

Stratégies métaphylactiques par voie orale chez le porc en croissance

Méta-analyse et modélisation appliquées aux tétracyclines

J. DEL CASTILLO (1), J. ELSENER (2), G.-P. MARTINEAU (1)

(1) Faculté de Médecine Vétérinaire de l'Université de Montréal - C.P. 5000, Saint-Hyacinthe, Québec, 72S 7C6, Canada
(2) Ayerst Laboratories Inc. - 3657 Chemin Saint Louis, Sainte Foy, Québec, G1W 1T2, Canada

avec la collaboration de D. Du Tremblay (1) et M. Bigras-Poulin (1)

Stratégies métaphylactiques par voie orale chez le porc en croissance: méta-analyse et modélisation appliquées aux tétracyclines

Les stratégies de prévention de plusieurs maladies bactériennes du porc reposent souvent sur l'utilisation d'aliments médicamenteux à la chlortétracycline (CTC) ou à l'oxytétracycline (OTC). Les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques permettent de comprendre l'inconsistance de l'efficacité de ces stratégies de métaphylaxie. Les principaux paramètres pharmacocinétiques de la CTC et de l'OTC chez le porc lors d'administration via l'aliment, obtenus par méta-analyse de résultats déjà publiés, ont servi à réaliser une modélisation des concentrations sanguines d'antibiotique en fonction de la dose administrée, de l'ingéré moyen quotidien et des variations nyctémérales du comportement alimentaire. De plus, un indicateur de l'activité antibactérienne a été inclus dans le modèle pour tenir compte de la cinétique antibiotique des tétracyclines et de la durée de l'effet post-antibiotique. La justesse des modèles obtenus a été évaluée par le biais d'un processus de validation externe. La CTC est significativement mieux absorbée ($p=0,0001$), a une meilleure distribution apparente ($p=0,0014$) et est éliminée un peu plus rapidement ($p=0,03$) que l'OTC. Quel que soit le taux d'inclusion dans l'aliment, les concentrations plasmatiques de CTC sont deux fois plus élevées que celles atteintes avec l'OTC. Par ailleurs, les concentrations sanguines fluctuent suivant un patron circadien, atteignant le maximum durant le jour et le minimum durant la nuit. Nous proposons deux équations permettant d'établir la dose de CTC ou d'OTC à administrer pour dépasser durant 20 heures par jour une concentration sanguine égale à la CMI de la bactérie visée, en fonction de l'ingéré moyen quotidien et de la proportion des repas quotidiens pris durant le jour.

In-feed metaphylactic strategies for growing pigs: meta-analysis and modelization applied to tetracyclines

Chlortetracycline (CTC) and Oxytetracycline (OTC) medicated feeds are often used for strategic prevention of bacterial respiratory diseases in swine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of the drugs can elucidate the inconsistency of these metaphylactic strategies. A meta-analysis of published articles was performed to obtain the main pharmacokinetic parameters of in-feed administered CTC and OTC in swine, which were applied in a series of models for the prediction of drug levels in blood as a function of the drug dosage level, the average daily feed intake, and nycthemeral variations in feeding behavior. This model was implemented with an indicator of antibacterial activity, which takes into account antimicrobial kinetics and the span of the post-antibiotic effect of tetracyclines. The accuracy of these models was assessed with an external validation procedure. CTC was better absorbed ($p=0.0001$), had a larger apparent distribution ($p=0.0014$), and was eliminated slightly faster ($p=0.03$) than OTC. With identical drug dosages, CTC concentrations in blood are twice those obtained with OTC. Both drugs showed nycthemeral variations in blood concentrations, with higher levels during daytime and lower levels during the night. We propose two equations for determining CTC or OTC in-feed dosage levels needed to maintain drug concentrations in blood over the MIC of targeted bacteria during 20 hours per day, with the average daily feed intake and the proportion of daily meals eaten during daytime as independent variables.

INTRODUCTION

Le vétérinaire en pratique porcine emprunte souvent l'approche métaphylactique pour le contrôle des maladies respiratoires qui se produisent en post-sevrage et en engraissement. Dans ce cadre, l'objectif est de prévenir l'apparition de manifestations cliniques dans les troupeaux dont les animaux ont été colonisés par des agents pathogènes (AHERNE et KIRKWOOD, 1996). Diverses bactéries sont impliquées dans la plupart des pathologies du système respiratoire. Elles peuvent en être la cause première ou survenir à la faveur d'une autre maladie, d'un environnement défectueux ou d'un problème dans la conduite de l'élevage (DEE et al, 1993; WHITE, 1995). A court terme, les tentatives de métaphylaxie des maladies respiratoires chez le porc en croissance reposent encore en grande partie sur l'usage stratégique d'antibiotiques. Cependant, il est essentiel que le produit choisi soit économique et qu'il soit actif contre les différents pathogènes visés. Aussi, sa présentation doit en faciliter l'usage à l'échelle du troupeau. Deux des antibiotiques les plus souvent employés demeurent la chlortétracycline (CTC) et l'oxytétracycline (OTC).

L'efficacité de ces stratégies semble parfois en défaut dans les conditions de champ. En effet, il n'est pas rare que le troupeau montre des signes cliniques même si une stratégie d'antibiométaphylaxie est déjà mise en place. Les causes d'échec sont nombreuses. Elles peuvent cependant être associées soit au stade d'évolution de maladie (aigu, chronique), à la sensibilité des micro-organismes aux divers antibiotiques utilisés, qu'il n'est pas facile de prévoir, mais aussi aux caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques (DEL CASTILLO et al, 1996), qui sont rarement considérées dans l'élaboration de la stratégie. Peu d'informations de ce genre sont disponibles pour les antibiotiques utilisés en médecine porcine. Bien qu'il existe quelques données pharmacocinétiques (KILROY et al, 1990; SUTTER et WANNER, 1990; WANNER et al, 1990; PIJPERS et al, 1991a; WANNER et al, 1991) et pharmaceutiques (ASANUMA et al, 1984; BLACK et GENTRY, 1984; MEVIUS et al, 1986; ANDREWS et al, 1988; REICHERT, 1988; HALL et al, 1989; HUNNEMAN et al, 1994) sur la CTC et l'OTC chez le porc, la généralisation des résultats de ces expériences à une population de porcs en croissance est difficile à réaliser, principalement en raison de la taille réduite des échantillons utilisés. Ces difficultés peuvent être contournées en procédant à une méta-analyse des résultats de diverses études réalisées par différentes équipes de chercheurs (DICKERSIN et BERLIN, 1992).

Une difficulté additionnelle à l'application de données pharmacocinétiques pour élaborer une stratégie de métaphylaxie découle du mode d'administration de l'antibiotique. En conditions d'élevage, celui-ci est incorporé à l'aliment ou l'eau de boisson que les porcs consomment souvent de façon volontaire. L'ingestion *ad libitum* d'aliment dépend d'une série de comportements qui sont influencés par le nyctémère (LABROUE et al, 1995). Dès lors, les niveaux sanguins et tissulaires d'antibiotique pourraient aussi subir des fluctuations nyctémérales qui affecteraient l'efficacité de la

stratégie métaphylactique.

L'objectif de cette étude est de mesurer l'effet de l'administration *ad libitum* d'aliments contenant de la CTC ou de l'OTC sur les concentrations sanguines chez le porc et d'évaluer leur impact potentiel sur la métaphylaxie des maladies respiratoires.

L'hypothèse de recherche a été étudiée par le biais d'une modélisation pharmacocinétique multi-doses où l'évolution temporelle des niveaux sanguins de CTC et d'OTC est déterminée, en fonction de la dose administrée et de l'ingéré moyen quotidien, par la répartition diurne et nocturne des prises alimentaires. Les paramètres cinétiques nécessaires à la modélisation ont été obtenus au préalable par méta-analyse. De plus, l'impact pharmacodynamique a été mesuré par le biais de l'inclusion dans les modèles d'un indicateur qui tient compte de la cinétique antibiotique des tétracyclines et de la durée de l'effet post-antibiotique.

1. MATÉRIEL ET MÉTHODE

1.1. Méta-analyse des données pharmacocinétiques

La méthode de Mantel-Haenszel (DICKERSIN et BERLIN, 1992) a été retenue pour la méta-analyse. Les résultats sont issus des études pharmacocinétiques menées par SUTTER et WANNER (1990), par KILROY et al (1990) par WANNER et al (1991) avec la CTC, ainsi que celles de WANNER et al (1990) et de PIJPERS et al (1991a) avec l'OTC. Les critères d'exclusion à la méta-analyse sont les suivants: animaux malades, présence d'acide citrique dans les aliments médicamenteux, aliments humides ou liquides. Deux études où l'aliment médicamenté avait un taux de calcium égal à 1,4% ont été retenues pour la méta-analyse, mais les valeurs de biodisponibilité des antibiotiques de ces études ont reçu une pondération préalable de 50%. Le calcium diminue la biodisponibilité orale des tétracyclines et la teneur en calcium des aliments utilisés dans ces études était très supérieure aux niveaux recommandés (NRC, 1988; INRA, 1984). Une analyse pharmacocinétique de type compartimental a été réalisée avec les données brutes rapportées par KILROY et al (1990), qui avait procédé à une analyse pharmacocinétique d'un type différent de celui des autres études.

La biodisponibilité absolue (F), le volume de distribution apparent ($Vd_{(area)}$), la constante d'absorption (k_a) et la constante d'élimination (k) obtenues par méta-analyse pour chacune des deux tétracyclines ont été retenues pour la modélisation. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) et la clairance systémique (CL_b) de la CTC et de l'OTC ont été calculées après méta-analyse. Sauf pour ces deux derniers paramètres, les deux tétracyclines ont été comparées à un seuil $\alpha = 0,05$ avec le test U de Mann-Whitney.

1.2. Modélisation pharmacocinétique multi-dose et validation

La méthode de modélisation choisie est la superposition de

profils pharmacocinétiques sanguins (GIBALDI, 1991), obtenus avec l'équation suivante :

$$Ct = F \times Dose \times k_a \times (e^{-k \times t} - e^{-k_a \times t}) / [Vd \times (k_a - k)]$$

(équation 1)

équation dans laquelle Ct est la concentration sanguine d'antibiotique à l'instant t (exprimée en ug/ml) et Dose la dose d'antibiotique administrée à l'animal (en mg/kg de poids vif). La valeur attribuée initialement à chaque paramètre pharmacocinétique est l'estimé moyen obtenu par méta-analyse. Les profils plasmatiques sont superposés à des intervalles réguliers, qui varient selon le nombre de repas pris durant la période diurne et la période nocturne. Initialement, la proportion de repas consommés durant la période diurne a été fixée à 70%, ce qui correspond aux observations de LABROUE et al. (1995) chez des porcs Large White de 40 kg. Le profil pharmacocinétique obtenu représente la moyenne de la population de porcs en croissance. Un intervalle de confiance de 95% a été ajouté autour de ce profil moyen en substituant aux paramètres F et k les valeurs limite de leurs intervalles de confiance respectifs.

Les modèles obtenus ont subi une validation externe: les intervalles de confiance à 95% ou, à défaut, l'étendue des concentrations sanguines de CTC ou d'OTC rapportées dans une série d'études publiées (ASANUMA et al, 1984; BLACK et GENTRY, 1984; MEVIUS et al, 1986; ANDREWS et al, 1988; REICHERT, 1988; HALL et al, 1989; HUNNEMAN et al, 1994) ont été comparés aux intervalles de confiance prédits par les modèles pour une consommation quotidienne d'aliment et une posologie d'antibiotique équivalentes.

1.3. Simplification des modèles

Pour évaluer l'impact pharmacodynamique du profil pharmacocinétique multi-doses, un indicateur de l'activité anti-

bactérienne a été défini en se basant sur la cinétique antibiotique temps-dépendante attribuée aux tétracyclines (KECK et BORNE, 1995), ainsi que sur l'effet post-antibiotique (PAE) induit chez les bactéries susceptibles (GERBER et CRAIG, 1982) lorsque la concentration minimale inhibitrice (CMI) est atteinte. Un procédé itératif a été utilisé pour trouver la dose minimale de CTC ou d'OTC à administrer aux porcs pour atteindre l'indicateur d'activité, c'est à dire, d'éviter que leurs concentrations sanguines d'antibiotique demeurent sous la CMI plus longtemps que la durée du PAE, qui a été établie à 4 heures. Ces itérations ont été réalisées pour plusieurs valeurs de CMI, en attribuant diverses valeurs à l'ingéré quotidien et au caractère diurne du comportement alimentaire. Pour rendre l'usage de cette modélisation plus simple, les résultats de ces simulations ont été résumés par une équation de type linéaire:

$$D = b_1 \times CMI + b_2 \times IQ + b_3 \times CD$$

équation dans laquelle D est la dose (en mg/kg) de tétracycline à administrer, CMI la concentration minimale inhibitrice (en ug/ml) de l'agent pathogène visé, IQ l'ingéré quotidien (en proportion du poids vif) et CD le caractère diurne du comportement alimentaire, exprimé sous la forme de proportion des repas quotidiens qui ont été pris durant la période diurne, et b_1 , b_2 et b_3 sont des coefficients.

2. RÉSULTATS

Les tableaux 1 et 2 présentent les valeurs originales des paramètres pharmacocinétiques de la CTC et de l'OTC, ainsi que les estimés résultant de la méta-analyse de Mantel-Haenszel. Dans la plupart des articles originaux, aucune mesure de dispersion du volume de distribution apparent $Vd_{(area)}$ n'a été présentée, ce qui rend impossible le calcul d'un estimé Mantel-Haenszel. La moyenne arithmétique de $Vd_{(area)}$ est alors présentée. La CTC est beaucoup mieux

Tableau 1 - Estimés (moyenne \pm écart type) rapportés dans la littérature de quelques paramètres pharmacocinétiques de la chlortétracycline administrée via l'aliment et ceux obtenus par une méta-analyse de type Mantel-Haenszel (études: A = SUTTER et WANNER, 1990; B = WANNER et al, 1991; C = KILROY et al, 1990)

Paramètre (1)	Unités	Étude				Méta-analyse
		A	B*	B**	C	
F	%	17,6 \pm 4,0	12,6 \pm 1,3	9,5 \pm 4,0	17,9 \pm 5,3	13,16 \pm 6,17
$Vd_{(area)}$	l/kg	2,03 \pm 0,66	1,76	2,34	1,29 \pm 0,21	1,854 \pm 0,444
k_a	h ⁻¹	1,30 \pm 0,50	2,03 \pm 2,15	1,57 \pm 1,51	0,92 \pm 0,92	1,270 \pm 1,666
k	h ⁻¹	0,15 \pm 0,02	0,20 \pm 0,05	0,25 \pm 0,05	0,17 \pm 0,05	0,169 \pm 0,073
$t_{1/2}$	h	4,62	3,46	2,77	3,99	4,08
CL_b	l/h/kg	0,304	0,441	0,467	0,224	0,314

(1) F : biodisponibilité absolue ; $Vd_{(area)}$: volume de distribution apparent ; k_a : constante d'absorption ; k : constante d'élimination ; $t_{1/2}$: demi-vie d'élimination ; CL_b : clairance systémique.

* La teneur en Ca de l'aliment médicamenté est 0,7%.

** La teneur en Ca de l'aliment médicamenté est 1,4%.

Tableau 2 - Estimés (moyenne \pm écart type) rapportés dans la littérature de quelques paramètres pharmacocinétiques de l'oxytétracycline administrée via l'aliment et ceux obtenus par une méta-analyse de type Mantel-Haenszel (études: D = WANNER et al, 1990; E = PIJERS et al, 1991)

Paramètre (1)	Unités	Étude			Méta-analyse
		D*	D**	E	
F	%	3,6 \pm 0,9	3,7 \pm 0,9	4,8 \pm 1,7	3,80 \pm 1,53
Vd _(area)	l/kg	1,43	1,61	1,44	1,495 \pm 0,099
k _a	h ⁻¹	4,54 \pm 4,56	3,19 \pm 3,35	1,89 \pm 0,29	1,910 \pm 3,901
k	h ⁻¹	0,13 \pm 0,03	0,14 \pm 0,05	0,12 \pm 0,03	0,127 \pm 0,048
t _{1/2}	h	5,33	4,95	5,68	5,46
CL _b	l/h/kg	0,187	0,225	0,176	0,194

(1) F : biodisponibilité absolue ; Vd_(area) : volume de distribution apparent ; k_a : constante d'absorption ; k : constante d'élimination ; t_{1/2} : demi-vie d'élimination ; CL_b : clairance systémique.

* La teneur en Ca de l'aliment médicamenté est 0,7%.

** La teneur en Ca de l'aliment médicamenté est 1,4%.

absorbée par l'intestin que l'OTC: la biodisponibilité du premier antibiotique est statistiquement différente de celle du deuxième (p=0,0001). La différence entre les Vd(area) est également significative (p=0,0013). Dès lors, la diffusion de la CTC semble supérieure à celle de l'OTC. Finalement, l'excrétion de la CTC est plus rapide que celle de l'OTC, mais la différence entre les constantes d'élimination est proche du seuil de signification statistique (p=0,03). Les clairances systémiques de la CTC et de l'OTC sont, respectivement, de 0,314 et 0,194 l/h/kg et leurs demi-vies d'élimination sont d'environ 4 et 5,5 heures. Ces différences d'absorption, de distribution et d'élimination ont des effets importants sur les modélisations et sur le niveau d'efficacité des stratégies de métaphylaxie.

Les variations nyctémérales du comportement alimentaire ont des répercussions majeures sur l'évolution temporelle des concentrations sanguines de CTC et d'OTC. En effet, la plus forte consommation d'aliment durant la période diurne entraîne une augmentation des concentrations sanguines d'antibiotique. Elles diminuent durant la période nocturne en raison d'une moindre consommation alimentaire (figure 1). Ces fluctuations quotidiennes du niveau sanguin d'antibiotique pourraient avoir des répercussions sur l'action métaphylactique.

La figure 2 représente l'intervalle de confiance à 95% des niveaux sanguins obtenus après consommation ad libitum d'un aliment contenant 200 ppm de CTC (ANDREWS et al, 1988) et celui prédit par le modèle. En général, le degré d'accord des intervalles de confiance observés et prédits est très important (tableaux 3 et 4). Il ne semble pas exister de biais dans les prédictions du modèle car les intervalles de confiance observés se distribuent aussi bien au dessus qu'en dessous de la moyenne prédite.

Les équations proposées sont :

$$D_{CTC} = 69 \times CMI - 35 \times e^{IQ} + 18 \times e^{CD} \quad (\text{équation 2})$$

$$D_{OTC} = 141 \times CMI - 62 \times e^{IQ} + 32 \times e^{CD} \quad (\text{équation 3})$$

Figure 1 - Fluctuations nyctémérales des concentrations sanguines moyennes de chlortétracycline et d'oxytétracycline chez des porcs de 30 kg qui ingèrent une quantité d'aliment médicamenté à 800 ppm équivalente à 4,95% du poids vif en 9 repas diurnes et 5 repas nocturnes.

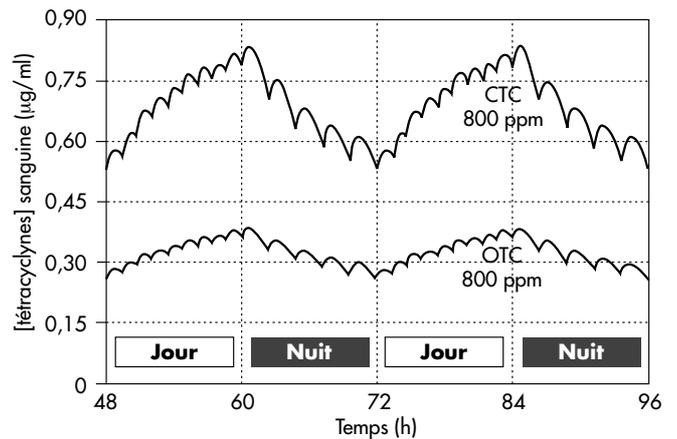


Figure 2 - Intervalles de confiance à 95% observé (ANDREWS et al, 1988) et prédit par le modèle des concentrations sanguines de chlortétracycline chez des porcelets consommant à volonté de l'aliment médicamenté à un niveau de 220 ppm.

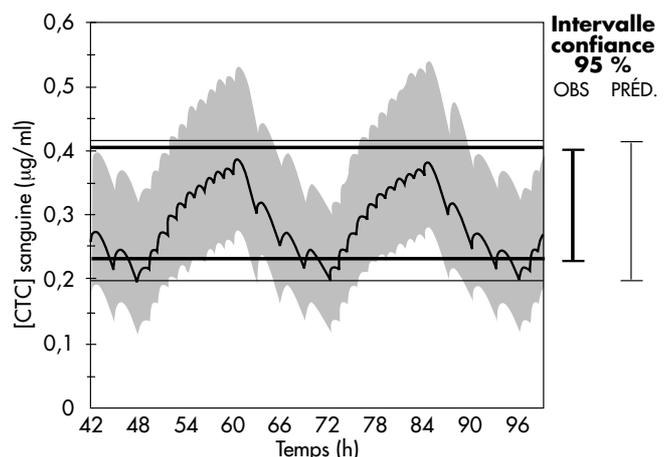


Tableau 3 - Limites des intervalles de confiance à 95% des concentrations sanguines d'oxytétracycline prédites et rapportées dans quelques études ainsi que l'accord entre ceux-ci (études: A = ASANUMA et al, 1984; B = MEVIUS et al, 1986; C = REICHERT, 1988; D = HALL et al, 1989; E = HUNNEMAN et al, 1994; F = BLACK et GENTRY, 1984)

Étude	Véhicule	Niveau d'inclusion	Poids	Observé (1)			Prédit			Accord
				inf.	moy.	sup.	inf.	moy.	sup.	
A	aliment	400 ppm	11	0,10	0,11	0,12	0,09	0,12	0,16	oui
B	aliment	400 ppm	16	0,13	0,20	0,27	0,17	0,23	0,32	oui
C	aliment	300 ppm	14	0,16	0,25	0,34	0,11	0,15	0,21	oui
D (2)	aliment	550 ppm	30	0,24	0,32	0,40	0,16	0,22	0,30	oui
E (3)	aliment	374 ppm	62	0,07	0,11	0,13	0,08	0,11	0,15	oui
E (3)	aliment	719 ppm	62	0,21	0,31	0,46	0,10	0,20	0,50	oui
E (3)	aliment	1054 ppm	62	0,27	0,37	0,46	0,21	0,30	0,41	oui
E (3)	aliment	1398 ppm	62	0,35	0,48	0,56	0,28	0,39	0,54	oui
F (4)	eau	50 mg/kg	22	4,2	6,3	8,7	0,84	1,04	1,27	non
B (4)	eau	20 mg/kg	16	1,12	1,27	1,42	0,33	0,42	0,51	non
C	eau	200 mg/l	14	0,18	0,29	0,39	0,14	0,20	0,27	oui

(1) Lorsque les écarts type ne sont pas disponibles, les valeurs supérieures et inférieures observées correspondent au maximum et minimum rapporté.

(2) Les valeurs observées par HALL et al (1989) ont été présentées sous forme de figure.

(3) Les valeurs rapportées par HUNNEMAN et al (1994) après 15 jours de consommation d'aliments médicamenteux n'apparaissent pas dans ce tableau, mais sont similaires à la série présentée ici.

(4) Les valeurs observées par BLACK et GENTRY (1984) et par MEVIUS et al (1986) ainsi que les prédictions correspondent aux concentrations sanguines maximales d'OTC obtenues par gavage d'une solution aqueuse d'antibiotique chez des porcs à jeun.

Tableau 4 - Limites des intervalles de confiance à 95% des concentrations sanguines de chlortétracycline prédites et rapportées dans quelques études ainsi que l'accord entre ceux-ci (études: A = ASANUMA et al, 1986; B = REICHERT, 1988; C = ANDREWS et al, 1988).

Étude	Véhicule	Niveau d'inclusion	Poids	Observé (1)			Prédit			Accord
				inf.	moy.	sup.	inf.	moy.	sup.	
A	aliment	400 ppm	13	0,19	0,24	0,29	0,19	0,28	0,41	oui
B	aliment	300 ppm	14	0,37	0,56	0,77	0,25	0,37	0,54	oui
C (2)	aliment	440 ppm	15	0,35	0,45	0,55	0,39	0,56	0,82	oui
C (2)	aliment	220 ppm	15	0,23	0,32	0,41	0,20	0,29	0,42	oui
C (2)	aliment	110 ppm	15	0,12	0,22	0,32	0,10	0,15	0,22	oui
B	eau	200 mg/l	14	0,30	0,58	0,86	0,29	0,43	0,62	oui

(1) Les valeurs supérieures et inférieures observées correspondent aux limites de l'intervalle de confiance à 95%.

(2) Les valeurs observées ont été présentées sous forme de figure et ont été mesurées chez des porcs infectées expérimentalement avec une souche de *Pasteurella multocida* dont la CMI est 0,25 µg/ml.

équations pour lesquelles D est la dose de CTC ou d'OTC (en mg/kg/jour) que les porcs doivent recevoir, CMI la concentration minimale inhibitrice (en µg/ml) pour l'agent pathogène visé, e^{1Q} une exponentielle de l'ingéré quotidien d'aliment médicamenteux (en proportion du poids vif) et e^{CD} une exponentielle du caractère diurne du comportement alimentaire (en proportion des repas quotidiens qui ont été pris durant la période diurne). Tel que signalé par les coefficients de la variable CMI, pour maintenir des concentra-

tions sanguines au dessus d'un seuil donnée, il faut administrer une dose d'OTC via l'aliment qui est environ le double que celle de CTC. En effet, un aliment médicamenteux à l'OTC donnerait des concentrations sanguines d'antibiotique deux fois moins élevées qu'un aliment contenant de la CTC, tel qu'illustré à la figure 1. Pour ce qui est des effets de l'ingéré quotidien et du comportement alimentaire, les coefficients pour l'OTC sont environ 75% plus élevés que ceux pour la CTC. La clairance systémique, plus rapide pour la

CTC que l'OTC, serait responsable de cette différence.

Par exemple, nous devons mettre en place une stratégie métaphylactique dans un troupeau atteint, en début d'engraissement, de *Streptococcus suis* favorisé par du SRRP. La souche impliquée dans ce problème a une CMI de 0,25 µg/ml et le produit choisi est l'OTC. Si les porcs ont un ingéré moyen quotidien équivalent à 5% du poids vif et que 68% de leurs repas quotidiens sont pris durant le jour, la dose que les animaux doivent recevoir est :

$$D_{\text{OTC}} = 141 \times 0,25 - 62 \times e^{0,05} + 32 \times e^{0,68} = 33,2 \text{ mg/kg/j}$$

Pour des porcs de 30 kg, la dose journalière d'OTC à recevoir est 33 mg/kg x 30 kg = 990 mg environ et il faudra préparer, avec un ingéré quotidien de 0,05 x 30 kg = 1,5 kg, un aliment médicamenté à 990 mg / 1,5 kg = 660 ppm d'OTC.

DISCUSSION

La méta-analyse de Mantel-Haenszel a donc rendu possible l'obtention d'une série de paramètres pharmacocinétiques plus robustes et d'un plus large spectre d'application. En effet, la portée de ces nouvelles séries s'écarte un peu des devis des expériences d'origine (tableaux 1 et 2) pour se rapprocher de celle d'une population (tableaux 3 et 4). Cependant, les modèles qui en sont dérivés demeurent assujettis à une série de postulats :

1. Les modèles prédisent le comportement moyen du groupe d'animaux. Leur valeur prédictive pour l'individu est donc faible ;
2. Les paramètres pharmacocinétiques de la CTC et de l'OTC demeurent stables dans toute l'étendue des posologies utilisées, ce qui a été déjà vérifié par KILROY et al (1990) et par PIJPERS et al (1991b) ;
3. Le véhicule d'administration des antibiotiques est l'aliment sec. Les modèles devraient subir une série de modifications pour mieux prédire les variations des concentrations sanguines d'antibiotiques lorsqu'administrés via l'eau de boisson, en «top dressing» ou encore via des aliments à plus basse teneur en matière sèche ;

4. Les antibiotiques sont administrés dans un cadre de métaphylaxie. Les animaux n'ont pas encore de maladie clinique, ce qui l'altère la pharmacocinétique des antibiotiques et réduit la consommation d'aliment (PIJPERS et al, 1991a) ;

5. L'ingéré quotidien des porcs n'est pas diminué par des posologies de CTC et d'OTC plus élevées.

L'introduction des variables IQ et CD (ingéré quotidien et caractère diurne du comportement alimentaire, respectivement) dans les modèles permet d'étendre leur domaine d'application depuis la phase de post-sevrage jusqu'à la finition. L'ingéré quotidien pondéré pour le poids vif est inversement relié à l'âge alors que la polarisation diurne du comportement alimentaire en est directement reliée. Par conséquent, des doses de CTC ou d'OTC moins élevées sont requises pour maintenir une concentration sanguine donnée chez des porcelets sevrés que chez des porcs en finition. Le tableau 5 illustre l'effet de l'âge sur la dose à administrer. En effet, avec les ingérés quotidiens et comportements alimentaires rapportés dans ce tableau, les niveaux d'inclusion à utiliser pour maintenir une concentration sanguine de CTC égale à 0,50 µg/ml durant 20 heures par jour chez des porcs de 45 kg et 70 kg seraient respectivement 25% et 75% plus élevée que chez des porcs de 20 kg.

Bien que les niveaux d'inclusion alimentaire de CTC présentés au tableau 5 soient similaires à ceux employés présentement, la concentration sanguine de CTC est efficace pour des bactéries ayant une CMI proche de 0,5 µg/ml. Cette concentration est parfois utilisée comme minimum à atteindre, car un grand nombre de pathogènes respiratoires du porc ont des CMI qui se situent entre 0,5 et 2,0 µg/ml (PIJPERS et al, 1989). Jusque récemment, un niveau d'inclusion de 400 ppm était souvent utilisé quel que soit le stade de croissance des porcs, le mode de distribution des aliments, l'ingéré moyen quotidien ou la bactérie visée. Conformément à l'exemple du tableau 5, l'aliment médicamenté à 400 ppm serait efficace pour des CMI de 0,34, 0,22 et 0,12 µg/ml de CTC. Dès lors, il est très probable qu'une proportion des échecs métaphylactiques rencontrés avec cette stratégie soit associée à un problème de sous-dosage.

Les concentrations sanguines de CTC et d'OTC sont de bons

Tableau 5 - Niveau d'inclusion alimentaire nécessaire pour maintenir durant 20 heures/jour des concentrations sanguines de chlortétracycline supérieures à 0,5 µg/ml chez des porcs appartenant à diverses phases de croissance et ayant différentes valeurs d'ingéré quotidien (IQ) et du caractère diurne (CD) du comportement alimentaire, selon le modèle.

Poids (kg)	IQ (kg/kg P.V.)	CD (repas/repas)	CMI (µg/ml)	DCTC (mg/kg/j)	Niveau d'inclusion (ppm)
20	0,055	0,68	0,5	33	660
45	0,045	0,77	0,5	37	825
70	0,035	0,85	0,5	40	1150

indicateurs des niveaux pulmonaires d'antibiotique et des chances de succès de la stratégie métaphylactique si la CMI du pathogène visé est utilisée comme point de référence. Bien qu'il n'y ait pas d'équivalent *in vivo*, la CMI demeure un indicateur pharmacodynamique valable. HUNNEMAN et al (1994) ont montré, avec l'OTC, que la protection conférée contre *Actinobacillus pleuropneumoniae* par des stratégies prophylactiques est CMI-dépendante: l'incidence et la sévérité des signes cliniques observés lors d'infection expérimentale est inversement liée à l'index concentration sanguine/CMI. Un effet bénéfique certain a été observé lorsque des stratégies sub-optimales, qui procuraient des niveaux sub-CMI, étaient utilisées. La présence de concentrations sub-CMI au niveau du tissu pulmonaire aurait probablement ralenti la croissance bactérienne et leur production de toxines, ce qui serait suffisant pour permettre à l'immunité de s'établir chez certains individus du groupe. Par contre, la pression d'infection serait devenue suffisamment élevée dans une certaine proportion d'individus pour que la maladie clinique se manifeste. La métaphylaxie ne serait donc complète qu'avec des stratégies antibiotiques capables de procurer des concentrations sanguines supra-CMI. De plus, les porcs infectés qui ont reçu des niveaux sub-CMI d'OTC représentent encore un risque épidémiologique pour les animaux qui ne sont pas protégés par une stratégie prophylactique. La transmission d'*A. pleuropneumoniae* entre ces deux groupes de porcs s'est produite

même lorsque une stratégie avec 1200 ppm d'OTC a été administrée aux porcs infectés (HUNNEMAN et al, 1994).

CONCLUSION

Lors d'établissement d'une stratégie antibiométaphylactique, les données pharmacologiques sont importantes à prendre en considération. L'utilité de ce type d'information en médecine porcine a été mésestimée jusqu'ici. Cette étude propose deux modèles pour l'utilisation métaphylactique de la CTC et de l'OTC chez le porc en croissance en se basant sur des données pharmacocinétiques et du comportement alimentaire. Les deux modèles ont franchi un processus de validation externe avec succès. Enfin, les résultats des modèles ont été simplifiés, pour un usage facile, par deux équations dans lesquelles un indicateur pharmacodynamique a été intégré. Dès lors, il est possible de faire un usage plus rationnel de ces deux antibiotiques en médecine porcine. Il ne faut pas oublier cependant qu'un grand nombre de facteurs contribuent au développement ou au maintien des maladies respiratoires chez le porc en croissance. L'usage d'antibiotiques seuls, même s'il est fait le plus rationnellement possible, est insuffisant si les défaillances de l'environnement ou de la conduite du troupeau qui ont précipité la maladie clinique ne sont pas résolus.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- AHERNE F., KIRKWOOD R., 1996. International Pigletter, 16, 23-24.
- ASANUMA K., SHIMAZAKI S., HIRATA K., 1984. J. Anim. Drugs (Getsukan Doyaku), 6, 1-14.
- ANDREWS J.J., LUCAS T.E., JOHNSON D.D., 1988. Agri-Practice, 9, 33-38.
- BLACK S.D., GENTRY R.D., 1984. Can. Vet. J., 25, 158-161.
- DEE S.A., CARLSON A.R., WINKELMAN N.L., COREY M.M., 1993. J. Am. Vet. Med. Assoc. 203, 295-299.
- DEL CASTILLO J., MESSIER S., GIROUX D., HIGGINS R., MARTINEAU G.P., 1996. Proc. IPVS, 14, 653.
- DICKERSIN K., BERLIN J.A., 1992. Epidemiol. Rev., 14, 154-176.
- KECK G., BORNE P.M., 1995. Revue Med. Vet., 146, 309-320.
- GERBER A.U., CRAIG W.A., 1982. Schweiz. Med. Wschr., 112, 42-45.
- GIBALDI M., 1991. Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics - 4th ed. 379. Lea & Febiger. Malvern PA, USA.
- HALL W.F., KNIFFEN T.S., BANE D.P., BEVILL R.F., KORITZ G.D., 1989. J. Am. Vet. Med. Assoc., 194, 1265-1268.
- HUNNEMAN W.A., PIJERS A., LOMMERSE J., CRAUWELS A.P.P., VERHEIJDEN J.H.M., 1994. Vet. Rec., 134, 215-218.
- INRA, 1984. L'Alimentation des animaux monogastriques: porc, lapin, volailles. INRA éd., Paris, 282 p.
- KILROY C.R., HALL W.F., BANE D.P., BEVILL R.F., KORITZ G.D., 1990. J. Vet. Pharmacol. Ther., 13, 49-58.
- LABROUE F., GUÉBLEZ R., MARION M., SELLIER P., 1995. Journées Rech. Porcine en France, 27, 175-182.
- MACKENZIE F.M., GOULD I.M., 1993. J. Antimicrob. Chemother., 32, 519-537.
- MEVIUS D.J., VELLENGA L., BREUKINK H.J., NOUWS J.F.M., VREE T.B., DRIESSENS F., 1986. Vet. Quart., 8, 274-284.
- NRC, 1988. Nutrient requirements of swine - 9th revised edition. National Academy Press éd., Washington, 93 p.
- PIJERS A., VAN KLINGEREN B., SCHOEVERS E.J., VERHEIJDEN J.H.M., VAN MIERT A.S.J.P.A.M., 1989. J. Vet. Pharmacol. Therap., 12, 267-276.
- PIJERS A., SCHOEVERS E.J., VAN GOGH H., VAN LEENGOED L.A.M.G., VISSER I.J.R., VAN MIERT A.S.J.P.A.M., VERHEIJDEN J.H.M., 1991. J. Anim. Sci. 69, 2947-2954.
- PIJERS A., SCHOEVERS E.J., HAAGSMA N., VERHEIJDEN J.H.M., 1991. J. Anim. Sci. 69, 4512-4522.
- REICHERT J., 1988. (Mémoire de maîtrise). Zurich, Suisse: Université de Zurich; 1988:123p.
- SUTTER H.M., WANNER M., 1990. Schweiz. Arch. Tierheilk., 132, 175-181.
- WANNER M., NIETLSPACH G., SUTTER H.M., 1990. Dtsch. Tierärztl. Wschr., 97, 515-518.
- WANNER M., WALKER W., SUTTER H.M., RIOND J.L., BROZ J., 1991. J. Vet. Med., 38, 755-762.
- WHITE M., 1995. In Practice, October, 402-407.