

Réévaluer le schéma posologique des antibiotiques utilisés en pisciculture

Exemple de l'enrofloxacin chez la truite

Antoine ROSTANG, Alexis VIEL, Daniel PATRICK, Sandrine BARON, Ségolène CALVEZ



Contexte

Objectifs

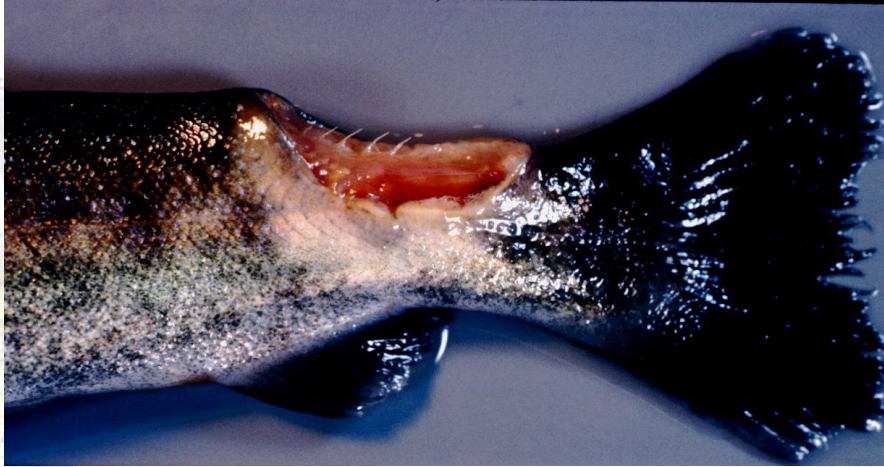
Protocole

Principaux
résultats

Perspectives

Truite Arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*)





Flavobactériose
(*Flavobacterium psychrophilum*)



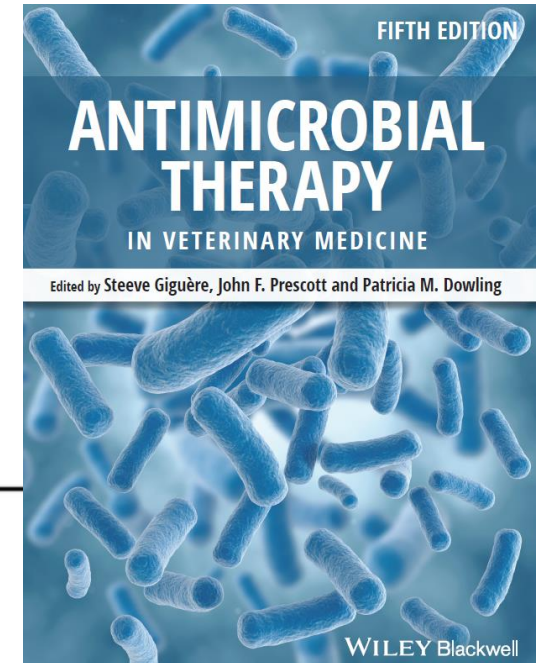
Furonculose
(*Aeromonas salmonicida*)



**Maladie entérique de la bouche
rouge**
(*Yersinia ruckeri*)

Besoin d'un antibiotique : quel schéma posologique utiliser ?

- Peu d'AMM
- Schéma posologiques parfois très anciens
- Données parfois contradictoires



Exemple: enrofloxacin

Drug	Dosage	Interval	Route	Comments
Enrofloxacin	2.5–5.0 mg/L	5 h q 24 h 5–7 d	BATH	a
	30–50 mg/l	4–24 h (various)	BATH	
	5–50 mg/kg	q 24 h × 5–10 d	PO	a
	2.5–10 mg/kg	single dose	IM/IP/IV	Dose used for determining PK

Développer une approche PK/PD pour réévaluer le schéma posologique de l'enrofloxacin chez la truite Arc-en-ciel

- > valorisation de données disponibles
- > focus sur les 3 bactéries les plus « consommatrices » d'antibiotiques
- > particularités du poisson (identifier les covariables pertinentes)

Comment est définie une dose ?

$$\text{Dose d'entretien } \tau = \frac{CL \times \tau \times SF \times CMI}{f_u \times F}$$

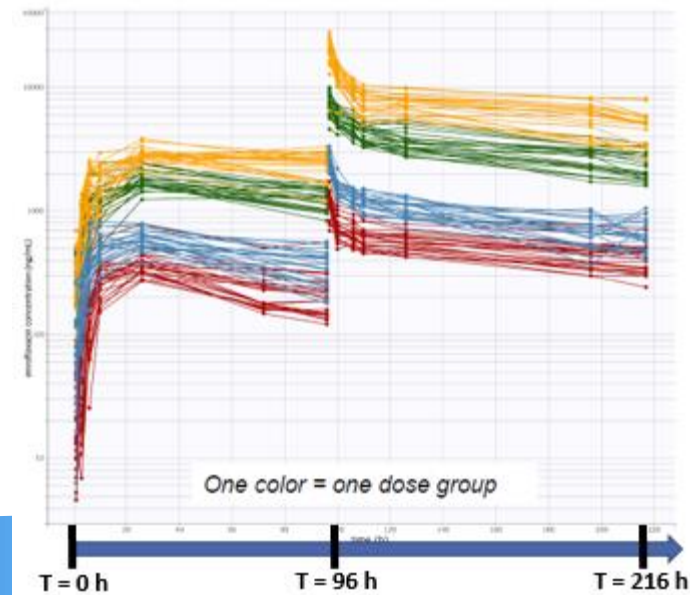
$$SF \text{ enrofloxacin} = \frac{fAUC_{24h}/MIC}{24}$$

Comment est définie une dose ?

$$\text{Dose d'entretien}_{tau} = \frac{CL \times tau \times SF \times CMI}{fu \times F}$$

$$SF \text{ enrofloxacin} = \frac{fAUC_{24h}/MIC}{24}$$

Données pharmacocinétiques

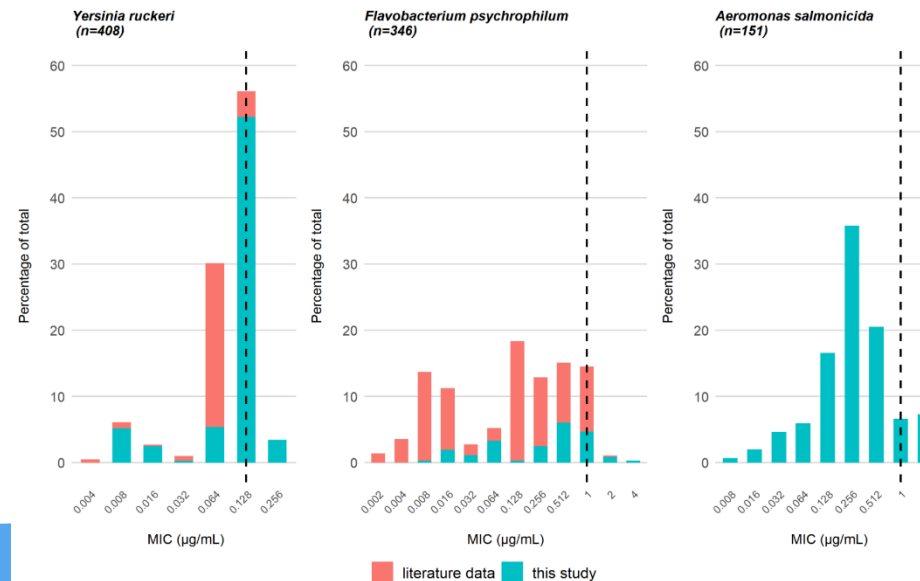


Comment est définie une dose ?

$$\text{Dose d'entretien } \tau = \frac{CL \times \tau \times SF \times CMI}{fu \times F}$$

$$SF \text{ enrofloxacin} = \frac{fAUC_{24h}/MIC}{24}$$

Données pharmacodynamiques



Contexte

Objectifs

Protocole

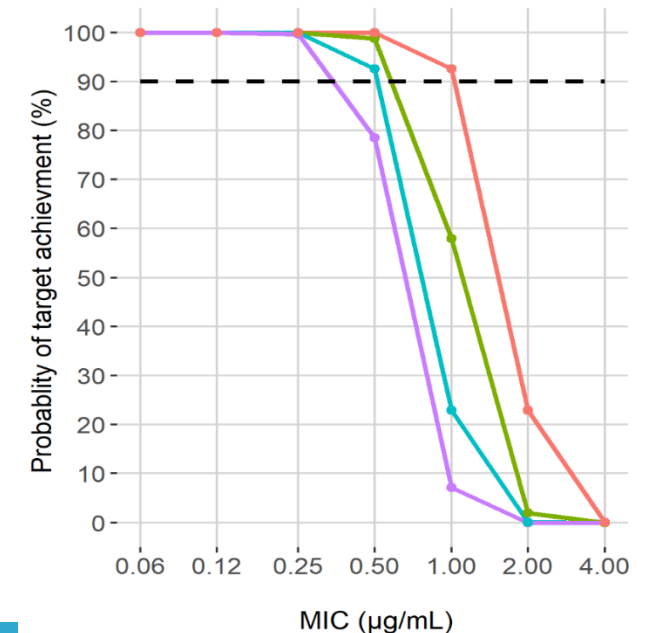
Principaux
résultats

Perspectives

Comment est définie une dose ?

$$\text{Dose d'entretien}_{tau} = \frac{CL \times tau \times SF \times CMI}{fu \times F}$$

=> Modèle PK pop et simulation *in silico*



Pharmacocinétique

Paramètre PK	Valeur population (erreur standard relative)	Covariables significatives
Clairance	21,5 mL/h (4,5 %)	Poids, Ploïdie
Volume de distribution compartiment central	1 400 mL (3,7 %)	Poids
Volume de distribution compartiment périphérique	2 140 mL (4,3 %)	Poids
Biodisponibilité  <i>gavage</i>	88,4 % (2,3 %)	
Constante d'absorption (Ka1) [< 5 % de la dose]	1,6 h ⁻¹ (0,02 %)	
Constante d'absorption (Ka2)	0,1 h ⁻¹ (6,3 %)	Ploïdie
Temps de demi-vie d'élimination	115h (diploïdes)	

Contexte

Objectifs

Protocole

Principaux
résultats

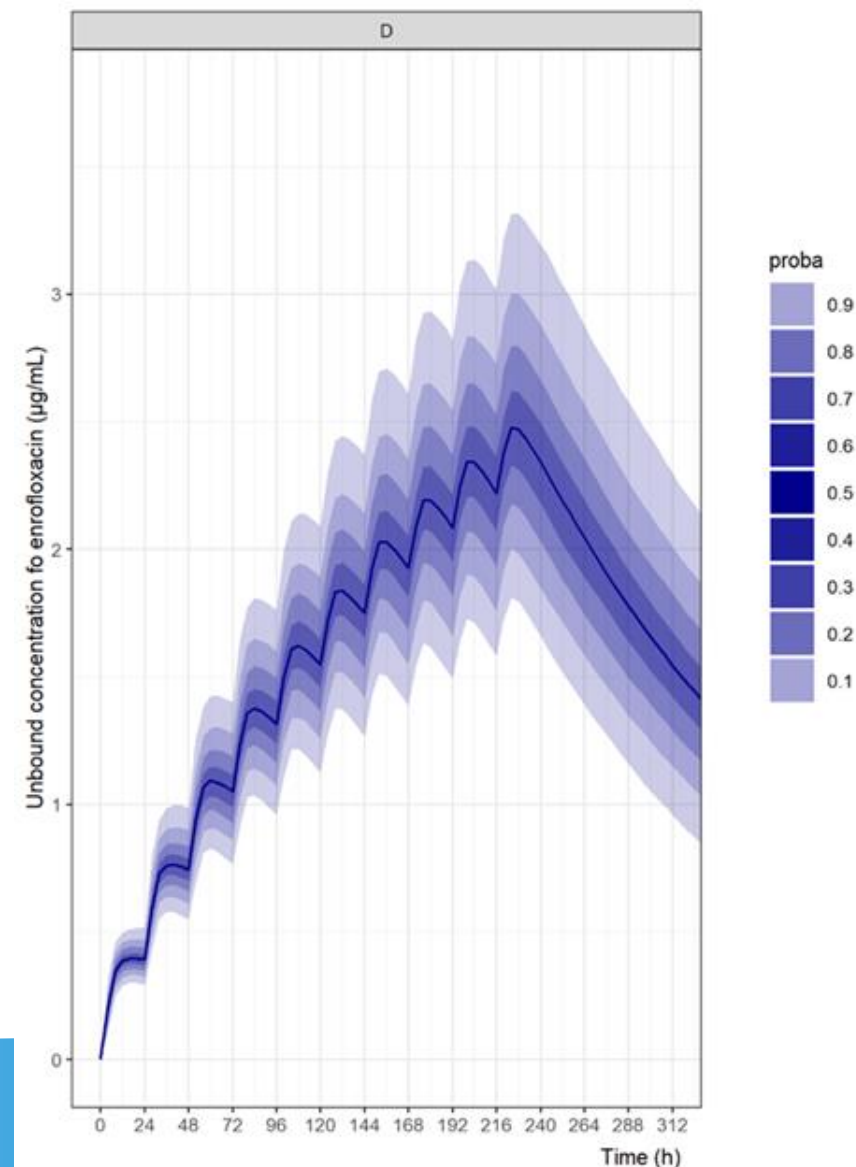
Perspectives

Paramètre PK	Valeur population (erreur standard relative)	Covariables significatives
Temps de demi-vie d'élimination	115h (diploïdes)	

10 mg/kg/jour pendant 10 jours par voie orale

Antibiotique
longue action !

Une seule dose ? (appétence)
A minima, une dose de charge !



Contexte

Objectifs

Protocole

Principaux
résultats

Perspectives

Paramètre PK	Valeur population (erreur standard relative)	Covariables significatives
Temps de demi-vie d'élimination	115h (diploïdes)	

Truites triploïdes versus diploïdes

- ⌋ 30 % Clairance
- ⌋ 55 % Ka, ⌈ 40% Tlag

Risque résidus ?
Schéma posologique distinct ?

$$T_{1/2} \text{ triploïdes} = 166 \text{ h}$$



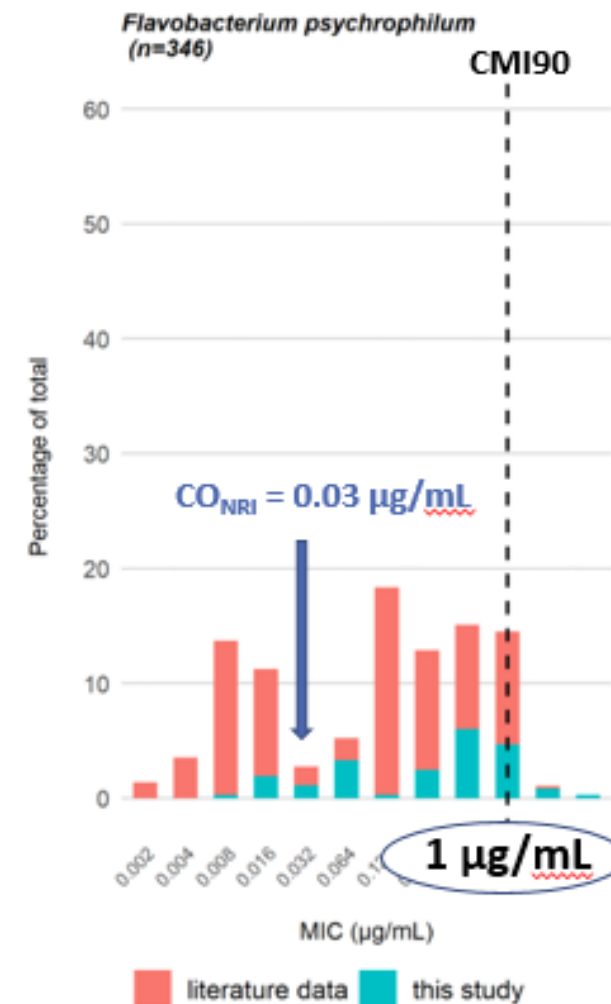
Schéma posologique proposé très inférieur à la dose standard

Flavobactériose

(*Flavobacterium psychrophilum*)

En considérant la
distribution des souches
sensibles ($CO_{NRI} = 0.03 \mu\text{g/mL}$)

	Duration of activity							
	96h				120h			
	Value of SF (PKPD index)				Value of SF (PKPD index)			
	2	3	4	5	2	3	4	5
Single dose	2.5	3.7	4.9	6.2	2.6	3.9	5.2	6.5
Maintenance dose	1.2	1.8	2.4	3.0	1.5	2.3	3.0	3.8

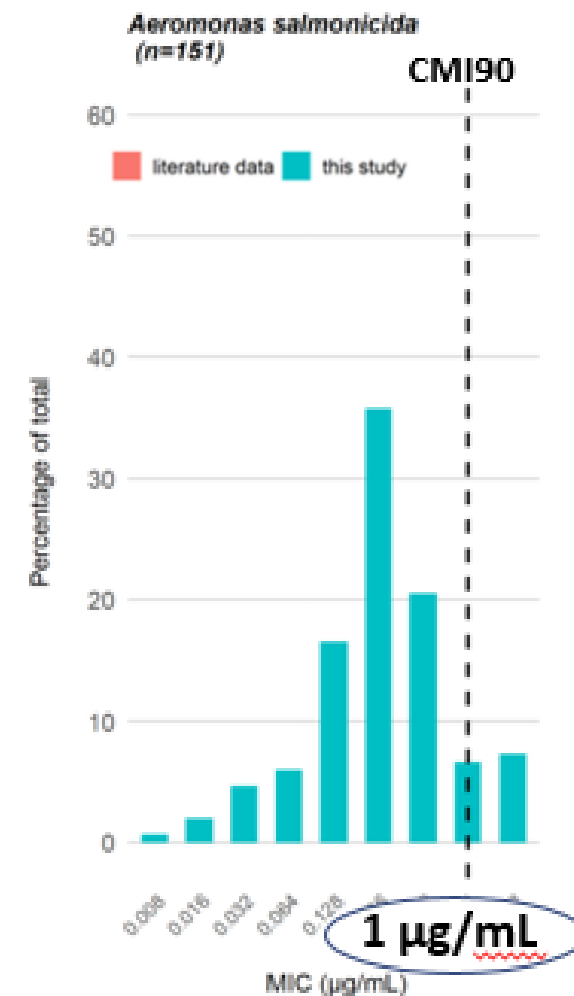




Furonculose
(*Aeromonas salmonicida*)
Pas d'ECOFF

**Schéma posologique irréaliste
=> Ne pas utiliser l'enrofloxacin**

MIC (µg/ml)	96h				120h			
	Value of SF (PKPD index)				Value of SF (PKPD index)			
	2	3	4	5	2	3	4	5
0.004	0.3	0.5	0.6	0.8	0.3	0.5	0.7	0.8
0.008	0.6	0.9	1.2	1.5	0.7	1.0	1.3	1.6
0.015	1.2	1.8	2.5	3.1	1.3	2.0	2.6	3.3
0.03	2.5	3.7	4.9	6.2	2.6	3.9	5.2	6.5
0.06	4.9	7.4	9.8	12.3	5.2	7.8	10.5	13.1
0.12	9.8	14.8	19.7	24.6	10.5	15.7	20.9	26.2
0.25	19.7	29.5	39.4	49.2	20.9	31.4	41.9	52.3
0.5	39.4	59.1	78.7	98.4	41.9	62.8	83.7	104.6
1	78.7	118.1	157.5	196.9	83.7	125.6	167.4	209.3
2	157.5	236.2	315.0	393.7	167.4	251.1	334.8	418.5
4	315.0	472.5	630.0	787.5	334.8	502.2	669.7	837.1





Pas de conclusion claire

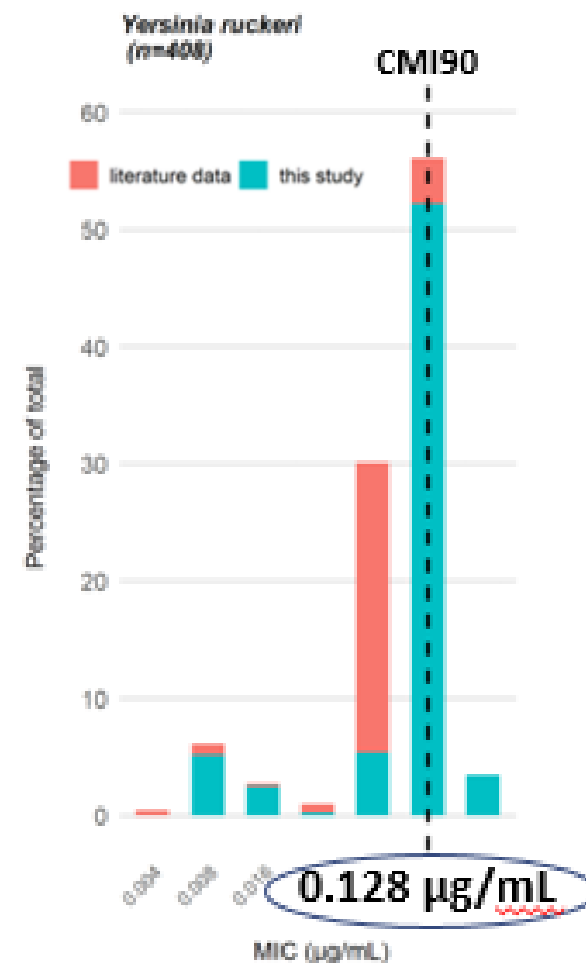
Maladie entérique de la bouche rouge

(*Yersinia ruckeri*)

Pas d'ECOFF

MIC₉₀ *Y. ruckeri*

MIC (µg/ml)	96h				120h			
	Value of SF (PKPD index)				Value of SF (PKPD index)			
	2	3	4	5	2	3	4	5
0.004	0.3	0.5	0.6	0.8	0.3	0.5	0.7	0.8
0.008	0.6	0.9	1.2	1.5	0.7	1.0	1.3	1.6
0.015	1.2	1.8	2.5	3.1	1.3	2.0	2.6	3.3
0.03	2.5	3.7	4.9	6.2	2.6	3.9	5.2	6.5
0.06	4.9	7.4	9.8	12.3	5.2	7.8	10.5	13.1
0.12	9.8	14.8	19.7	24.6	10.5	15.7	20.9	26.2
0.25	19.7	29.5	39.4	49.2	20.9	31.4	41.9	52.3
0.5	39.4	59.1	78.7	98.4	41.9	62.8	83.7	104.6
1	78.7	118.1	157.5	196.9	83.7	125.6	167.4	209.3
2	157.5	236.2	315.0	393.7	167.4	251.1	334.8	418.5
4	315.0	472.5	630.0	787.5	334.8	502.2	669.7	837.1



Connaissance de la sensibilité des souches aquacoles – détermination des ECOFF

Développer des modèles pour définir les $CO_{PK/PD}$ pour les bactéries aquacoles

Beaucoup d'antibiotiques ont un schéma posologique à réévaluer en pisciculture

Evaluer la biodisponibilité réelle en fermes (préparation médicamenteuse, prise spontanée en milieu infecté)

Mieux caractériser l'influence de la ploïdie sur les résidus dans les tissus

Evaluer les nouveaux schémas posologiques obtenus *in silico* par des essais terrain

Contexte

Objectifs

Protocole

Principaux
résultats

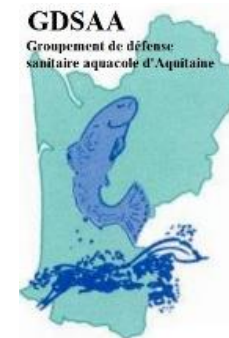
Perspectives

FEAMP

Fonds européen
pour les affaires
maritimes et la pêche

Projet MEDIC'EAU

Optimisation des données posologiques des antibiotiques et des conditions d'administration de vaccins visant une amélioration de leur efficacité dans la stratégie de contrôle de la furonculose en élevage durable piscicole



Merci pour votre attention

Remerciements

ONIRIS: S. Calvez



ANSES: A. Viel, P. Sanders, S. Baron





ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Aquaculture

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





Population pharmacokinetics/pharmacodynamics modelling of enrofloxacin for the three major trout pathogens *Aeromonas salmonicida*, *Flavobacterium psychrophilum* and *Yersinia ruckeri*

Alexis Viel^{a,*}, Antoine Rostang^b, Marie-Line Morvan^b, Catherine Fournel^b, Patrick Daniel^c, Chantal Thorin^d, Sandrine Baron^e, Pascal Sanders^a, Ségolène Calvez^b

^a Experimentation, Modelling and Data Analysis Unit, French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (Anses), Fougères Laboratory, Fougères, France
^b INRAE, Oniris, BIOEPAR, 44300 Nantes, France
^c Laboratoire des Pyrénées et des Landes, 40000 Mont de Marsan, France
^d NP3, Oniris, 44300 Nantes, France
^e Mycoplasmaology-Bacteriology-Antimicrobial Resistance Unit, French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (Anses), Ploufragan-Plouzané-Niort Laboratory, Ploufragan, France