



Etude pharmacocinétique de l'oxytétracycline et modélisation chez la truite à différentes températures

Alexis Viel, DVM, PhD
Anses – Laboratoire de Fougères
Unité EMAD

Elevages de *Oncorhynchus mykiss* retrouvés dans divers pays (Chili, USA, Turquie, France...)



En France :

- ~ 75% de l'ensemble de la production piscicole
- Particularité : truite triploïde

Pour lutter contre les infections bactériennes majeures (ex : furunculose due à *Aeromonas salmonicida*)

- Peu d'ATB avec une AMM poisson (prémélange médicamenteux)
- Parmi eux : oxytétracycline (OTC)

- Quelle dose utiliser ?

- **Dose AMM en France** : 55 mg/kg/j pendant 10j
 - **En pratique** : jusqu'au **90** mg/kg/j pendant 10j
- (A titre de comparaison : USA, 55-83 mg/kg/j pendant 10j)

- Impact de la température de l'eau ?

- Problème de dispo spécialité commerciale

➔ enrobage à la ferme

➔ Quel impact sur la pharmacocinétique (PK) ?



+



+



+

OTC

(Ré)Etudier la PK de l'OTC chez la truite

Pharmacocinétique : quantifie les relations entre dose et concentrations plasmatiques → pré-requis pour déterminer les doses efficaces

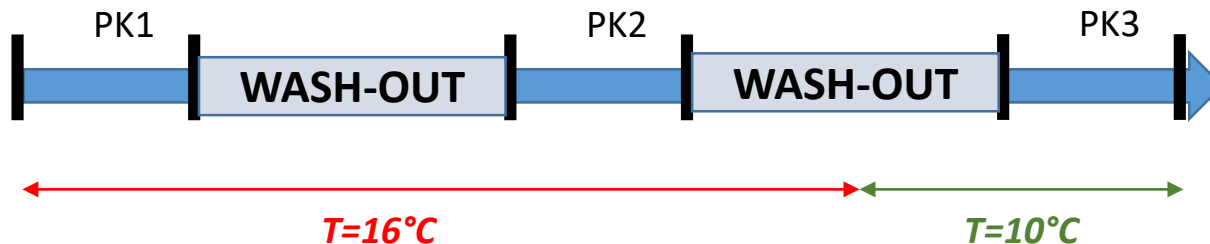
Plus précisément, étude de l'impact de :

- Voies d'admin : IV (ref), gavage vs prise spontanée
- OTC sous forme d'enrobage sur l'aliment
- Température : 16°C (saison estivale) vs 10°C (saison hivernale)
- Ploidie

→ Modélisation PK de ces données

Design expérimental :

- 24 lots (bacs) de 9 truites → ~ 216 truites (entre 230g et 412g au début)
- 3/4 triploïde, 1/4 diploïde
- 3 doses différentes pour chaque voie : *IV, gavage, prise spont* → tester la linéarité
- Chaque poisson inclus dans 3 phases (PK) successives (wash-out ~1 mois), 1 dose unique à chaque PK. Deux phases à 16°C puis 10°C
- ~3-4 prises de sang/phase → détermination concentrations OTC par HPLC/MS-MS



Design expérimental : cross-over

	Batch number	PK 1	PK 2	PK 3
		16 °C		10 °C
Triploids	Batch 1	IV - dose A	ORgav - dose D	IV - dose A
	Batch 2	IV - dose A	ORgav - dose D	ORgav - dose D
	Batch 3	ORgav - dose D	IV - dose A	ORgav - dose E
	Batch 4	IV - dose B	ORgav - dose E	IV - dose B
	Batch 5	IV - dose B	ORgav - dose E	ORgav - dose D
	Batch 6	ORgav - dose E	IV - dose B	ORsp - dose D
	Batch 7	IV - dose C	ORgav - dose F	IV - dose G
	Batch 8	IV - dose C	ORgav - dose F	ORgav - dose E
	Batch 9	ORgav - dose F	IV - dose G	ORgav - dose F
	Batch 10	IV - dose A	ORsp - dose D	IV - dose A
	Batch 11	IV - dose A	ORsp - dose D	ORgav - dose F
	Batch 12	ORsp - dose D	IV - dose A	ORsp - dose D
	Batch 13	IV - dose B	ORsp - dose E	IV - dose B
	Batch 14	IV - dose B	ORsp - dose E	ORsp - dose E
	Batch 15	ORsp - dose E	IV - dose B	ORsp - dose F
	Batch 16	IV - dose C	ORsp - dose F	IV - dose G
	Batch 17	IV - dose C	ORsp - dose F	ORsp - dose E
	Batch 18	ORsp - dose F	IV - dose G	ORsp - dose F
Diploids	Batch 19	IV - dose B	ORgav - dose E	ORgav - dose E
	Batch 20	IV - dose B	ORgav - dose E	IV - dose B
	Batch 21	ORgav - dose E	IV - dose B	ORgav - dose E
	Batch 22	IV - dose B	ORsp - dose E	ORsp - dose E
	Batch 23	IV - dose B	ORsp - dose E	IV - dose B
	Batch 24	ORsp - dose E	IV - dose B	ORsp - dose E

Doses théoriques

IV :

A=15mg/kg

B=30mg/kg

C=60mg/kg* (exclus)

G=8 mg/kg

Oral:

D=50mg/kg

E=90mg/kg

F=150 mg/kg

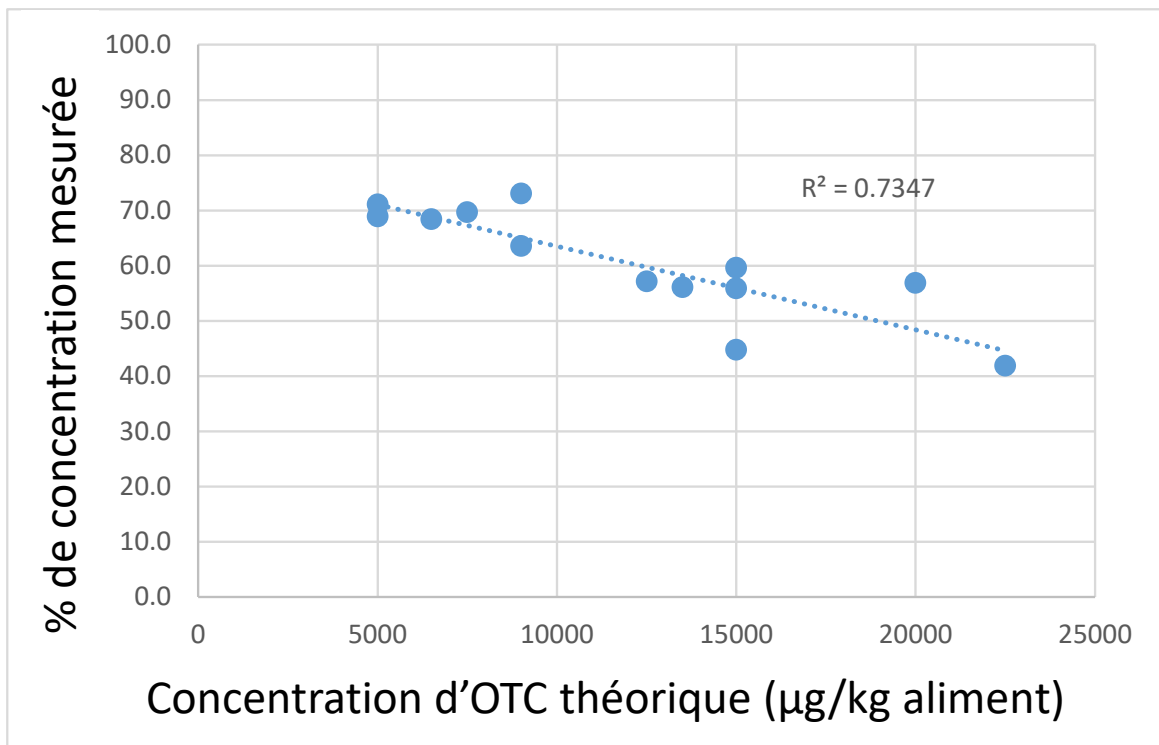
Préparation aliment medic. → essayer de mimer la pratique de terrain



- Poudre OTC enrobée sur aliment (+huile foie morue), mixée avec robot ménager
- 12h stockage (obscurité) pour faciliter l'adsorption puis stockage +4°C (3-4j).

4 prélèvements sur chaque lot d'aliment préparé (n=13) pour mesurer les conc. en OTC (HPLC/MS-MS)

Dans les conditions de préparation en laboratoire :

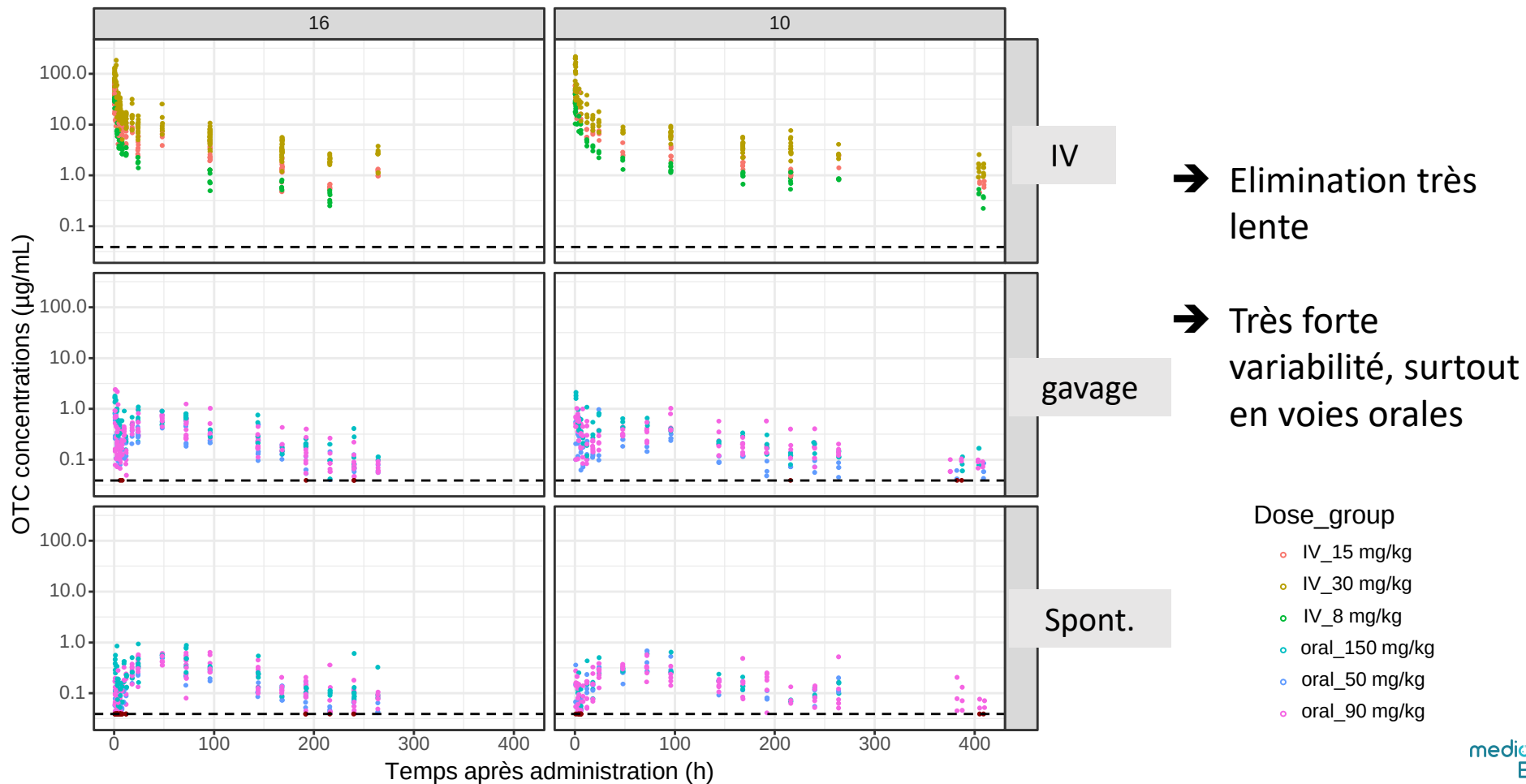


+ concentration voulue est élevée, + la perte est importante

Exemple :

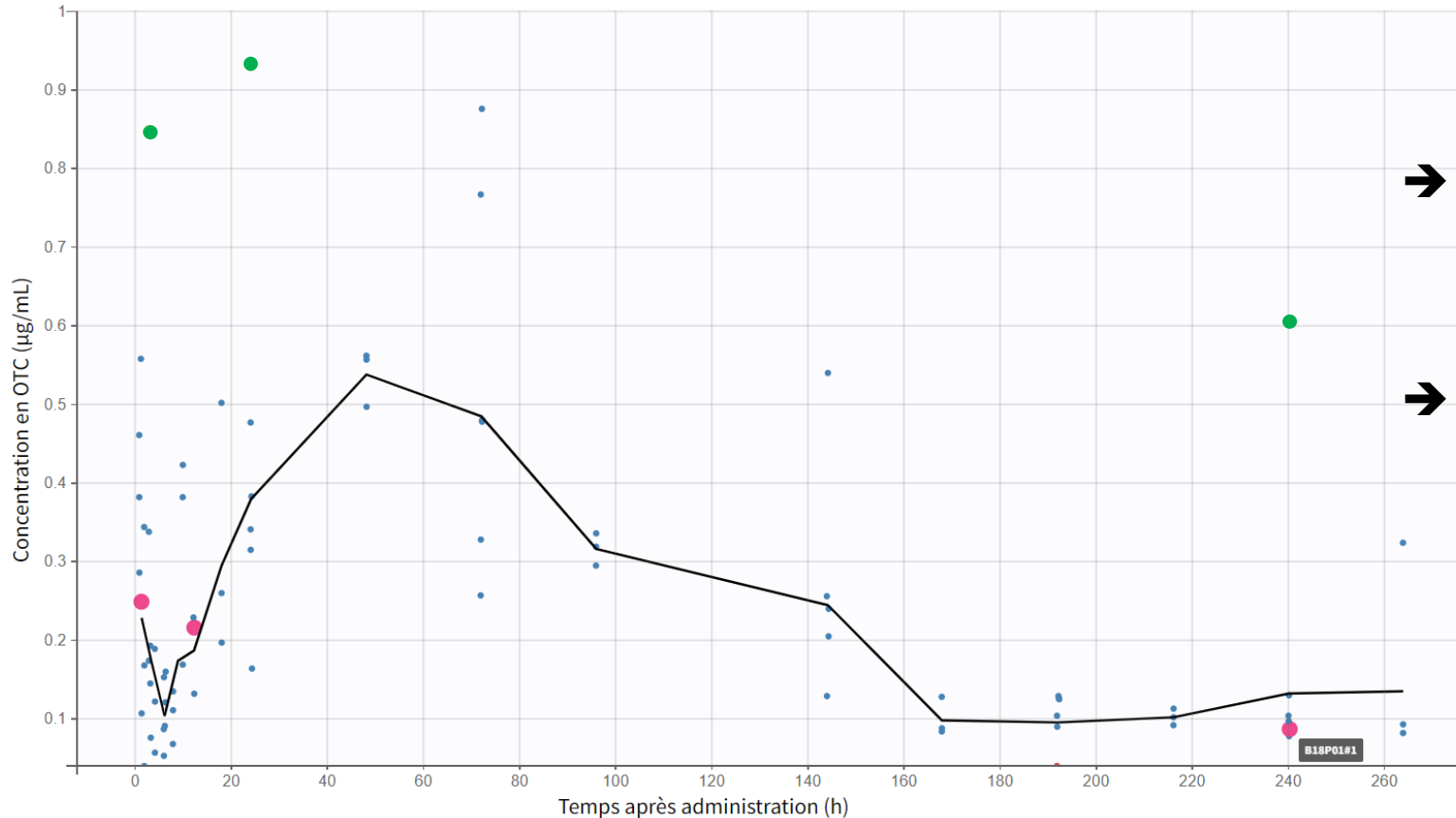
- 5000 µg/kg → ~3500
- 20 000 µg/kg → ~11 000

RESULTATS : pharmacocinétique



RESULTATS : pharmacocinétique

Exemple : Prise spontanée à 16°C, ~90 mg/kg

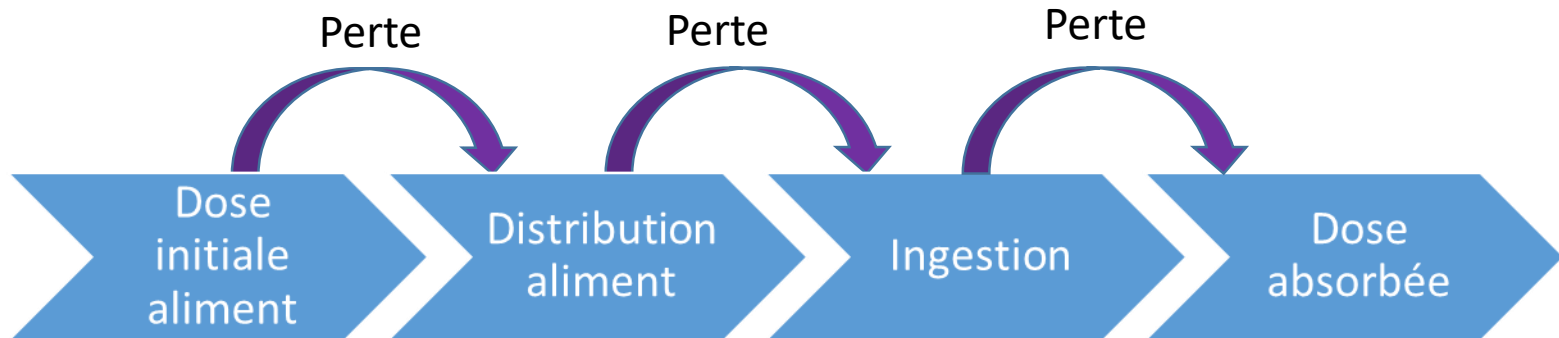


→ Très forte variabilité, surtout en voies orales

→ Pas de conclusion possible (statistique) sur la linéarité

Résultats majeurs :

- **Clairance = vitesse d'élimination**
 - ↗ temp° ➔ ↗ 43% ($t_{1/2}$: 87h vs 120h)
 - Triploïde : ↗ 11% (négligeable?)
- } Exposition + faible à l'antibiotique
- **Biodisponibilité orale très faible : 3%**
 - Gavage vs prise spont. ➔ Effet de leaching par l'eau: ~30% de pertes

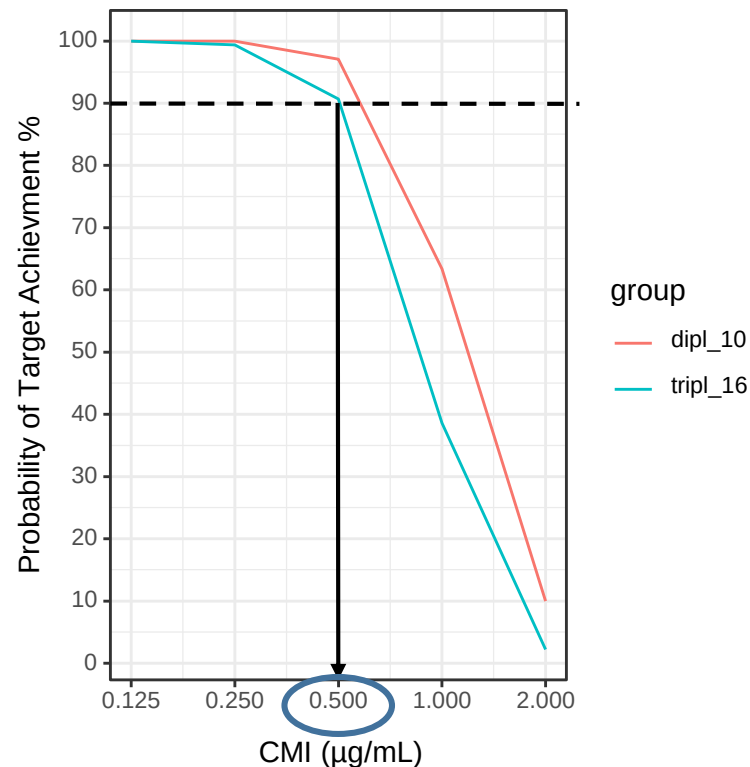
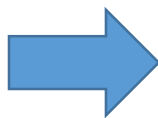
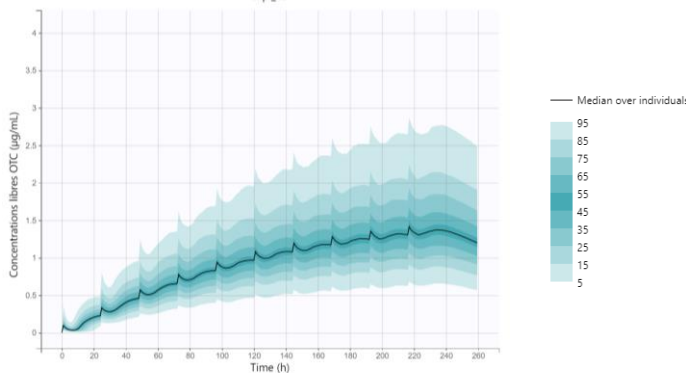
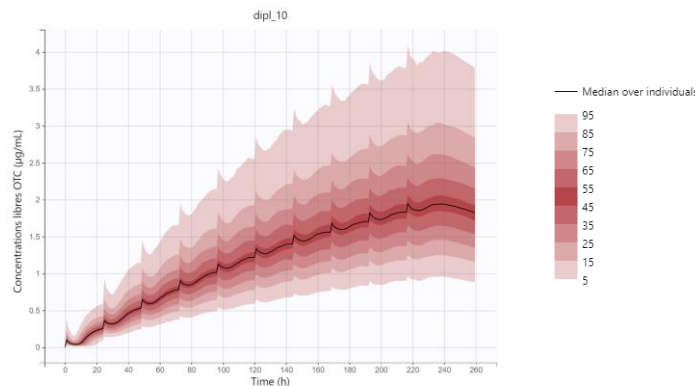


RESULTATS : Simulations PK/PD préliminaires

Exemple : diploïdes 10°C vs triploïdes 16°C

Dose 90 mg/kg/j pendant 10j

concentrations libres en OTC (µg/mL)



➔ Même CMI seuil entre les 2 conditions

CONCLUSIONS

Oxytetracycline chez la truite

- **Biodisponibilité orale vraiment très faible**
- Enrobage : perte d'OTC pendant la préparation dans nos conditions
- Leaching de l'OTC enrobé dans l'eau (~30%) (Rigos *et al.*, 1999)

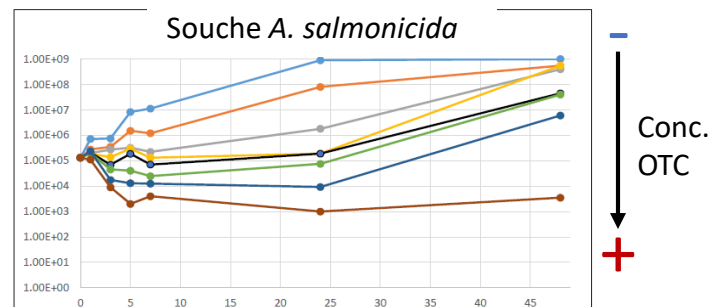
/!\ impact
environnemental
(rémanence)

➔ Pas d'autre forme d'administration applicable. **Galénique améliorable ?**

➔ Doxycycline comme alternative ? **Biodispo=30%** après gavage selon étude récente (Corum *et al.*, 2024)

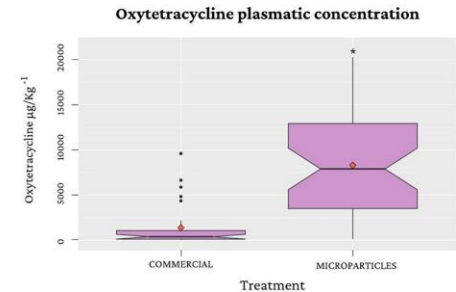
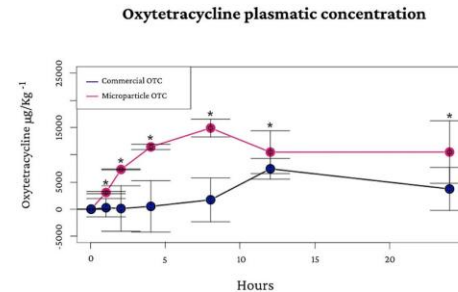
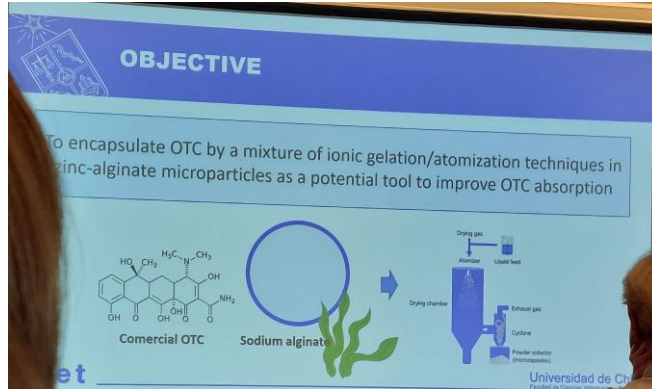
- Quantification impact des covariables temp° et ploidie sur la vitesse d'élimination de l'OTC

- Analyse pharmacodynamique (meilleure caractérisation de l'efficacité de l'OTC) en cours d'investigation



PERSPECTIVES

Projet en cours à l'Université du Chili → encapsulation de l'OTC dans des microparticules de Zinc-alginate pour augmenter la biodisponibilité



Applicable au terrain dans quelques années... ?

REMERCIEMENTS

- **Anses -Laboratoire de Fougères** : Annaëlle Chailleux
- **ONIRIS/INRAE**: Florine Bachelet, Céline David, Lionel Pineau, Ségolène Calvez, Antoine Rostang

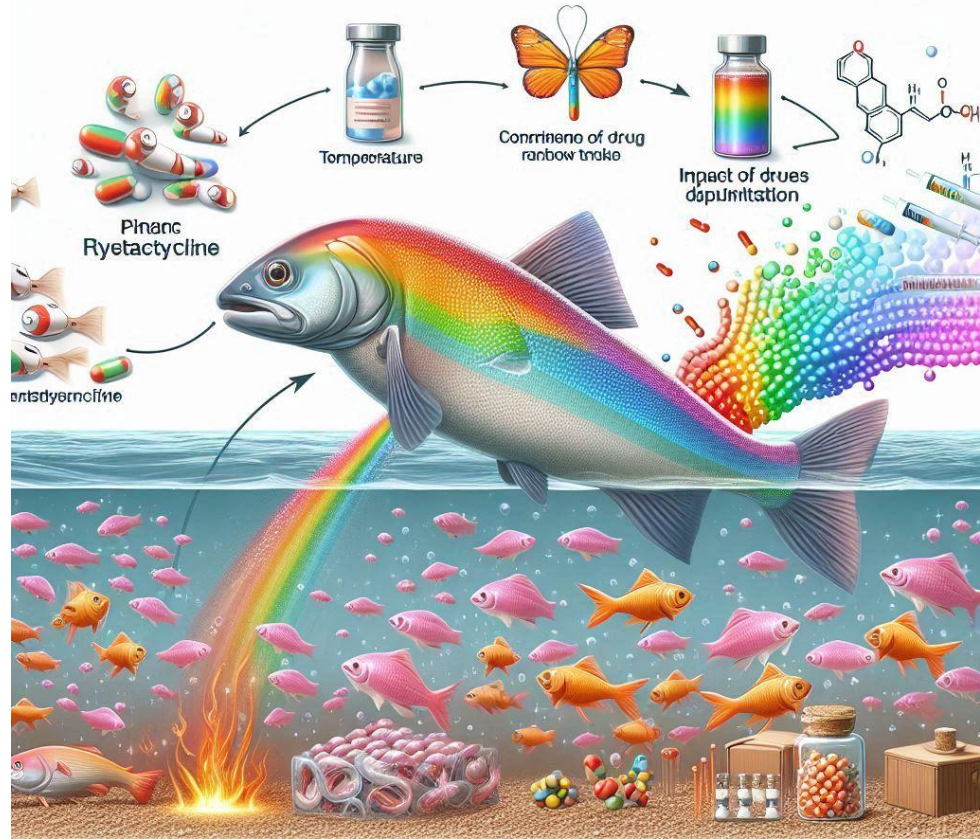


This project was funded by the European Maritime and Fisheries Fund (FEAMP)

QUESTIONS ?

Questions ?

Alexis.viel@anses.fr

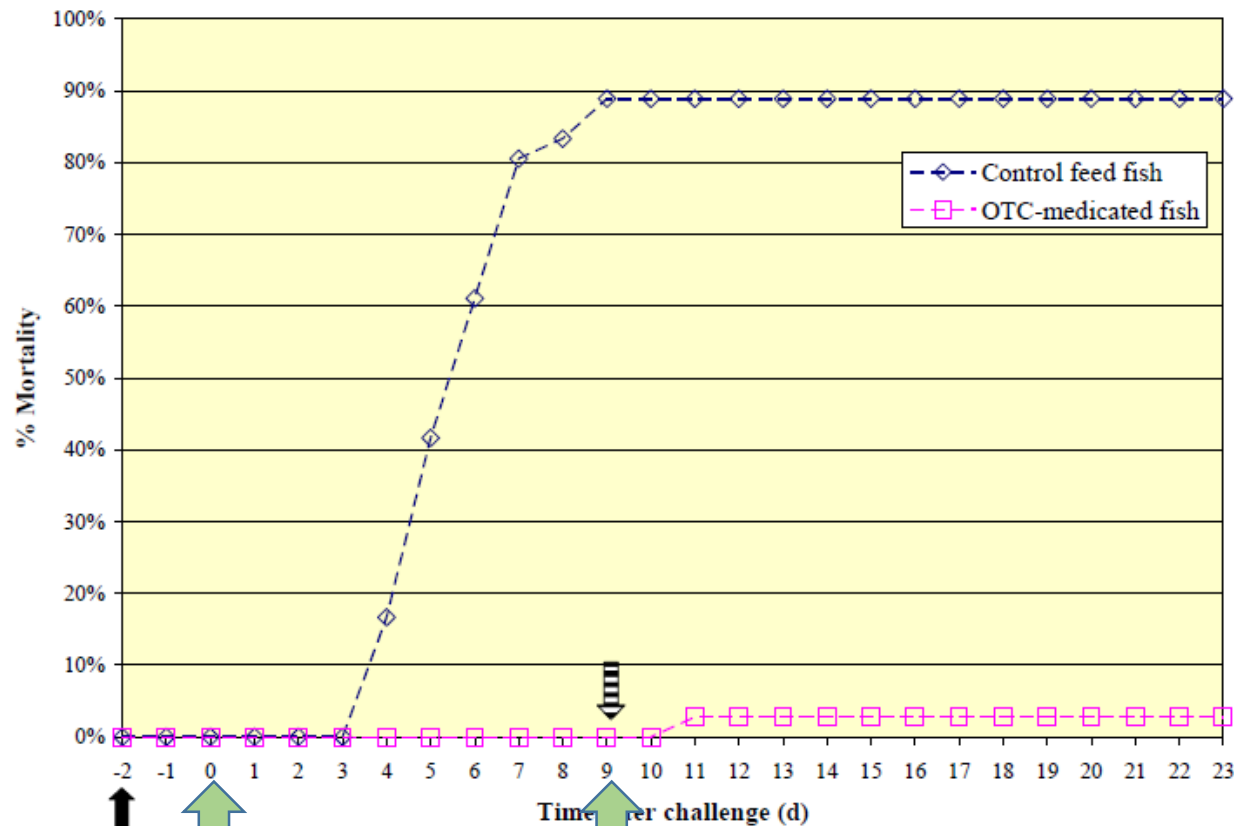


Generated with Copilot Bing AI, based on the title of this communication

Supplementary : Clinical data - Ron Miller's thesis (FDA)

Infection avec une souche d'*A. salmonicida* avec CMI = 0.25 µg/mL

Ttt = 75 mg/kg/jr



Infection
expérimentale

Début
ttt

Fin
ttt