur les AB utilisés dans le traitement des diarrhées
- ▶ Pas d'étude sur l'émergence de résistance après traitement
- ▶ Mais travaux sur les modifications de la flore, leurs conséquences et leur persistance
- ▶ Conclusion : attention aux dysbioses intestinales si la cible du traitement n'est pas définie avec risques d'émergence de résistance

Antibiotiques et microbiote chez le chien : effet du métronidazole (Pilla et al 2020)

- ▶ Traitement des entérites hémorragiques aiguës ou chroniques à *Clostridium perfringens*
 - ▶ 15 mg/kg pendant 15 jours
- ▶ Induction d'une modification profonde de la composition du microbiome avec
 - ▶ Réduction de la richesse globale en microorganismes
 - ▶ Réduction du nombre de bactéries clés en particulier du genre *Fusarium* et *Clostridium hiranonis*
- ▶ Phénomène persistant : 28 jours après la fin du traitement, le retour à la normale n'est pas total
- ▶ En même temps : modifications métaboliques (acides biliaires)
 - ▶ Augmentation du lactate total fécal
 - ▶ Anomalies de la transformation des acides biliaires : baisse de l'acide désoxycholique et de l'acide lithocholique habituellement produits par les bactéries
 - ▶ Réduction des teneurs en vitamines, bases nucléiques et antioxydants : augmentation des marqueurs du stress oxydatif sériques et intestinaux

Antibiotiques et microbiote chez le chien : effet de la tylosine (Suchodolski et al 2009)

- ▶ Essai portant sur l'administration de tylosine chez le chien en bonne santé
 - ▶ 20 à 22 mg/kg/j pendant 14 jours
- ▶ Effet net et prolongé sur la diversité du microbiome de l'intestin grêle
- ▶ Diminution du nombre de *Fusobacteria*, *Bacteroides* et *Moraxella*,
- ▶ Augmentation du nombre des entérocoques, pasteurelles et *Dietzia* spp, d'*Escherichia coli* qui persiste au-delà du 14^{ème} jour d'observation,
- ▶ Réduction du nombre de spirochètes, *Streptomycetacae* et *Prevotellaceae* également persistante,
- ▶ Mais pas d'effet secondaire cliniquement visible.

Effets délétères des antibiotiques administrés par voie orale (et même parentérale)

▶ Chez le cheval :

- ▶ érythromycine, tylosine, lincosamines (linco, clindamycine) perturbent la flore caecale Gram positif : **émergence de *Clostridium difficile***
- ▶ effet proportionnel aux doses administrées
- ▶ aussi bien par voie orale que parentérale (cycles entéro-hépatiques)

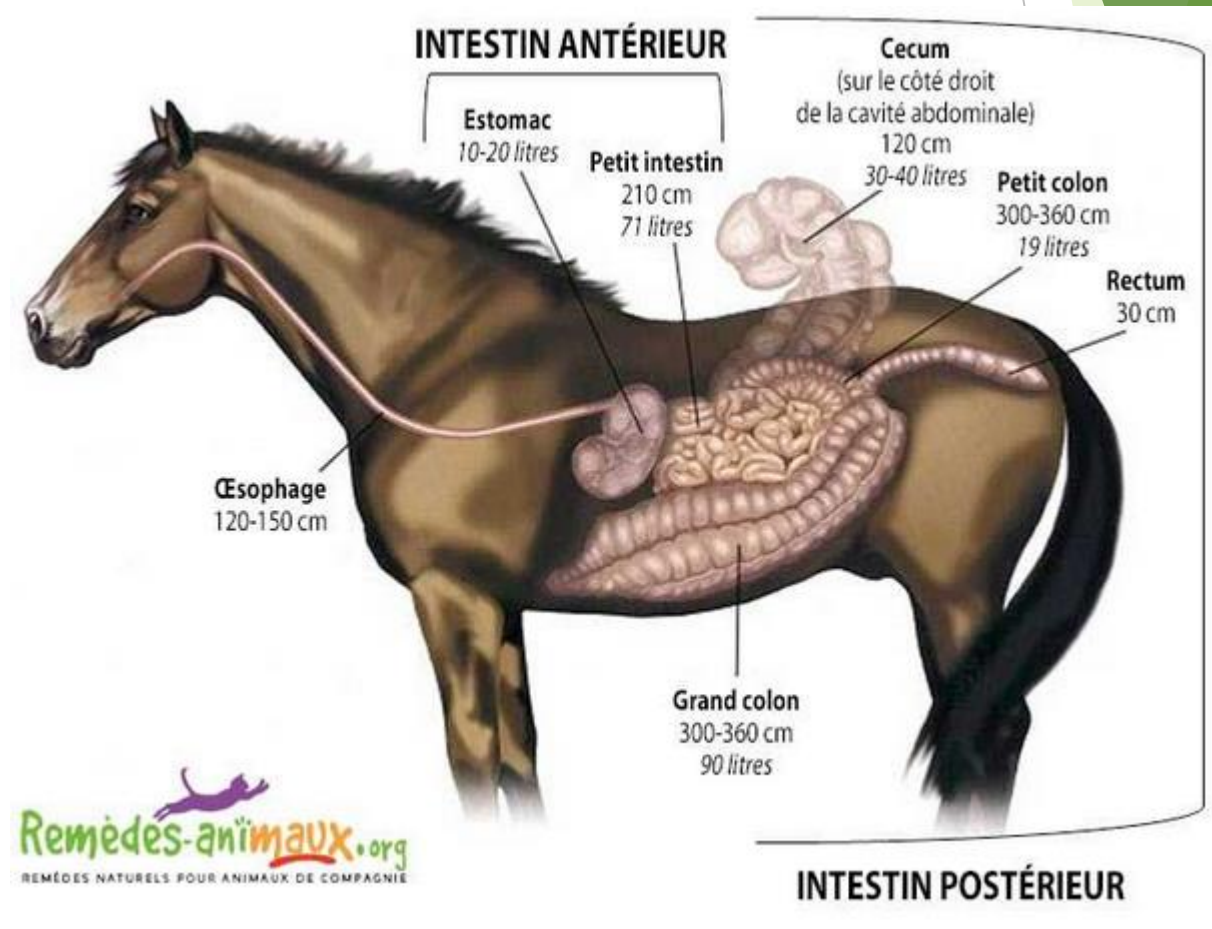
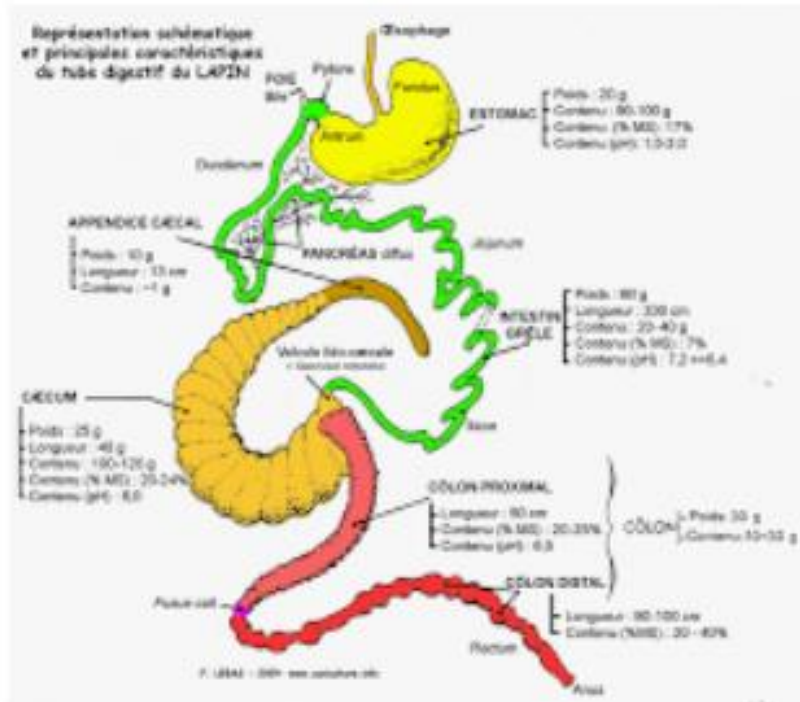
▶ Chez le lapin :

- ▶ Action des pénicillines par action sur la flore Gram + et **émergence de colibacilloses sévères**
- ▶ **Ou sélection de *Clostridium difficile*** par les lincosamines et certains macrolides

▶ Accidents très graves parfois mortels

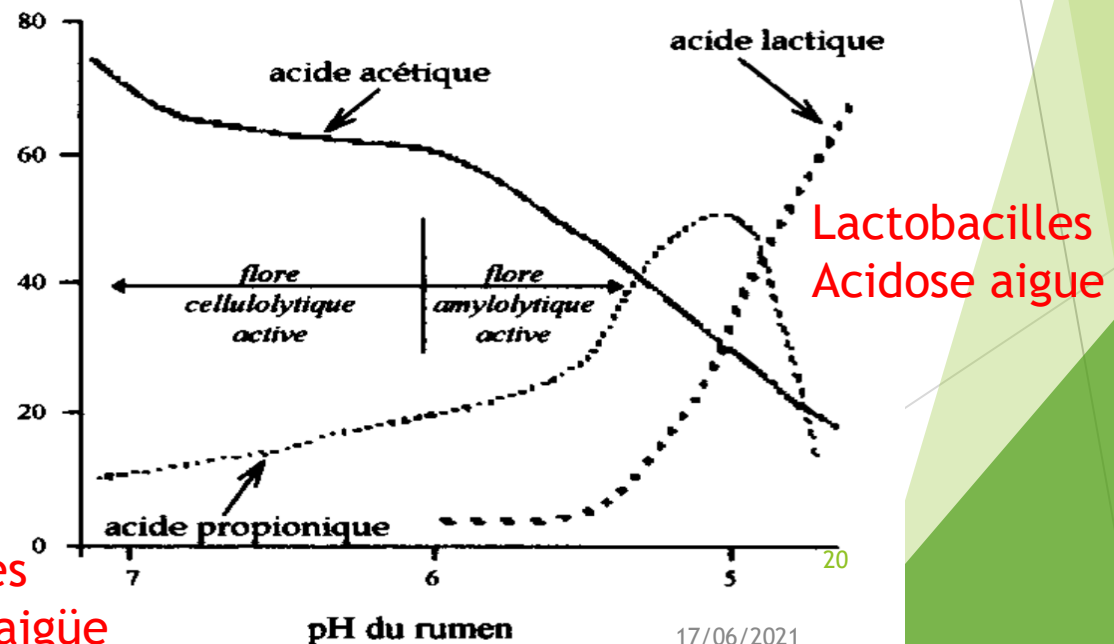
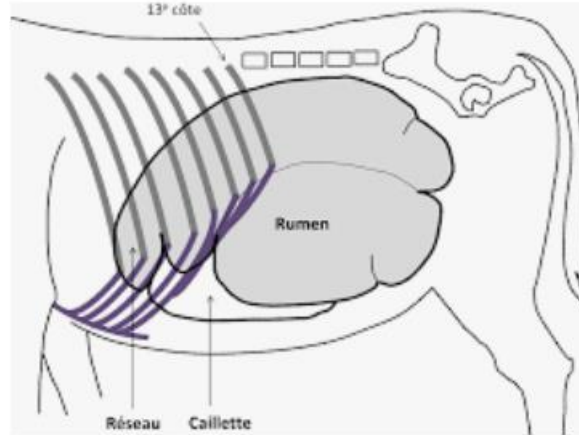
Chez le cheval et le lapin

- ▶ Les compartiments digestifs impliqués concernent le gros intestin.
- ▶ Microbiotes très actifs, là encore équilibre fragile
- ▶ Coliques et entérites sont fréquentes



Effets délétères sur la flore du rumen

- Le rumen est un fermentateur gigantesque (plus de 100 l) mais fragile
- chlortétracycline, oxytétracycline, pénicilline, oléandomycine, érythromycine inhibent la cellulolyse et la production des acides gras volatils
- Parfois entérites mortelles par acidose ou alcalose aiguë



Conséquences pour l'environnement : une préoccupation majeure (rapport ANSES 2020)

- ▶ Via évidemment les déjections, l'eau et le sol (Hartmann 2018)
- ▶ Recyclage des produits résiduels : boues de STEP, fumiers, lisiers
 - ▶ Améliorent la structure des sols et les rendements
 - ▶ Mais peuvent contenir des résidus d'antibiotiques et de leurs métabolites, des bactéries résistantes et des gènes de résistance
 - ▶ Suivi : *Listeria*, *Enterococcus faecalis*, *E coli* non pathogène ou BLSE,
 - ▶ Différences selon les bactéries : on retrouve *E coli* dans tous les sols, mais pas *Listeria*
 - ▶ B résistantes : dans les boues non compostées : lisier de porc et fumier de bovins jusqu'à un mois après épandage
 - ▶ D'où l'intérêt du traitement des déjections animales, au moins par compostage
 - ▶ En fait : augmentation de la prévalence des intégrons de classe 1 qui peuvent servir de marqueurs (Clearly 2016)
- ▶ Risques liés à ces phénomènes :
 - ▶ Végétaux cultivés sur les sols amendés : résidus d'AB et B résistantes
 - ▶ Impact sur le microbiome : émergence de gènes de R, inhibition de certaines espèces de microorganismes, altérations fonctionnelles

Paradoxalement

- ▶ Suivi d'*E coli* dans des sols fertilisés avec de la litière de poulet de chair (Merchant et al 2012)
- ▶ **Survie plusieurs mois de souches résistantes**, surtout aux TC et bétalactamines (gènes *Betbla* et *CMY-2*),
- ▶ Indépendante des antibiotiques utilisés en traitement
- ▶ **Nécessité d'observer un délai d'attente avant la consommation des végétaux cultivés sur ces sols**

Erythromycine
Sulfaméthazine



Contents lists available at ScienceDirect

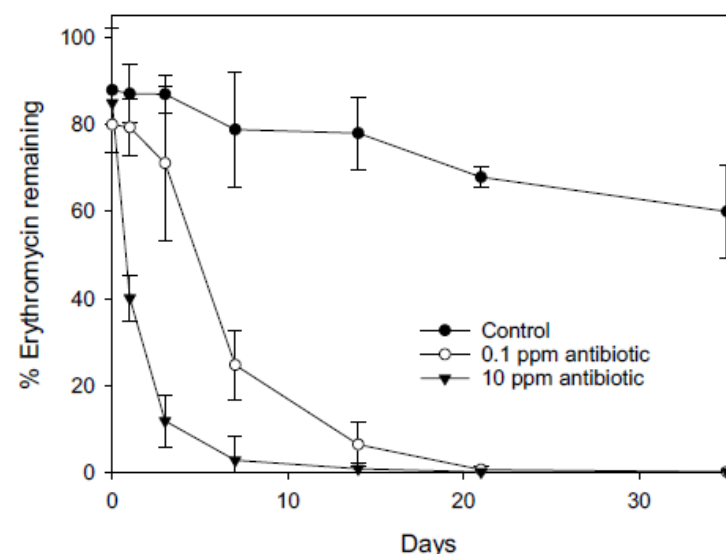
Science of the Total Environment

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

Reduced persistence of the macrolide antibiotics erythromycin, clarithromycin and azithromycin in agricultural soil following several years of exposure in the field

Edward Topp *, Justin Renaud, Mark Sumarah, Lyne Sabourin

Les gènes peuvent persister plusieurs saisons mais **certaines bactéries peuvent évoluer pour éliminer plus rapidement les AB après applications répétées des molécules**(Topp 2016)



De toutes façons : nécessité de traiter lisiers, fumiers et eaux usées

- ▶ **Encore beaucoup d'inconnues : Pourcher 2018**
 - ▶ Facteur prédominant sur la teneur en BRAs / GRAs : d'abord la température puis le couple température/durée (compostage)
 - ▶ Pour les formes végétatives des bactéries : compostage > méthanisation thermophile >> méthanisation mésophile ou stockage à température ambiante
 - ▶ Le compostage réduit la présence des B résistantes de 70% (à nuancer: fixation possible à la matière)
 - ▶ Le type d'effluent (fumier vs lisier), au travers du traitement qui lui est appliqué, peut influencer la persistance des bactéries résistantes aux antibiotiques
 - ▶ Persistance des gènes de résistance aux antibiotiques supérieure dans les effluents liquides : le stockage en fosse a peu d'impact

Conclusion : effets des antibiotiques sur le microbiote et la résistance

- ▶ Modification quantitative et qualitative du microbiote digestif
- ▶ Apparition de résistance sur les bactéries commensales qui peuvent contaminer des souches pathogènes humaines et animales par des gènes de résistance
- ▶ Phénomène transitoire, plus ou moins prolongé selon les traitements
- ▶ Plus facile à gérer chez les oiseaux d'élevage que chez les mammifères
- ▶ Le traitement des mères affecte la microflore de leur progéniture (porcelet)
- ▶ Impact sur la réponse immunitaire
- ▶ Rôle des traitements préventifs et curatifs, mais les gènes de résistance sont présents même en l'absence de traitement
- ▶ Impact environnemental nécessitant le traitement des lisiers, fumiers et eaux usées : nécessité d'évaluer les traitements et de les appliquer

Tout est une question de gestion

Attention aux conditions d'élevage et à l'origine des travaux publiés (nature des AB, doses et durées des traitements)



Cochon américain

Cochon français



Cochon chinois