

**Colloque sur la production porcine**  
**« Le porc du Québec : une production tournée vers l'avenir! »**

Le mardi 18 octobre 2005, Hôtel des Seigneurs, Saint-Hyacinthe

---

# Votre moulée reçoit bien ses antibiotiques, vos porcs aussi?

**Jérôme R.E. del CASTILLO**, D.M.V., M.Sc., Ph.D.  
Professeur adjoint de pharmacologie et toxicologie vétérinaires  
Université de Montréal, Faculté de médecine vétérinaire  
Saint-Hyacinthe (Québec)

Conférence préparée avec la collaboration de :

**Caroline-Emmanuelle PETIT-JETTÉ**, B.Sc., candidate au Ph.D. en sciences  
pharmaceutiques, Université de Montréal, Faculté de pharmacie

**Jun LI**, Ph.D., chercheur post-doctoral, Université de Montréal  
Centre de recherche en mathématiques

**Denis Bi GOHORE**, M.Sc., candidat au Ph.D. en sciences pharmaceutiques  
Université de Montréal, Faculté de pharmacie

**Judith LAFRANCE**, D.M.V., candidate au M.Sc. en sciences animales  
Université Laval, Faculté de l'agriculture et des sciences de l'alimentation

**Renée BERGERON**, Ph.D., agronome, professeur titulaire, Université Laval  
Faculté de l'agriculture et des sciences de l'alimentation

**Fahima NEKKA**, Ph.D., professeur agrégé  
Université de Montréal, Faculté de pharmacie

---

**Note :** Cette conférence a été présentée lors de l'événement  
et a été publiée dans le cahier des conférences.

Pour commander le cahier des conférences, consultez  
[le catalogue des publications du CRAAQ](#)

# Votre moulée reçoit bien ses antibiotiques, vos porcs aussi?

## FAITS SAILLANTS

- L'efficacité curative des antibiotiques augmente avec la quantité d'antibiotique présente dans le sang et les organes infectés de l'animal. Aussi, leur potentiel de sélection de bactéries résistantes diminue en augmentant la quantité d'antibiotique présente les divers organes de l'animal.
- La prise alimentaire des porcs gardés en groupes est variable d'un individu à l'autre, aussi bien d'une journée à l'autre qu'au cours de la journée. Cette variation influence l'exposition à l'antibiotique, son efficacité thérapeutique et son potentiel de sélection de bactéries résistantes.
- La consommation quotidienne des porcs augmente plus lentement que leur taux de croissance, surtout en pouponnière. Ceci entraîne une diminution de l'exposition à l'antibiotique au cours du traitement. Par conséquent, pour une efficacité thérapeutique soutenue, il faut ajuster périodiquement la concentration d'antibiotique dans l'aliment.

## INTRODUCTION

Les antibiotiques sont essentiels à la maîtrise des bactéries pathogènes en production porcine. Bien que les stratégies de résolution des problèmes infectieux en élevage doivent aussi mettre un terme aux facteurs qui favorisent la persistance de la maladie [1], l'antibiotique demeure souvent le seul moyen de réduire drastiquement la charge de bactéries pathogènes chez les animaux infectés. Cette élimination du germe causal au site d'infection est l'objectif premier du traitement antibiotique [2], mais son importance en thérapeutique porcine est souvent négligée pour des motifs économiques. Cependant, le bénéfice associé à la mise en place d'un traitement antibiotique qui réduit rapidement la charge bactérienne au site d'infection serait triple : d'une part, la probabilité et la vitesse de guérison augmentent [3] et, d'autre part, les risques de contagion et de réapparition de la maladie diminuent [4]. Enfin, le risque de sélection de bactéries résistantes diminue lorsque le traitement antibiotique élimine rapidement les germes au site d'infection [5].

Depuis les dix dernières années, notre connaissance de l'action des antibiotiques sur les bactéries s'est grandement améliorée [6]. Pour une activité antibactérienne maximale, certains produits (la pénicilline, la tylosine et les tétracyclines, entre autres) requièrent un temps de contact prolongé avec les bactéries au site d'infection, alors que d'autres (l'enrofloxacin et la gentamicine, entre autres) nécessitent plutôt d'être présents à forte concentration au site d'infection, même si cette présence est de courte durée [7].

Par conséquent, le traitement doit être conçu en tenant compte à la fois de la sensibilité de la bactérie ciblée et des propriétés antibactériennes de l'antibiotique, lui permettant de se rendre au site d'infection, s'y concentrer et y persister suffisamment pour éradiquer les bactéries [7]. Actuellement, la meilleure façon de connaître la quantité d'antibiotique présente au site d'infection est d'estimer l'exposition de l'animal à l'antibiotique en mesurant sa concentration sanguine [6]. Ainsi, il est possible de prédire l'efficacité du traitement chez l'animal traité.

Bien que sévèrement critiqué par le corps médical [8], l'aliment serait le meilleur véhicule pour l'administration d'antibiotiques en élevage porcin [9]. En effet, l'aliment médicamenteux permet à la fois de traiter une large proportion d'animaux infectés et d'animaux pouvant contracter l'agent infectieux, sans surcharger les employés de ferme ni infliger un stress indu aux animaux [10]. Ce mode de traitement repose sur le postulat énonçant que tous les animaux du groupe à traiter consommeront la portion d'aliment qui leur est destinée, donc l'antibiotique leur sera distribué équitablement. Cependant, il est rapporté que divers facteurs influencent la prise alimentaire des porcs, entre autres leur état physiologique [11, 12], l'environnement physique et social dans lequel ils évoluent [13, 14, 15], ainsi que les maladies systémiques [16]. Même si les traitements antibiotiques via l'aliment sont largement utilisés en élevage porcin depuis plus de 50 ans [17] et que le comportement alimentaire du porc a fait l'objet de nombreuses études, l'influence de la prise alimentaire des porcs gardés en groupes sur l'exposition à l'antibiotique n'a jamais été considérée. Dans un contexte d'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques, cette information contribuerait à un usage rationnel des antibiotiques en élevage porcin.

### **Hypothèse et objectifs**

Tel que vu précédemment, l'activité antibactérienne d'un antibiotique dépend de la concentration et de la persistance de l'antibiotique au site d'infection, qui dépend de la façon dont le patient reçoit l'antibiotique. Puisque la prise de l'aliment médicamenteux est variable entre les porcs gardés en groupes et ceux qui se nourrissent à volonté, l'exposition à l'antibiotique devrait aussi varier au sein du groupe traité. Pour cette étude, nous avons décidé de travailler sur la chlortétracycline (CTC), un des antibiotiques les plus souvent prescrits chez le porc au Québec.

Les objectifs de ce projet de recherche multidisciplinaire sont :

- Caractériser l'évolution temporelle du comportement alimentaire spontané de porcs gardés en groupes et identifier des stratégies individuelles de prise alimentaire;
- Évaluer le rôle du poids et du rang hiérarchique au sein du groupe sur la prise alimentaire individuelle;
- Caractériser individuellement l'évolution temporelle des concentrations plasmatiques de la CTC administrée via l'aliment, en fonction des stratégies de prise alimentaire, du rang social et du poids;

- Évaluer les changements de sensibilité aux antibiotiques chez les *Escherichia coli* fécaux en fonction de la concentration d'antibiotique présente dans l'aliment et du niveau d'exposition individuel à la CTC.

Cette communication présente les premiers résultats du projet, qui portent sur la modélisation du comportement alimentaire.

## **MATÉRIEL ET MÉTHODES**

Nous avons utilisé deux approches pour vérifier nos objectifs. D'une part, nous avons modélisé la pharmacocinétique de la CTC administrée via l'aliment qui est consommé à volonté. D'autre part, nous avons effectué une étude pharmacocinétique à la station d'épreuves du CDPO à Deschambault. La justesse des prédictions du modèle sera éventuellement vérifiée avec les données expérimentales.

### **Modélisation de l'exposition à la CTC administrée via l'aliment**

Nous avons utilisé des approches probabilistes pour créer un modèle mathématique qui décrit les variations des concentrations de CTC en fonction du temps chez un porc qui consomme de l'aliment médicamenteux à volonté [20], une première en pharmacocinétique. Ce modèle a été construit en deux étapes : dans un premier temps, nous avons fait une revue de la littérature scientifique portant sur le comportement alimentaire spontané des porcs, ses variations au cours de la journée, son évolution au cours de la croissance et les déterminants de sa variabilité au sein d'un groupe de porcs [20]. Nous avons déduit les prémisses suivantes pour notre modèle :

- La probabilité de débiter un repas dépend du principe de satiété, c'est-à-dire du temps écoulé depuis le dernier repas et la quantité ingérée à ce moment;
- La prise alimentaire est plus importante durant le jour que durant la nuit;
- Il existe deux périodes où les visites à la mangeoire sont plus fréquentes. Le premier pic d'activité alimentaire, de moindre importance, débute tôt le matin (vers 8 h) et le second, plus important, débute en après-midi (vers 14 h). Ces pics seraient modulés par la photopériode, les périodes d'activité des employés de ferme et par le phénomène de facilitation sociale (allélomimétisme).

À partir de ces prémisses, nous avons développé une composante mathématique qui prédit la prise d'aliment médicamenteux au cours de la journée, et ce, pour toute la phase de croissance post sevrage. Ensuite, nous avons intégré cette composante à un modèle pharmacocinétique qui prédit la concentration plasmatique de CTC, à partir des données disponibles sur son absorption et sa mise à disposition en fonction du temps et de la dose ingérée via l'aliment [21].

Dans un deuxième temps, nous développons une extension de ce modèle pour prédire les fluctuations individuelles des concentrations chez des porcs gardés en groupes. En plus des prémisses listées ci-dessus, ce nouveau modèle permet de prendre en compte la compétition pour l'occupation de la mangeoire, ce qui nous permet d'évaluer le niveau d'exposition à la CTC de chaque porc, ainsi que la variabilité de cette exposition entre les porcs traités. Notre modèle distingue trois types d'animaux, les dominants, les soumis et les animaux intermédiaires. Une probabilité d'occupation de la mangeoire a été déduite pour chaque type d'animal à partir des données publiées de comportement alimentaire. Avec ce modèle, nous développons une stratégie de prélèvements pour estimer la concentration médiane journalière de CTC, qui devrait être un indicateur d'exposition utile, car cet antibiotique possède une activité antibactérienne de type « temps dépendant » [7]. Pour évaluer la qualité d'un moment de prélèvement, nous avons décidé d'utiliser la distance relative entre la concentration obtenue et la concentration médiane.

## **Expérimentation à la ferme**

### *Protocole expérimental, animaux, conditions de captivité*

Pour l'étude à la ferme, nous avons choisi un protocole en parallèle avec trois réplifications, dont la première s'est déroulée entre avril et novembre 2004 et les deux autres entre novembre 2004 et avril 2005. Le protocole expérimental a été élaboré en suivant les recommandations du Conseil canadien de protection des animaux et a été approuvé par le Comité d'éthique pour l'utilisation des animaux de l'Université de Montréal.

Des porcelets sevrés mâles de race croisée ( $n = 36$  porcs/réplification) ont été introduits dans la pouponnière de la station d'épreuves, à 10-14 jours d'âge et  $3,8 \pm 0,5$  kg de poids vif. Après 49 jours de captivité, chaque porc a été pesé, une puce électronique a été posée sur son oreille et un symbole d'identification visuelle a été dessiné sur son dos. Ensuite, les porcs ont été répartis dans trois parcs d'engraissement pouvant loger 12 porcs selon un tirage aléatoire stratifié par le poids. Un maximum de trois porcelets d'une même case de pouponnière ont été admis dans chaque parc d'engraissement pour régulariser l'établissement de la structure sociale. L'expérience a démarré cinq jours après l'entrée dans l'engraissement.

### *Détermination de la structure hiérarchique dans le parc*

La structure hiérarchique a été déterminée dans chaque parc à l'aide de deux épreuves de compétition pour l'aliment dans des conditions de jeûne. Pour la première épreuve [18], de l'aliment était offert durant 60 minutes dans une trémie métallique à deux places. Les luttes pour accéder à l'aliment ont été décrites au dictaphone durant les 30 premières minutes de l'épreuve et les interactions aux abords de la trémie ont été enregistrées sur bande vidéo durant les 60 minutes de mise à disposition de l'aliment.

La deuxième épreuve, qui s'est déroulée à partir de la troisième semaine de séjour, consiste en une confrontation par paires pour une auge individuelle. L'épreuve a été divisée en deux manches (la première pour déterminer la capacité à s'approprier l'auge, la deuxième pour vérifier la capacité à protéger l'auge) d'une durée maximale de cinq minutes. Les 66 confrontations devant être réalisées dans chaque parc ont été étalées selon un ordre aléatoire sur trois jours. Afin d'éviter l'épuisement des animaux, chaque porc a participé à un maximum de quatre confrontations/jour.

#### *Suivi du comportement alimentaire individuel*

Chaque parc d'engraissement de la Station d'épreuves du CDPQ est équipé d'une station d'alimentation informatisée IVOG (Insentec BV, Pays-Bas), qui identifie la puce électronique de l'animal qui visite la mangeoire, mesure la durée de la visite à la station et enregistre le poids d'aliment ingéré durant la visite. Toutes les visites ont été enregistrées pour chaque porc, durant la durée entière de son séjour dans l'engraissement.

Pour cette étude, une caméra vidéo placée au-dessus de chaque parc a enregistré les interactions aux abords de la station pour répertorier les signes d'agression qui expliqueraient la durée ou l'ordre de visite des animaux à la mangeoire. Le suivi de la prise alimentaire a été limité aux 11 jours de traitement, avec des enregistrements en continu sur 24 heures.

#### *Traitements antibiotiques et prélèvements d'échantillons biologiques*

Un aliment standard sans antibiotiques a été offert à tous les animaux durant les trois (réplication 1) à quatre (réplications 2 et 3) premières semaines de séjour dans l'engraissement. Par la suite, deux aliments contenant 500 et 1000 mg/kg de CTC (Aureomycin 220G, Alpharma inc.) ont été offerts à partir de 8 heures pendant 12 jours consécutifs dans deux parcs adjacents, tandis que l'aliment témoin sans antibiotiques a été distribué dans le troisième parc, à l'écart des parcs traités. Les trois traitements ont été évalués dans chaque répétition. Pour minimiser le risque de contamination croisée durant les prélèvements, le personnel de recherche changeait de gants stériles entre chaque animal et était divisé en trois équipes qui s'occupaient chacune d'un seul groupe de traitement. De plus, les prélèvements ont toujours débuté avec le groupe témoin.

Des échantillons de sang ont été prélevés par ponction jugulaire sur chaque porc avec des tubes à l'EDTA (Tableau 1). Tous les échantillons de sang d'un même parc ont été prélevés approximativement en 30 minutes et le temps exact de chacune a été noté. Des simulations de prélèvements sanguins (contention au lasso, insertion de l'aiguille, marquage à la craie) ont été effectuées chez les porcs témoins.

**Tableau 1. Temps de début des échéances de prélèvements sanguins à la suite du début de l'administration des aliments médicamenteux**

Réplication	Temps de prélèvement (heures)					
N° 1	7,5	79,5	96,0	-	-	266,5
N° 2 et N° 3	7,5	79,5	96,0	170,5	194,5	266,5

Deux aliquotes de plasma ont été conservées à -70 °C en attente d'analyse. Les concentrations de CTC dans le plasma ont été mesurées par une technique de chromatographie liquide – spectrométrie de masse spécifiquement développée au cours de ce projet [19].

Des échantillons de matières fécales ont été prélevés stérilement au rectum sur chaque porc de chaque groupe de traitement avant le début du traitement antibiotique, au cours de celui ci et à toutes les trois semaines suivant l'arrêt du traitement (Tableau 2).

**Tableau 2. Temps de prélèvement, à la suite du début du traitement à la chlortétracycline, des échantillons pour isolement et épreuve de sensibilité antibiotique des *Escherichia coli* fécaux**

Temps de prélèvement (jours)	-1*	5	11	32	53	74	95
Exposition à l'antibiotique	non	oui**	oui**	non	non	non	non

Légende : \* -1 jour : un jour avant le début de la distribution d'aliment médicamenteux;  
 \*\* Distribution d'aliments médicamenteux aux animaux traités uniquement.

Des géloses McConkey ont été ensemencées à partir des échantillons fécaux pour isoler des colonies ayant une morphologie typique de *E. coli*. À la suite de l'identification, cinq isolats/porc ont été lyophilisés en attente des tests d'antibiogramme et l'identification des gènes de résistance.

#### *Traitement des données expérimentales*

Les bandes audio et vidéo ont été examinées pour noter toute interaction de confrontation entre les porcs. Ces interactions ont servi à établir un rang social pour chaque porc dans le parc. Ces résultats seront dévoilés prochainement.

L'analyse des données de comportement alimentaire individuel recueillies par les stations IVOG vient de débuter, de même que les analyses des échantillons de plasma et les déterminations de sensibilité aux antibiotiques chez les *E coli* fécaux. Les distributions journalières des repas individuels sont comparées au modèle de comportement alimentaire décrit ci-dessus afin d'identifier des stratégies de prise alimentaire, leur fréquence au sein du groupe, leur évolution au cours du temps, ainsi que la relation entre ces stratégies et certaines caractéristiques des animaux, telles que le poids et le rang hiérarchique.

Il est prévu d'évaluer l'effet des différentes stratégies alimentaires sur l'exposition à la CTC, ainsi que la corrélation entre l'évolution de la sensibilité aux antibiotiques des *E. coli* et le niveau d'exposition à la CTC.

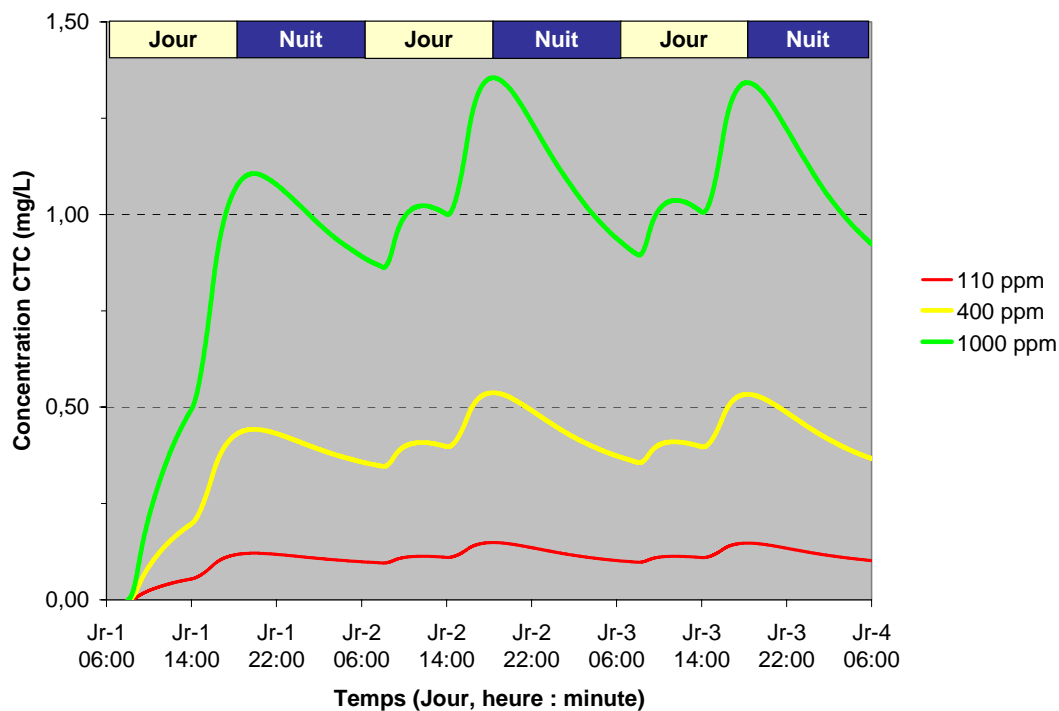
## **PREMIERS RÉSULTATS ET DISCUSSION**

L'innovation dans ce modèle est que nous avons réussi à décrire le comportement alimentaire spontané d'un porc gardé au sein d'un groupe comme le résultat de deux processus simples qui alternent au cours de la journée [20]. Dans le premier, qui décrit les pics de consommation, les repas sont groupés en raison de leur succession rapide par rapport à la vitesse d'élimination du médicament. Aussi, leur apparition durant la période diurne est régulière d'un jour à l'autre. Dans le deuxième, qui occupe le restant de la journée, les repas se distribuent au hasard, mais leur apparition est influencée par l'état de satiété de l'animal et est entravée par la présence d'autres animaux à la mangeoire. Le poids de l'animal, de même que la quantité d'aliments disponibles par repas dans chacun de ces deux processus, évolue au cours du temps, tel que rapporté dans la littérature [20].

### **Variation jour-nuit des concentrations de chlortétracycline**

La polarisation diurne de l'activité alimentaire du porc a été prise en compte dans notre modèle, ce qui fait varier les concentrations de CTC durant le jour et la nuit (Figure 1). La majorité de l'aliment consommé durant le jour est pris durant les deux pics alimentaires (premier processus), ce qui se traduit par une augmentation marquée de la concentration sanguine de CTC. Ces pics permettent au porc d'atteindre le niveau d'exposition à l'antibiotique requis pour une activité antibactérienne. Quant aux repas pris en dehors des pics (deuxième processus), ils empêchent que l'antibiotique soit totalement éliminé de l'organisme, donc ils contribuent à la persistance de l'effet thérapeutique « temps dépendant » qui caractérise les tétracyclines. Il est donc important que l'animal poursuive sa consommation entre les deux pics alimentaires. Par ailleurs, cette figure indique qu'un délai d'environ 24 heures est requis avant que l'exposition soit maximale. Si le germe visé occasionne des morts subites, l'usage d'une dose de charge (injectable ou dans l'eau) pourrait être nécessaire.

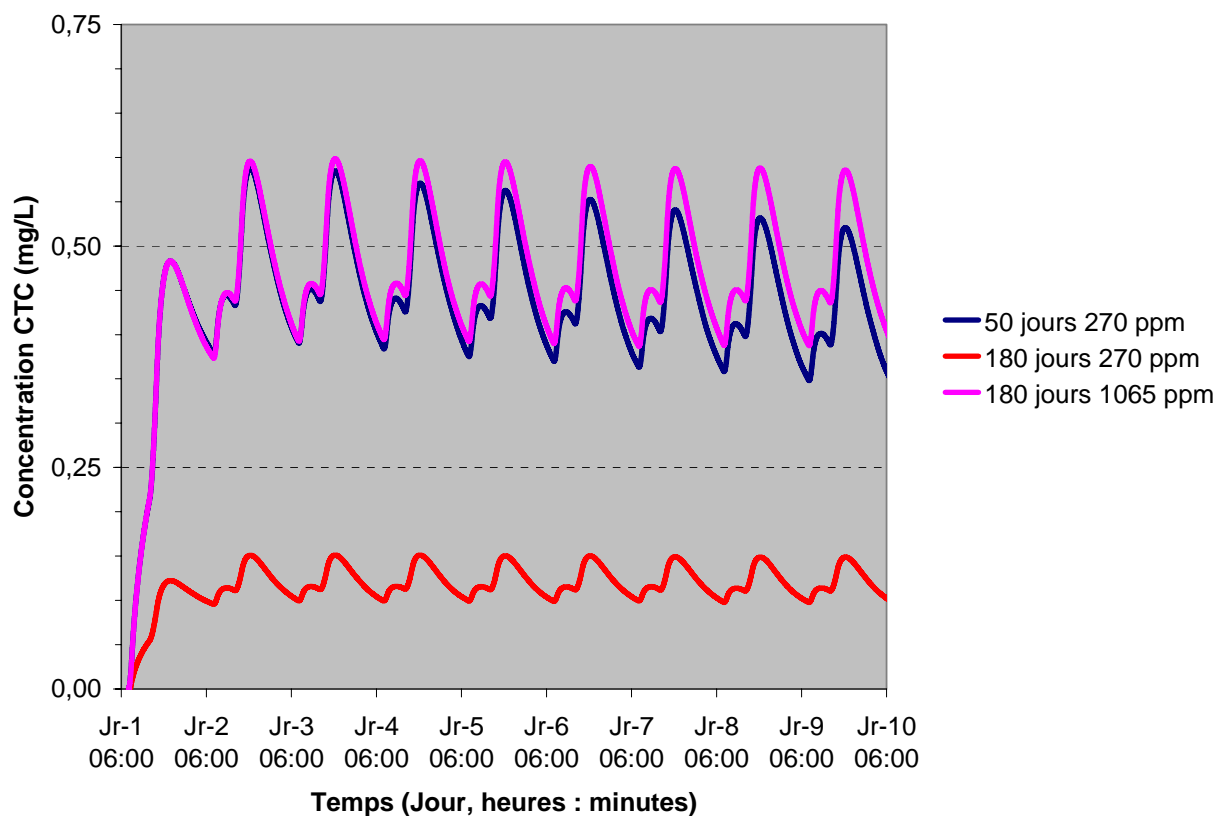




**Figure 1. Concentrations plasmatiques de chlortétracycline prédites chez le porc moyen qui consomme de l'aliment médicamenteux à volonté, en fonction de la teneur en antibiotique de l'aliment offert (âge = 78 jours)**

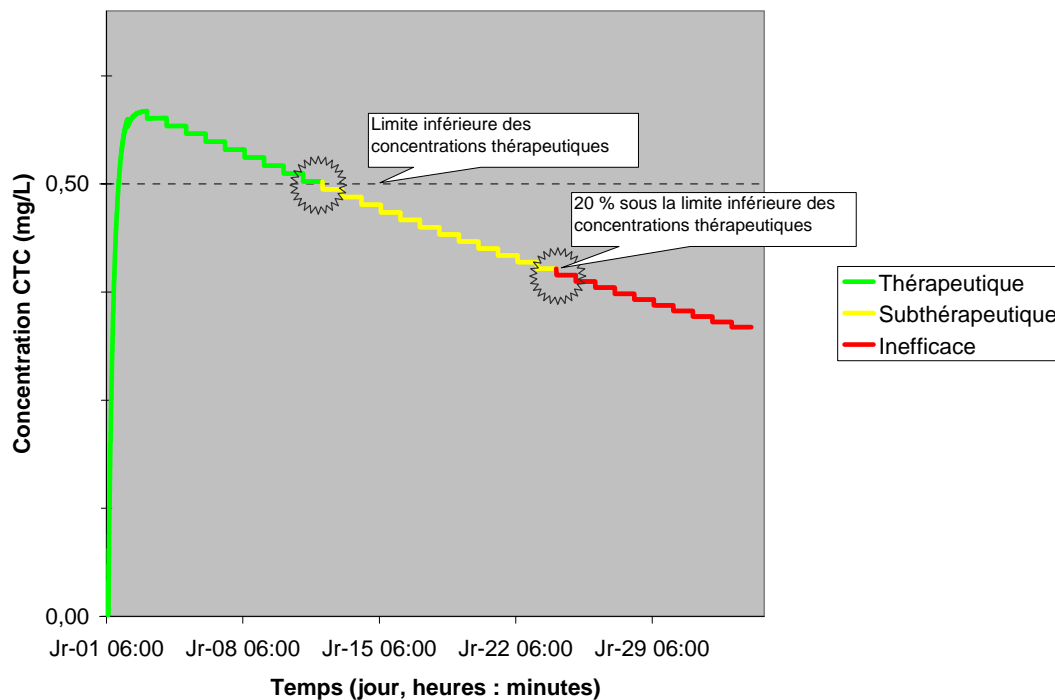
### **Variation des concentrations de chlortétracycline en fonction de l'âge**

L'effet de l'âge sur la prise d'aliment médicamenteux et l'exposition à la CTC est très marqué (Figure 2). Chez le porc en croissance, la prise alimentaire augmente plus lentement que l'augmentation du poids vif de l'animal, ce qui se traduit par une diminution de l'exposition à l'antibiotique administré via l'aliment au cours du temps. Cette diminution est telle que l'exposition à l'antibiotique des porcs en finition sera environ quatre fois plus faible que celle des porcelets en fin de pouponnière si on utilise le même niveau d'incorporation de CTC dans leurs aliments respectifs. Il faudra donc augmenter en conséquence la concentration d'antibiotique dans l'aliment pour obtenir le même niveau de protection contre les agents infectieux.



**Figure 2. Concentrations plasmatiques de chlortétracycline prédites chez des porcs moyens qui consomment de l'aliment médicamenteux à volonté, en fonction de l'âge de l'animal et la teneur en antibiotique de l'aliment**

Cet écart entre l'augmentation de la prise alimentaire et le gain de poids semble particulièrement marqué chez les porcelets en pouponnière. La Figure 3 indique qu'il peut y avoir des conséquences négatives si l'antibiotique est administré plusieurs semaines de suite. Dans cette figure, la concentration plasmatique de CTC diminue au cours du temps, de telle sorte que le niveau d'exposition à l'antibiotique chuterait de plus de 40 % au cours d'un traitement de quatre semaines qui serait administré entre 28 et 61 jours d'âge. Apparemment, une correction du niveau d'incorporation de CTC dans l'aliment serait nécessaire à toutes les deux semaines pour les traitements en pouponnière et en début d'engraissement (jusqu'à environ 40 kg). Toutefois, cette mesure ne semble pas nécessaire pour les porcs en finition et les porcs reproducteurs.



**Figure 3. Concentrations plasmatiques de chlortétracycline prédites chez le porc moyen de 28 jours d'âge, qui consomme à volonté durant 33 jours de l'aliment médicamenteux avec un taux d'incorporation de 600 g/tonne d'antibiotique (Note : les concentrations minimales inhibitrices des pathogènes porcins sensibles aux tétracyclines sont comprises entre 0,5 et 1,5 mg/L)**

*La dose thérapeutique de chlortétracycline approuvée au Canada est insuffisante*

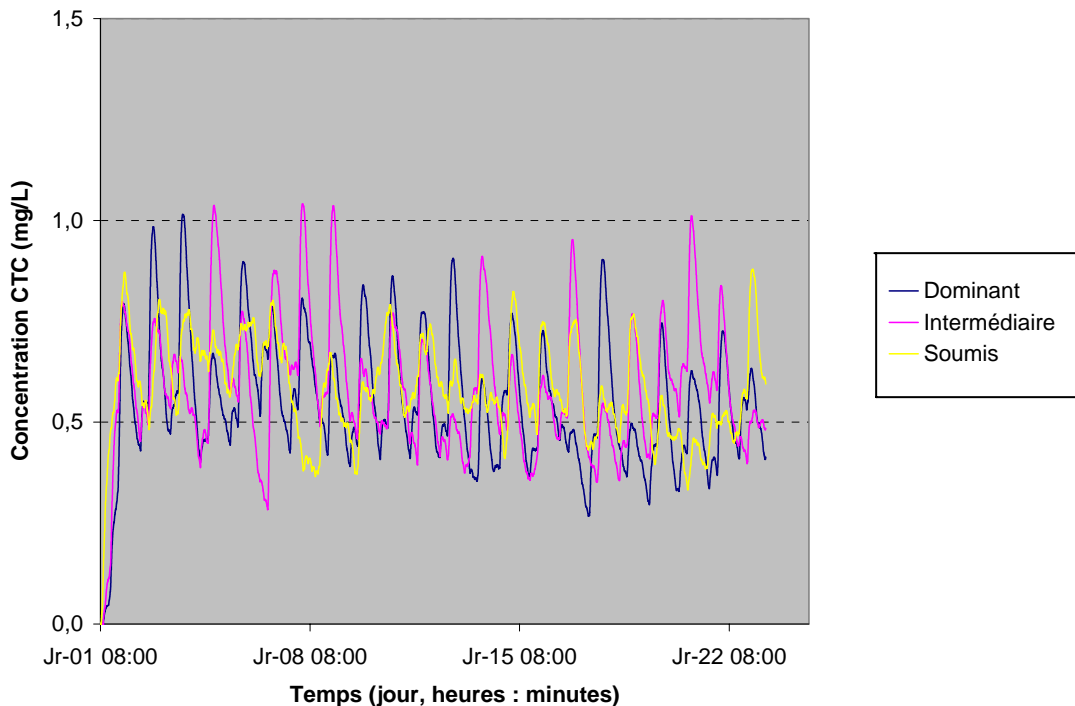
La CTC est employé surtout pour contrer les germes du complexe respiratoire porcine, qui ont des concentrations minimales inhibitrices situées typiquement entre 0,5 et 1,5 mg/L. Notre modèle indique que la dose approuvée au Canada, 110 g/tonne d'aliment complet pour tous les stades de croissance des porcs [22], offre des concentrations environ 8 fois plus basses (Figure 1). Cette sous-exposition à l'antibiotique augmenterait considérablement les risques d'échecs thérapeutiques, de rechutes à la suite de l'arrêt du traitement et de sélection de bactéries résistantes. Au contraire, les doses hors étiquette couramment utilisées offrent des concentrations à l'intérieur de la cible thérapeutique. Il semble donc que l'usage judicieux de cet antibiotique soit à des doses non homologuées.

### **Variation de l'exposition à l'antibiotique reliée à la compétition pour l'aliment**

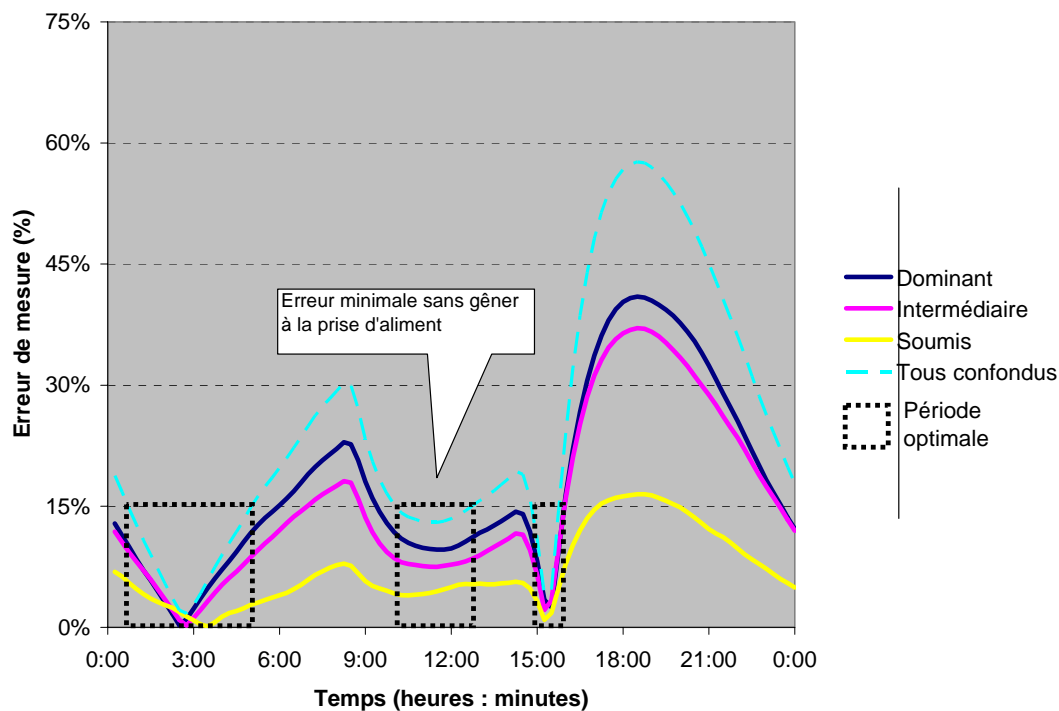
La compétition pour la mangeoire augmente l'ampleur des fluctuations des concentrations de CTC, mais l'exposition moyenne des trois types de porcs est assez semblable (Figure 4a). Les concentrations du porc soumis sont toutefois plus irrégulières, car la présence des animaux dominant et intermédiaire est une entrave à l'obtention de l'aliment

médicamenteux. Cette irrégularité peut facilement prendre de l'ampleur par la présence d'autres entraves à la prise alimentaire (par exemple, densité animale, nombre de places à la trémie, etc.), de sorte que nous anticipons une distribution inégale de l'antibiotique dans des conditions réelles d'élevage. Ceci sera vérifié avec nos données expérimentales.

Même si notre modèle est encore à l'étape de développement, il nous permet déjà d'identifier des moments de prélèvements sanguins où la concentration d'antibiotique serait représentative de l'exposition de l'animal (Figure 4b). Cette figure nous permet de distinguer trois moments durant la journée où l'écart est minimal. Toutefois, les deux meilleurs temps de prélèvement (durant la nuit, vers 3 heures, et durant l'après-midi, vers 15 heures) ne sont pas réalistes du point de vue pratique : celui de la nuit pour des raisons évidentes et celui de l'après-midi parce qu'il coïncide avec le début du pic de consommation de l'après-midi. Dans ce cas, sa durée est trop courte et le stress associé aux prélèvements compromet la prise d'aliment durant le pic. Le meilleur compromis faisabilité-fiabilité reviendrait à la période entre 10 heures et 12 heures 30 (Figure 4b). L'intérêt pratique de ce résultat est énorme, car il est désormais possible de contrôler l'efficacité du traitement qui a été mis en place dans l'élevage.



**Figure 4 (A). Concentrations plasmatiques de chlortétracycline chez des animaux qui vivent en groupe et se disputent l'accès à la source d'aliment médicamenteux, à un taux d'incorporation de 800 g/tonne d'antibiotique**



**Figure 4 (B). Écart relatif de la concentration plasmatique de CTC par rapport à la concentration médiane de la journée, en fonction du moment de prélèvement sanguin durant la journée**

## CONCLUSIONS

Même s'ils sont pratique courante en élevage porcin depuis plus de 50 ans, les traitements collectifs aux antibiotiques via l'aliment sont manifestement demeurés empiriques. Dans une optique de médecine de population porcine, leurs avantages sont évidents. Néanmoins, le problème de santé publique associé à l'émergence des bactéries résistantes et les indices d'une transmission de gènes d'antibiorésistance entre les milieux agricole et urbain nous force à remettre en question cette modalité thérapeutique. Le comportement alimentaire des porcs est variable même si la source d'aliments est plus que suffisante pour combler leur besoin. Dans une optique d'usage raisonné des antibiotiques en élevage, nous devons mieux comprendre comment cette variabilité dans la prise alimentaire peut influencer l'efficacité des aliments médicamenteux.

Ce projet de recherche multidisciplinaire ne cherche pas seulement à constater la variabilité du comportement alimentaire chez le porc, les fluctuations de l'exposition à l'antibiotique ou la quantité de bactéries résistantes chez les bactéries intestinales. En plus, nous cherchons à comprendre les interrelations entre ces facteurs pour identifier les meilleures façons d'administrer l'antibiotique, tout en maximisant leur efficacité thérapeutique et réduisant les

risques de résidus et de sélection de résistances. Ces relations seront mises en évidence par des modèles mathématiques permettant une meilleure analyse des données expérimentales.

Plus concrètement, nous chercherons des moyens d'identifier les stratégies de prise alimentaire au sein d'un groupe traité et de trouver un moyen de classer les animaux sur cette base. Nous comparerons l'exposition à l'antibiotique chez les animaux en fonction de ces stratégies, ainsi que l'évolution des résistances au sein de leur flore intestinale. Nous examinerons la possibilité de moduler ces déterminants de la prise alimentaire afin de minimiser les inégalités dans la distribution du médicament, qui peuvent augmenter les risques d'échecs thérapeutiques et de portage de bactéries résistantes. Enfin, nous étudierons la possibilité de cibler la distribution de l'antibiotique aux animaux qui en ont vraiment besoin. Ces informations auront des applications thérapeutiques, mais aussi en hygiène alimentaire.

Enfin, il serait opportun dans une optique d'usage rationnel des antibiotiques en élevage que le Canada adopte une procédure d'homologation des médicaments avec des doses ajustées au poids de l'animal, telle que préconisée par la Food and Drug Administration des États-Unis. Cette approche est une amélioration considérable en thérapeutique porcine, car elle permet la prise en compte les courbes de consommation.

## **REMERCIEMENTS**

Les auteurs tiennent à souligner l'excellent travail de C. Seidner (E.C. Nantes, France) au développement des modèles mathématiques.

Sincères remerciements à L. Héroux, T.S.A. (U. Montréal), à R. Mailhot et le personnel de la Station d'épreuves de Deschambault (CDPO), ainsi qu'aux étudiants qui ont participé à l'expérimentation à la ferme : A. Caron, N. Dumont, A. Morin et J. Roux-Therrien (médecine vétérinaire, U. Montréal), de D. Bernier et M.-C. Laverdière (sciences animales, U. Laval).

Sincères remerciements à J. Rivest, M.Sc., et C. Klopfenstein, D.M.V., Ph.D. (CDPO) pour leur support technique, ainsi qu'à S. Quessy, D.M.V., Ph.D., et A. Letellier, Ph.D. (Chaire de recherche en salubrité des viandes) pour les analyses bactériologiques.

Le soutien financier de la Fédération des producteurs de porcs du Québec et du Centre de recherche *Mathematics for Information Technology and Complex Systems* (CRSNG) a rendu possible la réalisation de ce projet.

## RÉFÉRENCES

1. Harris, D. L., Alexander, T. J. L. (1999). *Methods of disease control*. Ch. 72, pp. 1077-1110. Disease of Swine - 8th edition (B. E. Straw, S. D'Allaire, W. L. Mengeling, D. J. Taylor, Eds.). Ames, Ia, U.S.A., Iowa State University Press.
2. Dagan, R., Klugman, K. P., Craig, W. A., Baquero, F. (2001). *Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 47 : 129-140.
3. Lauritzen, B., Lykkesfeldt, J., Skaanild, M. T., Angen, O., Nielsen, J. P., Friis, C. (2003). *Putative biomarkers for evaluating antibiotic treatment: an experimental model of porcine Actinobacillus pleuropneumoniae infection*. Research in Veterinary Science, 74 : 261-270.
4. Hunneman, W. A., Pijpers, A., Lommerse, J., Crauwels, A. P., Verheijden, J. H. (1994). *Prophylaxis of pleuropneumonia in pigs by in-feed medication with oxytetracycline and the subsequent transmission of infection*. Veterinary Record, 134 : 215-218.
5. Thomas, J. K., Forrest, A., Bhavnani, S. M., Hyatt, J. M., Cheng, A., Ballow, C. H., Schentag, J. J. (1998). *Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy*. Antimicrob Agents Chemother. 1998 Mar, 42(3) : 521-527.
6. Toutain, P. L., del Castillo, J. R. E., Bousquet-Mélou, A. (2002). *The pharmacokinetic-pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics*. Research in Veterinary Science, 73 : 105-114.
7. Craig, W. A. (1998). *Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters : rationale for antibacterial dosing of mice and men*. Clinical Infectious Diseases, 26 : 1-12.
8. Shea, K. M., American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health, American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases (2004). *Nontherapeutic use of antimicrobial agents in animal agriculture : implications for pediatrics*. Pediatrics, 114 :862-868.
9. McEwen, S. A., Fedorka-Cray, P. J. (2002). *Antimicrobial use and resistance in animals*. Clinical Infectious Diseases, 34, Suppl. 3 : S93-S106.
10. del Castillo, J. R. E., Elsener, J., Martineau, G. P. (1998). *Pharmacokinetic modeling of in-feed tetracyclines in pigs using a meta-analytic compartmental approach*. Swine Health and Production, 6 : 189-202.
11. Bigelow, J. A., Houpt, T. R. (1988). *Feeding and drinking patterns in young pigs*. Physiology & Behavior, 43 : 99-109.
12. Kanis, E., Koops, W. J. (1990). *Daily gain, food intake and food efficiency in pigs during the growing periods*. Animal Production, 50 : 353-364.
13. Black, J. L., Bray, H. J., Giles, L. R. (1998). *The thermal and infectious environment*. Ch. 4, pp. 71-97. A quantitative biology of the pig (I. Kyriazakis, Ed.). Wallingford, Oxon, U.K., CABI Publishers.

14. Nielsen, B. L., Lawrence, A. B., Whittemore, C. T. (1995). *Effect of group size on feeding behaviour, social behaviour, and performance of growing pigs using single-space feeders*. Livestock Production Science, 44 : 73-85.
15. Hyun, Y., Ellis, M., Johnson, R. W. (1998). *Effects of feeder type, space allowance, and mixing on the growth performance and feed intake pattern of growing pigs*. Journal of Animal Science, 76 : 2771-2778.
16. Pijpers, 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). *The influence of disease on feed and water consumption and on pharmacokinetics of orally administered oxytetracycline in pigs*. Journal of Animal Science, 69 : 2947-2954.
17. Jukes, T. H. (1977). *The history of the "antibiotic growth effect"*. Federation Proceedings, 37 : 2514-2518.
18. Bousquet, C., Meunier-Salaün, M. C., Proc. 5th N.A. Regional meet. ISAE, p.15.
19. Beaudry, F., del Castillo, J. R. E. (2005). *Determination of chlortetracycline in swine plasma by LC-ESI/MS/MS*. Biomedical Chromatography, 19 : 523-528.
20. Petit-Jetté, C. E., Li, J., del Castillo, J. R. E., Bergeron, R., Nekka, F. (2005). *Influence of different feeding behaviour scenarios on the pharmacokinetics of feed-administered chlortetracycline in swine*. Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics (en préparation).
21. del Castillo, J. R. E. (2001). *Pharmacocinétique et pharmacodynamie des tétracyclines administrées via l'aliment chez le porc*. Thèse de Ph.D., Université de Montréal, 199 pp.
22. Agence Canadienne d'Inspection des Aliments (2004). *Chlorhydrate de chlortétracycline*. NSM # 34. Recueil des notices sur les substances médicamenteuses – 8<sup>e</sup> édition. Nepean, Canada, Agence Canadienne d'Inspection des Aliments.