



HAL
open science

**Intérêt de l'antibiothérapie collective via l'eau de
boisson dans le traitement et la prévention des
pneumonies des agneaux en atelier d'engraissement :
tests de solubilité et études pharmacocinétiques
impliquant l'association sulfadimethoxine-trimethoprime**

Floriane Laffay

► **To cite this version:**

Floriane Laffay. Intérêt de l'antibiothérapie collective via l'eau de boisson dans le traitement et la prévention des pneumonies des agneaux en atelier d'engraissement : tests de solubilité et études pharmacocinétiques impliquant l'association sulfadimethoxine-trimethoprime. Médecine vétérinaire et santé animale. 2017. dumas-04196942

HAL Id: dumas-04196942

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04196942v1>

Submitted on 5 Sep 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.

INTERET DE L'ANTIBIOTHERAPIE COLLECTIVE VIA L'EAU DE BOISSON DANS LE TRAITEMENT ET LA PREVENTION DES PNEUMONIES DES AGNEAUX EN ATELIER D'ENGRAISSEMENT

TESTS DE SOLUBILITE ET ETUDES PHARMACOCINETIQUES IMPLIQUANT L'ASSOCIATION SULFADIMETHOXINE- TRIMETHOPRIME

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

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

par

LAFFAY, Floriane

Directeur de thèse : Mme Aude FERRAN

JURY

PRESIDENT :
Mme Peggy, GANDIA

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :
Mme Aude FERRAN
M. Fabien CORBIERE

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

Ministère de l'Agriculture de l'Alimentation
ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Directrice : Madame Isabelle CHMITELIN

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. AUTEFAGE André, *Pathologie chirurgicale*
- Mme CLAUW Martine, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. CONCORDET Didier, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. DELVERDIER Maxence, *Anatomie Pathologique*
- M. ENJALBERT Francis, *Alimentation*
- M. FRANC Michel, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. MILON Alain, *Microbiologie moléculaire*
- M. PETIT Claude, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. SCHELCHER François, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1° CLASSE

- M. BERTAGNOLI Stéphane, *Pathologie infectieuse*
- M. BERTHELOT Xavier, *Pathologie de la Reproduction*
- M. BOUSQUET-MELOU Alain, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. BRUGERE Hubert, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, *Pathologie de la Reproduction*
- M. DUCOS Alain, *Zootecnie*
- M. FOUCRAS Gilles, *Pathologie des ruminants*
- Mme GAYRARD-TROY Véronique, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- Mme HAGEN-PICARD, Nicole, *Pathologie de la reproduction*
- M. JACQUIET Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. LEFEBVRE Hervé, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. LIGNEREUX Yves, *Anatomie*
- M. MEYER Gilles, *Pathologie des ruminants*
- M. PICALET Dominique, *Pathologie infectieuse*
- M. SANS Pierre, *Productions animales*
- Mme TRUMEL Catherine, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS 2° CLASSE

- M. BAILLY Jean-Denis, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme BOURGES-ABELLA Nathalie, *Histologie, Anatomie pathologique*
- Mme CADIERGUES Marie-Christine, *Dermatologie Vétérinaire*
- M. GUERRE Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. GUERIN Jean-Luc, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme LACROUX Caroline, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*
- Mme LETRON-RAYMOND Isabelle, *Anatomie pathologique*
- M. MAILLARD Renaud, *Pathologie des Ruminants*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
M **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*
Mme **DANIELS Hélène**, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*
Mme **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
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 (en disponibilité)*
Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
Mme **PRADIER Sophie**, *Médecine interne des équidés*
M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*
Mme **WARET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

Mme **COSTES Laura**, *Hygiène et industrie des aliments*
M. **GAIDE Nicolas**, *Histologie, Anatomie Pathologique*
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*
Mme **SABY-CHABAN Claire**, *Gestion de la santé des troupeaux bovins*

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Peggy GANDIA,

Professeur à l'Université Paul - Sabatier de Toulouse, Faculté de Pharmacie
Qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse.
Hommages respectueux.

A Madame le Docteur Aude FERRAN,

Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse en Physiologie
Pour m'avoir proposé ce sujet qui me passionne tant, pour votre disponibilité, votre
patience, vos conseils avisés et votre encadrement.
Tous mes remerciements.

A Monsieur le Docteur Fabien CORBIERE,

Maître de Conférences de l'Ecole Nationale de Toulouse en Pathologie des ruminants
Pour avoir accepté l'assessorat de cette thèse.
Sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Alain BOUSQUET-MELOU,

Professeur de l'Ecole Nationale de Toulouse en Pharmacologie-Thérapeutique
Pour l'encadrement de cette partie du projet OVIBOOST.
Sincères remerciements.

A Madame le Docteur Béatrice ROQUES,

Ingénieure agronome
UMR 1331 Toxalim INRA/INP, Projet OVIBOOST
Pour avoir contribué à la mise en place du protocole expérimental, au recensement et au
traitement des données de ces études ; ainsi que pour ton aide et tes conseils pour la
représentation et l'interprétation des résultats.
Sincères remerciements.

A Madame le Docteur Marlène LACROIX,

Ingénieure chimiste
UMR 1331 Toxalim INRA/INP, Projet OVIBOOST
Pour avoir réalisé les nombreux dosages plasmatiques du projet.
Sincères remerciements.

A Monsieur Simon TRICOT,

Eleveur responsable de l'atelier d'engraissement d'agneaux du groupe ARTERRIS

Pour son accueil dans l'élevage et pour avoir contribué à la mise en place du matériel et du protocole d'expérimentation.

Sincères remerciements.

A Monsieur Stéphane GAY,

Technicien spécialisé en production ovine du groupe ARTERRIS

Pour avoir contribué aux prélèvements réalisés sur le terrain.

Sincères remerciements.

A Madame Chloé VAYSSIER,

Ingénieur agronome en formation du groupe ARTERRIS

Pour avoir contribué aux prélèvements réalisés sur le terrain et m'avoir fourni des renseignements sur le projet.

Sincères remerciements.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	10
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	12
I. SITUATION ACTUELLE DU RECOURS AUX ANTIBIOTIQUES DANS LES ELEVAGES DE RUMINANTS EN FRANCE ET CAS PARTICULIER DE LA FILIERE OVINE	13
A. Mode d'utilisation.....	13
1. Usage curatif	13
2. Usage métaphylactique	13
3. Usage prophylactique.....	15
B. Consommation des antibiotiques : rapport de l'Anses et études terrain	16
1. Les indicateurs d'utilisation et d'exposition aux antibiotiques.....	16
2. Données globales.....	17
3. Données en fonction des voies d'administration.....	17
4. Consommation et exposition aux antibiotiques critiques.....	18
5. Données en élevage ovin.....	18
C. Une limite majeure : l'antibiorésistance	21
1. Mécanisme et souches résistantes chez les animaux de rente	21
2. La transmission des résistances bactériennes	22
3. Les effets de l'utilisation d'antibiotiques sur la sélection de résistances et facteurs influençant la diffusion de ces résistances	23
4. Problématique en santé humaine et animale	25
D. Mesures de lutte contre l'antibiorésistance	27
1. Plan écoantibio2017 et nouvelles réglementations	27
2. Surveillance de l'utilisation des antibiotiques et des résistances bactériennes ..	29
3. Encadrement vers une utilisation raisonnée des antibiotiques	29
II. PRESENTATION DES DIFFICULTES DE LA FILIERE OVINE FRANCAISE ET DES ATELIERS D'ENGRAISSEMENT D'AGNEAUX ISSUS DU BASSIN DE ROQUEFORT.....	31
A. Organisation de la filière ovine française	31
1. Le cheptel ovin français	31
2. Les systèmes de production.....	32
B. Organisation de la production dans le bassin de Roquefort.....	32
1. L'AOP Roquefort et son cheptel	32
2. La conduite d'élevage en système laitier Roquefort	33
3. Une production organisée.....	34
4. Les ateliers d'engraissement d'agneaux.....	35
C. Une filière confrontée à des difficultés économiques.....	36
1. Des crises sanitaires et économiques	36

2.	Stratégies de dynamique des filières	37
3.	Production française de viande d'agneau	38
4.	Consommation française de viande ovine et échanges	39
5.	Objectifs et résultats technico-économiques des ateliers d'engraissement d'agneaux en bassin de Roquefort	40
D.	Impact des pneumonies infectieuses en atelier d'engraissement d'agneaux	41
1.	Poids des pathologies respiratoires chez les agneaux	41
2.	Les pasteurelloses et la « pneumonie enzootique ».....	41
3.	Les mycoplasmoses et la « pneumonie atypique »	45
4.	Autres agents infectieux responsables de pneumonies chez les agneaux	46
III. TRAITEMENT ET PREVENTION DES PNEUMONIES DES AGNEAUX EN ATELIER D'ENGRAISSEMENT		46
A.	Usage des antibiotiques dans le traitement et la prévention des pneumonies des agneaux.....	46
1.	Critères décisionnels théoriques à prendre en compte pour une antibiothérapie efficace et raisonnée des pneumonies	46
2.	Antibiothérapie des pneumonies des agneaux en pratique.....	60
B.	Autres méthodes de prévention des pasteurelloses en atelier d'engraissement	66
1.	Amélioration des pratiques d'élevage	66
2.	Vaccination.....	66

ETUDES EXPERIMENTALES POUR L'ETABLISSEMENT D'UN NOUVEAU PROTOCOLE D'ANTIBIOTHERAPIE VIA L'EAU DE BOISSON DANS LES ATELIERS D'ENGRAISSEMENT D'AGNEAUX DES GROUPES ARTERRIS ET UNICOR..... 68

I.	UN PROJET VISANT A BOOSTER LES PERFORMANCES TECHNICO-ECONOMIQUES DE LA FILIERE OVINE.....	69
A.	Présentation du projet OVIBOOST	69
B.	Rôles de l'équipe INRA/TOXALIM dans le programme OVIBOOST	70
II.	ETUDES EXPERIMENTALES	71
A.	Etudes comparatives de solubilité dans l'eau en laboratoire	71
1.	Matériel et méthode.....	71
2.	Résultats	73
B.	Estimation des paramètres pharmacocinétiques de la doxycycline, de la sulfadiméthoxine et du triméthoprime en laboratoire	75
1.	Matériel et méthode.....	76
2.	Résultats	78
C.	Etude pharmacocinétique de l'association sulfadiméthoxine – triméthoprime administrée dans l'eau de boisson chez l'agneau en atelier d'engraissement.....	84
1.	Matériel et méthode.....	84
2.	Résultats	86

III. DISCUSSION.....	90
A. Démarche de sélection en laboratoire de l'antibiotique.....	90
1. Comparaison des niveaux de solubilité.....	90
2. Intérêts et limites pharmacocinétiques de la doxycycline.....	90
3. Evaluation de l'influence de l'âge et de la fonction ruminale.....	91
B. Choix de l'association Sulfadiméthoxine-Triméthoprim.....	91
1. Effet sur la consommation d'eau discutable.....	91
2. Limites de la synergie sulfamide-triméthoprim.....	92
3. Des résultats encourageants pour la sulfadiméthoxine.....	93
C. Pistes de réflexion pour les prochaines études.....	93
1. Dose de charge de sulfadiméthoxine.....	93
2. Etude de la sensibilité des souches de pasteurelles locales.....	94
3. Etude pharmacocinétique chez des animaux cliniques et subcliniques.....	95
4. Etudes toxicologiques.....	95
5. Etude d'un protocole d'entretien de l'eau et des systèmes d'abreuvement.....	95
CONCLUSION.....	96
BIBLIOGRAPHIE.....	97
ANNEXES.....	105

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1: Liste non exhaustive des spécialités disponibles en France indiquées dans le traitement des pneumonies infectieuses avec AMM ovin/agneau ou hors AMM.....	105
Annexe 2: Détails des différentes formulations d'antibiotiques utilisées.....	110
Annexe 3: Photographies représentant les résultats de dissolution des molécules testées sous différentes conditions de pH, de dureté de l'eau et de température.....	115
Annexe 4: Tableau des temps de demi-vie plasmatiques des sulfamides, du triméthoprim et de la doxycycline chez les ruminants issus de publications scientifiques.....	119

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Distribution des motifs de traitement antibiotique par les éleveurs en filière ovine	20
Figure 2: Familles antibiotiques utilisées en filière ovins	20
Figure 3 : Délimitation géographique de l'AOP Roquefort	33
Figure 4 : Conduite d'un troupeau de brebis laitières en production Roquefort	34
Figure 5: Tableau de bord de la consommation d'aliments et d'eau dans les ateliers d'engraissement d'agneaux d'UNICOR en fonction des semaines d'engraissement	36
Figure 6 : Cotation nationale des agneaux de boucherie	37
Figure 7: Evolution de la production d'agneaux en France de 1999 à 2015	38
Figure 8 : Bilan de la filière française de viande ovine en 2015	40
Figure 9 : Répartition en France des sérotypes de <i>M.haemolytica</i> et de <i>P.trehalosi</i> isolés sur des ovins présentant des signes cliniques de pasteurelloses	42
Figure 10: Indices PK/PD pour les antibiotiques	51
Figure 11: Programme zootechnique et sanitaire en élevage d'agneaux sevrés	60
Figure 12 : Méthode de préparation des différentes eaux testées pour chaque antibiotique	71
Figure 13: Protocole expérimental mis en place afin d'estimer les paramètres pharmacocinétiques de la doxycycline, de la sulfadiméthoxine et du triméthoprim	77
Figure 14: Evolution au cours du temps des concentrations plasmatiques moyennes en doxycycline après administration par voie orale et intraveineuse	78
Figure 15: Evolution au cours du temps des concentrations plasmatiques moyennes en sulfadiméthoxine après administration par voie orale et intraveineuse	80
Figure 16: Evolution au cours du temps des concentrations plasmatiques moyennes en triméthoprim après administration orale et intraveineuse	81
Figure 17: Biodisponibilité par voie orale de la doxycycline, de la sulfadiméthoxine et du triméthoprim chez des agneaux de 1 mois et de 1,5 mois	83
Figure 18: Plan expérimental mis en place afin de déterminer les concentrations dans l'eau et les concentrations plasmatiques en sulfadiméthoxine et en triméthoprim après un traitement des agneaux au Trisulmix® Liquide en atelier d'engraissement	86
Figure 19: Concentration en sulfadiméthoxine dans les abreuvoirs	87
Figure 20: Concentration en triméthoprim dans les abreuvoirs	87
Figure 21: Consommation d'eau moyenne des agneaux des loges 1 et 2 avant traitement, pendant traitement et après traitement au Trisulmix® Liquide	88
Figure 22: Concentrations plasmatiques moyennes en sulfadiméthoxine des agneaux de la loge 2, tous groupes confondus, aux différents temps de prélèvement sanguin lors du traitement au Trisulmix® liquide	89

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Classification des antibiotiques utilisés en pathologie respiratoire ovine selon leur type d'activité, leur spectre, les associations possibles, les niveaux de sensibilité de <i>M. haemolytica</i> associés et les indices PK/PD corrélés à leur efficacité	54
Tableau 2: Traitement des pneumonies des agneaux par aliment médicamenteux.....	63
Tableau 3: Consommation d'eau de boisson selon la durée d'engraissement dans les ateliers d'UNICOR.....	65
Tableau 4: Volumes de liquide ou quantités de poudre de solution à diluer dans 1 L d'eau pour chaque principe actif testé en fonction de la dose par kg souhaitée chez les agneaux.....	72
Tableau 5: Bilan des tests de solubilité dans les différentes eaux préparées en laboratoire	73
Tableau 6: Résultats individuels des calculs de l'AUC et des biodisponibilités par voie orale pour la doxycycline	79
Tableau 7: Résultats individuels des calculs de l'AUC et des biodisponibilités par voie orale pour la sulfadiméthoxine	80
Tableau 8: Résultats individuels des calculs de l'AUC et des biodisponibilités par voie orale pour le triméthoprime.....	82

INTRODUCTION

Ces trente dernières années, l'**augmentation de la taille des cheptels et de la densité des animaux** dans les élevages français a contribué à **accroître** les risques d'émergence de pathologies infectieuses et par conséquent **la consommation d'antibiotiques**. L'utilisation massive des antibiotiques depuis leur arrivée sur le marché a favorisé l'**émergence de souches bactériennes résistantes et multi-résistantes**. Au cours de la dernière décennie, plusieurs études ont notamment montré le lien entre la consommation des antibiotiques chez les animaux et l'antibiorésistance. La **diminution d'efficacité thérapeutique** suite à l'émergence, la dissémination et la persistance de résistances bactériennes est alors devenue une **préoccupation majeure à l'échelle internationale** et une sérieuse menace pour le traitement des maladies infectieuses tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire. Un **usage prudent et raisonné** des antibiotiques en médecine vétérinaire est donc préconisé et des moyens de **surveillance de l'antibiorésistance et de la consommation des antibiotiques en médecine vétérinaire** ont été élaborés.

Un **Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance** en médecine vétérinaire (**Ecoantibio 2017**) a notamment été mis en place, piloté par le Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt, visant une réduction de 25% en 5 ans (2012-2017) de l'usage des antibiotiques administrés aux animaux. Ce plan préconise que seules les quantités appropriées strictement nécessaires doivent être prescrites et administrées. Au niveau national, il est également interdit d'utiliser en première intention les céphalosporines de troisième et quatrième génération (C3G et C4G), ni les fluoroquinolones, considérées d'importance critique. La **loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt** prévoit notamment la réduction de 25% de leur usage en 3 ans (2014-2017). De plus, la vitesse à laquelle certaines souches bactériennes développent des résistances excède considérablement la vitesse de développement de nouvelles molécules d'antibiotiques. Ainsi, la problématique d'antibiorésistance entraîne la **réduction de l'arsenal thérapeutique vétérinaire** afin de préserver certaines molécules pour l'usage en médecine humaine. Par conséquent, l'optimisation d'usage des antibiotiques actuels, la recherche de nouvelles molécules ainsi que de méthodes alternatives de traitement, deviennent primordiales pour la protection de la santé humaine et animale.

La filière ovine doit alors répondre à cette volonté d'**utilisation plus raisonnée** des antibiotiques en élevage tout en conservant voire **améliorant les performances technico-économiques** de production. Elle doit également faire face à des difficultés économiques marquées par une **baisse des effectifs** et un **manque de compétitivité** de la filière française par rapport à la concurrence étrangère. En production ovin viande, les performances technico-économiques sont fortement dépendantes de la **gestion sanitaire des agneaux**. Le système d'élevage intensif spécifique à la filière de production agneaux sevrés, favorise le développement des maladies infectieuses, notamment des **pathologies respiratoires**, causes principales de **mortalité** dans les bergeries et de **saisies en abattoirs**. Pour prévenir l'apparition et la propagation de ces pathologies, une **prophylaxie basée sur une administration systématique d'antibiotiques sous forme de pré-mélanges** est appliquée dans les ateliers

d'engraissement pendant les phases de démarrage et croissance. En accord avec les exigences du plan Ecoantibio 2017, cette pratique doit être remise en question.

Dans le bassin de Roquefort, les groupements ovins des **coopératives agricoles ARTERRIS et UNICOR** ont décidé de s'engager dans la mise en œuvre d'un **nouveau plan de conduite d'élevage** visant à supprimer l'antibio-supplémentation systématique dans les **ateliers d'engraissement** en intégrant des solutions novatrices alternatives, qui permettront de **compenser l'absence de protection médicamenteuse systématique**, et en même temps d'**améliorer les performances technico-économiques** de production. Dans cette logique, le **projet OVIBOOST** a été initié en 2014, en collaboration notamment avec deux UMR **INRA/ENVT** dont les laboratoires sont situés sur le site de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse. Un des axes du projet est de proposer une **administration non systématique, raisonnée et ciblée des antibiotiques via l'eau de boisson** chez les agneaux sevrés dans le but de **prévenir l'apparition des pneumonies**. Ceci a fait l'objet de plusieurs études en laboratoire puis en atelier d'engraissement pilote présentées dans cette thèse, dont l'**étude pharmacocinétique de l'association sulfadiméthoxine – triméthoprime** administrée par voie orale dans l'eau de boisson.

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

I. SITUATION ACTUELLE DU RECOURS AUX ANTIBIOTIQUES DANS LES ELEVAGES DE RUMINANTS EN FRANCE ET CAS PARTICULIER DE LA FILIERE OVINE

A. Mode d'utilisation

En médecine des animaux de rente, les antibiotiques sont utilisés selon trois modes : le traitement **curatif**, la **métaphylaxie** et la **prophylaxie**. La majorité des élevages français d'adultes, nouveaux-nés et pré-troupeaux bovins, ovins et caprins a généralement recours à l'usage curatif (individuel), les usages préventifs et métaphylactiques étant moins fréquents bien que réalisables. Les **ateliers d'engraissement** (veaux de boucherie, jeunes bovins en engraissement, agneaux et chevreaux viande en engraissement) font appel à l'**usage prophylactique et métaphylactique principalement**, avec des traitements curatifs individuels ponctuels (Anses 2014).

1. Usage curatif

L'usage curatif correspond à un traitement individuel ou collectif des **seuls animaux présentant des symptômes** de la maladie, après diagnostic et prescription adéquate. Un traitement **individuel** pourra par exemple être utilisé en cas de trouble locomoteur, gynécologique ou mammaire chez un bovin, tandis qu'on aura plutôt recours à un traitement **collectif** en cas de pathologies respiratoires chez des veaux ou agneaux (Lesage 2015). Cet usage est basé sur la surveillance clinique des animaux généralement par l'éleveur, qui va détecter une hyperthermie rectale ou bien les symptômes un peu plus tardivement.

2. Usage métaphylactique

La métaphylaxie est un usage intermédiaire entre curatif et préventif, adapté à la médecine de groupe, qui consiste à **traiter systématiquement, au-delà d'un certain seuil d'incidence clinique, les animaux cliniquement atteints ainsi que les animaux du même lot** ne présentant pas encore de symptômes. On considère que ces animaux ont une forte probabilité d'être infectés du fait du contact étroit avec les animaux malades. Ainsi, cet usage combine plusieurs modes de traitement suivant la catégorie d'animal traité (Anses 2014; Assié et al. 2012):

- Le traitement **curatif tardif** des animaux **malades détectés**
- Le traitement **curatif précoce** des animaux **en incubation** (malades ne présentant pas encore de symptômes)
- Le traitement **prophylactique** des animaux **sains** en contact étroit avec des animaux malades

Le vétérinaire va alors déterminer « au cas par cas », si le recours à une métaphylaxie doit être envisagé ; et s'il est possible de la mettre en place. La décision de passer d'un traitement curatif à métaphylactique est basée sur l'**expérience des intervenants** et sur des critères les plus objectifs possibles (Guin 2010). Le recours aux antibiotiques en métaphylaxie est déclenché par une évolution suggérant une diffusion rapide des signes cliniques, évaluée par le vétérinaire via des **critères d'alerte** devant motiver l'appel de ce dernier (Lesage 2015). Dans les élevages de jeunes bovins à l'engraissement, il est préconisé de traiter à partir de **10% d'animaux cliniquement atteints le premier jour** puis de **5% de nouveaux cas les jours suivants** (Fanuel 2012). En pathologie néonatale des agneaux, la métaphylaxie est déclenchée au niveau d'un seuil variable de 1 à 50% suivant les éleveurs (Rehby 2013). Deux voies d'administrations peuvent être utilisées en métaphylaxie : la voie injectable ou la voie orale.

Afin d'élaborer un plan métaphylactique, le vétérinaire doit réaliser différentes investigations au préalable dans le but de déterminer avec précision les animaux malades, en incubation ou à risque, ainsi que d'évaluer le risque d'extension de la morbidité à l'ensemble du lot (Guin 2010; Assié et al. 2012) :

(1) Etude clinique sur l'ensemble des animaux du lot :

Plusieurs critères de détection des animaux atteints de maladie respiratoire peuvent être utilisés (Assié et al. 2012) :

- Une **élévation de la température rectale au-delà de 39,7°C** confirmée 12 heures après la première mesure, critère de détection le plus précoce qui précède de 48 heures les premiers signes cliniques
- **Signes cliniques**, bien que trop tardifs
- **Examen bactériologique**, bien qu'il soit assez peu sensible
- **Autopsies**, si l'animal autopsié reflète l'affection du lot

(2) Etude zootechnique tenant compte des facteurs de risque suivants :

- Les caractéristiques des **bâtiments** (ambiance, présence d'une quarantaine, surface disponible pour les animaux). Les facteurs de risque majeurs sont un défaut de ventilation, une densité élevée et des lots de plus de 50 animaux.
- Les facteurs **humains** au moment de l'épisode (anxiété, surcharge de travail, capacité à correctement détecter les animaux malades, main-d'œuvre...). L'analyse des possibilités de maîtrise de la pathologie respiratoire par des traitements curatifs est fonction de la technicité, de la volonté et de la réceptivité de l'éleveur. La détection des animaux cliniques et subcliniques (hyperthermie) consiste à prendre systématiquement la température rectale et observer de manière étroite les animaux.
- Les **antécédents de maladies respiratoires** dans l'élevage (agents infectieux impliqués, symptomatologie, extension, gravité, traitements et échecs thérapeutiques, ...)

- Les **caractéristiques des animaux** (âge, poids, statut immunitaire, vaccination, ...). En cas de protection vaccinale installée dans l'élevage, la métaphylaxie peut être différée ; alors qu'elle sera immédiate en cas d'absence de vaccination.
- La **multiplicité des provenances** des animaux (statuts épidémiologiques variables, stress de l'allotement et du transport)
- Les **facteurs climatiques** au moment de l'épisode

(3) Utilisation raisonnée des antibiotiques (cf. paragraphe I.D.3)

(4) Evaluation économique

Celle-ci doit intégrer toutes les données économiques de l'élevage : Performances zootechniques, impact économique des pathologies respiratoires, coût des traitements. Le vétérinaire doit comparer le coût d'un traitement curatif sur la base d'une bonne détection des malades, par rapport au traitement métaphylactique.

La métaphylaxie est généralement utilisée dans le but de **diminuer la morbidité et la mortalité, d'augmenter les performances** (hausse du GMQ et baisse de l'Indice de Consommation) et de **diminuer le temps de soins** (Maillard 2002). L'intérêt majeur de la métaphylaxie est qu'elle permet de **s'affranchir des difficultés de détection des animaux malades et en phase subclinique ou incubation**. Le problème de détection se pose généralement dans les élevages où l'effectif est élevé, et la main d'œuvre insuffisante ou peu qualifiée. Or, le traitement précoce des animaux en incubation ou subcliniques est indispensable afin de **limiter la circulation bactérienne** dans l'élevage et obtenir une **meilleure efficacité thérapeutique** par action sur une population bactérienne réduite. Cependant, les inconvénients majeurs de la métaphylaxie est que l'on **traite les animaux sains** présents dans le lot ciblé et qu'elle représente un **réel coût économique** (Guin 2010).

3. *Usage prophylactique*

La prophylaxie est un **traitement individuel ou collectif** appliqué à but **préventif chez des animaux sains exposés régulièrement** à des facteurs de risque pour une maladie infectieuse **ou à une période critique** de leur vie (Giguère, Brescott, et Dowling 2013). L'utilisation de l'antibioprofylaxie est généralement limitée aux **jeunes animaux** (porcelets, veaux) au cours du **passage du sevrage à l'engraissement** ; du fait des perturbations de la flore microbienne, des modifications physiologiques, et de l'exposition à de nouveaux agents pathogènes (Lesage 2015). Chez les ruminants, l'antibioprofylaxie est notamment utilisée pour **prévenir les problèmes respiratoires chez les veaux et les agneaux lors des allotements**. Elle est également, chez certains éleveurs de brebis, mise en place dès la naissance des agneaux, de manière systématique, tous les ans (Rehby 2013).

En pratique, l'antibioprofylaxie se réalise à **faible dose** (généralement 50% de la dose curative) et par **voie orale**, via l'alimentation ou l'eau de boisson, sur une longue période, généralement de **2 à 3 semaines** (Maillard 2002; Economou et Gousia 2015). Une étude

américaine sur 120 veaux de lait en pré-sevrage ayant reçu un traitement antibiotique sur un mode prophylactique via l'alimentation, a notamment permis de conclure à un **bénéfice en terme de santé animale et de performance zootechnique** (Berge et al. 2005). En effet, un retard d'apparition de morbidité, une diminution de mortalité ainsi qu'une augmentation du gain de poids quotidien ont été observés.

La limite majeure à l'antibioprophylaxie est que ce mode thérapeutique représente un risque accru de **sélection de souches bactériennes résistantes**. C'est pourquoi, cet usage **doit être évité et remplacé** par un **mode d'antibiothérapie raisonné** associé à une **amélioration des pratiques d'élevage** (Giguère, Brescott, et Dowling 2013). Pour minimiser le risque d'antibiorésistances, cet usage doit être **limité aux situations pour lesquelles son efficacité a clairement été démontrée avec la plus courte durée de traitement possible**. Une antibioprophylaxie doit **toujours être temporaire**, dans l'attente de la mise en place d'alternatives et de la correction des facteurs de risque (Millemann, Heskia, et Belbis 2012)

B. Consommation des antibiotiques : rapport de l'Anses et études terrain

1. Les indicateurs d'utilisation et d'exposition aux antibiotiques

1.1. Ventes d'antibiotiques en tonnage

Le suivi des ventes d'antibiotiques vétérinaires en France est organisé depuis 1999 avec l'aide de l'Anses - ANMV (Agence nationale du médicament vétérinaire) et du SIMV (Syndicat de l'Industrie des Médicaments Vétérinaires) dans le but d'évaluer les risques en matière d'antibiorésistance. Le tonnage des ventes d'antibiotique est communiqué par les laboratoires qui les commercialisent.

1.2. Exposition aux antibiotiques

L'exposition aux antibiotiques ou **ALEA** (Animal Level of Exposure to Antimicrobials) est calculé sur la base des ventes d'antibiotiques sur l'année. L'ALEA constitue le meilleur indicateur pour évaluer l'exposition aux antibiotiques puisqu'il tient compte des effets de concentration et des différences de posologie des produits commercialisés ainsi que de la masse de population animale potentiellement consommatrice d'antibiotiques sur l'année et le territoire étudié (Gay et al. 2012; Rehby 2013). Ce chiffre est obtenu en divisant le poids vif traité (quantité de produits vendus divisée par la dose nécessaire pour traiter 1 kg d'animal pendant toute la durée du traitement) par la masse animale pouvant potentiellement être traitée aux antibiotiques (Anses, Moulin, et Chevance 2015). L'ALEA mesure ainsi la **proportion d'animaux potentiellement traités** ou le nombre de traitements par animal. Ainsi, un ALEA de 0,492 pour les petits ruminants en 2010, signifie que cette année-là, les ventes d'antibiotiques à destination de ces filières ont permis de traiter 49,2% du poids vif d'ovins et caprins potentiellement consommateurs (Rehby 2013).

$$\begin{aligned}
 \text{ALEA} &= \frac{\text{Poids vif traité}}{(\text{Nombre total d'animaux}) \times (\text{Poids des animaux adultes ou à l'abattage})} \\
 &= \frac{\frac{\text{Quantité de produit}}{\text{Dose pour traiter 1 kg d'animal pendant la durée du traitement}}}{(\text{Nombre total d'animaux}) \times (\text{Poids des animaux adultes ou à l'abattage})}
 \end{aligned}$$

2. Données globales

Le dernier rapport de l'Anses de 2016 montre une forte diminution de la consommation française d'antibiotiques toutes espèces et voies d'administration confondues, depuis 1999 (Méheust, Chevance, et Moulin 2016). En 2015, le tonnage global des ventes d'antibiotiques est évalué à **514 tonnes**, ce qui correspond au plus faible tonnage depuis le début du suivi des ventes (1311 tonnes en 1999). Cette diminution des ventes sur la dernière année d'étude serait à corrélérer avec la **loi d'avenir** pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt du 13 Octobre 2014 qui prévoyait la fin des remises, rabais et ristournes à compter du 1er janvier 2015. Celle-ci a induit un **effet de stockage** par les acteurs de la distribution et/ou de la délivrance du médicament vétérinaire. Une moyenne des indicateurs des ventes de 2014 et 2015 a donc été calculée, celle-ci est de l'ordre de 650 tonnes d'antibiotiques par an, soit une **diminution de 28,4% par rapport à 2011**. De plus, l'**ALEA toutes espèces confondues a diminué de 13,6% depuis 1999** dont un fort déclin les **quatre dernières années**, évalué à **20,1%**, ceci étant corrélé avec le lancement du plan Ecoantibio en 2011.

Les cinq familles d'antibiotiques les plus vendues sont les **tétracyclines** (36,5%), les **sulfamides** (20,81%), les **pénicillines** (12,51%), les **aminosides** (9,4%) et les **macrolides** (7,09%), représentant 86% du tonnage total sur l'année 2015. Cependant, ces tonnages élevés peuvent s'expliquer par des doses par kg de poids vif beaucoup plus élevées pour les tétracyclines et les sulfamides que pour les autres classes d'antibiotiques (cf. Annexe 1). En effet, en terme de poids vif traité, les polypeptides prennent la deuxième place derrière les tétracyclines avec 18,87% et les sulfamides sont en cinquième place derrière les pénicillines et les macrolides avec seulement 7,56%. Depuis 1999, le tonnage des ventes de tétracyclines et des sulfamides a considérablement diminué, respectivement de 54% et 44%.

3. Données en fonction des voies d'administration

Le déclin des ventes observé sur les 4 dernières années serait imputable à une **diminution des ventes d'antibiotiques administrés par voie orale** et notamment des **prémélanges médicamenteux**. En effet, l'ALEA des prémélanges médicamenteux aurait diminué de 63,1% depuis 1999 (Méheust, Chevance, et Moulin 2016). Cette tendance s'explique par les modifications d'usages des antibiotiques allant vers une **éviction du mode prophylactique**. Les **antibiotiques utilisés principalement par voie orale** sont les **polypeptides**, les **tétracyclines** et le **triméthoprime**. En comparaison, l'exposition par voie injectable n'a diminué que de 4,9% ces quatre dernières années.

Les chiffres de 2015 montrent que **le tonnage vendu des antibiotiques utilisés par voie orale reste largement supérieur à celui des antibiotiques injectables** avec plus de 80% d'aliments médicamenteux (40%), poudres et solutions orales contre 17% d'injectables. La prise en compte du poids vif traité modifie quelque peu ces données, ajustant l'évaluation des ventes à 16,4% en prémélange médicamenteux ; 45,57% en poudres et solutions orales et 36,7% en injectable. **Les prémélanges** contiennent des **molécules plus anciennes** (tétracyclines, polypeptides et triméthoprime-sulfamides) et sont utilisés sur une **plus longue durée**. Les antibiotiques les plus utilisés en **solution et poudre orale** sont les **tétracyclines** et les **polypeptides**, représentant 2/3 du poids vif traité par ce type de formulation (Anses, Moulin, et Chevance 2015).

4. Consommation et exposition aux antibiotiques critiques

Les antibiotiques critiques (Céphalosporines de dernières générations et Fluoroquinolones) représentent environ **1% du tonnage vendu en 2015**. Depuis 2011, les **ventes de fluoroquinolones et céphalosporines ont diminué drastiquement**, respectivement de 27,1% et de 23%. De même, l'ALEA des fluoroquinolones et céphalosporines de dernière génération a diminué depuis 2013, respectivement de 22,3% et 21,3%. Cette diminution s'explique en partie par la mise en place de la **loi d'avenir** qui fixe la réduction de 25 % de l'usage des antibiotiques en 3 ans (2014-2017). En 2015, la part du poids vif traité par des fluoroquinolones et des céphalosporines de dernière génération est respectivement de 6,9% et 7,4% (Méheust, Chevance, et Moulin 2016).

5. Données en élevage ovin

Le tonnage des ventes par espèce est exprimé en quantité de matière active rapportée à la masse animale. Celui-ci montre des différences de consommation d'antibiotiques entre les différentes filières de ruminants. La filière bovine présente le volume de vente annuel le plus important, de l'ordre de 124 tonnes d'antibiotiques vendues en 2015 (soit 24%), contre 35,5 tonnes (soit 6,9%) en filière petits ruminants (Méheust, Chevance, et Moulin 2016). Ceci s'explique par le nombre de têtes et leur poids. De même, si l'on ramène le tonnage des ventes au poids vif des animaux traités, **la filière des petits ruminants semble peu consommatrice d'antibiotiques** (moins de 2,3% du poids vif d'animaux traités contre 29,5% en filière bovine).

Les ovins, comme les caprins, sont qualifiés d'**espèce mineure**, et présentent un **arsenal thérapeutique** qui leur est adapté et autorisé extrêmement **restreint**. La prescription antibiotique vétérinaire repose donc généralement sur le **principe de la cascade** autorisant la prescription de médicaments n'ayant pas d'AMM pour ces espèces ou ayant une AMM pour ces espèces pour une indication thérapeutique différente (article L5143-4 du code de la santé publique). De plus, cette filière est marquée par un **faible recours aux examens complémentaires** du fait de leur coût supérieur à la valeur économique de ces animaux. Ainsi, les **antibiotiques à spectre large** sont les plus utilisés, de façon **probabiliste**, en fonction des

bases de l'examen clinique et d'un premier diagnostic, des connaissances des agents pathogènes les plus couramment impliqués et de leur sensibilité à l'antibiotique.

Une enquête de l'utilisation des antibiotiques sous forme de questionnaire direct des éleveurs français, réalisée en 2007 par l'Anses, auprès de 279 éleveurs ovins (taux de réponse 87%), a permis de décrire 388 traitements antibiotiques (Gay et al. 2012; Rehby 2013). Les réponses en terme de pathologies traitées chez les **adultes** (cf. [Figure 1](#)) montrent que le recours aux antibiotiques concerne en premier plan les **affections de la mamelle** (56% des traitements en ovin lait et 35% en ovin allaitant), en second les **troubles en gynécologie – obstétrique** (17% en ovin lait, 24% en ovin allaitant) et en troisième les **troubles locomoteurs** (arthrites, boiteries, panaris) avec 16% en ovin. Chez les **agneaux**, **35%** des traitements antibiotiques sont utilisés en **pathologie respiratoire** (contre 14% chez les adultes) et **21% en pathologie locomotrice**.

Les enquêtes montrent également que **16%** des traitements concernent un antibiotique **hors AMM** pour l'espèce considérée en filière ovine, l'arsenal thérapeutique étant restreint. **L'utilisation hors AMM pour l'indication thérapeutique chez les ovins est du même ordre qu'en filière bovine (8%)**. De plus, il a été observé une **faible intervention de la prescription vétérinaire** dans cette filière où 73% des traitements antibiotiques sont administrés sans consultation du vétérinaire traitant. Les éleveurs d'ovins semblent avoir recours principalement aux **pénicillines** (60%), **aminosides** (50%) et **tétracyclines** (30%). Les **céphalosporines et fluoroquinolones** sont **très rarement utilisées** par les éleveurs d'ovins (moins de 1,5%). Ces résultats sont représentés sur la [Figure 2](#).

En 2012, d'après le rapport de l'Anses, les **agneaux** en engraissement sont traités principalement par **voie orale via l'aliment d'allaitement** pour les **traitements collectifs**. Les **injectables** et les **prémélanges** médicamenteux sont **de moins en moins utilisés** en filière petits ruminants (Anses 2014). L'Anses a notamment mis en évidence par plusieurs enquêtes terrain en élevage, une **connaissance restreinte des agents responsables de diarrhées néonatales** (absence fréquente d'examen complémentaire), celles-ci faisant souvent l'objet d'une **antibioprophylaxie systématique par voie orale**, notamment en **filières d'engraissement** (y compris avec des fluoroquinolones et des céphalosporines de 3ème et 4ème générations). Chez les petits ruminants, les **infections d'origine mycoplasmales (seuls ou associés avec des Pasteurellaceae)**, responsables de pathologie respiratoire, mammaire et de polyarthrites, sont très fréquentes, principalement chez les jeunes, et font souvent l'objet de **traitements curatifs ou prophylactiques** avec diverses molécules antibiotiques.

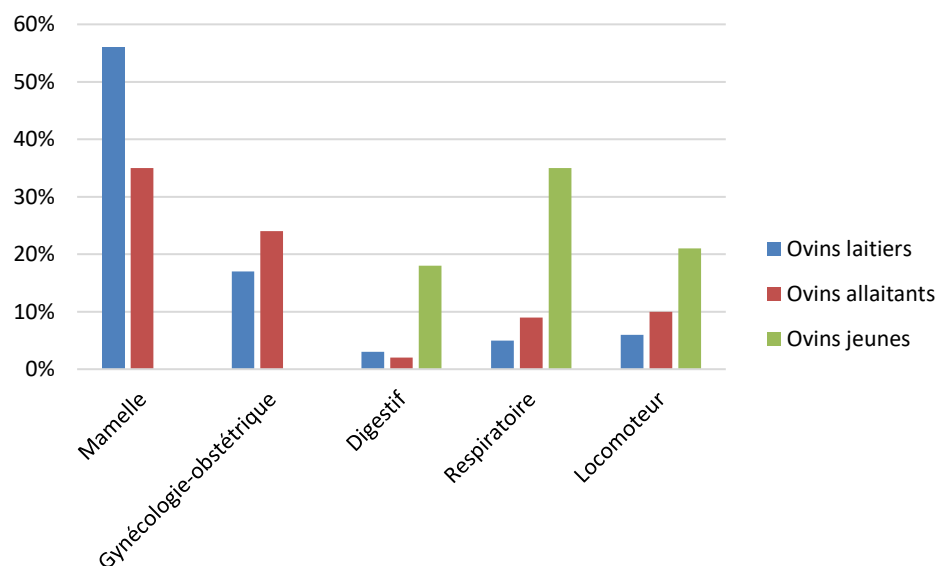


Figure 1 : Distribution des principaux motifs de traitement antibiotique par les éleveurs en filière ovine (d'après Gay E., Cazeau G., Jarrigue N., Calavas D., 2012)

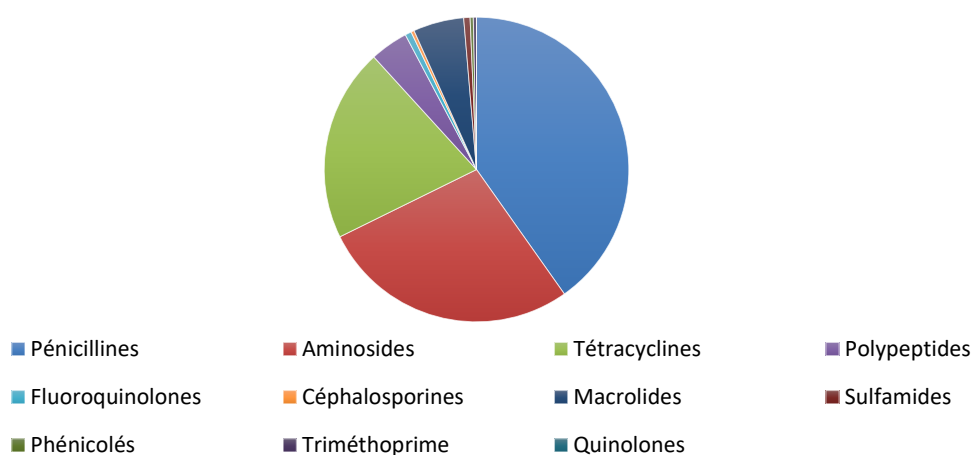


Figure 2: Familles antibiotiques utilisées en filière ovins - Proportion de traitements comportant au moins un principe actif de la famille d'antibiotiques (d'après Gay E., Cazeau G., Jarrigue N., Calavas D., 2012)

C. Une limite majeure : l'antibiorésistance

1. Mécanisme et souches résistantes chez les animaux de rente

Une résistance bactérienne peut être **intrinsèque ou acquise**. La résistance intrinsèque est naturelle et inhérente aux caractéristiques structurales et biochimiques d'une famille d'antibiotiques. Par exemple, de nombreuses bactéries Gram négatives (*Enterobacteriaceae* principalement) sont naturellement résistantes aux macrolides grâce à leur paroi épaisse qui entrave le passage des molécules de grande taille. Ces résistances sont généralement connues des cliniciens.

La résistance peut également être acquise suite à des mutations génétiques, à l'acquisition de gènes de résistance, ou à la combinaison de ces mécanismes. Une souche est dite **résistante** à un antibiotique lorsqu'une **modification de son capital génétique** lui permet de **tolérer des concentrations d'antibiotique nettement plus élevées que celles qui inhibent la croissance *in vitro* de la majorité des autres souches de la même espèce dites sensibles** (Guérin-Faublée 2009). On dénombre cinq mécanismes biochimiques à l'origine des résistances (Lafont et al. 2002):

- (1) **Diminution de la pénétrance** de l'antibiotique (interférence avec le transport, ou la perméabilité de la paroi bactérienne)
- (2) **Expulsion** de l'antibiotique via l'acquisition ou hyperexpression de pompes d'efflux
- (3) **Inactivation enzymatique ou shunt des voies métaboliques bactériennes**
- (4) **Modification ou protection** de la cible empêchant l'accès de l'antibiotique (altération ou substitution de la cible)

La bactérie peut alors être résistante à un antibiotique, à une famille d'antibiotiques ou même à plusieurs antibiotiques de familles différentes. La **multi-résistance**, particulièrement pour les souches résistantes aux céphalosporines de dernière génération, est fréquente dans la plupart des filières mais elle est plus marquée chez les bovins, les chevaux et les chiens (Anses 2014).

Des études ont permis d'identifier des résistances chez les **bactéries pathogènes** des animaux de rente. Des **résistances aux céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations**, concernant principalement des **souches d'*Escherichia coli***, ont été mises en évidence majoritairement en filière **aviaire** bien que la tendance soit à la baisse, mais également en filière bovine, principalement en **production de veaux de boucherie**, chez lesquels la proportion de souches pathogènes résistantes est plus élevée. En filière ovine, les souches de *E.coli* isolées restent globalement sensibles aux céphalosporines de dernières génération (Anses 2016). En ce qui concerne l'évolution de **la résistance des *E.coli* aux fluoroquinolones**, elle diminue chez la plupart des espèces animales alors qu'elle reste stable à des taux plus élevés en filière bovine (Anses 2014). De manière générale, les souches de *E.coli* responsables d'**entérite néonatale chez les agneaux** présentent des **taux de résistance** inférieurs à ceux décelés chez les veaux, bien qu'ils restent **élevés vis-à-vis des antibiotiques classiques** tels que l'amoxicilline, la streptomycine, les tétracyclines et l'association sulfamides-triméthoprim (Anses 2016).

Concernant les **bactéries zoonotiques**, de nombreuses résistances (dont une mutation à l'origine d'une résistance à l'ensemble des quinolones) ont été décelées chez des souches de *Campylobacter spp* des animaux de rente dont la prévalence est élevée en filière aviaire et porcine (Lafont et al. 2002; Anses 2014). Des multirésistances ont été détectées chez *Salmonella spp.*, notamment en filière bovine, dont un profil prédominant de **pentarésistance** (tétracyclines, sulfamides, streptomycine-spectinomycine, chloramphénicol-florfénicol, amoxicilline-ampicilline) appelé phénotype ACSSuT (Anses 2016). Le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) est rarement isolé chez les animaux de rente. Il est quasi inexistant chez les bovins mais un portage chez le porc a été décrit bien que non quantifié (Anses 2014).

Des résistances ont également été décelées chez les **bactéries commensales** des animaux de rente. Les plans de surveillance dans les abattoirs au sein de l'Union Européenne ont révélé une augmentation des souches fécales d'*E. coli* résistantes aux quinolones et aux **bétilactamines** chez le poulet de chair et une diminution des résistances concernant les isolats d'*E. coli* du porc. Les souches *Enterococcus spp.* (*E. faecium* et *E. faecalis*) issues de la flore commensale des animaux et de l'homme sont **naturellement résistantes à plusieurs antibiotiques** (bétilactamines, céphalosporines, clindamycine, aminosides) et peuvent acquérir des résistances à d'autres familles d'antibiotiques (Anses 2014).

2. La transmission des résistances bactériennes

La majorité des résistances bactériennes se transmettent par **acquisition de gènes extra-chromosomiques mobiles** (plasmides, intégrons, transposons), selon **trois mécanismes** différents :

- (1) Par **transformation**, qui consiste en la capture intracellulaire d'un ADN libre présent dans l'environnement
- (2) Par **transduction**, c'est-à-dire par transfert d'une bactérie à une autre via un bactériophage
- (3) Par **conjugaison**, qui consiste en un transfert de plasmide d'une bactérie à une autre.

Ces phénomènes favorisent l'apparition de résistances multiples ainsi que le transfert horizontal de gènes de résistance entre des espèces phylogénétiquement éloignées (Giguère, Brescott, et Dowling 2013).

Les **plasmides** sont des éléments génétiques extra-chromosomiques constitués de deux brins d'ADN circulaires, capables de s'auto-répliquer et de transférer leur génome indépendamment des chromosomes. Ils rassemblent les gènes non essentiels pour la survie de la bactérie mais qui confèrent certains **avantages sélectifs** à la bactérie hôte tels qu'une résistance à un ou plusieurs antibiotique(s). La **résistance plasmidique** concerne de **nombreuses familles d'antibiotiques** (bétilactamines, aminosides, sulfamides, triméthoprime, macrolides, lincosamides, tétracyclines, quinolones, phénicolés) **et de bactéries** (*Enterobactériaceae*, *Pasteurellaceae*, *Campylobacter*, *Clotridium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, ...) (Guérin-Faublée 2009).

3. Les effets de l'utilisation d'antibiotiques sur la sélection de résistances et facteurs influençant la diffusion de ces résistances

Toute exposition d'une population bactérienne à un antibiotique exerce une **pression de sélection** qui favorise les bactéries les plus résistantes au détriment des plus sensibles et participe au **maintien et à la diffusion de gènes de résistance** (Anses 2014).

La pression de sélection qu'exerce un antibiotique sur une population bactérienne aura des conséquences plus ou moins graves selon le mécanisme de résistance employé par les bactéries sélectionnées. On parlera de **résistance croisée** lorsque la résistance sélectionnée peut s'appliquer à plusieurs molécules d'une famille d'antibiotiques. Mais l'inquiétude majeure réside dans la **co-résistance ou multi-résistance** puisque l'exposition des bactéries multi-résistantes (BMR) à un antibiotique d'une seule famille va également sélectionner des résistances à des antibiotiques de familles différentes (Cantón et Ruiz-Garbajosa 2011).

Il semblerait cependant qu'une **réduction de la proportion de bactéries résistantes** au sein des espèces hôtes soit possible **suite à l'arrêt de l'usage de l'antibiotique** impliqué dans la sélection des résistances. En effet, des études ont montré que lorsqu'une population bactérienne n'est plus soumise à une pression de sélection, les bactéries sensibles non porteuses de gènes de résistance se retrouvent avantagées et la population redevient alors à dominante sensible (Aarestrup et al. 2001). Cependant, suite à l'arrêt du traitement, les souches résistantes ne disparaissent pas totalement et restent présentes à **bas-bruit** au sein de la population bactérienne. De plus, toute récurrence de traitement pourra provoquer une nouvelle émergence des souches résistantes (Anses 2014).

Plusieurs paramètres entrent en jeu dans la sélection de bactéries résistantes :

(1) Spectre de l'antibiotique

L'utilisation d'antibiotiques à **spectre large**, généralement en première intention (antibiothérapie probabiliste), aura un **effet sélectif sur la flore commensale** largement **supérieur** à celui d'un antibiotique à spectre étroit.

(2) Durée de traitement

Il semblerait, que **plus la durée de traitement est longue, plus le risque de sélectionner des résistances au sein des flores commensales augmente** (Guillemot et al. 1998). Les molécules antibiotiques à **temps de demi-vie longs** exerceraient également une pression de sélection sur les flores commensales prolongée et potentiellement à risque d'émergence de résistances (Anses 2014).

(3) Concentration en antibiotique

L'utilisation de **faibles concentrations** en antibiotique accentue le **risque de sélection de bactéries résistantes au site infectieux**. En effet, le seuil utilisé afin de déterminer la concentration à partir de laquelle la croissance des souches sensibles est inhibée est la **Concentration Minimale Inhibitrice (CMI)**. Les bactéries dont la croissance n'est pas inhibée à une concentration supérieure à la CMI des souches sauvages sont alors considérées comme résistantes. Un inoculum bactérien contenant des sous-populations minoritaires de mutants résistants ne pourra donc être éliminé en totalité que par une concentration d'antibiotique supérieure à la CMI de la population sauvage sensible (majoritaire) ainsi qu'à la CMI des mutants résistants, appelée **concentration prévenant les mutants (CPM)**. En cas de concentration en antibiotique supérieure à la CMI des souches sauvages mais inférieure à la CPM, les mutants résistants sont alors sélectionnés, d'où la notion de **fenêtre de sélection des mutants** (intervalle entre la CMI et la CPM). Aussi, au cours de la phase d'élimination, la concentration d'antibiotique diminue jusqu'à dépasser la CPM, ce qui risque également de sélectionner des mutants résistants (Cantón et Morosini 2011a; Bousquet-Mélou, Ferran, et Toutain 2012).

Afin de prévenir les résistances, il ne faut donc pas tenir compte de la CMI, mais de la CPM. La dose minimale efficace peut donc favoriser l'émergence de souches résistantes à bas niveau (CMI modérément plus élevée que les souches sauvages, de l'ordre de 4 à 8 fois supérieure). Dans un deuxième temps, ces souches développeront des niveaux de résistance plus élevés (supérieurs à 10 fois la CMI des souches sauvages), et deviendront des causes majeures d'échecs thérapeutiques. Il faut donc **utiliser d'emblée une dose d'antibiotique élevée (supérieure à la CPM), afin d'obtenir un succès thérapeutique et détruire les souches résistantes de bas niveau au site infectieux** (Assié et al. 2012). Cependant, il n'existe pas de concentrations idéales permettant de prévenir la sélection de résistances au sein de la flore commensale.

Au bilan, il faut fournir une **concentration assez élevée et/ou sur une durée assez longue au-delà de la CPM** dans le but d'éliminer rapidement les souches résistantes.

(4) Moment du traitement ou taille de l'inoculum

En **curatif**, le stade infectieux étant avancé au moment du traitement, l'**inoculum bactérien** ciblé est de **grande taille**, ce qui augmente la probabilité de présence de sous-population de mutants résistants, du fait des mutations spontanées naturelles (Kesteman 2009; A. Ferran 2009; A. Ferran, Toutain, et Bousquet-Mélou 2011a; Bousquet-Mélou, Ferran, et Toutain 2012).

En **antibioprophylaxie**, la **flore commensale** de l'ensemble des animaux, y compris celle des individus sains ou asymptomatiques, est **exposée au risque de sélection de souches résistantes**. Les experts de l'Anses considèrent que ce mode d'utilisation des antibiotiques a

un **rapport bénéfique sur risque défavorable** dans le contexte actuel de lutte contre l'antibiorésistance (Anses 2014).

En **métaphylaxie**, le rapport bénéfique sur risque est également considéré comme défavorable pour le traitement des animaux non infectés mais celui-ci est compensé par un bénéfice thérapeutique démontré chez les animaux en phase d'incubation. En effet, chez ces animaux, l'**inoculum** bactérien au niveau du foyer infectieux est **de petite taille et en début de croissance**. Or, plus la taille de la population bactérienne cible est réduite, plus le **risque de sélection de souches résistantes diminue** du fait d'une plus faible probabilité de présence de ces souches (Cantón et Morosini 2011b; A. Ferran, Toutain, et Bousquet-Mélou 2011; A. Ferran 2009; Kesteman 2009).

L'**utilisation d'antibiotique** a donc une **influence directe sur la sélection de résistances**. Cependant, le **lien entre usage des antibiotiques et résistance** est **complexe** puisque de nombreux facteurs interviennent pour moduler ce risque. Certains dépendent du prescripteur ou utilisateur (connaissances de l'épidémiologie des pathologies, recours ou non à un antibiogramme, respect de l'ordonnance et du protocole de soin), tandis que d'autres sont inhérents à l'antibiotique lui-même (propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques), ainsi qu'aux mécanismes génétiques impliqués dans la résistance (mutation génétique, transferts de gènes, résistance croisée et co-résistance).

4. Problématique en santé humaine et animale

Lors de l'administration d'un antibiotique chez un animal ou un homme, la **pression de sélection** s'exerce à la fois **sur les bactéries pathogènes cibles et sur les bactéries de la flore commensale** de l'hôte. Selon le type de bactéries soumises à cette pression, les conséquences seront différentes.

Dans le premier cas, la sélection de souches résistantes parmi l'inoculum pathogène ciblé sera une **cause d'échec thérapeutique** soit **immédiate**, soit **différée**, lors d'une infection ultérieure par la bactérie pathogène résistante sélectionnée. En cas de bactérie pathogène uniquement pour l'animal, seule la santé animale est menacée. Cependant, en cas de **bactérie zoonotique**, la **santé humaine** est également **en jeu** (forte morbidité et mortalité, hausse du coût des soins et réduction des options thérapeutiques). En effet, de **nombreuses classes d'antibiotiques utilisées en médecine vétérinaire** ont des **utilisations analogues en médecine humaine** et sont par conséquent capables de sélectionner des résistances contre des antibiotiques utilisés chez l'homme. De récentes études ont notamment démontré la **transmission de souches de bactéries pathogènes résistantes de l'animal à l'homme** (souches zoonotiques) **par contact direct ou indirect** (via la chaîne alimentaire) chez les **travailleurs exposés** (éleveurs, employés d'abattoir ou vétérinaires). Le mode de transmission principal de résistances de l'animal à l'homme s'effectuerait **via la chaîne alimentaire** (Economou et Gousia 2015). De nombreux cas ont été démontrés comme par exemple des infections au *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (*SARM*) chez des vétérinaires

ruraux (Garcia-Graells et al. 2012), et à *Salmonella enterica* chez un enfant d'éleveur de bovins (Fey et al. 2000).

Dans le second cas, **la flore commensale subit des modifications importantes** avec une diminution nette des populations bactériennes sensibles et une prépondérance des souches résistantes. Ces **bactéries résistantes sélectionnées au sein de la flore commensale** de l'hôte constituent un **réservoir** permettant le maintien et la diffusion des gènes de résistance pour des bactéries pathogènes de l'animal ou de l'homme par **transfert horizontal via la chaîne alimentaire** (denrées alimentaires d'origine animale, élément de l'environnement contaminé par du fumier). Ainsi, lorsqu'un animal ou un humain **ingère un inoculum bactérien**, même si celui-ci reste peu de temps dans l'intestin, il peut **transférer ses gènes de résistance à la flore locale**. C'est pourquoi, **en l'absence de pression de sélection**, c'est-à-dire chez un individu ne recevant aucun traitement antibiotique, celui-ci peut acquérir des bactéries résistantes et peut leur servir de réservoir. Cependant, **toute administration d'antibiotique pourra sélectionner et amplifier ces résistances au sein du microbiote intestinal**. Ces gènes de résistances peuvent ensuite être **transférés** de la flore commensale **aux bactéries pathogènes de l'homme par transfert horizontal dans le tube digestif**, ce qui représente une préoccupation majeure pour la santé humaine (Manges et Johnson 2012; Stecher et al. 2012; Schjørring et Krogfelt 2011; Brabban, Hite, et Callaway 2005).

Le monde scientifique a fourni certains éléments de **preuves de la relation entre les résistances chez les bactéries pathogènes et commensales humaines et l'utilisation des antibiotiques chez les animaux de rente**. Une étude a notamment montré l'émergence, la sélection et la dissémination de souches d'*E.coli* résistantes à la tétracycline (résistance plasmidique) chez des poulets recevant une alimentation supplémentée en oxytétracycline. Les souches résistantes de ces animaux ont également été retrouvées chez les éleveurs et leur famille (Levy, Fitzgerald, et Maccone 1976a, 1976b). Dans une étude plus récente, des gènes de résistances à des antibiotiques utilisés uniquement chez les animaux (nourseothricine, apramycine, etc) ont été isolés au sein de la flore commensale de l'homme ainsi que chez des bactéries pathogènes zoonotiques (*Salmonellae*) ou spécifiques de l'homme (*Shigellae*) (van den Bogaard et Stobberingh 2000).

L'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire, principalement chez les animaux de rente, semble alors contribuer à la sélection et l'amplification de souches bactériennes résistantes pouvant transférer leurs gènes de résistance à d'autres hôtes dont l'homme. Même si **l'on ne peut actuellement quantifier le risque associé à l'utilisation d'antibiotiques en médecine vétérinaire et la fraction des résistances chez les bactéries pathogènes de l'homme lui étant imputable**, la situation actuelle nécessite la mise en place de mesures préventives.

D. Mesures de lutte contre l'antibiorésistance

1. Plan écoantibio2017 et nouvelles réglementations

Depuis la fin des années 1990, de **nombreuses mesures** ont été ainsi adoptées à l'échelle **internationale, européenne et nationale**, afin de limiter l'usage des antibiotiques. La **FAO**, l'**OMS**, et l'**OIE** recommandent aux pays la mise en place de cadres réglementaires et d'actions permettant de préserver l'efficacité des antibiotiques.

Le **27 Octobre 2011**, la **Commission européenne** a mis en place un **plan d'actions** qui vise principalement à encadrer l'utilisation des antimicrobiens vétérinaires et renforcer les systèmes de surveillance de la résistance aux antimicrobiens et de la consommation d'antimicrobiens en médecine vétérinaire. En France, cette surveillance est assurée par l'Agence de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (**Anses**).

Dans ce contexte réglementaire, le **18 Novembre 2011**, un **plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire** a été initié par le ministère de chargé de l'agriculture pour la période 2012 – 2017, appelé **EcoAntibio 2017**. Ce plan national a pour objectif la **réduction de 25 % de l'usage des antibiotiques (toutes familles confondues) en 5 ans**. Il comporte **40 actions réparties en 5 axes stratégiques** : promouvoir les bonnes pratiques et sensibiliser les éleveurs, renforcer l'encadrement des pratiques commerciales et des règles de prescription, améliorer le dispositif de suivi de la consommation d'antibiotiques et de l'antibiorésistance, développer des alternatives thérapeutiques comprenant, entre-autres, les vaccins et auto-vaccins, et promouvoir ces actions à l'échelon européen et international (Lesage 2015). Les résultats attendus sont une diminution de la sélection et de l'amplification des résistances bactériennes chez l'homme et l'animal ainsi que la préservation des antibiotiques actuels employés en médecine vétérinaire.

Les **professionnels de la santé**, les **éleveurs** ainsi que l'**opinion publique**, sont de plus en plus **sensibilisés** sur les bonnes pratiques et l'utilisation raisonnée des antibiotiques. En **2014**, la **loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt** (Loi n°2014-1170 du 13 octobre 2014) fixe un objectif de **réduction de 25 % de l'usage des Fluoroquinolones et des Céphalosporines de 3ème et 4ème générations (C3G et C4G) en 3 ans** (d'ici décembre 2016 en prenant comme référence l'année 2013). Cette loi a entraîné une modification des politiques commerciales des achats et des ventes d'antibiotiques dont la **fin des remises, rabais et ristournes à partir du 1er janvier 2015**.

Dans le but de fixer une obligation réglementaire de priorité à la santé humaine, un arrêté ministériel publié le 18 Mars 2016 (article L. 5144-1-1 du code de la santé publique), fixe trois **listes d'antibiotiques d'importance critique** ou AIC (Jeanney 2016a) :

- (1) Les molécules d'AIC présentes dans des **spécialités vétérinaires utilisables sous conditions du décret sur la prescription** des AIC (C3G, C4G, fluoroquinolones)

- (2) Les molécules d'AIC contenues dans des **spécialités d'humaine interdites en médecine vétérinaire** (certaines C3G et C4G et autres céphalosporines, certaines fluoroquinolones, pénèmes, antituberculeux, etc)
- (3) Les molécules d'AIC contenues dans des **spécialités d'humaine utilisables sous condition du décret sur la prescription des AIC et pour un usage limité** (certaines fluoroquinolones présentes dans des présentations ophtalmiques pour les animaux de compagnie et les équidés)

Ces AIC listés par arrêté sont à présent **interdits** en médecine vétérinaire **pour un usage préventif** et peuvent être **utilisés en curatif ou en métaphylaxie uniquement après la réalisation d'un examen clinique ou nécropsique** et d'une **bactériologie avec antibiogramme** indiquant que la souche bactérienne identifiée n'est sensible qu'à un AIC. L'usage **métaphylaxique** d'un AIC ne peut également se justifier qu'en cas de pathologie provoquant une **mortalité ou morbidité élevée** pour laquelle, **en l'absence de traitement précoce**, une **diffusion rapide** à l'ensemble du troupeau est inévitable.

Cet arrêté est modifiable en permanence sur accord des ministres concernés. La **menace pèse actuellement sur la colistine** suite à une alerte de l'OMS en 2012 et la découverte d'une résistance plasmidique (gène MCR-1) chez des entérobactéries en 2015 (Liu et al. 2016). En France, toutes les AMM des médicaments vétérinaires administrés par voie orale contenant de la colistine en association à d'autres antimicrobiens ont été supprimées. L'Anses recommande de **renforcer la surveillance** de son usage et des résistances associées, et fixe un **objectif de réduction de son utilisation (ALEA) de moitié en 3 ans** (Jeanney 2016b).

A l'échelle des filières d'animaux de production, des **initiatives** ont également été entreprises telles que la limitation de l'utilisation des Céphalosporines en **élevage porcin**, la charte de bon usage des traitements médicamenteux en **élevage cynicole**, et la charte interprofessionnelle de bonne maîtrise sanitaire et de bon usage des traitements médicamenteux en **production de veaux de boucherie** (Anses, Moulin, et Chevance 2015).

Le **bilan du plan Ecoantibio2017** est positif avec une **diminution de plus de 20% de l'exposition totale des animaux aux antibiotiques durant les quatre premières années** (2012 – 2015). La **loi d'avenir agricole** est également en passe d'atteindre ses objectifs avec une **diminution de plus de 21% de l'exposition des animaux aux antibiotiques critiques sur les deux premières années** (2014 – 2015). Cependant, les spécialistes ont constaté des **échecs** au niveau de la mise en place d'outils d'autocontrôles dans les élevages (excepté en filière porcine), de l'évaluation des alternatives thérapeutiques, de la conception de mesures de prescriptions spécifiques à chaque espèce, et de la veille technique et réglementaire internationale (Lafon 2016). Par conséquent, un **deuxième plan écoantibio sur la période 2017-2021** vient d'être mis en place dans le but de poursuivre les actions engagées (Ministère de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt 2017).

2. *Surveillance de l'utilisation des antibiotiques et des résistances bactériennes*

Depuis la découverte, il y a plus de 30 ans, de gènes de résistance mobiles permettant la diffusion des résistances au sein des populations bactériennes, la France a mis au point **plusieurs plans de surveillance des résistances bactériennes**.

Un réseau de surveillance de la résistance des antibiotiques chez les bactéries pathogènes des animaux, appelé **RESAPATH**, a ainsi été fondé dans les années 1980. Ce réseau est constitué de laboratoires d'analyses chargés de collecter leurs résultats d'antibiogrammes. L'objectif est **d'évaluer**, en pourcentage, **les résistances déjà connues** des scientifiques et des vétérinaires, et de **détecter précocement l'émergence de nouvelles souches résistantes**.

En 1999, un **outil de surveillance nationale de l'utilisation des antibiotiques** a été mis en place par l'Anses, basé sur la **déclaration annuelle des ventes d'antibiotiques par les laboratoires** qui les commercialisent, à la suite d'un accord avec le SIMV (Anses, Moulin, et Chevance 2015). Depuis 2004, des **plans de surveillance à l'abattoir** ont été instaurés au niveau européen et national, ciblés sur les résistances des **bactéries zoonotiques** (*Salmonella enterica*, *Campylobacter jejuni* et *coli*) **et commensales** (*E. coli*, *Enterococcus faecium* et *faecalis*). En complément, des enquêtes d'évaluation du risque d'émergence et de transmission de résistances en santé humaine et animale sont menées.

3. *Encadrement vers une utilisation raisonnée des antibiotiques*

Il est à présent fondamental de préserver l'efficacité des antibiotiques disponibles en médecine vétérinaire, d'autant plus que lorsque de nouvelles molécules antibiotiques arriveront sur le marché du médicament, celles-ci seront probablement réservées à l'usage humain. C'est pourquoi, de nombreuses associations professionnelles, gouvernementales et internationales recommandent une **modification des prescriptions** vétérinaires et la mise en place de **mesures préventives** dans les élevages. En effet, comme précisé précédemment, la sélection et la diffusion des résistances bactériennes n'est pas uniquement dépendante de l'usage des antibiotiques. Ainsi, **la réduction de l'usage des antibiotiques ne doit pas être l'unique ligne directrice dans la lutte contre l'antibiorésistance**.

Au **Parlement européen**, le 17 Février 2016, des décisions ont été prises visant à encadrer le recours aux antibiotiques vétérinaires. Les députés européens ont **appelé à interdire le traitement antibiotique collectif et préventif** des animaux. Le traitement individuel de manière prophylactique doit être également limité et justifié par un vétérinaire. Concernant l'**utilisation métaghyllactique**, ils ont rappelé que celle-ci doit être **limitée aux animaux cliniquement malades et aux animaux sains identifiés comme présentant un risque élevé de contamination** (Chatain 2016).

Dans cette même logique, les experts de l'Anses tentent de modifier les pratiques de prescription et d'usage des antibiotiques à travers plusieurs recommandations (Anses 2014) :

- **Usage des céphalosporines de dernières générations et des fluoroquinolones en dernier recours** ou sur la base d'une **identification** et d'un encadrement scientifique (culture bactériologique, antibiogramme, études de terrain).
- **Abandon immédiat ou à terme de l'antibioprophylaxie et préférer la métaphylaxie** pour le traitement de grands groupes d'animaux. Les experts recommandent par ce principe, l'**arrêt de l'utilisation systématique** d'antibiotique. Les bonnes pratiques à respecter en métaphylaxie sont :
 - L'identification la plus précoce possible des animaux malades sous l'encadrement d'un vétérinaire par la mise en place d'**outils de détection précoces** des individus malades afin de mieux cibler le traitement.
 - Le respect de plusieurs **indicateurs** (connaissance de leur nature et de leurs seuils) et de plusieurs **critères décisionnels** basés sur les valeurs de ces indicateurs.
 - La mise en place d'une **traçabilité** des critères décisionnels justifiant le recours à ces modes thérapeutiques.
 - La prescription de **mesures correctives et alternatives** permettant l'arrêt progressif de cette pratique en insistant sur l'importance des mesures de biosécurité internes et externes.
- **Identification préalable de l'agent impliqué** (arrêt de l'usage en première intention)
- **Privilégier l'utilisation des antibiotiques à spectre étroit** (par identification de l'agent pathogène) afin de diminuer la pression de sélection sur les bactéries de la flore commensale. Cette logique implique d'**éviter les associations d'antibiotiques dans un but d'élargissement de spectre** excepté lors de la recherche d'une activité synergique sur le germe identifié.

De plus, les recommandations préventives majeures sont les suivantes :

- **Amélioration des conditions d'ambiance** (confort, ventilation, hygrométrie, température, hygiène du logement) **et de la conduite d'élevage, en priorité pour les étapes de production critiques** qui nécessitent de manière systématique le recours à des traitements antibiotiques en prophylaxie ou métaphylaxie (ateliers d'engraissement, étapes de sevrage, etc).
- Développer une **prévention vaccinale contre les principaux pathogènes respiratoires des veaux et agneaux avant leur mise en lot.**

Le **rôle du vétérinaire praticien** est d'**informer et sensibiliser** les éleveurs aux enjeux de santé publique associés à l'antibiorésistance, pour les **orienter** vers une utilisation raisonnée des antibiotiques et une amélioration des techniques d'élevage que ce soit par les formalités sanitaires (bilan d'élevage, protocoles de soins) ou de nouveaux services de conseil et de formation en élevage (alimentation, parasitologie, reproduction, néonatalogie, etc).

II. PRESENTATION DES DIFFICULTES DE LA FILIERE OVINE FRANCAISE ET DES ATELIERS D'ENGRAISSEMENT D'AGNEAUX ISSUS DU BASSIN DE ROQUEFORT

La filière ovine française fait actuellement face à plusieurs difficultés économiques principalement liées à un **manque de renouvellement des éleveurs**, la **réduction du cheptel**, ainsi que **l'accélération de la baisse de consommation de viande ovine**. Aussi, de manière récurrente, la filière est confrontée à la **concurrence des importations pour la viande d'agneaux sevrés**, au **prix de revient négatif de l'agneau de lait** et de la laine (coût de production supérieur au prix de vente) ainsi qu'à la **faible valorisation des brebis de réforme** (vente à bas prix). Ces difficultés rendent cette production **dépendante des aides de la Politique Agricole Commune (PAC)**.

Dans les **ateliers d'engraissement**, l'allotement et la densité des agneaux sont à l'origine d'une pression infectieuse élevée responsable de **pathologies respiratoires** et de **mortalités**, motivant le recours à l'**antibioprophylaxie**. Cependant, compte-tenu du **cadre réglementaire actuel** visant la diminution de la consommation d'antibiotiques dans les élevages, les éleveurs et les vétérinaires vont devoir **modifier leurs pratiques** en fonction des nouvelles recommandations (métaphylaxie, vaccination, recours à la bactériologie et bonnes pratiques d'élevage).

A. Organisation de la filière ovine française

1. Le cheptel ovin français

En 2016, le cheptel ovin français était constitué de **7 millions de têtes** dont 5,4 millions de brebis (75% de brebis allaitantes et 25% de brebis laitières) ; 1,7 millions d'agneaux et 6100 béliers (Interbev 2014). Le **cheptel allaitant** est **très dispersé** ; il s'étend d'une vaste zone centrale herbagère (Limousin, Bourgogne, Massif Central, Nord de la région Midi-Pyrénées), à des régions plus disparates au niveau de la zone PACA, de divers piémonts, du noyau cotentin et autour de Arles. Le **cheptel laitier français** est concentré dans 5320 élevages laitiers et 860 élevages mixtes, implantés dans **trois régions** autour des trois fromages sous appellation d'origine : **Midi-Pyrénées - Languedoc-Roussillon (AOP Roquefort)**, **Aquitaine (AOP Ossau-Iraty)** et **Corse (AOP Broccio)**.

La région **Midi-Pyrénées** est à la fois la **première région française de production ovine allaitante** en rassemblant 16% du cheptel national, et la région avec la **plus grande productivité de lait de brebis**, atteignant 167 millions de litres soit 65% de la production nationale (« L'Élevage ovin et caprin en Midi-Pyrénées » 2014).

2. Les systèmes de production

La diversité des systèmes de production constitue un des atouts majeurs de la filière ovine française. La production française d'agneaux de boucherie utilise deux systèmes d'élevage : l'**agneau de bergerie** ou l'**agneau d'herbe**. L'agneau en bergerie naît entre le 3^{ème} et 4^{ème} trimestre de l'année, puis est sevré pour être ensuite engraisé exclusivement à base de concentrés jusqu'à l'âge de 2,5 à 4 mois. L'agneau d'herbe naît entre le 1^{er} et 2^{ème} trimestre, puis est sevré avec un ajout d'herbe souvent complété (tourteaux, luzerne, minéraux), et ensuite engraisé au pâturage sous la mère jusqu'à l'âge de 4 mois avec une finition en bergerie si la production fourragère est insuffisante ou pour obtenir des agneaux « gris » à plus de 6 mois (Hiribarren 2009; Dudouet 2012).

Les élevages laitiers produisent des **agneaux de lait (ou agnelet)** comme sous-produits du lait, nourris exclusivement ou essentiellement à base de lait maternel durant 1 mois, puis abattus à l'âge de 1 à 2 mois, à un poids de carcasse de 7 à 13 kg (Hiribarren 2009). L'élevage ovin laitier fournit un tiers des agneaux mis sur le marché en France (Prache et al. 2013a). Les agneaux issus des élevages laitiers deviennent soit des agnelets, soit des agneaux sevrés à 1 mois destinés à l'engraissement pour être abattus à 3,5 mois (agneaux lourds, poids de carcasse de 15 à 20 kg). Pour l'éleveur laitier, l'agneau représente 20 % du produit ovin hors aides (Champion et al. 2013). Dans le **bassin du Roquefort**, les agneaux sont principalement valorisés par l'**engraissement dans des ateliers spécialisés**. A l'inverse, dans les **Pyrénées Atlantiques**, la valorisation de l'agneau est réalisée par des **signes officiels de qualité** (Hiribarren 2009).

B. Organisation de la production dans le bassin de Roquefort

1. L'AOP Roquefort et son cheptel

Le **bassin du Roquefort**, regroupe 2233 exploitations situées principalement dans les départements de l'Aveyron, du Tarn, de l'Hérault et de la Lozère, et également une partie du Gard et de l'Aude (cf. [Figure 3](#)). Ce système de production élève **exclusivement** des brebis de **race Lacaune**, race d'aptitude mixte (lait/viande) devenue laitière à haute production (318 litres de lait en 170 jours en 2016 d'après le Centre National de Brebis Lacaune - CNBL). En 2015, le bassin du Roquefort est le **1^{er} producteur français de lait de brebis** avec une production annuelle avoisinant 160 millions de litres (62% du total français), et la **deuxième AOP fromagère française**, derrière le Comté, avec plus de 19 000 tonnes de fromage Roquefort dont 49% en AOP (Champion et al. 2013; Bellet et al. 2016).

Le **rayon de Roquefort** est également le **premier bassin de production ovin français en effectif**, en regroupant 900 éleveurs ovins viande (320 000 têtes) et 2200 producteurs laitiers (769 000 têtes). Ce bassin de production concentre 345 000 agneaux sous la mère (dont 320 000 vendus et 25 000 agnelles de renouvellement) et **500 000 agneaux** mis sur le marché à 14 kg dont **79% sont engraisés** puis commercialisés principalement dans la zone Roquefort (8%

hors zone Roquefort). Environ 1% est abattu en agneaux de lait, et **20% sont exportés vifs en Italie ou Espagne** (Hiribarren 2009; Poncelet 2010b).



Figure 3 : Délimitation géographique de l'AOP Roquefort (d'après Institut de l'Élevage)

2. La conduite d'élevage en système laitier Roquefort

En système laitier Roquefort, la production est **saisonnnière**, avec des brebis laitières qui **mettent bas de Novembre à Avril** (la plupart des brebis mettent bas en Novembre et les agnelles en Janvier). Pour la plupart des élevages, la période de traite démarre entre mi-Novembre et début Février puis se termine en Juillet-Août (cf. Figure 4). Le **premier lot d'agneaux (Décembre – Janvier)** est formé d'un plus grand nombre de mâles (les femelles étant gardées par les naisseurs pour le renouvellement ou destinées aux marchés étrangers). Le **deuxième lot d'agneaux (Janvier – Février – Mars)** est composé d'agneaux d'antennaises (brebis ayant agnelé une seule fois) et de brebis tardives. Les agneaux **sont élevés sous la mère pendant 10 jours**.

Vers l'âge de 10 jours, la **préparation du sevrage** consiste à séparer les agneaux de leur mère pendant plusieurs heures en leur mettant à disposition de l'eau, de la paille, du foin ainsi que de l'aliment super-démarrage. Les agneaux sont **sevrés** lorsqu'ils atteignent un poids minimum de 10 kg (poids vif de 13-14 kg en moyenne) et un âge de **25-27 jours**. Ils reçoivent alors une injection de Vitamine E et Sélénium puis sont envoyés vers un centre d'allotement, ou vers une bergerie d'engraissement pour être **engraissés jusqu'à environ 90 jours d'âge** et être vendus à un poids de 17 kg de carcasse à partir d'un poids vif de 36 kg en moyenne (cf. Figure 11).

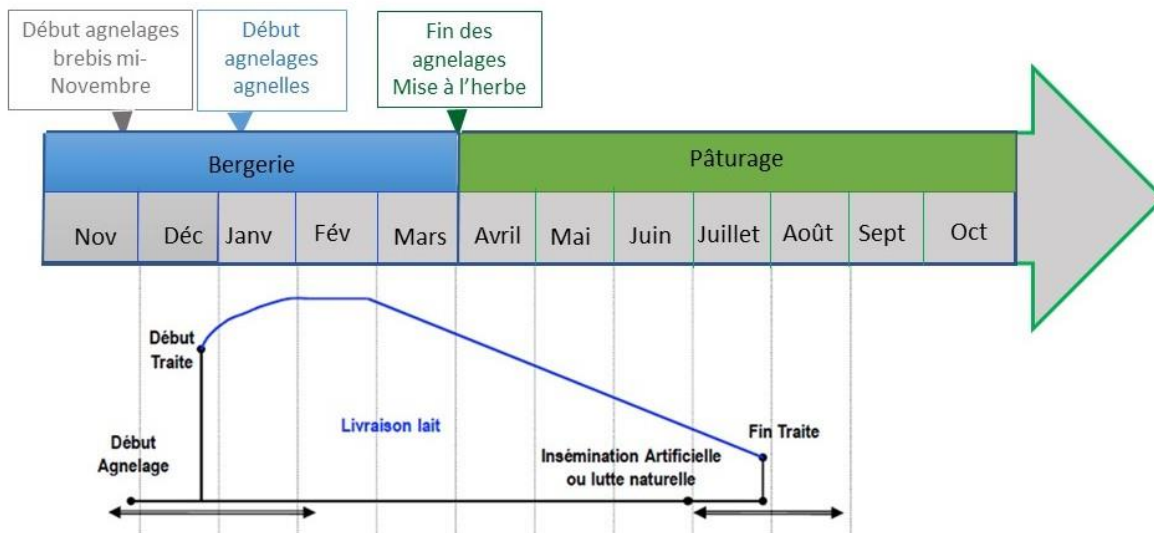


Figure 4 : Conduite d'un troupeau de brebis laitières en production Roquefort

3. Une production organisée

Le marché de la viande ovine issue du bassin de Roquefort est majoritairement organisé par l'**interprofession du bassin de Roquefort (près de 50%)**, bien que certains éleveurs restent indépendants avec un **engraissement par le naisseur** lui-même et un système de **vente directe** ou chez le boucher (10%), ou par un négociant privé (40%) (Prache et al. 2013a). Les associations interprofessionnelles exportent 35% des agneaux à moins d'un mois d'âge (185 000 têtes), les 65% restants (340 000 têtes) étant destinés à l'engraissement organisé (Hiribarren 2009). Les **organisations de producteurs** telles que ARTERRIS, SICA2G ou UNICOR ont une grande influence dans le rayon de Roquefort. Ces organisations gèrent l'engraissement, la commercialisation et l'export des agneaux ; ce qui leur permet de **s'adapter facilement aux aléas des cours de la viande** ovine. En effet, en fonction des attentes et des évolutions du marché, l'agneau de lait est soit exporté vif, soit engraisé. Il s'agit d'une **organisation par intégration**, où le groupement intégrateur est propriétaire des agneaux et des bâtiments, et prend en charge les pertes économiques, ce qui confère une sécurité aux éleveurs adhérents.

UNICOR et ARTERRIS organisent à la fois des élevages d'**agneau sous la mère** (agneaux de **qualité supérieure**, majoritairement label rouge) et des **ateliers d'engraissement** (produit **milieu de gamme**). En 2014, le groupe UNICOR possédait 93 ateliers d'engraissements, contre 50 pour le groupe ARTERRIS. La plus grande partie de la production d'ARTERRIS et UNICOR est commercialisée en **circuits courts** avec des clients abatteurs/transformeurs.

4. Les ateliers d'engraissement d'agneaux

Les agneaux en provenance de plusieurs **élevages naisseurs adhérents** sont centralisés par le groupement intégrateur puis distribués dans les ateliers d'engraissement du groupement. Dans ces ateliers d'engraissement, le groupement fixe un **contrat d'engraissement** avec l'éleveur engraisseur précisant les **obligations de l'éleveur** (normes hygiéniques et sanitaires des bâtiments, soins des agneaux, règles alimentaires) et les **engagements du groupement** (fourniture, enlèvement des agneaux, modalités de rémunération) (Le Guen 2007; Poncelet 2010b).

Ces ateliers sont constitués d'un **bâtiment spécifique** obligatoire séparé de tout autre cheptel ovin. Il doit contenir des **cases de 200 agneaux maximum** et une infirmerie. Un centre d'engraissement peut accueillir au maximum 5000 agneaux. Lors de la constitution des lots d'agneaux, chaque lot doit être le plus homogène possible, le tri des mâles et femelles est obligatoire et un calibrage doit être réalisé en cours d'engraissement. Les recommandations d'équipement sont les suivantes (Poncelet 2010a) :

- **Alimentation** : plus de 7 m d'auge, 10 à 15 m (optimum) de ratelier et plus de deux abreuvoirs nettoyés chaque jour.
- **Densité animale** : Densité < 3 agneaux par m² de couchage (optimum de 2 agneaux/m²), Volume > 1,5 m³ par agneau (optimum de 3 à 5 m³ par agneau), Surface > 0,4 à 0,5 m² par agneau.
- **Ventilation** : système dynamique nécessaire en cas de non-respect de la limite de densité animale, renouvellement d'air de 6 à 30 m³/agneau /h.
- **Température** : 15°C à l'entrée des agneaux avec une limitation maximale des variations de température.
- **Hygrométrie** : Optimum de 70 à 80%.
- **Litière** : 25 à 30 kg par agneau à l'entrée en atelier, celle-ci devant être propre et sèche.
- **Qualité de l'air** : NH₃ < 5 ppm, CO₂ < 300 ppm, H₂S < 0,1 ppm, absence de poussière.
- **Désinfection** obligatoire après chaque bande et **gestion des nuisibles** stricte (désinsectisation, dératisation).

A leur entrée en atelier, les agneaux reçoivent 5 kg d'aliment **super-démarrage** en 7 à 10 jours (300 g/j au départ), puis 15 kg d'aliment de **croissance** pendant 15 jours à 3 semaines et pour finir, 60 à 70 kg d'aliment de **finition** jusqu'à la fin de l'engraissement (Poncelet 2010b). La consommation moyenne en aliment doit être de **1,1 kg/j/agneau** (maximum 1,5 kg/j/agneau) et la consommation d'eau minimale de **0,25-0,3 L/j/agneau** les premiers jours d'engraissement (cf. [Figure 5](#)).

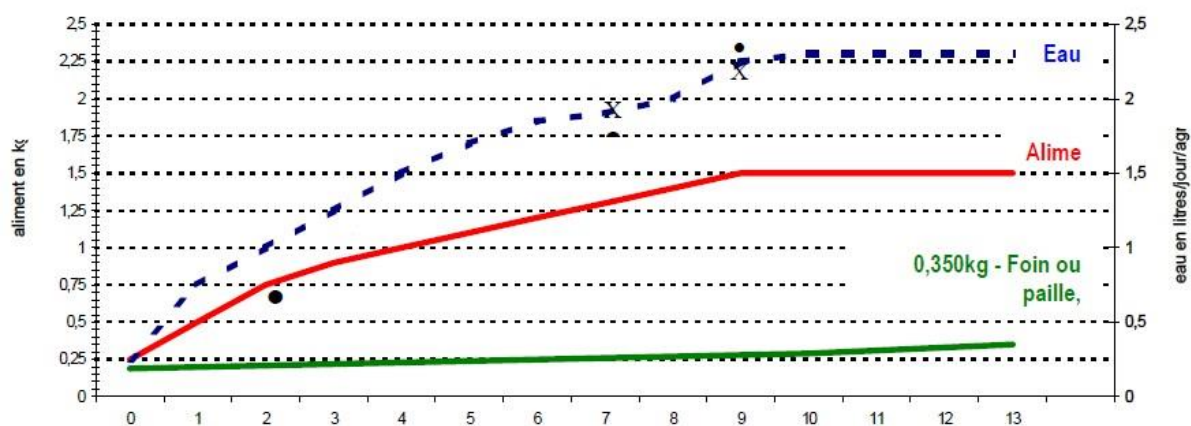


Figure 5: Tableau de bord de la consommation d'aliments et d'eau dans les ateliers d'engraissement d'agneaux d'UNICOR en fonction des semaines d'engraissement (d'après Le Guen 2007)

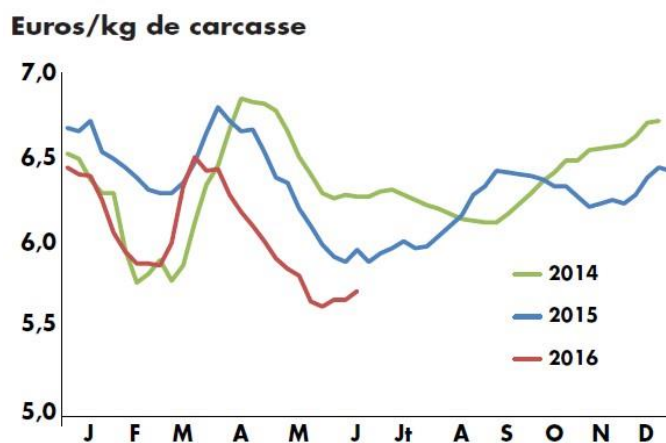
C. Une filière confrontée à des difficultés économiques

1. Des crises sanitaires et économiques

Depuis plus de 20 ans, la filière ovine est l'**une des moins rémunératrices** de toutes les productions agricoles (seulement 33% du revenu moyen agricole soit 10 000 euros par an en 2012), le revenu annuel étant négatif en dehors de toute subvention (Prache et al. 2013a). Cette production survie notamment grâce à un soutien public important via plusieurs mesures de la PAC.

Depuis 2001, suite à plusieurs difficultés économiques, l'**effectif** du cheptel ovin est en **diminution constante**. En effet, la filière ovine a fait face aux crises sanitaires de la **fièvre aphteuse** en Grande Bretagne en 2001 et de la **Fièvre Catarrhale ovine** (FCO) en 2008-2009, aux aléas climatiques (sécheresse) ainsi que la **hausse des coûts de l'alimentation** (total des charges moyennes de l'ordre de 6,5 €/kg de carcasse en 2009), la **baisse des cours de l'agneau** (entre 5-5,5€/kg) **et des aides européennes** jusqu'à 2009 (Dudouet 2012; Autef 2013). Entre 2009 et 2010, les producteurs de viande ovine ont bénéficié de l'amélioration des cours de la viande et, malgré des fluctuations saisonnières, les cours de la viande d'agneau sont restés par la suite à de bons niveaux (cf. Figure 6), à **6,32 €/kg carcasse** et 14,5 €/kg (+3,3%) au détail en 2015 (Bellet et al. 2016). On note, cependant, une augmentation de l'écart entre le prix à la production et le prix à la consommation.

Les principales menaces actuelles de la production ovine française restent la **concurrence des importations (Nouvelle-Zélande, Irlande, Grande Bretagne)** principalement pour la viande d'agneaux sevrés, ainsi que l'**impact sur le marché de la Chine, première productrice** de la filière au monde avec 158 millions de têtes 2015 (Maison de l'Elevage du Tarn 2016).



*Figure 6 : Cotation nationale des agneaux de boucherie
Institut de l'Élevage, d'après France AgriMer)*

En 2015, bien que la production nationale de viande ovine ait résisté, des difficultés persistent, avec une **baisse du prix de l'agneau** (à cause de la baisse de consommation et de la chute du prix des peaux) et la **nouvelle crise FCO** (Maison de l'Élevage du Tarn 2016; Bellet et al. 2016). De plus, la filière souffre d'une **baisse continue de la consommation nationale** (cf. paragraphe II.C.4), d'une **forte hétérogénéité** entre éleveurs (dynamique collective compliquée) ainsi que du **manque de renouvellement** des exploitants associé à leur vieillissement (Carlier et Groshens 2016). Les zones d'abattage s'éloignent des zones de production ce qui engendre des frais de transport accrus (Le Guen 2007).

Néanmoins, grâce à la diminution du prix des aliments et la revalorisation de la prime de base en **2015**, les éleveurs ovins semblent bénéficier de **revenus constants ou en progression** selon les systèmes (Bellet et al. 2016). En 2017, la **nouvelle Aide Ovine** fournit un total de **15 à 32€ par brebis**, qui comprend le maintien de la prime de base à 15€/brebis majorée de 2€ pour les 500 premières brebis, et une revalorisation de la prime de contractualisation ou de commercialisation en circuit-court à 9€/brebis. Cependant, cette réforme supprime les 6€ de prime de démarche qualité ou productivité. Les conditions d'éligibilité de cette aide sont la détention d'au moins 50 brebis et un taux de productivité d'au moins 0,5 agneau vendu/brebis/an.

2. Stratégies de dynamique des filières

La baisse des effectifs français de brebis est marquée presque exclusivement par un **déclin du cheptel allaitant** (-29% entre 2001 et 2014 et -45% entre 2012 et 2014). Le **cheptel laitier semble mieux résister** aux difficultés économiques que le cheptel allaitant avec un maintien de son effectif quasi stable (-5% entre 2001 et 2014) en dépit des importations de lait à moindre coût et du prix de revient de l'agneau de lait déficitaire (Lapuyade et Sedillot 2015b; Natorp 2013). Cette tendance s'explique par une **bonne valorisation des produits** via des

fabrications fromagères et la valorisation des agneaux comme **sous-produits sous signes officiels de qualité** (plus de 80% des éleveurs en filière laitière). En France, **15% de la production d'agneaux** est sous signe officiel de qualité tels que label rouge, IGP, AOC/AOP ou Bio (Interbev 2014). Au niveau de la production laitière, 270 millions de litres de lait sont transformés en fromage dont 40% valorisés en AOP. Dans le bassin du Roquefort, la situation est favorable aux éleveurs laitiers puisque le prix du lait a augmenté de 2,5% en 2015 (Bellet et al. 2016).

Contrairement aux élevages laitiers pour lesquels les effectifs se maintiennent, les **éleveurs d'ovins allaitant** se situent dans une **conjoncture économique défavorable**. Cela motive leur **regroupement en organisations interprofessionnelles** (61 organisations de 12 600 élevages en 2012), ce qui leur permet de bénéficier d'une **plus grande stabilité des prix de vente des agneaux**, d'un **appui technique** valable et de l'attribution d'**aides** concernant la contractualisation de la production (Autef 2013).

3. Production française de viande d'agneau

En 2015, la production française d'agneaux représente **82% de la production ovine** totale. Entre 2011 et 2013, elle a **diminué en nombre de têtes** de façon importante pour se stabiliser et progresser légèrement en 2015 à plus de 3,8 millions de têtes (+ 0,3%). On constate également une **diminution des abattages** d'agneaux de l'ordre de 4% de 2010 à 2015 dont 1,3% sur la dernière année. Cette tendance s'explique par la **diminution du cheptel reproducteur (viande et laitier) et des importations d'agneaux vivants** (Lapuyade et Sédillot 2016). De plus, l'abattage ovine n'est pas rentable pour des abattoirs non spécialisés (Le Guen 2007). Néanmoins, depuis 2014, cette production **augmente en poids équivalent carcasse** (+1,3% de 2014 à 2015 avec 66 000 téc, cf. Figure 7) ce qui permet de compenser la baisse des effectifs d'ovins abattus (Lapuyade et Sédillot 2016). Cette production d'agneaux plus lourds s'explique par la baisse du prix des aliments (Maison de l'Élevage du Tarn 2016).

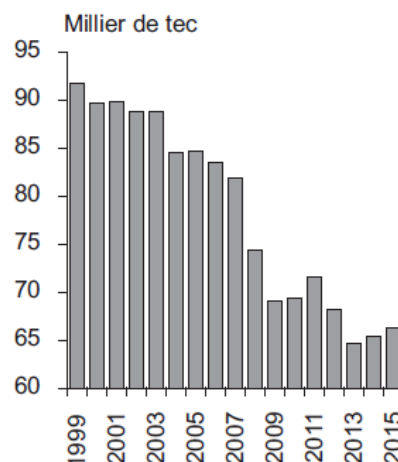


Figure 7: Evolution de la production d'agneaux en France en tonne équivalent carcasse de 1999 à 2015 (Agreste, d'après Douanes françaises)

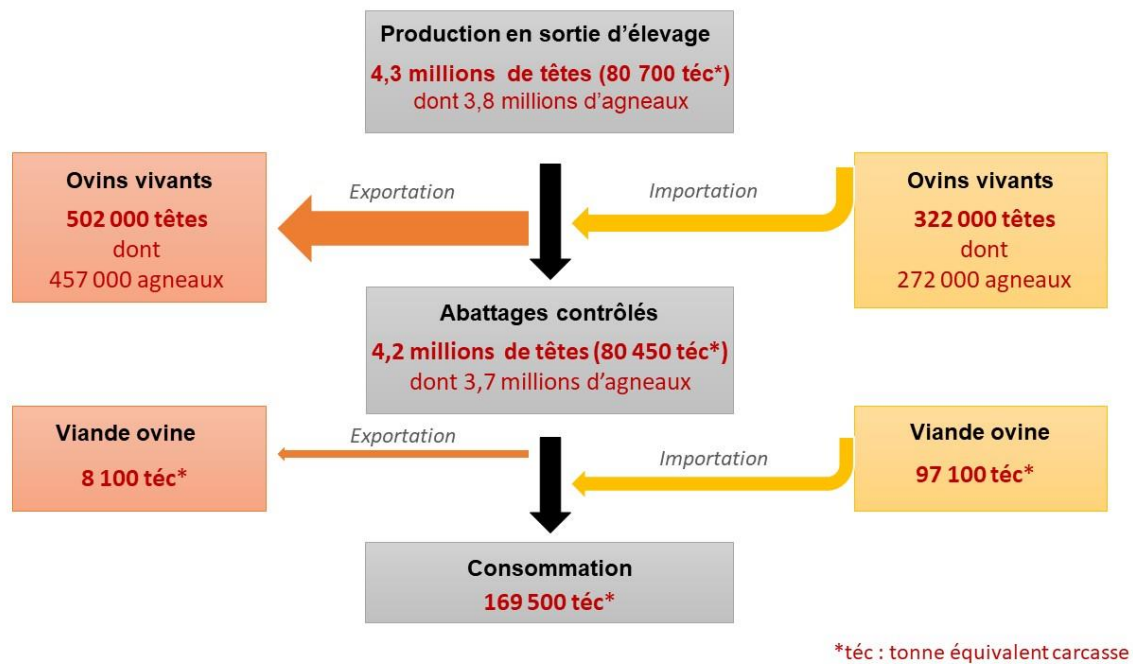
4. Consommation française de viande ovine et échanges

En France, la consommation de viande d'agneau est **saisonnaire et traditionnelle** pour la fête de Pâques (mars - avril) et à l'automne (septembre - octobre), au moment de la fête de l'Aïd El Kébir, les achats pouvant même doubler durant la période de Pâques. Bien que la France reste le second consommateur de viande ovine en Europe, la **consommation de viande ovine française a fortement régressé** en plus de 10 ans, à présent de l'ordre de 170 000 tonnes équivalent carcasse (téc) et **2,6 kg par habitant** par an en 2015, et représente moins de 4% de la consommation de viande totale (Lapuyade et Sedillot 2015b). Cependant, la **production** de viande ovine française est **largement insuffisante** pour satisfaire la consommation, avec un **taux d'auto-provisionnement de 48%** en 2015 (Maigret 2016)

Pour compenser ce déficit, la France **importe** la **viande ovine** principalement **depuis le Royaume-Uni** (44%), **la Nouvelle-Zélande** (18,8%) et **l'Irlande** (17,5%), majoritairement sous forme réfrigérée (57%). L'**Espagne** reste le **premier fournisseur d'agneaux vifs** de la France suite à l'arrêt des importations depuis la Roumanie et la Hongrie. En 2015, les **importations** françaises d'ovins vivants (-15%) et de viande ovine (-7,5%) sont en **chute libre**. Les échanges d'ovins vivants concernent principalement les agneaux, de l'ordre de 80% (Lapuyade et Sedillot 2015a; Bellet et al. 2016).

Tout comme la consommation, l'**exportation française** de viande d'agneaux a une tendance **saisonnaire** du fait de la demande croissante au moment des fêtes religieuses de Pâques et de l'Aïd El Kébir. Les **exportations d'ovins vivants** sont en progression en 2015 (+3%), dirigées principalement vers l'**Espagne** et l'**Italie** (respectivement 77 % et 23 % des exportations d'agneaux vivants). Ces exportations d'agneaux vivants **proviennent principalement des bassins laitiers** et semblent donc plutôt être concentrées sur le mois de Décembre. Cependant, avec l'étalement de la production dans le rayon de Roquefort, elles se répartissent à présent jusqu'en avril. Ainsi, le **rééquilibrage de la balance importations/exportations** a contribué à la hausse de l'excédent du commerce extérieur en 2015 (Lapuyade et Sedillot 2015a; Bellet et al. 2016).

Au bilan de l'année 2015 (cf. [Figure 8](#)), bien que la production ovine se maintienne, la **consommation française de viande ovine continue de baisser** (abattages + importations - exportations) avec un recul de 4,5% par rapport à 2014 (Bellet et al. 2016). Cette baisse de la consommation de viande ovine en France contribue à fragiliser l'économie de la filière. Cependant, la consommation française est de plus en plus orientée vers les produits nationaux. L'enjeu principal pour la filière française reste donc d'**améliorer son taux d'auto-provisionnement**.



*Figure 8 : Bilan de la filière française de viande ovine en 2015
(D'après Institut de l'Elevage, 2016)*

5. Objectifs et résultats technico-économiques des ateliers d'engraissement d'agneaux en bassin de Roquefort

La **production** d'agneaux en atelier de Roquefort reste **déficitaire** bien qu'elle constitue une **section importante** d'un point de vue quantitatif et économique (Le Guen 2007). Les performances technico-économiques de l'engraissement d'agneaux de type Roquefort dépendent principalement du **lot**, du **bâtiment**, de la **technicité** de l'éleveur, et de la **disponibilité en eau**. En effet, en cas de **consommation d'eau inférieure à 0,2 L/j/agneau**, la **mortalité** peut **doubler** (Le Guen 2007). Les objectifs de production des ateliers d'engraissement sont les suivants : **Indice de consommation de 3,7 – 3,8 ; moins de 3% de mortalité** et un **GMQ de 300 - 320 g/j**. Le premier lot (Décembre - Janvier) est robuste, a un bon GMQ, un bon indice de consommation et un bon état sanitaire (3% de mortalité), tandis que le deuxième lot (Janvier – Février – Mars) est plus fragile (5% de mortalité) et a de moins bons résultats technico-économiques (Poncelet 2010b).

En moyenne, les agneaux sont abattus à un poids vif de 34 kg pour 17 kg de carcasse, ce qui représente environ un **rendement de 50%** (Carlier et Groshens 2016). Dans les ateliers du groupement ARTERRIS, les femelles sont abatues à 32 kg de poids vif et les mâles à 38 – 40 kg, soit un rendement de 48 %. Les prix des agneaux varient en fonction de la période de production et de la qualité (poids, conformation, état d'engraissement). Le marché français exige une conformation de carcasse moyenne à bonne avec une couverture de gras ferme et blanc après ressuyage (note d'état d'engraissement 2-3) ainsi qu'une viande rosée et homogène (Prache et al. 2013b; Dudouet 2012). Les agneaux type Roquefort présentent une **qualité de**

carcasse moyenne (R3 ou O3 dans la grille E.U.R.O.P, soit un développement musculaire bon à moyen). Ils sont principalement destinés aux **circuits de grande distribution**. Cependant, la production saisonnière est l'inconvénient majeur de cette production (Poncelet 2010b). De plus, la **disparition du milieu de gamme** des agneaux français dans les grandes surfaces décourage les engraisseurs. En effet, les agneaux lacaine issus de la filière laitière sont vendus à des prix proches de celui des agneaux d'import (Le Guen 2007).

Contrairement à la filière des agneaux sous la mère qui est en perte de vitesse par manque de compétitivité, la **filiale** des agneaux sevrés est **en croissance**. Ceci est la conséquence de la **baisse des importations néozélandaises** et des **investissements** réalisés par les **groupes coopératifs** afin d'augmenter le niveau de production et baisser les prix pour faire face à la concurrence étrangère. En 2014, les groupements ovins d'ARTERRIS et UNICOR produisaient à eux deux 34% des agneaux sevrés du Bassin de Roquefort.

D. Impact des pneumonies infectieuses en atelier d'engraissement d'agneaux

1. Poids des pathologies respiratoires chez les agneaux

Chez les agneaux, les pathologies les plus courantes, pénalisant le revenu des éleveurs, sont les diarrhées néonatales ainsi que les pneumonies et septicémies (Natorp 2013). Dans les ateliers d'engraissement, les agneaux sont exposés premièrement au **stress du transport**, sont **rassemblés avec des agneaux d'origines différentes en un même lot**, puis subissent plusieurs **transitions alimentaires**. Cela constitue une **période critique** dans la vie des agneaux au cours de laquelle, en cas d'exposition à une pression infectieuse, des pathologies peuvent émerger et causer de la mortalité. Les **dominantes pathologiques** rencontrées sont de trois ordres : **respiratoires, mortalité brutale, rachitisme**. Les agents infectieux les plus couramment impliqués dans les pneumonies infectieuses des agneaux sont d'origine bactérienne (*Mannheimia haemolytica*, *Bibersteinia trehalosi*, *Mycoplasma ovipneumoniae*) ou virale (**parainfluenza virus 3** (PI3), *virus respiratoire syncytial*, ...). Les individus symptomatiques sont généralement infectés par une association de plusieurs de ces pathogènes, les virus facilitant le développement de surinfections bactériennes. En effet, une infection virale seule ne causera jamais de pathologie respiratoire sévère.

2. Les pasteurelloses et la « pneumonie enzootique »

2.1. Définition, classification, importance et pathogénie

Le terme « pasteurellose » est couramment utilisé par les vétérinaires et les éleveurs pour décrire les maladies respiratoires contagieuses chez les agneaux d'engraissement et les ovins adultes. Les espèces impliquées sont majoritairement *Mannheimia haemolytica*, *Bibersteinia trehalosi*, et plus rarement *Pasteurella multocida*.

Le genre *Pasteurella* correspond à des coccobacilles à Gram négatif. L'espèce *Pasteurella haemolytica* se divise en deux biotypes A et T. Le **biotype A** est constitué de 12 sérotypes de *Mannheimia haemolytica* (A1, A2, A5, A6, A7, A8, A9, A12, A13, A14, A16, A17) et d'un sérotype appelé *Mannheimia glucosida* (A11). Les pasteurelles du **biotype T** sont regroupées sous le nom de *Bibersteinia trehalosi* (anciennement appelée *Pasteurella trehalosi*) et sont composées de 4 sérotypes. *Mannheimia haemolytica* serotype A2 est le plus couramment isolé chez les ovins, comme le montre la Figure 9 (Pugh et Baird 2012; Abadie et Thiery 2006).

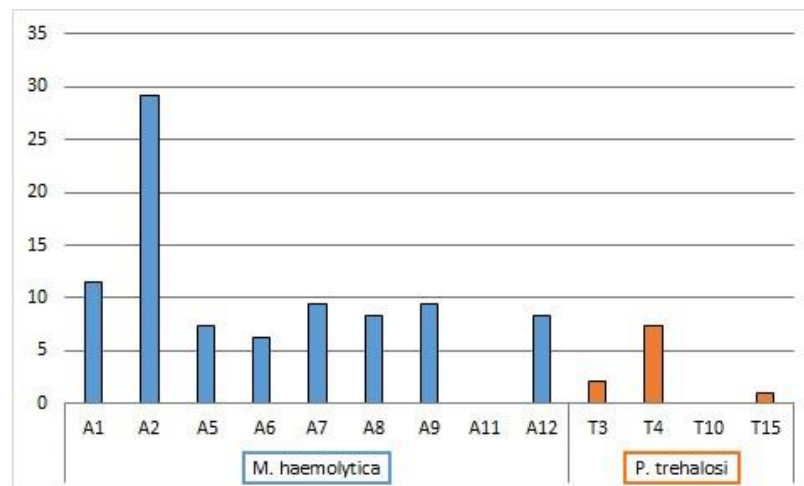


Figure 9 : Répartition en France des sérotypes de *M.haemolytica* et de *P.trehalosi* (96 souches) isolés sur des ovins présentant des signes cliniques de pasteurelloses (d'après Abadie G., Thiery R., 2006)

Les pasteurelloses ont une importance à la fois sur le plan médical et économique. Elles provoquent jusqu'à **50% de morbidité** et **20% de mortalité** en étant à l'origine de retards de croissance et de production, et provoquent la maladie pénalisant le plus lourdement les éleveurs d'ovins. Elles sont responsables de **saisies** à l'abattoir souvent **totales**. Chez les agneaux, les pasteurelles sont généralement à l'origine de **septicémie** et causent de la **mortalité brutale** parfois sans signes cliniques annonciateurs (Casamitjana 2000a; Gauthey et Casamitjana 1994).

La transmission des pasteurelles s'effectue principalement par **inhalation** de particules infectieuses ou par **contact direct** avec des animaux infectés ou porteurs sains. 60 % des ovins sont des porteurs sains de pasteurelles, il existe donc un **réservoir ou portage asymptomatique** important dans chaque élevage. Ces bactéries sont des agents infectieux secondaires qui deviennent pathogènes suite à l'intervention de **facteurs débilissants ou de stress** et se développent grâce à l'action de **facteurs infectieux primitifs** tels que le virus PI3, les mycoplasmes (*Mycoplasma arginini* surtout), des *chlamydiae* ou le virus respiratoire syncytial. En effet, ces agents infectieux réduisent l'activité de l'appareil muccociliaire ainsi que la protection en surfactant et l'activité phagocytaire des macrophages, ce qui est propice au développement des pasteurelles. Les pasteurelles produisent également des **endotoxines** qui provoquent une augmentation de la perméabilité vasculaire à l'origine de foyers de nécrose et

d'une mort brutale. Toute infection à une souche de *Mannheimia haemolytica* est à l'origine d'une **protection croisée** (Casamitjana 2000a; Gauthey et Casamitjana 1994).

Les **facteurs de prédisposition** aux pasteurelloses, se regroupent en deux types d'effets (P.R Scott 2015; Autef 2007; Gauthey et Casamitjana 1994) :

- **Augmentation de la contamination** :
 - Mélange de plusieurs animaux d'origines et de classes d'âges différentes
 - Concentration excessive d'animaux
- **Diminution des moyens de défense** :
 - Mauvaises conditions d'ambiance : ventilation non adaptée, humidité, teneur en ammoniac, variations de température
 - Carences alimentaires
 - Stress (manipulations répétées, transport, sevrage)
 - Infections intercurrentes (virus *PI3*, mycoplasmes, *virus respiratoire syncytial*,...)
 - Changements de climat brutaux (froid, humidité, vents violents, variations fortes de température jour/nuit)

Dans les ateliers d'engraissement d'agneaux, le **risque maximal d'infection** par des pasteurelles se situe autour de **2 à 4 semaines** après l'entrée en atelier.

2.2.Diagnostic épidémiologique et clinique

La détection des pneumonies infectieuses ovines repose principalement sur l'épidémiologie, la clinique et la nécropsie, la bactériologie étant peu utilisée en pratique (prélèvements de liquide bronchoalvéolaire ou aspiration transtrachéale rares).

On dénombre trois manifestations cliniques différentes de la « pasteurellose » (Winter et Clarkson 2012; Philip R. Scott 2011; Autef 2007) :

(1) Forme septicémique (agneaux de moins de 3 mois) :

Forme causée par *Mannheimia haemolytica* (principalement type A1 et A2), responsable de morts subites. La période infectieuse se situe principalement au Printemps. Généralement, cette forme provoque des **morts subites** asymptomatiques chez les agneaux âgés de **quelques heures à 3 jours**, parfois précédées d'une forte hyperthermie ($T > 41^{\circ}\text{C}$), d'un jetage spumeux sanguinolent, et d'une forte douleur thoracique. Cette forme peut également impacter des agneaux moins jeunes, **jusqu'à l'âge de 3 mois**. Une forme de septicémie chez les jeunes agneaux, causée par *Pasteurella multocida*, a également été décrite mais reste peu représentée (Rad et al. 2011; Watson et Davies 2002).

(2) **Forme systémique** (agneaux de **4 à 9 mois**) :

Forme causée par *Bibersteinia trehalosi*, provoquant une septicémie chez les agneaux de bergerie ou d'engraissement en automne-hiver, après un stress lié au sevrage, au transport ou à l'allotement. Les premiers individus succombent **7-10 jours après l'évènement stressant**, et une **mortalité élevée** est observée au bout de 2 semaines (2 à 10%) après une **clinique fruste** (tachypnée, ptyalisme, muqueuses congestionnées, hyperthermie).

(3) **Forme respiratoire ou pneumonie enzootique** (agneaux plus âgés et adultes) :

Forme causée le plus communément par *Mannheimia haemolytica* et plus rarement par *Bibersteinia trehalosi* ou *Pasteurella multocida*. Elle intervient principalement en fin de printemps et en début d'été (Mai – Juin) mais également en automne-hiver chez les agneaux de bergerie et d'engraissement. Elle atteint généralement les agneaux âgés de **quelques jours à 4 à 6 semaines**. La présentation clinique se traduit par une **hyperthermie**, de l'**anorexie**, un **abattement**, de la **toux**, du **jetage nasal** (spumeux sanguinolent ou mucopurulent), de la **dyspnée** voire du tirage costal, de la polypnée, des râles bronchiques et parfois par de la mortalité en 2-3 jours. Un passage à la **forme chronique** peut également être observé, s'accompagnant d'un amaigrissement.

Des formes exceptionnelles chez les agneaux ont pu être rapportées à des pasteurelles telles que des encéphalites, des méningites, des arthrites, ou des gastroentérites (Casamitjana 2000a).

2.3. Diagnostic nécropsique

Dans les **formes septicémiques et systémiques** (*Mannheimia haemolytica* et *Bibersteinia trehalosi*), le diagnostic nécropsique repose sur la mise en évidence de **pétéchies** (foie, reins, myocarde, rate), d'**hémorragies** multiples, de **congestion** généralisée des poumons, du foie, ainsi que des nœuds lymphatiques (aspect congestivo-hémorragique) (P.R Scott 2015; Autef 2007; Gauthey et Casamitjana 1994).

Dans les cas de **pneumonie**, l'autopsie révèle une **consolidation des lobes pulmonaires** crâniens, pouvant s'étendre aux lobes moyens et caudaux, d'aspect **rouge** (atélectasie) à **gris-rosé** (appelée communément « **hépatisation** ») possiblement associée à des **microabcès** du parenchyme pulmonaire, une **pleurésie fibrineuse**, une **péricardite** et/ou un **épanchement pleural**. Des **érosions** peuvent être présentes au niveau du pharynx et de la muqueuse nasale ainsi que des lésions de **bronchiolite** (inflammation exsudative muco-purulente des bronches) (P.R Scott 2015; Autef 2007; Gauthey et Casamitjana 1994).

Des prélèvements doivent être réalisés afin d'effectuer la bactériologie avec antibiogramme et éventuellement un sérotypage dans le but de prévoir un protocole de vaccination (Autef 2007). Pour la **forme septicémique**, on pourra prélever **du sang, de la moelle et tous les tissus** (principalement **foie et rate**). Dans le cas d'une **forme respiratoire**, les prélèvements devront se limiter au **poumon**, au **liquide pleural** ou bien à l'**exsudat bronchique** (Gauthey et Casamitjana 1994).

3. Les mycoplasmoses et la « pneumonie atypique »

La pneumonie atypique est une **pneumonie chronique** d'évolution lente causée par *Mycoplasma ovipneumoniae* et associée à d'autres agents (principalement *Mannheimia haemolytica* et éventuellement les virus PI3 et RSV). On parle alors de **mycoplasmoses secondaire**. Cette pathologie frappe principalement les agneaux de bergerie ou d'engraissement dans les classes d'âges allant **de 3 mois à un an**, ces derniers étant généralement porteurs sains de pasteurelles ou de PI3 (Winter et Clarkson 2012). Un **portage sain** de *Mycoplasma ovipneumoniae* a également été mis en évidence dans les voies respiratoires d'une part non négligeable d'ovins, soit 30% des prélèvements (Gauthey et Casamitjana 1994).

Le développement de la pneumonie atypique est également favorisé par les mêmes **facteurs de risques** que les pasteurelles (Gauthey et Casamitjana 1994). Les mycoplasmoses sont à l'origine d'une ciliostase et d'une exsudation dans les voies respiratoires, favorisant les **surinfections bactériennes** principalement par *Mannheimia haemolytica* et par d'autres souches de *Mycoplasma ovipneumoniae*. L'intervention de *Mannheimia haemolytica* est très fréquente (plus de la moitié des cas) et responsable des **formes les plus sévères** (Alley, Ionas, et Clarke 1999). Une étude dans les abattoirs irlandais a montré que **90%** des agneaux atteints de pneumonie étaient **infectés par des mycoplasmes** (Sheehan et al. 2007). La transmission de *Mycoplasma ovipneumoniae* se produit par voie respiratoire soit par **contact direct**, soit par **inhalation** de particules aériennes.

La **clinique** est souvent **très fruste**, le motif d'appel étant généralement une **saisie à l'abattoir** (Autef 2007). Dans les élevages intensifs, on pourra observer des symptômes de pneumonie chronique caractérisés par de la **toux**, un **jetage nasal**, de la **dyspnée**, de l'**hyperthermie** et un **retard de croissance**. Le taux de morbidité est élevé tandis que le taux de mortalité est plutôt modéré, la mort étant généralement provoquée par des complications (Gauthey et Casamitjana 1994). L'**impact économique** de cette pathologie est donc **négligeable** bien qu'à l'origine d'une baisse de productivité chez les animaux atteints (P.R Scott 2015; Pugh et Baird 2012).

Le diagnostic repose sur la clinique, la nécropsie ainsi que l'évolution, la pneumonie atypique étant la **principale cause de pneumonie chronique** chez les ovins (Casamitjana 2000b). A l'autopsie, on observe des **lésions d'hépatisation lobaire** partielle ou totale au niveau des lobes crâniens principalement et plus rarement sur les bords crâniens des lobes caudaux. Des **nodules gris-blancs** de consistance ferme peuvent être visibles à la coupe, et une **pleurésie** peut être observée (P.R Scott 2015; Pugh et Baird 2012). Le diagnostic est confirmé par culture bactériologique en milieu spécifique en précisant au laboratoire la recherche de mycoplasmes afin que le milieu de culture utilisé soit favorable à leur croissance (milieu de culture spécifique). Le portage sain étant très fréquent, il faut toujours interpréter les résultats en fonction de la clinique.

4. Autres agents infectieux responsables de pneumonies chez les agneaux

4.1. *Chlamydia psittaci ovis*

Chlamydia psittaci ovis cause également des **pneumonies** chez les agneaux et faciliterait par la suite, le développement des pasteurelles, bien que ceci n'ai pas encore été démontré. Les symptômes respiratoires sont généralement associés à de la **diarrhée**, de l'**arthrite septique**, de l'**infertilité** et des **avortements** dans le troupeau adulte d'origine des agneaux (Gauthey et Casamitjana 1994).

4.2. Les pneumonies virales

Les pneumonies virales sont généralement **bénignes** mais sont rapidement contagieuses et constituent des **facteurs de prédisposition pour les infections bactériennes**, ce qui assombri le pronostic. Ces virus impliqués dans les pneumonies des agneaux sont le **virus Parainfluenza 3 (IP3)**, **virus respiratoire syncytial (RSV)**, ainsi que l'**Adenovirus** (Pugh et Baird 2012; Gauthey et Casamitjana 1994). Le **virus PI3** est souvent le premier agent infectieux en place, il est responsable de l'abrasion cellulaire du tissu bronchique et pulmonaire permettant l'**intervention quasi-systématique de *Mannheimia haemolytica*** à l'origine de bronchopneumonies sévères (Casamitjana 2000a). La classe d'âge la plus sensible à la maladie correspond aux **agneaux de moins de 1 an** (Pugh et Baird 2012).

III. TRAITEMENT ET PREVENTION DES PNEUMONIES DES AGNEAUX EN ATELIER D'ENGRAISSEMENT

A. Usage des antibiotiques dans le traitement et la prévention des pneumonies des agneaux

1. Critères décisionnels théoriques à prendre en compte pour une antibiothérapie efficace et raisonnée des pneumonies

L'objectif d'une antibiothérapie est d'obtenir une guérison clinique et bactériologique tout en limitant la sélection de bactéries résistantes, à la fois au niveau du site infectieux et des flores commensales.

1.1. Choix de la molécule d'antibiotique

Le choix d'un antibiotique dépend de critères bactériologiques (site infectieux, germe(s) impliqué(s) et leurs sensibilité), du terrain sous-jacent (immunité, état physiologique, âge, etc) et du coût du traitement. Les caractéristiques pharmacologiques (pharmacocinétique, pharmacodynamique) et cliniques (études restrospectives) de la molécule doivent également être prises en compte afin d'évaluer l'efficacité du traitement.

a) Site infectieux

Le diagnostic clinique et paraclinique joue un rôle majeur pour la mise en évidence du site infectieux. La **plupart des antibiotiques** (β -lactamines, macrolides, tétracyclines, lincosamides, sulfamides, florfénicol et quinolones principalement) ont une **très bonne diffusion vers le tissu pulmonaire** qui est un tissu très bien vascularisé (Assié et al. 2012).

Cependant, les **stades avancés de bronchopneumonie infectieuse** caractérisés par de l'exsudation fibrineuse ou purulente, de la thrombose vasculaire, et une diminution du pH ; semblent **diminuer l'accessibilité** des antibiotiques au foyer infectieux. Ce phénomène serait responsable d'**échecs thérapeutiques** contre les pasteurelloses à *M.haemolytica* chez les bovins. Certains antibiotiques sont notamment **inhibés par le pus** ; c'est le cas des β -lactamines, des aminosides et des sulfamides (Maillard 2002).

b) Spectre d'activité

La détermination du spectre d'activité adapté est basée sur la suspicion de la nature de l'agent causal via les données cliniques, épidémiologiques ou bien à partir d'études rétrospectives. Généralement, l'antibiothérapie de **première intention** en pathologie respiratoire ovine est de type **probabiliste**.

Plusieurs familles d'antibiotiques ont un **spectre qui inclut les *Pasteurellacae*** : les **tétracyclines**, le **florfénicol**, les **sulfamides**, le **triméthoprime** et les **quinolones**, les **pénicillines A** associées ou non à l'**acide clavulanique**, les **céphalosporines de dernières génération** (ceftiofur, cefquinome) et certains **macrolides** (tilmicosine, tildipirosine, tulathromycine, gamithromycine) (Assié et al. 2012).

Il est indispensable de prendre également en considération la sensibilité des **mycoplasmes** aux antibiotiques (cf. Tableau 1). Ces derniers sont notamment naturellement **résistants aux antibiotiques agissant sur la paroi** tels que les **bétalactamines** ainsi qu'aux **polymixines** et au **triméthoprime-sulfamides**, mais sont sensibles aux antibiotiques qui agissent sur la synthèse des protéines (tétracyclines, macrolides, florfénicol) ou des acides nucléiques (aminosides, fluoroquinolones).

c) *Sensibilité et résistance aux antibiotiques des bactéries impliquées dans les pneumonies des agneaux*

La connaissance du niveau de résistance des germes en cause (données locales, ou à défaut, nationales) est indispensable pour proposer une thérapie probabiliste. La **sensibilité** des germes isolés dans les cas de pathologie respiratoire étant **stable** (Anses 2016), l'**antibiogramme** est **rarement nécessaire** en pathologie respiratoire ovine.

- *Groupe des pasteurelles*

Les bactéries du groupe des pasteurelles au sens large (*Pasteurella*, *Mannheimia*...) **conservent un très haut niveau de sensibilité** aux antibiotiques (Anses 2014).

A la fin des années 80, les **premières souches de pasteurelles résistantes aux bétalactamines** (gène codant pour la bétalactamase) ont été décrites mais la fréquence des résistances de ces bactéries est restée plutôt **stable**. Une résistance au florfénicol chez les souches de pasteurelles bovines (*Bibersteinia trehalosi*) en France, liée au **gène floR**, a été mise en évidence en 2006 (Kehrenberg 2006). Depuis 2006, le RESAPATH n'a jamais décelé de nouvelle souche de *Bibersteinia trehalosi* résistante, ce qui permet de conclure à un **caractère sporadique**. En 2015, l'Anses rapporte une **sensibilité au Florfénicol quasi-totale** chez les souches de *Pasteurella multocida* (99 %) et de *Mannheimia haemolytica* (98 %).

En 2015, compte-tenu des antibiogrammes recueillis par le RESAPATH (n = 137), les souches ovines de *Mannheimia haemolytica*, ne présentent **pas de résistance particulière** (Anses 2016). En effet, ces souches conservent un **très haut niveau de sensibilité (> 95%)** aux **céphalosporines de dernières génération**, aux **quinolones**, à l'association **triméthoprime – sulfamides** et à l'**amoxicilline ± acide clavulanique**. Elles ont cependant une **sensibilité plus faible** à la **tétracycline** (87%) et aux **aminosides** (79-88%) mais avec des niveaux de sensibilité qui restent élevés (cf. Tableau 1).

- *Mycoplasmes*

Les mycoplasmes sont à l'origine de plusieurs pathologies chez les ruminants dont certaines sont très présentes en France (pneumonies, mammites, arthrites). Une surveillance est exercée depuis 10 ans par le réseau d'épidémiologie-surveillance des mycoplasmes des ruminants appelé **VIGIMYC** (Poumarat et al. 2014). Les **souches de mycoplasmes** posant actuellement des **problèmes d'antibiorésistance en France** ne sont **pas celles impliquées dans les pneumonies des agneaux**. En effet, les espèces de mycoplasmes suscitant actuellement des inquiétudes sont *M. bovis* pour les bronchopneumonies infectieuses et enzootiques (BPIE) chez le veau et *M. agalactiae* pour l'agalactie contagieuse des petits ruminants. Cependant, la sensibilité aux antibiotiques des mycoplasmes est très mal connue puisque **aucune méthode de référence universelle** d'évaluation de l'antibio-sensibilité des mycoplasmes n'a encore été mise au point à ce jour.

d) Mode d'action

Les modes d'action (bactériostatique/bactéricide, temps-dépendant/concentration-dépendant) des antibiotiques utilisables en pathologie respiratoire ovine sont indiqués dans le Tableau 1.

- *Activité bactériostatique versus bactéricide*

L'activité **bactériostatique** d'un antibiotique ralentit ou inhibe la croissance bactérienne jusqu'à ne laisser qu'un nombre de bactéries égal à celui de l'inoculum lorsqu'il exerce son effet maximal. A la différence de cette dernière, l'activité **bactéricide** d'un antibiotique entraîne la mort des bactéries cibles. La distinction entre un antibiotique bactéricide et un antibiotique bactériostatique repose sur le **rapport CMB/CMI**. La **CMB (concentration minimale bactéricide)** correspond à la plus faible concentration en antibiotique pour laquelle 0,01% de bactéries survivent. Un antibiotique est dit **bactéricide** quand les CMI sont proches des CMB tandis qu'il sera considéré comme bactériostatique si la CMB est plus élevée que la CMI, de l'ordre d'un facteur 4 minimum (Mouton, Deboscker, et Drugeon 1991; Assié et al. 2012).

La plupart des antibiotiques sont susceptibles d'être bactéricides ou bactériostatiques selon leur concentration atteignant le site infectieux et selon l'espèce bactérienne cible (Lafont et al. 2002). Par exemple, un antibiotique dit « bactéricide » peut exercer un effet bactériostatique si les concentrations au site infectieux sont voisines de la CMI.

- *Activité concentration-dépendante versus temps-dépendante*

Un antibiotique **temps-dépendant** aura une activité très influencée par le temps d'action et quasi indépendante de la concentration d'antibiotique. Les **bétalactamines**, les **macrolides**, les **tétracyclines**, les **phénicolés**, les **sulfamides** et les fluoroquinolones employées sur des coques gram positif (minorité) ont ce type d'action. L'usage de ces antibiotiques nécessitera souvent des administrations répétées au cours de la journée ou une galénique particulière permettant un relargage lent à partir du site d'administration (Mouton, Deboscker, et Drugeon 1991; Assié et al. 2012).

Un antibiotique **concentration-dépendant** a une activité qui augmente avec la concentration. A forte concentration, l'influence du temps d'action de cet antibiotique sera limitée. Les **aminosides**, les **lipopeptides** et les **fluoroquinolones** employées sur des bacilles gram négatifs ont ce type d'action. L'usage de ce type d'antibiotique avec une dose de charge initiale adéquate permet d'obtenir un effet antibactérien optimal dans les premières heures suivant l'administration (Mouton, Deboscker, et Drugeon 1991; Assié et al. 2012).

e) *Evaluation de l'efficacité par l'approche PK/PD*

L'approche PK/PD combinant les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'antibiotique est basée sur l'évaluation d'**indices d'efficacité** des antibiotiques permettant d'**optimiser la posologie**. La **pharmacocinétique (PK)** est l'étude du **devenir** d'un médicament dans un organisme animal. On distingue 4 phases : **absorption, distribution, métabolisation et élimination**. La **pharmacodynamie (PD)** est l'étude de l'**interaction** entre le médicament et les récepteurs cibles, ici la bactérie. Celle-ci permet la détermination de la concentration à atteindre pour obtenir l'effet thérapeutique attendu ou **concentration efficace**.

Dans le cas des antibiotiques, l'approche PK/PD est basée sur plusieurs indices permettant de déterminer les posologies (dose et fréquence d'administration) et prédire l'efficacité des traitements.

Les principaux paramètres PK sont :

- La **concentration plasmatique maximale (C_{max})** obtenue après l'administration de l'antibiotique ; et **T_{max}** la durée requise pour atteindre cette concentration.
- L'**aire sous la courbe (AUC)** du profil des concentrations plasmatiques en fonction du temps. Elle reflète l'exposition d'un individu à une molécule.
- La **biodisponibilité (F)** : Fraction de la dose d'antibiotique qui atteint la circulation générale sous forme inchangée.
- La **clairance (Cl)** : Volume de sang totalement épuré d'une substance par unité de temps. Elle reflète les capacités d'élimination de l'antibiotique.
- Le **temps de demi-vie (t_{1/2})** : Temps requis pour que la concentration plasmatique de la molécule diminue de 50% lorsque l'équilibre de distribution est atteint.

Les paramètres pharmacocinétiques décrivent donc l'exposition en termes de durée (T > concentration ou AUC), ou d'intensité (C_{max}, AUC).

Le paramètre PD utilisé est la **concentration minimale inhibitrice (CMI)**. Cet indice permet d'**évaluer la sensibilité** d'une bactérie à un antibiotique. En effet, la concentration efficace d'un antibiotique dépend d'une part de la **voie d'administration**, de la **dose** et de la **biodisponibilité** de l'antibiotique, mais également de la **CMI** des germes incriminés (Giguère, Brescott, et Dowling 2013).

Ces paramètres PK et PD sont combinés en trois types d'indices PK/PD utilisés en antibiothérapie : **C_{max}/CMI**, **AUC/CMI** et **T > CMI** (cf. [Figure 10](#)). Dans le cas des antibiotiques **temps-dépendants**, l'indice le mieux corrélé à leur efficacité sera **T > CMI** (exprimé en pourcentage par rapport à la durée totale du traitement), tandis que pour les antibiotiques **concentration-dépendants**, on tiendra compte des rapports **AUC/CMI** ou **C_{max}/CMI** (Bousquet-Mélou, Ferran, et Toutain 2012; Assié et al. 2012). Les indices PK/PD utilisés pour évaluer l'efficacité des différentes familles d'antibiotiques, sont précisés dans le [Tableau 1](#).

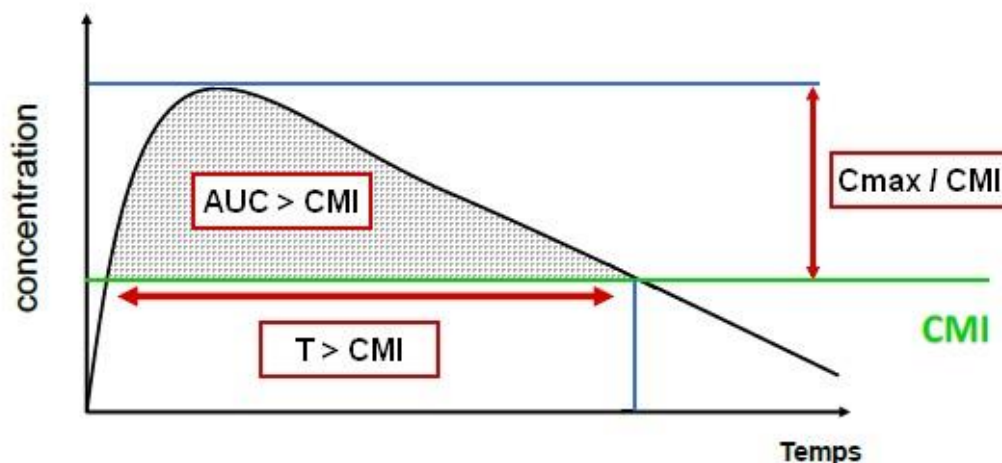


Figure 10: Indices PK/PD pour les antibiotiques (d'après Anses, 2014)

La **posologie** est déterminée à la fois par des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Dans le cas d'une administration unique, la dose est obtenue grâce à l'équation suivante :

$$\text{Dose} = \frac{\text{Clairance totale}}{\text{Biodisponibilité}} \times \text{Concentration efficace}$$

Chez un même individu, la biodisponibilité d'une molécule va varier en fonction de la voie d'administration utilisée. La **biodisponibilité absolue** pour une **voie d'administration extravasculaire** (EV) est obtenue par comparaison à la voie d'administration de référence : la voie intraveineuse (IV) qui présente une biodisponibilité de 100%. A partir du rapport des doses de chaque voie, exprimées par l'équation ci-dessus, l'annulation des clairances (si la clairance EV est égale à la clairance IV) permet d'exprimer la biodisponibilité par la voie EV selon l'équation suivante (Riviere et Papich 2009; Toutain et Bousquet-Melou 2004) :

$$F (\%) = \frac{\text{AUC (EV)}}{\text{AUC (IV)}} \times \frac{\text{Dose (IV)}}{\text{Dose (EV)}} \times 100$$

En thérapeutique, le but est d'**obtenir des biodisponibilités élevées (proches de 100%)** principalement pour ne pas « gaspiller » de la substance active (meilleure sélectivité pour le site infectieux, diminution de l'impact sur les flores commensales et des rejets dans l'environnement), diminuer la variabilité d'exposition systémique interindividuelle et éviter les surdosages et les effets secondaires. En effet, plus la biodisponibilité est faible, plus la variabilité interindividuelle est importante (Toutain et Bousquet-Melou 2004).

Les seuils des indices PK/PD étant similaires d'une espèce à une autre, les schémas thérapeutiques peuvent donc être **extrapolés aux espèces mineures** (pour un même foyer infectieux et un même pathogène), en se basant sur la CMI du pathogène et les données pharmacocinétiques de l'antibiotique dans l'espèce considérée. Ainsi, **en fonction de la**

clairance de l'espèce considérée, il conviendra d'ajuster la dose pour obtenir une même efficacité (augmentée en cas de clairance plus élevée, diminuée en cas de clairance plus faible) (Bousquet-Mélou, Ferran, et Toutain 2012).

f) Terrain sous-jacent

Les **mécanismes de défense de l'hôte**, l'**état physiologique** (âge, gestation, statut ruminal) et l'**état pathologique** (immunodépression, allergie, interactions médicamenteuses) du ou des sujet(s) que l'on traite jouent un rôle dans la réussite du traitement (Giguère, Brescott, et Dowling 2013).

L'âge et le développement du tractus gastro-intestinal constituent deux des **principaux facteurs influant sur l'absorption par voie orale**. Le site initial de dépôt de la molécule (correspondant à la caillette pour les pré-ruminants, s'il y a une fermeture de la gouttière œsophagienne au moment de l'administration, ou au rumen pour les ruminants), a une influence sur la biodisponibilité et l'absorption d'un médicament (Guard et al. 1986).

- **Influence de l'âge**

L'**absorption** est **meilleure chez les jeunes**, mais également, la **microflore digestive** ainsi que l'**arsenal enzymatique** impliqué dans les biotransformations hépatiques sont encore **immatures** avec une **activité non optimale** (Baggot et Short 1984). Les antibiotiques subissant un métabolisme hépatique de premier passage important auraient donc une meilleure biodisponibilité chez les jeunes. C'est le cas du triméthoprime, éliminé par biotransformations hépatiques et excrétion urinaire directe, qui a une biodisponibilité plus élevée chez les nouveau-nés que chez les jeunes chevreaux et chèvres adultes (Poul Nielsen et Rasmussen 1976b). Chez la majorité des espèces (ruminants, porcs, chiens et chats), les **voies de biotransformation hépatiques** se développent rapidement durant les 3-4 semaines suivant la naissance et à **8-12 semaines**, le niveau d'activité enzymatique se rapproche de celui des animaux adultes (Reiche 1983).

- **Influence du développement de la fonction ruminale**

Chez les **pré-ruminants**, l'absorption par voie orale est assimilable à celle des **monogastriques**, ce qui permet d'obtenir des concentrations plasmatiques élevées à partir d'une faible dose d'antibiotique (Reiche 1983). Chez ces derniers, le régime lacté implique un réflexe physiologique de **fermeture de la gouttière œsophagienne** permettant le **dépôt direct** de la dose partielle ou totale du médicament **dans la caillette**, ce qui permet de court-circuiter le rumen, et d'**accélérer** et d'**augmenter l'absorption** (Marriner et Bogan 1979). La fermeture de la gouttière œsophagienne serait stimulée plus efficacement par le lait ou des solutions salines que par l'eau de boisson (Riek 1954). Chez les pré-ruminants, le rumen est de petite

taille, ce qui **diminue l'effet dilution** et augmente la proportion de principe actif absorbé (Shoaf, Schwark, et Guard 1987).

Chez les **ruminants adultes**, l'**absorption par voie orale** est **très réduite voire nulle** à cause de la dilution des molécules dans le contenu ruminal (diminue les pics de concentration plasmatiques) ainsi que les dégradations enzymatiques par la flore ruminale (Lafont et al. 2002). Le triméthoprimé serait notamment dégradé dans le rumen (Guard et al. 1986). De plus, l'administration par voie orale de nombreux antibiotiques (ampicilline, érythromycine, lincomycine, triméthoprimé et/ou sulfamides) chez un ruminant adulte provoquerait l'altération de la flore ruminale (Giguère, Brescott, et Dowling 2013).

La **voie orale** est donc **recommandée uniquement dans le cas des pré-ruminants**, chez lesquels les molécules peuvent atteindre directement la caillette et ainsi atteindre des concentrations plasmatiques et tissulaires efficaces (Assié et al. 2012). Chez les veaux, la fonction ruminale semble réduire les concentrations plasmatiques de certaines molécules **à partir de l'âge de 6 semaines** (Nishida et al. 1996). Chez les petits ruminants adultes (rumen mature), il est préférable d'utiliser une autre voie d'administration que la voie orale à l'exception de certains sulfamides et tétracyclines qui peuvent être absorbés efficacement dans le rumen (Giguère, Brescott, et Dowling 2013).

1.1. Critères de choix d'une association d'antibiotiques

Une association de plusieurs antibiotiques est indiquée dans certaines circonstances dans un but d'**élargissement du spectre antibactérien** (traitement de première intention ou infection plurimicrobienne), de recherche d'un **effet synergique** pour renforcer l'effet bactéricide (germe résistant, site infectieux difficile d'accès, etc) ou de **prévention contre l'émergence ou la sélection de mutants résistants** (Ganière 2009). Cependant, une association systématique ne peut se justifier par un simple objectif d'élargissement du spectre. L'inconvénient majeur d'une association d'antibiotiques est qu'elle amplifie la **pression de sélection exercée sur la flore commensale** (Giguère, Brescott, et Dowling 2013).

Les combinaisons à effet synergique les plus utilisées en pratique sont les **sulfamides – Triméthoprimé** (inhibition séquentielle d'étapes successives de la voie métabolique conduisant à la synthèse de l'acide folique), **amoxicilline – acide clavulanique** (inhibition des enzymes inhibitrices β -lactamases) et **pénicillines – aminosides** (perméabilisation de la paroi bactérienne par les pénicillines facilitant le passage intracellulaire et la fixation ribosomale des aminosides). Cette dernière association est utilisée notamment dans le cas des bronchopneumonies infectieuses bovines à *Pasteurella multocida* (Ganière 2009). D'autres effets synergiques ou additifs sont présentés dans le Tableau 1.

Type d'action	Famille d'antibiotique	Exemples de molécules	Spectre	Niveaux de sensibilité de <i>M.haemolytica</i> chez les ovins	Effet	Synergie/ Addition	Indices PK/PD
Concentration-dépendant	Fluoroquinolones*	Danofloxacin Enrofloxacin Marbofloxacin Fluméquine	Gram - et Gram +, Mycoplasmes	91% (n=34) 92% (n=90) 97% (n=66) 94% (n=64)	Bactéricide	Pénicillines et Céphalosporines (sur Gram -)	AUC/CMI
Concentration-dépendant	Aminosides	Gentamicine Néomycine Streptomycine Spectinomycine	Gram -, partiellement Gram + Mycoplasmes	82% (n=120) 79% (n=107) 74% (n=100) 88% (n=82)	Bactéricide	Pénicillines	Cmax
Temps-dépendant	Pénicillines	Amoxicilline	Gram + (groupes G et M) ou Gram + et Gram - (groupe A), Anaérobies	95% (n=131), 99% (n=119) avec acide clavulanique	Bactéricide	Acide clavulanique Aminosides Certaines quinolones	T > CMI
Temps-dépendant	Céphalosporines	Céfalexine Cefquinome Ceftiofur Cefoxitine	Gram + et Gram -C3G), Anaérobies	100% (n=110) 99% (n=115) 99% (n=137) 100% (n=75)	Bactéricide	Gentamicine, Céphalosporines (sur Gram -)	T > CMI
Temps-dépendant	Phénicolés	Florfénicol	Gram + et Gram - , Anaérobies, Mycoplasmes	99% (n=128)	Bactériostatique	Tétracyclines, Sulfamides**	T > CMI
Temps-dépendant	Sulfamides	Sulfadoxine, Sulfadiazine, Sulfaméthoxine	Gram + et Gram - , Anaérobies, Coccidies	96% (n=136) pour l'association sulfamide-triméthoprim	Bactériostatique	Triméthoprim , Macrolides**, Tétracyclines**, Phénicolés**	T > CMI
Temps-dépendant	Diaminopyrimidines	Triméthoprim	Gram + et Gram -	-	Bactériostatique	Sulfamides	T > CMI
Temps-dépendant	Macrolides	Gamithromycine, Tildipirosine, Tilmicosine, Tulathromycine	Gram + et quelques Gram -, Anaérobies, Mycoplasmes	-	Bactériostatique	Tétracyclines, Sulfamides**	AUC/CMI ou T > CMI
Temps-dépendant	Tétracyclines	Chlortétracycline, Doxycycline, Oxytétracycline	Gram + et Gram -, Anaérobies, Mycoplasmes	87% (n=135) toutes tétracyclines confondues	Bactériostatique Bactéricide à forte concentration	Phénicolés, Macrolides, Sulfamides**	AUC/CMI

*Certaines fluoroquinolones ont une action temps-dépendante sur certaines bactéries Gram-négatives

** Risque d'augmentation des résistances croisées

*Tableau 1: Classification des antibiotiques utilisés en pathologie respiratoire ovine selon leur type d'activité, leur spectre, les associations possibles, les niveaux de sensibilité de *M.haemolytica* associés et les indices PK/PD corrélés à leur efficacité (d'après Bousquet-Melou, Ferran et Toutain, 2012, Anses 2016)*

1.3.Critères de choix de la voie et du rythme d'administration

a) Voie d'administration

La voie d'administration est conditionnée par plusieurs facteurs : la **galénique** disponible (forme orale ou injectable), la **situation d'urgence** (nécessité d'une voie IV), le **site infectieux** (localisé ou généralisé), le **nombre de sujets** à traiter et la **praticité**. La biodisponibilité dépend de la voie d'administration. La voie intraveineuse a l'action la plus rapide, suivie de la voie intramusculaire puis orale. Chez les **ovins**, on **privilégie** généralement **les voies orale, sous-cutanée et intraveineuse** afin d'éviter les lésions musculaires par voie intramusculaire (Autef 2007).

(1) Voie orale

La voie orale est **privilégiée chez les monogastriques** pour les traitements **collectifs**. Chez les **ruminants**, elle est utilisée en traitement **individuel et collectif**. Elle est mise en œuvre soit via l'**eau de boisson**, avec l'utilisation d'une pompe doseuse permettant de réguler la posologie et de cibler les loges d'animaux à traiter ; soit à l'aide d'un **aliment médicamenteux**, moins souple d'utilisation (Millemann, Heskia, et Belbis 2012).

- *Inconvénients de la voie orale*

La **biodisponibilité** par voie orale est extrêmement **variable** et toujours **incomplète** (< 100%) mais elle peut généralement être compensée par une dose d'antibiotique plus importante. Or, une faible biodisponibilité entraîne une **plus grande variation interindividuelle** de l'exposition systémique des animaux. La biodisponibilité dépend de la molécule, de l'individu, de la capacité de libération du principe actif dans le tube digestif, de la capacité d'absorption intestinale et du premier passage hépatique. La **libération du principe actif** peut notamment être gênée par un défaut de **solubilité** de l'antibiotique dans l'eau (précipitation). L'**action des sels biliaires** (repas riches en lipides) ainsi que la présence d'aliments dans le tube digestif vont également influencer sur la solubilité du principe actif. En effet, la présence d'**aliments** dans l'estomac diminue la biodisponibilité de certains antibiotiques tels que la plupart des pénicillines et des tétracyclines, excepté la doxycycline (Giguère, Brescott, et Dowling 2013). L'âge et le développement de la fonction ruminale sont également des facteurs de variation de l'absorption par voie orale (cf. paragraphe 1.1.f)).

Aussi, la **difficulté de contrôle de la dose ingérée** avec l'aliment ou l'eau de boisson constitue un risque de variation accru de l'exposition des animaux, avec des problèmes de **surdosage** ou de **sous-dosage**. En effet, il faut considérer le comportement de l'animal (dominant, malade, ...), le type d'élevage et les risques de refus par inappétence ou de rejet (crachements, régurgitations, vomissements). Un traitement collectif par voie orale doit être réalisé sur des **lots les plus homogènes possibles**. En effet, les **lots hétérogènes** se

caractérisent par une **variation importante du poids** des agneaux avec une prise de boisson et un **appétit variable** et de la **compétition** ce qui donne lieu à une **variabilité importante de la consommation d'eau ou d'aliment** et par conséquent de la dose d'antibiotique ingérée. De plus, il faut prendre en compte la **variation des consommations journalières en fonction de l'âge** des animaux dans le calcul de la dose à administrer (Poncelet 2004).

Or, un sous-dosage favorise l'émergence de résistances bactériennes, et un surdosage amplifie la **pression de sélection exercée sur la flore digestive** en contact direct avec la fraction d'antibiotique non absorbée. Cette fraction de dose non absorbée est également excrétée sous forme active dans l'environnement, et peut aussi exercer une **pression de sélection sur les flores des litières** de manière durable pour les molécules les plus stables telles que les fluoroquinolones ou les tétracyclines (Bousquet-Melou 2010). Du fait de l'effet sélectif sur les souches résistantes, un emploi ponctuel et limité dans le temps est donc préconisé.

- *Avantages de la voie orale*

En dépit des limites exposées précédemment, dans le cas des **grands effectifs** infectés par un agent pathogène, la voie orale semble parfois constituer l'**unique option** de traitement. La **praticité d'utilisation** des préparations orales est supérieure à celle d'un traitement par voie injectable puisqu'elles ne nécessitent aucune contention, elles correspondent au rationnement ou à une prise de boisson habituelle de l'animal et n'infligent aucun stress aux animaux (absence de manipulation, forme thérapeutique non traumatisante). De plus, l'application de cette voie d'administration **en métaphylaxie** permet d'**empêcher rapidement et efficacement la diffusion d'une pathologie dans l'élevage**. En effet, un traitement individuel d'un grand nombre d'animaux regroupés dans un même bâtiment (densité importante et pression infectieuse élevée) serait inefficace et laisserait entrevoir de nouveaux cas cliniques dans l'élevage.

Afin de limiter l'antibiorésistance tout en conservant une efficacité thérapeutique au niveau du site infectieux, il convient alors de **privilégier les antibiotiques caractérisés par une forte biodisponibilité par voie orale** (Bousquet-Melou 2010). Chez le veau, les antibiotiques présentant une bonne biodisponibilité par voie orale sont notamment les **quinolones** (F = 75,9 – 100% pour la fluméquine), la **doxycycline** (F = 69%) et **certaines sulfamides** (F = 80-100% pour la sulfadiazine, F = 66% pour le sulfaméthoxazole) (Mevius et al. 1989; Meijer et al. 1993; Shoaf, Schwark, et Guard 1987; Nishida et al. 1996). A l'inverse, d'autres antibiotiques présentent une **biodisponibilité par voie orale médiocre voire quasi nulle** tels que certaines **tétracyclines** (F = 5% pour l'oxytétracycline, F = 37% pour la chlortétracycline), certains **macrolides** (F = 4% pour la spiramycine), les **pénicillines A** (F = 35% pour l'amoxicilline), les **céphalosporines** (F = 35% pour la céfalexine) et les **aminosides** (F = 1-2%) (Luthman et Jacobsson 1983; Friis et al. 1991; Soback, Bor, et al. 1987; Soback, Ziv, et al. 1987; Assié et al. 2012).

(2) Voies parentérales

Les **voies parentérales**, à la différence de la voie orale, permettent de contrôler la dose administrée à chaque individu, et ont une **biodisponibilité** généralement **quasi-complète (faible variabilité interindividuelle)**, ce qui permet d'obtenir un niveau d'exposition des animaux traités homogène et prévisible. Lors d'administration par voie parentérale, de nombreuses classes d'antibiotiques (fluoroquinolones, tétracyclines, macrolides, β -lactamines) sont excrétées dans la lumière du tube digestif, par voie biliaire et/ou à travers la muqueuse digestive, dans des quantités capables d'exercer une **pression de sélection sur la flore digestive** (Bousquet-Melou 2010). Une étude chez des porcs n'a d'ailleurs pas montré de différence significative entre les pressions de sélection sur la flore digestive exercées par l'ampicilline administrée par voie orale ou intramusculaire aux doses recommandées (Bibbal et al. 2007).

- ***Voie intraveineuse***

La voie intraveineuse (IV) est la **voie de référence** permettant d'atteindre quasi-instantanément la C_{max}. Elle permet ainsi d'obtenir **100% de biodisponibilité** avec une diffusion massive et quasi-immédiate dans la circulation pulmonaire. L'IV est d'ailleurs considérée comme la « voie locale » du poumon.

Il s'agit de la **voie de choix pour les antibiotiques concentration-dépendants** (Assié et al. 2012). En médecine ovine, cette voie reste cependant limitée au **traitement individuel** et généralement pour des animaux à forte valeur génétique (Autef 2007).

- ***Voies intramusculaire et sous-cutanée***

Lors d'injections en intramusculaire (IM) et sous-cutané (SC), l'individu s'expose au risque d'**intolérance locale** allant de l'inflammation locale à la nécrose des tissus dans les cas les plus graves ce qui modifie la vascularisation locale à l'origine d'une **persistance des résidus au niveau du site d'administration**, d'une **perte d'efficacité thérapeutique** et de **saisies** à l'abattoir (Giguère, Brescott, et Dowling 2013). Par exemple, le triméthoprim reste indétectable dans le sang après administration par **voie IM** chez les ovins (Batzias, Delis, et Koutsoviti-Papadopoulou 2005) ou par **voie SC** chez les veaux (Shoaf, Schwark, et Guard 1987) du fait de dépôts au niveau du site d'injection à l'origine de **dommages tissulaires** (Kaartinen et al. 2000).

Ces voies sont intéressantes à la fois pour les antibiotiques **temps-dépendants** en formules **longue-action** et pour les antibiotiques **concentration-dépendants** en **formule libération rapide** (Bousquet-Melou 2010). L'IM et la SC présentent une facilité de réalisation compatible à la fois avec un **traitement individuel et collectif** (recommandées notamment en **métaphylaxie**).

b) Rythme d'administration

Le rythme d'administration dépend du mode d'action des antibiotiques :

- **Antibiotique temps-dépendant :**

Afin de maintenir la concentration au-dessus de la CMI le plus longtemps possible, des **administrations répétées** ou bien l'utilisation de **formulations retard** ou de molécules à **demi-vie d'élimination longue**, sont recommandées. Cependant, en médecine ovine, un rythme d'administration journalier est réservé aux petits effectifs et aux animaux jeunes faciles à manipuler. Les formules longue-action avec deux injections à 48 heures d'intervalle (type amoxicilline LA, oxytétracycline LA ou florfénicol) ou une injection unique sont généralement privilégiées (Autef 2007). L'injection unique a effet « **longue action** » est notamment caractéristique de certains **macrolides (tulathromycine, gamithromycine, tildipirosine)**. Leur temps de demi-vie très long (plus de 2-3 jours) permet de maintenir une concentration supérieure à la CMI pendant plusieurs jours, à l'origine d'un succès curatif et d'une **prévention contre la réinfection**. Cependant, la **durée d'exposition des flores commensales** est également **allongée**, ce qui est un inconvénient majeur en terme d'antibiorésistance (Bousquet-Mélou, Ferran, et Toutain 2012). Ces molécules de macrolides ont d'abord été développés pour le traitement curatif et métaphylactique des infections respiratoires des bovins afin d'obtenir en une seule injection, une persistance longue des concentrations pulmonaires supérieures aux CMI des pasteurelles, d'environ 10 à 28 jours (Assié et al. 2012).

- **Antibiotique concentration-dépendant :**

L'objectif est de maximiser le pic de concentration sur une **administration unique**. Cette pratique implique une absorption rapide de la molécule, d'où le recours privilégié à une voie IV ou bien à d'autres voies parentérales (IM, SC). Chez les agneaux, la voie orale peut être utilisée compte-tenu de l'absorption rapide chez les pré-ruminants (Assié et al. 2012). La stratégie « **one shot** » est notamment caractéristique de certaines **fluoroquinolones (danofloxacin, enrofloxacin)**. La dose totale administrée classiquement sur 3 à 5 jours est administrée en une seule fois, ce qui permet d'atteindre une concentration supérieure à la CMI des souches sauvages et à la CPM, permettant une **meilleure chance de guérison clinique** ainsi qu'une **prévention des résistances, sans prévenir les récurrences** (Bousquet-Mélou, Ferran, et Toutain 2012). Ce schéma thérapeutique implique que le traitement soit effectué au moment opportun, c'est-à-dire sur un inoculum bactérien en croissance (métaphylaxie).

1.4. Schéma posologique recommandé

Le schéma posologique doit être adapté à la charge bactérienne au niveau du foyer infectieux au moment de la mise en place du traitement. En effet, **plus la taille de l'inoculum augmente (stade d'infection tardif), plus les concentrations d'antibiotiques nécessaires**

pour obtenir un succès thérapeutique sont élevées (Bousquet-Mélou, Ferran, et Toutain 2012). Des études sur diverses familles d'antibiotiques ont notamment démontré que les concentrations nécessaires pour inhiber la croissance d'un inoculum de grande taille (plus de 10^8 bactéries), sont significativement supérieures à celles nécessaires pour obtenir le même effet sur un petit inoculum de moins de 10^5 bactéries (Eagle, Magnuson, et Fleischman 1947; Mizunaga 2005; Udekwu et al. 2009).

D'après des données scientifiques récentes, la meilleure stratégie de traitement afin de maximiser l'effet antibactérien tout en minimisant la sélection de résistances, serait de **traiter « vite, fort et brièvement »** (Bousquet-Mélou, Ferran, et Toutain 2012) :

- « *Vite* » : Traiter le plus précocement possible afin que l'**inoculum bactérien** exposé soit **réduit**, donc que l'efficacité thérapeutique augmente et que le risque de présence de mutants résistants diminue. Ainsi, la métaphylaxie serait à privilégier devant le curatif bien qu'elle implique le traitement d'animaux asymptomatiques. Une meilleure alternative serait un **traitement précoce ciblé** sur les animaux infectés grâce à des méthodes de détection optimales.
- « *Fort* » : Traiter à forte dose (jamais en-dessous de la dose recommandée) afin d'obtenir une concentration d'antibiotique **supérieure à la CPM**, en particulier à un stade infectieux tardif (manifestations cliniques) avec une charge bactérienne importante (risque élevé de présence de sous-populations résistantes).
- « *Brièvement* » : Raccourcir la durée de traitement afin de **limiter la pression de sélection de résistances sur les flores commensales**. Dans ce cadre, l'intérêt des antibiotiques longue-action est discutable. Cependant, la mise en évidence de **mycoplasmes** est une **exception** à la règle, puisque la réponse thérapeutique nécessite une durée de traitement longue (Assié et al. 2012).

Un fait non négligeable en faveur de la métaphylaxie est que le taux de réussite au traitement dépend davantage de la précocité du traitement que du choix de la molécule (Assié et al. 2012).

1.5. Temps d'attente et gestion des résidus

Pour tout type de traitement, il faut également prendre en considération l'élimination des antibiotiques chez les espèces animales traitées. L'élimination des principes actifs ou des métabolites s'effectue en partie via les produits animaux (viandes, lait, œufs).

Afin de protéger la santé du consommateur vis-à-vis du risque de présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées d'origine animale, la réglementation impose des **LMR** (Limites Maximales de Résidus) et précise des **délais d'attente** qui fixent la durée post-traitement durant laquelle ces produits ne peuvent être rendus disponibles pour la consommation humaine. En cas d'usage hors AMM, un **temps d'attente forfaitaire de 28 jours pour la viande** et de 7 jours pour le lait et les œufs est alors appliqué. Cependant, en **élevage allaitant**, le temps d'attente est un **facteur mineur**, les animaux étant traités le plus

souvent loin de l'abattage, et les pathologies respiratoires touchant les jeunes dans les semaines suivant l'allotement (Lafont et al. 2002).

2. Antibiothérapie des pneumonies des agneaux en pratique

Durant la période critique faisant suite à l'allotement, représentée sur la Figure 11, les éleveurs traitent « traditionnellement » de manière **prophylactique** tous les agneaux à base d'**aliments médicamenteux** préparés à partir d'**antibiotiques** actifs contre les pathogènes respiratoires (oxytétracycline ou chlortétracycline, sulfadimérazine ou sulfadiméthoxine) durant la phase de démarrage (17-21 jours). Ils utilisent également des anti-coccidiens (décoquinat) autour du sevrage (20-30 jours) (Le Guen 2007; Poncelet 2010b). Le recours aux antibiotiques dans les ateliers d'agneaux à l'engraissement est **systématisé** depuis de nombreuses années et ceci principalement dans le but de prévenir l'émergence des pneumonies. Cependant, le cadre réglementaire actuel vise à **limiter ces pratiques**, par **deux volets d'action** : l'un **sur le cheptel mère** visant à mettre en place une prophylaxie adaptée aux pathogènes infectant le troupeau et les agneaux livrés aux ateliers d'engraissement (vaccin contre les pasteurelles), et l'autre **chez les agneaux en engraissement**, en améliorant les normes et leur suivi en atelier, les pratiques d'antibiothérapie ainsi que les pratiques d'élevage (soins des agneaux, bâtiments, hygiène, alimentation).

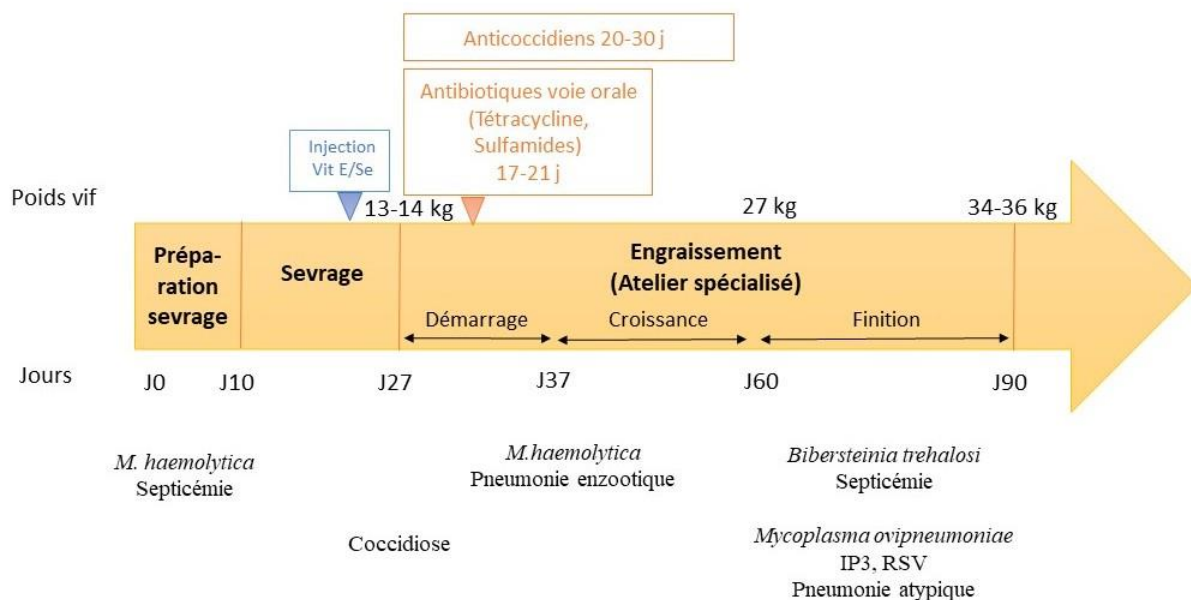


Figure 11: Programme zootechnique et sanitaire « traditionnel » en élevage d'agneaux sevrés

Actuellement, les groupements intégrateurs ARTERRIS et UNICOR s'orientent vers **l'arrêt progressif ou immédiat de l'antibioprophyllaxie et de l'aliment médicamenteux**. Les ateliers d'engraissement de ces groupements optent donc plutôt pour du **traitement**

curatif ; lors d'atteinte de quelques individus ; **à métaphylactique** ; lors de diffusion de la maladie au sein du lot. Les seuils d'alerte ainsi que les méthodes de détection précoces (prise de température) n'étant pas encore définis pour être utilisés par les éleveurs, les vétérinaires de ces groupements décident au « cas par cas » du mode de traitement. L'usage systématique des anticoccidiens à l'entrée en atelier d'engraissement a également été arrêté, et s'utilise uniquement en curatif à présent.

2.1. Les molécules et spécialités utilisées en traitement

Les antibiotiques utilisés pour le traitement des pneumonies des agneaux sont les mêmes que ceux employés chez les bovins (cf. Annexe 1). De nombreuses spécialités, principalement les molécules de dernière génération, n'ont **pas d'AMM ovin**, ce qui justifie le recours à des spécialités avec AMM bovin/veaux, porcs ou même volailles dans certaines situations, en respectant évidemment les règles de la cascade de prescription. Il est cependant recommandé de réaliser des **prélèvements** avant tout traitement, pour **analyses** et demande d'un **antibiogramme (obligatoire pour justifier le recours à des antibiotiques critiques)**, pour une meilleure orientation thérapeutique. En pratique, les éleveurs et intégrateurs ne peuvent pas se permettre d'attendre les résultats de la bactériologie avec antibiogramme, et traitent les premiers individus malades de manière probabiliste. Des prélèvements sont ensuite réalisés sur autopsie.

L'efficacité du traitement des **pasteurelloses** repose sur une **détection rapide** des animaux malades et une administration d'antibiotique la plus précoce possible. Les antibiotiques à utiliser en première intention sur un animal malade (curatif) sont **l'oxytétracycline** et la **tilmicosine** par voie injectable (P.R Scott 2015; Pugh et Baird 2012). L'usage de l'oxytétracycline en injectable peut être réalisé en injections répétées sur 3 à 4 jours consécutifs à 10 mg/kg/j (1^{ère} injection en IV puis en IM les jours suivants) ou via une injection unique longue-action à 20 mg/kg. La tilmicosine s'utilise à la dose de 10 mg/kg en une seule injection en sous-cutané chez les agneaux de plus de 15 kg (Naccari et al. 2001). D'**autres tétracyclines** (Chlortétracycline, doxycycline) ou **macrolides** (tylosine, spiramycine, tulathromycine) ainsi que le **florfenicol** peuvent également être utilisés. D'autres antibiotiques sont moins couramment utilisés tels que les **aminosides** (spectinomycine), les **sulfamides** généralement en association avec du triméthoprime, ou l'**amoxicilline** (Petit 2013; Pugh et Baird 2012; Poncelet 2004). Après traitement, une amélioration de l'état général et de l'appétit doit être observée en 24-48h avec une normalisation de la température rectale autour de 39,5°C (Philip R. Scott 2011).

Les molécules recommandées en cas de suspicion de **mycoplasmosse associée**, sont **l'oxytétracycline**, le **florfenicol** et la **tilmicosine**. Les autres macrolides sont efficaces sur les mycoplasmes mais sont rarement nécessaires (Philip R. Scott 2011; Pugh et Baird 2012; P.R Scott 2015).

En cas d'**échec thérapeutique**, sur la base d'un **antibiogramme**, des **fluoroquinolones** (fluméquine, acide oxolinique, danofloxacin, enrofloxacin et marbofloxacin) ou des **céphalosporines de dernières générations** (ceftiofur, cefquinome) peuvent être utilisées. Cependant, bien que certaines études démontrent leur efficacité pour le traitement des pasteurelloses ovines (Skoufos et al. 2007; Grimshaw et al. 1990), le recours aux fluoroquinolones est à éviter, d'autant plus que seule la fluméquine dispose de l'AMM ovin en France. De plus, en cas de **pasteurellose compliquée d'une mycoplasmosé**, l'usage des **céphalosporines** est à **proscrire**, puisque ces molécules n'auront pas d'efficacité sur les mycoplasmes.

L'administration unique d'un **AINS** (anti-inflammatoire non stéroïdien et anti-pyrétique) est recommandée à la première visite, en tant qu'adjuvant à l'antibiothérapie, chez les animaux **cliniques et en hyperthermie** ($T > 40^{\circ}\text{C}$). En effet, les infections à pasteurelles se caractérisent par des épisodes d'endotoxémie, de bactériémie avec des concentrations élevées en eicosanoïdes. Ainsi, une administration unique de flunixin meglumine, de ketoprofène, de carprofène, ou de meloxicam, peut être réalisée (Friton, Cajal, et Ramirez-Romero 2005; Lockwood, Johnson, et Katz 2003). Les AINS seraient plus efficaces que les corticoïdes dans le traitement des pneumonies des ruminants (Bednarek et al. 2003).

2.2.Métaphylaxie et voie orale

Le recours aux antibiotiques de manière curative pour le traitement des pasteurelloses des agneaux comporte peu de réussite. En effet, le **pronostic** reste **mauvais** étant donné l'avancée des signes cliniques au moment du diagnostic et du traitement. Dans cette situation, une amélioration de la formation de l'éleveur et des outils de détection devrait être envisagée afin de permettre un repérage rapide des agneaux malades et de mettre en place un **traitement précoce du lot à risque**, c'est-à-dire un usage **métaphylactique**. Une métaphylaxie antibactérienne sur le lot à risque peut notamment être envisagée **par voie injectable ou orale pendant minimum 3 jours ou 10 à 12 jours pour la prévention des pneumonies atypiques** (Pugh et Baird 2012; P.R Scott 2015). Les **agneaux sous la mère** seront généralement traités par une **injection d'un antibiotique longue-action**, actif sur la souche responsable, dès la naissance ou juste avant la période critique. En **atelier d'engraissement**, les éleveurs ont plutôt recours à un traitement **par voie orale** (Poncelet 2004). Les traitements administrables par **voie orale** chez les agneaux existent sous forme de **prémélanges médicamenteux**, ou de **poudre ou solution orale** à diluer dans l'eau de boisson, le lait ou un aliment liquide (cf. Annexe 1).

En métaphylaxie, le choix de l'antibiotique et du mode d'utilisation doit également tenir compte du **rapport entre le coût et le bénéfice**. En effet, une étude canadienne a par exemple démontré qu'il est économiquement plus avantageux d'utiliser l'oxytétracycline (coût plus faible) plutôt que la tilmicosine, bien que celle-ci soit plus efficace dans la prévention contre la fièvre chez les veaux en parc d'engraissement, premier signe clinique d'appel en cas de maladie respiratoire bovine (Schunicht et al. 2002). De plus, l'utilisation via l'alimentation ou l'eau de boisson doit tenir compte des variations de consommation journalières des animaux. Or,

l'augmentation des consommations d'eau et d'aliment journalières au cours de l'engraissement des agneaux ralentit puis atteint un « plateau » autour de 8 semaines (cf. [Figure 5](#)). Ainsi, plus l'âge des agneaux traités est **avancé**, plus l'**incertitude sur la consommation de la dose efficace** d'antibiotique est **réduite**. De plus, comme expliqué précédemment, le développement ruminal peut compromettre l'efficacité du traitement après 6 semaines, ce qui **réduit la fenêtre thérapeutique** (Autef 2007).

- **Le prémélange médicamenteux**

Le prémélange médicamenteux est une forme pharmaceutique disposant d'un AMM, dont le mélange avec un aliment permet d'obtenir un médicament vétérinaire appelé **aliment médicamenteux**. Considéré comme médicament, la fabrication, la prescription (obligatoirement réalisée par un vétérinaire) et la délivrance de l'aliment médicamenteux doivent respecter des règles strictes édictées par le code de la santé publique (Art. L. 5143-5). L'ordonnance doit notamment préciser la dénomination ou la formule du prémélange médicamenteux, son taux d'incorporation ainsi que la quantité d'aliment médicamenteux, la proportion dans la ration journalière ainsi que la durée de traitement.

L'aliment médicamenteux est le plus utilisé en pratique courante dans les ateliers d'engraissement d'agneaux. Il est prescrit lorsqu'**au moins 5% des animaux d'un lot** sont atteints et avec une **durée de traitement inférieure à 14 jours** (Blancard 2010). Pour le calcul de la dose d'aliment médicamenteux à distribuer par agneau, il faut se baser sur la **dose recommandée, l'âge et la consommation d'aliment moyenne** ainsi que le **nombre et le poids** des animaux à traiter (cf. [Tableau 2](#)).

Age en semaines	2	3	4	5	6	7
Poids en kg	7	9	11	13	15	17
Consommation en aliment (g)	50	150	300	500	600	650
Oxytétracycline (mg/kg)	Dose préventive = 20 mg/kg			Dose curative = 40 mg/kg		
Aliment à 500 ppm	3,5	8	15	19,2	20	19,1
Aliment à 1000 ppm	7	16	30	38,4	40	38,2
Sulfadimidine (mg/kg)	Dose préventive = 20 mg/kg					
Aliment à 300 ppm	2,1	5	8	11,5	12	11,5
Sulfadiméthoxine (mg/kg)	Dose curative = 40 mg/kg					
Aliment à 500 ppm	3,5	8	15	19,2	20	19,1
Aliment 1000 ppm	7	16	30	38,4	40	38,4

Tableau 2: Conduite de traitement des pneumonies des agneaux par aliment médicamenteux (Autef, 2007)

Peu de prémélanges médicamenteux ont l'**AMM ovin** et sont **indiqués** dans le traitement préventif et curatif des infections pulmonaires chez les agneaux (cf. Annexe 1). Les molécules antibiotiques utilisables, hors cascade de prescription, sont ainsi réduites aux **tétracyclines et sulfamides**. De plus, les éleveurs ont parfois l'habitude de travailler avec un fabricant d'aliment en particulier, ce qui limite d'autant plus le choix de l'antibiotique.

Par sa praticité d'usage et son faible coût, l'aliment médicamenteux constitue une **incitation des éleveurs à l'usage prophylactique** principalement dans les ateliers d'engraissement d'agneaux, ce qui favorise l'apparition et la sélection de résistances bactériennes. En effet, les éleveurs doivent commander l'aliment médicamenteux en avance pour pouvoir être fournis au moment de l'arrivée des lots. Ces contraintes d'approvisionnement incitent les éleveurs à traiter plusieurs lots même en l'absence d'individus malades afin d'éviter de « gaspiller ». L'usage de l'aliment médicamenteux doit donc faire l'objet d'une prescription vétérinaire raisonnée et non systématique.

Une autre problématique est le **sous-dosage** du prémélange médicamenteux **par les fabricants d'aliments** afin de réduire les coûts. Ainsi, plusieurs aliments médicamenteux ayant la même indication et contenant la même molécule d'antibiotique sont commercialisés mais avec des dosages en principe actif très variables. Le vétérinaire doit donc vérifier consciencieusement le dosage de l'aliment médicamenteux qu'il prescrit.

- *L'eau de boisson*

L'antibiothérapie collective via l'eau de boisson est peu utilisée en élevages des ruminants, mais est très largement exploitée dans les **élevages avicoles, cunicoles et porcins**. Pour pallier aux mauvais usages de l'aliment médicamenteux, l'utilisation d'un **traitement via l'eau de boisson** apparaît alors comme une **solution potentielle**. En effet, celui-ci comporte plusieurs avantages par rapport à l'aliment médicamenteux. Premièrement, la préparation d'une **formulation de poudre ou solution buvable** est peu contraignante, non dépendante d'un fabricant, et l'**approvisionnement est rapide et facile d'accès**. De plus, l'utilisation de **circuits d'eau avec une pompe doseuse** sont **plus modulables** que les circuits d'alimentation, et permettent de **cibler** le moment, la durée du traitement et la loge à traiter. Ainsi, l'utilisation de l'eau de boisson pourrait permettre de supprimer l'antibioprophylaxie dans les élevages, à condition d'améliorer les méthodes de détection des animaux cliniques et subcliniques.

Très **peu de molécules avec AMM ovin/agneau** destinées à l'usage par voie orale dans l'eau de boisson sont disponibles en France (cf. Annexe 1) : les **tétracyclines** (oxytétracycline, chlortétracycline), les **sulfamides seuls ou avec le triméthoprime** (sulfadiazine, sulfadiméthoxine, sulfadimidine, sulfamétho-xypyridazine, sulfaguanidine) et la **fluméquine**. L'utilisation de sulfamides dans l'eau de boisson est réservée aux agneaux de bergerie ou en atelier d'engraissement (Philip R. Scott 2011).

Pour l'administration dans l'eau de boisson, la quantité exacte de produit à diluer dans l'eau doit être calculée en se basant sur la **dose recommandée**, la **consommation d'eau moyenne** (fonction de l'âge, cf. Tableau 3) ainsi que le **nombre** et le **poids** des animaux à traiter conformément à la formule suivante :

$$\text{Dose (mg/litre)} = \frac{(\text{mg produit/kg poids corporel/j}) \times \text{Poids corporel moyen des animaux à traiter (kg)}}{\text{Consommation d'eau moyenne par animal (litre)}}$$

Durée Engraissement	1 à 7 j	7 j	14 j	21 j	28 j	35 j	42 j	49 j	56 j	63 j	79 j
Litrage / jour / agneau	0,2	0,9	1	1,3	1,4	1,7	1,85	1,9	2	2,25	2,3

Tableau 3: Consommation d'eau de boisson selon la durée d'engraissement dans les ateliers d'UNICOR (d'après Le Guen 2007)

La préparation de la solution doit respecter les préconisations du fabricant et/ou du vétérinaire. Pour la dilution du produit dans l'eau, il convient d'utiliser un **matériel de mesure précis** (balance, gobelet doseur) et de l'**eau tiède** (avec ajout possible de diluant), puis de mélanger jusqu'à solubilisation complète. Au cours du traitement, un agitateur dans le bac ou la pompe doseuse permet généralement de maintenir le produit en solution. Néanmoins, les préparations utilisées pour un traitement dans l'eau de boisson sont plus ou moins solubles suivant les conditions de terrain (pH, dureté de l'eau, température). De plus, les RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) ne fournissent pas d'information sur le niveau de solubilité de la substance active du médicament. Or, avant une utilisation via des circuits d'eau, il convient de **s'assurer d'une bonne solubilité** du produit afin d'éviter des dépôts et un encombrement des canalisations.

Avant de démarrer le **traitement**, il est conseillé de **vidanger le système d'abreuvement** des animaux concernés afin que la solution médicamenteuse parvienne immédiatement aux animaux et que le médicament ne soit pas dilué par l'eau contenue dans les canalisations. La durée de mise en circulation d'un mélange ne doit généralement **pas excéder 24h**. Il faut également s'assurer à chaque renouvellement de traitement que la préparation précédente a bien été consommée intégralement sur la période, et sinon, réévaluer les volumes à distribuer. A la **fin du traitement**, les systèmes d'abreuvement doivent de nouveau être **vidangés et rincés sous pression** (supérieure à 1 à 2 bars) afin d'éliminer les résidus.

Cependant, l'efficacité du traitement antibiotique collectif via l'eau de boisson en élevage des ruminants reste encore à investiguer. D'après plusieurs études récentes, l'administration d'antibiotiques par **voie parentérale** chez les veaux à haut risque d'infection respiratoire (en métaphylaxie), **réduirait la morbidité** alors que les traitements par **voie orale**

dans l'eau de boisson seraient associés à une **augmentation de mortalité** (Taylor et al. 2010; Step et al. 2007; Martin et al. 1982). Cette dernière conclusion est discutable du fait de l'absence de prise en compte d'autres facteurs non liés à l'antibiothérapie bien qu'une baisse de la consommation d'eau des malades (baisse d'appétence, réduction du nombre de sources d'eau) puisse expliquer ce résultat.

B. Autres méthodes de prévention des pasteurelloses en atelier d'engraissement

Le contrôle des pasteurelloses repose sur l'association d'une prévention médicale (métaphylaxie antibiotique, vaccination) et sanitaire. Du fait d'un manque de disponibilité de vaccins avec AMM ovin, la plupart des moyens de prévention en élevage reposent principalement sur la **métaphylaxie antibiotique** des lots à risque et l'**amélioration des pratiques d'élevage**.

1. Amélioration des pratiques d'élevage

L'amélioration des pratiques d'élevage doit être basée sur la limitation des facteurs prédisposants des pasteurelloses. Cela implique de **réduire le stress** des agneaux en évitant les manipulations trop fréquentes, en faisant des transitions alimentaires et en limitant la durée des transports. Les **mesures d'hygiène et de biosécurité** (gestion des échanges et mélanges d'animaux) ainsi que la **diminution de la densité animale**, l'**amélioration des conditions d'ambiance** des bâtiments (contrôle de l'hygrométrie, de la ventilation, installation de filets brise-vents, élimination des gaz toxiques) ainsi que la **séparation des lots** d'agneaux par classes d'âge et la séparation des jeunes et adultes dans des bâtiments différents sont primordiales (Philip R. Scott 2011). La **réforme des animaux infectés chroniques** ou blanchis est également préconisée afin de limiter le portage et la recontamination des autres agneaux du lot (Autef 2007).

2. Vaccination

La prévention contre les pasteurelles repose également sur la vaccination qui permet une protection croisée contre les autres sérotypes. Les vaccins antipasteurelliques n'empêchent pas l'apparition des symptômes respiratoires (Gauthey et Casamitjana 1994). La vaccination permet, cependant, de prévenir ou réduire la morbidité, les lésions, et la mortalité, ainsi que de diminuer l'excrétion. Elle n'a pas encore été mise en place dans les ateliers d'engraissement des groupements ARTERRIS et UNICOR bien que certains éleveurs naisseurs adhérents commencent à vacciner les mères.

Une nouvelle génération de vaccins issus de la technologie IRP (*Iron regulated protein*) est disponible en France avec AMM ovin depuis 2009. Ces vaccins sont constitués de souches bactériennes exprimant des protéines de fixation du fer (protéines IRP), hautement

immunogènes permettant d'augmenter l'efficacité vaccinale par rapport aux vaccins à corps bactériens entiers (Gilmour et al. 1991). Le vaccin IRP disponible en France est **OVILIS® PASTOVAX** proposé par MSD, constitué de souches inactivées de *Mannheimia haemolytica* (serotypes A1, A2, A6, A7, A9) et *Bibersteinia trehalosi* (serotypes T3, T4, T10, T15). Cependant, la démonstration de l'efficacité par immunisation active ou passive vis-à-vis des autres sérotypes n'a pas été établie. La **primo-vaccination** se fait en **2 injections à 4-6 semaines d'intervalle**. Seuls les **agneaux de plus de 3 semaines** peuvent être vaccinés de manière à ce que les anticorps colostraux n'interfèrent pas avec la mise en place de l'immunité active. La vaccination des agneaux doit être effectuée **3 à 4 semaines avant la période à risque** lorsque celle-ci a été identifiée. Les **brebis** sont aussi vaccinées **annuellement 4 à 6 semaines avant la mise-bas** (Med'Vet 2016; Petit 2013) afin que les agneaux bénéficient d'une immunité passive jusqu'à leur 5^{ème} semaine de vie (P.R Scott 2015), à condition que la prise colostrale soit suffisante. Une injection supplémentaire peut être effectuée sur les agneaux issus de mères vaccinées vers 5 à 6 semaines (Autef 2007). Un **rappel** est préconisé **tous les ans**. En pratique, pour la filière des agneaux sevrés, les mères devraient être vaccinées chez l'éleveur naisseur afin que les agneaux soient protégés à la naissance, au sevrage et lors de l'allotement. Un protocole de vaccination des agneaux peut ensuite être initié en atelier d'engraissement. Néanmoins, l'efficacité de ce vaccin reste controversée. Une étude en Nouvelle-Zélande a montré qu'il n'existe aucune différence significative entre la fréquence d'isolation de *M. haemolytica* et *B. trehalosi* ou entre les lésions pulmonaires histologiques des agneaux vaccinés par rapport à ceux ayant reçu un placebo (Goodwin-Ray, Stevenson, et Heuer 2008). Cependant, un essai en atelier d'engraissement en bassin de Roquefort a montré une réduction de 1% du taux de mortalité, une diminution de moitié des lésions pulmonaires sévères et une augmentation d'un rendement de carcasse, entre des agneaux vaccinés avec un protocole complet et des agneaux non vaccinés (Dumas 2004).

Un autre vaccin inactivé est disponible pour la prévention des pasteurelles et protège également contre la salmonellose : le **SALMOPAST®** de Merial, avec AMM bovins, ovins, et caprins préparé à partir d'antigènes de *Pasteurella multocida* (sérotypes A3 et D4), de *Mannheimia haemolytica* (sérototype A1), de *Salmonella dublin* et *Salmonella typhimurium*. Ce vaccin est préparé à base de corps bactériens entiers et aurait une **efficacité limitée** : il réduirait la mortalité mais n'empêcherait pas l'apparition des signes cliniques (Le Moine 2009). La **primovaccination** des agneaux consiste en **deux injections à 2-4 semaines d'intervalle**. La vaccination des agneaux nés de brebis non vaccinées doit avoir lieu dès 8 jours d'âge contre 15 jours d'âge pour les agneaux nés de brebis vaccinées. Un **rappel annuel** est ensuite préconisé. Pour les brebis en gestation, la primovaccination consiste en 2 injections à 2-4 semaines d'intervalle, la deuxième injection devant être effectuée 2 à 4 semaines avant la date présumée de mise bas. Le rappel annuel doit avoir lieu **2 à 4 semaines avant la date présumée de mise bas** (Med'Vet 2016; Petit 2013).

***ETUDES EXPERIMENTALES POUR
L'ETABLISSEMENT D'UN NOUVEAU PROTOCOLE
D'ANTIBIOTHERAPIE VIA L'EAU DE BOISSON DANS
LES ATELIERS D'ENGRAISSEMENT D'AGNEAUX DES
GROUPES ARTERRIS ET UNICOR***

I. UN PROJET VISANT A BOOSTER LES PERFORMANCES TECHNICO-ECONOMIQUES DE LA FILIERE OVINE

A. Présentation du projet OVIBOOST

La filière production ovine doit faire face à deux problématiques majeures, expliquées précédemment : **la perte de vitesse et le manque de compétitivité** par rapport à la concurrence étrangère, et les **nouvelles recommandations d'usage des antibiotiques** en élevage tout en conservant voire améliorant les performances technico-économiques de production. Ce contexte a motivé la recherche d'appuis techniques et scientifiques applicables rapidement sur le terrain afin d'**accompagner efficacement l'arrêt de l'antibiothérapie systématique** dans les élevages. Dans les **ateliers d'engraissement d'agneaux du bassin de Roquefort**, en Décembre 2014, un projet de recherche et développement en conditions réelles de production a alors été initié, appelé projet OVIBOOST. Ce projet a été mis en œuvre, entre autres, par des groupements ovins des **coopératives agricoles ARTERRIS et UNICOR**, en collaboration avec des **laboratoires de recherche de l'INRA et de l'ENVT**.

L'objectif du projet est de développer un **plan de conduite pour l'élevage des agneaux sevrés**, intégrant de nouvelles solutions pour **améliorer les performances technico-économiques de production tout en réduisant le recours aux antibiotiques**, afin de répondre aux objectifs du plan écoantibio 2017. La mise en place de solutions innovantes génèrera un coût de production supplémentaire qui devra être obligatoirement compensé par l'amélioration des performances technico-économiques pour maintenir le niveau de marge bénéficiaire. Les performances attendues comprennent une **réduction des frais vétérinaires (arrêt d'une antibiothérapie systématique)**, une **baisse du taux de mortalité de 30 à 40 %** et de morbidité, avec une diminution du nombre de saisies partielles ou totales en abattoir, une baisse de l'indice de consommation de 5 à 10% et un **meilleur rendement et qualité des carcasses**.

Le projet OVIBOOST inclut 5 axes de développement ciblés sur les aspects et paramètres clés de la production et correspondant à différents groupes de travail :

- (1) Meilleure ambiance des ateliers et bien-être des animaux** (suivi des paramètres d'ambiance et mise en place de systèmes de ventilation automatisés et programmables à partir de seuils critiques de ces paramètres)
- (2) Prévention vaccinale contre les maladies respiratoires** (bénéfices technico-économiques d'une vaccination des agneaux par Ovilis Pastovax®, optimisation du protocole de vaccination)
- (3) Compléments alimentaires** pour réduire les stress & la pression bactérienne, et renforcer les défenses naturelles des brebis en fin de gestation et des agneaux sevrés
- (4) Efficacité des traitements médicamenteux collectifs par l'eau de boisson** (étude détaillée ci-après)
- (5) Outils et méthodologies pour un pilotage plus fin des ateliers** (développement d'outils informatiques, d'indicateurs à suivre, de seuils et protocoles d'interventions pour les traitements collectifs)

B. Rôles de l'unité de recherche INRA/TOXALIM dans le programme OVIBOOST

L'établissement d'un nouveau protocole d'antibiothérapie via l'eau de boisson s'inscrit dans la démarche de **suppression du mode prophylactique**, en constituant une alternative à l'usage des pré-mélanges médicamenteux et une **antibiothérapie non systématique, raisonnée et ciblée**. Les objectifs du groupe de travail de l'unité de recherche TOXALIM étaient d'**améliorer l'efficacité des traitements antibiotiques collectifs administrés par l'eau de boisson** et d'**optimiser les doses pour garantir une protection adéquate** de la majorité des agneaux traités dans les ateliers d'engraissement des groupes ARTERRIS et UNICOR.

Dans un premier temps, les vétérinaires et techniciens d'ARTERRIS et UNICOR ont désigné les antibiotiques **efficaces contre les maladies respiratoires, les plus utilisés en pratique**, disponibles en **préparation orale**, avec ou sans AMM ovin : oxytétracycline, doxycycline, amoxicilline, triméthoprim-sulfadiméthoxine, fluméquine et acide oxolinique. Compte-tenu de l'absence de données sur les limites de sensibilité de ces antibiotiques, des **études comparatives de la sensibilité** de ces antibiotiques ont été réalisées **au laboratoire INRA/TOXALIM**. Une fois les antibiotiques les plus solubles dans l'eau de boisson sélectionnés, leurs **paramètres pharmacocinétiques** (dont la biodisponibilité par voie orale) ont été déterminés par une étude sur des agneaux du laboratoire INRA/TOXALIM. L'antibiotique présentant la meilleure biodisponibilité par voie orale a alors été sélectionné pour l'**étude pilote** en condition de terrain, **en atelier d'engraissement**, pour évaluer l'**influence d'un traitement via l'eau de boisson sur les doses d'antibiotiques réellement ingérées** par les agneaux traités, ainsi que la **variabilité inter-individuelle des profils de concentrations** d'antibiotiques et du **comportement d'abreuvement**.

A terme, ces résultats permettraient de déterminer les **doses d'antibiotiques** à administrer dans l'eau de boisson pour garantir une protection adéquate du troupeau, et de produire des données génériques sur la variabilité inter-animale de l'abreuvement en atelier. La finalité du projet est de **tester** ces nouvelles doses dans les ateliers pilotes puis de **généraliser** cette nouvelle pratique aux autres ateliers des groupements producteurs.

II. ETUDES EXPERIMENTALES

A. Etudes comparatives de solubilité dans l'eau en laboratoire

1. Matériel et méthode

La première expérimentation a consisté à **déterminer la solubilité dans l'eau des antibiotiques** destinés à être administrés via l'eau de boisson aux agneaux en atelier d'élevage. Compte-tenu de la variabilité de la qualité de l'eau entre les ateliers d'élevage, différentes eaux ont été préparées en laboratoire, se différenciant par trois paramètres :

- La **dureté d'eau** : 10°f (eau douce) ; 30°f (eau plutôt dure) ; et 50°f (eau très dure)
La dureté de l'eau, est l'indicateur de la minéralisation de l'eau, principalement lié aux ions calcium et magnésium.
- Le **pH** : 5,5 ; 6,5 ; 7,5 et 8,5
- La **température** : 4°C ; 20°C ; 30°C

Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés uniquement aux résultats obtenus à température ambiante (20°C) et à 4°C pour deux duretés d'eau testées (10°f, 50°f).

Les différentes eaux ont été préparées à partir d'une solution tampon de $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{CO}_3$ 50 mmol, répartie dans 4 flacons et complétée par l'ajout d'un acide (HCl 2 mol) ou d'une base (NaOH 10 mol) afin d'obtenir 4 solutions avec des pH différents (5,5 ; 6,5 ; 7,5 et 8,5). Chacune des 4 solutions a ensuite été répartie dans 3 nouveaux flacons en ajoutant différentes quantités de CaCO_3 afin d'obtenir 3 solutions avec des duretés différentes (10°f, 30°f et 50°f). Il y avait alors 12 eaux différentes à tester pour chaque antibiotique (cf. Figure 12).

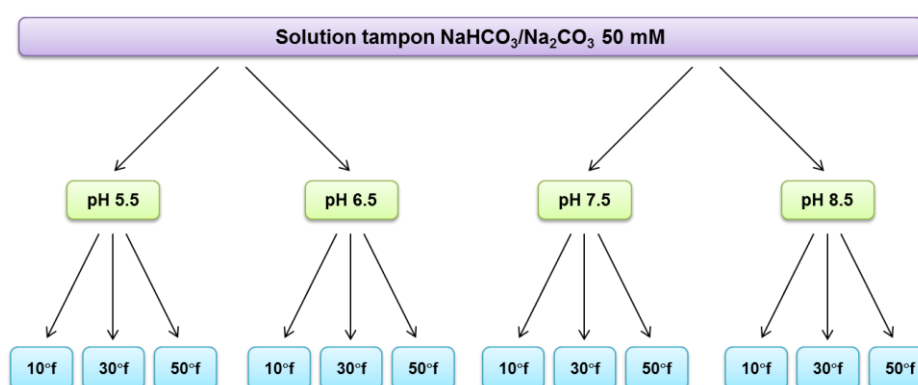


Figure 12 : Méthode de préparation des 12 différentes eaux testées pour chaque antibiotique.

Les antibiotiques dont la dissolution dans l'eau de boisson a été testée sont présentés dans le Tableau 4. Les médicaments ayant été utilisés sont des formulations existantes en préparation pour voie orale sous forme liquide ou solide (poudre). Les informations plus

détaillées sur ces formulations (composition, posologie, conditions de conservation, fournisseur, ...) sont présentées en Annexe 2.

Les calculs de concentration en antibiotique ont été réalisés pour une consommation de 2,5 L d'eau/j pour un agneau de 18 kg. Les volumes de liquide ou les quantités de poudre de solution commerciale à diluer dans 1 L d'eau ont été calculés selon l'équation suivante :

$$\text{Quantité de principe actif en mg/L d'eau} = \frac{\text{Dose (mg/kg)/j} \times \text{Poids vif (kg)}}{\text{Consommation d'eau journalière (L)} \times \% \text{ de la pompe} *}$$

* le % de la pompe est exprimé en décimales soit 0,04 ou 0,1 respectivement pour une pompe à 4% ou à 10%.

Principes actifs (PA)	Nom commercial	% pompe	Dose/kg/24h	Quantité PA	Concentration solution commerciale	Dissolution à réaliser
Doxycycline	COMPOMIX® V DOXYCYCLINE (poudre)	2.2	10 mg	3.3 g/L	50 mg/g	66 g/L
Oxytétracycline	COMPOMIX® V TERRASOL* (poudre)	2.4%	50 mg	15 g/L	500 mg/g	30 g/L
Oxytétracycline	PRIMOX® (poudre)*	4%	50 mg	9 g/L	500 mg/g	18 g/L
Sulfadiméthoxine (SDM) + triméthoprime (TMP)	TRISULMIX® (poudre)**	2.4%	37.36 + 8 mg	11 g/L 2.4 g/L	SDM : 186.9 mg/g TMP : 40.0 mg/g	60 g/L
Sulfadiméthoxine (SDM) + triméthoprime (TMP)	TRISULMIX® (liquide)**	2.4%	37.36 + 8 mg	11 g/L 2.4 g/L	SDM : 186.7 mg/mL TMP : 40.0 mg/mL	60 mL/L
Sulfadiméthoxine	EMERICID® (liquide)	4%	55.68 mg	10 g/L	232 mg/mL	43.2 mL/L
Fluméquine	FLUMIQUIL® 10% (poudre)	4.8%	12 mg	1.8 g/L	100 mg/g	18 g/L
Acide oxolinique	OXOMID® 20 (poudre)	2.4%	10 mg	3 g/L	200 mg/g	15 g/L
Tilmicosine	TILMOVET (liquide)	4% ^b	50 mg	9 g/L	250 mg/mL	36 mL/L

* Le Compomix® V Terrasol et le Primox® ont été testés avec un ajout de Solubacide®

** Le Trisulmix® Liquide et le Trisulmix® Poudre ont été testés avec ajout ou non de Super Diluant Virbac®.

Tableau 4: Volumes de liquide ou quantités de poudre de solution commerciale à diluer dans 1 L d'eau pour chaque principe actif testé en fonction de la dose par kg souhaitée chez les agneaux

La solubilité des préparations a été évaluée visuellement, les concentrations en antibiotiques étant trop élevées pour pouvoir évaluer la solubilité en chromatographie ou réaliser des tests d'absorbance. Une préparation a été définie comme « soluble » si le volume

de poudre était inférieur à 10% ; et « **non soluble** » si le volume de poudre était supérieur à 10%. Si à température ambiante (20°C), la solubilité était bonne au moment de la mise en solution (T0) et 2h après (T0+2h = T1), l'antibiotique a été considéré comme soluble à 20°C. Si à cette même température, la solubilité n'était pas bonne visuellement au moment de la mise en solution (T0), l'antibiotique était considéré comme non soluble dans les conditions testées. Les préparations solubles à température ambiante ont par la suite été placées à 4°C (réfrigérateur à température contrôlée) afin d'évaluer la solubilité à cette température à 2h (T0+2h) et à 24h (T1+24h). A 4°C, seuls les résultats à 24h sont présentés ci-dessous du fait de l'absence de variabilité de solubilité par rapport à T1 + 2h à cette température.

2. Résultats

Le bilan du test de solubilité des différentes formulations testées est présenté dans le Tableau 5. Les photographies témoignant des différents niveaux de solubilité visuels sont présentées en Annexe 3.

Température	20°C																4°C							
	T0								T0+2h = T1								T1+24h							
	10°f				50°f				10°f				50°f				10°f				50°f			
pH	5.5	6.5	7.5	8.5	5.5	6.5	7.5	8.5	5.5	6.5	7.5	8.5	5.5	6.5	7.5	8.5	5.5	6.5	7.5	8.5	5.5	6.5	7.5	8.5
	Doxycycline Compomix® V Doxycycline	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Oxytétracycline Compomix® V Terrasol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N.R							
Oxytétracycline Primox®	+	+	+/-	+/-	+	+	+/-	+/-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Sulfadiméthoxine + triméthoprime Trisulmix® Poudre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N.R							
Sulfadiméthoxine + triméthoprime Trisulmix® Liquide*	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	N.R							
Sulfadiméthoxine Emericid®	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+/-	+/-	-	+/-	+/-	+/-
Fluméquine Flumiquil®	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+
Acide oxolinique Oxomid®	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-
Tilmicosine Tilmovel®	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

N. R = Non Réalisé ; + = Soluble ; - = Non soluble ; +/- = Peu soluble

* Avec ajout de Superdiluant Virbac®

Tableau 5: Bilan des tests de solubilité dans les différentes eaux préparées en laboratoire

En conclusion, les résultats suivants ont été obtenus :

- **Doxycycline** (*Compomix[®] V Doxyxyciline*) : **Soluble à plus de 90%** quel que soit le pH ou la dureté de l'eau. En effet, avec un volume de poudre initial de 7,5 mL; nous avons obtenu un volume de poudre final inférieur à 0,5 mL après 2h à 20°C, ce qui représente 95% de solubilité. Aucune précipitation des solutions n'a été observée après 2h à température ambiante, ni après 24h à 4°C.
- **Oxytétracycline** :
 - *Compomix[®] V Terrasol* : **Précipitation à plus de 90%** quel que soit le pH ou la dureté de l'eau pour donner une solution opaque à température ambiante. Les solutions ont ensuite été remuées puis placées à 30°C pendant 2h, mais aucune amélioration de la solubilité n'a été observée. Du Solubacide[®] a été ajouté selon les proportions recommandées par le fabricant mais deux phases distinctes et non homogènes ont été obtenues après 2h à température ambiante.
 - *Primox[®]* : **Soluble à pH acide** (5,5 et 6,5) mais peu soluble (solution laiteuse) à pH basique (7,5 et 8,5) à **température ambiante**, quel que soit la dureté de l'eau. La solubilité se dégrade au cours du temps et plus aucune solution n'est homogène après 24h à 4°C. Les solutions ont également été préparées avec du Solubacide[®] dans les proportions recommandées par le fabricant. Cela a seulement permis d'améliorer la solubilité à 4°C après 24h dans l'eau douce (10°f) à pH 5,5.
- **Sulfadiméthoxine – Triméthoprime** :
 - *Trisulmix[®] poudre* : **Non soluble** quel que soit le pH ou la dureté de l'eau après 2h à température ambiante. Les solutions ont ensuite été remuées avant d'être placées à 30°C pendant 2h, mais aucune amélioration de la solubilité n'a été observée. De même, l'**ajout de Super Diluant** Virbac[®] n'a pas empêché la **précipitation** du mélange après 2h à température ambiante.
 - *Trisulmix[®] liquide* : **Soluble en présence de Super Diluant** Virbac[®] quel que soit le pH ou la dureté de l'eau. Aucune précipitation des solutions n'a été observée après 2h à température ambiante. **En l'absence de superdiluant**, un **précipité** a été observé à 20°C pour une **eau très dure à pH 5,5**. Pour les autres conditions, un léger dépôt a été observé mais le mélange a été **considéré comme soluble**.
- **Sulfadiméthoxine seule** (Emericid[®]) : **Soluble** après 2h à température ambiante quel que soit le pH ou la dureté de l'eau. Après 24h à 4°C, seule la solution dans l'eau douce (10°f) à pH 5,5 est bien translucide. Pour les solutions dans l'eau dure à pH 5,5 et dans l'eau douce à pH 6,5 ; on observe un culot collé au contenant qu'il est impossible de remettre en solution. Pour les autres conditions, la sulfadiméthoxine est peu soluble (formation de volutes blanches).

- **Fluméquine** (Flumiquil®): **Soluble** à température ambiante **sauf pour une eau dure à pH 5,5**. Aucune précipitation des solutions n'a été observée après 2h à température ambiante et 24h à 4°C quand les solutions étaient déjà solubles à 20°C. Pour l'eau dure à pH 5,5 ; la fluméquine n'est soluble qu'à 50% (volume de poudre initial de 5 mL contre un volume de poudre final de 2.5 mL).
- **Acide oxolinique** (Oxomid®): **Soluble** à température ambiante à **pH acide** (5,5 ou 6,5) mais non soluble à pH basique (7,5 ou 8,5), quelle que soit la dureté de l'eau. Aucune modification de la solubilité n'a été observée après 2h à température ambiante ni après 24h à 4°C.
- **Tilmicosine** (Tilmovet®) : **Soluble** à température ambiante quel que soit le pH ou la dureté de l'eau. Aucune précipitation des solutions n'a été observée après 2h à température ambiante ni après 24h à 4°C.

Ces résultats ont ainsi permis de sélectionner deux antibiotiques présentant les meilleures propriétés de solubilité : la **doxycycline** (Compomix® V Doxycycline) et l'association **sulfadiméthoxine-triméthoprime** sous forme liquide avec Superdiluant (Trisulmix® Liquide). Cependant, d'autres préparations sont solubles dans toutes les conditions à température ambiante et peuvent également être utilisées dans l'eau de boisson, telle que la **sulfadiméthoxine seule** (Emericid®) et la **tilmicosine** (Tilmovet®). La **fluméquine** (Flumiquil®) présente également un niveau de solubilité acceptable. De plus, la sulfadiméthoxine semble présenter une meilleure solubilité en présence de diluant que la doxycycline (soluble à 95% après 2h à température ambiante).

B. Estimation des paramètres pharmacocinétiques de la doxycycline, de la sulfadiméthoxine et du triméthoprime en laboratoire

Suite aux résultats de solubilité, une étude de pharmacocinétique en laboratoire a été menée sur le site de l'ENVT afin de déterminer les paramètres PK des antibiotiques précédemment sélectionnés (doxycycline, triméthoprime, sulfadiméthoxine) et, en particulier, leur biodisponibilité après administration contrôlée en laboratoire par voie orale. Les expérimentations ont été menées chez l'agneau jeune âgé de 1 mois en période de transition de sevrage (arrivée à l'atelier d'engraissement) et chez l'agneau moins jeune (environ 1,5 mois) habitué à sa nouvelle alimentation. En effet, comme on a pu le voir précédemment, les modifications physiologiques chez le ruminant peuvent avoir des conséquences très importantes sur la biodisponibilité par voie orale.

1. Matériel et méthode

Seize agneaux de race Lacaune récemment sevrés et âgés d'environ **1 mois** ont été fournis par Arterris, 8 recevant de la doxycycline par voie orale et par voie intraveineuse, et 8 recevant l'association sulfadiméthoxine/triméthoprième par voie orale et par voie intraveineuse. Chacun des deux lots d'agneaux était composé de 4 mâles et 4 femelles. Le poids moyen des agneaux de chaque lot était en moyenne de 13,5 kg au début, et de 19 kg à la fin de l'expérimentation. Le protocole expérimental est schématisé sur la Figure 13.

Le **premier lot** a reçu deux administrations de **doxycycline par voie orale** via une seringue drogueuse (Compomix[®] V Doxycycline, voir le détail de la formulation en Annexe 2) et une administration de **doxycycline par voie intraveineuse** (Doxycycline hyclate >98% TLC, Sigma-Aldrich). Les trois administrations ont été faites à la dose de 10 mg/kg.

Le **deuxième lot** a reçu deux administrations de **sulfadiméthoxine/triméthoprième par voie orale** via une seringue drogueuse (Trisulmix[®] Liquide, voir le détail de la formulation en Annexe 2) et une administration de **sulfadiméthoxine/triméthoprième par voie intraveineuse** (Trisulmix[®] Injectable, voir le détail de la formulation en Annexe 2). Les trois administrations ont été faites à la dose de 30 mg/kg soit environ 25 mg/kg de sulfadiméthoxine et 5 mg/kg de triméthoprième. L'association sulfadiméthoxine/triméthoprième pour les administrations par voie orale a été dissoute dans un mélange Super Diluant Virbac[®]/eau de telle façon à avoir 10% de Trisulmix[®] Liquide + 25% de Super Diluant Virbac + 65% d'eau dans le mélange final.

Dans le but d'étudier les biodisponibilités des deux administrations par voie orale, un **plan en « crossover »** avec 3 périodes d'étude séparées par deux périodes dites de rinçage (« **washout** » en anglais) a été réalisé. En effet, il convient d'éviter que la période d'exposition par voie orale se superpose à la période d'exposition par voie IV, ce qui peut conduire à des biais majeurs de surestimation ou de sous-estimation de la biodisponibilité. La période de rinçage entre les 2 administrations doit donc être suffisamment longue pour garantir l'absence de concentrations résiduelles et d'effet de pollution (effet d'inhibition ou d'induction enzymatique) lors de la seconde administration. **On recommande des durées de « washout » d'au moins 10 fois le temps de demi-vie** (Toutain et Bousquet-Melou 2004). Or, d'après les données de la littérature (cf. Annexe 4), les temps de demi-vie les plus élevés ayant été déterminés chez des ruminants sont d'environ 1h pour le triméthoprième (béliers); 12,7h pour la sulfadiazine associée au triméthoprième (veaux); 12,5h pour la sulfadiméthoxine (bovins adultes) ; 14,3h pour la sulfadimidine (moutons) ; et 14,8h pour la doxycycline (veaux). Nous avons donc déterminé un « **washout** » **de 7 jours** pour les deux lots.

Chaque lot d'agneau a reçu une première administration d'antibiotique par voie orale 6 jours après leur arrivée (J1) incluant **5 jours d'acclimatation** et un jour de prélèvement sanguin (J0) servant de témoin. Un prélèvement sanguin a été effectué 15 min, 45 min, 1h30, 2h, 2h30, 4h, 6h, 9h, 24h, 30h, 48h et 72h après l'administration. Avant une nouvelle administration d'antibiotique, un nouveau prélèvement sanguin témoin a été réalisé (J7). Ils ont ensuite reçu une **administration par voie intraveineuse 7 jours après l'antibiothérapie par voie orale**

(J8). Un prélèvement sanguin a été effectué 5 min, 15 min, 30 min, 1h, 2h, 4h, 6h, 9h, 24h, 30h, 48h et 72h après l'administration. Enfin, un nouveau prélèvement sanguin témoin a été réalisé (J14) avant la deuxième administration par voie orale, 7 jours après l'antibiothérapie par voie intraveineuse (J15). Des prélèvements sanguins ont été effectués dans les 4 jours qui ont suivi aux même temps que pour la première administration par voie orale. La **deuxième administration par voie orale (VO₂)** a donc été réalisée environ **14 jours après la première administration (VO₁)**, les agneaux étant alors âgés de 1,5 mois.

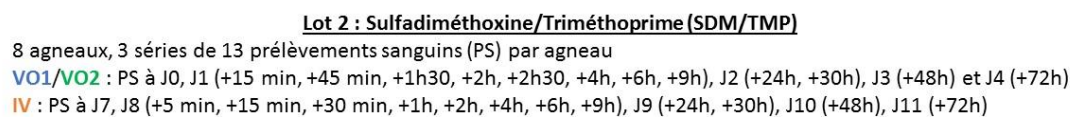
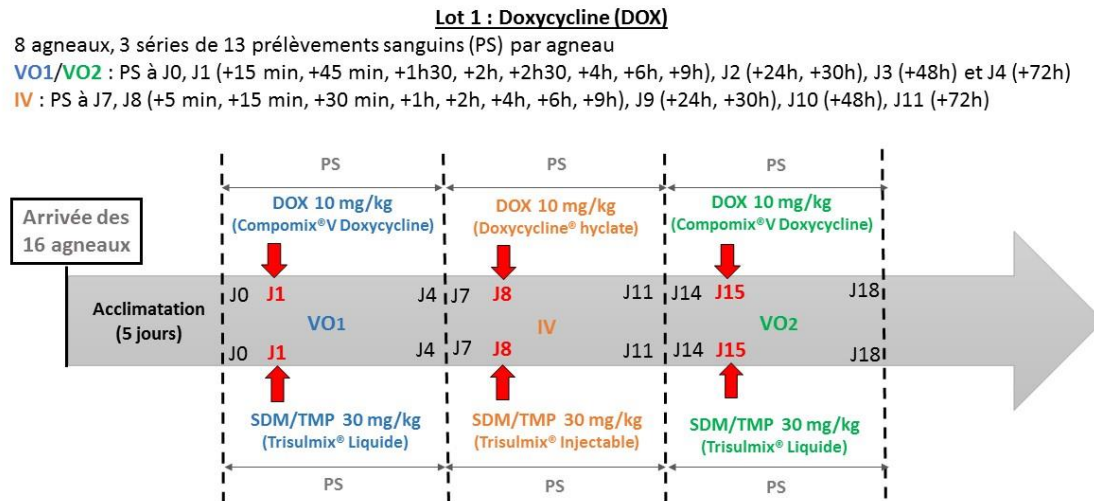


Figure 13: Protocole expérimental mis en place afin d'estimer les paramètres pharmacocinétiques de la doxycycline, de la sulfadiméthoxine et du triméthoprime

Après centrifugation et récupération du plasma, les concentrations en doxycycline, sulfadiméthoxine et triméthoprime ont été déterminées par LC/MS en couplant une chaîne UPLC (Ultra Performance Liquid Chromatography) à un triple quadrupole (Xevo mass spectrometer, Waters, Milford, MA, USA).

Les résultats ont par la suite été traités par **analyse non compartimentale**. Celle-ci consiste en la détermination de l'aire sous la courbe (AUC) et de la pente terminale d'élimination par la **méthode linéaire des trapèzes**.

L'objectif est de déterminer l'AUC entre le temps 0 et le « temps infini » (AUC_{0-∞}), exprimé en µg. min. mL⁻¹. Or, les concentrations ont été mesurées entre le temps 0 et le dernier temps de mesure, appelé t_{last}. L'AUC à l'infini a donc été calculé en effectuant la somme des AUC avant le dernier temps de prélèvement et des AUC entre ce temps et l'infini par extrapolation; soit le calcul suivant :

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t_{last}} + AUC_{t_{last}-\infty}$$

L'AUC_{tlast-∞} a été déterminé à partir de l'estimation de la pente terminale de la droite (λz) sur la courbe $\ln C = f(t)$ obtenue par transformation semi-logarithmique, via l'équation suivante :

$$AUC_{tlast-\infty} = \frac{C_{last}}{\lambda z}$$

La biodisponibilité (F) par voie orale a ensuite été calculée par comparaison avec la voie IV (voie de référence). Celle-ci a été obtenue par le calcul suivant :

$$F = \frac{AUC\ 0-\infty\ (VO)}{AUC\ 0-\infty\ (IV)} \times \frac{Dose\ IV}{Dose\ VO}$$

2. Résultats

Seule une partie des paramètres PK (C_{max}, T_{max}, AUC, F) obtenus ont été présentés dans le cadre de cette thèse.

2.1. Concentrations plasmatiques et biodisponibilité de la doxycycline

L'évolution au cours du temps des concentrations plasmatiques moyennes en doxycycline après les deux administrations par voie orale et l'administration par voie intraveineuse est présentée dans la Figure 14. Les résultats des calculs de l'AUC et des biodisponibilités par voie orale de la doxycycline sont présentés dans le Tableau 6.

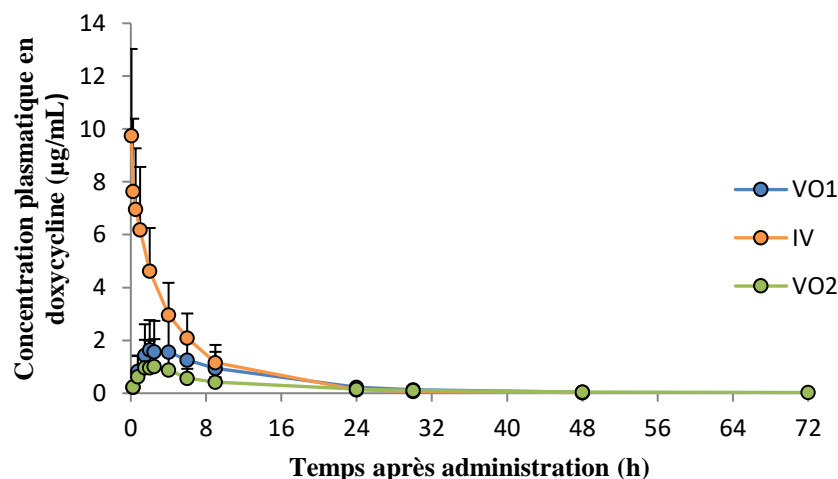


Figure 14: Evolution au cours du temps des concentrations plasmatiques moyennes en doxycycline ($\pm ET$) après la 1^{ère} administration par voie orale ($n = 8$), l'administration par voie intraveineuse ($n = 8$) et la 2^{nde} administration par voie orale ($n = 8$)

Voies d'adm. ▼	Agneaux ►	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8
IV	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$)	61,92	46,69	60,78	23,66	35,60	24,78	27,07	25,73
	Dose (mmol/kg)	0,017	0,017	0,017	0,017	0,017	0,017	0,016	0,017
VO1	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$)	28,75	37,39	38,21	13,93	11,98	12,83	15,53	12,35
	Dose (mmol/kg)	0,019	0,020	0,019	0,021	0,020	0,019	0,020	0,020
	F (%)	40,4	67,6	56,1	46,9	28,3	46,0	46,0	40,7
VO2	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$)	20,00	11,36	11,00	8,74	20,51	9,89	7,81	8,06
	Dose (mmol/kg)	0,017	0,018	0,017	0,018	0,017	0,017	0,016	0,020
	F (%)	31,6	23,0	18,0	34,0	56,2	39,5	29,2	26,8

Tableau 6: Résultats individuels des calculs de l'AUC et des biodisponibilités par voie orale pour la doxycycline

Après administration par **voie IV**, une **concentration plasmatique maximale** en doxycycline ($C_{\text{max}} = 9,75 \pm 3,28 \mu\text{g}/\text{mL}$) a été obtenue quasi-instantanément. Les concentrations plasmatiques ont diminué rapidement durant 4h pour ensuite décliner plus lentement jusqu'à être inférieures à la limite de quantification après 48h. Les deux administrations par **voie orale VO₁** et **VO₂** ont permis d'obtenir de **faibles concentrations plasmatiques maximales** ($C_{\text{maxVO}_1} = 1,64 \pm 1,13 \mu\text{g}/\text{mL}$ et $C_{\text{maxVO}_2} = 1,02 \pm 1,03 \mu\text{g}/\text{mL}$) atteintes respectivement après **2h et 2,5h**. La doxycycline administrée par voie orale n'a plus été détectée après 48h pour la VO₁ et après 72h pour la VO₂.

Les moyennes des **biodisponibilités par voie orale** obtenues pour la doxycycline étaient plutôt **faibles**, de l'ordre de 46,52% ($\pm 11,58$) pour la VO₁ et 32,28% ($\pm 11,68$) pour la VO₂. Ces résultats démontrent que la doxycycline a été **partiellement absorbée** après administration par voie orale.

Ces valeurs de C_{max} et biodisponibilité par voie orale se rapprochaient des résultats obtenus dans une étude chez des brebis avec fonction ruminale mature de 4 ans ($C_{\text{max}} = 2,13 \pm 1,13 \mu\text{g}/\text{mL}$; $F = 35,77 \pm 10,20 \%$), ayant reçu une dose de 20 mg/kg de doxycycline en IV et par VO à deux semaines d'intervalle (Castro et al. 2009). Elles sont inférieures, cependant, aux valeurs obtenues chez des veaux pré-ruminants de 3 mois ($C_{\text{max}} 3,32 \pm 0,04 \mu\text{g}/\text{mL}$, $F = 69 \pm 12 \%$) ayant reçu un bolus 5 mg/kg IV et de 10 mg/kg VO de doxycycline (Meijer et al. 1993).

2.2. Concentrations plasmatiques et biodisponibilité de la sulfadiméthoxine

L'évolution au cours du temps des concentrations plasmatiques moyennes en sulfadiméthoxine (\pm ET) après les deux administrations par voie orale et l'administration par voie intraveineuse est présentée dans la Figure 15. Les résultats des calculs de l'AUC et des biodisponibilités par voie orale de la sulfadiméthoxine sont présentés dans le Tableau 7.

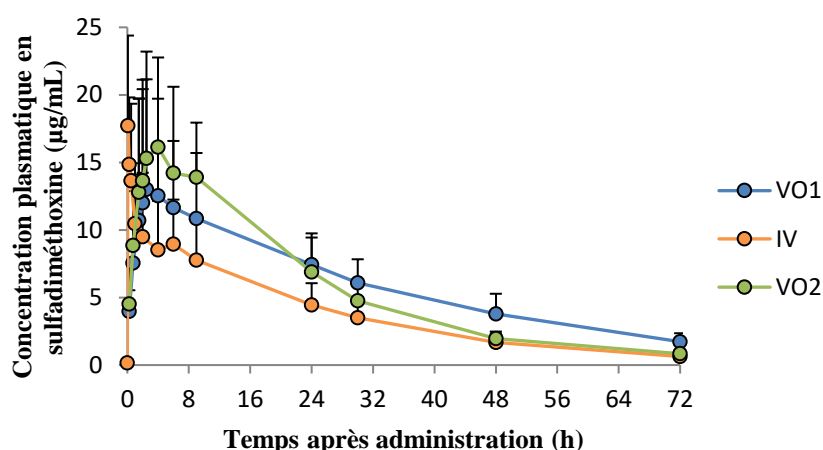


Figure 15: Evolution au cours du temps des concentrations plasmatiques moyennes en sulfadiméthoxine (\pm ET) après la 1^{ère} administration par voie orale ($n = 8$), l'administration par voie intraveineuse ($n = 8$) et la 2^{nde} administration par voie orale ($n = 8$)

Voies d'adm. ▼	Agneaux ►	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8
IV	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$)	431,18	370,63	398,64	188,73	227,66	237,75	189,71	219,22
	Dose (mmol/kg)	0,057	0,053	0,056	0,056	0,055	0,055	0,056	0,054
VO1	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$)	735,05	604,09	627,16	NE	385,78	386,37	252,30	437,84
	Dose (mmol/kg)	0,061	0,064	0,062	0,061	0,067	0,062	0,061	0,063
	F (%)	158,2	134,1	142,6	NE	139,2	144,1	121,2	172,4
VO2	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$)	544,90	577,62	532,04	315,69	350,44	332,40	286,90	396,44
	Dose (mmol/kg)	0,067	0,065	0,067	0,067	0,066	0,066	0,065	0,070
	F (%)	106,9	126,2	113,3	138,7	127,4	117,3	128,7	140,6

Tableau 7: Résultats individuels des calculs de l'AUC et des biodisponibilités par voie orale pour la sulfadiméthoxine

Après administration par **voie IV**, une **concentration plasmatique maximale élevée** en sulfadiméthoxine ($C_{\text{max}} = 17,73 \pm 6,66 \mu\text{g}/\text{mL}$) a été obtenue quasi-instantanément. Les deux administrations par **voie orale VO₁** et **VO₂** ont permis d'obtenir des **concentrations plasmatiques maximales élevées** également ($C_{\text{max}_{\text{VO}_1}} = 12,99 \pm 10,21 \mu\text{g}/\text{mL}$ et $C_{\text{max}_{\text{VO}_2}} = 16,14 \pm 6,63 \mu\text{g}/\text{mL}$) atteintes respectivement après **2,5h et 4h**. La sulfadiméthoxine administrée en IV ou par VO était encore détectable à 72h, à de faibles concentrations plasmatiques.

Les moyennes des **biodisponibilités par voie orale** obtenues pour la sulfadiméthoxine étaient **très élevées** (supérieures à 100% par défaut d'extrapolation de l'AUC à l'infini), de

l'ordre de 144,56 % ($\pm 16,58$) pour la VO₁ et 124,89% ($\pm 11,8$) pour la VO₂. Ces résultats démontrent que la sulfadiméthoxine a été **entièrement absorbée** après administration par voie orale.

Les concentrations plasmatiques maximales obtenues après administration par voie orale sont cohérentes avec les résultats obtenus avec 25 mg/kg de **sulfadiazine** et 5 mg/kg de triméthoprimé administrés **par voie orale** chez des **veaux âgés de 6 semaines non ruminants** ($C_{max} = 17,3 \pm 1,7 \mu\text{g/mL}$) **et ruminants** ($C_{max} = 14,9 \pm 2,0 \mu\text{g/mL}$) (Shoaf, Schwark, et Guard 1987).

2.3. Concentrations plasmatiques et biodisponibilité du triméthoprimé

L'évolution au cours du temps des concentrations plasmatiques moyennes en triméthoprimé ($\pm ET$) après les deux administrations par voie orale et l'administration par voie intraveineuse est présentée dans la Figure 16. Les concentrations plasmatiques étant inférieures à la LOQ (Limit Of Quantification) de 0,01 $\mu\text{g/mL}$ dès 8h après l'administration, quelle que soit l'administration (IV ou VO), l'échelle de temps a été réduite sur ces figures par rapport aux précédentes présentant les données pour la doxycycline et la sulfadiméthoxine. Les résultats des calculs de l'AUC et des biodisponibilités par voie orale du triméthoprimé sont présentés dans le Tableau 8.

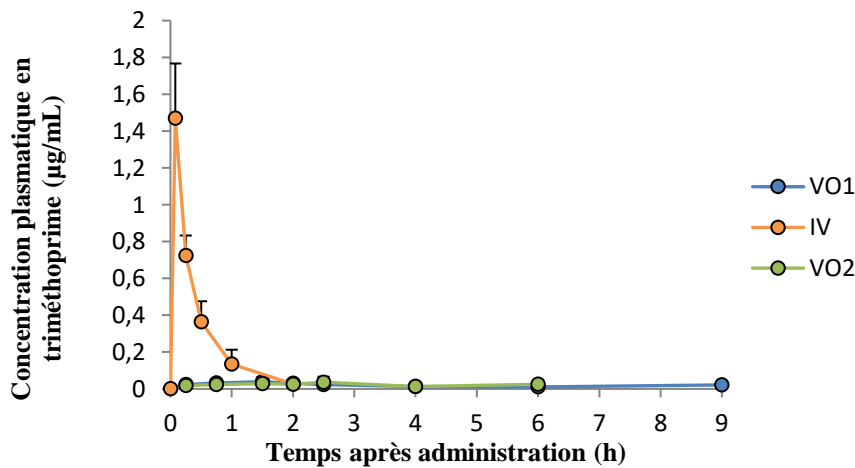


Figure 16: Evolution au cours du temps des concentrations plasmatiques moyennes en triméthoprimé ($\pm ET$) après la 1^{ère} administration par voie orale ($n = 8$), l'administration par voie intraveineuse ($n = 8$) et la 2^{nde} administration par voie orale ($n = 8$)

Voies d'adm. ▼	Agneaux ►	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8
IV	AUC (µg.min/mL)	0,97	0,47	0,72	0,66	0,49	0,58	0,67	0,60
	Dose (mmol/kg)	0,023	0,022	0,023	0,023	0,023	0,023	0,023	0,022
VO1	AUC (µg.min/mL)	0,18	NE	NE	NE	NE	0,12	NE	NE
	Dose (mmol/kg)	0,017	0,018	0,018	0,017	0,019	0,018	0,017	0,018
	F (%)	25,1	NE	NE	NE	NE	26,5	NE	NE
VO2	AUC (µg.min/mL)	NE	0,24	NE	NE	0,06	NE	NE	NE
	Dose (mmol/kg)	0,018	0,018	0,018	0,018	0,018	0,018	0,018	0,019
	F (%)	NE	64,8	NE	NE	16,2	NE	NE	NE

NE = Données non évaluables car les concentrations sont inférieures à la limite de quantification.

Tableau 8: Résultats individuels des calculs de l'AUC et des biodisponibilités par voie orale pour le triméthoprime

Après administration par **voie IV**, une **faible concentration plasmatique maximale** en triméthoprime ($C_{max} = 1,469 \pm 0,298 \mu\text{g/mL}$) a été obtenue quasi-instantanément. Après seulement 2h, les concentrations étaient inférieures à la limite de quantification. Les deux administrations par **voie orale** VO₁ et VO₂ ont permis d'obtenir des **concentrations plasmatiques maximales extrêmement faibles** ($C_{max_{VO1}} = 0,039 \pm 0,025 \mu\text{g/mL}$ et $C_{max_{VO2}} = 0,036 \pm 0,03 \mu\text{g/mL}$) atteintes respectivement après **1,5h et 2,5h**. Le triméthoprime administré par VO n'était plus détectable après 9h pour la VO₁ et 6h pour la VO₂.

Les moyennes des **biodisponibilités par voie orale** obtenues pour le triméthoprime étaient **extrêmement faibles**, de l'ordre de 25,84 % ($\pm 0,98$) pour la VO₁ et 40,47 % ($\pm 34,35$) pour la VO₂, sachant que ces moyennes ont été biaisées par un grand nombre de biodisponibilités non évaluables du fait de concentrations plasmatiques en dessous de la LOQ.

Les résultats de la voie IV concordent avec ceux obtenus chez des béliers de 24 mois ayant reçu un bolus en IV de 30 mg/kg d'association sulfadiazine-triméthoprime (ratio 5 : 1). En effet, le triméthoprime administré en IV a disparu rapidement de la circulation sanguine après 3h (Batzias, Delis, et Koutsoviti-Papadopoulou 2005). De même, une étude chez des veaux âgés de 1, 6 et 12 semaines avec 30 mg/kg d'association sulfadiazine-triméthoprime (ratio 5 : 1) administrée par voie orale, a permis d'obtenir une absorption rapide du triméthoprime chez tous les animaux ($T_{max} = 1,5 - 3\text{h}$), avec des concentrations plasmatiques maximales faibles chez les veaux nourris au lait ($C_{max} = 0,31 - 0,41 \mu\text{g/mL}$) et en-dessous du seuil de détection ($0,1 \mu\text{g/mL}$) pour les veaux nourris au grain (Shoaf, Schwark, et Guard 1987). Les concentrations plasmatiques moyennes en triméthoprime obtenues dans notre étude se rapprochent donc plus de celles obtenues chez les veaux ruminants ou même des ruminants adultes.

2.3. Comparaison des biodisponibilités en fonction des molécules et de l'âge ou développement ruminal

Les biodisponibilités moyennes de la doxycycline, de la sulfadiméthoxine et du triméthoprime administrées par voie orale chez des agneaux de 1 mois (VO₁) et des agneaux de 1,5 mois (VO₂) sont présentées sur la Figure 17.

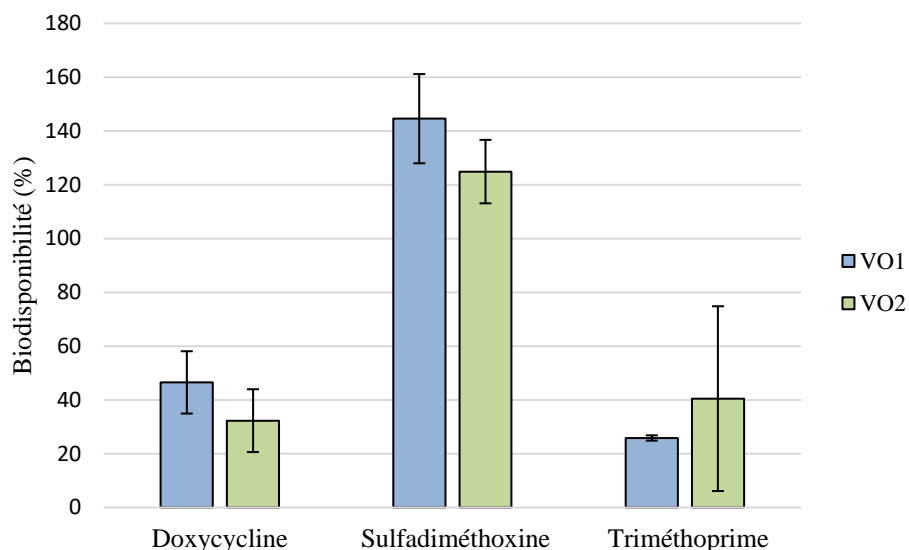


Figure 17: Biodisponibilité par voie orale de la doxycycline, de la sulfadiméthoxine et du triméthoprime chez des agneaux de 1 mois et de 1,5 mois

La biodisponibilité de la sulfadiméthoxine **semblait ne pas varier avec le statut physiologique** de l'agneau (pré-ruminant/ruminant). De même, les différences de biodisponibilité de la doxycycline et du triméthoprime observées entre les deux âges n'étaient pas significatives.

Cependant, les valeurs de biodisponibilité de la sulfadiméthoxine administrée par voie orale obtenues dans notre étude étaient supérieures à celles obtenues pour la **sulfaméthazine par voie orale** dans l'eau de boisson à la dose de 100 mg/kg (drench) et par bolus à 391 mg/kg (respectivement F = 58,3% et 52,5%) **chez des ovins adultes** de 2 à 5 ans (Bulgin et al. 1991). De même, l'administration par voie orale de **sulfadiméthoxine chez des bovins adultes** à la dose de 107 mg/kg permet d'obtenir une biodisponibilité de 59,1% (Bourne et al. 1981). La **biodisponibilité par voie orale** des sulfamides semble donc **plus faible chez les ruminants adultes que chez les jeunes**. De plus, une étude chez des veaux de 6 semaines ayant reçus 20 mg/kg de sulfaméthoxazole et 4 mg/kg de triméthoprime par voie orale a montré que le **sulfaméthoxazole atteignait des concentrations plasmatiques élevées** associées à un **triméthoprime détectable uniquement lors de la stimulation de la fermeture de la gouttière œsophagienne** (Nishida et al. 1996). Une autre étude chez des veaux de 1, 6 et 12 semaines, nourris au lait ou au grain, et recevant un bolus par voie orale de 30 mg/kg de sulfadiazine-triméthoprime, a montré une diminution de la biodisponibilité du triméthoprime

avec l'âge ainsi qu'avec le développement de la fonction ruminale. La vitesse d'absorption de la sulfadiazine semblait diminuer avec l'âge et le développement ruminal (Shoaf, Schwark, et Guard 1987). Le pic plasmatique de sulfadiazine retardé chez les veaux ruminants s'explique par le dépôt direct de sulfadiazine dans le rumen à l'origine d'une absorption plus lente par effet dilution, alors que l'absorption est intestinale chez les pré-ruminants. Une autre étude chez des veaux de 1 jour, 1 semaine et 6 semaines recevant 15 mg/kg de sulfadiazine-triméthoprime par voie orale a montré une diminution marquée de la concentration plasmatique maximale en triméthoprime du nouveau-né ($C_{max} = 14,7 \pm 5,9 \mu\text{g/mL}$) au veau de 6 semaines ($C_{max} = 1,3 \pm 1,3 \mu\text{g/mL}$) (Guard et al. 1986). Ainsi, d'après ces études, **l'absorption par voie orale de l'association sulfamides-triméthoprime serait de plus en plus altérée à mesure que l'âge augmente, que le rumen se développe et que le réflexe de fermeture de la gouttière œsophagienne diminue.**

Suite à ces études, la sulfadiméthoxine a été sélectionnée. Malgré la faible biodisponibilité du triméthoprime, les vétérinaires de ARTERRIS-UNICOR ont souhaité utiliser l'association sulfadiméthoxine/Triméthoprime (TRISULMIX®) sous forme liquide avec superdiluant pour une étude pharmacocinétique en atelier d'engraissement chez des agneaux sevrés traités via l'eau de boisson.

C. Etude pharmacocinétique de l'association sulfadiméthoxine – triméthoprime administrée par voie orale dans l'eau de boisson chez l'agneau en atelier d'engraissement

Cette expérimentation avait pour but de déterminer en condition de terrain l'influence du mode de distribution collective de l'eau de boisson sur les doses d'antibiotiques réellement ingérées par les agneaux traités. L'enjeu est alors de quantifier la variabilité inter-animale des doses ingérées, en lien avec les modalités de distribution de l'eau de boisson et avec le comportement d'abreuvement des agneaux.

1. Matériel et méthode

Les objectifs de l'étude étaient les suivants :

- (1) Mesurer la **consommation d'eau** sur cette période pour les 100 agneaux sur lesquels sont effectuées les prises de sang et 100 agneaux non manipulés lors des prises de sang (via les compteurs d'eau)
- (2) Déterminer les **concentrations en sulfadiméthoxine et en triméthoprime dans les abreuvoirs** lors de ce traitement
- (3) Déterminer les **concentrations plasmatiques en sulfadiméthoxine et en triméthoprime** sur 100 agneaux lors de l'administration dans l'eau de boisson de TRISULMIX® liquide pendant 4 jours

L'expérimentation a été réalisée dans un atelier d'engraissement du groupement ovin ARTERRIS à Castelnaudary (département de l'Aude). Le plan expérimental est schématisé sur la [Figure 18](#). Deux cents agneaux Lacaune âgés d'environ 2 mois ont été répartis équitablement dans **deux loges** comportant chacune deux abreuvoirs à niveau constant reliés à des **compteurs d'eau** (Asserva, Lamballe, France). Chaque loge comportait 50 mâles et 50 femelles. Le poids des agneaux était homogène entre les loges 1 et 2 (24 kg en moyenne), les femelles étant en moyenne plus légères que les mâles (23 kg contre 26 kg en moyenne).

Les deux lots d'agneaux ont reçu un **traitement sulfadiméthoxine/triméthoprime pendant 4 jours**. La dose administrée aux agneaux était de **37,36 mg de Sulfadiméthoxine et 8 mg de Triméthoprime par kg et par 24h**, soit 0,2 mL de Trisulmix[®] liquide par kg et par 24h. La pompe utilisée pour délivrer le traitement était une pompe Aqua réglée sur 4%. La solution de sulfadiméthoxine/triméthoprime était préparée dans le bac de mélange tous les matins. Afin de faciliter la dissolution du produit, du Super Diluant Virbac[®] a été ajouté lors de la préparation dans le bac de mélange.

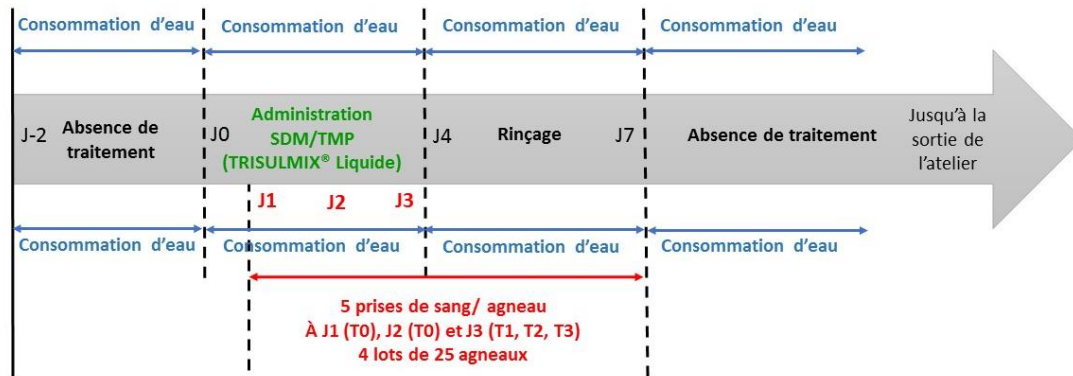
La **consommation d'eau individuelle** des agneaux a été mesurée sur ces **deux lots** avant traitement, pendant le traitement et après rinçage des canalisations.

Des **prises de sang** ont été effectuées lors du traitement seulement sur les agneaux du **lot 2** pendant **3 jours** (J1, J2, J3). Ces agneaux ont été répartis en **4 groupes de 25 agneaux** comportant chacun 13 mâles et 12 femelles (groupes 1 et 2) ou 12 mâles et 13 femelles (groupes 3 et 4). **Aucun prélèvement sanguin** n'a été réalisé **le premier jour de traitement (J0)**. Les **deux jours suivants (J1, J2)**, **un seul prélèvement sanguin** a été réalisé sur tous les agneaux à 14h30, à **24h d'intervalle**, soit respectivement 31h30 et 55h30 après le début du traitement. Le **troisième jour (J3)**, chaque lot d'agneaux a été prélevé à **4 temps espacés chacun de 4h**. A chaque temps de prélèvement, 2 mL de sang ont été collectés au niveau d'une des veines jugulaires par ponction à l'aide d'une aiguille verte (Système de prélèvement Vacutainer[®], G21, 8/10 x 25mm) et d'un tube sous vide hépariné de 2 mL. Les tubes ont été stockés à température ambiante jusqu'à centrifugation des échantillons (3000 x g, 10 min, 4°C). Le plasma collecté a été conservé à -20°C sous la forme d'un aliquot de 100 µL et d'un aliquot contenant le reste.

Des **échantillons d'eau** ont été collectés au niveau de chacun des 4 abreuvoirs **5 fois par jour** de traitement à des **temps de prélèvement fixes** (avant démarrage de la pompe, puis 1h, 4h, 8h et 12h après traitement). Des prélèvements d'eau des abreuvoirs 1 à 3 ont également été réalisés le jour du rinçage du circuit d'eau et les 3 jours suivants. Ces prélèvements ont été placés dans des tubes ambrés et stockés immédiatement à +4°C.

Lot 1 : 100 agneaux

- Administration de TRISULMIX® Liquide : Durée 4 jours, Doses 37,36 mg/kg/24h de TMP et 8 mg/kg/24h de SDM
- Mesure des consommations d'eau avec ou sans antibiotique



Lot 2 : 100 agneaux

- Administration de TRISULMIX® Liquide : Durée 4 jours, Doses 37,36 mg/kg/24h de TMP et 8 mg/kg/24h de SDM
- Mesure des consommations d'eau et prélèvements sanguins

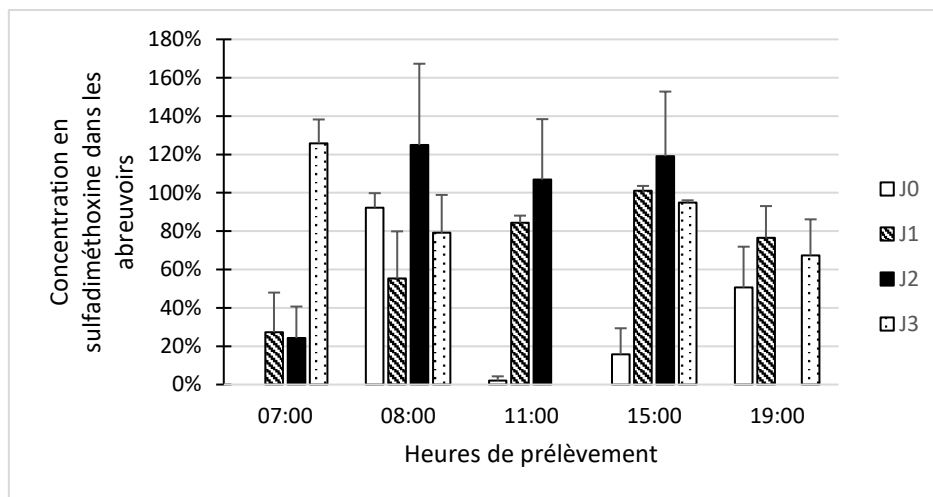
Figure 18: Plan expérimental mis en place afin de déterminer les concentrations dans l'eau et les concentrations plasmatiques en sulfadiméthoxine et en triméthoprime après un traitement des agneaux au Trisulmix® Liquide en atelier d'engraissement (SDM : Sulfadiméthoxine ; TMP : Triméthoprime)

Les concentrations en sulfadiméthoxine et en triméthoprime ont été déterminées par spectrophotométrie en couplant une chaîne UPLC à un détecteur UV.

2. Résultats

2.1. Concentrations en antibiotique dans l'eau

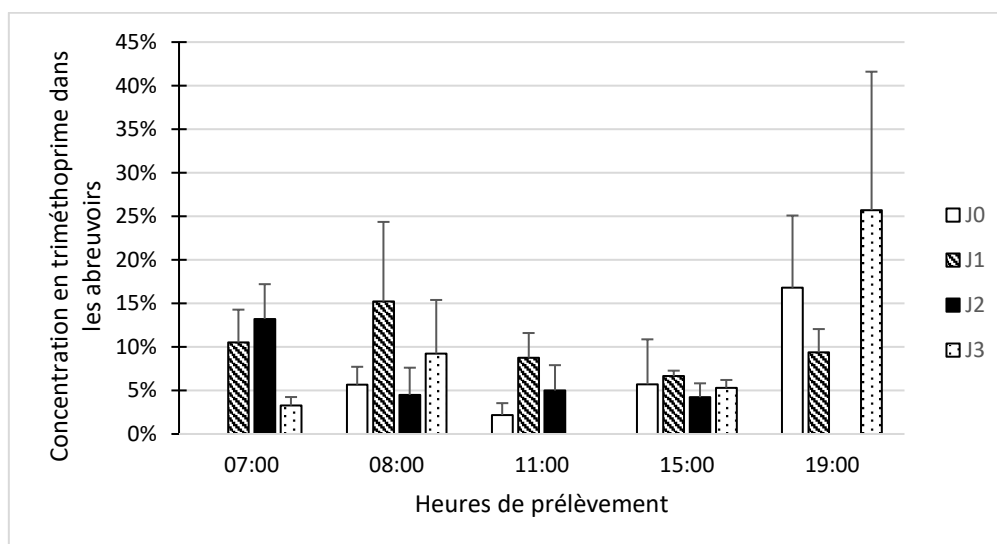
La concentration théorique en sulfadiméthoxine et en triméthoprime sensée parvenir aux abreuvoirs a été estimée à partir de la concentration de la solution mère et du taux de dilution de la pompe. Les **concentrations théoriques en sulfadiméthoxine et en triméthoprime dans les abreuvoirs** étaient respectivement de **373,6 µg/mL** et **80 µg/mL**. La concentration observée dans les abreuvoirs a été exprimée en pourcentage de la concentration théorique en sulfadiméthoxine et triméthoprime respectivement dans les [Figure 19](#) et [Figure 20](#).



N.B : Deux prélèvements n'ont pas été réalisés : le 3^{ème} jour (J2) à 19h et le 4^{ème} jour (J3) à 11h

Figure 19: Concentration en sulfadiméthoxine dans les abreuvoirs, exprimée en pourcentage de la concentration théorique à différents temps de prélèvement de J0 à J3

Les résultats obtenus pour la **sulfadiméthoxine** (cf. Figure 19) ont montré une **augmentation rapide de la concentration dans les abreuvoirs** 1h après activation de la pompe (8h) lors du premier jour (J0) de traitement (92,3% \pm 8% de la concentration théorique) puis une chute brutale suivie d'une faible augmentation sur le reste de la journée. **A partir du 2^{ème} jour (J1)**, la concentration en sulfadiméthoxine dans les abreuvoirs a augmenté de manière continue au cours du temps ce qui a permis d'obtenir des concentrations **plus élevées et plus stables**, avec des valeurs avoisinant les 100% de la concentration théorique. Après rinçage, la sulfadiméthoxine a été **éliminée rapidement**. En effet, la concentration en sulfadiméthoxine a diminué de 66,6% (\pm 0,2%) le 1^{er} jour de rinçage à 4,3% (\pm 0,4%) le 4^{ème} jour.



N.B : Deux prélèvements n'ont pas été réalisés : le 3^{ème} jour (J2) à 19h et le 4^{ème} jour (J3) à 11h

Figure 20: Concentration en triméthoprime dans les abreuvoirs, exprimée en pourcentage de la concentration théorique à différents temps de prélèvement de J1 à J4

Les résultats représentés sur la Figure 20 ont montré qu'une **faible concentration en triméthoprime arrive au niveau des abreuvoirs**. En effet, la concentration en triméthoprime dans les abreuvoirs est restée inférieure à 20-30% de la concentration théorique quel que soit le temps de prélèvement. Après rinçage, le triméthoprime a été **difficilement éliminé**, sa concentration dans les abreuvoirs étant encore supérieure à 15% le 4^{ème} jour.

De plus, l'observation de dépôts dans la pompe et dans les abreuvoirs après 24h d'activation de la pompe témoignait de la mauvaise dissolution du Trisulmix® liquide. D'après les résultats des prélèvements dans les abreuvoirs, ces dépôts seraient donc imputables à un **défaut de solubilité du triméthoprime**.

2.2. Consommation d'eau des agneaux

La consommation d'eau moyenne journalière (\pm ET) pour les agneaux de la loge 1 non manipulés et les agneaux de la loge 2 est détaillée dans la Figure 21, avant, pendant après le traitement au Trisulmix® liquide.

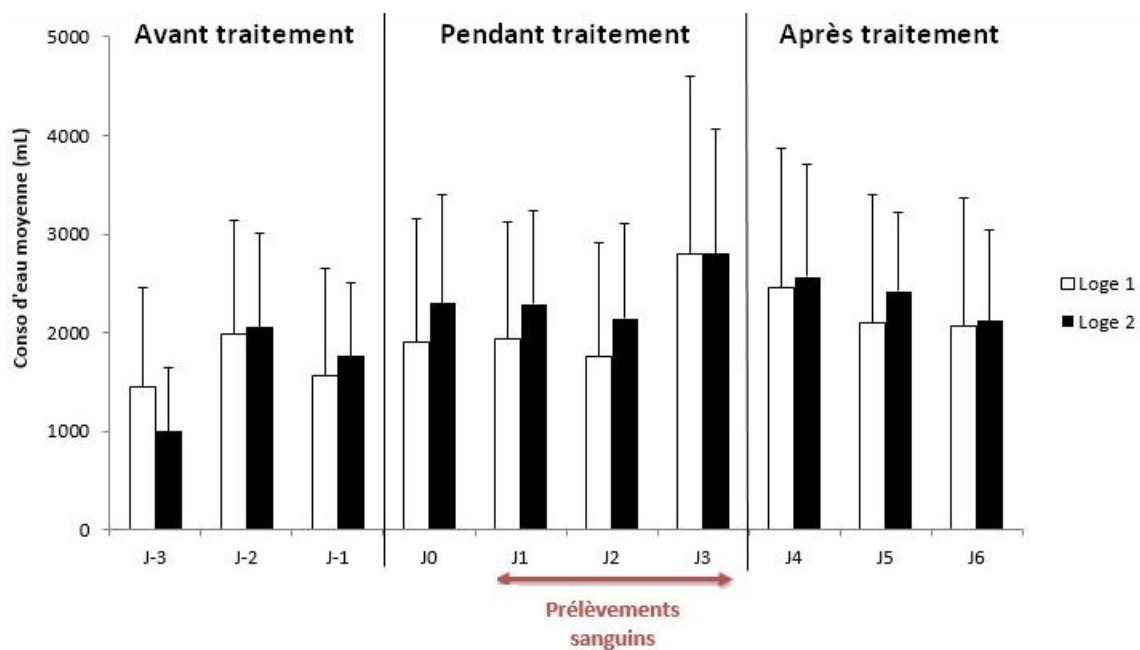


Figure 21: Consommation d'eau moyenne des agneaux des loges 1 et 2 avant traitement, pendant traitement et après traitement au Trisulmix® Liquide

Au cours du traitement, des **consommations d'eau quasi constantes en moyenne** (2141,72 - 2785,45 mL) ont pu être observées, malgré une **forte variabilité interindividuelle** (ET \pm 940,75 - 1275,97 mL). La consommation d'eau moyenne des agneaux des deux loges durant la période avant traitement (1636 ± 931 mL) semblait peu différente de la consommation d'eau observée lors du traitement en tenant compte des écarts-types (2241 ± 1210 mL). L'**ajout de Trisulmix® dans l'eau de boisson** n'aurait donc que **peu d'effet sur la consommation d'eau** des agneaux. De même, les consommations d'eau moyennes entre la loge 1 et la loge 2,

sur la période de traitement, étaient semblables (2098 ± 1349 mL pour la loge 1, 2384 ± 1070 mL pour la loge 2). Il n'y aurait donc **pas ou peu d'effet de la manipulation des animaux pour les prises de sang sur la consommation d'eau**.

2.3. Concentrations plasmatiques en sulfadiméthoxine et triméthoprime des agneaux

Les **concentrations plasmatiques en triméthoprime** étaient non **détectables quel que soit le temps de prélèvement au cours des 4 jours**, seules les concentrations plasmatiques en sulfadiméthoxine ont pu être quantifiées. La concentration moyenne en sulfadiméthoxine (\pm ET) des agneaux de la loge 2, tous groupes confondus, au cours de la période de traitement au Trisulmix® liquide est représentée sur la Figure 22.

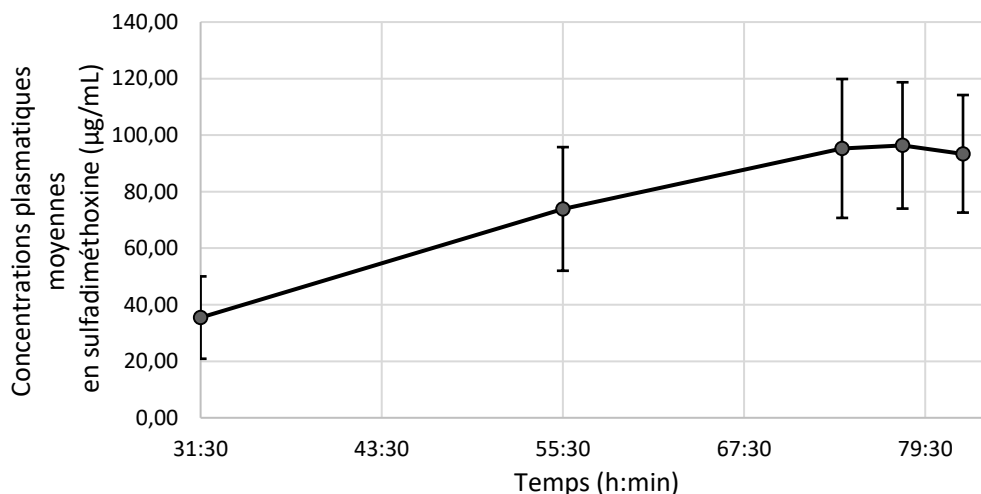


Figure 22: Concentrations plasmatiques moyennes en sulfadiméthoxine (\pm ET) des agneaux de la loge 2, tous groupes confondus, aux différents temps de prélèvement sanguin lors du traitement au Trisulmix® liquide

Les **concentrations plasmatiques moyennes en sulfadiméthoxine ont augmenté avec les jours de traitement**, du 2ème jour ($35,46 \pm 14,57$ µg/mL) au 4ème jour ($95,02 \pm 22,58$ µg/mL). On a observé, cependant, une **forte variabilité interindividuelle** des concentrations plasmatiques en sulfadiméthoxine ($ET \pm 14,5 - 24,5$ µg/mL). Ceci s'explique probablement par la variabilité interindividuelle observée pour les consommations d'eau.

Le traitement des agneaux au Trisulmix® liquide via l'eau de boisson a donc permis d'obtenir des **concentrations plasmatiques en sulfadiméthoxine qui augmentaient au cours du temps, non maximales dès la première administration**. Alors que l'on observait une consommation d'eau moyenne constante au cours des 4 jours de traitement, on ne peut corrélérer cette augmentation des concentrations plasmatiques à une augmentation de la prise de boisson. Cette augmentation s'explique par la durée nécessaire pour arriver à l'équilibre des

concentrations plasmatiques qui dépend de la demi-vie de la molécule. Pour atteindre cet équilibre plus rapidement, il faut donc administrer une dose plus élevée le premier jour de traitement, soit une **dose de charge**.

III. DISCUSSION

A. Démarche de sélection en laboratoire de l'antibiotique

1. Comparaison des niveaux de solubilité

Les **études comparatives de solubilité** dans l'eau effectuées en laboratoire parmi 7 antibiotiques différents indiqués pour le traitement des pneumonies en médecine des animaux de rente (doxycycline, oxytétracycline, sulfadiméthoxine – triméthoprime, sulfadiméthoxine, fluméquine, acide oxolinique, tilmicosine), ont permis la **sélection de la doxycycline** (COMPOMIX® V DOXYCYCLINE poudre) **et de la sulfadiméthoxine** (associée au triméthoprime TRISULMIX® liquide, ou seule EMERICID®) pour l'étude pharmacocinétique en laboratoire.

Cependant, les résultats de l'étude de solubilité restent **peu précis** compte-tenu de la **méthode d'évaluation visuelle**. De plus, d'**autres molécules** ou d'**autres spécialités** utilisables dans l'eau de boisson avec AMM agneau auraient pu être testées également (cf. Annexe 1), comme par exemples : l'association sulfaméthoxazole – triméthoprime (METHOXASOL®), l'association sulfadiazine – triméthoprime (DIAZIPRIM®), la sulfadimidine (SULFADI® 500, SULFALUTYL®), la sulfadiazine (CUBARMIX®) et l'association chlortétracycline – sulfaméthoxyridazine (CHLORIDAZINE® S).

2. Intérêts et limites pharmacocinétiques de la doxycycline

Par **comparaison avec l'oxytétracycline**, plus couramment employée dans le traitement des pneumonies des agneaux (cf. paragraphe 2.1), la **doxycycline** présente non seulement une **meilleure solubilité dans l'eau** (cf. Tableau 5) mais également une **meilleure absorption par voie orale, distribution et pénétration tissulaire** (lipophilie plus élevée) ainsi qu'un **temps de demi-vie plus long** (entre 7 et 12h chez la brebis), ce qui augmente de manière relative, son activité antimicrobienne (Riviere et Papich 2009; Castro et al. 2009; Meijer et al. 1993). De plus, il a été démontré que la doxycycline administrée par voie orale pouvait être utilisée en antibiothérapie chez les ovins (Castro et al. 2009). Cependant, notre étude pharmacocinétique en laboratoire a montré que la **biodisponibilité de la doxycycline**

administrée par voie orale était **inférieure** à la biodisponibilité de la sulfadiméthoxine chez les agneaux pré-ruminants de 1 mois.

3. Evaluation de l'influence de l'âge et de la fonction ruminale

La faible différence d'âge des agneaux d'environ 2 semaines entre la VO₁ et la VO₂ n'a pas permis d'observer de différences significatives au niveau des paramètres pharmacocinétiques étudiés. Pour déterminer les impacts du développement ruminal et de l'âge sur la pharmacocinétique des sulfamides-triméthoprime administrés par voie orale, nous aurions peut-être dû prendre des agneaux d'âge plus différent et surtout des agneaux beaucoup plus jeunes avec un rumen peu développé et un bon réflexe de fermeture de la gouttière œsophagienne. Par exemple, des études ayant mis en évidence l'influence de l'âge sur la pharmacocinétique de l'association Triméthoprime-Sulfadiazine ont comparé des veaux de 6 semaines d'écart d'âge (Shoaf, Schwark, et Guard 1987; Guard et al. 1986). Etant donné que le contenu ruminal a un pH acide, une molécule acide telle qu'un sulfamide peut être absorbée lentement à travers la muqueuse du rumen, contrairement à une molécule basique telle que le triméthoprime (Nishida et al. 1996). Ainsi, **l'effet délétère du développement ruminal sur l'absorption par voie orale est plus marqué pour le triméthoprime** que pour les sulfamides.

B. Choix de l'association Sulfadiméthoxine-Triméthoprime

Les résultats des études en laboratoire ont conduit à la **sélection de la sulfadiméthoxine** pour sa bonne solubilité dans l'eau et sa forte biodisponibilité. L'association d'un sulfamide avec le **triméthoprime** est généralement préférée au sulfamide seul afin d'obtenir un **effet synergique** sur les bactéries permettant un effet bactéricide, et une réduction de l'effet sélectif sur les souches bactériennes résistantes. Ce sont les raisons pour lesquelles les vétérinaires des ateliers d'ARTERRIS et UNICOR ont préféré le TRISULMIX® (contenant du triméthoprime) à l'EMERICID® (ne contenant pas de triméthoprime) pour la première étude pharmacocinétique sur le terrain.

1. Effet sur la consommation d'eau discutable

Une première observation a été que l'**ajout de TRISULMIX® dans l'eau de boisson** semblait présenter **peu d'effet sur la consommation d'eau** des agneaux. Ceci s'oppose à une étude réalisée chez des veaux montrant que la sulfaméthazine administrée dans l'eau de boisson a provoqué une diminution de la consommation d'eau (de 13% pour une dose de 1028 mg/L, et de 30% pour une dose de 1848 mg/L) et des concentrations plasmatiques attendues (Church et al. 1979).

2. *Limites de la synergie sulfamide-triméthoprime*

Théoriquement, pour obtenir un **effet synergique maximal** entre la sulfadiazine et le triméthoprime, il faut que les deux molécules soient présentes **au site infectieux** dans des proportions correspondant au **ratio de leur CMI respective** lorsqu'elles agissent seules. Le ratio retenu pour la plupart des pathogènes est **20 : 1** ; correspondant à une formulation constituée du ratio 5 : 1, généralement avec une dose minimale recommandée de 30 mg/kg SID ou 15 mg/kg BID chez les ruminants (Giguère, Brescott, et Dowling 2013; Bushby et Hitchings 1968; Miert 1994). Ce ratio provient de la différence de distribution entre les sulfamides (majoritairement extracellulaires) et le triméthoprime (concentré dans les tissus). Il est à noter que ce ratio a été choisi en fonction de la pharmacocinétique du triméthoprime et du sulfaméthoxazole chez l'Homme. Aucune étude n'a permis de vérifier que ce ratio était optimal en médecine vétérinaire avec des sulfamides différents. Les doses de TRISULMIX® utilisées dans nos études pharmacocinétique en laboratoire et sur le terrain ont respecté ce ratio (respectivement 25/5 et 37,36/8).

Dans notre étude pharmacocinétique de l'association sulfadiméthoxine/triméthoprime (TRISULMIX® liquide) administrée dans l'eau de boisson chez les agneaux en atelier d'engraissement, les **concentrations en triméthoprime** sont restées **indétectables dans le plasma des agneaux**. Dans une autre étude, une dose de triméthoprime-sulfadiazine de 15 mg/kg administrée par voie orale chez des veaux de 6 semaines avait aussi donné lieu à des concentrations en triméthoprime inférieures à la limite de détection de 0,1 µg/mL (Guard et al. 1986). Ces faibles concentrations peuvent s'expliquer par différents problèmes. Premièrement, les dépôts de TRISULMIX® dans la pompe et dans les canalisations ont conduit à une faible quantité de triméthoprime parvenue aux abreuvoirs. Ainsi, malgré le niveau de solubilité convenable du TRISULMIX® liquide avec ajout de superdiluant Virbac® observée en laboratoire sur 24 h (cf. Tableau 5), les essais sur le terrain pendant 4 jours ont mis en évidence une **mauvaise solubilité du triméthoprime**. Cette faible solubilité dans l'eau du triméthoprime avait déjà été démontrée, justifiée par son pouvoir lipophile élevé (Shoaf, Schwark, et Guard 1987). Deuxièmement, la biodisponibilité du triméthoprime, évaluée en laboratoire est très faible et sa demi-vie est très courte. En effet, le triméthoprime est **rapidement éliminé** chez les ruminants; d'une part, par **métabolisation hépatique**, et d'autre part, par **dégradation dans le réticulo-rumen** (Guard et al. 1986; P. Nielsen, Romvary, et Rasmussen 1978; Poul Nielsen et Rasmussen 1976a); avec une demi-vie de moins de 1h chez les ovins adultes (Batzias, Delis, et Koutsoviti-Papadopoulou 2005). Le **TRISULMIX®** n'est donc **pas adapté pour obtenir une synergie** entre triméthoprime et sulfamides lors de traitement dans l'eau de boisson des ateliers d'engraissement. De plus, le TRISULMIX® liquide ne dispose que de l'**AMM lapins et volailles**, ce qui implique de justifier le recours à la cascade de prescription et d'allonger le temps d'attente viande (28 jours).

3. *Des résultats encourageants pour la sulfadiméthoxine*

Concernant la sulfadiméthoxine contenue dans le TRISULMIX®, **les concentrations plasmatiques ont été en moyenne supérieures à 60 µg/mL** le troisième et le quatrième jour de traitement (cf. Figure 22). D'autres études sur la sulfaméthazine administrée par voie orale via l'eau de boisson chez les veaux et les ovins adultes (Bulgin et al. 1991; Church et al. 1979; Bishop et al. 1973), ou bien sur la sulfadiméthoxine chez les bovins adultes (Bourne et al. 1981; Boxenbaum et al. 1977), ont permis d'obtenir des **concentrations plasmatiques moyennes en sulfamide supérieures à 50 µg/mL**, seuil minimal recommandé pour obtenir une efficacité clinique contre les principales maladies respiratoires des ruminants. Les sulfamides présentent, en effet, l'avantage d'être **rapidement absorbés** par le tractus gastro-intestinal et **éliminés lentement** (demi-vie de la sulfadiméthoxine de 12,5h chez les bovins) par une combinaison d'excrétion rénale et de biotransformation majoritairement hépatique (Giguère, Brescott, et Dowling 2013; Boxenbaum et al. 1977). **L'efficacité clinique** (guérison après 36h et une diminution des lésions pulmonaires) du traitement précoce par voie orale à base de sulfadiméthoxine chez des veaux nouveaux-nés atteints de pasteurellose à *Pasteurella multocida* a aussi été démontrée (Furrow et al. 1986). Ces résultats restent donc **encourageants pour la poursuite des études d'un traitement des pasteurelloses des agneaux à base de sulfamide administré dans l'eau de boisson**.

C. *Pistes de réflexion pour les prochaines études*

1. *Dose de charge de sulfadiméthoxine*

La solution aux limites rencontrées lors du traitement au TRISULMIX® serait d'envisager par la suite des expérimentations sur le terrain du même type à base de **sulfadiméthoxine seule (EMERICID®)** administrée à une **dose de charge** (dose multipliée par deux le premier jour, comme prévu dans le RCP, cf. Annexe 2). Cependant, le retard pour atteindre le pic plasmatique de sulfadiméthoxine pourrait également être dû au dépôt dans le rumen du fait d'un **défaut d'induction du réflexe de fermeture de la gouttière œsophagienne** par l'eau de boisson chez les pré-ruminants (Shoaf, Schwark, et Guard 1987; Guard et al. 1986). Or, ce phénomène ne pourrait pas être évité par l'administration d'une dose de charge de sulfadiméthoxine.

En cas de persistance d'un Tmax élevé après dose de charge de sulfadiméthoxine, d'autres essais en atelier d'engraissement similaires pourraient être réalisés avec d'autres molécules réputées pour leur efficacité dans le traitement des pneumonies infectieuses des ruminants : l'**oxytétracycline (PRIMOX®)**, la **tilmicosine (TILMOVET®)** et la **fluméquine (FLUMIQUIL®)**.

2. Etude de la sensibilité des souches de pasteurelles locales

La suite des expérimentations devra s'intéresser à la sensibilité des bactéries aux antibiotiques testés. Pour l'association sulfamides-triméthoprine, **peu de résistances** sont rapportées **chez les pasteurelles**. En effet, d'après le RESAPATH, en 2015, 96% des souches de *Mannheimia haemolytica* des ovins seraient sensibles au triméthoprine – sulfamides. Les résistances aux sulfamides acquises chez certaines bactéries utilisent le mécanisme de shunt des voies métaboliques : les bactéries résistantes produisent des enzymes supplémentaires permettant la synthèse des acides foliques et présentant une faible affinité pour l'antibiotique (Lafont et al. 2002). En cas de bactéries résistantes aux sulfamides, **aucun effet synergique** de l'association des sulfamides au triméthoprine ne peut se produire, même si ces dernières sont sensibles au triméthoprine (Ganière 2009). Pour vérifier la sensibilité **des souches bactériennes présentes dans les ateliers d'élevage d'UNICOR et ARTERRIS**, une nouvelle **étude s'intéressera aux CMI** pour les différentes molécules d'antibiotiques testées. En effet, la finalité des expérimentations est de comparer les paramètres pharmacocinétiques obtenus précédemment (C_{max}, AUC ou temps > concentration) à la CMI en s'appuyant sur l'indice PK/PD le plus approprié pour chaque antibiotique (cf. Tableau 1), afin d'**évaluer leur efficacité thérapeutique**.

Avant d'obtenir les CMI du « terrain », nous pouvons tout de même comparer les concentrations en antibiotique obtenues dans cette étude aux concentrations critiques (CMI au-dessous desquelles les *Pasteurellaceae* sont déclarées sensibles aux antibiotiques) identifiées par le comité de l'antibiogramme français (CASFM) de 2017. Ces concentrations sont 4 µg/mL pour la doxycycline, 64 µg/mL pour les sulfamides, et 2/38 µg/mL pour l'association triméthoprine/sulfaméthoxazole. En laboratoire, les concentrations plasmatiques en doxycycline administrée par voie orale sont toujours restées inférieures à la concentration critique de 4 µg/mL ce qui permet d'émettre des doutes sur l'efficacité thérapeutique de ce traitement. Pour l'association sulfadiméthoxine-triméthoprine, l'étude en laboratoire n'a pas non plus permis d'obtenir des concentrations plasmatiques au-delà de la concentration critique après un bolus non réitéré de 30 mg/kg par voie orale. Par contre, l'étude en atelier d'élevage a permis d'obtenir une **concentration plasmatique moyenne en sulfadiméthoxine au-delà de la concentration critique après trois jours de traitement**. Cela confirme à nouveau la nécessité d'une dose de charge afin de dépasser la concentration critique plus rapidement et d'augmenter l'efficacité thérapeutique ainsi que de limiter la sélection de souches résistantes pendant les trois premiers jours de « sous-dosage ».

Une autre problématique est la **résistance naturelle des mycoplasmes** aux sulfamides et au triméthoprine ; d'où la nécessité de réaliser des prélèvements avec mise en culture spécifique avant de mettre en place ce traitement.

3. Etude pharmacocinétique chez des animaux cliniques et subcliniques

Par la suite, des **études pharmacocinétiques chez des animaux présentant des symptômes respiratoires ou un syndrome fébrile** seraient nécessaires afin de déterminer la **variation de la prise de boisson et des paramètres pharmacocinétiques** par rapport à des individus sains. En effet, un ruminant malade est sujet à une stase ou une **hypomotilité ruminale** ce qui entraverait l'absorption du principe actif administré par voie orale. Ce phénomène a notamment été démontré chez des ovins adultes présentant une stase ruminale induite par de l'atropine et recevant un traitement à base de sulfaméthazine par voie orale (Bischof et al. 1973).

4. Etudes toxicologiques

Enfin, des **études toxicologiques** pourraient être réalisées pour les spécialités testées hors AMM afin d'éviter un surdosage et la persistance de résidus. De plus, les sulfamides sont responsables d'effets indésirables tels que des **affections du tractus urinaires** (cristallurie, hématurie, obstruction), des **désordres hématopoïétiques** (thrombocytopénie, anémie, leucopénie) et des **réactions dermatologiques** (Giguère, Brescott, et Dowling 2013).

5. Etude d'un protocole d'entretien de l'eau et des systèmes d'abreuvement

Actuellement, la qualité de l'eau est le point faible des ateliers d'engraissement d'agneaux. Bien que l'eau des ateliers provienne des circuits de la ville, et soit donc potable, le traitement collectif des agneaux via l'eau de boisson nécessite **un contrôle régulier de la qualité bactériologique et physico-chimique de l'eau**. Dans les élevages aviaires, porcins et cynocoles, les paramètres de maîtrise de la qualité bactériologique (absence de biofilms ; coliformes totaux; *E.coli* ou entérocoques < 5 UFC/100 mL ; Clostridium sulfitoréducteur < 10 UFC/100 mL, *UFC : Unités Formant Colonies*) et physico-chimique (pH entre 6,5 et 8,5 ; dureté de 10 à 15°F ; et teneurs en fer, manganèse, nitrates, matières organiques, nitrites, ammonium) de l'eau sont strictement respectés depuis plusieurs années (Schmidely et al. 2010; Saboureau 2010).

La **principale menace** de la qualité de l'eau est la constitution de **biofilm** dans les canalisations. Celui-ci est composé de microorganismes (bactéries, champignons, microalgues) recouvrant l'intérieur des canalisations, support de dépôt de nombreux éléments et de prolifération bactérienne, dont des fractions peuvent se détacher et être absorbées par les animaux ou encombrer les circuits. Il est donc indispensable d'**analyser régulièrement** la qualité de l'eau ; appliquer un **protocole de nettoyage-désinfection adapté** en cas de défaut ; et **nettoyer et entretenir** l'ensemble du système de distribution de l'eau (circuits, réserves, pompes, bacs...) avec une purge sous pression quotidienne pour limiter le développement de biofilms (Chambre régionale d'agriculture des Pays de la Loire 2007, 2011).

CONCLUSION

Dans les ateliers d'engraissement du bassin de Roquefort, l'allotement d'agneaux issus de divers élevages laitiers âgés de 1 mois constitue une période critique durant laquelle les agneaux sont exposés aux pneumonies infectieuses, impliquant majoritairement des pasteurelles. La **prévention de la pasteurellose** dans ces élevages repose principalement sur **l'amélioration des pratiques** d'élevage et la **métaphylaxie antibiotique**, mais également sur la vaccination des brebis en gestation et des agneaux. Cependant, compte-tenu de sa faible valeur économique, l'agneau est considéré comme un « sous-produit » du lait dans les élevages de brebis laitières. Ceci explique l'absence fréquente de vaccination des mères ou des agneaux contre la pasteurellose dans ces élevages, responsable de la vulnérabilité des agneaux lors de l'allotement. Le traitement antibiotique métaphylactique constitue donc un levier d'action important pour lutter contre la pasteurellose dans les ateliers d'engraissement. Or, la voie d'administration la plus adaptée pour le traitement des grands effectifs reste la **voie orale**. Les **inconvénients de l'aliment médicamenteux** (mauvais dosages, difficulté d'approvisionnement, ...) ainsi que les réglementations actuelles (plan Ecoantibio 1 et 2), ont amené les groupements ARTERRIS et UNICOR à proposer un **protocole d'antibiothérapie métaphylactique via l'eau de boisson**. Le traitement collectif via l'eau de boisson a déjà été mis en place dans les filières aviaires, porcines et cunicoles ; et comporte plusieurs avantages dont les principaux résident dans la praticité d'administration et d'approvisionnement, la diminution du stress infligé aux animaux, et l'adaptabilité au traitement ciblé sur un lot en métaphylaxie. L'utilisation des antibiotiques selon le mode métaphylactique nécessite l'établissement **de critères d'alerte et décisionnels**, ainsi que la mise en place de **méthodes de détection précoce** des animaux malades et subcliniques.

Les études que nous avons réalisées témoignent de la **difficulté de mise en place** d'un nouveau mode de traitement en élevage. Avant une utilisation via des circuits d'eau, il convient notamment de vérifier la **solubilité** du produit, son taux d'**absorption** associé à sa **biodisponibilité** par voie orale en fonction de l'âge des agneaux ciblés (influence du développement du tube digestif dont la fonction ruminale). Il est également essentiel que l'eau utilisée soit de bonne **qualité**, et se rapproche des normes de potabilité humaine (absence de germes fécaux et de biofilms, paramètres physico-chimiques adaptés) afin d'éviter un encombrement des circuits d'eau à l'origine d'échecs thérapeutiques et de difficultés d'évacuation des résidus. L'eau traitée doit également être **appétante pour les animaux malades**. De plus, la **diffusion rapide des résistances bactériennes** aux molécules antibiotiques couramment employées de manière systématique dans ces élevages depuis de nombreuses années, pourrait être responsable d'échecs thérapeutiques. Une limite majeure est le **coût** extrêmement élevé de ces essais (principalement pour les techniques de dosage moléculaire dans le plasma), nécessitant alors un financement public indépendant (OVIBOOST), ou privé (laboratoires), ce qui est malheureusement difficilement réalisable chez une espèce mineure et dans une filière en déclin telle que la production ovine allaitante.

BIBLIOGRAPHIE

- Aarestrup, F. M., A. M. Seyfarth, H.-D. Emborg, K. Pedersen, R. S. Hendriksen, et F. Bager. 2001. « Effect of Abolishment of the Use of Antimicrobial Agents for Growth Promotion on Occurrence of Antimicrobial Resistance in Fecal Enterococci from Food Animals in Denmark ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 45 (7):2054-59.
- Abadie, G., et R. Thiery. 2006. « Pasteurelloses des petits ruminants: actualite en matiere de serotypage de Mannheimia haemolytica et de Pasteurella trehalosi. » *Revue de médecine vétérinaire* 157 (11):530-534.
- Alley, M.R., G. Ionas, et J.K. Clarke. 1999. « Chronic Non-Progressive Pneumonia of Sheep in New Zealand – a Review of the Role of Mycoplasma Ovipneumoniae ». *New Zealand Veterinary Journal* 47 (5):155-60. <https://doi.org/10.1080/00480169.1999.36135>.
- Anses. 2014. « Évaluation des risques d'émergence d'antibiorésistances liées aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale ». Rapport d'expertise collective Saisine n° 2011-SA-0071.
- . 2016. « Resapath, Réseau d'épidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales, Bilan 2015 ».
- Anses, G. Moulin, et A. Chevance. 2015. « Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2014 ».
- Assié, S., V. Guérin-Faubleé, D. Le Grand, H. Lefebvre, R. Maillard, H. Pouliquen, et J.D. Puyt. 2012. *Antibiothérapie raisonnée dans les maladies respiratoires bovines*. Pfizer santé animale.
- Autef, Pierre. 2007. « Conduite à tenir devant un syndrome respiratoire chez des agneaux ». *Fiches Sngtv GTV Nantes 2007* (145).
- . 2013. « Le coût de production et l'évolution du revenu en élevage ovin viande ».
- Baggot, J. D., et C. R. Short. 1984. « Drug disposition in the neonatal animal, with particular reference to the foal ». *Equine veterinary journal* 16 (4):364-367.
- Batzias, G. C., G. A. Delis, et M. Koutsoviti-Papadopoulou. 2005. « Bioavailability and pharmacokinetics of sulphadiazine, N4-acetylsulphadiazine and trimethoprim following intravenous and intramuscular administration of a sulphadiazine/trimethoprim combination in sheep ». *Veterinary research communications* 29 (8):699-712.
- Bednarek, Dariusz, Barbara Zdzisińska, Marian Kondracki, et Martyna Kandefér-Szerszeń. 2003. « Effect of steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs in combination with long-acting oxytetracycline on non-specific immunity of calves suffering from enzootic bronchopneumonia ». *Veterinary Microbiology* 96 (1):53-67.
- Bellet, V., M. Carlier, P. Chotteau, M. Daniel, G. Milet, E. Morin, B. Rubin, et G. You. 2016. « Dossier annuel ovins - Année 2015 - Perspectives 2016. Des signaux contradictoires ... » 467. Economie de l'Élevage. Institut de l'Élevage.
- Berge, A. C. B., P. Lindeque, D. A. Moore, et W. M. Sisco. 2005. « A clinical trial evaluating prophylactic and therapeutic antibiotic use on health and performance of preweaned calves ». *Journal of dairy science* 88 (6):2166-2177.
- Bevill, RF, RJ. Sharma, SH. Meachum, SC. Wozniak, DW. Bourne, et LW. Dittert. 1977. « Disposition of sulfonamides in food producing animals: concentrations of sulfamethazine and its metabolites in plasma, urine, and tissues of lambs following intravenous administration ». *American Journal of Veterinary Research*, n° 38:973-77.
- Bibbal, D., V. Dupouy, J. P. Ferre, P. L. Toutain, O. Fayet, M. F. Prere, et A. Bousquet-Melou. 2007. « Impact of Three Ampicillin Dosage Regimens on Selection of Ampicillin Resistance in Enterobacteriaceae and Excretion of blaTEM Genes in Swine Feces ». *Applied and Environmental Microbiology* 73 (15):4785-90.

- Bischof, C. R., R. E. Janzen, D. C. Landals, B. D. Manns, D. J. McCartney, G. A. Morgan, V. P. Pawlyshyn, A. J. Schienbein, B. W. Scigliano, et K. L. Taylor. 1973. « Effects of rumen stasis on sulfamethazine blood levels after oral administration in sheep. » *The Canadian Veterinary Journal* 14 (11):269.
- Blancard, Pierre. 2010. « L'aliment médicamenteux : outil incontournable ou cache-misère? » *Ficheds Sngtv*, n° N°158 (Avril).
- Bogaard, Anthony E. van den, et Ellen E. Stobberingh. 2000. « Epidemiology of resistance to antibiotics: links between animals and humans ». *International journal of antimicrobial agents* 14 (4):327–335.
- Bourne, D. W. A., M. Bialer, L. W. Dittert, M. Hayashi, G. Rudawsky, G. D. Koritz, et R. F. Bevill. 1981. « Disposition of sulfadimethoxine in cattle: inclusion of protein binding factors in a pharmacokinetic model ». *Journal of pharmaceutical sciences* 70 (9):1068–1072.
- Bousquet-Melou, A. 2010. « Quelle voie d'administration des antibiotiques choisir? » *Bulletin des GTV*, n° 57 (Décembre):49-53.
- Bousquet-Mélou, Alain, Aude Ferran, et Pierre-Louis Toutain. 2012. « Impact du schéma posologique sur la résistance. » *Bulletin des GTV*, n° 64:29–36.
- Boxenbaum, HG, J Fellig, LJ Hanson, WE Snyder, et SA Kaplan. 1977. « Pharmacokinetics of sulphadimethoxine in cattle ». *Res Vet Sci* 1 (23):24-28.
- Brabban, A. D., E. Hite, et T. R. Callaway. 2005. « Evolution of foodborne pathogens via temperate bacteriophage-mediated gene transfer ». *Foodborne Pathogens & Disease* 2 (4):287–303.
- Bulgin, M. S., V. M. Lane, T. E. Archer, J. D. Baggot, et A. L. Craigmill. 1991. « Pharmacokinetics, safety and tissue residues of sustained-release sulfamethazine in sheep ». *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 14 (1):36–45.
- Bushby, S. R. M., et G. H. Hitchings. 1968. « Trimethoprim, a sulphonamide potentiator ». *British journal of pharmacology* 33 (1):72–90.
- Cantón, Rafael, et María-Isabel Morosini. 2011. « Emergence and Spread of Antibiotic Resistance Following Exposure to Antibiotics ». *FEMS Microbiology Reviews* 35 (5):977-91.
- Cantón, Rafael, et Patricia Ruiz-Garbajosa. 2011. « Co-Resistance: An Opportunity for the Bacteria and Resistance Genes ». *Current Opinion in Pharmacology* 11 (5):477-85.
- Carlier, M., et E. Groshens. 2016. « Quels leviers pour une production de viande ovine dynamique en 2025 ? » In . Institut de l'Élevage.
- Casamitjana, P. 2000a. « Les pasteurelloses ou pneumonie enzootique ». *sngtv*, n° Fiche N°25 (novembre).
- . 2000b. « Pneumonie atypique chez les agneaux ». *sngtv*, n° Fiche N°24 (novembre).
- Castro, Luis J., Ana M. Sahagún, M. José Diez, Nélica Fernández, Matilde Sierra, et Juan J. García. 2009. « Pharmacokinetics of doxycycline in sheep after intravenous and oral administration ». *The Veterinary Journal* 180 (3):389-95.
- Chambre régionale d'agriculture des Pays de la Loire. 2007. « Eau de boisson en élevage avicole : un levier majeur de réussite ». ITAVI.
- . 2011. « Eau de boisson en élevage cynicole : un facteur majeur de réussite ! » ITAVI ; SNGTV.
- Champion, F., A. Mottet, E. Morin, C. Perrot, A-C. Dockes, D. Neumeister, et G. Lagriffoul. 2013. « Bergers demain en brebis laitières : Etude sur la production ovine laitière à l'horizon 2020 - Eléments de diagnostic et propositions d'actions ». Compte-rendu 00 13 57 007. Résultats. Institut de l'Élevage.

- Chatain, Baptiste. 2016. « Lutte contre l'antibiorésistance : encadrer le recours aux antibiotiques vétérinaires et élaborer de nouvelles substances ». Communiqué de presse 20160216IPR14596. Parlement européen.
- Church, T. L., E. D. Janzen, C. S. Sisodia, et O. M. Radostits. 1979. « Blood levels of sulfamethazine achieved in beef calves on medicated drinking water ». *The Canadian Veterinary Journal* 20 (2):41.
- Dudouet, C. 2012. *La production du mouton. 3ème édition*. France Agricole. AgriProduction.
- Dumas, A.C. 2004. « Intérêt de l'immunisation active avec le vaccin Ovilis Ovipast sur des agneaux en atelier d'engraissement dans le bassin de Roquefort ». Université de Nantes: Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes.
- Eagle, Harry, H. J. Magnuson, et Ralph Fleischman. 1947. « Relation of the size of the inoculum and the age of the infection to the curative dose of penicillin in experimental syphilis, with particular reference to the feasibility of its prophylactic use ». *The Journal of experimental medicine* 85 (4):423–440.
- Economou, Vangelis, et Panagiota Gousia. 2015. « Agriculture and Food Animals as a Source of Antimicrobial-Resistant Bacteria ». *Infection and Drug Resistance*, avril, 49.
- Fanuel, Pascal. 2012. « Points critiques d'un métaphylaxie raisonnée lors de troubles respiratoires des jeunes bovins de boucherie ».
- Ferran, Aude. 2009. « Impact de l'administration précoce d'une fluoroquinolone sur l'éradication bactérienne et sur la sélection de résistances : approche PK/PD in vitro et in vivo ». Université Toulouse III - Paul Sabatier.
- Ferran, Aude A., Pierre-Louis Toutain, et Alain Bousquet-Mélou. 2011. « Impact of Early versus Later Fluoroquinolone Treatment on the Clinical; Microbiological and Resistance Outcomes in a Mouse-Lung Model of Pasteurella Multocida Infection ». *Veterinary Microbiology* 148 (2-4):292-97.
- Fey, Paul D., Thomas J. Safranek, Mark E. Rupp, Eileen F. Dunne, Efrain Ribot, Peter C. Iwen, Patricia A. Bradford, Frederick J. Angulo, et Steven H. Hinrichs. 2000. « Ceftriaxone-resistant Salmonella infection acquired by a child from cattle ». *New England Journal of Medicine* 342 (17):1242–1249.
- Friis, C., E. Erhardsen, EB. Madsen, P. Nielsen, et K. Raun. 1991. « Respiratory tract distribution and bioavailability of spiramycin in calves ». *Am J Vet Res* 8 (52):1269-73.
- Friton, G.M., C. Cajal, et R. Ramirez-Romero. 2005. « Long-term effects of meloxicam in the treatment of respiratory disease in fattening cattle ». *Veterinary Record*, n° 156:809-11.
- Furrow, R. D., E. L. Parbuoni, D. T. McRae, S. A. Gaines, J. A. Guarnieri, R. A. Carnevale, et M. April. 1986. « Characterization of a Pasteurella multocida (serotype B) bovine pneumonic pasteurellosis model and the effect of antimicrobials during peracute infection ». *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 9 (3):264–272.
- Ganière, J-P. 2009. « Associations antibiotiques : intérêt et limites pour prévenir et/ou augmenter l'efficacité ». *Bulletin des GTV*, n° 49 (Juin):37-46.
- Garcia-Graells, C., J. Antoine, J. Larsen, B. Catry, R. Skov, et O. Denis. 2012. « Livestock Veterinarians at High Risk of Acquiring Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus ST398 ». *Epidemiology and Infection* 140 (03):383-89.
- Gauthey, G, et P. Casamitjana. 1994. « Pathologie pulmonaire ovine ». In *Bulletin des GTV - Dossiers techniques Vétérinaires - Numéro spécial pathologie ovine*. N°3.
- Gay, Emilie, Géraldine Cazeau, Nathalie Jarrige, et Didier Calavas. 2012. « Utilisation des antibiotiques chez les ruminants domestiques en France: résultats d'enquêtes de pratiques auprès d'éleveurs et de vétérinaires ». *Bull Epid Santé Anim Alim* 53:8–10.
- Giguère, S, J.F Brescott, et P.M Dowling. 2013. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine fifth edition*. Wiley Blackwell.

- Gilmour, N.J.L., W. Donachie, A.D. Sutherland, J.S. Gilmour, G.E. Jones, et M. Quirie. 1991. « Vaccine containing iron-regulated proteins of *Pasteurella haemolytica* A2 enhances protection against experimental pasteurellosis in lambs ». *Vaccine* 9:137-40.
- Goodwin-Ray, K.A, M.A Stevenson, et C. Heuer. 2008. « Effect of vaccinating lambs against pneumonic pasteurellosis under New Zealand field conditions on their weight gain and pneumonic lung lesions at slaughter ». *Veterinary Record*, n° 162:9-11.
- Grimshaw, WT, CJ Giles, AC Cooper, et DJ Shanks. 1990. « The efficacy of danofloxacin in the therapy of pneumonia associated with *Pasteurella* species in housed calves ». *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 12 (97):529-32.
- Guard, C. L., W. S. Schwark, D. S. Friedman, P. Blackshear, et M. Haluska. 1986. « Age-related alterations in trimethoprim-sulfadiazine disposition following oral or parenteral administration in calves. » *Canadian Journal of Veterinary Research* 50 (3):342.
- Guérin-Faubleé, V. 2009. « La résistance des bactéries aux antibiotiques : mécanismes et évolutions récentes », *Bulletin des GTV*, n° N°49 (Juin):25-36.
- Guérin-Faubleé, V., et C. Prouillac. 2010. *Antibiothérapie chez les bovins - Fiches pratiques de antibiotiques disponibles*. SnGTV.
- Guillemot, Didier, Claude Carbon, Beverley Balkau, Pierre Geslin, Hervé Lecoœur, Françoise Vauzelle-Kervroëdan, Gilles Bouvenot, et Eveline Eschwedge. 1998. « Low dosage and long treatment duration of betalactam : risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* ». *The Journal of the American Medical Association* 279 (5):365-70.
- Guin, B. 2010. « Utilisation des antibiotiques en pathologie respiratoire collective : la métaphylaxie, fatalité ou facilité? » *Bulletin des GTV*, n° 57 (Décembre):35-38.
- Hiribarren, M. 2009. « Etude relative à la filière agneau de lait en France ». In Office de l'Élevage; Blezat consulting.
- Interbev. 2014. « L'essentiel de la filière viande ovine française 2014 ».
- Jeanney, Michel. 2016a. « La liste des antibiotiques critiques est publiée ». *La dépêche vétérinaire*, n° N°1344 (Avril):p.4.
- . 2016b. « L'Anses maintient son avis d'exclure la colistine de la liste des antibiotiques critiques ». *La dépêche vétérinaire*, n° N°1367-1368 (novembre):p10.
- Kaartinen, Liisa, Marina Gips, Tapio Laurila, Heidi Härtel, Stefan Soback, et Satu Pyörälä. 2000. « Pharmacokinetics of sulphadoxine and trimethoprim and tissue irritation caused by two sulphadoxine-trimethoprim containing products after subcutaneous administration in pre-ruminant calves ». *Veterinary research* 31 (5):517–526.
- Kehrenberg, C. 2006. « Plasmid-Mediated Florfenicol Resistance in *Pasteurella Trehalosi* ». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 58 (1):13-17. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl174>.
- Kesteman, Anne-Sylvie. 2009. « Influence des facteurs associés à une antibiothérapie de type métaphylactique sur les relations pharmacodynamiques (PK/PD) des antibiotiques. Conséquence sur les schémas posologiques et sur l'émergence de résistance ». Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier.
- Lafon, Maud. 2016. « Premier plan Ecoantibio : objectifs chiffrés vraisemblablement atteints ». *La dépêche vétérinaire*, n° N°1369 (novembre): p6.
- Lafont, J-P., J-L. Martel, R. Maillard, E. Chaslus-Dancla, J.D. Puyt, A. Laval, P. L. Toutain, et al. 2002. *Antibiothérapie bovine : Acquis et Consensus*. Pfizer Santé Animale.
- Lapuyade, M. A., et B. Sedillot. 2015. « Malgré une baisse continue du cheptel ovin, le recul de la production est plus modéré en 2014 ». *Conjoncture N°2015/270*. Agreste.
- Le Guen, A. 2007. « Etat des lieux et pistes d'optimisation de la filière engraissement des agneaux du groupement de producteurs UNICOR (aveyron) ». Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon.

- Le Moine, C. 2009. « Vaccins et vaccination chez les ovins ». Faculté de Médecine de Créteil: Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.
- « L'Élevage ovin et caprin en Midi-Pyrénées ». 2014. Chambres d'agriculture de Midi-Pyrénées; Institut de l'Élevage.
- Lesage, Madeleine. 2015. « Les antibiorésistances en élevage 2015 - vers des solutions intégrées ». Analyse 82. Centre d'études et de prospective: Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt.
- Levy, Stuart B., George B. Fitzgerald, et Ann B. Macone. 1976a. « Changes in intestinal flora of farm personnel after introduction of a tetracycline-supplemented feed on a farm ». *The New England Journal of Medicine* 295 (11):583-88.
- . 1976b. « Spread of antibiotic-resistant plasmids from chicken to chicken and from chicken to man ». *Nature* 260.
- Liu, Yi-Yun, Yang Wang, Timothy R. Walsh, Ling-Xian Yi, Rong Zhang, James Spencer, Yohei Doi, et al. 2016. « Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study ». *The Lancet infectious diseases* 16 (2):161–168.
- Lockwood, P. W., J. C. Johnson, et T. L. Katz. 2003. « Clinical efficacy of flunixin, carprofen and ketoprofen as adjuncts to the antibacterial treatment of bovine respiratory disease. » *The Veterinary Record* 152 (13):392–394.
- Luthman, J., et SO. Jacobsson. 1983. « The availability of tetracyclines in calves ». *Nord Vet Med* 7-9 (35):292-99.
- Maigret, C. 2016. « Chiffres clés 2016 : Productions ovines lait et viande ». *Institut de l'Élevage; CNE*.
- Maillard, R. 2002. « Antibiothérapie chez les bovins ». *La dépêche vétérinaire*, Supplément technique, n° 80.
- Maison de l'Élevage du Tarn. 2016. « S'installer et vivre de l'agneau dans le Tarn - Résultats techniques et économiques campagne 2015 ». Inn'ovin.
- Manges, A. R., et J. R. Johnson. 2012. « Food-Borne Origins of Escherichia Coli Causing Extraintestinal Infections ». *Clinical Infectious Diseases* 55 (5):712-19.
- Marriner, S., et J. A. Bogan. 1979. « The influence of the rumen on the absorption of drugs: studies using meclofenamic acid administered by various routes to sheep and cattle ». *Journal of veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2 (2):109–115.
- Martin, S. W., A. H. Meek, D. G. Davis, J. A. Johnson, et R. A. Curtis. 1982. « Factors associated with mortality and treatment costs in feedlot calves: the Bruce County Beef Project, years 1978, 1979, 1980. » *Canadian Journal of Comparative Medicine* 46 (4):341.
- Med'Vet 2016*. 2015. Med'com. Mémento.
- Méheust, Delphine, Anne Chevance, et Gérard Moulin. 2016. « Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2015. Rapport annuel ». Anses.
- Meijer, L. A., K. G. F. Ceysens, B. I. J. A. C. de Grève, et W. de Bruijn. 1993. « Pharmacokinetics and bioavailability of doxycycline hyclate after oral administration in calves ». *Veterinary Quarterly* 15 (1):1-5.
- Mevius, D. J., H. J. Breukink, T. Jansen, P. J. M. Guelen, et B. de Grève. 1989. « Oral absorption and bioavailability of flumequine in veal calves ». *Veterinary Quarterly* 11 (4):232-41.
- Miert, ASJPAM van. 1994. « The sulfonamide-diaminopyrimidine story ». *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 17 (4):309–316.
- Millemann, Y., B. Heskia, et G. Belbis. 2012. « Stratégie thérapeutique et impact sur la résistance ». *Bulletin des GTV*, n° 64 (Mai):19-26.

- Ministère de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt. 2017. « Ecoantibio² : Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire 2017-2021 ».
- Mizunaga, S. 2005. « Influence of inoculum size of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* on in vitro activities and in vivo efficacy of fluoroquinolones and carbapenems ». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 56 (1):91-96.
- Mouton, Y., Y. Deboscker, et H. Drugeon. 1991. *Antibiotiques - Antibiothérapie*. Laboratoires Bristol.
- Naccari, F., F. Giofre, M. Pellegrino, M. Calo, P. Licata, et S. Carli. 2001. « Effectiveness and kinetic behaviour of tilmicosin in the treatment of respiratory infections in sheep ». *Veterinary Record*, n° 148:773-76.
- Natorp, Jean-Christophe. 2013. « Intérêt, limites et conditions des suivis d'élevage en médecine vétérinaire ovine ».
- Nawaz, M., et R. Nawaz. 1983. « Pharmacokinetics and urinary excretion of sulfadimidine in sheep during summer and winter ». *Veterinary Record*, n° 112:379-81.
- Nielsen, P., A. Romvary, et F. Rasmussen. 1978. « Sulphadoxine and trimethoprim in goats and cows: absorption fraction, half-lives and the degrading effect of the ruminal flora ». *Journal of veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1 (1):37-46.
- Nielsen, Poul, et Folke Rasmussen. 1976a. « Elimination of trimethoprim, sulphadoxine and their metabolites in goats ». *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 38 (2):104-112.
- . 1976b. « Influence of Age on Half-life of Trimethoprim and Sulphadoxine in Goats ». *Acta pharmacologica et toxicologica* 38 (2):113-119.
- Nishida, Yumi, Yuji Takahashi, Kenji Oda, et Toyoaki Hayama. 1996. « The effect of Reflex closure of the esophageal groove on bioavailability of oral sulfamethoxazole-Trimethoprim in ruminating calves ». *J Vet Med Sci* 5 (58):397-400.
- Nouws, JF., D. Mevius, TB. Vree, M. Baakman, et M. Degen. 1988. « Pharmacokinetics, metabolism, and renal clearance of sulfadiazine, sulfamerazine, and sulfamethazine and of their N4-acetyl and hydroxy metabolites in calves and cows ». *Am J Vet Res* 7 (49):1059-65.
- Petit, S. 2013. *Guide thérapeutique vétérinaire 2013 Animaux de rente*. 4ème édition. Les éditions du point vétérinaire.
- Poncelet, J. L. 2004. « Maîtrise de la pathologie respiratoire des agneaux en atelier d'engraissement ». *sngtv*, n° Fiche N°64 (novembre).
- . 2010a. « Protocole d'intervention en élevage intensif d'agneaux ». *Fiches Sngtv*.
- . 2010b. « Production et engraissement des agneaux dans le bassin de roquefort ». *Fiches SnGTV*, n° N°165 (novembre).
- Poumarat, François, Anne V. Gautier-Bouchardon, Séverine Ferré, Dominique Le Grand, Agnès Paoli, et Emilie Gay. 2014. « Overall Decrease in the Susceptibility of *Mycoplasma Bovis* to Antimicrobials over the Past 30 Years in France ». Édité par Mitchell F. Balish. *Plos One* 9 (2):e87672.
- Prache, S., M. Benoit, J-P. Boutonnet, D. François, et L. Sagot. 2013a. « La production d'ovins-viande en France 1ère partie ». *Viandes & Produits Carnés*.
- . 2013b. « La production d'ovins-viande en France 2ème partie ». *Viandes & Produits Carnés*.
- Pugh, D. G., et A. N. Baird. 2012. « Diseases of the respiratory system ». In *Sheep and goat medicine*, Second edition, 640. Saunders.
- Rad, M., A. R. Movassaghi, K. Sharifi, Z. Naseri, et H. A. Seifi. 2011. « Two outbreaks of *Pasteurella multocida* septicemia in neonatal lambs ». *Comparative Clinical Pathology* 20 (1):57-59.
- Rehby, Liliane. 2013. « L'utilisation des médicaments chez les petits ruminants ».

- Reiche, R. 1983. « Drug disposition in the newborn ». In *Veterinary Pharmacology and Toxicology*, Springer Netherlands, 49-55. Ruckebush et al.
- Riek, R. F. 1954. « The influence of sodium salts on the closure of the oesophageal groove in calves. » *Australian veterinary journal* 30 (2):29–37.
- Riond, J.L., K. Tyczkowska, et E. Rivière. 1980. « Pharmacokinetics and metabolic inertness of doxycycline in calves with mature or immature rumen function ». *Am J Vet Res* 8 (50):1329-32.
- Riviere, J.E., et M.G. Papich. 2009. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 9th edition. Wiley Blackwell.
- Saboureau, L. 2010. « Qualité des eaux d'abreuvement : Pourquoi, Comment? » Alim Alliance.
- Schjørring, Susanne, et Karen A. Krogfelt. 2011. « Assessment of Bacterial Antibiotic Resistance Transfer in the Gut ». *International Journal of Microbiology* 2011:1-10.
- Schmidely, P., C. Bayourthe, F. Enjalbert, D. Gaudré, F. Grosjean, S. Jurjanz, A. Paris, et al. 2010. « État des lieux des pratiques et recommandations relatives à la qualité sanitaire de l'eau d'abreuvement des animaux d'élevage ». Rapport d'expertise collective Saisine 2008-SA-0162. Anses.
- Schunicht, Oliver C., P. Timothy Guichon, Calvin W. Booker, G. Kee Jim, Brian K. Wildman, Bruce W. Hill, Tracy I. Ward, Stewart W. Bauck, et John A. Jacobsen. 2002. « A comparison of prophylactic efficacy of tilmicosin and a new formulation of oxytetracycline in feedlot calves ».
- Scott, Philip R. 2011. « Treatment and Control of Respiratory Disease in Sheep ». *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 27 (1):175-86.
- Scott, P.R. 2015. *Sheep medicine*. Second edition. CRC Press.
- Sheehan, Maresa, Joseph P. Cassidy, Joseph Brady, Hywel Ball, Michael L. Doherty, Patrick J. Quinn, Robin A.J. Nicholas, et Bryan K. Markey. 2007. « An Aetiopathological Study of Chronic Bronchopneumonia in Lambs in Ireland ». *The Veterinary Journal* 173 (3):630-37.
- Shoaf, S. E., W. S. Schwark, et C. L. Guard. 1987. « The effect of age and diet on sulfadiazine/trimethoprim disposition following oral and subcutaneous administration to calves ». *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 10 (4):331–345.
- . 1989. « Pharmacokinetics of sulfadiazine/trimethoprim in neonatal male calves: effect of age and penetration into cerebrospinal fluid ». *Am J Vet Res* 3 (50):396-403.
- Skoufos, J., G. Christodoulouopoulos, I.A. Fragkou, A. Tzora, D.A. Gougoulis, D.C. Orfanou, K. Tsiolaki, et G.C. Fthenakis. 2007. « Efficacy of marbofloxacin against respiratory infections of lambs ». *Small Ruminant Research* 71 (1-3):304-9.
- Soback, S., A. Bor, B. Kurtz, R. Paz, et G. Ziv. 1987. « Clavulanate-potentiated amoxycillin: in vitro antibacterial activity and oral bioavailability in calves ». *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 10 (2):105–113.
- Soback, S., G. Ziv, B. Kurtz, et R. Paz. 1987. « Clinical pharmacokinetics of five oral cephalosporins in calves ». *Res Vet Sci* 2 (43):166-72.
- Stecher, B., R. Denzler, L. Maier, F. Bernet, M. J. Sanders, D. J. Pickard, M. Barthel, et al. 2012. « Gut Inflammation Can Boost Horizontal Gene Transfer between Pathogenic and Commensal Enterobacteriaceae ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109 (4):1269-74. <https://doi.org/10.1073/pnas.1113246109>.
- Step, Douglas L., T. Engelken, C. Romano, B. Holland, et C. Krehbiel. 2007. « Evaluation of three antimicrobial regimens used as metaphylaxis in stocker calves at high risk of developing bovine respiratory disease ». *Veterinary Therapeutics* 8 (2).
- Taylor, Jared D., Robert W. Fulton, Terry W. Lehenbauer, et Douglas L. Step. 2010. « The epidemiology of bovine respiratory disease: What is the evidence for preventive measures? » *Can Vet J* 2010;51:1351–1359.

- Toutain, Pierre-Louis, et Alain Bousquet-Melou. 2004. « Bioavailability and its assessment ». *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 27 (6):455–466.
- Udekwi, K. I., N. Parrish, P. Ankomah, F. Baquero, et B. R. Levin. 2009. « Functional relationship between bacterial cell density and the efficacy of antibiotics ». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 63 (4):745-57.
- Watson, P. J., et R. L. Davies. 2002. « Outbreak of *Pasteurella Multocida* Septicaemia in Neonatal Lambs ». *Veterinary Record* 151 (14):420-22.
- Winter, Agnes C., et Michael J. Clarkson. 2012. *A handbook for the sheep clinician*. 7th ed. Wallingford: CAB International.

ANNEXES

Annexe 1: Liste non exhaustive des spécialités disponibles en France indiquées dans le traitement des pneumonies infectieuses avec AMM ovin/agneau ou hors AMM (d'après J.L. Poncelet 2004, Med'Vet 2016)

Nom déposé	Forme galénique	Voie adm.	Posologie	AMM Ovin*	TA ⁽¹⁾ viande ovin
TETRACYCLINES					
OXYTETRACYCLINE					
Oxytétracycline 10% COOPHAVET ; ACTI-TETRA B ; COMPOMIX® V TERRASOL ; OTC 50 FRANVET ; TETRASOLUB® ; TETRATIME	Poudre pour solution buvable (à diluer dans le lait, aliment liquide, eau de boisson)	PO	20 mg/kg/j 3-5j	Oui (Agneaux)	7 j
PRIMOX®	Poudre pour administration dans l'eau de boisson	PO	20 mg/kg/j 3-5j	Oui (Agneaux)	7 j
CONCENTRAT® VO 31 ; Oxytétracycline FRANVET (40 mg ou 100 mg)	Prémélange médicamenteux	PO	Curatif : 40 mg/kg/j 10j Préventif : 20 mg/kg/j 10j	Oui (Agneaux)	14 j
Prémélange médicamenteux Z 27 (+ Sulfadimidine)	Prémélange médicamenteux	PO	OTC ⁽²⁾ : 10 mg/kg/12h SUL ⁽³⁾ : 20 mg/kg/12h 3-8j	Oui (Agneaux)	14 j
Prémélange médicamenteux Z 29 (+ Sulfadiméthoxine)	Prémélange médicamenteux	PO	OTC ⁽²⁾ : 20 mg/kg/j SUL ⁽³⁾ : 50 mg/kg/j 3-8j	Oui (Agneaux)	12 j
Oxytétracycline (5% ou 10%) VETOQUINOL ; ACTI-TETRA I ; TERRAMYCINE®	Solution injectable	IV, IM, SC, IP	5 à 10 mg/kg/j 3-5j	Oui	14 j
ENGEMYCINE® 10%	Solution injectable	IV, IM	5 à 10 mg/kg/j 3-5j	Oui	16 j
DUPHACYCLINE® LA ; TENALINE LA® ; TERRAMYCINE® LA ; LONGICINE® ; TERRALON® 20% LA ; CYCLOSOL® 200 LA	Solution injectable	IM	20 mg/kg injection unique	Oui	15 j 21 j 21 j 21 j 26 j 35 j

CHLORTETRACYCLINE					
CHLORIDAZINE® S (+ Sulfaméthoxy pyridazine)	Poudre pour solution buvable (à diluer dans le lait, aliment liquide, eau de boisson)	PO	10mg/kg/12h 3-5 j	Oui (agneaux)	12 j
PULMOVAL® ; Chlortétracycline SANTAMIX® (40 mg ou 100 mg) ; AUROFAC® (100 mg)	Prémélange médicamenteux	PO	Curatif : 40 mg/kg/j 10j Préventif : 20 mg/kg/j 10j	Oui (agneaux sevrés)	14 j
DOXYCYCLINE					
ACTI DOXY® ; DOXY® FRANVET (200 mg ou 50 mg) ; COMPOMIX® V Doxycycline, RONAXAN® P.S. 5%	Poudre pour solution buvable (à diluer dans le lait, aliment liquide, eau de boisson)	PO	10 mg/kg/j 3-5j	Non (veaux)	28 j
BETALACTAMINES					
AMOXICILLINE					
AMOXIVAL® 10% ; AXILLIN® ; BIOTORNIS® ; COFAMOX® 10 ; SURAMOX® 10 ; VETRIMOXIN® PO	Poudre orale (à diluer dans le lait, aliment liquide ou l'eau de boisson)	PO	10 mg/kg/j 5j en 2 prises pour AMOXIVAL® et VETRIMOXIN®	Non (veaux, porcs, volailles)	28 j
CLAMOXYL®	Solution injectable	IM, SC	7 mg/kg/j 3-5j	Oui	14 j
CLAMOXYL® LA ; DUPHAMOX® LA ; LONGAMOX®	Solution injectable	IM	15 mg/kg deux fois à 48h d'intervalle	Oui	45 j 21 j 27 j
CEFTIOFUR					
CEFOKEL® ; CEFTIOCYL® ; CEVAXEL-RTU® ; EFICUR® ; EXCENEL® ; READYCEF® ; TRULEVA® 50 mg/mL	Solution injectable	SC	1 mg/kg/j 3-5 j	Non (Bovins)	28 j
CEFENIL® ; CEVAXEL® 50 mg/mL ; EXCENEL® 1g ou 4g	Solution injectable	IM	1 mg/kg/j 3-5 j	Non (Bovins)	28 j
CEFQUINOME					
COBACTAN® 2,5%	Solution injectable	IM	Veaux (septicémies) : 2 mg/kg/j 3j Bovins : 1 mg/kg/j 3-5j	Non (Bovins)	28 j
AMINOSIDES					
SPECTINOMYCINE					
LINCO-SPECTIN® ; PNEUMOSPECTIN® (+ Lincomycine)	Solution injectable	IM	LIN ⁽⁵⁾ : 5 mg/kg/j SPC ⁽⁶⁾ : 10 mg/kg/j	Oui	14 j

SPECTAM®	Solution injectable	IM	20 mg/kg/12h 3j	Oui	30 j
LINCO-SPECTIN® poudre (+ Lincomycine)	Poudre pour administration dans l'eau de boisson	PO	15 mg/kg/j 7j	Non (Porcs)	28 j
PHENICOLES					
FLORFENICOL					
NUFLOR® 300 mg/mL	Solution injectable	IM	20 mg/kg/j 3j	Oui	39 j
SELECTAN ® Oral	Solution à diluer dans l'eau de boisson	PO	10 mg/kg/j 5j	Non (Porcs)	28 j
MACROLIDES					
TYLOSINE					
PHARMASIN® ; TYLAN® ; TYLAXEN® 200 mg/mL	Solution injectable	IM	10 mg/kg/j 3j	Oui	42 j
MAYLOSINE® ; SOGETYL® ; TYLAN® Soluble 100% ; TYLOLIDE® ; TYLORAL®	Poudre pour solution buvable	PO	Prévention : 20 000 UI/kg/12h 15j	Non (Veaux)	28 j
TILMICOSINE					
MICOTIL 300 ®	Solution injectable	SC	10 mg/kg injection unique	Oui	42 j
TILMOVET® 250 mg/mL	Solution à diluer dans le lait de substitution ou l'eau de boisson	PO	12,5 mg/kg/12h 3-5j	Non (Veaux)	42 j
TULATHROMYCINE					
DRAXXIN® 100 mg/mL	Solution injectable	SC	2,5 mg/kg injection unique	Non (Bovins)	28 j
QUINOLONES					
ACIDE OXOLINIQUE					
INOXYL® ; OXOMID®	Poudre orale à diluer dans l'eau de boisson ou aliment liquide	PO	10-20 mg/kg/j 5j	Non (veaux)	28 j
FLUMEQUINE					
FLUMIQUIL® poudre à 3%	Poudre orale à diluer dans l'eau de boisson	PO	12 mg/kg/j 5j	Oui	2 j
DANOFLOXACINE					
ADVOCINE® 180 mg/mL	Solution injectable	IV, SC	6 mg/kg injection unique	Non (Bovins)	28 j
ADVOCINE® 25	Solution injectable	IM	1,25 mg/kg/j 3j	Non (Bovins)	28 j

ENROFLOXACINE					
QUINOEX®	Solution à diluer dans le lait ou l'eau de boisson	PO	5 mg/kg/j 5j	Non (Veaux)	28 j
MARBOFLOXACINE					
FORCYL®	Solution injectable	IM	10 mg/kg injection unique	Non (Bovins)	28 j
KELACYL® ; MARBOX® ; MARFLOQUIN® ou UBIFLOX® 100 mg/mL	Solution injectable	IM	8 mg/kg/j injection unique	Non (Bovins)	28 j
MARBOCYL® 2% ou 10% ; MARBONOR® ; MARFLOQUIN® ou UBIFLOX® 20 mg/mL	Solution injectable	IV, SC, IM	2 mg/kg/j 3-5j	Non (Veaux)	28 j
SULFAMIDES					
SULFADIAZINE					
ADJUSOL® ; DIAZIPRIM® ; TMP SULFA Buvable NOE® (+ Triméthoprimé)	Solution buvable à mélanger à l'aliment d'allaitement	PO	SUL ⁽³⁾ : 12,5 mg/kg/12h TMP ⁽⁷⁾ : 2,5 mg/kg/12h 4-7j	Oui (Agneaux)	12 j
CUBARMIX®	Poudre orale à diluer dans le lait, l'aliment liquide ou l'eau de boisson	PO	SUL ⁽³⁾ : 12,5 mg/kg/12h TMP ⁽⁷⁾ : 2,5 mg/kg/12h 3j	Oui (Agneaux)	10 j
Prémélange médicamenteux Z30 (+ Triméthoprimé)	Prémélange médicamenteux	PO	Engraissement : SUL ⁽³⁾ : 25 mg/kg/j TMP ⁽⁷⁾ : 5 mg/kg/j 6-8j	Oui (Agneaux)	12 j
TRIBRISSEN® (+ Triméthoprimé)	Solution injectable	IV, IM	SUL ⁽³⁾ : 13,4 mg/kg/j TMP ⁽⁷⁾ : 2,7 mg/kg/j 5j	Oui	38 j
SULFADIMETHOXINE					
EMERICID® ; METOXYL®	Solution buvable à diluer dans l'eau de boisson	PO	55 mg/kg le 1 ^{er} jour puis 28 mg/kg du 2 ^{ème} au 5 ^{ème} jour	Oui (Agneaux)	12 j
TRISULMIX® Liquide (+ Triméthoprimé)	Solution buvable à diluer dans l'eau de boisson	PO	SUL ⁽³⁾ : 18,7-37,4 mg/kg/j TMP ⁽⁷⁾ : 4-8 mg/kg/j 5j	Non (Lapins, Volailles)	28 j

SUNIX® AC Poudre	Poudre orale à diluer dans le lait, l'aliment liquide ou l'eau de boisson	PO	46,7 mg/kg/j 3-5j	Oui (Agneaux)	12 j
COMPOMIX® V SULFAPRIM (+ Triméthoprimine)	Poudre orale à diluer dans le lait, l'aliment liquide ou l'eau de boisson	PO	SUL ⁽³⁾ : 11,6-23,2 mg/kg/j TMP ⁽⁷⁾ : 5-10 mg/kg/j 5j	Oui (Agneaux)	14 j
TRIMEDOXYNE® Orale ; TRISULMIX® Poudre (+ Triméthoprimine)	Poudre orale à diluer dans le lait, l'aliment liquide ou l'eau de boisson	PO	SUL ⁽³⁾ : 18,7-37,4 mg/kg/j TMP ⁽⁷⁾ : 4-8 mg/kg/j 3-5j	Oui (Agneaux)	12 j
Sulfadiméthoxine 100-CR FRANVET®	Prémélange médicamenteux	PO	40 mg/kg/j 10j	Oui (Agneaux sevrés)	12 j
Sulfadiméthoxine – Triméthoprimine SANTAMIX® (+ Triméthoprimine)	Prémélange médicamenteux	PO	SUL ⁽³⁾ : 37,5 mg/kg/j TMP ⁽⁷⁾ : 7,5 mg/kg/j 5j	Oui (Agneaux sevrés)	14 j
Prémélange médicamenteux Z29 (+ Oxytétracycline)	Prémélange médicamenteux	Cf. Oxytétracycline			
ACTI-METHOXINE®	Solution injectable	IV, SC, IM, PO	20-40 mg/kg/j 3j	Oui	12 j
TRISULMIX® Injectable (+ Triméthoprimine)	Solution injectable	IV, IM, SC	SUL ⁽³⁾ : 18,6 mg/kg/j TMP ⁽⁷⁾ : 4 mg/kg/j 3j	Oui	12 j
SULFADIMIDINE					
SULFADI® 500	Poudre orale à diluer dans l'eau de boisson	PO	100 mg/kg 3-5j	Oui	10 j
SULFALUTYL® (+ Sulfaguanidine)	Poudre orale à diluer dans l'eau de boisson	PO	Sulfaguanidine : 20 mg/kg/j Sulfadimidine : 18,4 mg/kg/j 3-4j	Oui (Agneaux)	12 j
Prémélange médicamenteux Z27® (+ Oxytétracycline)	Prémélange médicamenteux	Cf. Oxytétracycline			
Sulfadimérazine NOE®	Solution injectable et buvable	IV, IM, IP, PO	3 mL/10 kg 3j	Oui	12 j

SULFADOXINE					
BORGAL® 24% ; DUOPRIM® (+ Triméthoprime)	Solution injectable	IV, IM	SUL ⁽³⁾ : 13,4 mg/kg/j TMP ⁽⁷⁾ : 2,7 mg/kg/j 5j	Oui	14 j
SULFAMETHOXAZOLE					
METHOXASOL® (+ Triméthoprime)	Poudre orale à diluer dans l'eau de boisson	PO	25 mg/kg/j 3-4j	Non (Porcs)	28 j
SULFAMETHOXYPYRIDAZINE					
CHLORIDAZINE® S (+ Chlortétracycline)	Poudre orale à diluer dans le lait, l'aliment liquide ou l'eau de boisson	Cf. Chlortétracycline			

(1) TA = Temps d'attente ; (2) OTC = Oxytétracycline ; (3) SUL = Sulfamide ; (4) AMP = Ampicilline ; (5) LIN = Lincomycine ; (6) SPC = Spectinomycine ; (7) TMP = Triméthoprime

* Si hors AMM, une ou plusieurs des espèces cible(s) est indiquée entre parenthèses, ainsi que la posologie recommandée pour cette ou ces espèce(s).

Annexe 2: Détails des différentes formulations d'antibiotiques utilisés

- **Doxycycline**

Nom : Compomix® V Doxycycline

Composition

Doxycycline (sous forme d'hydrate) _____ 50 mg
Acide citrique anhydre (E330) _____ 200 mg
Excipient QSP _____ 1 g

Forme pharmaceutique : Poudre pour solution buvable

Espèces cibles : veaux, porcins, volailles (poules et dindons) - pas d'AMM agneaux

Posologie (veaux, même posologie pour l'utilisation hors AMM sur agneaux) :

10 mg de doxycycline/kg/24h (200 mg de poudre/kg/24h) pendant 3 à 5 jours, à dissoudre dans l'eau de boisson, le lait ou l'aliment liquide

Voie d'administration : Voie orale

Temps d'attente - Viandes et abats :

Veaux : 14 jours ; Porcs : 6 jours ; Poules : 4 jours ; Dindons : 6 jours

Durée de conservation après dilution dans l'eau de boisson : 24h

Fournisseur : Qalian

- ***Oxytétracycline***

Nom : Compomix® V Terrasol

Composition

Oxytétracycline (sous forme de chlorhydrate) _____ 500 mg

Excipient QSP _____ 1 g

Forme pharmaceutique : Poudre pour solution buvable

Espèces cibles : veaux, agneaux, porcins, lapins, volailles

Posologie (agneaux) :

20 mg d'oxytétracycline/kg/24h (40 mg de poudre/kg/24h) pendant 3 à 5 jours, à répartir en deux prises dans le lait, l'aliment liquide ou l'eau de boisson

Voie d'administration : Voie orale

Temps d'attente - Viandes et abats : 7 jours

Durée de conservation après dilution dans l'eau de boisson : non connue

Fournisseur : Qalian

Nom : Primox®

Composition

Oxytétracycline (sous forme de chlorhydrate) _____ 500 mg

Excipient QSP _____ 1 g

Forme pharmaceutique : Poudre jaune pour administration dans l'eau de boisson

Espèces cibles : veaux, agneaux, chevreaux, porcins, lapins, volailles

Posologie (agneaux) :

20 mg d'oxytétracycline/kg/24h (40 mg de poudre/kg/24h), pendant 3 à 5 jours, à répartir en deux prises dans le lait, l'aliment liquide ou l'eau de boisson

Voie d'administration : Voie orale

Temps d'attente - Viandes et abats : 7 jours

Durée de conservation après dilution dans l'eau de boisson : 24h

Fournisseur : Qalian

- **Sulfadiméthoxine/Triméthoprim**

Nom : Trisulmix® Poudre

Composition

Sulfadiméthoxine (sous forme sodique) _____ 186.8 mg
Triméthoprim _____ 40.0 mg
Excipient QSP _____ 1 g

Forme pharmaceutique : Poudre pour solution buvable

Espèces cibles : veaux, agneaux, chevreux, porcins, lapins, volailles

Posologie (agneaux) :

18.68 à 37.36 mg de sulfadiméthoxine/kg/24h et 4 à 8 mg de triméthoprim/kg/24h (100 à 200 mg de poudre/kg/24h) pendant 3 à 5 jours, à dissoudre dans l'eau de boisson

Voie d'administration : Voie orale

Temps d'attente - Viandes et abats : 12 jours

Durée de conservation après dilution dans l'eau de boisson : non connue

Fournisseur : Merial

Nom : Trisulmix® Liquide

Composition

Sulfadiméthoxine (sous forme sodique) _____ 186.7 mg
Triméthoprim _____ 40.0 mg
Parahydroxybenzoate de méthyle (E218) _____ 1 g
Parahydroxybenzoate de propyle (E216) _____ 0.1 mg
Excipient QSP _____ 1 mL

Forme pharmaceutique : Solution buvable

Espèces cibles : lapins, volailles - pas d'AMM agneaux

Posologie (lapins et volailles, même posologie pour l'utilisation hors AMM sur agneaux) :

18.68 à 37.36 mg de sulfadiméthoxine/kg/24h et 4 à 8 mg de triméthoprim/kg/24h (100 à 200 mL de solution/kg/24h) pendant 5 jours, à diluer dans l'eau de boisson

Voie d'administration : Voie orale

Temps d'attente - Viandes et abats : Lapins : 8 jours ; Volailles : 6 jours

Durée de conservation après dilution dans l'eau de boisson : non connue

Fournisseur : Merial

Nom : Trisulmix® Injectable

Composition

Sulfadiméthoxine (sous forme sel de sodium) _____ 186 mg
Triméthoprimé _____ 40 mg
Parahydroxybenzoate de méthyle (E218) _____ 1 mg
Excipient QSP _____ 1 mL

Forme pharmaceutique : Solution injectable

Espèces cibles : bovins, ovins, caprins, porcins

Posologie (ovins) :

18.6 mg de sulfadiméthoxine/kg/24h et 4 mg de triméthoprimé/kg/24h (0.1 mL de solution/kg/24h) pendant 3 jours

Voie d'administration : Voie intramusculaire, intraveineuse lente ou sous-cutanée

Temps d'attente - Viandes et abats : 12 jours

Durée de conservation après ouverture: 28 jours

Fournisseur : Merial

- **Sulfadiméthoxine seule**

Nom : Emericid® Sulfadiméthoxine

Composition

Sulfadiméthoxine _____ 232 mg
Excipient QSP _____ 1 mL

Forme pharmaceutique : Solution buvable

Espèces cibles : veaux, agneaux, chevreux, lapins, volailles

Posologie (agneaux) :

- Maladies infectieuses

55 mg de sulfadiméthoxine/kg (0.24 mL/kg) le premier jour, puis 28 mg de sulfadiméthoxine/kg/24h (0.12 mL/kg/24h) pendant 4 jours

- Coccidioses

46 mg de sulfadiméthoxine/kg/24h (0.2 mL/kg/24h) pendant 5 jours

Voie d'administration : Voie orale

Temps d'attente - Viandes et abats : 12 jours

Durée de conservation après dilution dans l'eau de boisson : non connue

Fournisseur : Virbac

- **Fluméquine**

Nom : Flumiquil® Poudre à 10%

Composition

Fluméquine _____ 100 mg
Excipient QSP _____ 1 g

Forme pharmaceutique : Poudre pour solution buvable

Espèces cibles : veaux - pas d'AMM agneaux

Posologie (veaux, même posologie pour l'utilisation hors AMM sur agneaux) :

12 mg de fluméquine/kg/24h (120 mg de poudre/kg/24h) pendant 5 jours, à répartir en deux prises dans le lait ou l'eau de boisson

Voie d'administration : Voie orale

Temps d'attente - Viandes et abats : 2 jours

Durée de conservation après dilution dans l'eau de boisson : non connue

Fournisseur : Ceva Santé Animale

- **Acide oxolinique**

Nom : Oxomid® 20

Composition

Acide oxolinique (sous forme de sodique monohydraté) _____ 200 mg
Excipient QSP _____ 1 g

Forme pharmaceutique : Poudre pour solution buvable

Espèces cibles : volailles (poulets et poulettes) - pas d'AMM agneaux

Posologie (volailles, même posologie pour l'utilisation hors AMM sur agneaux) :

10 à 20 mg d'acide oxolinique/kg/24h (50 à 100 mg de poudre/kg/24h) pendant 5 jours

Voie d'administration : Voie orale

Temps d'attente - Viandes et abats : 7 jours

Durée de conservation après dilution dans l'eau de boisson : non connue

Fournisseur : Virbac

- **Tilmicosine**

Nom : Tilmovet® 250 mg/mL Solution buvable

Composition

Tilmicosine _____ 250 mg
Excipient QSP _____ 1 mL

Forme pharmaceutique : Solution buvable jaune clair à ambrée

Espèces cibles : bovins (veaux), porcs, poulets (sauf poules produisant des œufs pour la consommation humaine), dindes - pas d'AMM agneaux

Posologie (veaux, même posologie pour l'utilisation hors AMM sur agneaux) :

12.5 mg de tilmicosine/kg/12h (50 mL de solution/kg/12h) pendant 3 à 5 jours, à diluer dans l'eau de boisson ou le lait de substitution

Voie d'administration : Voie orale

Temps d'attente - Viandes et abats :

- Porcs : 14 jours
- Veaux : 42 jours
- Poulet de chair : 12 jours
- Dindes : 19 jours

Durée de conservation après dilution dans l'eau de boisson : 24h

Fournisseur : Huvephar

Annexe 3: Photographies représentant les résultats de dissolution des molécules testées sous différentes conditions de pH, de dureté de l'eau et de température

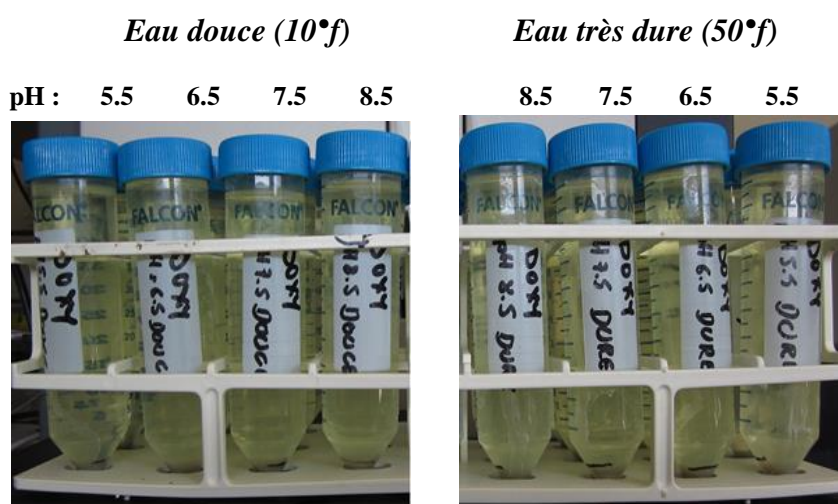


Photo 1 : Solubilité de la solution de doxycycline (Compomix® V Doxycycline) aux différents pH pour une eau douce (10°f) et une eau très dure (50°f) après 24h à 4°C

Eau douce (10°f)
pH : 5.5 6.5 7.5 8.5



Eau très dure (50°f)
8.5 7.5 6.5 5.5



Photo 2 : Solubilité de la solution d'oxytétracycline (Compomix® V Terrasol) aux différents pH pour une eau douce (10°f) et une eau très dure (50°f) après 2h à 20°C avec ajout de Solubacide

Eau douce (10°f)
pH : 5.5 6.5 7.5 8.5

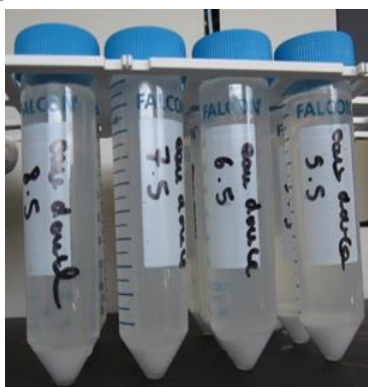


Eau très dure (50°f)
8.5 7.5 6.5 5.5



Photo 3 : Solubilité de la solution d'oxytétracycline (Primox®) aux différents pH pour une eau douce (10°f) et une eau très dure (50°f) après 2h à 4°C avec ajout de Solubacide

Eau douce (10°f)
pH : 8.5 7.5 6.5 5.5



Eau très dure (50°f)
5.5 6.5 7.5 8.5

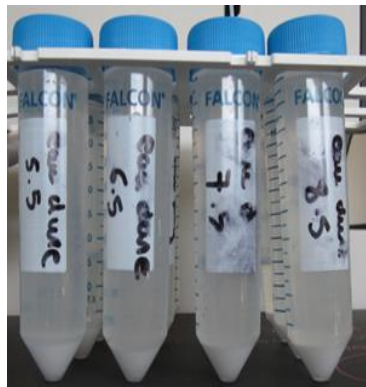
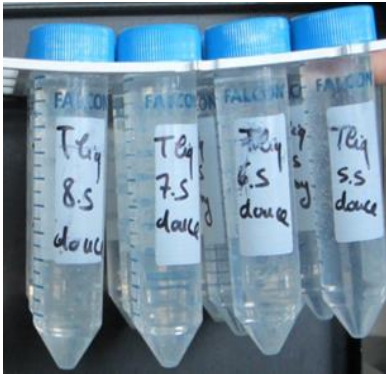


Photo 4 : Solubilité de la solution de sulfadiméthoxine/triméthoprime (Trisulmix® Poudre) aux différents pH pour une eau douce (10°f) et une eau très dure (50°f) après 2h à 20°C avec ajout de Super Diluant Virba

Eau douce (10°f)
 pH : 8.5 7.5 6.5 5.5



Eau très dure (50°f)
 5.5 6.5 7.5 8.5

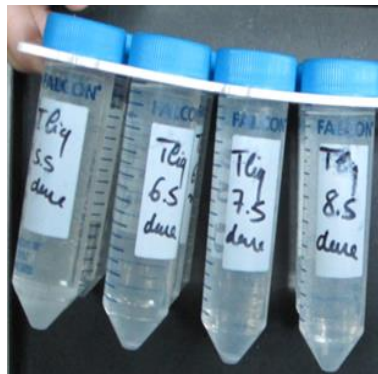
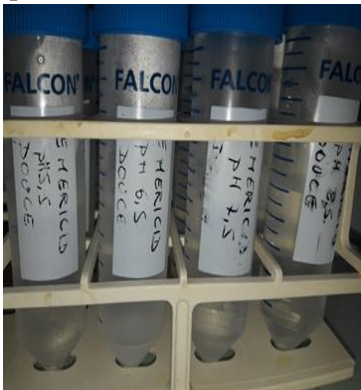


Photo 5 : Solubilité de la solution de sulfadiméthoxine/triméthoprime (Trisulmix® Liquide) aux différents pH pour une eau douce (10°f) et une eau très dure (50°f) après 2h à 4°C avec ajout de Super Diluant Virbac

Eau douce (10°f)
 pH : 5.5 6.5 7.5 8.5



Eau très dure (50°f)
 8.5 7.5 6.5 5.5



Photo 6 : Solubilité de la solution de sulfadiméthoxine (Emericid®) aux différents pH pour une eau douce (10°f) et une eau très dure (50°f) après 24h à 4°C

Eau douce (10°f)
 pH : 8.5 7.5 6.5 5.5

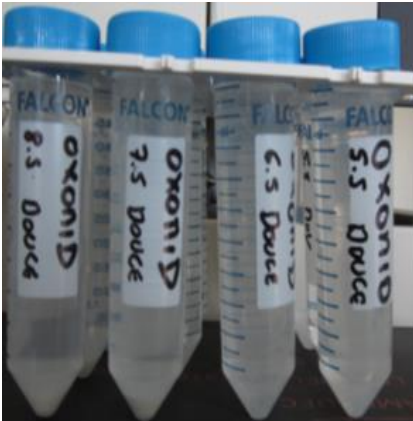


Eau très dure (50°f)
 5.5 6.5 7.5 8.5



Photo 7 : Solubilité de la solution de fluméquine (Flumiquil® Poudre 10%) aux différents pH pour une eau douce (10°f) et une eau très dure (50°f) après 24h à 4°C

Eau douce (10°f)
pH : 8.5 7.5 6.5 5.5



Eau très dure (50°f)
5.5 6.5 7.5 8.5

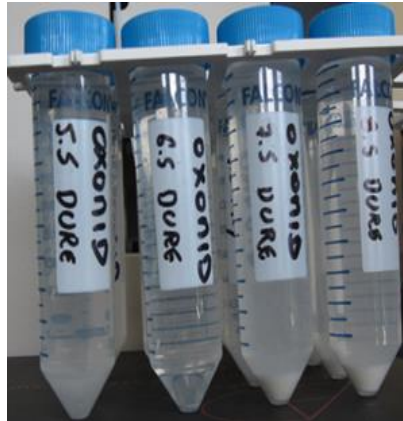


Photo 8 : Solubilité de la solution d'acide oxolinique (Oxomid[®] 20) aux différents pH pour une eau douce (10°f) et une eau très dure (50°f) après 24h à 4°C

Eau douce (10°f)
pH : 5.5 6.5 7.5 8.5



Eau très dure (50°f)
8.5 7.5 6.5 5.5



Photo 9 : Solubilité de la solution de tilmicosine (Tilmovet[®] 250 mg/mL solution buvable) aux différents pH pour une eau douce (10°f) et une eau très dure (50°f) après 24h à 4°C

Annexe 4: Tableau des temps de demi-vie plasmatiques des sulfamides, du triméthoprime et de la doxycycline chez les ruminants issus de publications scientifiques

Molécule	Espèce	Dose (mg/kg)	Voie d'adm.	t _{1/2} (h)	Référence
Sulfadiazine/Triméthoprime	Veaux 7 sem (nourris au lait)	25/5	SC	3,4 ± 0,3	(Shoaf, Schwark, et Guard 1987)
Sulfadiazine/Triméthoprime	Veaux 13 sem (nourris au lait)	25/5	SC	3,4 ± 0,3	(Shoaf, Schwark, et Guard 1987)
Sulfadiazine/Triméthoprime	Veaux 7 sem (nourris au grain)	25/5	SC	4,4 ± 0,3	(Shoaf, Schwark, et Guard 1987)
Sulfadiazine/Triméthoprime	Veaux 13 sem (nourris au grain)	25/5	SC	3,6 ± 0,2	(Shoaf, Schwark, et Guard 1987)
Sulfadiazine/Triméthoprime	Veaux 6 sem (nourris au lait)	25/5	PO	10,0 ± 0,8	(Shoaf, Schwark, et Guard 1987)
Sulfadiazine/Triméthoprime	Veaux 12 sem (nourris au lait)	25/5	PO	12,7 ± 1,3	(Shoaf, Schwark, et Guard 1987)
Sulfadiazine/Triméthoprime	Veaux 6 sem (nourris au grain)	25/5	PO	8,5 ± 1,3	(Shoaf, Schwark, et Guard 1987)
Sulfadiazine/Triméthoprime	Veaux 12 sem (nourris au grain)	25/5	PO	8,2 ± 0,4	(Shoaf, Schwark, et Guard 1987)
Sulfadiazine/Triméthoprime	Moutons (béliers)	25/5	IV	4,10 ± 0,58	(Batzias, Delis, et Koutsoviti-Papadopoulou 2005)
Sulfadiazine/Triméthoprime	Moutons (béliers)	25/5	IM	4,03 ± 0,31	(Batzias, Delis, et Koutsoviti-Papadopoulou 2005)
Sulfadiazine/Triméthoprime	Veaux 1 j	25/5	IV	5,78	(Shoaf, Schwark, et Guard 1989)
Sulfadiazine/Triméthoprime	Veaux 7 j	25/5	IV	4,4	(Shoaf, Schwark, et Guard 1989)
Sulfadiazine/Triméthoprime	Veaux 42 j	25/5	IV	3,6	(Shoaf, Schwark, et Guard 1989)
Triméthoprime	Moutons (béliers)	25/5	IV	0,59 ± 0,19	(Batzias, Delis, et Koutsoviti-Papadopoulou 2005)
Sulfadiazine	Veaux 8-20 j	20	IV	6,2	(Nouws et al. 1988)
Sulfadiazine	Veaux 0,5 ans	100	IV	7	(Nouws et al. 1988)
Sulfadiméthoxine	Bovin adulte	55	IV	12,5	(Boxenbaum et al. 1977)
Sulfadimidine	Moutons	100	PO	4,3	(Bulgin et al. 1991)
Sulfadimidine	Moutons	391	PO	14,3	(Bulgin et al. 1991)
Sulfadimidine	Moutons	100	IV	10,8	(Bulgin et al. 1991)
Sulfadimidine	Moutons	100	IV	3,64	(Nawaz et Nawaz 1983)
Sulfadimidine	Moutons	100	IV	3,88 ± 0,64	(Nawaz et Nawaz 1983)
Sulfadimidine	Moutons	107,25	IV	5,87	(Bevill et al. 1977)
Sulfadimidine	Veaux 62-70 j	10	IV	5,2	(Nouws et al. 1988)
Sulfadimidine	Veaux 68-76 j	100	IV	5,7	(Nouws et al. 1988)
Doxycycline	Veaux 3 mois	5	IV	9,5 ± 3	(Meijer et al. 1993)
Doxycycline	Veaux 3 mois	10	PO	12,6 ± 5	(Meijer et al. 1993)
Doxycycline	Veaux fonction ruminale mature	20	IV	14,8 ± 0,95	(Riond, Tyczkowska, et Rivière 1980)
Doxycycline	Veaux fonction ruminale immature	20	IV	9,88 ± 0,65	(Riond, Tyczkowska, et Rivière 1980)
Doxycycline	Brebis	20	IV	7,03 ± 1,13 12,11 ± 2,06	(Castro et al. 2009)

Toulouse, Septembre 2017

NOM : LAFFAY

PRENOM : FLORIANE

TITRE: INTERET DE L'ANTIBIOTHERAPIE COLLECTIVE VIA L'EAU DE BOISSON DANS LE TRAITEMENT ET LA PREVENTION DES PNEUMONIES DES AGNEAUX EN ATELIER D'ENGRAISSEMENT : TESTS DE SOLUBILITE ET ETUDES PHARMACOCINETIQUES IMPLIQUANT L'ASSOCIATION SULFADIMETHOXINE – TRIMETHOPRIME

RESUME :

La production ovine doit faire face à la perte de vitesse et au manque de compétitivité par rapport à la concurrence étrangère, ainsi qu'aux nouvelles recommandations d'usage des antibiotiques en élevage, tout en conservant voire améliorant les performances technico-économiques de production. Les objectifs de cette étude étaient d'établir un mode d'antibiothérapie contre les pneumonies non systématique et ciblé via l'eau de boisson afin de supprimer l'usage prophylactique de pré-mélanges médicamenteux dans les ateliers d'engraissement des groupes ARTERRIS et UNICOR. Après réalisation de tests de solubilité de plusieurs antibiotiques, une étude pharmacocinétique en laboratoire sur des agneaux sevrés de 1 et 1,5 mois a montré que la sulfadiméthoxine présentait une meilleure biodisponibilité par voie orale que la doxycycline, sans effet de l'âge des agneaux. L'étude pharmacocinétique de l'association sulfadiméthoxine-triméthoprim en atelier d'engraissement a montré l'absence d'impact du traitement sur la consommation d'eau des agneaux, l'absence de solubilité et de détection plasmatique du triméthoprim, et l'atteinte de concentrations plasmatiques maximales en sulfadiméthoxine après 4 jours de traitement, suggérant la nécessité de nouveaux essais avec une dose de charge puis une comparaison avec les CMI des pasteurelles de ces élevages. Ces études montrent les difficultés d'établissement d'un traitement via l'eau de boisson en élevage, renforcées par la nécessité d'investissements pour la recherche dans la filière ovine.

Mots clés : antibiothérapie, antibiorésistance, agneaux, voie orale, eau de boisson, pneumonies, pasteurellose, métaphylaxie, sulfadiméthoxine, triméthoprim.

ENGLISH TITLE: INTEREST OF COLLECTIVE ANTIBIOTIC THERAPY THROUGH DRINKING WATER IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF LAMBS PNEUMONIES IN FEEDLOTS: SOLUBILITY TESTS AND PHARMACOKINETIC STUDIES INVOLVING THE SULFADIMETHOXINE - TRIMETHOPRIME ASSOCIATION

ABSTRACT:

The sheep production has to deal with the economic decline and the lack of competitiveness compared to foreign countries, as well as new recommendations for the use of antibiotics in farms, while maintaining or even improving the technical and economic performance of production. The objectives of this study were to establish a non-systematic and targeted mode of antibiotic therapy against pneumonia through drinking water in order to suppress the prophylactic use of drug premixes in the ARTERRIS and UNICOR lamb feedlots. After performing solubility tests for several antibiotics, a laboratory pharmacokinetic study on 1 and 1.5 month old lambs showed that sulfadimethoxine had better oral bioavailability than doxycycline, with no effect of age. The pharmacokinetic study of the sulfadimethoxine-trimethoprim combination in lamb feedlots showed that the treatment had no impact on the water consumption of the lambs, that the trimethoprim was insoluble in water and undetectable in plasma, and that the sulfadimethoxine reached maximum plasmatic concentrations after 4 days of treatment. These observations support the need for new tests with a loading dose and for a comparison with the MICs of the pasteurellaceae strains of these farms. These studies also show the difficulties of establishing a treatment through drinking water in farm animals, reinforced by the need of investments for research in the sheep production.

Key words : Antibiotic therapy, lambs, oral route, drinking water, pneumonias, pasteurellosis, metaphylaxis, sulfadimethoxine, trimethoprim.