

Modélisation pharmacocinétique de population de différents sulfamides associés au triméthoprime chez le porc

Marine BOULANGER (1,2), Jean-François TAILLANDIER (2), Jérôme HENRI (2), Marlène LACROIX (1), Béatrice ROQUES (1), Aude FERRAN (1), Alexis VIEL (2)

(1) INTHERES, Université de Toulouse, INRAE, ENVT, Toulouse, France

(2) Anses, Laboratoire de Fougères, Fougères, France

alexis.viel@anses.fr

Avec la collaboration de Mathias Devreese et Jelle Lambrecht (Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Gand, Belgique)

Population pharmacokinetic modelling of different sulphonamides associated with trimethoprim in pigs

Sulphonamides (S), one of the first bacteriostatic antibiotics developed, are widely prescribed in combination with trimethoprim (TMP) to treat various bacterial infections in pig farming. Currently, the 1:5 dose ratio of TMP:S used for pigs is a direct transposition of the ratio of TMP:sulphamethoxazole (SMX) determined decades ago for humans, in an attempt to obtain a supposed synergistic plasma concentration ratio of 1:19. However, major pharmacokinetic (PK) differences exist between humans and animals, and depend on the type of sulphonamide used. Here, we generated new PK data for pigs after three independent cross-over designs with intravenous and oral administrations of the main sulphonamides used in pig farming (i.e., sulphadimethoxine, sulphadiazine and SMX) combined with TMP. We analysed the data using a population pharmacokinetic modelling approach. The results indicated that the three sulphonamides and TMP have different elimination half-lives that result in a plasma concentration ratio that differs from 1:19 and changes over time.

INTRODUCTION

En médecine vétérinaire, la restriction de prescription d'antibiotiques considérés plus critiques pour l'Homme (catégories A à C) encourage l'utilisation de molécules associés à un risque d'apparition de résistance considéré plus faible (catégorie D), telles que les associations entre les sulfamides (S) et le triméthoprime (TMP) (European Medicine Agency, 2020). La formulation de TMP/S proposée dans la quasi-totalité des produits vétérinaires provient de la médecine humaine, où seule la combinaison TMP/sulfaméthoxazole (SMX) est utilisée et toujours selon un rapport de dose (TMP:S) de 1:5. Ces deux molécules ayant une demi-vie d'élimination similaire, cela permet d'obtenir chez l'Homme un ratio constant de concentration plasmatique de 1:19, ratio qui a été déterminé comme le plus synergique 40 ans plus tôt (Bushby, 1980). Or, en médecine vétérinaire, plusieurs sulfamides ayant des caractéristiques pharmacocinétiques (PK) différentes sont utilisés en combinaison au TMP, questionnant cette transposition brutale de la médecine humaine vers la médecine vétérinaire du rapport de dose TMP:S de 1:5. Notre équipe a déjà montré que le ratio 1:19 n'est pas retrouvé pour les associations TMP/sulfadiazine (SDZ) et TMP/SMX administrée avec un ratio de dose 1:5 chez le poulet de chair (Boulanger *et al.*, 2024). Chez le porc, Mengelers *et al.* (1995) ont montré qu'après une administration intraveineuse (IV) de TMP/sulfadiméthoxine (SDMX) à un ratio de dose 1:5, le ratio 1:19 pour les concentrations n'est que transitoirement obtenu à 4 h chez le porc et qu'il varie très rapidement pour atteindre

environ 1:1000 au bout de 24h. Cette variation de ratio au cours du temps peut s'expliquer par des vitesses d'élimination (illustrées par leur temps de demi-vie ($T_{1/2}$) plasmatique) différentes de chez l'Homme et différentes selon les molécules. Chez le porc, les $T_{1/2}$ rapportés dans la littérature sont de 12,9 h ($\pm 0,5$) pour le SDMX, de 2,5 h ($\pm 0,18$) pour le SMX, de 2,77 h pour le SDZ et de 2,7 h ($\pm 0,22$) pour le TMP après une administration IV (Mengelers *et al.* 1995, Baert *et al.* 2021).

Cette étude a pour objectif d'obtenir des données individuelles chez le porc pour trois combinaisons TMP/S afin de développer un modèle pharmacocinétique de population (popPK) permettant de mieux décrire le devenir des molécules et la variabilité des paramètres PK entre les individus et d'évaluer quels sont les ratios de concentrations TMP:S réellement obtenus chez le porc après administrations des formulations actuellement sur le marché aux doses recommandées.

1. MATERIEL ET METHODES

1.1. Design expérimental

Trois plans-croisés indépendants incluant au total 33 porcs sains de 25-35 kg (race : Large White) ont permis d'étudier la cinétique de trois associations TMP/S administrées par voie IV et orale (gavage). L'administration IV est la voie de référence pour obtenir les paramètres PK et l'administration orale permet de reproduire les pratiques du terrain. Selon ce plan-croisé, les porcs ont reçu une dose unique, de l'association TMP/SDMX, TMP/SDZ ou TMP/SMX pour chaque voie suivant les doses