

Étude clinique d'un prémélange médicamenteux à base de doxycycline dans la prévention et le traitement de la pneumonie du porc charcutier

P. POMMIER (1), Sabine WESSEL-ROBERT (1), H. MORVAN (2),
Hélène BENOIT-VALIERGUE (3), É. BOUSQUET (4), Arlette LAVAL (5)

(1) Centre Technique des Productions Animales et Agro-alimentaires, (C.T.P.A.)
Zoopôle Développement, BP 7, 22440 Ploufragan

(2) Laboratoire de Développement et d'Analyses, (L.D.A. 22) - Zoopôle Le Sabot, BP 54, 22440 Ploufragan

(3) Centre d'Application de l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort, 89350 Champignelles

(4) VIRBAC, BP 27, 06511 Carros Cedex

(5) École Nationale Vétérinaire, route de Gachet, BP 40706, 44307 Nantes Cedex 03

Étude clinique d'un prémélange médicamenteux à base de doxycycline dans la prévention et le traitement de la pneumonie du porc charcutier

Une étude clinique contrôlée, randomisée et multicentrique a été menée en aveugle dans trois élevages naisseurs-engraisseurs afin d'évaluer l'efficacité d'un prémélange médicamenteux à base de doxycycline dans la prévention et le traitement de la pneumonie du porc charcutier. Environ 20% des porcs présentaient des symptômes respiratoires et une hyperthermie lors de l'inclusion. Les examens nécropsiques ont mis en évidence des lésions de pneumonie. *Pasteurella multocida* a été isolée à partir de poumons de porcs sacrifiés dans les trois élevages. La présence de *Mycoplasma hyopneumoniae* a été confirmée soit par détection dans les poumons soit par examens sérologiques. L'écouvillonnage nasal de 148 porcs a révélé la présence de *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* et *Actinobacillus pleuropneumoniae* dans 64%, 50% et 2% des cas respectivement. Les critères suivants sont significativement différents entre le groupe Traité et le groupe Témoin non traité ($P \leq 0,001$) : pourcentage de nouveaux cas cliniques pendant les trois semaines suivant le début du traitement (8,1% dans le groupe Traité et 35,3% dans le groupe Témoin), gain moyen quotidien pendant cette période (934 g/j dans le groupe Traité et 834 g/j dans le groupe Témoin) et taux de guérison des porcs malades au début du traitement (73,5% dans le groupe Traité et 35,3% dans le groupe Témoin). Ces données démontrent l'efficacité du prémélange médicamenteux testé à la posologie moyenne en doxycycline de 11 mg/kg/j pendant huit jours dans le contrôle en milieu infecté de la pneumonie du porc charcutier due à *Mycoplasma hyopneumoniae* et *Pasteurella multocida*.

Clinical study of a doxycycline medicated premix in the control of pneumonia in fattening pigs

A multicentre, controlled, randomised and blinded study was carried out in three pig herds to assess the efficacy of a doxycycline medicated premix administered in the feed for the control of pneumonia. About 20% of pigs were diseased at the start of the study. Pneumonic lesions were found on pigs examined postmortem and *Pasteurella multocida* was isolated from the lungs of pigs in all the herds. *Mycoplasma hyopneumoniae* infection was confirmed either by detection in pneumonic lungs or by seroconversion in pigs sampled three weeks apart. *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* and *Actinobacillus pleuropneumoniae* were isolated from 64%, 50% and 2%, respectively, of 148 nasal swabs. The following variables were significantly different between the treated and untreated group ($P \leq 0,001$) : the incidence of diseased pigs during the three weeks from the start of treatment (8.1% in treated group v 35.4% in control group), mean daily weight gain over the same period (934 g/day in the treated group v 834 g/day in the control group) and the cure rate of pigs which were diseased at the start of treatment (73.5% in treated group v 35.3% in control group). These data demonstrate that the medicated premix tested at the average dose of 11 mg doxycycline/kg bodyweight per day in feed for eight days was effective in controlling pneumonia due to *Pasteurella multocida* and *Mycoplasma hyopneumoniae* in these fattening pigs.

INTRODUCTION

La doxycycline est une tétracycline de deuxième génération beaucoup plus liposoluble que les tétracyclines de première génération (oxytétracycline, chlortétracycline). Cette caractéristique physico-chimique est à l'origine des propriétés pharmacologiques de la molécule applicables en pathologie respiratoire du porc : activité antibactérienne supérieure (PIPERS et al., 1989, TER LAAK et al., 1991, BOUSQUET et al., 1997), biodisponibilité absolue dans l'aliment plus élevée (SANDERS et al., 1996) et diffusion dans l'appareil respiratoire étendue (BOUSQUET et al., 1998). L'objectif de la présente étude est d'évaluer l'efficacité d'un prémélange médicamenteux à base de doxycycline dans la prévention et le traitement de la pneumonie due à *Mycoplasma hyopneumoniae* et à *Pasteurella multocida* chez le porc charcutier. Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée, multicentrique, menée en conditions d'aveugle et selon les Bonnes Pratiques Cliniques.

1. MATÉRIELS ET MÉTHODES

1.1. Élevages

L'étude a été menée dans trois élevages de type naisseur-engraisseur d'environ 100 truies situés en Bretagne (élevages J et S) et en Bourgogne (élevage N). Les contrôles en abattoir avaient confirmé la forte prévalence de lésions de pneumonie dans les élevages J et S au moment de l'étude. Des recherches bactériologiques effectuées à partir de poumons d'animaux malades ou d'écouvillons nasaux avaient révélé la présence de *Pasteurella multocida* dans les trois élevages. La présence de *Mycoplasma hyopneumoniae* avait également été confirmée avant le début de l'étude par examens sérologiques dans les élevages J et S.

1.2. Animaux

Dans chaque élevage l'étude a été menée sur une bande de porcs charcutiers dans une salle d'engraissement. Dans l'élevage N, l'étude a concerné deux bandes successives. L'étude est mise en place lorsque 10% ou plus des porcs de la salle présentaient des signes cliniques de pneumonie selon un examen clinique standardisé décrit au paragraphe 1.5. Une période minimum d'une semaine sans traitement anti-infectieux est respectée avant le début de l'étude. Les élevages n'avaient pas de programme de vaccination vis-à-vis des bactéries pathogènes respiratoires.

1.3. Traitements

Dans chaque salle d'engraissement, les cases sont classées par ordre décroissant du nombre de porcs malades puis randomisées entre un groupe traité par le prémélange médicamenteux à base de doxycycline et un groupe témoin non traité.

1.3.1. Traitement dans l'aliment

Le prémélange médicamenteux à base de doxycycline (Pulmodox ND, Laboratoire Virbac) est incorporé à un ali-

ment granulé au taux de 250 ppm de façon à assurer une posologie comprise entre 10 et 12,5 mg/kg/j selon les normes de consommation standard. L'aliment médicamenteux et l'aliment témoin non supplémenté ont la même composition nutritionnelle et sont conditionnés en sacs codés de façon à respecter le déroulement de l'étude en aveugle. Ces aliments sont distribués à volonté par case de J1 à J8. La consommation quotidienne d'aliment est mesurée par case. De J9 à J21 l'aliment de l'élevage est distribué aux groupes Traité et Témoin.

1.3.2. Traitement complémentaire

Pour des raisons éthiques et économiques un traitement antibiotique injectable est administré aux sujets malades dont l'état clinique se détériore, à ceux présentant une rechute après la période de traitement dans l'aliment et pour tout nouveau cas clinique lors des trois semaines de l'étude. Ce traitement administré selon les mêmes critères dans les deux groupes de l'étude consiste en deux injections intramusculaires à 48 heures d'intervalle d'une suspension retard d'amoxicilline à la posologie de 15 mg/kg.

1.4. Pesée des animaux

Les porcs sont identifiés individuellement à J1 par pose d'une boucle auriculaire et pesés individuellement à J1, J9 et J22.

1.5. Examens cliniques

L'examen clinique est standardisé sous forme de scores (tableau 1). Un porc est considéré malade si sa température rectale est supérieure ou égale à 39,9°C et s'il présente au moins un score clinique positif. Tous les animaux malades à J1 sont examinés à J9 et à J22. Un nouveau cas clinique est défini comme un porc cliniquement sain à J1 et présentant des symptômes à partir de J2. Ces cas sont enregistrés quotidiennement de J2 à J22.

Tableau 1 - Examen clinique standardisé

Score	0	1	2
État général	normal	abattu	prostré
Respiration	normale	polypnée	dyspnée
Toux	absence	présence	-
Éternuements	absence	présence	-
Jetage	absence	présence	-

1.6. Examens nécropsiques

Au moins deux porcs malades par salle sont sacrifiés à J1 en vue d'un examen nécropsique. Les lésions de pneumonie sont notées de 0 à 4 par lobe pulmonaire selon la méthode décrite par MADEC et KOBISCH (1982).

1.7. Examens bactériologiques

Des prélèvements de poumon de tous les porcs sacrifiés sont mis en culture en vue d'identification bactérienne. La

recherche de *Mycoplasma hyopneumoniae* est effectuée par technique d'immunofluorescence sur coupe de poumon congelé (KOBISCH et al., 1978). Des prélèvements de mucus nasal sont effectués par écouvillonnage sur 20% des sujets incluant tous les porcs malades le jour de l'inclusion puis sur les nouveaux cas cliniques et en cas de rechute après arrêt du traitement dans l'aliment. Les écouvillons sur milieu de transport sont acheminés au laboratoire d'analyse dans un délai de 24 heures. La recherche de *Pasteurella multocida*, d'*Actinobacillus pleuropneumoniae* et de *Bordetella bronchiseptica* est faite sur gélose Columbia enrichie de 5% de sang de mouton. La gélose est également enrichie par 0,05% de nicotinamide adénine dinucléotide pour l'isolement d'*Actinobacillus pleuropneumoniae*. La recherche de la toxine dermonécrotique est faite sur les souches de *Pasteurella multocida* selon une technique ELISA (DAKO PMT ELISA). La sensibilité des souches isolées à la doxycycline est testée par diffusion en milieu gélosé au moyen de disques contenant 30 UI de doxycycline (Sanofi Diagnostics Pasteur). Une souche est considérée comme sensible, intermédiaire ou résistante selon les recommandations de la Société Française de Microbiologie (ACAR et al., 1992).

1.8. Examens sérologiques

Des prélèvements sanguins sont effectués par ponction de la veine cave antérieure à J1 et à J22 sur les porcs ayant fait l'objet d'un écouvillon nasal à l'inclusion. Après centrifugation, les échantillons de sérum sont stockés congelés et acheminés au L.C.R.A.P. (C.N.E.V.A.) de Ploufragan. La recherche d'anticorps vis-à-vis de *Mycoplasma hyopneumoniae* est effectuée selon une technique ELISA (LE POTIER et al., 1994).

1.9. Analyses statistiques

Les groupes sont comparés à l'inclusion sur les critères sexe, poids, pourcentage de porcs malades, température rectale et scores cliniques. Le taux de morbidité est défini par le pourcentage de nouveaux cas cliniques entre J2 et J22 à partir des animaux sains à J1. Le taux de guérison est défini par le pourcentage de porcs guéris cliniquement à J9 parmi les porcs malades à J1. Le taux de rechute est défini par le pourcentage de porcs présentant une rechute parmi les porcs guéris à J9. La comparaison des groupes porte sur les cri-

tères suivants : taux de morbidité, de mortalité, de guérison et de rechute, consommation alimentaire de J1 à J8 et Gain Moyen Quotidien (GMQ) entre J1 et J22. Les comparaisons portant sur les critères qualitatifs sont effectués par le test de Mantel-Haenszel stratifié sur le facteur bande ou par le test exact de Fisher dans le cas des effectifs réduits. Les comparaisons portant sur les critères quantitatifs sont menées par analyse de variance à deux facteurs (traitement, bande). Dans le cas du GMQ, l'analyse de variance comprend un troisième facteur (sexe) et une covariable (poids à J1). Les tests sont effectués en situation bilatérale avec un risque de première espèce fixé à 5%, au moyen du logiciel SYSTAT (Version 5.02 DOS pour IMB-PC, Wilkinson, 1990).

2. RÉSULTATS

2.1. Caractéristiques des animaux

Le nombre total de porcs inclus dans l'étude est de 363, soit 194 mâles (53,4%) et 169 femelles (46,6 %). Les pourcentages de porcs malades au début de l'étude sont respectivement égaux à 18,8 % dans le groupe Témoin et 18,7 % dans le groupe Traité (tableau 2). Les températures rectales moyennes des porcs malades à J1 valent respectivement $40,27 \pm 0,36^\circ\text{C}$ dans le groupe Témoin et $40,23 \pm 0,34^\circ\text{C}$ dans le groupe Traité. Les scores cliniques moyens des porcs malades à J1 valent respectivement $1,29 \pm 0,6$ dans le groupe Témoin et $1,24 \pm 0,6$ dans le groupe Traité. Aucune différence significative entre les deux groupes n'est mise en évidence à l'inclusion.

2.2. Examens nécropsiques et bactériologiques à partir des porcs autopsiés

Des lésions de pneumonie modérées à sévères sont observées dans les trois élevages ainsi que des lésions de rhinite atrophique. Des souches non toxigènes de *Pasteurella multocida* sont isolées des poumons de porcs dans les trois élevages. La présence de *Mycoplasma hyopneumoniae* est détectée à partir des poumons de porcs dans les élevages J et N. *Streptococcus suis* (types 2 et 3) est également mis en évidence dans deux élevages (tableau 3). Toutes les souches de *Pasteurella multocida* sont sensibles à la doxycycline. Une souche de *Streptococcus suis* est classée intermédiaire.

Tableau 2 - Caractéristiques des animaux au moment de l'inclusion dans l'étude

Élevage	Nombre de cases	Nombre de porcs par groupe		Poids moyen (kg)	Nombre de porcs malades	
		Témoin	Traité		Témoin	Traité
J	8	55	53	53,7	7	8
N (1er essai)	8	37	38	90,1	7	5
N (2ème essai)	8	39	38	81,0	11	11
S	6	50	53	36,7	9	10

Le nombre de cases est indiqué par salle d'élevage incluse dans l'étude

Tableau 3 - Examens nécropsiques et bactériologiques sur les porcs malades sacrifiés au début de l'étude

Élevage	Nombre de porcs autopsiés	Lésions de pneumonie		P. <i>multocida</i>	M. <i>hyopneumoniae</i>	S. <i>Suis</i>
		Nombre de porcs	Scores (0-28)			
J	3	3	6-22	2	2	0
N (1er essai)	2	2	20-21	2	2	2
N (2ème essai)	2	2	18-19	2	2	0
S	4	3	1-10	1	0	1

P. *multocida* : nombre de porcs sur lesquels une souche de *Pasteurella multocida* a été isolée à partir du poumon

S. *suis* : nombre de porcs sur lesquels une souche de *Streptococcus suis* a été isolée à partir du poumon

M. *hyopneumoniae* : nombre de porcs sur lesquels la présence de *Mycoplasma hyopneumoniae* est détectée par immunofluorescence à partir de coupes de poumon congelé

Tableau 4 - Espèces bactériennes isolées des écouvillons nasaux

Élevage	Nombre d'écouvillons	Nombre de souches isolées		
		P. <i>multocida</i>	B. <i>bronchiseptica</i>	A. <i>pleuropneumoniae</i>
J	43	24	37	2
N (1er essai)	42	31	7	0
N (2ème essai)	40	28	17	1
S	23	12	13	0

Tableau 5 - Paramètres cliniques calculés à partir des quatre bandes incluses dans l'étude

Groupe	Témoin	Traité
Taux de morbidité de J2 à J22	52/147 (35,4 %)	12/148 (8,1%)
Taux de guérison à J9	12/34 (35,3 %)	25/34 (73,5 %)
Taux de rechute de J10 à J22	3/12 (25,0 %)	3/25 (12,0 %)
Taux de mortalité	1/181 (0,6 %)	0/182 (0,0 %)

Taux de morbidité : différence significative entre groupes ($p < 0,001$)

Taux de guérison : différence significative entre groupes ($p = 0,001$)

Taux de rechute et de mortalité : différences entre groupes non significatives

2.3. Examens bactériologiques à partir des écouvillons nasaux

Des souches de *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* et *Actinobacillus pleuropneumoniae* sont isolées respectivement à partir de 64%, 50% et 2% de 148 écouvillons nasaux (tableau 4). Toutes les souches de *Pasteurella multocida* sont non toxigènes. Les souches d'*Actinobacillus pleuropneumoniae* (biovar 1) appartiennent aux sérotypes 9-11 et 12. Toutes les souches de ces deux espèces bactériennes sont sensibles à la doxycycline exceptées une souche de *Pasteurella multocida* et une souche d'*Actinobacillus pleuropneumoniae*. Les souches de *Bordetella bronchiseptica* isolées dans les élevage J et S sont sensibles à la doxycycline alors que celles de l'élevage N sont résistantes.

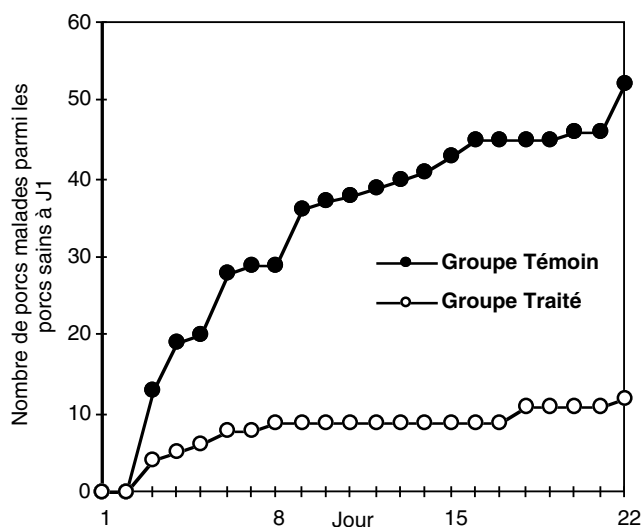
2.4. Examens sérologiques

À J1 la majorité des porcs sont séropositifs vis-à-vis de *Mycoplasma hyopneumoniae* dans les élevages J et N. Dans l'élevage N (1er essai) une séroconversion est observée sur cinq sujets entre J1 et J22. Dans l'élevage S la majorité des porcs sont séronégatifs à J1. Une séroconversion tardive est observée sur six sujets entre J22 et J41.

2.5. Examens cliniques

Dans le groupe Témoin des nouveaux cas cliniques apparaissent régulièrement de J3 à J22. Dans le groupe Traité quelques cas sont enregistrés essentiellement de J3 à J6 (figure 1). Le taux de morbidité de J2 à J22 dans le groupe Traité est significativement inférieur à celui du groupe

Figure 1 - Nombre cumulé de nouveaux cas cliniques de J2 à J22



Témoin (tableau 5). Le taux de guérison à J9 des porcs malades à J1 est significativement supérieur dans le groupe Traité à celui du groupe Témoin (tableau 5). Le taux de rechute des porcs guéris à J9 apparaît deux fois plus faible dans le groupe Traité (différence non significative). Un seul cas de mortalité est enregistré dans le groupe Témoin (différence non significative entre groupes).

2.6. Paramètres zootechniques

Les consommations alimentaires moyennes de J1 à J8 valent respectivement $34,9 \pm 9,9$ et $36,7 \pm 11,3$ g/kg/j dans les groupes Témoin et Traité (différence non significative). Le GMQ de J1 à J22 est significativement plus élevé dans le groupe Traité (934 ± 240 g/j) que dans le groupe Témoin (834 ± 226 g/j) ($p < 0,001$).

3. DISCUSSION

Les différentes périodes d'engraissement sont représentées dans cette étude. Les signes cliniques de pneumonie ont été confirmés par les lésions pulmonaires sur les porcs autopsiés. La présence de *Pasteurella multocida* et de *Mycoplasma hyopneumoniae* a été mise en évidence dans tous les élevages par les examens bactériologiques et sérologiques. La sensibilité à la doxycycline des souches de *Pasteurella multocida* isolées est très élevée (99%) et confirme les données publiées antérieurement (PIJPERS et al., 1989, BOUSQUET et al., 1997). Le taux de morbidité lors de la mise en place de l'étude varie entre 14% et 29% selon les élevages. Ce niveau de morbidité est en conformité avec l'objectif de l'étude qui était d'évaluer l'efficacité de l'aliment médicamenteux testé dans le traitement des porcs malades et dans la prévention des signes de pneumonie sur les porcs cliniquement sains au contact des animaux malades. Dans ce contexte le taux de morbidité pendant les trois semaines suivant la mise en place du traitement est significativement inférieur dans le groupe Traité et le taux de guérison des porcs malades à l'issue du traitement est significativement supérieur dans ce groupe. La posologie moyenne en doxycycline ($10,9 \pm 3,5$ mg/kg/j) est conforme à la posologie estimée à partir du niveau de supplémentation dans l'aliment (250 ppm). Ce taux de supplémentation n'a pas d'effet négatif sur l'appétence de l'aliment au vu des consommations alimentaires. Une augmentation significative du GMQ de 12% en valeur relative est observée dans le groupe Traité pendant les trois semaines suivant la mise en place du traitement.

CONCLUSION

Cette étude démontre l'efficacité du prémélange médicamenteux testé dans le traitement en milieu infecté de la pneumonie du porc charcutier due à *Mycoplasma hyopneumoniae* et *Pasteurella multocida*. La posologie recommandée en doxycycline est 11 mg/kg/j pendant huit jours.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ACAR J., BERGOGNE-BEREZIN E., CHABBERT Y., CLUZEL R., COURVALIN P. et al., 1992. Path. Biol., 40, 741-748.
- BOUSQUET E., MORVAN H., AITKEN I., MORGAN J.H., 1997. Vet. Rec., 141, 37-40.
- BOUSQUET E., NOUWS J., TERLOUW P., DE KLEYNE S., 1998. Vet. Res., 29, 475-485.
- KOBISCH M., TILLON J.P., VANNIER P., 1978. Rec. Med. Vet., 154, 847-852.
- LE POTIER M.F., ABIVEN P., KOBISCH M., CREVAT D., DESMETTRE P., 1994. Res. Vet. Sci., 56, 338-345.
- MADEC F., KOBISCH M., 1982. Journées Rech. Porcine en France, 14, 405-412.
- PIJPERS 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.
- TER LAAK E.A., PIJPERS A., NOORDERGRAAF J.H., SCHOEVERS E.C., VERHEIJDEN J.H.M., 1991. Antimicrob. Agents Chemother., 228-233.
- SANDERS P., GICQUEL M., HURTAUD D., CHAPEL A., GAUDICHE C., BOUSQUET E., 1996. Proc. 14th Int. Pig Vet. Soc. Congress, Bologna, 663.