

ANNEE 2021 THESE : 2021 – TOU 3 – 4002

---

# COMPORTEMENT DIPSIQUE DES PORCS EN POST- SEVRAGE ET CONSÉQUENCES SUR L'ANTIBIOTHÉRAPIE VIA L'EAU DE BOISSON CONTRE LES PRINCIPALES INFECTIONS BACTÉRIENNES RESPIRATOIRES

---

THESE  
pour obtenir le titre de  
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement  
devant l'Université Paul Sabatier de Toulouse*

*par*

**ROLLAND Camille**  
Née le 25/10/1996 à POISSY (78)

**Directeur de thèse : M. Didier CONCORDET**

---

## JURY

PRESIDENTE :

**Mme Peggy GANDIA**

Professeure à l'Université Paul Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

**M. Didier CONCORDET**  
**M. Alain BOUSQUET-MÉLOU**

Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de TOULOUSE  
Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRES INVITÉS :

**Mme Aude FERRAN**  
**Mme Agnès WARET-SZKUTA**

Maître de Conférences à l'École Nationale Vétérinaire de TOULOUSE  
Maître de Conférences à l'École Nationale Vétérinaire de TOULOUSE



**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation  
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

**Directeur** : Professeur Pierre SANS

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie - Thérapeutique*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie - Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques - Statistiques - Modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction - Endocrinologie*
- M. **PETIT Claude** (Émérite), *Pharmacie - Toxicologie*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

**PROFESSEURS 1<sup>re</sup> CLASSE**

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie - Anatomie Pathologique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Aliments d'Origine Animale*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie Vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des Ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et Pathologie Aviaire*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie - Maladies Parasitaires*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie - Thérapeutique*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des Ruminants*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

**PROFESSEURS 2<sup>e</sup> CLASSE**

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie Générale et Médicale*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie Médicale des Équidés et des Carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie - Toxicologie*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des Animaux d'Élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie Pathologique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation Animale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie - Imagerie Médicale*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Épidémiologie - Gestion de la Santé des Élevages Avicoles*
- M. **RABOISSON Didier**, *Médecine de Population - Économie de la Santé Animale*

**PROFESSEURS CERTIFIÉS DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE**

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
- M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES HORS CLASSE**

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*

- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie Cellulaire et Moléculaire*  
 M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie - Toxicologie*  
 M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques Biologiques - Mathématiques*  
 M. **MATHON Didier**, *Pathologie Chirurgicale*  
 Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*  
 M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie - Infectiologie*

#### **MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)**

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie Chirurgicale*  
 Mme **BRET Lydie**, *Physique et Chimie Biologiques et Médicales*  
 Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*  
 Mme **BOHSIRA Émilie**, *Parasitologie - Maladies Parasitaires*  
 M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie Médicale*  
 M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des Ruminants*  
 Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie - Bactériologie - Pathologie Infectieuse*  
 Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et Industrie des Aliments*  
 Mme **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie - Imagerie*  
 M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et Industrie des Aliments*  
 M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie Vétérinaire et Comparée*  
 Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*  
 Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie Médicale Animale*  
 Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie - Analgésie*  
 Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Équidés*  
 Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*  
 M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine Zoologique - Santé de la Faune Sauvage*  
 M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie - Maladies Parasitaires*  
 Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*  
 Mme **MILA Hanna**, *Élevage des Carnivores Domestiques*  
 M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la Reproduction*  
 Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des Animaux de Compagnie*  
 M. **VERGNE Timothée**, *Santé Publique Vétérinaire - Maladies Animales Réglementées*  
 Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et Pathologie Porcine*

#### **CHARGES D'ENSEIGNEMENT CONTRACTUELS**

- M. **BOLON Pierrick**, *Production et Pathologie Aviaire*  
 M. **FERCHIOU Ahmed**, *Économie - Production Animale*  
 M. **LEYNAUD Vincent**, *Médecine Interne*  
 Mme **ROBIN Marie-Claire**, *Ophthalmologie*  
 Mme **TOUSSAIN Marion**, *Pathologie des Équidés*

#### **ENSEIGNANT DE PREMIERE ANNEE COMMUNE AUX ETUDES VETERINAIRES**

- Mme **GAUCHARD Cécile**, *Biologie - Écologie - Santé*

#### **ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS**

- M. **BESSIERE Pierre**, *Microbiologie Infectiologie*  
 Mme **BLONDEL Margaux**, *Chirurgie des Animaux de Compagnie*  
 M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie - Imagerie Médicale*  
 M. **COMBARROS-GARCIA Daniel**, *Dermatologie Vétérinaire*  
 M. **GAIDE Nicolas**, *Histologie - Anatomie Pathologique*  
 M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine Interne des Animaux de Compagnie*  
 M. **LESUEUR Jérémy**, *Gestion de la Santé des Ruminants - Médecine Collective de Précision*  
 M. **TOUITOU Florian**, *Alimentation Animale*

Mise à jour au 01/01/2021

# **REMERCIEMENTS**

**À Madame le Professeur Peggy GANDIA**

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

*Pharmacologie – Toxicologie clinique*

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse

Hommages respectueux

**À Monsieur le Professeur Didier CONCORDET**

Professeur de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

*Statistiques – Modèle stochastique pour la biologie*

Qui m'a encadrée tout au long de ce travail durant les quatre dernières années

Sincères remerciements

**À Monsieur le Professeur Alain BOUSQUET-MELOU**

Professeur de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

*Pharmacologie – Thérapeutique*

Qui m'a accompagnée dans ce travail et fait l'honneur de participer à mon jury de thèse

Sincères remerciements

**À Madame le Docteur Aude FERRAN**

Maître de conférences de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

*Physiologie – Thérapeutique*

Qui m'a beaucoup aidée dans mes recherches bibliographiques sur les antibiotiques

Sincères remerciements

**À Madame le Docteur Agnès WARET-SZKUTA**

Maître de conférences de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

*Production porcine – Pathologie porcine*

Qui m'a beaucoup aidée dans mes recherches bibliographiques sur les pathologies porcines

Sincères remerciements

À l'Institut Français du Porc (IFIP) et en particulier à l'équipe de travail d'Yvonnick ROUSSELIÈRE, merci pour le partage de données de comportement dipsique, sans lesquelles cette thèse n'aurait pas pu être réalisée.

Au Professeur Guy-Pierre MARTINEAU (professeur de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse en médecine et production porcines) et au Professeur Pierre-Louis TOUTAIN (professeur de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse en physiologie et thérapeutique), merci pour votre accompagnement dans mes recherches bibliographiques sur le comportement dipsique des porcs et l'antibiothérapie en élevage porcin.

Au Docteur Mathieu FROGET (praticien en médecine aviaire et porcine dans la Clinique Vétérinaire des Charmilles à Secondigny, Deux-Sèvres), merci pour ton apport de connaissances sur la pratique de terrain en élevage porcin.

À mes amis Marie, François, Marie-Pierre, Aneline, Gwenaële, Loïc, Angèle et Gaëlle, merci pour tout ce temps passé à m'écouter parler de ma thèse en cliniques et partout ailleurs.

À mes meilleures amies Gaëlle et Lucile, un grand merci pour votre amitié sans limite qui m'a aidée à trouver la force d'avancer dans ce long travail.

À mes parents, mon frère, ma sœur, mes grands-parents et même plus encore, un grand merci pour votre soutien, votre écoute et vos conseils durant ces quatre années de travail.

Et enfin à toi, Duc, pour ton amour et ton soutien inconditionnel dans cette épreuve, merci infiniment.

# TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES ILLUSTRATIONS .....	11
TABLE DES ABRÉVIATIONS.....	15
INTRODUCTION.....	17
<b>PARTIE 1 : CONSIDÉRATIONS ESSENTIELLES À L'ÉLABORATION D'UN TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE VIA L'EAU DE BOISSON CONTRE LES MALADIES RESPIRATOIRES PORCINES.....</b>	<b>19</b>
D) État des lieux sur la connaissance du comportement dipsique des porcs .....	21
A) Caractérisation du comportement dipsique des porcs et profils observés .....	21
B) Variations inter- et intra-individuelles .....	22
1) Facteurs de variation.....	22
2) Comportement dipsique associé aux repas, mais perturbé par la compétition au sein du groupe .....	23
3) Impact de la santé sur la prise de boisson : outil de détection des individus malades .....	24
C) Biais de mesure lié au gaspillage par les porcs .....	24
II) Affections respiratoires d'origine bactérienne et traitement antibiotique chez le porc .....	27
A) Atteintes de l'appareil respiratoire chez le porc .....	27
1) Caractéristiques de <i>Pasteurella multocida</i> chez le porc .....	28
2) Caractéristiques d' <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> chez le porc.....	29
3) Caractéristiques de <i>Bordetella bronchiseptica</i> chez le porc .....	31
B) Antibiotiques utilisés et modalités de traitement.....	32
1) Caractéristiques de l'amoxicilline .....	32
2) Caractéristiques de la doxycycline .....	34
3) Modalités d'administration des antibiotiques en élevage porcin et variabilité inhérente des concentrations plasmatiques.....	35
4) Garantie d'un traitement efficace tout en évitant la sélection d'antibiorésistances.....	37

III) Sources de variabilité des concentrations plasmatiques en antibiotique chez les porcs .....	39
A) Variabilité de la concentration en antibiotique dans l'eau de boisson.....	39
B) Variabilité de la pharmacocinétique inter- et intra-individuelle .....	40
C) Considérations dans cette étude.....	41

**PARTIE 2 : ANALYSE DU COMPORTEMENT DIPSIQUE DES PORCS EN POST-SEVRAGE .....** **43**

I) Données issues de l'élevage .....	45
A) Animaux de l'étude.....	45
B) Mesures enregistrées en élevage et données calculées .....	45
C) Mesures conservées pour l'étude.....	46
II) Représentation de la consommation d'eau au cours du temps et détermination de la périodicité du comportement dipsique.....	47
A) Construction des graphiques .....	47
B) Résultats .....	47
C) Interprétation de la périodicité du comportement dipsique .....	50
III) Modélisation de la consommation d'eau avec un modèle linéaire et un modèle multiplicatif .....	51
A) Modèle linéaire .....	51
B) Modèle multiplicatif .....	53
1) Premier modèle.....	53
2) Comportement dipsique et limite physiologique chez les porcs.....	56
3) Correction des valeurs aberrantes en tenant compte de la physiologie des porcs.....	57
4) Deuxième modèle après correction .....	59
C) Encadrement de la consommation d'eau corrigée .....	60

**PARTIE 3 : MODÉLISATION DE TRAITEMENTS ANTIBIOTIQUES VIA L'EAU DE BOISSON CHEZ DES PORCS EN POST-SEVRAGE .....** **63**

I) Données nécessaires à la modélisation .....	65
A) Tirage aléatoire des paramètres pharmacocinétiques des antibiotiques chez les porcs en post-sevrage.....	65
B) Tirage aléatoire des Concentrations Minimales Inhibitrices des bactéries.....	66
C) Concentration en antibiotique dans le tank à eau .....	68



II) Calculs et représentations graphiques du traitement antibiotique modélisé dans une population de 9500 individus .....	69
A) Calcul des concentrations plasmatiques en antibiotique sur quatre périodes de huit jours.....	69
1) Calcul de la concentration plasmatique en antibiotique chez un porc après une buvée et pour un ensemble de paramètres pharmacocinétiques donnés .....	69
2) Calcul de la cinétique globale sur huit jours pour un porc et un ensemble de paramètres pharmacocinétiques donnés .....	70
B) Graphiques des concentrations plasmatiques en antibiotique sur quatre périodes de huit jours.....	71
C) Graphiques des indices PK/PD .....	73
1) Rapport AUC/CMI .....	73
2) Temps pendant lequel les concentrations plasmatiques en antibiotique sont supérieures ou égales aux CMI .....	77
III) Discussion .....	81
A) Interprétation des graphiques et conséquences pour l'élevage porcin.....	81
B) Limites des modélisations dans cette étude .....	85
 <b>CONCLUSION.....</b>	 <b>89</b>
 <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	 <b>91</b>
 <b>ANNEXES.....</b>	 <b>95</b>
Annexe A : Graphiques des concentrations plasmatiques .....	97
Annexe B : Graphiques des AUC/CMI pour le scénario 1 (effet bactériostatique).....	101
Annexe C : Graphiques des AUC/CMI pour le scénario 2 (effet bactéricide) .....	109
Annexe D : Graphiques des T>CMI pour le scénario 1 (métaphylaxie).....	117
Annexe E : Graphiques des T>CMI pour le scénario 2 (atteinte sévère) .....	125



# TABLE DES ILLUSTRATIONS

## FIGURES

Figure n°1 : Graphique présentant les exemples contrastés de profils de consommation d'eau .....	22
Figure n°2 : Graphique représentant la consommation d'eau en fonction du temps découpé en périodes de trois heures .....	48
Figure n°3 : Graphique représentant la consommation d'eau en fonction du temps découpé en périodes de quatre heures .....	48
Figure n°4 : Graphique représentant la consommation d'eau en fonction du temps découpé en périodes de six heures .....	49
Figure n°5 : Graphique représentant la consommation d'eau en fonction du temps découpé en périodes de douze heures.....	49
Figure n°6 : Graphique représentant la consommation d'eau d'un porc au cours du temps découpé en périodes de quatre heures et régression linéaire .....	52
Figure n°7 : Graphique représentant les résidus de la régression linéaire par rapport à la consommation d'eau réelle d'un porc, pondérés par le poids au carré.....	53
Figure n°8 : Graphique représentant la consommation d'eau d'un porc au cours du temps découpé en périodes de quatre heures et représentation du modèle multiplicatif.....	55
Figure n°9 : Graphique représentant la consommation d'eau quotidienne d'un porc au cours du temps et limite physiologique fixée à 20% du poids vif – Cas où la consommation réelle ne dépasse pas la limite physiologique .....	56
Figure n°10 : Graphique représentant la consommation d'eau quotidienne d'un porc au cours du temps et limite physiologique fixée à 20% du poids vif – Cas où la consommation réelle dépasse la limite physiologique .....	57
Figure n°11 : Graphique représentant la consommation d'eau quotidienne d'un porc au cours du temps, après correction des valeurs aberrantes, et limite physiologique fixée à 20% du poids vif .....	59
Figure n°12 : Graphique représentant les résidus du modèle multiplicatif par rapport à la consommation d'eau réelle corrigée d'un porc, pondérés par "a + b × Poids_par_unite" .....	60
Figure n°13 : Graphique représentant la consommation d'eau corrigée d'un porc au cours du temps découpé en périodes de quatre heures, et encadrement par des limites inférieure et supérieure – Cas où plus de 5% des valeurs de consommation sont supérieures à la limite haute.....	61
Figure n°14 : Graphique représentant la consommation d'eau corrigée d'un porc au cours du temps découpé en périodes de quatre heures, et encadrement par des limites inférieure et supérieure – Cas où moins de 5% des valeurs de consommation sont supérieures à la limite haute.....	61

## FIGURES (SUITE)

- Figure n°15 : Graphique représentant la concentration plasmatique en doxycycline en fonction du temps, entre le 3<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> jour de suivi (période 1), pour une population de 9500 porcs traités pendant 18 heures par jour..... 72
- Figure n°16 : Graphique représentant la concentration plasmatique en amoxicilline en fonction du temps, entre le 3<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> jour de suivi (période 1), pour une population de 9500 porcs traités pendant 24 heures par jour..... 73
- Figure n°17 : Graphique représentant le pourcentage de porcs possédant des rapports AUC/CMI supérieurs ou égaux aux valeurs en abscisses – Doxycycline contre *Pasteurella multocida*, traitement 18 heures par jour entre J3 et J7 (période 1), scénario 1 (effet bactériostatique recherché) ..... 75
- Figure n°18 : Graphique représentant le pourcentage de porcs possédant des rapports AUC/CMI supérieurs ou égaux aux valeurs en abscisses – Doxycycline contre *Pasteurella multocida*, traitement 24 heures par jour entre J3 et J7 (période 1), scénario 1 (effet bactériostatique recherché) ..... 75
- Figure n°19 : Graphique représentant le pourcentage de porcs possédant des rapports AUC/CMI supérieurs ou égaux aux valeurs en abscisses – Doxycycline contre *Actinobacillus pleuropneumoniae*, traitement 18 heures par jour entre J13 et J17 (période 3), scénario 2 (effet bactéricide recherché)..... 76
- Figure n°20 : Graphique représentant le pourcentage de porcs possédant des rapports AUC/CMI supérieurs ou égaux aux valeurs en abscisses – Doxycycline contre *Actinobacillus pleuropneumoniae*, traitement 24 heures par jour entre J13 et J17 (période 3), scénario 2 (effet bactéricide recherché)..... 76
- Figure n°21 : Graphique représentant le pourcentage de porcs possédant des T>CMI supérieurs ou égaux aux valeurs en abscisses – Amoxicilline contre *Actinobacillus pleuropneumoniae*, traitement 18 heures par jour entre J3 et J7 (période 1), scénario 1 (métaphylaxie)..... 78
- Figure n°22 : Graphique représentant le pourcentage de porcs possédant des T>CMI supérieurs ou égaux aux valeurs en abscisses – Amoxicilline contre *Actinobacillus pleuropneumoniae*, traitement 24 heures par jour entre J3 et J7 (période 1), scénario 1 (métaphylaxie)..... 79
- Figure n°23 : Graphique représentant le pourcentage de porcs possédant des T>CMI supérieurs ou égaux aux valeurs en abscisses – Amoxicilline contre *Pasteurella multocida*, traitement 18 heures par jour entre J18 et J22 (période 4), scénario 2 (atteinte sévère ou bactéries moins sensibles)..... 79
- Figure n°24 : Graphique représentant le pourcentage de porcs possédant des valeurs T>CMI supérieures ou égales aux valeurs en abscisses – Amoxicilline contre *Pasteurella multocida*, traitement 24 heures par jour entre J18 et J22 (période 4), scénario 2 (atteinte sévère ou bactéries moins sensibles) ..... 80

## SCHÉMAS

Schéma n°1 : Schéma expliquant la méthode de calcul des moyennes dans le vecteur « S » à partir des valeurs du vecteur « ε » pour un porc.....	54
Schéma n°2 : Schéma expliquant la méthode de correction des valeurs aberrantes de consommation d'eau d'un porc sur un jour .....	58
Schéma n°3 : Schéma expliquant le modèle bi-compartimenté utilisé pour la modélisation des concentrations plasmatiques en antibiotique .....	65
Schéma n°3 bis : Schéma expliquant le modèle bi-compartimenté utilisé pour la modélisation des concentrations plasmatiques en antibiotique – Paramètres supplémentaires .....	70

## TABLEAUX

Tableau n°1 : Résultats des PCR réalisées sur des échantillons de fluides oraux prélevés chez 216 porcs de 56 élevages coréens.....	27
Tableau n°2 : Paramètres pharmacocinétiques de la doxycycline chez les porcs en post-sevrage .....	66
Tableau n°3 : Paramètres pharmacocinétiques de l'amoxicilline chez les porcs en post-sevrage .....	66
Tableau n°4 : Distribution des CMI pour la doxycycline et l'amoxicilline, utilisée dans la simulation de traitement contre <i>Pasteurella multocida</i> .....	67
Tableau n°5 : Distribution des CMI pour la doxycycline et l'amoxicilline, utilisée dans la simulation de traitement contre <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> .....	67
Tableau n°6 : Distribution des CMI pour l'amoxicilline, utilisée dans la simulation de traitement contre <i>Bordetella bronchiseptica</i> .....	67
Tableau n°7 : Tableau récapitulatif des pourcentages de porcs ayant un rapport AUC/CMI supérieur ou égal à l'objectif pour toutes les situations modélisées dans cette étude et dans le cadre du scénario 1 (effet bactériostatique).....	82
Tableau n°8 : Tableau récapitulatif des pourcentages de porcs ayant un rapport AUC/CMI supérieur ou égal à l'objectif pour toutes les situations modélisées dans cette étude et dans le cadre du scénario 2 (effet bactéricide).....	82
Tableau n°9 : Tableau récapitulatif des pourcentages de porcs ayant une valeur T>CMI supérieure ou égale à l'objectif pour toutes les situations modélisées dans cette étude et dans le cadre du scénario 1 (métaphylaxie).....	83
Tableau n°10 : Tableau récapitulatif des pourcentages de porcs ayant une valeur T>CMI supérieure ou égale à l'objectif pour toutes les situations modélisées dans cette étude et dans le cadre du scénario 2 (atteinte sévère ou bactéries moins sensibles).....	83



# TABLE DES ABRÉVIATIONS

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

App : *Actinobacillus pleuropneumoniae*

AUC : Area Under the Curve (aire sous la courbe)

Bb : *Bordetella bronchiseptica*

CIE : Compteur Individuel d'Eau

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CV : Coefficient de Variation

ECOFF : epidemiological cut-off

EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

GMQ : Gain Moyen Quotidien

IFIP : Institut Français du Porc

IM : Intra-Musculaire

IV : Intra-Veineux(se)

PCR : Polymerase Chain Reaction

PCV2 : *Circovirus* porcin de type 2

PD : pharmacodynamique

PK : pharmacocinétique

Pm : *Pasteurella multocida*

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RFID : radio frequency identification

SC : Sous-Cutané(e)

SD : Standard Deviation (écart-type)

SDRP : Syndrome Dysgénésique et Respiratoire Porcin

T>CMI : temps pendant lequel la concentration plasmatique en antibiotique est supérieure ou égale à la CMI

TMPS : triméthoprime-sulfamides



# INTRODUCTION

Le Complexe Respiratoire Porcin désigne un ensemble d'affections de l'appareil respiratoire chez le porc. Il possède une origine multifactorielle faisant intervenir des agents infectieux (bactéries et virus), ainsi que des facteurs prédisposants non infectieux tels que de mauvaises conditions environnementales, une forte densité animale dans les bâtiments, le stress, les saisons, la génétique ou encore les flux d'animaux au sein de l'élevage (gestion « tout plein-tout vide » versus flux constants sans réel vide sanitaire). Sa gestion passe par la mise en place de mesures préventives pour gérer les facteurs non infectieux, associées à la vaccination contre les agents viraux et bactériens impliqués. Lorsque cela n'est pas suffisant, il est nécessaire de traiter les lots malades avec des antibiotiques dans le cas des infections d'origine bactérienne <sup>[42]</sup>.

Parmi les différentes possibilités d'antibiothérapie en élevage porcin, nous nous intéresserons ici au traitement par voie orale dans l'eau de boisson. Un tel traitement est utilisé dans un but métaphylactique : il permet de lutter contre l'expression clinique chez les individus malades et de la prévenir chez les animaux du même lot asymptomatiques au moment du traitement <sup>[28]</sup>. Cependant, une antibiothérapie implique des enjeux importants à considérer, notamment la question du dosage. En effet, en cas de sous-dosage, l'éleveur observe une moins bonne efficacité clinique et des résistances bactériennes finissent par être sélectionnées, tandis qu'en cas de sur-dosage, cela augmente le risque de toxicité pour les animaux, la quantité de résidus dans les viandes est plus importante et le coût médical est alors inutilement élevé <sup>[28]</sup>. Cette étude se place dans un contexte de lutte active contre l'antibiorésistance, c'est pourquoi l'un des objectifs sera de vérifier que l'exposition des porcs au médicament est suffisante pour assurer une efficacité clinique sans pour autant sélectionner des résistances bactériennes aux antibiotiques.

Or, dans le rapport de l'ANSES publié en 2017, le groupe de recherche affirme que « *la variabilité inter-individuelle, en termes d'exposition à l'antibiotique, est certainement un des facteurs de risque influençant le plus l'émergence de micro-organismes résistants aux antimicrobiens* » <sup>[8]</sup>. De plus, « *le comportement dipsique varie entre les individus même avec des conditions environnementales, une génétique, un poids et un âge similaires. Ceci justifie le monitoring automatique individuel de chaque porc plutôt que celui du groupe de porcs* » <sup>[30]</sup>. Ainsi, « *le monitoring automatique peut aider l'éleveur à réaliser des interventions plus rapides et plus précises, conduisant à des pertes économiques réduites, un usage plus responsable des antibiotiques, et une santé et un bien-être des porcs augmentés* » <sup>[30]</sup>. C'est pourquoi, dans cette étude, nous avons effectué nos modélisations individuelles en tenant compte du comportement dipsique de chaque animal, de la distribution des paramètres pharmacocinétiques des antibiotiques et de la distribution des Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) des bactéries.

Une étude pharmacologique est basée sur un modèle en trois blocs :

- L'entrée, c'est-à-dire l'administration du médicament. Dans notre cas, elle n'est pas parfaitement maîtrisée comme elle pourrait l'être avec une injection intra-veineuse (IV) ou dans le cas d'une administration orale d'un comprimé à un chien par exemple. En effet, le comportement dipsique étant un facteur très variable, il ne permet pas de connaître précisément les quantités de médicament ingérées par tel ou tel animal individuellement lors du traitement d'un groupe d'animaux via l'eau de boisson.

- Le système, c'est-à-dire l'animal et son métabolisme. Ce dernier est associé à une variabilité inter-individuelle importante des paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD), ce qui influe fortement sur les concentrations plasmatiques en antibiotique.
- L'effet obtenu avec le traitement mis en place. Ici, il s'agit de la guérison clinique des porcs traités.

Dans notre cas, nous nous concentrerons sur les deux premiers blocs : l'ingestion de l'antibiotique et la pharmacocinétique chez l'animal. Pour cela, nous avons étudié le comportement dipsique de 95 porcs pour lequel nous avons essayé de déterminer un modèle mathématique. Ensuite, nous avons effectué des modélisations pharmacocinétiques afin d'étudier les concentrations plasmatiques en antibiotique chez ces mêmes porcs. Ces modélisations étant purement théoriques (puisque les porcs n'ont pas ingéré d'antibiotique dans l'eau de boisson quantifiée), nous n'avons pas pu observer quels seraient les effets du traitement dans la population étudiée, d'où l'absence d'investigation concernant le troisième bloc du modèle pharmacologique présenté ci-dessus.

Cette thèse s'inscrit dans un projet plus large visant à améliorer la qualité de l'élevage porcin en jouant sur le traitement rapide et efficace des individus. En effet, l'étude du comportement dipsique chez des animaux sains permettra de connaître le comportement normal des porcs afin de détecter tout comportement anormal. Or, nous savons que le comportement dipsique est impacté par l'état de santé des animaux <sup>[44]</sup>. Ainsi, les éleveurs pourront identifier les porcs malades plus précocement.

De plus, l'étude théorique de la pharmacocinétique des antibiotiques chez ces individus a pour but de s'assurer que les traitements actuellement réalisés sur le terrain aboutissent à une exposition suffisante garantissant la guérison des animaux sans sélectionner des résistances parmi les populations bactériennes impliquées.

**PARTIE 1 : CONSIDÉRATIONS**  
**ESSENTIELLES À L'ÉLABORATION**  
**D'UN TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE**  
**VIA L'EAU DE BOISSON CONTRE LES**  
**MALADIES RESPIRATOIRES**  
**PORCINES**



# I) État des lieux sur la connaissance du comportement dipsique des porcs

## A) Caractérisation du comportement dipsique des porcs et profils observés

Le comportement dipsique est caractérisé par le nombre de visites à l'abreuvoir, la durée et la quantité consommée à chaque visite, ainsi que par les variations observées au cours du temps<sup>[5]</sup>. C'est en identifiant le comportement dipsique normal des porcs qu'il sera ensuite possible de détecter tout comportement anormal.

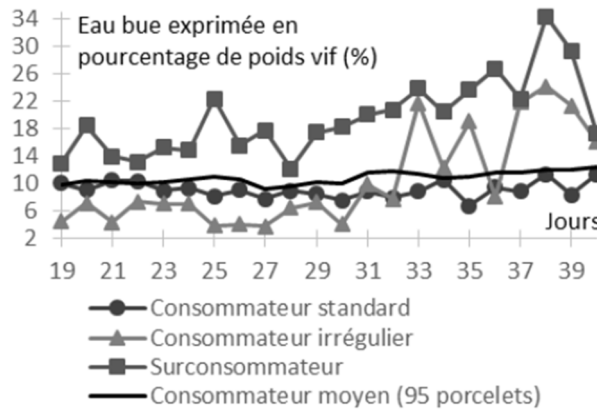
Plusieurs scientifiques ont étudié les quantités d'eau consommées par les porcs, notamment Yvonnick Rousselière dont les résultats de recherche ont été rapportés par Dominique Villars : la consommation d'eau quotidienne est équivalente en moyenne à 10% du poids vif du porc, mais de larges variations entre 6 et 30% peuvent être observées<sup>[44]</sup>. Little *et al.* ont également constaté qu'avec la croissance, les porcs boivent de plus en plus puisque leur poids vif augmente<sup>[28]</sup>. Ceci explique que les pics de consommation observés soient de plus en plus importants au fil du temps.

Dans l'une de ses études, Brumm a identifié deux profils quotidiens différents selon la saison et donc selon la température de l'environnement<sup>[14]</sup>. En hiver, c'est-à-dire dans des conditions thermiques globalement neutres pour les porcs, ces derniers présentent un profil avec un seul pic de consommation d'eau dans la journée : ils commencent à boire vers 5-6 heures du matin, l'abreuvement est maximal en début d'après-midi, puis il diminue progressivement durant le reste de la journée. En revanche, face à des conditions thermiques chaudes à très chaudes (soit en été), les porcs adoptent un profil à deux pics de consommation : ils reprennent de l'activité plus tôt le matin tant qu'il fait encore frais, le premier pic d'abreuvement apparaît vers 8-9 heures du matin, la consommation diminue en milieu de journée à cause de la température, puis elle réaugmente pour aboutir à un second pic entre 17 et 20 heures, suivi d'une diminution progressive durant la nuit. Ce deuxième type de comportement dipsique est observé dès le premier jour de fortes chaleurs et il est conservé par les animaux jusqu'à trois à cinq jours après le retour de températures neutres. Ce profil avec deux pics de consommation d'eau a également été rapporté par Little *et al.* qui ont fait le bilan de différentes études ayant analysé le comportement dipsique des porcs en croissance<sup>[28]</sup>.

D'autres études ont permis de caractériser différemment l'abreuvement des porcs. Rousselière *et al.* ont étudié le comportement dipsique de porcelets en fin de post-sevrage pendant 22 jours et les courbes obtenues (*Fig. n°1*) leur ont permis d'identifier trois profils individuels bien contrastés<sup>[37]</sup> :

- Le « *consommateur standard* » : l'animal boit l'équivalent de 7 à 11% de son poids vif chaque jour de façon homogène durant toute la période d'observation.
- Le « *consommateur irrégulier* » : la consommation d'eau quotidienne est très variable d'un jour à l'autre.
- Le « *sur-consommateur* » : le porcelet consomme plus que la moyenne du groupe de même poids tout au long de la journée.

Cependant, mis à part ces trois schémas très distincts, la plupart des porcelets de l'étude passaient d'un profil à l'autre pendant le suivi. Ainsi, nous pouvons en conclure que le comportement dipsique d'un porc n'est jamais fixé durant toute sa vie.



**Fig. n°1 : Graphique présentant les exemples contrastés de profils de consommation d'eau**  
 Source : article publié en 2016 par Rousselière et al. [37]

## B) Variations inter- et intra-individuelles

### 1) Facteurs de variation

Plusieurs études ont prouvé l'existence de fortes variations de consommation d'eau entre les porcs et au cours de la journée pour un même individu [28]. Or, le comportement dipsique est contrôlé par de nombreux facteurs dont la satiété, le stress, l'ennui, la température de l'environnement, les congénères, les maladies, le type d'aliments et la composition des aliments.

Ramonet *et al.* ont dénombré un grand nombre d'éléments pouvant expliquer une hausse de l'abreuvement des porcs [35] : la croissance (augmentation du poids vif, développement fœtal chez les truies gestantes), la qualité et la quantité des aliments ingérés (excès de protéines et/ou de minéraux, augmentation de la quantité ingérée, présence de toxiques, aliments pauvres en eau), les restrictions alimentaires (pas de sensation de satiété, donc frustration reportée sur l'eau de boisson pour se remplir l'estomac), le débit des abreuvoirs (augmentation de la consommation si débit excessif), le stress, l'appauvrissement de l'environnement (les porcs jouent avec les abreuvoirs car ce sont les seuls objets manipulables dans leurs cases), la hiérarchie au sein du groupe (prise de boisson plus importante par les dominants), la température ambiante (si elle est élevée, les porcs prélèvent plus d'eau au niveau des abreuvoirs pour se mouiller et ainsi faciliter leur thermorégulation) et les atteintes de l'état de santé (pertes d'eau en cas de diarrhée, donc consommation augmentée).

À propos de la hiérarchie spécifiquement, il a été rapporté que la taille des lots par case est également un facteur de variation du comportement dipsique [28]. En effet, dans les petits groupes (20 porcs par exemple), une hiérarchie se met en place et les porcs dominants développent un comportement agressif envers les autres congénères pour défendre les ressources limitées dans la case (eau et aliments). Cela contribuerait à environ un tiers des variations d'exposition inter-individuelles constatées. Au contraire, dans les grands groupes (plus de 100 porcs), les animaux sont moins agressifs et plus tolérants envers leurs congénères vis-à-vis des ressources, d'où les différences de consommation moindres au sein de ces lots.

De même, un certain nombre de facteurs provoquant une diminution de la prise de boisson ont été identifiés [35] : l'apport d'eau intermittent, le débit des abreuvoirs (diminution de l'abreuvement quand le débit est insuffisant), le placement, la position et la conception des

abreuvoirs (consommation moindre si les abreuvoirs sont mal placés dans la case, s'ils ne sont pas réglés à la bonne hauteur, etc...), le nombre d'abreuvoirs par case (insuffisant), la qualité de l'eau (teneur élevée en minéraux, goût ou odeur aversive, particules en suspension, bactéries), la hiérarchie au sein du groupe (les dominés boivent moins) et encore une fois les atteintes de l'état de santé (abattement, léthargie, fièvre qui font que l'animal se déplace moins, donc notamment consommation d'eau diminuée).

Little *et al.* ont en particulier fait le point sur l'impact du débit d'eau sur l'abreuvement des porcs [28]. Dans le cas où le nombre d'abreuvoirs est adapté à la taille du lot dans la case, des études ont effectivement montré que les jeunes porcs n'arrivent pas à adapter leur prise de boisson en fonction du débit : s'il est diminué, ils ont tendance à boire moins que ce dont ils ont besoin. Au contraire, les porcs plus âgés (poids vif plus élevé) arrivent à compenser cette perte de débit en buvant plus longtemps et/ou plus souvent.

Enfin, comme décrit dans le paragraphe A) *Caractérisation du comportement dipsique des porcs et profils observés*, la consommation d'eau sur 24 heures présente un ou deux pics au cours de la journée, tandis qu'elle est très réduite à d'autres moments, notamment la nuit. Ainsi, nous pouvons affirmer que la période de la journée est également un facteur à prendre en compte dans l'étude du comportement dipsique. En effet, 68% de l'eau ingérée serait consommée de jour [12].

## 2) Comportement dipsique associé aux repas, mais perturbé par la compétition au sein du groupe

« *L'ingestion d'eau par des porcs nourris en alimentation sèche et disposant d'eau à volonté suit un rythme nyctéméral fortement lié à celui de la consommation d'aliment* » [35]. Ainsi, l'ingestion d'eau est principalement centrée sur les repas, tandis qu'elle devient très variable en dehors de ces repas. En effet, Bigelow et Houpt avaient déjà fait cette constatation dès 1988 [12] : leur étude a montré que 75% de la consommation d'eau des porcs, tous poids confondus, est associée à l'ingestion d'aliments avec une répartition de 25% avant et 50% pendant et après les repas. L'explication à cela est que l'eau permet de contrer rapidement l'effet osmotique des aliments ingérés, ce qui évite des troubles sévères de l'osmolalité des fluides de l'organisme. Par ailleurs, ils ont aussi constaté que la part d'eau ingérée en dehors des repas a tendance à diminuer avec l'augmentation du poids vif. Ainsi, en grandissant, les porcs ont tendance à concentrer leur prise de boisson autour des repas. Enfin, toujours dans cette même étude, Bigelow et Houpt ont montré qu'à l'échelle du groupe, le ratio eau/aliments semble à peu près stable quel que soit la classe de poids du groupe (ratio autour de 2mL d'eau/g d'aliment consommé), alors qu'à l'échelle de l'individu, ce ratio varie énormément au cours du temps, principalement à cause des variations de consommation d'eau (la consommation d'aliments reste assez stable dans le temps).

Cependant, comme dit précédemment, la compétition entre les individus au sein du groupe joue elle aussi un rôle non négligeable dans l'irrégularité du comportement dipsique. Ceci a été analysé par Andersen *et al.* dans une étude comparant des groupes de trois et de dix porcs disposant d'un seul abreuvoir chacun, dans laquelle ils se sont notamment intéressés aux visites à l'abreuvoir interrompues par les congénères [5]. Ils ont ainsi constaté que la proportion de visites interrompues sur 24 heures est plus importante quand le nombre d'individus dans le lot est plus élevé, mais ils n'ont pas relevé de différence en ce qui concerne le temps passé par les animaux à chaque visite. De plus, si le suivi des porcs dure plus de 24 heures, le taux de

visites interrompues par les congénères augmente beaucoup plus pour les groupes de dix individus par rapport aux groupes de trois. Lors de l'observation de ces animaux, ils ont également remarqué que le temps passé à chaque visite est plus important la nuit que pendant la journée, surtout pour les lots de dix porcs. Ceci pourrait faire penser à un effet de la compétition (compensation du défaut d'ingestion de la journée pendant la nuit), mais dans le cas de cette étude, la quantité d'eau prélevée n'a pas été plus importante la nuit que le jour, donc d'autres facteurs entrent en jeu à ce stade.

### 3) Impact de la santé sur la prise de boisson : outil de détection des individus malades

« Des changements dans le comportement dipsique des porcs peuvent indiquer des problèmes de santé, de bien-être ou de productivité », affirment Maselyne *et al.* [30]. Un an plus tard, Rousselière *et al.* ajoutent : « L'évolution sur plusieurs jours des modalités individuelles d'abreuvement peut être un indicateur pertinent pour suivre l'état de santé des animaux » [37]. Cela ne veut pas forcément dire que les animaux ne boivent pas les mêmes quantités, mais qu'ils peuvent boire selon un schéma différent (nombre de visites à l'abreuvoir, temps passé à l'abreuvoir, moments des visites, etc...).

D'autres auteurs semblent tout de même s'accorder sur le fait qu'un animal malade aura tendance à consommer des quantités d'eau plus faibles, notamment en cas d'affections respiratoires [28]. Dans son étude, Brumm apporte quelques précisions quant à la détection des individus malades [14] : il estime à 24-48 heures le délai entre la détection d'une modification du comportement dipsique et l'apparition des premiers signes cliniques chez l'animal. Ainsi, « quand la consommation d'eau quotidienne diminue pendant trois jours consécutifs, ou diminue de plus de 30% d'un jour à l'autre, cela peut indiquer un potentiel problème de santé ».

Cependant, d'après les expérimentations menées par Yvonnick Rousselière, nous ne pouvons pas nous baser sur une norme fixe du fait de la grande variabilité des profils comportementaux des porcs. Par exemple, « il serait concevable de déclencher une alerte pour un animal qui ne consomme soudainement plus que 12% de son poids alors que régulièrement il plafonne à 30%. Même type de constatation pour celui qui consomme en moyenne 6% de son poids et qui passe subitement à 12% » [44].

## C) Biais de mesure lié au gaspillage par les porcs

L'inconvénient des abreuvoirs est qu'ils ne permettent pas de connaître la quantité d'eau ingérée de façon exacte, mais plutôt la quantité d'eau prélevée par les animaux. La distinction se base sur les pertes liées à la manière de boire des animaux, à leur comportement de jeu, à leur besoin de se mouiller pour la thermorégulation, etc... Nous qualifierons ces pertes de « gaspillage » par la suite.

Ainsi, Little *et al.* rapportent que le gaspillage est estimé entre 9 et 60% de l'eau prélevée [28], gaspillage qui s'élève à plus de 30% dans l'étude expérimentale de Andersen *et al.* [5]. Cette proportion varie en fonction de plusieurs facteurs : débit d'eau, design et position des abreuvoirs, température de l'environnement, niveau de compétition entre les porcs, qualité des aliments et qualité de l'eau. Ramonet *et al.* ont notamment mis en évidence l'importance du design des abreuvoirs en étudiant leur utilisation par des porcs [35] : avec un abreuvoir en pipette, ils ont obtenu beaucoup plus de pertes qu'avec un abreuvoir en bol car les porcs lapent l'eau



pour l'ingérer, donc le bol est plus adapté à leur comportement naturel. Cependant, les abreuvoirs en bol doivent rester propres, sinon les porcs ne les utilisent pas.



## **II) Affections respiratoires d'origine bactérienne et traitement antibiotique chez le porc**

### **A) Atteintes de l'appareil respiratoire chez le porc**

Chez le porc, « les affections respiratoires et les affections digestives bactériennes sont les deux principales causes du recours à l'antibiothérapie »<sup>[8]</sup>. Nous nous intéresserons ici uniquement aux maladies respiratoires porcines. Ces troubles sont souvent complexes car ils sont dus à de multiples agents viraux et bactériens pouvant intervenir en même temps<sup>[21]</sup>, c'est pourquoi nous parlons de Complexe Respiratoire Porcin. Ce dernier constitue un des principaux problèmes de santé rencontrés en production porcine car il est à l'origine de lésions pulmonaires sévères. Ceci se traduit en élevage par une efficacité économique et un GMQ diminués, ainsi que par des coûts de gestion et de traitement importants<sup>[16]</sup>.

Les agents pathogènes impliqués dans ce complexe sont à la fois des virus, dont le virus du Syndrome Dysgénésique et Respiratoire Porcin (SDRP) et le *Circovirus* porcine de type 2 (PCV2), et des bactéries, dont *Pasteurella multocida*, *Haemophilus parasuis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Mycoplasma hyorhinis* et *Streptococcus suis*. La proportion de ces divers agents infectieux a été étudiée plus précisément chez les porcs en Corée par Cheong *et al.* en 2017 afin d'en définir la prévalence (Tabl. n°1)<sup>[16]</sup>. Bien que ces chiffres ne soient pas représentatifs de la population porcine mondiale, ils permettent tout de même de constater que certains pathogènes sont plus prévalents que d'autres. Le manque de données scientifiques disponibles à ce sujet n'a pas permis d'élargir cette conclusion à une échelle mondiale. En revanche, lors de cette étude, Cheong *et al.* ont également considéré l'évolution de ces proportions en fonction de l'âge des animaux. Il s'avère que les prévalences changent au cours du temps : certains pathogènes augmentent (ex : PCV2, *Mycoplasma hyopneumoniae*), tandis que d'autres diminuent en fréquence (ex : *Streptococcus suis*), mais certains restent plutôt stables (ex : virus du SDRP)<sup>[16]</sup>. Enfin, toujours dans le même article, les auteurs ont identifié des paires fréquentes d'agents infectieux parmi les huit recherchés. Ainsi, ils ont constaté que « si un pathogène est fréquemment détecté dans un cheptel, ce cheptel peut aussi être sensible à une co-infection par l'autre pathogène appartenant à la même paire ».

**Tabl. n°1 : Résultats des PCR réalisées sur des échantillons de fluides oraux prélevés chez 216 porcs de 56 élevages coréens**

<b>Agents pathogènes</b>	<b>Taux de positivité</b>
<i>Haemophilus parasuis</i>	69,6%
<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	67,8%
<i>Streptococcus suis</i>	56,1%
Virus du SDRP	52,3%
<i>Mycoplasma hyorhinis</i>	45,3%
PCV2	29,4%
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	24,8%
<i>Pasteurella multocida</i>	12,2%

Source : article publié en Septembre 2017 par Cheong *et al.*<sup>[16]</sup>

Concentrons-nous à présent sur les bactéries respiratoires porcines auxquelles plusieurs groupes scientifiques se sont intéressés. Selon leurs publications, les agents bactériens majeurs impliqués dans les infections du tractus respiratoire chez le porc sont *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus parasuis*, *Streptococcus suis* et *Mycoplasma hyopneumoniae* [15, 33, 38].

D'autres études ont montré que les sites primaires d'invasion bactérienne en cas de pneumonie aiguë sont la muqueuse et les sécrétions bronchiques [29]. Cependant, ces bactéries respiratoires restent situées dans le milieu extracellulaire principalement [21]. Ceci va nous intéresser quand nous envisagerons le traitement contre ces agents infectieux.

Parmi les bactéries citées ci-dessus, nous avons choisi de porter notre étude sur les trois premières : *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* et *Bordetella bronchiseptica*. Les trois paragraphes suivants ont pour objectif de décrire les principales caractéristiques de ces bactéries. La plupart des informations qui seront énoncées sont tirées du livre de Zimmerman *et al.* (Diseases of Swine) dont la 11<sup>e</sup> édition a été publiée en 2019 [46–48].

## 1) Caractéristiques de *Pasteurella multocida* chez le porc

*Pasteurella multocida* (Pm) est une bactérie Gram– de type coccobacille et à métabolisme anaérobie facultatif. Elle fait partie « *des composantes du Complexe Respiratoire Porcin les plus communes et les plus coûteuses* », et il s'agit d'un des « *agents bactériens les plus fréquemment isolés dans les poumons présentant des lésions de pneumonie* ». Sa prévalence est particulièrement élevée chez les porcs en fin d'engraissement, mais elle peut infecter des porcs de tout âge.

Cette bactérie est répandue dans le monde entier et de nombreuses espèces de Mammifères domestiques et sauvages y sont sensibles, y compris les Mammifères marins. Il s'agit également d'un agent infectieux zoonotique de grande importance pour la santé publique. Les cas humains sont majoritairement liés à des morsures ou griffures par des animaux porteurs. L'homme est en général porteur asymptomatique de Pm, mais il arrive que ces infections se traduisent par des troubles respiratoires aigus ou chroniques. En ce qui concerne la transmission entre les animaux, et notamment entre les porcs, les contacts rapprochés représentent la voie de transmission principale, mais les aérosols peuvent également transporter des bactéries sur de courtes distances. Des études ont également montré que les truies infectées peuvent transmettre Pm aux nouveau-nés lors de la tétée. Enfin, la contamination des élevages indemnes passe essentiellement par l'introduction d'animaux porteurs provenant d'élevages infectés.

*Pasteurella multocida* a un impact économique important dans l'industrie porcine car elle induit des retards de croissance, une diminution de l'efficacité de conversion alimentaire et du GMQ, des coûts vétérinaires élevés (traitement des individus malades) et de la mortalité.

Une infection d'un porc par Pm peut se traduire par divers tableaux cliniques aigus ou chroniques. Puisque notre étude vise à se concentrer sur les affections respiratoires, nous ne décrivons que deux formes de pasteurellose porcine :

- La rhinite atrophique progressive : il s'agit d'une atteinte des voies aériennes supérieures due à des souches toxigènes de Pm et qui touche surtout les jeunes porcelets. Cliniquement, elle se traduit par des éternuements, du jetage nasal et/ou oculaire séreux à muco-purulent, de l'épistaxis, une déformation du groin, une brachygnathie supérieure et des retards de croissance. Pour diagnostiquer cette affection, nous pouvons utiliser l'imagerie médicale et une méthode de scoring de

l'atrophie du septum nasal utilisée en abattoir. Pour un diagnostic de certitude, la culture bactérienne est une technique intéressante : elle se fait à partir d'écouvillons nasaux, ou bien à partir d'écouvillons ou de biopsies de tonsilles. Dernièrement, de bonnes techniques de PCR ont également été développées. En revanche, les tests sérologiques sont encore imparfaits pour identifier les souches toxigènes de Pm car il existe de nombreuses réactions croisées avec les souches non-toxinogènes.

- La broncho-pneumonie : cette atteinte plus profonde concerne essentiellement les porcs à l'engraissement et au stade de finition. Elle est due à une infection opportuniste par Pm après une infection primaire causée par d'autres bactéries ou par des virus. Cliniquement, les animaux présentent de la toux, de l'hyperthermie intermittente, de l'abattement, de l'anorexie, des retards de croissance, de la dyspnée et une cyanose des muqueuses dans les cas les plus sévères. À l'autopsie, nous retrouvons des lésions de broncho-pneumonie purulente. Enfin, l'isolement de Pm à partir d'écouvillons trachéo-bronchiques ou de biopsies pulmonaires en région périphérique, ainsi que la PCR sont les examens complémentaires de choix pour aboutir à un diagnostic de certitude.

Le traitement contre *Pasteurella multocida* passe par l'antibiothérapie et les protocoles varient selon le type d'animal traité et la forme clinique. Pour les mères et les porcs en croissance, le médicament à base de sulfamides ou de tétracyclines est ajouté dans l'aliment. Quand l'infection touche des lots de porcelets, un traitement métaphylactique peut être mis en place à base d'ampicilline, de ceftiofur, d'enrofloxacin ou de tulathromycine (premier essai avec des antibiotiques non-critiques, sinon antibiogramme). Pour la rhinite atrophique progressive, les porcelets sevrés peuvent être traités via les aliments ou l'eau de boisson avec des tétracyclines, des triméthoprime-sulfamides (TMPS) ou de la tilmicosine. En ce qui concerne la broncho-pneumonie, la voie parentérale est à privilégier. Cependant, la difficulté réside dans le fait que les poumons consolidés par la pneumonie empêchent une bonne diffusion de l'antibiotique vers le site infectieux. Les principes actifs utilisables contre cette forme clinique sont l'ampicilline, le ceftiofur, l'enrofloxacin ou la tulathromycine. Burch et Sperling rapportent également que l'on peut utiliser l'amoxicilline pour gérer cette infection secondaire par Pm <sup>[15]</sup>. Le principal inconvénient avec les traitements antibiotiques est le développement de résistances bactériennes. En effet, des résistances croissantes ont été mises en évidence, notamment pour les sulfamides et les tétracyclines qui nous intéressent ici.

Enfin, il est important de noter que « *le traitement médicamenteux est plus efficace si l'environnement et la gestion de troupeaux sont améliorés et si la vaccination est employée* ». Ainsi, les mesures préventives inhérentes à l'élevage porcin sont essentielles à maîtriser, notamment les mesures de biosécurité et le contrôle des conditions environnementales. Pour la rhinite atrophique progressive, il est possible de vacciner les truies gestantes, les jeunes porcelets et les porcs en croissance. En revanche, un doute persiste quant à l'efficacité de la vaccination contre la broncho-pneumonie.

## 2) Caractéristiques d'*Actinobacillus pleuropneumoniae* chez le porc

*Actinobacillus pleuropneumoniae* (App) est une bactérie Gram- de type coccobacille. Il s'agit « *d'un des pathogènes respiratoires bactériens les plus importants chez le porc* », caractérisé par de nombreuses souches de virulence très variable allant des souches non-virulentes aux souches responsables de forts taux de mortalité. Dans certains cas, App est responsable d'une co-infection avec d'autres agents viraux ou bactériens (tels que les Mycoplasmes <sup>[15]</sup>), faisant ainsi partie du Complexe Respiratoire Porcin décrit précédemment.

En termes de prévalence, les élevages sont principalement touchés par des souches peu virulentes dont la séroprévalence est donc élevée, tandis que les souches très virulentes sont beaucoup moins répandues dans les troupeaux, d'où leur faible séroprévalence.

Cette bactérie est répandue dans le monde entier. Son réservoir primaire est le porc domestique, mais elle a aussi été décrite dans les populations de sangliers. L'infection peut toucher des porcs de tout âge, mais en général « *App est un colonisateur tardif chez les porcelets* ». En revanche, cette bactérie n'est pas zoonotique. Tout comme *Pasteurella multocida*, la transmission entre les individus se fait via les contacts nez-à-nez et les aérosols sur de courtes distances. Les porcs étant porteurs asymptomatiques au niveau des tonsilles, la contamination d'un élevage implique l'introduction d'individus infectés dans des lots indemnes.

L'actinobacillose porcine à App possède une importance économique majeure car elle se traduit par une mortalité forte, des retards de croissance, des coûts vétérinaires élevés (traitement des animaux malades, mesures médicales préventives) et des pénalités à l'abattoir pour les éleveurs.

Cliniquement, les porcs peuvent développer des formes suraiguës, aiguës et chroniques, le tout étant possible dans un même lot. Les signes cliniques détectables sont les suivants : hyperthermie, anorexie, abattement, vomissements, toux, dyspnée sévère, cyanose, respiration bouche ouverte, tachycardie, jetage nasal et/ou buccal en quantité importante et teinté de sang. À l'autopsie, les poumons présentent des lésions de pleuropneumonie. Plusieurs méthodes diagnostiques sont disponibles à l'échelle individuelle : culture, identification et souvent typage des souches rencontrées, ou bien PCR pour détecter directement la présence de tous les sérotypes en utilisant des séquences génomiques bien définies <sup>[22]</sup>. À l'échelle du groupe, « *la sérologie est l'approche diagnostique la plus rentable pour identifier les élevages subcliniques infectés par App* » <sup>[22]</sup>. Or, nous savons qu'App colonise les tonsilles des porcs qui deviennent ainsi porteurs asymptomatiques. « *La détection des bactéries serait donc probablement la dernière possibilité de confirmer le portage* » <sup>[22]</sup>.

Dans le cas de l'actinobacillose, le traitement consiste en une antibiothérapie à dose élevée par voie parentérale (injection SC ou IM) car les animaux malades ne mangent plus et boivent moins. Il faut également répéter les injections pour conserver des concentrations sanguines effectives pendant une durée suffisante. Cependant, ce traitement sera efficace uniquement lors de la phase initiale de la maladie, quand une réduction de la mortalité est encore possible. Ainsi, « *le succès du traitement dépend principalement de la détection précoce des signes cliniques et de l'intervention thérapeutique rapide* ». Il est possible d'ajouter en parallèle un traitement métaphylactique via l'eau de boisson pour traiter le lot dans lequel des animaux malades ont été détectés, à condition que les porcs soient encore capables de boire. Plusieurs antibiotiques sont utilisables, dont l'amoxicilline <sup>[15]</sup>. In vitro, App est rarement résistante à de nombreux antibiotiques, notamment l'amoxicilline (avec ou sans acide clavulanique), mais il semblerait que la résistance aux tétracyclines soit en augmentation ces dernières années. De plus, il est possible que l'antibiothérapie, même efficace, n'élimine pas la totalité des bactéries : les animaux deviennent alors porteurs à long terme et sont à l'origine de la persistance de la maladie dans le lot.

Dans les élevages indemnes, il est essentiel de mettre en œuvre des mesures de biosécurité strictes et surtout de prendre toutes les précautions nécessaires pour ne pas introduire l'agent pathogène dans l'élevage. Il faut également une bonne gestion des conditions environnementales (température, ventilation, etc...) pour éviter l'émergence d'une épidémie dans les élevages non indemnes. Enfin, il existe une large gamme de vaccins contre App.

Ceux-ci permettent de réduire la sévérité des signes cliniques et des lésions. En revanche, ils n'élimineront pas la bactérie chez les individus porteurs.

### 3) Caractéristiques de *Bordetella bronchiseptica* chez le porc

*Bordetella bronchiseptica* (Bb) est une bactérie Gram- de type coccobacille et à métabolisme aérobie. Sa prévalence dans les élevages porcins est élevée, surtout chez les porcs présentant une broncho-pneumonie ou une rhinite atrophique.

Cette bactérie fait elle aussi partie des agents pathogènes répandus dans le monde entier et elle est connue pour jouer de multiples rôles dans les affections respiratoires. De nombreuses espèces de Mammifères sont touchées par cet agent infectieux et il s'agit également d'une zoonose. Les cas humains rapportés sont rares, mais leur nombre est en augmentation. Les individus les plus à risque sont les enfants et les personnes immunodéficientes, mais les individus immunocompétents peuvent également être atteints. Les éleveurs et les personnels d'abattoir représentent les catégories socio-professionnelles les plus exposées, bien que la transmission entre le porc et l'homme reste incertaine. En ce qui concerne les élevages de porcs, la transmission entre les animaux se fait via les aérosols sur de courtes distances ou bien par contacts rapprochés, tandis que la transmission d'un élevage à un autre passe par l'introduction d'individus porteurs (au niveau des cavités nasales) dans des lots indemnes.

L'infection par *Bordetella bronchiseptica* est caractérisée par un large spectre de tableaux cliniques allant de l'infection asymptomatique à la pneumonie létale. Au sein d'un lot de porcs, la morbidité est élevée, mais la mortalité reste faible en général, sauf en cas d'atteinte de très jeunes porcelets ou en cas de complications par co-infections. Les signes cliniques observés par l'éleveur sont des éternuements, du jetage nasal et/ou oculaire, une toux sèche, de la dyspnée et de la léthargie. Les lésions due à Bb peuvent se situer à deux niveaux :

- Soit au niveau des voies aériennes supérieures : cette bactérie est alors l'agent étiologique primaire de la rhinite atrophique non-progressive. Lorsqu'elle est associée à une souche toxigène de *Pasteurella multocida*, cela aboutit à une rhinite atrophique progressive <sup>[15]</sup>, comme détaillé dans le paragraphe 1) *Caractéristiques de Pasteurella multocida chez le porc*.
- Soit au niveau des voies respiratoires profondes : Bb est dans ce cas la cause primaire d'une broncho-pneumonie nécrotico-hémorragique chez les porcelets, tandis qu'elle sera plutôt un agent pathogène opportuniste (infection secondaire) impliqué dans le Complexe Respiratoire Porcin chez des porcs plus âgés.

Pour diagnostiquer une infection par cette bactérie, une isolation en culture et des tests biochimiques peuvent être effectués à partir d'écouvillons nasaux, de lavages pulmonaires post-mortem ou de biopsies. Des techniques PCR ont également été mises au point. De plus, la sérologie sur sérum et/ou la détection d'anticorps dans les sécrétions nasales (techniques ELISA) sont intéressantes pour déterminer le statut indemne ou non des élevages, mais elles sont peu utilisées comme techniques de routine pour le diagnostic individuel. Le principal problème rencontré avec Bb est qu'elle est souvent détectée dans les prélèvements avec un ou plusieurs autres agents pathogènes respiratoires. Il est donc difficile d'évaluer l'implication réelle de cet agent bactérien dans les troubles respiratoires induits.

Des études ont montré que *Bordetella bronchiseptica* est très sensible à la chlortétracycline, à l'oxytétracycline, à l'enrofloxacin et à la tulathromycine, tandis qu'elle est largement résistante à l'ampicilline, aux céphalosporines et aux TMPS. Dans le cas de cette

infection, l'antibiothérapie permet de calmer la pneumonie et de réduire les signes cliniques, mais il n'est pas possible d'éradiquer la bactérie présente dans les voies aériennes supérieures chez les animaux infectés.

La prévention des signes cliniques passe par la vaccination des truies avant la mise-bas (pour minimiser la transmission aux nouveau-nés) et par la vaccination des porcelets peu de temps après la naissance (mais pas trop tôt, sinon risque d'interférence par les anticorps d'origine maternelle). En revanche, la vaccination n'empêche pas le portage asymptomatique. Ainsi, les mesures de biosécurité et de gestion des conditions environnementales des animaux sont essentielles pour maintenir les conditions les moins favorables au développement bactérien.

## B) Antibiotiques utilisés et modalités de traitement

De nombreux antibiotiques sont disponibles sur le marché pour une administration par voie orale. Cependant, tous ne correspondent pas à ce que les vétérinaires recherchent quand ils souhaitent traiter une affection bactérienne respiratoire chez les porcs.

Dans le cadre de cette étude, nous avons décidé de nous concentrer sur deux antibiotiques en particulier : l'amoxicilline et la doxycycline. En effet, « *l'amoxicilline est un médicament antibactérien largement utilisé en médecine vétérinaire porcine* »<sup>[21]</sup> et « *l'utilisation de la doxycycline dans l'eau de boisson pour le traitement des porcs est une pratique courante en médecine vétérinaire qui permet de combiner une facilité d'utilisation avec un faible coût* »<sup>[33]</sup>. De plus, le rapport de l'ANSES publié en 2017 fait le point sur le classement des antibiotiques les plus vendus en 2015 pour une utilisation par voie orale : l'amoxicilline est à la 3<sup>e</sup> place (7,75%) et la doxycycline à la 4<sup>e</sup> place (6,99%)<sup>[8]</sup>. Ces deux pourcentages sont exprimés en fonction du tonnage global de poids vif traité durant l'année 2015. Ainsi, ces deux principes actifs font partie des antibiotiques les plus utilisés par voie orale. Chez le porc, la doxycycline est autorisée depuis 1985 (nom déposé : Ronaxan<sup>®</sup>) et l'amoxicilline depuis 1989 (nom déposé : Suramox<sup>®</sup>). Enfin, les cinétiques pharmacologiques de ces deux molécules sont globalement bien connues, donc il a été plus facile de trouver des données à leur propos dans la littérature.

### 1) Caractéristiques de l'amoxicilline

L'amoxicilline appartient à la famille des  $\beta$ -lactamines et plus précisément au groupe des amino-pénicillines ou pénicillines A<sup>[31]</sup>. Elle peut être utilisée seule ou associée à l'acide clavulanique qui est un inhibiteur des  $\beta$ -lactamases. Il s'agit d'un antibiotique temps-dépendant et sa faible toxicité représente un avantage intéressant justifiant son importante utilisation<sup>[15]</sup>.

Ce principe actif possède un spectre d'activité relativement large. En effet, l'amoxicilline est efficace contre les bactéries Gram+ (Streptocoques, Staphylocoques pénicillinase-négatifs), contre quelques bactéries Gram- (*Arcanobacterium*, *Listeria monocytogenes*, *Pasteurella multocida*), contre les bactéries anaérobies (*Fusobacterium*, certaines souches de *Bacteroides* et de *Clostridium*, etc...), contre la plupart des Spirochètes (dont *Leptospira* et *Borrelia burgdorferi*) et contre des Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*)<sup>[31]</sup>. Cette dernière facette du spectre est une particularité des



amino-pénicillines. Ainsi, l'amoxicilline est efficace contre la majorité des pathogènes du tractus respiratoire des porcs, hormis les Mycoplasmes <sup>[21]</sup>.

Puisque nous avons choisi de travailler avec *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* et *Bordetella bronchiseptica*, voyons quelle est l'efficacité de l'amoxicilline contre ces trois agents pathogènes. Dans leur étude de 2019, Burch et Sperling rapportent une bonne activité contre *Pasteurella* et *Actinobacillus* avec respectivement 2,6% et 11,3% de risque d'avoir des souches résistantes si leurs CMI sont supérieures aux « epidemiological cut-off » (ECOFF) estimés pour chacune de ces populations bactériennes <sup>[15]</sup>. Au contraire, les CMI de la plupart des souches de *Bordetella* rencontrées sur le terrain sont naturellement très élevées pour l'amoxicilline, ce qui leur procure une résistance inhérente. Ainsi, cet antibiotique ne semble pas adapté au traitement des affections respiratoires porcines causées par cette bactérie. Ces résultats sont confirmés par ceux décrits par Vilaró *et al.* en 2020 dans les cheptels porcins espagnols : les sensibilités à l'amoxicilline de Pm, App et Bb ont respectivement été évaluées à 96,2% (élevée), 72,2% (intermédiaire) et 0%. Ces chiffres sont similaires dans les autres pays européens <sup>[42]</sup>.

L'amoxicilline diffuse facilement dans les fluides extracellulaires, mais ses concentrations restent modérées dans le milieu intracellulaire <sup>[31]</sup>. Ceci est intéressant pour le traitement des affections respiratoires car les pathogènes considérés restent en milieu extracellulaire, comme détaillé dans le paragraphe A) *Atteintes de l'appareil respiratoire chez le porc*. Ainsi, Agero et Friis se sont intéressés à la diffusion de l'amoxicilline dans l'appareil respiratoire chez des porcs sains <sup>[3]</sup>. En calculant les aires sous les courbes des concentrations plasmatiques en antibiotique (AUC) dans les sécrétions bronchiques (AUC<sub>sécrétions</sub>) et dans le sang (AUC<sub>plasma</sub>), ils ont pu démontrer que le ratio AUC<sub>sécrétions</sub>/AUC<sub>plasma</sub> vaut 0,3 chez des porcs non infectés. Cela signifie que seulement 30% de l'amoxicilline circulante passe dans les sécrétions bronchiques. Or, c'est à cet endroit qu'elle est intéressante pour le traitement des affections respiratoires. Cependant, ils ont également constaté que l'élimination de l'antibiotique est moins rapide dans les tissus et les sécrétions pulmonaires que dans le sang, donc le ratio a tendance à s'inverser. Ceci est un argument favorable justifiant l'utilisation de l'amoxicilline dans le traitement des maladies respiratoires porcines.

Dans une étude similaire, Agero *et al.* ont calculé les mêmes indices, mais cette fois-ci chez des porcs artificiellement infectés par *Actinobacillus pleuropneumoniae* <sup>[4]</sup>. Tout d'abord, les concentrations en amoxicilline obtenues dans les sécrétions bronchiques étaient plus importantes que dans l'étude précédente. Ceci peut s'expliquer par l'inflammation pulmonaire induite par l'infection : la dilatation des capillaires et l'augmentation du débit vasculaire au niveau du site infectieux facilitent l'entrée de l'antibiotique sur ce site. De plus, le ratio AUC<sub>sécrétions</sub>/AUC<sub>plasma</sub> s'élevait à 0,53 chez les porcs malades, ce qui confirme une meilleure pénétration de l'amoxicilline dans les tissus pulmonaires lors d'inflammation. Ensuite, comme dans l'étude présentée ci-dessus, ils ont noté une élimination du principe actif moins rapide dans les tissus et les sécrétions pulmonaires que dans le sang, donc là aussi le ratio a tendance à s'inverser en faveur d'une persistance plus longue de l'antibiotique au niveau du site infectieux. Enfin, ils ont démontré que l'élimination était plus lente dans les tissus pulmonaires en cas d'infection respiratoire par rapport aux animaux sains de l'étude antérieure. Ceci peut également être expliqué par l'inflammation due à l'infection bactérienne. Cependant, ceci apporte une autre information importante à prendre en compte : puisque le traitement permet de réduire l'inflammation, cela aboutit à une diminution de la distribution de l'amoxicilline dans les tissus et les sécrétions pulmonaires. Ainsi, la concentration en antibiotique finira par passer en-dessous de la concentration efficace, d'où un risque augmenté de rechute potentielle.

Parlons plus précisément de l'élimination de l'amoxicilline. Celle-ci se fait principalement via les reins par le biais de la sécrétion tubulaire primaire <sup>[31]</sup>, d'où l'utilisation intéressante de ce principe actif dans le traitement des infections du tractus urinaire <sup>[15]</sup>. Plusieurs auteurs ont étudié le temps de demi-vie plasmatique de cet antibiotique selon différentes voies d'administration. En ce qui nous concerne, nous retiendrons les ordres de grandeur suivants :  $2,5 \pm 0,9$  heures <sup>[3]</sup> et  $3,4 \pm 1,3$  heures <sup>[4]</sup> après une administration en IV, ou 4,2 heures après administration en bolus oral (ce qui se rapproche le plus des conditions de notre étude) <sup>[25]</sup>.

## 2) Caractéristiques de la doxycycline

La doxycycline appartient à la famille des tétracyclines <sup>[33]</sup> dont la toxicité est relativement faible <sup>[6]</sup>. Il s'agit d'un antibiotique à la fois temps- et concentration-dépendant <sup>[8]</sup>, et dont la solubilité est élevée dans les lipides <sup>[33]</sup>.

Cet agent antimicrobien possède un large spectre d'activité. En effet, il est théoriquement efficace contre les bactéries Gram+ et Gram- à métabolisme aérobie, contre les bactéries à métabolisme anaérobie, contre certaines espèces bactériennes particulières (*Rickettsia*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*) et contre certains Protozoaires <sup>[33]</sup>. En ce qui nous concerne, il est important de connaître l'efficacité réelle de la doxycycline contre Pm, App et Bb sur le terrain. L'étude de Vilaró *et al.* en Espagne a montré que *Pasteurella* et *Actinobacillus* sont respectivement sensibles à 51,5% et 35,7%, ce qu'ils considèrent comme faible. La sensibilité de *Bordetella* à la doxycycline est quant à elle encore plus faible (27,7%) <sup>[42]</sup>. Tout comme pour l'amoxicilline, ces résultats sont semblables à ceux décrits dans les autres pays européens.

Concernant la diffusion de la doxycycline dans l'organisme animal, les concentrations pour cet antibiotique sont importantes dans le milieu intracellulaire <sup>[32]</sup>. De plus, ce principe actif présente une bonne diffusion dans les tissus de l'appareil respiratoire. En effet, dans une étude fondée sur l'alimentation ad libitum de porcs avec un aliment médicamenteux à base de doxycycline, les ratios moyens entre les concentrations pulmonaires et plasmatiques, ainsi qu'entre les concentrations nasales et plasmatiques, ont pu être estimés <sup>[13]</sup>. Chez des porcs sains, le ratio entre les poumons et le plasma s'est révélé être d'environ 1,3, tandis qu'il s'élève à 1,9 chez des individus infectés par *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Ainsi, il semblerait que l'inflammation pulmonaire favorise la diffusion de la doxycycline dans les tissus ciblés. De même, le ratio entre la muqueuse nasale et le plasma a été évalué à 2,3, d'où la pertinence d'utiliser cet antibiotique dans le traitement de la rhinite atrophique. Plus récemment, Prats *et al.* ont également rapportés que les concentrations en doxycycline sont plus importantes dans les tissus de l'appareil respiratoire que dans le sang, ce qui explique que le traitement soit efficace même si les indices PK/PD n'atteignent pas les valeurs seuils espérées <sup>[33]</sup>. Enfin, dans leur livre résumant les caractéristiques d'un grand nombre de molécules pharmaceutiques, dont les tétracyclines, Papich et Riviere rapportent que « *la doxycycline est distribuée vers le liquide de revêtement épithélial des voies respiratoires avec 87% de pénétration suite à une administration par voie orale* » <sup>[32]</sup>.

Pour terminer, parlons rapidement de l'élimination de la doxycycline par l'organisme. Cet antibactérien est majoritairement éliminé par les reins via la filtration glomérulaire, c'est pourquoi son utilisation est elle aussi intéressante contre les infections du tractus urinaire. De

plus, la part de doxycycline non éliminée via les urines se retrouve dans les matières fécales<sup>[32]</sup>. Selon la voie d'administration initiale, il semblerait que le temps de demi-vie d'élimination soit variable. En effet, Baert *et al.* ont estimé cette durée à 2,9 heures après une administration par voie orale dans les aliments<sup>[11]</sup>, tandis que Prats *et al.* l'ont évaluée à  $7,2 \pm 2,4$  heures quand la doxycycline est ingérée avec l'eau de boisson<sup>[33]</sup>.

### 3) Modalités d'administration des antibiotiques en élevage porcin et variabilité inhérente des concentrations plasmatiques

Les éleveurs porcins disposent de plusieurs méthodes pour réaliser une antibiothérapie. La première est le traitement injectable individuel. Cela nécessite beaucoup de travail, mais il s'agit de la meilleure solution pour aboutir à une antibiothérapie correctement effectuée. Cependant, cette méthode d'administration présente plusieurs inconvénients : il faut parvenir à identifier les animaux malades dans les lots, il faut diagnostiquer une infection bactérienne et choisir le bon antibiotique, et le traitement doit être réalisé pendant au-moins 2-3 jours<sup>[45]</sup>. Le travail des éleveurs peut éventuellement être en partie facilité par l'utilisation d'antibiotiques injectables à longue action.

Si cela ne convient pas, l'éleveur peut envisager d'administrer le traitement par voie orale. « *Les traitements oraux des animaux de rente sont le plus souvent collectifs et basés sur une prise "volontaire" des animaux, soit par un support solide via l'aliment médicamenteux, soit par un support liquide via l'eau de boisson* »<sup>[8]</sup>.

En ce qui concerne l'antibiothérapie via l'alimentation, il est nécessaire de bien connaître les quantités d'aliments consommées pour savoir quelle dose de médicament y ajouter. Or, cela peut s'avérer difficile<sup>[45]</sup>. De plus, en cas d'épidémie, cette méthode ne permet pas un traitement rapide des animaux car cela nécessite de se procurer un nouveau silo avec de l'aliment médicamenteux (délai de commande et de réception)<sup>[24]</sup>. Enfin, les individus malades mangent moins que les autres, donc ils ne seront pas traités comme ils le devraient<sup>[45]</sup>.

La distribution d'un traitement antibiotique via l'eau de boisson est la principale modalité de distribution en élevage porcin (51% en 2013)<sup>[8]</sup>, d'où l'intérêt porté sur cette méthode dans notre étude. Cette technique présente plusieurs intérêts. Tout d'abord, les durées de traitement sont plus courtes, donc l'exposition de la flore commensale digestive est moindre. Il est également possible de cibler un lot de porcs de façon restreinte, donc l'exposition globale des animaux de l'élevage est elle aussi réduite. Enfin, le traitement peut être démarré rapidement (plus rapidement que via l'aliment), ce qui favorise une meilleure efficacité clinique puisque le traitement intervient à un stade moins avancé de la maladie<sup>[8]</sup>. Nous remarquerons que ces intérêts répondent aux objectifs des plans Écoantibio, dont le but est de réduire l'exposition des organismes aux antibiotiques pour ralentir la sélection de résistances bactériennes.

En revanche, cette méthode d'administration présente aussi un certain nombre d'inconvénients à prendre en considération. En effet, dans le cas d'un tel traitement, il faut connaître les quantités d'eau consommées pour y ajouter la dose adéquate de médicament. Cela peut se faire en élevage grâce aux compteurs d'eau, mais il est possible que ce soit difficile dans certains cas, notamment si l'éleveur ne dispose pas d'un compteur dédié à la salle ou la case à traiter. De plus, les posologies quotidiennes peuvent être difficiles à atteindre et nécessitent un monitoring journalier, ce qui rajoute du travail aux éleveurs. Ensuite, les animaux malades peuvent éventuellement moins boire que les autres, donc ils ne pourront pas recevoir le traitement adapté à leur état de santé. Le gaspillage au niveau des abreuvoirs entre lui aussi en

jeu car il est responsable d'une augmentation des coûts de traitement par animal, ce qui n'est pas négligeable <sup>[45]</sup>. Le contrôle du débit des abreuvoirs est important dans cette situation. En effet, un débit trop élevé est favorable au gaspillage lorsque les porcs vont boire. Ainsi, cela conduit à une surestimation de leur consommation d'eau et donc à un sous-dosage de l'antibiotique lors de la mise en place du traitement <sup>[24]</sup>. Enfin, de manière plus générale, tout traitement via l'eau de boisson doit prendre en compte un certain nombre d'incertitudes liées à la précision du dosage, à la qualité de l'eau médicamenteuse et à l'homogénéité de la concentration en antibiotique dans le système de distribution (tank et tubulures) <sup>[8]</sup>.

Deux possibilités s'offrent à l'éleveur pour réaliser une antibiothérapie de groupe via l'eau de boisson : soit il ajoute le médicament dans la réserve d'eau de son bâtiment selon la concentration nécessaire au traitement, soit il utilise une pompe doseuse qui injecte l'antibiotique en proportion adéquate dans les tubulures de distribution de l'eau cheminée jusqu'aux abreuvoirs des cases à traiter <sup>[28]</sup>. L'inconvénient des pompes doseuses est qu'il existe des écarts de précision importants entre les différents types de pompes existantes <sup>[23]</sup>. Cependant, l'IFIP porte un intérêt particulier pour cette technologie en cours de démocratisation. Plusieurs enquêtes ont été menées ces dernières années auprès des éleveurs pour comprendre leurs motivations dans l'utilisation des pompes doseuses. Ainsi, cela a révélé un certain nombre d'avantages cités par les professionnels utilisant cette technologie : rapidité de mise en place des traitements, efficacité supérieure à celle de l'aliment médicamenteux, simplicité d'utilisation, souplesse d'utilisation (notamment pour adapter le traitement en fonction de l'évolution clinique des animaux), diminution des usages d'antibiotiques et diminution des frais vétérinaires <sup>[24]</sup>. En revanche, l'IFIP insiste sur les bonnes pratiques d'utilisation de ces pompes, indispensables à respecter pour une antibiothérapie efficace et raisonnable <sup>[24]</sup> :

- Maintenance régulière de la pompe doseuse, sinon précision du dosage altérée au cours du temps et risque de sous-dosage à long terme.
- Test de solubilité des nouveaux médicaments dans l'eau. En effet, si la solubilité est mauvaise, alors cela risque de boucher les abreuvoirs ou les canalisations, et il y a également un risque de sous-dosage à cause des précipités formés. Idéalement, il faudrait utiliser des bacs mélangeurs pour garder une solution mère homogène.
- Contrôle du débit des abreuvoirs, sinon risque de gaspillage et donc de sous-dosage comme décrit précédemment.
- Calcul correct des quantités d'eau consommée. Il est préférable d'utiliser la consommation réelle indiquée par des compteurs d'eau, plutôt qu'une estimation à 8-10% du poids vif des animaux. Idéalement, il faudrait donc « *systématiser l'acquisition de compteurs d'eau en amont du circuit à traiter* ».
- Pas de mélange de plusieurs spécialités dans le même bac.
- Rinçage complet du circuit de distribution après traitement.
- Préparation de la solution pour 24 heures maximum. L'éleveur doit alors re préparer la solution mère dans le bac de la pompe doseuse chaque jour durant toute la période de traitement.

Les enquêtes de l'IFIP ont également porté sur les freins rencontrés par les éleveurs qui ne souhaitent pas utiliser les pompes doseuses <sup>[24]</sup>. Ainsi, les éleveurs réticents justifient leur choix en évoquant les contraintes liées au matériel (coût, réglages, fonctionnement). De plus, certains ne voient pas l'utilité d'une telle technologie au vu de la situation sanitaire dans leur élevage. Enfin, d'autres éleveurs affirment leur préférence pour l'aliment médicamenteux.

Nous avons vu dans le paragraphe I) B) *Variations inter- et intra-individuelles* qu'il existe de nombreux facteurs à l'origine d'une variation des concentrations plasmatiques en

antibiotique entre les individus et chez un même animal au cours du temps. Nous pouvons alors nous demander si le choix d'un traitement oral via l'alimentation ou l'eau de boisson peut aussi avoir une incidence sur cette variabilité. Certains auteurs ont comparé ces deux modes d'administration orale des antibiotiques chez le porc. Il semblerait que la variabilité inter-individuelle des concentrations plasmatiques en antibiotique soit moins importante via l'eau de boisson qu'avec les aliments <sup>[28]</sup>. Ceci peut s'expliquer par le fait que la consommation d'aliment est beaucoup plus variable d'un animal à l'autre que la consommation d'eau <sup>[39]</sup>. En effet, « *les animaux malades ou stressés continuent, en règle générale, à s'abreuver alors que l'appétit est souvent diminué* » <sup>[24]</sup>.

De plus, la hiérarchie instaurée dans le groupe est également un facteur essentiel jouant sur la variabilité inter-individuelle. Or, le statut social ne permet d'expliquer que 29,2% de la variabilité pour les aliments et 36,7% de la variabilité pour l'eau de boisson <sup>[39]</sup>. Ces pourcentages n'étant pas significativement différents, nous ne pouvons pas considérer que la hiérarchie impacte plus intensément une voie d'administration par rapport à l'autre. Enfin, Godoy *et al.* ont montré dans leur étude (antibiothérapie chez des porcs à base d'amoxicilline distribuée dans l'aliment) que les concentrations plasmatiques sont plus élevées en cas de maladie respiratoire que chez des porcs sains. Or, nous savons que les animaux malades mangent moins que les animaux sains. Ceci montre donc que le traitement a sûrement plus d'effets que ce que font penser les études sur des individus sains <sup>[21]</sup>.

Ainsi, tous ces arguments quelque peu contradictoires nous font constater qu'il est difficile d'affirmer que l'antibiothérapie via l'eau de boisson soit meilleure que l'antibiothérapie dans l'alimentation, même si l'IFIP semble pencher plus fortement vers une antibiothérapie via l'eau de boisson, régulée avec l'utilisation d'une pompe doseuse.

#### 4) Garantie d'un traitement efficace tout en évitant la sélection d'antibiorésistances

« *Dans de nombreux cas, l'antibiothérapie seule ne résoudra pas les problèmes respiratoires qui existent* » <sup>[45]</sup>. Ici, Wetzell fait référence aux facteurs de risque liés à l'élevage et ceux liés aux animaux qu'il faut également bien gérer pour réduire le risque infectieux. Certains facteurs liés aux porcs ont été abordés dès 1998 par Agerso et Friis : « *Le traitement réussi des infections du tractus respiratoire dépend d'un certain nombre de facteurs, dont l'immunité de l'hôte, les mécanismes de défense locaux, la sensibilité de la bactérie à l'antibiotique et la concentration au site de l'infection* » <sup>[31]</sup>. De plus, d'après Little *et al.*, « *le succès d'un traitement dépend de la concentration plasmatique en antibiotique et de la durée pendant laquelle la concentration cible est maintenue* » <sup>[28]</sup>, et nous savons que ces deux éléments conditionnent la concentration au site de l'infection.

Cependant, pour avoir un traitement efficace via l'eau de boisson, il faut un médicament stable dans l'eau, qui ne lui donne pas un mauvais goût, mais cela requiert également un outil de dosage précis, un faible gaspillage de l'eau et une consommation d'eau raisonnable par les porcs <sup>[2]</sup>. Or, nous avons vu que l'exposition à l'antibiotique administré par voie orale dépend beaucoup de l'ingestion d'eau ou d'aliment médicamenteux par les animaux, ce qui crée une variabilité inter-individuelle des concentrations plasmatiques très importante <sup>[21]</sup>.

L'autre problème rencontré avec un traitement antibiotique via l'eau de boisson est que, lorsque les animaux sont malades, ils peuvent avoir tendance à moins boire (même si c'est moins important par rapport à la diminution de prise alimentaire). Or, les concentrations tissulaires au niveau du site infectieux ne représentent qu'environ 30% des concentrations plasmatiques <sup>[2]</sup>. Ces deux éléments combinés aboutissent à un fort risque de sous-dosage, ce

qui compromet l'efficacité du traitement et augmente le développement de résistances <sup>[21]</sup>. Un des objectifs d'un tel traitement est donc d'éviter cette sélection d'antibiorésistances. Ainsi, Lees *et al.* proposent d'administrer une forte dose de médicament sur une courte période (4-5 jours, voire 10-14 jours au maximum) et de réduire la durée pendant laquelle la concentration plasmatique oscille entre la CMI globale de la population bactérienne et la plus haute concentration prévenant la sélection des mutants présents dans cette population <sup>[27]</sup>. L'intervalle de concentrations ainsi défini est appelé la fenêtre de sélection des mutants. Cette notion a également été étudiée par Little *et al.* : ils rapportent que le traitement ne permet pas de réduire le temps de passage par cette fenêtre si l'antibiotique est ajouté dans l'eau de boisson quand les porcs boivent peu et/ou si les traitements sont effectués sur de longues périodes et/ou si les doses sont trop faibles par rapport au poids vif des animaux (notamment dans le cadre de la métaphylaxie) <sup>[28]</sup>.

Enfin, malgré tous ces éléments pouvant faire penser que le traitement des porcs via l'eau de boisson n'est pas une méthode adaptée, Soraci *et al.* ont tout de même montré que « *pour un antibiotique temps-dépendant à temps de demi-vie court, l'administration via l'eau de boisson est susceptible d'optimiser son efficacité et de minimiser le risque de développement d'une résistance aux antibiotiques* » en comparaison à une administration via l'aliment qui donne de moins bonnes concentrations plasmatiques <sup>[39]</sup>.

### **III) Sources de variabilité des concentrations plasmatiques en antibiotique chez les porcs**

Les notions abordées dans ce paragraphe proviennent en grande partie de l'article publié en Septembre 2019 par Little *et al.* [28]. En effet, cet article très récent fait le bilan de toutes les connaissances actuelles à propos de la variabilité inter-individuelle des concentrations plasmatiques en antibiotique chez le porc. Les auteurs ont ainsi identifié trois sources de variabilité entre des porcs qui semblent pourtant traités de la même manière :

- La variabilité de la concentration en antibiotique entre les différentes cases.
- La variabilité de la dose consommée : plusieurs facteurs influencent le comportement dipsique des porcs, comme cela a déjà été détaillé dans le paragraphe I) *État des lieux sur la connaissance du comportement dipsique des porcs.*
- La variabilité de la pharmacocinétique entre les animaux et au cours du temps pour un même individu.

C'est en identifiant ces différentes sources au sein de son élevage que l'éleveur pourra optimiser le traitement antibiotique via l'eau de boisson de ses animaux.

#### **A) Variabilité de la concentration en antibiotique dans l'eau de boisson**

Le premier facteur influençant la concentration distribuée est la solubilité de l'antibiotique dans l'eau. Elle conditionne la dose d'antibiotique disponible pour les animaux, mais aussi l'absorption et la distribution du médicament dans l'organisme.

Cette solubilité dépend du pH, de la concentration en sels et en ions métalliques dans l'eau, de la température et de la forme de l'antibiotique. Pour ce dernier point, il est possible d'améliorer la solubilité en formulant le médicament avec un antibiotique sous forme inactive qui serait plus soluble que la forme active.

Ensuite, la concentration à laquelle les porcs auront accès dépend de la stabilité en solution de l'antibiotique. Celle-ci est influencée par le pH, la dureté de l'eau, le matériel de canalisation utilisé, ainsi que par le chlore, les ions métalliques, les modificateurs de pH, les autres antibiotiques présents (formation de précipités) et les exhausteurs de stabilité ajoutés.

La circulation du médicament à travers le système de distribution d'eau est également un point très important permettant d'expliquer que les animaux traités n'ont pas accès aux concentrations en antibiotique espérées. En effet, cette circulation sous-entend un écart de temps entre l'ajout de l'antibiotique dans l'eau et l'arrivée dans les abreuvoirs. Cette durée varie en fonction de la distance entre le tank ou la pompe doseuse et la case, ainsi qu'en fonction de la vitesse du flux d'eau.

De plus, l'utilisation d'un tank dans lequel l'antibiotique est mélangé pour obtenir la concentration souhaitée entraîne une forte variabilité de la concentration car, si l'eau stagne un certain temps, l'antibiotique peut décanter dans le tank. Ainsi, l'eau qui part dans les canalisations pour approvisionner les abreuvoirs n'a pas la bonne concentration en médicament (soit très élevée, soit très diminuée). En revanche, toutes les turbulences du flux d'eau dans les canalisations (changement de diamètre des tubulures, angles, etc...) permettent d'homogénéiser et donc d'éviter une sédimentation de l'antibiotique.

Il faut donc trouver un compromis entre la quantité de turbulences que nous pouvons créer et la quantité de points où l'eau aura tendance à stagner. Pour cela, l'éleveur doit comparer les avantages et les inconvénients des différents systèmes de distribution existants.

## **B) Variabilité de la pharmacocinétique inter- et intra-individuelle**

La biodisponibilité orale, le taux d'absorption du médicament dans le tube digestif, le volume de distribution apparent, la clairance du compartiment central (plasma) et la distribution dans les compartiments périphériques de l'organisme sont responsables de la variabilité des concentrations plasmatiques en antibiotique.

Pour commencer, la biodisponibilité orale dépend fortement de l'antibiotique considéré, mais aussi de nombreux autres facteurs. En ce qui concerne l'amoxicilline, Agerso et Friis ont étudié l'impact de l'alimentation des animaux sur la biodisponibilité de l'antibiotique en comparant des individus à jeun avec des individus nourris avant la prise du médicament <sup>[1]</sup>. Ainsi, « *la biodisponibilité orale n'a pas montré de différence significative entre les porcs à jeun et nourris. Cependant, l'amoxicilline était détectable dans le plasma plus rapidement et tendait à atteindre un pic de concentration plus élevé chez les porcs à jeun que chez les porcs nourris* ». De plus, l'étude d'Anfossi *et al.* a prouvé que la biodisponibilité orale de l'amoxicilline est très variable en fonction des formulations utilisées (toutes destinées à une administration orale) <sup>[7]</sup>. Ensuite, il y a l'étude réalisée par Godoy *et al.* qui a évalué l'effet des atteintes de l'état de santé sur la biodisponibilité de l'amoxicilline <sup>[21]</sup>. Leurs résultats de biodisponibilité sont les suivants :  $44,6 \pm 9,14$  % chez les porcs souffrant de troubles respiratoires contre  $14,1 \pm 3,39$  % chez les porcs sains. Cette différence est induite par plusieurs facteurs, notamment la diminution du transit digestif. Ainsi, l'amoxicilline reste présente dans l'intestin grêle plus longtemps, ce qui permet une absorption en plus grande quantité. En conclusion, la biodisponibilité orale de l'amoxicilline serait estimée entre 11 et 48%, et cette valeur assez faible signifie qu'il y a une perte pré-systémique importante, c'est-à-dire avant que le principe actif n'arrive dans le sang, donc cette perte est probablement située dans les intestins <sup>[28]</sup>.

Nous avons trouvé beaucoup moins de travaux à propos de la doxycycline. Les auteurs semblent s'accorder pour une biodisponibilité orale autour de 21% (Baert *et al.*, 2000 <sup>[11]</sup> ; Papich et Riviere, 2009 <sup>[32]</sup>). Cependant, Baert *et al.* ont obtenu un écart-type de 7,5% et ils expliquent cette forte variabilité par la présence de nourriture dans le tractus digestif des porcs.

Ensuite, l'action inhibitrice des antibiotiques sur les bactéries est elle aussi un facteur non négligeable à prendre en considération. En effet, l'exposition et donc l'efficacité du traitement seront différentes selon le mode d'action des principes actifs. Certains antibiotiques sont temps-dépendants, d'autres concentration-dépendants, et d'autres encore sont dépendants du temps et de la concentration. Comme détaillé dans le paragraphe *B) Antibiotiques utilisés et modalités de traitement*, l'amoxicilline a une efficacité temps-dépendante, tandis que la doxycycline est à la fois concentration- et temps-dépendante.

Enfin, l'élément essentiel pouvant expliquer une altération de la pharmacocinétique chez les porcs concerne les maladies infectieuses. En effet, plusieurs études ont montré que certains agents pathogènes bactériens peuvent modifier l'absorption et la demi-vie des antibiotiques (par exemple, l'exposition systémique à l'amoxicilline est meilleure en cas d'infection par *Salmonella Typhimurium* par rapport à des porcs sains), leur biodisponibilité



orale (par exemple, celle de l'amoxicilline est augmentée si les porcs présentent une atteinte respiratoire), ou encore l'aire sous la courbe (AUC) qui est une caractéristique de l'exposition systémique de l'organisme à l'antibiotique (par exemple, l'AUC de l'amoxicilline est diminuée de moitié quand les animaux souffrent d'une diarrhée à *Escherichia coli*).

L'impact du vieillissement des porcs sur la pharmacocinétique individuelle n'est actuellement pas connu.

## C) Considérations dans cette étude

Toute la partie 1 de cette étude nous a permis de lister un grand nombre de facteurs de variabilité inter- et intra-individuelle à propos des concentrations plasmatiques en antibiotique qui nous intéressent finalement. Ces facteurs peuvent être détaillés à trois niveaux différents :

- Variabilité de la concentration en antibiotique dans l'eau qui arrive à l'abreuvoir.
- Variabilité du comportement dipsique entre les animaux et pour un même individu.
- Variabilité de la pharmacocinétique au sein de la population porcine considérée.

Dans ce paragraphe, nous allons expliquer quels paramètres/facteurs seront pris en compte dans la modélisation et lesquels seront considérés comme « idéaux » pour simplifier le raisonnement.

Tout d'abord, nous avons vu que la concentration en antibiotique dans l'eau est impactée par la solubilité et la stabilité en solution de l'antibiotique, par la stagnation de l'eau médicamenteuse dans le tank et par la circulation de cette eau dans les canalisations menant aux abreuvoirs. Aucun de ces quatre facteurs ne sera pris en compte dans cette modélisation car nous n'avons pas volonté de faire preuve de technicité en ce qui concerne la distribution de l'eau de boisson. Dans notre cas précis, le facteur le plus impactant est le stockage de l'eau médicamenteuse dans un tank. Nous partirons du principe que la concentration en antibiotique dans ce tank, et même dans les canalisations, restera homogène pour assurer une concentration à l'abreuvoir égale à celle initialement préparée par l'éleveur pour la journée. Ceci revient à peu près à utiliser une pompe doseuse, mais celle-ci ne fera pas partie de notre modélisation.

Ensuite, nous avons parlé du comportement dipsique et d'un certain nombre de paramètres pouvant influencer la prise d'eau des animaux. Voici une liste non exhaustive des facteurs pouvant faire varier de façon non négligeable les quantités d'eau prélevées par les porcs au niveau des abreuvoirs : comportement individuel, croissance, température ambiante, débit/nombre/placement/position/conception des abreuvoirs, qualité de l'eau, prise alimentaire associée, compétition au sein du lot, état de santé, gaspillage. Dans notre étude, le comportement individuel et le poids (donc la croissance) ont été pris en compte grâce aux relevés individuels de prélèvements d'eau au niveau des abreuvoirs et grâce aux pesées régulières des animaux. Le gaspillage n'a été que partiellement utilisé dans la modélisation car c'est un paramètre difficile à évaluer. La température ambiante a été mesurée lors du suivi des porcs, mais nous n'avons pas utilisé les données collectées. Tout ce qui touche aux abreuvoirs, ainsi que la qualité de l'eau, la prise alimentaire et la compétition ont été considérés comme constant dans le temps et ce ne sont pas des facteurs sur lesquels nous pouvions jouer, donc ils seront considérés comme sans effet dans cette étude. Enfin, pendant toute la période d'observation, les animaux sont restés cliniquement sains, donc l'état de santé n'a pas pu interférer avec la prise de boisson.

Pour terminer, la pharmacocinétique de chaque individu est caractérisée par plusieurs paramètres : la biodisponibilité orale, le taux d'absorption, le volume de distribution central, le volume de distribution périphérique, la clairance du compartiment central (plasmatique). Tous ces éléments sont individu-dépendants et seront pris en compte dans la modélisation. En

revanche, la variabilité intra-individuelle de ces paramètres due aux maladies infectieuses ne sera pas modélisée.

**PARTIE 2 : ANALYSE DU**  
**COMPORTEMENT DIPSIQUE DES**  
**PORCS EN POST-SEVRAGE**



## **I) Données issues de l'élevage**

### **A) Animaux de l'étude**

Toute l'étude présentée ci-après est fondée sur le suivi d'un lot de 95 porcs pendant 24 jours dans un élevage expérimental de l'Institut Français du Porc (IFIP). Ce suivi a commencé 20 jours après le sevrage des porcelets. Au premier jour, les animaux pesaient  $18,03 \pm 2,94$  kg (moyenne  $\pm$  écart-type).

Les porcs étaient logés dans des cases sur caillebottis, par groupes de 19 animaux (nombre réduit afin de limiter la compétition pour les ressources alimentaires) et avec un sex-ratio de 50%. De plus, ils avaient un accès libre à la mangeoire et étaient nourris avec un aliment deuxième âge.

Pendant les 24 jours, peu d'interventions humaines ont été réalisées sur ces animaux. Les conditions d'ambiance dans les bâtiments ont suivi les standards de la production porcine avec une température mesurée comprise entre 25 et 33°C, et au-moins 10% de ventilation.

### **B) Mesures enregistrées en élevage et données calculées**

Durant la phase d'observation, les porcs avaient accès à l'eau uniquement via un abreuvoir spécifique appelé Compteur Individuel d'Eau (CIE). Créée par la société Asserva, cette machine permet de mesurer la quantité d'eau bue à chaque instant et pour chaque porc qui y entre <sup>[44]</sup>. Des deux côtés de l'abreuvoir, des bat-flancs permettent d'éviter que d'autres porcs viennent boire en même temps que celui qui a été identifié électroniquement. Toutes les données enregistrées à chaque visite ont été collectées par un ordinateur connecté au CIE <sup>[37]</sup>.

Chaque case a été équipée d'un seul CIE pour les 19 porcs. Le débit des abreuvoirs a été réglé à 1L/minute dès l'installation des animaux dans les cases.

Les 95 animaux se sont vu attribuer un numéro d'identification et ont été équipés de boucles auriculaires leur permettant d'être reconnus individuellement par le CIE (identification par radiofréquence, RFID) <sup>[37]</sup>. La première donnée enregistrée est donc le numéro du porc qui est entré dans l'abreuvoir.

Plusieurs informations liées au logement des animaux ont également été relevées : le numéro de la salle et le numéro du CIE auquel ils avaient accès. De même, différentes données en lien avec le temps ont été collectées : la date, l'heure (exprimée en minutes après minuit) et le temps de présence des porcs dans la machine.

Comme indiqué précédemment, les CIE ont permis de mesurer les quantités d'eau (en mL) consommées par les porcs à chaque moment où ils y entraient. Ces abreuvoirs distribuent l'eau 10mL par 10mL afin de limiter le gaspillage et d'avoir une mesure précise à 10mL près <sup>[37]</sup>.

La température dans les salles d'élevage a été relevée toutes les heures.

Enfin, les animaux ont été pesés trois fois pendant la période d'observation. Ceci a ainsi permis d'estimer le poids des porcs chaque jour entre deux pesées grâce au gain moyen quotidien.

Toutes les données collectées par les CIE pour chaque porc à chaque visite dans l'abreuvoir ont été regroupées dans un fichier Excel.

En plus de ces données, plusieurs calculs ont été réalisés afin d'obtenir différentes informations supplémentaires concernant le temps. À partir de l'heure exprimée en minutes, nous avons calculé le temps exprimé en heures (arrondi au dixième près) et le créneau horaire (temps précédent ramené à l'unité près). Enfin, nous avons numéroté les jours de 1 à 24 pour ne pas s'encombrer avec les dates précises.

### **C) Mesures conservées pour l'étude**

Tout d'abord, les numéros des porcs ont été conservés pour l'étude afin de bien différencier tous les comportements observés. Cependant, les boucles ont été renumérotées aléatoirement de 1 à 95 afin de faciliter l'analyse à suivre.

Les jours (numérotés de 1 à 24), les temps (exprimés en heures), les quantités d'eau consommées (exprimées en mL) et les poids des porcs (exprimés en kg) ont également été gardés pour étudier le comportement dipsique de ces animaux.

Nous n'avons pas conservé le numéro de salle, le numéro de CIE et les températures car tous les porcs vivaient dans les mêmes conditions et disposaient d'un matériel identique d'une salle à l'autre. Ainsi, ces trois données n'apportaient pas d'informations nécessaires à notre analyse.

De plus, les dates et les temps exprimés en minutes après minuit ne nous étaient plus d'aucune utilité après transformation en nombres de jours et en temps exprimés en heures. De même, le créneau horaire n'a pas été conservé car il s'agissait d'une donnée répétitive avec le temps.

Enfin, le temps de présence dans le CIE n'a pas été utilisé dans l'étude car il n'y a pas de corrélation exacte entre le temps passé dans l'abreuvoir et la quantité d'eau consommée.

Ainsi, le fichier Excel utilisé pour l'analyse que nous allons présenter ne contenait plus que cinq données :

- Le numéro attribué à chaque porc, soit la variable « Porc », allant de 1 à 95.
- La quantité d'eau consommée par chaque porc à chaque instant, soit la variable « Eau », exprimée en mL.
- Le numéro attribué à chaque jour, soit la variable « Jour », allant de 1 à 24.
- Le poids quotidien de chaque porc, soit la variable « Poids », exprimée en kg.
- Les instants auxquels les porcs sont entrés dans les CIE, soit la variable « Temps », exprimée en heures.

## **II) Représentation de la consommation d'eau au cours du temps et détermination de la périodicité du comportement dipsique**

Toutes les modélisations et tous les calculs présentés dans cette partie ont été exécutés avec le logiciel RStudio (version 1.1.383) sur Windows 10.

### **A) Construction des graphiques**

L'objectif est de représenter sur un même graphique la consommation d'eau au cours du temps des 95 porcs suivis sur 24 jours.

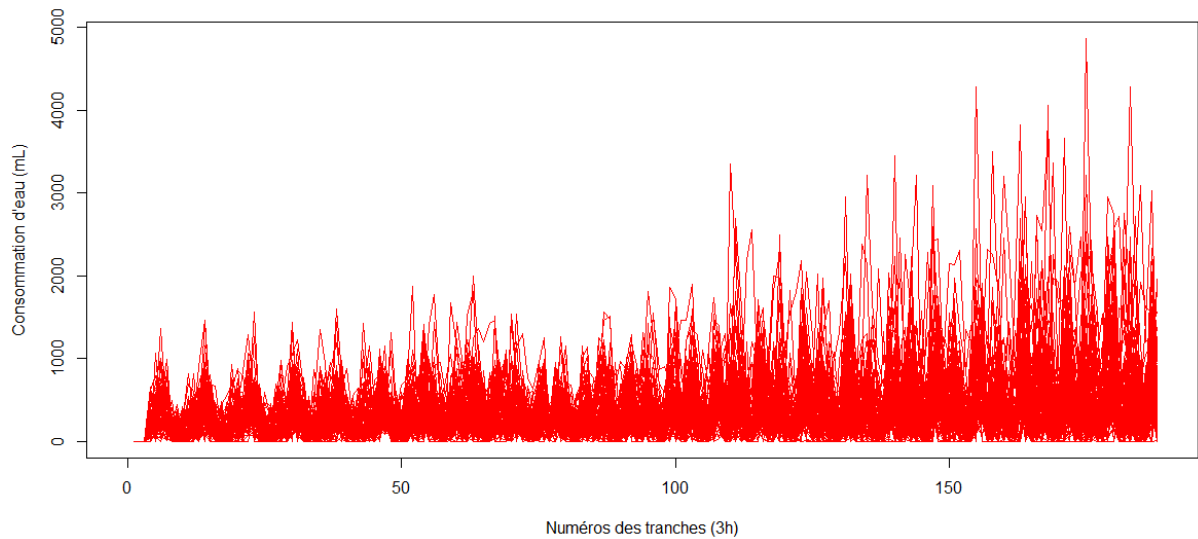
Le graphique représentant directement la variable « Eau » en fonction de la variable « Temps » n'a pas grand intérêt car les 95 courbes ainsi obtenues forment un gros nuage de points illisible, rendant leur interprétation impossible.

En revanche, nous avons essayé de construire ce même graphique en regroupant les consommations d'eau par tranches de plusieurs heures. Nous avons alors essayé un regroupement sur des périodes de trois, quatre, six et douze heures. Ainsi, pour chaque animal, nous avons fait la somme des valeurs de la variable « Eau » sur la tranche choisie, et ce pour toute la durée d'observation.

Sur les quatre graphiques obtenus, les périodes de temps ont été numérotées de 1 à 188, de 1 à 141, de 1 à 94 et de 1 à 47 respectivement pour des tranches de trois, quatre, six et douze heures.

### **B) Résultats**

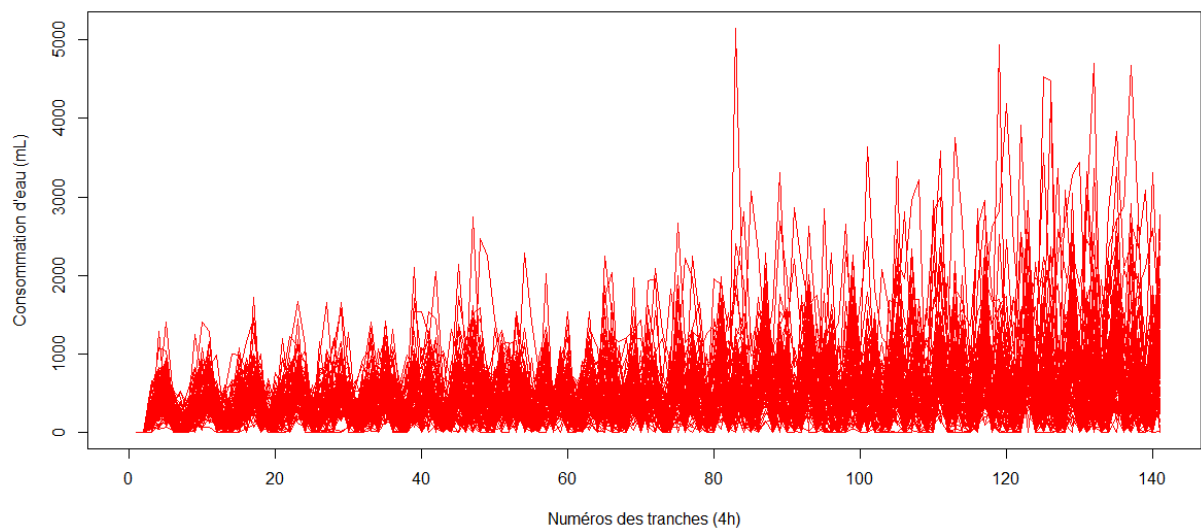
Les figures n°2, 3, 4 et 5 montrent les graphiques obtenus avec la méthode décrite précédemment.



**Fig. n°2 :** Graphique représentant la consommation d'eau en fonction du temps découpé en périodes de trois heures

Chaque ligne rouge correspond à un porc ; tous les porcs de l'étude sont représentés sur ce graphique.

Source : personnelle, graphique obtenu avec le logiciel RStudio

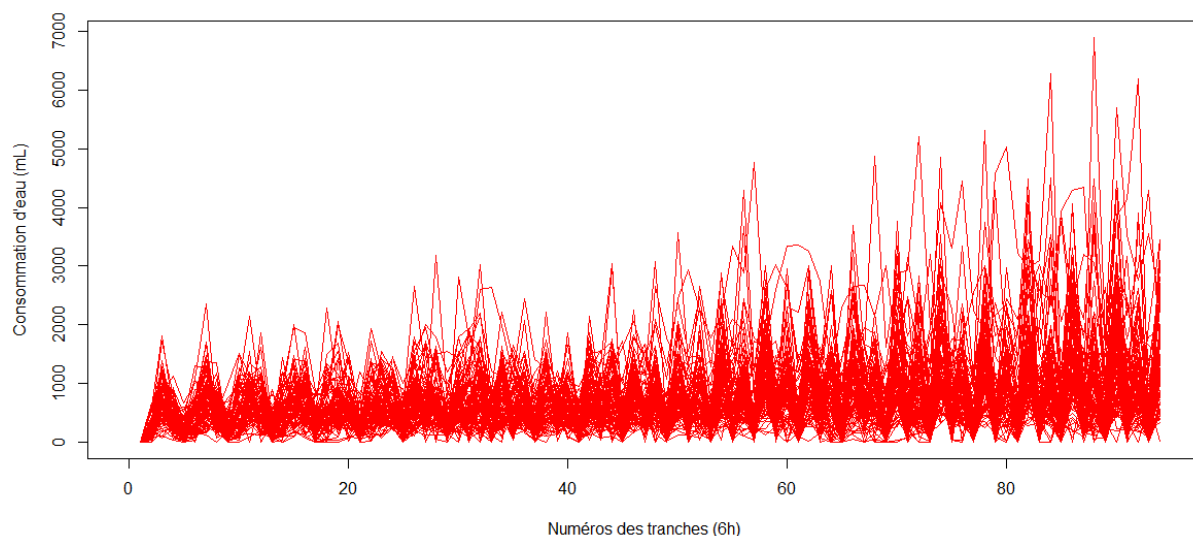


**Fig. n°3 :** Graphique représentant la consommation d'eau en fonction du temps découpé en périodes de quatre heures

Chaque ligne rouge correspond à un porc ; tous les porcs de l'étude sont représentés sur ce graphique.

Source : personnelle, graphique obtenu avec le logiciel RStudio

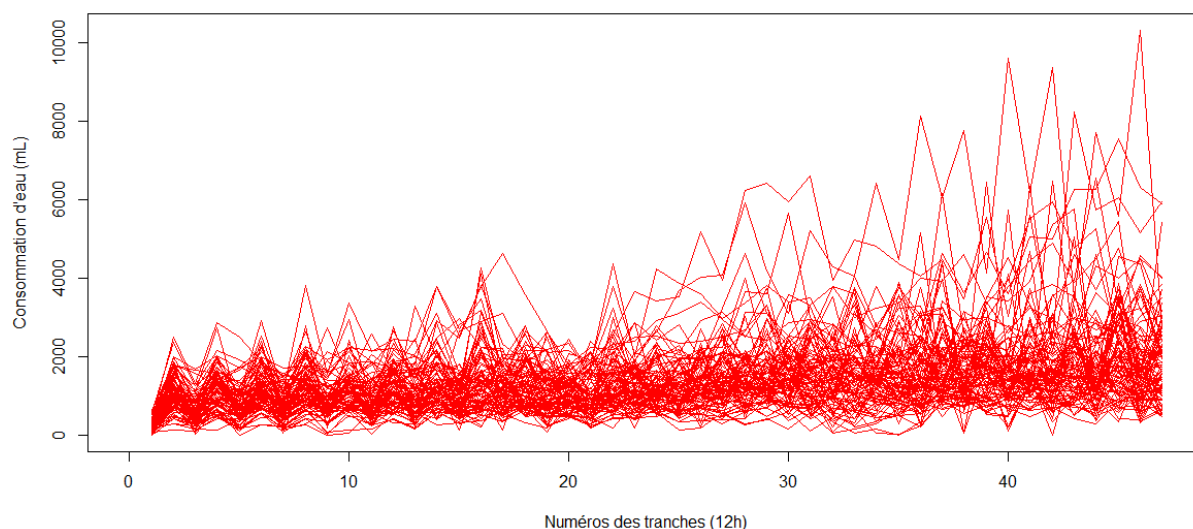




**Fig. n°4 : Graphique représentant la consommation d'eau en fonction du temps découpé en périodes de six heures**

Chaque ligne rouge correspond à un porc ; tous les porcs de l'étude sont représentés sur ce graphique.

Source : personnelle, graphique obtenu avec le logiciel RStudio



**Fig. n°5 : Graphique représentant la consommation d'eau en fonction du temps découpé en périodes de douze heures**

Chaque ligne rouge correspond à un porc ; tous les porcs de l'étude sont représentés sur ce graphique.

Source : personnelle, graphique obtenu avec le logiciel RStudio

Sur ces quatre graphiques, nous avons constaté que la consommation d'eau des animaux augmente avec le temps : les pics de consommation sont de plus en plus élevés, comme nous l'avons envisagé dans la partie 1 (paragraphe I) A) *Caractérisation du comportement dipsique des porcs et profils observés*) du fait de la croissance des animaux. De plus, la variabilité inter-individuelle est de plus en plus forte au fil du temps. Il semblerait que le comportement dipsique soit à peu près identique entre les porcs durant la première moitié du suivi, puis que certains porcs se mettent à boire beaucoup plus que les autres pendant la deuxième moitié de la phase d'observation. Leur activité en devient aléatoire comme nous pouvons le voir avec les courbes qui présentent des pics très hauts, puis des chutes d'activité brutales.

Or, le rapport des techniciens qui se sont occupés des porcs pendant les 24 jours indique que certains d'entre eux se seraient mis à jouer avec les abreuvoirs et donc à gaspiller l'eau. Ainsi, il est probable que certaines valeurs soient exagérées en fin de suivi, ce qui expliquerait l'augmentation considérable de la variabilité inter-individuelle.

### **C) Interprétation de la périodicité du comportement dipsique**

Les figures précédentes (*Fig. n°2, 3, 4 et 5*) nous montrent également que les courbes individuelles se regroupent en suivant une certaine périodicité. En début de suivi, les figures n°2, 3 et 4 sont qualitativement satisfaisantes pour distinguer les pics de consommation groupés. Cependant, le découpage du temps par tranches de six heures ne donne pas la meilleure séparation de ces pics, raison pour laquelle ce découpage n'a pas été choisi pour la suite de cette étude. De plus, les pics semblent plus distincts en fin de période d'observation sur la figure n°3. Ainsi, le découpage du temps par tranches de quatre heures semble le plus approprié pour l'analyse sur toute la période de suivi.

Nous pouvons ainsi reconnaître une courbe sinusoïdale dont la périodicité est d'environ 24 heures. Cela confirme que les porcs ont bien une activité nycthémérale en ce qui concerne leur comportement dipsique.

### **III) Modélisation de la consommation d'eau avec un modèle linéaire et un modèle multiplicatif**

Toutes les modélisations et tous les calculs présentés dans cette partie ont été exécutés avec le logiciel RStudio (version 1.1.383) sur Windows 10.

Nous avons conservé le regroupement des données par tranches de quatre heures pour chaque porc. Ainsi, chacun dispose de 141 valeurs de consommation d'eau, ainsi que 141 valeurs de poids sur toute la période d'observation. Ces deux types de données ont été enregistrées dans des vecteurs individuels respectivement appelés « Conso\_par\_unite » et « Poids\_par\_unite » (l'unité étant la tranche de quatre heures).

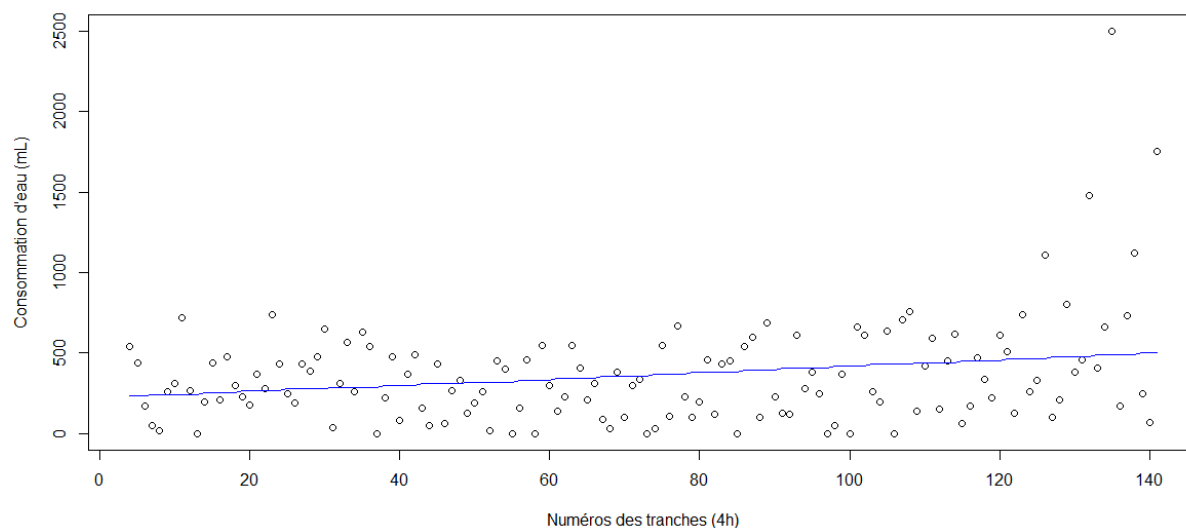
#### **A) Modèle linéaire**

L'objectif est d'essayer de trouver une formule pour modéliser au plus juste la consommation d'eau des porcs en fonction du temps. Pour cela, nous avons commencé par un modèle linéaire.

Afin de pallier le manque de données pour certains animaux en début de suivi, nous avons pris en compte les consommations d'eau à partir de la tranche n°4, soit douze heures après le début officiel de la phase d'observation des porcs.

Le modèle utilisé pour la régression linéaire est le suivant :  $Conso\_par\_unite = a + b \times Poids\_par\_unite$  (a et b étant deux variables déterminées par le logiciel). Grâce à RStudio, nous avons également pu pondérer les valeurs de consommation d'eau en fonction du poids des animaux :  $w = \frac{1}{Poids\_par\_unite}$  (w étant un vecteur individuel contenant les poids donnés aux valeurs du vecteur « Conso\_par\_unite »). Cette pondération est nécessaire car, plus les animaux grandissent et deviennent lourds, plus leur besoin hydrique augmente.

Ainsi, nous avons pu tracer un graphique par individu, dont voici un exemple (Fig. n°6).



**Fig. n°6 : Graphique représentant la consommation d'eau d'un porc au cours du temps découpé en périodes de quatre heures et régression linéaire**

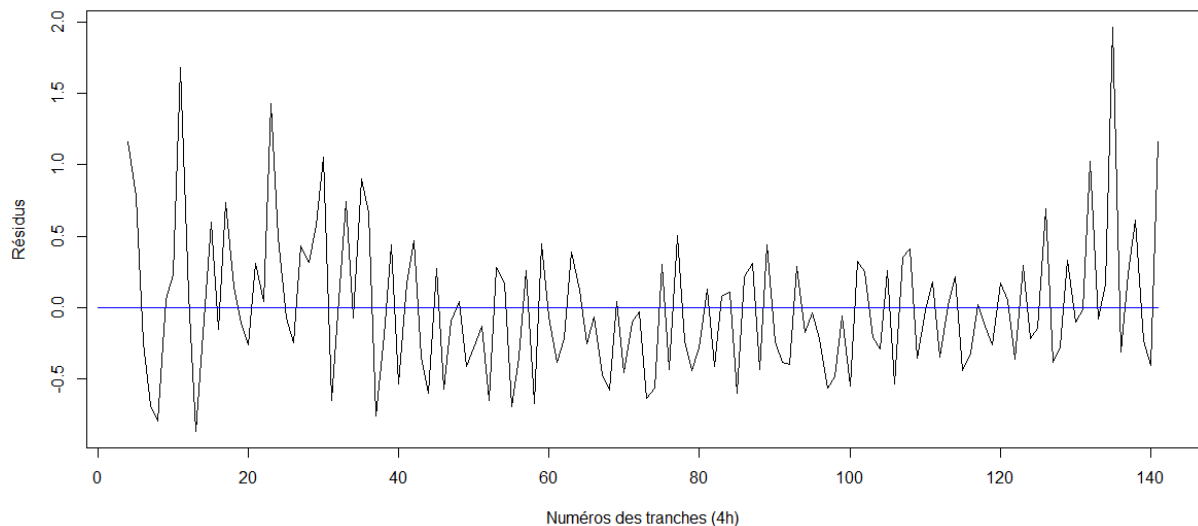
La courbe en points correspond à la consommation d'eau du porc ; la courbe bleue correspond à la régression linéaire calculée par le logiciel grâce au modèle présenté précédemment.

Source : personnelle, graphique obtenu avec le logiciel RStudio

Ensuite, nous avons voulu vérifier la cohérence de notre modèle en calculant les résidus de la régression linéaire ainsi obtenue. Ces résidus correspondent à l'écart entre la courbe réelle de consommation d'eau et la courbe de régression.

Pour tenir compte du poids des animaux qui évolue au cours du temps, nous avons de nouveau réalisé une pondération en fonction de ce poids. Lors de la représentation graphique, nous avons fait apparaître non pas les résidus calculés par le logiciel, mais ces mêmes résidus divisés par les valeurs au carré du vecteur « Poids\_par\_unite ». L'objectif de cette pondération est d'aboutir à une répartition homoscedastique des résidus.

Ainsi, nous avons obtenu un graphique par porc, dont voici celui associé à l'exemple précédent (Fig. n°7).



**Fig. n°7 : Graphique représentant les résidus de la régression linéaire par rapport à la consommation d'eau réelle d'un porc, pondérés par le poids au carré**

La courbe noire correspond aux résidus pondérés ; la courbe bleue marque la valeur 0 autour de laquelle varient les résidus.

*Source : personnelle, graphique obtenu avec le logiciel RStudio*

Les graphiques représentant les résidus montrent ainsi que nous n'aboutissons pas à une représentation homoscedastique et ce, quel que soit la pondération. En effet, nous avons essayé de pondérer par le poids seul, par le poids au carré et par le poids à la puissance quatre, mais dans tous les cas, nous obtenons des graphiques du même type que celui de la figure n°7.

Tout ceci permet donc de conclure que le modèle linéaire choisi n'est pas adapté pour modéliser le comportement dipsique des porcs : il manque quelque chose qui permettrait au modèle de se rapprocher au mieux de la réalité.

## B) Modèle multiplicatif

### 1) Premier modèle

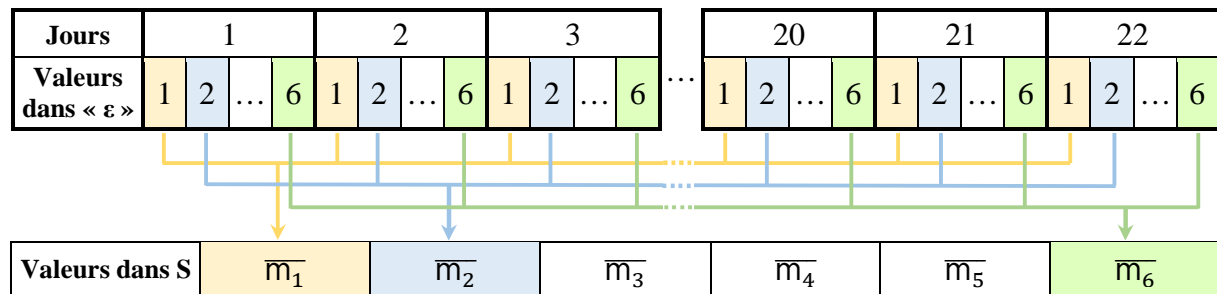
Après le modèle linéaire, nous avons donc envisagé un modèle multiplicatif qui utilise les résultats précédents. Pour rappel, le logiciel RStudio a permis de déterminer deux variables  $a$  et  $b$  qui caractérisent la régression linéaire. Ainsi, les résultats du modèle linéaire se calculent de la façon suivante :  $a + b \times Poids\_par\_unite$ , et sont enregistrés, pour chaque individu, dans un vecteur nommé « Resultats\_modele\_lineaire ».

Pour déterminer le modèle multiplicatif, nous avons tout d'abord défini un vecteur «  $\epsilon$  » (propre à chaque porc) comme étant le rapport des vecteurs individuels « Conso\_par\_unite » et « Resultats\_modele\_lineaire ».

Comme vu précédemment, afin de pallier le manque de données pour certains animaux en début de suivi (premier jour incomplet), nous avons pris en compte les consommations d'eau à partir de la tranche n°7, soit 24 heures après le début officiel de la phase d'observation des porcs. De plus, le dernier jour d'observation n'a pas été complet non plus, donc en considérant uniquement les jours où les animaux ont tous été suivis sur 24 heures, il reste 22 jours d'observation.

Puisque les données de consommation d'eau ont été regroupées par tranches de quatre heures, cela nous donne six tranches et donc six valeurs de consommation d'eau, ainsi que six valeurs dans le vecteur «  $\epsilon$  », par jour et par porc. Pour expliquer le plus simplement possible la suite des opérations, nous avons numéroté de 1 à 6 ces valeurs quotidiennes.

Pour chaque individu, nous avons alors calculé la moyenne des valeurs quotidiennes n°1 dans «  $\epsilon$  ». Puis, nous avons effectué le même calcul pour les valeurs quotidiennes n°2, et ainsi de suite pour les six valeurs par jour. Les six moyennes obtenues ont été enregistrées dans le vecteur individuel «  $S$  » (Sch. n°1).



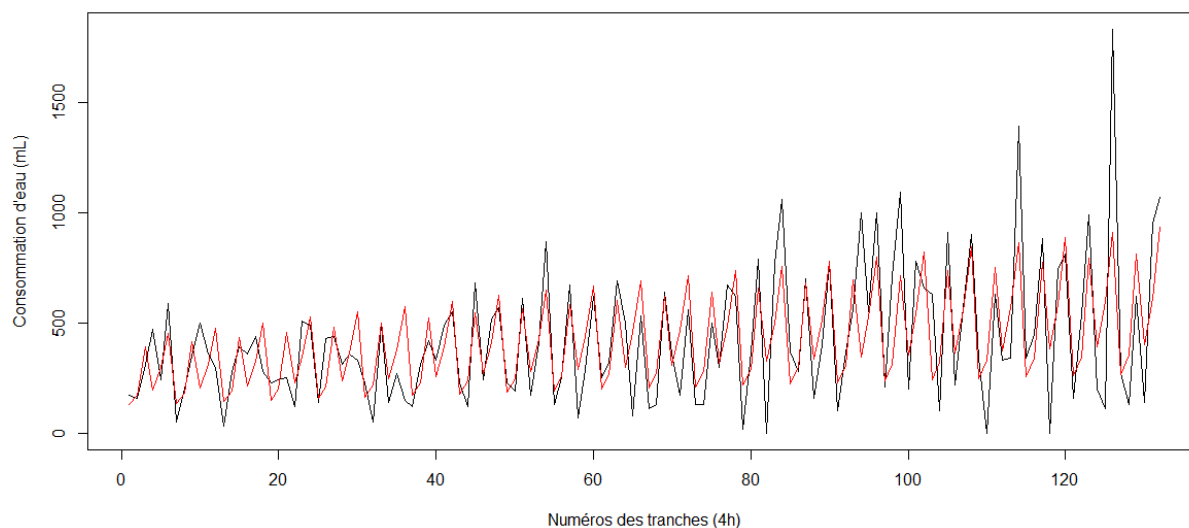
*Sch. n°1 : Schéma expliquant la méthode de calcul des moyennes dans le vecteur «  $S$  » à partir des valeurs du vecteur «  $\epsilon$  » pour un porc*

$\bar{m}_i$  correspond à la moyenne des valeurs quotidiennes n°i (i allant de 1 à 6).

*Source : personnelle*

Ainsi, nous avons pu modéliser la consommation d'eau de chaque porc par le modèle multiplicatif suivant : *Resultats\_modele\_lineaire* × *S*, avec le vecteur «  $S$  » répété 22 fois à la suite puisque nous effectuons la modélisation sur 22 jours. Les valeurs obtenues avec ce calcul sont stockées dans le vecteur « *Resultats\_modele\_multiplicatif* ».

Nous avons ensuite représenté graphiquement ce modèle pour le comparer à la consommation d'eau réelle enregistrée. Ceci nous a permis d'obtenir un graphique par individu, dont voici un exemple (Fig. n°8).



**Fig. n°8 : Graphique représentant la consommation d'eau d'un porc au cours du temps découpé en périodes de quatre heures et représentation du modèle multiplicatif**

La courbe noire correspond à la consommation d'eau du porc ; la courbe rouge correspond au modèle multiplicatif calculé par le logiciel.

Source : personnelle, graphique obtenu avec le logiciel RStudio

Tout d'abord, ce graphique nous permet de constater que la consommation quotidienne des porcs est biphasique avec deux pics, l'un plutôt dans la matinée et l'autre plutôt dans l'après-midi. Or, les animaux de cette étude ont été nourri avec un aliment sec *ad libitum*. Ainsi, ces deux pics ne peuvent pas vraiment être expliqués par l'association entre l'abreuvement et les repas <sup>[12]</sup>, comme nous l'avons vu dans la partie 1 (paragraphe I) B) 2) *Comportement dipsique associé aux repas...*). En revanche, nous savons que la température dans les bâtiments était légèrement à modérément élevée durant le suivi (jusqu'à 33°C), ce qui peut justifier un profil de type « été » (hautes températures) décrit par Brumm <sup>[14]</sup> et expliqué dans la partie 1 également (paragraphe I) A) *Caractérisation du comportement dipsique des porcs et profils observés*).

De plus, les graphiques obtenus, comme celui présenté ci-dessus, montrent que le modèle choisi s'adapte plutôt bien à la consommation enregistrée car, globalement, la courbe rouge suit la courbe noire. Cependant, nous constatons la présence de grands pics dans l'ingestion présumée des porcs qui ne sont pas correctement modélisés par le modèle multiplicatif. Par rapport au poids des animaux, ces quantités d'eau prélevées sont beaucoup trop importantes pour avoir été uniquement ingérées. Par ailleurs, les porcs se sont mis à jouer avec les abreuvoirs après quelques jours d'utilisation, ce qui peut expliquer ces grandes quantités d'eau relevées par les CIE. C'est pourquoi ces pics ont été considérés comme des valeurs aberrantes.

Ainsi, pour améliorer le modèle, nous avons cherché à réduire les valeurs considérées comme aberrantes dans notre cas.

## 2) Comportement dipsique et limite physiologique chez les porcs

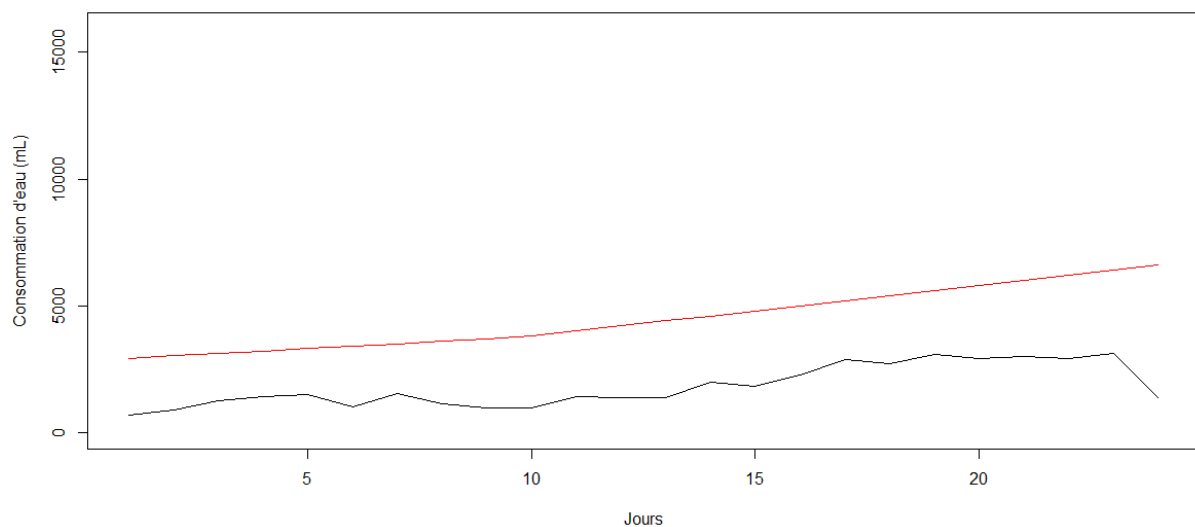
Avant de diminuer certaines valeurs enregistrées par les CIE, nous avons souhaité évaluer la limite physiologique des porcs en termes de quantités d'eau pouvant être consommées quotidiennement.

Nous avons vu dans la partie 1 de cette étude que les porcs boivent en moyenne l'équivalent de 10% de leur poids vif par jour, mais que cela peut varier entre 6 et 30% au cours de la journée <sup>[44]</sup>. Nous avons donc estimé qu'une consommation d'eau quotidienne moyenne équivalente à 20% du poids vif est une limite physiologique raisonnable qui s'applique à la grosse majorité de la population porcine.

Nous avons commencé par regrouper dans un vecteur appelé « Conso\_par\_jour » les quantités d'eau enregistrées, additionnées sur chaque journée d'observation et ce, pour chaque porc. Nous avons également rempli un vecteur individuel appelé « Poids\_par\_jour » avec les valeurs quotidiennes de poids obtenues lors du suivi des animaux.

La consommation d'eau maximale physiologique, d'après la limite choisie à 20% du poids vif, a été calculée de la façon suivante :  $Conso\_max\_physio = Poids\_par\_jour \times 1000 (mL) \times 0,20$ .

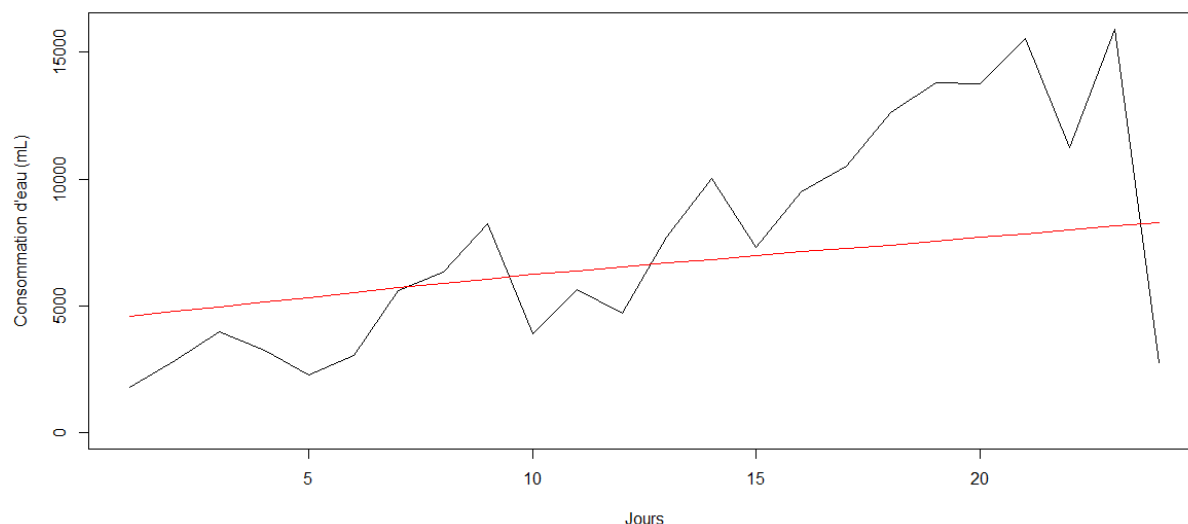
Afin de nous rendre compte à quoi correspond une telle limite en termes de quantités d'eau ingérées, nous avons tracé sur des graphiques individuels la consommation réelle du porc et la limite physiologique calculée ci-dessus. Les figures n°9 et 10 sont deux exemples de graphiques ainsi obtenus.



**Fig. n°9 : Graphique représentant la consommation d'eau quotidienne d'un porc au cours du temps et limite physiologique fixée à 20% du poids vif – Cas où la consommation réelle ne dépasse pas la limite physiologique**  
La courbe noire correspond à la consommation d'eau quotidienne du porc ; la courbe rouge correspond à la limite physiologique calculée à 20% du poids vif de l'animal.

Source : personnelle, graphique obtenu avec le logiciel RStudio





**Fig. n°10 : Graphique représentant la consommation d'eau quotidienne d'un porc au cours du temps et limite physiologique fixée à 20% du poids vif – Cas où la consommation réelle dépasse la limite physiologique**  
 La courbe noire correspond à la consommation d'eau quotidienne du porc ; la courbe rouge correspond à la limite physiologique calculée à 20% du poids vif de l'animal.  
 Source : personnelle, graphique obtenu avec le logiciel RStudio

Dans un cas (Fig. n°9), nous observons que la limite physiologique est supérieure à l'ingestion de l'animal, mais dans l'autre cas (Fig. n°10), la limite est largement dépassée par la consommation d'eau enregistrée par le CIE. Ceci est le cas pour 23 porcs parmi les 95 individus de l'étude. Ce résultat permet alors de confirmer que certaines valeurs enregistrées dans les abreuvoirs sont aberrantes du point de vue de la physiologie des animaux. De plus, comme rapporté dans la partie 1, les porcs ont tendance à gaspiller beaucoup d'eau, « jusqu'à 30 à 40% de l'eau prélevée » chaque jour <sup>[34]</sup>, ce qui semble correspondre en moyenne à ce que nous avons constaté sur les graphiques.

### 3) Correction des valeurs aberrantes en tenant compte de la physiologie des porcs

Tous les éléments développés dans le paragraphe précédent justifient que certaines valeurs de consommation réelle soient légèrement corrigées afin d'améliorer notre modèle multiplicatif.

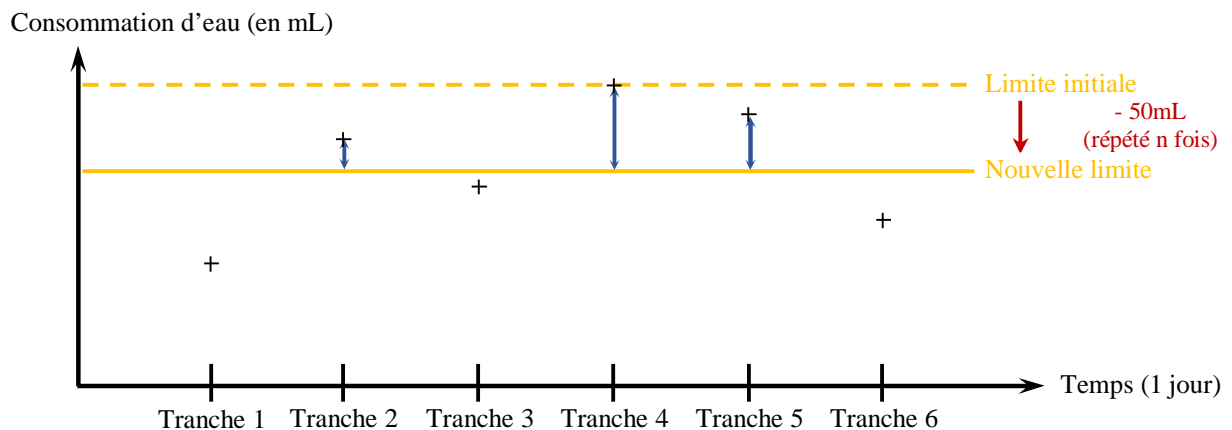
Afin de réaliser la correction des valeurs aberrantes, nous avons utilisé les vecteurs individuels « Conso\_par\_jour », « Conso\_par\_unite » (toujours avec des tranches de quatre heures) et « Conso\_max\_physio » (limite fixée à 20% du poids vif), définis précédemment.

Le vecteur « excès », propre à chaque individu, est obtenu en effectuant la soustraction entre les vecteurs « Conso\_par\_jour » et « Conso\_max\_physio ». Quand les valeurs qu'il contient sont positives, cela représente les quantités d'eau excessives qu'il faut éliminer pour obtenir une consommation quotidienne inférieure ou égale à la limite physiologique correspondante. Quand les valeurs sont inférieures ou égales à zéro dans le vecteur « excès », cela signifie que la consommation quotidienne du porc est inférieure ou égale à la limite physiologique calculée pour son poids, donc il n'y a pas de correction à effectuer.

Ensuite, pour un porc donné et pour un jour nécessitant une correction des valeurs aberrantes, nous avons défini une variable appelée « limite » qui donne la quantité d'eau enregistrée maximale parmi les six valeurs enregistrées sur la journée. Cette « limite » va être diminuée petit à petit par paliers de 50mL jusqu'à élimination de l'excès total d'eau pour le jour considéré.

La première étape de correction consiste à réduire la « limite » de 50mL. Ainsi, parmi les six valeurs de consommation d'eau de la journée, au-moins une valeur se retrouve au-dessus de la nouvelle « limite » (au-moins la valeur maximale qui a été utilisée pour définir la « limite » initiale). Nous avons alors calculé l'écart entre cette « limite » et les différents points qui se sont retrouvés au-dessus, puis nous en avons fait la somme dans la variable « eau\_eliminee ». Le résultat de cette somme correspond à la quantité d'eau globale que nous avons retirée sur une ou plusieurs périodes de quatre heures dans la journée considérée.

Pour plus de clarté, le schéma n°2 illustre la méthode décrite ci-dessus.



**Sch. n°2 : Schéma expliquant la méthode de correction des valeurs aberrantes de consommation d'eau d'un porc sur un jour**

Les croix noires correspondent aux quantités d'eau enregistrées par le CIE pour chaque tranche de quatre heures du jour considéré. Les flèches bleues correspondent aux écarts calculés entre les quantités d'eau et la limite diminuée de 50mL ; la somme de ces écarts est enregistrée dans la variable « eau\_eliminee ».

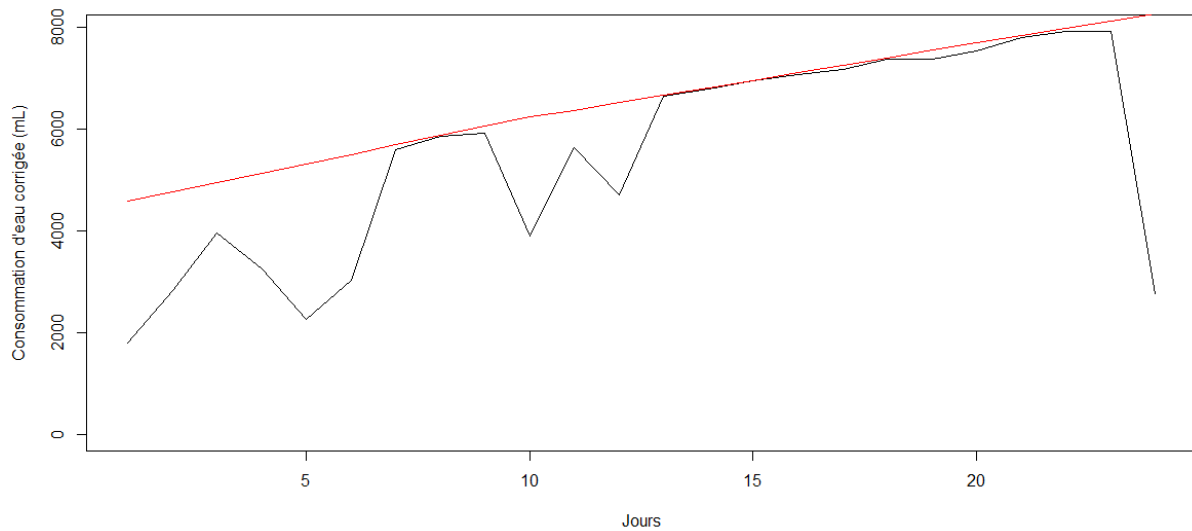
Source : personnelle

Ensuite, nous avons comparé la variable « eau\_eliminee » avec la valeur correspondant au même jour dans le vecteur « excès ». Si « eau\_eliminee » est supérieure ou égale à la valeur dans « excès », alors le programme de calculs s'arrête. En revanche, si elle est inférieure à la quantité d'eau excessive que nous devons éliminer pour atteindre la limite physiologique de l'animal, alors le programme de calculs repart dans une nouvelle boucle en réduisant à nouveau la « limite » de 50mL. Les écarts entre les quantités d'eau et la nouvelle « limite » sont de nouveau mesurés et additionnés dans « eau\_eliminee », et ainsi de suite jusqu'à ce que cette dernière variable devienne supérieure ou égale à la valeur correspondante dans le vecteur « excès ».

Une fois la quantité d'eau éliminée suffisante, les valeurs enregistrées par les CIE qui sont supérieures à la « limite » finale ont été corrigées : nous les avons remplacées par cette « limite » dans le vecteur « Conso\_par\_unite », puis nous avons recalculé dans le vecteur « Conso\_par\_jour » la consommation quotidienne pour chaque jour modifié.

Enfin, nous avons retracé les graphiques individuels de consommation d'eau avec la limite physiologique fixée à 20% du poids vif. Ceci nous a permis de vérifier que les corrections

étaient suffisantes. La figure n°11 présente le graphique correspondant à l'exemple de la figure n°10 après correction.



**Fig. n°11 : Graphique représentant la consommation d'eau quotidienne d'un porc au cours du temps, après correction des valeurs aberrantes, et limite physiologique fixée à 20% du poids vif**  
 La courbe noire correspond à la consommation d'eau quotidienne du porc après correction ; la courbe rouge correspond à la limite physiologique calculée à 20% du poids vif de l'animal.  
Source : personnelle, graphique obtenu avec le logiciel RStudio

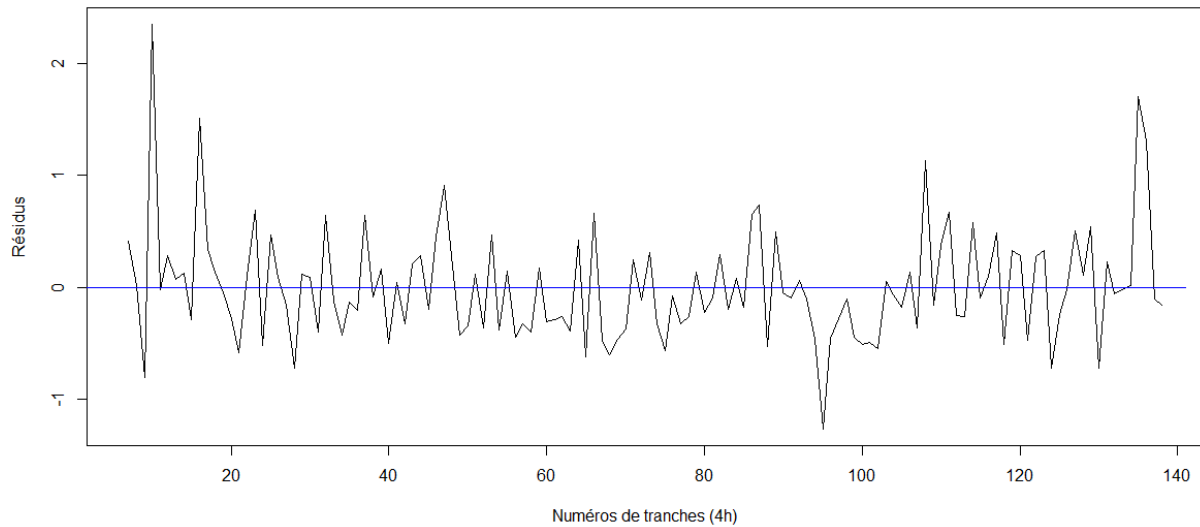
Ce graphique montre que la correction des valeurs aberrantes aboutit au résultat que nous recherchions. En effet, la figure n°11 n'est qu'un exemple, mais la correction a montré la même efficacité pour les 23 porcs qui présentaient un enregistrement de consommation d'eau supérieur à la limite physiologique.

#### 4) Deuxième modèle après correction

Après avoir corrigé les valeurs excessives qui impactaient la précision de notre premier modèle multiplicatif, nous avons pu réappliquer le programme de calculs sur les données corrigées (stockées dans le vecteur « Conso\_par\_unite »). Pour cela, nous avons utilisé exactement la même méthode que celle présentée dans le paragraphe 1) *Premier modèle*. Les nouveaux résultats issus du deuxième modèle multiplicatif ont été réenregistrés dans le vecteur « Resultats\_modele\_multiplicatif », puis représentés graphiquement. Avec les graphiques individuels tracés, nous pouvons dire que le modèle choisi semble bien correspondre avec les données réelles corrigées.

Cependant, afin de nous assurer de la cohérence du modèle, nous avons calculé les résidus entre la consommation réelle corrigée et le modèle multiplicatif en soustrayant les vecteurs « Conso\_par\_unite » et « Resultats\_modele\_multiplicatif ». De plus, toujours dans le but de tenir compte du poids des animaux qui augmente avec le temps, les résidus calculés ont été pondérés dans un autre vecteur :  $non\_previsible = \frac{Conso\_par\_unite - Resultats\_modele\_multiplicatif}{a + b \times Poids\_par\_unite}$  (a et b étant les variables déterminées par RStudio pour la régression linéaire). Nous avons alors

représenté les valeurs du vecteur « non\_previsible » dans un graphique pour chaque porc. La figure n°12 est un exemple de ce que nous avons obtenu.



**Fig. n°12 : Graphique représentant les résidus du modèle multiplicatif par rapport à la consommation d'eau réelle corrigée d'un porc, pondérés par " $a + b \times Poids\_par\_unite$ "**  
 La courbe noire correspond aux résidus pondérés ; la courbe bleue marque la valeur 0 autour de laquelle varient les résidus.

*Source : personnelle, graphique obtenu avec le logiciel RStudio*

Les graphiques construits montrent que les résidus varient presque uniformément autour de zéro (homoscédasticité confirmée) et qu'ils en sont proches, bien que nous observions toujours quelques pics un peu plus grands que les autres, surtout en fin de suivi. Ceci est dû au fait que le modèle obtenu ne correspond pas parfaitement à la consommation réelle, même après correction des valeurs aberrantes.

En conclusion, le modèle multiplicatif appliqué semble être un bon modèle de simulation du comportement dipsique des porcs en post-sevrage. Il n'est pas parfait et peut encore être amélioré. En revanche, dans le cadre de cette étude, nous nous arrêterons à ce stade de développement.

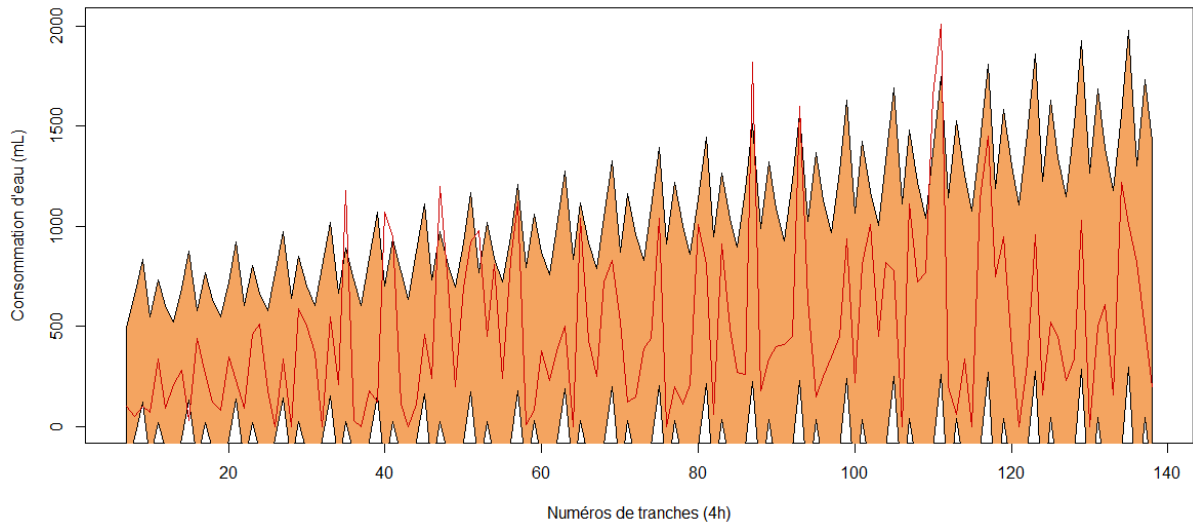
## C) Encadrement de la consommation d'eau corrigée

À partir de tous les résultats obtenus jusqu'ici, nous avons recherché une limite supérieure et une limite inférieure à la consommation d'eau corrigée en tenant compte de l'écart-type de tous les résidus pondérés calculés avec le modèle multiplicatif.

Le vecteur «  $\sigma$  » contient les valeurs d'écart-type calculées pour chaque tranche de quatre heures sur les 22 jours complets du suivi. Les limites inférieure (vecteur « borne\_inf ») et supérieure (vecteur « borne\_sup ») ont été calculées avec les formules respectives suivantes :  
 $borne\_inf = Resultats\_modele\_multiplicatif - (a + b \times Poids\_par\_unite) \times 2\sigma$  et  
 $borne\_sup = Resultats\_modele\_multiplicatif + (a + b \times Poids\_par\_unite) \times 2\sigma$ .

Ensuite, nous avons dénombré les valeurs de consommation d'eau qui étaient supérieures aux valeurs du vecteur « borne\_sup », puis nous avons converti ce dénombrement en pourcentage. Les porcs qui nous intéressent sont les individus dont plus de 5% des valeurs

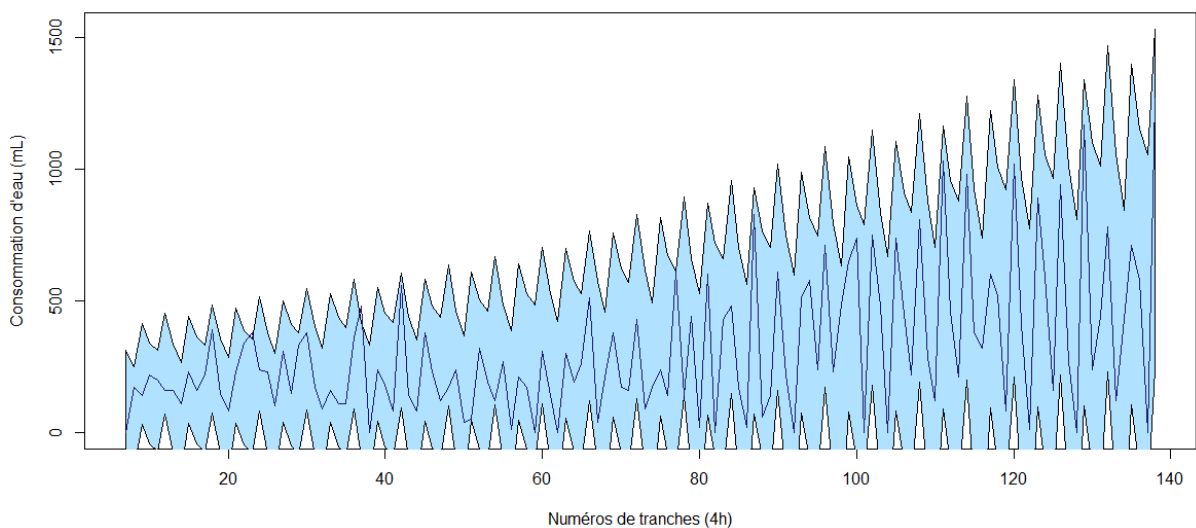
de consommation d'eau sont supérieures à la limite haute calculée. Afin de détecter ces animaux en particulier, leurs graphiques respectifs ont été tracés en rouge, tandis que pour les porcs ne dépassant pas ce seuil de 5%, leurs graphiques ont été représentés en bleu (Fig. n°13 et 14).



**Fig. n°13 : Graphique représentant la consommation d'eau corrigée d'un porc au cours du temps découpé en périodes de quatre heures, et encadrement par des limites inférieure et supérieure – Cas où plus de 5% des valeurs de consommation sont supérieures à la limite haute**

La courbe rouge correspond à la consommation d'eau corrigée du porc ; les courbes noires correspondent aux limites inférieure et supérieure ; le fond orange correspond à la plage délimitée par les limites précédentes.

Source : personnelle, graphique obtenu avec le logiciel RStudio



**Fig. n°14 : Graphique représentant la consommation d'eau corrigée d'un porc au cours du temps découpé en périodes de quatre heures, et encadrement par des limites inférieure et supérieure – Cas où moins de 5% des valeurs de consommation sont supérieures à la limite haute**

La courbe bleu foncé correspond à la consommation d'eau corrigée du porc ; les courbes noires correspondent aux limites inférieure et supérieure ; le fond bleu clair correspond à la plage délimitée par les limites précédentes.

Source : personnelle, graphique obtenu avec le logiciel RStudio

Ainsi, 20 porcs parmi les 95 individus de l'étude présentent au-moins 5% de leurs valeurs d'ingestion d'eau supérieures à la limite haute déterminée en fonction des données

globales du lot. Cette forte proportion peut s'expliquer par le jeu des animaux dans les abreuvoirs, ce qui provoque un excès artéfactuel important que nous ne pouvons pas réduire de façon trop importante lors de la correction des valeurs aberrantes au risque de fausser toutes les données.

**PARTIE 3 : MODÉLISATION DE**  
**TRAITEMENTS ANTIBIOTIQUES VIA**  
**L'EAU DE BOISSON CHEZ DES PORCS**  
**EN POST-SEVRAGE**





## I) Données nécessaires à la modélisation

Toutes les modélisations et tous les calculs présentés dans cette partie ont été exécutés avec le logiciel RStudio (version 1.1.383) sur Windows 10.

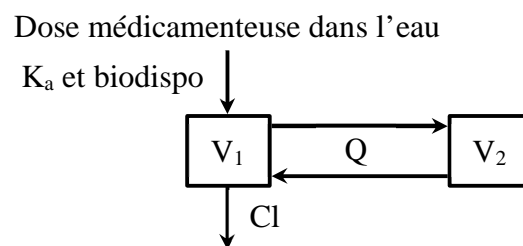
### A) Tirage aléatoire des paramètres pharmacocinétiques des antibiotiques chez les porcs en post-sevrage

Pour rappel, dans cette étude, nous avons décidé de simuler des traitements antibiotiques dans l'eau de boisson des porcs avec de la doxycycline et de l'amoxicilline.

Pour la modélisation des concentrations plasmatiques en antibiotique, nous avons considéré un modèle bi-compartimenté caractérisé par différents paramètres :

- «  $V_1$  » : volume apparent du compartiment central.
- «  $V_2$  » : volume apparent du compartiment de distribution à l'état d'équilibre.
- «  $Cl$  » : clairance du compartiment central.
- «  $Q$  » : clairance du compartiment de distribution.
- « biodispo » : biodisponibilité absolue de l'antibiotique administré par voie orale.
- «  $K_a$  » : constante d'absorption.

Le schéma n°3 permet de comprendre comment est constitué le modèle bi-compartimenté et à quoi correspondent les paramètres cités ci-dessus.



**Sch. n°3 : Schéma expliquant le modèle bi-compartimenté utilisé pour la modélisation des concentrations plasmatiques en antibiotique**

*Les flèches correspondent aux déplacements schématiques de l'antibiotique dans l'organisme de l'animal.*

*Source : personnelle*

Les paramètres pharmacocinétiques utilisés pour la doxycycline sont issus d'un article publié en Décembre 2014 par Del Castillo *et al.* <sup>[17]</sup>, et ceux utilisés pour l'amoxicilline sont tirés d'un article publié en Février 2014 par Rey *et al.* <sup>[36]</sup>. Ils sont respectivement rapportés dans les tableaux n°2 et 3.

Tabl. n°2 : Paramètres pharmacocinétiques de la doxycycline chez les porcs en post-sevrage

Paramètres	Moyenne	SD	Unité
V <sub>1</sub>	0,42	0,12	L/kg
V <sub>2</sub>	1,25	0,20	L/kg
Cl	0,28	0,05	L/h.kg
Q	2,06	0,45	L/h.kg
Biodispo	0,2264	0,1011	∅
K <sub>a</sub>	0,07	0,01	1/h

SD = écart-type.

Source : Del Castillo et al. [17]

Tabl. n°3 : Paramètres pharmacocinétiques de l'amoxicilline chez les porcs en post-sevrage

Paramètres	Moyenne	CV (%)	Unité
V <sub>1</sub> /biodispo	3,54	34,6	L/kg
V <sub>2</sub> /biodispo	3,56	66,4	L/kg
Cl/biodispo	3,1	23,4	L/h.kg
Q/biodispo	0,297	98,1	L/h.kg
K <sub>a</sub>	0,343	28,8	1/h

CV = coefficient de variation.

Source : Rey et al. [36]

À partir de ces données, nous avons calculé des variables appelées « m » et « σ », propres à chaque paramètre, selon les formules suivantes :

- Pour la doxycycline :  $m = \ln(\text{moyenne}) - \frac{\sigma^2}{2}$  et  $\sigma = \sqrt{\ln\left(\left(\frac{SD}{\text{moyenne}}\right)^2 + 1\right)}$ .
- Pour l'amoxicilline :  $m = \ln(\text{moyenne}) - \frac{\sigma^2}{2}$  et  $\sigma = \sqrt{\ln(CV^2 + 1)}$ .

Ces variables nous ont ensuite permis d'effectuer un tirage aléatoire de 100 valeurs de chaque paramètre pour chaque porc. Pour ce tirage, nous avons utilisé une loi log-normale de paramètres m et σ. Ainsi, à chaque comportement dipsique présenté par un porc, nous y avons associé 100 valeurs pour les cinq ou six paramètres pharmacocinétiques décrits ci-dessus. Finalement, ceci nous a permis d'obtenir 9500 profils différents pour la doxycycline et pour l'amoxicilline.

Grâce à une telle modélisation, nous avons à disposition l'équivalent d'un grand nombre d'animaux différents, ce qui assure des résultats fiables pour la suite de l'étude.

## B) Tirage aléatoire des Concentrations Minimales Inhibitrices des bactéries

Pour rappel, dans cette étude, nous avons décidé de faire des simulations avec trois bactéries différentes : *Pasteurella multocida* (Pm), *Actinobacillus pleuropneumoniae* (App) et



d'obtenir les données les plus diverses possibles pour qu'elles soient représentatives de toutes les situations que les porcs pourraient rencontrer dans la réalité.

Les valeurs de CMI tirées aléatoirement ont été stockées dans plusieurs vecteurs « tirage\_CMI » qui diffèrent selon l'antibiotique, la bactérie et la période de traitement considérés.

## C) Concentration en antibiotique dans le tank à eau

Pour les deux antibiotiques étudiés, nous avons cherché une spécialité avec AMM pour porcins et qui se distribue dans l'eau de boisson. Nous avons ainsi utilisé le RCP du « Ronaxan<sup>®</sup> 500mg/g » (doxycycline) <sup>[9]</sup> et le RCP du « Suramox<sup>®</sup> 50 Poudre Orale Porc » (amoxicilline) <sup>[10]</sup>.

Pour calculer la quantité d'antibiotique à distribuer dans l'eau de boisson des porcs, nous avons utilisé la formule suivante donnée dans les RCP cités précédemment : 
$$posologie (mg/L) = \frac{dose (mg/kg/jour) \times poids\ vif\ moyen\ du\ lot (kg)}{quantité\ d'eau\ consommée\ en\ moyenne\ par\ le\ lot (L/jour)}$$
. Pour la doxycycline, la dose indiquée dans le RCP est de 10mg/kg/jour, tandis que pour l'amoxicilline, elle est de 20mg/kg/jour. Afin de connaître le poids vif moyen des 95 porcs à chaque début de période de traitement (J3, J8, J13 et J18), nous avons fait la moyenne des poids enregistrés lors des 2<sup>e</sup>, 7<sup>e</sup>, 12<sup>e</sup> et 17<sup>e</sup> jours de suivi. Enfin, nous savons que les éleveurs utilisent les compteurs reliés à leurs systèmes de distribution d'eau pour connaître la consommation quotidienne moyenne de leurs animaux. Afin de se rapprocher de cette méthode suivie par les professionnels, nous avons calculé la moyenne des quantités d'eau consommées par les 95 porcs lors des 2<sup>e</sup>, 7<sup>e</sup>, 12<sup>e</sup> et 17<sup>e</sup> jours d'observation.

Cependant, en pratique, certains éleveurs ne traitent pas leurs animaux en continu sur 24 heures. En effet, afin de s'assurer que les porcs prennent la dose quotidienne qu'il leur faut selon leur poids, ils ajoutent l'antibiotique dans l'eau de boisson pendant 18 heures, puis les animaux ont accès à de l'eau non-traitée pendant les six heures restantes de la journée. Nous nous sommes alors demandé quelles pouvaient être les conséquences d'une telle pratique sur la pharmacocinétique, c'est pourquoi nous avons fait toute notre modélisation dans le cas d'un traitement de 24 heures par jour, mais aussi dans le cas d'un traitement de 18 heures par jour en commençant le traitement à six heures du matin jusqu'à minuit.

Ainsi, nous avons calculé les concentrations en antibiotique à respecter dans le tank à eau pour ces deux types de traitement et pour les quatre périodes de temps choisies. Les valeurs obtenues ont été enregistrées dans les matrices suivantes :

- « Concentration\_tank\_doxycycline\_18h » : traitement à la doxycycline pendant 18 heures par jour et concentration nulle durant les six heures restantes.
- « Concentration\_tank\_doxycycline\_24h » : traitement continu à la doxycycline.
- « Concentration\_tank\_amoxicilline\_18h » : traitement à l'amoxicilline pendant 18 heures par jour et concentration nulle durant les six heures restantes.
- « Concentration\_tank\_amoxicilline\_24h » : traitement continu à l'amoxicilline.

Ces quatre matrices contiennent quatre lignes pour les quatre périodes de traitement et 1200 colonnes pour les 1200 valeurs (= 24 heures × 5 jours × 10 (précision à 0,1 heure)) de concentration en antibiotique, permettant d'assurer une distribution aux porcs conforme aux RCP.

## II) Calculs et représentations graphiques du traitement antibiotique modélisé dans une population de 9500 individus

Toutes les modélisations et tous les calculs présentés dans cette partie ont été exécutés avec le logiciel RStudio (version 1.1.383) sur Windows 10.

### A) Calcul des concentrations plasmatiques en antibiotique sur quatre périodes de huit jours

#### 1) Calcul de la concentration plasmatique en antibiotique chez un porc après une buvée et pour un ensemble de paramètres pharmacocinétiques donnés

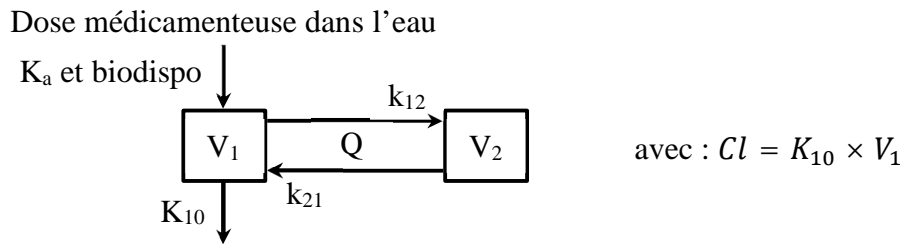
Dans ce paragraphe, nous expliquerons comment est calculée la cinétique plasmatique d'un antibiotique donné si nous considérons un seul animal, caractérisé par un ensemble défini de paramètres pharmacocinétiques spécifiques de l'antibiotique choisi, et qui boit une certaine quantité d'eau unique à un instant  $t$  quelconque.

Au moment où le porc va à l'abreuvoir, nous savons qu'il ingère une certaine quantité d'eau (« Conso\_eau », exprimée en mL) mesurée par le CIE, qu'il pèse un certain poids (« Poids », exprimé en kg) et qu'il y a une certaine concentration en antibiotique dans le tank à eau (« Concentration\_tank », exprimée en mg/L). Ces trois données permettent de calculer une dose de médicament ingérée par l'animal à cet instant :  $Dose (mg/kg) = \frac{Conso\_eau \times Concentration\_tank}{Poids}$ .

Nous détaillerons la formule pour calculer la concentration plasmatique en doxycycline, puis nous indiquerons les légères modifications à apporter à cette formule pour l'amoxicilline. En effet, nous ne disposons pas du même type de paramètres pharmacocinétiques pour les deux antibiotiques choisis : dans l'article de Rey *et al.* [36], les paramètres pharmacocinétiques utilisés sont tous divisés par la biodisponibilité (sauf  $K_a$ ), tandis que cette dernière fait partie des paramètres étudiés à part entière dans l'article de Del Castillo *et al.* [17].

Tout d'abord, voici plusieurs formules préliminaires permettant d'alléger la formule principale de calcul des cinétiques plasmatiques :

- $k_{12} = \frac{Q}{V_1}$ ,  $k_{21} = \frac{Q}{V_2}$ ,  $K_{10} = \frac{Cl}{V_1}$ . Ces trois nouveaux paramètres sont situés dans le schéma n°3 bis, qui reprend le précédent (*Sch. n°3*) avec plus de précisions, afin de comprendre à quoi ces nouveaux paramètres correspondent.
- $\alpha = \frac{(K_{10}+k_{12}+k_{21})+\sqrt{(K_{10}+k_{12}+k_{21})^2-4 \times K_{10} \times k_{21}}}{2}$  [20].
- $\beta = \frac{(K_{10}+k_{12}+k_{21})-\sqrt{(K_{10}+k_{12}+k_{21})^2-4 \times K_{10} \times k_{21}}}{2}$  [20].



**Sch. n°3 bis : Schéma expliquant le modèle bi-compartimenté utilisé pour la modélisation des concentrations plasmatiques en antibiotique – Paramètres supplémentaires**

Les flèches correspondent aux déplacements schématisés de l'antibiotique dans l'organisme de l'animal.

Source : personnelle

La formule principale pour calculer les concentrations plasmatiques en doxycycline est tirée du livre de Gabrielsson et Weiner, publié en Juillet 2007<sup>[20]</sup>. Il s'agit d'une fonction dont la variable est le temps (notée « t ») :  $Cinétique(t) = \frac{K_a \times biodispo \times Dose}{V_1} \left( \frac{k_{21} - \alpha}{(K_a - \alpha)(\beta - \alpha)} e^{-\alpha t} + \frac{k_{21} - \beta}{(K_a - \beta)(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} + \frac{k_{21} - K_a}{(\alpha - K_a)(\beta - K_a)} e^{-K_a t} \right)$ .

Pour l'amoxicilline, nous avons repris exactement la même formule. Cependant, puisque les paramètres  $V_1$ ,  $V_2$ ,  $Cl$  et  $Q$  ont été déterminés avec une division par la biodisponibilité, nous n'avons rentré qu'une seule variable dans le programme pour remplacer le rapport  $V_1/biodispo$  de la première fraction.

Dans les deux cas, la cinétique est calculée sur huit jours consécutifs avec une précision au dixième d'heure, ce qui donne :  $24 \times 8 \times 10 = 1920$  valeurs calculées à chaque buvée de l'animal. Ces valeurs sont enregistrées dans le vecteur « Cinétique ».

Chaque période de traitement dure cinq jours. Ici, nous calculons les concentrations plasmatiques sur une durée de huit jours afin d'avoir un aperçu de la phase d'élimination du médicament pendant les trois jours supplémentaires.

## 2) Calcul de la cinétique globale sur huit jours pour un porc et un ensemble de paramètres pharmacocinétiques donnés

Pour expliquer la procédure suivante permettant de calculer une cinétique plasmatique globale sur huit jours, nous considérerons ici un porc donné pour lequel nous aurons tiré au hasard un unique ensemble de cinq ou six paramètres pharmacocinétiques selon l'antibiotique choisi. De plus, nous nous placerons dans le cadre d'une période de traitement choisie de manière indifférente parmi les quatre définies dans cette étude.

À partir de ce stade, il faut considérer les deux possibilités de traitement qui s'offrent à nous : soit 18 heures par jour, soit un traitement continu. C'est pourquoi toutes les étapes décrites ci-dessous seront doublées, en tenant compte des concentrations dans le tank qui diffèrent entre 18 heures et 24 heures de traitement.

Pour commencer, nous avons stocké dans un vecteur « Instants » tous les temps pour lesquels le CIE a enregistré que le porc y est entré, du début à la fin de la période de traitement (soit pendant cinq jours). Chacune des valeurs de ce vecteur nous a permis de retrouver les concentrations en antibiotique dans le tank qui lui sont associées à ce moment précis, dans le cadre d'un traitement de 18 heures et de 24 heures par jour. Ces concentrations ont alors été

enregistrées dans deux nouveaux vecteurs appelés « Concentration\_18h » et « Concentration\_24h ».

Ensuite, nous avons appliqué la méthode décrite dans le paragraphe 1) *Calcul de la concentration plasmatique en antibiotique chez un porc après une buvée et pour un ensemble de paramètres pharmacocinétiques donné*. Ceci nous a permis d'obtenir les doses ingérées à chaque buvée, enregistrées dans les vecteurs « Dose\_18h » et « Dose\_24h », ainsi que les cinétiques plasmatiques correspondantes, calculées sur huit jours consécutifs avec la fonction *Cinetique(t)* où  $t$  prend les valeurs de 0 à 192.

Le calcul des cinétiques a été réalisé progressivement pour les concaténer les unes aux autres après chaque nouvelle ingestion. Les sommes des cinétiques plasmatiques ont été stockées dans les vecteurs « Concentration\_totale\_18h » et « Concentration\_totale\_24h ». Ces deux vecteurs ont une longueur de 1920 valeurs (équivalentes à huit jours d'enregistrement des concentrations plasmatiques).

Pour effectuer ces sommes, nous avons décalé chaque cinétique nouvellement calculée de sorte qu'elle commence à l'instant de la buvée. Puis, nous avons coupé sa fin qui allait au-delà des 1920 valeurs des vecteurs totaux. Ce procédé mathématique nous a ainsi permis de modéliser l'accumulation du médicament dans l'organisme de l'animal qui ne l'élimine pas complètement avant d'ingérer la dose suivante.

Pour synthétiser, en considérant un porc et un antibiotique donnés, un ensemble de paramètres pharmacocinétiques donné et une période de traitement sur cinq jours donnée, le programme nous permet finalement d'obtenir deux vecteurs (« Concentration\_totale\_18h » et « Concentration\_totale\_24h ») qui contiennent les concentrations plasmatiques totales successives pendant huit jours avec une précision au dixième d'heure (soit 1920 valeurs).

## **B) Graphiques des concentrations plasmatiques en antibiotique sur quatre périodes de huit jours**

Avant de nous lancer dans les représentations graphiques, nous avons stocké toutes les cinétiques plasmatiques en antibiotique calculées précédemment dans deux grandes matrices appelées « matrice\_cinetique\_18h » et « matrice\_cinetique\_24h ». Ces deux matrices ont été créées pour chaque période de traitement ( $\times 4$ ) et pour les deux antibiotiques de l'étude ( $\times 2$ ), ce qui nous fait un total de 16 matrices. Chacune d'entre elles contient 9500 lignes (95 profils de comportement dipsique  $\times$  100 ensembles de paramètres pharmacocinétiques tirés aléatoirement) et 1920 colonnes (concentration plasmatique calculée toutes les 0,1 heures pendant huit jours).

Puisque nous travaillons avec des échantillons de grande taille (9500 individus), il n'est pas intéressant de représenter les courbes individuelles de concentration plasmatique en fonction du temps. En effet, une représentation globale caractérisant l'ensemble de la population semble plus adaptée à l'objectif de cette étude.

Ici, nous détaillerons le travail effectué sur deux grandes matrices, par exemple celle qui contient les cinétiques de la doxycycline durant la première période avec un traitement continu sur 18 heures par jour et celle qui contient les cinétiques de l'amoxicilline durant la première période avec un traitement continu sur 24 heures par jour. Pour les 14 autres matrices, nous avons appliqué la même méthode que celle décrite ci-dessous.

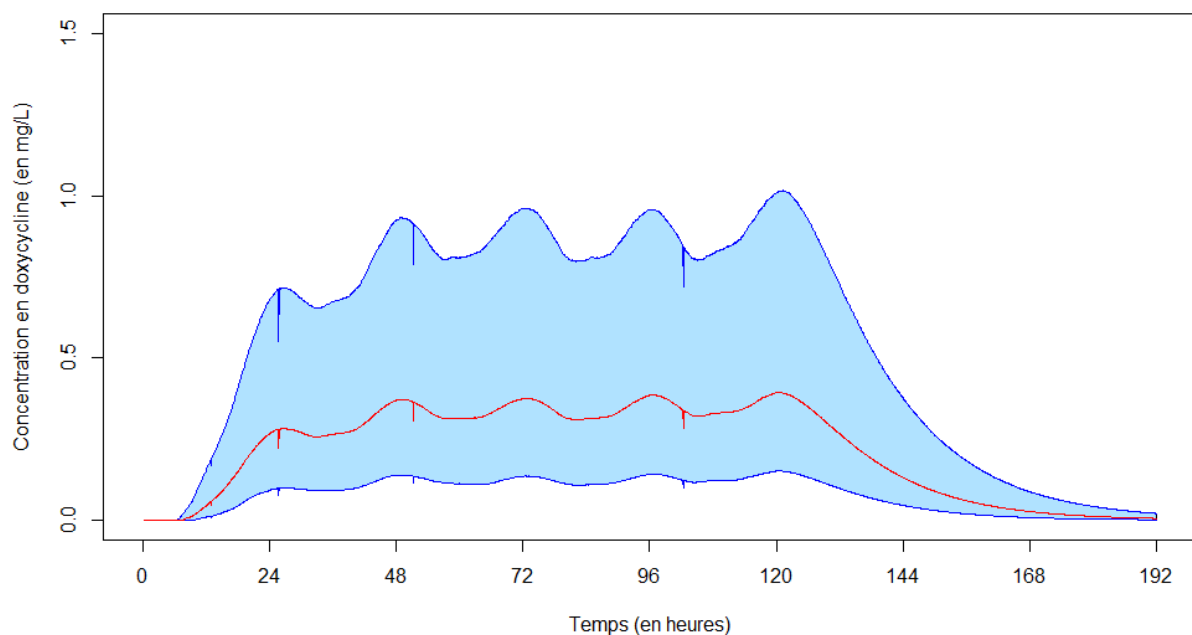
Nous avons commencé par déterminer les quantiles à 5%, 50% et 95% sur l'ensemble des valeurs de chaque colonne des deux matrices. Nous avons sauvegardé ces résultats dans six vecteurs appelés :

- « lim\_inf\_18h » et « lim\_inf\_24h » pour le quantile à 5%.
- « mediane\_18h » et « mediane\_24h » pour le quantile à 50%.
- « lim\_sup\_18h » et « lim\_sup\_24h » pour le quantile à 95%.

Chacun de ces vecteurs a une longueur de 1920 valeurs puisqu'il s'agit du nombre de colonnes dans les matrices initiales.

Ces vecteurs ont alors été utilisés pour construire deux graphiques, l'un pour les 18 heures et l'autre pour les 24 heures de traitement par jour. Chaque graphique contient une courbe bleue inférieure (tracée à partir de « lim\_inf »), une courbe bleue supérieure (tracée à partir de « lim\_sup ») et une courbe rouge représentant la médiane de la population à chaque instant pendant les huit jours de suivi.

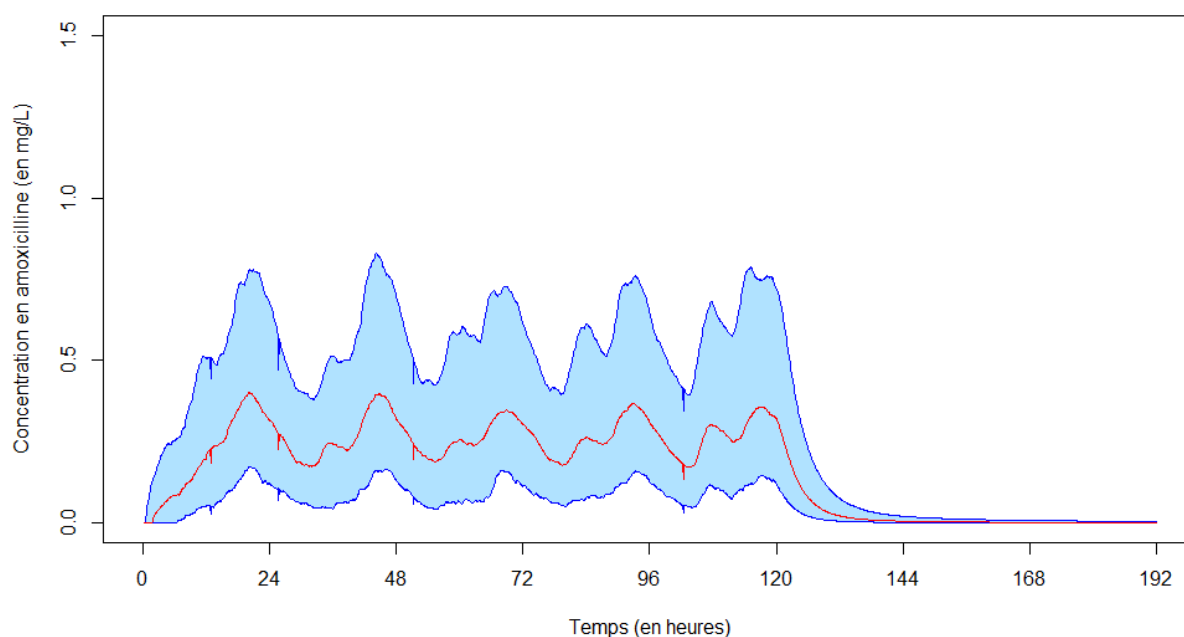
Les figures n°15 et 16 sont des exemples de graphiques obtenus en suivant la procédure expliquée dans ce paragraphe. L'ensemble des graphiques ainsi construits pour la doxycycline et l'amoxicilline est présenté dans l'annexe A.



**Fig. n°15 :** Graphique représentant la concentration plasmatique en doxycycline en fonction du temps, entre le 3<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> jour de suivi (période 1), pour une population de 9500 porcs traités pendant 18 heures par jour. La courbe bleue inférieure correspond au quantile à 5% et la courbe bleue supérieure au quantile à 95%. Le fond bleu clair entre ces deux courbes montre l'étendue des variations de concentration pour 90% de la population. La courbe rouge correspond à la médiane du groupe.

Source : personnelle, graphique obtenu avec le logiciel RStudio





**Fig. n°16 :** Graphique représentant la concentration plasmatique en amoxicilline en fonction du temps, entre le 3<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> jour de suivi (période 1), pour une population de 9500 porcs traités pendant 24 heures par jour. La courbe bleue inférieure correspond au quantile à 5% et la courbe bleue supérieure au quantile à 95%. Le fond bleu clair entre ces deux courbes montre l'étendue des variations de concentration pour 90% de la population. La courbe rouge correspond à la médiane du groupe.  
*Source :* personnelle, graphique obtenu avec le logiciel RStudio

## C) Graphiques des indices PK/PD

### 1) Rapport AUC/CMI

Le premier indice PK/PD que nous avons décidé d'utiliser est le rapport AUC/CMI. En effet, cet indice est bien corrélé à l'efficacité d'un traitement à base d'amoxicilline ou de doxycycline<sup>[8]</sup>, d'autant plus qu'il ne dépend pas du schéma posologique à dose identique<sup>[41]</sup>. Le rapport AUC/CMI n'est donc pas influencé par le comportement dipsique à partir du moment où les porcs ingèrent la bonne dose d'antibiotique chaque jour (même aire sous la courbe quel que soit le rythme d'ingestion). Ainsi, cet indice PK/PD va nous permettre de savoir si l'exposition aux antibiotiques des 9500 porcs est suffisante pour espérer un traitement efficace au niveau clinique.

Mais pour cela, il faut savoir quelle(s) valeur(s) d'AUC/CMI correspond(ent) à une bonne exposition des animaux traités. Or, les seuils que nous avons trouvés dans la littérature sont très variables d'une étude à l'autre car il n'existe pas vraiment de consensus sur ce point. C'est dans le rapport de l'ANSES datant de 2017 que les modélisations les plus intéressantes ont été décrites<sup>[8]</sup>. En effet, plusieurs seuils ont été fixés selon l'effet recherché avec l'antibiotique contre les bactéries : effet bactériostatique, ou bien effet bactéricide plus ou moins fort. Nous avons donc décidé d'effectuer une modélisation similaire en choisissant deux scénarios différents par antibiotique, chaque scénario étant associé à un objectif individuel d'exposition. Le premier scénario recherche un effet bactériostatique : cela signifie que le nombre de bactéries doit être stabilisé par la présence de l'antibiotique, mais l'efficacité clinique est assurée par le système immunitaire de l'hôte. Pour la doxycycline, le rapport AUC/CMI seuil est fixé à 25 heures<sup>[6]</sup>, tandis qu'il sera de 28 heures pour l'amoxicilline<sup>[26]</sup>.

Le second scénario, quant à lui, va permettre de modéliser une situation dans laquelle nous recherchons un effet bactéricide moyen. Avec l'amoxicilline, nous visons une réduction de la population bactérienne de trois logs avec un seuil de 45 heures <sup>[26]</sup>. Pour la doxycycline, une réduction de deux logs correspondra à un objectif de 50 heures pour le rapport AUC/CMI <sup>[6]</sup>. Maintenant que les objectifs individuels choisis ont été expliqués, nous allons pouvoir détailler la démarche de calcul et de représentation graphique de cet indice PK/PD.

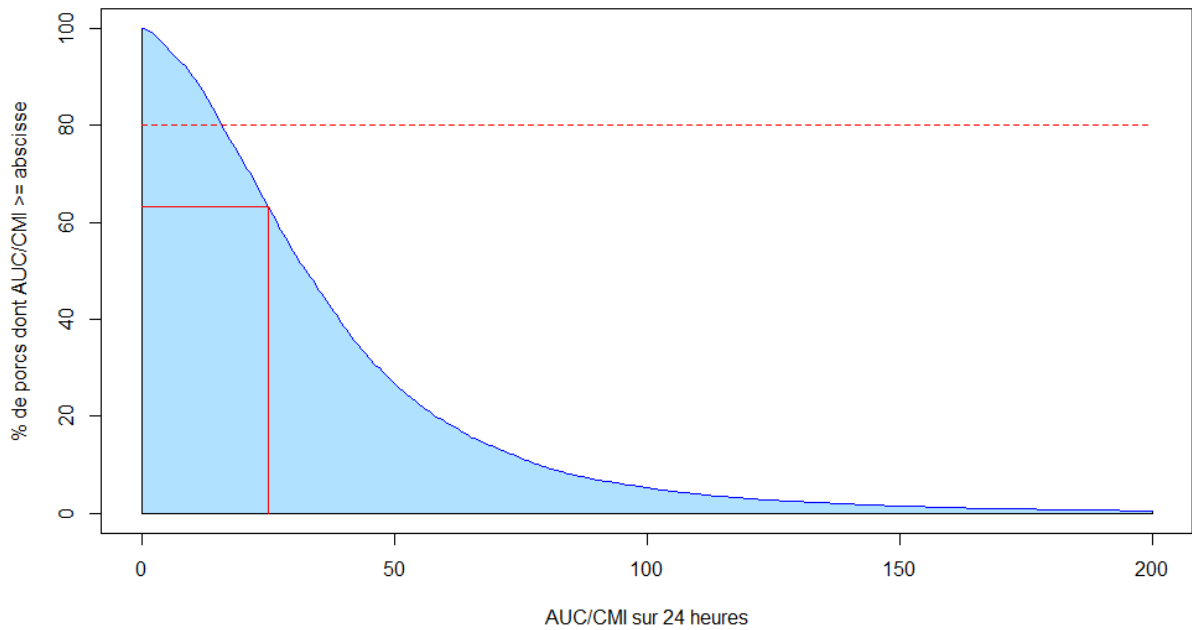
Pour commencer, nous avons créé une fonction dans notre programme permettant de calculer une aire sous la courbe (AUC) selon la méthode des trapèzes avec un pas de 0,1 heure. Les AUC ont ainsi été déterminées pour les 9500 individus entre 96 et 120 heures, ce qui correspond au 5<sup>e</sup> jour de traitement. Les résultats ont été stockés dans des vecteurs « AUC\_18h » et « AUC\_24h » (toujours selon la durée de traitement par jour), et ceci a été répété pour les deux antibiotiques et les quatre périodes de traitement.

Puis, nous avons repris les différents vecteurs « tirage\_CMI » dont nous avons décrit la méthode d'obtention dans le paragraphe *I) B) Tirage aléatoire des Concentrations Minimales Inhibitrices des bactéries*. Pour calculer les rapports AUC/CMI, il ne reste plus qu'à diviser les vecteurs précédents entre eux :  $\ll AUC\_sur\_CMI\_18h \gg = \frac{\ll AUC\_18h \gg}{\ll tirage\_CMI \gg}$  et  $\ll AUC\_sur\_CMI\_24h \gg = \frac{\ll AUC\_24h \gg}{\ll tirage\_CMI \gg}$ . Ces deux nouveaux vecteurs ont été obtenus pour les deux antibiotiques, les trois bactéries et les quatre périodes de traitement choisis dans cette étude, ce qui donne un total de 40 vecteurs « AUC\_sur\_CMI » différents.

Les graphiques des AUC/CMI sont basés sur des pourcentages. En abscisses, nous avons choisi de représenter toutes les valeurs possibles du rapport AUC/CMI entre 0 et 200 heures avec un pas de 0,5 heure. Pour chacune des abscisses considérées, nous avons calculé le pourcentage de porcs possédant un rapport AUC/CMI supérieur ou égal à la valeur de l'abscisse. Ceci a été réalisé de manière identique avec les 40 vecteurs « AUC\_sur\_CMI ».

Enfin, à partir de ces pourcentages, nous avons pu tracer les graphiques correspondants sur lesquels nous avons fait apparaître en trait plein (rouge) les objectifs individuels décrits ci-dessus et en trait pointillés (rouge) l'objectif collectif. Celui-ci a été fixé à 80% arbitrairement car il n'existe pas de consensus scientifique sur ce point également, mais les auteurs admettent en général qu'un lot est bien exposé à l'échelle du groupe si au-moins 80-90% des individus remplissent les objectifs individuels.

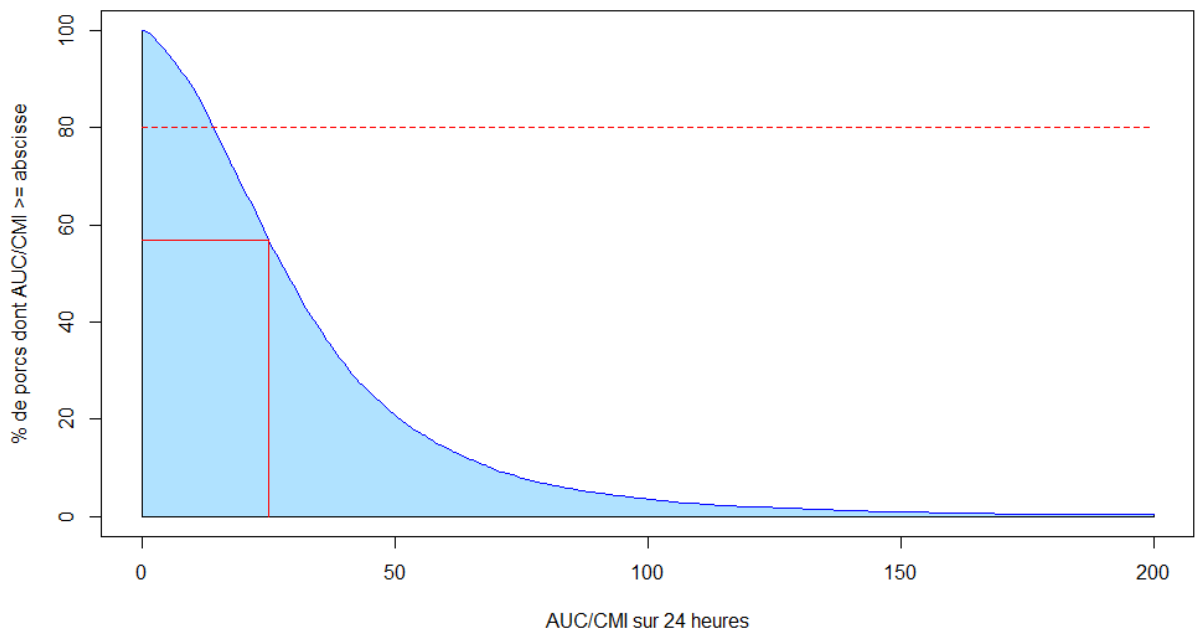
Voici donc deux exemples parmi les 40 graphiques obtenus pour le scénario 1 (*Fig. n°17 et 18*) et deux exemples parmi les 40 obtenus pour le scénario 2 (*Fig. n°19 et 20*). L'ensemble des graphiques construits selon la méthode exposée dans ce paragraphe est présenté dans l'annexe B pour le premier scénario et dans l'annexe C pour le second.



**Fig. n°17 : Graphique représentant le pourcentage de porcs possédant des rapports AUC/CMI supérieurs ou égaux aux valeurs en abscisses – Doxycycline contre Pasteurella multocida, traitement 18 heures par jour entre J3 et J7 (période 1), scénario 1 (effet bactériostatique recherché)**

La courbe bleue correspond au pourcentage qui évolue en fonction des valeurs AUC/CMI proposées en abscisses. Les droites rouges en trait plein indiquent le pourcentage d'individus qui possèdent un rapport AUC/CMI supérieur ou égal à l'objectif individuel (ici, 25 heures). La droite rouge en pointillés indique l'objectif à atteindre à l'échelle du groupe : au-moins 80% de la population totale remplissant l'objectif individuel.

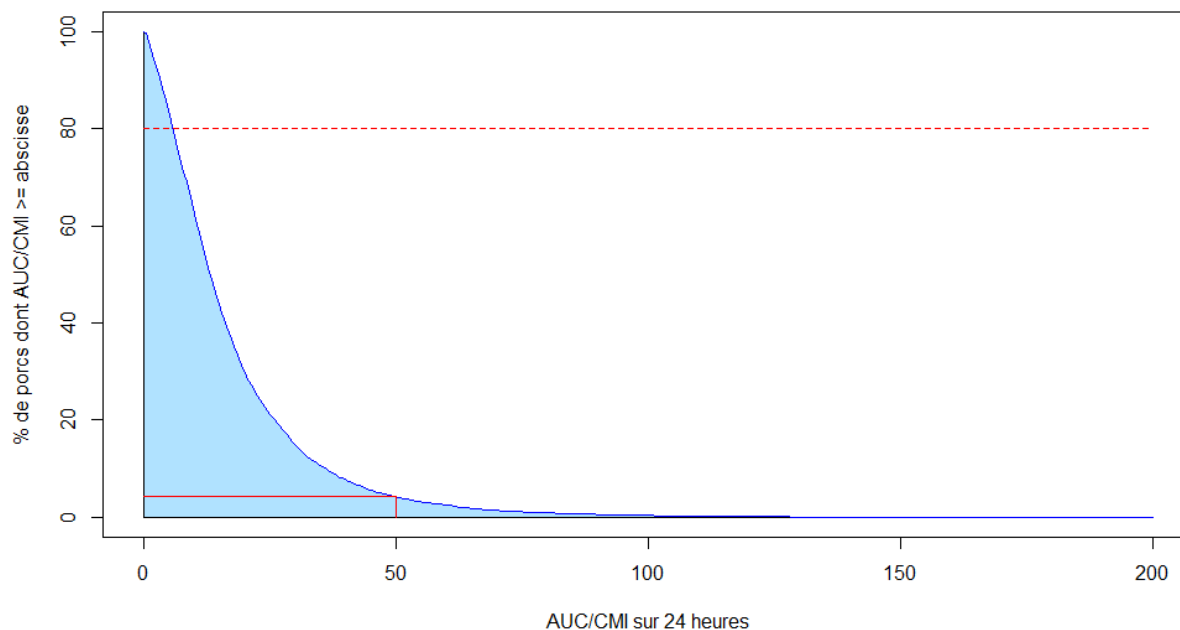
Source : personnelle, graphique obtenu avec le logiciel RStudio



**Fig. n°18 : Graphique représentant le pourcentage de porcs possédant des rapports AUC/CMI supérieurs ou égaux aux valeurs en abscisses – Doxycycline contre Pasteurella multocida, traitement 24 heures par jour entre J3 et J7 (période 1), scénario 1 (effet bactériostatique recherché)**

La courbe bleue correspond au pourcentage qui évolue en fonction des valeurs AUC/CMI proposées en abscisses. Les droites rouges en trait plein indiquent le pourcentage d'individus qui possèdent un rapport AUC/CMI supérieur ou égal à l'objectif individuel (ici, 25 heures). La droite rouge en pointillés indique l'objectif à atteindre à l'échelle du groupe : au-moins 80% de la population totale remplissant l'objectif individuel.

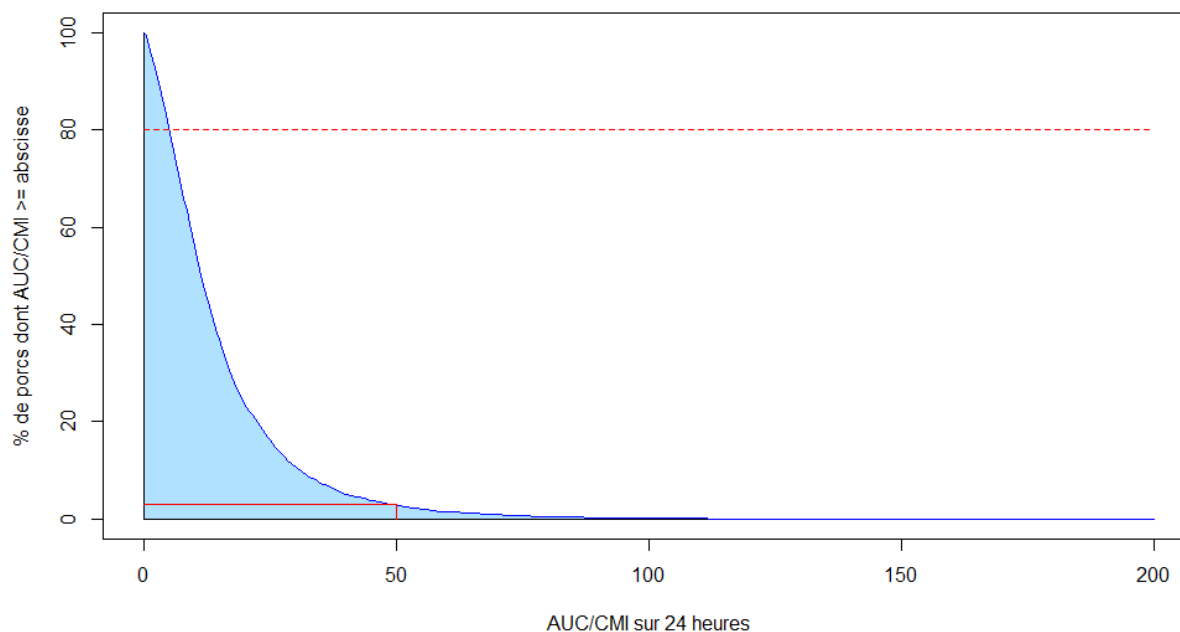
Source : personnelle, graphique obtenu avec le logiciel RStudio



**Fig. n°19 : Graphique représentant le pourcentage de porcs possédant des rapports AUC/CMI supérieurs ou égaux aux valeurs en abscisses – Doxycycline contre Actinobacillus pleuropneumoniae, traitement 18 heures par jour entre J13 et J17 (période 3), scénario 2 (effet bactéricide recherché)**

La courbe bleue correspond au pourcentage qui évolue en fonction des valeurs AUC/CMI proposées en abscisses. Les droites rouges en trait plein indiquent le pourcentage d'individus qui possèdent un rapport AUC/CMI supérieur ou égal à l'objectif individuel (ici, 50 heures). La droite rouge en pointillés indique l'objectif à atteindre à l'échelle du groupe : au-moins 80% de la population totale remplissant l'objectif individuel.

Source : personnelle, graphique obtenu avec le logiciel RStudio



**Fig. n°20 : Graphique représentant le pourcentage de porcs possédant des rapports AUC/CMI supérieurs ou égaux aux valeurs en abscisses – Doxycycline contre Actinobacillus pleuropneumoniae, traitement 24 heures par jour entre J13 et J17 (période 3), scénario 2 (effet bactéricide recherché)**

La courbe bleue correspond au pourcentage qui évolue en fonction des valeurs AUC/CMI proposées en abscisses. Les droites rouges en trait plein indiquent le pourcentage d'individus qui possèdent un rapport AUC/CMI supérieur ou égal à l'objectif individuel (ici, 50 heures). La droite rouge en pointillés indique l'objectif à atteindre à l'échelle du groupe : au-moins 80% de la population totale remplissant l'objectif individuel.

Source : personnelle, graphique obtenu avec le logiciel RStudio

## 2) Temps pendant lequel les concentrations plasmatiques en antibiotique sont supérieures ou égales aux CMI

Comme second indice PK/PD, nous avons étudié le temps pendant lequel les concentrations plasmatiques en antibiotique sont supérieures ou égales aux CMI des bactéries. Il sera noté T>CMI par la suite. D'après l'ANSES, cet indice est bien corrélé à l'efficacité d'un traitement à base d'amoxicilline, mais ce n'est pas vraiment le cas pour la doxycycline<sup>[8]</sup>. Cependant, nous calculerons tout de même cet indice pour cet antibiotique afin de comparer les résultats avec ceux obtenus pour l'amoxicilline. L'inconvénient de T>CMI est qu'il est influencé par le schéma posologique<sup>[40]</sup>, donc par le comportement dipsique des porcs. En effet, selon que les animaux boivent quelques grandes quantités ou bien de nombreuses petites quantités, les concentrations plasmatiques atteindront des niveaux différents pendant des durées différentes et le T>CMI en sera impacté. Pour autant, nous utiliserons cet indice PK/PD pour évaluer l'exposition aux antibiotiques des 9500 porcs.

Tout comme pour le rapport AUC/CMI, nous devons fixer un(des) seuil(s) individuel(s) pour le T>CMI afin de définir ce qu'est une exposition considérée comme suffisante pour espérer obtenir une efficacité au niveau clinique. Nous sommes face au même problème : les objectifs trouvés dans la littérature sont très variables d'une étude à l'autre car, encore une fois, aucun consensus n'a été déterminé par la communauté scientifique. Les seuls seuils qui semblent admis de façon assez étendue parmi les chercheurs sont rapportés par l'ANSES pour l'amoxicilline dans notre cas : T>CMI doit être supérieur ou égal à 40% du temps d'exposition s'il s'agit de bactéries Gram+, ou 80% si ce sont des bactéries Gram-<sup>[8]</sup>. Étant donné que les trois bactéries avec lesquelles nous travaillons sont des bactéries Gram-, nous choisirons donc un seuil de 80% pour l'amoxicilline et il en sera de même pour la doxycycline par manque de données plus spécifiques à cet antibiotique. Cependant, ce seuil a été défini plutôt en médecine humaine et pour des individus sévèrement atteints. Or, en élevage porcin, les traitements collectifs via l'eau de boisson sont fondés sur le principe de la métaphylaxie : les animaux traités ne sont pas tous infectés et les animaux infectés ne présentent pas tous des atteintes sévères de leur état de santé. Ainsi, nous pouvons affirmer qu'un T>CMI plus faible peut être acceptable comme objectif dans le cadre de l'élevage.

Concernant le T>CMI (mais également le rapport AUC/CMI), l'ANSES a également rapporté que « *les valeurs des indices PK/PD doivent être plus élevées lorsque l'objectif est de maximiser la prévention des résistances* »<sup>[8]</sup>. Or, la tendance actuelle est de chercher à éviter de sélectionner des populations minoritaires moins sensibles à l'antibiotique que la population sensible majoritaire. C'est pourquoi nous avons tout de même décidé de modéliser un scénario correspondant à une atteinte sévère car, même si les porcs ne présentent pas des signes cliniques graves, ils peuvent être porteurs de bactéries plus résistantes que les autres, donc un objectif individuel plus élevé peut aussi assurer une exposition suffisante vis-à-vis de ces bactéries.

Ainsi, l'idéal est donc une nouvelle fois de modéliser deux scénarios différents : un scénario représentant une situation de traitement métaphylactique (objectif individuel fixé à 40% du temps d'exposition, valeur choisie arbitrairement considérée comme raisonnable) et un scénario compatible avec une atteinte sévère ou une infection par des bactéries moins sensibles (objectif individuel fixé à 80% du temps d'exposition). Ces deux mises en situation seront identiques pour les deux antibiotiques puisque nous n'avons pas trouvé assez de données sur la doxycycline. Maintenant que les objectifs individuels choisis ont été expliqués, nous allons pouvoir détailler la démarche de calcul et de représentation graphique de cet indice PK/PD.

Comme pour le rapport AUC/CMI, le temps d'exposition total considéré correspond au 5<sup>e</sup> jour de traitement (soit entre 96 et 120 heures). Quels que soient l'antibiotique, la bactérie, la période de traitement et la durée de traitement par jour, la première étape consiste à

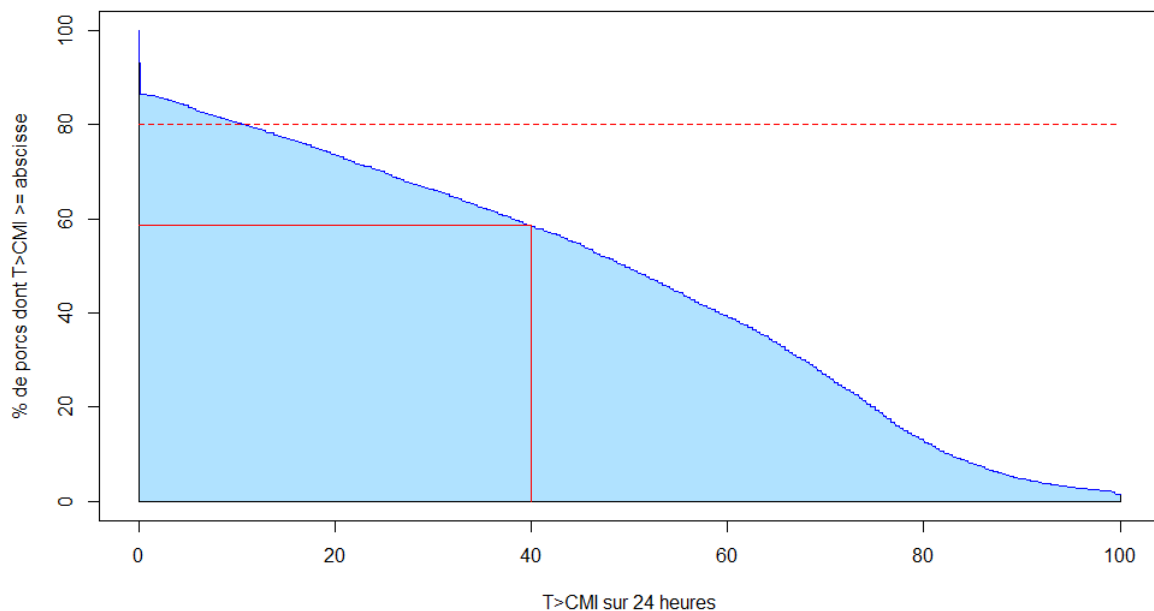
dénombrer les instants pour lesquels chaque individu possède une concentration plasmatique en antibiotique supérieure ou égale à la CMI tirée aléatoirement pour cet individu. Au total, 240 concentrations individuelles sont comparées à la CMI individuelle et le programme compte combien d'entre elles sont supérieures ou égales à cette CMI. Le dénombrement obtenu est ensuite converti en pourcentage par rapport au temps d'exposition total (100% correspond aux 24 heures de traitement à J5).

Ainsi, nous avons réalisé ces étapes pour les 9500 porcs et tous les résultats ont été stockés dans des vecteurs appelés « t\_sup\_CMI ». Avec les deux antibiotiques, les trois bactéries, les quatre périodes et les deux durées de traitement par jour, nous avons obtenus au total 40 vecteurs « t\_sup\_CMI » différents.

Pour tracer les graphiques correspondants, nous avons procédé de la même manière que pour les graphiques des AUC/CMI : ceux-ci sont également basés sur des pourcentages. En abscisses, toutes les valeurs possibles de T>CMI entre 0 et 100% ont été détaillées avec un pas de 0,1%. Pour chacune des abscisses considérées, nous avons calculé le pourcentage de porcs possédant un T>CMI supérieur ou égal à la valeur de l'abscisse. Ceci a été réalisé de manière identique avec les 40 vecteurs « t\_sup\_CMI ».

Enfin, à partir de ces pourcentages, nous avons construit les graphiques correspondants sur lesquels nous avons fait apparaître les objectifs individuels et l'objectif collectif de la même manière que pour les graphiques des AUC/CMI. Dans le cas du T>CMI, l'objectif collectif a également été fixé à 80% de façon arbitraire.

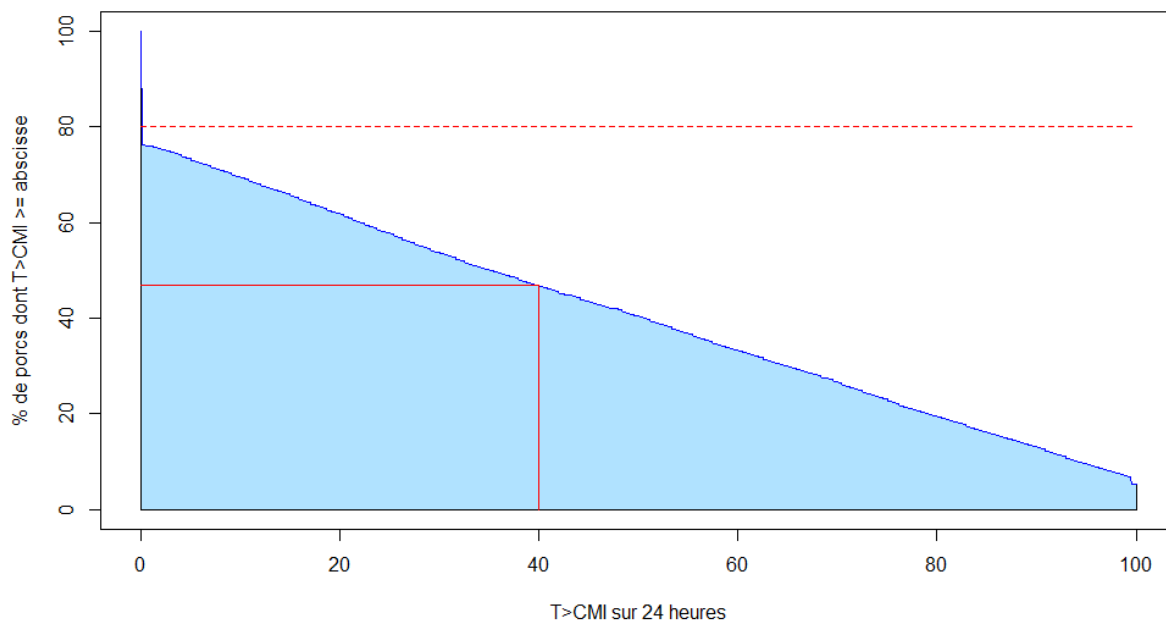
Voici donc deux exemples parmi les 40 graphiques obtenus pour le scénario 1 (Fig. n°21 et 22) et deux exemples parmi les 40 obtenus pour le scénario 2 (Fig. n°23 et 24). L'ensemble des graphiques obtenus avec la méthode décrite ci-dessus est présenté dans l'annexe D pour le premier scénario et dans l'annexe E pour le second.



**Fig. n°21 : Graphique représentant le pourcentage de porcs possédant des T>CMI supérieurs ou égaux aux valeurs en abscisses – Amoxicilline contre Actinobacillus pleuropneumoniae, traitement 18 heures par jour entre J3 et J7 (période 1), scénario 1 (métaphylaxie)**

La courbe bleue correspond au pourcentage qui évolue en fonction des valeurs T>CMI proposées en abscisses. Les droites rouges en trait plein indiquent le pourcentage d'individus qui possèdent un T>CMI supérieur ou égal à l'objectif individuel (ici, 40%). La droite rouge en pointillés indique l'objectif à atteindre à l'échelle du groupe : au-moins 80% de la population totale remplissant l'objectif individuel.

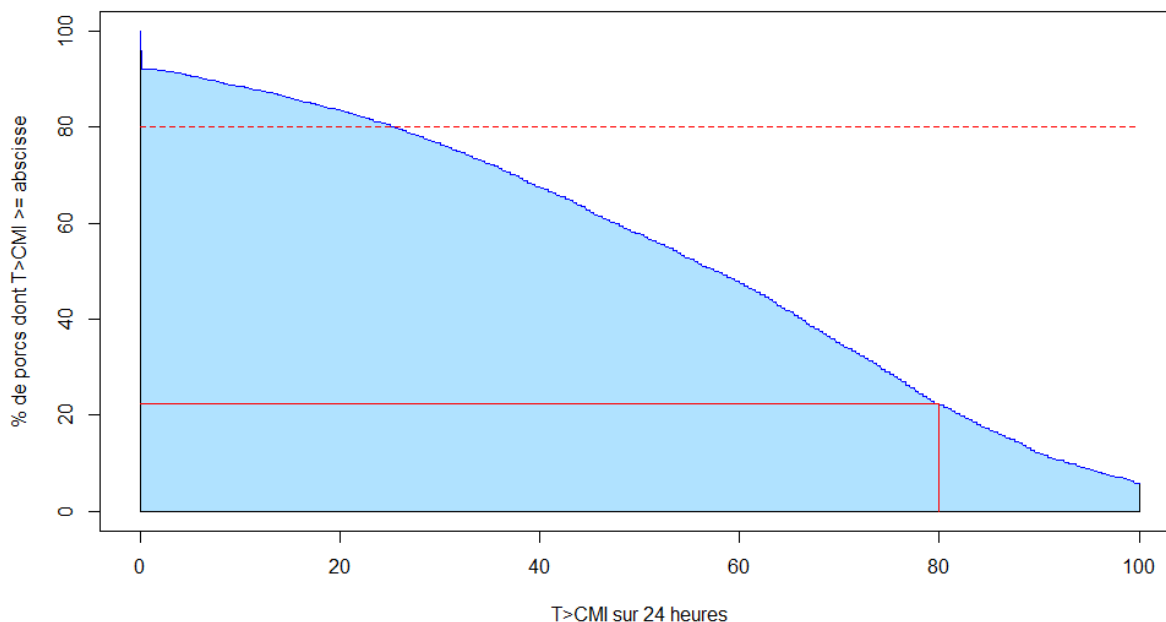
Source : personnelle, graphique obtenu avec le logiciel RStudio



**Fig. n°22 : Graphique représentant le pourcentage de porcs possédant des  $T>CMI$  supérieurs ou égaux aux valeurs en abscisses – Amoxicilline contre *Actinobacillus pleuropneumoniae*, traitement 24 heures par jour entre J3 et J7 (période 1), scénario 1 (métaphylaxie)**

La courbe bleue correspond au pourcentage qui évolue en fonction des valeurs  $T>CMI$  proposées en abscisses. Les droites rouges en trait plein indiquent le pourcentage d'individus qui possèdent un  $T>CMI$  supérieur ou égal à l'objectif individuel (ici, 40%). La droite rouge en pointillés indique l'objectif à atteindre à l'échelle du groupe : au-moins 80% de la population totale remplissant l'objectif individuel.

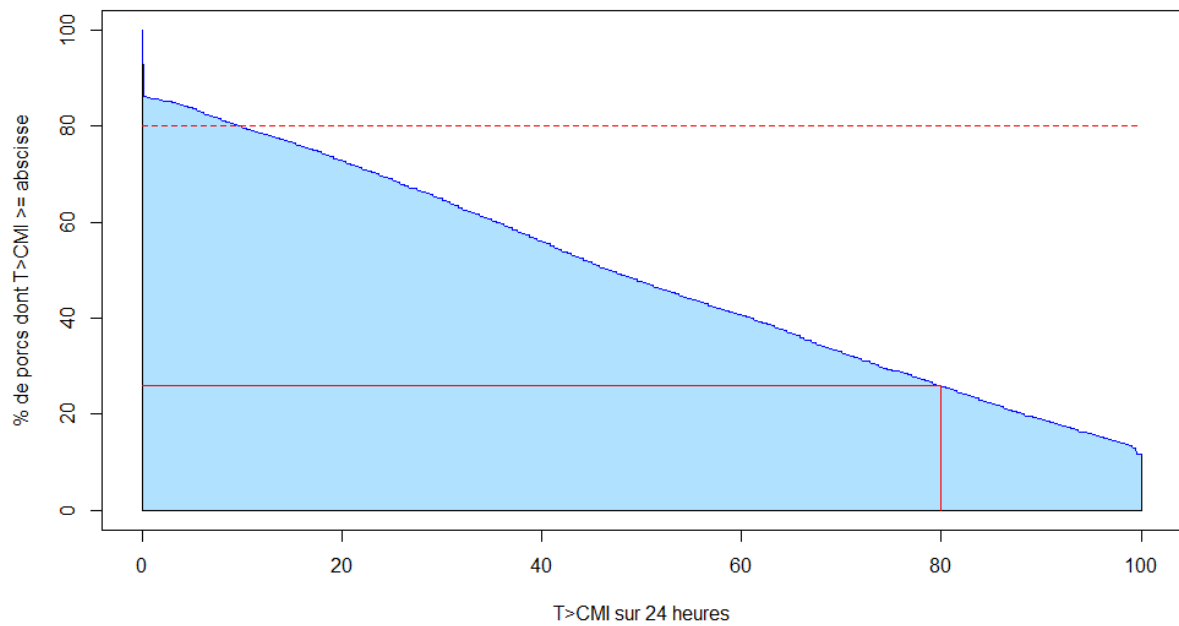
Source : personnelle, graphique obtenu avec le logiciel RStudio



**Fig. n°23 : Graphique représentant le pourcentage de porcs possédant des  $T>CMI$  supérieurs ou égaux aux valeurs en abscisses – Amoxicilline contre *Pasteurella multocida*, traitement 18 heures par jour entre J18 et J22 (période 4), scénario 2 (atteinte sévère ou bactéries moins sensibles)**

La courbe bleue correspond au pourcentage qui évolue en fonction des valeurs  $T>CMI$  proposées en abscisses. Les droites rouges en trait plein indiquent le pourcentage d'individus qui possèdent un  $T>CMI$  supérieur ou égal à l'objectif individuel (ici, 80%). La droite rouge en pointillés indique l'objectif à atteindre à l'échelle du groupe : au-moins 80% de la population totale remplissant l'objectif individuel.

Source : personnelle, graphique obtenu avec le logiciel RStudio



**Fig. n°24 : Graphique représentant le pourcentage de porcs possédant des  $T>CMI$  supérieurs ou égaux aux valeurs en abscisses – Amoxicilline contre *Pasteurella multocida*, traitement 24 heures par jour entre J18 et J22 (période 4), scénario 2 (atteinte sévère ou bactéries moins sensibles)**

La courbe bleue correspond au pourcentage qui évolue en fonction des valeurs  $T>CMI$  proposées en abscisses. Les droites rouges en trait plein indiquent le pourcentage d'individus qui possèdent un  $T>CMI$  supérieur ou égal à l'objectif individuel (ici, 80%). La droite rouge en pointillés indique l'objectif à atteindre à l'échelle du groupe : au-moins 80% de la population totale remplissant l'objectif individuel.

Source : personnelle, graphique obtenu avec le logiciel RStudio



### III) Discussion

#### A) **Interprétation des graphiques et conséquences pour l'élevage porcin**

Tout d'abord, les graphiques des concentrations plasmatiques nous montrent des oscillations persistantes de ces concentrations au cours du temps. Ainsi, elles ne semblent pas atteindre l'état d'équilibre auquel nous nous attendions, surtout pour l'amoxicilline. Ceci s'explique par trois facteurs importants :

- Le temps de demi-vie plasmatique est faible, surtout celui de l'amoxicilline (entre deux et quatre heures globalement), comme nous l'avons vu dans la partie 1 (paragraphes II) B) 1) *Caractéristiques de l'amoxicilline* et 2) *Caractéristiques de la doxycycline*). Ainsi, le principe actif est éliminé rapidement et n'a pas tendance à s'accumuler dans l'organisme.
- Le comportement dipsique des porcs est très variable, ce qui donne à l'antibiotique le temps d'être éliminé quand ils ne boivent plus pendant un certain temps.
- Ce phénomène d'oscillations est renforcé dans le cas du traitement pendant 18 heures par jour : les six heures durant lesquelles l'eau ne contient pas d'antibiotique sont associées à une chute de la concentration plasmatique, tandis que pendant les 18 heures de traitement, l'ingestion d'antibiotique crée des pics de concentration plus importants par rapport au traitement de 24 heures puisque la concentration dans l'eau prélevée est plus forte. Cependant, nous pouvons nous poser la question de l'efficacité réelle d'un tel traitement si les concentrations plasmatiques diminuent fortement pendant plusieurs heures chaque jour durant toute la période de traitement (vrai surtout pour l'amoxicilline).

De plus, sur ces graphiques, nous observons que les quantiles à 5% et 95% sont très éloignés de la médiane du groupe. Nous sommes donc face à une forte variabilité inter-individuelle qui diffère également pour chaque période de traitement. Or, la variabilité des paramètres pharmacocinétiques tirés aléatoirement joue un rôle très faible en comparaison à l'influence du comportement dipsique, très variable d'après les résultats des études sur ce point (partie 1, paragraphe I) A) *Caractérisation du comportement dipsique des porcs et profils observés*). Nous en déduisons donc que la variabilité inter-individuelle observée est en grande partie d'origine comportementale.

Parmi tous les animaux du lot, ceux qui posent un problème sont ceux qui boivent assez peu souvent et en petites quantités. La dose totale d'antibiotique ingérée chaque jour est très certainement inférieure à la posologie recommandée. Ainsi, ces individus ne peuvent pas atteindre les concentrations plasmatiques nécessaires pour assurer une exposition suffisante permettant une amélioration clinique. D'où l'importance d'avoir étudié des indices PK/PD pour évaluer précisément cette exposition à l'échelle collective.

Commençons par le rapport AUC/CMI. Nous remarquons que les courbes de pourcentages décroissent plus ou moins rapidement selon l'antibiotique et la bactérie considérés. Mais globalement, les valeurs AUC/CMI obtenues individuellement pour les 9500 porcs ne semblent pas très élevées : presque tous ont un rapport inférieur à 100 heures quelle que soit la situation considérée. Pour faciliter la lecture et l'analyse de ces résultats, nous avons regroupé dans les deux tableaux suivants le relevé des pourcentages collectifs correspondant aux objectifs individuels (lecture sur l'axe des ordonnées, trait plein rouge), pour le scénario 1 (*Tabl. n°7*) et pour le scénario 2 (*Tabl. n°8*).

*Tabl. n°7 : Tableau récapitulatif des pourcentages de porcs ayant un rapport AUC/CMI supérieur ou égal à l'objectif pour toutes les situations modélisées dans cette étude et dans le cadre du scénario 1 (effet bactériostatique)*

Antibiotiques (objectifs individuels)	Bactéries	Posologie (mg/kg/j)	Durée de traitement (h/j)	Pourcentage de porcs ayant un rapport AUC/CMI supérieur ou égal à l'objectif			
				J3-J7	J8-J12	J13-J17	J18-J22
<b>Doxycycline</b> (AUC/CMI = 25h)	<i>Pasteurella multocida</i>	10	18	63,3%	55,9%	62,8%	59,5%
			24	56,8%	49,6%	56,0%	55,3%
	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	10	18	18,8%	14,0%	21,3%	20,2%
			24	14,0%	10,0%	16,3%	16,3%
<b>Amoxicilline</b> (AUC/CMI = 28h)	<i>Pasteurella multocida</i>	20	18	55,2%	46,0%	54,7%	51,1%
			24	45,6%	36,2%	44,7%	41,7%
	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	20	18	40,9%	32,9%	40,7%	39,6%
			24	32,3%	24,7%	31,7%	31,7%
	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	20	18	0%	0%	0%	0%
			24	0%	0%	0%	0%

*Source : personnelle, résultats obtenus avec le logiciel RStudio*

*Tabl. n°8 : Tableau récapitulatif des pourcentages de porcs ayant un rapport AUC/CMI supérieur ou égal à l'objectif pour toutes les situations modélisées dans cette étude et dans le cadre du scénario 2 (effet bactéricide)*

Antibiotiques (objectifs individuels)	Bactéries	Posologie (mg/kg/j)	Durée de traitement (h/j)	Pourcentage de porcs ayant un rapport AUC/CMI supérieur ou égal à l'objectif			
				J3-J7	J8-J12	J13-J17	J18-J22
<b>Doxycycline</b> (AUC/CMI = 50h)	<i>Pasteurella multocida</i>	10	18	26,8%	21,5%	29,5%	27,9%
			24	20,8%	16,4%	23,2%	23,6%
	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	10	18	2,8%	2,2%	4,3%	4,5%
			24	1,8%	1,4%	2,9%	3,2%
<b>Amoxicilline</b> (AUC/CMI = 45h)	<i>Pasteurella multocida</i>	20	18	23,3%	16,3%	25,0%	23,6%
			24	15,7%	11,9%	17,3%	18,4%
	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	20	18	14,3%	9,1%	15,5%	16,0%
			24	8,7%	6,2%	9,8%	11,7%
	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	20	18	0%	0%	0%	0%
			24	0%	0%	0%	0%

*Source : personnelle, résultats obtenus avec le logiciel RStudio*

Ces tableaux montrent des pourcentages toujours très inférieurs pour le second scénario par rapport au premier, ce qui est normal puisque nous avons choisi des objectifs plus sévères pour cette seconde mise en situation. Nous constatons également que les résultats pour le traitement de 18 heures par jour sont systématiquement supérieurs à ceux pour le traitement continu sur 24 heures. Ceci peut s'expliquer par le fait que la concentration dans l'eau est plus importante, donc les pics de concentrations sont plus élevés et cela permet d'avoir des AUC plus grandes par rapport aux CMI. Ainsi, nous pouvons envisager que le traitement de 18 heures par jour soit plus adapté pour obtenir une meilleure exposition des porcs et ainsi espérer une meilleure efficacité clinique.

Ensuite, nous pouvons voir également que les courbes de pourcentages pour l'indice  $T > CMI$  décroissent plus ou moins rapidement selon la situation modélisée. Quels que soient l'antibiotique, la bactérie et le scénario considérés, nous constatons qu'il y a toujours quelques porcs qui atteignent 100% du temps d'exposition au-dessus de la CMI, sauf dans le cas de l'amoxicilline contre *Bordetella bronchiseptica* dont le  $T > CMI$  chute très rapidement à l'échelle de la population. De la même manière que pour le rapport AUC/CMI, nous avons regroupé dans les deux tableaux suivants le relevé des pourcentages collectifs correspondant aux objectifs individuels de  $T > CMI$  (lecture sur l'axe des ordonnées, trait plein rouge), pour le scénario 1 (Tabl. n°9) et pour le scénario 2 (Tabl. n°10).

Tabl. n°9 : Tableau récapitulatif des pourcentages de porcs ayant une valeur  $T > CMI$  supérieure ou égale à l'objectif pour toutes les situations modélisées dans cette étude et dans le cadre du scénario 1 (métaphylaxie)

Antibiotiques (objectifs individuels)	Bactéries	Posologie (mg/kg/j)	Durée de traitement (h/j)	Pourcentage de porcs ayant une valeur $T > CMI$ supérieure ou égale à l'objectif			
				J3-J7	J8-J12	J13-J17	J18-J22
<b>Doxycycline</b> ( $T > CMI = 40\%$ )	<i>Pasteurella multocida</i>	10	18	65,7%	58,9%	65,4%	62,3%
			24	59,9%	52,9%	59,1%	58,7%
	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	10	18	21,0%	15,9%	23,2%	22,6%
			24	16,0%	11,8%	18,1%	18,5%
<b>Amoxicilline</b> ( $T > CMI = 40\%$ )	<i>Pasteurella multocida</i>	20	18	72,3%	64,6%	69,5%	67,6%
			24	61,3%	53,9%	58,9%	56,2%
	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	20	18	58,5%	50,0%	56,0%	54,8%
			24	46,9%	39,7%	44,5%	44,3%
	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	20	18	0%	0%	0%	0%
			24	0%	0%	0%	0%

Source : personnelle, résultats obtenus avec le logiciel RStudio

Tabl. n°10 : Tableau récapitulatif des pourcentages de porcs ayant une valeur  $T > CMI$  supérieure ou égale à l'objectif pour toutes les situations modélisées dans cette étude et dans le cadre du scénario 2 (atteinte sévère ou bactéries moins sensibles)

Antibiotiques (objectifs individuels)	Bactéries	Posologie (mg/kg/j)	Durée de traitement (h/j)	Pourcentage de porcs ayant une valeur $T > CMI$ supérieure ou égale à l'objectif			
				J3-J7	J8-J12	J13-J17	J18-J22
<b>Doxycycline</b> ( $T > CMI = 80\%$ )	<i>Pasteurella multocida</i>	10	18	60,4%	53,7%	60,0%	56,7%
			24	55,4%	48,6%	54,2%	53,5%
	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	10	18	16,8%	12,9%	19,7%	18,4%
			24	13,4%	9,5%	15,4%	15,3%
<b>Amoxicilline</b> ( $T > CMI = 80\%$ )	<i>Pasteurella multocida</i>	20	18	20,8%	19,1%	27,9%	22,5%
			24	29,4%	23,5%	28,7%	26,1%
	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	20	18	13,1%	12,0%	18,7%	15,7%
			24	19,6%	15,0%	19,0%	18,6%
	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	20	18	0%	0%	0%	0%
			24	0%	0%	0%	0%

Source : personnelle, résultats obtenus avec le logiciel RStudio

Comme pour les AUC/CMI, ces deux tableaux montrent encore des pourcentages toujours très inférieurs pour le second scénario par rapport au premier, cela étant encore dû au fait que nous avons choisi des objectifs plus sévères pour cette seconde modélisation. Enfin, les résultats du traitement de 18 heures par jour sont supérieurs à ceux du traitement continu sur 24 heures pour la doxycycline (scénarios 1 et 2) et pour l'amoxicilline (scénario 1 uniquement). En revanche, pour l'amoxicilline contre *Pasteurella multocida* et *Actinobacillus pleuropneumoniae* dans le cadre du 2<sup>nd</sup> scénario, le traitement sur 24 heures apporte de meilleurs pourcentages, parfois largement supérieurs à ceux pour le traitement de 18 heures. Ceci peut s'expliquer par le fait que, si le traitement est continu sur les cinq jours de traitement, les concentrations plasmatiques ne chutent pas comme c'est le cas si le traitement est arrêté pendant six heures chaque jour. Ainsi, les concentrations restent au-dessus de la CMI plus longtemps, ce qui augmente le temps d'exposition des bactéries à l'antibiotique en quantités suffisantes. Or, ceci est favorable à l'activité d'un antibiotique temps-dépendant tel que l'amoxicilline <sup>[15]</sup>. Cet autre indice PK/PD pencherait donc plutôt en faveur d'un traitement continu sur 24 heures dans le cas de l'utilisation d'un antibiotique temps-dépendant avec des objectifs élevés. Pour un antibiotique à la fois temps- et concentration-dépendant tel que la doxycycline <sup>[8]</sup>, il semblerait que le traitement pendant 18 heures par jour ne soit pas une si mauvaise pratique que ce que nous aurions pu penser, quels que soient les objectifs fixés.

Comparons maintenant les résultats collectifs à l'objectif que nous nous sommes fixés, c'est-à-dire d'obtenir au-moins 80% de la population dépassant les seuils individuels. Quels que soient la bactérie, l'antibiotique, la période de traitement, la durée de traitement par jour et le scénario choisi, le pourcentage de porcs correctement exposés (rapport AUC/CMI ou pourcentage T>CMI supérieur ou égal à l'objectif correspondant) est inférieur, voire très inférieur à 80% de l'effectif. Nous pouvons donc en déduire que l'exposition systémique des porcs aux antibiotiques étudiés n'est pas suffisante pour lutter correctement contre les bactéries choisies et espérer une guérison clinique à l'échelle du groupe. Ainsi, l'administration d'amoxicilline ou de doxycycline via l'eau de boisson ne semble pas idéale pour traiter les principaux agents bactériens responsables de troubles respiratoires en élevage porcin. Cependant, avec des objectifs pas très élevés, mais qui s'adaptent plutôt bien à une situation réelle, nous nous rapprochons des 80% d'animaux correctement exposés, surtout avec la doxycycline contre *Pasteurella multocida* (d'après les rapports AUC/CMI), mais aussi avec l'amoxicilline contre cette même bactérie (d'après les indices T>CMI). En revanche, quelle que soit la situation considérée avec l'amoxicilline, les pourcentages collectifs pour *Bordetella bronchiseptica* chutent extrêmement rapidement quand le rapport AUC/CMI et le T>CMI augmentent légèrement. Ainsi, nous obtenons systématiquement 0% de la population qui atteint les objectifs individuels définis. Nous pouvons ainsi en conclure que l'amoxicilline n'est pas un antibiotique adapté pour le traitement des infections respiratoires à *Bordetella bronchiseptica*. Ceci rejoint les affirmations de Burch et Sperling qui ont mis en évidence des CMI naturellement très élevées pour l'amoxicilline contre la plupart des souches de cette bactérie <sup>[15]</sup>.

Les résultats de nos modélisations semblent défavorables à de telles pratiques sur le terrain, mais rappelons que nos simulations ne sont pas parfaites vis-à-vis des situations réelles équivalentes. De plus, nous avons vu dans la partie 1 (paragraphe II) B) 1) *Caractéristiques de l'amoxicilline*) que l'élimination de l'amoxicilline notamment est moins rapide dans les tissus et les sécrétions pulmonaires que dans le sang, et qu'elle est encore moins rapide chez des porcs souffrant d'une infection respiratoire <sup>[4]</sup>. Ces arguments permettent ainsi de tempérer les résultats associés à nos graphiques qui pourraient nous faire croire à un échec thérapeutique

systématique. En effet, les concentrations pulmonaires en antibiotique sont sûrement maintenues à des doses suffisantes plus longtemps que ce que nous pouvons penser.

Cependant, certains résultats présentés dans le rapport de l'ANSES de 2017 renforcent notre conclusion d'exposition systémique des porcs insuffisante pour lutter contre les pathogènes considérés <sup>[8]</sup>. Dans cette étude, les auteurs ont effectué des calculs de doses efficaces pour certains antibiotiques utilisés chez le porc, dont l'amoxicilline et la doxycycline contre *Pasteurella multocida*. Les calculs ont pris en compte le risque de sélection de résistances bactériennes (ils ont considéré la limite haute de la classe « sensible » des antibiogrammes). Ils ont d'abord travaillé avec des valeurs moyennes pour les paramètres pharmacocinétiques, puis avec un échantillonnage pour représenter la variabilité inter-individuelle de ces paramètres. Les doses critiques ainsi obtenues sont très supérieures aux posologies indiquées dans les AMM des médicaments, quel que soit l'effet recherché (bactériostatique ou bactéricide) et elles sont encore plus importantes avec la variabilité des paramètres pharmacocinétiques. Ce groupe de travail a également fait des modélisations similaires en tenant compte, en plus, de la variabilité des CMI bactériennes. Les auteurs ont ainsi obtenu d'autres doses efficaces, mais les posologies des AMM restent inférieures aux doses recommandées à la suite de ces modélisations. Nous en revenons donc aux mêmes difficultés de traitement antibiotique des troubles respiratoires via l'eau de boisson en élevage porcin.

## **B) Limites des modélisations dans cette étude**

Tout d'abord, comme nous l'avons déjà dit plusieurs fois, tous les facteurs de variation des concentrations plasmatiques décrits dans la partie 1 n'ont pas été pris en compte, donc nos modélisations restent partiellement représentatives des situations réelles auxquelles elles correspondent. En effet, dans notre cas, tout était difficilement modélisable pour coller parfaitement avec la réalité du terrain.

Concernant les distributions des CMI utilisées pour l'échantillonnage aléatoire des bactéries, nous avons été limités par les données disponibles dans la littérature. Pour la doxycycline, nous avons utilisé les tableaux fournis sur le site EUCAST qui regroupent des données issues de plusieurs sources, de diverses zones géographiques et à différentes périodes, toutes ces informations étant indisponibles sur le site <sup>[19]</sup>. Nous n'avons donc pas la certitude que les distributions utilisées correspondent à la situation actuelle en France. Cependant, nous avons tout de même travaillé avec ces données car certains auteurs les ont également utilisées (ANSES, 2017 <sup>[8]</sup> ; Prats *et al.*, 2005 <sup>[33]</sup>) et nous n'en avons pas trouvées d'autres.

De même, pour l'amoxicilline, les tableaux fournis dans l'article d'El Garch *et al.* regroupent des données datant de 2009 à 2012, ce qui est un peu ancien <sup>[18]</sup>. À ce moment-là, nous pouvons voir que certaines bactéries commençaient déjà à devenir moins sensibles (CMI élevées). Or, nous ne savons pas où en est la situation actuelle en France. Peut-être y a-t-il une proportion plus importante de bactéries résistantes aujourd'hui, par exemple. Cependant, nous avons tout de même travaillé avec ces données car c'est le mieux que nous ayons trouvé.

Autre point de discussion important : la fraction libre des antibiotiques choisis. En effet, l'activité d'un antimicrobien dépend de sa forme active, non liée aux protéines plasmatiques. Nous nous sommes donc intéressés aux liaisons entre chacun des deux principes actifs choisis et les protéines.

En ce qui concerne la doxycycline, certains auteurs rapportent une fraction libre de 0,07 chez le porc <sup>[32]</sup>, tandis que d'autres ont montré grâce à leur étude expérimentale que cet antibiotique est lié à 90% aux protéines plasmatiques (soit une fraction libre de 0,1), toujours dans la même espèce <sup>[33]</sup>. La doxycycline a donc une fraction libre très faible qui rend l'efficacité du traitement via l'eau de boisson encore moins certaine.

Au contraire, les données sur l'amoxicilline dans la littérature sont plus encourageantes. Sa fraction libre est très différente selon les espèces animales : elle varie entre 0,4 et 0,7, d'après Papich <sup>[31]</sup>. Mais il semblerait que le porc en particulier dispose d'une fraction libre assez élevée pour cet antibiotique. Deux études expérimentales se sont en partie penchées sur ce sujet : Agero et Friis ont étudié la liaison de l'amoxicilline aux protéines plasmatiques et aux protéines dans les sécrétions pulmonaires chez des porcs sains <sup>[3]</sup>, tandis qu'Agero *et al.* l'ont fait avec des porcs infectés par *Actinobacillus pleuropneumoniae* <sup>[4]</sup>. Dans la première étude, ils ont mesuré une liaison à 24% ( $\pm$  9) avec les protéines plasmatiques et à 21% ( $\pm$  13) avec les protéines dans les sécrétions pulmonaires (différence statistiquement non significative). Chez les animaux infectés, ces proportions s'élèvent respectivement à 17% ( $\pm$  8) et 13% ( $\pm$  6) (différence statistiquement non significative également). Dans l'analyse d'Agero *et al.*, ils ajoutent qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux travaux. Ainsi, la fraction libre de l'amoxicilline chez le porc tournerait autour de 0,75-0,85. Ceci rejoint l'article de Villa *et al.* dans lequel la fraction liée aux protéines plasmatiques est estimée à  $0,29 \pm 0,03$  chez le porc <sup>[43]</sup>, donc la fraction libre de l'amoxicilline est d'environ 0,7 dans leur étude.

Dans le cadre de notre étude, seules les concentrations totales en amoxicilline ou en doxycycline ont été utilisées pour nos modélisations. Ainsi, du fait de la forte fixation des antibiotiques aux protéines plasmatiques (surtout pour la doxycycline), un faible changement de cette fraction libre a un impact fort sur la concentration libre dans le sang, et cet impact se répercute sur l'exposition réelle des porcs au traitement. C'est pourquoi il est très important de considérer les AUC libres et non les AUC totales. Cependant, en appliquant les fractions libres dans nos calculs, cela réduirait encore plus les concentrations plasmatiques obtenues, donc les pourcentages de porcs correctement exposés n'en seraient que plus faibles. Cela ne modifie donc pas notre conclusion finale.

Enfin, nous avons voulu comparer nos résultats de modélisations à des résultats issus de la réalité de terrain afin de vérifier la cohérence de ce que nous avons obtenu. Avec nos graphiques, quel que soit l'antibiotique, nous avons une concentration plasmatique globalement comprise entre 0,25 et 1mg/L dans les meilleurs cas et sans aucun équilibre atteint. Dans la littérature, nous avons trouvé deux études expérimentales qui utilisent des protocoles proches des nôtres et qui mesurent les concentrations plasmatiques réelles chez les animaux. Agero *et al.* ont réalisé un traitement chez des porcs à base d'amoxicilline, via l'eau de boisson, avec une posologie de 23mg/kg/jour pendant cinq jours (dans notre étude, la posologie est de 20mg) <sup>[2]</sup>. Ainsi, ils ont atteint un équilibre des concentrations plasmatiques au bout de trois jours de traitement et ces concentrations s'étaient entre 0,5 et 1,3mg/L à l'équilibre. Prats *et al.*, quant à eux, ont effectué un traitement chez des porcs à base de doxycycline, toujours via l'eau de boisson, avec une posologie de 10mg/kg/jour pendant cinq jours (même protocole que celui de notre modélisation) <sup>[33]</sup>. À l'équilibre, ils ont dosé une concentration plasmatique moyenne de 1,30mg/L ( $\pm$  1,21). Ce résultat est relativement élevé par rapport à ce que nous avons obtenu pour le même antibiotique, mais nous constatons tout de même une très grande variabilité dans les mesures du fait de l'écart-type très important.

Finalement, nos résultats ne sont pas totalement différents de ce qu'il se passe réellement dans l'organisme des porcs, mais nous avons tout de même des concentrations plasmatiques modélisées généralement inférieures aux concentrations plasmatiques réelles pour des schémas

thérapeutiques similaires. Plusieurs explications peuvent être avancées à cela. Tout d'abord, avec notre tirage aléatoire des paramètres pharmacocinétiques pour les 9500 porcs, nous avons très certainement obtenu des valeurs différentes des paramètres qui caractérisent les populations considérées dans les études précédentes. De plus, nous savons que le comportement dipsique influence beaucoup les concentrations. Or, les profils dipsiques utilisés dans notre cas ne sont pas identiques à ceux des animaux impliqués dans les expérimentations des deux équipes. Enfin, l'effet de la température de l'environnement n'a pas été prise en compte dans cette étude. Or, de faibles variations de cette température peuvent induire de forts changements de comportement dipsique, d'où des concentrations plasmatiques en antibiotiques encore différentes.





# CONCLUSION

L'analyse du comportement dipsique des porcs en post-sevrage nous a permis de constater une augmentation de la consommation d'eau au cours du temps du fait de leur croissance. Nous avons également observé une variabilité inter-individuelle de plus en plus forte, accentuée par le jeu des animaux dans les abreuvoirs, surtout en fin de suivi. De plus, cette analyse a mis en évidence une périodicité nycthémérale avec une consommation d'eau biphasique : un pic le matin et un pic l'après-midi. Ensuite, nous avons développé un modèle multiplicatif qui semble bien adapté pour modéliser la prise de boisson des porcs. Cependant, il a fallu réduire les valeurs aberrantes liées au gaspillage pour que le modèle se rapproche au mieux des mesures réelles. Le modèle final n'est pas parfaitement représentatif de la réalité de terrain : des améliorations peuvent encore y être apportées.

Pour la modélisation de l'antibiothérapie, nous avons effectué un tirage aléatoire des paramètres pharmacocinétiques des porcs afin d'obtenir une population de 9500 individus différents. Nous avons également modélisé deux situations selon le temps de prise de médicament par jour (18 ou 24 heures). Nous avons alors calculé les concentrations plasmatiques et représenté graphiquement l'accumulation sanguine de l'amoxicilline et de la doxycycline dans l'ensemble de la population (quantile 5%, 50% et 95%). Pour obtenir une modélisation cohérente avec la diversité des bactéries infectantes au sein d'une même espèce, nous avons ensuite effectué un tirage aléatoire des CMI pour *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* et *Bordetella bronchiseptica*. Avec ceci et les concentrations plasmatiques, nous avons pu calculer des paramètres PK/PD individuels et les représenter graphiquement à l'échelle du groupe. Les résultats ont ensuite été comparés à des objectifs collectifs pour évaluer l'exposition systémique des porcs. Divers scénarios ont été modélisés avec des objectifs variables (AUC/CMI : effet bactériostatique ou bactéricide ;  $T > CMI$  : métaphylaxie ou atteinte sévère). Finalement, quel que soit le scénario, les résultats obtenus sont toujours inférieurs aux objectifs collectifs, donc l'exposition systémique des porcs n'est pas suffisante pour lutter correctement contre les bactéries respiratoires étudiées et espérer une guérison clinique à l'échelle du groupe. La méthode d'antibiothérapie ainsi modélisée ne semble donc pas vraiment adaptée. De plus, pour *Bordetella bronchiseptica*, l'antibiotique choisi (amoxicilline) n'est pas du tout efficace contre cette espèce bactérienne qui possède des CMI bien trop élevées. Enfin, concernant les durées de traitement (18 ou 24 heures par jour), notre étude a permis d'illustrer les points forts du traitement de 18 heures par jour : résultats collectifs des rapports AUC/CMI systématiquement meilleurs que sur 24 heures (meilleure exposition), et résultats des  $T > CMI$  meilleurs pour la doxycycline (antibiotique temps- et concentration-dépendant). Cependant, il présente également des points faibles : fortes oscillations des concentrations plasmatiques au cours du temps, et moins bons résultats des  $T > CMI$  avec l'amoxicilline si on se fixe des objectifs élevés (antibiotique temps-dépendant, donc plus affecté par le défaut de traitement durant les six heures restantes).

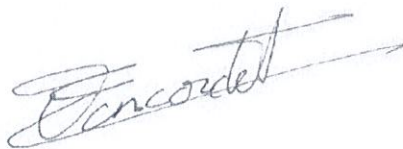
Cette étude s'inscrit dans un contexte où le bien-être animal prend de plus en plus de place dans la recherche expérimentale. Nous avons ici travaillé sur un minimum de données issues d'animaux qui n'ont pas subi d'examens invasifs. Une nouvelle étude pourrait être réalisée pour comparer une telle modélisation informatique avec un traitement antibiotique réel dont les concentrations plasmatiques seraient suivies par prises de sang régulières. Cela permettrait alors de vérifier si notre simulation se rapproche de la réalité de terrain et, si oui, cela permettrait ensuite de réduire les expérimentations animales dans ce domaine.

**AGREMENT SCIENTIFIQUE**

**En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire**

Je soussigné, Didier CONCORDET, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **ROLLAND CAMILLE** intitulée « **Comportement dipsique des porcs en post-sevrage et conséquences sur l'antibiothérapie via l'eau de boisson contre les principales infections bactériennes respiratoires** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

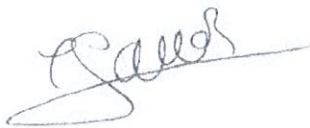
Fait à Toulouse, le 22/03/2021  
Enseignant-chercheur de l'Ecole Nationale  
Vétérinaire de Toulouse  
Professeur Didier CONCORDET



Vu :  
Le Directeur de l'Ecole Nationale  
Vétérinaire de Toulouse  
M. Pierre SANS



Vu :  
La Présidente du jury  
Professeure Peggy GANDIA



Vu et autorisation de l'impression :  
Le Président de l'Université Paul Sabatier  
M. Jean-Marc BROTO



Faculté de Médecine  
Toulouse-Rangueil  
Le Doyen,  
F SERRANO

Mme ROLLAND Camille  
a été admis(e) sur concours en : 2016  
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le: 06/07/2020  
a validé son année d'approfondissement le: 15/03/2021  
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

# **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] AGERSO H. et FRIIS C. Bioavailability of amoxicillin in pigs. In : *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1998, vol. 21, n°1, p. 41-46
- [2] AGERSO H., FRIIS C. et HAUGEGAARD J. Water medication of a swine herd with amoxicillin. In : *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1998, vol. 21, n°3, p. 199-202
- [3] AGERSO H. et FRIIS C. Penetration of amoxicillin into the respiratory tract tissues and secretions in pigs. In : *Research in Veterinary Science*, 1998, vol. 64, n°3, p. 245-250
- [4] AGERSO H., FRIIS C. et NIELSEN J. P. Penetration of amoxicillin to the respiratory tract tissues and secretions in *Actinobacillus pleuropneumoniae* infected pigs. In : *Research in Veterinary Science*, 1998, vol. 64, n°3, p. 251-257
- [5] ANDERSEN H. M.-L., DYBKJÆR L. et HERSKIN M. S. Growing pigs' drinking behaviour: number of visits, duration, water intake and diurnal variation. In : *Animal*, 2014, vol. 8, n°11, p. 1881-1888
- [6] ANDES D. et CRAIG W. A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tetracyclines (Chapter 13). In : *Antimicrobial Pharmacodynamics in Theory and Clinical Practice*, 2<sup>nd</sup> Edition, Informa Healthcare, 2007, p. 267-277
- [7] ANFOSSI P., ZAGHINI A., GRASSIGLI G., MENOTTA S. et FEDRIZZI G. Relative oral bioavailability of microgranulated amoxicillin in pigs. In : *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2002, vol. 25, n°5, p. 329-334
- [8] ANSES. Médicaments vétérinaires : méthodologie de révision des posologies des antibiotiques anciens. In : *Auto-saisine « 2014-SA-0080 – AMM Révision des posologies »*, 2017, p. 1-89
- [9] ANSES. RCP Ronaxan® 500 mg/g [en ligne]. Disponible à l'adresse : <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=RONAXAN+500+MG%2FG>
- [10] ANSES. RCP Suramox® 50 poudre orale porc [en ligne]. Disponible à l'adresse : <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=SURAMOX+50+POUDRE+ORALE+PORC>
- [11] BAERT K., CROUBELS S., GASTHUYS F., DE BUSSER J. et DE BACKER P. Pharmacokinetics and oral bioavailability of a doxycycline formulation (DOXYCYCLINE 75%) in nonfasted young pigs. In : *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2000, vol. 23, n°1, p. 45-48
- [12] BIGELOW J. A. et HOUP T. R. Feeding and drinking patterns in young pigs. In : *Physiology & Behavior*, 1988, vol. 43, n°1, p. 99-109
- [13] BOUSQUET E., NOUWS J., TERLOUW P. et DE KLEYNE S. Pharmacokinetics of doxycycline in pigs following oral administration in feed. In : *Veterinary Research*, 1998, vol. 29, n°5, p. 475-485

- [14] BRUMM M. C. Patterns of drinking water use in pork production facilities. In : *Nebraska Swine Report*, 2006, p. 10-13
- [15] BURCH D. G. S. et SPERLING D. Amoxicillin – Current use in swine medicine. In : *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2018, vol. 41, n°3, p. 356-368
- [16] CHEONG Y., OH C., LEE K. et CHO K.-H. Survey of porcine respiratory disease complex-associated pathogens among commercial pig farms in Korea via oral fluid method. In : *Journal of Veterinary Science*, 2017, vol. 18, n°3, p. 283-289
- [17] DEL CASTILLO J. R. E., LAROUTE V., POMMIER P., ZEMIRLINE C., KEITA A., CONCORDET D. et TOUTAIN P.-L. Interindividual variability in plasma concentrations after systemic exposure of swine to dietary doxycycline supplied with and without paracetamol: A population pharmacokinetic approach. In : *Journal of Animal Science*, 2006, vol. 84, n°11, p. 3155-3166
- [18] EL GARCH F., DE JONG A., SIMJEE S., MOYAERT H., KLEIN U., LUDWIG C., MARION H., HAAG-DIERGARTEN S., RICHARD-MAZET A., THOMAS V. et SIEGWART E. Monitoring of antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens isolated from diseased cattle and pigs across Europe, 2009–2012: VetPath results. In : *Veterinary Microbiology*, 2016, vol. 194, p. 11-22
- [19] EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING (EUCAST). Antimicrobial wild type distributions of microorganisms – Doxycycline [en ligne]. Disponible à l'adresse : <https://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=performSearch&BeginIndex=0&Micdif=mic&NumberIndex=50&Antib=315&Specium=-1>
- [20] GABRIELSSON J. et WEINER D. Pharmacokinetic concept (Chapter 2). In : *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis: Concepts and Applications*, 4<sup>th</sup> Edition, Taylor & Francis, 2007, p. 61 et 75
- [21] GODOY C., CASTELLS G., MARTI G., CAPECE B. P. S., PÉREZ F., COLOM H. et CRISTOFOL C. Influence of a pig respiratory disease on the pharmacokinetic behaviour of amoxicillin after oral ad libitum administration in medicated feed. In : *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2011, vol. 34, n°3, p. 265-276
- [22] GOTTSCHALK M. The challenge of detecting herds sub-clinically infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. In : *The Veterinary Journal*, 2015, vol. 206, n°1, p. 30-38
- [23] HÉMONIC A., CORRÉGÉ I. et BERTHELOT N. Précision du dosage des pompes doseuses : influence du type de pompe et de la maintenance. 2010
- [24] HÉMONIC A. Une pompe doseuse, oui ou non ? In : *Tech Porc*, 2016, vol. 1, n°30, p. 40-42
- [25] JENSEN G. M., LYKKESFELDT J., FRYDENDAHL K., MOLLER K. et SVENDSEN O. Pharmacokinetics of amoxicillin after oral administration in recently weaned piglets with experimentally induced *Escherichia coli* subtype O149:F4 diarrhea. In : *American Journal of Veterinary Research*, 2004, vol. 65, n°7, p. 992-995

- [26] LEES P., PELLIGAND L., ILLAMBAS J., POTTER T., LACROIX M., RYCROFT A. et TOUTAIN P.-L. Pharmacokinetic/pharmacodynamic integration and modelling of amoxicillin for the calf pathogens *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida*. In : *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2015, vol. 38, n°5, p. 457-470
- [27] LEES P., PELLIGAND L., FERRAN A., BOUSQUET-MÉLOU A. et TOUTAIN P.-L. Application of pharmacological principles to dosage design of antimicrobial drugs. In : *Pharmacology Matters*, 2015, vol. 8, n°1, p. 22-24
- [28] LITTLE S. B., CRABB H. K., WOODWARD A. P., BROWNING G. F. et BILLMAN-JACOB H. Review: Water medication of growing pigs: sources of between-animal variability in systemic exposure to antimicrobials. In : *Animal*, 2019, vol. 13, n°12, p. 3031-3040
- [29] MARTINEZ-LARRANAGA M. R., ANADON A., MARTINEZ M. A., DIAZ M. J., FREJO M. T., CASTELLANO V. J., ISEA G. et DE LA CRUZ C. O. Pharmacokinetics of amoxicillin and the rate of depletion of its residues in pigs. In : *Veterinary Record*, 2004, vol. 154, n°20, p. 627-632
- [30] MASELYNE J., ADRIAENS I., HUYBRECHTS T., KETELAERE B. D., MILLET S., VANGHEYTE J., NUFFEL A. V. et SAEYS W. Measuring the drinking behaviour of individual pigs housed in group using radio frequency identification (RFID). In : *Animal*, 2016, vol. 10, n°9, p. 1557-1566
- [31] PAPICH M. G.  $\beta$ -lactam antibiotics: penicillins, cephalosporins, and related drugs (Chapter 33). In : *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 10<sup>th</sup> Edition, Wiley-Black Well, 2009, p. 826-857
- [32] PAPICH M. G. et RIVIERE J. E. Tetracycline antibiotics (Chapter 34). In : *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 10<sup>th</sup> Edition, Wiley-Black Well, 2009, p. 858-876
- [33] PRATS C., EL KORCHI G., GIRALT M., CRISTOFOL C., PENA J., ZORRILLA I., SABORIT J. et PÉREZ B. PK and PK/PD of doxycycline in drinking water after therapeutic use in pigs. In : *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2005, vol. 28, n°6, p. 525-530
- [34] RAMONET Y. Quel besoin en eau pour le porc ? In : *Tech Porc*, 2016, vol. 31, p. 32-35
- [35] RAMONET Y., CHIRON J., ETORE F., LAVAL A., NIELSEN B., POL F., PRUNIER A. et MEUNIER-SALAÜN M.-C. Abreuvement des porcs : état des connaissances et conséquences sur le bien-être des animaux et la gestion des effluents chez des porcs alimentés en soupe. In : *Journées Recherche Porcine*, 2017, vol. 49, p. 139-150
- [36] REY J. F., LAFFONT C. M., CROUBELS S., DE BACKER P., ZEMIRLINE C., BOUSQUET E., GUYONNET J., FERRAN A. A., BOUSQUET-MÉLOU A. et TOUTAIN P.-L. Use of Monte Carlo simulation to determine pharmacodynamic cutoffs of amoxicillin to establish a breakpoint for antimicrobial susceptibility testing in pigs. In : *American Journal of Veterinary Research*, 2014, vol. 75, n°2, p. 124-131
- [37] ROUSSELIÈRE Y., HÉMONIC A. et MARCON M. Suivi individuel du comportement d'abreuvement du porcelet sevré. In : *Journées Recherche Porcine*, 2016, vol. 48, p. 355-356

- [38] SCHWARZ S., BÖTTNER A., GOSENS L., HAFEZ H. M., HARTMANN K., KASKE M., KEHRENBURG C., KIETZMANN M., KLARMANN D., KLEIN G., KRABISCH P., LUHOFFER G., RICHTER A., SCHULZ B., SIGGE C., WALDMANN K.-H., WALLMANN J. et WERCKENTHIN C. A proposal of clinical breakpoints for amoxicillin applicable to porcine respiratory tract pathogens. In : *Veterinary Microbiology*, 2008, vol. 126, n°1-3, p. 178-188
- [39] SORACI A. L., AMANTO F., TAPIA M. O., DE LA TORRE E. et TOUTAIN P.-L. Exposure variability of fosfomycin administered to pigs in food or water: impact of social rank. In : *Research in Veterinary Science*, 2014, vol. 96, n°1, p. 153-159
- [40] TOUTAIN P.-L., PELLIGAND L., LEES P., BOUSQUET-MÉLOU A., FERRAN A. A. et TURNIDGE J. D. The pharmacokinetic/pharmacodynamic paradigm for antimicrobial drugs in veterinary medicine: Recent advances and critical appraisal. In : *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2020, vol. 0, p. 1-29
- [41] TOUTAIN P.-L. et BOUSQUET-MÉLOU A. Plasma clearance. In : *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2004, vol. 27, n°6, p. 415-425
- [42] VILARÓ A., NOVELL E., ENRIQUE-TARANCÓN V., BALIELLES J., VILALTA C., MARTINEZ S. et FRAILE SAUCE L. J. Antimicrobial susceptibility pattern of porcine respiratory bacteria in Spain. In : *Antibiotics*, 2020, vol. 9, n°7, p. 402-414
- [43] VILLA R., PRANDIN E., MONTESISSA C. et SILVANO C. Serum protein binding of  $\beta$ -lactamine derivatives in farm and domestic animals. In : *6<sup>th</sup> European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology*, 1994, p. 216-217
- [44] VILLARS D. L'eau de boisson : Nouvelle source d'informations. In : *Porcmag*, 2016, vol. 510, p. 36-37
- [45] WETZELL T. Considerations and recommendations for treating respiratory disease. In : *Allen D. Leman Swine Conference*, 2006, p. 53-55
- [46] ZIMMERMAN J. J., KARRIKER L. A., RAMIREZ A. et SCHWARTZ K. J. Actinobacillosis (Chapter 48). In : *Diseases of Swine*, 11<sup>th</sup> Edition, Wiley-Black Well, 2019, p. 749-766
- [47] ZIMMERMAN J. J., KARRIKER L. A., RAMIREZ A. et SCHWARTZ K. J. Bordetellosis (Chapter 49). In : *Diseases of Swine*, 11<sup>th</sup> Edition, Wiley-Black Well, 2019, p. 767-777
- [48] ZIMMERMAN J. J., KARRIKER L. A., RAMIREZ A. et SCHWARTZ K. J. Pasteurellosis (Chapter 57). In : *Diseases of Swine*, 11<sup>th</sup> Edition, Wiley-Black Well, 2019, p. 884-897

# ANNEXES

<b>ANNEXE A : GRAPHIQUES DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES.....</b>	<b>97</b>
Amoxicilline .....	97
Doxycycline.....	98
<b>ANNEXE B : GRAPHIQUES DES AUC/CMI POUR LE SCÉNARIO 1 (EFFET BACTÉRIOSTATIQUE) .....</b>	<b>101</b>
Amoxicilline contre <i>Pasteurella multocida</i> .....	101
Amoxicilline contre <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> .....	102
Amoxicilline contre <i>Bordetella bronchiseptica</i> .....	104
Doxycycline contre <i>Pasteurella multocida</i> .....	105
Doxycycline contre <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> .....	106
<b>ANNEXE C : GRAPHIQUES DES AUC/CMI POUR LE SCÉNARIO 2 (EFFET BACTÉRICIDE) .....</b>	<b>109</b>
Amoxicilline contre <i>Pasteurella multocida</i> .....	109
Amoxicilline contre <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> .....	110
Amoxicilline contre <i>Bordetella bronchiseptica</i> .....	112
Doxycycline contre <i>Pasteurella multocida</i> .....	113
Doxycycline contre <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> .....	114
<b>ANNEXE D : GRAPHIQUES DES T&gt;CMI POUR LE SCÉNARIO 1 (MÉTAPHYLAXIE) .....</b>	<b>117</b>
Amoxicilline contre <i>Pasteurella multocida</i> .....	117
Amoxicilline contre <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> .....	118
Amoxicilline contre <i>Bordetella bronchiseptica</i> .....	120
Doxycycline contre <i>Pasteurella multocida</i> .....	121
Doxycycline contre <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> .....	122

**ANNEXE E : GRAPHIQUES DES T>CMI POUR LE SCÉNARIO 2 (ATTEINTE SÉVÈRE)**

..... **125**

Amoxicilline contre <i>Pasteurella multocida</i> .....	125
Amoxicilline contre <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> .....	126
Amoxicilline contre <i>Bordetella bronchiseptica</i> .....	128
Doxycycline contre <i>Pasteurella multocida</i> .....	129
Doxycycline contre <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> .....	130

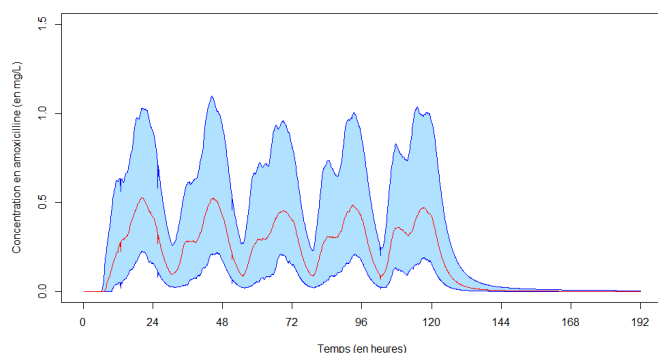


# ANNEXE A : GRAPHIQUES DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES

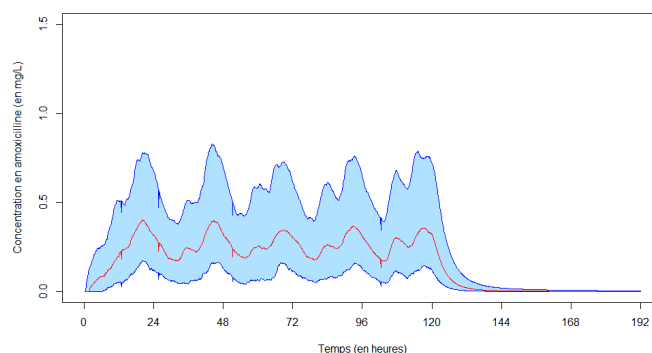
## Amoxicilline

### Période 1 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Q5, Q50 et Q95 - Amoxicilline - Traitement J3-J7 (18h/jour)

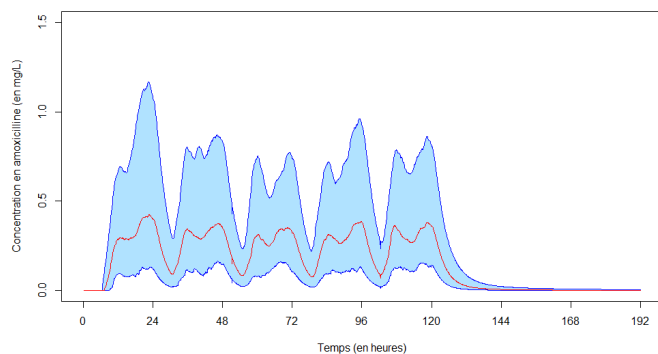


Q5, Q50 et Q95 - Amoxicilline - Traitement J3-J7 (24h/jour)

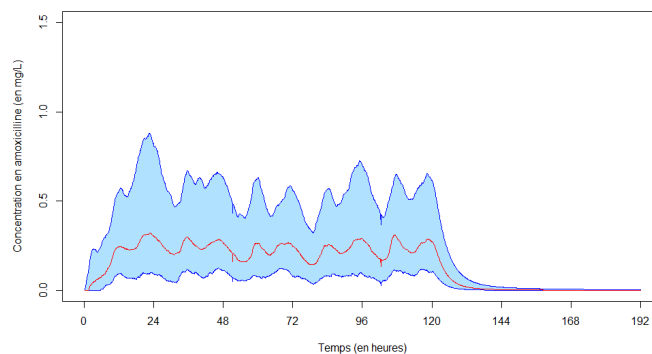


### Période 2 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Q5, Q50 et Q95 - Amoxicilline - Traitement J8-J12 (18h/jour)

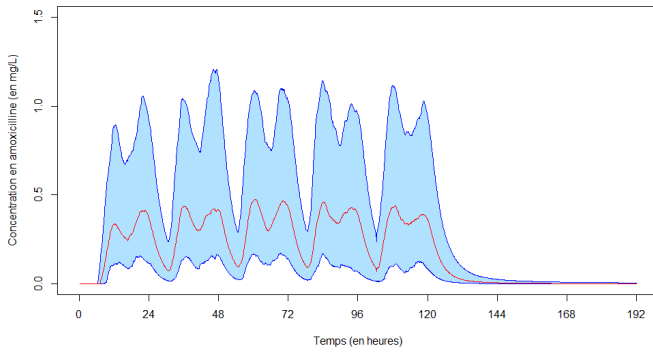


Q5, Q50 et Q95 - Amoxicilline - Traitement J8-J12 (24h/jour)

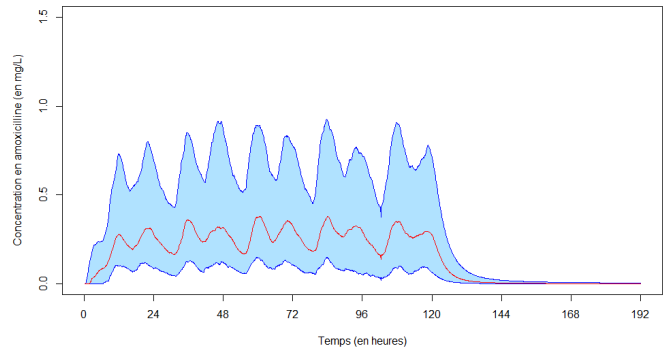


## Période 3 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Q5, Q50 et Q95 - Amoxicilline - Traitement J13-J17 (18h/jour)

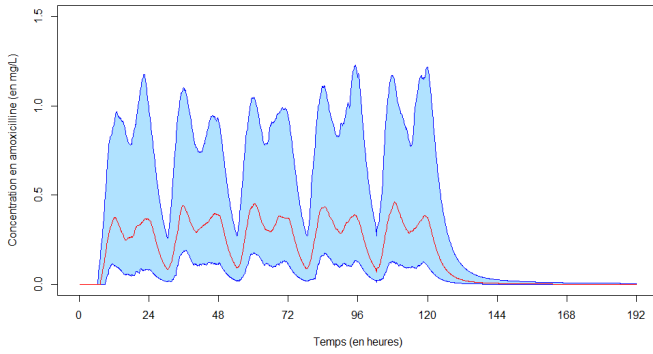


Q5, Q50 et Q95 - Amoxicilline - Traitement J13-J17 (24h/jour)

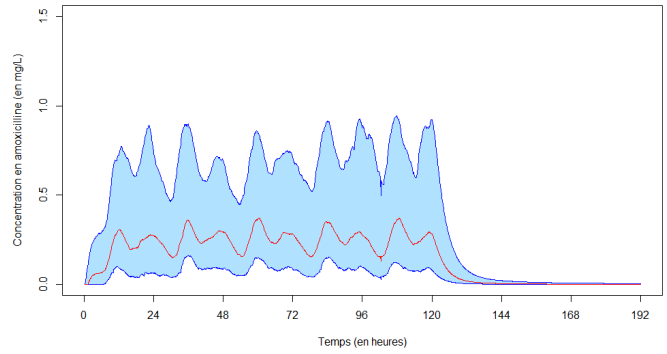


## Période 4 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Q5, Q50 et Q95 - Amoxicilline - Traitement J18-J22 (18h/jour)



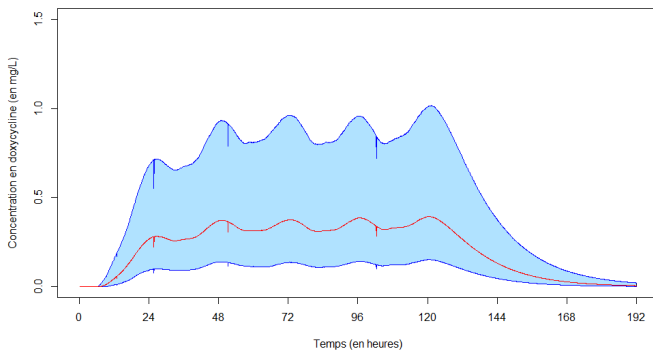
Q5, Q50 et Q95 - Amoxicilline - Traitement J18-J22 (24h/jour)



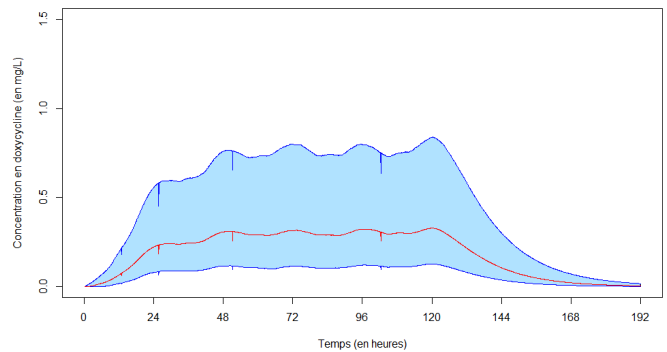
## Doxycycline

## Période 1 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Q5, Q50 et Q95 - Doxycycline - Traitement J3-J7 (18h/jour)

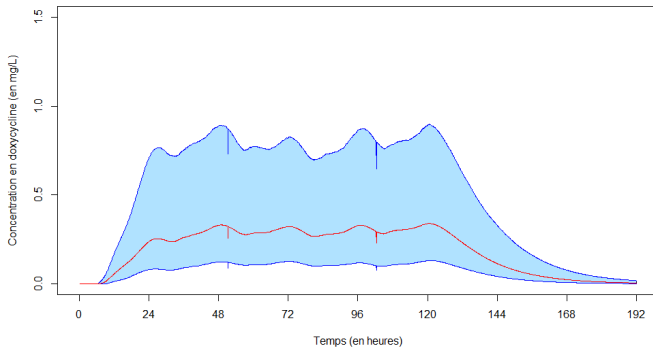


Q5, Q50 et Q95 - Doxycycline - Traitement J3-J7 (24h/jour)

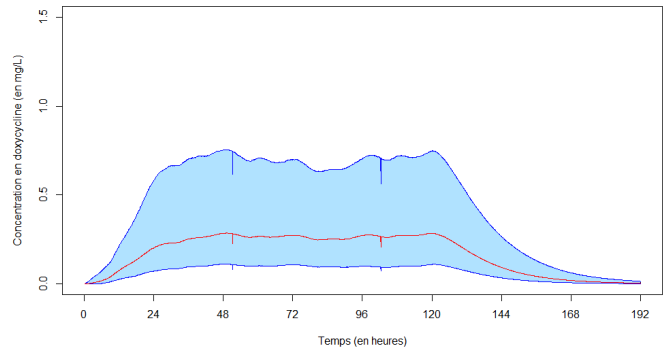


## Période 2 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Q5, Q50 et Q95 - Doxycycline - Traitement J8-J12 (18h/jour)

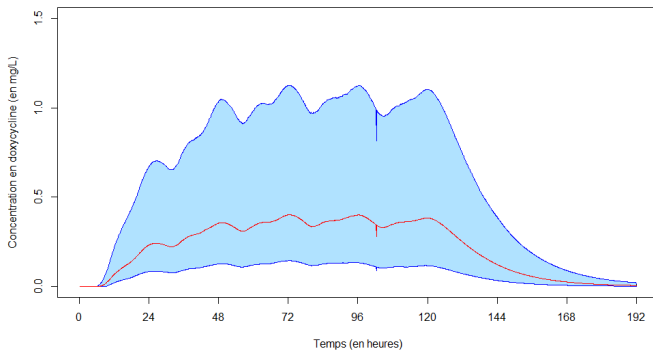


Q5, Q50 et Q95 - Doxycycline - Traitement J8-J12 (24h/jour)

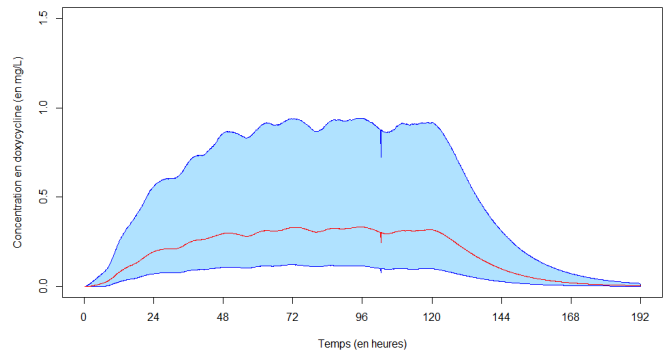


## Période 3 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Q5, Q50 et Q95 - Doxycycline - Traitement J13-J17 (18h/jour)

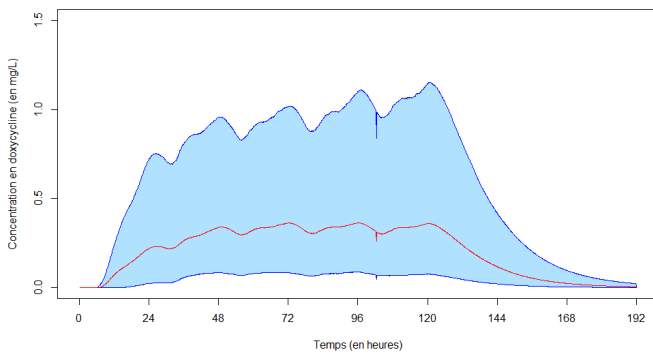


Q5, Q50 et Q95 - Doxycycline - Traitement J13-J17 (24h/jour)

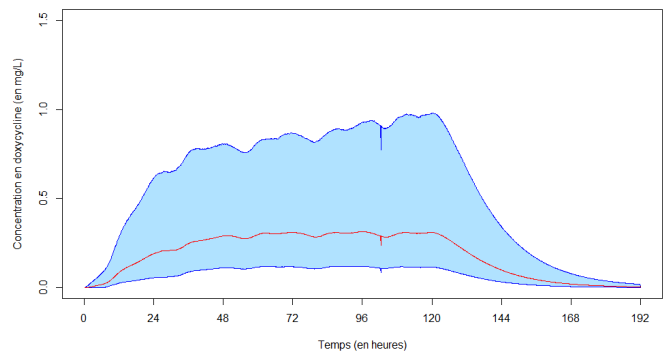


## Période 4 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Q5, Q50 et Q95 - Doxycycline - Traitement J18-J22 (18h/jour)



Q5, Q50 et Q95 - Doxycycline - Traitement J18-J22 (24h/jour)





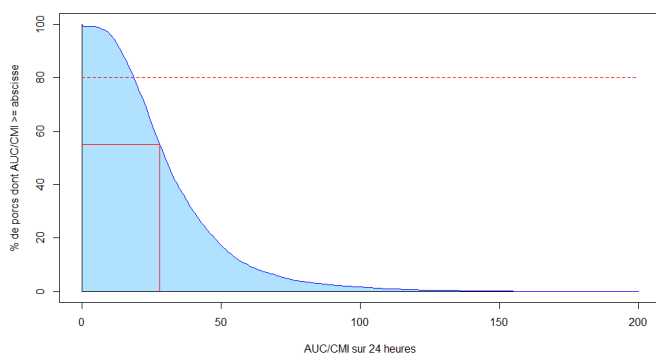
# ANNEXE B : GRAPHIQUES DES AUC/CMI POUR LE SCÉNARIO 1 (EFFET BACTÉRIOSTATIQUE)

## Amoxicilline contre *Pasteurella multocida*

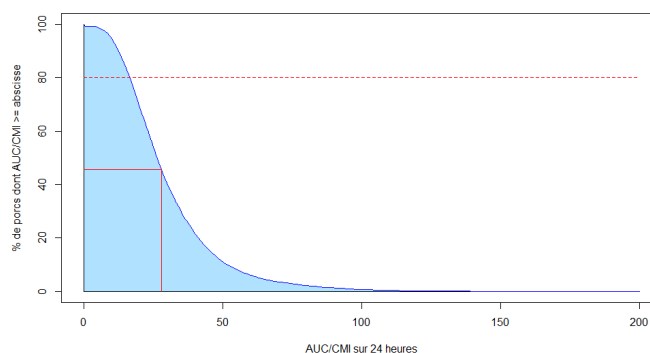
Objectif : AUC/CMI = 28 heures pour 80% de la population (n = 9500).

### Période 1 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Amoxicilline sur *Pasteurella multocida* - Traitement J3-J7 (18h/jour) - Effet bactériostatique

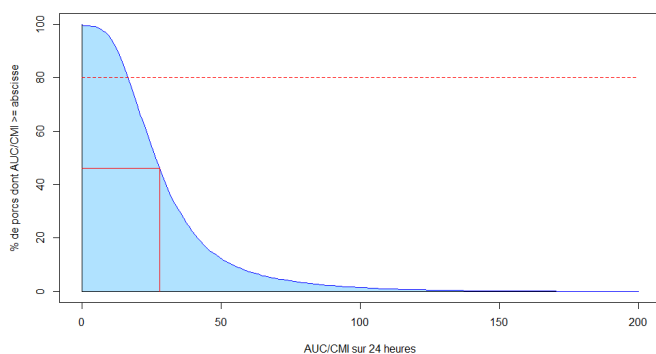


Amoxicilline sur *Pasteurella multocida* - Traitement J3-J7 (24h/jour) - Effet bactériostatique

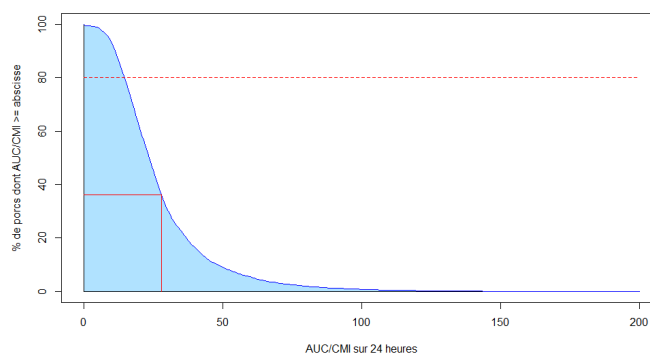


### Période 2 (18 et 24 heures de traitement par jour)

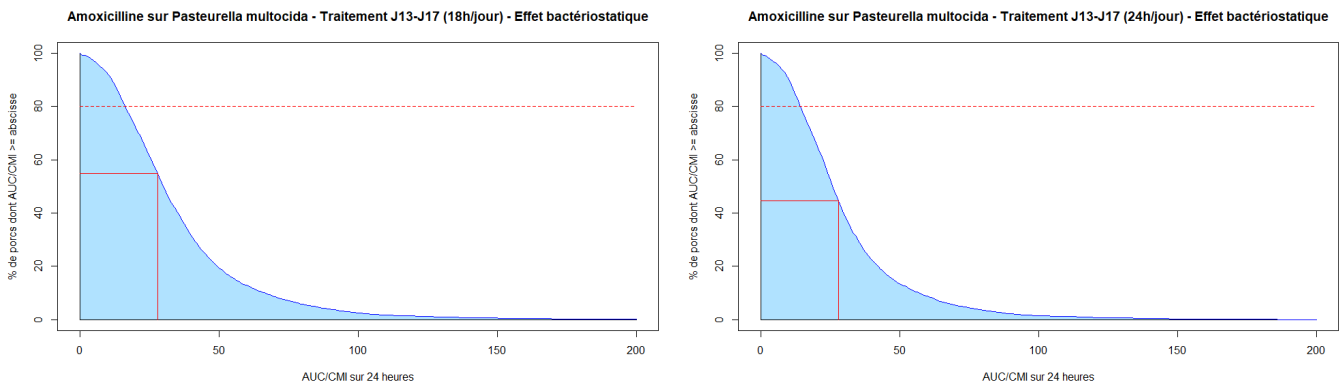
Amoxicilline sur *Pasteurella multocida* - Traitement J8-J12 (18h/jour) - Effet bactériostatique



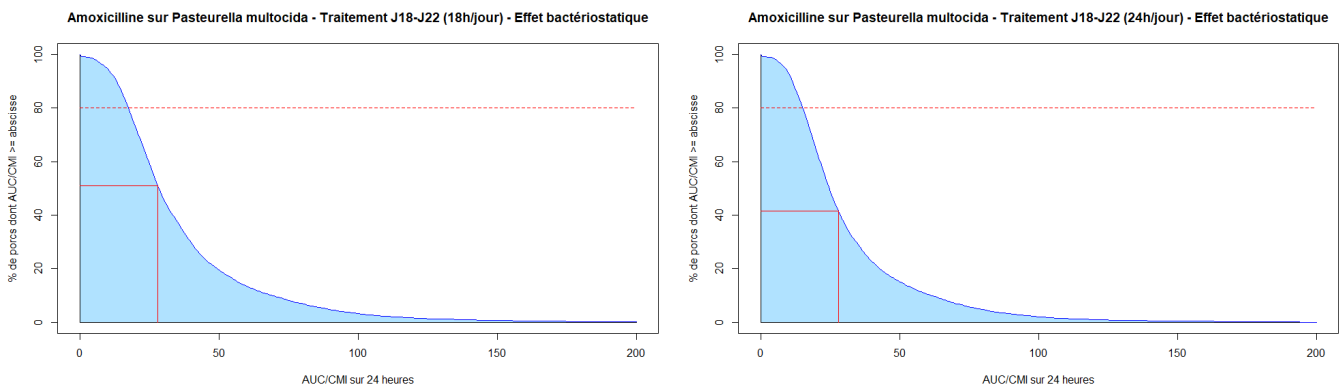
Amoxicilline sur *Pasteurella multocida* - Traitement J8-J12 (24h/jour) - Effet bactériostatique



## Période 3 (18 et 24 heures de traitement par jour)



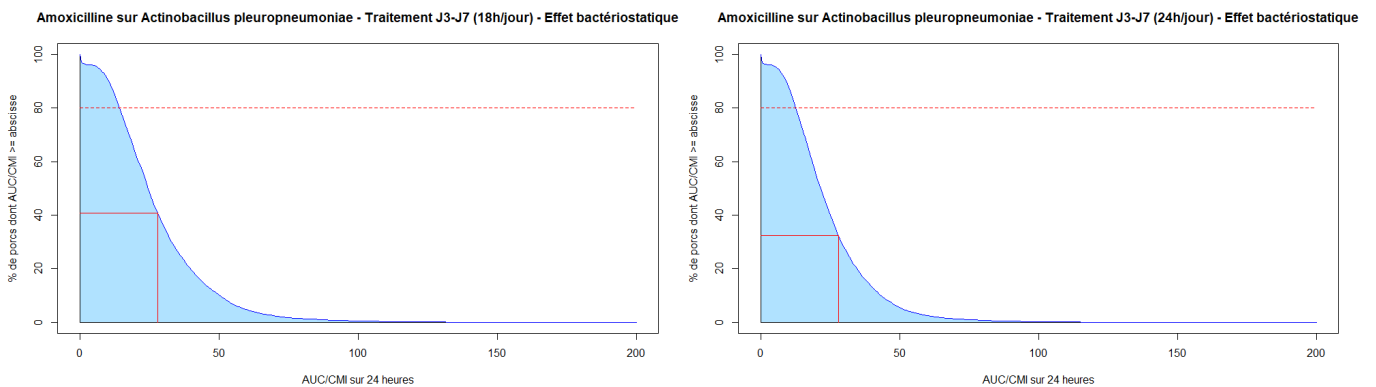
## Période 4 (18 et 24 heures de traitement par jour)



## Amoxicilline contre *Actinobacillus pleuropneumoniae*

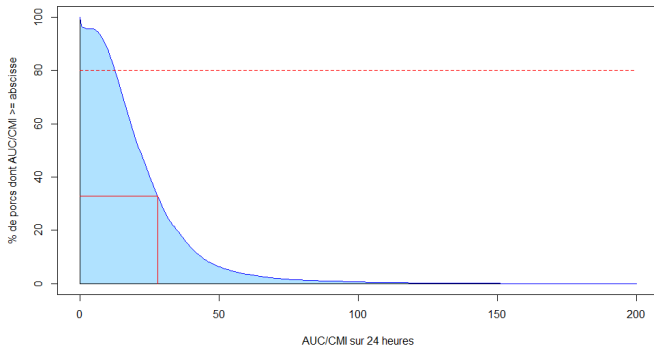
Objectif : AUC/CMI = 28 heures pour 80% de la population (n = 9500).

## Période 1 (18 et 24 heures de traitement par jour)

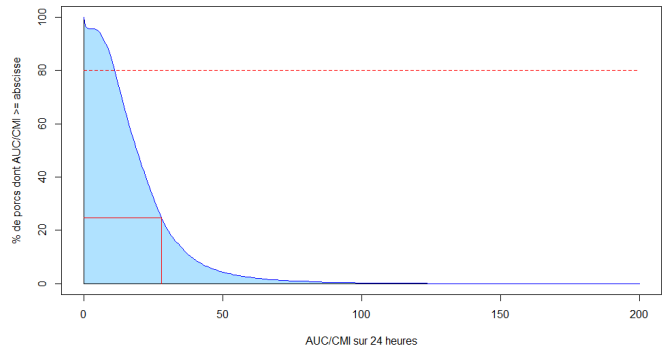


## Période 2 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Amoxicilline sur Actinobacillus pleuropneumoniae - Traitement J8-J12 (18h/jour) - Effet bactériostatique

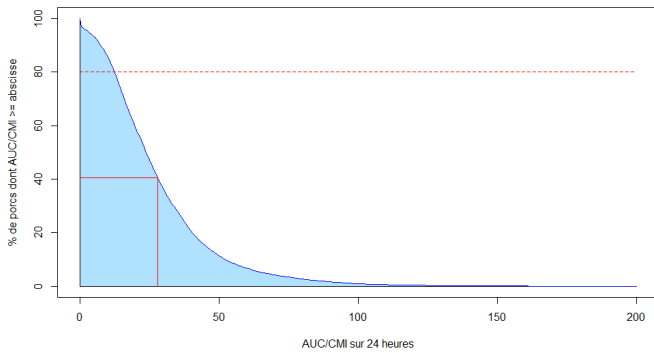


Amoxicilline sur Actinobacillus pleuropneumoniae - Traitement J8-J12 (24h/jour) - Effet bactériostatique

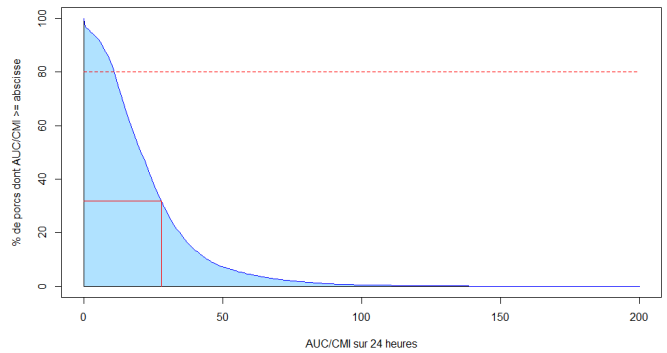


## Période 3 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Amoxicilline sur Actinobacillus pleuropneumoniae - Traitement J13-J17 (18h/jour) - Effet bactériostatique

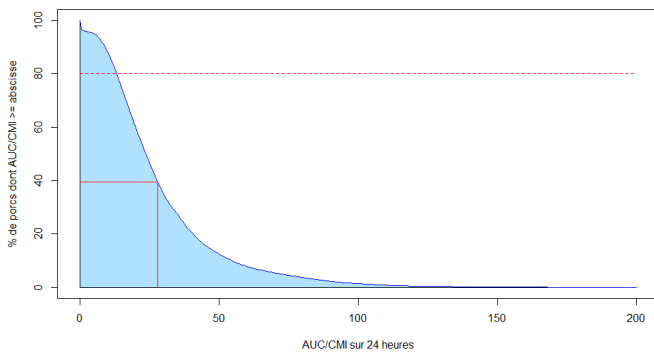


Amoxicilline sur Actinobacillus pleuropneumoniae - Traitement J13-J17 (24h/jour) - Effet bactériostatique

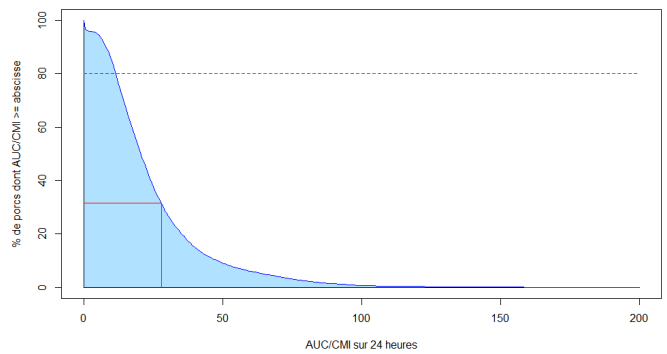


## Période 4 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Amoxicilline sur Actinobacillus pleuropneumoniae - Traitement J18-J22 (18h/jour) - Effet bactériostatique



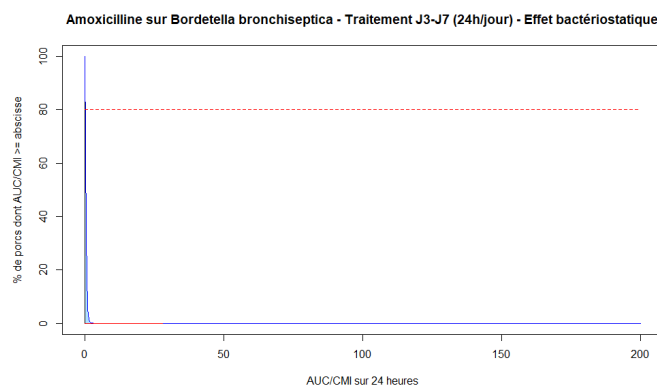
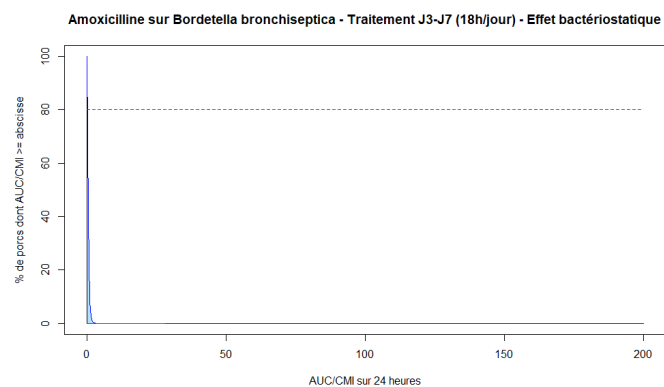
Amoxicilline sur Actinobacillus pleuropneumoniae - Traitement J18-J22 (24h/jour) - Effet bactériostatique



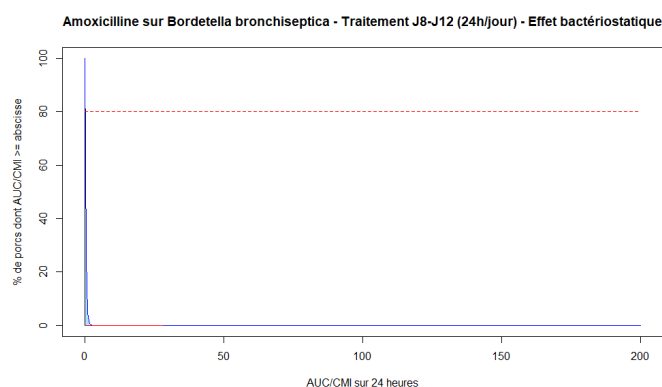
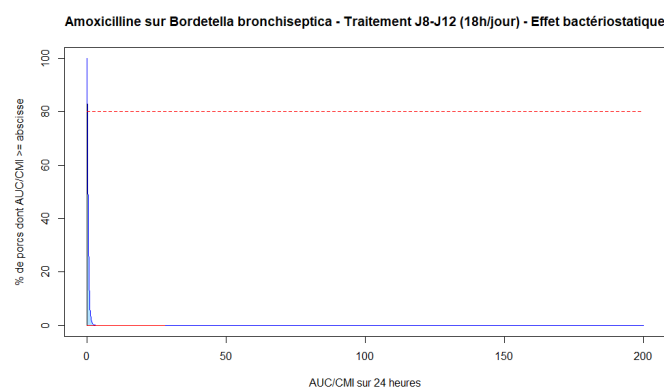
# Amoxicilline contre *Bordetella bronchiseptica*

Objectif : AUC/CMI = 28 heures pour 80% de la population (n = 9500).

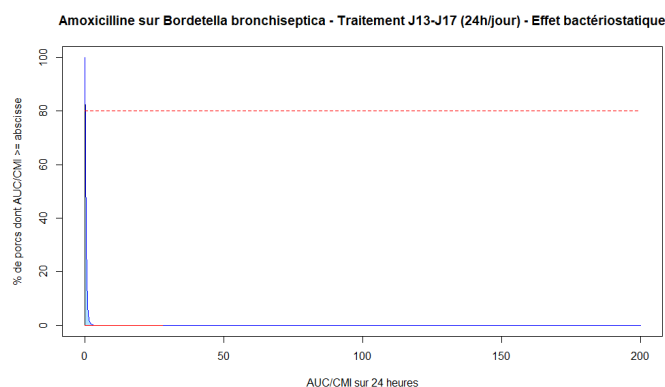
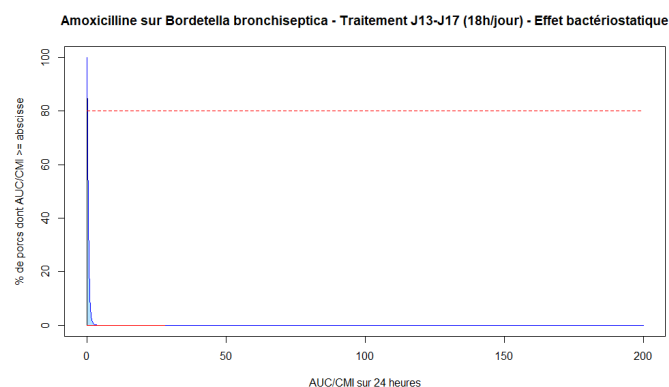
## Période 1 (18 et 24 heures de traitement par jour)



## Période 2 (18 et 24 heures de traitement par jour)



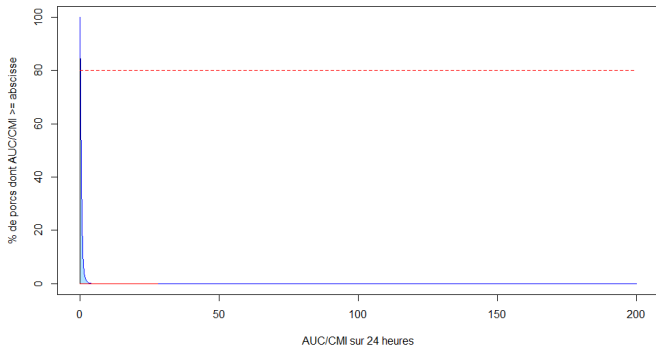
## Période 3 (18 et 24 heures de traitement par jour)



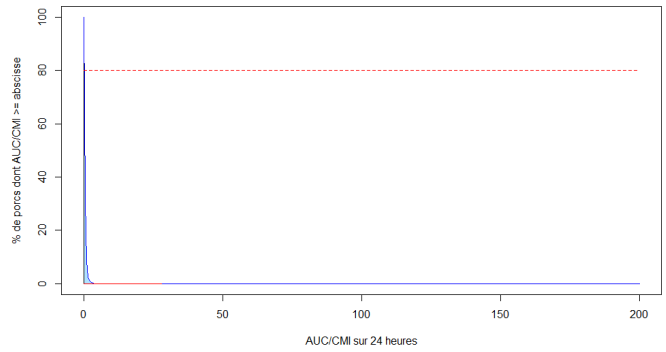


## Période 4 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Amoxicilline sur *Bordetella bronchiseptica* - Traitement J18-J22 (18h/jour) - Effet bactériostatique



Amoxicilline sur *Bordetella bronchiseptica* - Traitement J18-J22 (24h/jour) - Effet bactériostatique

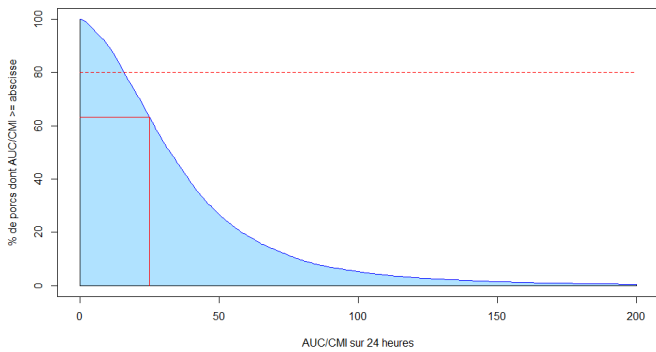


## Doxycycline contre *Pasteurella multocida*

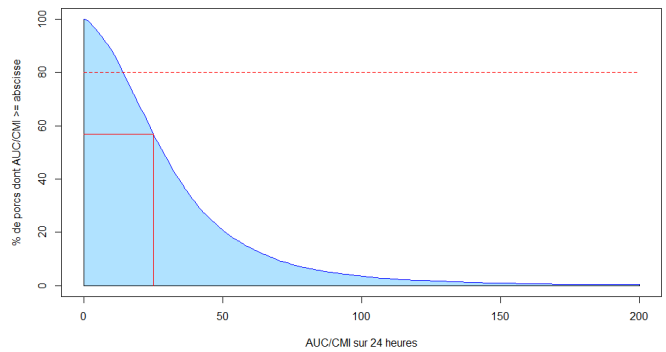
Objectif : AUC/CI = 25 heures pour 80% de la population (n = 9500).

## Période 1 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Doxycycline sur *Pasteurella multocida* - Traitement J3-J7 (18h/jour) - Effet bactériostatique

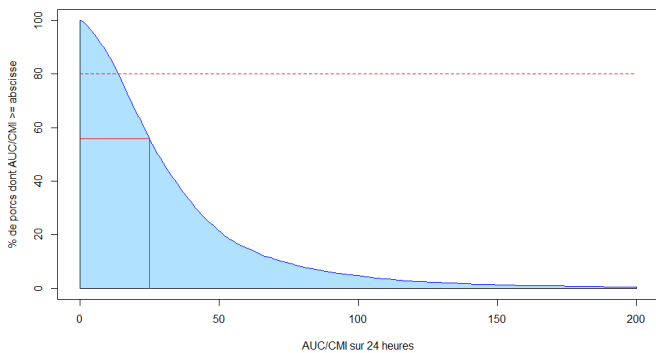


Doxycycline sur *Pasteurella multocida* - Traitement J3-J7 (24h/jour) - Effet bactériostatique

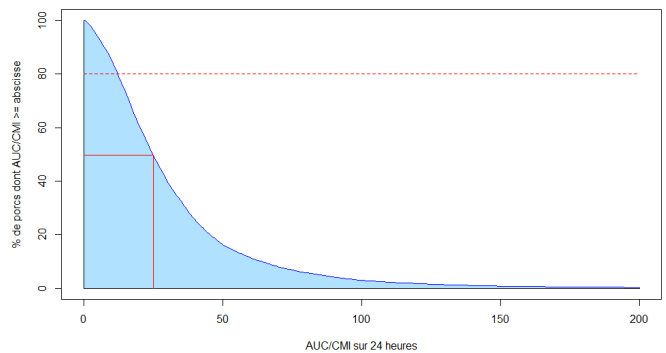


## Période 2 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Doxycycline sur *Pasteurella multocida* - Traitement J8-J12 (18h/jour) - Effet bactériostatique

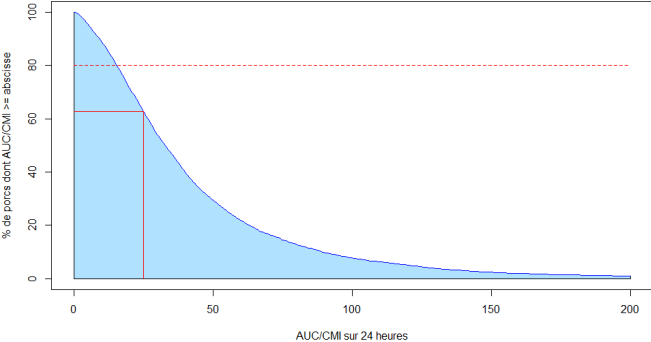


Doxycycline sur *Pasteurella multocida* - Traitement J8-J12 (24h/jour) - Effet bactériostatique

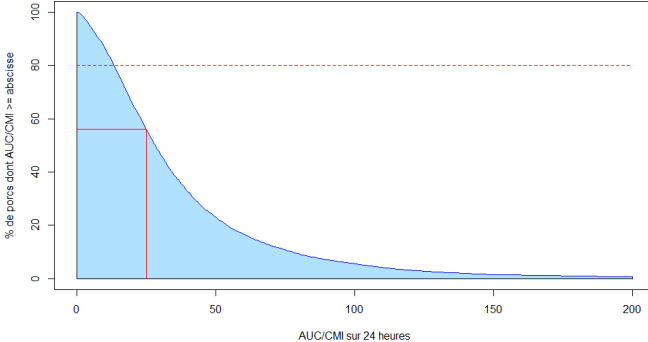


### Période 3 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Doxycycline sur Pasteurella multocida - Traitement J13-J17 (18h/jour) - Effet bactériostatique

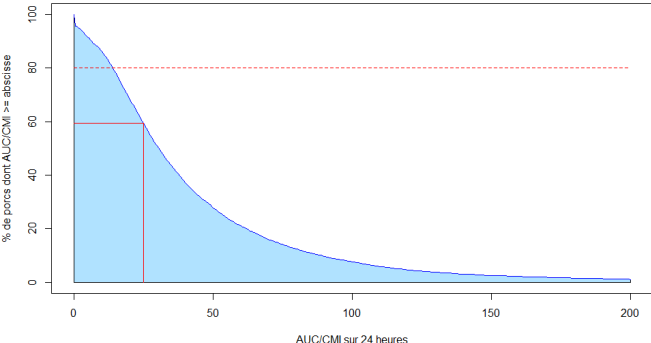


Doxycycline sur Pasteurella multocida - Traitement J13-J17 (24h/jour) - Effet bactériostatique

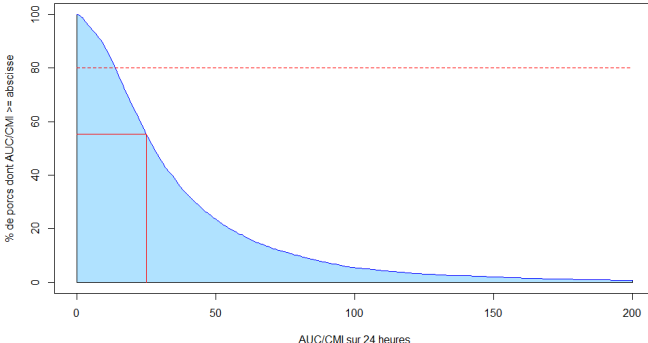


### Période 4 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Doxycycline sur Pasteurella multocida - Traitement J18-J22 (18h/jour) - Effet bactériostatique



Doxycycline sur Pasteurella multocida - Traitement J18-J22 (24h/jour) - Effet bactériostatique

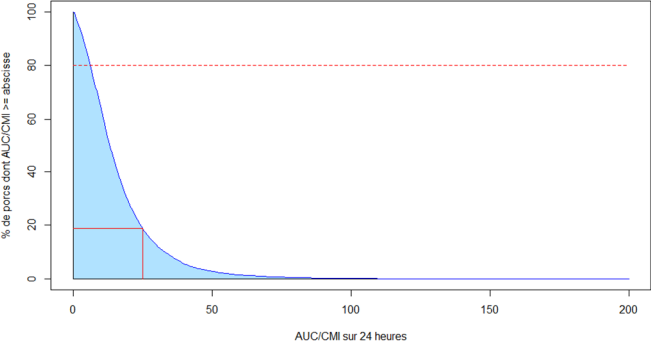


## Doxycycline contre Actinobacillus pleuropneumoniae

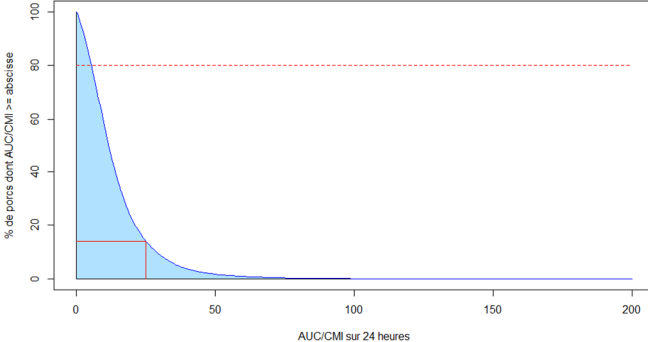
Objectif : AUC/CMI = 25 heures pour 80% de la population (n = 9500).

### Période 1 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Doxycycline sur Actinobacillus pleuropneumoniae - Traitement J3-J7 (18h/jour) - Effet bactériostatique



Doxycycline sur Actinobacillus pleuropneumoniae - Traitement J3-J7 (24h/jour) - Effet bactériostatique





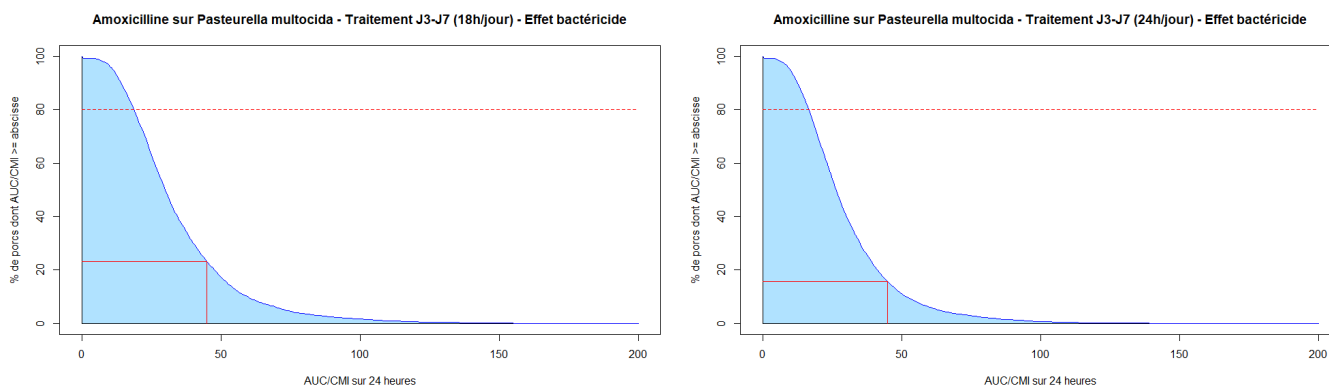


# ANNEXE C : GRAPHIQUES DES AUC/CMI POUR LE SCÉNARIO 2 (EFFET BACTÉRICIDE)

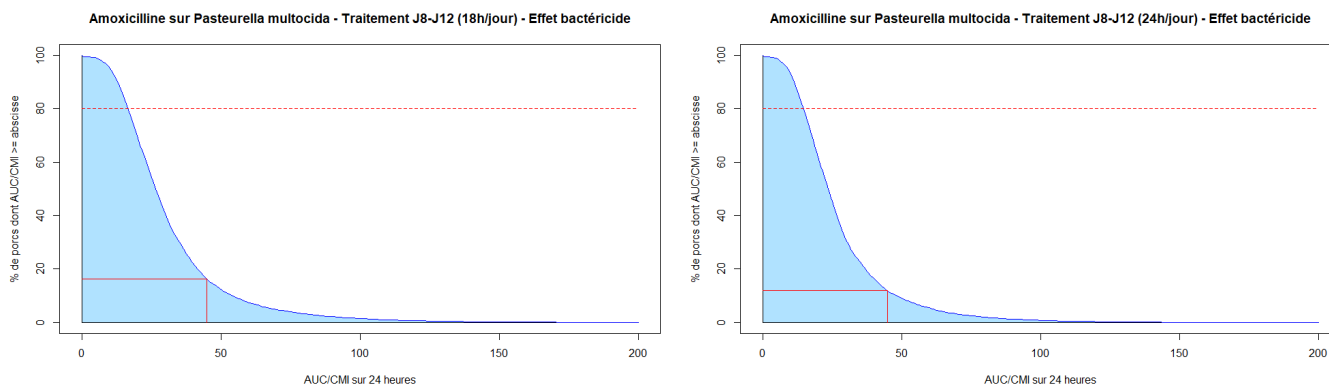
## Amoxicilline contre *Pasteurella multocida*

Objectif : AUC/CMI = 45 heures pour 80% de la population (n = 9500).

### Période 1 (18 et 24 heures de traitement par jour)

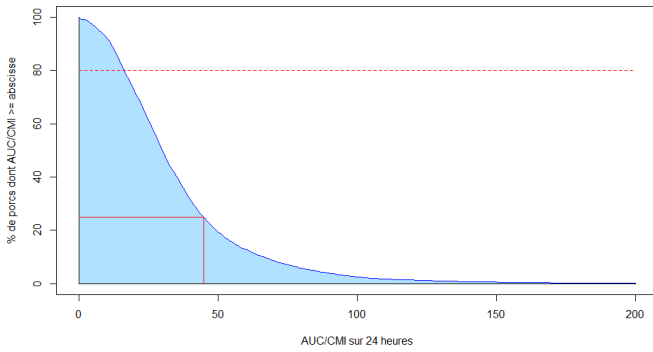


### Période 2 (18 et 24 heures de traitement par jour)

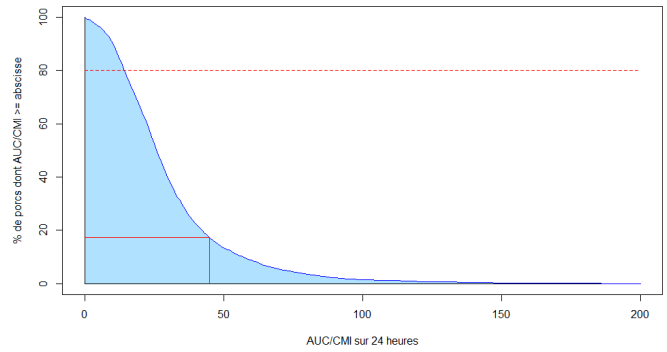


## Période 3 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Amoxicilline sur Pasteurella multocida - Traitement J13-J17 (18h/jour) - Effet bactéricide

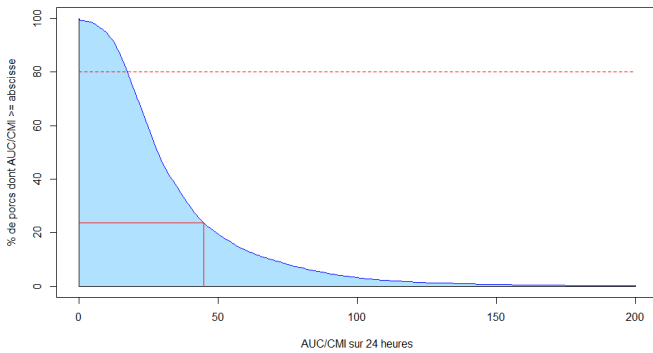


Amoxicilline sur Pasteurella multocida - Traitement J13-J17 (24h/jour) - Effet bactéricide

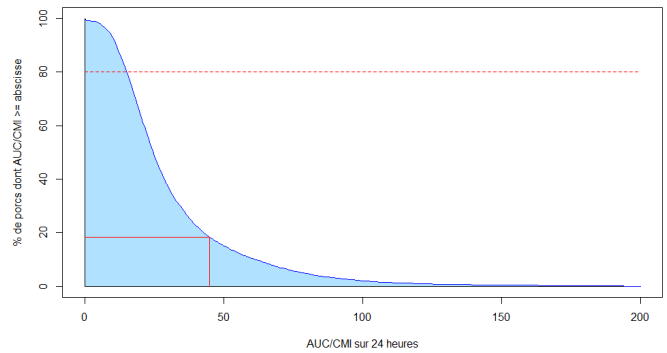


## Période 4 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Amoxicilline sur Pasteurella multocida - Traitement J18-J22 (18h/jour) - Effet bactéricide



Amoxicilline sur Pasteurella multocida - Traitement J18-J22 (24h/jour) - Effet bactéricide

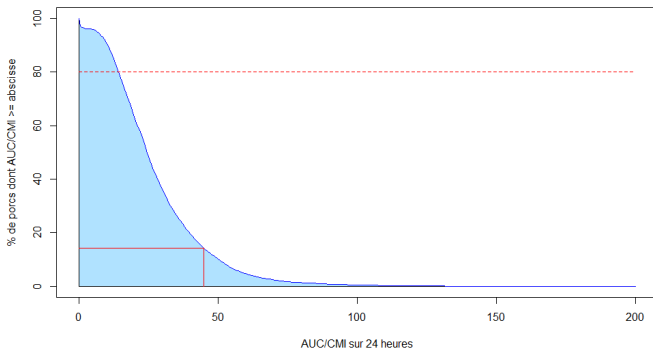


## Amoxicilline contre *Actinobacillus pleuropneumoniae*

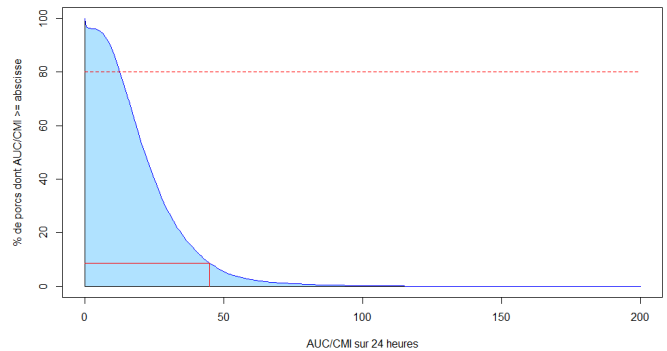
Objectif :  $AUC/CMI = 45$  heures pour 80% de la population (n = 9500).

## Période 1 (18 et 24 heures de traitement par jour)

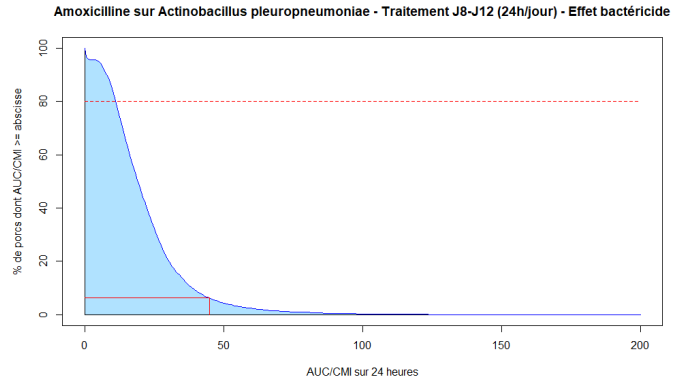
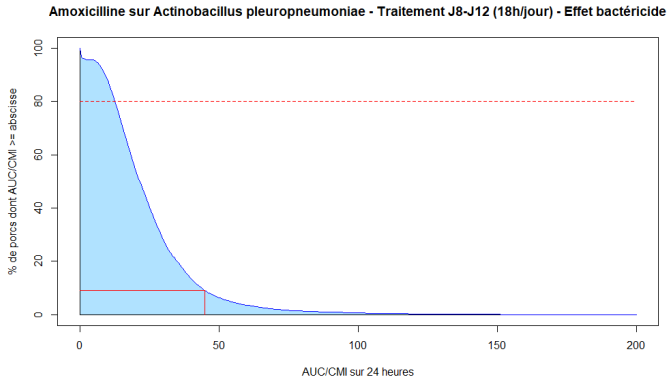
Amoxicilline sur Actinobacillus pleuropneumoniae - Traitement J3-J7 (18h/jour) - Effet bactéricide



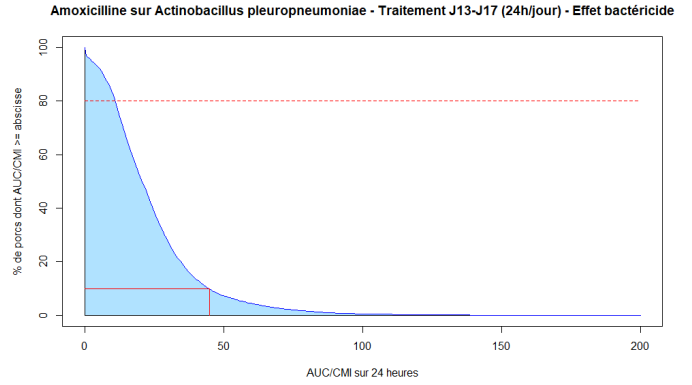
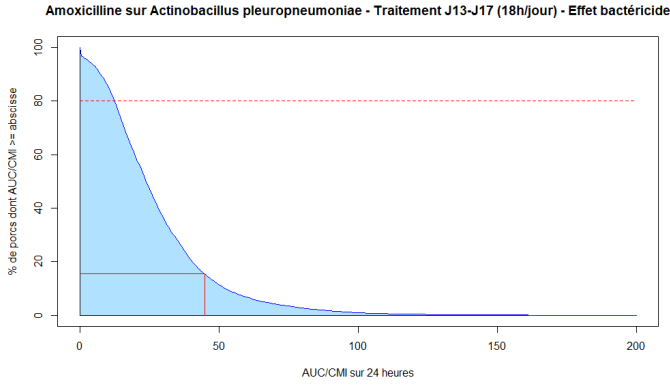
Amoxicilline sur Actinobacillus pleuropneumoniae - Traitement J3-J7 (24h/jour) - Effet bactéricide



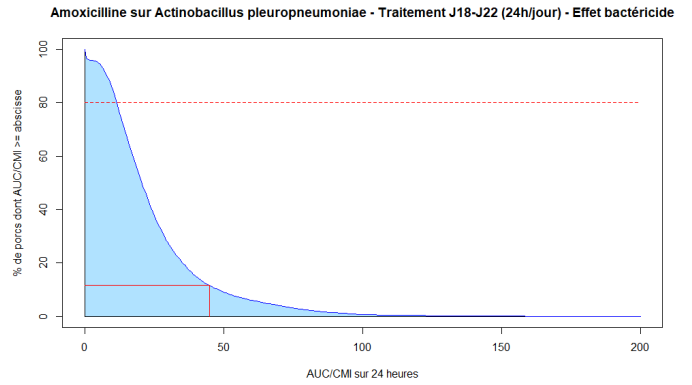
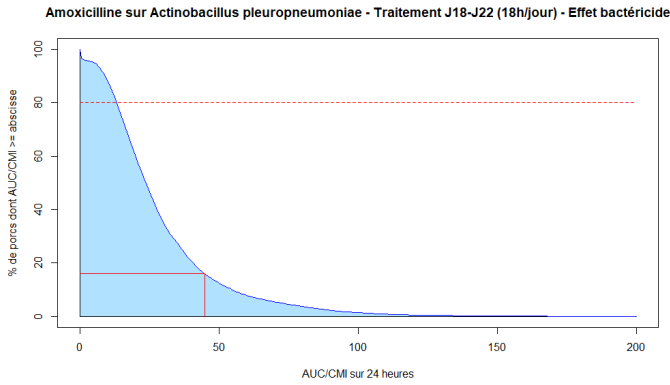
## Période 2 (18 et 24 heures de traitement par jour)



## Période 3 (18 et 24 heures de traitement par jour)



## Période 4 (18 et 24 heures de traitement par jour)

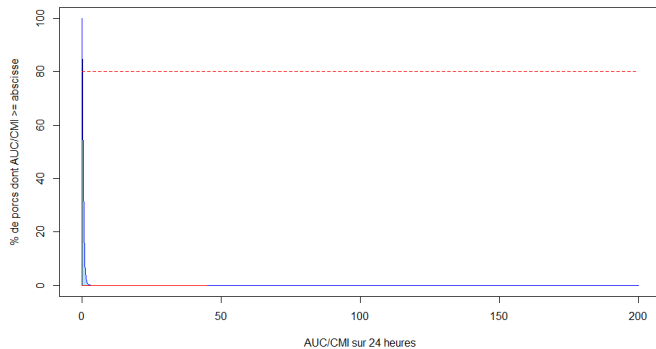


# **Amoxicilline contre *Bordetella bronchiseptica***

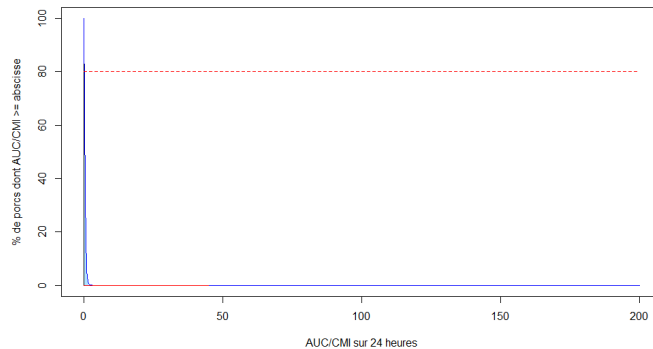
Objectif : AUC/CMI = 45 heures pour 80% de la population (n = 9500).

## **Période 1 (18 et 24 heures de traitement par jour)**

Amoxicilline sur *Bordetella bronchiseptica* - Traitement J3-J7 (18h/jour) - Effet bactéricide

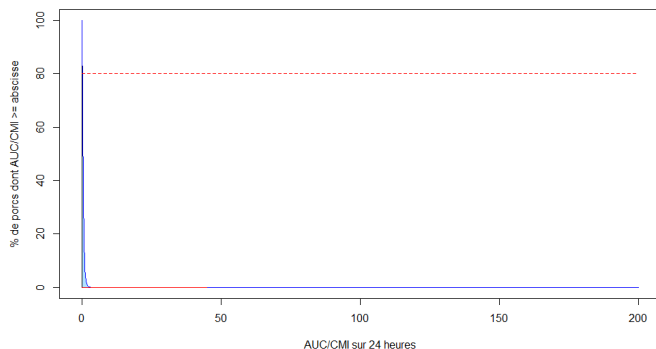


Amoxicilline sur *Bordetella bronchiseptica* - Traitement J3-J7 (24h/jour) - Effet bactéricide

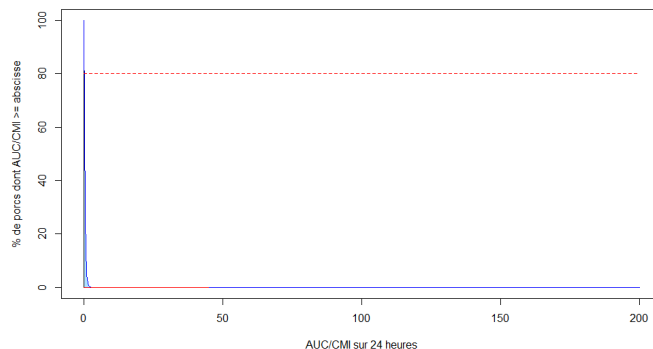


## **Période 2 (18 et 24 heures de traitement par jour)**

Amoxicilline sur *Bordetella bronchiseptica* - Traitement J8-J12 (18h/jour) - Effet bactéricide

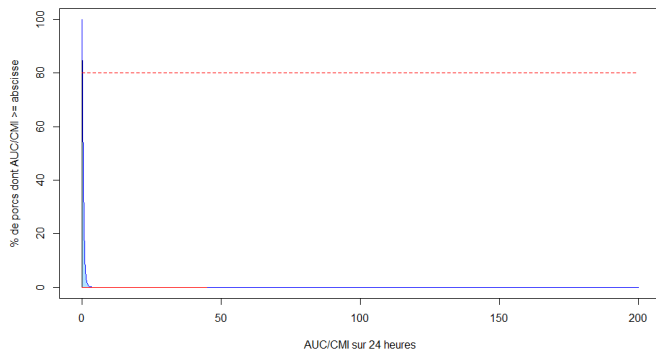


Amoxicilline sur *Bordetella bronchiseptica* - Traitement J8-J12 (24h/jour) - Effet bactéricide

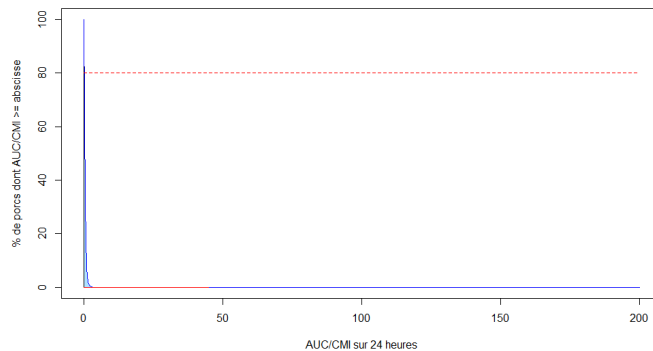


## **Période 3 (18 et 24 heures de traitement par jour)**

Amoxicilline sur *Bordetella bronchiseptica* - Traitement J13-J17 (18h/jour) - Effet bactéricide



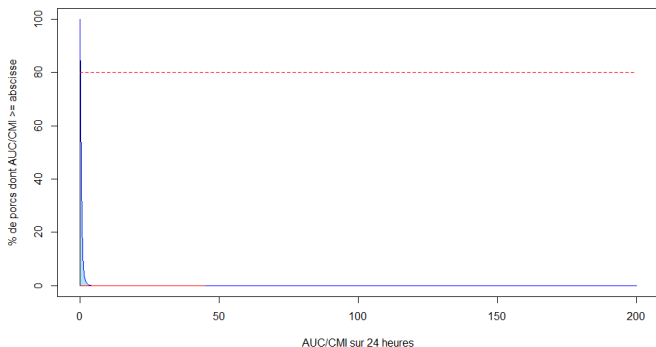
Amoxicilline sur *Bordetella bronchiseptica* - Traitement J13-J17 (24h/jour) - Effet bactéricide



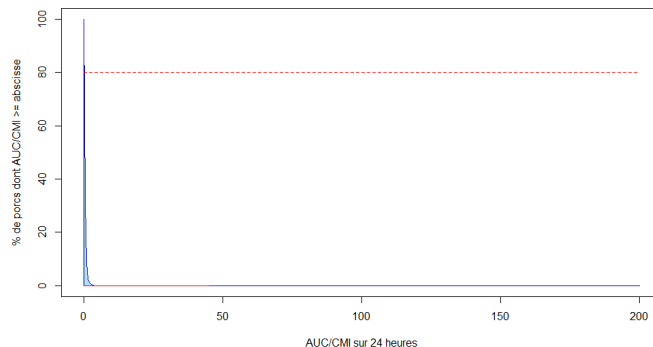


## Période 4 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Amoxicilline sur *Bordetella bronchiseptica* - Traitement J18-J22 (18h/jour) - Effet bactéricide



Amoxicilline sur *Bordetella bronchiseptica* - Traitement J18-J22 (24h/jour) - Effet bactéricide

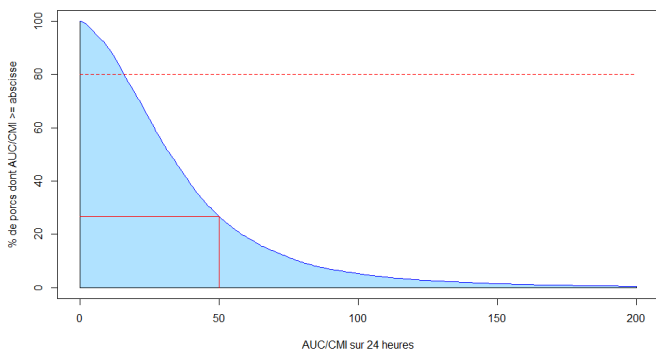


## Doxycycline contre *Pasteurella multocida*

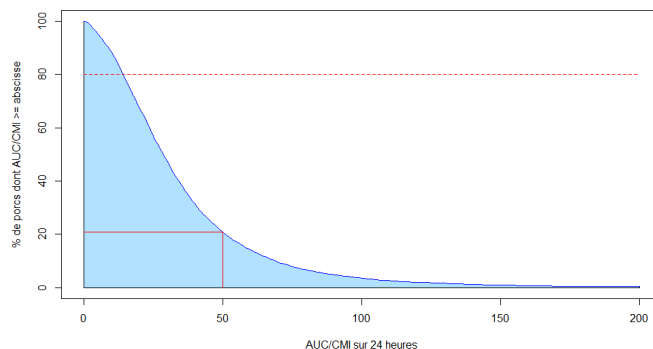
Objectif : AUC/CMI = 50 heures pour 80% de la population (n = 9500).

## Période 1 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Doxycycline sur *Pasteurella multocida* - Traitement J3-J7 (18h/jour) - Effet bactéricide

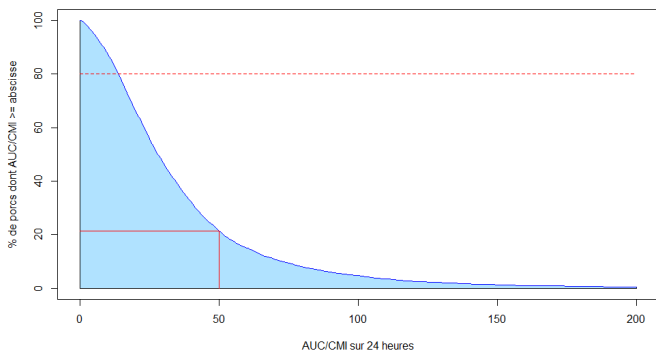


Doxycycline sur *Pasteurella multocida* - Traitement J3-J7 (24h/jour) - Effet bactéricide

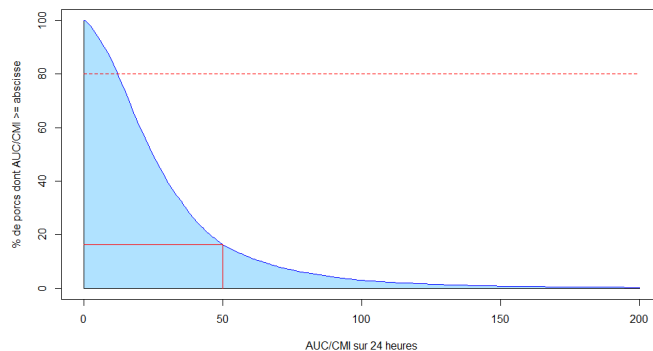


## Période 2 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Doxycycline sur *Pasteurella multocida* - Traitement J8-J12 (18h/jour) - Effet bactéricide

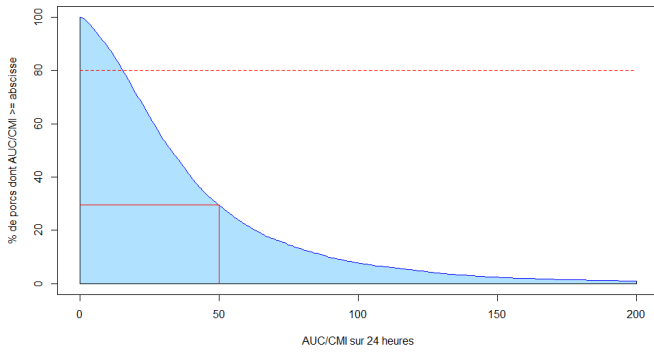


Doxycycline sur *Pasteurella multocida* - Traitement J8-J12 (24h/jour) - Effet bactéricide

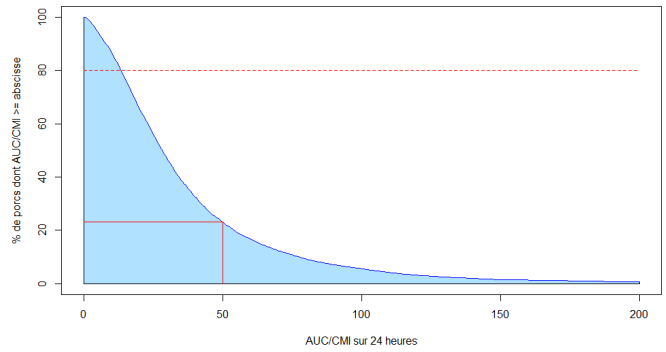


## Période 3 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Doxycycline sur *Pasteurella multocida* - Traitement J13-J17 (18h/jour) - Effet bactéricide

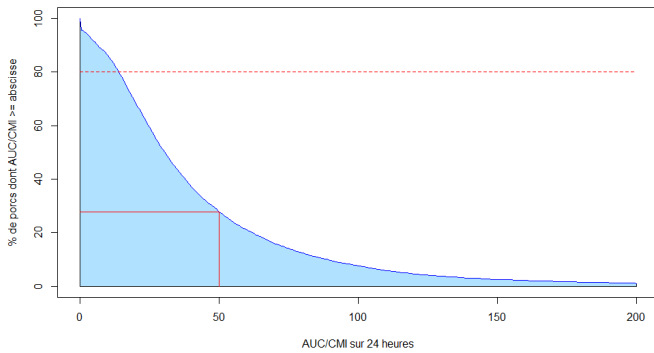


Doxycycline sur *Pasteurella multocida* - Traitement J13-J17 (24h/jour) - Effet bactéricide

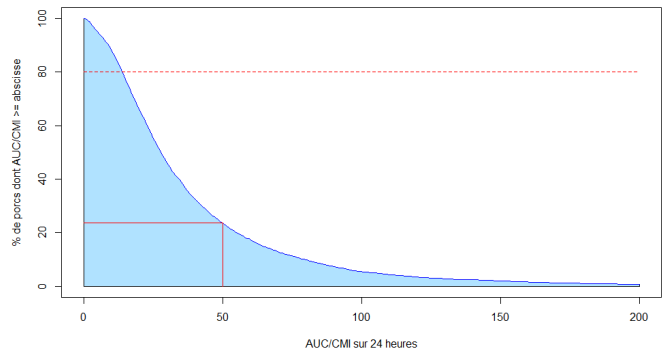


## Période 4 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Doxycycline sur *Pasteurella multocida* - Traitement J18-J22 (18h/jour) - Effet bactéricide



Doxycycline sur *Pasteurella multocida* - Traitement J18-J22 (24h/jour) - Effet bactéricide

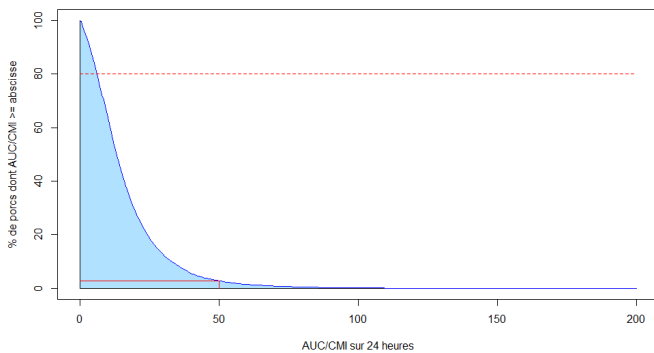


## Doxycycline contre *Actinobacillus pleuropneumoniae*

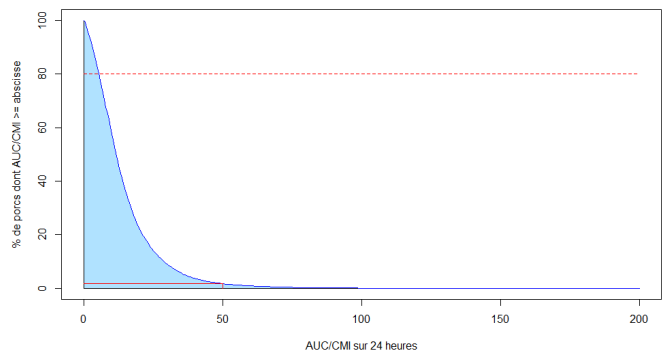
Objectif : AUC/CMI = 50 heures pour 80% de la population (n = 9500).

## Période 1 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Doxycycline sur *Actinobacillus pleuropneumoniae* - Traitement J3-J7 (18h/jour) - Effet bactéricide

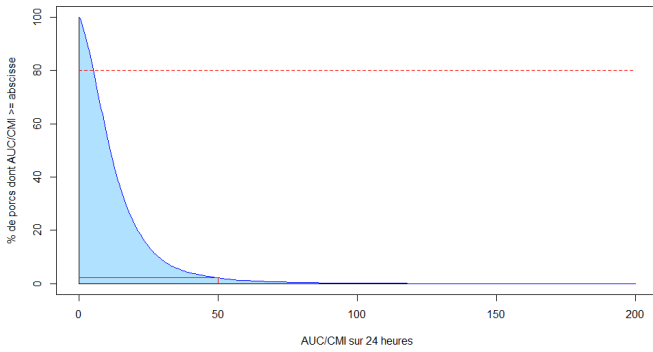


Doxycycline sur *Actinobacillus pleuropneumoniae* - Traitement J3-J7 (24h/jour) - Effet bactéricide

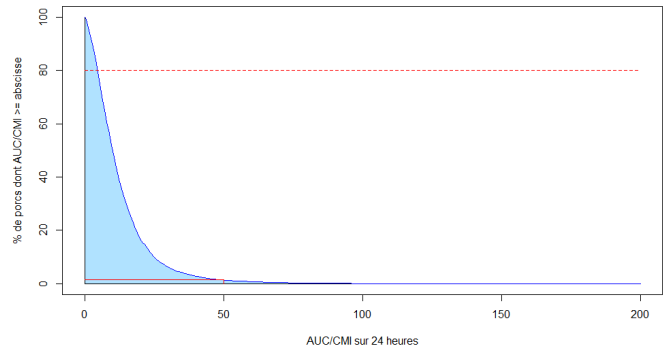


## Période 2 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Doxycycline sur *Actinobacillus pleuropneumoniae* - Traitement J8-J12 (18h/jour) - Effet bactéricide

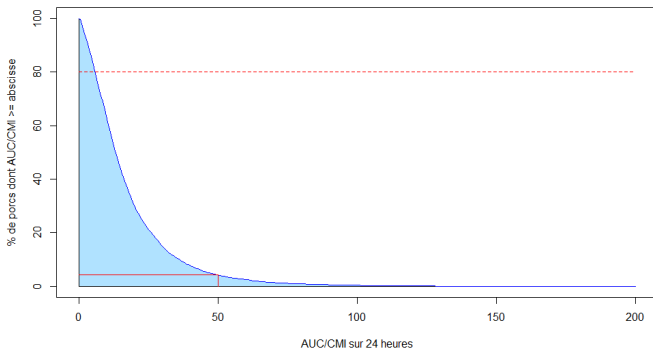


Doxycycline sur *Actinobacillus pleuropneumoniae* - Traitement J8-J12 (24h/jour) - Effet bactéricide

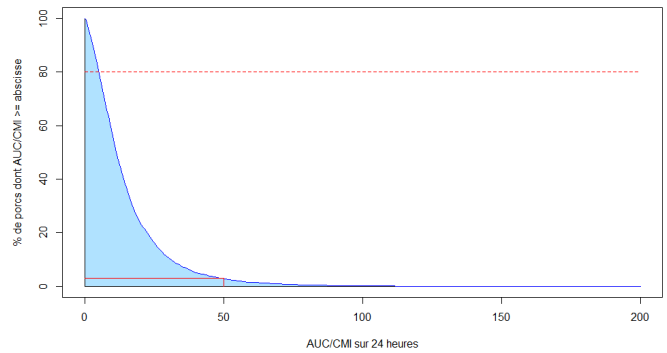


## Période 3 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Doxycycline sur *Actinobacillus pleuropneumoniae* - Traitement J13-J17 (18h/jour) - Effet bactéricide

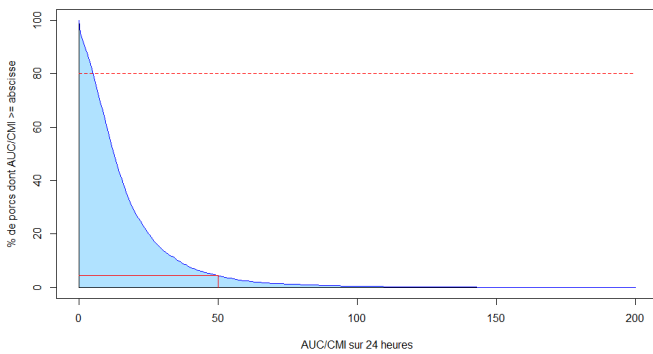


Doxycycline sur *Actinobacillus pleuropneumoniae* - Traitement J13-J17 (24h/jour) - Effet bactéricide

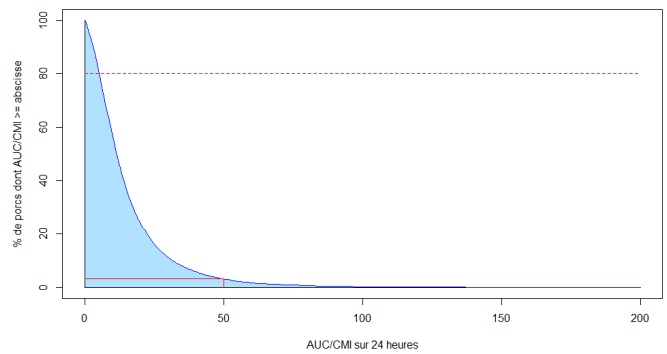


## Période 4 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Doxycycline sur *Actinobacillus pleuropneumoniae* - Traitement J18-J22 (18h/jour) - Effet bactéricide



Doxycycline sur *Actinobacillus pleuropneumoniae* - Traitement J18-J22 (24h/jour) - Effet bactéricide



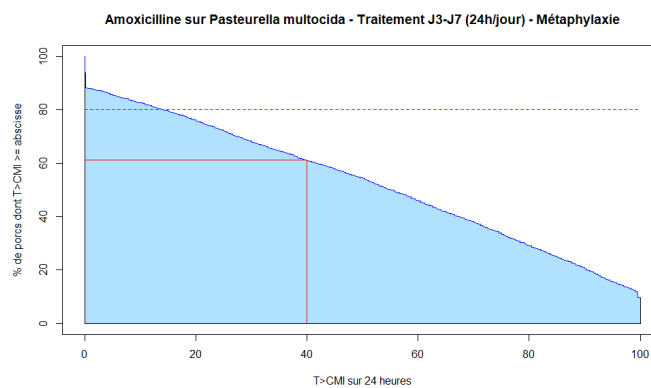
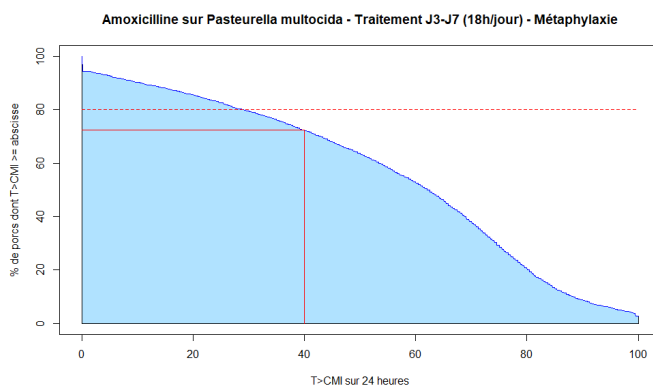


# ANNEXE D : GRAPHIQUES DES T > CMI POUR LE SCÉNARIO 1 (MÉTAPHYLAXIE)

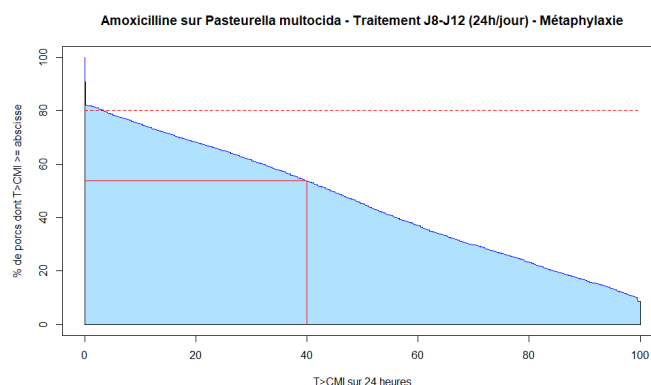
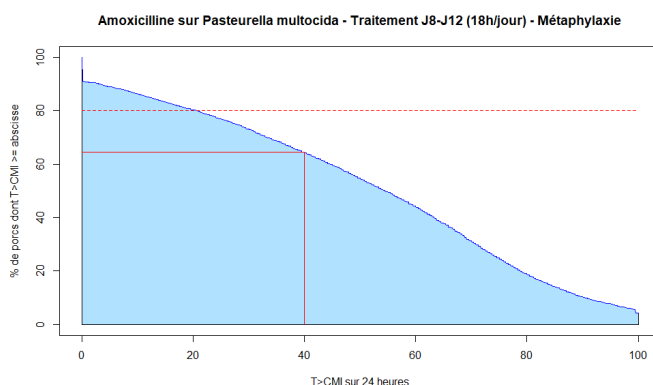
## Amoxicilline contre *Pasteurella multocida*

Objectif : T > CMI = 40% du temps (sur 24 heures) pour 80% de la population (n = 9500).

### Période 1 (18 et 24 heures de traitement par jour)

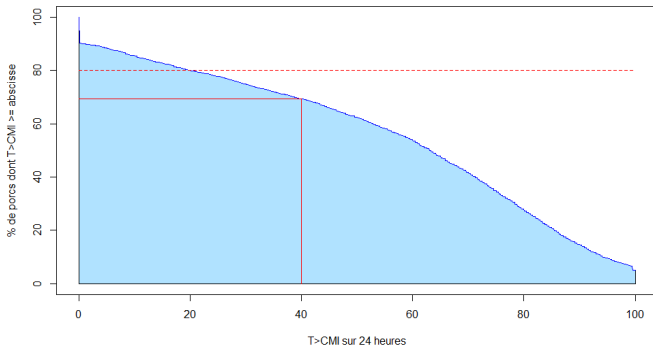


### Période 2 (18 et 24 heures de traitement par jour)

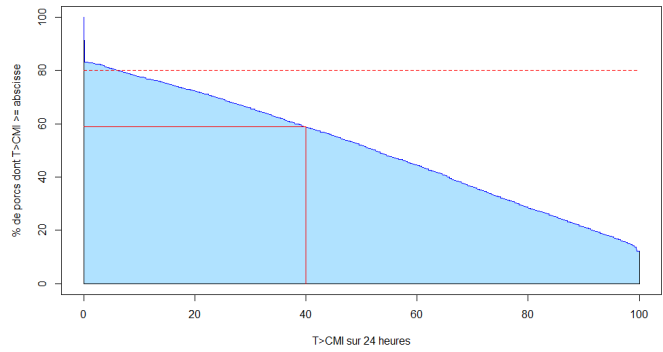


## Période 3 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Amoxicilline sur Pasteurella multocida - Traitement J13-J17 (18h/jour) - Métaphylaxie

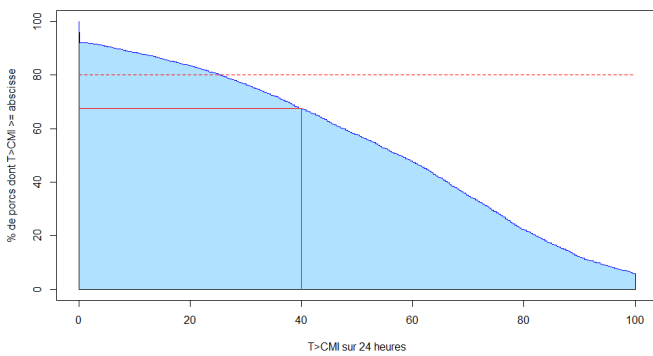


Amoxicilline sur Pasteurella multocida - Traitement J13-J17 (24h/jour) - Métaphylaxie

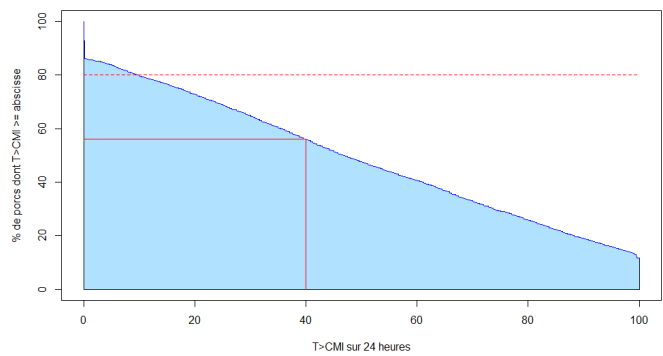


## Période 4 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Amoxicilline sur Pasteurella multocida - Traitement J18-J22 (18h/jour) - Métaphylaxie



Amoxicilline sur Pasteurella multocida - Traitement J18-J22 (24h/jour) - Métaphylaxie

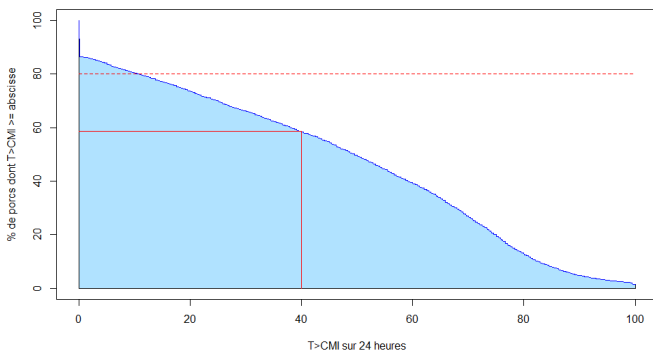


## Amoxicilline contre *Actinobacillus pleuropneumoniae*

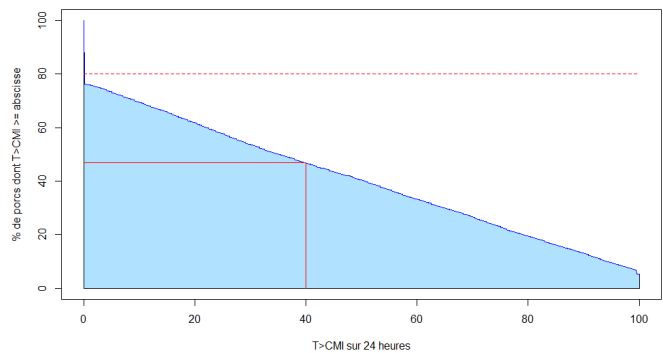
Objectif :  $T > CMI = 40\%$  du temps (sur 24 heures) pour 80% de la population ( $n = 9500$ ).

## Période 1 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Amoxicilline sur Actinobacillus pleuropneumoniae - Traitement J3-J7 (18h/jour) - Métaphylaxie

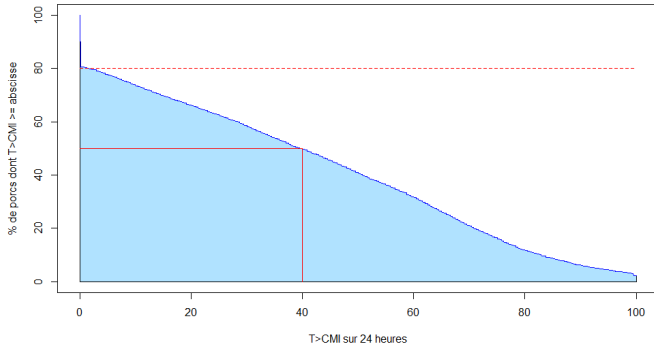


Amoxicilline sur Actinobacillus pleuropneumoniae - Traitement J3-J7 (24h/jour) - Métaphylaxie

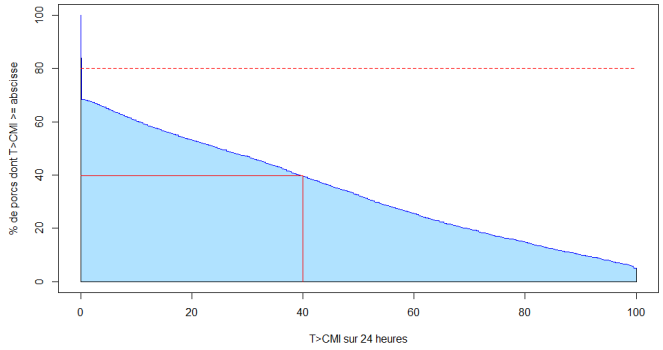


## Période 2 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Amoxicilline sur *Actinobacillus pleuropneumoniae* - Traitement J8-J12 (18h/jour) - Métaphylaxie

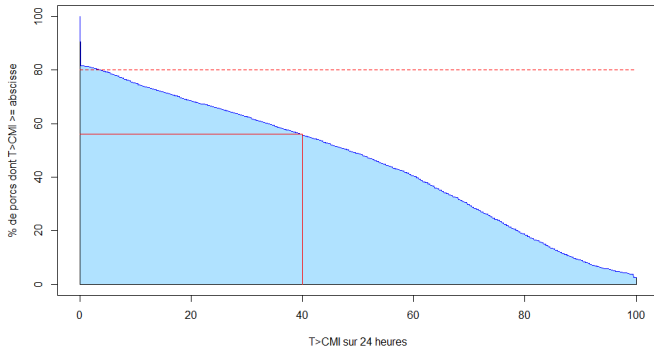


Amoxicilline sur *Actinobacillus pleuropneumoniae* - Traitement J8-J12 (24h/jour) - Métaphylaxie

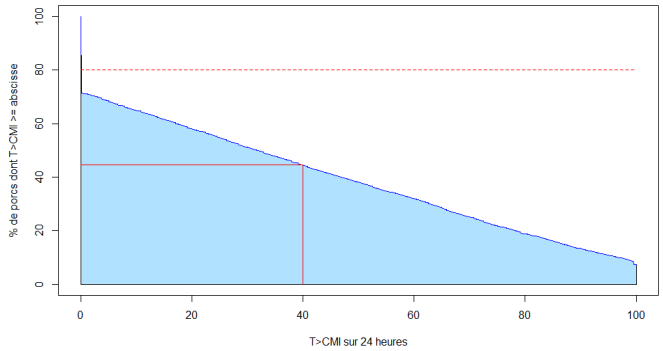


## Période 3 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Amoxicilline sur *Actinobacillus pleuropneumoniae* - Traitement J13-J17 (18h/jour) - Métaphylaxie

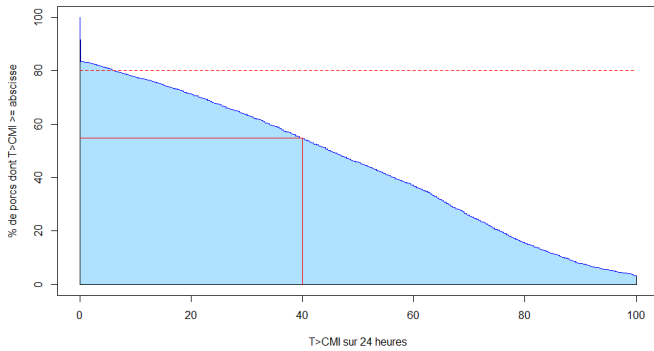


Amoxicilline sur *Actinobacillus pleuropneumoniae* - Traitement J13-J17 (24h/jour) - Métaphylaxie

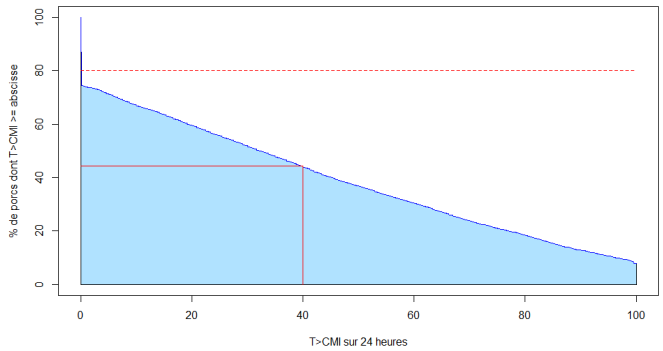


## Période 4 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Amoxicilline sur *Actinobacillus pleuropneumoniae* - Traitement J18-J22 (18h/jour) - Métaphylaxie



Amoxicilline sur *Actinobacillus pleuropneumoniae* - Traitement J18-J22 (24h/jour) - Métaphylaxie

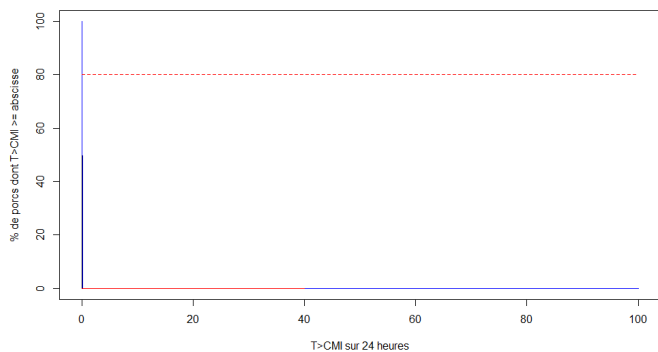


# Amoxicilline contre *Bordetella bronchiseptica*

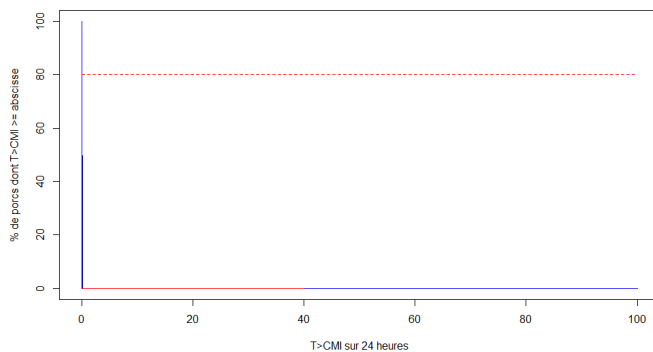
Objectif :  $T > \text{CMI} = 40\%$  du temps (sur 24 heures) pour 80% de la population (n = 9500).

## Période 1 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Amoxicilline sur *Bordetella bronchiseptica* - Traitement J3-J7 (18h/jour) - Métaphylaxie

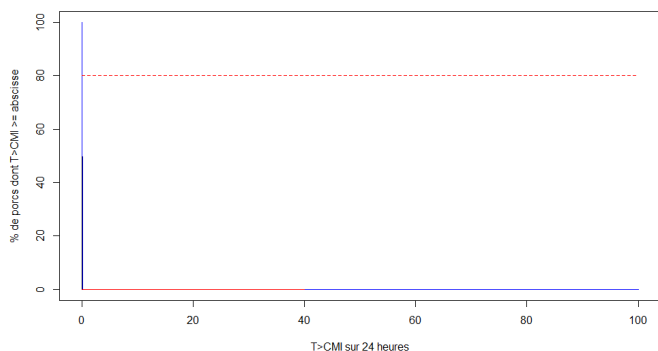


Amoxicilline sur *Bordetella bronchiseptica* - Traitement J3-J7 (24h/jour) - Métaphylaxie

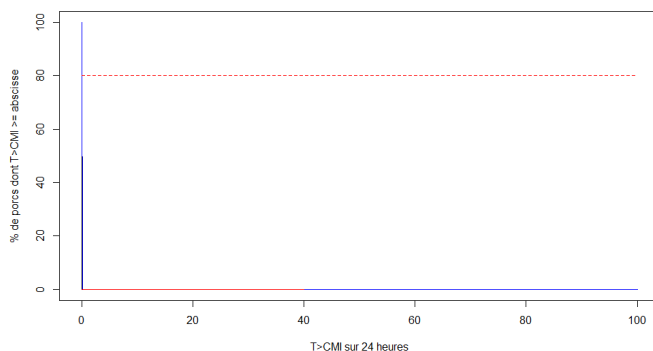


## Période 2 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Amoxicilline sur *Bordetella bronchiseptica* - Traitement J8-J12 (18h/jour) - Métaphylaxie

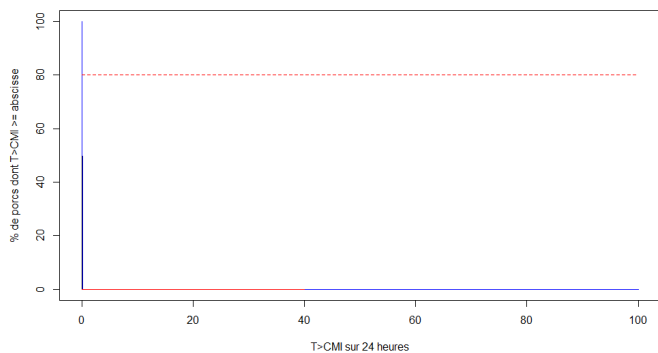


Amoxicilline sur *Bordetella bronchiseptica* - Traitement J8-J12 (24h/jour) - Métaphylaxie

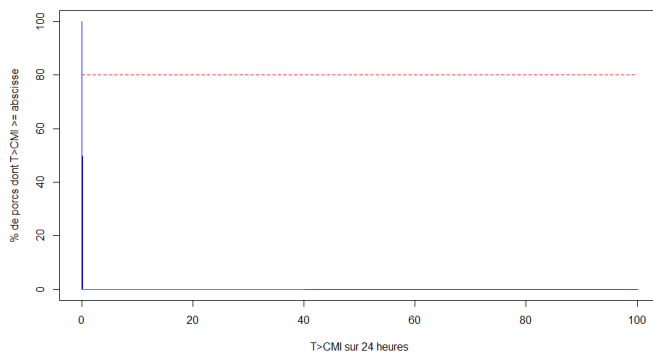


## Période 3 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Amoxicilline sur *Bordetella bronchiseptica* - Traitement J13-J17 (18h/jour) - Métaphylaxie



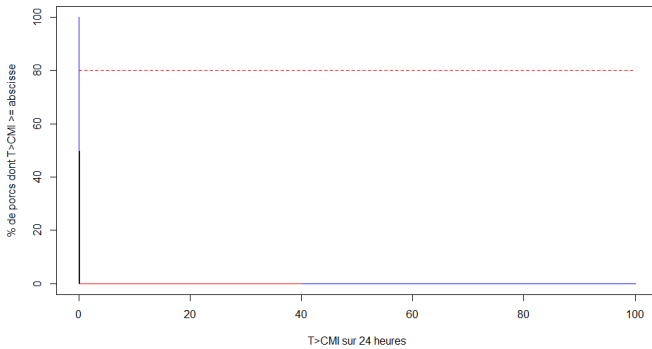
Amoxicilline sur *Bordetella bronchiseptica* - Traitement J13-J17 (24h/jour) - Métaphylaxie



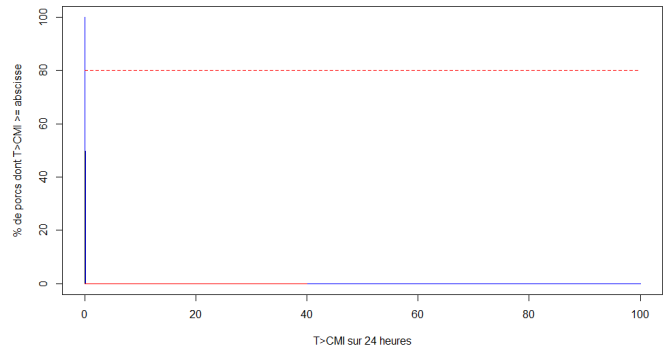


## Période 4 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Amoxicilline sur Bordetella bronchiseptica - Traitement J18-J22 (18h/jour) - Métaphylaxie



Amoxicilline sur Bordetella bronchiseptica - Traitement J18-J22 (24h/jour) - Métaphylaxie

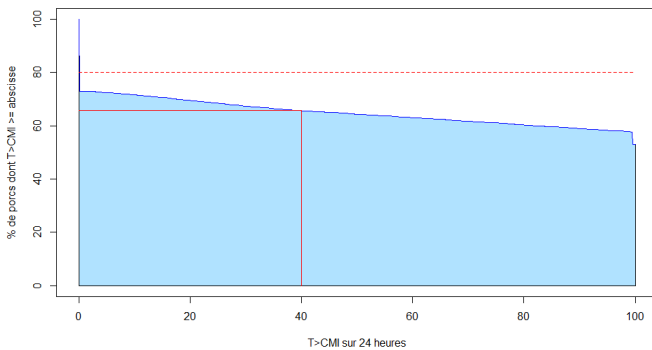


## Doxycycline contre *Pasteurella multocida*

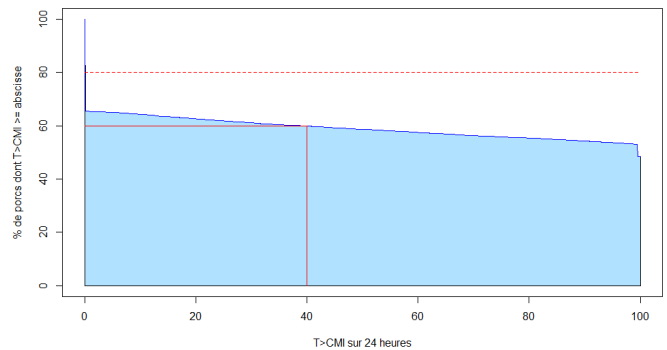
Objectif :  $T > CMI = 40\%$  du temps (sur 24 heures) pour 80% de la population ( $n = 9500$ ).

## Période 1 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Doxycycline sur Pasteurella multocida - Traitement J3-J7 (18h/jour) - Métaphylaxie

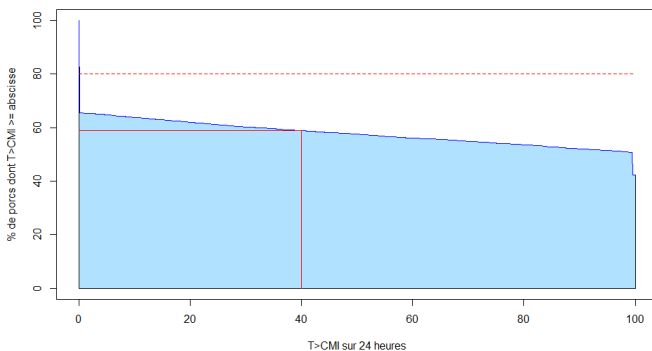


Doxycycline sur Pasteurella multocida - Traitement J3-J7 (24h/jour) - Métaphylaxie

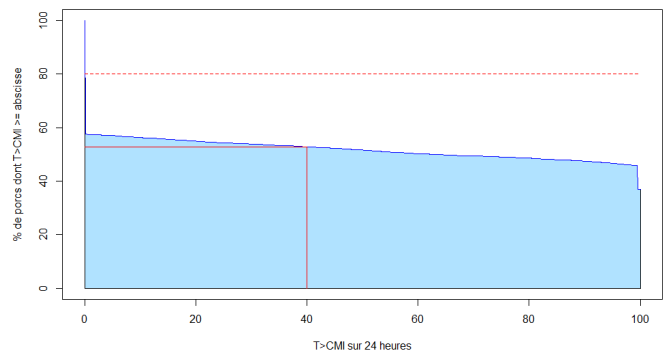


## Période 2 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Doxycycline sur Pasteurella multocida - Traitement J8-J12 (18h/jour) - Métaphylaxie

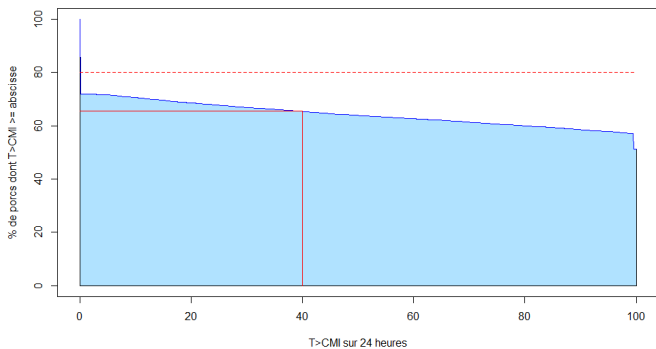


Doxycycline sur Pasteurella multocida - Traitement J8-J12 (24h/jour) - Métaphylaxie

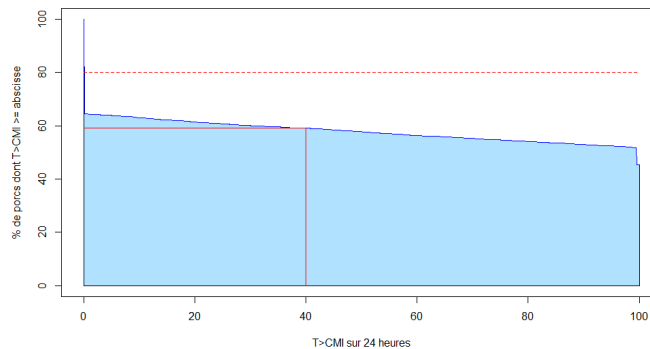


## Période 3 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Doxycycline sur *Pasteurella multocida* - Traitement J13-J17 (18h/jour) - Métaphylaxie

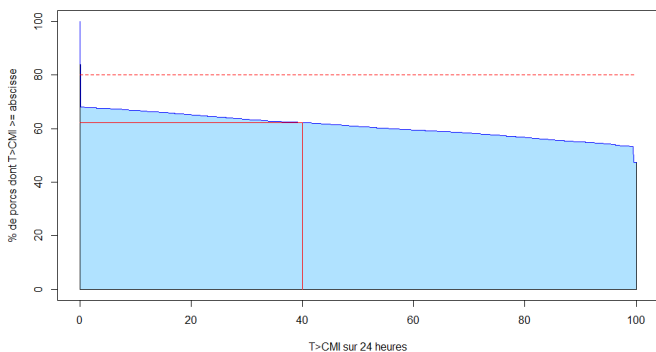


Doxycycline sur *Pasteurella multocida* - Traitement J13-J17 (24h/jour) - Métaphylaxie

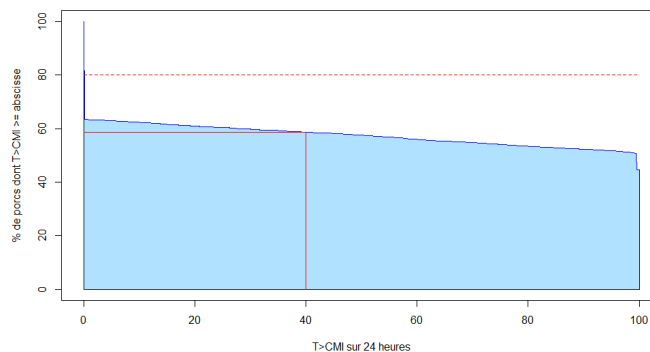


## Période 4 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Doxycycline sur *Pasteurella multocida* - Traitement J18-J22 (18h/jour) - Métaphylaxie



Doxycycline sur *Pasteurella multocida* - Traitement J18-J22 (24h/jour) - Métaphylaxie

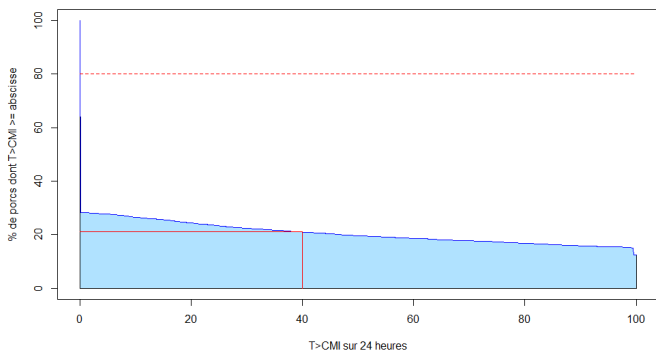


## Doxycycline contre *Actinobacillus pleuropneumoniae*

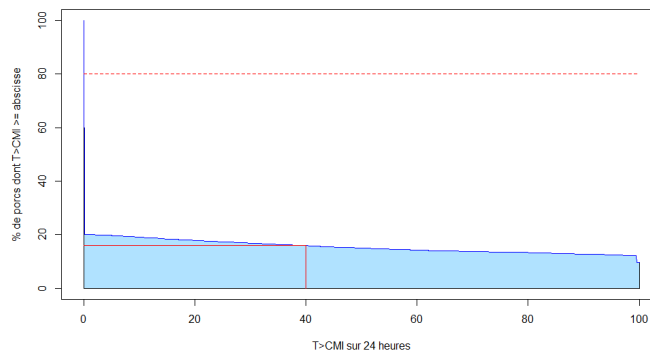
Objectif :  $T > CMI = 40\%$  du temps (sur 24 heures) pour 80% de la population ( $n = 9500$ ).

## Période 1 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Doxycycline sur *Actinobacillus pleuropneumoniae* - Traitement J3-J7 (18h/jour) - Métaphylaxie

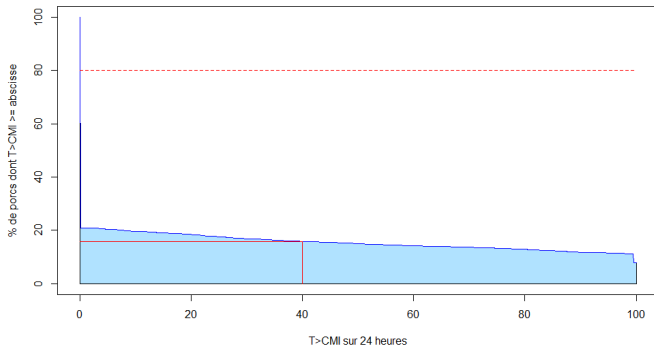


Doxycycline sur *Actinobacillus pleuropneumoniae* - Traitement J3-J7 (24h/jour) - Métaphylaxie

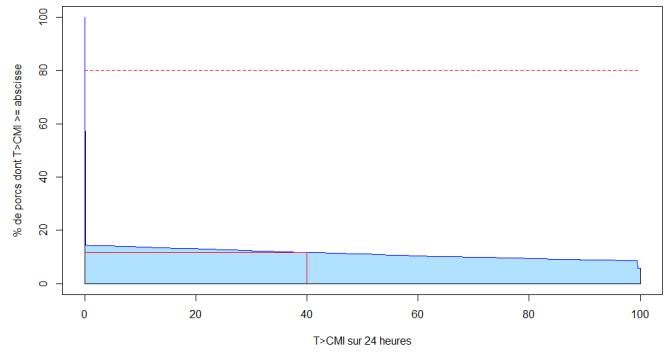


## Période 2 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Doxycycline sur Actinobacillus pleuropneumoniae - Traitement J8-J12 (18h/jour) - Métaphylaxie

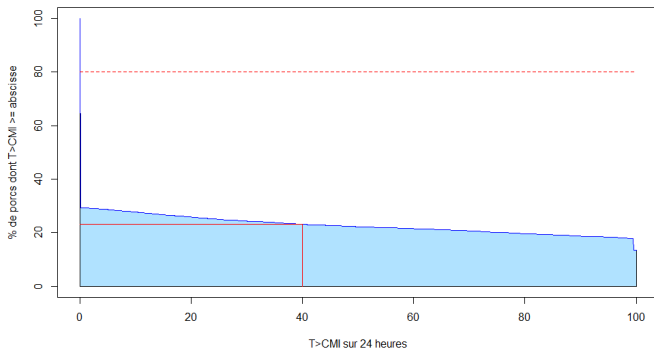


Doxycycline sur Actinobacillus pleuropneumoniae - Traitement J8-J12 (24h/jour) - Métaphylaxie

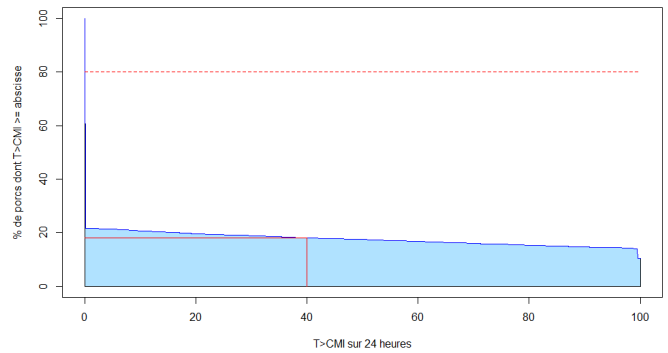


## Période 3 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Doxycycline sur Actinobacillus pleuropneumoniae - Traitement J13-J17 (18h/jour) - Métaphylaxie

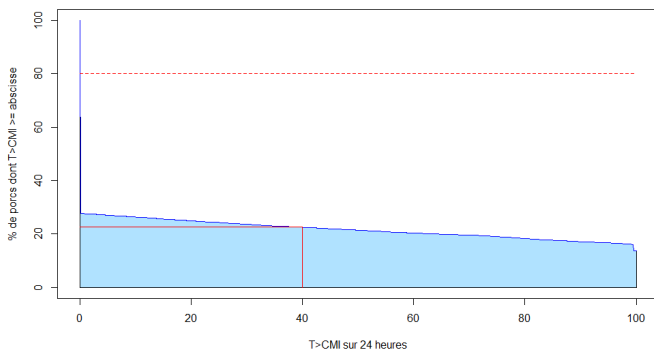


Doxycycline sur Actinobacillus pleuropneumoniae - Traitement J13-J17 (24h/jour) - Métaphylaxie

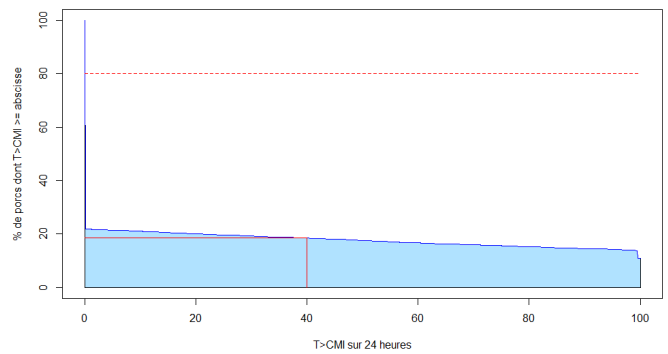


## Période 4 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Doxycycline sur Actinobacillus pleuropneumoniae - Traitement J18-J22 (18h/jour) - Métaphylaxie



Doxycycline sur Actinobacillus pleuropneumoniae - Traitement J18-J22 (24h/jour) - Métaphylaxie



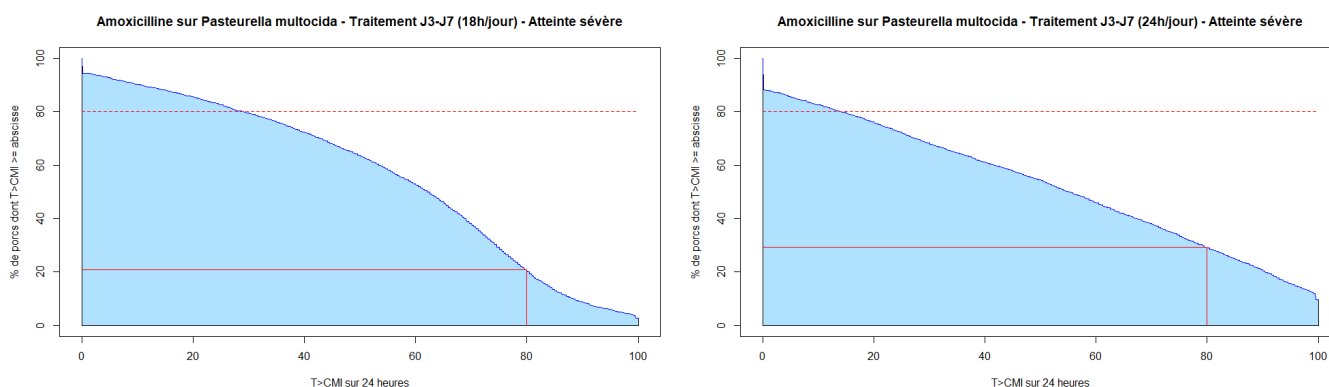


# ANNEXE E : GRAPHIQUES DES T>CMI POUR LE SCÉNARIO 2 (ATTEINTE SÉVÈRE)

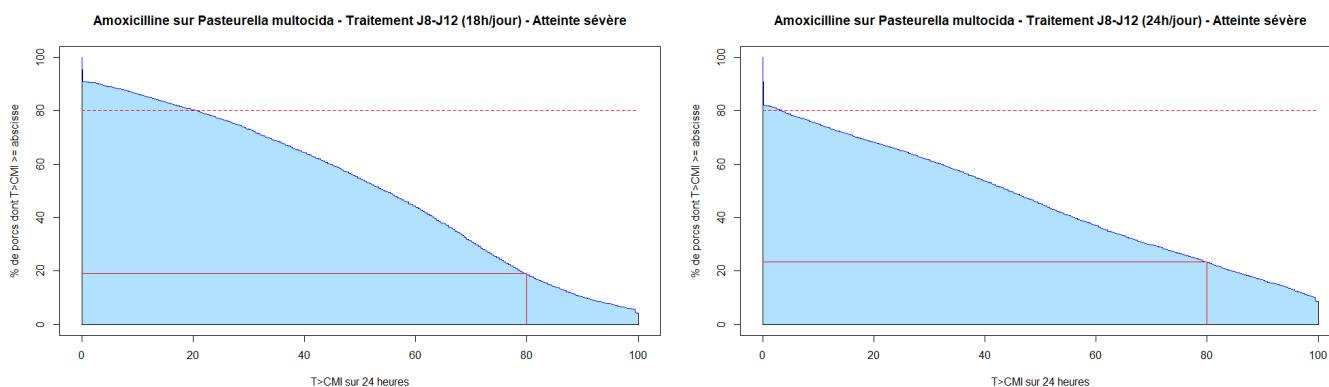
## Amoxicilline contre *Pasteurella multocida*

Objectif : T>CMI = 80% du temps (sur 24 heures) pour 80% de la population (n = 9500).

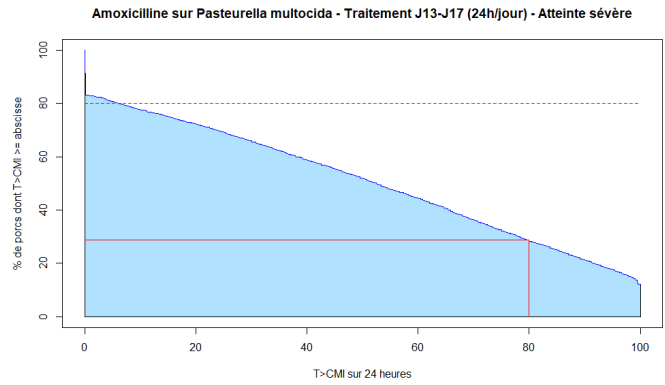
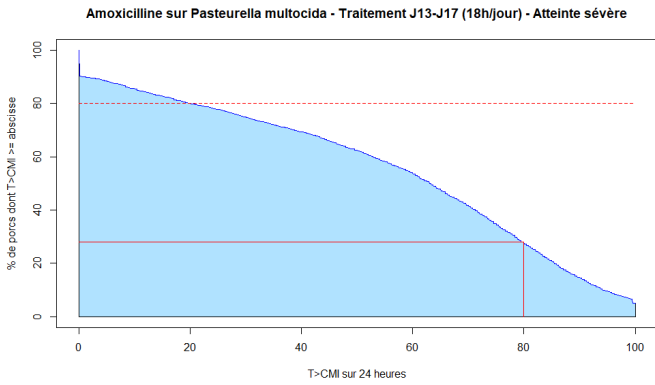
### Période 1 (18 et 24 heures de traitement par jour)



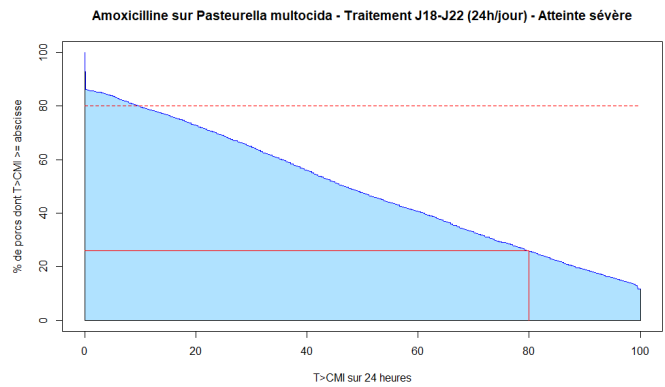
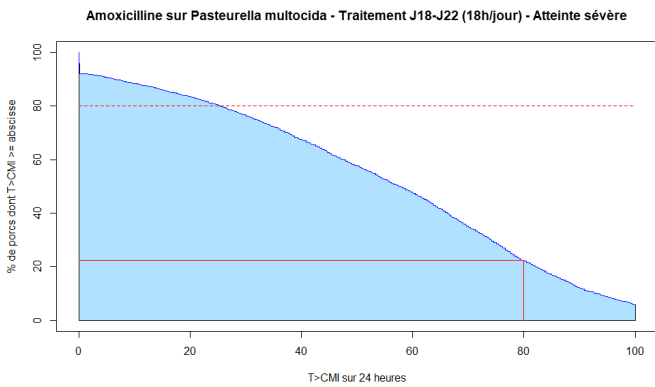
### Période 2 (18 et 24 heures de traitement par jour)



## Période 3 (18 et 24 heures de traitement par jour)



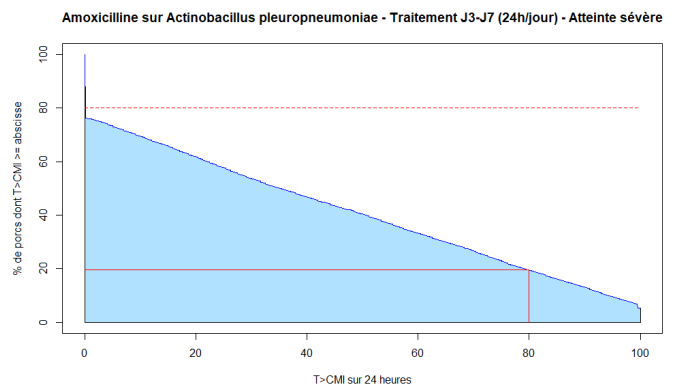
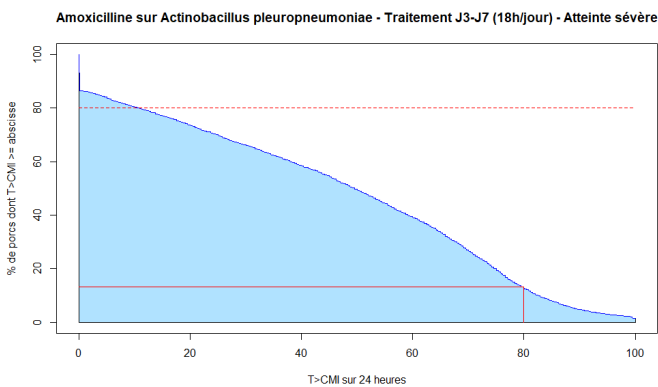
## Période 4 (18 et 24 heures de traitement par jour)



## Amoxicilline contre *Actinobacillus pleuropneumoniae*

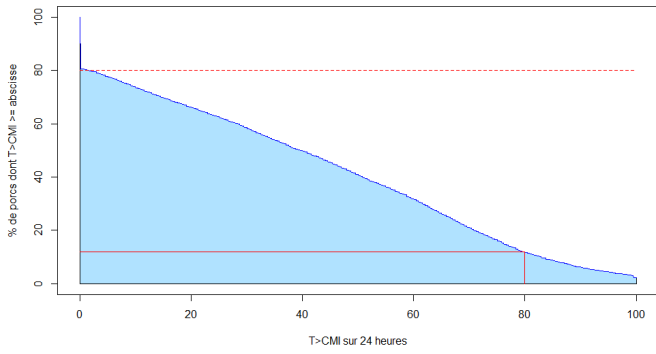
Objectif :  $T > CMI = 80\%$  du temps (sur 24 heures) pour 80% de la population ( $n = 9500$ ).

## Période 1 (18 et 24 heures de traitement par jour)

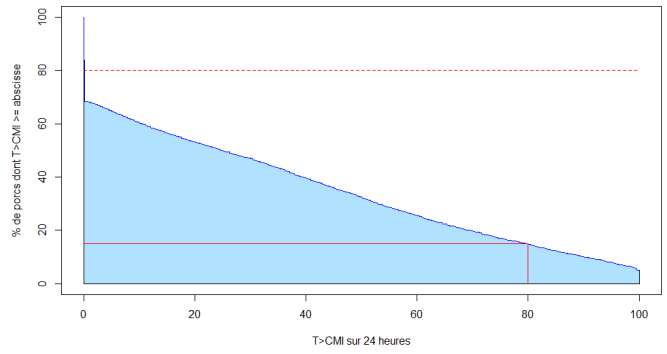


## Période 2 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Amoxicilline sur *Actinobacillus pleuropneumoniae* - Traitement J8-J12 (18h/jour) - Atteinte sévère

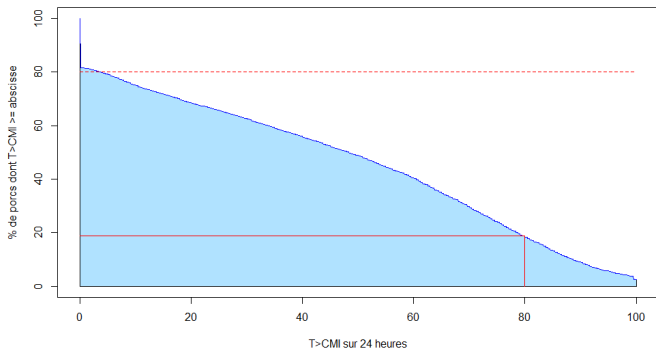


Amoxicilline sur *Actinobacillus pleuropneumoniae* - Traitement J8-J12 (24h/jour) - Atteinte sévère

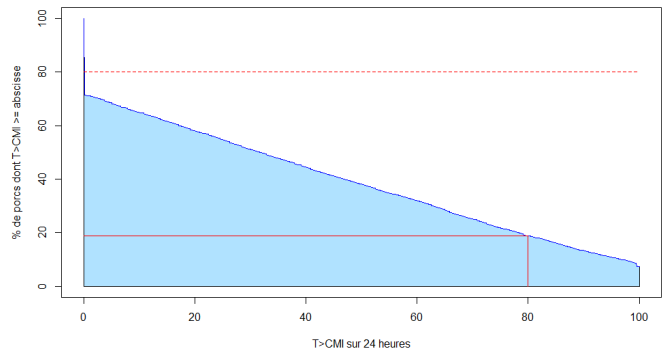


## Période 3 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Amoxicilline sur *Actinobacillus pleuropneumoniae* - Traitement J13-J17 (18h/jour) - Atteinte sévère

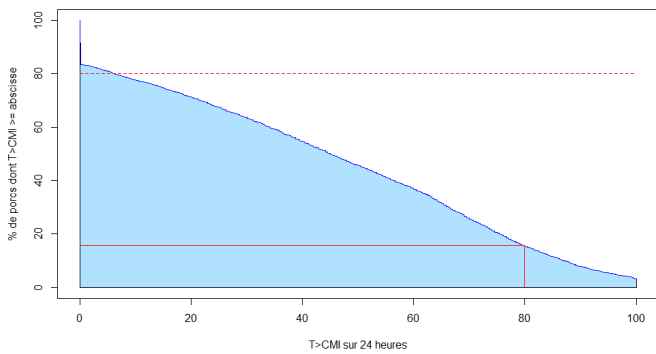


Amoxicilline sur *Actinobacillus pleuropneumoniae* - Traitement J13-J17 (24h/jour) - Atteinte sévère

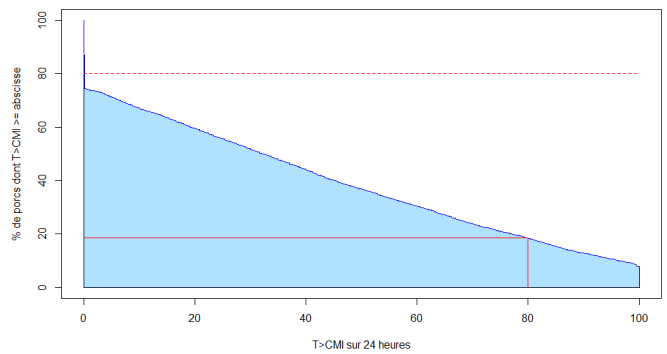


## Période 4 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Amoxicilline sur *Actinobacillus pleuropneumoniae* - Traitement J18-J22 (18h/jour) - Atteinte sévère



Amoxicilline sur *Actinobacillus pleuropneumoniae* - Traitement J18-J22 (24h/jour) - Atteinte sévère

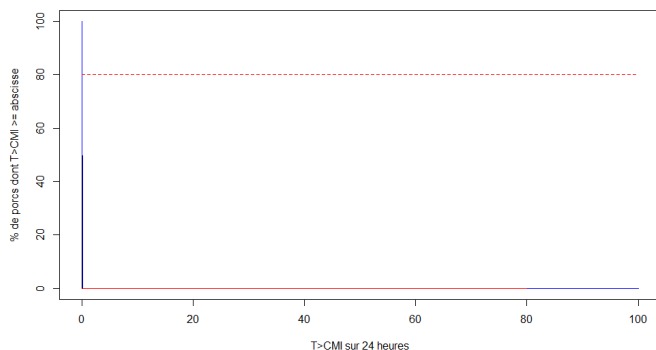


# Amoxicilline contre *Bordetella bronchiseptica*

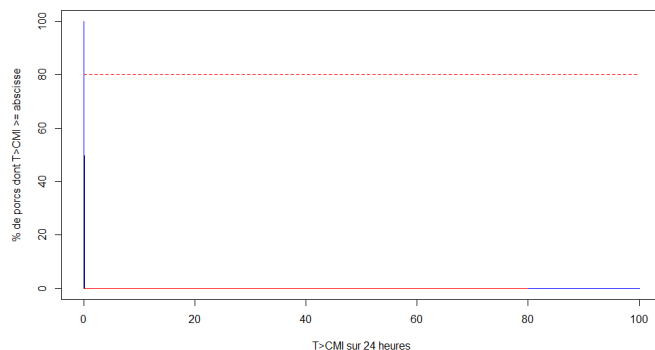
Objectif :  $T > CMI = 80\%$  du temps (sur 24 heures) pour 80% de la population ( $n = 9500$ ).

## Période 1 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Amoxicilline sur *Bordetella bronchiseptica* - Traitement J3-J7 (18h/jour) - Atteinte sévère

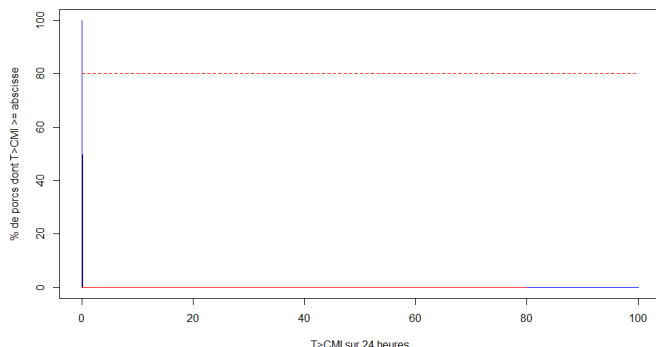


Amoxicilline sur *Bordetella bronchiseptica* - Traitement J3-J7 (24h/jour) - Atteinte sévère

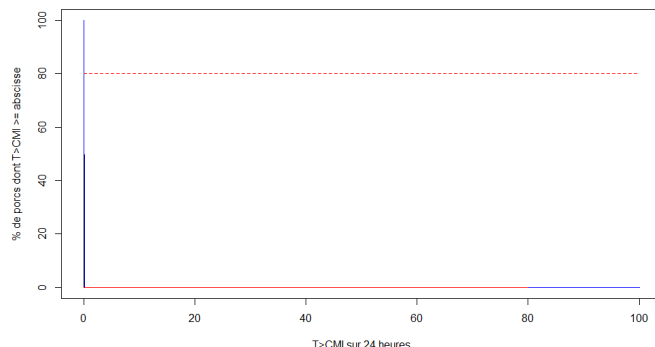


## Période 2 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Amoxicilline sur *Bordetella bronchiseptica* - Traitement J8-J12 (18h/jour) - Atteinte sévère

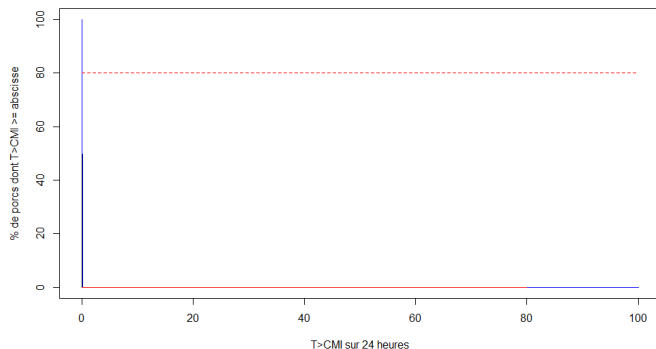


Amoxicilline sur *Bordetella bronchiseptica* - Traitement J8-J12 (24h/jour) - Atteinte sévère

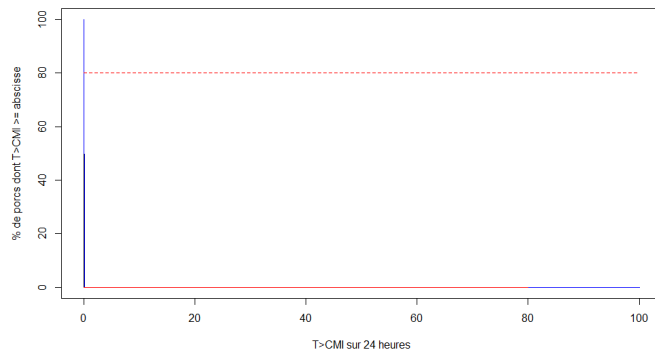


## Période 3 (18 et 24 heures de traitement par jour)

Amoxicilline sur *Bordetella bronchiseptica* - Traitement J13-J17 (18h/jour) - Atteinte sévère



Amoxicilline sur *Bordetella bronchiseptica* - Traitement J13-J17 (24h/jour) - Atteinte sévère















Toulouse, 2021

NOM : ROLLAND

PRÉNOM : Camille

**TITRE : Comportement dipsique des porcs en post-sevrage et conséquences sur l'antibiothérapie via l'eau de boisson contre les principales infections bactériennes respiratoires**

RÉSUMÉ : 95 porcelets ont été suivi pendant 24 jours post-sevrage. Les quantités d'eau prélevées (enregistrées aux abreuvoirs) ont été représentées graphiquement pour étudier le comportement dipsique et ainsi mettre en évidence une activité nyctémérale avec deux pics de consommation par jour. Ensuite, nous avons réalisé un tirage de paramètres PK/PD pour l'amoxicilline et la doxycycline, ainsi que des CMI pour *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* et *Bordetella bronchiseptica* afin de modéliser une antibiothérapie par voie orale chez 9500 porcs infectés par diverses bactéries. Quel que soit le scénario étudié (18 ou 24 heures de traitement par jour, effet bactériostatique/bactéricide, métaphylaxie/atteinte sévère), aucun objectif collectif n'a été atteint, donc l'exposition systémique est insuffisante et favorable à la sélection de résistances. Il semble donc que l'antibiothérapie par l'eau de boisson contre les principales bactéries respiratoires porcines ne soit pas adaptée.

MOTS-CLÉS : antibiotiques, pharmacocinétique, porc, comportement dipsique, bactéries respiratoires

---

**TITLE: Drinking behaviour of post-weaning pigs and consequences on water antibiotic therapy against the main respiratory bacterial infections**

ABSTRACT: 95 piglets were followed during 24 days after weaning. Drawn water quantities (registered by troughs) were represented graphically to study drinking behaviour and so, to highlight a nycthemeral activity with two peaks of consumption per day. Then, we made a random draw of PK/PD parameters for amoxicillin and doxycycline, and another random draw of MIC for *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* and *Bordetella bronchiseptica* in order to model an oral antibiotic therapy of 9500 pigs infected by various bacteria. Regardless of the studied scenario (18 or 24 hours of treatment per day, bacteriostatic/bactericide effect, metaphylaxis/severe disease), no collective objective was achieved, so systemic exposure is insufficient and favourable to selection of resistances. It therefore appears that drinking water antibiotic therapy against main porcine respiratory bacteria is not appropriate.

KEYWORDS: antibiotics, pharmacokinetics, swine, drinking behaviour, respiratory bacteria