



HAL
open science

Étude pharmacocinétique de la minocycline chez le porc

Valentine Gaignet

► **To cite this version:**

Valentine Gaignet. Étude pharmacocinétique de la minocycline chez le porc. Médecine vétérinaire et santé animale. 2023. dumas-04164739

HAL Id: dumas-04164739

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04164739>

Submitted on 18 Jul 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ANNEE 2023 THESE : 2023 – TOU 3 – 4029

ETUDE PHARMACOCINETIQUE DE LA MINOCYCLINE CHEZ LE PORC

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le titre de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

**GAINET Valentine, Marine,
Hélène**

Directrice de thèse : Mme Aude FERRAN

JURY

PRESIDENTE :
Mme Peggy GANDIA

Professeure à l'Université Paul Sabatier de TOULOUSE

ASSEESSEURES :
Mme Aude FERRAN
M. Alain BOUSQUET-MELOU

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITE :
Mme Béatrice ROQUES

Ingénieure de recherche à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Liste des directeurs/assesseurs de thèse de doctorat vétérinaire

Directeur : Professeur Pierre SANS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie, thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et industrie des aliments d'origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, statistiques, modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la reproduction, endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie médicale animale et comparée*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et industrie des aliments*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des ruminants*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*

PROFESSEURS 2^{ème} CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. **RABOISSON Didier**, *Médecine de population et économie de la santé animale*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la reproduction*
Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale*
Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et mathématiques*
Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BRET Lydie**, *Physique et chimie biologiques et médicales*
Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie, imagerie médicale*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie, bactériologie, pathologie infectieuse*
Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et industrie des aliments*
M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et industrie des aliments*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie, analgésie*
M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des équidés*
Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire, maladies animales règlementées*
Mme **WARET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*
Mme **PALIERNE Sophie**, *Pathologie chirurgicale*
M. **GAIDE Nicolas**, *Anatomie Pathologique*

INGENIEURS DE RECHERCHE

- M. **AUMANN Marcel**, *Urgences, soins intensifs*
M. **AUVRAY Frédéric**, *Santé digestive, pathogénie et commensalisme des entérobactéries*
M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie des ruminants*
M. **CROVILLE Guillaume**, *Virologie et génomique cliniques*
Mme **DEBREUQUE Maud**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
Mme **DIDIER Caroline**, *Anesthésie, analgésie*
Mme **DUPOUY GUIRAUTE Véronique**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
Mme **GAILLARD Elodie**, *Urgences, soins intensifs*
Mme **GEFFRE Anne**, *Biologie médicale animale et comparée*
Mme **GRISEZ Christelle**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
Mme **JEUNESSE Elisabeth**, *Bonnes pratiques de laboratoire*
Mme **PRESSANTI Charline**, *Dermatologie vétérinaire*
M. **RAMON PORTUGAL Félipe**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
Mme **ROUCH BUCK Pétra**, *Médecine préventive*
M. **DELPONT Mattias**, *Clinique Aviaire*
Mme **POUJADE Agnès**, *Anatomie pathologique Vétérinaire*
Mme **LAYSSOL-LAMOUR Catherine**, *Imagerie Médicale*
Mme **SAADA Chloé**, *Gestion intégrée de la santé des ruminants*

Remerciements

À Madame le Professeur Peggy GANDIA,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Présidente du jury

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

À Madame le Docteur Aude FERRAN

Maître de conférences

Directeur de thèse

Qui a accepté d'assumer la direction de cette thèse, pour la confiance qu'elle m'a accordé dès ma deuxième année d'école, pour son soutien sans faille, sa patience et le temps précieux qu'elle m'a consacré.

Profonde reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Alain BOUSQUET-MÉLOU

Professeur des Universités

Membre du jury

Qui nous a fait l'honneur de participer à ce jury de thèse.

Sincères remerciements.

À Madame Béatrice ROQUES

Chercheuse à l'INRAE

Membre invité

Qui nous a assumé la direction des expérimentations, pour le temps qu'elle m'a consacré, sa patience, sa disponibilité et ses observations avisées m'ont été précieuses dans la réalisation du présent travail.

Profonde reconnaissance.

Table des matières

Remerciements.....	1
Tables des illustrations.....	4
Introduction.....	6
1. Bibliographie.....	8
1.1. Antibiorésistance.....	8
1.1.1. Définition et présentation de l'antibiorésistance.....	8
1.1.2. Transmission des gènes d'antibiorésistance.....	9
1.2. Minocycline.....	12
1.2.1. Propriétés de la minocycline.....	13
1.2.2. Quelques exemples d'indications.....	16
1.2.3. Mécanismes de résistance.....	18
1.3. Modèle du porc.....	19
1.3.1. Similarités et différences anatomiques digestives.....	19
1.3.2. Similarités et différences physiologiques digestives.....	22
1.3.3. Microbiote intestinal.....	25
1.3.4. Limites du modèle.....	27
2. Matériels et Méthodes.....	28
2.1. Pharmacocinétique.....	28
2.1.1. Description des animaux et de leurs conditions d'hébergement.....	28
2.1.2. Suivi pharmacocinétique (méthode de prélèvements, temps de prélèvements et gestion des échantillons).....	30
2.1.3. Dosage de la minocycline.....	31
2.1.4. Analyses pharmacocinétiques.....	31
2.2. Microbiologie.....	32
2.2.1. Prélèvements des fèces (incluant gestion des échantillons).....	32
2.2.2. Dénombrement des bactéries.....	32
2.2.3. Contrôles.....	35
3. Analyses des résultats.....	36
3.1. Pharmacocinétique.....	36
Difficultés rencontrées lors des administrations de minocycline.....	36
Comparaison des deux lots LD et des deux lots HD.....	42
3.2. Antibiorésistance.....	46
Discussion, Perspectives.....	48
Comparaison avec la cinétique de la minocycline chez l'Homme.....	48
Un risque d'antibiorésistance réduit ?.....	50
Conclusion.....	51

Références bibliographiques	52
Annexes.....	62

Tables des illustrations

FIGURES :

- Figure 1** : A) structure chimique de la molécule de minocycline ; B) Structure chimique des molécules appartenant à la famille des tétracyclines (Asadi et al. 2020).....p.13
- Figure 2** : comparaison des caractéristiques chimiques et anatomiques des appareils digestifs du porc, du rat, et de l'Homme. (Sciascia, Daş, Metges 2016a).....p.21
- Figure 3** : comparaison des différentes enzymes à différents stades physiologiques chez le porc et chez l'Homme (Guilloteau et al. 2010).....p.24
- Figure 4** : chronologie suivis pharmacocinétiques et administration de minocycline.....p.31
- Figure 5** : organisation de la microdilution pour les individus témoins T5 à T8, Low-dose L5 à L8, et High-dose H5 à H8.....p.33
- Figure 6** : présentation de la disposition des triplicats sur gélose Mac Conkey.....p.34
- Figure 7** : Détails des cinétiques individuels pour les individus LD.....p.38
- Figure 8** : Détails des cinétiques individuels pour les individus HD.....p.39
- Figure 9** : cinétiques moyennes pour les individus LD.....p.40
- Figure 10** : cinétiques moyennes pour les individus LD.....p.41
- Figure 11** : détails de dosages de minocycline pour chaque porc (cinétiques incorrectes en jaune).....p.44
- Figure 12** : dénombrement des entérobactéries totales avant, pendant et après traitement à la minocycline.....p.46
- Figure 13** : dénombrement des entérobactéries résistantes à la minocycline avant, pendant et après traitement à la minocycline. A) le taux de bactéries résistantes à la minocycline excrétées dans les fèces et B) la proportion de bactéries résistantes retrouvées dans les fèces ($\text{Log}(1)=0$ représente 100% de résistance). Limite de détection du dosage microbiologique : 20 CFU/g de fèces.....p.47

TABLEAUX :

Tableau 1 : Comparaison anatomique des différentes parties du tractus intestinal entre l'Homme et le porc.....p.21

Tableau 2 : comparaison de la concentration en acides gras à chaîne courte en mmol/kg de poids humide dans différentes parties du tractus digestif chez l'Homme et chez le porc.....p.24

Tableau 3 : Comparaison des microbiotes porcine et humaine. A) Proportions de chaque bactérie retrouvée dans les fèces humaines. B) Les 5 familles bactériennes les plus retrouvées dans le microbiote porcine (Heinritz, Mosenthin, Weiss 2013b).....p.26

Tableau 4 : détails des administrations pour chaque individu. Les problèmes sont identifiés en orange.....p.37

Tableau 5 : Bilan des cinétiques conservés en fonction des jours, en distinguant les porcs ayant conservé un cathéter fonctionnel et ceux n'ayant plus de cathéter.....p.43

Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques calculés à l'aide du logiciel Phoenix en regroupant les résultats de la première et de la dernière cinétique ensemble, en excluant les valeurs aberrantes.....p.45

Tableau 7 : comparaison des différentes valeurs pharmacocinétiques calculées chez les individus LD et HD, avec celles trouvées chez l'Homme (Colton et al. 2016).....p.49

Introduction

En médecine vétérinaire et humaine, les antibiotiques possèdent un intérêt majeur face aux infections bactériennes. Toutefois, la forte utilisation d'antibiotiques, parfois à tort, a favorisé l'émergence d'antibiorésistance chez les bactéries pathogènes. Cette résistance aux antibiotiques représente une réelle menace pour la santé humaine, du fait de son développement toujours plus important, en aggravant le pronostic des infections bactériennes qui deviennent de plus en plus difficiles à traiter. Certaines bactéries conduisent à des impasses thérapeutiques car résistantes à tous les antibiotiques connus. L'absence de développement de nouvelles molécules antimicrobiennes nécessite d'explorer de nouvelles approches. C'est l'objectif du programme européen *Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance* (JPIAMR), qui a par exemple financé des projets visant à proposer de nouvelles associations de molécules pouvant être efficaces contre les bactéries multirésistantes. Les molécules candidates pouvaient être des antibiotiques déjà existants, et notamment des anciennes molécules antibiotiques mal connues et peu utilisées, mais aussi des molécules non antibiotiques.

Le principal objectif des traitements antibiotiques est qu'il soit efficace sur la bactérie pathogène mais il est aussi important que la sélection de bactéries pathogènes ou commensales résistantes soit limitée. En effet, les résistances apparaissent spontanément et peuvent ensuite se transmettre entre bactéries via des transferts horizontaux de gènes. Ces résistances peuvent être plus ou moins sélectionnées en fonction de la pression environnementale, notamment en cas de présence d'antibiotique. Ainsi, la gestion de l'environnement est essentielle pour limiter à la fois la propagation des gènes de résistance, mais aussi leur sélection. Il est maintenant conseillé d'utiliser les antibiotiques de manière plus rationnelle afin de limiter au maximum le développement de bactéries résistantes, voire multirésistantes.

Plus spécifiquement, le projet Coaction dont l'UMR INTHERES INRAE/ENVT est partenaire a pour objectif d'évaluer l'intérêt de combinaisons de molécules antibiotiques, et non-antibiotiques, en s'intéressant notamment aux molécules antibiotiques anciennes et délaissées, qui pourraient être utiles en médecine humaine et vétérinaire. Le JPIAMR inclut 29 pays membres, et le projet Coaction regroupe 6 partenaires européens (Danemark, Belgique, 2 en Suède et 2 en France). Ces différents partenaires ont été impliqués à différents niveaux du projet, avec notamment l'identification des associations de molécules, la validation de ces associations sur des pathogènes multirésistants *in vitro*, puis *in vivo* sur des modèles animaux d'infection, afin de vérifier l'efficacité de la combinaison.

L'association sélectionnée par le consortium est une association de polymyxine B de la famille des polypeptides, et de minocycline de la famille des tétracyclines. Ces antibiotiques sont destinés à être administrés par voie intraveineuse à des patients humains en réanimation lors de pathologies respiratoires, telles que celles à *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, et *Pseudomonas aeruginosa*. Le but de l'unité INTHERES dans ce projet était de réévaluer les doses de ces antibiotiques anciens en prenant le porc pour modèle de l'Homme, et d'évaluer les effets sur le microbiote, en particulier le développement d'antibiorésistance dans les bactéries du tube digestif. Puisque la polymyxine B n'est pas éliminée par voie digestive, l'impact sur le microbiote a été supposé inexistant et nous nous sommes donc seulement concentrés sur l'impact de la minocycline au niveau du microbiote porcin.

Cependant, pour cela, il a fallu recréer, chez le porc, la même exposition à l'antibiotique que chez l'Homme, après une dose estimée à 3mg/kg (soit une injection IV de 200mg pour un homme de 70 kg). La même exposition signifie que les concentrations plasmatiques moyennes chez le porc sont égales aux concentrations plasmatiques moyennes chez l'Homme et cela est évalué par l'aire sous la courbe des concentrations (AUC) qui doit être la même chez les deux espèces.

Pour obtenir une exposition similaire à celle d'une dose de 3 mg/kg chez l'Homme, des études pilotes ont été préalablement menées, et ont conclu qu'il fallait administrer entre 8 à 20mg de minocycline par kg de poids vif. La dose supérieure administrée au porc s'explique par une capacité d'élimination de la minocycline plus importante chez le porc que chez l'humain. La variabilité des concentrations retrouvées chez le porc pour une même dose étant relativement grande, nous avons choisi, dans nos expérimentations de tester deux doses chez le porc : 8 et 16 mg/kg.

1. Bibliographie

1.1. Antibiorésistance

1.1.1. Définition et présentation de l'antibiorésistance

Afin d'introduire et de présenter le concept d'antibiorésistance, nous allons tout d'abord définir ce qu'est une souche bactérienne résistante. Lorsqu'une souche acquiert un mécanisme de résistance, sa concentration minimale inhibitrice (CMI) pour l'antibiotique concerné est supérieure à celle de la souche sauvage (Martínez, Coque, Baquero 2015). Autrement dit, le gène de résistance diminue la sensibilité de la bactérie pour l'antibiotique, qui peut survivre à des concentrations supérieures à la CMI de la souche sauvage, ou encore, l'absence de ce gène rend la bactérie plus sensible à l'antibiotique concerné (Martínez, Baquero, Andersson 2007). Cette résistance peut être plasmidique, ou chromosomique selon que le gène de résistance est porté par le plasmide ou le chromosome.

La résistance peut être due à des mutations dans les gènes de la bactérie ou à l'acquisition de nouveaux gènes par transferts horizontaux. On dénombre plus de 10^{30} bactéries sur Terre (Bengtsson-Palme, Kristiansson, Larsson 2018), ce qui explique cette immense variabilité génétique, d'autant plus que le cycle de division de certaines bactéries est relativement rapide (*E.coli* se divise toutes les 20 minutes à 37°C dans un milieu favorable). La fréquence de mutations est assez élevée (10^{-7} à 10^{-9}). De cette manière, les gènes de résistance peuvent apparaître même en absence d'une pression de sélection. Ils sont sélectionnés lorsque cette pression existe, notamment lors de la présence d'un antibiotique.

Toutefois, très souvent, les facteurs de résistances s'accompagnent d'une diminution de la valeur sélective de la bactérie, ou fitness, qui correspond à la capacité d'une bactérie à croître. En effet, l'acquisition d'un nouveau gène de résistance peut se faire au détriment d'une fonction importante pour la bactérie, ou l'expression du gène peut avoir un coût énergétique élevé. C'est pour cela que les gènes de résistance sont plutôt sélectionnés lors de pression sélective, notamment lors de la présence d'antibiotiques ou d'autres substances génératrices de stress pour la cellule (Stokes, Gillings 2011; Martínez 2012; Martínez, Coque, Baquero 2015). Dans certains cas plus rares, les gènes de résistance peuvent conférer des avantages à la cellule, même en l'absence de pression de sélection, auquel cas ils seront conservés (Enne 2004). De même certaines souches ont compensé leurs mécanismes de résistance par des mutations, ce qui diminue leur coût de fitness, et permet leur maintien au sein de l'environnement au même titre

que leurs homologues sensibles (Björkman, Hughes, Andersson 1998; Paulander, Maisnier-Patin, Andersson 2007; Peter A. Lind, et al. 2010). La diminution de la valeur sélective dépend donc du type de mécanisme de résistance (Melnik, Wong, Kassen 2015).

1.1.2. Transmission des gènes d'antibiorésistance

La transmission de gènes de résistance peut s'effectuer par transfert vertical à la descendance, ou bien par transfert horizontal. Le transfert horizontal de gènes peut se définir comme le processus de transmission d'ADN d'une cellule à une autre, sans nécessité de division cellulaire, associé à l'incorporation de cet ADN dans le génome de la cellule réceptrice. Ces transferts horizontaux permettent ainsi l'échange ou la transmission de plasmides ou de fragments de matériel génétique entre des bactéries phylogénétiquement différentes. On estime que le transfert horizontal de gène concerne jusqu'à 25% de certains génomes bactériens, ce qui reflète bien l'importance de ce mécanisme dans la population bactérienne (Ochman, Lawrence, Groisman 2000). Pour que le transfert soit possible, cela nécessite deux processus indépendants : le déplacement physique de l'ADN, et l'incorporation dans le génome récepteur permettant un héritage stable (Stokes, Gillings 2011). Il existe trois mécanismes majeurs de transferts horizontaux de gènes :

- La transformation bactérienne qui correspond à la récupération des fragments génétiques bactériens issus de bactéries mortes, par d'autres bactéries. Ces dernières peuvent les intégrer à leur génome, notamment par un phénomène de crossing-over
- La conjugaison bactérienne qui se fait via la formation d'un pont de conjugaison entre 2 bactéries permis par la présence d'un plasmide sexuel. La bactérie donneuse peut transmettre certains plasmides via ce pont. Ainsi, si un des plasmides est porteur de gènes de résistance, la bactérie receveuse pourra développer cette résistance, et la transmettre à sa descendance. Il existe des souches HFR (Haute Fréquence de Recombinaison), dans lesquelles le plasmide sexuel s'est intégré au chromosome bactérien. Dans ce cas-là, le chromosome bactérien est lysé pour perdre sa circularité, et une partie est transmise via le pont de conjugaison à l'autre bactérie. Si un appariement est possible, il peut y avoir un crossing-over, et par conséquent, intégration d'une partie du génome de la bactérie HFR dans la deuxième bactérie.
- La transduction bactérienne qui se caractérise par la transmission d'information bactérienne via un bactériophage. En introduisant son matériel génétique dans une bactérie, le bactériophage détourne la machinerie cellulaire pour se reproduire. Dans certains cas, il capte des gènes bactériens, qui vont être transmis à une autre bactérie via

le bactériophage. Dès lors, si l'appariement est possible, le crossing-over permettra l'intégration de nouveaux gènes de résistance.

D'autres éléments génétiques mobiles tels que les intégrons, les transposons, les éléments conjugatifs intégratifs peuvent aussi être impliqués dans le transfert horizontal de gène.

Toutefois, pour que les transferts horizontaux soient réussis, il faut que l'appariement soit possible et généralement, ces transferts sont plus fréquents lorsque les bactéries sont proches phylogénétiquement. (Philippot et al. 2010). Or, les bactéries présentes dans l'environnement, et les bactéries pathogènes ne sont pas souvent proches d'un point de vue phylogénétique, ce qui limite alors le transfert de gènes de résistance de l'une à l'autre. Pour que des bactéries puissent intégrer des gènes provenant de bactéries éloignées phylogénétiquement, il faut qu'il y ait des facteurs de stress dans l'environnement, comme la présence d'antibiotiques ou d'autres substances telles que certains métaux ou biocides, qui peuvent potentiellement déclencher ce transfert de gènes (Beaber, Hochhut, Waldor 2004; Zhang et al. 2017). Une fois la résistance transmise à un pathogène humain, celle-ci va plutôt être transmise à des bactéries commensales ou à d'autres pathogènes humains, plutôt qu'à de nouvelles bactéries environnementales.

Une des conditions importantes pour permettre le transfert de gènes est que la bactérie donneuse et la bactérie receveuse partage le même habitat. Dans certains cas, une chaîne de micro-organismes peut les relier et permettre au final le transfert de gènes (Martínez 2012). Il existe aussi des pathogènes opportunistes comme *Burkholderia cepacia*, *Ochrobactrum intermedium* et *Stenotrophomonas maltophilia*, appartenant toutes les trois au microbiote du sol, et qui peuvent servir d'intermédiaires. Elles peuvent recevoir les gènes de résistance, et les retransmettre plus tard à d'autres pathogènes, ou bien devenir elles-mêmes pathogènes (Berg, Eberl, Hartmann 2005).

En effet, l'environnement peut être un véritable réservoir de gènes de résistance, c'est pourquoi il est important de connaître les facteurs environnementaux qui favorisent la propagation de ces gènes, ou l'apparition de nouvelles résistances afin de les limiter dans le futur. Cela permettrait aussi de construire des modèles sur l'émergence des résistances ainsi que sur leur dissémination (Bengtsson-Palme, Kristiansson, Larsson 2018).

Les gènes de résistances existaient déjà plusieurs décennies avant l'utilisation de molécules antibiotiques (Martínez 2012). Rappelons que les antibiotiques dérivent pour la plupart de substances naturelles, produites par d'autres micro-organismes, naturellement présents dans l'environnement. Ainsi, cela n'est pas étonnant que des résistances soient présentes dans les bactéries de l'environnement (Stokes, Gillings 2011; Martínez 2012; Hiltunen, Virta, Laine

2017), qui peuvent ainsi se protéger d'autres organismes producteurs de substances antibiotiques, sans toutefois eux-mêmes produire de molécules antibiotiques (Martinez et al. 2009; Davies, Davies 2010). Par exemple, le gène *qnrA*, qui est un gène de résistance aux quinolones (antibiotiques synthétiques), provient d'une bactérie aquatique *Shewanella algae*, qui ne produit pas de substance antibiotique (Poirel et al. 2005). Ces résistances acquises dans des microorganismes environnementaux peuvent ensuite être transmises à d'autres bactéries, dont des bactéries pathogènes humaines. (D'Costa et al. 2006).

L'utilisation importante de molécules antibiotiques a largement favorisé le maintien et l'émergence des nouveaux gènes de résistance. Les gradients de concentrations d'antibiotiques dans l'environnement, favorisent le maintien des gènes de résistances en éliminant les bactéries les plus sensibles (Andersson, Hughes 2014).

Les disséminations de bactéries résistantes ont lieu fréquemment lors d'un contact rapproché entre individus, notamment par le biais d'un contact direct ou indirect, les aérosols, ou fluides corporels. Toutefois, la transmission par la voie environnementale ne doit pas être négligée ; elle peut se faire via les eaux usées, la poussière, ou encore par la nourriture contaminée.

Les procédés utilisés dans les stations d'épuration ne suffisent pas pour éliminer toutes les bactéries des eaux usées chargées de flore digestive, mais contribuent à réduire la population bactérienne, et donc la quantité de gènes de résistance ; de plus, les facteurs de sélection de ces gènes sont dilués, ce qui réduit la pression sélective et participe à l'élimination des gènes de résistance. Au total, l'abondance bactérienne est réduite de 10 à 1000 fois, ce qui est déjà non négligeable, mais non suffisant, expliquant alors les possibles contaminations par les eaux traitées (Bengtsson-Palme et al. 2016; Karkman et al. 2016). Ainsi, cela peut soulever un problème notamment par la persistance de bactéries résistantes, pathogènes ou non. Par exemple, l'eau traitée dans une station d'épuration peut être utilisée pour arroser des cultures, remplir des piscines, ou bien est encore utilisée en tant qu'eau courante que l'on peut boire. De même, les animaux peuvent boire de l'eau souillée contaminée par des bactéries et de cette façon, contaminer l'Homme, soit par contact direct avec l'animal (par exemple pour les *Staphylococcus aureus* *Meticilline Resistant* (SARM)), soit dans les produits consommables de ces animaux, comme dans le cas des Salmonelles pour les œufs, le lait ou encore la viande. Enfin, les boues issues des procédés de traitement des stations d'épurations peuvent être utilisées en tant que fertilisant et donc être répandues sur le sol. Au final, les bactéries résistantes peuvent se retrouver dans le tube digestif de l'Homme où elles peuvent transmettre leurs gènes

de résistance aux bactéries commensales de la flore digestive humaine qui à leur tour peuvent les transmettre à des pathogènes dans l'intestin (Martínez 2012; Hiltunen, Virta, Laine 2017).

Ainsi, l'environnement peut être un réservoir de gènes de résistance, notamment via le sol, et les bactéries opportunistes, mais aussi par le biais des eaux usées même traitées dans les stations d'épuration.

1.2. Minocycline

La minocycline est une molécule antibiotique, appartenant à la classe des tétracyclines de deuxième génération. Son usage est actuellement exclusivement limité à la médecine humaine.

Il s'agit d'une molécule antibiotique ancienne, ayant été découverte en 1965, peu de temps après la doxycycline, elle-même découverte en 1962. Ces deux molécules ont été identifiées après plusieurs années de recherche visant à améliorer l'efficacité des tétracyclines de première génération. Il s'agit donc de molécules semi-synthétiques. Elles présentent alors une meilleure absorption intestinale et une meilleure pénétration tissulaire, ainsi qu'un temps de demi-vie plus long (Jonas, Cunha 1982).

La minocycline a assez peu été utilisée du fait d'effets secondaires, tels que des troubles vestibulaires (étourdissements, pertes d'équilibres), ou plus rarement de la photosensibilité, bien qu'elle soit plus modérée qu'avec les autres tétracyclines (Cunha et al., 2018). Elle a même été retirée du marché en 2005 à cause de sa trop faible utilisation en médecine humaine, avant d'être réintroduite en 2009 pour le traitement d'infections à bactéries multirésistantes (Colton et al. 2016a). En effet, suite à l'augmentation des souches multirésistantes, les chercheurs se sont tournés vers d'anciennes molécules, dont la minocycline, seule ou en associations avec, par exemple, la polymyxine B dans les infections à *Klebsiella pneumoniae*. La minocycline améliore notamment l'effet bactéricide de la polymyxine B et en rallonge le temps de croissance des bactéries par synergie (Zhao et al. 2020; Huang et al. 2017; Wistrand-Yuen et al. 2020).

1.2.1. Propriétés de la minocycline

La minocycline possède la structure de base à 4 cycles de toutes les tétracyclines avec un noyau hydronaphtacène et un groupe carbomixide en position C2, essentiel à l'activité antibactérienne. En plus de cela, on trouve un groupe diméthylamine en position C7, et l'absence d'un groupe fonctionnel en position C6 (Jonas, Cunha 1982). Sa formule chimique est $C_{23}H_{27}N_3O_7$ et son poids moléculaire est de 457.5g/mol (Garrido-Mesa, Zarzuelo, Gálvez 2013; Asadi et al. 2020). Il s'agit d'une molécule ayant une activité antibactérienne de type bactériostatique, et possédant un spectre large. En effet, elle est efficace contre les bactéries à Gram +, à Gram -, mais aussi contre de nombreux autres microorganismes tels que *Rickettsia*, et *Mycoplasma pneumonia*. Elle agit en inhibant la synthèse protéique de la bactérie en se liant à son unité ribosomale 30S, ce qui modifie la conformation de l'ARN (Cunha, Baron, Cunha 2018b; Lashinsky et al. 2017).

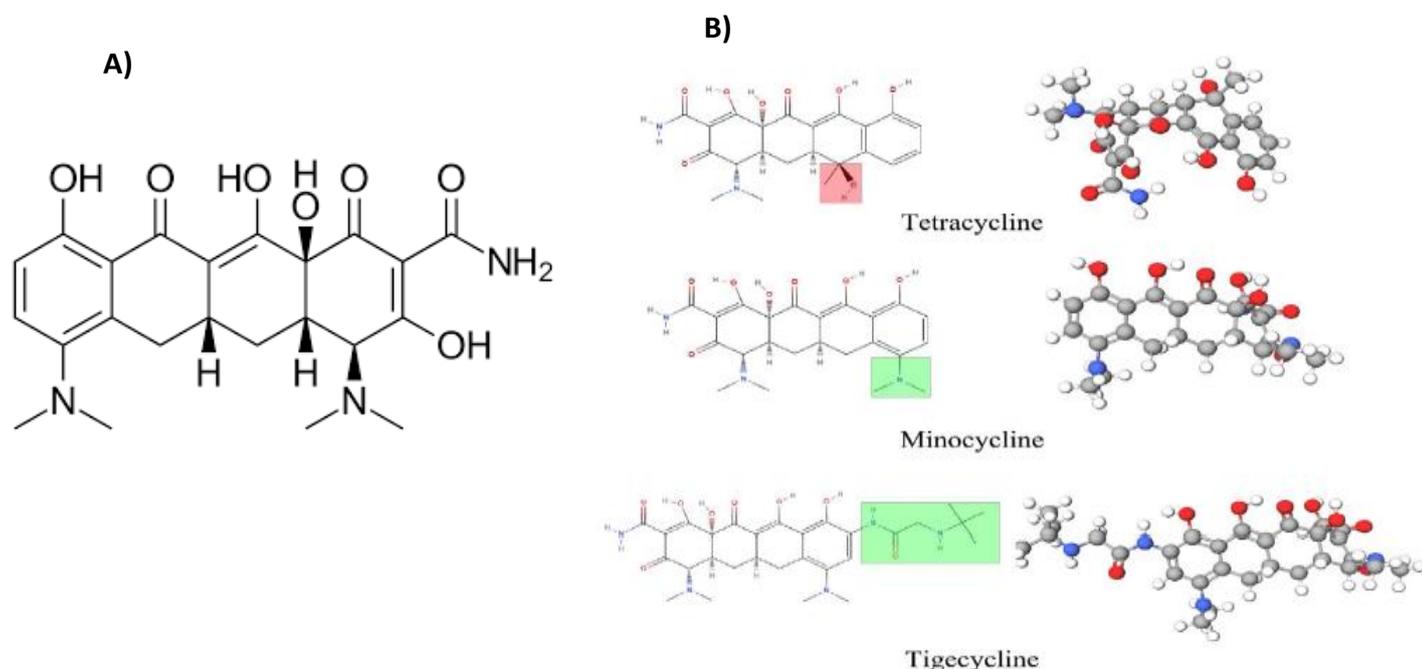


Figure 1 : A) structure chimique de la molécule de minocycline ; B) Structure chimique d'autres molécules appartenant à la famille des tétracyclines (Asadi et al. 2020)

La structure de la minocycline permet d'expliquer sa forte liposolubilité, traduite par un meilleur coefficient de partage à pH neutre que les autres tétracyclines. Cela se traduit par une très grande pénétrabilité tissulaire, et donc une bonne diffusion dans l'organisme. La minocycline est aussi quasiment intégralement, et rapidement, absorbée lors d'une prise orale. Elle diffuse très bien dans les tissus avec un ratio tissu/plasma > 1 pour le foie, la vésicule biliaire, les fluides biliaires, la prostate, les organes génitaux ainsi que les poumons (Colton et

al. 2016a; Asadi et al. 2020). Dans ce dernier cas, le ratio atteint même 3.80, la minocycline étant notamment activement sécrétée dans la lumière bronchiale par les cellules épithéliales et le tissu glandulaire. Ainsi, la concentration atteinte en minocycline dans les poumons, et dans les sécrétions respiratoires, rend cette molécule plus efficace contre les pathogènes pulmonaires tels que *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* de groupe A, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma sp.*, et *Legionella sp.*, qu'avec d'autres antibiotiques tels que les autres tétracyclines, l'ampicilline, l'érythromycine et les céphalosporines. (Jonas, Cunha 1982).

La minocycline est très rapidement absorbée après une administration par voie orale. M. Jonas and al. ont montré qu'après une administration de 200 mg de minocycline par voie orale, la molécule était détectée dans le sang dès la première heure, avec un pic de concentration à 2h compris entre 2 et 4 µg/mL. Le temps de demi-vie est compris entre 12 et 16 h selon des études faites en 1982, pour être corrigé en 2018 comme étant compris entre 15 et 23 h (Jonas, Cunha, 1982 ; Cunha et al., 2018). Un temps de demi-vie long permet de réduire la fréquence de prise du médicament. Par exemple, chez l'Homme, pour maintenir une concentration efficace (entre 2.4 et 3.5µg/mL), il est recommandé d'administrer une dose de 100 mg toutes les 12 h (Jonas, Cunha 1982). Cependant, ces temps de demi-vie longs pour les nouvelles tétracyclines, entre 18 et 24h dans le cas de la doxycycline sont associés à une phase d'accumulation avant d'atteindre un plateau d'équilibre des concentrations. Pour atteindre des concentrations plasmatiques efficaces, et donc un effet thérapeutique, plus rapidement il faut l'administration d'une dose de charge qui correspond à une dose plus élevée au début du traitement. Par exemple, si les nouvelles tétracyclines sont utilisées sans dose de charge par prise de 100mg toutes les 12h par voie intraveineuse ou par voie orale, il n'y a pas d'amélioration clinique avant 3-4 jours de traitement. Alors que si on utilise une dose de charge de 200mg par voie intraveineuse ou par voie orale, et qu'on poursuit le traitement à une dose de 100mg une fois par jour, par voie intraveineuse ou voie orale, les concentrations thérapeutiques sont atteintes dès le premier jour de traitement et donc les améliorations cliniques peuvent être plus rapides. En fonction des pathogènes concernés, la dose de charge peut varier. Par exemple dans le cas de pneumonies sévères à *Legionella sp.*, la dose de charge recommandée est de 200mg (IV ou PO) toutes les 12h, pendant 3 jours avant de passer à des doses d'entretien (Cunha, Baron, Cunha 2018b).

Du fait de sa distribution tissulaire importante, le volume de distribution de la minocycline est relativement élevée, compris entre 67,5 et 115 L chez l'Homme (Asadi et al. 2020). De plus, la minocycline est aussi la tétracycline qui traverse le mieux la barrière hémato-méningée, bien que les concentrations dans le liquide cébrospinal soient 50% inférieures à celles trouvées

dans le plasma chez les humains et animaux (Cunha, Baron, Cunha 2018a; Asadi et al. 2020; Colton et al. 2016a; Cunha 2000).

La minocycline est métabolisée par le foie, avant d'être excrétée en grande quantité dans la bile, avec une concentration biliaire supérieure à 76µg/mL après une dose de charge de 200mg suivie de dose d'entretien à 100mg BID, pendant 2 à 7 jours. Elle est donc en grande majorité excrétée sous forme active ou métabolisée par les fèces et partiellement par les urines (entre 5 et 12%) (Asadi et al. 2020; Colton et al. 2016a; Macdonald et al. 1973). Du fait de cette métabolisation hépatique et l'absorption quasiment complète au niveau du duodénum, la molécule active est peu présente dans la partie distale du tractus intestinal, ce qui limite l'impact au niveau de la flore microbienne et limite certains des effets secondaires propres aux tétracyclines, tels que les troubles digestifs. En effet, les tétracyclines de première génération peuvent être moins bien absorbées lorsqu'elles sont prises au moment des repas à cause de l'interaction avec certains ions formant des complexes insolubles. Au contraire, l'absorption intestinale de la minocycline n'est pas perturbée en présence de nourriture ou de lait ce qui permet une administration pendant les repas (Jonas, Cunha 1982).

Ainsi, la minocycline est donc une bonne molécule antibactérienne, ayant une excellente absorption tissulaire, un temps de demi-vie long et un spectre relativement large. Elle possède aussi des effets anti-inflammatoires qui justifient son utilisation pour certaines pathologies à composantes inflammatoires et infectieuses telles que l'acné (Garrido-Mesa, Zarzuelo, Gálvez 2013).

Enfin, on peut dire aujourd'hui que la minocycline est une molécule qui est plutôt bien tolérée chez l'Homme, y compris pour de longues durées de traitement. En effet, en respectant une dose maximale de 200mg/jour, les effets secondaires sont relativement rares. Les plus communs sont des nausées, vertiges ou étourdissements qui apparaissent rapidement après l'administration, et cessent à l'arrêt du traitement. Il est toutefois recommandé par le *British National Formulary*, dans le cas des traitements excédant 6 mois, de surveiller tous les 3 mois les paramètres hépatiques, l'apparition de pigmentation cutanée ou l'apparition de lupus érythémateux. S'il y a une modification des paramètres hépatiques, ou apparition d'un de ces troubles cutanés, le traitement doit impérativement être stoppé. Les cas de pigmentation cutanée irréversibles sont plus fréquents avec la minocycline qu'avec les autres tétracyclines. Cela s'observe notamment lors des traitements contre l'acné (Garrido-Mesa, Zarzuelo, Gálvez 2013).

1.2.2. Quelques exemples d'indications

La minocycline a un spectre large, et agit sur les bactéries à Gram +, à Gram – et certains autres microorganismes mais son usage clinique est assez limité. Elle est le plus souvent utilisée contre l'acné et certaines maladies sexuellement transmissibles comme la syphilis ou encore la chlamydie. Elle est aussi indiquée contre la maladie de Lyme, mais la doxycycline lui est préférée dans ce cas, du fait des effets vestibulaires secondaires plus fréquents avec la minocycline (Cunha 2000).

Néanmoins, du fait de l'augmentation de l'antibiorésistance au fil des années, un nouvel intérêt est porté à la minocycline qui est proposée dans le traitement des infections à pathogènes multirésistants. Il a en effet été montré qu'elle est relativement efficace contre *Klebsiella pneumoniae*, notamment en association avec la polymyxine B dont elle limite les effets neurotoxiques (Zhao et al. 2020; Lewis, Altemeier 1976). Les deux molécules agissent en synergie ce qui permet d'augmenter les effets bactéricides de la polymyxine B. La différence d'efficacité entre une monothérapie avec la polymyxine B ou avec la minocycline et la combinaison de ces deux antibiotiques est significative. La polymyxine B augmenterait la perméabilité membranaire des bactéries qui permettrait d'atteindre des concentrations intracellulaires en minocycline plus élevées. Cette association est d'autant plus efficace que les pathogènes sont sensibles à la polymyxine B. Sur les souches les plus résistantes, la réflexion d'une trithérapie se pose néanmoins (Huang et al. 2017).

Des recherches ont été menées sur des bactéries multirésistantes de différents genres impliquées dans des pathologies respiratoires. Depuis quelques années, le nombre des souches d'*Acinetobacter baumannii*, responsables de pneumopathies, multirésistantes, extrêmement résistantes, voire panrésistantes, a beaucoup augmenté, si bien qu'elles représentent aujourd'hui une réelle menace pour la santé humaine. Les carbapénèmes, antibiotiques de la classe des bêtalactamines, étaient les plus indiqués contre ce pathogène, mais les bactéries ont rapidement développé une résistance contre ces antibiotiques. Aujourd'hui, les souches d'*A. baumannii* carbapénème-résistantes (CRAB) représentent 65% des pneumonies à *A. baumannii* aux Etats-Unis et en Europe, et plus de 60% en Asie. Des analyses ont aussi révélé une résistance à l'ampicilline – sulbactam pour 40% des souches. C'est pourquoi de nouvelles approches thérapeutiques sont en cours d'étude. Les essais avec la minocycline et la doxycycline ont été concluants, mais doivent être approfondis pour évaluer si ces molécules sont plus efficaces en monothérapie, ou en combinaison avec d'autres molécules. (Lashinsky et al. 2017)

La minocycline possède d'autres effets que son activité antibactérienne. Elle a aussi des effets anti-inflammatoires, anti-apoptotiques, et inhibe la protéolyse ainsi que l'angiogénèse. C'est pour cela qu'elle est parfois utilisée dans le cas de maladies inflammatoires dermatologiques, telles que des dermatites, dermatoses bulbeuses, pyodermites gangréneuses, sarcoïdoses, mais aussi d'autres types de maladies inflammatoires telles que des périodontites, des arthroscléroses, des maladies intestinales inflammatoires, des maladies neutrophiliques. Elle est aussi utilisée dans le cas de maladies auto-immune comme l'arthrite rhumatoïde et la sclérodermie (Sapadin, Fleischmajer 2006; Griffin et al. 2010; Soory 2008; Zemke, Majid 2004; Golub et al. 1998; Bain et al. 1997).

Pénétrant relativement bien la barrière hémato-méningée du fait de sa grande liposolubilité, et étant la tétracycline considérée comme la plus efficace en termes de neuroprotection, son utilisation a été suggérée dans les cas d'ischémie, de traumatismes crâniens, de douleur neuropathique, de méningites, d'abcès intra-crâniens à *Staphylococcus aureus*, ou encore dans le cas de certaines maladies dégénératives telles que la maladie de Parkinson, la maladie d'Huntington, la sclérose latérale amyotrophique, la maladie d'Alzheimer, ou encore dans le cas de lésions de la moelle épinière (Kim, Suh 2009; Kielian et al. 2007; Kim, Suh 2009; Zemke, Majid 2004). Ce sont ses effets anti-inflammatoires qui sont recherchés dans ces cas. Dans tous les cas cités précédemment, on retrouve une neuro-inflammation, qui se traduit par une activation des cellules du système immunitaire de la microglie au niveau du cerveau, ainsi qu'une activation des astrocytes, cellules du système nerveux. Cela est possible justement car la minocycline inhibe l'activation des cellules de la microglie et donc la libération de certaines molécules inflammatoires (Yrjänheikki et al. 1998). Toutefois, elle n'empêche pas l'activation des astrocytes. (Yrjänheikki et al. 1999; 1998). Les propriétés anti-inflammatoire et anti-apoptotiques de la minocycline en font donc un candidat pour la prise en charge de maladies neurodégénératives mais des études cliniques seront nécessaires pour confirmer ou non son intérêt (Cankaya et al. 2019; Du et al. 2001).

D'autres effets de la minocycline ont aussi été mis en évidence sans application clinique à l'heure actuelle. Parmi ces effets, la minocycline limiterait la croissance de cellules malignes en inhibant l'activité des enzymes métalloprotéinases matricielles, notamment au niveau des tumeurs pulmonaires, du sein, et osseuses (Hua et al. 2011; Lokeshwar 2011) et préviendrait la résorption osseuse (Sapadin, Fleischmajer 2006).

1.2.3. Mécanismes de résistance

La résistance aux tétracyclines est induite par des gènes portés par différents groupes de plasmides et occasionnellement par le chromosome. Les gènes de résistance aux tétracyclines les plus communs codent pour les protéines Tet(B), Tet(A), Tet(K), Tet(M) et Tet(S). Tet(A), Tet(B), Tet(K) sont des protéines membranaires et plus précisément des pompes à efflux, qui expulsent les tétracyclines hors de la bactérie en échange d'un proton. Les concentrations intracellulaires de tétracyclines sont donc diminuées en présence de ces protéines. Tet(M) et Tet(S) sont des protéines qui se fixent sur le ribosome et induisent une modification de sa conformation qui empêche la fixation de l'antibiotique sans stopper la synthèse des protéines. En présence de Tet(M) et Tet(S), les concentrations intracellulaires ne sont pas modifiées mais la bactérie est moins sensible à l'antibiotique (Asadi et al. 2020). Le gène le plus fréquent est *tetA* codant pour la protéine Tet(A). Il confère une résistance seulement à la tétracycline et à la doxycycline, les bactéries restant sensibles à la minocycline. Pour qu'elles soient résistantes à la minocycline, les bactéries doivent posséder le gène *tetB*, codant pour la protéine Tet(B). La présence de ce gène *tetB* entraîne une haute valeur prédictive positive (93%), et son absence engendre une valeur prédictive négative de 100% pour une résistance à la minocycline. Ainsi, la présence du gène *tetB* sert de marqueur de résistance à la minocycline (Cunha, Baron, Cunha 2018a; Lomovskaya 2018; Lashinsky et al. 2017)

La tigécycline est une tétracycline dérivée de la minocycline synthétisée en 2006 dans le but de contourner les mécanismes de résistance aux tétracyclines. Toutefois, il a été observé un développement rapide de nouveaux mécanismes de résistance lors de traitements avec la tigécycline. Cette résistance est probablement associée au gène *tetX*, ou chez *A. baumannii*, à une surexpression des gènes codant pour les pompes à efflux. Par exemple, les pompes AdeABC sont retrouvées chez les souches résistantes à la tigécycline et sont particulièrement efficaces contre l'antibiotique car elles rejettent directement la molécule dans le milieu extracellulaire, et non pas dans l'espace périplasmique. De manière intéressante, ces pompes AdeABC ne semblent pas engendrer de résistance à la minocycline (Hornsey et al. 2010; Montaña 2015).

Il existe aussi un gène *tetR*, qui code pour une protéine répresseur TetR. En l'absence de tétracycline, la protéine TetR se fixe sur les opérateurs des gènes *tet*, afin d'éviter leur transcription. Au contraire, en présence de tétracyclines, TetR se détache de ces sites opérateurs, ce qui va permettre la transcription et l'expression des pompes TetA ou TetB. (Nguyen et al.

2014; Pournaras et al. 2015). Ce mécanisme permet à la bactérie d'économiser de l'énergie pour ne transcrire les séquences impliquées dans la résistance que lorsque cela est nécessaire.

Dans notre étude, de la minocycline a été administrée à des porcs, modèles pour la médecine humaine, pour réévaluer les doses utilisées actuellement, et l'impact sur la flore microbienne.

1.3. Modèle du porc

Il existe plusieurs types d'animaux pouvant être utilisés comme modèles pour l'Homme : les plus fréquents sont les rongeurs ou les porcins (Sciascia, Daş, Metges 2016a). Le porc est une espèce facile à élever, avec un temps de gestation court et une croissance relativement rapide. C'est aussi un animal ayant une durée de vie relativement longue, entre 10 et 20 ans en fonction des races, ce qui permet d'étudier le développement de maladies sur du long-terme. Le porc est connu pour présenter de nombreuses similarités avec l'Homme, plus particulièrement au niveau des caractéristiques dentaires, de la morphologie et physiologie rénales, de l'acuité visuelle et de la structure oculaire. Il est aussi semblable sur la morphologie et physiologie de la peau, l'anatomie et la physiologie cardiovasculaires, et présente des similitudes sur le plan digestif puisque, comme l'Homme, il est lui aussi omnivore (Meurens et al. 2012; Pond, Mersmann 2001).

Le porc est donc très utilisé comme modèle pour de nombreuses études dans les domaines cardiovasculaires, pulmonaires, digestif/nutritionnel, rénal, immunologique, métabolique, embryologique, fœtal, et tégumentaire. Il est aussi apprécié pour les recherches chirurgicales depuis les années 1970 (Guilloteau et al. 2010).

Nous allons justifier ici l'utilisation du porc comme modèle pour cette étude, en comparant son système digestif avec celui de l'Homme d'un point de vue anatomique mais aussi physiologique, sans oublier le microbiote intestinal, tout en présentant les limites de ce modèle.

1.3.1. Similarités et différences anatomiques digestives

Tout d'abord, le porc présente de nombreuses ressemblances anatomiques avec l'Homme. La ressemblance anatomique la plus importante réside au sein de l'intestin grêle : on y retrouve des plis circulaires, ou plis de Kerckring, chez les deux espèces. Ces plis sont très importants car ils augmentent considérablement la surface d'absorption, ce qui va jouer un rôle sur le plan

métabolique, notamment en augmentant la vitesse d'absorption des molécules. (DeSesso, Jacobson 2001). De plus, le caecum et le côlon de l'Homme et du porc présentent des haustrations, c'est-à-dire des bosselures au niveau de la paroi caeliale. Ces haustrations sont formées par les structures musculaires et chez ces deux espèces, le caecum possède trois bandes musculaires longitudinales, appelées tenia, alors que la portion proximale du côlon n'en possède que deux. (Swindle et al. 2012).

Le pancréas porcin est aussi très proche de celui de l'homme, au niveau de la texture, de la couleur, de la densité, et possède une vraie capsule similaire à celle trouvée autour du pancréas humain. On y trouve à la fois des canaux pancréatiques principaux et des canaux pancréatiques accessoires. De plus, la topographie de la veine porte, des vaisseaux mésentériques et du duodénum est similaire à celle de l'homme, ce qui fait du porc un bon modèle pour les expérimentations chirurgicales. Sur le plan fonctionnel, le pancréas du porc est aussi très similaire à celui de l'Homme. (Truty, Smoot 2008).

Malgré les similitudes présentées au-dessus, certaines différences anatomiques sont à relever. Bien que les deux soient des monogastriques, l'estomac du porc présente un diverticule important au niveau du cardia, sphincter situé entre l'estomac et l'œsophage. (Meurens et al. 2012). Ensuite, l'appareil digestif du porc est bien plus long que chez l'Homme : l'intestin grêle mesure 11 à 14 fois sa longueur corporelle soit une taille de 16 à 21 m chez un porc adulte, dont 5% correspond au duodénum, 90% au jéjunum et 5% à l'iléon. A la différence, chez l'Homme l'intestin grêle ne mesure qu'entre 4 et 7m, et le gros intestin entre 1,1 et 1,8m, contre près de 4m chez le porc (Sciascia, Daş, Metges 2016a). Enfin, chez le porc, au niveau du cæcum, du côlon ascendant et transverse, ainsi qu'au niveau de la partie proximale du côlon descendant, on trouve des séries de spirales centrifuges et centripètes, ce qui diffère structurellement du côlon humain (Swindle et al. 2012; Meurens et al. 2012).

Tableau 1 : Comparaison anatomique des différentes parties du tractus intestinal entre l'Homme et le porc.

Organes	Ressemblances	Différences
Estomac	<ul style="list-style-type: none"> • Monogastriques • Partie sécrétoire glandulaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Diverticule présent chez le porc • Muqueuse œsophagienne plus développée chez le porc
Intestin grêle	<ul style="list-style-type: none"> • Présence de plis circulaires sur l'ensemble de l'intestin grêles 	<ul style="list-style-type: none"> • Longueur plus importante chez le porc (<i>cf figure 2</i>)
Caecum	<ul style="list-style-type: none"> • Même taille 	<ul style="list-style-type: none"> • Mieux différencié chez le porc • Présence de spirales centrifuges et centripètes au niveau de la muqueuse digestive
Colon	<ul style="list-style-type: none"> • Même structures musculaires formant des haustrations 	<ul style="list-style-type: none"> • Présence de spirales centrifuges et centripètes au niveau de la muqueuse digestive

Table 1. Geometry and pH of the gastrointestinal tract (GIT) of adult pigs, rats, and humans¹

	Pig		Rat		Human	
	Geometry	pH	Geometry	pH ²	Geometry	pH
Stomach ³	4	3–5	0.002	3.1–5.1	1	1.5–3.5
Duodenum	0.8	6–8	0.1	6.9	0.38	6
Jejunum	19	6–8	1.35	7.4	2.5	7–9
Ileum	0.5	6–8	0.004	7.4	4	5.6–6.8
Cecum	0.24	6–7	0.007	6.4–6.8 ⁴	0.1–0.3 ⁴	5.6 ⁵
Colon	4	6–8	0.011	6.8	1.5	6–7

¹Images of the GIT used with permission from Stevens and Hume (1998).

²Ward and Coates (1987).

³Stomach geometry is presented as volume (L), while the geometry of the remaining sections of the GIT is presented as length (m).

⁴Kararli (1995)

⁵Cummings et al. (1987)

Figure 2 : comparaison des caractéristiques chimiques et anatomiques des appareils digestifs du porc, du rat, et de l'Homme. (Sciascia, Daş, Metges 2016a)

1.3.2. Similarités et différences physiologiques digestives

Le porc et l'Homme sont deux espèces à temps de gestation plutôt long, ce qui permet un développement prénatal de la fonction digestive durant les deux derniers tiers de gestation (Sangild et al. 2002; Sangild 2006; Pácha 2000). En effet, le ratio poids du tractus intestinal par rapport au poids du fœtus augmente de 2,5% à 6,2% durant cette période (McPherson et al. 2004), et si l'on compare les enzymes digestives durant les périodes prénatales et postnatales du porc et de l'Homme, on y trouve de nombreuses ressemblances (figure 3). Le tube digestif arrive à maturité après le sevrage chez le porc, soit après 28 jours, et entre 6 et 12 mois chez l'Homme (Guilloteau et al. 2010; Sangild et al. 2013). Cette similitude au niveau de la maturité du tractus digestif permet d'utiliser des porcs nouveau-nés, ou adolescents, comme modèles pour le tube digestif humain de l'enfant et de l'adulte. Cela permet d'éviter de travailler avec des animaux adultes, engendrant des contraintes de place, et surtout des difficultés de manipulation dues à leur taille et leur poids (Sciascia, Daş, Metges 2016b).

Le temps de transit est, quant à lui, tout à fait similaire chez les deux espèces. Globalement, le bol alimentaire va mettre 3 à 4h pour traverser l'intestin grêle que ce soit chez le porc ou chez l'Homme (DeSesso, Jacobson 2001; Davis, Illum, Hinchcliff 2001). Au niveau du gros intestin, on retrouve les mêmes ordres de grandeurs avec un temps de transit compris entre 28 et 43.5 heures pour l'Homme, et 23.5 et 56 heures pour le porc (Hendriks, van Baal, Bosch 2012). Il varie de manière semblable lorsque la quantité de fibres dans la ration est élevée.

De plus, la fonctionnalité du tractus digestif porcin est la plus proche de celle de l'Homme que de tout autre modèle, excepté les primates, concernant par exemple la façon dont les nutriments et métabolites sont absorbés au niveau de la paroi intestinale. Il existe toutefois des différences fonctionnelles concernant le site de digestion, la production et l'absorption des nutriments/métabolites. Par exemple chez l'Homme, les glucides non digestibles sont majoritairement fermentés dans le colon, tandis que chez le porc, cette fermentation commence dès l'estomac et est majoritairement précaecale. Le site de digestion peut varier en fonction de la nature de ces glucides (Sciascia, Daş, Metges 2016a). Dans les deux cas, le microbiote joue un rôle relativement faible dans la modification des nutriments ingérés en comparaison à d'autres espèces, en particulier les herbivores tels que les ruminants ou les chevaux.

Sur le plan enzymatique, comme on peut le voir sur la figure 1, on retrouve globalement les mêmes enzymes, en proportions semblables, quel que soit l'âge ou l'état physiologique (gestation, lactation). Les activités de la trypsine pancréatique et de la dipeptidase, impliquées dans la digestion des protéines, sont toutefois plus élevées chez l'Homme que chez le porc.

Néanmoins, en supplémentant les truies gestantes avec un ensemble de substance bioactives telles que des acides gras n-3, des polyphénols végétaux, de la taurine et de la L-carnitine ainsi que d'autres antioxydants, l'estomac et l'intestin des porcelets sont plus développés à la naissance que ceux dont les mères n'ont pas reçu de supplémentation (Zabielski et al. 2007), ce qui se rapproche un peu plus de l'Homme.

Le pancréas répond à la stimulation nutritionnelle dès les premiers jours de vie, bien que la sécrétion pancréatique reste faible. Elle augmentera après le sevrage chez les deux espèces. Les récepteurs de la cholécystokinine (CCK), qui est une hormone de l'intestin grêle activant la sécrétion des enzymes pancréatiques et déclenchant la vidange de la vésicule biliaire, sont distribués de manière similaire chez le porc et l'Homme. Les mécanismes neuro-hormonaux qui contrôlent la sécrétion du suc pancréatique sont identiques, ce qui va impliquer des mécanismes digestifs similaires chez les deux espèces. La seule différence réside dans le fait que chez le porc, c'est principalement le canal accessoire qui est impliqué dans la sécrétion du suc pancréatique, contrairement à l'Homme, où cela concerne majoritairement le canal principal (Zabielski, Lesniewska, Guilloteau 1997).

Les acides gras à chaînes courtes ont un rôle important dans le métabolisme et sont utilisés par de nombreux tissus, et jouent un rôle potentiel dans la régulation de la santé intestinale (Miller, Ullrey 1987; Govers et al. 1999). Par exemple, chez l'Homme et le porc, 10-30% de l'énergie dépensée est permise par l'oxydation de ces acides gras à courtes chaînes (Bergman 1990). Ces molécules sont produites via la fermentation microbienne de substances végétales telles que la cellulose, les fibres. C'est en effet avantageux pour l'organisme car les mammifères ne produisent pas d'enzymes capables d'hydrolyser les glucides structurels à longue chaîne. La fermentation microbienne est logiquement plus développée chez les herbivores, mais on la retrouve tout de même dans une moindre mesure chez les omnivores comme le porc et l'Homme. Chez les carnivores comme le chien, cette fermentation existe mais est relativement faible. Les acides gras à courte chaîne contiennent un à sept carbones et les plus fréquents sont l'acide acétique, l'acide propionique et l'acide butyrique. Etant des acides faibles, possédant un pKa de 4.8, ils sont présents dans le tractus intestinal sous formes d'anions, le milieu étant plutôt neutre. L'ion acétate est celui que l'on retrouve en plus grande quantité, par rapport aux autres acides gras. Globalement, les ratios d'acétate, propionate, et butyrate sont compris entre 75/15/10, à 40/40/20. Comme ce sont deux omnivores, ayant de surcroît des ressemblances anatomiques du tube digestif, on retrouve des profils comparables de la quantité des acides gras à courte chaîne dans chaque portion du tube digestif. (voir Tableau 2) (Sciascia, Daş, Metges 2016b; Cummings et al. 1987; Loh et al. 2006).

Tableau 2 : comparaison de concentrations en acides gras à chaînes courtes en mmol/kg de contenu humide dans différentes parties du tractus digestif chez l'Homme et chez le porc

Concentration en mmol/kg	Homme	Porc
Jéjunum	1	4-5
Caecum	131	80-114
Côlon	80-123	96-115

De la même manière, les concentrations en acides gras à courte chaînes retrouvées au niveau de la veine porte et de la veine hépatique, sont similaires chez les deux espèces, quoique légèrement plus élevées chez le porc. (Ingerslev et al. 2014; Cummings et al. 1987). Du fait de ces ressemblances physiologiques et métaboliques, le porc semble être un bon modèle pour étudier le tractus digestif de l'Homme.

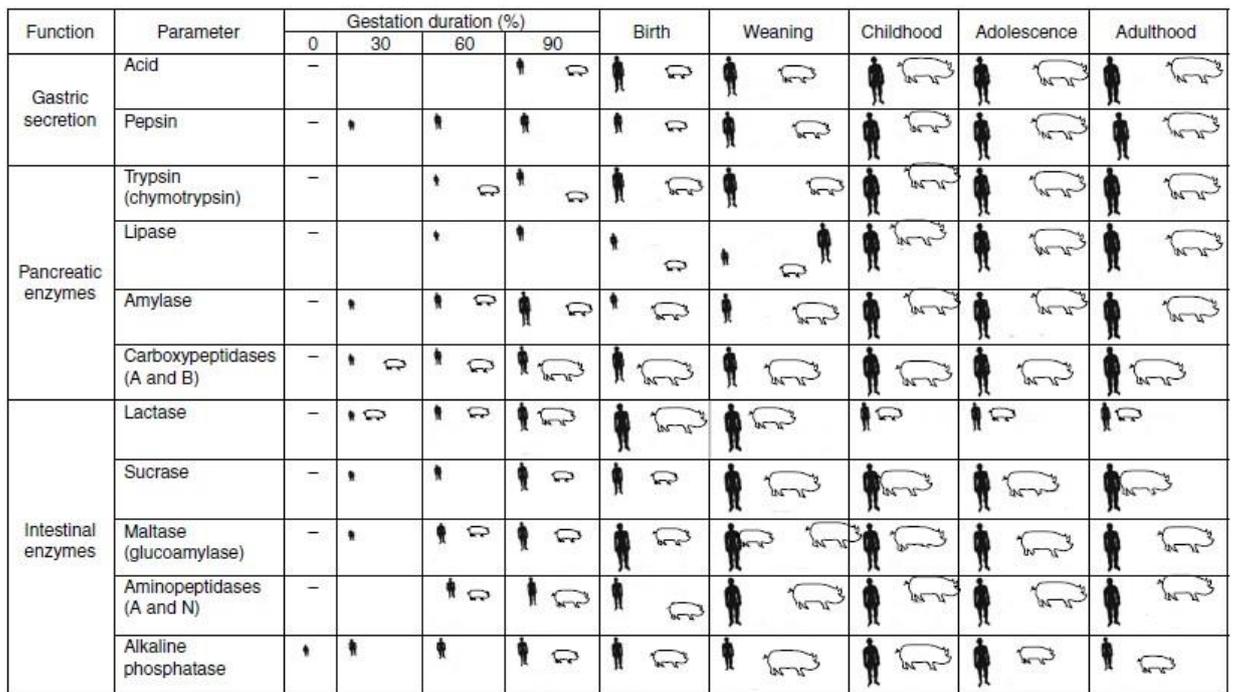


Fig. 1. Ontogeny of gastric acid production and gastric, pancreatic and intestinal enzyme activities. Comparisons are between man, the pig and the rat. For each species, the larger the body, the more mature is the enzyme activity. Synthetic schema are from previous studies^(90,92,104,184-191).

Figure 3 : comparaison des différentes enzymes à différents stades physiologiques chez le porc et chez l'Homme (Guilloteau et al. 2010)

1.3.3. Microbiote intestinal

A la naissance, le tube digestif est stérile : c'est lors de la mise-bas qu'il va être colonisé par la flore vaginale de la mère mais aussi par la flore présente dans l'environnement : le microbiote intestinal va commencer à se mettre en place. Lors de césariennes, le microbiote est par conséquent moins riche en bactéries que lors de mises-bas spontanées (Benno, Mitsuoka 1986). Chez le nouveau-né, les bifidobactéries sont majoritaires, suivies par les clostridies, les entérobactéries, les streptocoques, et staphylocoques. Chez le porc, les premiers organismes fécaux prédominants sont d'abord les lactobacilles qui représentent 1,5% de la flore fécale à la naissance, puis 44,6% à trois semaines, et 11% à 10 semaines, puis viennent les streptocoques, les entérobactéries, les bactéroïdes et les clostridies (Benno, Mitsuoka 1986; Heinritz, Mosenthin, Weiss 2013a; Wang, Donovan 2015). La population microbienne reste à peu près stable pendant toute la période d'allaitement, étant donné que le lait est la seule alimentation reçue. Les différences de composition du lait humain et porcin résultent en des populations microbiennes différentes durant cette période (Wang, Donovan 2015; Sciascia, Daş, Metges 2016b).

Toutefois, les mêmes espèces bactériennes majoritaires sont retrouvées chez les deux espèces et appartiennent aux phyla *Firmicutes* et *Bacteroidetes* (E R Miller, Ullrey DE 1987).

Chez les humains adultes, 60% des bactéries du microbiote intestinal appartiennent au groupe des *Firmicutes* : en grande majorité les groupes *Eubacterium* et *Clostridium*, jusqu'à 28% de la flore fécale, dont *Ruminococcus* et *Butyrivibrio* (Sghir et al. 2000). On retrouve ensuite entre 9 et 42% des bactéries de la famille des *Bacteroidetes*. Le troisième groupe majoritaire, à hauteur de 15% de la flore microbienne, est la famille d'*Actinobacteria*, avec notamment les groupes *Colinsella*, et *Atopobium*. Enfin, le groupe *Bifidobacteria*, avec en particulier *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium adolescentis*, et *Bifidobacterium pseudocatenulatum* correspond à 4% de la flore fécale humaine. Ce groupe est connu pour ses effets bénéfiques sur la santé, Le groupe *Lactobacillus* correspond à environ 2% de la flore microbienne.

Chez le porc, on retrouve les mêmes groupes majoritaires avec les familles dominantes *Firmicutes*, dont le groupe prédominant est *Anaerobacter* à hauteur de 10,4% de la flore microbienne et *Bacteroidetes* avec le groupe majoritaire *Prevotella*, correspondant à 11,6% de la flore fécale. La population *Prevotella* diminue avec l'âge, alors que celle d'*Anaerobacter* augmente. Toutefois, le groupe *Bifidobacterium* est présent en très faible quantité dans le tractus digestif porcin, en proportion inférieure à 1%, et il est parfois indétectable, ce qui marque la

plus grande différence avec l'Homme. (Heinritz, Mosenthin, Weiss 2013b; Loh et al. 2006). On y retrouve principalement *B. suis*, *B. globulus*, *B. pseudolongum*, *B. thermophilum*, *B. choerinum*, *B. boum* des espèces différentes de celles retrouvées chez l'Homme. (Mikkelsen et al. 2003; Simpson et al. 2003). Les Lactobacilles sont très présents chez les jeunes, et persistent en quantité importante, environ 11% de la flore fécale chez les porcs adultes. (Leser et al. 2002).

Tableau 3 : Comparaison des microbiotes porcin et humain. A) Proportions de chaque bactérie retrouvée dans les fèces humaines. B) Les 5 familles bactériennes les plus retrouvées dans le microbiote porcin (Heinritz, Mosenthin, Weiss 2013b).

A Proportions of bacteria in human faeces assessed by fluorescent *in situ* hybridisation combined with flow cytometry detection* (Mean values and standard deviations)

Probe	Proportion of total bacteria in faecal sample (%)	
	Mean	SD
<i>Clostridium coccooides</i> – <i>Eubacterium rectale</i> (Erec 482)	28.0†	11.3
<i>Clostridium leptum</i> (Clep 866)	22.0‡	7.6
	25.2†	7.6
	21.7§	7.7
<i>Bacteroides</i> (Bac 303)	8.5†	7.1
	9.1‡	6.7
<i>Atopobium</i> (Ato 291)	3.1†	2.8
	3.7‡	2.8
<i>Bifidobacterium</i> (Bif 164)	4.4†	4.3
	4.1‡	3.9
<i>Lactobacillus</i> – <i>Enterococcus</i> (Lab 158)	1.8†	1.4
	2.0§	1.3
Enterobacteria (Enter 1432)	1.0‡	2.8
	0.1§	0.1
<i>Streptococcus</i> (Strc 493)	0.6†	0.8
	0.4§	0.6

* Donors on a Western European diet.

† Data compiled according to Lay et al.⁽¹⁷⁾. Age of donors: 7–52 years (n 91).

‡ Data compiled according to Rigottier-Gois et al.⁽⁵³⁾. Age of donors: 3–68 years (n 23).

§ Data compiled according to Lay et al.⁽⁵⁶⁾. Age of donors: 25–45 years (n 21).

B Five most abundant bacteria families in piglets (n 6)* (adapted from Petri et al.⁽⁶⁷⁾)

Family	Percentages of gene sequences in sample (%)		
	6 h	Day 20	Average 6 h–20 d
Lactobacillaceae	1.5	44.6	23.3
Clostridiaceae	33.8	1.4	17.1
Streptococcaceae	1.5	5.4	15.4
Enterobacteriaceae	25.0	0.0	6.0
Moraxellaceae	8.8	2.7	3.5

* Data for libraries prepared from three gastrointestinal tract locations (stomach, small intestine and hindgut) of piglets (6 h–20 d). Digesta collection at 6 h, 12 h, and at days 1, 2, 3, 5, 10 and 20.

Les différentes bactéries retrouvées dans les matières fécales chez l'Homme et chez le porc sont présentées dans le tableau 3.

L'alimentation joue un rôle majeur au niveau du microbiote. En effet, l'utilisation de probiotiques permet d'ensemencer la flore de sorte à éviter la colonisation des bactéries pathogènes (Haenen et al. 2013; Petkevicius et al. 2007). Les prébiotiques correspondent à un ensemble de molécules appartenant à la famille des glucides non digestibles, comme par exemple l'inuline, et participent à la stimulation ainsi qu'à la croissance de bactéries de la famille des Bifidobactéries, des Lactobacilles et des Eubactéries au niveau du gros intestin (Rastall, Gibson 2015). Cette modification du microbiote va s'accompagner de changements au niveau du profil des acides gras à courte chaînes produits au niveau du gros intestin, à des

changements au niveau des site de digestion, et de la production des nutriments et autres métabolites (Lamichhane et al. 2014; Bruzzese et al. 2006). De plus, en participant au développement de certaines populations bactériennes telles que *Bifidobacteria* et *Lactobaccilli*, cela réduit le développement de bactéries comme *Escherichia coli* et donc le risque de diarrhées, notamment chez les porcelets (Oli, Petschow, Buddington 1998; Petkevičius et al. 2007). Cela peut donc être une bonne méthode pour éviter l'implantation de bactéries pathogènes, particulièrement chez les nouveau-nés.

1.3.4. Limites du modèle

Le modèle du porc n'est bien sûr pas parfait, mais c'est celui qui se rapproche le plus de l'Homme en ce qui concerne son système digestif, en dehors des grands singes, sur lesquels l'expérimentation animale soulève de nombreux problèmes d'éthique. On retrouve une ressemblance anatomique, métabolique, et alimentaire, se traduisant par un microbiote relativement proche. Depuis quelques années, il est possible de réaliser des transplantations de flore fécale humaine aux animaux tels que le rat, la souris et le porc afin de transmettre à l'identique la flore microbienne d'un individu humain. Néanmoins chez les rongeurs, les *Bifidobacterium spp.* ne colonisent pas l'intestin, contrairement au porc qui est par ce fait un meilleur modèle. (Imaoka et al. 2004; Raibaud et al. 1980). Chez les porcelets, recevant la transplantation à la naissance, après césarienne, les résultats sont probants : ils expriment les mêmes souches *Bifidobacterium* que chez le donneur, et en même quantité (nombre total de bifidobactéries chez le donneur : $8,1 \log_{-10}$ par gramme de fèces, contre $8,4 \log_{-10}$ chez le porc receveur) (Pang et al. 2007). Des résultats similaires ont été observés pour le genre *Bacteroides*. L'introduction d'aliments solides au cours de la période de sevrage modifie le microbiote des porcelets, avec notamment une diminution de *Bifidobacterium bifidum*, et *Bifidobacterium infantis* semblable à celle observée chez l'Homme (Sakata et al. 2005). L'évolution microbienne est donc similaire chez les porcelets ayant reçu la transplantation fécale.

Ainsi, à l'aide de cette méthode, le modèle est alors encore plus fiable, avec exactement les mêmes proportions bactériennes, dont notamment des espèces *Bifidobacterium spp.*, mais aussi avec une évolution de la population microbienne similaire à celle de l'Homme en fonction de l'âge. (Pang et al. 2007). Toutefois, ces expérimentations doivent être menées dans des enceintes stériles, ce qui alourdit considérablement le coût des manipulations et qui limite le nombre d'animaux.

2. Matériels et Méthodes

2.1. Pharmacocinétique

2.1.1. Description des animaux et de leurs conditions d'hébergement

Réception et allotement des porcelets

Les porcelets venaient d'un même élevage, le GAEC Calvignac, et sont arrivés à l'âge de 4 semaines après sevrage. Afin d'éviter l'échange ou l'homogénéisation de la flore digestive, ce qui aurait compromis l'expérimentation, les porcelets ont été placés dans des boxes individuels, sur copeaux, avec des abreuvoirs automatiques, une alimentation *ad libitum*, et des enrichissements ludiques (balles à mâcher, ballon).

Les porcelets ont été pesés quelques jours après leur arrivée, et ont été étroitement surveillés pour s'assurer qu'ils se nourrissaient et s'abreuvaient correctement. Un premier prélèvement de fèces a eu lieu à J-5 pour répartir les porcs en trois groupes équilibrés : un groupe recevant une faible dose de minocycline (individus LD, Low Dose, à 8mg/kg de minocycline), un groupe recevant une dose plus élevée (individus HD, High Dose, à 16mg/kg de minocycline) et un groupe témoin. L'allotement a pris en compte la flore microbienne d'origine de chaque porcelet, le sexe et le GMQ. L'objectif de l'allotement était d'avoir des populations similaires dans les 3 groupes pour comparer l'évolution de la flore microbienne en fonction des différents traitements.

Les administrations de minocycline ont commencé après dix jours d'acclimatation. Les porcelets étaient donc âgés d'un peu plus de 5 semaines lors de l'expérimentation.

Préparation des porcelets

La veille de la première administration, les porcelets ont été anesthésiés afin de poser un cathéter intraveineux central dans une des veines jugulaires pour faciliter les injections de minocycline. Le volume à administrer étant relativement grand du fait de la faible solubilité de la minocycline dans le solvant, et les injections étant répétées quotidiennement, il n'était en effet pas possible de faire ces injections dans des cathéters courts positionnés temporairement dans la veine de l'oreille comme pour des administrations uniques de faible volume. En

médecine humaine, la minocycline est parfois administrée par voie intramusculaire mais l'injection est très douloureuse et les porcs y réagissent très mal. Quant à la voie orale, elle n'était pas envisagée ici étant donné qu'on a choisi de se concentrer sur les patients en soins intensifs où la voie parentérale est largement privilégiée.

Les animaux ont été anesthésiés par injection intra-musculaire de Zoletil 100®, à la dose de 5mg/kg de tilétamine/zolazépam, et du Métédor® à la dose de 0.1mg/kg de médétomidine. Un anti-inflammatoire Antalzen® leur était aussi administré par voie intramusculaire à la dose de 2mg/kg de flunixin méglumine.

Une fois les animaux anesthésiés, le cathéter (Vygon® LEADER CATH 2 00122520 25 cm 6.0 Fr) était inséré dans la veine, puis suturé à la peau du porc et protégé par le biais d'un pansement. Les animaux ont été surveillés jusqu'à leur réveil.

Préparation de la solution de minocycline

La solution de minocycline à injecter était préparée juste avant les administrations. La concentration de minocycline dans la solution a été fixée à 6.48mg/mL, Il s'agit de la concentration maximale permettant une dissolution complète dans un solvant peu toxique. Pour cela, 1.75 g de minocycline en poudre ont été dissous dans 250mL de solution de glucose à 5%. Le mélange a été vortexé jusqu'à dissolution complète.

Des seringues contenant la solution ont ensuite été préparées chaque jour, juste avant les administrations, pour chaque porc, excepté pour les témoins. Nous avons choisi d'administrer 8mg/kg pour les individus LD et 16mg/kg pour les individus HD. Ces doses ont été choisies pour s'approcher des concentrations plasmatiques retrouvées chez l'homme (entre 2.4 et 3.5µg/mL). Les volumes administrés ont été calculés en fonction du poids de chaque porcelet. Les pesées des porcs ont été faites 3 jours avant le début des administrations, et à J4, juste avant le deuxième suivi pharmacocinétique.

2.1.2. Suivi pharmacocinétique (méthode de prélèvements, temps de prélèvements et gestion des échantillons)

Deux suivis pharmacocinétiques ont été réalisés durant la semaine d'administration : à J1 et à J5, soit après la première et la dernière administration intraveineuse de minocycline, pour déterminer s'il pouvait y avoir une évolution des paramètres pharmacocinétiques de la minocycline au cours du temps lors d'administrations répétées avant d'étudier l'antibiorésistance au niveau du microbiote.

Une prise de sang a été faite la veille de la première administration, lors de la pose du cathéter, correspondant à l'échantillon 0. Le temps T_1 correspond la première administration de minocycline à J1.

Ensuite, les porcs ont été prélevés à $T_{1+5\text{min}}$, $T_{1+20\text{min}}$, $T_{1+1\text{h}}$, $T_{1+2\text{h}30}$, $T_{1+4\text{h}}$, $T_{1+6\text{h}}$, $T_{1+8\text{h}}$ et $T_{1+10\text{h}}$.

A J2, un dernier prélèvement a lieu à $T_{1+23\text{h}30}$, avant la deuxième injection de minocycline T2.

Pour les jours 3 et 4, seuls les prélèvements à $T_{2+23\text{h}30}$ et $T_{3+23\text{h}30}$ ont été faits. Pour le jour 5, un deuxième suivi pharmacocinétique a été réalisé comme pour le jour 1 (Figure 4).

Au total, 20 prises de sang ont été faites pour chacun des porcs, sauf pour les témoins dont seules les fèces ont été prélevées (*Annexe 1*).

Pour les prises de sang, les porcs ont été placés sur une gouttière pour réaliser le prélèvement au niveau de la veine jugulaire, du côté opposé à l'administration de minocycline afin de ne pas contaminer le prélèvement. Pour cela, nous avons utilisé un système Vacutainer® doté d'une aiguille 21G 38mm 8/10 et d'un tube hépariné (héparinate de lithium) de 2 mL pour collecter le sang. Une personne réalisait le prélèvement, pendant qu'une autre maintenait le porc sur la gouttière

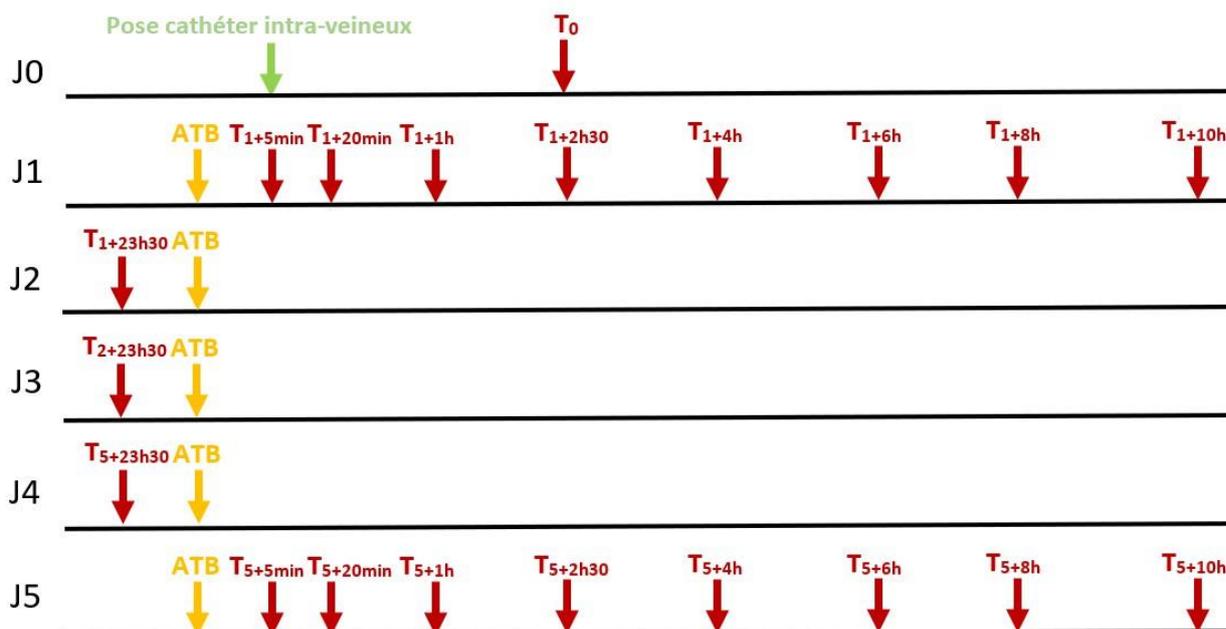


Figure 4 : chronologie des suivis pharmacocinétiques de J0 à J5. ATB= administration de minocycline, T_{xxx} = prélèvement sanguin

2.1.3. Dosage de la minocycline

Les concentrations en minocycline ont été déterminées par LC/UV en couplant une chaîne UHPLC (Ultra Haute Performance Liquid Chromatography, Waters) à un détecteur UV (PDA (photodiode array), Waters). L'extraction de la minocycline dans les échantillons de 100µL de plasma a été réalisée par précipitation avec 100 µL de standard interne (tétracycline) dans 200 µL d'acide trichloracétique à 5%. Les échantillons extraits ont été séparés sur une colonne Fluoro Phenyl (ACQUITY UPLC CSH Fluoro-Phenyl 1.7 µm, 2.1 mm x 100 mm, Waters) avec un gradient H₂O/AcN acidifié avec 0.1% d'acide formique. La quantification de la minocycline a été réalisée à 350 nm. La courbe de calibration couvrait des concentrations de 0.05 à 10 µg/mL.

2.1.4. Analyses pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques de la minocycline ont été déterminés par une analyse compartimentale à l'aide du logiciel Phoenix[®] (Phoenix, WinNonlin 6.4, NLME 1.6, Certara L. P., Pharsight, St-Louis, MO, USA).

2.2. Microbiologie

2.2.1. Prélèvements des fèces (incluant gestion des échantillons)

Les prélèvements des fèces ont commencé 5 jours avant le début des administrations de minocycline afin d'allouer les porcs dans les groupes LD, HD et témoins en prenant en compte le poids, le sexe, ainsi que la proportion de bactéries résistantes à la minocycline déjà présentes.

Ainsi, dans chaque lot, nous avons des individus ayant beaucoup de bactéries résistantes à la minocycline et d'autres en ayant très peu, de sorte à ce que les trois groupes soient équivalents et donc comparables.

Les prélèvements de fèces ont ensuite été réalisés dans des pots stériles la veille de la pose des cathéters, puis chaque jour pendant les administrations, et ont continué jusqu'à 18 jours après le début des traitements (*Annexe 1*).

Après le prélèvement, les fèces ont été placés à +4°C. Des aliquots de $2\text{g} \pm 10\%$ ont été pesés et placés dans un sac à filtre (100 μm). 18mL d'eau peptonnée/ 30% glycérol ont été ajoutés dans le sac qui a ensuite été placé dans un bag mixer® pour homogénéisation. Après homogénéisation, du liquide dans le compartiment filtré a étéensemencé sur géloses (macro et microdilutions) et le liquide restant a été stocké dans des tubes qui ont été congelés à -80°C.

2.2.2. Dénombrement des bactéries

Les dilutions d'homogénat ont été étalées sur trois types de géloses différentes : une gélose MacConkey pour dénombrer les entérobactéries totales, une gélose MacConkey supplémentée avec 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en minocycline pour dénombrer les entérobactéries résistantes à la minocycline, et une gélose MacConkey supplémentée avec 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en céfotaxime, céphalosporine de 3^{ème} génération (C3G). Les géloses contenant les antibiotiques permettent d'évaluer la résistance, et son évolution au cours du temps. L'utilisation du céfotaxime permet de détecter les bactéries résistantes aux C3G excrétées après traitement à la minocycline, potentiellement par des phénomènes de sélection croisée.

Pour les géloses sans antibiotique, nous avonsensemencé en triplicat de petits volumes d'homogénat dilués au 1/10^{ème} successivement (microdilution). Pour les géloses avec antibiotique, nous avonsensemencé, en première intention, des volumes de 100 ou 500 μL d'homogénat non dilué (macrodilution).

L'homogénat correspondait à une solution diluée à 10^{-1} . Pour préparer les solutions à 10^{-2} , on a dilué l'homogénat au $1/10^{\text{ème}}$ ($100\mu\text{L}$ dans $900\mu\text{L}$ de NaCl 0,9%) puis nous avons vortexé pour disperser les éventuels agrégats de bactérie et obtenir une meilleure homogénéisation (Figure 5).

Pour réaliser les microdilutions jusqu'à 10^{-6} , $200\mu\text{L}$ des solutions 10^{-1} et 10^{-2} ont été placés respectivement dans les puits 1 et 2. Dans les puits restants (3 à 8), nous avons déposé $180\mu\text{L}$ de NaCl à l'aide d'une multipipette, et $20\mu\text{L}$ du puits 2 était placé dans le puits 3, puis $20\mu\text{L}$ du puits 3 dans le puits 4, etc., jusqu'au puits 8. Les puits étaient homogénéisés à l'aide de plusieurs pipetages avant de prélever pour le puits suivant (Figure 5).

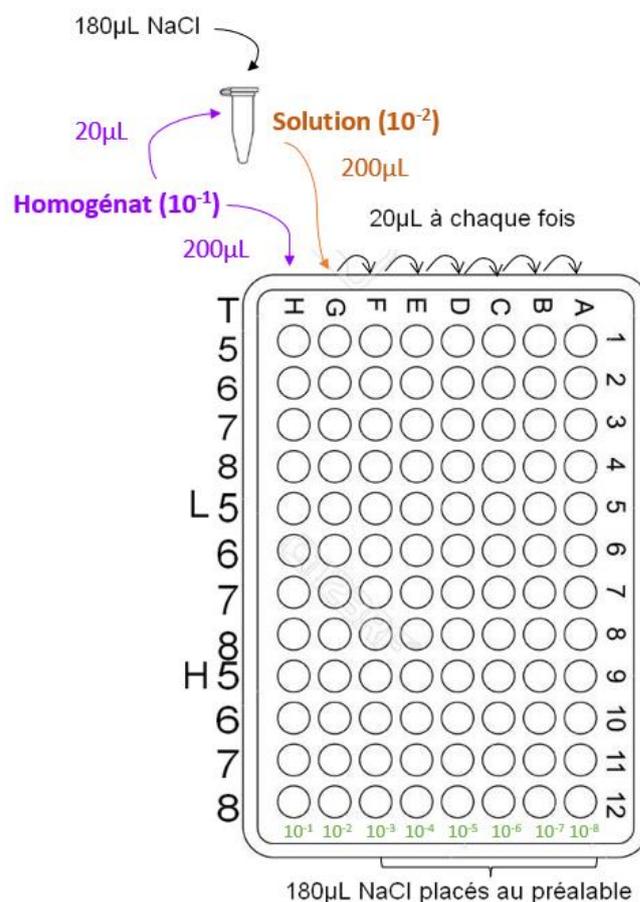


Figure 5 : organisation de la microdilution pour le dénombrement des bactéries

5 µL des microdilutions ont été déposés sur des géloses MacConkey, et sur les géloses contenant de la minocycline ou du céfotaxime lorsque le nombre de colonies après dépôt de $100\mu\text{L}$ d'homogénat non dilué était trop important (> 200 colonies/boîte).

L'intérêt ici est l'obtention des triplicats (Figure 6), ce qui permet d'avoir des résultats plus fiables ainsi que d'avoir toutes les dilutions regroupées sur une même gélose. Les macrodilutions servaient lorsque qu'il y avait peu de bactéries dans l'homogénat.

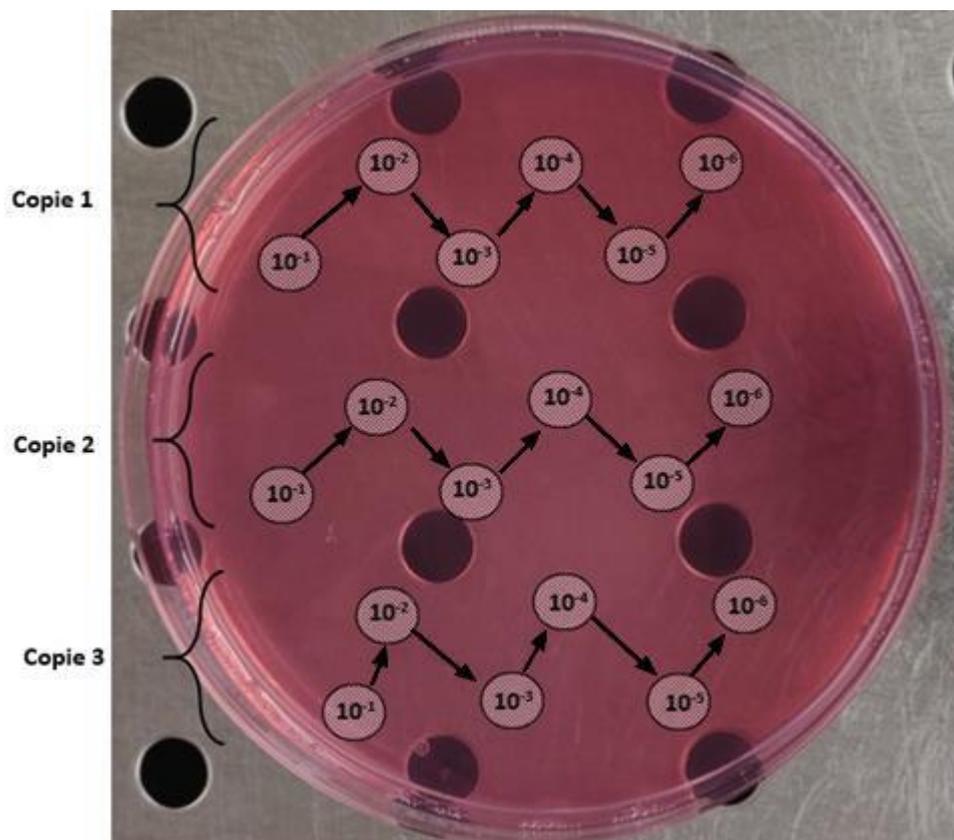


Figure 6 : présentation de la disposition des triplicats sur gélose Mac Conkey

Préparation des géloses

Les géloses ont été préparées maximum 3 jours avant la mise en culture et stockées à 4°C.

Les populations bactériennes étudiées étaient des entérobactéries, d'où l'utilisation d'un milieu MacConkey, gélose enrichie en sels biliaires et contenant du cristal violet inhibant le développement des souches bactériennes autres que les entérobactéries. La présence de rouge neutre et de lactose permettait aussi de faire la différence entre les souches lactases +, en rouges, et les souches lactases -, incolores ou jaunes.

Les principales entérobactéries retrouvées dans les fèces des porcs sont des *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*.

Les concentrations en antibiotiques étaient calculées avec les données présentes sur le site de l'EUCAST. Nous avons utilisé les valeurs d'ECOFF (*Epidemiological cut-off value*) propre

à la minocycline, c'est-à-dire à la concentration en minocycline pour laquelle on distingue la population sauvage de la population ayant acquis un mécanisme de résistance à la minocycline. En effet, nous voulions étudier l'évolution de l'antibiorésistance en fonction du temps, donc lors de nos mises en culture, nous avons cherché à inhiber les populations d'entérobactéries sauvages.

Par exemple, pour *E.coli*, l'ECOFF est de 4 µg/mL. Pour *Enterobacter*, elle est de 16µg/mL, et pour *Citrobacter* de 8µg/mL. Ainsi, la concentration choisie en minocycline dans les géloses est de 16µg/mL, ce qui permet d'éviter la croissance de souches sauvages, et donc de sélectionner véritablement les souches résistantes. Toutefois, pour *E.coli* et *Citrobacter* dont les ECOFF sont plus bas, certaines souches résistantes pouvaient être inhibées du fait de la forte concentration en minocycline dans le milieu. Le nombre d'*E.coli* et *Citrobacter* résistants a donc pu être sous-estimé.

Parmi les entérobactéries résistantes aux céphalosporines, les entérobactéries produisant des bêtalactamases à spectre élargi (BLSE), qui confèrent une résistance à la fois aux C3G et C4G, sont parmi les plus communes en France. Selon le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), il est possible de faire un premier screening parmi les bactéries sur gélose contenant au moins 2 µg/mL de céfotaxime qui est la concentration que nous avons choisie.

2.2.3. Contrôles

On utilise comme souche contrôle la souche *E.coli* ATCC 25922, qui est une entérobactérie sensible. Ainsi, elle va permettre de vérifier que les antibiotiques sont actifs dans les géloses MacConkey enrichies en minocycline ou en céfotaxime, et qu'ils n'ont pas été altérés lors de la préparation des milieux. De plus, on vérifie que l'antibiotique est stable dans les cultures.

3. Analyses des résultats

3.1. Pharmacocinétique

Difficultés rencontrées lors des administrations de minocycline

Toutes les difficultés rencontrées lors des administrations de minocycline dans les cathéters intraveineux centraux sont présentées ci-dessous (Tableau 4). Ces problèmes étaient notamment liés aux cathéters qui ont, pour certains, été arrachés pendant la phase d'expérimentation, rendant compliquée l'administration de l'antibiotique, notamment pour les gros volumes, donc en particulier pour les individus HD qui ont reçu une dose de 16mg/kg associée à des volumes pouvant dépasser les 30mL. Lors des administrations sans cathéter, les mouvements du porc ont parfois perturbé les injections qui ont alors été réalisées en deux temps au lieu d'un bolus. Les mouvements des porcs ont parfois conduit à des administrations dans le compartiment péri-veineux qui ont modifié la cinétique. Ainsi, il y a probablement eu des administrations pour lesquelles toute la dose n'a pas été directement injectée dans la veine. Ces problèmes ont surtout été rencontrés chez les individus HD, pour lesquels le volume à administrer était beaucoup plus conséquent.

Tableau 4 : détails des administrations pour chaque individu. Les problèmes sont identifiés en orange.

	J1	J2	J3	J4	J5
LD1	Cathéter ok Admin. à droite	Cathéter ok Admin. à droite	Cathéter ok Admin. à droite	Cathéter ok Admin. à droite	Cathéter ok Admin. à droite
LD2	Pas de cathéter Admin. à droite (artériel)	Pas de cathéter Admin. à droite en 2 fois	Pas de cathéter Admin. à droite, apnée	Pas de cathéter Admin. à droite	Pas de cathéter Admin. à droite
LD3	Pas de cathéter Admin. à droite	Pas de cathéter Admin. à droite (artériel)	Pas de cathéter Admin. à droite, apnée	Pas de cathéter Admin. à droite	Pas de cathéter Admin. à droite
LD4	Cathéter ok Admin. à gauche	Cathéter ok Admin. à gauche	Cathéter ok Admin. à gauche	Cathéter non fonctionnel (?) Admin. à gauche (artériel)	Cathéter ok Admin. à gauche
LD5	Pas de cathéter Admin. à droite (artériel)	Pas de cathéter Admin. à droite	Pas de cathéter Admin. à droite	Pas de cathéter Admin. à droite (artériel)	Pas de cathéter Admin. à droite
LD6	Pas de cathéter Admin. à gauche, dans hématome?	Pas de cathéter Admin. à droite	Pas de cathéter Admin. à droite	Pas de cathéter Admin. à droite	Pas de cathéter Admin. à droite
LD7	Cathéter ok Admin. à gauche	Cathéter ok Admin. à gauche	Cathéter ok Admin. à gauche	Cathéter ok Admin. à gauche	Cathéter ok Admin. à gauche
LD8	Cathéter ok Admin. à gauche	Cathéter ok Admin. à gauche	Cathéter ok Admin. à gauche	Cathéter ok Admin. à gauche	Cathéter ok Admin. à gauche

	J1	J2	J3	J4	J5
HD1	Cathéter ok Admin. à gauche	Pas de cathéter Admin. à gauche	Pas de cathéter Admin. à gauche	Pas de cathéter Admin. à gauche	Pas de cathéter Admin. à gauche
HD2	Pas de cathéter Admin. à droite	Pas de cathéter Admin. à droite	Pas de cathéter Admin. à droite	Pas de cathéter Admin. à droite	Pas de cathéter Admin. à droite, veines marbrées Respiration difficile pendant prélèvements
HD3	Pas de cathéter Admin. à gauche, produit ressorti	Pas de cathéter Admin. à droite (artériel)	Pas de cathéter Admin. à gauche, manque 2 mL	Pas de cathéter Admin. à gauche	Pas de cathéter Admin. à droite, ne pose pas la patte après admin.
HD4	Pas de cathéter Admin. à droite	Pas de cathéter Admin. à droite	Pas de cathéter Admin. à droite	Pas de cathéter Admin. à droite	Pas de cathéter Admin. à droite (artériel)
HD5	Cathéter ok Admin. à gauche	Cathéter ok Admin. à gauche	Cathéter ok Admin. à gauche	Cathéter ok Admin. à gauche	Cathéter ok Admin. à gauche, apnée
HD6	Pas de cathéter Admin. à droite, saignements +++	Pas de cathéter Admin. à gauche et un peu à droite, produit ressorti	Pas de cathéter Admin. à gauche	Pas de cathéter Admin. à gauche	Pas de cathéter Admin. à gauche, gonflement, hématome ?
HD7	Pas de cathéter Admin. à droite, admin. compliquée	Pas de cathéter Admin. à gauche	Pas de cathéter Admin. en 2 fois à droite puis à gauche	Pas de cathéter Admin. à droite, saignements +++	Pas de cathéter Admin. à droite
HD8	Cathéter ok Admin. à droite	Cathéter ok Admin. à droite	Cathéter ok Admin. à droite	Cathéter ok Admin. à droite en deux fois (changement bouchon)	Cathéter ok Admin. à droite

Sur les figures 7 et 8 sont présentées les concentrations plasmatiques de minocycline pour chaque porc au cours du temps. Les figures 9 et 10 présentent les moyennes avec écart-type pour chaque groupe (LD et HD)

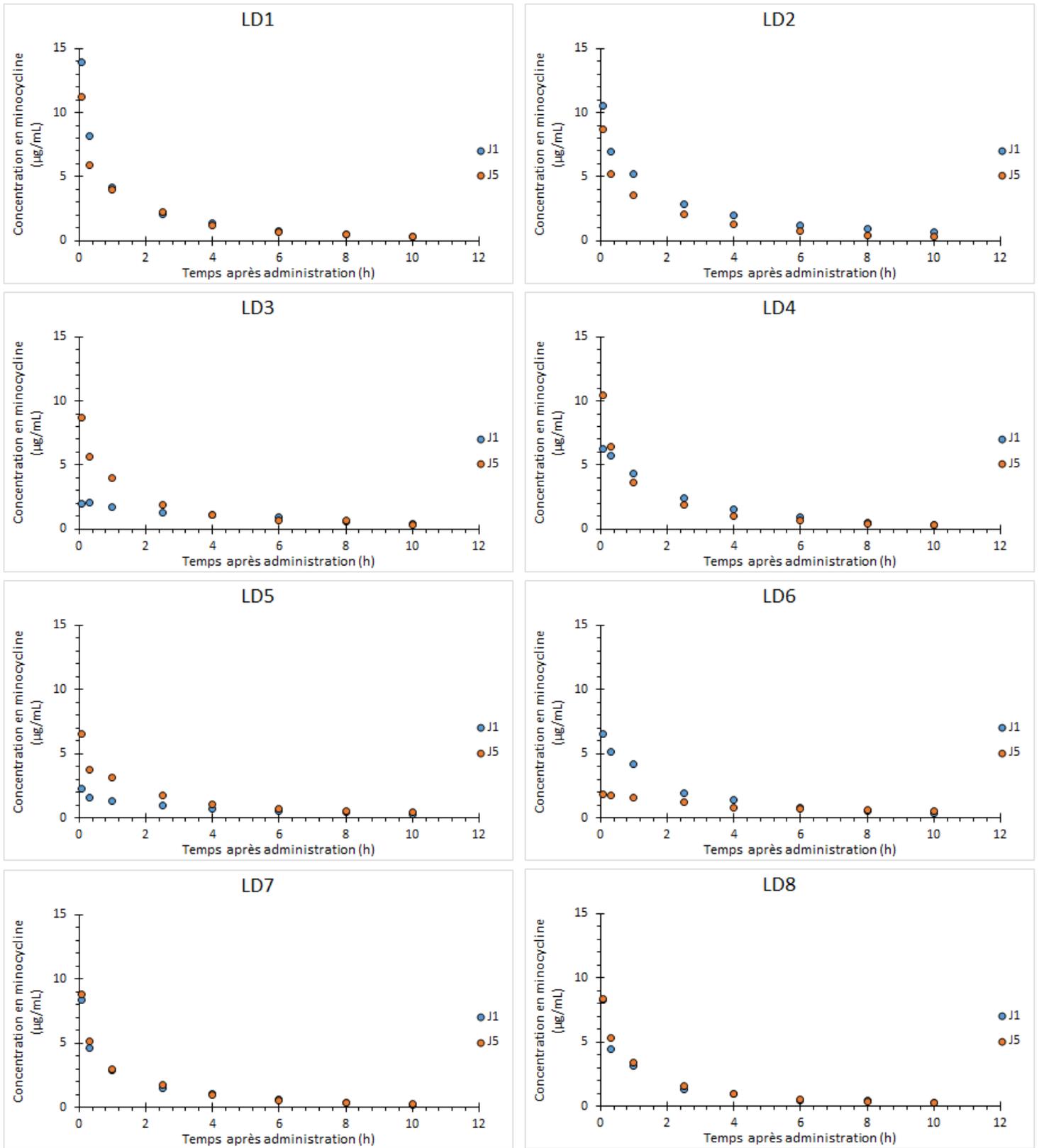


Figure 7 : Détails des cinétiques individuelles pour les individus LD

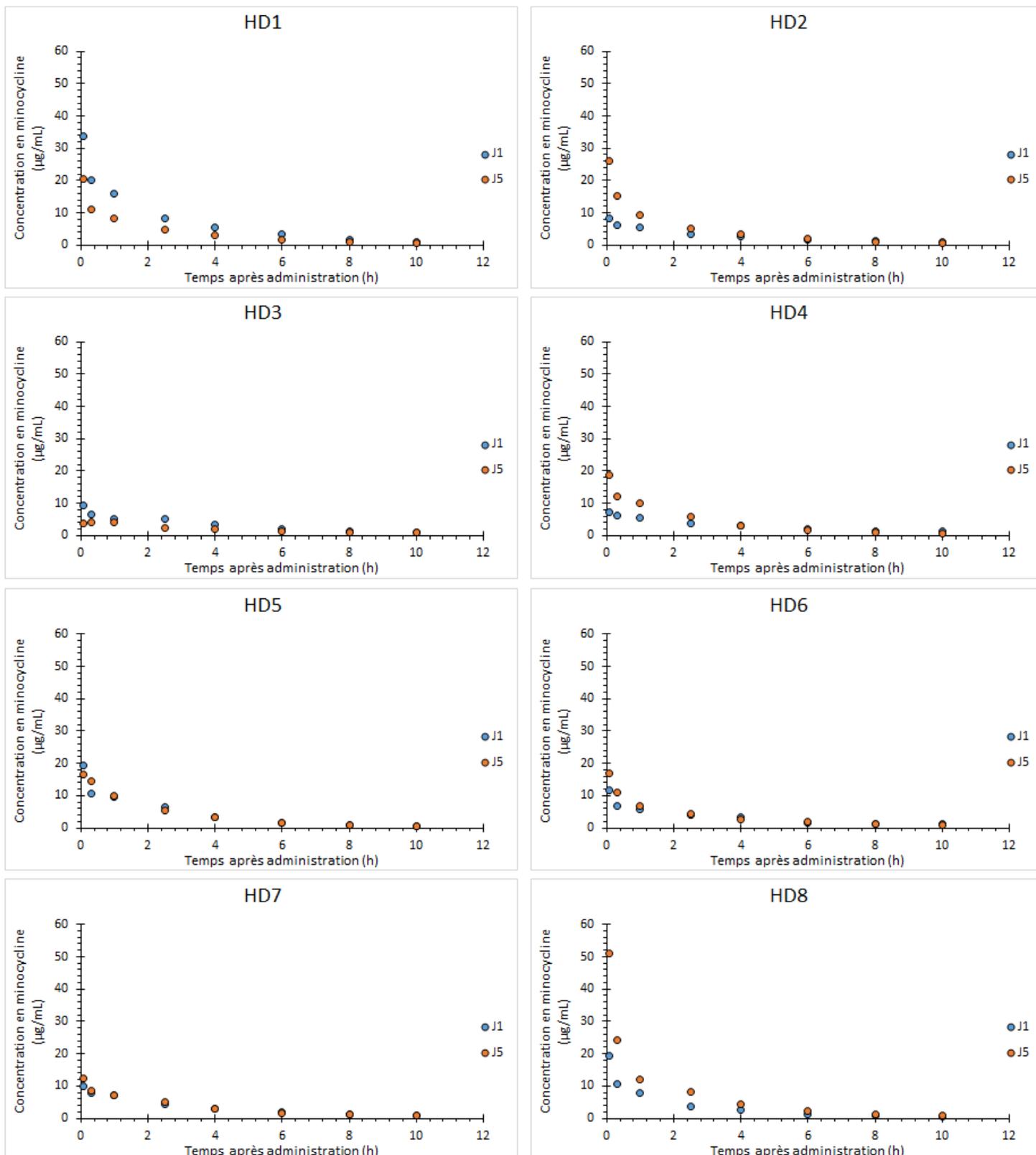


Figure 8 : Détails des cinétiques individuels pour les individus HD

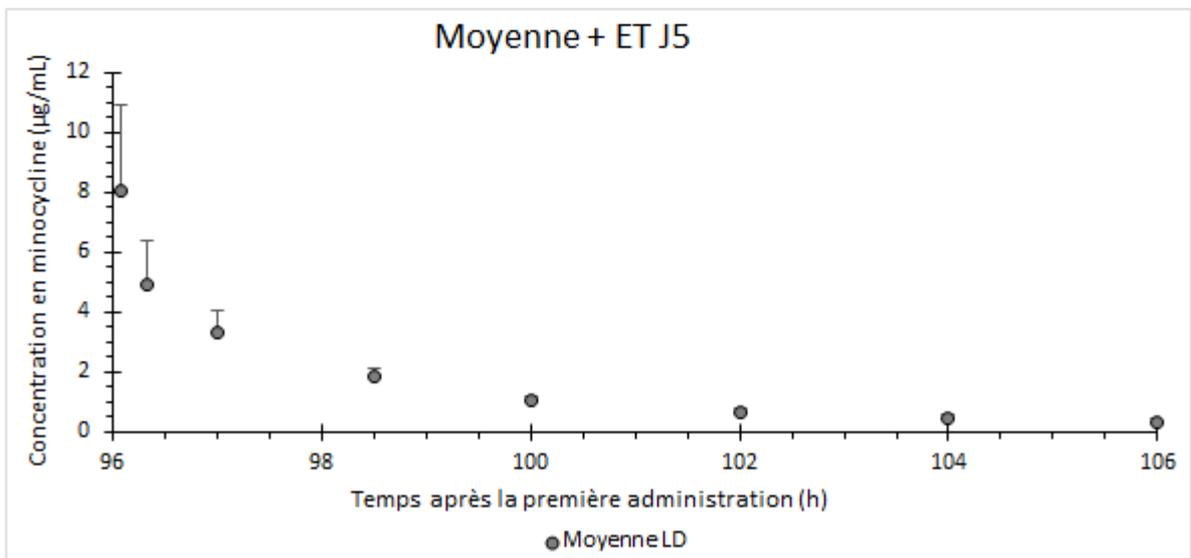
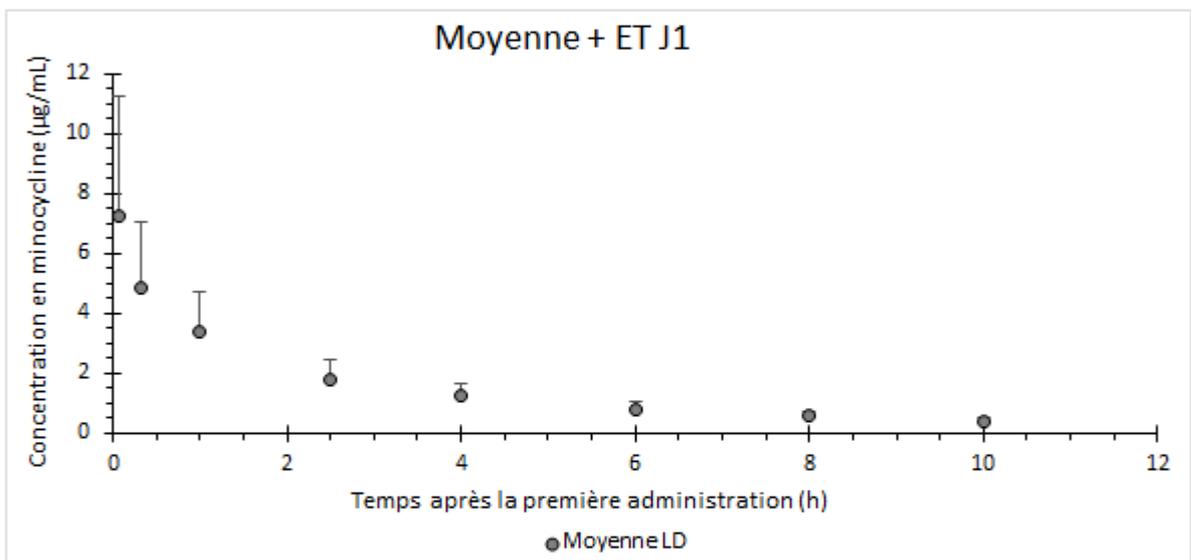
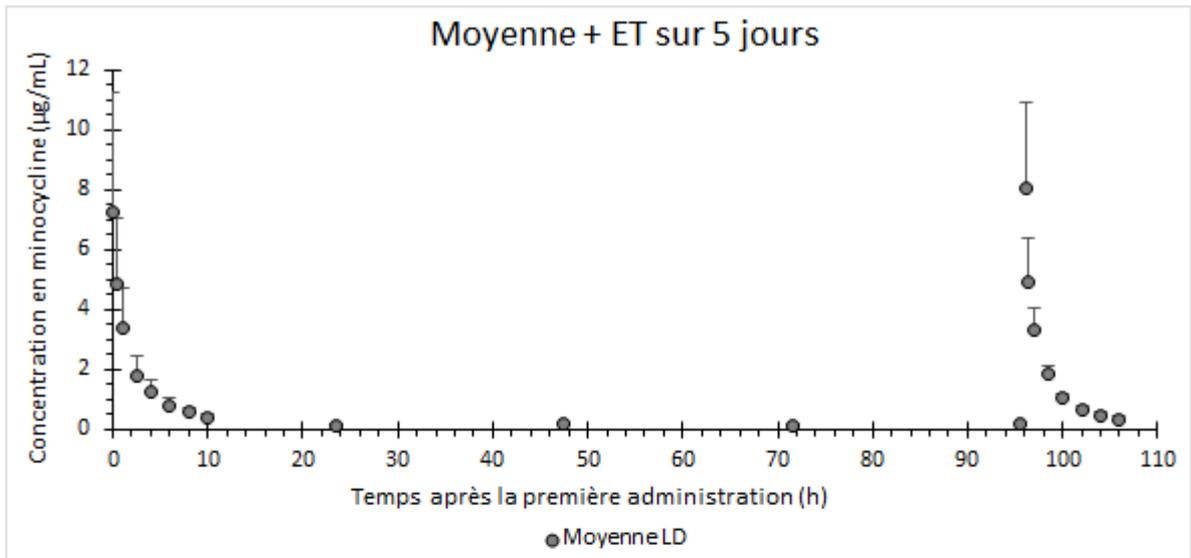


Figure 9 : cinétiques moyennes pour les individus LD

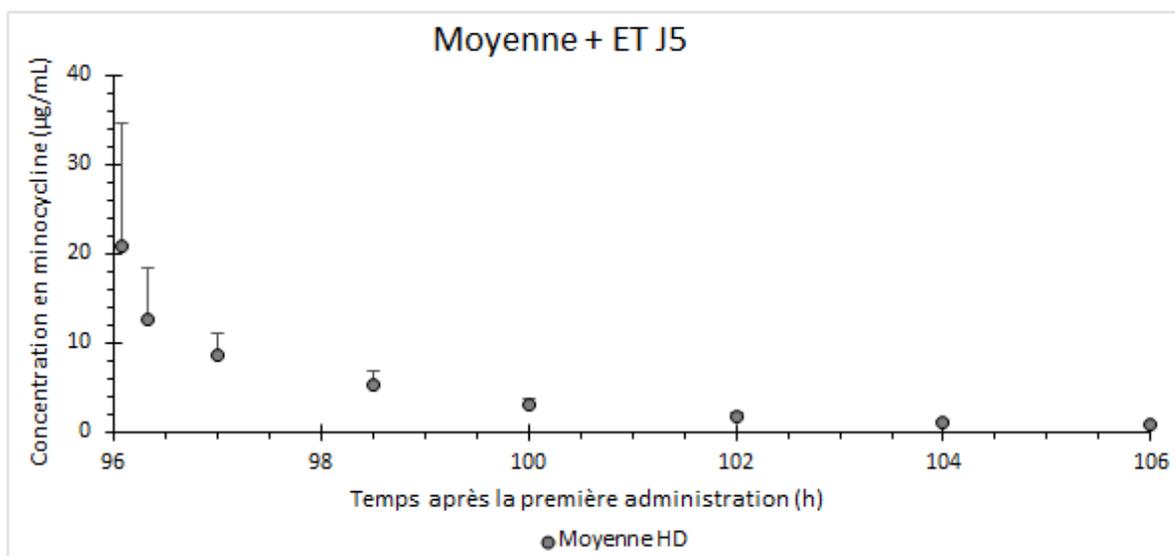
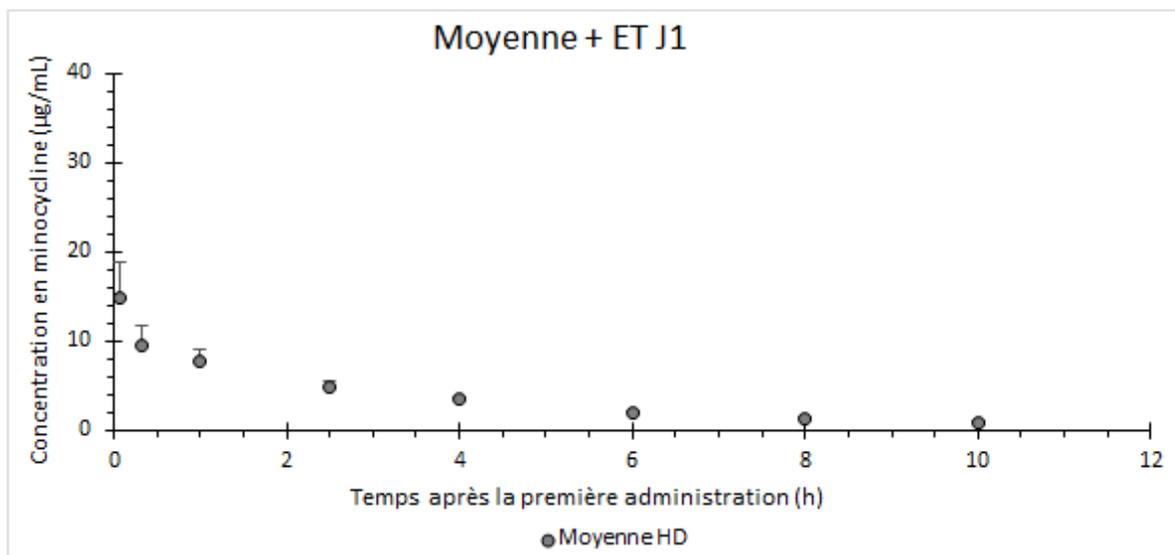
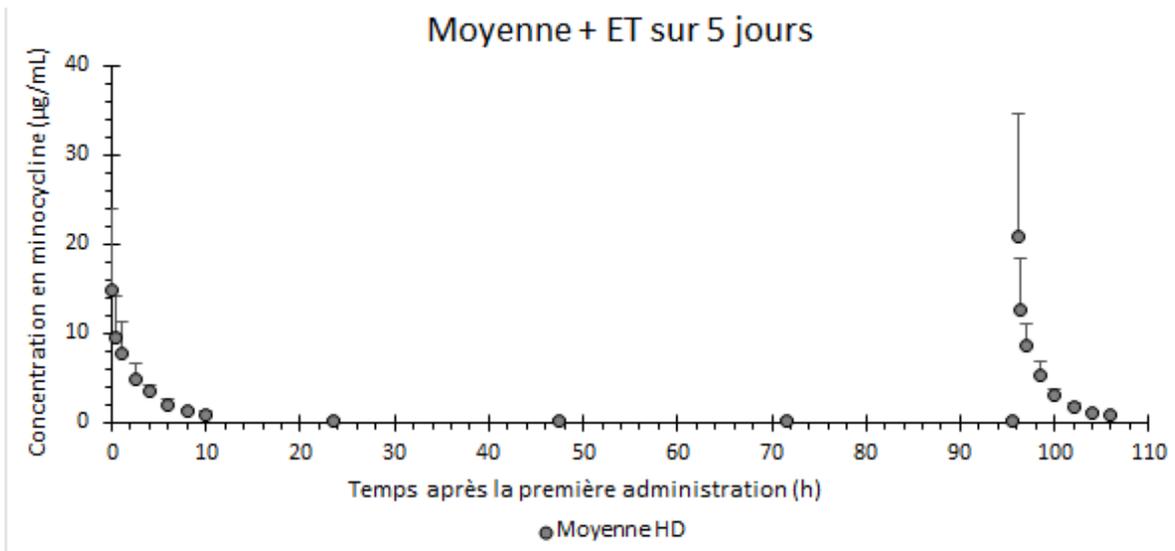


Figure 10 : cinétiques moyennes pour les individus HD

La concentration maximale moyenne (\pm ET) de minocycline au premiers temps de prélèvement après la première administration était de $7.3 \pm 4.0 \mu\text{g/mL}$ pour les LD ayant reçu 8 mg/kg de minocycline et de $14.9 \pm 9.0 \mu\text{g/mL}$ pour les HD ayant reçu 16 mg/kg de minocycline. La concentration maximale moyenne (\pm ET) après la dernière administration était de $8.1 \pm 2.9 \mu\text{g/mL}$ pour les LD et de $20.8 \pm 13.9 \mu\text{g/mL}$ pour les HD. Ces pics de concentrations sont observés immédiatement après l'administration de l'antibiotique. Les concentrations en minocycline étaient supérieures à la limite de quantification du dosage (LOQ) de $0.05 \mu\text{g/mL}$ jusqu'à 10h après l'administration que ce soit pour les individus LD et pour les individus HD.

Comparaison des deux lots LD et des deux lots HD

Nous n'avons pas pu réaliser l'expérimentation sur tous les porcs en même temps, les animaux ont alors été séparés de la façon suivante :

- Lot 1 : porcs LD1 à LD4 et porcs HD1 à HD4 (+ porcs témoins 1 à 4).
- Lot 2 : porcs LD5 à LD8 et porcs HD5 à HD8 (+ porcs témoins 5 à 8).

Pour les individus LD, les résultats sont très cohérents d'un lot à l'autre, excepté pour les porcs LD3 et LD5 lors de la première administration à J1 et le porc LD6 lors de la dernière administration à J5 où les concentrations plasmatiques sont anormalement faibles (concentration maximale entre 1.9 et $2.3 \mu\text{g/mL}$). L'évolution des concentrations plasmatiques de la minocycline lors des administrations citées ci-dessus ne ressemble pas à ce que l'on doit retrouver lors d'une administration intraveineuse mais plutôt au profil cinétique d'une administration par voie extravasculaire avec une phase d'absorption. Il est à noter que chez ces porcelets, il n'y avait pas de cathéter pour l'administration ce qui conforte l'hypothèse d'une administration péri-veineuse.

Pour les individus HD, il y a plus d'hétérogénéité que pour les individus LD, avec des pics de concentrations entre 3.799 et $51.108 \mu\text{g/mL}$ et beaucoup plus de profils cinétiques suggèrent des administrations intraveineuses incomplètes (HD2, HD3, HD4, HD6 et HD7 pour la 1ère administration ; HD3 et HD7 pour la 5ème administration).

Les cinétiques anormales sont souvent associées à des problèmes lors des injections (Tableau 4, page 39). Elles ont été exclues lors de l'analyse pharmacocinétique (cinétiques en jaune ; Figure 11).

On observe que les porcelets dont le cathéter est resté correctement positionné tout au long de l'étude pharmacocinétique présentent des Cmax plus élevés que les autres. Par exemple, parmi les cinétiques du groupe LD, nous avons gardé la valeur du Cmax de 13 cinétiques, dont 8 d'entre elles proviennent des porcs avec cathéter correctement positionnés (J1 et J5 : LD1, LD4, LD7, LD8). Parmi le groupe HD, seulement 9 cinétiques sur 16 ont été conservées, dont 5 d'entre elles sont issues de porcelets avec cathéter correctement positionnés (J1 : HD1, HD5, HD8 / J5 : HD5, HD8). Pour le premier jour de cinétique, seuls les porcelets avec cathéter correctement positionnés ont eu un suivi cinétique complet, tandis que les autres cinétiques des porcs sans cathéter ont été exclus. Globalement, toutes les cinétiques exclues sont issues de porcs sans cathéter (J1 : LD1, LD5, HD3, HD4, HD6, HD7 / J5 : LD6, HD3, HD7).

Le récapitulatif des cinétiques conservées est indiquée dans le tableau 5, qui distingue les porcs ayant conservé un cathéter fonctionnel lors des jours de suivi pharmacocinétique, et ceux n'ayant plus leur cathéter.

Tableau 5 : Bilan des cinétiques conservés en fonction des jours, en distinguant les porcs ayant conservé un cathéter fonctionnel et ceux n'ayant plus de cathéter.

Jours	Inclus		Exclus	
J1	<u>Avec cathéter :</u>	<u>Sans cathéter :</u>	<u>Avec cathéter :</u>	<u>Sans cathéter :</u>
	LD1	LD2	Aucun	LD3
	LD4	LD6		HD2
	LD7			HD3
	LD8			HD4
	HD1			HD6
	HD5			HD7
	HD8			
J5	<u>Avec cathéter :</u>	<u>Sans cathéter :</u>	<u>Avec cathéter :</u>	<u>Sans cathéter :</u>
	LD1	LD2	Aucun	LD6
	LD4	LD3		HD3
	LD7	LD5		HD7
	LD8	HD1		
	HD5	HD2		
	HD8	HD4		
		HD6		

	<i>Dose = 8 mg/kg/j pendant 5 jours IV</i>								Moyenne	ET
	LOT 1 - Février 2020				LOT 2 - Juillet 2020					
	LD1	LD2	LD3	LD4	LD5	LD6	LD7	LD8		
Dose J1 (mg/kg)	8,17	8,39	8,39	8,18	8,04	7,58	7,11	7,96		
Dose J2 (mg/kg)	7,30	8,39	7,56	7,69	7,88	7,07	7,62	7,69		
Dose J3 (mg/kg)	7,22	7,40	7,24	7,33	7,55	7,11	7,18	7,54		
Dose J4 (mg/kg)	7,04	7,47	6,98	7,32	7,22	6,83	7,48	7,81		
Dose J5 (mg/kg)	7,63	7,29	7,25	7,42	7,49	7,20	7,69	7,53		
Temps (h)	LD1	LD2	LD3	LD4	LD5	LD6	LD7	LD8		
0,00	InfLOQ	InfLOQ	infLOQ	infLOQ	infLOQ	infLOQ	infLOQ	infLOQ	#DIV/0!	#DIV/0!
0,08	13,918	10,547	2,038	6,271	2,263	6,592	8,355	8,273	7,282	3,982
0,33	8,167	6,914	2,094	5,748	1,618	5,177	4,636	4,492	4,856	2,216
1,00	4,176	5,187	1,752	4,343	1,366	4,207	2,894	3,132	3,382	1,337
2,50	2,059	2,892	1,311	2,464	0,949	1,967	1,546	1,329	1,815	0,652
4,00	1,344	1,981	1,093	1,603	0,759	1,384	1,111	0,949	1,278	0,388
6,00	0,781	1,235	0,956	0,919	0,539	0,819	0,610	0,472	0,791	0,251
8,00	0,500	0,959	0,619	0,554	0,450	0,508	0,414	0,494	0,562	0,172
10,00	0,321	0,648	0,463	0,360	0,328	0,362	0,232	0,266	0,373	0,131
23,50	0,088	0,116	0,166	0,113	0,237	0,112	0,116	0,167	0,139	0,048
47,50	0,101	0,152	0,214	0,149	0,245	0,210	0,142	0,166	0,172	0,047
71,50	0,095	0,087	0,161	0,144	0,143	0,190	0,116	0,116	0,131	0,035
95,50	0,105	0,094	0,183	0,240	0,189	0,206	0,118	0,147	0,160	0,053
96,08	11,195	8,694	8,738	10,417	6,560	1,895	8,807	8,360	8,083	2,857
96,33	5,953	5,230	5,658	6,459	3,805	1,758	5,198	5,371	4,929	1,493
97,00	3,974	3,520	4,000	3,627	3,165	1,616	3,021	3,447	3,296	0,761
98,50	2,295	2,106	1,901	1,933	1,795	1,211	1,789	1,605	1,829	0,326
100,00	1,231	1,262	1,130	1,070	1,093	0,843	1,013	1,006	1,081	0,134
102,00	0,732	0,800	0,711	0,679	0,685	0,702	0,522	0,560	0,674	0,091
104,00	0,493	0,405	0,715	0,433	0,526	0,606	0,360	0,373	0,489	0,123
106,00	0,326	0,321	0,308	0,302	0,416	0,535	0,248	0,283	0,342	0,091

	<i>Dose = 16 mg/kg/j pendant 5 jours IV</i>								Moyenne	ET
	LOT 1 - Février 2020				LOT 2 - Juillet 2020					
	HD1	HD2	HD3	HD4	HD5	HD6	HD7	HD8		
Dose J1 (mg/kg)	16,74	16,36	16,62	16,82	16,14	16,30	15,79	15,99		
Dose J2 (mg/kg)	15,24	14,98	15,25	15,46	15,63	15,73	15,42	15,68		
Dose J3 (mg/kg)	14,80	14,45	9,25	15,02	14,93	14,95	14,69	14,77		
Dose J4 (mg/kg)	14,82	14,38	14,55	15,05	15,31	15,30	14,78	15,27		
Dose J5 (mg/kg)	15,19	15,06	14,57	14,88	15,06	15,31	14,82	15,18		
Temps (h)	HD1	HD2	HD3	HD4	HD5	HD6	HD7	HD8		
0,00	infLOQ	infLOQ	infLOQ	infLOQ	infLOQ	infLOQ	infLOQ	infLOQ	#DIV/0!	#DIV/0!
0,08	33,853	8,491	9,282	7,192	19,353	11,581	9,948	19,471	14,896	9,004
0,33	20,121	6,182	6,745	6,269	10,666	6,933	7,914	10,611	9,430	4,683
1,00	15,855	5,525	5,216	5,640	9,501	5,917	7,061	7,886	7,825	3,553
2,50	8,404	3,416	5,216	3,936	6,330	3,948	4,361	3,810	4,928	1,687
4,00	5,481	2,862	3,359	3,210	3,439	3,322	3,084	2,576	3,417	0,882
6,00	3,362	1,718	2,192	2,040	1,629	1,726	1,910	1,268	1,981	0,624
8,00	1,852	1,262	1,215	1,423	0,839	1,370	1,201	0,897	1,257	0,317
10,00	1,140	0,892	0,967	1,299	0,514	1,159	0,810	0,543	0,915	0,286
23,50	0,190	0,277	0,319	0,312	0,077	0,397	0,158	0,154	0,236	0,107
47,50	0,152	0,379	0,261	0,250	0,112	0,524	0,176	0,161	0,252	0,138
71,50	0,255	0,369	0,298	0,458	0,171	0,319	0,238	0,167	0,284	0,098
95,50	0,416	0,362	0,438	0,313	0,132	0,266	0,191	0,209	0,291	0,110
96,08	20,356	26,017	3,799	18,910	16,475	17,079	12,320	51,108	20,758	13,852
96,33	11,260	15,314	4,038	11,997	14,387	10,836	8,658	24,195	12,586	5,844
97,00	8,431	9,457	4,095	10,178	9,936	6,995	7,247	12,015	8,544	2,431
98,50	4,993	5,100	2,533	5,887	5,478	4,550	5,241	8,106	5,236	1,539
100,00	3,037	3,590	2,029	2,958	3,447	2,769	2,927	4,253	3,126	0,654
102,00	1,588	2,126	1,496	1,783	1,646	1,886	1,701	2,338	1,820	0,286
104,00	0,978	1,155	1,089	1,044	1,030	1,272	1,215	1,278	1,133	0,115
106,00	0,651	0,744	0,901	0,652	0,632	0,838	0,900	0,805	0,765	0,112

Figure 11 : concentrations plasmatiques de minocycline au cours du temps pour chaque porc. Les concentrations exclues pour l'analyse compartimentale sont surlignées en jaune

L'observation des courbes montre que la décroissance des concentrations plasmatiques en échelle logarithmique se fait en deux phases. Pour calculer les paramètres pharmacocinétiques de la minocycline, l'analyse des données a alors été réalisée à l'aide d'un modèle bicompartimental. Les principaux paramètres pharmacocinétiques calculés sont présentés dans le tableau 6, soit : le temps de demi-vie d'élimination ($t_{1/2(\beta)}$), la concentration maximale atteinte (C_{max}), l'aire sous la courbe des concentrations (AUC pour Area Under Curve) et la clairance (Cl) de la minocycline. Ce sont ces paramètres pharmacocinétiques qui nous permettront de comparer les concentrations plasmatiques obtenues chez l'Homme et chez le porc en fonction de la dose administrée chez l'Homme et l'animal (voir discussion).

On a conservé ici seulement les paramètres pharmacocinétiques qui vont pouvoir être comparés à l'Homme pour revoir les posologies. Les autres paramètres calculés sont présentés dans l'annexe 2 et 3.

Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques calculés à l'aide du logiciel Phoenix en regroupant les résultats de la première et de la dernière cinétique ensemble, en excluant les valeurs aberrantes

		Dose	$t_{1/2(\beta)}$	C_{max}	AUC	Cl
			hr	ug/mL	hr*ug/mL	mL/hr/kg
MOY	LOW DOSE		3.33	9.41	17.63	445.92
ET			0.75	2.56	3.40	66.46
MOY	HIGH DOSE		2.53	36.03	45.73	355.90
ET			0.35	20.07	11.95	76.55

On peut observer que l'AUC est 2,59 fois plus élevée pour les individus HD que pour les individus LD. On retrouve le même ordre de grandeur de différences que pour les doses ; les HD recevant une dose 2 fois plus élevée que les LD.

Concernant la concentration maximale moyenne, on atteint les valeurs de $9,4 \pm 2,6 \mu\text{g/mL}$ pour les individus LD et de $36,0 \pm 20,1 \mu\text{g/mL}$ pour les individus HD. Ainsi, la concentration maximale est presque 4 fois plus grande pour les individus HD. Néanmoins, l'écart-type est très élevé, notamment à cause d'une valeur très élevée pour le porc HD8 lors de la cinquième administration (concentration maximale = $69,53 \mu\text{g/mL}$). Il est de plus à noter que la valeur pour les HD est moins précise car, après exclusion des cinétiques anormales, il ne reste que 9 cinétiques sur 16 pour les individus HD contre 13 cinétiques sur 16 pour les individus LD.

La clairance a été estimée à $445,9 \pm 66,5$ mL/h/kg pour les LD et ; $335,9 \pm 76,6$ mL/h/kg pour les HD. Les valeurs sont relativement proches dans les deux lots, ce qui est attendu pour une molécule avec une cinétique linéaire.

3.2. Antibiorésistance

Pour la recherche de résistance dans les fèces, seuls les résultats de la première partie de l'expérience ont pu être analysés ici, c'est-à-dire pour le lot 1, comprenant les individus LD1 à LD4, HD1 à HD4, ainsi que les 4 premiers porcs témoins. Le dénombrement individuel des souches bactériennes totales, résistantes à la minocycline et résistantes au céfotaxime, est présenté dans l'annexe 7.

Les résultats présentés dans la figure 12 présentent l'évolution du nombre moyen d'entérobactéries totales, résistantes à la minocycline et résistantes au céfotaxime en fonction du temps. On observe une légère diminution du nombre de bactéries totales pendant la durée du traitement antibiotique, mais celle-ci est probablement non significative (tests statistiques non réalisés). La moyenne des entérobactéries totales fluctue entre 10^4 et 10^7 bactéries par gramme de fèces, de façon similaire dans le groupe témoins et les groupes traités.

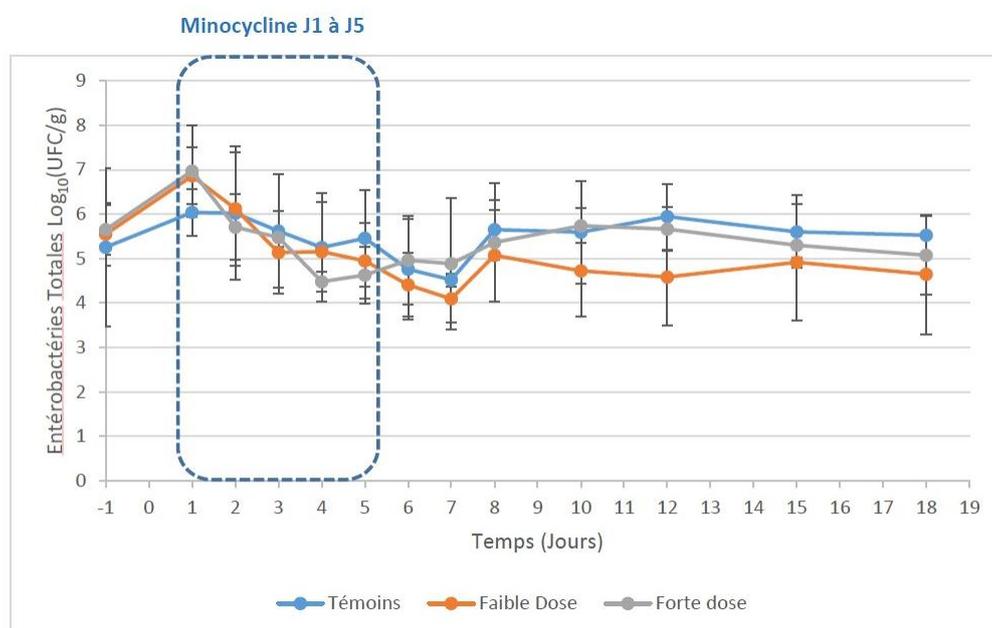


Figure 12 : dénombrement des entérobactéries totales avant, pendant et après traitement à la minocycline

Avant le traitement, la présence d'entérobactéries résistantes à la minocycline était décelable (avec en moyenne de 10^1 et 10^3 bactéries par gramme de fèces (avec des variations individuelles allant de valeurs inférieures à la LOD à 10^5 bactéries par gramme) soit moins de $1/1000^{\text{ème}}$ de la population totale (Figure 13). Globalement, le traitement à la minocycline semble avoir peu d'impact sur l'augmentation du nombre de bactéries résistantes à cet antibiotique, excepté pour les individus ayant reçu une forte dose, où l'augmentation semble un peu plus marquée, la proportion de bactéries résistantes atteignant alors $1/100^{\text{ème}}$ de la population totale d'entérobactéries chez certains individus. Cependant, du fait de la forte variabilité des résultats, il aurait probablement fallu inclure beaucoup plus d'individus pour obtenir des différences significatives entre les groupes.

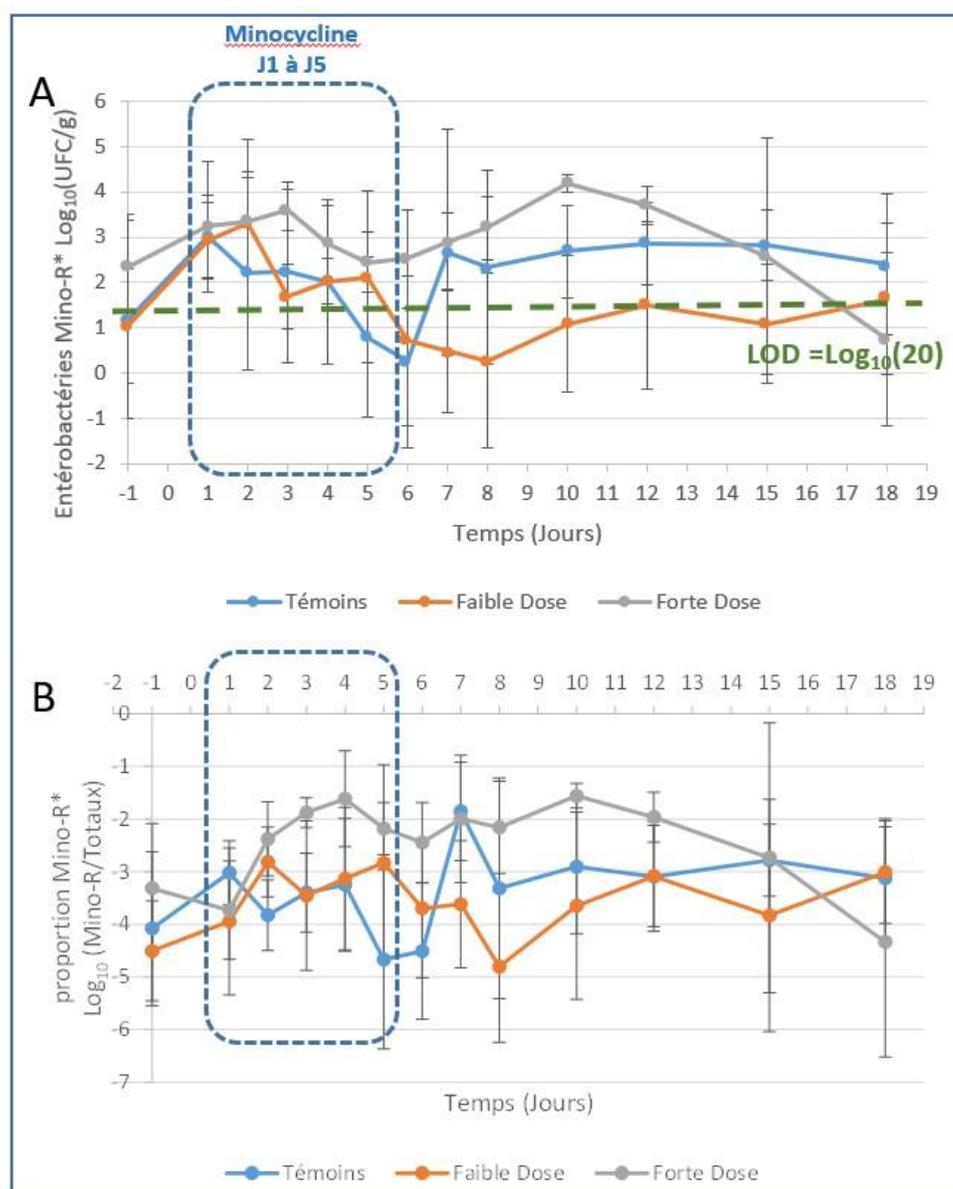


Figure 13 : dénombrement des entérobactéries résistantes à la minocycline avant, pendant et après traitement à la minocycline. A) le taux de bactéries résistantes à la minocycline excretées dans les

fèces et B) la proportion de bactéries résistantes retrouvées dans les fèces ($\text{Log}(1)=0$ représente 100% de résistance). Limite de détection du dénombrement : 20 CFU/g de fèces.

* : Pour les échantillons proches de la LOD (réplica < et > LOD, remplacé par 10) et pour ceux en dessous de la LOD, remplacé par 0.2)

L'intégrité des résultats concernant l'antibiorésistance ont été présentés dans la thèse d'Aymelle Slim (2023 – TOU 3 – 4007).

Discussion, Perspectives

Comparaison avec la cinétique de la minocycline chez

l'Homme

Tout d'abord, il est important de noter que la variabilité inter-individuelle entre les porcelets attendue pour les cinétiques de minocycline était plutôt faible. En effet, les porcs étant issus du même élevage, ayant la même lignée génétique, ainsi que le même environnement, les cinétiques devraient être relativement proches les unes des autres. Chez l'Homme, on peut noter une certaine variabilité inter-individuelle, avec une concentration plasmatique maximale de minocycline comprise entre 3 et 8,75mg/L, après une injection de 200mg de minocycline par voie intra-veineuse (Colton et al. 2016a). Il n'a pas été montré que l'insuffisance rénale influait véritablement sur le temps de demi-vie de la minocycline. En effet, après une unique injection intraveineuse, et 5 jours d'administration orale de minocycline chez des patients atteints d'insuffisance rénale, la clairance n'est pas modifiée (Sklenar, Spring, Dettli 1977). Il est seulement recommandé de ne pas dépasser 200mg en 24h chez les patients insuffisants rénaux. Quant aux patients ayant des problèmes hépatiques, la variation de concentrations plasmatique en minocycline n'est pas significative.

Chez l'Homme, le pic de concentration dans le sérum est compris entre 3 et 8,75mg/L et l'AUC est de 55-69,8 h.µg/mL, après une injection de 200mg de minocycline administrée par voie intra-veineuse (Colton et al. 2016a) et l'objectif dans nos expérimentations était de se rapprocher de ces concentrations plasmatiques chez le porc pour pouvoir prédire les effets de

la minocycline sur le microbiote digestif de l'Homme. Le tableau 7 regroupe les valeurs des paramètres pharmacocinétiques de la minocycline chez l'Homme, les porcs LD et les porcs HD.

Tableau 7 : comparaison des différentes paramètres pharmacocinétiques obtenues chez les porcs LD et HD, avec celles trouvées chez l'Homme (Colton et al. 2016)

Paramètres pharmacocinétiques	Homme	LD	HD
Dose (mg/kg)	2,86	8	16
Cmax (µg/mL)	3-8,75	8,45±3,47	36,03±20,07
T1/2 (h)	15-23	3,33±0,75	2,53±0,35
AUC (h*µg/mL)	69,8	17,63±3,40	45,73±11,95
Clairance (mL/h/kg)	40,97 -52	445,92 ± 66,46	355,90±76,55

Chez les individus LD, nous avons obtenu un pic de concentration autour de 8 µg/mL après l'administration d'une dose de 8mg/kg ce qui est proche de la valeur la plus élevée retrouvée chez l'Homme. Par contre, l'AUC après 8 mg/kg chez les porcs était de 17.6±3.4 h*µg/mL, ce qui est 3 fois inférieur aux valeurs d'AUC décrites chez l'Homme (Tableau 7).

Chez les individus HD, le pic de concentration de minocycline était de 36.0±20.1 µg/mL après l'administration d'une dose de 16 mg/kg ce qui est bien supérieur aux valeurs retrouvées chez l'Homme. Cependant, la valeur d'AUC de 45.7±12.0 h*µg/mL chez ces individus est très proche des 55 h*µg/mL rapportés chez l'Homme.

On observe aussi que le temps de demi-vie plasmatique de cet antibiotique est relativement court chez le porc : entre 2 et 4h, alors que chez l'Homme, il est compris entre 15 et 23h (Colton et al. 2016a). On a donc un temps de demi-vie 3 à 6 fois plus court chez le porc que chez l'homme, ce qui se retrouve avec la clairance jusqu'à 8 fois plus élevée chez le porc. Dès lors, pour atteindre les mêmes concentrations plasmatiques moyennes, il faudra une dose 3 à 8 fois plus élevée chez le porc, ce qui justifie nos doses choisies de 8mg/kg et 16mg/kg, respectivement 2,80 et 5,60 fois plus élevée que celle utilisée chez l'homme (en se basant sur un individu moyen de 70kg, pour une dose de 200 mg : $Dose/kg = 200 / 70 = 2,86mg/kg$).

Ces doses ont été choisies à la suite d'une étude pilote où les porcs recevaient 4mg/kg de minocycline. Cette étude a permis de montrer que la clairance chez le porc est 3 à 8 fois plus élevée, ce qui fait qu'on aurait pu choisir d'autres concentrations, telles que $3 \times 4 = 12mg/kg$ ou $8 \times 4 = 32mg/kg$. Pour des soucis de solubilité de la minocycline dans le solvant, on a choisi une

dose intermédiaire correspondant à 16mg/kg, et une autre dose plus basse correspondant à la moitié de cette dose, soit 8mg/kg.

L'exposition du tube digestif dépend probablement plus de l'AUC que du Cmax. En effet, l'AUC représente l'exposition globale à la minocycline dans le plasma en intégrant à la fois les valeurs de concentrations et le temps. Nous avons fait l'hypothèse que la relation entre les concentrations plasmatiques et digestives chez l'Homme et le porc étaient similaires. Cela sous-entend que le métabolisme et l'excrétion de la minocycline dans le tube digestif sont similaires. Avec cette hypothèse, l'obtention d'une même AUC plasmatique doit conduire à une exposition moyenne du microbiote digestif identique. Dans notre étude, la dose la plus représentative de l'exposition chez l'Homme et celle qui nous permettra d'évaluer les effets sur le microbiote est donc la dose HD de 16 mg/kg.

Néanmoins, nous avons aussi vu que les résultats étaient plus variables chez les individus HD, notamment dû au fait que le volume injecté était assez important. Malheureusement, seulement un peu plus de la moitié des résultats ont pu être utilisés. La pose de cathéter intraveineux centraux était judicieuse pour optimiser l'administration, mais ce dispositif n'a pas tenu malgré la protection des cathéters. Peut-être aurait-il fallu utiliser des porcelets de plus petits modèles, où l'accès à la veine jugulaire est plus aisé et pour lesquels le volume administré serait réduit.

Un risque d'antibiorésistance réduit ?

Au vu de nos résultats, le traitement de minocycline sur 5 jours ne semble pas impacter la population bactérienne résistante à la minocycline, ni à un autre antibiotique critique pour l'homme, le céfotaxime.

Cela se traduit-il alors comme un risque d'antibiorésistance réduit pour l'Homme lors de ce traitement ?

Nous avons fait cette étude dans le but de réviser les schémas posologiques utilisés chez les patients en soins intensifs traités avec la minocycline par voie intraveineuse. Si la durée de traitement est de seulement 5 jours, nous pouvons supposer, à partir de notre modèle, que cela n'aura pas d'impact important sur la proportion d'entérobactéries résistantes à la minocycline excrétées dans les fèces. Dès lors, nous pourrions même proposer d'augmenter la dose sous

réserve d'une absence de toxicité car nous avons vu que même chez les individus ayant reçu une forte dose de minocycline, l'augmentation de la résistance n'était pas significative.

Ces hypothèses sur l'impact de la minocycline sur la flore sont cependant à modérer par la composition de la flore digestive avant traitement. Nous avons montré que les doses administrées aux porcs permettaient probablement d'obtenir les mêmes concentrations digestives moyennes que chez l'Homme et que la composition de la flore digestive est généralement proche entre le porc et l'Homme. Cependant, il est possible que certains patients hébergent des bactéries résistantes à la minocycline, différentes de celles retrouvées chez les individus de cette expérimentation, qui pourraient être plus facilement sélectionnées par le traitement. Par ailleurs, notre étude s'est limitée à 5 jours d'exposition à la minocycline et nous ne pouvons pas prévoir l'effet d'une exposition prolongée lors de traitements plus longs chez l'Homme.

Conclusion

Notre étude pharmacocinétique menée avec deux doses de 8 et 16 mg/kg de minocycline administrées à des porcs a permis de reproduire les concentrations maximales et l'exposition moyenne en minocycline observées chez l'Homme après l'administration de doses thérapeutiques. En émettant l'hypothèse que le porc est un bon modèle pour l'étude des effets sur le microbiote humain, nos expériences permettront de prédire les effets de la minocycline sur le microbiote digestif des patients traités.

Références bibliographiques

ANDERSSON, Dan I. et HUGHES, Diarmaid, 2014. Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. *Nature Reviews Microbiology*. juillet 2014. Vol. 12, n° 7, pp. 465-478. DOI 10.1038/nrmicro3270.

ASADI, Arezoo, ABDI, Milad, KOUHSARI, Ebrahim, PANABI, Pegah, SHOLEH, Mohammad, SADEGHIFARD, Nourkhoda, AMIRIANI, Taghi, AHMADI, Alireza, MALEKI, Abbas et GHOLAMI, Mehrdad, 2020. Minocycline, focus on mechanisms of resistance, antibacterial activity, and clinical effectiveness: Back to the future. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. septembre 2020. Vol. 22, pp. 161-174. DOI 10.1016/j.jgar.2020.01.022.

BAIN, S., RAMAMURTHY, N.S., IMPEDUGLIA, T., SCOLMAN, S., GOLUB, L.M. et RUBIN, C., 1997. Tetracycline prevents cancellous bone loss and maintains near-normal rates of bone formation in streptozotocin diabetic rats. *Bone*. août 1997. Vol. 21, n° 2, pp. 147-153. DOI 10.1016/S8756-3282(97)00104-X.

BEABER, John W., HOCHHUT, Bianca et WALDOR, Matthew K., 2004. SOS response promotes horizontal dissemination of antibiotic resistance genes. *Nature*. janvier 2004. Vol. 427, n° 6969, pp. 72-74. DOI 10.1038/nature02241.

BENGTSSON-PALME, Johan, HAMMARÉN, Rickard, PAL, Chandan, ÖSTMAN, Marcus, BJÖRLENIUS, Berndt, FLACH, Carl-Fredrik, FICK, Jerker, KRISTIANSSON, Erik, TYSKLIND, Mats et LARSSON, D.G. Joakim, 2016. Elucidating selection processes for antibiotic resistance in sewage treatment plants using metagenomics. *Science of The Total Environment*. décembre 2016. Vol. 572, pp. 697-712. DOI 10.1016/j.scitotenv.2016.06.228.

BENGTSSON-PALME, Johan, KRISTIANSSON, Erik et LARSSON, D G Joakim, 2018. Environmental factors influencing the development and spread of antibiotic resistance. *FEMS Microbiology Reviews* [en ligne]. 1 janvier 2018. Vol. 42, n° 1. [Consulté le 15 septembre 2020]. DOI 10.1093/femsre/fux053. Disponible à l'adresse : <https://academic.oup.com/femsre/article/doi/10.1093/femsre/fux053/4563583>

BENNO, Yoshimi et MITSUOKA, Tomotari, 1986. Development of Intestinal Microflora in Humans and Animals. *Bifidobacteria and Microflora*. 1986. Vol. 5, n° 1, pp. 13-25. DOI 10.12938/bifidus1982.5.1_13.

BERG, Gabriele, EBERL, Leo et HARTMANN, Anton, 2005. The rhizosphere as a reservoir for opportunistic human pathogenic bacteria. *Environmental Microbiology*. novembre 2005. Vol. 7, n° 11, pp. 1673-1685. DOI 10.1111/j.1462-2920.2005.00891.x.

BERGMAN, E. N., 1990. Energy contributions of volatile fatty acids from the gastrointestinal tract in various species. *Physiological Reviews*. 1 avril 1990. Vol. 70, n° 2, pp. 567-590. DOI 10.1152/physrev.1990.70.2.567.

BJÖRKMAN, Johanna, HUGHES, Diarmaid et ANDERSSON, Dan I., 1998. Virulence of antibiotic-resistant *Salmonella typhimurium*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 31 mars 1998. Vol. 95, n° 7, pp. 3949-3953. DOI 10.1073/pnas.95.7.3949.

BRUZZESE, E., VOLPICELLI, M., SQUAGLIA, M., TARTAGLIONE, A. et GUARINO, A., 2006. Impact of prebiotics on human health. *Digestive and Liver Disease*. décembre 2006. Vol. 38, pp. S283-S287. DOI 10.1016/S1590-8658(07)60011-5.

CANKAYA, Seyda, CANKAYA, Baris, KILIC, Ulkan, KILIC, Ertugrul et YULUG, Burak, 2019. The therapeutic role of minocycline in Parkinson's disease. *Drugs in Context*. 6 mars 2019. Vol. 8, pp. 1-14. DOI 10.7573/dic.212553.

COLTON, Benjamin, MCCONEGHY, Kevin W., SCHRECKENBERGER, Paul C. et DANZIGER, Larry H., 2016a. I.V. minocycline revisited for infections caused by multidrug-resistant organisms. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 1 mars 2016. Vol. 73, n° 5, pp. 279-285. DOI 10.2146/ajhp150290.

COLTON, Benjamin, MCCONEGHY, Kevin W., SCHRECKENBERGER, Paul C. et DANZIGER, Larry H., 2016b. I.V. minocycline revisited for infections caused by multidrug-resistant organisms. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 1 mars 2016. Vol. 73, n° 5, pp. 279-285. DOI 10.2146/ajhp150290.

CUMMINGS, J H, POMARE, E W, BRANCH, W J, NAYLOR, C P et MACFARLANE, G T, 1987. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut*. 1 octobre 1987. Vol. 28, n° 10, pp. 1221-1227. DOI 10.1136/gut.28.10.1221.

CUNHA, B. A., 2000. *Minocycline versus Doxycycline in the Treatment of Lyme Neuroborreliosis*. 30 janvier 2000.

CUNHA, B. A., BARON, J. et CUNHA, C. B., 2018a. Similarities and differences between doxycycline and minocycline: clinical and antimicrobial stewardship considerations. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. janvier 2018. Vol. 37, n° 1, pp. 15-20. DOI 10.1007/s10096-017-3081-x.

CUNHA, B. A., BARON, J. et CUNHA, C. B., 2018b. Similarities and differences between doxycycline and minocycline: clinical and antimicrobial stewardship considerations. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. janvier 2018. Vol. 37, n° 1, pp. 15-20. DOI 10.1007/s10096-017-3081-x.

DAVIES, Julian et DAVIES, Dorothy, 2010. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. septembre 2010. Vol. 74, n° 3, pp. 417-433. DOI 10.1128/MMBR.00016-10.

DAVIS, S. S., ILLUM, L. et HINCHCLIFFE, M., 2001. Gastrointestinal transit of dosage forms in the pig. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. janvier 2001. Vol. 53, n° 1, pp. 33-39. DOI 10.1211/0022357011775163.

D’COSTA, Vanessa M., MCGRANN, Katherine M., HUGHES, Donald W. et WRIGHT, Gerard D., 2006. Sampling the Antibiotic Resistome. *Science*. 20 janvier 2006. Vol. 311, n° 5759, pp. 374-377. DOI 10.1126/science.1120800.

DESESSO, J M et JACOBSON, C F, 2001. Anatomical and physiological parameters affecting gastrointestinal absorption in humans and rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2001. pp. 20.

DU, Yansheng, MA, Zhizhong, LIN, Suizhen, DODEL, Richard C., GAO, Feng, BALES, Kelly R., TRIARHOU, Lazarose C., CHERNET, Eyassu, PERRY, Ken W., NELSON, David L. G., LUECKE, Susan, PHEBUS, Lee A., BYMASTER, Frank P. et PAUL, Steven M., 2001. Minocycline prevents nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson’s disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 4 décembre 2001. Vol. 98, n° 25, pp. 14669-14674. DOI 10.1073/pnas.251341998.

E R MILLER et ULLREY DE, 1987. The Pig as a Model for Human Nutrition. . 1987. pp. 22.

ENNE, V. I., 2004. Enhancement of host fitness by the sul2-coding plasmid p9123 in the absence of selective pressure. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 29 avril 2004. Vol. 53, n° 6, pp. 958-963. DOI 10.1093/jac/dkh217.

GARRIDO-MESA, N, ZARZUELO, A et GÁLVEZ, J, 2013. Minocycline: far beyond an antibiotic. *British Journal of Pharmacology*. mai 2013. Vol. 169, n° 2, pp. 337-352. DOI 10.1111/bph.12139.

GOLUB, L.M., LEE, H.-M., RYAN, M.E., GIANNOBILE, W.V., PAYNE, J. et SORSA, T., 1998. Tetracyclines Inhibit Connective Tissue Breakdown by Multiple Non-Antimicrobial Mechanisms. *Advances in Dental Research*. novembre 1998. Vol. 12, n° 1, pp. 12-26. DOI 10.1177/08959374980120010501.

GOVERS, M J A P, GANNON, N J, DUNSHEA, F R, GIBSON, P R et MUIR, J G, 1999. Wheat bran affects the site of fermentation of resistant starch and luminal indexes related to colon cancer risk: a study in pigs. *Gut*. 1 décembre 1999. Vol. 45, n° 6, pp. 840-847. DOI 10.1136/gut.45.6.840.

GRIFFIN, Michael O., FRICOVSKY, Eduardo, CEBALLOS, Guillermo et VILLARREAL, Francisco, 2010. Tetracyclines: a pleiotropic family of compounds with promising therapeutic properties. Review of the literature. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. septembre 2010. Vol. 299, n° 3, pp. C539-C548. DOI 10.1152/ajpcell.00047.2010.

GUILLOTEAU, Paul, ZABIELSKI, Romuald, HAMMON, Harald M. et METGES, Cornelia C., 2010. Nutritional programming of gastrointestinal tract development. Is the pig a good model for man? *Nutrition Research Reviews*. juin 2010. Vol. 23, n° 1, pp. 4-22. DOI 10.1017/S0954422410000077.

HAENEN, Daniëlle, ZHANG, Jing, SOUZA DA SILVA, Carol, BOSCH, Guido, VAN DER MEER, Ingrid M., VAN ARKEL, Jeroen, VAN DEN BORNE, Joost J. G. C., PÉREZ GUTIÉRREZ, Odette, SMIDT, Hauke, KEMP, Bas, MÜLLER, Michael et HOOIVELD, Guido J. E. J., 2013. A Diet High in Resistant Starch Modulates Microbiota Composition, SCFA Concentrations, and Gene Expression in Pig Intestine. *The Journal of Nutrition*. 1 mars 2013. Vol. 143, n° 3, pp. 274-283. DOI 10.3945/jn.112.169672.

HEINRITZ, Sonja N., MOSENTHIN, Rainer et WEISS, Eva, 2013a. Use of pigs as a potential model for research into dietary modulation of the human gut microbiota. *Nutrition Research Reviews*. décembre 2013. Vol. 26, n° 2, pp. 191-209. DOI 10.1017/S0954422413000152.

HEINRITZ, Sonja N., MOSENTHIN, Rainer et WEISS, Eva, 2013b. Use of pigs as a potential model for research into dietary modulation of the human gut microbiota. *Nutrition Research Reviews*. décembre 2013. Vol. 26, n° 2, pp. 191-209. DOI 10.1017/S0954422413000152.

HENDRIKS, Wouter H., VAN BAAL, Jürgen et BOSCH, Guido, 2012. Ileal and faecal protein digestibility measurement in humans and other non-ruminants - a comparative species view. *The British Journal of Nutrition*. août 2012. Vol. 108 Suppl 2, pp. S247-257. DOI 10.1017/S0007114512002395.

HILTUNEN, Teppo, VIRTÄ, Marko et LAINE, Anna-Liisa, 2017. Antibiotic resistance in the wild: an evolutionary perspective. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 19 janvier 2017. Vol. 372, n° 1712, pp. 20160039. DOI 10.1098/rstb.2016.0039.

HORNSEY, Michael, ELLINGTON, Matthew J, DOUMITH, Michel, THOMAS, Claire P, GORDON, Nicola C, WAREHAM, David W, QUINN, John, LOLANS, Karen, LIVERMORE, David M et WOODFORD, Neil, 2010. AdeABC-mediated efflux and tigecycline MICs for epidemic clones of *Acinetobacter baumannii*. . 2010. pp. 6.

HUA, Hui, LI, Minjing, LUO, Ting, YIN, Yancun et JIANG, Yangfu, 2011. Matrix metalloproteinases in tumorigenesis: an evolving paradigm. *Cellular and Molecular Life Sciences*. décembre 2011. Vol. 68, n° 23, pp. 3853-3868. DOI 10.1007/s00018-011-0763-x.

HUANG, Dennis, YU, Brenda, DIEP, John K., SHARMA, Rajnikant, DUDLEY, Michael, MONTEIRO, Jussimara, KAYE, Keith S., POGUE, Jason M., ABBOUD, Cely Saad et RAO, Gauri G., 2017. *In Vitro* Assessment of Combined Polymyxin B and Minocycline Therapy against *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC)-Producing *K. pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. juillet 2017. Vol. 61, n° 7, pp. e00073-17. DOI 10.1128/AAC.00073-17.

IMAOKA, A., SETOYAMA, H., TAKAGI, A., MATSUMOTO, S. et UMESAKI, Y., 2004. Improvement of human faecal flora-associated mouse model for evaluation of the functional foods. *Journal of Applied Microbiology*. avril 2004. Vol. 96, n° 4, pp. 656-663. DOI 10.1111/j.1365-2672.2004.02189.x.

INGERSLEV, Anne Krog, THEIL, Peter Kappel, HEDEMANN, Mette Skou, LÆRKE, Helle Nygaard et BACH KNUDSEN, Knud Erik, 2014. Resistant starch and arabinoxylan augment SCFA absorption, but

affect postprandial glucose and insulin responses differently. *British Journal of Nutrition*. 14 mai 2014. Vol. 111, n° 9, pp. 1564-1576. DOI 10.1017/S0007114513004066.

JONAS, Murray et CUNHA, Burke A., 1982. Minocycline. *Therapeutic Drug Monitoring*. juin 1982. Vol. 4, n° 2, pp. 115-146.

KARKMAN, Antti, JOHNSON, Timothy A., LYRA, Christina, STEDTFELD, Robert D., TAMMINEN, Manu, TIEDJE, James M. et VIRTA, Marko, 2016. High-throughput quantification of antibiotic resistance genes from an urban wastewater treatment plant. TOPP, Edward (éd.), *FEMS Microbiology Ecology*. mars 2016. Vol. 92, n° 3, pp. fiw014. DOI 10.1093/femsec/fiw014.

KIELIAN, Tammy, ESEN, Nilufer, LIU, Shuliang, PHULWANI, Nirmal K., SYED, Mohsin M., PHILLIPS, Napoleon, NISHINA, Koren, CHEUNG, Ambrose L., SCHWARTZMAN, Joseph D. et RUHE, Jorg J., 2007. Minocycline Modulates Neuroinflammation Independently of Its Antimicrobial Activity in Staphylococcus aureus-Induced Brain Abscess. *The American Journal of Pathology*. octobre 2007. Vol. 171, n° 4, pp. 1199-1214. DOI 10.2353/ajpath.2007.070231.

KIM, Hye-Sun et SUH, Yoo-Hun, 2009. Minocycline and neurodegenerative diseases. *Behavioural Brain Research*. janvier 2009. Vol. 196, n° 2, pp. 168-179. DOI 10.1016/j.bbr.2008.09.040.

LAMICHHANE, Santosh, YDE, Christian C., FORSSTEN, Sofia, OUWEHAND, Arthur C., SAARINEN, Markku, JENSEN, Henrik Max, GIBSON, Glenn R., RASTALL, Robert, FAVA, Francesca et BERTRAM, Hanne Christine, 2014. Impact of Dietary Polydextrose Fiber on the Human Gut Metabolome. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 8 octobre 2014. Vol. 62, n° 40, pp. 9944-9951. DOI 10.1021/jf5031218.

LASHINSKY, Jennifer N., HENIG, Oryan, POGUE, Jason M. et KAYE, Keith S., 2017. Minocycline for the Treatment of Multidrug and Extensively Drug-Resistant *A. baumannii*: A Review. *Infectious Diseases and Therapy*. juin 2017. Vol. 6, n° 2, pp. 199-211. DOI 10.1007/s40121-017-0153-2.

LESER, Thomas D., AMENUVOR, Joanna Z., JENSEN, Tim K., LINDECRONA, Rikke H., BOYE, Mette et MÅLLER, Kristian, 2002. Culture-Independent Analysis of Gut Bacteria: the Pig Gastrointestinal Tract Microbiota Revisited. *Applied and Environmental Microbiology*. février 2002. Vol. 68, n° 2, pp. 673-690. DOI 10.1128/AEM.68.2.673-690.2002.

LEWIS, Sue A. et ALTEMEIER, William A., 1976. Correlation of *in vitro* Resistance of Staphylococcus aureus to Tetracycline, Doxycycline, and Minocycline with *in vivo* Use. *Chemotherapy*. 1976. Vol. 22, n° 5, pp. 319-323. DOI 10.1159/000221939.

LOH, Gunnar, EBERHARD, Markus, BRUNNER, Ronald M., HENNIG, Ulf, KUHLA, Siegfried, KLEESSEN, Brigitta et METGES, Cornelia C., 2006. Inulin Alters the Intestinal Microbiota and Short-Chain Fatty Acid Concentrations in Growing Pigs Regardless of Their Basal Diet. *The Journal of Nutrition*. 1 mai 2006. Vol. 136, n° 5, pp. 1198-1202. DOI 10.1093/jn/136.5.1198.

LOKESHWAR, Bal L., 2011. Chemically modified non-antimicrobial tetracyclines are multifunctional drugs against advanced cancers☆. *Pharmacological Research*. février 2011. Vol. 63, n° 2, pp. 146-150. DOI 10.1016/j.phrs.2010.11.003.

LOMOVSKAYA, Olga, 2018. Absence of TetB Identifies Minocycline-Susceptible Isolates of *Acinetobacter baumannii*. . 2018. pp. 13.

MACDONALD, Hugh, KELLY, Robert G., ALLEN, E. Stewart, NOBLE, John F. et KANEGIS, Leon A., 1973. Pharmacokinetic studies on minocycline in man. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. septembre 1973. Vol. 14, n° 5, pp. 852-861. DOI 10.1002/cpt1973145852.

MARTÍNEZ, José L., 2012. Bottlenecks in the Transferability of Antibiotic Resistance from Natural Ecosystems to Human Bacterial Pathogens. *Frontiers in Microbiology* [en ligne]. 2012. Vol. 2. [Consulté le 8 novembre 2022]. DOI 10.3389/fmicb.2011.00265. Disponible à l'adresse : <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2011.00265/abstract>

MARTÍNEZ, José L., BAQUERO, Fernando et ANDERSSON, Dan I., 2007. Predicting antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*. décembre 2007. Vol. 5, n° 12, pp. 958-965. DOI 10.1038/nrmicro1796.

MARTÍNEZ, José L., COQUE, Teresa M. et BAQUERO, Fernando, 2015. What is a resistance gene? Ranking risk in resistomes. *Nature Reviews Microbiology*. février 2015. Vol. 13, n° 2, pp. 116-123. DOI 10.1038/nrmicro3399.

MARTINEZ, Jose Luis, SÁNCHEZ, María Blanca, MARTÍNEZ-SOLANO, Laura, HERNANDEZ, Alvaro, GARMENDIA, Leonor, FAJARDO, Alicia et ALVAREZ-ORTEGA, Carolina, 2009. Functional role of bacterial multidrug efflux pumps in microbial natural ecosystems. *FEMS Microbiology Reviews*. mars 2009. Vol. 33, n° 2, pp. 430-449. DOI 10.1111/j.1574-6976.2008.00157.x.

MCPHERSON, R. L., JI, F., WU, G., BLANTON, J. R. et KIM, S. W., 2004. Growth and compositional changes of fetal tissues in pigs1. *Journal of Animal Science*. 1 septembre 2004. Vol. 82, n° 9, pp. 2534-2540. DOI 10.2527/2004.8292534x.

MELNYK, Anita H., WONG, Alex et KASSEN, Rees, 2015. The fitness costs of antibiotic resistance mutations. *Evolutionary Applications*. mars 2015. Vol. 8, n° 3, pp. 273-283. DOI 10.1111/eva.12196.

MEURENS, François, SUMMERFIELD, Artur, NAUWYNCK, Hans, SAIF, Linda et GERDTS, Volker, 2012. The pig: a model for human infectious diseases. *Trends in Microbiology*. janvier 2012. Vol. 20, n° 1, pp. 50-57. DOI 10.1016/j.tim.2011.11.002.

MIKKELSEN, Lene Lind, BENDIXEN, Christian, JAKOBSEN, Mogens et JENSEN, Bent Borg, 2003. Enumeration of Bifidobacteria in Gastrointestinal Samples from Piglets. *APPL. ENVIRON. MICROBIOL.* 2003. Vol. 69, pp. 5.

- MILLER, E. R. et ULLREY, D.E., 1987. The Pig as a Model for Human Nutrition. . 1987. pp. 22.
- MONTAÑA, S., 2015. Genetic Variability of AdeRS Two-Component System Associated with Tigecycline Resistance in XDR-Acinetobacter baumannii Isolates. . 2015. pp. 7.
- NGUYEN, Fabian, STAROSTA, Agata L., ARENZ, Stefan, SOHMEN, Daniel, DÖNHÖFER, Alexandra et WILSON, Daniel N., 2014. Tetracycline antibiotics and resistance mechanisms. *Biological Chemistry*. 1 mai 2014. Vol. 395, n° 5, pp. 559-575. DOI 10.1515/hsz-2013-0292.
- OCHMAN, Howard, LAWRENCE, Jeffrey G et GROISMAN, Eduardo A, 2000. Lateral gene transfer and the nature of bacterial innovation. . 2000. Vol. 405, pp. 6.
- OLI, M. W., PETSCHOW, B. W. et BUDDINGTON, R. K., 1998. Evaluation of Fructooligosaccharide Supplementation of Oral Electrolyte Solutions for Treatment of Diarrhea. *Digestive Diseases and Sciences*. 1998. Vol. 43, n° 1, pp. 138-147. DOI 10.1023/A:1018892524790.
- PÁCHA, Jiří, 2000. Development of Intestinal Transport Function in Mammals. *Physiological Reviews*. 10 janvier 2000. Vol. 80, n° 4, pp. 1633-1667. DOI 10.1152/physrev.2000.80.4.1633.
- PANG, Xiaoyan, HUA, Xiuguo, YANG, Qian, DING, Dezhong, CHE, Chuanyan, CUI, Li, JIA, Wei, BUCHELI, Peter et ZHAO, Liping, 2007. Inter-species transplantation of gut microbiota from human to pigs. *The ISME Journal*. juin 2007. Vol. 1, n° 2, pp. 156-162. DOI 10.1038/ismej.2007.23.
- PAULANDER, Wilhelm, MAISNIER-PATIN, Sophie et ANDERSSON, Dan I., 2007. Multiple mechanisms to ameliorate the fitness burden of mupirocin resistance in Salmonella typhimurium. *Molecular Microbiology*. mai 2007. Vol. 64, n° 4, pp. 1038-1048. DOI 10.1111/j.1365-2958.2007.05713.x.
- PETER A. LIND et ET AL., 2010. Compensatory gene amplification restores fitnesses after inter-species gene. . 2010. N° 75, pp. 1078-1089.
- PETKEVIČIUS, S., THOMSEN, L. E., BACH KNUDSEN, K. E., MURRELL, K. D., ROEPSTORFF, A. et BOES, J., 2007. The effect of inulin on new and on patent infections of *Trichuris suis* in growing pigs. *Parasitology*. janvier 2007. Vol. 134, n° 1, pp. 121-127. DOI 10.1017/S0031182006000977.
- PHILIPPOT, Laurent, ANDERSSON, Siv G. E., BATTIN, Tom J., PROSSER, James I., SCHIMEL, Joshua P., WHITMAN, William B. et HALLIN, Sara, 2010. The ecological coherence of high bacterial taxonomic ranks. *Nature Reviews Microbiology*. juillet 2010. Vol. 8, n° 7, pp. 523-529. DOI 10.1038/nrmicro2367.
- POIREL, Laurent, RODRIGUEZ-MARTINEZ, Jose-Manuel, MAMMERI, Hedi, LIARD, Alain et NORDMANN, Patrice, 2005. Origin of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Determinant QnrA. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. août 2005. Vol. 49, n° 8, pp. 3523-3525. DOI 10.1128/AAC.49.8.3523-3525.2005.
- POND, WG et MERSMANN, HJ, 2001. *Biology of the Domestic Pig*. Ithaca, NY.

POURNARAS, Spyros, KOUMAKI, Vasiliki, GENNIMATA, Vasiliki, KOUSKOUNI, Evangelia et TSAKRIS, Athanassios, 2015. In Vitro Activity of Tigecycline Against *Acinetobacter baumannii*: Global Epidemiology and Resistance Mechanisms. DONELLI, Gianfranco (éd.), *Advances in Microbiology, Infectious Diseases and Public Health*. 2015. Vol. 897, pp. 1-14. DOI 10.1007/5584_2015_5001.

RAIBAUD, P, DUCLUZEAU, R, DUBOS, F, HUDAULT, S, BEWA, H et MULLER, M C, 1980. Implantation of bacteria from the digestive tract of man and various animals into gnotobiotic mice. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 novembre 1980. Vol. 33, n° 11, pp. 2440-2447. DOI 10.1093/ajcn/33.11.2440.

RASTALL, Robert A. et GIBSON, Glenn R., 2015. Recent developments in prebiotics to selectively impact beneficial microbes and promote intestinal health. *Current Opinion in Biotechnology*. avril 2015. Vol. 32, pp. 42-46. DOI 10.1016/j.copbio.2014.11.002.

SAKATA, Shinji, TONOOKA, Toshiki, ISHIZEKI, Shinobu, TAKADA, Masaaki, SAKAMOTO, Mitsuo, FUKUYAMA, Masafumi et BENNO, Yoshimi, 2005. Culture-independent analysis of fecal microbiota in infants, with special reference to *Bifidobacterium* species. *FEMS Microbiology Letters*. février 2005. Vol. 243, n° 2, pp. 417-423. DOI 10.1016/j.femsle.2005.01.002.

SANGILD, P. T., THYMANN, T., SCHMIDT, M., STOLL, B., BURRIN, D. G. et BUDDINGTON, R. K., 2013. Invited Review: The preterm pig as a model in pediatric gastroenterology. *Journal of Animal Science*. 1 octobre 2013. Vol. 91, n° 10, pp. 4713-4729. DOI 10.2527/jas.2013-6359.

SANGILD, Per T., 2006. Gut Responses to Enteral Nutrition in Preterm Infants and Animals. *Experimental Biology and Medicine*. décembre 2006. Vol. 231, n° 11, pp. 1695-1711. DOI 10.1177/153537020623101106.

SANGILD, Per T, SCHMIDT, Mette, ELNIF, Jan, BJÖRNVAD, Charlotte R, WESTRÖM, Björn R et BUDDINGTON, Randal K, 2002. Prenatal Development of Gastrointestinal Function in the Pig and the Effects of Fetal Esophageal Obstruction. *Pediatric Research*. septembre 2002. Vol. 52, n° 3, pp. 416-424. DOI 10.1203/00006450-200209000-00019.

SAPADIN, Allen N. et FLEISCHMAJER, Raul, 2006. Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications. *Journal of the American Academy of Dermatology*. février 2006. Vol. 54, n° 2, pp. 258-265. DOI 10.1016/j.jaad.2005.10.004.

SCIASCIA, Q., DAŞ, G. et METGES, C. C., 2016a. REVIEW: The pig as a model for humans: Effects of nutritional factors on intestinal function and health1. *Journal of Animal Science*. 1 septembre 2016. Vol. 94, n° suppl_3, pp. 441-452. DOI 10.2527/jas.2015-9788.

SCIASCIA, Q., DAŞ, G. et METGES, C. C., 2016b. REVIEW: The pig as a model for humans: Effects of nutritional factors on intestinal function and health1. *Journal of Animal Science*. 1 septembre 2016. Vol. 94, n° suppl_3, pp. 441-452. DOI 10.2527/jas.2015-9788.

SGHIR, Abdelghani, GRAMET, Genevieve, SUAU, Antonia, ROCHET, Violaine, POCHART, Philippe et DORE, Joel, 2000. Quantification of Bacterial Groups within Human Fecal Flora by Oligonucleotide Probe Hybridization. *Applied and Environmental Microbiology*. 1 mai 2000. Vol. 66, n° 5, pp. 2263-2266. DOI 10.1128/AEM.66.5.2263-2266.2000.

SIMPSON, P. J., STANTON, C., FITZGERALD, G. F. et ROSS, R. P., 2003. Genomic Diversity and Relatedness of Bifidobacteria Isolated from a Porcine Cecum. *Journal of Bacteriology*. 15 avril 2003. Vol. 185, n° 8, pp. 2571-2581. DOI 10.1128/JB.185.8.2571-2581.2003.

SKLENAR, I., SPRING, P. et DETTLI, L., 1977. One-dose and multiple-dose kinetics of minocycline in patients with renal disease. *Agents and Actions*. septembre 1977. Vol. 7, n° 3, pp. 369-377. DOI 10.1007/BF01969570.

SOORY, M., 2008. A Role for Non-Antimicrobial Actions of Tetracyclines in Combating Oxidative Stress in Periodontal and Metabolic Diseases: A Literature Review. *The Open Dentistry Journal*. 22 janvier 2008. Vol. 2, n° 1, pp. 5-12. DOI 10.2174/1874210600802010005.

STOKES, Hatch W. et GILLINGS, Michael R., 2011. Gene flow, mobile genetic elements and the recruitment of antibiotic resistance genes into Gram-negative pathogens. *FEMS Microbiology Reviews*. septembre 2011. Vol. 35, n° 5, pp. 790-819. DOI 10.1111/j.1574-6976.2011.00273.x.

SWINDLE, M. M., MAKIN, A., HERRON, A. J., CLUBB, F. J. et FRAZIER, K. S., 2012. Swine as Models in Biomedical Research and Toxicology Testing. *Veterinary Pathology*. mars 2012. Vol. 49, n° 2, pp. 344-356. DOI 10.1177/0300985811402846.

TRUTY, Mark J. et SMOOT, Rory L., 2008. Animal Models in Pancreatic Surgery: A Plea for Pork. *Pancreatology*. octobre 2008. Vol. 8, n° 6, pp. 546-550. DOI 10.1159/000160214.

WANG, M. et DONOVAN, S. M., 2015. Human Microbiota-Associated Swine: Current Progress and Future Opportunities. *ILAR Journal*. 19 mai 2015. Vol. 56, n° 1, pp. 63-73. DOI 10.1093/ilar/ilv006.

WISTRAND-YUEN, P., OLSSON, A., SKARP, K.-P., FRIBERG, L.E., NIELSEN, E.I., LAGERBÄCK, P. et TÄNGDÉN, T., 2020. Evaluation of polymyxin B in combination with 13 other antibiotics against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in time-lapse microscopy and time-kill experiments. *Clinical Microbiology and Infection*. septembre 2020. Vol. 26, n° 9, pp. 1214-1221. DOI 10.1016/j.cmi.2020.03.007.

YRJÄNHEIKKI, Juha, KEINÄNEN, Riitta, PELLIKKA, Milla, HÖKFELT, Tomas et KOISTINAHO, Jari, 1998. Tetracyclines inhibit microglial activation and are neuroprotective in global brain ischemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 22 décembre 1998. Vol. 95, n° 26, pp. 15769-15774. DOI 10.1073/pnas.95.26.15769.

YRJÄNHEIKKI, Juha, TIKKA, Tiina, KEINÄNEN, Riitta, GOLDSTEINS, Gundars, CHAN, Pak H. et KOISTINAHO, Jari, 1999. A tetracycline derivative, minocycline, reduces inflammation and protects against focal cerebral ischemia with a wide therapeutic window. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 9 novembre 1999. Vol. 96, n° 23, pp. 13496-13500. DOI 10.1073/pnas.96.23.13496.

ZABIELSKI, R., GAJEWSKI, Z., VALVERDE PIEDRA, J.L., LAUBITZ, D., WILCZAK, J., BAŁASIŃSKA, B. et KULASEK, G., 2007. The perinatal development of the gastrointestinal tract in piglets can be modified by supplementation of sow diet with bioactive substances. *Livestock Science*. mai 2007. Vol. 109, n° 1-3, pp. 34-37. DOI 10.1016/j.livsci.2007.01.037.

ZABIELSKI, R., LESNIEWSKA, V. et GUILLOTEAU, P., 1997. Collection of pancreatic juice in experimental animals: mini-review of materials and methods. *Reproduction Nutrition Development*. 1997. Vol. 37, n° 4, pp. 385-399. DOI 10.1051/rnd:19970401.

ZEMKE, Daniel et MAJID, Arshad, 2004. The Potential of Minocycline for Neuroprotection in Human Neurologic Disease: *Clinical Neuropharmacology*. novembre 2004. Vol. 27, n° 6, pp. 293-298. DOI 10.1097/01.wnf.0000150867.98887.3e.

ZHANG, Ye, GU, April Z., HE, Miao, LI, Dan et CHEN, Jianmin, 2017. Subinhibitory Concentrations of Disinfectants Promote the Horizontal Transfer of Multidrug Resistance Genes within and across Genera. *Environmental Science & Technology*. 3 janvier 2017. Vol. 51, n° 1, pp. 570-580. DOI 10.1021/acs.est.6b03132.

ZHAO, Chenyan, WISTRAND-YUEN, Pikkei, LAGERBÄCK, Pernilla, TÄNGDÉN, Thomas, NIELSEN, Elisabet I. et FRIBERG, Lena E., 2020. Combination of polymyxin B and minocycline against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: interaction quantified by pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling from in vitro data. *International Journal of Antimicrobial Agents*. juin 2020. Vol. 55, n° 6, pp. 105941. DOI 10.1016/j.ijantimicag.2020.105941.

Annexes

Annexe 1 : Organisation des différents prélèvements de sangs (rouge), de fèces (vert), et d'administration de minocycline (bleu) pour le 2^{ème} lot de porcs (T5 à T8, LD5 à LD8, HD5 à HD8), réalisés en juin 2020.

Date	Jour	Porc T5	Porc T6	Porc T7	Porc T8	Porc LD5	Porc LD6	Porc LD7	Porc LD8	Porc HD5	Porc HD6	Porc HD7	Porc HD8			
Me 17/06	J-10	Arrivée 12 porcs												12:00		
Ve 19/06	J-6	Examen clinique d'entrée												10:00-11:00		
Ma 23/06	J-5	Fèces												08:00-09:00		
Je 25/06	J-2	Examen clinique avant expé + pesée + allotement selon les résultats fèces												09:00-11:00		
Sa 27/06	J-1	Fèces												08:00-09:00		
Di 28/06	J0	Pose cathéters veineux centraux + T0 plasma												07:30-12:30		
Lu 29/06	J1	Préparation solutions administration minocycline												07:15-08:15		
		08:00	08:05	08:10	08:15	08:20	08:25	08:30	08:35	08:40	08:45	08:50	08:55	08:55	Fèces	
						08:30	08:35	08:40	08:45	08:50	08:55	09:00	09:05	09:10	ATB T1	
						08:35	08:40	08:45	08:50	08:55	09:00	09:05	09:10	09:15	T1+5'	
						08:50	08:55	09:00	09:05	09:10	09:15	09:20	09:25	09:30	T1+20'	
						09:30	09:35	09:40	09:45	09:50	09:55	10:00	10:05	10:10	T1+1h	
						11:00	11:05	11:10	11:15	11:20	11:25	11:30	11:35	11:40	T1+2h30	
						12:30	12:35	12:40	12:45	12:50	12:55	13:00	13:05	13:10	T1+4h	
						14:30	14:35	14:40	14:45	14:50	14:55	15:00	15:05	15:10	T1+6h	
						16:30	16:35	16:40	16:45	16:50	16:55	17:00	17:05	17:10	T1+8h	
				18:30	18:35	18:40	18:45	18:50	18:55	19:00	19:05	19:10	19:15	T1+10h		
Ma 30/06	J2	Préparation solutions administration minocycline												07:00-08:00		
		08:00	08:05	08:10	08:15	08:20	08:25	08:30	08:35	08:40	08:45	08:50	08:55	08:55	Fèces	
						08:00	08:05	08:10	08:15	08:20	08:25	08:30	08:35	08:40	T1+23h30	
				08:30	08:35	08:40	08:45	08:50	08:55	09:00	09:05	09:10	09:15	ATB T2		
Me 01/07	J3	Préparation solutions administration minocycline												07:00-08:00		
		08:00	08:05	08:10	08:15	08:20	08:25	08:30	08:35	08:40	08:45	08:50	08:55	08:55	Fèces	
						08:00	08:05	08:10	08:15	08:20	08:25	08:30	08:35	08:40	T2+23h30	
				08:30	08:35	08:40	08:45	08:50	08:55	09:00	09:05	09:10	09:15	ATB T3		
Je 02/07	J4	Préparation solutions administration minocycline												07:00-08:00		
		08:00	08:05	08:10	08:15	08:20	08:25	08:30	08:35	08:40	08:45	08:50	08:55	08:55	Fèces	
						08:00	08:05	08:10	08:15	08:20	08:25	08:30	08:35	08:40	T3+23h30	
				08:30	08:35	08:40	08:45	08:50	08:55	09:00	09:05	09:10	09:15	ATB T4		
Ve 03/07	J5	Préparation solutions administration minocycline												07:00-08:00		
		08:00	08:05	08:10	08:15	08:20	08:25	08:30	08:35	08:40	08:45	08:50	08:55	08:55	Fèces	
						08:00	08:05	08:10	08:15	08:20	08:25	08:30	08:35	08:40	T4+23h30	
						08:30	08:35	08:40	08:45	08:50	08:55	09:00	09:05	09:10	09:15	ATB T5
						08:35	08:40	08:45	08:50	08:55	09:00	09:05	09:10	09:15	T5+5'	
						08:50	08:55	09:00	09:05	09:10	09:15	09:20	09:25	09:30	T5+20'	
						09:30	09:35	09:40	09:45	09:50	09:55	10:00	10:05	10:10	T5+1h	
						11:00	11:05	11:10	11:15	11:20	11:25	11:30	11:35	11:40	T5+2h30	
						12:30	12:35	12:40	12:45	12:50	12:55	13:00	13:05	13:10	T5+4h	
						14:30	14:35	14:40	14:45	14:50	14:55	15:00	15:05	15:10	T5+6h	
				16:30	16:35	16:40	16:45	16:50	16:55	17:00	17:05	17:10	T5+8h			
				18:30	18:35	18:40	18:45	18:50	18:55	19:00	19:05	19:10	19:15	T5+10h		
Sa 04/07	J6	08:00	08:05	08:10	08:15	08:20	08:25	08:30	08:35	08:40	08:45	08:50	08:55	08:55	Fèces	
Di 05/07	J7	08:00	08:05	08:10	08:15	08:20	08:25	08:30	08:35	08:40	08:45	08:50	08:55	08:55	Fèces	
Lu 06/07	J8	08:00	08:05	08:10	08:15	08:20	08:25	08:30	08:35	08:40	08:45	08:50	08:55	08:55	Fèces	
Me 08/07	J10	08:00	08:05	08:10	08:15	08:20	08:25	08:30	08:35	08:40	08:45	08:50	08:55	08:55	Fèces	
Ve 10/07	J12	08:00	08:05	08:10	08:15	08:20	08:25	08:30	08:35	08:40	08:45	08:50	08:55	08:55	Fèces	
Lu 13/07	J15	08:00	08:05	08:10	08:15	08:20	08:25	08:30	08:35	08:40	08:45	08:50	08:55	08:55	Fèces	
Je 16/07	J18	08:00	08:05	08:10	08:15	08:20	08:25	08:30	08:35	08:40	08:45	08:50	08:55	08:55	Fèces	

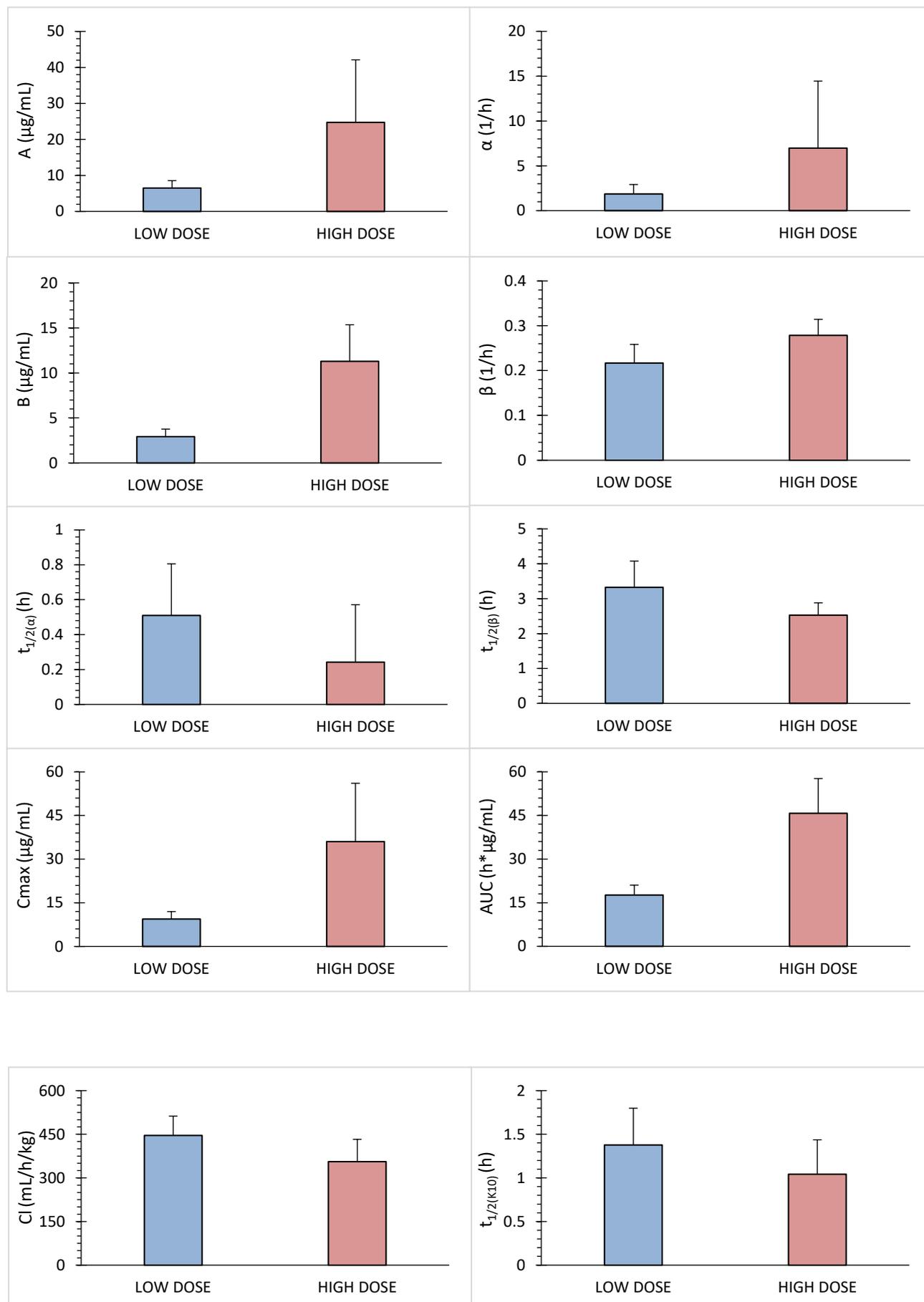
Annexe 2 : données pharmacocinétiques moyennes, avec écart-type, avec ou sans exclusion. Tableau final regroupant tous les paramètres pharmacocinétiques calculés, avec écart-type, et avec exclusions.

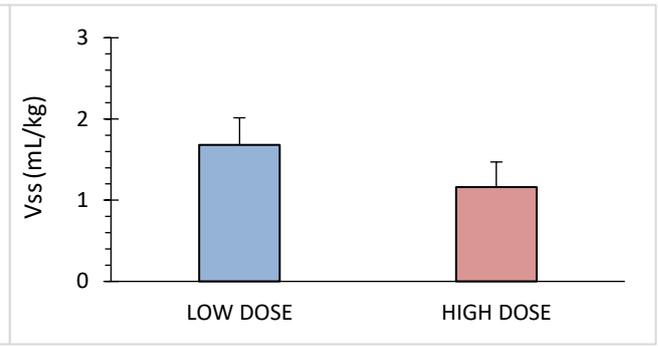
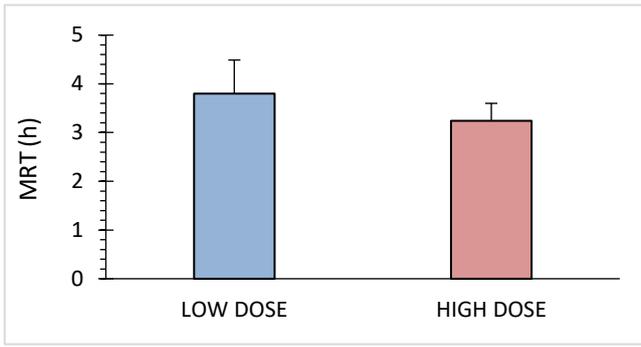
	Id	Day	A	α	B	β	$t_{1/2(\alpha)}$	$t_{1/2(\beta)}$	$t_{1/2(K10)}$	Cmax	AUC	Cl	MRT	Vss
			ug/mL	1/hr	ug/mL	1/hr	hr	hr	hr	ug/mL	hr*ug/mL	mL/hr/kg	hr	mL/kg
Moyenne	Low dose	1	4,97	1,83	2,69	0,20	0,53	3,67	2,02	7,66	17,06	505,09	4,55	2431,21
ET			3,62	1,08	0,92	0,04	0,33	0,81	1,19	4,31	5,19	154,94	1,46	1501,63
Moyenne avec exclusions			6,42	1,66	3,03	0,21	0,58	3,29	1,48	9,44	18,76	438,39	3,81	1652,80
ET avec exclusions			2,87	1,08	0,79	0,03	0,35	0,48	0,50	3,28	4,70	86,40	0,52	327,99
Moyenne	Low dose	2	5,92	1,81	2,54	0,19	0,67	60,38	15,39	8,45	54,80	398,62	84,98	3317,64
ET			2,14	1,17	1,20	0,09	0,67	161,29	39,89	3,24	107,88	158,94	229,63	4574,23
Moyenne avec exclusions			6,55	2,02	2,83	0,22	0,45	3,35	1,29	9,38	16,66	452,37	3,79	1704,77
ET avec exclusions			1,27	1,09	0,94	0,05	0,25	0,97	0,36	2,05	1,53	50,07	0,85	362,68
Moyenne	High dose	1	15,92	7,44	7,75	0,19	0,76	67,79	9,06	23,68	114,00	370,99	91,90	4048,79
ET			17,34	8,12	6,02	0,12	1,24	177,40	20,93	21,60	206,76	161,45	247,21	6067,67
Moyenne avec exclusions			32,08	12,32	13,34	0,30	0,10	2,33	0,82	45,42	47,99	370,85	3,13	1152,13
ET avec exclusions			20,33	11,96	5,07	0,03	0,06	0,19	0,35	21,81	18,96	120,71	0,22	367,87
Moyenne	High dose	2	17,11	4,09	8,83	0,23	0,64	70,24	8,95	25,94	87,31	316,00	96,68	4545,62
ET			15,69	2,78	4,53	0,10	1,05	191,10	21,84	19,39	124,15	124,22	263,80	9371,67
Moyenne avec exclusions			21,07	4,30	10,27	0,27	0,32	2,63	1,15	31,34	44,60	348,42	3,30	1165,60
ET avec exclusions			16,39	2,54	3,51	0,04	0,39	0,38	0,39	19,37	8,94	57,84	0,42	314,23
Moyenne	Low dose	1 et 2	5,44	1,82	2,61	0,19	0,60	32,02	8,71	8,06	35,93	451,86	44,76	2874,43
ET			2,92	1,09	1,04	0,07	0,51	114,01	28,12	3,71	76,31	161,29	162,27	3320,57
Min			0,17	0,31	0,48	0,00	0,18	2,63	0,90	1,95	9,87	22,36	3,13	1289,40
Max			11,69	3,81	4,05	0,26	2,22	459,55	114,12	15,32	321,78	814,61	653,27	14607,74
Moyenne avec exclusions			6,49	1,86	2,92	0,22	0,51	3,33	1,38	9,41	17,63	445,92	3,80	1680,78
ET avec exclusions			2,06	1,05	0,84	0,04	0,30	0,75	0,42	2,56	3,40	66,46	0,69	333,65
Min avec exclusions			3,54	0,61	1,50	0,13	0,18	2,63	0,90	5,81	13,97	313,49	3,13	1289,40
Max avec exclusions			11,69	3,81	4,05	0,26	1,13	5,27	2,09	15,32	26,76	561,20	5,56	2462,73
Moyenne	High dose	1 et 2	16,52	5,76	8,29	0,21	0,70	69,01	9,00	24,81	100,66	343,49	94,29	4297,20
ET			15,98	6,11	5,18	0,11	1,11	178,13	20,66	19,87	165,33	142,03	246,98	7631,08
Min			3,39	0,22	0,23	0,00	0,03	2,10	0,42	4,34	31,67	26,91	2,75	673,71
Max			54,83	26,10	18,61	0,33	3,10	543,18	62,98	69,53	624,85	516,60	749,54	27726,29
Moyenne avec exclusions			24,74	6,98	11,29	0,28	0,24	2,53	1,04	36,03	45,73	355,90	3,24	1161,11
ET avec exclusions			17,36	7,47	4,06	0,04	0,33	0,35	0,39	20,07	11,95	76,55	0,36	309,17
Min avec exclusions			11,04	0,63	5,70	0,22	0,03	2,10	0,42	16,74	33,33	241,14	2,75	673,71
Max avec exclusions			54,83	26,10	18,61	0,33	1,10	3,11	1,78	69,53	69,40	479,89	4,04	1641,18

Avec exclusions - Première et dernière cinétiques ensemble													
	Dose	A	α	B	β	$t_{1/2(\alpha)}$	$t_{1/2(\beta)}$	$t_{1/2(K10)}$	Cmax	AUC	Cl	MRT	Vss
		ug/mL	1/hr	ug/mL	1/hr	hr	hr	hr	ug/mL	hr*ug/mL	mL/hr/kg	hr	L/kg
MOY	LOW	6,49	1,86	2,92	0,22	0,51	3,33	1,38	9,41	17,63	445,92	3,80	1,68
ET	DOSE	2,06	1,05	0,84	0,04	0,30	0,75	0,42	2,56	3,40	66,46	0,69	0,33
MOY	HIGH	24,74	6,98	11,29	0,28	0,24	2,53	1,04	36,03	45,73	355,90	3,24	1,16
ET	DOSE	17,36	7,47	4,06	0,04	0,33	0,35	0,39	20,07	11,95	76,55	0,36	0,31

- A concentration de distribution extrapolée au temps 0
- α constante de distribution du médicament
- B concentration d'élimination extrapolée au temps 0
- β constante globale d'élimination du médicament à partir de la totalité de l'organisme
- K10 constante de vitesse d'élimination du médicament à partir du compartiment central
- $t_{1/2(\alpha)}$ demi-vie de distribution
- $t_{1/2(\beta)}$ demi-vie d'élimination plasmatique
- MRT temps moyen de résidence de la molécule dans le compartiment
- Vss Volume de distribution

Annexe 3 : données graphiques des moyennes avec exclusion des cinétiques erronées





Annexe 4 : données individuelles de dénombrement d'entérobactéries totales, résistantes à la minocycline, résistantes cefotaxime.

Limite de détection du dosage microbiologique : 20 CFU/g de fèces. Tous les nombre en gras représentent des échantillons non quantifiés : proches de la LOD (réplicat < et > LOD, remplacé par $\log(10)=1$ et pour ceux en dessous de la LOD, remplacé par $\log(0.2)=-0.7$).

Entérobactéries totales LOG(CFU/g fèces)													
	J-1	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J10	J12	J15	J18
T1	5.94	6.43	5.67	6.39	6.19	5.20	4.87	4.58	6.64	7.19	6.64	6.05	
T2	2.82	5.43	4.10	3.82	4.10	5.45	4.87	4.60	5.12	4.65	5.12	4.38	
T3	5.24	5.78	6.70	5.60	4.30	4.29	3.27	4.30	5.37	4.87	5.52	5.89	5.23
T4	7.03	6.51	7.60	6.67	6.40	6.89	6.04	4.60	5.46	5.67	6.50	6.08	5.82
LD1	5.08	6.92	7.78	4.05	4.52	5.73	3.94	4.30	6.12	3.78	4.90	3.27	3.71
LD2	6.29	6.30	4.67	5.87	4.78	4.78	4.17	4.45	5.61	5.61	3.78	4.51	3.52
LD3	6.00	7.73	5.97	5.94	6.82	5.46	5.49	4.30	4.78	5.59	6.00	5.71	6.44
LD4	4.82	6.48	6.05	4.70	4.51	3.82	4.05	3.32	3.77	3.91	3.66	6.17	4.90
HD1	6.10	7.43	5.80	5.78	4.19	3.87	3.67	2.74	3.67	5.46	5.17	4.88	4.10
HD2	5.15	5.52	5.60	5.30	4.74	4.62	6.05	5.61	5.92	5.67	6.17	5.52	5.36
HD3	6.17	7.00	6.61	5.36	4.56	4.60	5.32	6.08	6.82	6.31	5.33	5.33	4.67
HD4	5.19	7.93	4.82	5.46	4.43	5.43	4.81	5.11	5.04	5.52	6.00	5.47	6.17
Moyenne	5.26	6.04	6.02	5.62	5.25	5.46	4.76	4.52	5.65	5.59	5.95	5.60	5.53
ET	1.78	0.52	1.50	1.28	1.21	1.08	1.14	0.15	0.68	1.15	0.74	0.82	0.42
Moyenne	5.55	6.86	6.12	5.14	5.16	4.95	4.41	4.09	5.07	4.72	4.59	4.92	4.64
ET	0.71	0.64	1.28	0.92	1.12	0.85	0.72	0.52	1.03	1.01	1.10	1.30	1.35
Moyenne	5.65	6.97	5.71	5.47	4.48	4.63	4.96	4.88	5.36	5.74	5.67	5.30	5.07
ET	0.56	1.04	0.73	0.21	0.23	0.64	1.00	1.48	1.34	0.39	0.49	0.29	0.89

Entérobactéries Mino R modifié* LOG(CFU/g fèces)													
	J-1	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J10	J12	J15	J18
T1	3.45	3.14	1.95	3.40	3.15	-0.70	-0.70	2.60	2.40	2.58	2.00	2.48	#NOMBRE!
T2	-0.70	1.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	1.48	-0.70	1.85	2.30	2.11	#NOMBRE!
T3	-0.70	3.43	3.34	2.57	2.57	1.78	-0.70	3.24	4.02	2.18	3.08	2.76	1.30
T4	2.65	3.79	4.18	3.63	2.98	2.78	3.10	3.34	3.61	4.15	4.02	3.92	3.50
LD1	-0.70	2.70	5.49	2.65	2.78	3.39	1.00	1.60	3.15	1.00	2.00	1.70	1.70
LD2	1.60	2.93	1.00	1.30	1.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	1.00	1.00	-0.70
LD3	2.26	2.00	2.95	1.78	1.85	3.04	3.26	1.70	-0.70	2.99	3.70	2.33	3.11
LD4	1.00	4.02	3.77	1.00	1.78	2.72	-0.70	-0.70	-0.70	1.00	1.00	-0.70	2.43
HD1	3.29	5.05	4.30	4.13	2.49	2.00	1.30	-0.70	2.30	4.16	3.67	2.84	1.00
HD2	1.00	1.60	2.38	3.04	2.28	1.78	3.61	5.08	3.03	4.18	4.30	5.67	3.35
HD3	1.70	2.81	4.30	3.67	2.60	2.87	1.90	3.82	3.88	4.44	3.47	-0.70	-0.70
HD4	3.36	3.47	2.34	3.54	4.09	3.14	3.25	3.35	3.60	3.94	3.37	2.46	-0.70
Moyenne	1.18	3.01	2.19	2.22	2.00	0.79	0.25	2.67	2.33	2.69	2.85	2.82	2.40
ET	2.19	0.92	2.13	2.00	1.82	1.77	1.90	0.86	2.13	1.02	0.90	0.78	1.56
Moyenne	1.04	2.91	3.30	1.68	2.03	2.11	0.71	0.48	0.26	1.07	1.50	1.08	1.64
ET	1.27	0.84	1.86	0.72	0.51	1.89	1.87	1.36	1.93	1.51	1.84	1.31	1.66
Moyenne	2.34	3.24	3.33	3.60	2.86	2.45	2.52	2.89	3.20	4.18	3.70	2.57	0.74
ET	1.18	1.44	1.12	0.45	0.83	0.66	1.09	2.50	0.70	0.20	0.42	2.61	1.92

Entérobactéries Ctx R modifié* LOG(CFU/g fèces)													
	J-1	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J10	J12	J15	J18
T1	3.71	3.01	3.88	4.11	3.94	4.14	3.72	2.88	-0.70	3.79	3.31	2.78	#NOMBRE!
T2	-0.70	1.78	-0.70	-0.70	-0.70	1.00	-0.70	-0.70	-0.70	1.60	1.70	-0.70	#NOMBRE!
T3	-0.70	1.30	-0.70	-0.70	-0.70	2.20	-0.70	-0.70	1.00	1.85	2.30	5.06	2.30
T4	2.70	1.00	1.30	-0.70	2.15	2.59	-0.70	1.30	1.30	1.70	2.90	1.85	2.62
LD1	3.56	2.78	5.46	-0.70	-0.70	1.60	-0.70	-0.70	3.05	2.51	2.49	2.11	-0.70
LD2	2.52	1.30	-0.70	1.30	1.60	2.87	-0.70	-0.70	1.48	2.74	1.00	3.54	2.60
LD3	2.77	2.73	2.46	1.78	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	3.07	2.67	2.53	3.34	2.56
LD4	-0.70	1.00	2.08	1.30	1.48	1.48	-0.70	-0.70	1.90	-0.70	1.00	3.47	1.00
HD1	3.43	6.34	-0.70	2.91	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	2.23	1.48	2.90	3.31	2.15
HD2	1.70	1.60	-0.70	2.38	-0.70	-0.70	2.32	3.14	2.98	2.40	2.48	2.15	1.60
HD3	3.03	2.97	2.28	2.20	1.30	1.85	1.90	1.70	2.30	3.18	2.66	2.26	-0.70
HD4	1.70	3.20	-0.70	1.00	2.71	2.86	1.00	1.00	2.79	3.00	2.85	2.94	2.94
Moyenne	1.25	1.77	0.94	0.50	1.17	2.48	0.41	0.69	0.23	2.23	2.55	2.25	2.46
ET	2.29	0.88	2.17	2.40	2.28	1.29	2.21	1.73	1.07	1.04	0.70	2.38	0.23
Moyenne	2.04	1.95	2.33	0.92	0.42	1.31	-0.70	-0.70	2.37	1.80	1.76	3.12	1.36
ET	1.88	0.93	2.52	1.10	1.29	1.48	0.00	0.00	0.81	1.67	0.87	0.67	1.56
Moyenne	2.46	3.53	0.05	2.12	0.65	0.83	1.13	1.29	2.57	2.52	2.72	2.66	1.50
ET	0.90	2.00	1.49	0.81	1.66	1.81	1.34	1.60	0.37	0.77	0.19	0.56	1.57

ÉTUDE PHARMACOCINÉTIQUE DE LA MINOCYCLINE CHEZ LE PORC

Mots clés : minocycline, pharmacocinétique, porc, doxycycline, tétracycline, antibiorésistance

Résumé : L'étude expérimentale qui a donné lieu à cette thèse a été réalisée dans l'Unité de Recherche INTHERES sur le site de l'École Vétérinaire dans le cadre du projet Européen CO-ACTION financé par le JPI-AMR. La première partie de la thèse inclut une étude bibliographique décrivant les mécanismes généraux de l'antibiorésistance ainsi que les propriétés de la minocycline. L'anatomie et la physiologie digestives de l'Homme et du porc sont ensuite comparées pour démontrer que le porc est un bon modèle pour l'Homme. La deuxième partie correspond à la présentation des résultats d'expérimentations menées. Des porcs ont reçu des doses de 8 ou 16 mg/kg de minocycline par voie intraveineuse et des prélèvements sanguins répétés ont été réalisés pour doser la minocycline dans le plasma. Les profils des concentrations de minocycline obtenus chez les porcs ont ensuite été analysés par une approche compartimentale. Il a été mis en évidence que les doses de 8 et 16 mg/kg chez le porc permettaient de reproduire l'exposition à la minocycline observée chez des patients humains recevant des doses thérapeutiques. Ces résultats ont montré, qu'en ajustant les doses, le porc peut être un bon modèle pour l'Homme et qu'il est possible d'étudier le développement de résistances dans le microbiote digestif du porc pour faire des prédictions pour la médecine humaine.

Key words : minocycline, pharmacokinetic, pig, doxycycline, tetracycline, antibioresistance

Resume : The experimental study which gave rise to this thesis was carried out in the INTHERES Research Unit on the site of the Veterinary School within the framework of the European project CO-ACTION financed by the JPI-AMR. The first part of the thesis includes a bibliographic study describing the general mechanisms of antibiotic resistance and the properties of minocycline. Then, the digestive anatomy and physiology of humans and pigs are compared to demonstrate that the pig is a good model for humans. The second part corresponds to the presentation of the results of the experiments. Pigs were dosed with 8 or 16 mg/kg of minocycline intravenously and repeated blood samples were taken for the determination of minocycline in plasma. The concentration profiles of minocycline obtained in the pigs were then analyzed by a compartmental approach. It was shown that the 8 and 16 mg/kg doses in pigs were able to reproduce the exposure to minocycline observed in human patients receiving therapeutic doses. These results showed that, by adjusting the doses, the pig can be a good model for humans and that it is possible to study the development of resistance in the pig digestive microbiota to make predictions for human medicine.