

Université de POITIERS

**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

ANNEE 2018

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement  
le 10 Janvier 2018 à POITIERS  
par DUHIL Ivain  
né le 29 Septembre 1991

Caractérisation du comportement dipsique des  
agneaux et de son influence sur l'exposition aux  
traitements antibiotiques

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur, OLIVIER Jean Christophe

Membre : Monsieur CONCORDET Didier

Directeur de thèse : Monsieur GREGOIRE Nicolas, MCU

## Résumé

Dans les grands élevages d'animaux comme le porc ou le poulet, la majorité des traitements antibiotiques est distribuée dans la nourriture ou l'eau de boisson. Si des études ont déjà montré que les habitudes de boisson ou de prise de nourriture pouvaient influencer sur l'exposition au traitement, aucune ne l'a fait à grande échelle et sur plus d'une journée. Dans cette étude, nous avons suivi et analysé les consommations d'eau d'environ 600 agneaux dans un élevage en concomitance avec des administrations d'antibiotiques dans l'eau de boisson. Trois antibiotiques ont été administrés, la sulfdiméthoxine, la tilmicosine et l'oxytétracycline, et à chaque période des prélèvements sanguins ont été faits. Ces données ont été utilisées pour prédire des courbes de concentrations plasmatiques individuelles et évaluer l'efficacité des traitements avec l'index pharmacodynamique AUC24/CMI et la bactérie *Pasteurella multocida*.

Le comportement dipsique des agneaux est variable et peu prévisible. Au contraire des porcs, ce comportement n'est pas constant et les facteurs l'influençant n'ont pas pu être identifiés. Les concentrations plasmatiques ont été prédites dans le même ordre de grandeur que les concentrations dans les prélèvements mais la corrélation avec les consommations d'eau est restée mauvaise. En prenant comme objectif un index pharmacodynamique AUC24/CMI de 100, nous avons prédit que les concentrations atteintes ne permettraient pas de protéger les agneaux contre *Pasteurella multocida*, et ce, quel que soit l'antibiotique testé.

Mots clé : pharmacocinétique, antibiotiques, agneaux, élevage, eau de boisson.

Université de POITIERS

**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

ANNEE 2018

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement  
le 10 Janvier 2018 à POITIERS  
par DUHIL Ivain  
né le 29 Septembre 1991

Caractérisation du comportement dipsique des  
agneaux et de son influence sur l'exposition aux  
traitements antibiotiques

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur, OLIVIER Jean Christophe

Membre : Monsieur CONCORDET Didier

Directeur de thèse : Monsieur GREGOIRE Nicolas, MCU



**PHARMACIE**

**Professeurs**

- COUET William, pharmacie clinique PU-PH
- MARCHAND Sandrine, pharmacocinétique PU-PH
  
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique PR
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie PR
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie PR
- IMBERT Christine, parasitologie PR
- OLIVIER Jean Christophe, galénique PR
- PAGE Guylène, biologie cellulaire PR
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique PR
- SARROUILHE Denis, physiologie PR
- SEGUIN François, biophysique, biomathématiques PR

**Maîtres de Conférences**

- BARRA Anne, immunologie-hématologie MCU-PH
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique MCU-PH
- RAGOT Stéphanie, santé publique MCU-PH
- THEVENOT Sarah, hygiène et santé publique MCU-PH
  
- BARRIER Laurence, biochimie MCF
- BODET Charles, bactériologie MCF
- BON Delphine, biophysique MCF
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie MCF
- BUYCK Julien, microbiologie, MCF
- CHARVET Caroline, physiologie MCF
- DEBORDE-DELAGE Marie, sciences physico-chimiques MCF
- DEJEAN Catherine, pharmacologie MCF
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique MCF
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire MCF
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie, MCF

- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie MCF
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique MCF
- INGRAND Sabrina, toxicologie MCF
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile pharmacochimie MCF
- PAIN Stéphanie, toxicologie MCF
- RIOUX BILAN Agnès, biochimie MCF
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacochimie MCF
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire MCF
- WAHL Anne, chimie analytique MCF

**Maîtres de Conférences Associés - officine**

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

**Attaché Temporaire d'Enseignement et de recherche (ATER)**

FERRU-CLEMENT Romain, biochimie et biologie moléculaire

**Professeur 2<sup>nd</sup> degré - anglais**

- DEBAIL Didier

**Maître de Langue - anglais**

- DHAR Pujasree

**Contractuel enseignant - anglais**

- ELLIOTT Margaret

## **Remerciements**

Je remercie Mr Jean Christophe Olivier pour avoir accepté la présidence de ce jury de thèse. Soyez assuré de ma gratitude.

Je remercie Mr Didier Concordet, tout d'abord pour m'avoir proposé le stage qui m'a permis d'écrire cette thèse, pour m'avoir accueilli dans son équipe et pour m'avoir guidé tout du long. Merci aussi pour avoir accepté de participer à ce jury malgré la distance.

Merci à Nicolas Grégoire pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse et pour m'avoir guidé le long de son élaboration. Merci aussi de m'avoir accepté en stage dans son équipe à deux reprises. Vous avez toute ma confiance et ma gratitude.

Merci enfin à mes parents, Marie et André Duhil pour m'avoir soutenu durant mes études, pour m'avoir permis d'obtenir le diplôme de Docteur en Pharmacie et de m'avoir donné toute l'aide que vous pouviez jusqu'à aujourd'hui.



## Table des matières

Introduction .....	11
I. Revue générale de la littérature.....	13
1. Considérations sur la pharmacodynamique des antibiotiques.....	13
2. Etudes sur le comportement .....	14
3. Etudes pharmacocinétiques .....	15
4. Fiches techniques des antibiotiques utilisés dans l'étude .....	16
II. Méthodes.....	21
III. Résultats.....	30
1. Etude du comportement diurne des agneaux .....	30
a) Description du comportement .....	30
b) Cycle circadien .....	39
c) Prédiction des consommations globales avec la température ou l'âge.....	41
d) Consommations et prédiction des consommations individuelles.....	44
2. Modélisation pharmacocinétique .....	47
a) Résultats expérimentaux et prédictions avec la sulfadiméthoxine sur la période 1	47
b) Résultats expérimentaux et prédictions avec la sulfadiméthoxine sur la période 2	50
c) Résultats expérimentaux et prédictions avec la tilmicosine en période 3.....	54
d) Résultats expérimentaux et prédictions avec l'oxytétracycline en période 3 .	58
3. Modélisation pharmacodynamique de l'efficacité des antibiotiques.....	62
a) Distribution des AUC et CMI .....	62
b) Efficacité des traitements contre <i>Pasteurella multocida</i> .....	65
IV. Discussion .....	66
V. Conclusion .....	70

## Liste des figures

Fig.1 Formules topologiques de la sulfadiméthoxine et du triméthopriime.....	17
Fig.2 Formule topologique de la sulfadiméthoxine.....	18
Fig.3 Formule topologique de l'oxytétracycline.....	19
Fig.4 Formule topologique de la tilmicosine.....	20
Fig.5 Description du modèle pharmacocinétique.....	26
Fig.6 Consommations quotidiennes sur la période 1.....	30
Fig.7 Consommations quotidiennes sur les périodes 2 et 3.....	31
Fig.8 Distribution des fréquences de buvée par jour dans la seconde période.....	33
Fig.9 Répartition des consommations quotidiennes.....	34
Fig. 10 Répartition des intervalles et du volume bu par buvée.....	35
Fig.11 Relation entre le temps attendu et le volume bu.....	36
Fig.12 Relation entre volume bu dans la journée et le nombre de buvées.....	38
Fig.13 Cycles circadiens individuels de la consommation en eau des agneaux.....	39
Fig.14 Tendance moyenne du cycle circadien.....	40
Fig.15 Comparaison des températures entre la station météo et l'élevage.....	41
Fig.16 Modélisation de la consommation moyenne en période 2.....	42
Fig.17 Modélisation de la consommation moyenne en période 3.....	43
Fig.18 Exemples de consommations quotidiennes d'agneau durant la période 3.....	44
Fig.19 Visualisation du modèle de prédiction des consommations individuelles.....	46
Fig.20 Dosage du triméthopriime dans l'eau de boisson.....	47
Fig.21 Dosage de la sulfadiméthoxine dans l'eau de boisson.....	48
Fig.22 Résultats expérimentaux des dosages plasmatiques en sulfadiméthoxine.....	49

Fig.23 Dosage de la sulfadiméthoxine dans l'eau de boisson .....	50
Fig.24 Modélisation en PRED des concentrations plasmatiques en sulfadiméthoxine.....	51
Fig.25 Modélisation en IPRED des concentrations plasmatiques en sulfadiméthoxine....	53
Fig.26 Dosage de la tilmicosine dans l'eau de boisson .....	54
Fig.27 Modélisation en PRED des concentrations plasmatiques de tilmicosine.....	55
Fig.28 Modélisation en IPRED des concentrations plasmatiques en tilmicosine.....	56
Fig.29 Dosage de l'oxytétracycline dans l'eau de boisson.....	58
Fig.30 Modélisation en PRED des concentrations plasmatiques d'oxytétracycline.....	59
Fig.31 Modélisation en IPRED des concentrations plasmatiques en oxytétracycline .....	60
Fig.32 Répartition des AUC24.....	62
Fig.33 Distribution des CMI de <i>Pasteurella multocida</i> .....	64
Fig.34 Pourcentages d'animaux couverts selon le rapport AUC24/CMI.....	65

### **Liste des tableaux**

Tab.1 Paramètres moyens des modèles pharmacocinétiques.....	26
Tab.2 Récapitulatif des consommations sur les 3 périodes.....	32
Tab.3 Récapitulatif des paramètres pharmacocinétiques pour la sulfadiméthoxine.....	52
Tab.4 Récapitulatif des paramètres pharmacocinétiques pour la tilmicosine.....	57
Tab.5 Récapitulatif des paramètres pharmacocinétiques pour l'oxytétracycline.....	61

## **Glossaire**

Aire sous courbe (AUC) : Surface calculée sous la courbe des concentrations plasmatiques d'un médicament après administration. L'aire sous courbe à 24 h est cette même surface exprimée pour 24 h.

Buvée : Evènement durant lequel un agneau a bu de l'eau

Comportement dipsique : Comportement lié à la consommation d'eau.

Concentration minimale d'inhibition (CMI) : Concentration d'antibiotique à partir de laquelle aucune croissance bactérienne n'est observée. Elle est déterminée à l'aide d'un antibiogramme et s'incrémente en puissance de 2.

Intervalle : Temps écoulé entre deux buvées successives.

Modélisation en IPRED : Modélisation ou prédiction pharmacocinétique utilisant les paramètres pharmacocinétiques spécifiques d'un individu.

Modélisation en PRED : Modélisation ou prédiction pharmacocinétique utilisant les paramètres pharmacocinétiques moyens d'une population.

Temps d'attente : Période de temps sans traitement obligatoire entre la dernière administration d'un médicament et l'abattage d'un animal ou l'utilisation de denrées animales tels les œufs ou le lait. Le temps d'attente permet d'éviter la contamination des denrées par les médicaments.

## Introduction

Dans les élevages intensifs d'animaux, près de 70% des traitements antibiotiques sont administrés par la nourriture ou dans l'eau [1,2]. En raison du grand nombre d'individus concernés, cette voie est très privilégiée dans les élevages de porcs, de poulets ou encore de moutons. Elle assure que tous les animaux soient traités mais ne garantit pas que les doses reçues soient suffisantes. Par leurs habitudes alimentaires, des animaux peuvent donc être sous ou sur exposés aux traitements antibiotiques sans pour autant savoir comment les différencier. Ces aléas peuvent entraîner des échecs dans le cadre des traitements métaglyctiques, traitement d'un groupe d'individus quand l'un d'entre eux est diagnostiqué comme étant malade, ou encore des cas de toxicité, le risque à plus long terme étant l'apparition de bactéries résistantes aux antibiotiques.

Pour ces raisons, plusieurs études se sont penchées sur la description de ces comportements et les facteurs les influençant. Parce qu'ils pèsent le plus dans la balance économique [3], le porc et le poulet sont les espèces les plus étudiées. Il a été observé que l'âge et la hiérarchie ont des influences notables sur la prise de nourriture et d'eau [4,5,6] puisque des porcs de rang élevé ou plus âgés se nourriront plus, et avant les autres. Dans une autre étude [7] où l'alimentation a été enregistrée, il a été administré à des porcs une association de paracétamol et de doxycycline dans les repas. Les dosages sanguins ont montré que leur exposition pouvait varier fortement selon la quantité de nourriture ingérée. De même dans la volaille, il a été montré que chaque animal avait un profil différent d'alimentation et que, par exemple, des poules pondeuses mangeaient davantage que des poules à viandes [8].

Ces résultats décrivent dans quelle mesure les comportements individuels peuvent influencer la prise d'antibiotique et les risques qu'ils peuvent provoquer. Les recommandations d'utilisation des antibiotiques ne sont pour l'instant pas adaptées pour lutter contre ces risques. Des données obtenues dans des conditions plus proches de la réalité que celle utilisées dans les études de développement des médicaments seraient nécessaires pour mieux évaluer ces risques et trouver des solutions pour améliorer l'administration des antibiotiques en élevage.

Dans ce document, nous allons décrire les résultats obtenus au cours de plusieurs suivis dans un élevage d'agneaux. Durant ces expériences, chaque agneau était équipé d'une puce de reconnaissance radio [9], ce qui a permis de fournir des données individuelles sur leurs consommations d'eau. Nous avons pu ainsi décrire leur

comportement et nous avons tenté de comprendre les facteurs influençant ces consommations. En plus de ce suivi, les animaux ont reçu des traitements antibiotiques et ont subi des prélèvements sanguins. Nous avons effectué des prédictions pharmacocinétiques en utilisant les consommations d'eau comme une estimation des doses d'antibiotiques ingérées. Grâce à cela, nous avons pu construire une évaluation de l'efficacité des traitements au sein des troupeaux en utilisant le rapport AUC<sub>24</sub>/CMI [10,11,12,13] comme marqueur de l'efficacité des produits.

# I. Revue générale de la littérature

## 1. Considérations sur la pharmacodynamique des antibiotiques

A ce jour, trois principaux critères pharmacodynamiques sont utilisés pour évaluer l'efficacité des traitements antibiotiques [11,15] : le rapport AUC/CMI, le pourcentage de temps au-dessus de la CMI et le rapport de la concentration maximale sur la CMI (C<sub>max</sub>/CMI). L'utilisation de ces index varie selon la molécule considérée et la sensibilité des germes à traiter. Ainsi, on définit trois classes différentes d'antibiotiques basées sur ces valeurs.

Les antibiotiques dits « temps dépendants », dont l'action est liée au pourcentage de temps au-dessus de la CMI et représentés principalement par les β-lactames, ont une action bactéricide seulement après que le seuil de la CMI a été franchi par les concentrations plasmatiques. Les posologies pour ces antibiotiques visent à obtenir des concentrations plasmatiques supérieures aux CMI durant au moins 50% du temps entre les administrations.

Les antibiotiques dits « concentration dépendants » ont une action liée à la concentration plasmatique au pic, C<sub>max</sub>, par rapport à la CMI et présentent généralement un effet post-antibiotique. Les fluoroquinolones et les aminosides sont les principaux antibiotiques avec cette caractéristique. Les posologies administrées visent donc à obtenir des pics de concentrations plasmatiques aussi forts que possible, entre 10 et 100 fois la CMI selon le pathogène.

Enfin, les bactériostatiques ou « exposition dépendants » ont une action bactéricide généralement plus faible, et leur action vise davantage à arrêter l'infection plutôt qu'à l'éradiquer pour laisser le système immunitaire du malade s'en charger. Les macrolides, les tétracyclines et les sulfamides ont des posologies visant à obtenir un ratio AUC/CMI de 25 à 30 pour les bactéries à gram positif et 100 à 125 pour les bactéries à gram négatif [14], comme *Pasteurella multocida*.

Parce que l'AUC ou la C<sub>max</sub> sont liées à la dose, les posologies en médecine humaine sont testées et adaptées pour atteindre au mieux ces objectifs de traitement et assurer un maximum de chances de guérison. Cependant, dans les élevages en batterie

cette dose est beaucoup plus floue et l'administration d'antibiotiques par l'eau de boisson ou mélangés à la nourriture ne permet peut-être pas une couverture optimale des animaux.

## ***2. Etudes sur le comportement***

Peu d'études se sont penchées sur la description du comportement des moutons ou des agneaux en élevage. Le porc et le poulet sont des espèces bien plus étudiées, sans doute en raison de leurs poids économiques supérieurs à celui du mouton, le mouton représentant à peine plus d'1% de la production de viande en Europe [3]. Néanmoins, les conclusions sur les habitudes de ces animaux peuvent donner une idée de leur impact sur un traitement antibiotique en termes de doses reçues et *a fortiori* sur son efficacité.

Dans une étude sur le comportement alimentaire de porc [6], Morgan et al. (2000) ont suivi la consommation de nourriture de 16 porcs dans des enclos séparés pendant 35 jours, en pesant chaque repas. Cette étude a mis en évidence de manière certaine une évolution croissante de la quantité de nourriture ingérée en fonction du temps, du fait de la croissance des animaux, mais aussi que chaque individu avait un comportement distinct. L'étude conclut aussi que les phénomènes à court terme comme le temps entre deux repas et la quantité ingérée durant un repas sont des phénomènes aléatoires pouvant être décrits par des loi log-normales. Cette étude n'a pas relevé les consommations d'eau associée et aucun médicament n'a été administré durant le suivi. De plus, les animaux étaient séparés, ce qui se produit rarement en élevage intensif et pourrait constituer un biais important.

Morrison et al. (2003) ont décrit comment les conditions d'élevage [6], à savoir la qualité de la litière ou le nombre d'animaux par enclos, pouvait changer les habitudes alimentaires de plusieurs centaines de porcs. Des animaux ayant plus de contacts sociaux mangent moins souvent mais des quantités plus importantes que des animaux en petits groupes. De même, la richesse de la nourriture en graisses et en protéines peut changer drastiquement les besoins alimentaires et hydriques des porcs sachant que les porcs consomment un volume d'eau équivalent à trois fois celui de leurs repas.

Soraci et al. (2014) [5] ont montré la présence de moments spécifiques, 8h00 et 16h00, dans la journée durant lesquels les porcs venaient manger davantage. Dans 85% des cas, la consommation d'eau chez ces porcs se faisait immédiatement après

l'ingestion des repas. Cette étude a aussi montré que l'instauration d'une hiérarchie parmi les individus entraînait des différences dans la consommation de nourriture, les mâles dominants consommant plus de nourriture par repas, environ 30%, que les mâles subordonnés. Cette différence était moins forte pour la consommation d'eau.

Les moutons étant une espèce grégaire, on peut supposer qu'il existe de nombreux comportements sociaux au sein des troupeaux et que l'installation d'une hiérarchie, même différente, ait une influence sur l'accès à l'eau et à la nourriture.

Le livre *Pig production in Australia* [16] décrit que la qualité de l'eau et la température dans un élevage de porc ont une influence significative sur la quantité d'eau et de nourriture ingérée. En effet, les animaux boivent davantage et se nourrissent moins à mesure que la température augmente. Le même effet peut être attendu pour d'autres espèces.

### ***3. Etudes pharmacocinétiques***

Outre l'étude de la hiérarchie, l'étude de Soraci et al. (2014) [5] a aussi observé l'impact du comportement lié à l'alimentation sur l'exposition à des antibiotiques administrés dans la nourriture ou dans l'eau de boisson. Pour cela, de la fosfomycine a été administrée pendant 5 jours dans la nourriture ou l'eau de boisson à la dose de 20mg/kg. Les prélèvements sanguins ont montré que les deux voies d'administration causaient une exposition variable, l'administration par l'eau étant la plus efficace avec une concentration moyenne plus élevée et une dispersion plus faible. Pour comparaison, des doses uniques de fosfomycine ont aussi été administrées par voie orale et les courbes de concentrations plasmatiques obtenues ont montré une très faible dispersion. Là encore, la forme mélangée à la nourriture présentait des concentrations plus faibles que la solution buvable.

Dans une étude similaire, del Castillo et al. [7] ont décrit des phénomènes identiques sur des porcs ayant reçu de la doxycycline pendant une journée mélangée à leur nourriture, avec et sans paracétamol. Le paracétamol était utilisé comme un produit orexigène puisqu'il diminue les phénomènes inflammatoires anorexigènes. Si aucune différence notable n'a été observée entre les groupes avec et sans paracétamol, les dosages de doxycycline ont montré la même dispersion que dans l'étude de Soraci et al.

[5]. Dans cette étude, la quantité de nourriture consommée par chaque individu n'a pas été enregistrée et le traitement n'a été distribué que pendant un repas.

Dans les deux études précédentes, les doses d'antibiotiques reçues par la nourriture n'étaient contrôlées que par les animaux eux-mêmes et il en a résulté que les expositions variaient d'un individu à l'autre.

#### ***4. Fiches techniques des antibiotiques utilisés dans l'étude***

Les données relatives aux antibiotiques administrés durant l'étude, le Trisulmix, l'Emericid, le Primox et le Tilmovet, sont issues de leur résumé de caractéristiques de produit respectifs. Les spectres d'action et les mécanismes sont issus des sites Pubchem et Drugbank [18,19]. Les structures chimiques des molécules sont issues de la pharmacopée américaine [17].

## Trisulmix

**Principe actif** : sulfadiméthoxine et triméthoprime

**Forme galénique** : Solution à diluer pour administration orale dosée à 187.7/40 mg/mL

**Formule** :

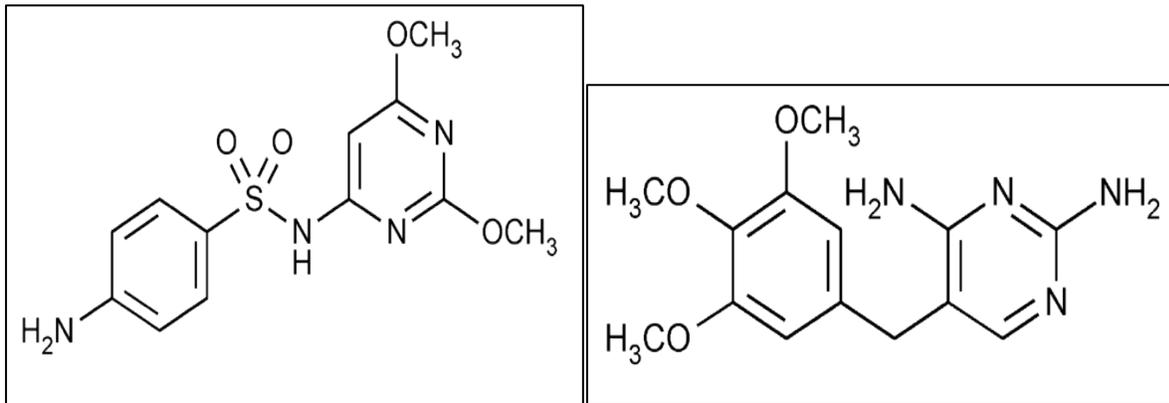


Fig.1 Formules topologiques de la sulfadiméthoxine (à gauche) et du triméthoprime (à droite)

**Espèces cibles** : volailles et lapins, non indiqué dans le traitement des moutons

**Spectre** : *Staphylococcus*, *Listeria*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Bordetella*, protozoaires (coccidies)

**Mécanisme d'action** : action synergique inhibant la synthèse de l'acide folique chez les bactéries et les protozoaires

**Dose théorique à administrer** : traitement de 3 jours avec une dose de 37.3/8.0 mg/kg/24h durant la période 1

**Temps d'attente** : 6 à 8 jours selon l'espèce.

## Emericid

**Principe actif** : sulfadiméthoxine, famille des sulfamides

**Forme galénique** : solution à diluer pour administration orale dosée à 232 mg/mL

**Formule** :

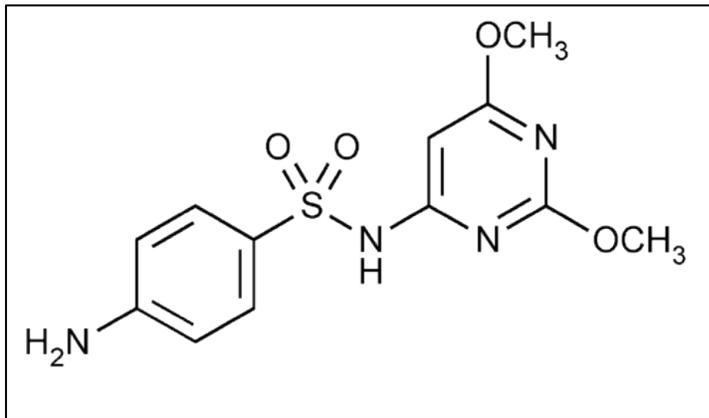


Fig.2 Formule topologique de la sulfadiméthoxine

**Espèces cibles** : agneau, chevreau, lapin, veau, volailles

**Spectre** : coccidies, *streptococci*, *klebsiella*, *proteus*, *shigella*, *staphylococci*, *escherichia*, et *salmonella*.

**Mécanisme d'action** : inhibe la synthèse bactérienne de l'acide folique

**Dose théorique à administrer** : traitement de 5 jours avec une dose de charge le premier jour à 55.7 mg/kg/j et une dose d'entretien à 27.8 mg/kg/j en période 2

**Temps d'attente** : 12 jours

**Primox**

**Principe actif** : oxytétracycline, famille des tétracyclines

**Forme galénique** : poudre à dissoudre à 500 mg/g

**Formule** :

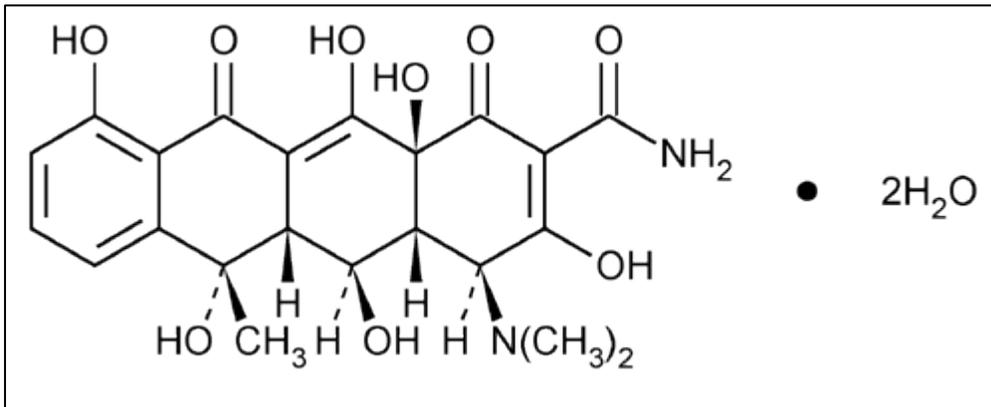


Fig.3 Formule topologique de l'oxytétracycline

**Espèces cibles** : Veaux, agneaux, chevreaux, porcins, lapins et volailles.

**Spectre** : germes à gram négatif et positif dont : *Mycoplasma pneumoniae*, *Pasteurella pestis*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* et *Diplococcus pneumoniae*

**Mécanisme d'action** : inhibition de la sous unité 30S du ribosome bactérien ce qui inhibe la synthèse protéique

**Dose théorique à administrer** : traitement de 5 jours avec une dose de 50 mg/k/24h durant la période 3

**Temps d'attente** : 7 jours



## II. Méthodes

### *Les animaux*

Les agneaux ont été suivis dans un atelier complètement fermé et équipé d'un système d'aération visant à garder la température stable en toute saison. Environ 600 agneaux ont été suivis sur 3 périodes différentes, toute durant la phase dite d'engraissement. Les agneaux étaient regroupés dans des loges à raison de 100 agneaux par loge. Le sexe ratio dans les enclos était toujours de 1. Les agneaux étaient de race Lacaune, race produisant de la laine et de la viande. Ils sont arrivés dans l'élevage juste après sevrage à un âge d'environ un mois et demi. L'âge exact et la qualité du sevrage chez chaque agneau n'ont pas été enregistrés.

### *Plan de l'étude*

Chaque loge contenait deux abreuvoirs pouvant être de deux types : à niveau constant ou à poussette. Les abreuvoirs à niveau constant étaient installés pendant les deux premières périodes. Ils fonctionnaient en maintenant par défaut un niveau constant d'eau dans l'abreuvoir. L'architecture de cet abreuvoir posait cependant problème car plusieurs agneaux ont été observés en train de boire en même temps dans le même abreuvoir. Par ailleurs, il était suspecté que ce système manquait de précision sur le volume consommé. Pour ces raisons, ces abreuvoirs ont par la suite été remplacés par des abreuvoirs à poussoir, mieux protégés et activés par le museau des agneaux venus boire, pour une mesure du volume consommé plus précise.

Tous les antibiotiques ont été administrés dans l'eau de boisson à partir d'un réservoir dédié. Le contenu du réservoir était dilué avant d'arriver aux abreuvoirs afin d'obtenir les concentrations thérapeutiques. L'administration des traitements s'est faite à une période où les animaux étaient considérés comme sains, et aucun autre traitement n'a été administré de manière concomitante. Il s'agissait donc d'une étude expérimentale et les traitements n'ont pas été administrés dans le cadre de leur utilisation normale.

Pour la détection et le suivi, chaque agneau a été tagué à l'oreille avec une puce radiofréquence individuelle (RFID) pouvant être détectée au niveau d'un abreuvoir.

### *Plan de traitement*

La première période s'est déroulée au cours du mois de Mai 2016 sur 11 jours. L'antibiotique utilisé était le Trisulmix, une association de triméthoprimine et de sulfadiméthoxine. Le traitement a débuté le 4<sup>ème</sup> jour et s'est achevé le 7<sup>ème</sup> jour pour les 2 loges. Des prélèvements sanguins ont été effectués à J5, J6 et J7 sur tous les agneaux de la loge 1. L'eau de boisson a été prélevée plusieurs fois par jour du début du traitement à la fin de l'étude, soit de J4 à J11. La concentration de Trisulmix visée dans les abreuvoirs était de 80.0/373.4 µg/mL (triméthoprimine/sulfadiméthoxine) pour une consommation attendue de 2.5 L d'eau par jour et par agneau. Les agneaux pesant environ 25 kg, la dose administrée était donc de 8.0/37.3 mg/ kg /j. Bien que l'eau de boisson ait été prélevée et dosée pour les deux molécules, seule la sulfadiméthoxine a été dosée dans le plasma des agneaux.

La deuxième période d'expérimentation s'est étalée de la mi-October à la mi-Décembre 2016, soit une période d'environ 60 jours. L'antibiotique distribué dans cette période a été la sulfadiméthoxine (Emericid) seule de J31 à J36 pour les deux loges. L'administration s'est déroulée en deux temps. Le premier jour, une dose de charge de 55.7 mg/kg a été administrée avec une concentration dans les abreuvoirs de 557.6 µg/mL. La dose a ensuite été diminuée à 27.8 mg/kg pendant les quatre derniers jours à une concentration de 278.4 µg/mL. Seuls les agneaux de la loge 1 ont été prélevés, en 8 occasions de J31 à J40. L'eau de boisson a été prélevée pour dosage tous les jours après le début du traitement pendant 10 jours. Durant cette période, le poids des agneaux a été enregistré à trois reprises avant le traitement antibiotique.

La dernière période s'est déroulée de Février à fin Mars 2017, sur 38 jours. Les antibiotiques distribués ont été l'oxytétracycline, dans la loge 1, et la tilmicosine (Pulmotil), dans la loge 2 de J15 à J20. L'oxytétracycline a été administrée à une dose de 50 mg/kg/j avec une concentration dans l'eau de 500 µg/mL. La tilmicosine a été administrée dans l'eau de boisson avec un schéma contenant une dose de charge le premier jour à 50 mg/kg puis 25 mg/kg les jours suivants. Les 200 agneaux ont été prélevés par groupe de 50, trois fois pour l'oxytétracycline et quatre fois pour la tilmicosine soit respectivement 6 et 8 séries de points. L'eau a été prélevée pour dosage jusqu'à 10 jours après le début du traitement.

Les traitements ont été débutés le matin à partir de 7h dans toutes les loges concernées et renouvelés toutes les 24h à l'exception de l'oxytétracycline qui a été renouvelée toutes les 12h.

### *Méthode de dosage*

Tous les prélèvements de sulfadiméthoxine ont été dosés par la méthode HPLC/UV avec une limite inférieure de quantification à 1 µg/mL. Les autres antibiotiques ont été aussi dosés par la méthode HPLC/UV avec une limite inférieure de quantification de 0.02 µg/mL pour la tilmicosine et 0.005 µg/mL pour l'oxytétracycline.

### *Recueil des données*

Les données ont été consignées sous le format Excel, à raison d'un fichier par jour. Une ligne ou un enregistrement représentait le numéro de la puce radio détectée, le numéro de l'abreuvoir, l'heure, la durée de détection et la quantité d'eau consommée lors d'un évènement. Avant d'être analysé avec R, chaque fichier a été vérifié et les données aberrantes ont été corrigées. Ces données étaient soit des observations nulles avec une heure aberrante, soit des observations non nulles avec des heures ne se suivant pas et résultant d'un arrêt de l'enregistrement non documenté.

Après correction de ces erreurs, les fichiers ont été rassemblés en un seul tableau contenant les dates de chaque évènement. Ce tableau a ensuite été importé dans R, logiciel utilisé pour les analyses.

Après importation, les individus ont été triés de façon à en retirer certains. Le nombre d'individus utilisé pour les analyses était toujours inférieur aux 200 agneaux attendus : Dans la première période, le nombre d'individus analysés était 196. En seconde période, le nombre d'individus gardé a été de 191 agneaux. Enfin, en troisième période, nous avons conservé 175 individus.

Les raisons pour lesquelles certains individus ont été retirés étaient :

- Les enregistrements de ces agneaux étaient trop sporadiques.
- Les individus n'appartenaient pas au troupeau étudié (troupeau partant ou arrivant).

Certaines puces radios n'ont pas été détectées par les fontaines, ils ne sont donc pas apparus dans les enregistrements et ont été omis mécaniquement.

D'autre part, toutes les détections associées à une consommation de 0, ce qui représentait entre 15 et 20% du total des évènements ont été supprimées du fichier de données. Cette modification n'a pas été considérée comme pouvant avoir un impact sur les observations ultérieures, qu'il s'agisse de l'analyse comportementale ou de la modélisation pharmacocinétique. La dernière modification des données a consisté, pour chaque individu, à concaténer tous les évènements espacés de moins de 15 min en un seul évènement. Ces observations représentaient environ 10% du total précédent.

### *Analyse comportementale*

La première partie de l'étude a consisté en l'analyse du comportement dipsique des agneaux enregistrés. Comme décrit dans Colin A. Morgan et al. [6], nous avons tout d'abord caractérisé ces comportements au niveau global puis au niveau individuel en décrivant les moyennes et distributions du nombre de buvées et des volumes bus. Nous avons cherché une relation entre les volumes consommés et le temps écoulé entre chaque buvée ainsi qu'entre le nombre de buvées et le volume total bu dans une journée. Enfin, nous avons caractérisé la présence d'un cycle circadien à partir de l'équation suivante :

$$V(i, h) = \sum_{j=1}^{j=n} (V(i, j, h) - \frac{V(i, j)}{24})/n$$

Formule de la saisonnalité où i est l'individu, j est le jour, h est la tranche horaire, V(i,j) est le volume consommé au jour j, V(i,j,h) est le volume consommé dans la tranche horaire de ce jour par un individu et V(i,h) le volume relatif bu par rapport à V(i,j)/24.

Cette équation décrit les fluctuations du volume réellement consommé à chaque heure, V(i,h) en les moyennant sur n jours d'observation. Pour plus de clarté, chaque courbe est centrée sur 0 en soustrayant le volume moyen bu par heure, V(i,j)/24, aux fluctuations.

Une fois ces comportements décrits, nous avons recherché quels facteurs pouvaient influencer sur la consommation d'eau des agneaux, notamment l'âge, comme Morgan et al. [6] ou la température [16]. Les données météorologiques ont été collectées sur le site <http://www.infoclimat.fr>, à la station de Carcassonne, la plus proche de l'élevage. Ces données ont permis de développer des modèles prédictifs sur la quantité d'eau consommée par les agneaux chaque jour au niveau global et individuel.

### *Analyse pharmacocinétique*

La seconde partie de l'étude était focalisée sur la caractérisation de l'impact du comportement dipsique des agneaux sur leur exposition à des antibiotiques distribués dans l'eau. Pour ce faire, nous avons simulé les concentrations plasmatiques d'antibiotiques en utilisant des modèles pharmacocinétiques issues de la littérature (PRED), et les consommations d'eau associées à chaque agneau durant la période de traitement. Ces prédictions ont d'abord été comparées visuellement aux données expérimentales et certains paramètres pharmacocinétiques ont été ajustés au besoin. Nous avons ensuite utilisé ces nouvelles valeurs de base pour calculer les paramètres pharmacocinétiques individuels (IPRED) et la corrélation entre les concentrations prédites et expérimentales.

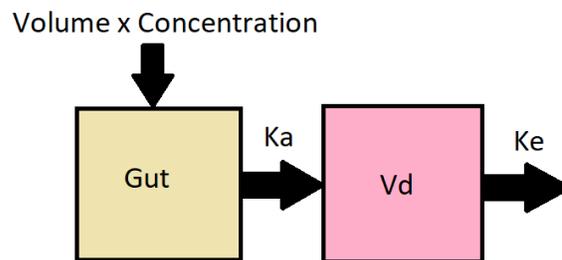
Pour construire les modèles pharmacocinétiques, nous nous sommes appuyés sur la littérature déjà existante et sur des expériences menées en laboratoire dans l'unité. Une expérience visant à caractériser la pharmacocinétique de la sulfadiméthoxine chez l'agneau avait déjà été effectuée en laboratoire. Le modèle retenu pour modéliser la pharmacocinétique d'une forme orale était un modèle mono-compartimental avec une phase d'absorption (voir Fig.5). Les doses administrées lors de cette expérience étaient de 25 mg/kg.

Dans le cas de l'oxytétracycline et de la tilmicosine, aucune étude décrivant la pharmacocinétique des formes orales de ces antibiotiques chez le mouton n'a été trouvée. Par conséquent, les paramètres pharmacocinétiques utilisés dans les modèles sont issus de formes sous cutanées pour la tilmicosine et intraveineuse pour l'oxytétracycline [20-27]. Dans le cas de la tilmicosine, la seule étude pharmacocinétique est une analyse non compartimentale d'une forme sous cutanée [20]. Pour l'oxytétracycline, la pharmacocinétique d'une forme intramusculaire a été décrite par un modèle monocompartimental avec une phase d'absorption [26]. Devant ces études, nous

avons choisi en première approximation de simuler les concentrations de ces antibiotiques avec des modèles monocompartmentaux avec phase d'absorption.

L'équation décrivant une cinétique mono-compartmentale avec une phase d'absorption est l'équation dite de Bateman (Fig.5). Avec cette équation, et les données de consommations individuelles, nous avons simulé les concentrations plasmatiques. Les doses reçues par les agneaux n'étaient ni fixes ni régulières dans le temps. La dose a donc été représentée sous la forme d'un vecteur et lors de la simulation, la courbe finale était l'addition des courbes calculées à partir de ces doses individuelles. Cette opération repose sur le principe de superposition et sur l'hypothèse que l'absorption et l'élimination sont des phénomènes constants dans le temps et quelle que soit la dose.

$$\text{Concentration plasmatique} = \frac{\text{dose} * F * K_a * (\exp(-K_a * t) - \exp(-K_e * t))}{V_D * (K_e - K_a)}$$



- dose représente la quantité reçue d'antibiotique en  $\mu\text{g}$  en fonction du volume bu et de la concentration dans l'abreuvoir
- F est la biodisponibilité en %
- VD est le volume de distribution en mL
- Ka est la constante d'absorption en  $\text{h}^{-1}$
- Ke est la constante d'élimination avec  $K_e = \text{Clairance}/V_D$  en  $\text{h}^{-1}$

Fig.5 Description du modèle pharmacocinétique

Les paramètres concernant la biodisponibilité et l'absorption de l'oxytétracycline proviennent du résumé des caractéristiques du produit. Aucune étude caractérisant l'absorption de la tilmicosine ou sa biodisponibilité en voie orale n'a été trouvée chez le mouton ou le porc. Le résumé des caractéristiques du produit décrit une absorption rapide et une étude chez le poulet donne une biodisponibilité de 30% [24]. En l'absence de données supplémentaires, nous avons utilisé cette valeur bien que les espèces soient très différentes.

Paramètres	Oxytétracycline [26,27]	Sulfadiméthoxine	Tilmicosine [20,24]
Clairance (L/h/kg)	0.143±0.011	0.054±0.015	0.68±0.128
VD (L/kg)	0.70±0.138	1.18±0.25	33±6.36
Demi-vie (h)	4.0±0.56	15.94±2.84	34.1±8.1
Ka (h <sup>-1</sup> )	0.28	0.92	0.46
F (%)	60	100	30

Tab.1 Paramètres moyens ± écart-type des modèles pharmacocinétiques

Les prédictions pharmacocinétiques ont été réalisées avec les paramètres moyens (PRED) et avec des paramètres individuels par analyse bayésienne (IPRED). Pour calculer les IPRED, nous avons calculé les clairances et volumes de distribution pour chaque individu en minimisant la fonction objective suivante :

$$F.O. = \frac{\sum(Y_{obs} - Y_{calc})^2}{CV(Y_{obs}) * Y_{calc}^2} + \left( \frac{CL - CLm}{CV(CL) * CLm} \right)^2 + \left( \frac{VD - VVm}{CV(VD) * VVm} \right)^2$$

Formule de la fonction objective avec :

- Yobs, les concentration expérimentales
- Ycalc, les concentrations simulées aux temps des prélèvements
- CL et VD, les valeurs de clairance et de volume de distribution testées
- CLm et VVm, les valeurs de clairance et de volume de distribution moyennes
- CV(Yobs,CL,VD), les coefficients de variation de Yobs, CL et VD

Les aires sous courbe (AUC) ont été calculées avec la méthode des trapèzes sur les périodes de traitement et sont exprimées en aire par 24 h.

### *Analyse pharmacodynamique*

Le dernier objectif de l'étude était de décrire l'efficacité de la couverture antibiotique des agneaux lors du traitement. Pour cela, nous avons choisi d'utiliser le rapport aire sous courbe à 24h / concentration minimale d'inhibition (AUC<sub>24</sub>/CMI) que plusieurs études décrivent comme étant l'index pharmacocinétique/pharmacodynamique le mieux corrélé à l'efficacité des trois antibiotiques étudiés [10,11]. Cet indice était aussi le plus facile à utiliser, compte tenu du format de l'administration, comparé à la concentration maximale car les aires sous courbe étaient plus faciles à obtenir à l'issue de la modélisation.

Pour visualiser l'efficacité des traitements, nous avons construit une échelle basée sur l'index AUC<sub>24</sub>/CMI en utilisant la distribution des CMI pour les différents antibiotiques, obtenue sur le site de l'EUCAST [28], et les AUC calculée dans les prédictions précédentes. Nous avons utilisé les CMI de *Pasteurella multocida*, une bactérie gram négatif responsable d'infection pulmonaire dans les élevages comme sujet de test et le critère caractérisant l'efficacité des traitements était le pourcentage d'atteinte d'un rapport AUC<sub>24</sub>/CMI de 100 [14].



### III. Résultats

#### 1. Etude du comportement dipsique des agneaux

##### a) Description du comportement

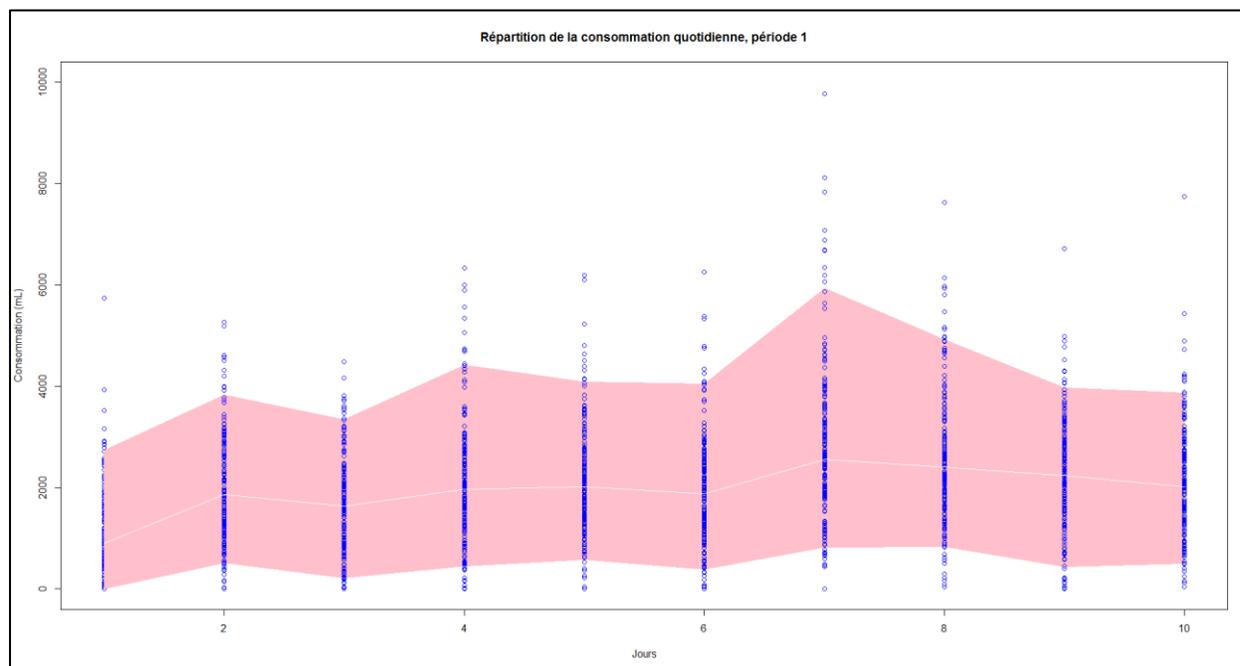


Fig.6 Consommations quotidiennes sur la période 1. En bleu, les consommations totales par jour et par agneau, en rose, l'intervalle comprenant 90% des consommations, en blanc, la courbe des moyennes locales

La quantité bue par les agneaux était très variable d'un individu à l'autre et différente chaque jour (fig.6,7). Il n'a pas été possible de construire des classes d'agneaux en fonction du volume d'eau consommé par jour en raison de sa très grande variabilité. Très fréquemment, des agneaux ayant une consommation supérieure aux autres pendant quelques jours pouvaient voir leur consommation chuter pour devenir presque nulle et vice versa. Globalement, la consommation moyenne était très inférieure à la consommation attendue de 2.5 litres par jour, comme décrit dans le tableau (Tab.2).

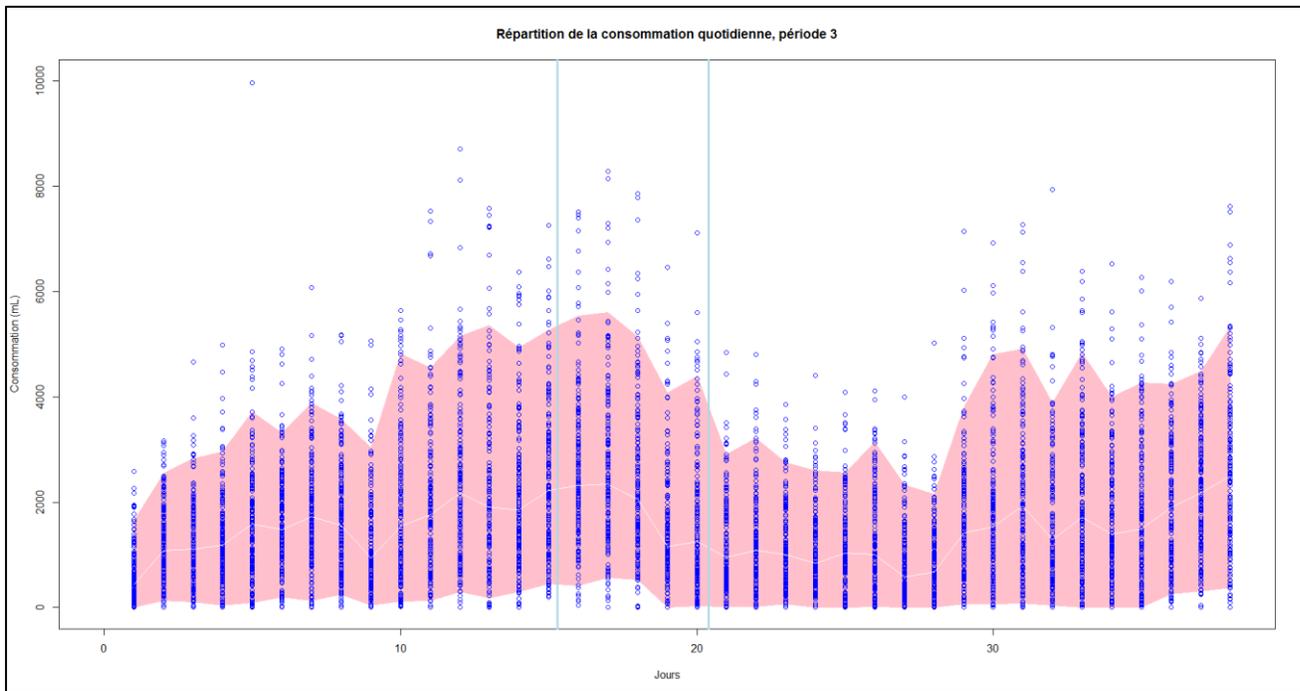
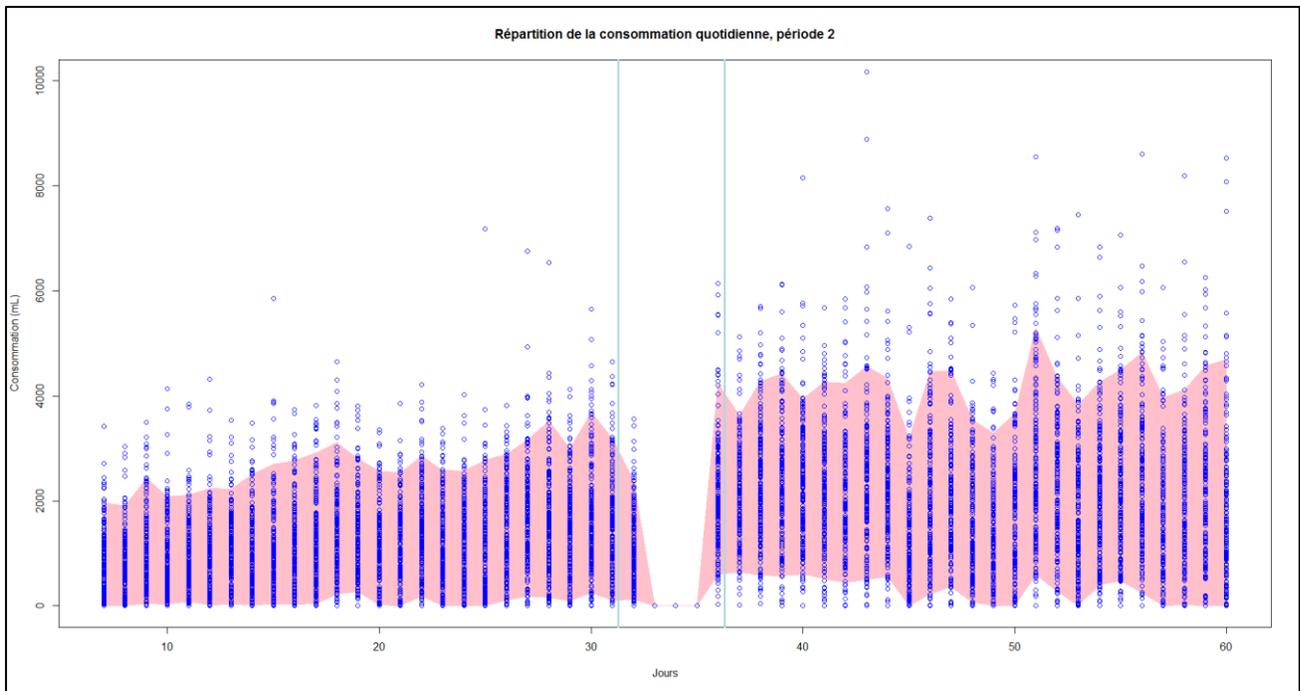


Fig.7 Consommations quotidiennes sur les périodes 2 et 3

	Volume moyen sur la période en litres	Valeurs extrêmes en litres	Fréquence moyenne en buvées par jour
Période 1	2056	0-9780	4.3
Période 2	1336	0-10970	4.1
Période 3	1727	0-11000	4.5
Tab.2 Récapitulatif des consommations sur les 3 périodes			

A chaque période, entre 3 et 6 agneaux chaque jour n'avaient pas de consommations d'eau enregistrées. Certains agneaux présentaient même ce phénomène plusieurs fois dans la période. A l'inverse, il a été observé plusieurs consommations supérieures à 8 L par jour, ce qui est inattendu compte tenu que le poids moyen attendu des agneaux était de 20 à 25 kg seulement.

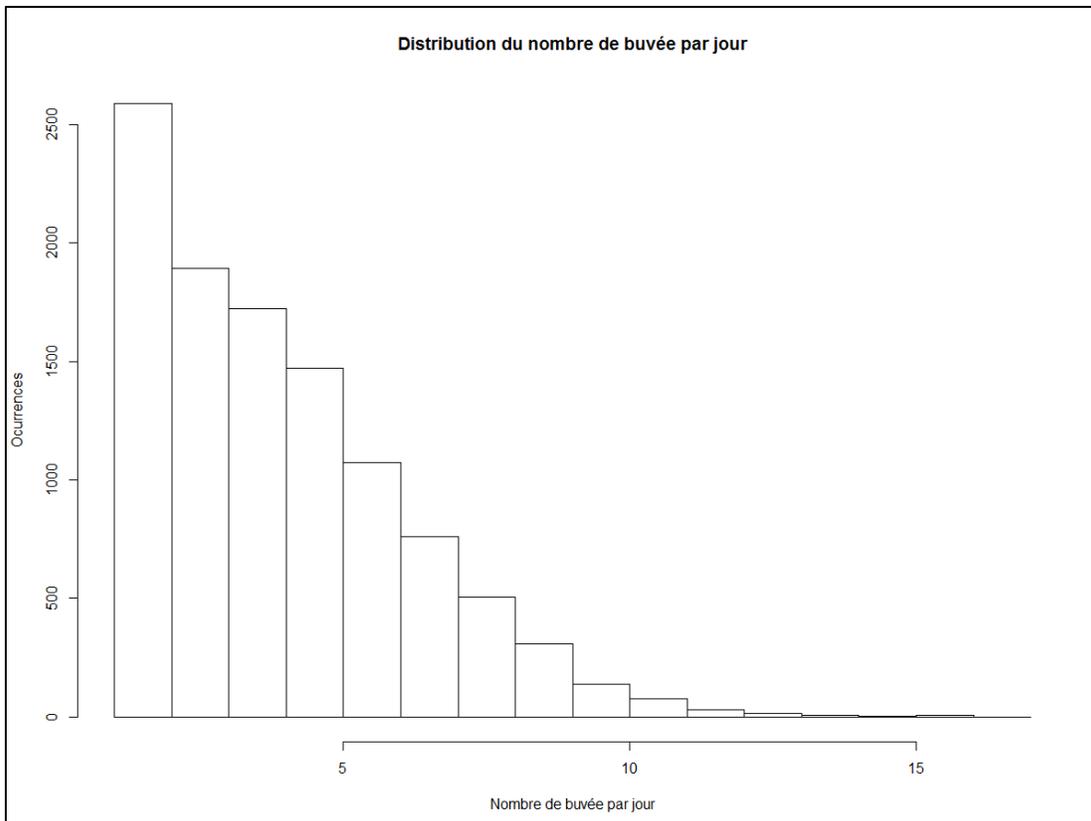
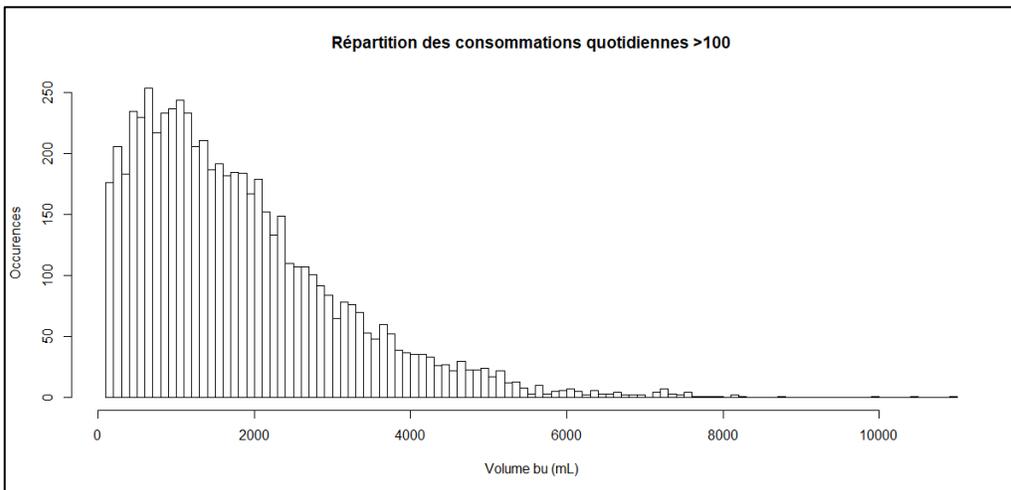
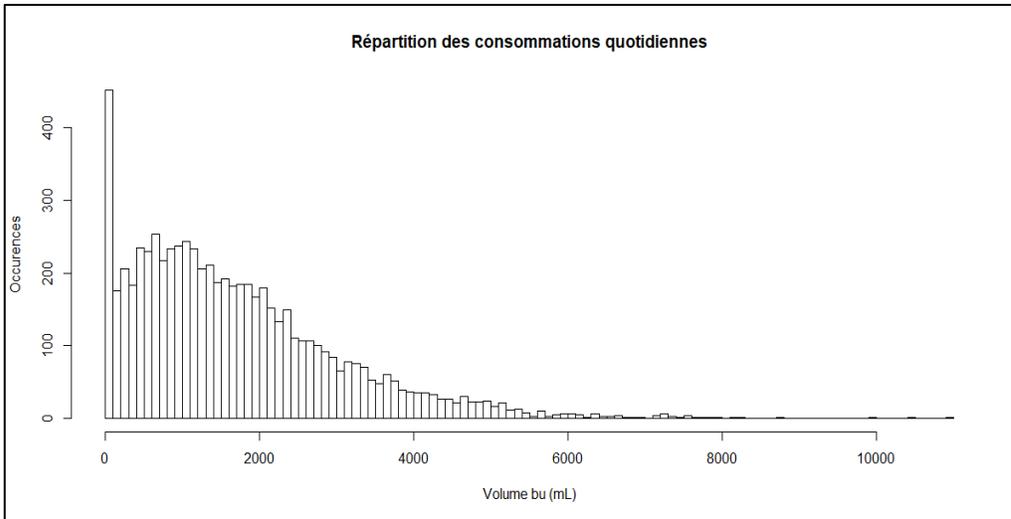


Fig.8 Distribution des fréquences de buvée par jour dans la seconde période

En moyenne, le nombre d'évènements enregistrés par jour était de 1000, avec un peu plus de quatre buvées par agneau et par jour. La répartition du nombre de buvées est distribuée selon une loi proche de la loi log-normale avec un paramètre sigma de 3/2 et une moyenne de 4 (fig.8). La majorité des caractéristiques à venir suivent aussi des loi log-normales comme dans l'étude de Morgan et al. (2000) [6]. De la même façon, nous pouvons observer que la distribution est perturbée par la présence des évènements de faible intensité qu'il s'agisse des absences d'observations dans une journée ou des petites consommations quotidiennes (fig.9).



**Fig.9 Répartition des consommations quotidiennes avant et après retrait des consommations de moins de 100 mL**

La distribution des intervalles entre les buvées présente une distribution très similaire à celle des consommations quotidiennes. De même, la correction des petits intervalles change la distribution en faisant disparaître le pic initial. La distribution du volume bu par évènements, après retrait des évènements avec un volume nul, présente aussi une distribution de type log-normale mais de paramètre sigma de valeur 10 (fig.10).

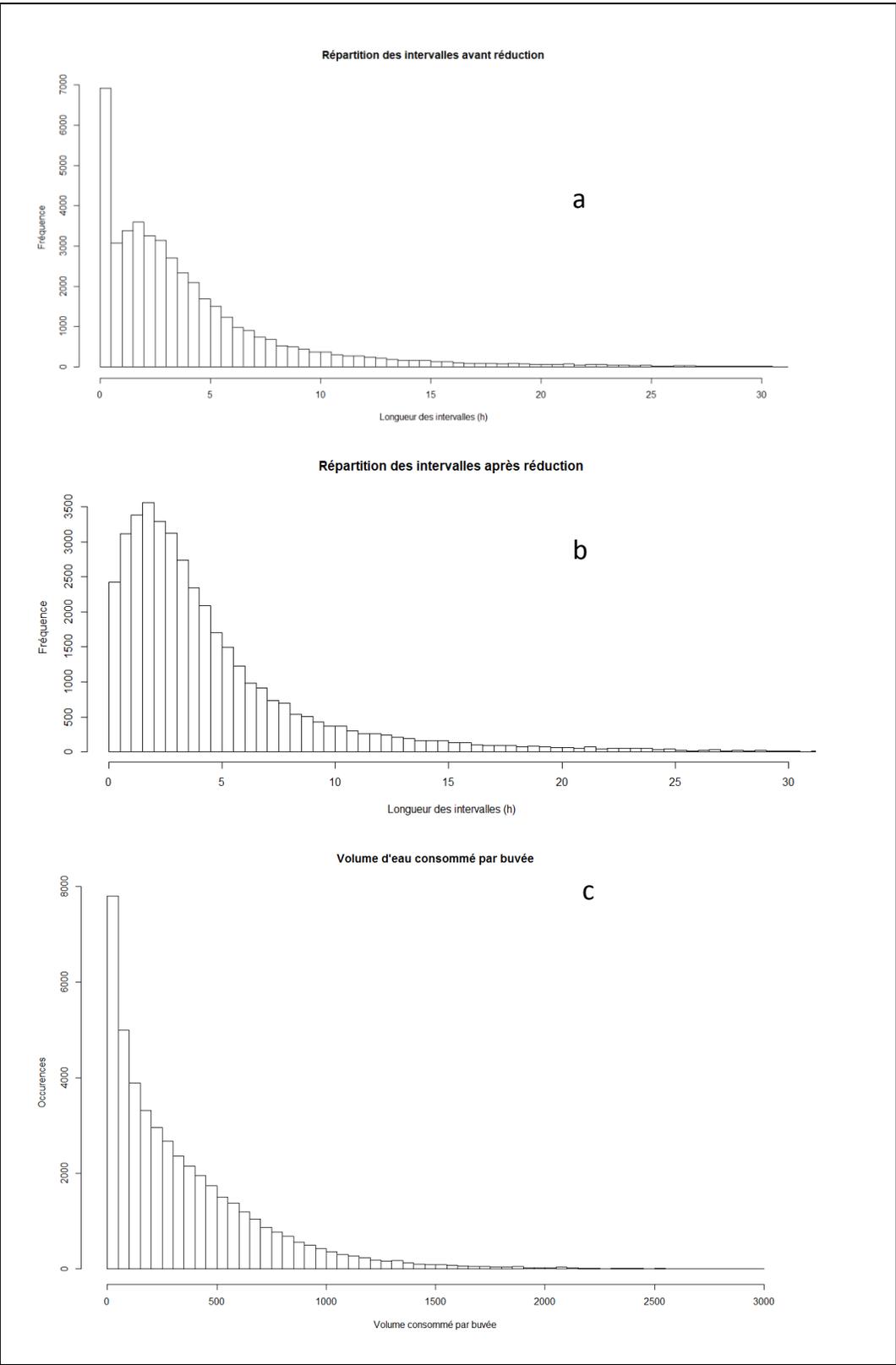


Fig. 10 a et b : Répartition des intervalles entre les buvées avant et après retrait des intervalles inférieurs à 15 min (réduction).  
 c : Répartition du volume d'eau bu à chaque évènement

Un phénomène pouvant perturber les analyses a été la présence de plusieurs enregistrements au même abreuvoir et ce au même instant. Il a été observé environ 6.5% d'observations avec cette caractéristique quelle que soit la période d'observation. Cette observation montre que le système d'enregistrement n'est pas sans risque d'erreur quant à l'attribution des observations aux individus. Ce phénomène reste dans une proportion faible mais peut avoir un impact sur le calcul des doses reçues lors de la modélisation pharmacocinétique.

Après avoir caractérisé la consommation des agneaux de manière descriptive, nous avons recherché des comportements dipsiques plus particuliers, comme la présence de cycles, de compensations ou de liens avec des facteurs extérieurs.

Tout d'abord, nous avons recherché la présence d'un lien entre l'intervalle de temps entre deux buvées et le volume de la seconde buvée. L'hypothèse était la présence d'un mécanisme de compensation lié à l'intervalle de temps entre deux buvées. Comme on le voit sur la figure 11 (Fig.11), il n'y a pas de relation évidente pouvant valider cette hypothèse. De même, nous avons testé le lien entre le volume des buvées et l'intervalle de temps avant les buvées suivantes. Aucun de ces tests n'a donné de résultats montrant un quelconque phénomène de compensation entre les évènements. La même conclusion peut être faite sur le temps passé à l'abreuvoir durant une buvée et la quantité d'eau ingérée.

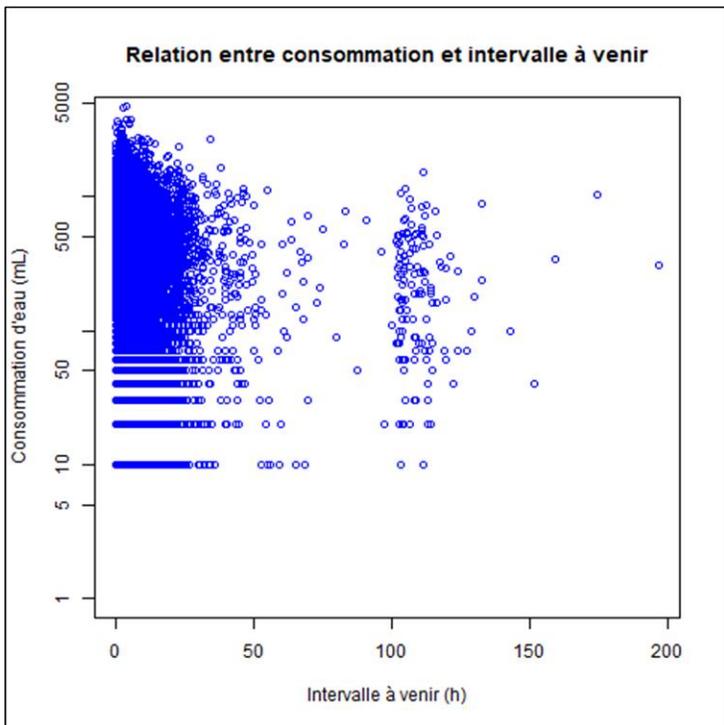
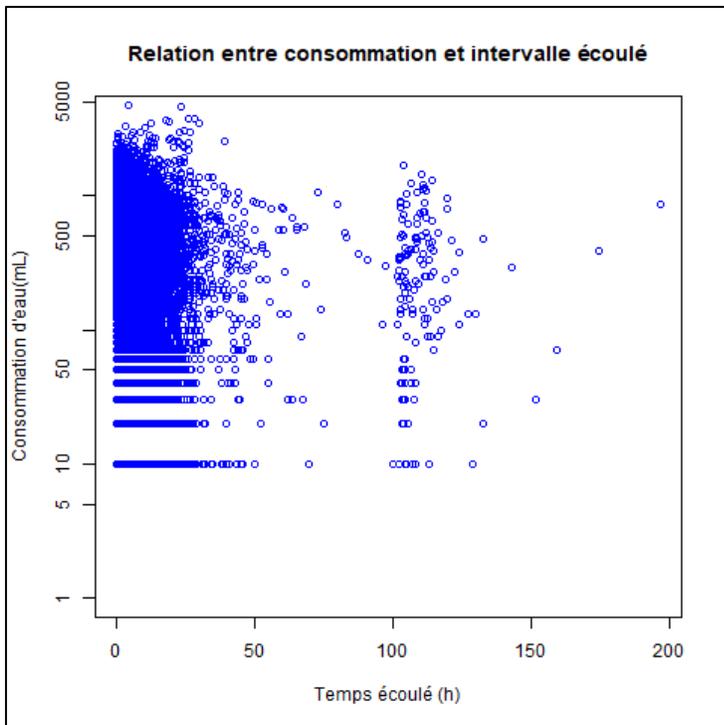
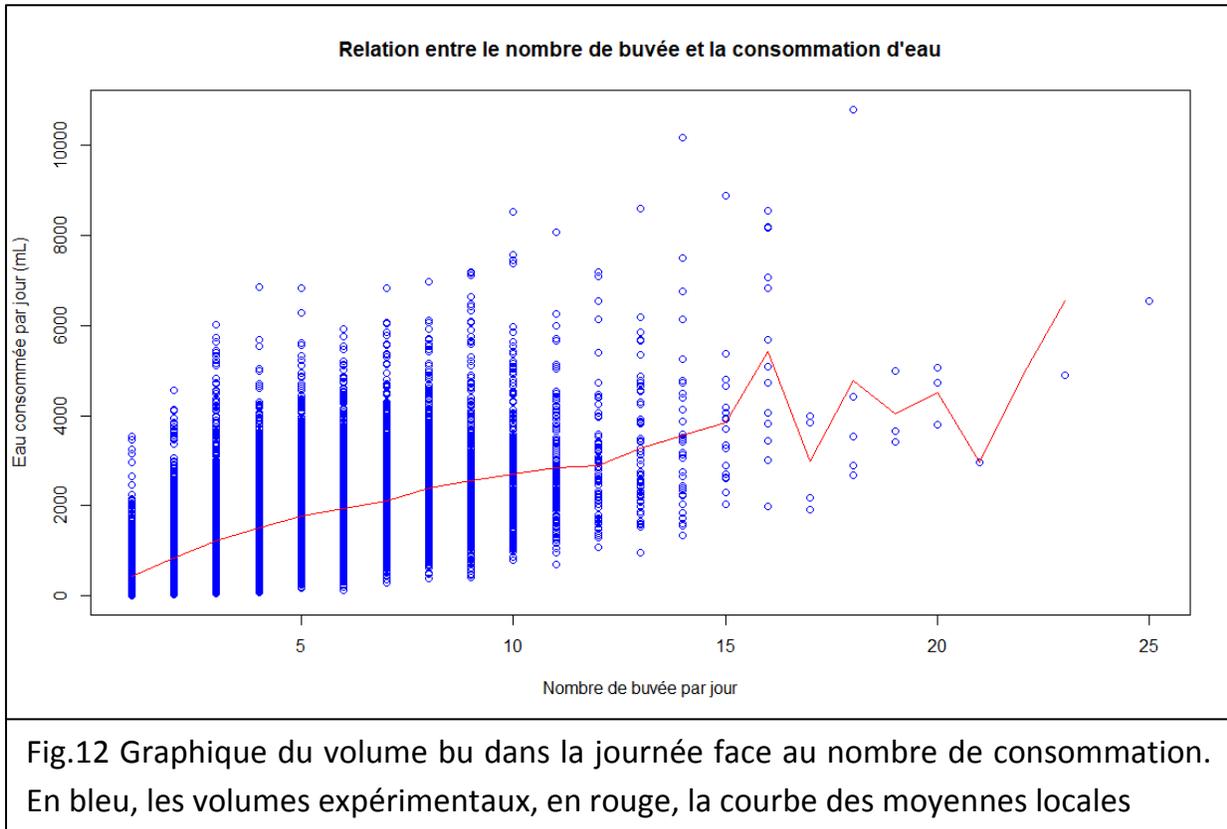


Fig.11

En haut : Relation entre le temps attendu et le volume bu pendant un évènement

En bas : Relation entre le volume bu pendant un évènement et le temps attendu après cet évènement

En revanche, il y a une relation croissante entre le nombre de buvées par jour et la consommation dans la journée (fig.12). Si la relation entre le nombre de buvées par jour et la longueur des intervalles est logique, celle entre le nombre de buvée par jour et la quantité totale d'eau consommée ce jour indique que la consommation quotidienne pourrait être liée à ce nombre de buvées par jour.



## b) Cycle circadien

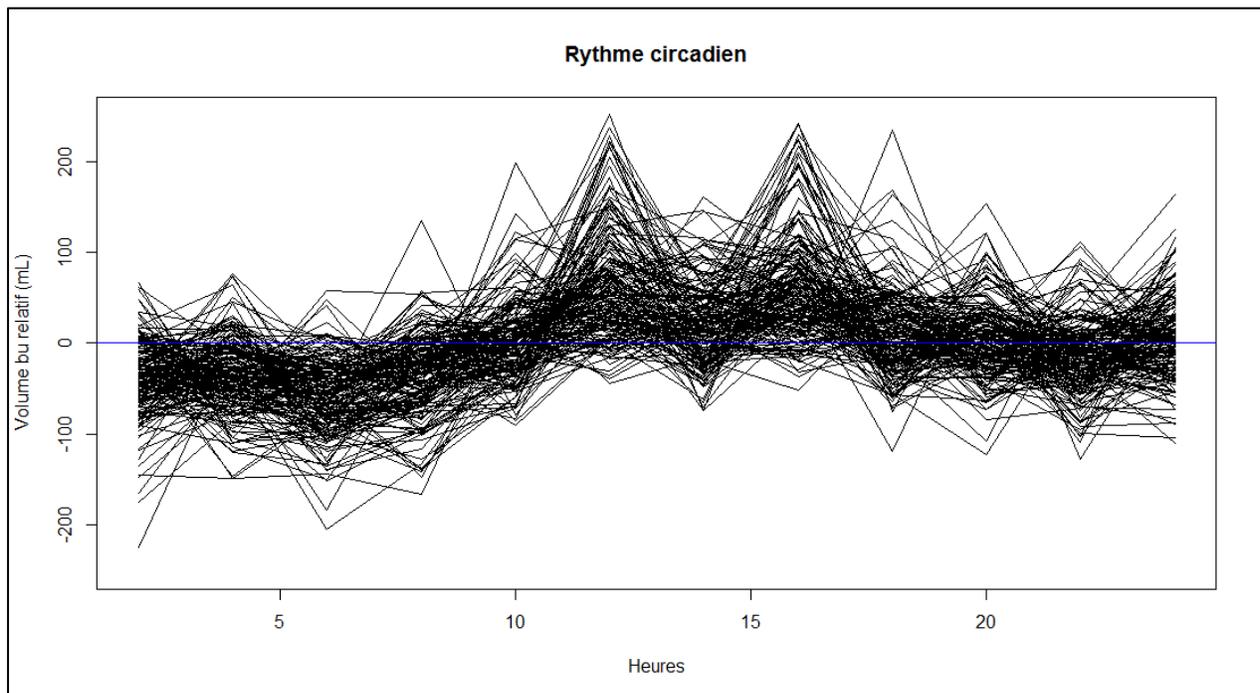


Fig.13 Cycles circadiens individuels de la consommation en eau des agneaux

Comme pour les consommations d'eau, le cycle circadien (fig.13) est différent pour chaque agneau. En revanche, tous les cycles suivent la même tendance avec une consommation d'eau plus importante entre 10h et 20h et une consommation plus faible durant la nuit. Deux pics de consommation sont observables aux alentours de 12h et de 16h.

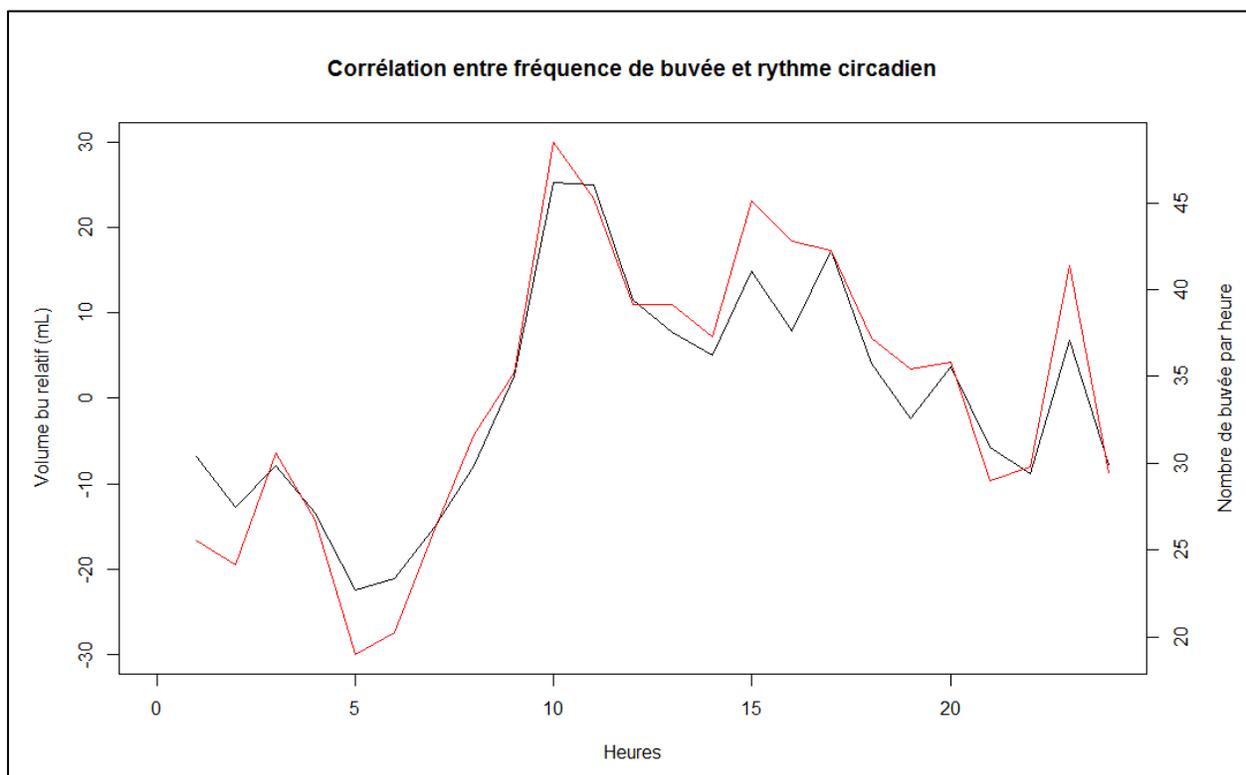


Fig.14 Tendence moyenne du cycle circadien (en noir) et nombre de buvées à chaque heure (en rouge)

Il s'est avéré que le facteur le plus corrélé au cycle circadien était le nombre par heure de buvées. En effet, la régression linéaire a montré que le nombre de visite par heure expliquait 90% des variations du rythme circadien global (fig.14). Cela signifie, après vérification, que la consommation d'eau moyenne par évènement ne change pas au cours de la journée mais bien que les agneaux viennent boire moins souvent la nuit. Un tel cycle n'avait encore jamais été mis en évidence chez le mouton, probablement parce que si on observait bien une baisse de fréquentation des abreuvoirs la nuit, l'amplitude de cette baisse restait trop faible pour suggérer l'existence de ce cycle.

### c) Prédiction des consommations globales avec la température et l'âge

Nous avons aussi supposé que la consommation globale était liée à la température extérieure et à l'âge selon ce modèle :

$$\text{Consommation quotidienne moyenne} = 22.8 * j + 9.9 * T + 936$$

Formule du modèle de prédiction des consommations quotidiennes avec  
-j, le jour de l'observation à partir de l'inclusion  
-T, la température minimale enregistrée à la station météorologique

Ce modèle suggère une évolution constante de la consommation moyenne en fonction de l'âge, à raison d'une augmentation de 22.8 mL par jour et de la température avec une augmentation de 9.9 mL par degré Celsius. Ces coefficients abondent dans le sens des observations réalisées par Morgan et al. (2000) [6] chez les porcs mais avec des proportions différentes.

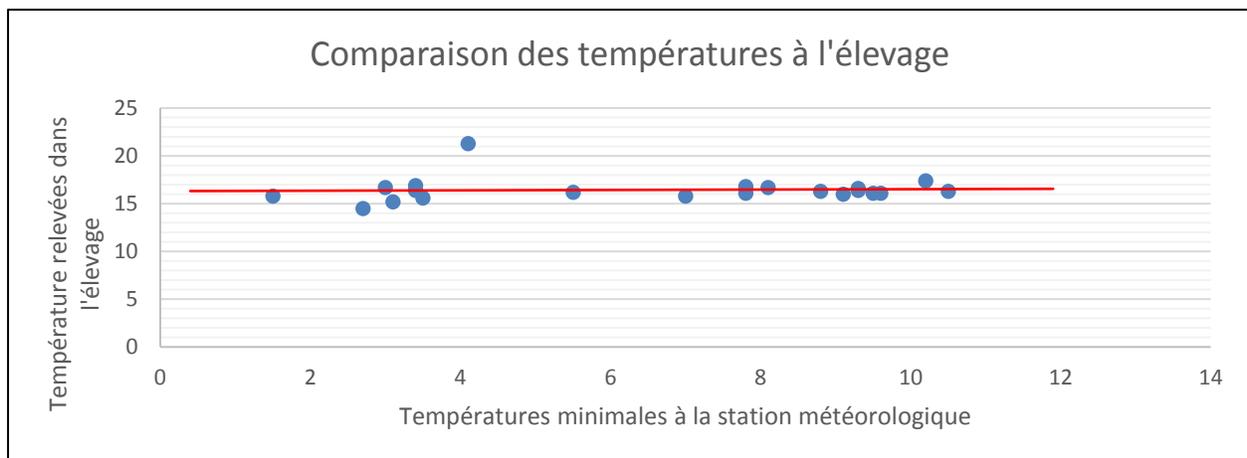


Fig.15 Comparaison des températures entre la station météo et l'élevage

La comparaison des températures relevées dans l'élevage durant la troisième période et celle enregistrées à la station n'a pas montré de relation significative (fig.15), ce qui était attendu compte tenu du fait que la température interne de l'élevage était constante. Les températures n'ont pas été assez relevées sur le site pour pouvoir être utilisées dans le modèle précédent.

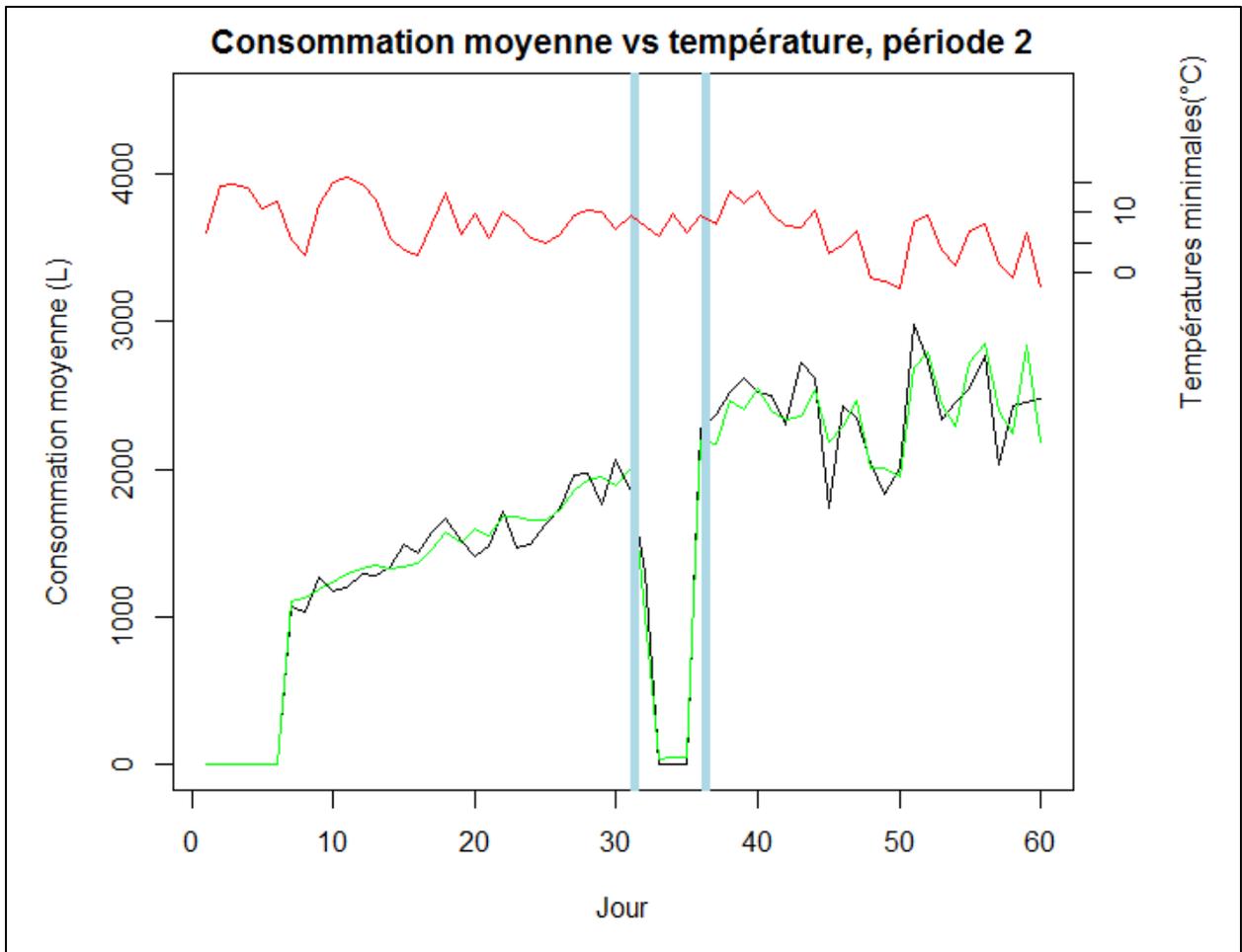


Fig.16 Modélisation de la consommation moyenne en période 2

En haut : Courbe des températures minimales

En bas : en noir, courbe moyenne des consommations quotidiennes et en vert, avec le modèle

La corrélation avec le modèle était très importante avec un  $R^2$  de 0.96 pour un modèle incluant les températures minimales et le jour (fig.16) sur la seconde période. Nous avons testé ce modèle pendant la dernière période d'enregistrement, avec moins de succès, pour un  $R^2$  de 0.5 (fig.17). Au vu de ces résultats, il n'a pas pu être confirmé que la température jouait un rôle constant et prédictible dans l'évolution des consommations moyennes.

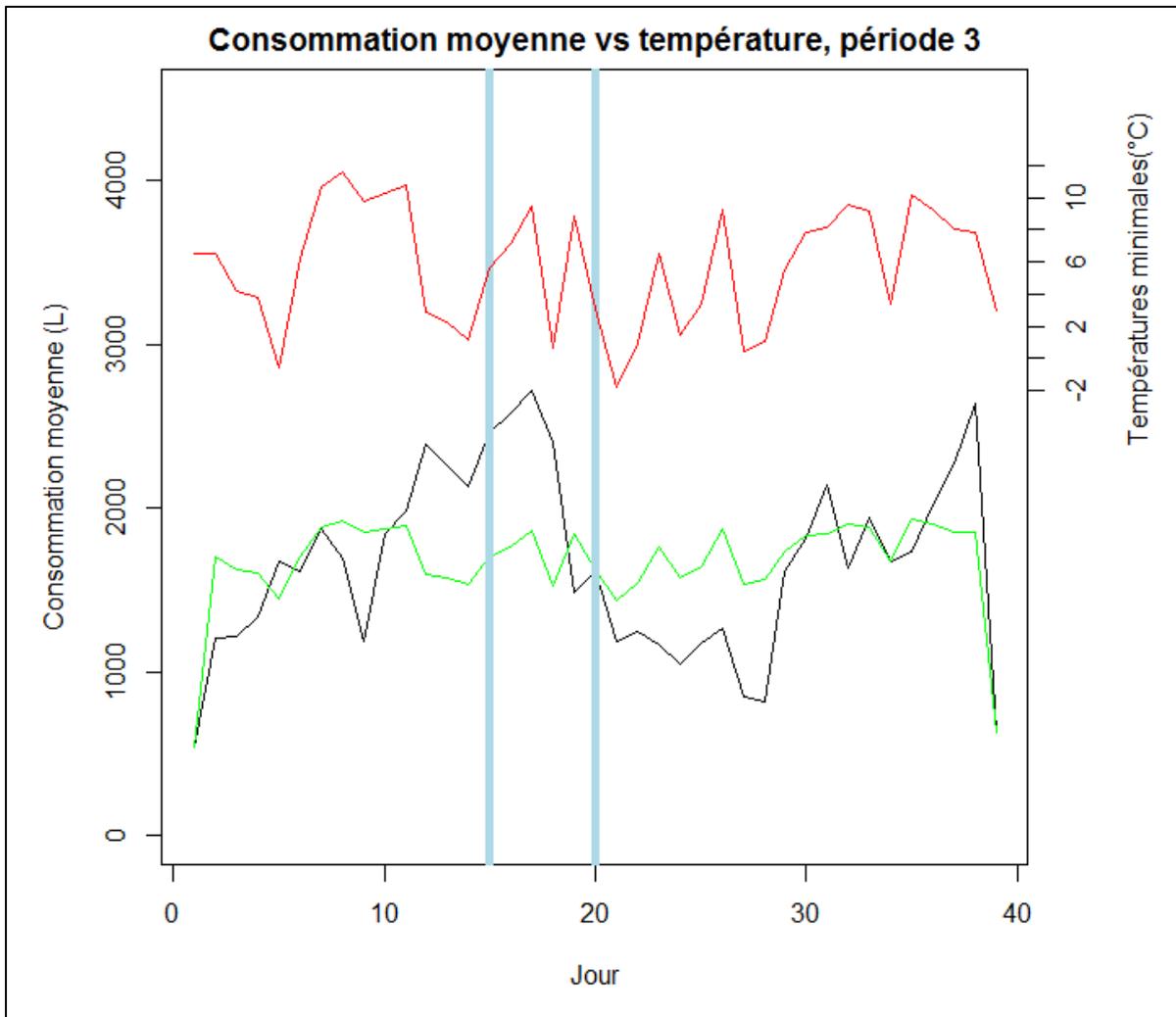


Fig.17 Modélisation de la consommation moyenne en période 3

En haut : Courbe des températures minimales

En bas : en noir, courbe moyenne des consommations quotidiennes et en vert, avec le modèle

#### d) Consommations et prédictions des consommations individuelles

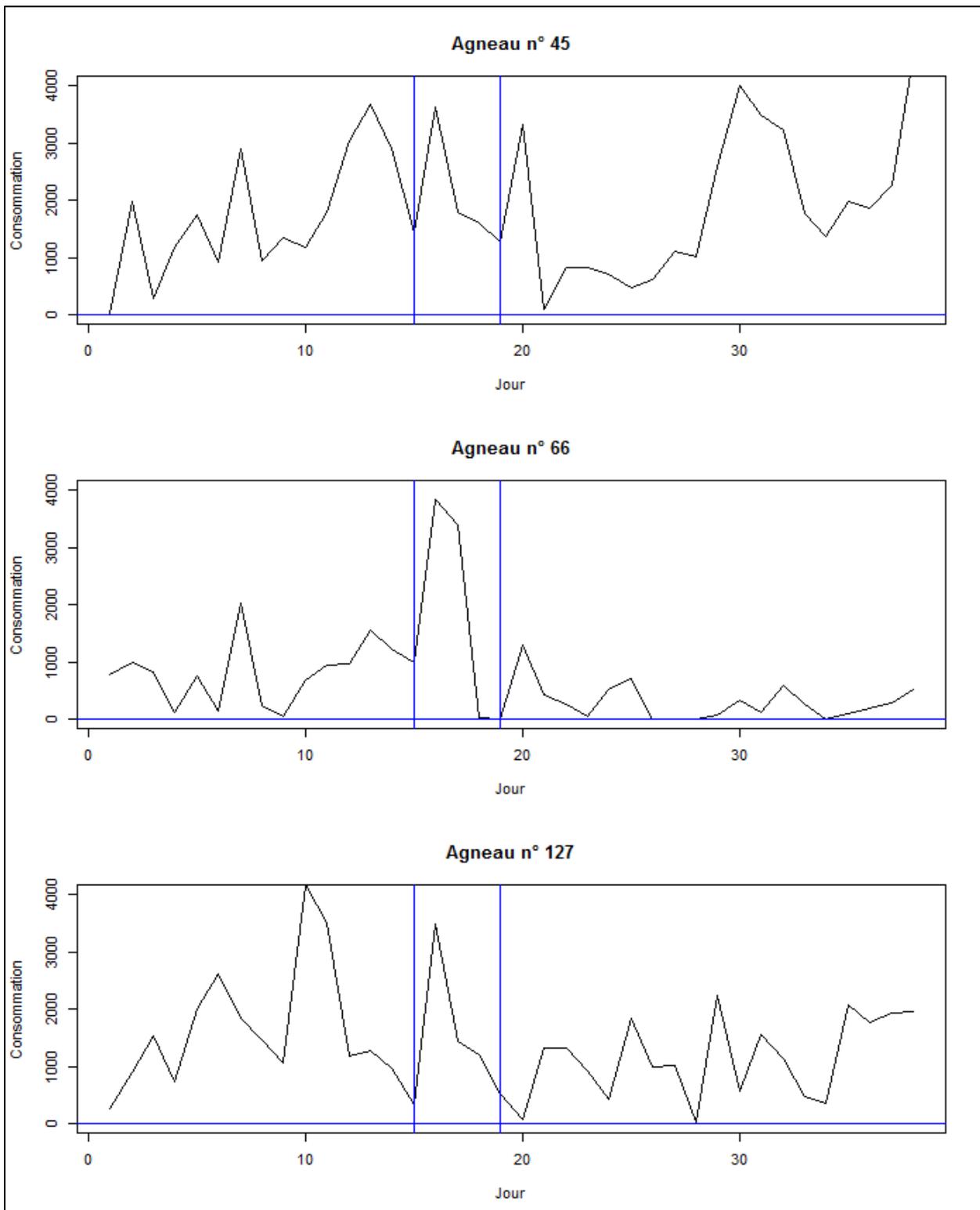


Fig.18 Exemples de consommations quotidiennes d'agneau choisis au hasard durant la période 3

Comme suggéré en 1.a, la consommation d'eau des agneaux est très variable et change quotidiennement (fig.18). La forme en dent de scie de ces relevés et les brusques changements de tendances rendent difficile l'établissement de modèles prédictifs mais peuvent suggérer une forme de mécanisme d'autorégulation de la consommation d'un jour à l'autre.

Pour tenter de prédire les consommations individuelles, nous avons testé un modèle exploitant les consommations des deux jours précédents (fig.10). Parce que nous n'avons pas pu confirmer l'influence de l'âge ou de la température, ces variables n'ont pas été retestées. Ce modèle reposait donc sur l'hypothèse d'une compensation à court terme de la consommation quotidienne d'eau de chaque agneau. Deux intervalles de prédiction ont été testés, l'additif, construit en ajoutant le 5<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> percentile de la différence entre le modèle et la courbe expérimentale à la courbe du modèle et le multiplicatif, construit en multipliant la courbe du modèle par le 5<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> percentile du rapport entre le modèle et la courbe expérimentale.

$$Volume(j) = a + b * Volume(j - 1) + c * Volume(j - 2)$$

La vérification visuelle (fig.19) a montré que si ce modèle pouvait parfois suivre les tendances au long terme avec un temps de retard, il était incapable de prédire les variations brutales. L'intervalle de prédiction à 90% est resté trop large, signifiant qu'il était impossible de prévoir précisément les consommations individuelles avec ce type de modèle. On remarquera toutefois que le l'intervalle de prédiction basé sur la différence (additif) entre volume prédit et volume mesuré est légèrement plus étroit et plus à même de contenir les consommations faibles que celui basé sur le rapport des deux (multiplicatif).

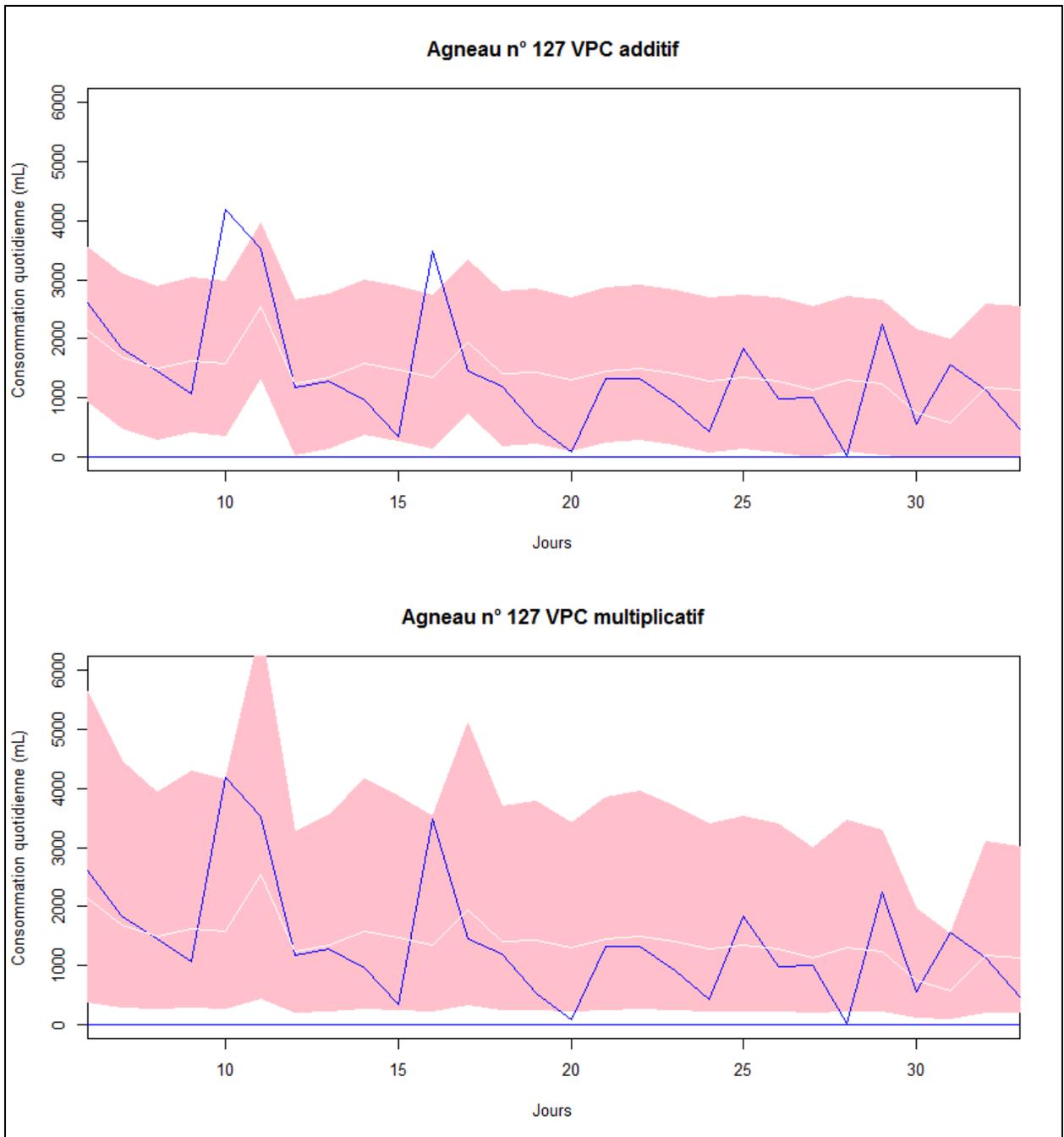


Fig.19 Visualisation du modèle de prédiction des consommations individuelles. En bleu, les consommations quotidiennes enregistrées, en rose, l'intervalle de prédiction à 90%, en blanc, les consommations attendues

## 2. Modélisation pharmacocinétique

### a) Résultats expérimentaux et prédictions avec la sulfadiméthoxine sur la période 1

Durant la première période, l'administration de Trisulmix dans l'eau a été perturbée par une interaction physico-chimique causant la précipitation du triméthoprim et des fluctuations très importantes dans les concentrations de l'antibiotique, à la fois dans le temps et entre les abreuvoirs. Pour cette raison, aucune simulation n'a pu être faite pour cette expérience.

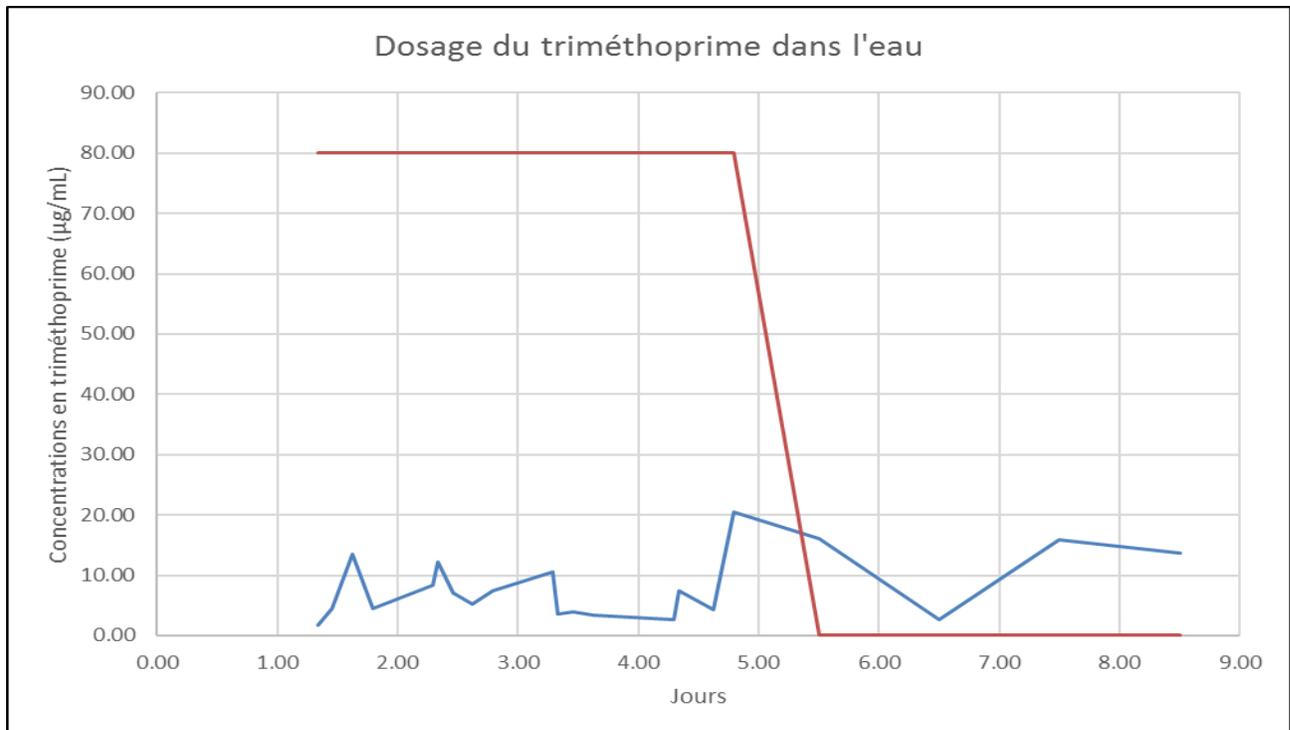


Fig.20 Dosage du triméthoprim dans l'eau de boisson. En bleu, les concentrations dans l'eau, en rouge les concentrations cibles

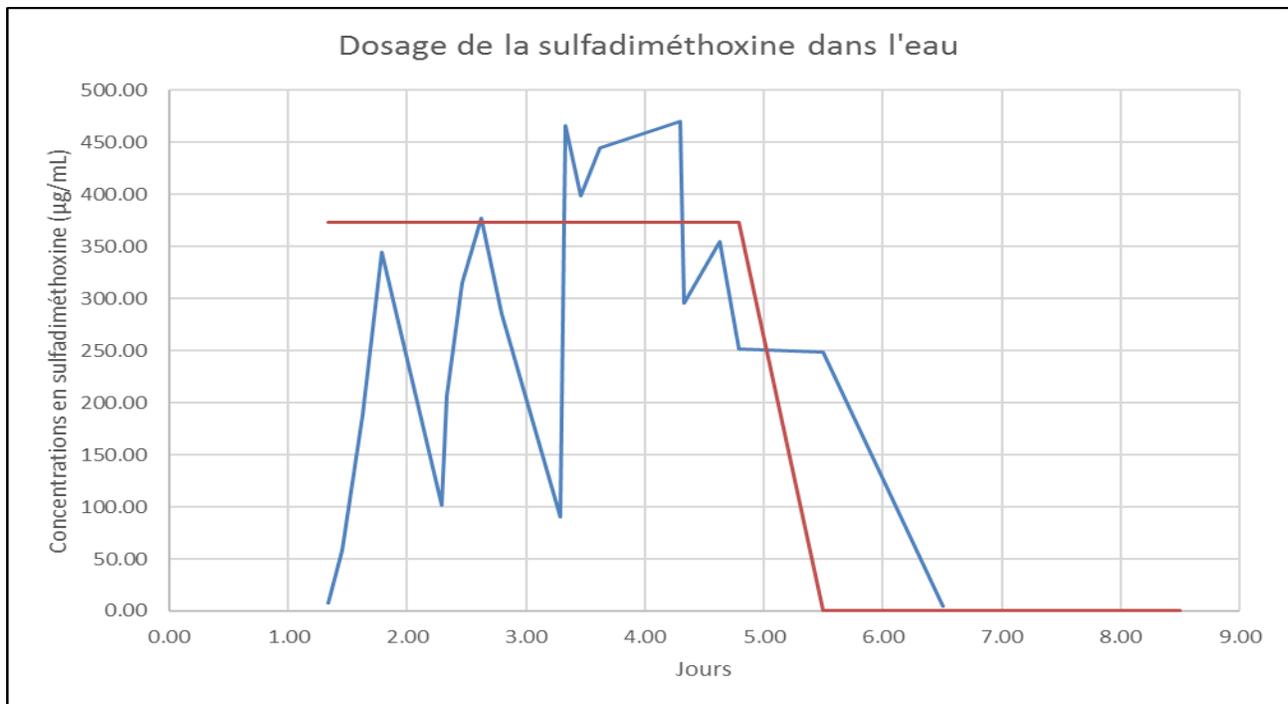


Fig.21 Dosage de la sulfadiméthoxine dans l'eau de boisson

La précipitation du triméthoprimé a engendré des concentrations très faibles par rapport à celles attendues (fig.20) et a perturbé les concentrations en sulfadiméthoxine (fig.21) dans les abreuvoirs. De plus, le triméthoprimé a mis un temps important à devenir indétectable dans l'eau de boisson, ce qui pourrait en pratique avoir une influence sur le temps d'attente avant l'abattage et la commercialisation des animaux.

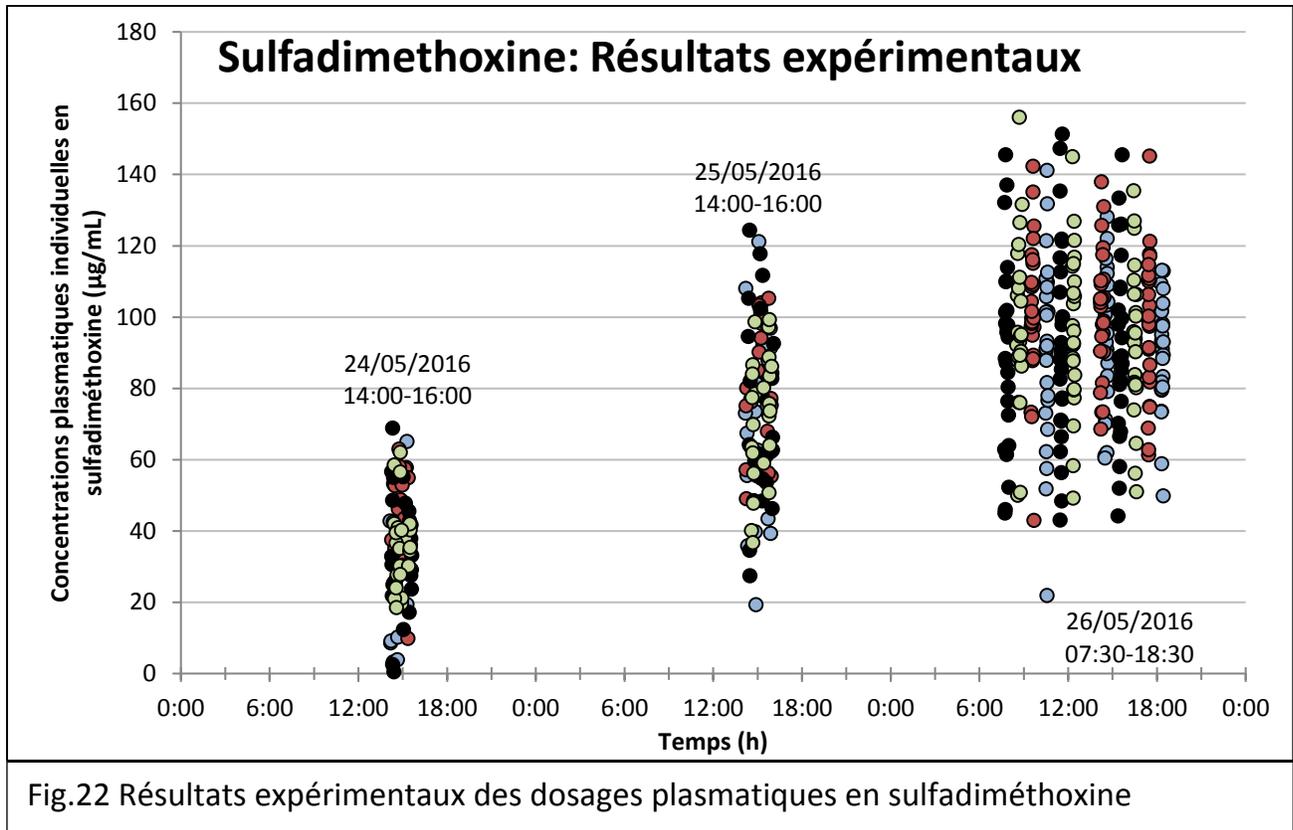


Fig.22 Résultats expérimentaux des dosages plasmatiques en sulfadiméthoxine

Les dosages plasmatiques en sulfadiméthoxine (fig.22) montrent une grande dispersion des concentrations avec pour les concentrations les plus tardives, des valeurs allant du simple au quadruple, avec des coefficients de variation entre 20 et 30%. Ces dispersions sont en accord avec les observations déjà réalisées lors des études sur les porcs. On peut aussi observer une croissance constante au cours du temps des concentrations plasmatiques. Ce phénomène a motivé l'application d'une dose de charge lors de la seconde période pour atteindre l'état d'équilibre plus rapidement.

## b) Résultats expérimentaux et prédictions avec la sulfadiméthoxine sur la période 2

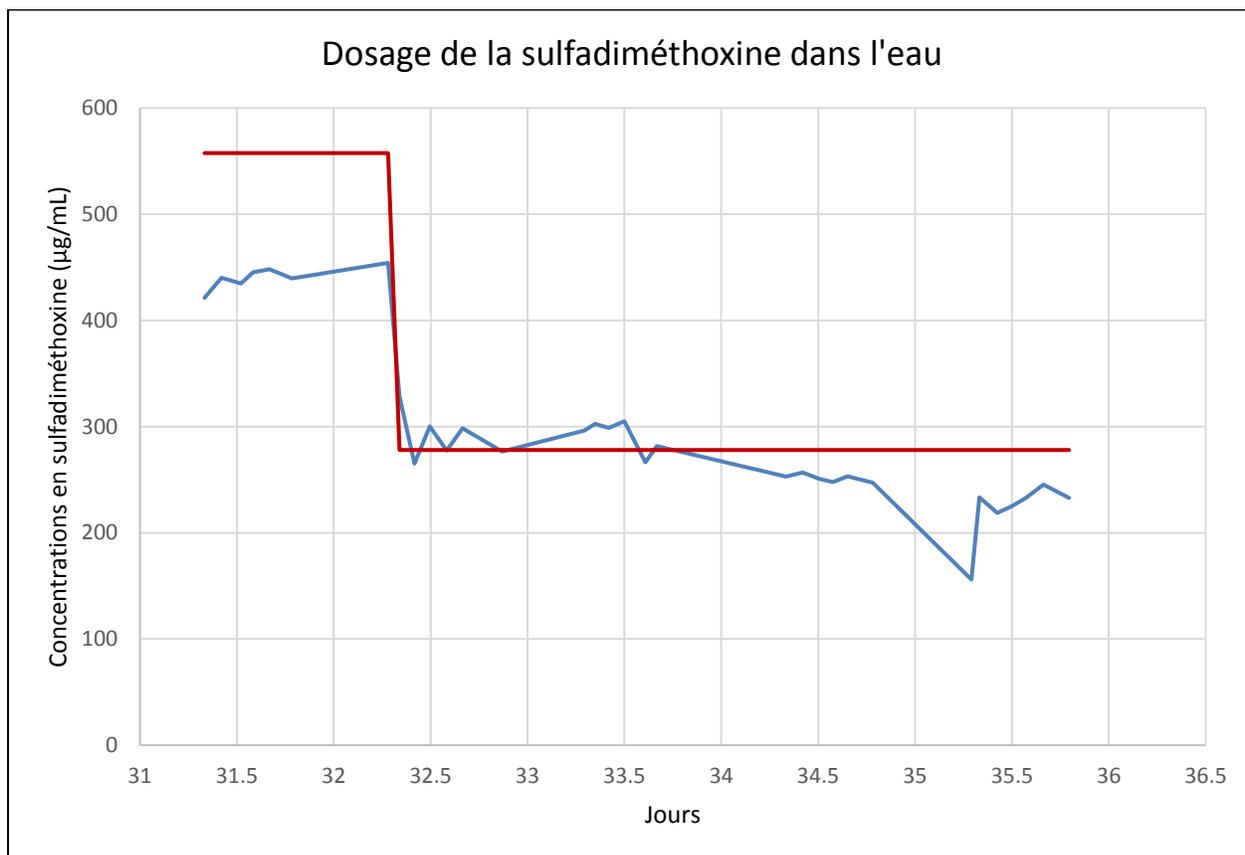


Fig.23 Dosage de la sulfadiméthoxine dans l'eau de boisson

Durant cette période, la sulfadiméthoxine a été administrée seule dans l'eau. Aucune précipitation du produit n'a été observée durant le traitement. Les concentrations dans les abreuvoirs étaient beaucoup moins fluctuantes que lors de la première période (fig.23). Cependant, la dose de charge prévue le premier jour n'a pas été complètement atteinte.

La concentration est devenue indétectable dans les abreuvoirs dans les 24 heures après la fin du traitement, plus rapidement qu'à la première période.

Un arrêt des enregistrements s'est produit pendant cette période, deux jours après le début de l'administration de la sulfadiméthoxine. Bien que les prélèvements se soient passés comme prévu et que la concentration dans les abreuvoirs ait été plus stable,

l'impact de cet arrêt sur les prédictions était important. Pour y remédier, les consommations manquantes ont été remplacées par celle d'un autre jour. Les consommations individuelles n'ayant pas pu être prédites de manière efficace, ces valeurs de remplacement ne correspondaient probablement pas aux vrais volumes bus durant cette période par les agneaux.

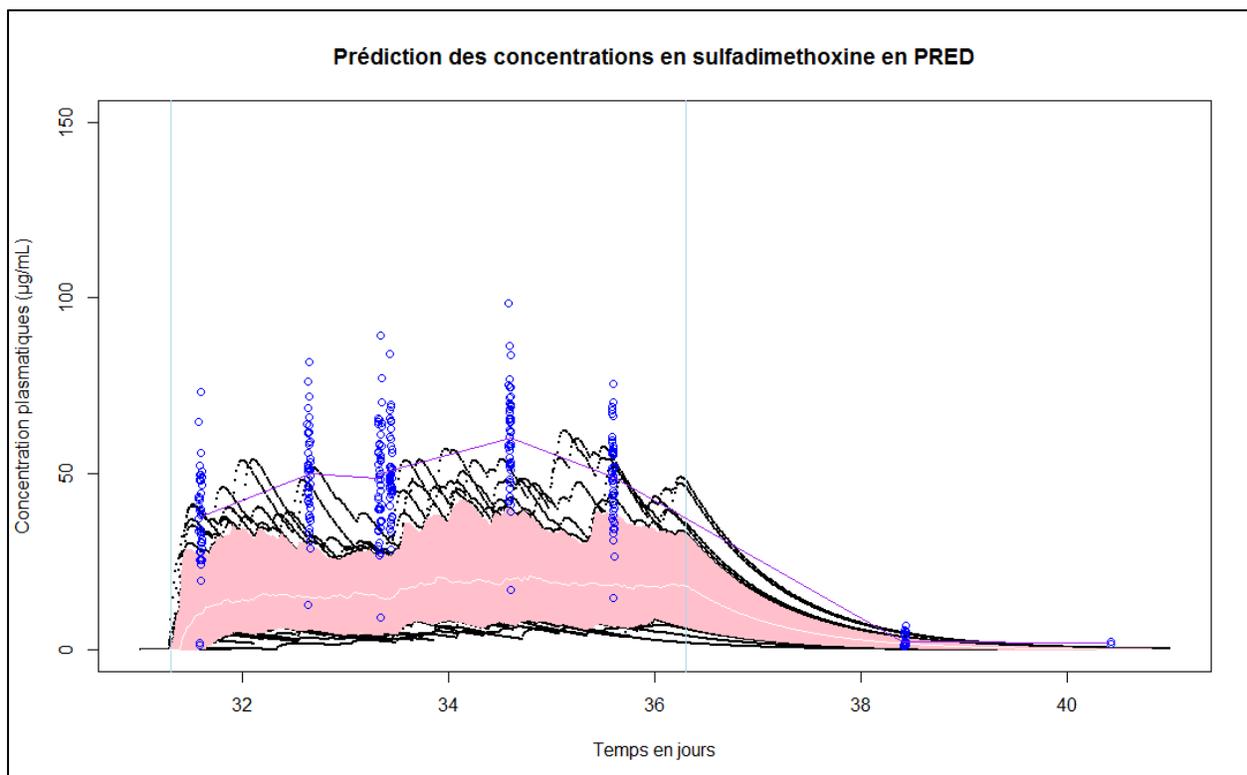


Fig.24 Modélisation en PRED des concentrations plasmatiques en sulfadiméthoxine. En noir, les courbes prédites, en bleu foncé, les points expérimentaux avec la moyenne en violet, en bleu clair, la délimitation du traitement, en rose, l'intervalle contenant 90% des prédictions avec en blanc, la médiane

Les concentrations plasmatiques mesurées durant cette période étaient deux fois moindres comparées à celle de la première période (fig.24). Ce phénomène s'explique d'abord par la dose d'entretien qui était inférieure mais aussi par la différence dans les consommations moyennes, celles de la période 1 étant plus élevées. Les concentrations sont montées plus rapidement qu'en première période et ont atteint un plateau plus tôt grâce à la dose de charge.

Les prédictions avec les paramètres moyens (PRED) ont sous-estimé par un facteur 3 les concentrations plasmatiques en sulfadiméthoxine (fig.25) et ce malgré le fait que les

paramètres pharmacocinétiques n'était pas issus de la littérature mais bien d'expériences réalisées par la même équipe sur des agneaux similaires. Pour ajuster les données, nous avons changé les valeurs moyennes de clairance et de volume (tab.3).

	Littérature	Expérimental
Volume de Distribution (L/kg)	1.18±0.25	0.53±0.21
Clairance (L/h/kg)	0.054±0.015	0.02±0.01
Biodisponibilité (%)	100	100
Tab.3 Récapitulatif des paramètres pharmacocinétiques pour la sulfadiméthoxine		

En faisant ces corrections, nous avons observé que la prise en compte des consommations individuelles d'eau permettait de décrire les concentrations de sulfadiméthoxine. Toutefois, l'intervalle de prédiction obtenu avec cette méthode était plus large que la dispersion des données expérimentales. De plus, le  $R^2$  de 0.27 caractérisait une mauvaise corrélation entre les points simulés et expérimentaux. Pour améliorer cette corrélation, les valeurs disponibles de poids ont aussi été incluses dans le modèle pour moduler les paramètres individuels. Cette covariable n'a pas été conservée car son effet était marginal.

Pour diminuer la variabilité des prédictions, nous avons refait ces prédictions avec adaptation bayésienne des paramètres pharmacocinétiques de chaque individu (IPRED, fig.26) en excluant les résultats des jours manquants dans les calculs. L'intervalle de modélisation autour des points restants s'est resserré pour englober correctement les points expérimentaux et la corrélation a augmenté pour atteindre 53% (fig.26).

Au total, des prédictions ont été faites pour 92 individus. Les raisons pour lesquelles 8 individus ont été exclus étaient l'absence de consommations associées sur la période ou l'absence de prélèvements sanguins pour ces agneaux.

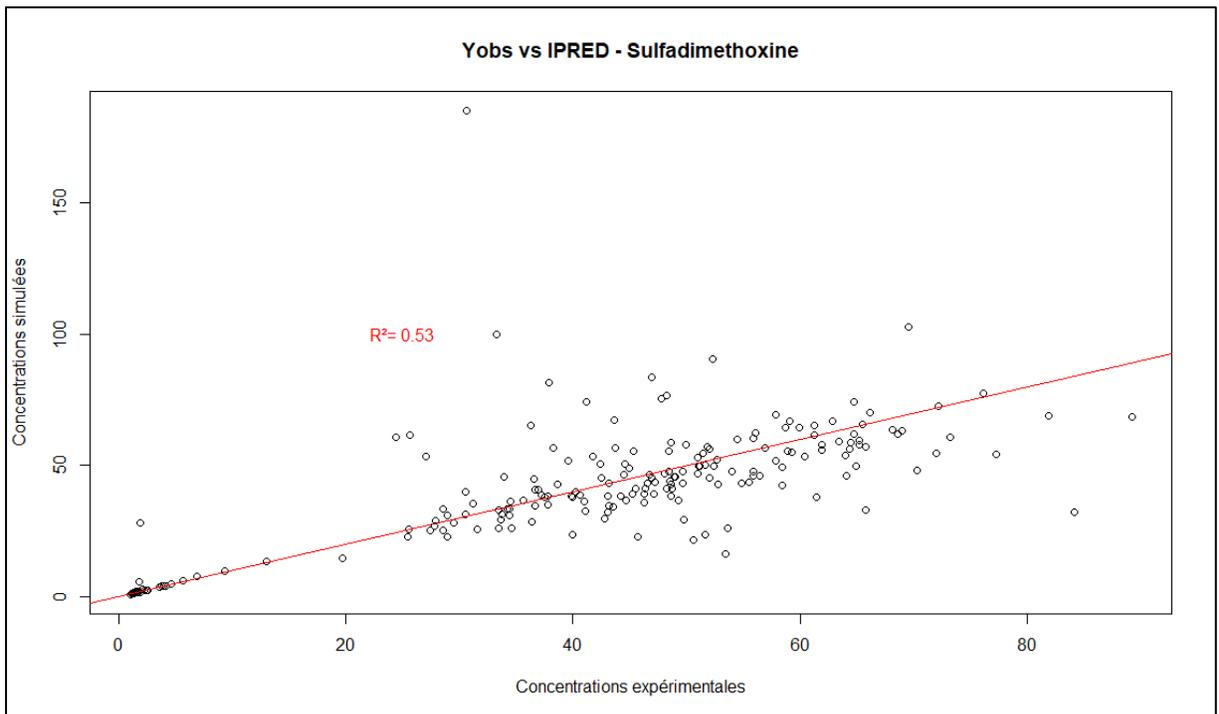
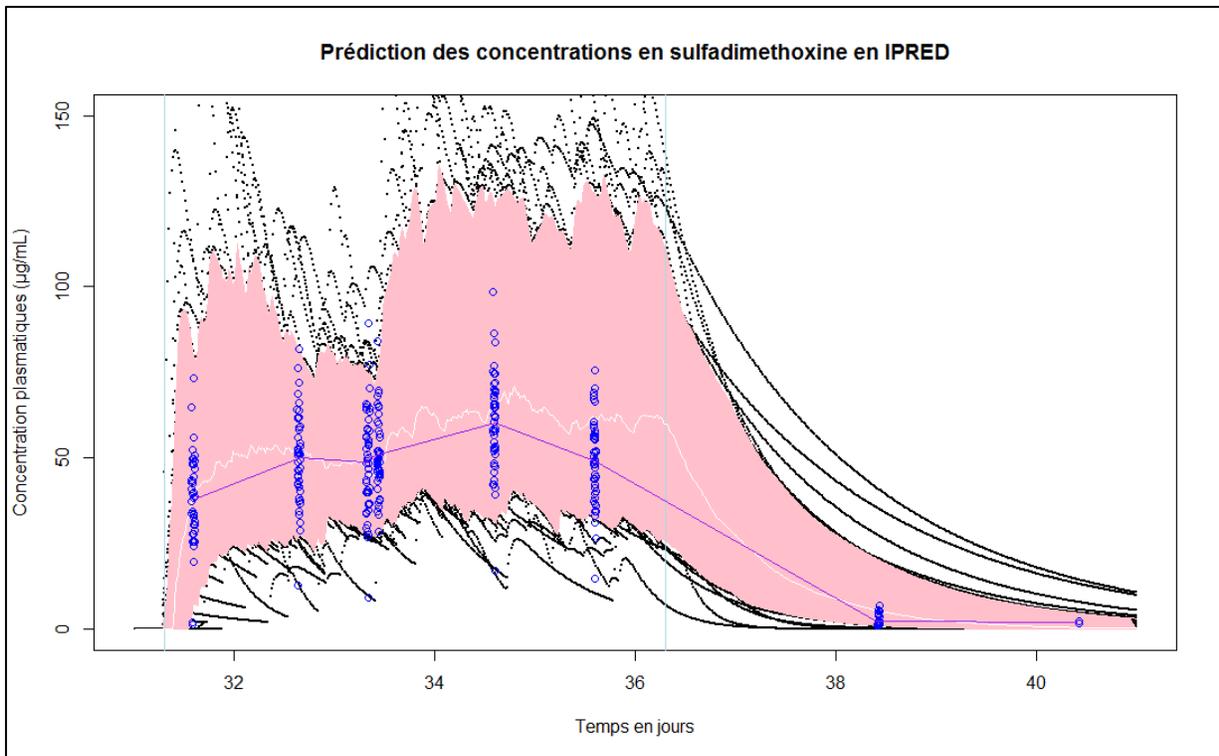


Fig.25 En haut : Modélisation en IPRED des concentrations plasmatiques en sulfadiméthoxine  
 En bas : Diagnostique des concentrations plasmatiques observées et simulées

### c) Résultats expérimentaux et prédictions avec la tilmicosine en période 3

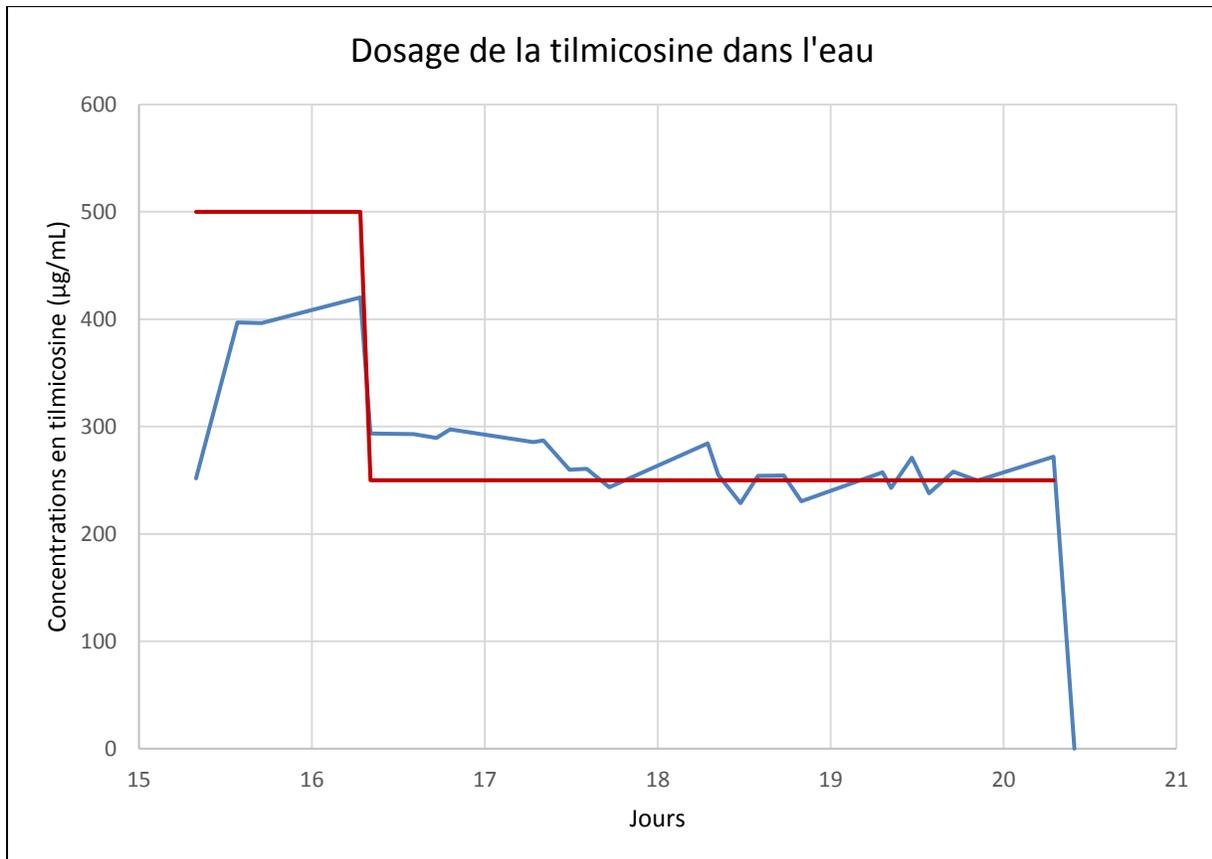
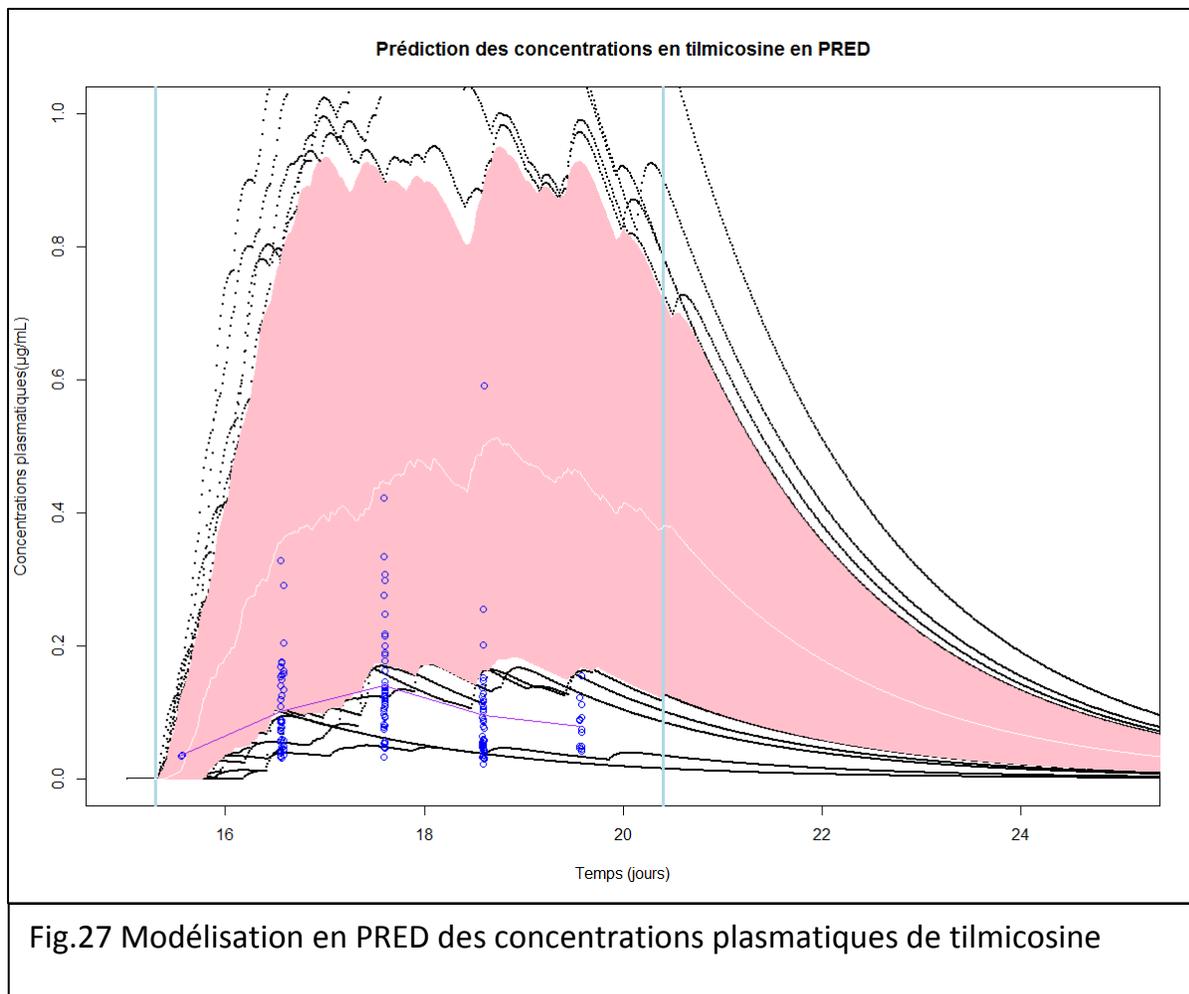


Fig.26 Dosage de la tilmicosine dans l'eau de boisson

Les concentrations de tilmicosine dans les abreuvoirs (fig.26) ont été stables pendant le traitement et ont rapidement disparu après l'arrêt. Comme pour la sulfadiméthoxine dans la période précédente, la concentration de charge n'a pas été complètement atteinte mais la concentration cible a par la suite été efficacement conservée.



Pour les 3 groupes prélevés après la fin du traitement les concentrations plasmatiques de tilmicosine n'étaient pas détectables. De même pour le premier groupe, seules deux concentrations ont pu être quantifiées et plusieurs prélèvements dans les groupes restants étaient aussi non quantifiables voire non détectables. La modélisation en PRED a fourni des courbes en moyenne 3 à 4 fois supérieures aux concentrations expérimentales (fig.27). Pour ajuster les données en IPRED, la biodisponibilité a été changée de 30 à 10% (tab.4). Dans cette série, 8 différents groupes de prélèvements étaient attendus.

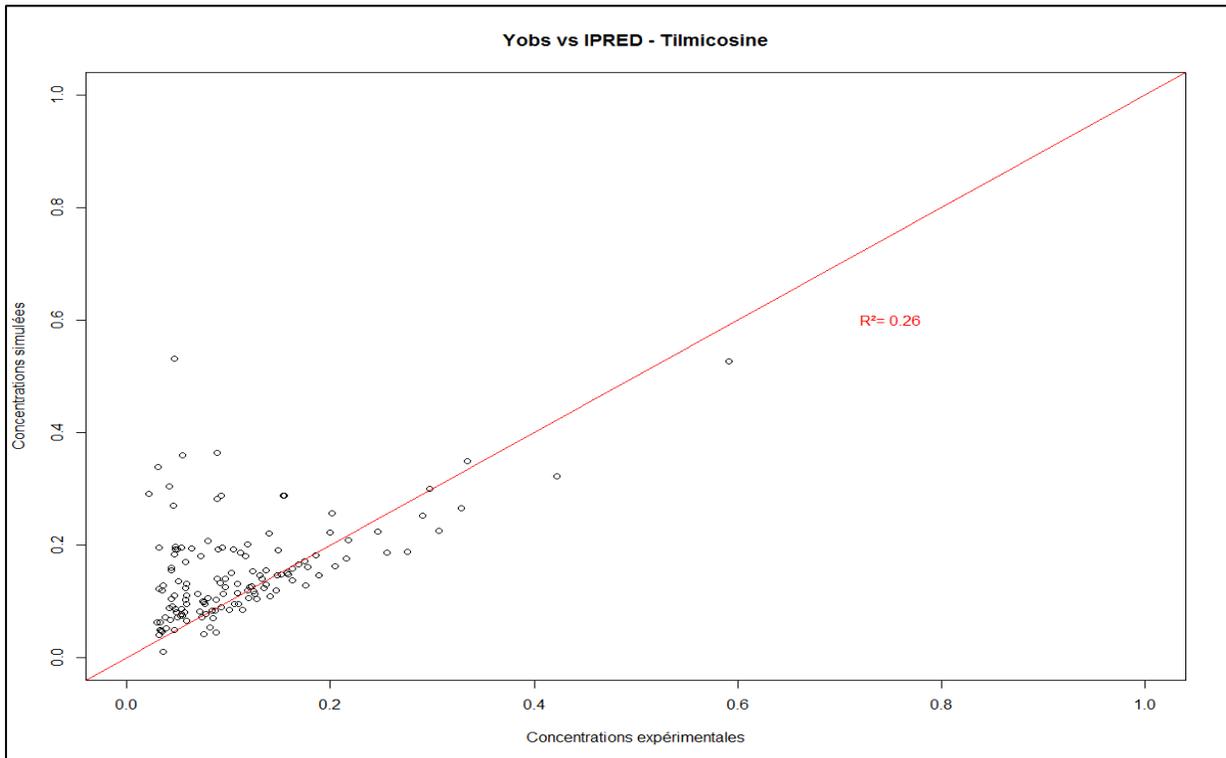
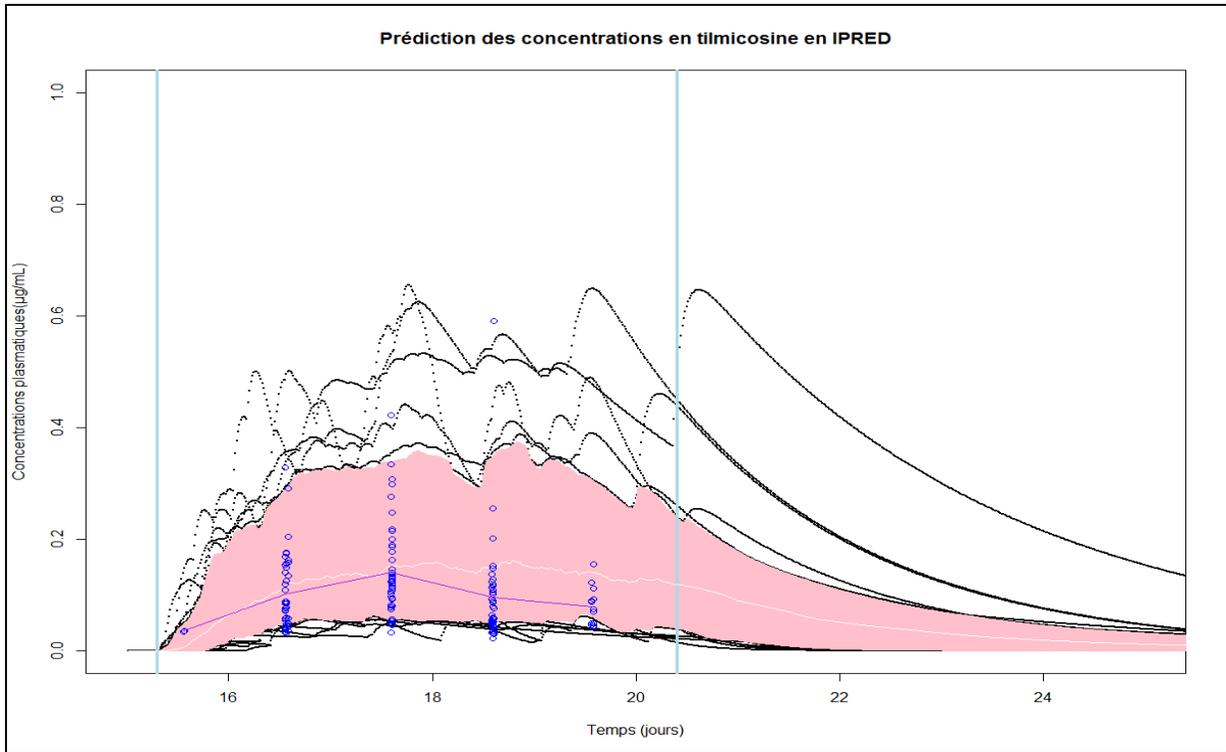


Fig.28 En haut : Modélisation en IPRED des concentrations plasmatiques en tilmicosine

En bas : Diagnostique des concentrations plasmatiques observées et simulées

	Littérature	Expérimental
Volume de Distribution (L/kg)	33.0±6.36	30.1±13.3
Clairance (L/h/kg)	0.68±0.128	0.71±0.23
Biodisponibilité (%)	30%	10%

Tab.4 Récapitulatif des paramètres pharmacocinétiques pour la tilmicosine

Des prédictions en IPRED ont été effectuées sur 91 individus. La corrélation est restée mauvaise avec une  $R^2$  de 0.26. De plus une partie des concentrations expérimentales est restée hors de l'intervalle de prédiction car elles étaient trop faibles. Durant les deux premiers jours, les résultats expérimentaux et les prédictions étaient proches mais après le jour 18, les prédictions prévoyaient des concentrations en moyenne supérieures aux concentrations expérimentales (fig.28). De même, les courbes prédites après l'arrêt du traitement sont restées supérieures à la limite de quantification alors que les échantillons étaient inférieurs.

d) Résultats expérimentaux et prédictions avec l'oxytétracycline en période 3

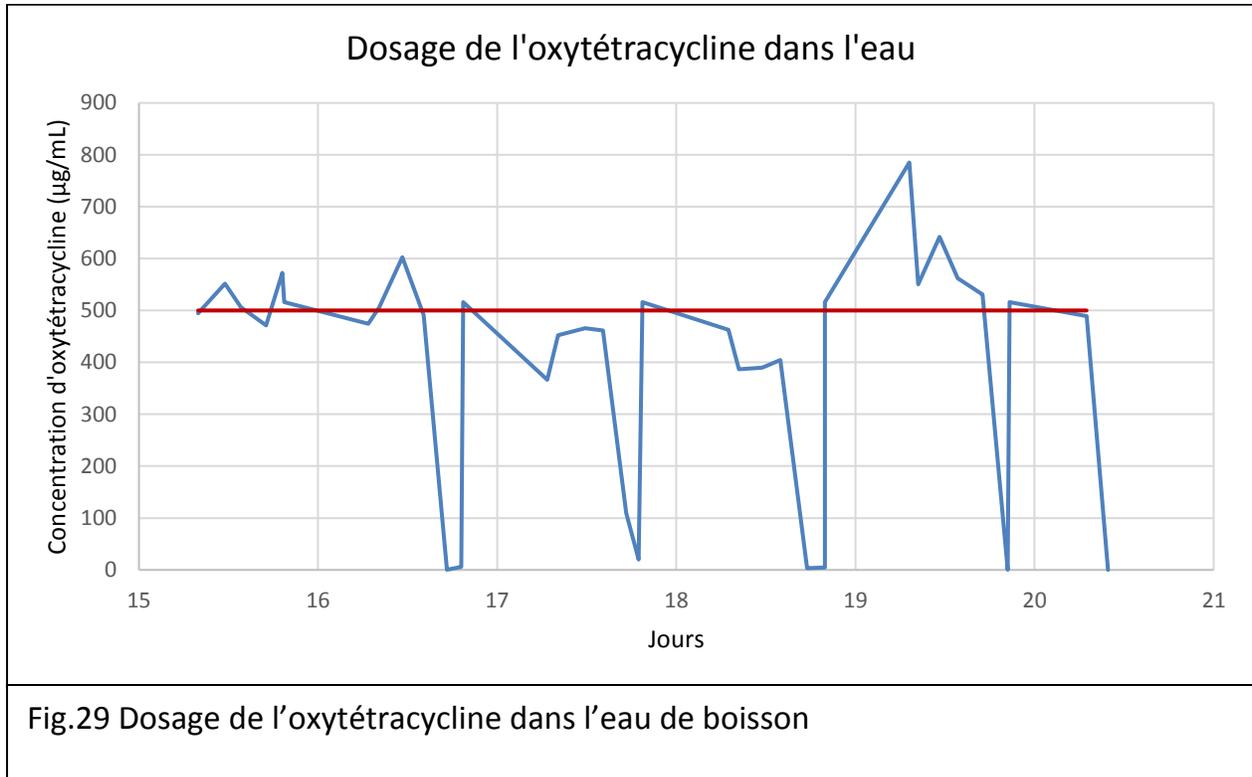
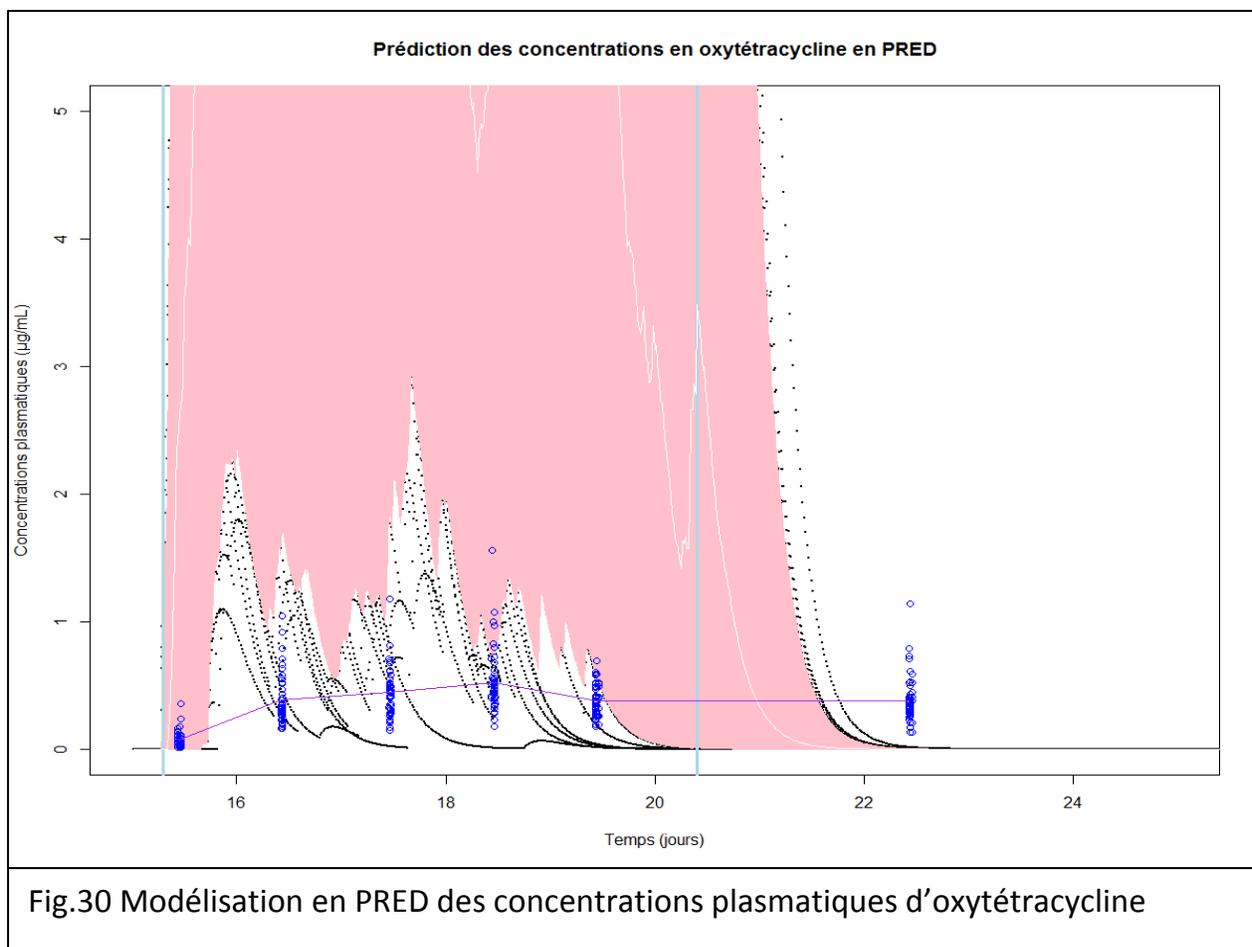


Fig.29 Dosage de l'oxytétracycline dans l'eau de boisson

Lors de l'administration de l'oxytétracycline, des fluctuations ont été observées dans les concentrations à l'abreuvoir (fig.29). En effet, le réservoir contenant l'antibiotique se vidait plus rapidement dans la journée que dans la nuit et ne contenait plus d'antibiotique avant le remplissage du soir. Après l'arrêt du traitement, les concentrations sont devenues nulles sous 24h.



La prédiction des concentrations en oxytétracycline avec les valeurs moyennes (PRED) a fourni des courbes très supérieures aux valeurs expérimentales (fig.30), avec une concentration plasmatique moyenne supérieure à 5 µg/mL, là où la moyenne des concentrations expérimentales ne dépasse pas les 0.5 µg/mL. Pour pallier à cela, nous avons ajusté la valeur de la biodisponibilité à seulement 2% au lieu de 60% (tab.5). Les résultats expérimentaux montrent aussi la présence de concentrations sanguines détectables 48 heures après l'arrêt du traitement. Le modèle pharmacocinétique n'était pas capable de prédire la présence de ces concentrations puisque les concentrations en abreuvoir sont devenues indétectables juste après l'arrêt du traitement et que l'oxytétracycline s'élimine rapidement avec une demi-vie de 4h. Ces points ont par la suite été écartés de la modélisation IPRED pour éviter des prédictions aberrantes.

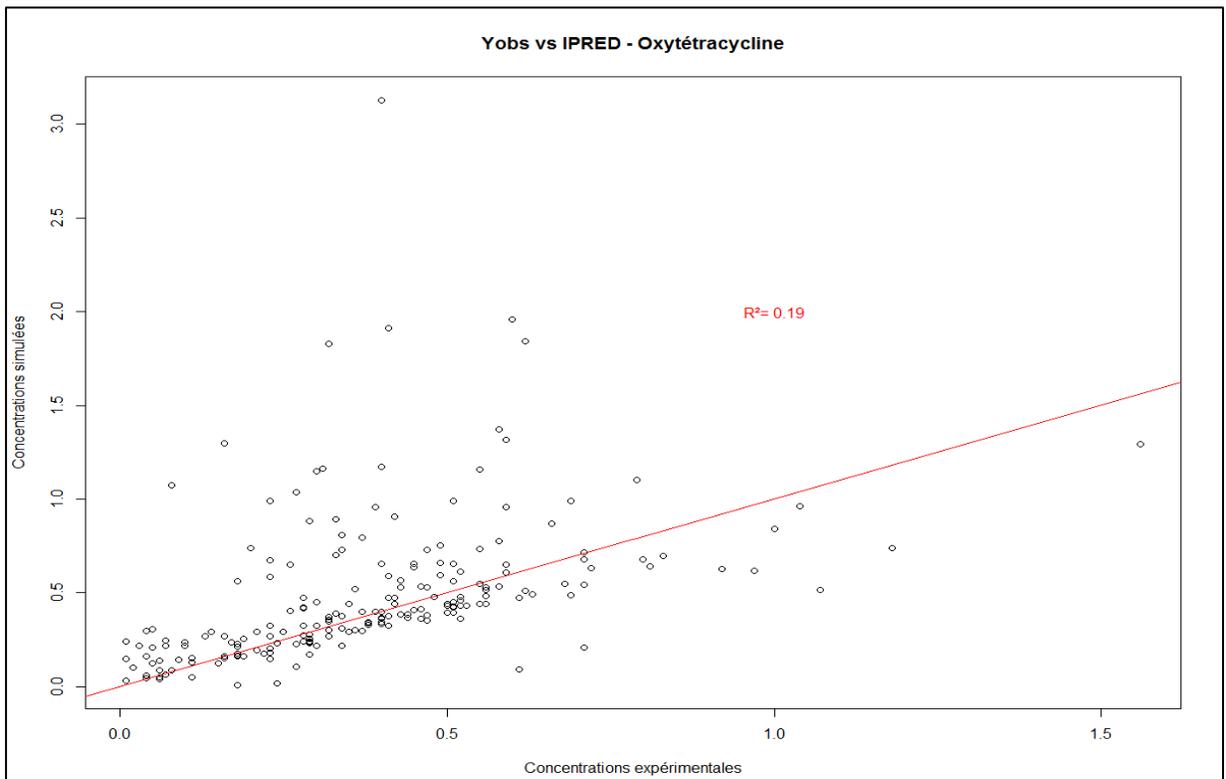
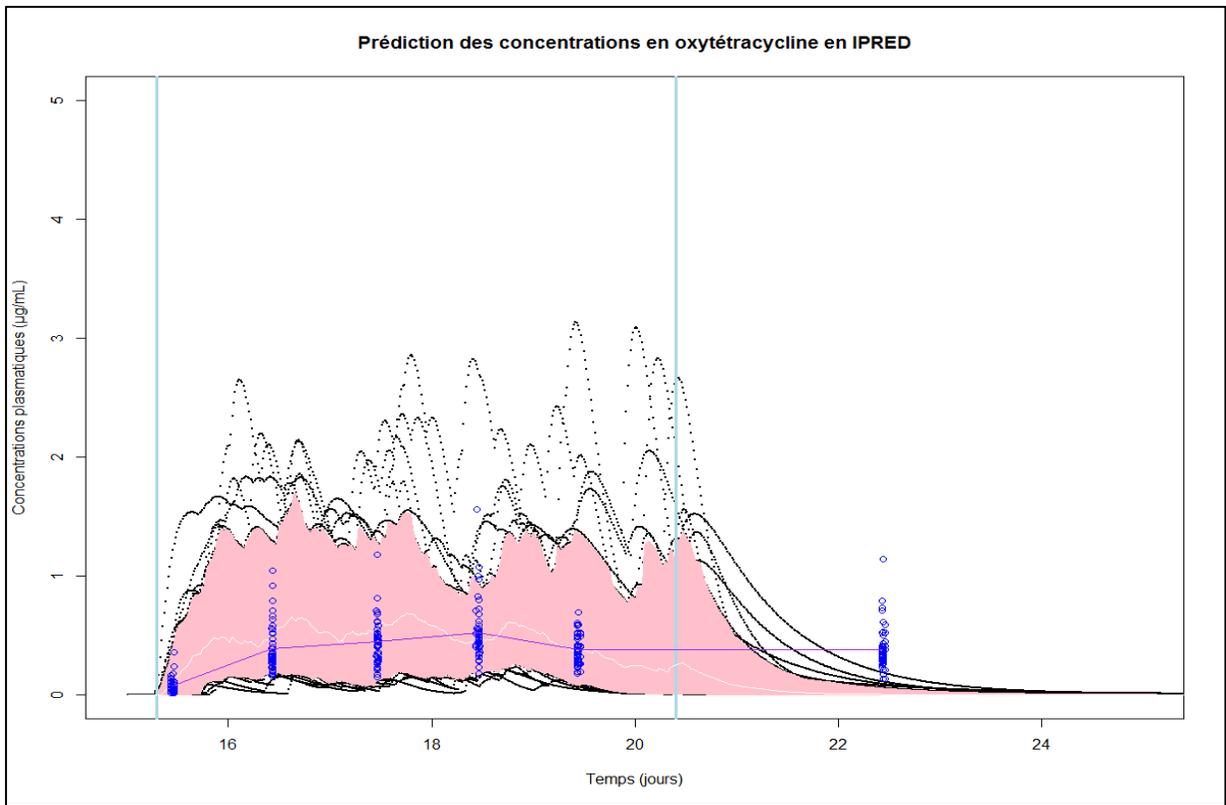


Fig.31 En haut : Modélisation en IPRED des concentrations plasmatiques en oxytétracycline

En bas : Diagnostique des concentrations observées et simulées

Des prédictions ont été effectuées pour 84 individus sur les 100 attendus. Un individu n'avait pas de points expérimentaux, 5 individus n'avaient pas de consommation d'eau enregistrées et 10 individus n'ont pas convergé car des points expérimentaux étaient présents sans consommation d'antibiotique préalable, alors que des consommations ont été enregistrées après. La modélisation en IPRED a permis d'obtenir un intervalle plus resserré et centré autour des concentrations expérimentales (fig.31). Cependant, la dispersion des prédictions est restée plus large que celle des concentrations expérimentales. Comme pour la tilmicosine, la corrélation est restée faible avec un  $R^2$  de 0.19.

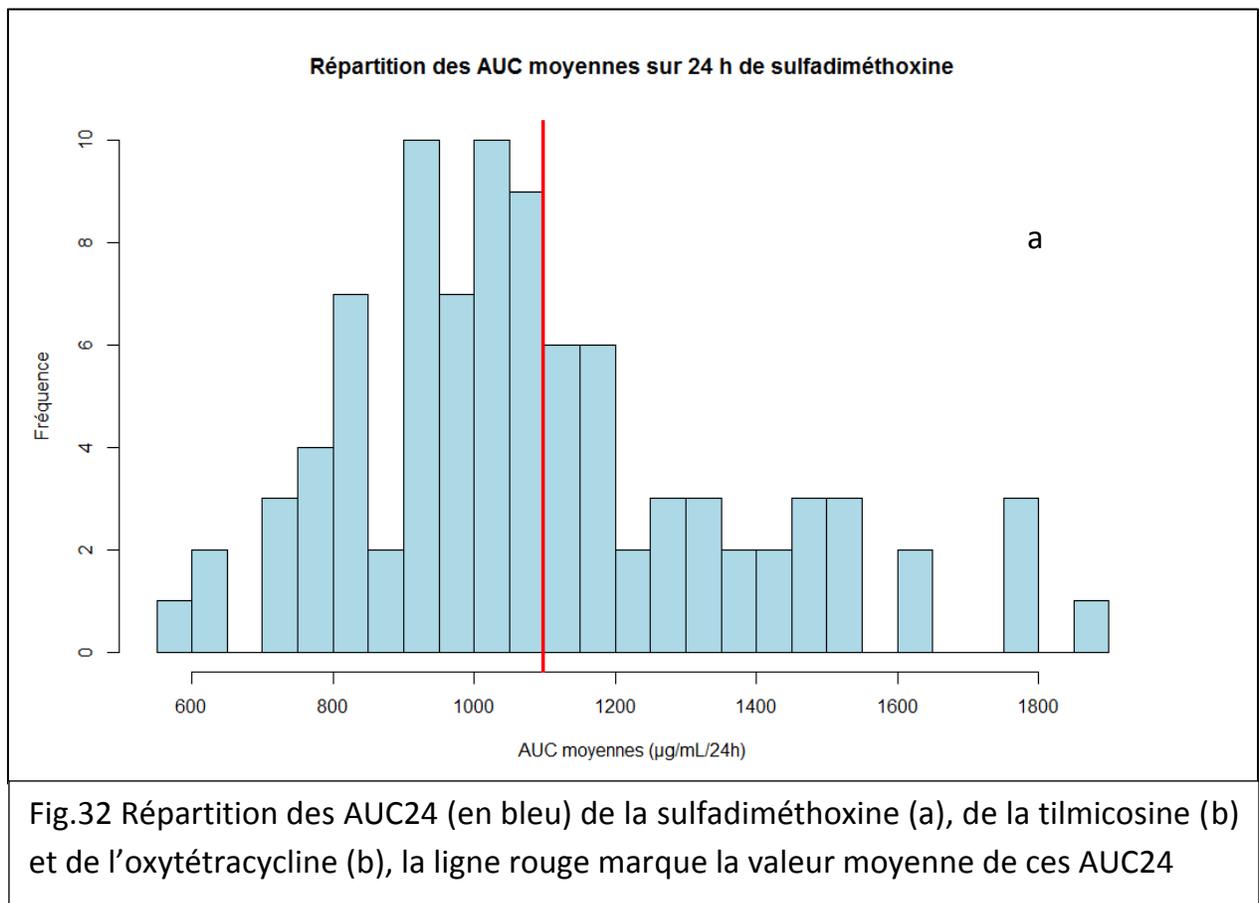
	Littérature	Expérimental
Volume de Distribution (L/kg)	0.70±0.138	0.76±0.21
Clairance (L/h/kg)	0.143±0.011	0.09±0.04
Biodisponibilité (%)	60	2

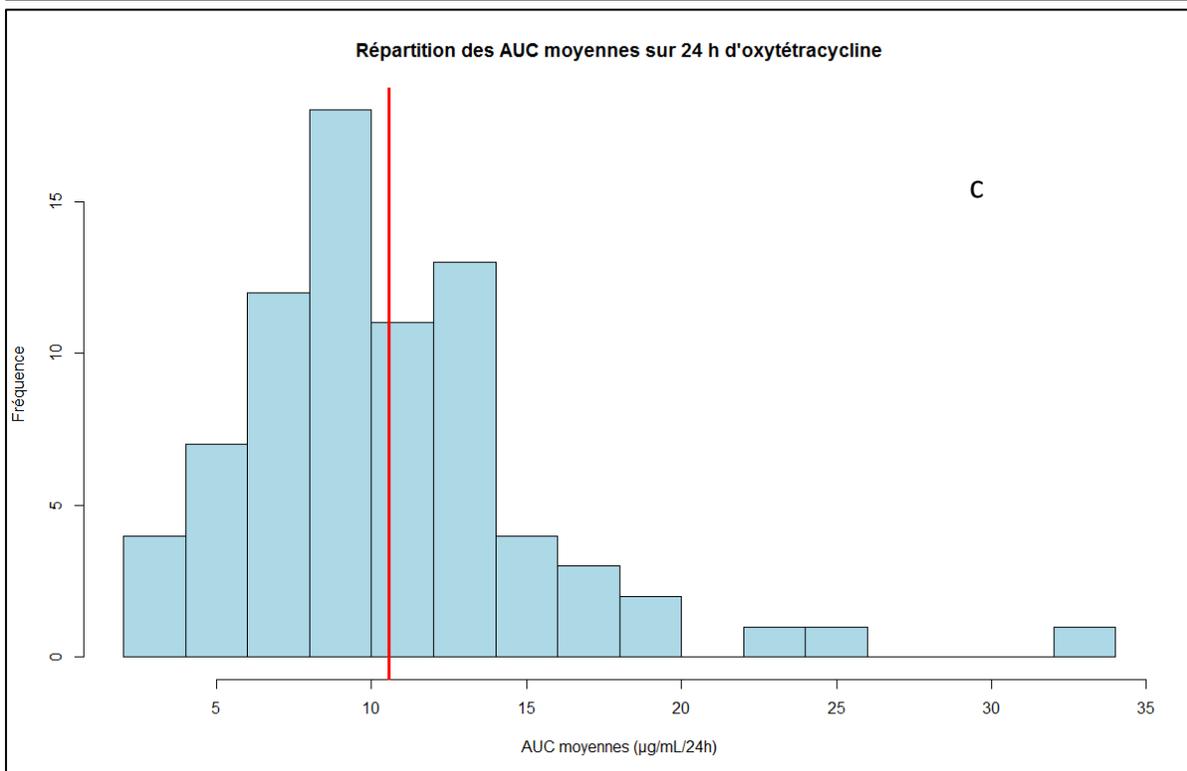
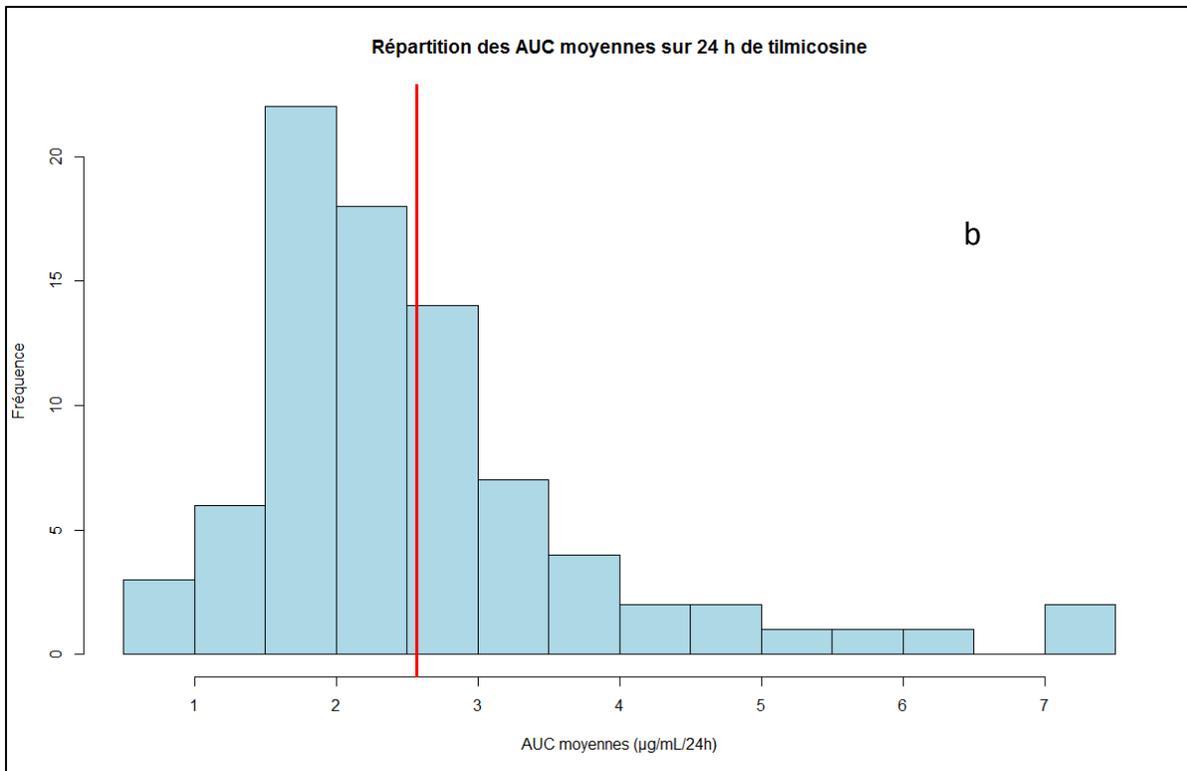
Tab.5 Récapitulatif des paramètres pharmacocinétiques pour l'oxytétracycline

### 3. Modélisation pharmacodynamique de l'efficacité des antibiotiques

#### a) Distribution des AUC et CMI

Les AUC<sub>24</sub> ont été obtenues à partir des modélisations IPRED et sont distribuées suivant une loi log-normale (fig.32). Pour la sulfadiméthoxine, l'EUCAST ne fournit pas de CMI. A la place, les CMI sont décrites dans une étude de Angelos et al. [29] avec 90% de CMI relevées à 256 µg/mL et 10% de CMI relevées à 512 µg/mL pour *Pasteurella multocida*. Les autres CMI sont issues du site de l'EUCAST (fig.33). Comme pour la consommation d'eau, on constate que les AUC sont distribuées de façon assez large.





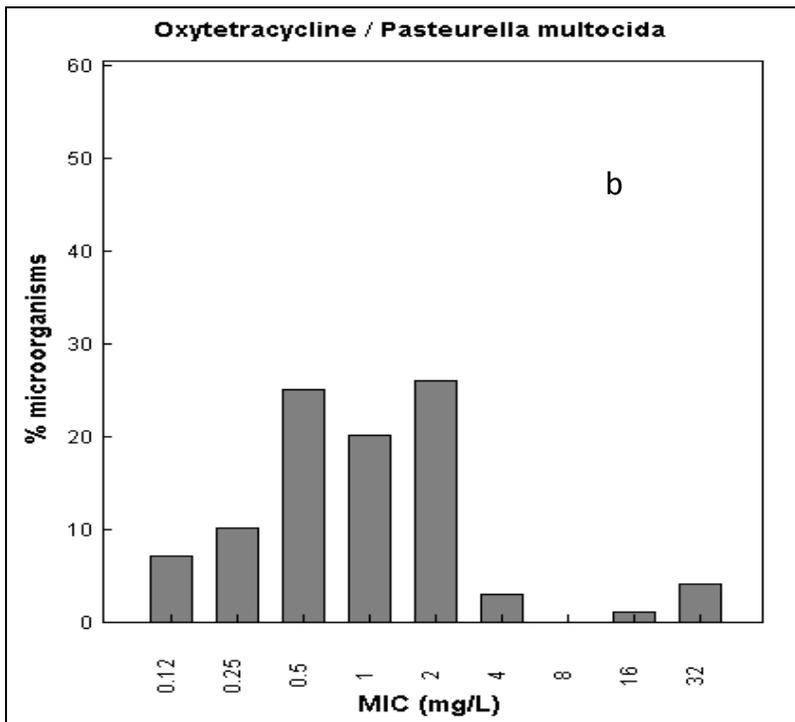
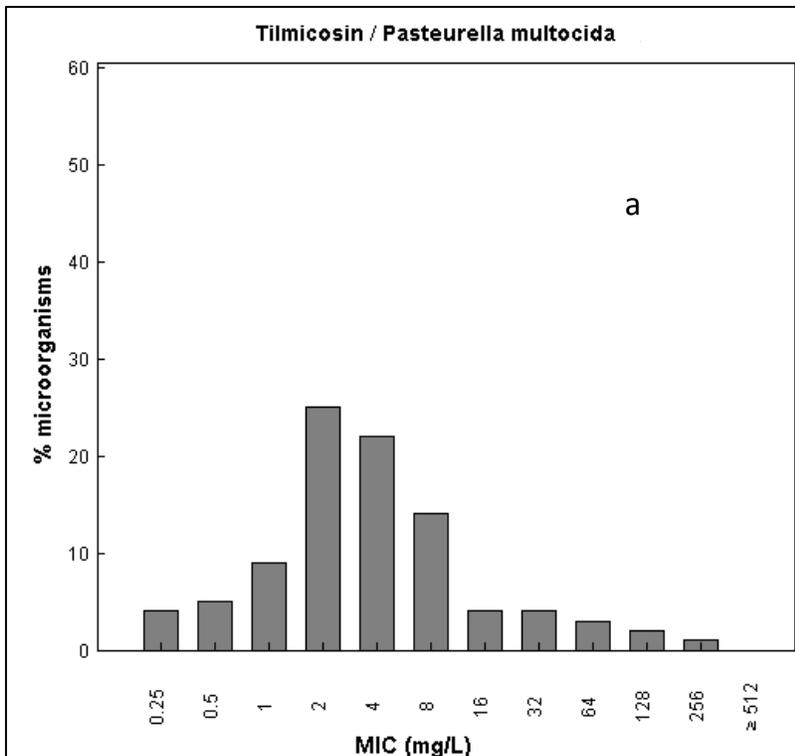


Fig.33 Distribution des CMI de *Pasteurella multocida* contre la tilmicosine (a) et l'oxytétracycline (b) selon le site EUCAST

## b) Efficacité des traitements contre *Pasteurella multocida*

Nous avons utilisé les AUC24 des modélisations IPRED pour construire les échelles quantifiant la couverture antibiotique dans l'élevage durant les deux dernières périodes (fig.34). Aucun traitement n'a atteint le seuil pharmacodynamique de 100 durant les tests.

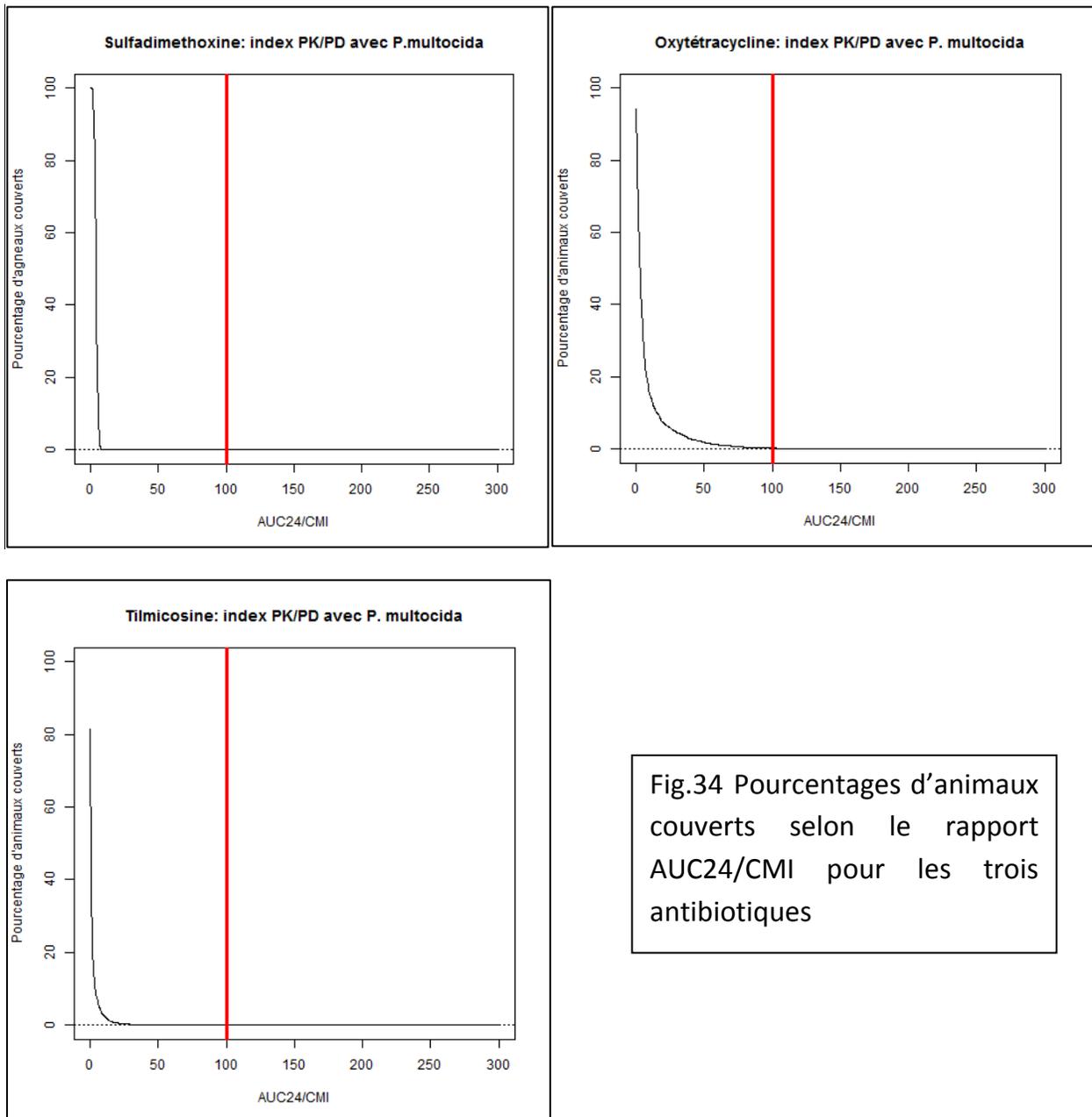


Fig.34 Pourcentages d'animals couverts selon le rapport AUC24/CMI pour les trois antibiotiques

## IV. Discussion

### *Analyse des consommations*

Quelle que soit la période considérée, les mêmes observations ont pu être faites quant à la consommation d'eau des agneaux. Il s'agit d'un phénomène fluctuant, difficile à prévoir et très dispersé. En outre, il est fréquent que des agneaux ne soient pas détectés sur un ou plusieurs jours consécutifs alors que d'autres iront boire des quantités d'eau bien supérieures à ce qui est attendu. Ces disparités se répercutent mécaniquement sur la dose de médicament reçue par les agneaux durant une période de traitement, sachant que les individus les plus à risque sont ceux avec les faibles consommations.

Nous n'avons pas réussi à identifier les facteurs influençant la consommation des agneaux. La température extérieure et l'âge ont apparemment joué un rôle lors de la seconde période mais le modèle n'a pas fonctionné pour la troisième période. L'influence de l'âge s'explique par l'intermédiaire du poids puisque les agneaux étaient en phase d'engraissement et devaient prendre du poids régulièrement. Il est possible que d'autres facteurs environnementaux expliquent ces discordances comme le vent ou l'humidité. De plus, lors de la troisième période, une épidémie de la maladie de Border a été déclarée dans l'élevage, ce qui a possiblement perturbé les agneaux.

Ces observations contrastent avec les études réalisées chez les porcs où un algorithme a été efficace dans la prédiction de la quantité de nourriture ingérée chaque jour [6]. Bien que cette étude n'ait pas testé la température comme variable, l'âge des porcs a permis de manière reproductible de fournir des prédictions proches des observations. Dans le modèle, la quantité de départ de nourriture ingérée était de 1.1 kg par jour, ce qui est proche du 930 mL de notre modèle. De même, cette quantité augmentait en moyenne de 26 g chaque jour, là encore, notre modèle étant proche avec 23 mL/j.

Ces observations étaient réalisées pour chaque porc individuellement. A notre niveau cependant, aucun mécanisme, qu'il s'agisse de l'âge ou de compensations, n'ont pu être mis en évidence, ni de manière globale et encore moins individuelle. Ceci suggérerait que la manière dont les agneaux boivent soit aléatoire et suive des lois log-normales comme dans l'étude de Morgan et al. (2000) [6].

### *Analyse pharmacocinétique*

Les résultats expérimentaux ont montré que tous les agneaux n'étaient pas égaux quant à la dose qu'ils reçoivent lors des traitements antibiotiques de masse. Comme décrit par Soraci et del Castillo [7], les concentrations plasmatiques observées étaient très variables, confirmant que dans une situation de traitement, les animaux ne seront pas tous correctement traités face à une bactérie.

Les modèles pharmacocinétiques et les paramètres associés sont issus, pour la dernière période, de recherches bibliographiques uniquement. Les études publiées sur les moutons ne comportaient pas de formes orales, uniquement des formes intraveineuses ou sous cutanées. Des notions telles que l'accumulation dans les tissus n'ont donc pas été explorées. Dans le cas de la tilmicosine, aucune information concernant l'absorption ou la biodisponibilité n'a été publiée chez le mouton et les paramètres choisis ici sont très hypothétiques. En l'absence d'expériences plus spécifiques, il n'a pas été possible de faire des modèles plus élaborés ce qui constitue une source d'erreur. Enfin, les études faites sur le mouton l'ont été sur des individus plus âgés que ceux présents dans l'élevage. Or, l'âge aussi peut jouer un rôle sur la pharmacocinétique des médicaments, notamment par le biais de la maturation du rumen [30], qui fait office de réservoir d'eau chez les adultes.

De manière générale, les paramètres pharmacocinétiques utilisés pour la modélisation PRED n'ont pas permis d'obtenir des résultats du même ordre de grandeur que les concentrations plasmatiques mesurées. La modélisation IPRED a permis de se rapprocher des résultats expérimentaux mais sans obtenir de corrélation supérieure à 50% dans le meilleur de cas avec les consommations d'eau. Ce problème peut provenir aussi bien des modèles que d'un enregistrement erroné des consommations d'eau.

Lors des analyses, nous avons changé soit le volume de distribution et la clairance dans le cas de la sulfadiméthoxine, soit la valeur de la biodisponibilité pour la tilmicosine et l'oxytétracycline. Le fait de changer l'un ou l'autre a peu d'importance car en l'absence de données sur une forme intraveineuse, les valeurs de clairance et de volume sont déjà pondérées dans le modèle par la valeur de la biodisponibilité, ce qui en fait une clairance et un volume de distribution apparents. Pour la sulfadiméthoxine, il a juste semblé plus logique de ne pas augmenter la biodisponibilité à 300%.

Les modèles choisis étaient simples car la consommation d'eau était censée avoir plus d'impact que la dispersion des paramètres cinétiques des agneaux ou la complexité

du modèle. Le fait que ces modèles soient si dépendants de paramètres pharmacocinétiques individuels contraste avec l'étude de Soraci et al. (2014) [5], où des porcs très similaires avaient reçu des doses fixes d'antibiotiques et ont présenté des cinétiques identiques avec les mêmes niveaux de concentrations.

Dans l'analyse de l'oxytétracycline, les derniers prélèvements ont présenté des concentrations plasmatiques aussi élevées qu'à l'équilibre 48 h après l'arrêt du traitement. Or dans la littérature, la demi-vie de l'oxytétracycline est de 4 h, son élimination étant la plus rapide des trois antibiotiques. Dans le cas de la tilmicosine, les concentrations étaient faibles, ce qui a posé des problèmes techniques pour les dosages. Cependant, dans la littérature la tilmicosine était décrite comme ayant une longue demi-vie de plus de 30h. Avec cette demi-vie, des concentrations auraient dû être mesurées après l'arrêt de la distribution mais elles étaient toutes inférieures à la limite de quantification. Ces cas nous font penser que soit les modèles étaient inadaptés, soit un problème est apparu au niveau analytique.

### *Analyse pharmacodynamique*

A l'exception de la sulfadiméthoxine, l'administration des antibiotiques a conduit à des expositions bien inférieures à celle décrites par les études pharmacocinétiques. Ce phénomène s'est illustré par les différences d'ordre de grandeur entre la modélisation PRED et IPRED de ces antibiotiques. En conséquence, ces traitements n'ont pas été prédits comme efficaces sur la base du rapport AUC<sub>24</sub>/CMI pour *Pasteurella multocida*.

Toutefois, les CMI du site de l'EUCAST sont issues d'informations issues de traitement de pathologies bactérienne chez l'Homme. Ces germes sont donc potentiellement différents de ceux rencontrés dans les élevages avec une possibilité que ces germes sauvages soient moins résistants aux antibiotiques. Ajouté à cela le fait que les résultats pharmacocinétiques ont soulevé des questions, on peut supposer que ces traitements auraient plus d'effets dans une situation réelle que ce qui a été prédit.

### *Problèmes rencontrés*

Un premier facteur ayant probablement apporté de la confusion est la présence des doubles enregistrements et l'incertitude sur l'attribution des consommations qui en résulte. Cette incertitude a probablement causé des échanges de consommations entre différents individus et pourrait expliquer une partie de la mauvaise corrélation obtenue entre les consommations d'eau et les concentrations plasmatiques.

Ensuite, la suppression d'individus à chaque analyse pharmacocinétique due à l'absence de consommations associées soulève la question de la précision du système de suivi et de l'efficacité des puces RFID. Ces erreurs entraînent le risque qu'une partie des analyses, et donc des conclusions, soient erronées. Ce problème s'est révélé plus important lors de l'analyse de l'oxytétracycline où des prélèvements sanguins faits dans les premières heures du traitement ont présenté des concentrations détectables alors qu'aucune consommation n'avait été enregistrée avant.

Enfin, ces expérimentations ont souffert de problèmes techniques avec l'arrêt des enregistrements en seconde période du au logiciel, la précipitation des antibiotiques dans l'eau lors de la première période ou encore la déclaration d'une épidémie de la maladie de Border durant la dernière période.

## **V. Conclusion**

Cette étude visait à collecter et analyser les données relatives à la consommation d'eau d'une population d'agneau en élevage afin de caractériser ce comportement et évaluer son impact sur une éventuelle exposition à des antibiotiques distribués dans l'eau de boisson. Si des zones d'ombre sont toujours présentes, nous avons pu observer et décrire les grandes lignes du comportement diploïque des agneaux. Sans avoir réussi à prévoir ce comportement, nous avons pu observer directement comment il influence l'exposition au traitement de masse, ce qui confirme les résultats des études précédentes.

Bien que nous n'ayons pas pu corrélérer les consommations aux concentrations plasmatiques de façon satisfaisante, la distribution des expositions et la prédiction de l'inefficacité des traitements qui en a résulté pointent vers un besoin de changement dans la façon d'administrer ces traitements. Ces prédictions sont à prendre avec précaution cependant puisque plusieurs biais existent dans cette étude.

L'exposition de masse est un sujet finalement peu étudié lors du développement du dossier du médicament puisque les études pharmacocinétiques sur un petit nombre d'individus dont l'exposition est contrôlée sont suffisantes pour valider l'efficacité du médicament. Dans le cas des antibiotiques, l'émergence des résistances étant partiellement liée aux traitements suboptimaux distribués dans l'agriculture, des bénéfices pourraient être trouvés à modifier ces études en élevage pour compléter la demande de mise sur le marché.

## Bibliographie

- 1-M. Sjölund, M. Postma, L. Collineau, S. Lösken, A. Backhans, C. Belloc, U. Emanuelson, E. Große Beilage, K. Stärk, J. Dewulf, Quantitative and qualitative antimicrobial usage patterns in farrow-to-finish pig herds in Belgium, France, Germany and Sweden, Preventive Veterinary Medicine, Volume 130, 2016, Pages 41-50, ISSN 0167-5877, <http://dx.doi.org/10.1016/j.prevetmed.2016.06.003>
- 2-European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2015. 'Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2013'. (EMA/387934/2015). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2015/10/WC500195687.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2015/10/WC500195687.pdf)
- 3-Eurostat, 2015 Meat production statistics. [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Meat\\_production\\_statistics](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Meat_production_statistics)
- 4-R.S Morrison, P.H Hemsworth, G.M Cronin, R.G Campbell, The social and feeding behaviour of growing pigs in deep-litter, large group housing systems, Applied Animal Behaviour Science, Volume 82, Issue 3, 2003, Pages 173-188, ISSN 0168-1591, [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-1591\(03\)00067-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-1591(03)00067-4)
- 5-Soraci, A.L., et al. Exposure variability of fosfomycin administered to pigs in food or water: Impact of social rank. Res. Vet. Sci. (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2013.12.003>
- 6- Colin A. Morgan, Gerry C. Emmans, Bert J. Tolcamp, Ilias Kyriazakis, Analysis of the feeding behavior of pigs using different models, Physiology & Behavior, Volume 68, Issue 3, January 2000, Pages 395-403, ISSN 0031-9384, [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(99\)00195-X](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(99)00195-X)
- 7-del Castillo, J. R. E., V. Laroute, P. Pommier, C. Zémirline, A. Keïta, D. Concordet, and P.-L. Toutain. 2006. Interindividual variability in plasma concentrations after systemic exposure of swine to dietary doxycycline supplied with and without paracetamol: A population pharmacokinetic approach1. Journal of Animal Science 84:3155-3166. doi:10.2527/jas.2005-561.
- 8-P. M. Hocking, B. O. Hughes & S. Keer-Keer (1997) Comparison of food intake, rate of consumption, pecking activity and behaviour in layer and broiler breeder males, British Poultry Science, 38:3, 237-240, DOI: 10.1080/00071669708417978
- 9-Maselyne, J., Adriaens, I., Huybrechts, T., De Ketelaere, B., Millet, S., Vangeyte, J., Van Nuffel, A., Saeys, W. (2015). Assessing the drinking behaviour of individual pigs using RFID registrations. In: Halachmi I. (Eds.), Precision livestock farming applications: making sense of sensors to support farm management, Chapt. 5.5. Wageningen, the Netherlands: Wageningen Academic Publishers, 209-216.
- 10-Zhang, P., Hao, H., Li, J., Ahmad, I., Cheng, G., Chen, D., Yuan, Z. (2016). The Epidemiologic and Pharmacodynamic Cutoff Values of Tilmicosin against Haemophilus parasuis. Frontiers in Microbiology, 7, 385. <http://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00385>
- 11-Levison, Matthew E., and Julie H. Levison. "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibacterial Agents." Infectious disease clinics of North America 23.4 (2009): 791–vii. PMC. Web. 14 June 2017. doi: [10.1016/j.idc.2009.06.008](http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2009.06.008)
- 12-Lister PD, Sanders CC. Pharmacodynamics of moxifloxacin, levofloxacin, and sparfloxacin against *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro pharmacodynamic model. J Antimicrob Chemother. 2001;47:811–8.

- 13- Drusano GL. Human pharmacodynamics of beta-lactams, aminoglycosides and their combination. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1991;74:235–48
- 14-Springer : A guide on how to prescribe drugs used to treat infections, Chapitre 2, ISBN: 978-1-4614-1067-6, 2012
- 15-Pierre-Louis Toutain, Alain Bousquet-Mélou, Marilyn Martinez; AUC/MIC: a PK/PD index for antibiotics with a time dimension or simply a dimensionless scoring factor?, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 60, Issue 6, 1 December 2007, Pages 1185-1188, <https://doi.org/10.1093/jac/dkm360>
- 16-Gardner et al., 1990, Gardner, J.A.A., Dunkin, A.C., Lloyd, L.C., 1990. Pig Production in Australia. Butterworths, Sydney.
- 17-Pharmacopée américaine : <http://www.usp.org/>
- 18-Pubchem : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- 19-Drugbank : <https://www.drugbank.ca/>
- 20-Modric, Webb and Derendorf (1998), Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tilmicosin in sheep and cattle. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 21: 444–452. doi:10.1046/j.1365-2885.1998.00177.x
- 21-Abu-Basha EA, Idkaidek NM, Al-Shunnaq AF. Pharmacokinetics of tilmicosin (Provital powder and Pulmotil liquid AC) oral formulations in chickens. *Vet Res Commun.* 2007 May;31(4):477-85.
- 22-Shen J, Li C, Jiang H, Zhang S, Guo P, Ding S, Li X. Pharmacokinetics of tilmicosin after oral administration in swine. *Am J Vet Res.* 2005 Jun;66(6):1071-4. [Am J Vet Res.](https://doi.org/10.1111/jvp.12092)
- 23-D. Dimitrova, V. Katsarov, D. Dimitrov, D. Tsoneva, Pharmacokinetics of tilmicosin after oral application of Pulmotil G 200 – premix in pigs
- 24-Ji LW1, Dong LL, Ji H, Feng XW, Li D, Ding RL, Jiang SX. Comparative pharmacokinetics and bioavailability of tylosin tartrate and tylosin phosphate after a single oral and i.v. administration in chickens. *J Vet Pharmacol Ther.* 2014 Jun;37(3):312-5. doi: 10.1111/jvp.12092. Epub 2013 Dec 11.
- 25-Thomson/Micromedex. USP Veterinary Pharmaceutical Information Monographs: Macrolides (2003). Available from, as of July 26, 2006: <http://www.usp.org/audiences/veterinary/monographs/main.html>
- 26-L. Moreno, J.M. Serrano, M.E. Guimera, C.M. Carceles, Pharmacokinetics of oxytetracycline after intramuscular administration with lidocaine in sheep, comparison with a conventional formulation, *Research in Veterinary Science*, Volume 65, Issue 3, 1998, Pages 209-213, ISSN 0034-5288, [http://dx.doi.org/10.1016/S0034-5288\(98\)90145-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0034-5288(98)90145-X).
- 27-Hardman, J.G., L.E. Limbird, P.B., A.G. Gilman. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001, p. 1242
- 28-The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST 2017. [http://www.eucast.org/mic\\_distributions\\_and\\_ecoffs/](http://www.eucast.org/mic_distributions_and_ecoffs/)
- 29-John A. Angelos, Louise M. Ball, Barbara A. Byrne. Minimum inhibitory concentrations of selected antimicrobial agents for *Moraxella bovoculi* associated with infectious bovine keratoconjunctivitis. *J Vet Diagn Invest.* 2011 May;23(3):552-5. doi: 10.1177/1040638711404154.
- 30-Lane, M. A., R. L. Baldwin, and B. W. Jesse. 2000. Sheep rumen metabolic development in response to age and dietary treatments. *Journal of animal science* 78:1990-1996. doi:10.2527/2000.7871990x

# SERMENT DE GALIEN

~~~~~

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

**D'honorer** ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'exercer**, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De ne jamais oublier** ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

**En aucun cas**, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que les hommes m'accordent** leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé** de mes confrères si j'y manque.



## Résumé

Dans les grands élevages d'animaux comme le porc ou le poulet, la majorité des traitements antibiotiques est distribuée dans la nourriture ou l'eau de boisson. Si des études ont déjà montré que les habitudes de boisson ou de prise de nourriture pouvaient influencer sur l'exposition au traitement, aucune ne l'a fait à grande échelle et sur plus d'une journée. Dans cette étude, nous avons suivi et analysé les consommations d'eau d'environ 600 agneaux dans un élevage en concomitance avec des administrations d'antibiotiques dans l'eau de boisson. Trois antibiotiques dits bactériostatiques ont été administrés, la sulfaméthoxine, la triméthoprim et l'oxytétracycline, et à chaque période des prélèvements sanguins ont été faits. Ces données ont été utilisées pour simuler des courbes de concentrations plasmatiques individuelles et évaluer l'efficacité des traitements avec l'index pharmacodynamique AUC<sub>24</sub>/CMI et la bactérie *Pasteurella multocida*.

Le comportement dipsique des agneaux est variable et peu prévisible. Au contraire des porcs, ce comportement n'est pas constant et les facteurs l'influençant n'ont pas pu être identifiés. Les concentrations plasmatiques ont été prédites dans le même ordre de grandeur que les concentrations dans les prélèvements mais la corrélation avec les consommations d'eau est restée mauvaise. En prenant comme objectif un index pharmacodynamique AUC<sub>24</sub>/CMI de 100, nous avons prédit que les concentrations atteintes ne permettraient pas de protéger les agneaux contre *Pasteurella multocida*, et ce, quel que soit l'antibiotique testé.

Mots clé : pharmacocinétique, agneaux, antibiotiques, élevage, eau