

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Médicaments vétérinaires : méthodologie de révision des posologies des antibiotiques anciens

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Avril 2017

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Médicaments vétérinaires : méthodologie de révision des posologies des antibiotiques anciens

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Avril 2017

Édition scientifique

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 4 avril 2017

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

relatif à l'auto-saisine n° 2014-SA-0080 – AMM Méthodologie de révision des posologies

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses s'est autosaisie le 28 mars 2014 pour la réalisation de l'expertise suivante : la détermination d'une méthodologie de révision des posologies des antibiotiques anciens en médecine vétérinaire.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le Plan Ecoantibio 2017 prévoit dans sa mesure 17 (Axe 2) le maintien des AMM des antibiotiques anciens considérés comme non critiques pour la médecine humaine, et notamment de s'attacher à la revalidation des schémas thérapeutiques.

Des retours d'usage terrain font état de posologies peu adaptées à certaines populations bactériennes rencontrées dans les maladies visées.

Par ailleurs, l'évolution des connaissances en pharmacocinétique (PK), en pharmacodynamie (PD) et en la relation PK/PD des antibiotiques permettent dans un certain nombre de cas d'évaluer la pertinence des posologies, tout en prenant en compte le risque de sélection d'antibiorésistance sur les bactéries cibles. Dans le cadre de cette autosaisine, un groupe de travail (GT) a été constitué afin de pouvoir définir une **méthodologie** de révision des posologies des antibiotiques anciens, englobant des objectifs de santé animale et de santé publique.

La révision proprement dite des posologies des antibiotiques anciens sera nécessairement conduite à l'échelle européenne où cette méthodologie sera proposée. Ainsi, les conclusions des travaux suite à cette auto-saisine n'ont pas vocation à recommander des doses pour les antibiotiques anciens mais à définir une méthodologie scientifiquement robuste pour leurs révisions.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences des comités d'experts spécialisé (CES) « Médicament vétérinaire » et « Santé et Bien-être des Animaux ». L'Anses a confié l'expertise au GT « Méthodologie de révision des posologies des antibiotiques anciens » qui s'est réuni 7 fois entre novembre 2014 et octobre 2016, incluant une audition du Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire, en tant que pilote de la mesure 17 du plan national Ecoantibio.

Les travaux ont été présentés, tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques, au CES « Médicament vétérinaire » entre novembre 2014 et mars 2016, puis au CES « Santé et Bien-être des Animaux » entre octobre 2016 et février 2017. Ils ont été adoptés le 7 février 2017 par le CES « Santé et Bien-être des Animaux ».

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

Les références scientifiques, les référentiels réglementaires et les lignes directrices utilisés dans la réalisation de cette expertise sont listés dans le chapitre 9 du rapport.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES SABA ET DU GT

Le rapport débute par des considérations préliminaires sur la détermination de la dose, puis définit les périmètres et les choix des molécules d'intérêt, sur lesquelles un bilan de la recherche et de la bibliographie relative aux profils pharmacocinétiques est effectué.

Une proposition de méthodologie de révision des posologies des antibiotiques anciens et son application sur un périmètre volontairement limité sont ensuite proposées. Enfin, les limites de la méthode sont exposées, ainsi que les conséquences de la révision des posologies sur la santé animale (efficacité, tolérance animale, résistance des bactéries cibles) et sur la santé publique (sécurité du consommateur, sécurité de l'environnement, mais aussi impact sur les flores commensales).

Le rapport conclut sur les différents points mis en exergue suite à ces travaux, et émet des recommandations.

1) Considérations préliminaires sur la détermination d'une dose

La méthodologie de détermination des doses efficaces a beaucoup évolué au cours des quarante dernières années, accompagnée par l'affinement de l'encadrement réglementaire. Différentes périodes dans l'histoire des posologies en antibiothérapie vétérinaire ont ainsi été identifiées par l'analyse des lignes directrices successives. L'établissement de doses efficaces sur des éléments pré-cliniques et cliniques a ainsi succédé à la détermination de dose reposant essentiellement sur des bases cliniques.

L'apport des relations PK/PD dans la détermination de la dose consiste en l'introduction des informations relatives à la PK de l'antibiotique et à sa PD dans le processus de sélection d'une posologie. Les différents indices PK/PD utilisés en antibiothérapie sont rappelés dans le rapport.

Leurs intérêts comme critères de prédiction de l'efficacité en antibiothérapie et de prévention des résistances sont soulignés car ils correspondent de fait à une modélisation de l'exposition plasmatique à l'antibiotique, que l'on compare relativement à la concentration minimale inhibitrice (CMI), utilisée comme indicateur de la sensibilité de l'agent pathogène à l'antibiotique testé.

Les corrélations entre les indices PK/PD et l'efficacité clinique des différentes classes d'antibiotiques ont été déterminées à partir de modèles d'infection expérimentale développés chez des rongeurs (rats, souris), pour l'antibiothérapie humaine. Des études cliniques chez l'Homme, prospectives ou rétrospectives, ont permis de quantifier leurs niveaux de corrélation avec l'efficacité (clinique, microbiologique) et de proposer pour ces indices des valeurs seuils (ou valeurs critiques) associées à des probabilités de guérison élevées (> 80-90 %).

Plus récemment, des modèles mathématiques à caractère physiologique ont exploré *in silico* les corrélations entre les indices PK/PD et l'activité antibactérienne pour les bêta-lactamines.

Au sein d'une population bactérienne sensible à un antibiotique, il peut apparaître en permanence des clones résistants suite à une mutation spontanée sur le génome bactérien. En l'absence de pression de sélection liée à un traitement antibiotique, les mutants résistants restent en général largement minoritaires au sein de l'inoculum. Une sélection s'exerce lorsque les concentrations d'antibiotique réduisent la population sauvage majoritaire sans affecter dans le même temps la sous-population mutante.

Ainsi la prévention de la résistance chez les bactéries pathogènes cibles de l'antibiothérapie va de pair avec l'objectif thérapeutique car il s'agit de la même espèce bactérienne située dans la même biophase. C'est la raison pour laquelle les indices PK/PD décrits sont utilisés pour prédire à la fois l'efficacité et la prévention de la résistance. Les études sur modèles animaux, confirmées par des essais cliniques chez l'Homme, ont montré que les valeurs des indices PK/PD doivent être plus élevées lorsque l'objectif est de maximiser la prévention des résistances.

2) Périmètres et choix des espèces, indications et molécules d'intérêt

Le GT a décidé d'appliquer l'approche PK/PD pour la détermination des doses sur un périmètre d'investigation volontairement limité à quelques antibiotiques, sélectionnés pour le traitement d'un seul type d'affection bactérienne, et en choisissant arbitrairement un seul agent causal pour faciliter les comparaisons.

Les espèces animales sélectionnées ont été les bovins (veaux) et les porcins en tant qu'espèces majeures de rente. Les affections respiratoires ont été retenues car elles constituent l'une des principales causes de recours à l'antibiothérapie.

Pasteurella multocida a été sélectionnée parmi les agents étiologiques responsables de ces affections parce que, bien qu'il ne s'agisse pas du pathogène majeur chez le porc, elle est commune aux deux espèces animales, et en raison de la disponibilité dans la littérature de distributions de CMI des antibiotiques sélectionnés vis-à-vis de cette espèce bactérienne.

Les cinq antibiotiques choisis sont la tétracycline, l'oxytétracycline, la doxycycline, l'amoxicilline en raison de leur large utilisation ainsi qu'un antibiotique plus récent, le florfenicol. Ces choix ont été confortés par l'analyse des données de vente et d'exposition aux antibiotiques.

3) Bilan de la recherche et de l'analyse bibliographique

Des données pharmacocinétiques pertinentes pour le calcul des posologies ont été recueillies en amont du groupe de travail : la clairance (Cl), la biodisponibilité (F) comme paramètres

pharmacocinétiques contrôlant les concentrations sanguines de l'antibiotique, ainsi que la fraction libre de l'antibiotique dans le plasma (f_u).

Les données récoltées pour la tétracycline chez le veau se sont révélées insuffisantes en qualité et en quantité pour leur appliquer la méthodologie de révisions des posologies.

Il est à noter que chez le porc, les biodisponibilités par voie orale de l'oxytétracycline et de la tétracycline sont très faibles, celle de la doxycycline et l'amoxicilline intermédiaires.

Seul le florfenicol a une très bonne biodisponibilité chez les deux espèces.

Lorsque les données bibliographiques permettent d'appliquer la méthodologie développée, il est également possible de prendre en compte la variabilité inter-animale représentée par la distribution des valeurs des paramètres PK dans la population.

4) Méthodologie de révision des posologies d'antibiotiques

a) Construction de la méthodologie

L'approche PK/PD permet de calculer une dose en prenant en compte de manière combinée les propriétés pharmacocinétiques et les propriétés pharmacodynamiques d'un médicament. La relation qui existe entre la dose et les paramètres PK/PD est donnée par l'équation suivante :

$$Dose_{\text{par unité de temps}} = \frac{\text{Clairance plasmatique}}{\text{Biodisponibilité}} \times \text{Concentration cible}$$

où $Dose_{\text{par unité de temps}}$ est la dose de l'antibiotique exprimée par unité de temps, et $Concentration\ cible$ est la concentration plasmatique moyenne associée aux effets thérapeutiques désirés.

Dans le cas des antibiotiques, la concentration cible doit permettre d'atteindre la valeur seuil (ou valeur critique) de l'indice PK/PD corrélée avec leur efficacité.

Il a été montré que l'indice AUC_{24h}/CMI peut être retenu pour l'ensemble des antibiotiques étudiés dans ce rapport.

Lorsque l'efficacité de l'antibiotique est corrélée à l'indice AUC_{24h}/CMI , l'équation suivante donne la relation entre la concentration cible et la valeur seuil de l'indice PK/PD :

$$\text{Concentration cible} = \frac{\left(\frac{AUC}{CMI}\right)_{\text{valeur critique}}}{24h} \times \frac{CMI}{f_u}$$

où $\left(\frac{AUC}{CMI}\right)_{\text{valeur critique}}$ est la valeur critique de l'indice PK/PD exprimée en heures, f_u est la fraction libre de l'antibiotique dans le plasma, CMI la concentration minimale inhibitrice de l'antibiotique pour la bactérie considérée.

En incorporant la détermination de la concentration cible dans l'équation citée plus haut, on obtient finalement une équation qui permet de calculer la dose journalière (sur 24h) nécessaire pour obtenir le niveau d'exposition plasmatique ciblé par l'indice PK/PD :

$$\text{Dose}_{\text{journalière}} = \frac{\text{Clairance plasmatique}}{\text{Biodisponibilité}} \times \frac{\text{CMI}}{f_u} \times \left(\frac{\text{AUC}}{\text{CMI}} \right)_{\text{valeur critique}}$$

La détermination d'une dose requiert donc de documenter les valeurs de paramètres issus de 3 volets distincts :

- **La valeur de la CMI** de l'agent pathogène,
- **La valeur des paramètres pharmacocinétiques** : clairance, fraction libre de l'antibiotique dans le plasma (f_u), biodisponibilité
- **La valeur seuil de l'indice PK/PD (ici $\text{AUC}_{24h}/\text{CMI}$)** qui fixe un objectif d'exposition plasmatique à l'antibiotique, relativement à la sensibilité de l'agent pathogène.

Pour chaque antibiotique, des valeurs seuils de l'indice PK/PD sont extraites de la littérature pour trois cas différents ; effet bactériostatique sans altération des défenses immunitaires, effet bactériostatique avec altération des défenses immunitaires, et effet bactéricide (cf. tableau 8 du rapport).

Ces trois cas représentent trois niveaux d'exigence croissants vis-à-vis de l'efficacité attendue.

Les valeurs de CMI utilisées sont :

- la Concentration critique (« breakpoint ») fournie par le comité vétérinaire du CA-SFM-Vet, qui délimite la catégorisation *Sensible* pour les tests de sensibilité aux antibiotiques (antibiogrammes),
- le seuil (« cut-off ») épidémiologique, ou ECOFF, fourni par l'EUCAST.

Le groupe de travail a exploré l'importance des variabilités PK et PD dans la construction de la méthodologie. Ainsi la méthodologie a intégré soit une **valeur ponctuelle de CMI (ECOFF ou concentration critique)**, soit **la distribution des CMI** qui rend compte de la variabilité de la sensibilité des souches. De même, il est possible d'intégrer dans l'équation une **valeur moyenne du paramètre pharmacocinétique**, ou bien **la distribution des valeurs** du paramètre pharmacocinétique. Le tableau 10 du rapport résume l'ensemble des situations et le rapport décrit toutes les applications de la méthodologie en faisant varier le facteur PK, puis PD, puis les deux ensembles.

b) Mise en œuvre de la méthodologie pour les antibiotiques sélectionnés

La méthodologie peut être déclinée de deux façons : soit en recherchant des doses intégrant l'ensemble des critères ci-dessus en fonction des indications recherchées (traitement curatif et/ou métaphylactique, germes ciblés), soit en partant de la dose de l'AMM, et en recherchant les indications pouvant être revendiquées (selon les CMI du pathogène cible). Pour le florfénicol chez le veau et chez le porc, les doses calculées selon la méthodologie PK/PD sont du même ordre de grandeur que les doses de l'AMM, ce qui n'est pas le cas pour les autres antibiotiques testés, plus anciens.

De manière générale, la plupart des doses calculées selon la méthodologie PK/PD pour la tétracycline, l'oxytétracycline, la doxycycline et l'amoxicilline chez les deux espèces sont

supérieures aux doses de l'AMM, quels que soient l'effet ciblé (bactériostatique ou bactéricide) et la CMI ciblée.

Les doses des tétracyclines sont systématiquement plus élevées chez le porc du fait de biodisponibilités plus faibles que chez le veau.

La prise en compte de la variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques conduit logiquement à des doses calculées encore supérieures à celles obtenues avec les valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques.

Les calculs de doses réalisés avec la distribution des clairances apparentes (Cl/F) issue d'une analyse pharmacocinétique de population donnent des résultats très proches de ceux obtenus avec la distribution établie à partir des données de la littérature ; ainsi, le rapport a conclu que l'apport de l'analyse populationnelle était limité dans le cas de cet exercice relatif aux antibiotiques anciens.

Pour les antibiotiques testés et la bactérie considérée (*Pasteurella multocida*), les concentrations critiques du CA-SFM-Vet sont systématiquement supérieures aux ECOFF issus des distributions de CMI de l'EUCAST. Il en résulte que, compte-tenu de la relation de proportionnalité entre la dose et la CMI, les doses d'antibiotiques sont systématiquement plus élevées pour les concentrations critiques du CA-SFM-Vet que pour les ECOFF.

Par ailleurs, la prise en compte des distributions de CMI vis-à-vis de *Pasteurella multocida* a conduit à des doses calculées généralement inférieures à celles obtenues avec les CMI ponctuelles (Concentration critique du CA-SFM-Vet ou ECOFF).

Pour conclure, la méthodologie intègre à la fois la variabilité d'origine pharmacocinétique et la distribution des CMI des agents pathogènes.

5- Les limites de la méthode

La méthodologie développée ci-dessus n'est pas utilisable lorsque l'efficacité de l'antibiotique ne peut être reliée à son niveau d'exposition plasmatique, ni lorsque les CMI ne sont pas prédictives de l'activité antibactérienne, par exemple pour les agents pathogènes intracellulaires ou dans un environnement de biofilm.

De plus la CMI ne prend pas en compte d'autres modes d'action connus de certains antibiotiques, que sont les activités anti inflammatoire et immuno modulatrice.

En effet, en dépit des doses actuelles parfois bien inférieures aux doses calculées, les remontées d'échecs thérapeutiques restent peu fréquentes en pratique. Cette contradiction apparente pourrait être liée à des usages de terrain de type métaphylactique plus favorables à l'antibiotique, et/ou à une forte proportion de guérisons spontanées (les études d'efficacité contre placebo sont inexistantes pour les antibiotiques anciens) et/ou à une utilisation sur le terrain de doses déjà augmentées, mais aussi à l'existence d'effets autres qu'antibactériens (immuno modulation par exemple) qui sous-tendent l'efficacité thérapeutique des antibiotiques et ne peuvent pas être pris en compte par l'approche PK/PD.

La méthodologie PK/PD utilisée dans ce rapport est adaptée à la détermination des doses efficaces contre les populations bactériennes cibles de l'antibiothérapie, mais en l'état actuel des connaissances, elle n'est pas en mesure d'intégrer la maîtrise de la dissémination des facteurs de résistance dans l'environnement essentiellement *via* le microbiote intestinal. Ainsi, l'optimisation des posologies devrait viser à limiter l'exposition dans le temps des animaux traités. L'approche PK/PD n'apporte pas de précision sur la durée du traitement. Cependant une augmentation de la

dose journalière pourrait justifier une diminution de la durée du traitement dans un certain nombre de cas.

L'efficacité clinique de nouvelles posologies et le cas échéant, de réduction de durée de traitement, devra néanmoins être confirmée par des données de terrain.

La variabilité de la prise alimentaire et de la prise de l'eau de boisson, dans le temps et selon les individus, est également un facteur pouvant influencer la dose thérapeutique lors de la mise en œuvre d'un traitement collectif.

Les limites et questions sur l'administration *via* l'eau de boisson et ou le lait sont un enjeu majeur pour les filières concernées. Dans un contexte d'augmentation de doses, le minimum serait de réaliser, ou de revoir si elles existent, les études sur la solubilité et la stabilité en solution mère en respectant la nouvelle posologie retenue.

6- Les conséquences d'une révision des posologies sur la santé animale et la santé publique

- **Sur la tolérance animale** : si la révision de la posologie implique une augmentation de la dose, la ré-évaluation de la tolérance pour l'animal devient nécessaire. Elle ne nécessite toutefois pas forcément de nouvelles études si des données en situation de surdosage sont disponibles pour le médicament considéré. Un renforcement du suivi des animaux traités par les nouvelles posologies sera de toute façon à préconiser.
- **Sur l'environnement** : de nombreux médicaments anciens devront proposer une évaluation du risque environnemental en affinant l'étape I (calcul d'exposition) voire en passant à l'étape II en apportant des données expérimentales permettant de définir les PNEC (concentration prévisible sans effet observé) et probablement aussi des données pour calculer une PEC (concentration prévisible dans l'environnement) affinée. Les PEC initiales proposées par les scénarii standards peuvent être élevées selon l'antibiotique et la posologie retenue, conduisant à des calculs de RQ (Risk Quotient = PEC/PNEC) >1, indiquant un risque potentiellement important pour l'environnement. Il serait alors nécessaire de fournir des études supplémentaires permettant d'une part d'affiner la PEC en prenant en compte des données sur la dégradation des antibiotiques dans les fumiers et lisiers, d'autre part d'affiner la PNEC avec des études de toxicité chronique.
- **Sur le consommateur de denrées d'origine animale** : l'estimation du temps d'attente pour de nouvelles posologies (voies orales) est possible à partir des données tissulaires ou plasmatiques sous réserve qu'elles aient été fournies dans le dossier initial. De plus la qualité de ces données doit être suffisante pour procéder à des modélisations et des simulations, et l'hypothèse de linéarité doit être vérifiée. Selon la procédure de calcul utilisée dans le dossier initial, un facteur de sécurité pourra être ajouté à l'échéance retenue comme temps d'attente pour la nouvelle posologie. Toutefois si la qualité des données n'est pas suffisante, une confirmation de la valeur du temps d'attente sera à réaliser au travers d'une étude *in vivo*.
- **Sur l'antibiorésistance** : la méthodologie de révision des posologies des antibiotiques anciens se fonde sur une approche PK/PD qui permet d'intégrer la variabilité pharmacocinétique (clairance, biodisponibilité) et la variabilité pharmacodynamique (en termes de CMI) pour la recherche de la dose optimale. Cette méthodologie permet de sélectionner une posologie garantissant, chez la majorité des animaux traités, une exposition de la population bactérienne cible à une concentration en antibiotique efficace,

ce qui est un élément favorable pour limiter la sélection de résistance. Les doses actuelles des antibiotiques dits anciens assurent généralement un bénéfice clinique sans pour autant être optimisées vis-à-vis du risque d'antibiorésistance, qu'il concerne les bactéries pathogènes visées ou les microbiotes commensaux.

7. Conclusions et recommandations

Les indices d'efficacité (indices PK/PD) sont au cœur de la méthodologie PK/PD appliquée aux antibiotiques, que ce soit dans le domaine de l'antibiothérapie humaine ou animale, car il leur est demandé d'être prédictifs d'une probabilité élevée de succès thérapeutique, et ceci dans des situations cliniques qui peuvent être différentes. Le GT a travaillé avec des valeurs d'indices PK/PD disponibles dans la littérature, et obtenues à partir des modèles *in vitro* ou *in vivo* les plus pertinents possibles par rapport aux espèces animales (porc, bovin), bactérie (*Pasteurella multocida*) et antibiotiques (tétracyclines, amoxicilline, florfenicol) étudiés.

Les données disponibles sont cependant peu nombreuses, et au-delà de la problématique des antibiotiques anciens, des progrès majeurs seront réalisés en antibiothérapie animale lorsque ces indices PK/PD (et leurs valeurs seuils) seront déterminés à partir d'essais cliniques contrôlés et réalisés chez les espèces de destination.

L'intérêt majeur de l'approche PK/PD est de permettre la prise en compte dans la détermination des doses de la variabilité de la sensibilité des souches de bactéries pathogènes et de la variabilité inter-animale de la pharmacocinétique des antibiotiques. Les différentes options testées permettent de conclure sur les options optimales :

- sur le volet pharmacocinétique, **la prise en compte de la variabilité interindividuelle** des processus d'absorption et d'élimination peut être réalisée à partir d'une analyse classique de la bibliographie lorsqu'elle est disponible, sans recours obligatoire à des analyses de pharmacocinétique de population,
- sur le volet pharmacodynamique, l'approche la plus rationnelle consiste à intégrer dans le calcul des doses **les distributions de CMI** relatives au couple antibiotique/bactérie pathogène.

Compte-tenu de la plus grande dispersion des valeurs des CMI des souches bactériennes en comparaison avec les valeurs individuelles des paramètres pharmacocinétiques, c'est **la sensibilité des agents pathogènes qui a le plus fort impact sur la dispersion des doses individuelles calculées.**

Il est donc fondamental de disposer de bases de données (distributions de CMI) les plus importantes et les moins biaisées possibles.

La mise en place de la méthodologie implique donc **un recueil de CMI représentatives** des bactéries potentiellement ciblées par l'antibiotique dans les différentes zones géographiques, systèmes d'élevage... Dans l'hypothèse où la disparité des CMI obtenues dans les différentes conditions conduirait à des écarts de doses très importants, des propositions de doses adaptées à des situations épidémiologiques spécifiques pourraient alors être envisagées. Enfin, la mise en évidence d'une évolution au cours du temps des CMI des pathogènes devrait également conduire à des ré-évaluations périodiques des doses. Il est d'ailleurs possible que les années d'utilisation des antibiotiques les plus anciens aient contribué à une augmentation progressive des CMI jusqu'aux valeurs actuelles, responsable de la forte augmentation des doses calculées pour ces antibiotiques.

Le rapport a exploré les limites de l'approche PK/PD. Parmi celles-ci, la méthodologie développée ne permet pas à l'heure actuelle de proposer **une durée optimale** pour une antibiothérapie. L'augmentation dans certaines limites des doses journalières pourrait, en revanche, être compensée au moins partiellement par **une diminution des durées du traitement**, lorsque les durées actuelles le permettent, et que les données cliniques confirment l'efficacité d'une durée de traitement réduite.

Egalement, l'augmentation des doses individuelles pourrait être compensée par une **diminution du nombre d'animaux traités**, grâce à la généralisation de stratégies d'intervention ciblées, sur des cases ou des loges occupées par les animaux malades et leurs congénères proches, au lieu du traitement d'une salle ou d'un bâtiment entier.

La méthodologie de calcul des posologies ne prend pas en compte directement le volet de l'exposition des microbiotes commensaux, en particulier digestif, connu pour être une des plaques tournantes de la transmission à l'Homme des risques d'antibiorésistance. La ré-évaluation à la hausse des doses journalières des antibiotiques entraînerait une augmentation des quantités d'antibiotiques consommées qui n'est pas acceptable dans le contexte actuel. C'est pourquoi cette ré-évaluation devrait être accompagnée de mesures permettant de compenser, voire renverser, son effet sur les consommations.

Dans le domaine de l'antibiothérapie, ces mesures devraient proposer :

- Une diminution des durées de traitement lorsque les durées actuelles le permettent,
- Une évolution drastique des modalités d'intervention thérapeutique en élevage, en cherchant à diminuer les effectifs d'animaux traités lors de survenue d'épisodes infectieux (détection et diagnostics de plus en plus précoce, « ciblage » des animaux traités ...).

Mais les propositions précédentes s'inscrivent dans un contexte plus large de gestion optimisée de la santé animale, avec la mise en place d'actions visant à optimiser les conditions d'élevage, la robustesse/résilience des animaux face aux maladies, et à développer les alternatives dans les domaines de la prévention ou de la thérapeutique.

Egalement, ces démarches de révision des posologies des antibiotiques anciens doivent être accompagnées sur un plan réglementaire. L'exercice doit s'inscrire dans un objectif de maintien de la disponibilité des médicaments et ne pas entraîner l'abandon de ces AMM ce qui reviendrait *in fine* à encourager le recours à des antibiotiques considérés critiques pour la santé humaine. Une amélioration de la protection des données pour les titulaires d'AMM qui engagent des travaux sur leurs AMM anciennes est nécessaire.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du CES SABA et du groupe de travail relatives à la méthodologie de révision des doses des antibiotiques anciens.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail formule également les recommandations suivantes :

- Exposer et promouvoir la méthodologie auprès des parties prenantes européennes (autorités et industriels du médicament),
- Privilégier l'établissement de doses multiples et adaptées à différentes indications (germes) et objectifs (curatif et/ou métaphylactique), plutôt que rechercher les indications pouvant

être atteintes avec la dose actuelle. En effet, cette deuxième solution n'est pas en faveur de la disponibilité du médicament, mais serait à réserver aux titulaires d'AMM qui ne s'inscrivent pas dans un exercice de révision de leurs AMM anciennes.

- Encadrer la dose la plus élevée par l'établissement de temps d'attente appropriés,
- Encourager la réalisation d'études contrôlées dans les espèces de destination permettant de définir les indices PK/PD et leurs valeurs seuils,
- Disposer de bases de données permettant de connaître la distribution des CMI,
- Soutenir l'évolution réglementaire consistant à ouvrir la possibilité d'une durée de protection des données portant sur des médicaments vétérinaires anciens aux titulaires d'AMM qui révisent leurs posologies.

Dr Roger GENET

MOTS-CLÉS

Antibiotiques, posologies, antibiorésistance
Antimicrobials, dosage regimen, antimicrobial resistance

Méthodologie de révision des posologies d'antibiotiques anciens

Auto-saisine « 2014-SA-0080 – AMM Révision des posologies »

RAPPORT d'expertise collective

« Comité d'experts spécialisé en santé et bien-être des animaux »

**« Groupe de travail Méthodologie de révision des posologies des antibiotiques
anciens »**

Version du 09 Mars 2017

Mots clés

Antibiotiques, posologies, antibiorésistance

Antimicrobials, dosage regimen, antimicrobial resistance

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL

Président

M. Alain BOUSQUET-MELOU – Professeur à l'ENV Toulouse – Compétence en pharmacologie.

Membres

M. Philippe BERNY – Professeur à VetAgro-Sup Lyon – Compétence en écotoxicologie.

M. Bertrand FAROULT – Vétérinaire praticien à Boos – Compétences en animaux de rente et en animaux de compagnie.

Mme Aude FERRAN – Maître de conférence à l'ENV Toulouse – Compétence en pharmacologie.

M. Christophe HUGNET – Vétérinaire praticien à La Bégude de Mazenc – Compétences en animaux de compagnie, en animaux de bétail et en équidés.

M. Michel LAURENTIE – Directeur de recherche à l'Anses Laboratoire de Fougères – Compétences en pharmacocinétique.

M. Xavier SAUZZEA – Vétérinaire praticien à Lamballe – Compétences en élevages porcins.

Mme Chantal THORIN – Professeur à l'ONIRIS Nantes – Compétences en biostatistiques.

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :
CES SABA « Santé et Bien-être des Animaux » des 06/12/2016 et 07/02/2017.

Président

M. Etienne THIRY – Faculté de médecine vétérinaire de Liège (BE) – Compétences en virologie, immunologie.

Membres

Mme Suzanne BASTIAN – ONIRIS Nantes – Compétences en épidémiologie, bactériologie, parasitologie.

Mme Catherine BELLOC – ONIRIS Nantes – Compétences en Médecine des animaux d'élevage, porcs.

M. Alain BOISSY – INRA – Compétences en éthologie, bien-être animal, ruminants, zootechnie.

- M. Jordi CASAL – Universitat Autònoma de Barcelona (ES) – Compétences en zoonose, épidémiologie quantitative, maladies animales exotiques, analyse quantitative des risques.
- M. Christophe CHARTIER – ONIRIS Nantes – Compétences en parasitologie, pathologie des petits ruminants, technique d'élevage, épidémiologie.
- M. Eric COLLIN – Vétérinaire praticien – Compétences en pathologie des ruminants.
- M. Frédéric DELBAC – CNRS – Compétences en abeilles, épidémiologie, parasitologie, microbiologie, maladies humaines.
- Mme Barbara DUFOUR – ENV Alfort – Compétences en épidémiologie, maladies infectieuses, pathologie des ruminants.
- M. Guillaume FOURNIÉ – Royal Veterinary College (UK) – Compétences en évaluation des risques quantitative et qualitative, modélisation, épidémiologie.
- M. Jean-Pierre GANIERE – ONIRIS Nantes – Compétences en maladies contagieuses, réglementation, zoonoses.
- M. Dominique GAUTHIER – Laboratoire départemental 05 – Compétences en faune sauvage, lagomorphes, méthodes de diagnostic.
- M. Etienne GIRAUD – INRA – Compétences en résistance aux antibiotiques, environnement, approche globale de la santé animale.
- M. Jacques GODFROID – Université Arctique de Norvège (NO) – Compétences en évaluation des risques, zoonose, épidémiologie, tuberculose, bactériologie, faune sauvage marine.
- M. Jean-Luc GUERIN – ENV Toulouse – Compétences en diagnostic, volailles et lagomorphes, immunologie, virologie, zoonose et santé publique.
- M. Jean GUILLOTIN – Laboratoire départemental 59 – Compétences en méthodes de diagnostic, porcs, faune sauvage, généraliste.
- Mme Nadia HADDAD – Anses UMR BIPAR, ENV Alfort – Compétences en microbiologie, épidémiologie, maladies contagieuses.
- M. Jean HARS – Office national de la chasse et de la faune sauvage – Compétences en pathologie de la faune sauvage libre, épidémiologie.
- Mme Véronique JESTIN – Compétences en virologie aviaire, parasitologie aviaire, franchissement de la barrière d'espèce.
- Mme Elsa JOURDAIN – INRA – Compétences en zoonoses, épidémiologie quantitative, Faune sauvage.
- Mme Claire LAUGIER – Anses Dozulé – Compétences en pathologie équine, diagnostic de laboratoire.
- Mme Monique L'HOSTIS – Oniris – Compétences en parasitologie, abeilles, faune sauvage, généraliste.
- Mme Coralie LUPO – IFREMER – Compétences en épidémiologie, pathologies aviaire et aquacole.
- M. Gilles MEYER – ENV Toulouse – Compétences en pathologie des ruminants, virologie.
- M. Pierre MORMEDE – INRA Toulouse – Compétences en génétique du stress, endocrinologie, bien-être animal.
- Mme Carine PARAUD – Anses – Compétences en statistiques, pathologie des petits ruminants, parasitologie de terrain.

Mme Claire PONSART – Anses – Compétences en épidémiologie, bactériologie, statistiques, virologie, pathologie de la reproduction.

Mme Nathalie RUVOEN – ONIRIS Nantes – Compétences en maladies contagieuses, zoonoses, réglementation

M. Claude SAEGERMAN – Faculté de médecine vétérinaire de Liège – Compétences en épidémiologie, maladies contagieuses, maladies émergentes.

M. Stéphan ZIENTARA – Anses Laboratoire de santé animale de Maisons-Alfort – Compétences en virologie.

PARTICIPATION ANSES-ANMV

Coordination scientifique

Mme Maryse GEORGEAIS – Chargée de projet scientifique et technique – Unité enregistrement

Contributions scientifiques

Mme Hélène AMAR – Chef du Département AMM

M. Damien BOUCHARD – Expert microbiologiste-antibiorésistance – Unité évaluation des médicaments chimiques

Mme Anne CHEVANCE – Expert chargé du suivi des ventes d'antibiotiques – Unité évaluation des médicaments chimiques

M. Jean-Christophe FAUCON – Expert toxicologue – Unité évaluation des médicaments chimiques

Mme Anne-Marie JACQUES – Expert pharmacologue – Unité évaluation des médicaments chimiques

Mme Tiphaine MOREAC – Expert qualité pharmaceutique – Unité évaluation des médicaments chimiques

Mme Florence PILLET – Expert clinicien – Unité évaluation des médicaments chimiques,

Mme Anne SAGNIER – Expert toxicologue et clinicien – Unité évaluation des médicaments chimiques

Secrétariat administratif

Mme Marie-Annick ROUSSEL – Assistante administrative – Unité enregistrement

AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES

Syndicat de l'industrie du médicament et réactif vétérinaire (SIMV) – 5 mai 2015

Mme Marie-Anne BARTHELEMY – Secrétaire générale SIMV

Mme Chantal CARLES – Membre SIMV (Laboratoire pharmaceutique BIOVE)

M. Éric BOUSQUET – Membre SIMV (Laboratoire pharmaceutique VIRBAC)

M. Bertrand RIDREMONT – Membre SIMV (Laboratoire pharmaceutique MSD Santé Animale)

SOMMAIRE

PRÉSENTATION DES INTERVENANTS	3
SIGLES ET ABRÉVIATIONS	8
LISTE DES TABLEAUX	10
LISTE DES FIGURES	11
1. CONTEXTE, OBJET ET MODALITÉS DE TRAITEMENT DE LA SAISINE	12
1.1. Contexte	12
1.2. Objet de la saisine	12
1.3. Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation	12
1.4. Prévention des risques de conflits d'intérêts.	13
2. CONSIDÉRATIONS PRÉLIMINAIRES SUR LA DÉTERMINATION D'UNE DOSE	13
2.1. Histoire des posologies	13
2.2. Apport des relations PK / PD dans la détermination de la dose	16
2.2.1. Indices PK/PD en antibiothérapie	16
2.2.2. Indices PK/PD et efficacité clinique.....	17
2.2.3. Indices PK/PD et prévention des résistances	20
2.3. Lien entre exposition et antibiorésistance	21
3. PÉRIMÈTRES ET CHOIX DES MOLÉCULES D'INTÉRÊT	22
3.1. Espèces sélectionnées	22
3.2. Choix des indications et des molécules	23
4. BILAN DE LA RECHERCHE ET DE L'ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE	25
5. MÉTHODOLOGIE DE RÉVISION DES POSOLOGIES D'ANTIBIOTIQUES	30
5.1. Construction de la méthodologie	30
5.1.1. L'approche PK/PD appliquée aux antibiotiques.....	30
5.1.2. Sélection des valeurs des paramètres utilisées	31
5.1.2.1. Les valeurs seuils de l'indice PK/PD	31
5.1.2.2. Le volet pharmacodynamique (CMI)	32
5.1.2.3. Le volet pharmacocinétique (paramètres PK)	34
5.2. Application de la méthodologie à la révision des doses	35

5.2.1.	Calculs de doses avec CMI ponctuelles et valeurs moyennes des paramètres PK	36
5.2.2.	Prise en compte de la variabilité inter-individuelle des paramètres PK	39
5.2.2.1.	Variabilité estimée à partir de la bibliographie	39
5.2.2.2.	Variabilité estimée à partir d'une analyse de population	43
5.2.3.	Prise en compte des distributions de CMI et de la variabilité inter-individuelle des paramètres PK	45
5.2.3.1.	Variabilité estimée à partir de la bibliographie	45
5.2.3.2.	Variabilité estimée à partir d'une analyse de population	46
5.3.	Application de l'approche PK/PD à la détermination des CMI seuils (« cut-off » PK/PD) pour les doses issues des AMM actuelles	48
5.3.1.	Calculs des « cut-off » PK/PD avec valeurs moyennes des paramètres PK.....	48
5.3.2.	Prise en compte de la variabilité inter-individuelle des paramètres PK	50
5.3.2.1.	Variabilité estimée à partir de la bibliographie	50
5.3.2.2.	Variabilité estimée à partir d'une analyse de population	52
5.4.	Discussion sur les éléments de la méthodologie	53
6.	LIMITES DE LA MÉTHODE PROPOSÉE	56
6.1.	Limites à l'utilisation de la CMI comme indicateur PD	56
6.2.	Durée du traitement	56
6.3.	Nécessité de confirmation par le terrain	57
6.4.	Modalités d'administration	58
6.4.1.	Administration <i>via</i> un aliment :	58
6.4.2.	Administration <i>via</i> l'eau de boisson :	58
7.	CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ ANIMALE ET LA SANTÉ PUBLIQUE	59
7.1.	Tolérance animale	59
7.2.	Environnement	61
7.3.	Consommateur	64
7.4.	Antibiorésistance	67
8.	CONCLUSIONS	69
9.	BIBLIOGRAPHIE	73
9.1.	Publications	73
9.2.	Normes	78
9.3.	Législation et réglementation	78
	ANNEXE 1 : LETTRE DE SAISINE	81
	ANNEXE 2 : SUIVI DES ACTUALISATIONS DU RAPPORT	83

ANNEXE 3 : TABLEAUX DE L'ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE 84

Sigles et abréviations

ACDkg : Abréviations de « *Animal Course Dose* » - dose nécessaire pour traiter un Kg de poids vif sur la durée totale du traitement

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANMV : Agence nationale du médicament vétérinaire

AUC_{24h} : Abréviations de « *Area Under the Curve* » - aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées sur 24h

CES : Comité d'experts spécialisés

CA-SFM-Vet : Comité vétérinaire du comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie

CI : Clairance

CLSI : *Clinical and laboratory standards institute* – institut des standards cliniques et de laboratoire

C_{max} : Concentration maximale

C_{moyenne} : Concentration moyenne

CMI : Concentration minimale inhibitrice

CNRS : Centre national de la recherche scientifique

CPM : Concentration prévenant les mutants

CRD : Convention de recherche et développement

CV : Coefficient de variation

CVMP : *Committee for veterinary medicinal products* - comité des médicaments vétérinaires de l'EMA

DR : Dose revendiquée

EC : *European community* - Communauté Européenne

EC₅₀ : Abréviations de « *Efficacy concentration* » - concentration modélisée pour laquelle on s'attend à observer des effets sur 50% de la population d'une espèce

ECOFF : Abréviations de « *Epidemiological cut-off* » - valeur seuil de CMI au-delà de laquelle les souches persistantes sont considérées comme résistantes)

EEC : *Economic european community* – communauté économique européenne

ET : Ecart-type

EMA : *European medicine agency* - agence européenne du médicament

EMEA : *Europa middle-east Africa*

ENV : Ecole nationale vétérinaire

ERA : Abréviations de « *Environmental risque assessment* » - évaluation du risque environnemental

EUCAST : *European committee on antimicrobial susceptibility testing* - comité européen sur les tests de sensibilité aux antibiotiques

F : Biodisponibilité

FSM : Fenêtre de sélection de mutants

fu : Fraction libre de l'antibiotique dans le plasma

GL : Abréviation de « Guideline » - ligne directrice

GT : Groupe de travail

HAS : Haute autorité de santé

HPLC : Abréviation de « *High pressure liquid chromatography* » - chromatographie liquide à haute pression

IFREMER : Institut français pour l'exploitation de la mer

IM : Intramusculaire

INRA : Institut national de la recherche agronomique

IV : Intraveineuse

Kg pv : Kilogramme de poids vif

LMR : Limites maximales de résidus

LOQ : Abréviation de « *Limit of quantification* » - limite de quantification

ONIRIS : Ecole nationale vétérinaire, agroalimentaire et de l'alimentation de Nantes-Atlantique

PD : Pharmacodynamie

PEC : Abréviation de « *Predictible environmental concentration* » - concentration prévisible dans l'environnement

PK : Pharmacocinétique

PNEC : Abréviation de « *Predictible No Effect Concentration* » - concentration prévisible sans effet observé

PK : Pharmacocinétique

PD : Pharmacodynamique

RESAPATH : Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RQ : Abréviation de « Risk quotient » - quotient de risque = PEQ / PNEC

SABA : Santé et bien-être des animaux

SIMV : Syndicat de l'industrie du médicament et des réactifs vétérinaires

S/I/R : Sensible/Intermédiaire/Résistant

T : Temps

TA : Temps d'attente

UMR BIPAR : Unité mixte de recherche en biologie moléculaire et en immunologie parasitaire et fongique

VAR : Variance

VICH : Veterinary international conference harmonization

Liste des tableaux

<i>Tableau 1 : Classification des familles antibiotiques en fonction de leur mode d'éradication bactérienne et indices PK/PD corrélés à l'efficacité</i>	19
<i>Tableau 2 : Les antibiotiques oraux les plus vendus en tonnage en 2015 (Voie orale : prémélanges médicamenteux, poudres orales, solutions orales, comprimés...)</i>	24
<i>Tableau 3 : Les antibiotiques oraux les plus vendus en poids vif traité (nombre d'ACDkg) en 2015 (Voie orale : prémélanges médicamenteux, poudres orales, solutions orales, comprimés...)</i>	24
<i>Tableau 4 : Voies d'administration et doses d'antibiotiques utilisées chez le veau</i>	26
<i>Tableau 5 : Voies d'administration et doses d'antibiotiques utilisées chez le porc</i>	27
<i>Tableau 6: Valeur moyenne (\pm ET) pour chaque antibiotique des paramètres pharmacocinétiques clairance (mL/min/kg), clairance/F (mL/min/kg, pour les administrations orales) et biodisponibilité (%) par voie orale chez le veau</i>	28
<i>Tableau 7 : Valeur moyenne (\pm ET) pour chaque antibiotique des paramètres pharmacocinétiques clairance (mL/min/kg), clairance/F (mL/min/kg, pour les administrations orales) et biodisponibilité (%) par voie orale chez le porc</i>	29
<i>Tableau 8 : Valeurs seuils de l'indice PK/PD AUC_{24h}/CMI pour les tétracyclines (tétracycline, oxytétracycline et doxycycline), l'amoxicilline et le florfenicol, et les concentrations moyennes à l'équilibre correspondantes.</i>	31
<i>Tableau 9 : Valeurs critiques des CMI des antibiotiques testés pour Pasteurella multocida (CMI critique du CA-SFM et ECOFF de l'EUCAST)</i>	32
<i>Tableau 10 : Présentation des différentes combinaisons utilisées pour le calcul des doses ou des CMI.</i>	35
<i>Tableau 11 : Doses du RCP pour les 5 antibiotiques administrés par voie orale chez le veau et le porc</i>	37
<i>Tableau 12 : Doses calculées chez le veau avec les valeurs moyennes des paramètres PK</i>	38
<i>Tableau 13 : Doses calculées chez le porc avec les valeurs moyennes des paramètres PK</i>	38
<i>Tableau 14 : Valeurs moyennes, écarts-types et coefficient de variation (CV), ou moyenne, minimum et maximum) des paramètres pharmacocinétiques utilisées pour simuler des valeurs individuelles (exemple pour la tétracycline chez le porc)</i>	41
<i>Tableau 15 : Doses calculées chez le veau avec les distributions des paramètres PK. Les valeurs reportées correspondent à la dose efficace chez 90% des veaux</i>	42
<i>Tableau 16 : Doses calculées chez le porc avec les distributions des paramètres PK. Les valeurs reportées correspondent à la dose efficace chez 90% des porcs</i>	42
<i>Tableau 17 : Valeurs moyennes et coefficients de variation (CV%) de la clairance apparente (Cl/F) de l'amoxicilline par voie orale chez le porc</i>	43
<i>Tableau 18 : Doses calculées chez le porc avec les distributions des paramètres PK obtenues après analyse de population. Les valeurs reportées correspondent à la dose efficace chez 90% des porcs</i>	45
<i>Tableau 19 : Doses calculées chez le veau prenant en compte les distributions des CMI et les distributions des paramètres PK. Les valeurs reportées correspondent à la dose efficace chez 90% des veaux</i>	46
<i>Tableau 20 : Doses calculées chez le porc prenant en compte les distributions des CMI et les distributions des paramètres PK. Les valeurs reportées correspondent à la dose efficace chez 90% des porcs</i>	46
<i>Tableau 21 : Doses calculées chez le porc prenant en compte la distribution des CMI et les distributions des paramètres PK obtenus après analyse de population. Les valeurs reportées correspondent à la dose efficace chez 90% des porcs</i>	47
<i>Tableau 22 : Valeurs critiques de CMI de la catégorisation Sensible pour les antibiotiques testés vis-à-vis de Pasteurella multocida selon le CA-SFM ou le CLSI, et ECOFF de l'EUCAST</i>	48
<i>Tableau 23 : « Cut-off » PK/PD obtenus chez le veau avec la dose de l'AMM</i>	49
<i>Tableau 24 : « Cut-off » PK/PD obtenus chez le porc avec la dose de l'AMM</i>	50
<i>Tableau 25 : « Cut-off » PK/PD obtenus chez le veau avec la dose AMM après intégration de la variabilité pharmacocinétique</i>	51
<i>Tableau 26 : « Cut-off » PK/PD obtenus chez le porc avec la dose AMM après intégration de la variabilité pharmacocinétique</i>	52

Tableau 27 : « Cut-off » PK/PD obtenus chez le porc avec la dose AMM d'amoxicilline après intégration de la variabilité pharmacocinétique via une analyse de population	53
Tableau 28 : Modifications des PEC (en µg/kg de sol) théoriques attendues selon les posologies revendiquées (en gras : PEC > 100 µg/kg)	62
Tableau 29 : Valeurs publiées d'EC50 en mg/L pour quelques antibiotiques anciens dans l'environnement	63
Tableau 30 : Première échéance des cinétiques de déplétion, après la fin du traitement (jours), où la concentration tissulaire simulée est inférieure aux LMR rein et foie pour les différentes doses testées	65
Tableau 31 : Calcul de la moyenne des rapports Tissus/Plasma de l'amoxicilline chez le porc suite à l'administration par voie orale via l'eau de boisson à la dose de 20 mg d'amoxicilline/kg pv	66
Tableau 32 : Première échéance (jours) des cinétiques de déplétion où la concentration plasmatique simulée à partir du modèle plasmatique est en dessous de la valeur plasmatique virtuelle pour différentes doses testées	67
Tableau 33 : Nombre d'articles scientifiques et de rapports provenant de l'industrie utilisés pour les analyses	84
Tableau 34 : Années de publication des articles scientifiques et des rapports provenant de l'industrie	85
Tableau 35 : Méthodes de détermination des concentrations plasmatiques dans les différents articles scientifiques	86
Tableau 36 : Nombre d'études (avec les effectifs) permettant d'extraire les paramètres pharmacocinétiques clairance et/ou clairance/F, et biodisponibilité par voie orale chez le veau	87
Tableau 37 : Nombre d'études (avec les effectifs) permettant d'extraire les paramètres pharmacocinétiques clairance et/ou clairance/F, et biodisponibilité par voie orale chez le porc	88

Liste des figures

Figure 1 : Les indices PK/PD pour les antibiotiques	17
Figure 2 : Notion de fenêtre de sélection de mutants résistants d'après Canton et Morosini (2011).	20
Figure 3 : Distribution des CMI de tétracycline pour <i>Pasteurella multocida</i> (données EUCAST, 1967 observations)	33
Figure 4 : Distribution des CMI d'oxytétracycline pour <i>Pasteurella multocida</i> (données EUCAST, 139 observations)	33
Figure 5 : Distribution des CMI de doxycycline pour <i>Pasteurella multocida</i> (données EUCAST, 338 observations)	33
Figure 6 : Distribution des CMI d'amoxicilline pour <i>Pasteurella multocida</i> (données EUCAST, 251 observations)	34
Figure 7 : Distribution des CMI de florfénicol pour <i>Pasteurella multocida</i> (données EUCAST, 705 observations)	34
Figure 8 : Représentation graphique de la loi log-normale et de la loi uniforme	41
Figure 9 : Histogramme de répartition des doses individuelles de la tétracycline chez le porc correspondant à la valeur la moins contraignante de l'indice PK/PD (voir Tableau 8) et à la CMI critique du CA-SFM	41
Figure 10 : Histogramme de répartition des CMI pour lesquelles la dose AMM de la tétracycline chez le porc permet d'atteindre la valeur la moins contraignante de l'indice PK/PD (voir tableau 8)	51
Figure 11 : Détermination du TA, selon que les données plasmatiques ou tissulaires sont connues pour un médicament ayant un RCP et pour des formulations non injectables	65

1. Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1. Contexte

La mesure 17 du plan national Ecoantibio met l'accent sur le maintien des molécules antibiotiques anciennes. En parallèle, les retours d'usage sur le terrain (principalement chez les animaux de rente) tant en France qu'au niveau européen montrent que les posologies déterminées lors de l'octroi des AMM il y a 30 ou 40 ans paraissent mal adaptées à certaines populations bactériennes rencontrées dans les affections visées. En outre, les connaissances en pharmacocinétique, pharmacodynamie des antibiotiques et leurs relations ont évolué, ainsi que la prise en compte du risque de sélection de la résistance dans le choix des posologies.

Aujourd'hui, il est important d'avoir des doses efficaces dans un objectif de santé animale mais aussi des doses qui permettent de limiter la sélection de bactéries résistantes dans un objectif de santé publique. Il en découle une nécessité de réévaluer ces molécules anciennes sur la base d'un rapport bénéfice sur risque qui englobe l'efficacité, la tolérance animale, la sécurité du consommateur, mais aussi l'impact sur les flores commensales et sur l'environnement.

1.2. Objet de la saisine

Après une étape de sélection des molécules candidates à la révision, la première partie de l'expertise consiste à analyser les données bibliographiques relatives aux profils pharmacocinétiques des molécules antibiotiques anciennes. Il faut noter que les dossiers d'AMM anciens apportent peu d'informations et que le travail repose essentiellement sur des publications scientifiques.

Pour les antibiotiques suffisamment documentés, et après définition des objectifs à atteindre en fonction des indications thérapeutiques et des niveaux de sensibilité des agents pathogènes, l'objectif est de proposer une méthodologie de réévaluation qui s'appuie sur l'approche pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK/PD) appliquée aux antibiotiques. L'intérêt majeur de cette approche est de permettre la prise en compte dans la détermination des doses de la variabilité de la sensibilité des souches d'agents pathogènes et de la variabilité inter-animale et inter-espèces de la pharmacocinétique des antibiotiques.

La distribution des antibiotiques au moyen de systèmes collectifs d'alimentation ou d'abreuvement (voies orales collectives) constitue une source de variabilité supplémentaire, qui entraîne une dispersion des doses réellement ingérées par les animaux. Cette variabilité n'est pas prise en compte à ce stade dans le calcul des doses mais elle est abordée dans la discussion.

La méthodologie de réévaluation des posologies sera proposée aux instances européennes. La révision des posologies par espèce, par type d'infection et par antibiotique devra se faire nécessairement à l'échelle européenne.

1.3. Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié au groupe de travail (GT) « Méthodologie de révision des posologies des antibiotiques anciens », rattaché au comité d'experts spécialisé (CES) « Santé et Bien-être des Animaux », l'instruction de cette saisine. Ce GT s'est réuni 7 fois entre novembre 2014 et octobre 2016 ; le SIMV, en tant que pilote de la mesure 17 du plan national Ecoantibio, a été auditionné lors de la réunion du 6 mai 2015.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit par le GT tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

1.4. Prévention des risques de conflits d'intérêts.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

2. Considérations préliminaires sur la détermination d'une dose

L'objectif d'une révision des posologies est de contribuer à l'optimisation de l'efficacité antibactérienne d'antibiotiques anciens pour leur usage sur le terrain tout en minimisant les risques de sélection de bactéries antibiorésistantes.

Les étapes qui sont utilisées dans le rapport pour la mise en place de ces modalités d'optimisation sont :

- La définition d'une méthodologie de détermination de doses efficaces
- L'application de cette méthodologie sur un périmètre d'investigation volontairement limité à quelques antibiotiques, sélectionnés pour le traitement d'un seul type d'affection bactérienne, et en choisissant arbitrairement un seul agent causal pour faciliter les comparaisons.
- La confrontation de ces calculs de doses aux doses des AMM actuelles, en étudiant particulièrement les conséquences de possibles augmentations des doses sur les éléments du dossier d'AMM, mais aussi les conséquences plus générales en termes d'antibiorésistance et d'usage prudent des antibiotiques.

Il est important de signaler dès à présent que compte-tenu du cadre d'investigation défini et volontairement restreint en termes d'affection bactérienne, d'agent causal et d'antibiotique, ce travail n'a pas pour vocation de déterminer des doses qui seraient directement applicables sur le terrain.

2.1. Histoire des posologies

Au vu des évolutions réglementaires qui ont jalonné ces dernières décennies et de certains dossiers représentatifs, différentes périodes dans l'histoire des posologies en antibiothérapie vétérinaire peuvent être caractérisées.

Tout d'abord, la première période de 1979 à 1990 :

Dès 1979, les premières AMM pour des médicaments vétérinaires apparaissent en France, en application de la loi n°75-409 et de ses décrets d'application de 1977 légiférant sur l'obligation d'une AMM pour chaque médicament.

Un nombre important de dossiers est alors déposé et de nombreuses AMM sont délivrées au cours des années 1980. C'est le cas de nombreux antibiotiques injectables encore en usage actuellement : oxytétracycline, tylosine et amoxicilline par exemple, autorisés dès les années 1979-1980 ; pour la gentamicine, il faudra attendre 1983, pour la tiamuline, 1984, pour la doxycycline et la néomycine, 1985 ...

La plupart des produits étaient sur le marché avant 1975 et les expertises pharmacotoxicologiques et cliniques figurant dans les dossiers d'AMM étaient alors souvent effectuées en utilisant des documents bibliographiques. Parfois, des études internes, réalisées avec la spécialité du laboratoire, étaient fournies en complément (par exemple, des essais de biodisponibilité).

A l'examen de ces premiers dossiers, il semble qu'historiquement la posologie d'un antibiotique était établie de façon empirique. Les études expérimentales (sur des animaux de laboratoire et/ou chez l'espèce cible) et l'expérience clinique permettaient de sélectionner la dose sans effet toxique pour laquelle une réponse thérapeutique était visible (notion d'index thérapeutique). L'effet était mesuré en fonction de l'évolution favorable des signes cliniques (parfois étayée de résultats bactériologiques) ; l'évaluation de l'efficacité des antibiotiques basée sur des critères cliniques et bactériologiques, a été introduite plus tard. Plusieurs voies d'administration étaient parfois testées au départ (par exemple, tests de l'amoxicilline sur différents modèles infectieux chez la souris, par voie orale, sous-cutanée et intrapéritonéale). La posologie était ajustée en fonction des situations et des conditions du terrain (praticité, affections rencontrées, sévérité des signes cliniques, etc.) : double dose *versus* simple dose, administration toutes les 6, 12, ou 24 heures, nombre de jours de traitement.

Cromley en 1951 publie un travail (Sutherland et al., 1975) sur l'usage de l'oxytétracycline chez l'animal figurant dans le dossier de la première spécialité à base d'oxytétracycline commercialisée en France. Les premiers produits autorisés à base d'oxytétracycline étaient des produits injectables (l'oxytétracycline est aujourd'hui autorisée pour des voies d'administration variées). Cette publication de 1951 décrit les différents usages possibles de l'oxytétracycline chez les bovins, mais aussi chez les chiens et les porcs, à partir de différents cas cliniques. Les auteurs décrivent que, préalablement à la réalisation des essais terrain, la dose intraveineuse a été établie expérimentalement en testant une seule dose, qui s'est révélée d'emblée efficace. Chaque cas clinique décrit chez les bovins est représenté par un seul animal. Au total, pour l'indication pneumonie, 6 cas cliniques sont décrits, et pour l'indication mammite, 2 cas cliniques. Cet article est un bon exemple des premiers dossiers déposés à l'appui d'une demande d'AMM avec peu de cas cliniques, voire même des cas isolés, et en l'absence de témoin, de diagnostic bactériologique et dans certains cas de critères cliniques objectifs.

La directive 81/852/EEC de 1981 (relative au rapprochement des législations des états membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires) s'inscrit dans ce contexte d'octrois d'AMM à travers l'Europe. Elle prévoit la réalisation d'essais toxicologiques et pharmacologiques ainsi que d'essais cliniques pour « *mettre en évidence ou vérifier l'effet thérapeutique du médicament, préciser ses indications et contre-indications par espèce, âge, ses modalités d'emploi, ses effets secondaires éventuels et son innocuité dans les conditions normales d'emploi* ». La notion de détermination de la posologie optimale n'est pas évoquée.

En conclusion de cette 1^{ère} période : même si cette nouvelle directive prévoit « dans la mesure du possible » l'utilisation d'animaux témoins dans les essais cliniques (notion d'essais « contrôlés » pour « comparer l'effet (thérapeutique) obtenu tant avec celui d'un "placebo" qu'avec une absence de traitement et/ou avec celui d'un médicament déjà appliqué dont l'effet thérapeutique est connu »), la plupart des essais se caractérisent par l'absence de prise en compte de considérations statistiques (faible nombre d'animaux inclus, absence d'hypothèse statistique, absence de randomisation, etc.). Par ailleurs il demeure beaucoup d'incertitudes sur le plan étiologique dans les essais présentés (dans certains cas, il s'agit plutôt de syndromes digestifs ou respiratoires par exemple, sans identification systématique d'agents pathogènes). Le suivi des rechutes est quant à lui rarement effectué.

Puis la seconde période de 1991 à 2000 :

Cette seconde période débute par l'adoption de la première ligne directrice sur les antimicrobiens en 1991. La posologie (dose et durée de traitement) proposée par le demandeur d'AMM pour tout produit contenant un antibiotique doit désormais reposer sur les études de détermination de doses, sur les données PK et sur les essais cliniques. La précédente directive 81/852/EEC instaurait déjà cette nécessité d'essais toxicologiques et pharmacologiques suffisants préalablement à la mise en place des essais cliniques. La nouvelle ligne directrice spécifique aux antimicrobiens conserve cette approche intégrative, à savoir la sélection d'une dose par le biais des données PK, des données PD si possible par un modèle d'infection expérimentale chez l'animal cible (ce qui n'est pas toujours possible) et par la confirmation de la dose au moyen d'essais cliniques (expérimentaux ou, le plus souvent en pratique courante, par des « essais de terrain »). Les essais cliniques viennent donc conforter le schéma thérapeutique proposé par le demandeur (validation de la durée de traitement et du rythme d'administration). En outre, ils doivent permettre de justifier chaque indication (définie par le type d'infection et le ou les germes ciblés). Ainsi, la ligne directrice prévoit autant d'essais cliniques que d'indications. Le demandeur doit également justifier le nombre d'animaux nécessaires pour démontrer l'efficacité de son produit et le produit de contrôle approprié le cas échéant.

Pour exemples, la tilmicosine, l'enrofloxacin et le florfenicol sont enregistrés durant cette période (1991 pour l'enrofloxacin par voie orale et 1996 pour la solution injectable, 1994 pour la tilmicosine et le florfenicol, tous les 2 en solution injectable). La difloxacin obtient une AMM centralisée en 1998 et la valnemuline en 1999.

En conclusion de cette 2^{ème} période : les exigences augmentent donc progressivement en termes de données à fournir mais aucune recommandation sur les modalités de réalisation des différentes études à réaliser n'est donnée (pas de détails par exemple sur la détermination de dose ou sur l'évaluation des résultats des essais terrain).

Ensuite, la troisième période des années 2001 à 2015 :

Cette troisième période est initiée par la directive 2001/82/EC et par l'adoption de la nouvelle ligne directrice EMEA/CVMP/627/01 sur les antibiotiques fin 2002.

Les exigences concernant les essais précliniques et cliniques augmentent fortement entre la 1^{ère} ligne directrice sur les antimicrobiens de 1991 et celle de 2002, à la fois pour tenir compte des avancées scientifiques, et de manière à augmenter le niveau de preuves pour autoriser l'usage du produit (délivrance d'une AMM).

Les antibiotiques récemment autorisés, ainsi que des molécules plus anciennes mais pour lesquelles des extensions d'indication ou d'espèce animale ont été testées et validées, répondent aux exigences de cette ligne directrice de 2002. Par exemple, c'est le cas du florfenicol chez le mouton (voir le rapport public d'évaluation du Nuflor 300 mg/ml en solution injectable pour bovins et ovins de 2011). Ce médicament obtient une extension d'espèce (ajout de l'espèce ovine) avec l'indication « traitement des infections du tractus respiratoire dues à *Mannheimia haemolytica* et *Pasteurella multocida* sensibles au flofénicol ». Le demandeur a fourni des données PK et des données PD détaillées pour justifier la posologie, ainsi qu'une étude de détermination de doses (modèle d'infection respiratoire à *Mannheimia haemolytica*) qui a confirmé les conclusions PK/PD. L'efficacité et la tolérance ont ensuite été confirmées dans un essai terrain multicentrique (essai de non-infériorité *versus* oxytétracycline).

En conclusion de cette 3^{ème} période : Des recommandations sont données sur les modalités de réalisation des différentes études à fournir. L'utilisation de méthodes statistiques appropriées est suggérée et un renvoi est fait au premier guide de statistiques appliquées aux essais cliniques vétérinaires. La démonstration de la guérison bactériologique est recommandée quand cela est possible (pour certaines indications). L'analyse PK/PD est envisagée pour la 1^{ère} fois comme aide à la sélection des doses et des rythmes d'administration.

Enfin, en janvier 2016, la première révision de la ligne directrice précédente (EMA/CVMP/627/01) sur les antibiotiques est adoptée (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1) ; elle développe la partie sur l'analyse PK/PD et les modèles. Avec la possibilité de substituer certaines études de détermination de doses par des données PK/PD robustes, cette nouvelle ligne directrice devrait permettre de diminuer le nombre d'études de détermination de doses. Il n'y a pas encore à ce jour de médicament enregistré en application de cette ligne directrice révisée.

2.2. Apport des relations PK / PD dans la détermination de la dose

2.2.1. Indices PK/PD en antibiothérapie

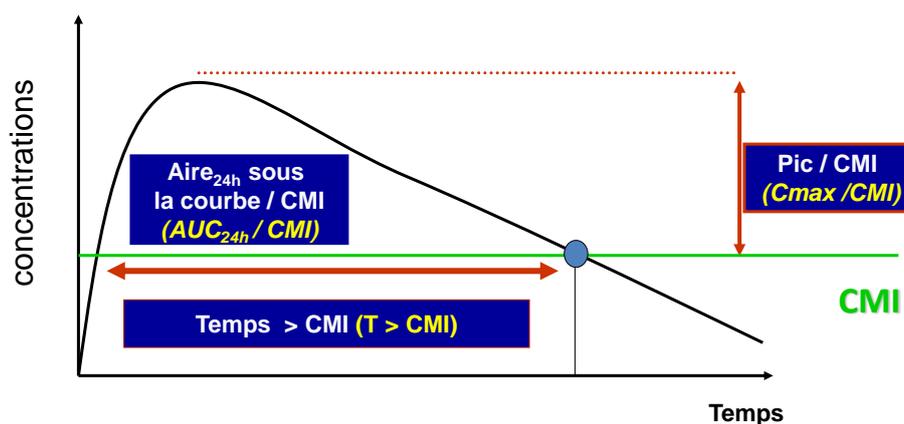
La méthodologie actuellement reconnue pour la détermination rationnelle de la posologie d'un antibiotique consiste en une approche intégrée qui combine les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des agents thérapeutiques, appelée approche pharmacocinétique/pharmacodynamique ou PK/PD (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1). Il s'agit d'introduire des informations mécanistiques relatives à la pharmacocinétique de l'antibiotique (qui résulte de l'action de l'organisme sur l'antibiotique) et à sa pharmacodynamie (ses effets), dans le processus de sélection d'une posologie.

Dans le cas des antibiotiques, l'approche PK/PD a conduit à proposer des « indices d'efficacité » ou « indices PK/PD », comme critères de prédiction de l'efficacité des traitements. Ces indices PK/PD traduisent les caractéristiques de la pharmacodynamie des antibiotiques et des relations concentrations-effets qui en découlent. Les principaux indices PK/PD utilisés en antibiothérapie sont : $T_{\text{emps}} > C_{\text{MI}}$, $C_{\text{max}}/C_{\text{MI}}$ et AUC_{24h}/C_{MI} . Ils combinent une information à caractère pharmacocinétique (un paramètre d'exposition interne) et une information à caractère

pharmacodynamique, la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour l'agent pathogène considéré.

Les trois principaux indices d'efficacité utilisés en antibiothérapie sont présentés dans la Figure 1. Les paramètres pharmacocinétiques décrivent l'exposition en termes de durée (le temps pendant lequel les concentrations plasmatiques sont supérieures à un seuil) ou d'intensité (le pic de concentration plasmatique appelé C_{max} , l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps appelée AUC_{24h} et mesuré sur 24 heures). Ces trois indices ($Temps > CMI$, C_{max}/CMI et AUC_{24h}/CMI) correspondent de fait à une standardisation de l'exposition plasmatique à l'antibiotique, que l'on exprime relativement à la CMI, utilisée comme indicateur de la sensibilité de l'agent pathogène à l'antibiotique testé.

Figure 1 : Les indices PK/PD pour les antibiotiques



2.2.2. Indices PK/PD et efficacité clinique

Les corrélations entre les indices PK/PD et l'efficacité clinique des différentes classes d'antibiotiques ont été déterminées à partir de modèles d'infection expérimentale développés chez des rongeurs (rats, souris), pour l'antibiothérapie humaine. Des études cliniques chez l'Homme, prospectives ou rétrospectives, ont permis de quantifier leurs niveaux de corrélation avec l'efficacité (clinique, microbiologique) et de proposer pour ces indices des valeurs seuils (ou valeurs critiques) associées à des probabilités de guérison élevées (> 80-90 %).

Pour les bêta-lactamines qui sont des antibiotiques qualifiés de temps-dépendants, des valeurs du $Temps > CMI$ égales à au moins 40 % de l'intervalle entre deux administrations pour les bactéries pathogènes à Gram-positif, et 80 % pour les bactéries pathogènes à Gram-négatif, ont été proposées.

Pour les aminoglycosides qui sont qualifiés de concentration-dépendants, l'indice C_{max}/CMI est le plus fortement corrélé avec l'efficacité, avec une valeur seuil de 10-12.

Pour les quinolones qui sont concentration-dépendants pour les bactéries à Gram-négatif, l'indice AUC_{24h}/CMI s'est révélé le plus prédictif de l'efficacité avec des valeurs seuils de l'ordre de 100-125 heures, qui correspondent à des concentrations moyennes sur 24 heures égales à 4-5 fois la CMI (i.e. 100-125/24).

De nombreuses études réalisées ultérieurement ont mis en évidence, pour les familles d'antibiotiques concernées, l'existence de variations significatives de la valeur critique (c'est-à-dire associée à une probabilité de succès élevée) du rapport AUC_{24h}/CMI en fonction des caractéristiques cliniques de l'infection (animaux ou patients neutropéniques ou non-immunodéprimés), et du stade de l'infection au moment du traitement (précoce ou tardif).

A l'inverse, toute chose étant égale par ailleurs (couple antibiotique-bactérie, type et stade de l'infection, immunité de l'hôte), les valeurs seuil des indices PK/PD sont relativement similaires entre les espèces (animaux de laboratoire, espèces domestiques, Homme).

Cela se traduit dans la possibilité d'extrapoler aux espèces mineures des schémas thérapeutiques, pour le même type d'infection et d'agent pathogène, sur la base du niveau de sensibilité de l'agent pathogène (CMI) et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'antibiotique dans l'espèce considérée.

Puisque les différences inter-espèces se manifestent principalement à l'étage pharmacocinétique, il faudra pour atteindre une même valeur d'indice PK/PD par exemple augmenter la dose pour des espèces qui éliminent fortement l'antibiotique ou la diminuer pour des espèces qui l'éliminent faiblement. Signalons que ces indices s'expriment pour des concentrations libres de l'antibiotique dans le plasma et que des corrections seront nécessaires en cas de variabilité interspécifique de la liaison aux protéines plasmatiques.

Plus récemment, des modèles mathématiques à caractère physiologique (prenant en compte les dynamiques de croissance bactérienne) ont exploré *in silico* les corrélations entre les indices PK/PD et l'activité antibactérienne pour les bêtalactamines. Les données obtenues remettent en perspective les résultats historiques issus de modèles murins d'infection expérimentale. En effet, les travaux sur la benzylpénicilline (Nielsen et al., 2011) et plus récemment sur le meropénem (Kristoffersson et al., 2016) montrent que lorsque le temps de demi-vie de l'antibiotique est plus long, l'indice AUC_{24h}/CMI est au moins aussi performant que l'indice $Temps > CMI$ pour prédire l'activité antibactérienne. Plus précisément, les modèles confirment que l'indice $Temps > CMI$ est le plus performant lorsque les temps de demi-vie sont de l'ordre de la demi-heure (30 minutes), c'est-à-dire ceux obtenus chez les rongeurs, alors que les meilleurs résultats sont obtenus avec l'indice AUC_{24h}/CMI lorsque les simulations sont réalisées avec des temps de demi-vie plus longs, comme ceux observés chez l'Homme (1.5-3.5 heures).

Tableau 1 : Classification des familles antibiotiques en fonction de leur mode d'éradication bactérienne et indices PK/PD corrélés à l'efficacité

Actions types	Groupes chimiques	Exemples de médicaments	Indices PK-PD corrélés à l'efficacité
Eradication concentration-dépendante, ayant habituellement un effet post-antibiotique important	Fluoroquinolones	Enrofloxacin, Danofloxacin, Marbofloxacin, Difloxacin, Ibafoxacin	AUC/CMI C_{max} /CMI
	Aminoglycosides	Streptomycine, Néomycine, Gentamicine, Amikacine, Tobramycine	C_{max} /CMI
	Nitroimidazoles	Métronidazole	AUC/CMI C_{max} /CMI
	Polymixines	Colistine	AUC/CMI
Eradication temps-dépendante avec un effet post-antibiotique limité ou nul	Pénicillines	Benzylpénicilline, Cloxacilline, Ampicilline, Amoxicilline, Carbenicilline	T>CMI AUC/CMI *
	Céphalosporines	Ceftiofur, Céfalexine, Céfapirine	T>CMI
	Macrolides et Triamilides	Avilosine, Tylosine, Erythromycine, Tilmicosine, Tulathromycine	T>CMI
	Lincosamides	Clindamycine	T>CMI
	Phénicoles	Chloramphénicol, Florfénicol	T>CMI AUC/CMI *
	Sulfonamides	Sulfadoxine, Sulfadiazine	T>CMI
	Diaminopyrimidines	Triméthoprime	T>CMI
Eradication dépendante à la fois de la durée d'exposition et du niveau de concentration	Tétracyclines	Oxytétracycline, Chlortétracycline, Doxycycline	AUC/CMI
	Kétolides	Azithromycine, Clarithromycine	AUC/CMI
	Glycopeptides	Vancomycine	AUC/CMI

Tableau modifié d'après Lees et al. (2006). Les indices avec une astérisque * ont été proposés postérieurement à la publication du Tableau (voir ci-dessous).

Remarques :

- les 3 indices PK/PD sont corrélés dans le sens où C_{max} /CMI décrit une intensité, T>CMI décrit une durée, et AUC/CMI est une combinaison d'intensité/durée ;
- pour chaque action type, les études ont comparé la relation entre l'efficacité et chacun des 3 indices PK/PD.

Les 3 indices PK/PD sont toujours testés car il est facile de les calculer à partir des données pharmacocinétiques. Il peut arriver que selon les molécules au sein d'une même famille, AUC ou C_{max} soit plus performant. En complément des travaux sur les bêta-lactamines, des études postérieures à la publication du Tableau 1 ont établi que l'indice AUC_{24h} /CMI pouvait également être retenu pour des antibiotiques temps-dépendants de la famille des phénicoles (Manning et al., 2011 ; Maaland et al., 2015).

2.2.3. Indices PK/PD et prévention des résistances

Au sein d'une population bactérienne sensible à un antibiotique, il peut apparaître en permanence des clones résistants suite à une mutation spontanée sur le génome bactérien. En l'absence de pression de sélection liée à un traitement antibiotique, ces mutants résistants restent en général largement minoritaires au sein de l'inoculum. Une sélection s'exerce lorsque les concentrations d'antibiotique réduisent la population sauvage majoritaire sans affecter dans le même temps la sous-population mutante.

La description de ce phénomène pour les fluoroquinolones a conduit aux notions de concentration prévenant les mutants (CPM) et de fenêtre de sélection de mutants (FSM), qui sont illustrées par la Figure 2 et commentées ci-dessous. Ce phénomène est applicable aux antibiotiques dont les résistances apparaissent par mutation. Les fluoroquinolones en sont un exemple typique en médecine vétérinaire.

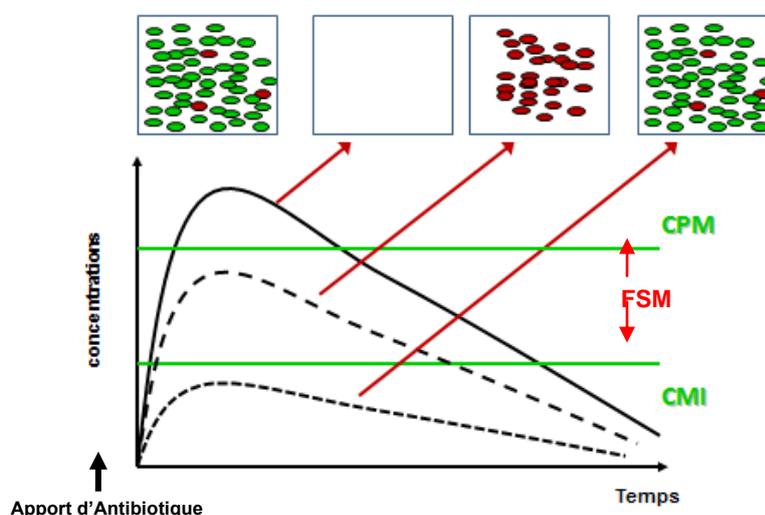


Figure 2 : Notion de fenêtre de sélection de mutants résistants d'après Canton et Morosini (2011).

Une population de taille suffisamment grande (10^8 - 10^{10} bactéries) contient des sous-populations extrêmement minoritaires de mutants résistants (carré à gauche : bactéries majoritaires sensibles en vert et mutants résistants minoritaires en rouge). Lorsque les concentrations de l'antibiotique sont inférieures au seuil de sensibilité (CMI) de la population sauvage majoritaire, il n'y a pas de sélection (carré à droite). Lorsque les concentrations évoluent au-dessus de la CMI de la population sauvage et en dessous du seuil de sensibilité des mutants résistants (CPM : concentration prévenant les mutants), ces derniers sont sélectionnés (carré avec bactéries rouges uniquement). Dans ce schéma simplifié et idéal, les concentrations de l'antibiotique devraient être supérieures à la CPM (au seuil de sensibilité des sous-populations les moins sensibles) pour obtenir une réduction de la charge bactérienne permettant aux défenses immunitaires de l'hôte d'éliminer la totalité des bactéries restantes (carré vide).

Dès que l'antibiotique atteint des concentrations qui éliminent la population sauvage majoritaire au sein d'une population bactérienne qui contient une sous-population résistante, le seul moyen d'éviter la sélection de cette dernière est d'obtenir des concentrations capables d'éliminer également les mutants, c'est-à-dire supérieures à la CPM (concentration prévenant les mutants). Comme il est inévitable que les concentrations de l'antibiotique « traversent » la fenêtre de sélection de mutants au cours de sa phase d'élimination, il est crucial que l'intensité et/ou la durée d'exposition au-dessus de la CPM soient suffisamment fortes et précoces pour éliminer rapidement les mutants.

La notion de fenêtre de sélection a été développée à l'origine autour des mécanismes de résistance générés par mutations spontanées du génome bactérien et transmis verticalement aux générations successives. Cependant, le concept peut également s'appliquer aux mécanismes de résistance impliquant un transfert horizontal de gènes de résistance (Canton et Morosini, 2011). La notion de fenêtre de sélection peut s'appliquer dès lors qu'une population bactérienne est hétérogène en termes de sensibilité à l'antibiotique, c'est-à-dire que cohabitent au sein de cette population une sous-population majoritaire sensible et une ou plusieurs sous-populations, minoritaires et de niveaux de sensibilité inférieurs.

Ce phénomène ré-actualise également la notion classique de concentrations « sub-inhibitrices » favorisant l'émergence de résistance, mais le seuil à considérer n'est pas la CMI de la population pathogène sauvage majoritaire mais la CMI de la sous-population pathogène la moins sensible, qui correspond de fait à la CPM.

La prévention de la résistance chez les bactéries pathogènes cibles de l'antibiothérapie va de pair avec l'objectif thérapeutique car on s'intéresse à la même espèce bactérienne située dans la même biophase (le site infectieux). C'est la raison pour laquelle les indices PK/PD décrits précédemment sont utilisés pour prédire à la fois l'efficacité et la prévention de la résistance. Les études sur modèles animaux, confirmées par des essais cliniques chez l'Homme, ont montré que les valeurs des indices PK/PD doivent être plus élevées lorsque l'objectif est de maximiser la prévention des résistances. Cela revient à dire que face à des charges bactériennes importantes, des doses plus fortes qui conduisent à des concentrations nettement supérieures à la CMI de la population sauvage majoritaire, sont nécessaires pour diminuer la probabilité de sélection de résistances chez les bactéries pathogènes à éradiquer (Figure 2).

2.3. Lien entre exposition et antibiorésistance

L'exposition d'un inoculum de bactéries pathogènes et/ou de bactéries commensales constitutives du microbiote à des molécules anti-infectieuses peut conduire à la sélection de bactéries possédant un ou plusieurs mécanismes de résistance.

En fonction de leur support génétique (chromosomique, plasmidique pour les plus importants), ces mécanismes peuvent diffuser de façon plus ou moins efficace au sein des écosystèmes bactériens. Le microbiote intestinal constitue la principale source d'amplification et de dissémination dans l'environnement, *via* l'élimination fécale des bactéries résistantes et des gènes d'antibiorésistance ainsi que le lieu de transmission ultérieure de ces gènes à des bactéries pathogènes, qu'elles soient ou non entéropathogènes, lors de leur passage dans le tube digestif.

Outre les préoccupations concernant les agents pathogènes strictement vétérinaires, les bactéries impliquées dans les infections zoonotiques peuvent être concernées par cette problématique d'exposition aux antibiotiques et d'antibiorésistance. C'est le cas lors de portage asymptomatique de bactéries zoonotiques chez des animaux traités pour une affection concomitante.

De nombreux antibiotiques, dont certains dits critiques pour la médecine humaine tels que les bêta-lactamines, les fluoroquinolones ou même les macrolides, ont une élimination intestinale, plus ou moins marquée, responsable d'une pression de sélection collatérale sur le microbiote intestinal de l'hôte. Ainsi, l'usage d'un antibiotique pour le traitement d'infections bactériennes impactera aussi, de manière indirecte et non contrôlée, le principal microbiote, celui de la flore intestinale. Il est par conséquent important de considérer à la fois l'impact de l'antibiothérapie sur l'agent pathogène, afin de garantir le succès thérapeutique, et son impact sur les microbiotes commensaux.

De nombreux travaux ont montré le lien entre le niveau d'exposition du tractus intestinal et la dynamique d'amplification des résistances notamment au sein de la population d'entérobactéries fécales des animaux traités (rapport ANSES Antibiorésistance 2014). Un exemple concret de la sélection finale de souches résistantes dans le microbiote intestinal est présenté dans le rapport

du RESAPATH de 2014. Dans cet exemple, il est montré que l'usage chez les bovins de florfenicol, essentiellement pour le traitement d'infections respiratoires, entraîne un accroissement des souches résistantes au florfenicol dans la population des *E. coli* d'origine digestive. Aucun usage d'antibiotique n'est donc anodin en matière de sélection de résistances bactériennes. L'impact sur le microbiote intestinal peut être cependant différent selon la classe de l'antibiotique, la voie d'administration utilisée (voie orale ou injectable), la cinétique d'exposition des segments distaux du tractus intestinal et le niveau de sensibilité des populations bactériennes concernées.

Le défi majeur reste donc la maîtrise de la dissémination des facteurs de résistance dans l'environnement essentiellement *via* le microbiote intestinal. Ainsi, l'optimisation des posologies devrait viser une moindre exposition dans le temps des animaux traités.

La méthodologie PK/PD utilisée dans ce rapport est adaptée à la détermination des doses efficaces contre les populations bactériennes cibles de l'antibiothérapie, mais en l'état actuel des connaissances elle n'est pas en mesure d'intégrer simultanément les impacts collatéraux tels que définis précédemment.

Compte-tenu des enjeux liés à l'écologie de l'antibiorésistance, et notamment au rôle central du microbiote intestinal dans l'amplification et la circulation des résistances, il est important de rationaliser cet aspect au moment du choix d'un antibiotique et de la voie d'administration. Ainsi, des antibiotiques à spectre étroit avec une faible élimination intestinale, et avec une forte biodisponibilité lorsque la voie orale est requise, seront à privilégier par rapport à des antibiotiques à spectre large et à forte élimination intestinale.

3. Périmètres et choix des molécules d'intérêt

3.1. Espèces sélectionnées

Les espèces sélectionnées par la réflexion du groupe de travail ont été les bovins et les porcins. Il s'agit d'espèces majeures de rente qui apparaissent parmi les plus exposées à l'antibiothérapie. Pour les porcins et les bovins non sevrés, le recours à la voie orale avec une distribution collective est fréquent avec comme caractéristiques la variabilité des doses individuelles ingérées et des biodisponibilités incomplètes responsables d'une exposition augmentée des flores digestives.

Cette sélection faite, il convient de ne pas oublier que le problème se pose pour l'ensemble des espèces, avec des contraintes pas nécessairement identiques dans le recours à l'antibiothérapie.

Pour les espèces productrices d'aliments, l'efficacité, le coût du traitement, le temps d'attente, la facilité de mise en œuvre sont des facteurs de plus ou moins grand recours à l'antibiothérapie.

Pour les espèces de compagnie, de sport ou de loisir, un certain nombre de particularités les distinguant des espèces de rente, sont à souligner :

- La proximité et la multiplicité des contacts entre l'Homme et l'Animal favorables au partage des écosystèmes bactériens au sein de la population générale.
- L'importance de la valence affective qui rend le propriétaire très demandeur de traitements en général, même pour des affections chroniques ou récidivantes : le propriétaire est d'abord préoccupé par le bien être de son animal au détriment éventuel d'enjeux collectifs comme l'antibiorésistance.
- Le recours à la voie orale est fréquent mais la pratique de traitements collectifs exceptionnelle.

3.2. Choix des indications et des molécules

Dans les deux espèces sélectionnées, les affections respiratoires et les affections digestives bactériennes sont les deux principales causes du recours à l'antibiothérapie. Dans le cadre de la sphère digestive, la fraction non absorbée des antibiotiques administrés par voie orale a une action locale dont l'efficacité ne peut pas être prédite par l'approche PK/PD fondée sur les concentrations plasmatiques. Par conséquent, seules les affections respiratoires ont été retenues.

Parmi les agents étiologiques responsables de ces affections, nous avons fait le choix de sélectionner *Pasteurella multocida*, une bactérie pathogène chez les deux espèces animales, même si elle ne constitue pas l'agent pathogène majeur en pathologie porcine. Le critère principal de ce choix a été la disponibilité dans la littérature de distributions de CMI des antibiotiques sélectionnés vis-à-vis de cette espèce bactérienne. Ainsi, les doses établies dans ce rapport selon l'approche PK/PD ne doivent pas être extrapolées à d'autres agents pathogènes. Les affections respiratoires disposent d'un arsenal thérapeutique relativement large, incluant des molécules anciennes et plus récentes, communes aux deux espèces. Les cinq antibiotiques choisis sont :

- trois tétracyclines : la tétracycline, l'oxytétracycline, la doxycycline,
- l'amoxicilline et
- le florfenicol.

Afin de conforter ce choix, les données de vente et d'exposition aux antibiotiques ont été analysées.

La surveillance des ventes d'antibiotiques en médecine vétérinaire au niveau national est basée sur le recueil annuel des ventes collectées auprès des laboratoires pharmaceutiques (Titulaires ou Exploitants de l'AMM). Cette surveillance macroscopique ne permet pas de distinguer les usages d'antibiotiques selon les indications ni selon les stades de production, mais permet d'identifier les familles les plus largement utilisées.

Un classement des antibiotiques les plus vendus (en tonnage de principe actif), en prenant en compte uniquement les voies d'administration orales afin de limiter le périmètre, est présenté dans le tableau suivant.

Tableau 2 : Les antibiotiques oraux les plus vendus en tonnage en 2015 (Voie orale : prémélanges médicamenteux, poudres orales, solutions orales, comprimés...)

	PRINCIPE ACTIF	TONNAGE DE PRINCIPE ACTIF VENDU	POURCENTAGE DANS LE TONNAGE TOTAL
1	OXYTETRACYCLINE	117,84	29,26%
2	SULFADIAZINE	42,33	10,51%
3	CHLORTETRACYCLINE	38,52	9,56%
4	SULFADIMETHOXINE	35,08	8,71%
5	COLISTINE	28,66	7,12%
6	AMOXICILLINE	22,47	5,58%
7	TYLOSINE	17,26	4,29%
8	TRIMETHOPRIME	13,70	3,40%
9	DOXYCYCLINE	13,05	3,24%
	...		
37	FLORFENICOL	0,15	0,02%

Le tonnage de principes actifs vendus ou utilisés est l'indicateur couramment utilisé. Cependant, l'exposition aux antibiotiques peut être évaluée par d'autres indicateurs plus pertinents. En effet, pour tenir compte de la diversité des activités antibactériennes des antibiotiques et donc des posologies (dose en mg/kg, fréquence d'administration et durée d'administration), des indicateurs composites (et notamment le nombre d'ACDkg) ont été développés pour permettre une comparaison en termes d'exposition aux différentes familles. L'ACDkg (Animal Course Dose) correspond à la dose nécessaire pour traiter un kilogramme de poids vif sur la durée totale du traitement. Le nombre d'ACDkg est calculé en divisant la quantité de matière active par la valeur retenue pour l'ACDkg (posologie journalière et durée de traitement de l'AMM dans le cadre du suivi national des ventes d'antibiotiques). Le nombre d'ACDkg estime la quantité de poids vif traité par chaque principe actif. Un classement des antibiotiques les plus utilisés (en tonnage de poids vif traité) pour la voie orale est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : Les antibiotiques oraux les plus vendus en poids vif traité (nombre d'ACDkg) en 2015 (Voie orale : prémélanges médicamenteux, poudres orales, solutions orales, comprimés...)

	PRINCIPE ACTIF	TONNAGE DE POIDS VIF TRAITÉ (NOMBRE D'ACDKG)	POURCENTAGE CORRESPONDANT
1	COLISTINE	1 185 932	32,93%
2	OXYTETRACYCLINE	759 612	21,10%
3	AMOXICILLINE	278 969	7,75%
4	DOXYCYCLINE	251 845	6,99%
5	SULFADIAZINE	235 962	6,55%
	...		
34	FLORFENICOL	3013	0,08%

Il apparaît que l'oxytétracycline, l'amoxicilline et la doxycycline figurent parmi les 5 antibiotiques les plus utilisés sous forme orale.

De plus ces antibiotiques figurent parmi les plus anciens autorisés. En effet, pour les antibiotiques administrés par voie orale et pour la filière porcine, la doxycycline a été autorisée dès 1985 (RONAXAN PS 5%), l'amoxicilline en 1989 (AXILLIN, SURAMOX 10% POUDRE ORALE) et l'oxytétracycline en 1989 (NEOXYNE et CONCENTRAT VO).

Le florfénicol est nettement moins utilisé et représente seulement 0,08 % du tonnage de poids vif traité par poudres et solutions orales. Mais, l'intégration dans l'analyse scientifique d'un antibiotique plus récent ayant un schéma thérapeutique harmonisé au niveau européen permet de conforter la méthodologie proposée dans ce rapport. C'est une des raisons pour lesquelles le florfénicol a été sélectionné.

4. Bilan de la recherche et de l'analyse bibliographique

Cinquante articles scientifiques provenant de revues internationales à comité de lecture et deux rapports provenant de l'industrie ont été recueillis et analysés pour documenter les paramètres pharmacocinétiques des cinq antibiotiques chez les deux espèces sélectionnées. Le détail du nombre d'articles scientifiques et de rapports provenant de l'industrie par espèce et par antibiotique est présenté dans le Tableau 33 en annexe.

L'année de publication des articles a été relevée pour évaluer la confiance qui pouvait être accordée aux données récoltées, en lien avec l'accroissement au cours des années des performances des techniques analytiques. Les dates des publications s'étalent sur plus de 40 ans. La répartition de ces articles selon leur année de publication est présentée dans le

Tableau 34 en annexe.

Dans les articles ou les rapports sélectionnés, les antibiotiques ont été administrés par voie orale ou par voie intraveineuse. Le recueil de données obtenues après les deux voies d'administration (la voie d'intérêt : la voie orale et la voie de référence : l'intraveineuse) était indispensable au calcul de certains paramètres dont la clairance et à la consolidation des données récoltées. Les doses administrées et la voie d'administration (voie intraveineuse ou voie orale) dans les différentes études sont reportées dans le Tableau 4 (données chez le veau) et dans le Tableau 5 (données chez le porc).

Tableau 4 : Voies d'administration et doses d'antibiotiques utilisées chez le veau

Voie intraveineuse		Voie orale	
Articles/Rapports	Dose (mg/kg)	Articles/Rapports	Dose (mg/kg)
Tétracycline			
<i>Ziv and Sulman (1974)</i>	20	-	-
<i>Rodrigues et al. (2001)</i>	10	-	-
Oxytétracycline			
<i>Pilloud (1973)</i>	2.5		
<i>Ziv and Sulman (1974)</i>	20		
<i>Schifferli et al. (1982)</i>	10	<i>Schifferli et al. (1982)</i>	50
<i>Ames et al. (1983)</i>	11		
<i>Nouws and Vree (1983)</i>	17		
<i>Nouws et al. (1983)</i>	3/7/17		
<i>Toutain and Raynaud (1983)</i>	10/20		
<i>Xia et al. (1983a)</i>	10		
<i>Nouws et al. (1985)</i>	5		
<i>Mevius et al. (1986a)</i>	5		
<i>Burrows et al. (1987)</i>	10		
<i>Ucelli et al. (1988)</i>	5		
<i>Sanders and Guillot (1990)</i>	10		
<i>Meijer et al. (1993a)</i>	40		
<i>Errecalde et al. (1997)</i>	20		
<i>Kumar and Malik (1998)</i>	20		
<i>Singh et al. (1998)</i>	10		
<i>Kumar and Malik (1999)</i>	20		
<i>Kumar and Malik (2001)</i>	20		
Doxycycline			
<i>Riond et al. (1989)</i>	20		
<i>Meijer et al. (1993b)</i>	5	<i>Meijer et al. (1993b)</i>	10
<i>Vargas et al. (2008)</i>	10		
Amoxicilline			
-	-	<i>Soback et al. (1987)</i>	10/20
Florfénicol			
<i>Varma et al. (1986)</i>	22	<i>Varma et al. (1986)</i>	22
<i>Adams et al. (1987)</i>	11	<i>Adams et al. (1987)</i>	11 (/12h)
<i>Bretzlaff et al. (1987)</i>	50		
<i>de Craene et al. (1997)</i>	20		

Tableau 5 : Voies d'administration et doses d'antibiotiques utilisées chez le porc

Voie intraveineuse		Voie orale	
Articles/Rapports	Dose (mg/kg)	Articles/Rapports	Dose (mg/kg)
Tétracycline			
<i>Kniffen et al. (1989)</i>	11	<i>Kniffen et al. (1989)</i>	22
<i>Nielsen and Gyrd-Hansen (1996)</i>	10	<i>Nielsen and Gyrd-Hansen (1996)</i>	45
Oxytétracycline			
<i>Xia et al. (1983b)</i>	20	<i>Mevius et al. (1986b)</i>	20/30
<i>Mevius et al. (1986b)</i>	20		
<i>Pijpers et al. (1990)</i>	10/50	<i>Pijpers et al. (1991)</i>	50
<i>Pijpers et al. (1991)</i>	10	<i>Nielsen and Gyrd-Hansen (1996)</i>	45
<i>Nielsen and Gyrd-Hansen (1996)</i>	10		
Doxycycline			
<i>Dossier 9601 (1985)</i>	5/10	<i>Dossier 9601 (1985)</i>	5/10
<i>Riond and Riviere (1990)</i>	20	<i>Dossier Veprol (1995)</i>	2.7/4
<i>Dossier Veprol (1995)</i>	5	<i>Bousquet et al. (1998)</i>	6
		<i>Prats et al. (2005)</i>	10
		<i>Goossens et al. (2012)</i>	10
<i>Yang et al. (2012)</i>	10	<i>Gutiérrez et al. (2013)</i>	20
<i>Gutiérrez et al. (2013)</i>	20	<i>del Castillo et al. (2014)</i>	10
<i>del Castillo et al. (2014)</i>	10		
Amoxicilline			
<i>Agersø and Friis (1998a)</i>	9	<i>Agersø and Friis (1998a)</i>	10
<i>Agersø and Friis (1998b)</i>	9	<i>Martínez-Larrañaga et al. (2004)</i>	20
<i>Martínez-Larrañaga et al. (2004)</i>	20	<i>Hernandez et al. (2005)</i>	15
<i>Hernandez et al. (2005)</i>	15	<i>Reyns et al. (2008)</i>	20
<i>Reyns et al. (2008)</i>	20	<i>Godoy et al. (2010)</i>	5/9/10/15/18
<i>Godoy et al. (2010)</i>	15	<i>Krasucka and Kowalski (2010)</i>	28
Florfénicol			
<i>Liu et al. (2003)</i>	20	<i>Voorspoels et al. (1999)</i>	15
		<i>Liu et al. (2003)</i>	20

Selon les articles scientifiques, les concentrations plasmatiques ont été déterminées par méthode microbiologique (méthode de diffusion en milieu gélosé), par spectrofluorométrie ou par HPLC (Tableau 35 en annexe). Les méthodes microbiologiques ont généralement des limites de quantification (LOQ) plus élevées que celles des méthodes de spectrofluorométrie ou d'HPLC. L'information sur la méthode analytique pour la détermination des concentrations plasmatiques dans les dossiers provenant de l'industrie n'était pas à notre disposition.

Les paramètres pharmacocinétiques extraits de cette revue bibliographique sont la clairance, la clairance « apparente » (clairance/F) et la biodisponibilité (F) de la voie orale. Les effectifs d'animaux de chaque espèce, pour chaque paramètre pharmacocinétique de chaque antibiotique, sont présentés dans les Tableau 36 et Tableau 37 en annexe.

Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques clairance, clairance/F et biodisponibilité ont été :

- soit directement extraites des articles ou des rapports,

- soit calculées :

→ à partir des autres paramètres pharmacocinétiques disponibles,

→ à partir de l'analyse pharmacocinétique des profils des concentrations plasmatiques (individuelles ou moyennes), lorsqu'ils étaient disponibles.

Plusieurs valeurs ont donc été obtenues pour un même paramètre pharmacocinétique, à partir desquelles nous avons calculé les valeurs moyennes (\pm ET) de la clairance, clairance/F et biodisponibilité pour chaque espèce et chaque antibiotique. Elles sont présentées dans les Tableau 6 et Tableau 7.

Les écarts-types associés à ces moyennes ont été calculés selon l'Equation 1 :

$$ET_{\text{«bilan»}} = \sqrt{\text{Var}_{\text{«bilan»}}} = \sqrt{\frac{\sum [\text{Var}_i \times (n_i - 1)]}{\sum (n_i - 1)}} \quad \text{Equation 1}$$

Où $\text{Var}_{\text{«bilan»}}$ est la variance combinée calculée à partir des variances issues des références bibliographiques, Var_i , avec i le numéro de la référence considérée, et n_i , l'effectif du groupe d'animaux de la référence i .

Bien que les trois paramètres présentés dans les tableaux ci-dessous soient liés, l'absence d'homogénéité des sources bibliographiques et la diversité des méthodes d'obtention des valeurs des paramètres expliquent le défaut de correspondance exacte entre ces différentes valeurs. Quoiqu'il en soit, les écarts observés s'inscrivent dans la variabilité classiquement rencontrée pour ce type de paramètres.

Tableau 6: Valeur moyenne (\pm ET) pour chaque antibiotique des paramètres pharmacocinétiques clairance (mL/min/kg), clairance/F (mL/min/kg, pour les administrations orales) et biodisponibilité (%) par voie orale chez le veau

Tétracyclines		Moyenne	ET	CV(%)
Tétracycline	CI/F	-	-	-
	CI	1.86	-	-
	F	-	-	-
Oxytétracycline	CI/F	5.81	-	-
	CI	2.11	0.61	28.77
	F	46.35	24.00	51.78
Doxycycline	CI/F	3.96	-	-
	CI	1.89	0.62	32.80
	F	69.00	12.00	17.39
Amoxicilline		Moyenne	ET	CV(%)
Amoxicilline	CI/F	15.56	-	-
	CI	5.99	-	-
	F	39.63	7.86	19.83
Florfenicol		Moyenne	ET	CV(%)
Florfenicol	CI/F	3.32	0.73	21.97
	CI	2.89	0.47	16.42
	F	82.63	19.17	23.20

CV (%) : coefficient de variation exprimé en pourcentage

Tableau 7 : Valeur moyenne (\pm ET) pour chaque antibiotique des paramètres pharmacocinétiques clairance (mL/min/kg), clairance/F (mL/min/kg, pour les administrations orales) et biodisponibilité (%) par voie orale chez le porc

<i>Tétracyclines</i>		Moyenne	ET	CV(%)
Tétracycline	C/F	33.87	11.92	35.20
	Cl	3.29	0.38	11.60
	F	15.33	5.09	33.21
Oxytétracycline	C/F	71.44	-	-
	Cl	3.60	0.37	10.26
	F	4.72	0.93	19.78
Doxycycline	C/F	8.74	2.89	33.03
	Cl	2.35	0.33	13.90
	F	30.60	9.22	30.12
<i>Amoxicilline</i>		Moyenne	ET	CV(%)
Amoxicilline	C/F	34.04	11.11	32.62
	Cl	8.18	3.20	39.17
	F	34.59	14.17	40.97
<i>Florfénicol</i>		Moyenne	ET	CV(%)
Florfénicol	C/F	3.41	0.74	21.81
	Cl	5.25	0.86	16.37
	F	106.24*	15.02	14.14

CV (%) : coefficient de variation exprimé en pourcentage. * : doit être arrondi à 100%

Résumé /discussion

A l'issue de cette recherche bibliographique, un certain nombre de données pharmacocinétiques utilisables pour le calcul des posologies a été recueilli. Les données récoltées pour la tétracycline chez le veau se sont révélées insuffisantes en qualité et en quantité pour leur appliquer la méthodologie de révisions des posologies.

Il est à noter que chez le porc, les biodisponibilités par voie orale de l'oxytétracycline et de la tétracycline sont très faibles, celle de la doxycycline et l'amoxicilline intermédiaires. Seul le florfénicol a une très bonne biodisponibilité chez les deux espèces.

5. Méthodologie de révision des posologies d'antibiotiques

5.1. Construction de la méthodologie

5.1.1. L'approche PK/PD appliquée aux antibiotiques

L'approche PK/PD permet de calculer une dose en prenant en compte de manière combinée les propriétés pharmacocinétiques et les propriétés pharmacodynamiques d'un médicament. La relation qui existe entre la dose et les paramètres PK/PD est donnée par l'Equation 2 :

$$\text{Dose}_{\text{par unité de temps}} = \frac{\text{Clairance plasmatique}}{\text{Biodisponibilité}} \times \text{Concentration cible} \quad \text{Equation 2}$$

où *Dose par unité de temps* est la dose de l'antibiotique exprimée par unité de temps, *Clairance* et *Biodisponibilité* sont les paramètres pharmacocinétiques contrôlant les concentrations sanguines de l'antibiotique et *Concentration cible* est la concentration plasmatique moyenne associée aux effets thérapeutiques désirés.

L'Equation 2 peut être utilisée pour l'ensemble des classes de médicaments mais dans le cas des antibiotiques, la concentration cible doit permettre d'atteindre la valeur seuil (ou valeur critique) de l'indice PK/PD corrélée avec leur efficacité.

Il a été montré que l'indice AUC_{24h}/CMI peut être retenu pour les antibiotiques étudiés dans ce rapport, à savoir les tétracyclines (Andes and Craig, 2007), l'amoxicilline (Lees *et al.*, 2015) et le florfenicol (Sidhu *et al.*, 2013).

Lorsque l'efficacité de l'antibiotique est corrélée à l'indice AUC_{24h}/CMI , l'équation suivante donne la relation entre la concentration cible de l'Equation 2 et la valeur seuil de l'indice PK/PD :

$$\text{Concentration cible} = \frac{\left(\frac{AUC}{CMI}\right)_{\text{valeur critique}}}{24h} \times \frac{CMI}{fu} \quad \text{Equation 3}$$

où $\left(\frac{AUC}{CMI}\right)_{\text{valeur critique}}$ est la valeur critique de l'indice PK/PD exprimée en heures (pour rappel, l' AUC_{24h} est calculée sur un intervalle de 24h), *fu* est la fraction libre de l'antibiotique dans le plasma, *CMI* la concentration minimale inhibitrice de l'antibiotique pour la bactérie considérée.

En incorporant l'Equation 3 dans l'Equation 2, on obtient une équation qui permet de calculer la dose journalière (sur 24h) nécessaire pour obtenir le niveau d'exposition plasmatique ciblé par l'indice PK/PD :

$$\text{Dose}_{\text{journalière}} = \frac{\text{Clairance plasmatique}}{\text{Biodisponibilité}} \times \frac{CMI}{fu} \times \left(\frac{AUC}{CMI}\right)_{\text{valeur critique}} \quad \text{Equation 4}$$

La détermination d'une dose à partir de l'Equation 4 requiert de documenter les valeurs de paramètres issus de 3 volets distincts :

- 1) La valeur seuil de l'indice PK/PD (ici AUC_{24h}/CMI) qui fixe un objectif d'exposition plasmatique à l'antibiotique, relativement à la sensibilité de l'agent pathogène,

- 2) La valeur de la CMI de l'agent pathogène, qui traduit l'objectif précédent en niveau absolu d'exposition plasmatique,
- 3) La valeur des paramètres pharmacocinétiques (clairance, fu, biodisponibilité) qui déterminent le lien entre l'exposition plasmatique et la dose.

5.1.2. Sélection des valeurs des paramètres utilisées

5.1.2.1. Les valeurs seuils de l'indice PK/PD

La valeur de l'indice PK/PD associée à une probabilité élevée de guérison joue un rôle primordial dans la détermination de la dose, dont la valeur sera proportionnelle à celle de l'indice dans le cas du rapport AUC_{24h}/CMI (voir Equation 4). La relation entre l'efficacité de l'antibiotique et l'indice PK/PD est très fortement impactée par le contexte clinique, la localisation de l'infection, les capacités des défenses immunitaires ... C'est la raison pour laquelle les études publiées peuvent présenter des valeurs seuils de l'indice AUC_{24h}/CMI très différentes en fonction du type d'activité antibactérienne visée (bactériostase, bactéricide ...) et du contexte clinique (sévérité, immunodépression ...). Les différentes valeurs seuils testées dans cette étude pour chaque antibiotique sont présentées dans le Tableau 8. Elles sont issues des données disponibles dans la littérature pour les couples antibiotique/bactérie testés dans l'étude.

Tableau 8 : Valeurs seuils de l'indice PK/PD AUC_{24h}/CMI pour les tétracyclines (tétracycline, oxytétracycline et doxycycline), l'amoxicilline et le florfenicol, et les concentrations moyennes à l'équilibre correspondantes.

TETRACYCLINES (tétracycline, oxytétracycline, doxycycline)			
Objectif	Effet bactériostatique Défenses immunitaires non altérées Cas n°1	Effet bactériostatique Défenses immunitaires altérées Cas n°2	Effet bactéricide Réduction inoculum de 2log Cas n°3
AUC_{24h}/CMI	12	24	50
$C_{moyenne}$	0.5 X CMI	1 X CMI	2 X CMI
AMOXICILLINE			
Objectif	Effet bactériostatique Cas n°1	Effet bactéricide Réduction inoculum de 2log Cas n°2	Effet bactéricide Réduction inoculum de 4log Cas n°3
AUC_{24h}/CMI	28	45	60
$C_{moyenne}$	1.2 x CMI	2 x CMI	2.5 x CMI
FLORFENICOL			
Objectif	Effet bactériostatique Cas n°1	Effet bactéricide Réduction inoculum de 2log Cas n°2	Effet bactéricide Réduction inoculum de 4log Cas n°3
AUC_{24h}/CMI	8	18	25
$C_{moyenne}$	0.33 x CMI	0.75 x CMI	1 x CMI

Réf : Andes and Craig (2007) pour les tétracyclines ; Lees et al. (2015) pour l'amoxicilline ; Sidhu et al. (2013) pour le florfenicol.

La valeur seuil de l'indice AUC_{24h}/CMI peut être traduite en une concentration moyenne qu'il faudra atteindre ($C_{moyenne}$) grâce à l'équation 3 présentée plus haut. Cette concentration peut être exprimée en multiple de la CMI, le coefficient multiplicateur correspondant à la valeur de l'indice PK/PD divisée par 24h (fu est considérée égale à 1 pour simplifier). Ainsi, les multiples de CMI ont des valeurs proches de 0.5, 1 ou 2 pour des AUC_{24h}/CMI égaux à 12h, 24h ou 50h.

Les études disponibles présentent une absence d'homogénéité en termes d'activité antibactérienne recherchée (bactériostase, bactéricidie) et de contexte expérimental (*in vitro* ou *in vivo*, statut des défenses immunitaires). A partir de ces données, nous avons défini trois situations (Cas n°1, n°2 et n°3) représentant 3 niveaux d'exigence croissants vis-à-vis de l'action de l'antibiotique.

5.1.2.2. Le volet pharmacodynamique (CMI)

La méthodologie de calcul des posologies des 5 antibiotiques sélectionnés a été réalisée dans le cadre des indications relatives aux affections respiratoires chez le veau et porc. Les valeurs de CMI utilisées dans le calcul des doses sont issues de l'espèce *Pasteurella multocida*.

Pour chaque antibiotique, la diversité de sensibilité des souches de *Pasteurella multocida* est décrite par une distribution de CMI.

Afin d'évaluer l'influence de la diversité de sensibilité des souches sur les doses d'antibiotiques, les valeurs de CMI ont été introduites dans le calcul des doses selon deux grandes modalités :

1) Calcul utilisant une valeur ponctuelle de CMI qui conduit à une seule dose :

1.1) Utilisation de la valeur de la Concentration critique qui définit la catégorisation Sensible d'un antibiogramme pour *Pasteurella multocida*.

Les données sont issues du document du Comité vétérinaire (CA-SFM-Vet) du CA-SFM (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie, Rapport 2016).

1.2) Utilisation de la valeur du seuil épidémiologique issu de la distribution des CMI (ECOFF, soit « Epidemiological cut-off »).

Les données sont extraites de la base de données de l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing ; <http://mic.eucast.org/Eucast2/>)

Les valeurs critiques des CMI de la tétracycline, l'oxytétracycline, la doxycycline, l'amoxicilline et le florfenicol pour *Pasteurella multocida* sont présentées dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Valeurs critiques des CMI des antibiotiques testés pour *Pasteurella multocida* (CMI critique du CA-SFM et ECOFF de l'EUCAST)

CMI (µg/mL)	CA-SFM-Vet	ECOFF
Tétracycline	4	2
Oxytétracycline	4	1*
Doxycycline	4	1
Amoxicilline	4	1
Florfenicol	2	1

* Pour l'oxytétracycline, il n'y a pas d' « Epidemiological cut-off », le GT pose donc l'hypothèse que la valeur de l'ECOFF pour l'oxytétracycline soit celle de la doxycycline.

2) Calcul utilisant la distribution des CMI qui conduit à une distribution de doses.

Les distributions de CMI utilisées sont issues de la base de données de l'EUCAST.

Les distributions de CMI pour chaque antibiotique sont présentées dans la Figure 3 (tétracycline), la Figure 4 (oxytétracycline, données EUCAST), la Figure 5 (doxycycline), la Figure 6 (amoxicilline) et la Figure 7 (florfenicol) suivantes :

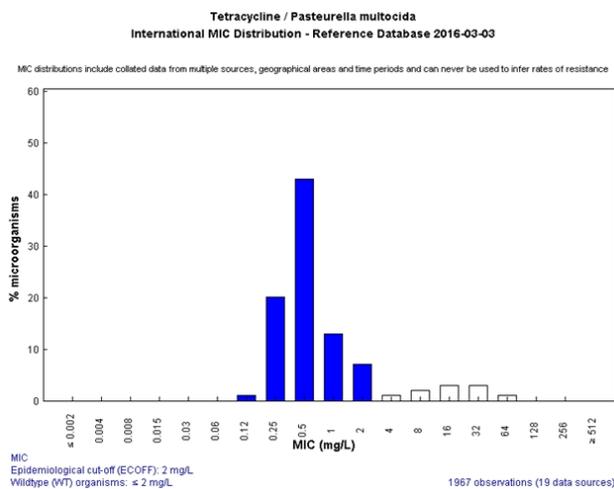


Figure 3 : Distribution des CMI de tétracycline pour *Pasteurella multocida* (données EUCAST, 1967 observations)

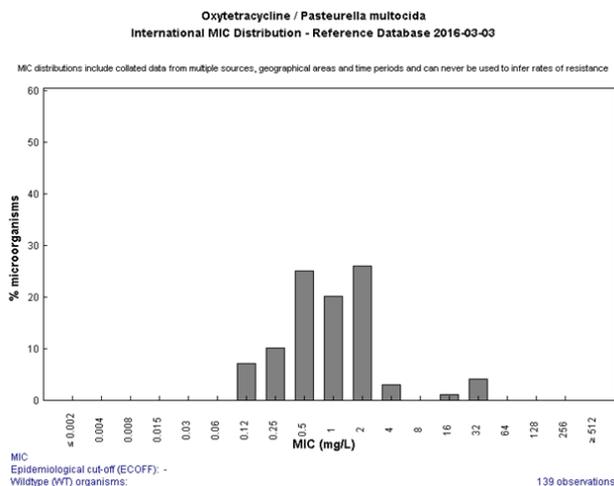


Figure 4 : Distribution des CMI d'oxytétracycline pour *Pasteurella multocida* (données EUCAST, 139 observations)

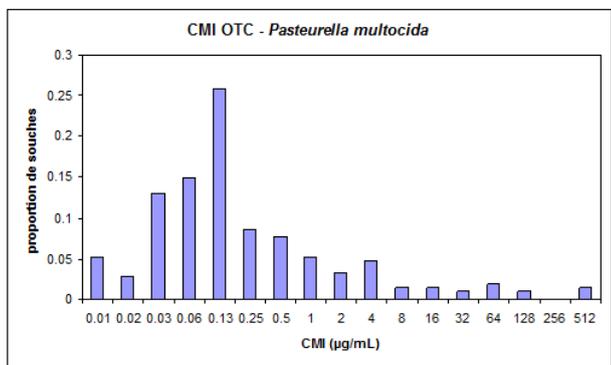


Figure 5 : Distribution des CMI de doxycycline pour *Pasteurella multocida* (données EUCAST, 338 observations)

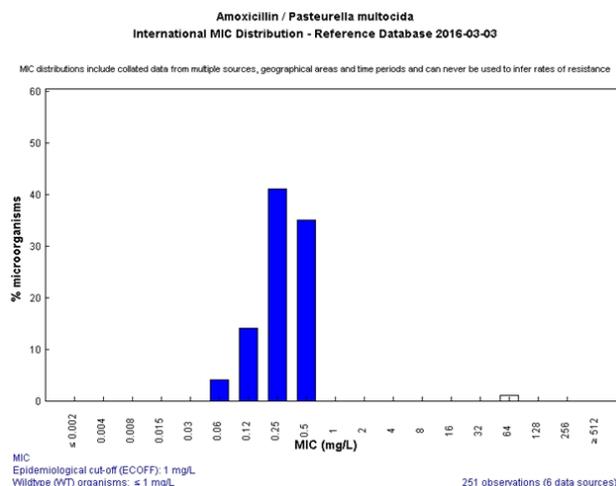


Figure 6 : Distribution des CMI d'amoxicilline pour *Pasteurella multocida* (données EUCAST, 251 observations)

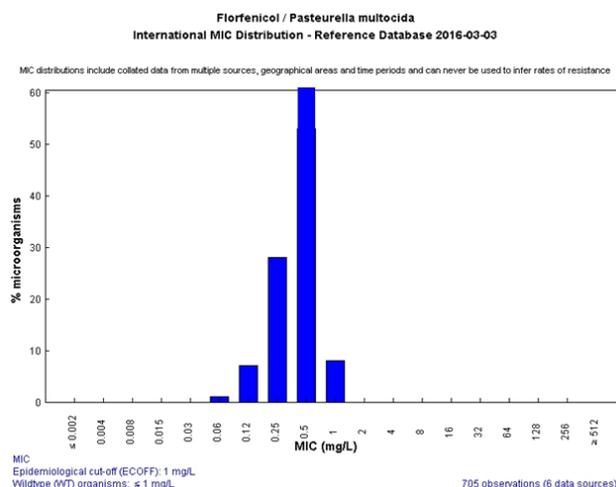


Figure 7 : Distribution des CMI de florfenicol pour *Pasteurella multocida* (données EUCAST, 705 observations)

5.1.2.3. Le volet pharmacocinétique (paramètres PK)

La recherche bibliographique sur les paramètres pharmacocinétiques des antibiotiques a permis d'estimer leur valeur moyenne, ainsi que leur dispersion (décrite par la variance) dans les populations animales considérées (porc et veau).

Afin de prendre en compte l'influence de la dispersion interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques, le calcul des doses a été réalisé selon les modalités suivantes :

1) En utilisant une valeur ponctuelle, correspondant à la valeur moyenne de chaque paramètre pharmacocinétique, conduisant au calcul d'une seule dose.

2) En utilisant une distribution pour chaque paramètre pharmacocinétique conduisant à une distribution de doses.

Les distributions des paramètres sont générées par simulation à partir des valeurs moyennes et des variances, en supposant une distribution log-normale des paramètres pharmacocinétiques clairance et biodisponibilité et une distribution uniforme de la fraction libre. Les valeurs des moyennes et variances utilisées proviendront :

2.1) soit des moyennes et variances obtenues directement à partir des données bibliographiques

2.2) soit d'une modélisation de pharmacocinétique de population appliquée aux profils de concentrations plasmatiques issus des données bibliographiques.

La méthode 2.2 (modélisation non-linéaire à effets mixtes) conduit théoriquement à une estimation plus exacte des variances par rapport à la méthode 2.1 (méthode « two-stages »). En revanche elle est plus complexe à mettre en œuvre, parce qu'elle requiert des bases de données suffisamment documentées, des compétences approfondies en modélisation et peut être beaucoup plus consommatrice en temps.

5.2. Application de la méthodologie à la révision des doses

Les doses d'antibiotiques calculées à partir de la méthodologie sont rapportées dans la section 5.2. Les doses obtenues en fonction des valeurs sélectionnées de l'indice AUC_{24h}/CMI , des CMI (valeurs ponctuelles ou distributions) et des paramètres PK (valeurs moyennes ou distributions) sont réparties dans les sous-sections 5.2.1, 5.2.2 et 5.2.3.

En complément du calcul de doses, la méthodologie a été utilisée pour calculer les CMI seuils (« cut-off » PK/PD) qui pourraient être atteintes avec les doses des AMM actuelles (voir l'équation 6). Les CMI seuils calculées sont rapportées dans la section 5.3. Les CMI obtenues en fonction des valeurs sélectionnées de l'indice AUC_{24h}/CMI et des paramètres PK (valeurs moyennes ou distributions) sont réparties dans les sous-sections 5.3.1 et 5.3.2.

Le tableau suivant synthétise les différentes combinaisons utilisées pour le calcul des doses ou des CMI seuils.

Tableau 10 : Présentation des différentes combinaisons utilisées pour le calcul des doses ou des CMI.

Section	AUC_{24h}/CMI	CMI	Paramètres PK	Dose
5.2.1. ^a	Valeur fixe	Valeur ponctuelle	Valeur ponctuelle (moyenne)	Calculée
5.2.2.1. ^a	Valeur fixe	Valeur ponctuelle	Distribution (données bibliographiques)	Calculée
5.2.2.2. ^b	Valeur fixe	Valeur ponctuelle	Distribution (analyse PK population)	Calculée
5.2.3.1. ^a	Valeur fixe	Distribution	Distribution (données bibliographiques)	Calculée
5.2.3.2. ^b	Valeur fixe	Distribution	Distribution (analyse PK population)	Calculée
5.3.1. ^a	Valeur fixe	Calculée	Valeur ponctuelle	AMM
5.3.2.1. ^a	Valeur fixe	Calculée	Distribution (données bibliographiques)	AMM
5.3.2.2. ^b	Valeur fixe	Calculée	Distribution (analyse PK population)	AMM

^a Il n'y a pas de données pour la tétracycline chez le veau

^b Seulement amoxicilline chez le porc

5.2.1. Calculs de doses avec CMI ponctuelles et valeurs moyennes des paramètres PK

Les doses sont calculées à partir de l'Equation 4 en utilisant les valeurs suivantes :

- pour la clairance et la biodisponibilité : les valeurs moyennes obtenues grâce à la revue bibliographique (Tableau 6 et Tableau 7),
- pour la fraction libre : 0.8 pour la tétracycline, l'oxytétracycline et le florfénicol, 0.1 pour la doxycycline et 0.7 pour l'amoxicilline (Bretzlaff *et al.*, 1987; Lobell *et al.*, 1994; Papich and Rivière, 2009; Villa *et al.*, 1994),
- pour les CMI : les Concentrations critiques du CA-SFM et les ECOFF vis-à-vis de *Pasteurella multocida* (Tableau 9),
- pour l'indice PK/PD : les valeurs seuils présentées dans le Tableau 8.

Les résultats sont présentés dans le

Tableau 12 (chez le veau) et le Tableau 13 (chez le porc).

Tableau 11 : Doses du RCP pour les 5 antibiotiques administrés par voie orale chez le veau et le porc

Dose (mg/kg)	Veau	Porc
<i>Tétracycline</i>	20	20
<i>Oxytétracycline</i>	20	20
<i>Doxycycline</i>	20	[10-20]
<i>Amoxicilline</i>	10	[10-20]
<i>Florfenicol</i>	20* (voie IM)	10

* il n'y a pas de voie orale de florfenicol autorisée chez le veau

Code couleur appliqué pour tous les tableaux de présentation des doses calculées ci-dessous :

- **Bleu** : la dose calculée est proche de la dose de l'AMM
(dans l'intervalle [-25% ; +25%],
- **Vert** : la dose calculée est inférieure à la dose de l'AMM,
- **Rouge** : la dose calculée est supérieure de la dose de l'AMM.

Tableau 12 : Doses calculées chez le veau avec les valeurs moyennes des paramètres PK

CONCENTRATION CRITIQUE			
Dose (mg/kg)	AUC_{24h}/CMI n°1 (Bactériostatique)*	AUC_{24h}/CMI n°2 (Bactériostatique / -2log)*	AUC_{24h}/CMI n°3 (-2log / -4log)*
<i>Tétracycline</i>	-	-	-
<i>Oxytétracycline</i>	16	33	68
<i>Doxycycline</i>	79	158	329
<i>Amoxicilline</i>	145	233	311
<i>Florfenicol</i>	4	9	13
ECOFF			
Dose (mg/kg)	AUC_{24h}/CMI n°1 (Bactériostatique)*	AUC_{24h}/CMI n°2 (Bactériostatique / -2log)*	AUC_{24h}/CMI n°3 (-2log / -4log)*
<i>Tétracycline</i>	-	-	-
<i>Oxytétracycline</i>	4	8	17
<i>Doxycycline</i>	20	39	82
<i>Amoxicilline</i>	36	58	78
<i>Florfenicol</i>	2	5	7

* voir tableau 8

Tableau 13 : Doses calculées chez le porc avec les valeurs moyennes des paramètres PK

CONCENTRATION CRITIQUE			
Dose (mg/kg)	AUC_{24h}/CMI n°1 (Bactériostatique)*	AUC_{24h}/CMI n°2 (Bactériostatique / -2log)*	AUC_{24h}/CMI n°3 (-2log / -4log)*
<i>Tétracycline</i>	77	155	322
<i>Oxytétracycline</i>	275	549	1144
<i>Doxycycline</i>	221	442	922
<i>Amoxicilline</i>	227	365	486
<i>Florfenicol</i>	6	13	19
ECOFF			
Dose (mg/kg)	AUC_{24h}/CMI n°1 (Bactériostatique)*	AUC_{24h}/CMI n°2 (Bactériostatique / -2log)*	AUC_{24h}/CMI n°3 (-2log / -4log)*
<i>Tétracycline</i>	39	77	161
<i>Oxytétracycline</i>	69	137	286
<i>Doxycycline</i>	55	111	230
<i>Amoxicilline</i>	57	91	122
<i>Florfenicol</i>	3	7	9

* voir tableau 8

Conclusions

Pour le florfenicol chez le veau et chez le porc, les doses calculées selon la méthodologie PK/PD sont du même ordre de grandeur que les doses de l'AMM.

La plupart des doses calculées selon la méthodologie PK/PD pour la tétracycline, l'oxytétracycline, la doxycycline et l'amoxicilline chez les deux espèces sont très supérieures aux doses de l'AMM quel que soit l'effet ciblé (bactériostatique ou bactéricide) et quelle que soit la CMI ciblée (CMI critique du CA-SFM ou ECOFF). Les rapports [Dose calculée / Dose AMM] se situent entre 2 et 60 selon les effets ciblés. Ils sont très différents selon que l'on considère la CMI critique du CA-SFM ou l'ECOFF, qui varient d'un facteur 2 ou 4 selon l'antibiotique.

Les doses des tétracyclines sont systématiquement plus élevées chez le porc du fait de biodisponibilités plus faibles que chez le veau (d'un facteur 2.5 pour la doxycycline et d'un facteur 10 pour l'oxytétracycline)

Pour l'oxytétracycline chez le veau, les doses calculées pour cibler des bactéries pathogènes ayant une CMI de 1 µg/mL (ECOFF) sont du même ordre de grandeur que la dose de l'AMM.

5.2.2. Prise en compte de la variabilité inter-individuelle des paramètres PK

5.2.2.1. Variabilité estimée à partir de la bibliographie

Les doses sont calculées à partir de l'Equation 4 en utilisant les valeurs suivantes :

- des distributions de valeurs de clairance et de biodisponibilité obtenues par simulations à partir d'une loi log-normale (Figure 8) et des valeurs moyennes et des écarts-types issus de la revue bibliographique (Tableau 6 et Tableau 7),
- des distributions de valeurs de fraction libre obtenues par simulation à partir d'une loi uniforme (Figure 8) dans l'intervalle 0.7-0.9 pour la tétracycline, l'oxytétracycline et le florfénicol, 0.05-0.2 pour la doxycycline, et 0.6-0.8 pour l'amoxicilline,
- pour les CMI : les Concentrations critiques du CA-SFM et les ECOFF vis-à-vis de *Pasteurella multocida* (Tableau 9),
- pour l'indice PK/PD : les valeurs seuils présentées dans le Tableau 8.

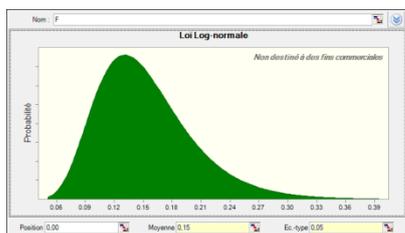
Les distributions de valeurs individuelles des paramètres pharmacocinétiques (clairance, biodisponibilité et fraction libre) ont été générées pour chaque antibiotique avec le logiciel Crystal Ball (Oracle Crystal Ball®, Version 11.1.2.4). A titre d'exemple, le

Tableau 14 présente les valeurs des paramètres pharmacocinétiques de la tétracycline chez le porc qui ont été utilisées pour générer ces distributions.

Au final, un échantillon de 5000 triplets de valeurs individuelles de (Cl, F, fu) a été généré par simulation. Cet échantillon simule 5000 « individus » caractérisés par leurs propres valeurs individuelles des paramètres (Cl, F, fu).

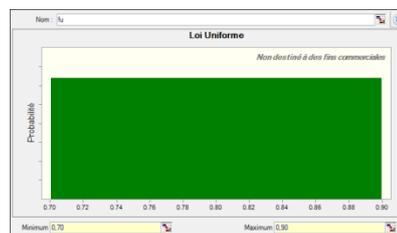
Tableau 14 : Valeurs moyennes, écarts-types et coefficient de variation (CV), ou moyenne, minimum et maximum) des paramètres pharmacocinétiques utilisées pour simuler des valeurs individuelles (exemple pour la tétracycline chez le porc)

ET			
	Moyenne	SD	CV(%)
C _i /F	33.87	11.92	35.20
C _i	3.29	0.38	11.60
F	15.33	5.09	33.21
Moyenne Min Max			
fu	0.8	0.7	0.9



Loi log-normale

Simulation valeurs individuelles de C_i et F



Loi uniforme

Simulation valeurs individuelles de fu

Figure 8 : Représentation graphique de la loi log-normale et de la loi uniforme

La Figure 9 présente l'exemple d'une distribution de 5000 doses individuelles calculées à partir de l'échantillon précédent.

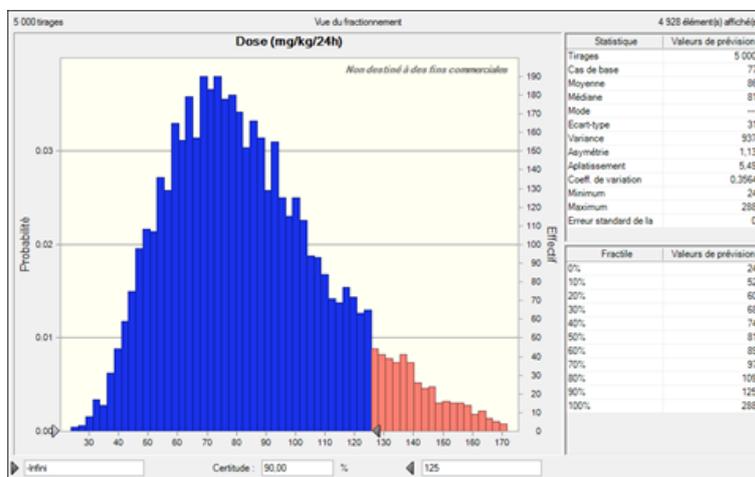


Figure 9 : Histogramme de répartition des doses individuelles de la tétracycline chez le porc correspondant à la valeur la moins contraignante de l'indice PK/PD (voir Tableau 8) et à la CMI critique du CA-SFM

A partir de l'échantillon des 5000 doses individuelles, la dose permettant d'atteindre la valeur seuil de l'indice PK/PD chez 90% des animaux a été sélectionnée. Dans la Figure 9, la dose efficace chez 90% des individus délimite la partie bleue de l'histogramme. Les doses correspondant aux différents antibiotiques testés et aux différents seuils d'efficacité sont rapportées chez le veau dans le Tableau 15 et chez le porc dans le tableau 16.

Tableau 15 : Doses calculées chez le veau avec les distributions des paramètres PK. Les valeurs reportées correspondent à la dose efficace chez 90% des veaux

CONCENTRATION CRITIQUE			
Dose (mg/kg)	AUC_{24h}/CMI n°1 (Bactériostatique)*	AUC_{24h}/CMI n°2 (Bactériostatique / -2log)*	AUC_{24h}/CMI n°3 (-2log / -4log)*
<i>Tétracycline</i>	-	-	-
<i>Oxytétracycline</i>	37	73	153
<i>Doxycycline</i>	131	262	545
<i>Amoxicilline</i>	198	319	425
<i>Florfenicol</i>	6	14	19
ECOFF			
Dose (mg/kg)	AUC_{24h}/CMI n°1 (Bactériostatique)*	AUC_{24h}/CMI n°2 (Bactériostatique / -2log)*	AUC_{24h}/CMI n°3 (-2log / -4log)*
<i>Tétracycline</i>	-	-	-
<i>Oxytétracycline</i>	9	18	38
<i>Doxycycline</i>	33	65	136
<i>Amoxicilline</i>	50	80	106
<i>Florfenicol</i>	3	7	10

* voir tableau 9

Tableau 16 : Doses calculées chez le porc avec les distributions des paramètres PK. Les valeurs reportées correspondent à la dose efficace chez 90% des porcs

CONCENTRATION CRITIQUE			
Dose (mg/kg)	AUC_{24h}/CMI n°1 (Bactériostatique)*	AUC_{24h}/CMI n°2 (Bactériostatique / -2log)*	AUC_{24h}/CMI n°3 (-2log / -4log)*
<i>Tétracycline</i>	125	251	523
<i>Oxytétracycline</i>	374	748	1558
<i>Doxycycline</i>	381	762	1588
<i>Amoxicilline</i>	465	747	996
<i>Florfenicol</i>	8	18	25
ECOFF			
Dose (mg/kg)	AUC_{24h}/CMI n°1 (Bactériostatique)*	AUC_{24h}/CMI n°2 (Bactériostatique / -2log)*	AUC_{24h}/CMI n°3 (-2log / -4log)*
<i>Tétracycline</i>	63	125	261
<i>Oxytétracycline</i>	93	187	389
<i>Doxycycline</i>	95	191	397
<i>Amoxicilline</i>	116	187	249
<i>Florfenicol</i>	4	9	12

* voir tableau 9

Conclusions

La prise en compte de la variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques a conduit à des doses calculées supérieures à celles obtenues avec les valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques (paragraphe précédent) et par conséquent supérieures aux doses AMM.

Les conclusions sont semblables aux précédentes, à savoir que les doses calculées à partir de la méthodologie PK/PD sont du même ordre de grandeur que les doses de l'AMM pour le florfenicol chez le veau et chez le porc, et pour l'oxytétracycline chez le veau quand on cible un effet bactériostatique sur des bactéries pathogènes ayant une CMI de 1 µg/mL (ECOFF).

5.2.2.2. Variabilité estimée à partir d'une analyse de population

Cette analyse a été réalisée uniquement pour l'amoxicilline chez le porc.

Le calcul des doses a été réalisé de manière identique au paragraphe précédent (5.2.2.1.).

Cependant, les données pharmacocinétiques ont été générées au moyen d'une analyse pharmacocinétique de population sur un échantillon de profils de concentrations individuelles au cours du temps.

Au total, nous disposons de 43 profils individuels de concentrations plasmatiques au cours du temps (soit 441 concentrations supérieures à la limite de quantification), obtenus après administration d'un bolus d'amoxicilline par voie orale chez le porc. Les doses administrées étant différentes, les concentrations plasmatiques ont été normalisées pour une dose de 20 mg/kg (en supposant la linéarité de la pharmacocinétique de l'amoxicilline chez le porc). Ces données ont été décrites par ailleurs (Rey *et al.*, 2014).

L'analyse a été réalisée au moyen du logiciel Phoenix® (Phoenix NLME, Version 6.3, Certara L. P. (Pharsight), St. Louis, MO). L'évolution temporelle des concentrations plasmatiques en amoxicilline a été décrite au moyen d'un modèle monocompartimental avec compartiment d'absorption. Le modèle de variance choisi pour les erreurs résiduelles est un modèle log-additif. La variabilité interindividuelle a été décrite en supposant une distribution log-normale des paramètres pharmacocinétiques. La clairance apparente (Cl/F) a été modélisée selon l'Equation 5 :

$$(Cl/F)_i = \theta_{Cl} \times \exp(\eta_{Cl,i}) \quad \text{Equation 4}$$

où $(Cl/F)_i$ est la clairance apparente du i^{th} animal, θ_{Cl} est la moyenne géométrique de population, et $\eta_{Cl,i}$ est une variable aléatoire suivant une distribution normale de moyenne 0 et de variance ω_{Cl}^2 .

La valeur moyenne et la dispersion interindividuelle de la clairance apparente (Cl/F) de l'amoxicilline administrée par voie orale chez le porc obtenue avec cette analyse de population sont présentées dans le Tableau 17 et comparées aux valeurs issues de la recherche bibliographique.

Tableau 17 : Valeurs moyennes et coefficients de variation (CV%) de la clairance apparente (Cl/F) de l'amoxicilline par voie orale chez le porc

<i>Amoxicilline</i>		Moyenne	CV(%)
Analyse bibliographique	Cl/F	34.04	33
Analyse de population	Cl/F	38.78	52

Les doses ont été calculées à partir de l'Equation 4 selon les mêmes modalités et avec les mêmes valeurs de paramètres que dans le paragraphe 5.2.2.1., à l'exception des valeurs de la clairance apparente (Cl/F) qui ont été obtenues par simulations à partir d'une loi log-normale et des valeurs de moyenne et de dispersion issues de l'analyse de population (Tableau 17).

A partir de l'échantillon des 5000 doses individuelles, la dose permettant d'atteindre la valeur seuil de l'indice PK/PD chez 90% des animaux a été sélectionnée. Les doses d'amoxicilline correspondant aux différents seuils d'efficacité sont rapportées dans le

Tableau 18.

Tableau 18 : Doses calculées chez le porc avec les distributions des paramètres PK obtenues après analyse de population. Les valeurs reportées correspondent à la dose efficace chez 90% des porcs

CONCENTRATION CRITIQUE			
Dose (mg/kg)	AUC_{24h}/CMI n°1 (Bactériostatique)*	AUC_{24h}/CMI n°2 (-2log)*	AUC_{24h}/CMI n°3 (-4log)*
<i>Amoxicilline</i>	422	678	904
ECOFF			
Dose (mg/kg)	AUC_{24h}/CMI n°1 (Bactériostatique)*	AUC_{24h}/CMI n°2 (-2log)*	AUC_{24h}/CMI n°3 (-4log)*
<i>Amoxicilline</i>	106	170	226

* voir tableau 8

Conclusions

Les calculs de doses réalisés avec la distribution des clairances apparentes (Cl/F) issue de l'analyse de population (Tableau 18) donnent des résultats très proches de ceux obtenus avec la méthodologie précédente (Tableau 16) : elles sont systématiquement inférieures, avec des écarts ne dépassant pas 10%.

5.2.3. Prise en compte des distributions de CMI et de la variabilité inter-individuelle des paramètres PK

5.2.3.1. Variabilité estimée à partir de la bibliographie

Les doses sont calculées à partir de l'Equation 4 en utilisant les valeurs suivantes :

- des distributions de valeurs de clairance et de biodisponibilité obtenues par simulations à partir d'une loi log-normale (Figure 8) et des valeurs moyennes et des écarts-types issus de la revue bibliographique (Tableau 6 et Tableau 7),
- des distributions de valeurs de fraction libre obtenues par simulation à partir d'une loi uniforme (Figure 8) dans l'intervalle 0.7-0.9 pour la tétracycline, l'oxytétracycline et le florfenicol, 0.05-0.2 pour la doxycycline, et 0.6-0.8 pour l'amoxicilline,
- des valeurs de CMI obtenues à partir d'un tirage aléatoire dans les distributions de CMI de souches de *Pasteurella multocida* de la collection de l'EUCAST (voir paragraphe 5.1.2.2.); les CMI supérieures à la Concentration critique du CA-SFM-Vet ont été exclues du tirage afin de ne pas calculer des doses sur des scénarios pour lesquels la souche bactérienne sortirait résistante avec un test de sensibilité et donc excluerait l'utilisation de l'antibiotique,
- pour l'indice PK/PD : les valeurs seuils présentées dans le Tableau 8.

Les distributions de valeurs individuelles des paramètres pharmacocinétiques (clairance, biodisponibilité et fraction libre) ont été générées pour chaque antibiotique avec le logiciel Crystal Ball (Oracle Crystal Ball®, Version 11.1.2.4).

Au final, un échantillon de 5000 triplets de valeurs individuelles de (Cl, F, fu) a été généré par simulation. Cet échantillon simule 5000 « individus » caractérisés par leurs propres valeurs individuelles des paramètres (Cl, F, fu).

A partir de l'échantillon précédent, 5000 doses individuelles ont été calculées et la dose permettant d'atteindre la valeur seuil de l'indice PK/PD chez 90% des animaux a été déterminée.

Les doses correspondant aux différents antibiotiques testés et aux différents seuils d'efficacité sont rapportées dans le Tableau 19 (chez le veau) et le Tableau 20 (chez le porc).

Tableau 19 : Doses calculées chez le veau prenant en compte les distributions des CMI et les distributions des paramètres PK. Les valeurs reportées correspondent à la dose efficace chez 90% des veaux

Dose (mg/kg)	AUC _{24h} /CMI n°1 (Bactériostatique)*	AUC _{24h} /CMI n°2 (Bactériostatique / -2log)*	AUC _{24h} /CMI n°3 (-2log / -4log)*
Tétracycline	-	-	-
Oxytétracycline	13	27	55
Doxycycline	13	26	54
Amoxicilline	22	36	48
Florfenicol	2	4	5

* voir tableau 8

Tableau 20 : Doses calculées chez le porc prenant en compte les distributions des CMI et les distributions des paramètres PK. Les valeurs reportées correspondent à la dose efficace chez 90% des porcs

Dose (mg/kg)	AUC _{24h} /CMI n°1 (Bactériostatique)*	AUC _{24h} /CMI n°2 (Bactériostatique / -2log)*	AUC _{24h} /CMI n°3 (-2log / -4log)*
Tétracycline	32	63	132
Oxytétracycline	168	337	701
Doxycycline	38	75	157
Amoxicilline	45	73	97
Florfenicol	2	5	7

* voir tableau 8

Conclusions

La prise en compte des distributions de CMI vis-à-vis de *Pasteurella multocida* a conduit à des doses calculées généralement inférieures à celles obtenues avec les CMI ponctuelles (Concentration critique ou ECOFF).

Les doses calculées sont du même ordre de grandeur que les doses de l'AMM chez le veau et chez le porc pour le florfenicol; et chez le veau seulement pour l'oxytétracycline et la doxycycline quand on cible un effet bactériostatique en présence de défenses immunitaires non altérées (cf. Tableau 8).

5.2.3.2. Variabilité estimée à partir d'une analyse de population

Cette analyse a été réalisée uniquement pour l'amoxicilline chez le porc.

Les doses sont calculées à partir de l'Equation 4 en utilisant les valeurs suivantes :

- des distributions de valeurs de clairance apparente (clairance/F) obtenues par simulations à partir d'une loi log-normale (Figure 8) et des données issues de l'analyse de population (Tableau 7),
- la fraction libre simulée à partir d'une distribution uniforme entre 0.6 et 0.8 pour l'amoxicilline,
- des valeurs de CMI obtenues à partir d'un tirage aléatoire dans les distributions de CMI de souches de *Pasteurella multocida* de la collection de l'EUCAST (voir paragraphe 5.1.2.2.); les CMI supérieures à la Concentration critique du CA-SFM-Vet ont été exclues du tirage pour la même raison que dans le paragraphe ci-dessus,
- pour l'indice PK/PD : les valeurs seuils présentées dans le Tableau 8.

A partir des 5000 doses individuelles calculées comme indiqué précédemment, la dose permettant d'atteindre la valeur seuil de l'indice PK/PD chez 90% des animaux a été déterminée.

Les doses d'amoxicilline chez le porc correspondant aux différents seuils d'efficacité sont rapportées dans le Tableau 21.

Tableau 21 : Doses calculées chez le porc prenant en compte la distribution des CMI et les distributions des paramètres PK obtenus après analyse de population. Les valeurs reportées correspondent à la dose efficace chez 90% des porcs

Dose (mg/kg)	AUC _{24h} /CMI n°1 (Bactériostatique)*	AUC _{24h} /CMI n°2 (-2log)*	AUC _{24h} /CMI n°3 (-4log)*
Amoxicilline	51	82	109

* voir tableau 8

Conclusions

Toutes choses étant égales par ailleurs (sur le volet pharmacocinétique), la prise en compte des distributions de CMI vis-à-vis de *Pasteurella multocida* a conduit à des doses calculées environ deux fois plus faibles que celles obtenues avec l'ECOFF (

Tableau 18).

Par ailleurs, les calculs de doses réalisés avec la distribution des clairances apparentes (Cl/F) issue de l'analyse de population donnent des résultats très proches de ceux obtenus avec la méthodologie précédente (Tableau 20) : elles sont systématiquement supérieures, avec des écarts de 11-12%.

5.3. Application de l'approche PK/PD à la détermination des CMI seuils (« cut-off » PK/PD) pour les doses issues des AMM actuelles

La sélection des Concentrations critiques qui délimitent les catégories S/I/R des tests de sensibilité aux antibiotiques (antibiogrammes) fait appel à la détermination de trois CMI seuils, appelées respectivement seuil (« cut-off ») épidémiologique, seuil (« cut-off ») clinique et seuil (« cut-off ») PK/PD. Le calcul de ce dernier fait appel aux principes de l'approche PK/PD utilisée pour la détermination d'une dose. La CMI seuil selon l'approche PK/PD (« cut-off » PK/PD) peut être obtenue à partir de l'équation suivante, directement dérivée de l'Equation 4 :

$$CMI_{PK/PD} = Dose_{journalière} \times \frac{\text{Biodisponibilité}}{\text{Clairance plasmatique}} \times \frac{f_u}{\left(\frac{AUC}{CMI}\right)_{\text{valeur critique}}} \quad \text{Équation 5}$$

En utilisant les mêmes données pharmacocinétiques que précédemment, nous avons calculé pour chaque antibiotique les « cut-off » PK/PD correspondant aux doses recommandées par l'AMM.

5.3.1. Calculs des « cut-off » PK/PD avec valeurs moyennes des paramètres PK

Les CMI ont été calculées à partir de l'Equation 6 en utilisant les valeurs suivantes :

- pour la clairance et la biodisponibilité : les valeurs moyennes obtenues grâce à la revue bibliographique (Tableau 6 et Tableau 7),
- pour la fraction libre, 0.8 pour la tétracycline, l'oxytétracycline et le florfenicol, 0.1 pour la doxycycline et 0.7 pour l'amoxicilline,
- la dose de référence présentée dans le Tableau 11,
- pour l'indice PK/PD : les valeurs seuils présentées dans le Tableau 8.

Les résultats sont présentés dans le Tableau 23 (chez le veau) et le Tableau 24 (chez le porc). Pour les deux tableaux, les CMI calculées sont en rouge si inférieures d'au moins une dilution au demi, en vert si supérieures d'au moins une dilution au demi, ou en bleu si comprises dans l'intervalle des deux dilutions immédiatement inférieures et supérieures, par rapport aux valeurs critiques (breakpoints) de la catégorisation *Sensible* issues du CA-SFM ou du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), ainsi que par rapport aux ECOFF fournis par l'EUCAST (Tableau 22).

Tableau 22 : Valeurs critiques de CMI de la catégorisation *Sensible* pour les antibiotiques testés vis-à-vis de *Pasteurella multocida* selon le CA-SFM ou le CLSI, et ECOFF de l'EUCAST

CMI (µg/mL)	Valeur critique CA-SFM	Valeur critique CLSI		ECOFF
		Veau	Porc	
Tétracycline	4	2	0.5	2
Oxytétracycline	4	2	0.5	1
Doxycycline	4	2	0.5	1

<i>Amoxicilline</i>	4	0.25	0.5	1
<i>Florfenicol</i>	2	2	4	1

Tableau 23 : « Cut-off » PK/PD obtenus chez le veau avec la dose de l'AMM

Comparaison avec Concentration critique du CA-SFM-Vet			
CMI (µg/mL)	AUC_{24h}/CMI n°1 (Bactériostatique)*	AUC_{24h}/CMI n°2 (Bactériostatique / -2log)*	AUC_{24h}/CMI n°3 (-2log / -4log)*
<i>Tétracycline</i>	-	-	-
<i>Oxytétracycline</i>	5	2	1
<i>Doxycycline</i>	1	0.5	0.2
<i>Amoxicilline</i>	0.3	0.2	0.1
<i>Florfenicol</i>	10	4	3
Comparaison avec Concentration critique du CLSI			
CMI (µg/mL)	AUC_{24h}/CMI n°1 (Bactériostatique)*	AUC_{24h}/CMI n°2 (Bactériostatique / -2log)*	AUC_{24h}/CMI n°3 (-2log / -4log)*
<i>Tétracycline</i>	-	-	-
<i>Oxytétracycline</i>	5	2	1
<i>Doxycycline</i>	1	0.5	0.2
<i>Amoxicilline</i>	0.3	0.2	0.1
<i>Florfenicol</i>	10	4	3
Comparaison avec ECOFF			
CMI (µg/mL)	AUC_{24h}/CMI n°1 (Bactériostatique)*	AUC_{24h}/CMI n°2 (Bactériostatique / -2log)*	AUC_{24h}/CMI n°3 (-2log / -4log)*
<i>Tétracycline</i>	-	-	-
<i>Oxytétracycline</i>	5	2	1
<i>Doxycycline</i>	1	0.5	0.2
<i>Amoxicilline</i>	0.3	0.2	0.1
<i>Florfenicol</i>	10	4	3

* voir tableau 8

Tableau 24 : « Cut-off » PK/PD obtenus chez le porc avec la dose de l'AMM

Comparaison avec Concentration critique du CA-SFM-Vet			
CMI (µg/mL)	AUC_{24h}/CMI n°1 (Bactériostatique)*	AUC_{24h}/CMI n°2 (Bactériostatique / -2log)*	AUC_{24h}/CMI n°3 (-2log / -4log)*
Tétracycline	1	0.5	0.2
Oxytétracycline	0.3	0.15	0.07
Doxycycline	0.18	0.09	0.04
Amoxicilline	0.4	0.22	0.16
Florfenicol	5	2.2	1.6
Comparaison avec Concentration critique du CLSI			
CMI (µg/mL)	AUC_{24h}/CMI n°1 (Bactériostatique)*	AUC_{24h}/CMI n°2 (Bactériostatique / -2log)*	AUC_{24h}/CMI n°3 (-2log / -4log)*
Tétracycline	1	0.5	0.2
Oxytétracycline	0.3	0.15	0.07
Doxycycline	0.18	0.09	0.04
Amoxicilline	0.4	0.22	0.16
Florfenicol	5	2.2	1.6
Comparaison avec ECOFF			
CMI (µg/mL)	AUC_{24h}/CMI n°1 (Bactériostatique)*	AUC_{24h}/CMI n°2 (Bactériostatique / -2log)*	AUC_{24h}/CMI n°3 (-2log / -4log)*
Tétracycline	1	0.5	0.2
Oxytétracycline	0.3	0.15	0.07
Doxycycline	0.18	0.09	0.04
Amoxicilline	0.4	0.22	0.16
Florfenicol	5	2.2	1.6

* voir tableau 8

Conclusions

Pour le florfenicol chez le veau et chez le porc, la plupart des « cut-off » PK/PD calculés sont du même ordre de grandeur ou supérieurs aux CMI critiques issues du CA-SFM-Vet ou du CLSI, ainsi qu'aux ECOFF.

Chez le veau, les « cut-off » PK/PD calculés pour l'amoxicilline sont très inférieurs à la CMI critique issue du CA-SFM-Vet. La situation est plus contrastée avec la Concentration critique du CLSI ou avec les autres antibiotiques.

Chez le porc, les « cut-off » PK/PD calculés pour la tétracycline, l'oxytétracycline, la doxycycline et l'amoxicilline sont très inférieurs aux CMI critiques issues du CA-SFM-Vet, ainsi qu'aux ECOFF. La situation est plus contrastée avec les CMI critiques du CLSI.

5.3.2. Prise en compte de la variabilité inter-individuelle des paramètres PK

5.3.2.1. Variabilité estimée à partir de la bibliographie

Les CMI ont été calculées à partir de l'Equation 6 en utilisant comme valeurs :

- des distributions de valeurs de clairance et de biodisponibilité obtenues par simulations à partir d'une loi log-normale (Figure 8) et des valeurs moyennes et des écarts-types issus de la revue bibliographique (Tableau 6 et Tableau 7),
- des distributions de valeurs de fraction libre obtenues par simulation à partir d'une loi uniforme (Figure 8) dans l'intervalle 0.7-0.9 pour la tétracycline, l'oxytétracycline et le florfenicol, 0.05-0.2 pour la doxycycline, et 0.6-0.8 pour l'amoxicilline,
- la dose AMM (Tableau 11)
- pour l'indice PK/PD : les valeurs seuils présentées dans le Tableau 8

Pour chaque condition (antibiotique, espèce), un échantillon de 5000 triplets (CI, F, fu) correspondant à 5000 « individus » a été créé, à partir duquel les CMI pour lesquelles la valeur seuil de l'indice PK/PD est atteinte ont été calculées. La Figure 10 présente l'échantillon des 5000 CMI obtenues pour la tétracycline chez le porc avec la valeur la plus faible de l'indice PK/PD (cas n°1).

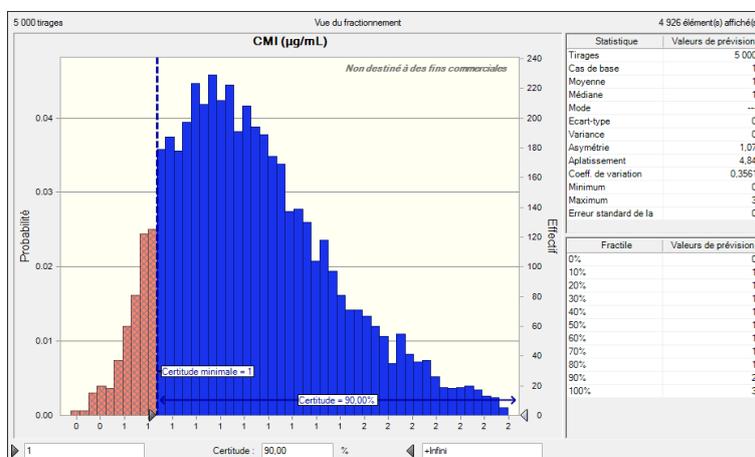


Figure 10 : Histogramme de répartition des CMI pour lesquelles la dose AMM de la tétracycline chez le porc permet d'atteindre la valeur la moins contraignante de l'indice PK/PD (voir tableau 8)

A partir de l'échantillon des 5000 CMI individuelles, la CMI (« cut-off » PK/PD) pour laquelle la dose de l'AMM permet d'atteindre la valeur seuil de l'indice PK/PD chez 90% des animaux a été sélectionnée. Les « cut-off » PK/PD correspondant aux différents antibiotiques testés et aux différents seuils d'efficacité sont rapportées dans le Tableau 25 (chez le veau) et le Tableau 26 (chez le porc).

Tableau 25 : « Cut-off » PK/PD obtenus chez le veau avec la dose AMM après intégration de la variabilité pharmacocinétique

Comparaison avec Concentration critique du CA-SFM-Vet			
CMI (µg/mL)	AUC _{24h} /CMI n°1 (Bactériostatique)*	AUC _{24h} /CMI n°2 (Bactériostatique / -2log)*	AUC _{24h} /CMI n°3 (-2log / -4log)*
Tétracycline	-	-	-
Oxytétracycline	2	1	1
Doxycycline	1	0.3	0.1
Amoxicilline	0.2	0.1	0.1
Florfenicol	7	3	2
Comparaison avec Concentration critique du CLSI			
CMI (µg/mL)	AUC _{24h} /CMI n°1 (Bactériostatique)*	AUC _{24h} /CMI n°2 (Bactériostatique / -2log)*	AUC _{24h} /CMI n°3 (-2log / -4log)*
Tétracycline	-	-	-
Oxytétracycline	2	1	1
Doxycycline	1	0.3	0.1
Amoxicilline	0.2	0.1	0.1
Florfenicol	7	3	2
Comparaison avec ECOFF			
CMI (µg/mL)	AUC _{24h} /CMI n°1 (Bactériostatique)*	AUC _{24h} /CMI n°2 (Bactériostatique / -2log)*	AUC _{24h} /CMI n°3 (-2log / -4log)*
Tétracycline	-	-	-
Oxytétracycline	2	1	1
Doxycycline	1	0.3	0.1
Amoxicilline	0.2	0.1	0.1
Florfenicol	7	3	2

* voir tableau 8

Tableau 26 : « Cut-off » PK/PD obtenus chez le porc avec la dose AMM après intégration de la variabilité pharmacocinétique

Comparaison avec Concentration critique du CA-SFM-Vet			
CMI (µg/mL)	AUC_{24h}/CMI n°1 (Bactériostatique)*	AUC_{24h}/CMI n°2 (Bactériostatique / -2log)*	AUC_{24h}/CMI n°3 (-2log / -4log)*
<i>Tétracycline</i>	1	0.3	0.2
<i>Oxytétracycline</i>	0.2	0.1	0.05
<i>Doxycycline</i>	0.1	0.05	0.03
<i>Amoxicilline</i>	0.2	0.1	0.08
<i>Florfenicol</i>	4	1.7	1.2
Comparaison avec Concentration critique du CLSI			
CMI (µg/mL)	AUC_{24h}/CMI n°1 (Bactériostatique)*	AUC_{24h}/CMI n°2 (Bactériostatique / -2log)*	AUC_{24h}/CMI n°3 (-2log / -4log)*
<i>Tétracycline</i>	1	0.3	0.2
<i>Oxytétracycline</i>	0.2	0.1	0.05
<i>Doxycycline</i>	0.1	0.05	0.03
<i>Amoxicilline</i>	0.2	0.1	0.08
<i>Florfenicol</i>	4	1.7	1.2
Comparaison avec ECOFF			
CMI (µg/mL)	AUC_{24h}/CMI n°1 (Bactériostatique)*	AUC_{24h}/CMI n°2 (Bactériostatique / -2log)*	AUC_{24h}/CMI n°3 (-2log / -4log)*
<i>Tétracycline</i>	1	0.3	0.2
<i>Oxytétracycline</i>	0.2	0.1	0.05
<i>Doxycycline</i>	0.1	0.05	0.03
<i>Amoxicilline</i>	0.2	0.1	0.08
<i>Florfenicol</i>	4	1.7	1.2

* voir tableau 8

Conclusions

La prise en compte de la variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques a conduit à des « cut-off » PK/PD inférieurs à ceux obtenus avec des valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques. Ce résultat était attendu puisqu'au sein de la distribution des individus simulée, certains se retrouvent avec une clairance plus élevée et/ou une biodisponibilité plus faible que les moyennes de population, ce qui conduit à des concentrations en antibiotique plus faibles que la moyenne pour une même dose. La conséquence de ces concentrations diminuées est que la valeur seuil de l'indice PK/PD ne pourra être atteinte qu'avec une CMI plus basse.

5.3.2.2. Variabilité estimée à partir d'une analyse de population

Cette analyse a été réalisée uniquement pour l'amoxicilline chez le porc.

Les CMI ont été calculées à partir de l'Equation 6 en utilisant comme valeurs :

- la clairance/F simulée à partir de l'analyse de population (Tableau 17),
- la fraction libre simulée à partir d'une distribution uniforme entre 0.6 et 0.8 pour l'amoxicilline,
- la dose AMM pour l'amoxicilline chez le porc (Tableau 11),
- pour l'indice PK/PD : les valeurs seuils présentées dans le Tableau 8,

Les « cut-off » PK/PD correspondant à la dose AMM de l'amoxicilline chez le porc et aux différents seuils d'efficacité sont rapportées dans le Tableau 27.

Tableau 27 : « Cut-off » PK/PD obtenus chez le porc avec la dose AMM d'amoxicilline après intégration de la variabilité pharmacocinétique via une analyse de population

Comparaison avec Concentration critique du CA-SFM-Vet, du CLSI ou ECOFF			
CMI (µg/mL)	AUC_{24h}/CMI n°1 (Bactériostatique)*	AUC_{24h}/CMI n°2 (Bactériostatique / -2log)*	AUC_{24h}/CMI n°3 (-2log / -4log)*
<i>Amoxicilline</i>	0.2	0.1	0.1

* voir tableau 8

Conclusions

Lorsque le paramètre pharmacocinétique clairance/F est simulé à partir de l'analyse de population, les « cut-off » PK/PD calculés sont identiques à ceux obtenus lorsque les paramètres pharmacocinétiques clairance et biodisponibilité sont simulés à partir de l'analyse bibliographique.

Les « cut-off » PK/PD calculés pour l'amoxicilline chez le porc sont très inférieurs aux concentrations critiques du CA-SFM-Vet et du CLSI, ou aux ECOFF quel que soit l'effet recherché (bactériostatique ou réduction de l'inoculum de 2log ou 4log).

5.4. Discussion sur les éléments de la méthodologie

La discussion suivante porte sur les différents éléments de la méthodologie PK/PD.

L'indice PK/PD

La valeur de l'indice PK/PD associée à une probabilité élevée de guérison joue un rôle primordial dans la détermination de la dose, dont la valeur sera proportionnelle à celle de l'indice dans le cas du rapport AUC_{24h}/CMI. La relation entre l'efficacité de l'antibiotique et l'indice PK/PD est très fortement impactée par le contexte clinique, la localisation de l'infection, les capacités des défenses immunitaires.

A partir de la littérature, nous disposons de différentes valeurs seuil de l'indice PK/PD AUC_{24h}/CMI, selon l'objectif assigné à l'activité antibactérienne (bactériostase, bactéricidie), le cadre expérimental (*in vitro* ou *in vivo*) et le statut des défenses immunitaires pour les modèles *in vivo* (avec un contraste entre défenses immunitaires préservées *versus* neutropénie expérimentale).

Pour tenter de faire un lien avec les contextes cliniques rencontrés sur le terrain, et en gardant à l'esprit que les modèles expérimentaux ne peuvent pas reproduire la diversité des affections spontanées, nous pouvons établir les associations suivantes :

- les doses établies avec les objectifs les plus contraignants pour l'indice PK/PD (bactéricidie avec réduction de 4log de l'inoculum bactérien) correspondraient au traitement des infections bactériennes avec des signes cliniques avérés, voire sévères,
- les doses établies avec les objectifs les moins contraignants pour l'indice PK/PD (bactériostase avec maintien des défenses immunitaires) pourraient correspondre aux traitements précoces d'infections bactériennes d'évolution récente, par exemple dans le cadre d'interventions de type métophyllactique.

Compte-tenu du rôle pivot de l'indice PK/PD dans la relation entre la dose et l'efficacité, la réalisation d'essais cliniques de terrain combinés avec des études de pharmacocinétique, capables de décrire cette relation, est indispensable pour la détermination de doses réalistes au moyen de l'approche PK/PD.

La variabilité d'origine pharmacocinétique et pharmacodynamique

L'intérêt majeur de l'approche PK/PD est de permettre la prise en compte simultanée dans la détermination des doses, de la variabilité de sensibilité des souches d'agents pathogènes et de la variabilité inter-animale de la pharmacocinétique des antibiotiques.

Avant cela, nous avons réalisé une étape de calcul intermédiaire consistant à fixer la valeur de CMI, afin de décrire de manière univoque l'impact de la variabilité d'origine pharmacocinétique sur le calcul de dose.

La variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques

La prise en compte de la variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques au sein des populations animales confère à la dose calculée le statut de variable aléatoire. A partir de là, il est possible d'associer à chaque dose le pourcentage d'individus de la population qui seront traités « correctement » par cette dose. Nous avons fait le choix de retenir un objectif de « couverture » de 90% de la population (soit la Dose90%). en effet, le seuil de 90% est classiquement utilisé dans la littérature lors d'études de ce type.

Ainsi, chaque Dose90% établie dans cette étude peut être interprétée comme garantissant soit une probabilité de succès de 90% pour un traitement individuel, soit le succès thérapeutique chez 90% des individus pour un traitement collectif, en faisant l'hypothèse que tous les individus du lot traité ingéreront la même dose.

La sélection d'une Dose90% conduit mécaniquement à des doses supérieures à celles calculées à partir des valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques, ces dernières correspondant à des Dose50%, qui ne traitent correctement « qu'environ » 50% des individus de la population.

L'intégration de la variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques dans le calcul des doses a été réalisée en générant des distributions de ces paramètres par simulations à partir des valeurs moyennes et des variances, en supposant une distribution log-normale des paramètres.

Nous avons comparé deux méthodes de détermination des moyennes et variances ; la méthode 1 consistant à les calculer à partir des moyennes et variances issues des études disponibles dans la bibliographie ; la méthode 2 consistant à réaliser une modélisation non-linéaire à effets mixtes (dite pharmacocinétique de population) des profils de concentrations plasmatiques disponibles dans la bibliographie. La méthode 2 conduit théoriquement à une estimation plus exacte des variances, par rapport à la méthode 1 (méthode « two-stages »). En revanche elle est plus complexe à mettre en œuvre, parce qu'elle requiert des bases de données suffisamment documentées, des compétences approfondies en modélisation et peut être beaucoup plus consommatrice en temps. Au final, les doses obtenues avec ces deux méthodes se sont révélées très proches, avec des écarts inférieurs à 12%.

L'intérêt d'une analyse de pharmacocinétique de population peut donc être questionné, notamment dans le cas de molécules anciennes pour lesquelles les bases de données disponibles sont peu documentées en données brutes (profils individuels de concentrations au cours du temps). Cela ne remet pas en cause l'intérêt de la pharmacocinétique de population dans le développement de nouvelles molécules, y compris de nouveaux antibiotiques.

La variabilité de la sensibilité des souches bactériennes aux antibiotiques

Le calcul de dose selon l'approche PK/PD prend en compte la sensibilité bactérienne aux antibiotiques *via* le paramètre CMI.

Comme indiqué précédemment, nous avons déterminé les doses en utilisant dans un premier temps une valeur ponctuelle de CMI, afin d'étudier la seule influence de la variabilité pharmacocinétique dans le calcul de dose.

Les valeurs de CMI ponctuelle utilisées sont :

- la Concentration critique (« breakpoint ») fournie par le comité vétérinaire du CA-SFM-Vet, qui délimite la catégorisation *Sensible* pour les tests de sensibilité aux antibiotiques (antibiogrammes),
- le seuil (« cut-off ») épidémiologique, ou ECOFF, fourni par l'EUCAST.
- Pour les antibiotiques testés et la bactérie considérée (*Pasteurella multocida*), les concentrations critiques du CA-SFM-Vet sont systématiquement supérieures aux ECOFF issus des distributions de CMI de l'EUCAST. Il en résulte que compte-tenu de la relation de proportionnalité entre la dose et la CMI (Equation 4), les doses d'antibiotiques sont systématiquement plus élevées pour les concentrations critiques du CA-SFM-Vet que pour les ECOFF.

Nous avons ensuite calculé les doses en intégrant l'ensemble des distributions des CMI des souches de *Pasteurella multocida*. Dans ce cas, la distribution des doses individuelles obtenues prend en compte la probabilité que la souche pathogène ait une CMI (parfois très) inférieure à la CMI ponctuelle choisie. Il en résulte que les Dose90% calculées pour tous les antibiotiques (à l'exception de l'oxytétracycline) sont toujours inférieures à celles obtenues avec les CMI ponctuelles choisies. En d'autres termes, la dose calculée pour couvrir 90% des situations possibles (Dose90%) est inférieure à celle, plus prudente obtenue en considérant que 100% des souches ont une CMI égale à la CMI ponctuelle choisie.

Pour conclure, la méthode de choix pour le calcul des doses intègre à la fois la variabilité d'origine pharmacocinétique et la distribution des CMI des agents pathogènes.

La détermination de CMI critiques à partir des doses actuelles recommandées par les AMM

La même méthodologie PK/PD peut être utilisée pour aborder la question des posologies des antibiotiques sur le versant des indications.

La méthode consiste à déterminer pour les doses actuelles de nouvelles concentrations critiques pour la catégorisation *Sensible* des souches bactériennes lors de tests de sensibilité antibiogrammes avec pour objectif une probabilité de succès thérapeutique supérieure à 80-90%.

Les méthodes de calcul de doses ou de calcul de CMI, qui utilisent les mêmes bases théoriques et les mêmes données expérimentales (approche PK/PD, paramètres pharmacocinétiques et indices PK/PD) donneront toujours des résultats concordants. Par exemple, si la première méthode conduit à préconiser une augmentation de dose pour conserver les mêmes indications, la deuxième méthode conduira à recommander un abaissement des CMI critiques pour des doses inchangées. La comparaison des deux approches n'entre pas dans le cadre de la saisine et ne sera pas développée dans le rapport.

6. Limites de la méthode proposée

6.1. Limites à l'utilisation de la CMI comme indicateur PD

Parmi les limites de l'approche PK/PD, certaines sont inhérentes à l'utilisation des CMI comme indicatrices de l'activité des antibiotiques.

Tout d'abord, la CMI est déterminée *in vitro* dans un milieu standardisé qui n'est pas toujours représentatif de l'environnement de la bactérie *in situ*.

Dans un certain nombre de situations les CMI ne sont pas prédictives de l'activité antibactérienne, par exemple pour les agents pathogènes intracellulaires ou dans un environnement de biofilm (Ferran et al, *Frontiers in Microbiology*, 2016).

De plus la CMI ne prend pas en compte d'autres modes d'action de certains antibiotiques, que sont les activités anti inflammatoire et immuno modulatrice (Fischer *et al.*, 2011).

6.2. Durée du traitement

Une des limites de la méthodologie PK/PD appliquée à la révision des posologies des antibiotiques anciens est qu'elle permet de déterminer une dose mais ne donne pas d'information sur la durée de traitement.

En médecine vétérinaire, comme en médecine humaine, les durées de traitement ne reposent pas sur un rationnel scientifique solide. La plupart des recommandations mentionnent les durées sous forme d'intervalles étendus pouvant aller du simple au double, par exemple de 3 à 6 semaines pour les pyélonéphrites aiguës chez le chien (GRAM 2010) ou de 3 à 5 jours pour les infections respiratoires chez les bovins (Marbocyl 10 %, doxyval 20%,...)(ANMV). Elles peuvent également mentionner des durées maximales de traitement (exemple : spécialités colistine en voie orale).

En médecine vétérinaire, il n'existe pas à notre connaissance de données publiées d'étude clinique randomisée en double insu comparant 2 durées de traitement avec le même antibiotique. En l'absence de données fiables et dans la crainte d'échec thérapeutique, les durées de traitement préconisées sont probablement plus longues que nécessaire. En effet, de nombreuses études ont montré chez l'Homme, que les durées de traitements plus courtes que celles qui sont traditionnellement utilisées étaient possibles sans compromettre l'efficacité, et ceci pour différentes catégories d'infections telles que les infections urinaires, pulmonaires, ostéo-articulaires ou intra-abdominales (Dinh, Bouchand *et al.* 2016; Rice 2008). La mise en place d'essais cliniques évaluant l'efficacité des traitements plus courts en médecine vétérinaire devrait être un objectif. Il est à signaler que si de tels essais sont réalisés sur le terrain, ils devront probablement inclure des effectifs d'animaux relativement élevés afin de contrôler les nombreuses sources de biais. En l'absence d'essais comparatifs, il est aussi possible d'inciter directement le clinicien à raccourcir les durées de traitement grâce au suivi clinique des animaux traités. Parmi les options envisageables, l'arrêt du traitement pourrait être décidé sur la base de la disparition des symptômes (el Moussaoui, de Borgie *et al.* 2006) ou sur le dosage d'un marqueur sérique tel que la procalcitonine ou la protéine C réactive utilisées en médecine humaine (Bouadma, Luyt *et al.* 2010; Schuetz, Christ-Crain *et al.* 2009). La réalisation de travaux scientifiques établissant la valeur d'une probabilité élevée de succès thérapeutique de tels marqueurs est un préalable indispensable à l'établissement de ce type de recommandations. Pour cela, il faudra réussir à

vaincre la peur d'échec thérapeutique chez les prescripteurs et les détenteurs d'animaux. A titre d'exemple, en médecine humaine, il semble que les traitements plus « courts » aient été rapidement appliqués aux infections ORL et aux infections urinaires basses, essentiellement à cause de l'absence de gravité de ces affections.

Limiter les durées de traitement antibiotique au minimum nécessaire peut contribuer à réduire les coûts et les effets indésirables, mais l'intérêt principal est de réduire la durée de l'exposition des microbiotes commensaux aux antibiotiques, ce qui est un élément essentiel dans la prévention de l'émergence, l'amplification et la circulation des résistances bactériennes. En médecine humaine, la Haute Autorité de santé (HAS) a émis des recommandations de bon usage des antibiotiques en avril 2008 spécifiant qu'une antibiothérapie prolongée exposait à un bénéfice/risque défavorable avec des résistances bactériennes augmentées et une toxicité accrue (HAS 2008).

In vitro, il a été montré qu'une durée d'exposition plus longue à une fluoroquinolone facilitait l'émergence de mutants résistants et qu'il fallait en conséquence augmenter les concentrations pour éradiquer ces mutants (Tam, Louie *et al.* 2007). Un certain nombre d'études ont évalué l'impact de la durée d'un traitement antibiotique sur l'amplification des résistances au sein des flores commensales. Par exemple, il a été montré chez des enfants traités par des bêta-lactamines que le risque d'isolement de *Streptococcus pneumoniae* résistants dans la flore rhino-pharyngée était significativement augmenté pour des durées de traitement supérieures à 5 jours (Guillemot, Carbon *et al.* 1998). La même constatation a été faite lors de la comparaison de deux traitements avec de l'amoxicilline chez l'enfant : le risque d'isolement de *Streptococcus pneumoniae* résistants était plus important avec 40 mg/kg pendant 10 jours qu'avec 90 mg/kg pendant 5 jours (Schrag, Peña *et al.* 2001). Dans cette dernière étude, une durée de traitement plus courte a été associée à une dose augmentée (autrement dit l'exposition à l'antibiotique est plus intense mais plus brève). Cette stratégie a été proposée dans d'autres études menées chez l'Homme (Dunbar, Wunderink *et al.* 2003) et elle pourrait également contribuer à l'amélioration du rapport bénéfice sur risque de l'usage des antibiotiques chez les animaux.

Conclusions :

L'approche PK/PD n'apporte aucune précision sur la durée du traitement. Une augmentation modérée de la dose journalière pourrait, en revanche, être compensée au moins partiellement par une diminution de la durée du traitement.

Si l'efficacité clinique devra être vérifiée (cf. 6.3), une telle approche permettrait de limiter la nécessité d'autres études (écotoxicité, délai d'attente,...).

6.3. Nécessité de confirmation par le terrain

Comme conclu précédemment dans la rubrique « 2-1 Histoire des posologies », les exigences concernant les essais précliniques et cliniques à réaliser pour démontrer l'efficacité de nouveaux antibiotiques, aux doses et rythmes d'administration proposées par le demandeur d'AMM, ont fortement augmenté entre 1991 et 2016, à la fois pour tenir compte des avancées scientifiques, et de manière à augmenter le niveau de preuves pour valider l'usage du produit dans les indications revendiquées. Ces exigences ont conduit à une restriction évidente des indications (masse de données à fournir, et donc nombre d'études à produire important), comparativement aux produits dits « anciens ».

Cependant, il semble difficile de concevoir que, pour des produits actuellement largement utilisés sur le terrain (dits « anciens ») ayant fait leur preuve du bénéfice clinique, des nouvelles études d'efficacité soient exigées réglementairement et selon les exigences actuelles. Les études

cliniques de terrain telles que prévues dans la ligne directrice sur les antibiotiques sont lourdes à mettre en place, tant au niveau de la sélection des candidats, qu'au niveau du suivi. Pour pouvoir conclure dans ce type d'études, les études doivent être multicentriques, randomisées, en aveugle, contrôlées et conduites avec un nombre suffisant d'animaux. Pour certaines indications, l'obtention de données cliniques de terrain suffisantes peut être difficile (diagnostic complexe, infections rares).

Cependant dans certains cas il sera peut être nécessaire d'avoir recours aux utilisateurs, recours dont les contours restent à définir.

6.4. Modalités d'administration

La méthode proposée jusqu'ici considère la prise du médicament comme « parfaite ». Pour les voies injectables, cela ne pose guère de problème, sous réserve du respect de bonnes mesures d'hygiène et de l'utilisation de seringues et d'aiguilles adaptées à la posologie.

En revanche, les études de biodisponibilité par voie orale sont toutes basées sur un drogage forcé des animaux. Si les animaux de compagnie reçoivent leur antibiotique par drogage, les traitements oraux des animaux de rente sont le plus souvent collectifs et basés sur une prise « volontaire » des animaux, soit par un support solide *via* l'aliment médicamenteux, soit par un support liquide *via* l'eau de boisson.

Cela induit une nouvelle variabilité individuelle dont la méthode présentée ici ne peut tenir compte.

6.4.1. Administration *via* un aliment :

En France, l'aliment médicamenteux est fabriqué par une usine agréée, capable d'apporter des garanties sur le dosage en principe actif, ainsi que sur l'homogénéité du mélange prémélange/aliment.

La principale limite est donc la prise alimentaire de chaque animal au sein du lot. Lors d'alimentation *ad libitum*, la quantité d'aliment consommée est plus variable que la quantité d'eau bue. Cela conduit à une plus grande variabilité des concentrations sériques suite à administration d'un même antibiotique (Soraci et al, 2014).

La révision à la hausse de la posologie pourrait conduire à une baisse de l'appétence de l'aliment médicamenteux fabriqué et donc à une diminution de la dose ingérée. Au vu du taux d'incorporation habituel des prémélanges médicamenteux (autour de 5g/kg) et de leurs supports (céréales, carbonate de calcium), un tel impact est fortement improbable.

6.4.2. Administration *via* l'eau de boisson :

L'eau de boisson devient le principal vecteur de l'administration des antibiotiques sous forme de poudres et solutions orales: 51 % en 2013 en porcine (contre 21,9% des traitements en 1999) et jusqu'à 90% en élevage aviaire (ANMV, 2014).

Comparativement à l'aliment, l'administration *via* l'eau de boisson présente plusieurs intérêts qui sont en cohérence avec les objectifs du Plan Ecoantibio2017 :

- Les durées de traitement sont la plupart du temps plus courtes que *via* l'aliment. L'exposition des flores commensales est ainsi moins importante.

- Il est plus facile de cibler un lot plus restreint d'animaux (1 salle uniquement, plutôt que la bande entière) donc de réduire l'exposition globale.
- Le traitement peut être démarré plus rapidement : l'inoculum bactérien sera plus faible, la posologie et la durée pourraient alors être adaptées.

Dans les cas de l'eau, les limites et incertitudes sont plutôt liées au respect de la posologie finalement administrée aux animaux : précision du dosage, qualité de l'eau médicamenteuse et homogénéité.

Les nouveaux dossiers d'AMM doivent fournir des données sur la solubilité maximale en cas d'utilisation de pompe doseuse (solution mère jusqu'à 20 fois plus concentrée) dans deux types d'eau, présentant des pH et des duretés différentes, et à deux températures différentes (4°C et 20°C) :

- Eau douce/ pH faible : pH de 5,0 à 7,0 et 60 mg/L ou moins de carbonate de calcium (0 – 6°F)
- Eau dure/pH fort : pH de 8,0 à 9,0 et 180 à 350 mg/L de carbonate de calcium (18 à 35°F).

La stabilité de l'eau médicamenteuse, quant à elle, doit être étudiée à la plus faible concentration nominale sur des lots d'âge différent dans les deux qualités d'eaux et aux deux températures. L'impact de l'exposition à la lumière doit enfin être étudié mais en tout état de cause, quels que soient les résultats, la péremption acceptée dans l'eau de boisson ne pourra excéder 24 heures.

Ces nouveaux éléments sont importants mais ne reflètent pas, pour autant, la grande variabilité rencontrée sur le terrain. Beaucoup de données font défaut : impact de la qualité physico-chimique et bactériologique de l'eau, interaction avec les différents biocides utilisés en élevage, efficacité en présence de biofilms...

Il existe également de nombreuses questions sur le matériel utilisé : plusieurs études (Hémonic et al, 2010) ont montré les écarts qui peuvent exister entre les différentes pompes quant à la précision du dosage. Ces écarts sont accentués lorsque les débits sont faibles (jeunes animaux et faible effectif traité). Ces matériels doivent être régulièrement entretenus et contrôlés pour assurer la distribution de la bonne posologie.

Conclusions :

Les limites et questions sur l'administration *via* l'eau de boisson sont un enjeu majeur pour les filières concernées. Elles font actuellement l'objet de nombreuses réflexions et études qui vont bien au-delà du contexte de la méthode proposée ici.

Dans notre cas, le minimum serait de réaliser, ou de revoir si elles existent, les études sur la solubilité et la stabilité en solution mère en respectant la nouvelle posologie retenue.

7. Conséquences sur la santé animale et la santé publique

7.1. Tolérance animale

L'application de la méthodologie présentée peut conduire à une augmentation des posologies. Dès lors, la question de l'innocuité chez les animaux traités se pose.

D'après les informations présentes dans les RCP, il est à noter que pour trois antibiotiques sur les quatre ciblés, des effets indésirables sont rapportés en cas de surdosage. Par exemple :

- l'oxytétracycline peut entraîner des retards de croissance incluant des retards dans la consolidation osseuse chez le porc et chez le veau;

- des effets cardiotoxiques sont rapportés avec la doxycycline chez le veau;
- le florfenicol peut entraîner une diminution du gain de poids chez le porc.

L'innocuité de l'amoxicilline est confirmée par l'absence d'effets indésirables à cinq fois la dose thérapeutiques actuelle, ce qui constitue une marge de sécurité d'emploi acceptable pour cet antibiotique.

La révision des posologies pourra donc impacter directement l'acceptabilité des médicaments concernés d'un point de vue tolérance. Dans la démarche de révision d'AMM actuelle, la tolérance serait donc à réévaluer selon la méthodologie décrite dans la ligne directrice VICH 43 (« Target animal safety for veterinary pharmaceutical products »).

Les dossiers d'AMM les plus récents évaluent cette tolérance dans des études de tolérance menées sur animaux sains. Généralement, la tolérance est testée pour des groupes d'animaux recevant 3 et 5 fois la dose maximale retenue pour l'AMM. Lorsqu'ils existent, les résultats de ces études permettent une première approche de la tolérance espérée à la nouvelle posologie retenue, sous réserve que l'augmentation de dose reste inférieure aux essais déjà réalisés.

Pour les AMM les plus anciennes, ces études peuvent ne pas exister. Comme le prévoit la ligne directrice VICH 43, la revue bibliographique peut apporter quelques éclaircissements, ainsi que l'analyse des cas de pharmacovigilance. Les signes cliniques déclarés, la gravité de ceux-ci et leur fréquence d'apparition pourraient contribuer à l'analyse de la tolérance « attendue » de la nouvelle posologie retenue. A ce jour, la faible volumétrie des cas de pharmacovigilance enregistrés sur ces antibiotiques dans les espèces étudiées ne permettrait pas d'exploiter ces données.

Pour un produit injectable, une attention particulière devra être portée sur de possibles réactions au site d'injection.

Conclusions :

Si la révision de la posologie implique une augmentation de la dose, la ré-évaluation de la tolérance sera indispensable.

Elle pourrait se faire, par exemple :

soit à partir de données disponibles si elles existent,

le cas échéant selon la ligne directrice VICH43, notamment par la réalisation d'études,

et dans tous les cas avec le renforcement du suivi des animaux traités par les nouvelles posologies définies.

Les trois options présentées s'expliquent par le fait que certains dossiers contiennent des études de toxicologie avec des doses très supérieures à la dose de l'AMM, fournissant déjà des données sur la marge thérapeutique disponible, ainsi que des données de pharmacovigilance, à la différence d'autres dossiers où les données disponibles en termes de tolérance sont insuffisantes pour la réévaluation suite à une dose augmentée.

7.2. Environnement

L'évaluation du risque environnemental pour les médicaments vétérinaires est une étape obligatoire dans le dossier d'AMM. Les différentes étapes sont décrites dans une ligne directrice revue en 2008 (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1). Elle s'effectue en deux étapes.

- **La première étape ou phase I** est purement théorique et constitue l'étape de sélection des médicaments éligibles à la seconde phase. Elle inclut des exceptions réglementaires (animaux de compagnie par exemple). Il s'agit ensuite de déterminer une PEC (Predictible Environmental Concentration) pour les animaux de rente selon des scénaris prédéfinis (élevage intensif, hors sol, en pâture, etc) et tenant compte du type de production et d'usage du médicament. Le mode de calcul repose sur un pourcentage de l'effectif traité retenu par défaut selon les médicaments et les usages considérés. Ainsi, pour les antibiotiques, on retient les valeurs suivantes :
 - 100% de l'effectif traité pour les administrations dans l'eau ou l'aliment
 - 100% de l'effectif traité pour les produits de tarissement
 - 100% de l'effectif traité pour le piétin des moutons
 - 50% de l'effectif traité pour les antibiotiques injectables (porc, infections respiratoires des bovins)
 - 30% de l'effectif traité pour les produits de traitement des diarrhées des veaux.

Un point essentiel de cette évaluation du risque est son application nécessaire pour chaque dossier, indépendamment de la substance active. Cette approche est très différente de celle appliquée pour les Produits Phytosanitaires, pour lesquels une monographie par substance active est disponible.

Dans cette première étape, le calcul de la PEC considère une émission totale des résidus de la substance active dans l'environnement, sans prise en compte des facteurs de biotransformation par l'animal, ni de dégradation dans le fumier et de modification éventuelle de la toxicité pour les organismes non cibles. Ce calcul est dépendant de la dose, de la durée et de l'espèce considérée, (tous ces paramètres étant disponibles dans le RCP) ainsi que de la quantité maximale d'azote pouvant être épandue par hectare (par convention en Europe, la valeur retenue est 170 kg d'azote par hectare). Les résultats du calcul sont ensuite comparés à la valeur seuil de 100 µg/kg de sol. Si les valeurs calculées sont inférieures à la valeur limite, on considère que le produit n'aura pas d'impact environnemental inacceptable et l'évaluation du risque environnemental est terminée.

- **Dans le cas contraire, l'évaluation passe à la seconde étape ou phase II** comprenant une évaluation des propriétés physicochimiques de la substance active, de son comportement dans l'environnement et de ses effets biologiques.

Toutefois, si un dossier apporte des études acceptables démontrant une biodégradabilité rapide et totale de la substance active dans le fumier, l'évaluation du risque environnemental pourra s'arrêter là, en dépit du dépassement éventuel du seuil. La ligne directrice (EMA/CVMP/ERA/430327/2009) décrit les conditions expérimentales des études à réaliser ainsi que l'interprétation de ces études. Cependant il faut noter que très peu de molécules sont susceptibles de subir une dégradation complète et donc d'être exemptées de phase II en cas de dépassement du seuil.

Le tableau ci-dessous résume le calcul de la PEC pour l'amoxicilline administrée par voie orale à la posologie de 10 mg/kg pendant 5 jours chez les bovins, les volailles et les porcins

et les conséquences si on révisé une posologie à 15 mg/kg/j et à 48 mg/kg/j en réduisant la durée d'utilisation de 5j à 3j.

Tableau 28 : Modifications des PEC (en µg/kg de sol) théoriques attendues selon les posologies revendiquées (en gras : PEC > 100 µg/kg)

Antibiotique	Posologie	Veau	Vache laitière	Bovin de plus de 2 ans	Porcelet
Amoxicilline	10 mg/kg/j, 5j	285,6	160,6	291,4	443,5
Amoxicilline	15 mg/kg/j, 5j	428,4	240,8	437,1	651,7
Amoxicilline	48 mg/kg/j, 3j	822	462,4	839,3	1251,2

Dans l'étape I, comme l'évaluation du risque repose sur une quantité totale utilisée (dose x nb de jours), une augmentation des doses non compensée par une diminution de la durée de traitement aura pour conséquence immédiate une augmentation proportionnelle des PEC et donc une plus forte probabilité de dépasser la valeur seuil de 100 µg/kg de sol, entraînant de fait une évaluation du risque affinée pour de nombreux produits anciens qui n'ont jamais fait l'objet de cette analyse auparavant. A ce stade cependant, les données de pharmacocinétique ou de dégradation des antibiotiques dans les lisiers peuvent permettre d'affiner cette première étape et ainsi d'éviter de passer en phase 2. Cette seconde étape est aujourd'hui exigée pour chaque dossier d'AMM, ce qui implique, notamment pour des substances anciennes comme l'ampicilline ou l'amoxicilline, de nombreuses ré-évaluations pour la révision des posologies. L'exemple ci-dessus montre que pour une substance comme l'amoxycilline, une révision des posologies se traduit par une analyse affinée du risque environnemental pour tous les scénaris proposés.

A ce stade, la PNEC (Predictible No Effect Concentration ou concentration prévisible sans effet observé) va dépendre de la molécule testée et du taxon considéré. Cette PNEC est établie à partir de données expérimentales auxquelles on attribue un facteur de sécurité. Cependant, chaque industriel ayant à fournir un dossier pour appuyer sa demande d'AMM, les résultats pourront être différents d'un dossier à l'autre pour une même substance active.

Pour les antibiotiques, il est généralement admis que les cyanobactéries sont plus pertinentes que les algues vertes, car généralement plus sensibles (Wollenberg et al., 2000 / Halling-Sorensen et al., 2000). Une étude récente propose de standardiser les essais pour l'utilisation de différentes souches de cyanobactéries dans ce but. A titre d'exemple, l'amoxicilline présente des valeurs de toxicité très différentes avec une forte sensibilité des souches de cyanobactéries pour lesquelles les EC50 (Seuil de toxicité aigüe ou concentration modélisée pour laquelle on s'attend à observer des effets sur 50% d'une population d'une espèce) varient de 0,0037 mg/L à 56,3 mg/L (Diass et al, 2015). A contrario, les données disponibles sur des algues vertes (*Pseudokirchneriella subcapitata*) donnent des valeurs d'EC50 > 2000 mg/L. Bien que le sujet soit d'importance, très peu de données publiées sont disponibles sur la sensibilité des micro et macro organismes du sol ou de l'eau aux antibiotiques anciens.

Tableau 29 : Valeurs publiées d'EC50 en mg/L pour quelques antibiotiques anciens dans l'environnement

	Cyanobactéries	Algue verte	Daphnie/Crustacés*	Ver de terre	Poisson
Amoxicilline	0,037-56,3 (PNEC)	>2000*	3108		
Ampicilline		>2000*			
Doxycycline			5790 (PNEC)		
Oxytétracycline	0,21	0,342-11,18	22,64-805-870*	>2000	>1000 62-200*
Tétracycline	0,4-1,6	2,2-3,1**	>340	>2000	220
Triméthoprim	>1,6	16-110*	123	>2000	>100
Sulfaméthoxazole		0,146*-1,53	123-205	>4000	>1000
Florfenicol		2,5-6,06	337-889*		

Crustacés : *Daphnia magna* ou **Artemia* spp., Algue verte : *Lemna gibba* ou **Pseudokirchnerella* sp., Poisson : *Onchorhynchus mykiss* ou **Danio rerio*

On constate bien que les données disponibles sont à la fois partielles, produites dans des conditions expérimentales très diverses (ainsi, on trouve des EC50 de 24 à 96 h chez la daphnie), et ne respectent pas les conditions actuelles d'essai. Sur la base de ces quelques valeurs, on constate toutefois que certains compartiments ou organismes sont très sensibles (cyanobactéries) alors que d'autres (vers de terre, poissons) apparaissent moins sensibles.

Conclusion :

De nombreux médicaments anciens devront donc proposer une évaluation du risque environnemental en affinant l'étape I (données de pharmacocinétique) voire en passant à l'étape II en apportant des données expérimentales permettant de définir les PNEC et probablement aussi des données pour calculer une PEC affinée. En effet, on peut constater que certaines espèces (cyanobactéries notamment) présentent une grande sensibilité aux antibiotiques. Les PEC initiales proposées par les scénaris standards peuvent être élevées selon l'antibiotique et la posologie retenue, conduisant à des calculs de RQ (Risk Quotient = PEC/PNEC) >1, indiquant un risque potentiellement important pour l'environnement. Il serait alors nécessaire de fournir des études supplémentaires permettant d'une part d'affiner la PEC en prenant en compte des données sur la dégradation des antibiotiques dans les fumiers et lisiers, d'autre part d'affiner la PNEC en réalisant des études de toxicité chronique.

7.3. Consommateur

Le temps d'attente d'un médicament est étroitement lié à sa posologie.

Par définition le **temps d'attente (TA)** (Directive 2001/82/CE) est la période nécessaire entre la dernière administration du médicament vétérinaire à l'animal dans les conditions normales d'emploi et l'obtention des denrées alimentaires provenant de cet animal, afin de protéger la santé publique, en garantissant que de telles denrées alimentaires ne contiennent pas de résidus en quantités supérieures aux limites maximales de résidus des substances actives, telles que fixées en vertu du règlement 470/2009.

Le TA est déterminé à partir d'une **étude de déplétion**, réalisée dans l'espèce de destination à la **posologie maximale recommandée dans l'AMM** selon les lignes directrices VICH GL 48 et GL49.

Lorsque la dose est modifiée, il peut y avoir un impact sur le TA du médicament et dans tous les cas ces modifications doivent être documentées.

Si la **dose est diminuée**, le TA actuellement notifié pour une dose plus élevée est toujours sécuritaire pour le consommateur. En revanche, il sera peut-être défavorable à l'éleveur (contrainte économique).

Dans le cas où la **dose est augmentée**, il est nécessaire de vérifier si le temps d'attente établi pour la dose actuellement notifiée est toujours suffisamment sécuritaire pour le consommateur. Dans le cas contraire, il faut établir un nouveau TA.

Methodologie

La figure ci-dessous explique les différentes possibilités de calcul du TA pour une nouvelle dose.

Cas n° 1 : Les cinétiques tissulaires sont connues

Un modèle de déplétion est établi pour les teneurs résiduelles pour la dose « AMM » (données issues du dossier d'origine). Par simulation, les teneurs résiduelles correspondant à la nouvelle dose sont déterminées et le TA est calculé.

Cas n° 2 : Les cinétiques tissulaires ne sont pas connues mais les rapports Tissus/Plasma sont connus

La cinétique plasmatique du principe actif et/ou de ses métabolites sont connues et disponibles. Un modèle de déplétion est établi pour les concentrations plasmatiques pour la dose « AMM ». Par simulation, les concentrations plasmatiques pour la nouvelle dose sont déterminées.

Il est possible de calculer le TA si les rapports Tissus/Plasma ont été déterminés.

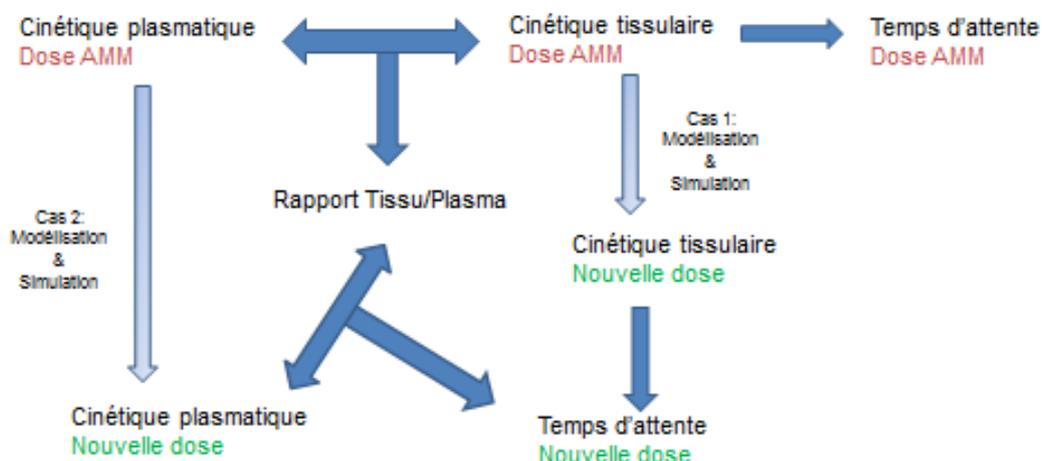
Facteurs limitants :

Il est nécessaire pour réaliser les modélisations et les simulations que l'hypothèse de linéarité (proportionnalité des processus pharmacocinétiques) soit respectée.

Il est également fait l'hypothèse qu'il n'y a pas d'accumulation, c'est-à-dire que l'impact de la durée du traitement sur l'établissement du temps d'attente est sans doute très limité.

Il faut noter que pour les médicaments injectables pour lesquels le site d'injection est très souvent le tissu limitant pour la détermination d'un temps d'attente, il n'est pas possible d'estimer l'impact d'un changement de dose sur ce temps d'attente.

Figure 11 : Détermination du TA, selon que les données plasmatiques ou tissulaires sont connues pour un médicament ayant un RCP et pour des formulations non injectables



Pour illustrer ces cas, deux exemples sont présentés.

Exemple 1, correspondant au cas n°1

Substance active : florfenicol

Voie orale : eau de boisson

Espèce : porc

Dose : 10 mg/kg pv par jour pendant 5 jours consécutifs

TA : 20 jours

Les cinétiques de déplétion au niveau du rein et du foie (tissus limitants) sont modélisées à partir des données fournies dans le dossier initial. Les concentrations tissulaires sont ensuite simulées pour différentes doses de florfenicol.

En comparant ces concentrations simulées aux LMR du florfenicol pour le rein et le foie chez le porc (500 et 2000 µg/kg, respectivement), la 1^{ère} échéance après la fin du traitement, où toutes les concentrations sont inférieures aux LMR, est alors identifiée. Les données ainsi obtenues sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 30 : Première échéance des cinétiques de déplétion, après la fin du traitement (jours), où la concentration tissulaire simulée est inférieure aux LMR rein et foie pour les différentes doses testées

	Dose testées (mg/kg pv)				
	3	5	10 ^a	20	30
Rein Echéance (jours)	NC	4	9	14	17
Foie Echéance (jours)	2	5	11	16	19

NC non calculable

^a: Dose de l'AMM

Cette échéance ne correspond pas au TA. En effet, un facteur de sécurité (safety span) de 30 % peut avoir été ajouté car l'étude présente des biais (nombre d'échéance, dose, poids des animaux). De plus la procédure de calcul utilisée (méthode pragmatique) se base sur l'échéance où toutes les concentrations résiduelles sont inférieures à la LMR ce qui peut expliquer la différence entre le TA calculé et celui de l'AMM.

Conclusion :

Sur la base des cinétiques de déplétion tissulaire il est possible de calculer le TA correspondant à la nouvelle posologie. Cependant l'existence d'un facteur de sécurité doit également être prise en compte pour fixer la valeur de ce temps d'attente.

Exemple 2, correspondant au cas n°2

Substance active : Amoxicilline

Voie orale : eau de boisson

Espèce : porc

Dose : 20 mg/kg pv par jour pendant 5 jours consécutifs

TA : 14 jours

Les rapports Tissus/Plasma sont définis à l'échéance 24 heures de l'étude de déplétion. La moyenne de ces rapports est déterminée et est présentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 31 : Calcul de la moyenne des rapports Tissus/Plasma de l'amoxicilline chez le porc suite à l'administration par voie orale *via* l'eau de boisson à la dose de 20 mg d'amoxicilline/kg pv

	Matrices biologiques				
	Muscle (µg/g)	Foie (µg/g)	Rein (µg/g)	Graisse + peau (µg/g)	Plasma (µg/ml)
Teneurs Moyennes	0.0430	0.0425	0.8930	0.0363	0.0801
Rapports Tissus/Plasma	0.54	0.53	11.15	0.45	NC

NC : non calculable

Le rein étant le tissu limitant, le rapport Tissus/Plasma définie au niveau du rein est retenu *i.e.* 11.

Un modèle pharmacocinétique est établi pour les concentrations plasmatiques obtenues pour la dose « AMM ».

Les concentrations plasmatiques sont ensuite simulées pour différentes doses d'amoxicilline.

En utilisant le rapport Tissus/Plasma établi pour le tissu limitant et sa LMR, il est possible d'établir la valeur plasmatique virtuelle correspondante à la LMR dans le rein.

Dans notre cas la LMR dans le rein est de 50 µg/kg et le rapport Tissus /Plasma dans le rein étant de 11, la concentration plasmatique virtuelle correspondante est de 0.0045 µg/ml. Les données simulées pour la nouvelle dose sont comparées à cette valeur. La 1ère échéance après la fin du traitement où la concentration est inférieure est retenue.

Les données ainsi obtenues sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 32 : Première échéance (jours) des cinétiques de déplétion où la concentration plasmatique simulée à partir du modèle plasmatique est en dessous de la valeur plasmatique virtuelle pour différentes doses testées

	Doses testées (mg/kg pv)					
	20 ^a	50	100	200	350	500
1 ^{ère} échéance (jours)	12	15	18	20	22	24

^a : Dose de l'AMM

Cette échéance ne correspond pas au TA. En effet, selon la procédure de calcul utilisée dans le dossier AMM initial, un facteur de sécurité (safety span) de 30 % peut avoir été ajouté.

La connaissance des cinétiques plasmatiques et du rapport Tissus/plasma permet d'estimer un TA correspondant à la nouvelle posologie. Cette échéance doit être corrigée par un facteur de sécurité si la procédure de calcul utilisée dans le dossier initial intègre ce facteur.

Conclusion :

L'estimation du temps d'attente pour des nouvelles posologies est réalisable à partir des données tissulaires ou plasmatiques sous réserve qu'elles soient fournies dans le dossier initial. De plus la qualité de ces données doit être suffisante pour procéder à des modélisations et des simulations.

L'ensemble de ces calculs repose sur l'hypothèse de linéarité.

Selon la procédure de calcul utilisée dans le dossier initial un facteur de sécurité pourra être ajouté à l'échéance retenue comme temps d'attente pour la nouvelle posologie.

Toutefois si la qualité des données n'est pas suffisante, une confirmation de la valeur du temps d'attente sera à envisager.

Le temps d'attente des spécialités injectables ne peut pas être estimé par ces processus car le site d'injection est le facteur limitant.

7.4. Antibiorésistance

L'importance de la révision des posologies repose sur la nécessité d'optimiser les doses des antibiotiques anciens car l'exposition répétée à des concentrations inappropriées représente un risque important en matière d'antibiorésistance. En parallèle des recommandations de bon usage, il est donc nécessaire de rationaliser la dose efficace pour optimiser la posologie garantissant un bénéfice clinique pour l'animal tout en réduisant les risques liés à l'utilisation des antibiotiques.

Une posologie établie de manière optimale doit être déterminée de sorte à assurer l'efficacité du traitement, mais aussi à prévenir l'émergence, la sélection et/ou la dissémination de microorganismes résistants au niveau d'une population bactérienne. La variabilité interindividuelle, en termes d'exposition à l'antibiotique, est certainement un des facteurs de risque influençant le plus l'émergence de microorganismes résistants aux antimicrobiens. De ce fait, une posologie devrait être basée sur une approche PK/PD et devrait prendre en compte la variabilité interindividuelle tant au niveau pharmacocinétique que pharmacodynamique.

La méthodologie de révision des posologies des antibiotiques anciens se fonde sur une approche PK/PD qui permet d'intégrer la variabilité pharmacocinétique (clairance, biodisponibilité) et la variabilité pharmacodynamique (en termes de CMI) pour la recherche de la dose optimale. L'utilisation d'une approche PK/PD dans la phase de détermination de doses en amont d'une phase de validation clinique permettra ainsi de sélectionner une posologie garantissant, chez la

majorité des animaux traités, une exposition de la population bactérienne cible à une concentration en antibiotique efficace.

Les doses actuelles des antibiotiques dits anciens assurent généralement un bénéfice clinique sans pour autant être optimisées vis-à-vis du risque antibiorésistance, qu'il concerne les bactéries pathogènes visées ou les microbiotes commensaux.

8. Conclusions

Dans le cadre des travaux du GT sur la méthodologie de révision des posologies des antibiotiques anciens, plusieurs points ont été mis en exergue.

L'analyse des Lignes Directrices successives « Efficacité des antibiotiques vétérinaires » parues depuis les années 80 a montré l'affinement de l'encadrement réglementaire en termes de données à fournir, de modalités de réalisation des études et de leur exploitation, avec l'apport notable des relations PK/PD dans la détermination des doses, en amont de leur validation par des essais cliniques.

L'approche PK/PD pour la détermination des doses a été mise en pratique dans le cadre précis de l'antibiothérapie des affections respiratoires chez les bovins et les porcins. La tétracycline, l'oxytétracycline, la doxycycline et l'amoxicilline ont été choisies en raison de leur large utilisation, ainsi qu'un antibiotique plus récent, le florfénicol.

Il s'avère que les doses de florfénicol déterminées selon l'approche PK/PD sont plus proches des doses recommandées que pour les autres antibiotiques testés, plus anciens. Il est probable que parallèlement à d'autres facteurs plus spécifiques (voir plus loin), les exigences réglementaires accrues à l'époque de la mise sur le marché du florfénicol ont contribué à l'amélioration de la qualité du dossier initial.

L'approche PK/PD nécessite de disposer de données consolidées sur deux volets, la pharmacocinétique des antibiotiques dans les espèces considérées, et la sensibilité des agents pathogènes aux antibiotiques, sous la forme de distributions de CMI.

La recherche bibliographique réalisée en amont du travail du groupe a tenté de recueillir avec le maximum d'exhaustivité les données pharmacocinétiques pertinentes (clairance et biodisponibilité) pour les couples antibiotique/espèce animale considérés. Au final, seul le couple tétracycline/veau a été exclu des analyses par manque de données utilisables.

Les indices d'efficacité (indices PK/PD) sont au cœur de la méthodologie PK/PD appliquée aux antibiotiques, que ce soit dans le domaine de l'antibiothérapie humaine ou animale, car il leur est demandé d'être prédictifs d'une probabilité élevée de succès thérapeutique, et ceci dans des situations cliniques qui peuvent être différentes. Le GT a travaillé avec des valeurs d'indices PK/PD disponibles dans la littérature, et obtenues à partir de modèles *in vitro* ou *in vivo* les plus pertinents possibles par rapport aux espèces animales (porc, bovin), bactérie (*P. multocida*) et antibiotiques (tétracyclines, amoxicilline, florfénicol) étudiés. Les données disponibles sont cependant peu nombreuses, et au-delà de la problématique des antibiotiques anciens, des progrès majeurs seront réalisés en antibiothérapie animale lorsque ces indices PK/PD (et leurs valeurs seuils) seront déterminés à partir d'essais cliniques contrôlés et réalisés chez les espèces de destination.

L'intérêt majeur de l'approche PK/PD est de permettre la prise en compte dans la détermination des doses de la variabilité de la sensibilité des souches de bactéries pathogènes et de la variabilité inter-animale de la pharmacocinétique des antibiotiques. Les différentes options techniques que nous avons testées nous permettent de conclure sur les options optimales :

- sur le volet pharmacocinétique, la prise en compte de la variabilité interindividuelle des processus d'absorption et d'élimination peut être réalisée à partir d'une analyse classique de la bibliographie, sans recours obligatoire à des analyses de pharmacocinétique de population,
- sur le volet pharmacodynamique, l'approche la plus rationnelle consiste à intégrer dans le calcul des doses les distributions de CMI relatives au couple antibiotique/bactérie pathogène.

Les doses calculées selon l'approche PK/PD se sont révélées le plus souvent très supérieures aux doses recommandées actuellement, à l'exception notable du florfénicol, l'antibiotique le plus récent parmi les molécules étudiées (voir ci-dessus). Les explications de ces doses très augmentées sont :

- d'une part des biodisponibilités incomplètes, voire très faibles (le florfénicol ayant les biodisponibilités les plus élevées, avec 80-100%),
- d'autre part la prise en compte simultanée de la variabilité inter-individuelle de la pharmacocinétique des antibiotiques et de la dispersion des CMI des agents pathogènes.

Compte-tenu de la plus grande dispersion des valeurs des CMI des souches bactériennes en comparaison avec les valeurs individuelles des paramètres pharmacocinétiques, c'est cette première source de variabilité (la sensibilité des agents pathogènes) qui a le plus fort impact sur la dispersion des doses individuelles calculées. Il sera donc crucial de disposer de bases de données (distributions de CMI) les plus importantes et les moins biaisées possibles.

La mise en place de la méthodologie impliquera donc un recueil de CMI représentatives des bactéries potentiellement ciblées par l'antibiotique dans les différentes zones géographiques, systèmes d'élevage... Dans l'hypothèse où la disparité des CMI obtenues dans les différentes conditions conduirait à des écarts de doses très importants, des propositions de doses adaptées à des situations épidémiologiques spécifiques pourraient alors être envisagées. Enfin, la mise en évidence d'une évolution au cours du temps des CMI des pathogènes devrait également conduire à des ré-évaluations périodiques des doses. Il est d'ailleurs possible que les années d'utilisation des antibiotiques les plus anciens aient contribué à une augmentation progressive des CMI jusqu'aux valeurs actuelles, responsable de la forte augmentation des doses calculées pour ces antibiotiques.

Au final, des valeurs de CMI obtenues avec des méthodes validées et disponibles dans un temps raisonnable rendraient la méthodologie de calcul de doses individuelles directement accessible au prescripteur *via* des systèmes experts interrogeables en ligne. Dans la majorité des cas, les doses ainsi calculées seraient inférieures aux Dose90% correspondantes.

Des limites de la méthode proposées ont également été identifiées par le GT :

- Dans la méthodologie PK/PD appliquée par le GT, la CMI a été le seul paramètre PD intégré puisque dans la plupart des infections, elle est représentative de l'activité de l'antibiotique au site infectieux. La méthodologie ne s'applique donc pas aux cas où la CMI n'est pas représentative de l'activité *in vivo* (bactérie intracellulaire, biofilm, ...) et aux cas où l'antibiotique a une activité autre qu'anti-bactérienne.
- La méthodologie proposée par le GT s'appuie sur des bases scientifiques solides. Cependant, les résultats d'efficacité et donc les doses obtenues lors de l'application de cette méthodologie devront être confirmés par le terrain dans des conditions qui restent à définir.
- L'approche PK/PD ne permet pas à l'heure actuelle de proposer une durée optimale pour une antibiothérapie. L'augmentation dans certaines limites des doses journalières pourrait, en revanche, être compensée au moins partiellement par une diminution des durées du traitement, lorsque les durées actuelles le permettent. Dans cet ordre d'idée, l'augmentation des doses individuelles pourrait être largement compensée par une diminution du nombre d'animaux traités, grâce à la généralisation de stratégies d'intervention ciblées, sur des cases ou des loges occupées par les animaux malades et leurs congénères proches, au lieu du traitement d'une salle ou d'un bâtiment entier.

- La variabilité PK introduite dans le calcul des doses ne représentait que la variabilité inter-individuelle de la clairance et de la biodisponibilité. L'intégration de cette variabilité a moins influencé les doses que l'introduction des distributions de CMI. Cependant, sur le terrain, lors de l'administration des antibiotiques par eau de boisson ou dans l'alimentation, il existe une autre source de variabilité beaucoup plus importante qui est celle de la quantité d'antibiotique ingérée. Cette variabilité devrait être quantifiée et intégrée afin d'évaluer son impact sur le calcul des doses.
- Les limites et questions sur l'administration *via* l'eau de boisson sont un enjeu majeur pour les filières concernées. Elles font actuellement l'objet de nombreuses réflexions et études qui vont bien au-delà du contexte de la méthode proposée ici. Dans notre cas, le minimum serait de réaliser, ou de revoir si elles existent, les études sur la solubilité et la stabilité en solution mère en respectant la nouvelle posologie retenue.

Il est à signaler qu'en dépit de doses actuelles parfois très inférieures aux doses calculées, les remontées d'échecs thérapeutiques restent rares en pratique. Cette contradiction apparente pourrait être liée à des usages de terrain de type métaglyctique plus favorables à l'antibiotique, à une forte proportion de guérisons spontanées (les études d'efficacité contre placebo sont inexistantes pour les antibiotiques anciens), ou bien à l'existence d'effets autres qu'antibactériens (immunomodulation par exemple) qui sous-tendent l'efficacité thérapeutique des antibiotiques et ne sont pas pris en compte par l'approche PK/PD.

Les conséquences en termes de tolérance animale, d'environnement et de protection du consommateur (résidus et temps d'attente) ont été abordées par le GT :

- Si la révision de la posologie implique une augmentation de la dose, la ré-évaluation de la tolérance sera indispensable. Elle pourrait se faire, par exemple :
 - o soit à partir de données disponibles,
 - o le cas échéant selon la ligne directrice VICH43, notamment par la réalisation d'études,
 - o et par le renforcement du suivi des animaux traités par les nouvelles posologies définies.
- Il est très probable que les doses proposées pour les antibiotiques anciens conduisent à dépasser le seuil de 100 µg/kg pour la PEC. Une évaluation du risque environnemental devra donc probablement être proposée en affinant l'étape I (données de pharmacocinétique) voire en passant à l'étape II en apportant des données expérimentales permettant de définir les PNEC et probablement aussi des données pour calculer une PEC affinée. En effet, on peut constater que certaines espèces (cyanobactéries notamment) présentent une grande sensibilité aux antibiotiques. Les PEC initiales proposées par les scénarios standards peuvent être élevées selon l'antibiotique et la posologie retenue, conduisant à des calculs de RQ (Risk Quotient = PEC/PNEC) >1, indiquant ainsi un risque potentiellement important pour l'environnement. Il serait alors nécessaire de fournir des études supplémentaires permettant d'une part d'affiner la PEC en prenant en compte des données sur la dégradation des antibiotiques dans les fumiers et lisiers, d'autre part d'affiner la PNEC en réalisant des études de toxicité chroniques.
- La révision des posologies conduira obligatoirement à la révision des temps d'attente. L'estimation du temps d'attente pour des nouvelles posologies est réalisable à partir des données tissulaires ou plasmatiques sous réserve qu'elles soient fournies dans le dossier initial. De plus la qualité de ces données doit être suffisante pour procéder à des modélisations et des simulations. L'ensemble de ces calculs repose sur l'hypothèse de linéarité. Selon la procédure de calcul utilisée dans le dossier initial, un facteur de sécurité

pourra être ajouté à l'échéance retenue comme temps d'attente pour la nouvelle posologie. Toutefois si la qualité des données n'est pas suffisante, une confirmation de la valeur du temps d'attente sera à envisager. Le temps d'attente des spécialités injectables ne peut pas être estimé par ces processus car les valeurs hautes de résidus au site d'injection sont désormais à prendre en compte.

La méthodologie de calcul des posologies ne prend pas en compte directement le volet de l'exposition des microbiotes commensaux, en particulier digestif, connu pour être une des plaques tournantes de la transmission à l'Homme des risques d'antibiorésistance. La ré-évaluation à la hausse des doses journalières des antibiotiques entraînerait une augmentation des quantités d'antibiotiques consommées qui n'est pas acceptable dans le contexte actuel. C'est pourquoi cette ré-évaluation devrait être accompagnée de mesures permettant de compenser, voire renverser, son effet sur les consommations.

Dans le domaine de l'antibiothérapie, ces mesures devraient proposer :

- Une diminution des durées de traitement lorsque les durées actuelles le permettent,
- Une évolution drastique des modalités d'intervention thérapeutique en élevage, en cherchant à diminuer les effectifs d'animaux traités lors de survenue d'épisodes infectieux (détection et diagnostics de plus en plus précoce, « ciblage » des animaux traités ...).

Mais les propositions précédentes s'inscrivent dans un contexte plus large de gestion optimisée de la santé animale, avec la mise en place d'actions visant à optimiser les conditions d'élevage, la robustesse/résilience des animaux face aux maladies, et à développer les alternatives dans les domaines de la prévention ou de la thérapeutique.

Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail et par le comité d'experts spécialisé : 7 février 2017.

9. Bibliographie

9.1. Publications

Adams, P. E., Varma, K. J., Powers, T. E., and Lamendola, J. F. 1987. Tissue concentrations and pharmacokinetics of florfenicol in male veal calves given repeated doses. *American Journal of Veterinary Research* 48 : 1725-1732

Agersø, H., and Friis, C. 1998a. Bioavailability of amoxicillin in pigs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 21 : 41-46

Agersø, H., and Friis, C. 1998b. Penetration of amoxicillin into the respiratory tract tissues and secretions in pigs. *Research in Veterinary Science* 64 : 245-250

Ames, T. R., Larson, V. L., and Stowe, C. M. 1983. Oxytetracycline concentrations in healthy and diseased calves. *American Journal of Veterinary Research* 44 : 1354-1357

Andes, A., and Craig, W. A. 2007. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tetracyclines. In: *Antimicrobial Pharmacodynamics in Theory and Clinical Practice*. Ed: Charles H. Nightingale et al., 2nd edition

Baguer A.J., Jensen J., Henning Krogh P. 2000. Effects of the antibiotics oxytetracycline and tylosin on soil fauna. *Chemosphere* 40 : 751-757

Bousquet, E., Nouws, J., Terlouw, P., and de Kleyne, S. 1998. Pharmacokinetics of doxycycline in pigs following oral administration in feed. *Veterinary Research* 29 : 475-485

Bretzlaff, K. N., Neff-Davis, C. A., Ott, R. S., Koritz, G. D., Gustafsson, B. K., and Davis, L. E. 1987. Florfenicol in non-lactating dairy cows: pharmacokinetics, binding to plasma proteins, and effects on phagocytosis by blood neutrophils. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 10 : 233-240

Burrows, G. E., Barto, P. B., and Martin, B. 1987. Comparative pharmacokinetics of gentamicin, neomycin and oxytetracycline in newborn calves. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 10 : 54-63

Cantón, R., and Morosini, M.I. 2011. Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics. *FEMS Microbiology Reviews.*, 35 : 977-991

Clinical studies on the effectiveness of terramycin in large and small animals. Cromley CW, Hagely JM. *Veterinary medicine*. June 1951. 219-221.

del Castillo, J. R. E., Laroute, V., Pommier, P., Zémirline, C., Keïta, A., Concordet, D., and Toutain, P.-L. 2006. Interindividual variability in plasma concentrations after systemic exposure of swine to dietary doxycycline supplied with an without paracetamol: a population pharmacokinetic approach. *Journal of Animal Science* 84 : 3155-3166

de Craene, B., Deprez, P., d'Haese, E., Nelis, H. J., van den Bossche, W., and de Leenheer, A. P. 1997. Pharmacokinetics of florfenicol in cerebrospinal fluid and plasma of calves. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 41 : 1991-1995

Dias E., Oliveira M., Jones-Dias D., Vasconcelos V., Ferreira E., Manageiro V., Canica M. 2015. Assessing the antibiotic susceptibility of freshwater Cyanobacteria spp. *Frontiers in Microbiology* 6 : 1-11

Eguchi K., Nagase H., Ozawa M., Endoh Y.S., Goto K., Hirata K., Miyamoto K., Yoshimura H. 2004. Evaluation of antimicrobial agents for veterinary use in the ecotoxicity test using microalgae. *Chemosphere* 57 : 1733-1738

EMA/CVMP/261180/2012. Guideline for the demonstration of efficacy for veterinary medicinal products containing antimicrobial substances. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP).

Errecalde, J. O., Mestorino, N., and Mariño, E. L. 1997. The effects of the method of calculation on the evaluation of the pharmacokinetic parameters of oxytetracycline after intravenous administration to calves. *Veterinary Research Communications* 21 : 273-281

Fischer CD, Beatty JK, Zvaigzne CG, Morck DW, Lucas MJ, Buret AG. 2011. Anti-inflammatory benefits of antibiotic-induced neutrophil apoptosis: tulathromycin induces caspase-3-dependent neutrophil programmed cell death and inhibits NF-kappaB signaling and CXCL8 transcription. *Antimicrob Agents Chemother.* 55(1):338-48.

Godoy, C., Castells, G., Martí, G., Capece, B. P. S., Colom, H., and Cristòfol, C. 2010. Influence of a pig respiratory disease on the pharmacokinetic behaviour of amoxicillin after oral ad libitum administration in medicated feed. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 34 : 235-276

Goncalves Ferreira C.S., Nunes B.A., Henriques-Almeida J.M., Guilhermino L. 2007. Acute toxicity of oxytetracycline and florfenicol to the microalgae *tetraselmis chuii* and to the crustacean *Artemia parthenogenetica*. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 67 : 452-458

Gonzalez-leiter M., Gonzalo S., Rodea-Palomares I., Leganes F., Rosal R., Boltes K., Marco E., Fernandez-Piñas F. 2013. Toxicity of five antibiotics and their mixtures towards photosynthetic aquatic organisms : implications for environmental risk assessment. *Water Research* 47 : 2050-206

Goossens, J., Vandenbroucke, V., Pasmans, F., de Baere, S., Devreese, M., Osselaere, A., Verbrugghe, E., Haesebrouck, F., de Saeger, S., Eeckhout, M., Audenaert, K., Haesaert, G., de Backer, P., and Croubels, S. 2012. Influence of mycotoxins and mycotoxin adsorbing agent on the oral bioavailability of commonly used antibiotics in pigs. *Toxins* 4 : 281-295

Gutiérrez, L., Ocampo, L., Espinosa, F., and Sumano, H. 2013. Pharmacokinetics of an injectable long-acting parenteral formulation of doxycycline hyclate in pigs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 37 : 83-89

Halling-Sorensen B., Lützhof H.C.H., Anderse H.R., Ingerslev F. 2000. Environmental risk assessment of antibiotics : comparison of mecillinam, trimethoprim and ciprofloxacin. *Journal of Antimicrobial Therapy.* 46: 53-58

Hernandez, E., Rey, R., Puig, M., Garcia, M. A., Solans, C., and Bregante, M. A. 2005. Pharmacokinetics and residues of a new oral amoxicillin formulation in piglets: a preliminary study. *The Veterinary Journal* 170 : 237-242

Hong-Thih L., Jung-Hsin H., Chyong-Ing S., Chun-Lang C. 2009. Effects of chloramphenicol, florfenicol and thiamphenicol on growth of algae *Chlorella pyrenoidosa*, *Isochrysis galbana* and *tetraselmis chui*. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 72 : 329-334

Isidori M., Lavorgna M., Nardelli A., Pascarella L., Parrella A. 2005. Toxic and genotoxic evaluation of six antibiotics on non-target organisms. *Science of the Total Environment* 346 : 87-98

Kniffen, T. S., Bane, D. P., Hall, W. F., Koritz, G. D., and Bevell, R. F. 1989. Bioavailability, pharmacokinetics, and plasma concentration of tetracycline hydrochloride fed to swine. *American Journal of Veterinary Research* 50 : 518-521

Kolodziejaska M., Maszkowska J., Bialk-Bielinska A., Steudte S., Kumirska J., Stepnowski P., Stolte S. 2013. Aquatic toxicity of four veterinary drugs commonly applied in fish farming and animal husbandry. *Chemosphere* 92 : 1253-1259

- Krasucka, D., and Kowalski, C. J. 2010. Pharmacokinetic parameters of amoxicillin in pigs and poultry. *Acta Poloniae Pharmaceutica*. 6 : 729-732
- Kristoffersson, A.N., David-Pierson, P., Parrott, N.J., Kuhlmann, O., Lave, T., Friberg, L.E., and Nielsen, E.I. 2016. Simulation-Based Evaluation of PK/PD Indices for Meropenem Across Patient Groups and Experimental Designs. *Pharmaceutical Research* 33 : 1115-1125
- Kumar, R., and Malik, J. K. 1998. Some pharmacokinetic parameters and dosage regimens for a long-acting formulation of oxytetracycline in 6- to 8-month-old male calves. *Veterinary Research Communications* 22 : 533-544
- Kumar, R., and Malik, J. K. 1999. Influence of experimentally induced theileriosis (*Theileria annulata*) on the pharmacokinetics of a long-acting formulation of oxytetracycline (OTC-LA) in calves. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 22 : 320-326
- Kumar, R., and Malik, J. K. 2001. Effects of multiple injections of *Escherichia coli* endotoxin on the pharmacokinetics and dosage regimens of a long-acting formulation of oxytetracycline (OTC-LA) in cross-breed calves. *Veterinarski Arhiv*. 71 : 245-263
- Lees, P., Concordet, D., Aliabadi F.S., and Toutain, P.-L. 2006. Drug selection and optimization of dosage schedules to minimize antimicrobial resistance. In: *Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin*. Ed. by Frank M. Aarestrup, ASM Press, Washington, D.C.
- Lees, P., Pelligand, L., Illambas, J., Potter, T., Lacroix, M., Rycroft, A., and Toutain P.-L. 2015. Pharmacokinetic/pharmacodynamic integration and modelling of amoxicillin for the calf pathogens *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida*. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 38 : 457-470
- Liu, J., Fung, K.-F., Chen, Z., Zeng, Z., and Zhang, J. 2003. Pharmacokinetics of florfenicol in healthy pigs and in pigs experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 47 : 820-823
- Lobell RD, Varma KJ, Johnson JC, Sams RA, Gerken DF, Ashcraft SM. 1994. Pharmacokinetics of florfenicol following intravenous and intramuscular doses to cattle. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 17 : 253-8
- Maaland, M. G., Mo, S. S., Schwarz, S., and Guardabassi, L. 2015. In vitro assessment of chloramphenicol and florfenicol as second-line antimicrobial agents in dogs. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 38: 443–450.
- Magdaleno A., Saenz M.E., Juarez A.B., Moreton J. 2015. Effects of six antibiotics and their ninary mixtures on growth of *Pseudokirchneriella subcapitata*. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 113 : 72-78
- Manning, L., Laman, M., Greenhill, A.R., Michael, A., Siba, P., Mueller, I. & Davis, T.M.E. 2011. Increasing chloramphenicol resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates from Papua New Guinean children with acute bacterial meningitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55: 4454–4456.
- Martínez-Larrañaga, M. R., Anadón, A., Martínez, M. A., Díaz, M. J., Frejo, M. T., Castellano, V. J., Isea, G., and de la Cruz, C. O. 2004. Pharmacokinetics of amoxicillin and the rate of depletion of its residues in pigs. *Veterinary Record* 154 : 627-632
- Meijer, L. A., Ceyssens, G. F., de Jong, W. Th., de Grève, B. I. J. A. C. 1993a. Three phase elimination of oxytetracycline in veal calves; the presence of an extended terminal elimination phase. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 16 : 214-222
- Meijer, L. A., Ceyssens, K. G. F., de Grève, B. I. J. A. C., de Bruijn, W. 1993b. Pharmacokinetics and bioavailability of doxycycline hyclate after oral administration in calves. *Veterinary Quarterly* 15 : 1-5

- Mevius, D. J., Vellenga, L., Breukink, H. J., Nouws, J. F. M., Vree, T. B., and Driessens, F. 1986b. Pharmacokinetics and renal clearance of oxytetracycline in piglets following intravenous and oral administration. *Veterinary Quarterly* 8 : 274-284
- Mevius, D. J., Nouws, J. F. M., Breukink, H. J., Vree, T. B., Driessens, F. , and Verkaik, R. 1986a. Comparative pharmacokinetics, bioavailability and renal clearance of five parenteral oxytetracycline-20% formulations in dairy cow. *Veterinary Quarterly* 8 : 285-294
- Nielsen, P., and Gyrd-Hansen, N. 1996. Bioavailability of oxytetracycline, tetracycline and chlortetracycline after oral administration to fed and fasted pigs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 19 : 305-311
- Nielsen, E.I., Cars, O., and Friberg, L.E. 2011. Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) indices of antibiotics predicted by a semimechanistic PKPD model: a step toward model-based dose optimization. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 55 : 4619-4630
- Nouws, J. F. M., van Ginneken, C. A. M., and Ziv, G. 1983. Age-dependent pharmacokinetics of oxytetracycline in ruminants. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 6 : 59-66
- Nouws, J. F. M., and Vree, T. B. 1983. Effect of injection site on the bioavailability of an oxytetracycline formulation in ruminant calves. *Veterinary Quarterly* 5 : 165-170
- Nouws, J. F. M., Vree, T. B., Termond, E., Lohuis, J., van Lith, P., Binkhorst, G. J., and Breukink, H. J. 1985. Pharmacokinetics and renal clearance of oxytetracycline after intravenous and intramuscular administration to dairy cows. *Veterinary Quarterly* 7 : 296-305
- Papich and Riviere. 2009. Tetracyclin antibiotics. In: *Veterinary Pharmacology & Therapeutics* 9th Edition. Ed: Jim E. Riviere, Marc G. Papich.
- Park S., Choi K. 2008. Hazard assessment of commonly used agricultural antibiotics on aquatic ecosystems. *Ecotoxicology* 17 : 526-538
- Pijpers, A., Schoevers, E. J., van Gogh, H., van Leengoed, L. A. M. G., Visser, I. J. R., van Miert, A. S. J. P. A. M., and Verheijden, J. H. M. 1990. The pharmacokinetics of oxytetracycline following intravenous administration in healthy and diseased pigs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 13 : 320-326
- Pijpers, A., Schoevers, E. J., van Gogh, H., van Leengoed, L. A. M. G., Visser, I. J. R., van Miert, A. S. J. P. A. M., and Verheijden, J. H. M. 1991. The influence of disease on feed and water consumption and on pharmacokinetics of orally administered oxytetracycline in pigs. *Journal of Animal Science* 69 : 2947-2954
- Pilloud, M. 1973. Pharmacokinetics, plasma protein binding and dosage of oxytetracycline in cattle and horses. *Research in Veterinary Science* 15 : 224-230
- Prats, C., el Korchi, G., Giralt, M., Cristòfol, C., Peña, J., Zorilla, I., Saborit, J., and Pérez, B. 2005. PK and PK/PD of doxycycline in drinking water after therapeutic use in pigs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 28 : 525-530
- Publicly available assessment report for a veterinary medicinal product NUFLOR 300 mg/ml solution for injection for cattle and sheep
- Rapport ANSES Antibiorésistance 2014
- Rapport RESAPATH 2014
- Rey, J. F., Laffont, C. M., Croubels, S. C., de Backer, P., Zemirline, C., Bousquet, E., Guyonnet, J., Ferran, A. A., Bousquet-Mélou, A., Toutain, P.-L. 2014. Use of Monte Carlo simulation to determine pharmacodynamic cutoffs of amoxicillin to establish a breakpoint for antimicrobial susceptibility testing in pigs. *American Journal of Veterinary Research* 75 : 124-131

- Reyns, T., de Boever, S., Schauvliege, S., Gasthuys, F., Meissonnier, G., Oswald, I., de Baecker, P., and Croubels, S. 2008. Influence of administration route on the biotransformation of amoxicillin in the pig. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 32 : 241-248
- Riond, J.-L., Tyczkowska, K., and Riviere, E. 1989. Pharmacokinetics and metabolic inertness of doxycycline in calves with mature or immature rumen function. *American Journal of Veterinary Research* 50 : 1329-1333
- Riond, J.-L., and Riviere, J. E. 1990. Pharmacokinetics and metabolic inertness of doxycycline in young pigs. *American Journal of Veterinary Research* 51 : 1271-1275
- Rodrigues, C. A., Hussni, C. A., Nascimento, E. S., Esteban, C. , and Perri, S. H. V. 2009. Pharmacokinetics of tetracycline in plasma, synovial fluid and milk using single intravenous and single intravenous regional doses in dairy cattle with papillomatous digital dermatitis. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 33 : 363-370
- Rosa Pino M., Val J., Mainar A.M., Zuriaga E., Español C., Langa E. 2015. Acute toxicological effects on the earthworm *Eisenia fetida* of 18 common pharmaceuticals in artificial soil. *Science of the Total Environment* 518-519 : 225-237
- Sanders, P., and Guillot, P. 1990. Etude de la bioéquivalence des voies d'administration intramusculaire et sous-cutanée pour une formulation d'oxytétracycline chez le taurillon. *Annales de Recherche Vétérinaire* 21,57s-65s
- Schifferli, D., Galeazzi, R. L., Nicolet, J., and Wanner, M. 1982. Pharmacokinetics of oxytetracycline and therapeutic implications in veal calves. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 5 : 247-257
- Sidhu, P., Rassouli, A., Illambas, J., Potter, T., Pelligand, L., Rycroft, A., and Lees, P. 2013. Pharmacokinetic-pharmacodynamic integration and modeling of florfenicol in calves. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 37 : 231-242
- Singh, R. P., Srivastava, A. K., Sharma, S. K., and Nauriyal, D. C. 1998. Influence of *Escherichia coli* endotoxin induced fever on the pharmacokinetics and dosage regimen of oxytetracycline in cross-bred calves. *Acta Veterinaria Hungarica* 46 : 95-100
- Soback, S., Bor, A., Kurtz, B., Paz, R., and Ziv, G. 1987. Clavulanate-potentiated amoxycillin: in vitro antibacterial activity and oral bioavailability in calves. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 10 : 105-113
- Soraci, A.L., 2014, Exposure variability of fosfomycin administered to pigs in food or water: Impact of social rank. *Research in Veterinary Science*; Volume 96, Issue 1, February 2014, Pages 153-159
- Sutherland R, Comber KR, Osborne CD. Activité in vivo de l'amoxicilline. *La nouvelle presse médicale*. 15 octobre 1975. 4, n°34
- Tam, V.H., Louie, A., Fritsche, T.R., Deziel, M., Liu, W., Brown, D.L., Deshpande, L., Leary, R., Jones, R.N., Drusano, G.L. . 2007. Impact of drug-exposure intensity and duration of therapy on the emergence of *Staphylococcus aureus* resistance to a quinolone antimicrobial. *Journal of Infectious Diseases* 195 (12), pp. 1818-1827
- Toutain, P.-L., and Raynaud, J.-P. 1983. Pharmacokinetics of oxytetracycline in young cattle: comparison of conventional vs long-acting formulations. *American Journal of Veterinary Research* 44 : 1203-1209
- Ucelli, V., Deleforge, J., and Boisrame, B. 1988. Pharmacocinétique et tolérance locale comparées de deux formulations d'oxytétracycline chez la vache. *Recueil de Médecine Vétérinaire* 164 : 939-943

- Vargas-Estrada, D., Gracia-Mora, J., and Sumano, H. 2008. Pharmacokinetic study of an injectable long-acting parenteral formulation of doxycycline hyclate in calves. *Research in Veterinary Science* 84 : 477-482
- Varma, K. J., Adams, P. E., Powers, T. E., Powers, J. D., and Lamendola, J. F. 1986. Pharmacokinetics of florfenicol in veal calves. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 9 : 412-425
- Villa, R., Prandin, E., Montesissa, C. & Silvano, C. 1994. Serum protein binding of β -lactamine derivatives in farm and domestic animals. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 17: 216–217
- Voorspoels, J., d'Haese, E., de Craene, A., Vervaeke, C., de Riemaecker, D., Deprez, P., Nelis, H., and Remon, J. P. 1999. Pharmacokinetics of florfenicol after treatment of pigs with single oral or intramuscular doses or with medicated feed for three days. *Veterinary Record* 145 : 397-399
- Wollenberger L., Halling-Sorensen B., Kusk K.O. 2000. Acute and chronic toxicity of veterinary antibiotics to *Daphnia magna*. *Chemosphere* 40 : 723-730
- Xia, W., Nielsen, P., and Gyrd-Hansen, N. 1983a. Oxytetracyclines in cattle. A comparison between a conventional and a long-acting preparation. *Acta Veterinaria Scandinavica* 24 : 120-128
- Xia, W., Gyrd-Hansen, N., and Nielsen, P. 1983b. Comparison of pharmacokinetic parameters for two oxytetracycline preparations in pigs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 6 : 113-120
- Yang, F., Liu, H. W., Li, M., Ding, H. Z., Huang, X. H., and Zeng, Z. L. 2012. Use of a Monte Carlo analysis within a physiologically based pharmacokinetic model to predict doxycycline residue withdrawal time in edible tissues in swine. *Food Additives & Contaminants Part A* 29 : 73-84
- Ziv, G., and Sulman, F. G. 1974. Analysis of pharmacokinetic properties of nine tetracycline analogues in dairy cows and ewes. *American Journal of Veterinary Research* 35 : 1197-1201

9.2. Normes

NF X 50-110 (mai 2003) Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise. AFNOR (indice de classement X 50-110).

9.3. Législation et réglementation

Directive 81/852/EEC de 1981 (relative au rapprochement des législations des états membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires)

Directive 2001/82/CE modifiée par la directive 2004/28/CE.

Ligne directrice sur les antimicrobiens de 1991: Antimicrobials for general veterinary use in target species (excluding intramammary preparations) 7AE8a

Ligne directrice sur les antibiotiques de 2001 : EMEA/CVMP/627/01

Ligne directrice sur les antibiotiques de 2001 révisée en 2016 : EMA/CVMP/627/2001-Rev.1

Ligne directrice EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1

Ligne directrice EMA/CVMP/ERA/430327/2009

Ligne directrice VICH 43 « Target animal safety for veterinary pharmaceutical products »

Loi n°75-409 et ses décrets d'application de 1977 légiférant sur l'obligation d'une AMM pour chaque médicament.

Mesure 17 du plan national Ecoantibio

Plan Ecoantibio2017

Règlement (CE) n°470/2009 du parlement européen et du conseil du 6 mai 2009 établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animal, abrogeant le règlement (CEE) n°2377/90 du Conseil et modifiant la directive 2001/82/CE du parlement européen et du conseil et le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du conseil.

VICH GL 48 Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: marker residue depletion studies to establish product withdrawal periods - January 2015

VICH GL 49 Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: Validation of analytical methods used in residue depletion studies - February 2011

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de saisine



2014 -SA- 0 0 8 0

Décision n° 2014-03-101

AUTOSAISINE

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses),

Vu le code de la santé publique, et notamment son article L. 1313-3 conférant à l'Anses la prérogative de se saisir de toute question en vue de l'accomplissement de ses missions,

Décide :

Article 1^{er}.- L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail se saisit afin de réaliser une expertise dont les caractéristiques sont listées ci-dessous.

1.1 Thématiques et objectifs de l'expertise

Méthodologie de révision des posologies d'antibiotiques anciens

1.2 Contexte de l'autosaisine

La mesure 17 du plan national Ecoantibio met l'accent sur le maintien des molécules antibiotiques anciennes. En parallèle, les données reflétant les conditions d'usage sur le terrain (principalement chez les animaux de rente) tant en France qu'au niveau européen montrent que les posologies déterminées lors de l'octroi des AMM il y a 30 ou 40 ans ne sont plus adaptées aux souches bactériennes rencontrées dans les pathologies visées. De plus, les connaissances en pharmacologie et pharmacodynamie des antibiotiques ont évolué, ainsi que la prise en compte du risque de sélection de la résistance dans le choix d'un schéma posologique.

Aujourd'hui il est important d'assurer la mise sur le marché d'antibiotiques à des doses efficaces figurant dans les RCP des AMM, dans un objectif de santé animale. Mais il est aussi important de garantir des doses qui permettent de limiter la sélection de bactéries résistantes, dans un objectif de santé publique. Il en découle une nécessité de réévaluer ces molécules anciennes sur la base d'un rapport bénéfice sur risque qui englobe l'efficacité, la tolérance animale, la sécurité du consommateur, mais aussi l'impact sur les flores commensales et sur l'environnement.

1.3 Questions sur lesquelles portent les travaux d'expertise à mener

Phase 1 - Revue des données bibliographiques relatives aux profils de pharmacodynamie et de pharmacocinétique des molécules antibiotiques anciennes. Sélection des molécules candidates.

Cette première étape devrait aboutir à une sélection des molécules candidates à la révision : le défaut d'efficacité constatée et/ou la baisse de la sensibilité des germes pathogènes sont les premiers éléments, mais il sera nécessaire de prendre aussi en compte l'impact d'une augmentation de la posologie sur les flores bactériennes critiques pour l'antibiorésistance ainsi que l'enjeu important pour les administrations collectives par voie orale avec la variabilité interindividuelle des expositions au sein du groupe, inhérente au mode d'administration. L'usage constaté en pratique par les vétérinaires sera également une information utile.

Phase 2 - Déterminer une méthodologie de réévaluation qui s'appuie sur l'approche pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK/PD) appliquée aux antibiotiques.

Pour les antibiotiques dont des données suffisantes sont disponibles, la méthodologie devra s'attacher à définir les objectifs à atteindre : indications thérapeutiques et seuils de sensibilité.

Le cas échéant, la définition de besoin de données externes (projet de CRD) portant sur les études en phase animale pour déterminer pour un antibiotique donné les critères de substitution les plus pertinents à prendre en compte dans la méthodologie de réévaluation.

Phase 3 - Le cas échéant, développer une convention recherche développement (CRD) afin de modéliser un profil de PK/PD animal, de quantifier la variabilité des expositions liées aux voies orales collectives.

Phase 4 - Une méthodologie de réévaluation des schémas posologiques pourrait être proposée aux instances européennes. La révision des posologies au cas par cas devra se faire à l'échelle européenne.

1.4 Durée prévisionnelle de l'expertise

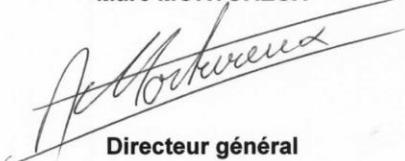
Phase 1-2-4 : 2^{ème} semestre 2015.

Phase 3 : CRD sur 2016.

Article 2.- La proposition de méthodologie sera remise au directeur de l'ANMV à l'issue des travaux.

Fait à Maisons-Alfort, le 28 MARS 2014

Marc MORTUREUX



Directeur général

2 / 2

Annexe 2 : Suivi des actualisations du rapport

Date	Version	Page	Description de la modification
	01		version pour réunion du 22/03/2016
	02		version pour réunion du 07/06/2016
	03		version pour la réunion du 13/09/2016
	04		version pour la réunion du 26/10/2016
	05		version post réunion du 26/10/2016
	06		version intégrant la conclusion
16/11/2016	07		version pour mise à disposition CES SABA en vue de la réunion du 06/12/2016
24/01/2017	08		version pour mise à disposition CES SABA en vue de la réunion du 07/02/2017
06/02/2017	09		version mise à jour suite à commentaires de relecture de deux membres du CES SABA
17/02/2017	10		Version modifiée suite aux derniers commentaires en CES SABA le 07/02/2017
09/03/2017	Finale		Version finale

Annexe 3 : Tableaux de l'analyse bibliographique

Tableau 33 : Nombre d'articles scientifiques et de rapports provenant de l'industrie utilisés pour les analyses

	Veau	Porc	Total antibiotique
Tétracycline	2 <i>Ziv and Sulman (1974)*</i> <i>Rodrigues et al. (2001)</i>	2 <i>Kniffen et al. (1989)</i> <i>Nielsen and Gyrd-Hansen (1996)*</i>	4
Oxytétracycline	19 <i>Pilloud (1973)</i> <i>Ziv and Sulman (1974)*</i> <i>Schifferli et al. (1982)</i> <i>Ames et al. (1983)</i> <i>Nouws and Vree (1983)</i> <i>Nouws et al. (1983)</i> <i>Toutain and Raynaud (1983)</i> <i>Xia et al. (1983a)</i> <i>Nouws et al. (1985)</i> <i>Mevius et al. (1986a)</i> <i>Burrows et al. (1987)</i> <i>Ucelli et al. (1988)</i> <i>Sanders and Guillot (1990)</i> <i>Meijer et al. (1993a)</i> <i>Errecalde et al. (1997)</i> <i>Kumar and Malik (1998)</i> <i>Singh et al. (1998)</i> <i>Kumar and Malik (1999)</i> <i>Kumar and Malik (2001)</i>	5 <i>Xia et al. (1983b)</i> <i>Mevius et al. (1986b)</i> <i>Pijpers et al. (1990)</i> <i>Pijpers et al. (1991)</i> <i>Nielsen and Gyrd-Hansen (1996)*</i>	24
Doxycycline	3 <i>Riond et al. (1989)</i> <i>Meijer et al. (1993b)</i> <i>Vargas et al. (2008)</i>	9 <u><i>Dossier 9601 (1985)</i></u> <i>Riond and Riviere (1990)</i> <u><i>Dossier Veprol (1995)</i></u> <i>Bousquet et al. (1998)</i> <i>Prats et al. (2005)</i> <i>Goossens et al. (2012)</i> <i>Yang et al. (2012)</i> <i>Gutiérrez et al. (2013)</i> <i>del Castillo et al. (2014)</i>	12
Amoxicilline	1 <i>Soback et al. (1987)</i>	7 <i>Agersø and Friis (1998a)</i> <i>Agersø and Friis (1998b)</i> <i>Martínez-Larrañaga et al. (2004)</i> <i>Hernandez et al. (2005)</i> <i>Reyns et al. (2008)</i> <i>Godoy et al. (2010)</i> <i>Krasucka and Kowalski (2010)</i>	8
Florfénicol	4 <i>Varma et al. (1986)</i> <i>Adams et al. (1987)</i> <i>Bretzlaff et al. (1987)</i> <i>de Craene et al. (1997)</i>	2 <i>Voorspoels et al. (1999)</i> <i>Liu et al. (2003)</i>	6
Total espèce	29 (28)	25 (24)	54 (52)

Les références soulignées correspondent à des rapports provenant de l'industrie.

Les références suivies de * sont des références cités deux fois (tétracycline et oxytétracycline dans le même article). Les totaux entre parenthèses sont calculés en ne comptant ces articles qu'une seule fois.

Tableau 34 : Années de publication des articles scientifiques et des rapports provenant de l'industrie

	Veau		Porc	
1971-1975	<i>Pilloud (1973)</i> <i>Ziv and Sulman (1974)</i>	OTC TC/OTC	-	
1976-1980	-		-	
1981-1985	<i>Schifferli et al. (1982)</i> <i>Ames et al. (1983)</i> <i>Nouws and Vree (1983)</i> <i>Nouws et al. (1983)</i> <i>Toutain and Raynaud (1983)</i> <i>Xia et al. (1983a)</i> <i>Nouws et al. (1985)</i>	OTC OTC OTC OTC OTC OTC OTC	<i>Xia et al. (1983b)</i> <i>Dossier 9601 (1985)</i>	OTC DOXY
1986-1990	<i>Mevius et al. (1986a)</i> <i>Varma et al. (1986)</i> <i>Burrows et al. (1987)</i> <i>Soback et al. (1987)</i> <i>Adams et al. (1987)</i> <i>Bretzlaff et al. (1987)</i> <i>Ucelli et al. (1988)</i> <i>Riond et al. (1989)</i> <i>Sanders and Guillot (1990)</i>	OTC FLOR OTC AMOX FLOR FLOR OTC DOXY OTC	<i>Mevius et al. (1986b)</i> <i>Kniffen et al. (1989)</i> <i>Pijpers et al. (1990)</i> <i>Riond and Riviere (1990)</i>	OTC TC OTC DOXY
1991-1995	<i>Meijer et al. (1993a)</i> <i>Meijer et al. (1993b)</i>	OTC DOXY	<i>Pijpers et al. (1991)</i> <i>Dossier Veprol (1995)</i>	OTC DOXY
1996-2000	<i>Errecalde et al. (1997)</i> <i>de Craene et al. (1997)</i> <i>Kumar and Malik (1998)</i> <i>Singh et al. (1998)</i> <i>Kumar and Malik (1999)</i>	OTC FLOR OTC OTC OTC	<i>Nielsen and Gyrd-Hansen (1996)</i> <i>Bousquet et al. (1998)</i> <i>Agersø and Friis (1998a)</i> <i>Agersø and Friis (1998b)</i> <i>Voorspoels et al. (1999)</i>	TC/OTC DOXY AMOX AMOX FLOR
2001-2005	<i>Rodrigues et al. (2001)</i> <i>Kumar and Malik (2001)</i>	TC OTC	<i>Liu et al. (2003)</i> <i>Martinez-Larrañaga et al. (2004)</i> <i>Prats et al. (2005)</i> <i>Hernandez et al. (2005)</i>	FLOR AMOX DOXY AMOX
2006-2010	<i>Vargas et al. (2008)</i>	DOXY	<i>Reyns et al. (2008)</i> <i>Godoy et al. (2010)</i> <i>Krasucka and Kowalski (2010)</i>	AMOX AMOX AMOX
2011-2015	-		<i>Goossens et al. (2012)</i> <i>Yang et al. (2012)</i> <i>Gutiérrez et al. (2013)</i> <i>del Castillo et al. (2014)</i>	DOXY DOXY DOXY DOXY

TC : Tétracycline / OTC : Oxytétracycline / DOXY : Doxycycline / AMOX : Amoxicilline / FLOR : Florfénicol

Tableau 35 : Méthodes de détermination des concentrations plasmatiques dans les différents articles scientifiques

Veau		Porc	
Méthode microbiologique			
<i>Ziv and Sulman (1974)</i>	TC/OTC	<i>Mevius et al. (1986b)</i>	OTC
<i>Schifferli et al. (1982)</i>	OTC	<i>Pijpers et al. (1990)</i>	OTC
<i>Ames et al. (1983)</i>	OTC	<i>Pijpers et al. (1991)</i>	OTC
<i>Nouws and Vree (1983)</i>	OTC		
<i>Nouws et al. (1983)</i>	OTC		
<i>Toutain and Raynaud (1983)</i>	OTC		
<i>Nouws et al. (1985)</i>	OTC		
<i>Mevius et al. (1986a)</i>	OTC		
<i>Burrows et al. (1987)</i>	OTC		
<i>Soback et al. (1987)</i>	AMOX		
<i>Ucelli et al. (1988)</i>	OTC		
<i>Errecalde et al. (1997)</i>	OTC		
<i>Kumar and Malik (1998)</i>	OTC		
<i>Singh et al. (1998)</i>	OTC		
<i>Kumar and Malik (1999)</i>	OTC		
<i>Kumar and Malik (2001)</i>	OTC		
<i>Vargas et al. (2008)</i>	DOXY		
Spectrofluorométrie			
<i>Pilloud (1973)</i>	OTC	<i>Xia et al. (1983b)</i>	OTC
<i>Xia et al. (1983a)</i>	OTC		
HPLC			
<i>Varma et al. (1986)</i>	FLOR	<i>Kniffen et al. (1989)</i>	TC
<i>Adams et al. (1987)</i>	FLOR	<i>Riond and Riviere (1990)</i>	DOXY
<i>Bretzlaff et al. (1987)</i>	FLOR	<i>Nielsen and Gyrd-Hansen (1996)</i>	TC/OTC
<i>Riond et al. (1989)</i>	DOXY	<i>Bousquet et al. (1998)</i>	DOXY
<i>Sanders and Guillot (1990)</i>	OTC	<i>Agersø and Friis (1998a)</i>	AMOX
<i>Meijer et al. (1993a)</i>	OTC	<i>Agersø and Friis (1998b)</i>	AMOX
<i>Meijer et al. (1993b)</i>	DOXY	<i>Voorspoels et al. (1999)</i>	FLOR
<i>de Craene et al. (1997)</i>	FLOR	<i>Liu et al. (2003)</i>	FLOR
<i>Rodrigues et al. (2001)</i>	TC	<i>Martínez-Larrañaga et al. (2004)</i>	AMOX
		<i>Prats et al. (2005)</i>	DOXY
		<i>Hernandez et al. (2005)</i>	AMOX
		<i>Reyns et al. (2008)</i>	AMOX
		<i>Godoy et al. (2010)</i>	AMOX
		<i>Krasucka and Kowalski (2010)</i>	AMOX
		<i>Goossens et al. (2012)</i>	DOXY
		<i>Yang et al. (2012)</i>	DOXY
		<i>Gutiérrez et al. (2013)</i>	DOXY
		<i>del Castillo et al. (2014)</i>	DOXY

TC : Tétracycline / OTC : Oxytétracycline / DOXY : Doxycycline / AMOX : Amoxicilline / FLOR : Florfénicol

Tableau 36 : Nombre d'études (avec les effectifs) permettant d'extraire les paramètres pharmacocinétiques clairance et/ou clairance/F, et biodisponibilité par voie orale chez le veau

Paramètre pharmacocinétique	Etudes	Effectifs par étude	Effectifs totaux
Tétracycline			
Clairance	<i>Ziv and Sulman (1974)</i>	6	12
	<i>Rodrigues et al. (2001)</i>	6	
Clairance/F	-	-	0
Biodisponibilité	-	-	0
Oxytétracycline			
Clairance	<i>Pilloud (1973)</i>	5	185
	<i>Ziv and Sulman (1974)</i>	6	
	<i>Schifferli et al. (1982)</i>	6 + 8	
	<i>Ames et al. (1983)</i>	5 + 5	
	<i>Nouws and Vree (1983)</i>	6	
	<i>Nouws et al. (1983)</i>	4 + 4 + 6 + 4 + 5	
	<i>Toutain and Raynaud (1983)</i>	6 + 8	
	<i>Xia et al. (1983a)</i>	4	
	<i>Nouws et al. (1985)</i>	5 + 10	
	<i>Mevius et al. (1986a)</i>	10	
	<i>Burrows et al. (1987)</i>	4 + 4 + 4 + 4 + 4 + 4	
	<i>Ucelli et al. (1988)</i>	8	
	<i>Sanders and Guillot (1990)</i>	6	
	<i>Meijer et al. (1993a)</i>	5	
	<i>Errecalde et al. (1997)</i>	6	
<i>Kumar and Malik (1998)</i>	8		
<i>Singh et al. (1998)</i>	5 + 5		
<i>Kumar and Malik (1999)</i>	6		
<i>Kumar and Malik (2001)</i>	5		
Clairance/F	<i>Schifferli et al. (1982)</i>	4	4
Biodisponibilité	<i>Schifferli et al. (1982)</i>	4	4
Doxycycline			
Clairance	<i>Riond et al. (1989)</i>	5 + 4	23
	<i>Meijer et al. (1993b)</i>	4	
	<i>Vargas et al. (2008)</i>	10	
Clairance/F	<i>Meijer et al. (1993b)</i>	4	4
Biodisponibilité	<i>Meijer et al. (1993b)</i>	4	4
Amoxicilline			
Clairance	-	-	0
Clairance/F	<i>Soback et al. (1987)</i>	10 + 10 + 11 + 11	42
Biodisponibilité	<i>Soback et al. (1987)</i>	10 + 10 + 11 + 11	42
Florfenicol			
Clairance	<i>Varma et al. (1986)</i>	6	23
	<i>Adams et al. (1987)</i>	6	
	<i>Bretzlaff et al. (1987)</i>	5	
	<i>de Craene et al. (1997)</i>	6	
Clairance/F	<i>Varma et al. (1986)</i>	6 + 5	22
	<i>Adams et al. (1987)</i>	5 + 6	
Biodisponibilité	<i>Varma et al. (1986)</i>	6 + 5	16
	<i>Adams et al. (1987)</i>	5	

Les additions représentent les animaux des différents lots testés dans une même publication.

Tableau 37 : Nombre d'études (avec les effectifs) permettant d'extraire les paramètres pharmacocinétiques clairance et/ou clairance/F, et biodisponibilité par voie orale chez le porc

Paramètre pharmacocinétique	Etudes	Effectifs par étude	Effectifs totaux
Tétracycline			
Clairance	<i>Kniffen et al. (1989)</i>	4	10
	<i>Nielsen and Gyrd-Hansen (1996)</i>	6	
Clairance/F	<i>Kniffen et al. (1989)</i>	4	16
	<i>Nielsen and Gyrd-Hansen (1996)</i>	6 + 6	
Biodisponibilité	<i>Kniffen et al. (1989)</i>	4	16
	<i>Nielsen and Gyrd-Hansen (1996)</i>	6 + 6	
Oxytétracycline			
Clairance	<i>Xia et al. (1983b)</i>	3	44
	<i>Mevius et al. (1986b)</i>	3	
	<i>Pijpers et al. (1990)</i>	7 + 6 + 7 + 6	
	<i>Pijpers et al. (1991)</i>	6	
	<i>Nielsen and Gyrd-Hansen (1996)</i>	6	
Clairance/F	<i>Mevius et al. (1986b)</i>	3	27
	<i>Pijpers et al. (1991)</i>	6 + 6	
	<i>Nielsen and Gyrd-Hansen (1996)</i>	6 + 6	
Biodisponibilité	<i>Mevius et al. (1986b)</i>	3	27
	<i>Pijpers et al. (1991)</i>	6 + 6	
	<i>Nielsen and Gyrd-Hansen (1996)</i>	6 + 6	
Doxycycline			
Clairance	<i>Dossier 9601 (1985)</i>	4 + 4 + 4 + 4	52
	<i>Riond and Riviere (1990)</i>	4	
	<i>Dossier Veprol (1995)</i>	7	
	<i>Yang et al. (2012)</i>	8	
	<i>Gutiérrez et al. (2013)</i>	12	
	<i>del Castillo et al. (2014)</i>	5	
Clairance/F	<i>Dossier 9601 (1985)</i>	4 + 3 + 2 + 3 + 2 + 4 + 3 + 4 + 4 + 4	147
	<i>Dossier Veprol (1995)</i>	7 + 3	
	<i>Bousquet et al. (1998)</i>	9 + 9 + 9	
	<i>Prats et al. (2005)</i>	12	
	<i>Goossens et al. (2012)</i>	6 + 6 + 6 + 6 + 6 + 6 + 6 + 6	
	<i>Gutiérrez et al. (2013)</i>	12	
	<i>del Castillo et al. (2014)</i>	5	
Biodisponibilité	<i>Dossier 9601 (1985)</i>	4 + 3 + 2 + 3 + 2 + 4 + 3 + 4 + 4 + 4	60
	<i>Dossier Veprol (1995)</i>	7 + 3	
	<i>Gutiérrez et al. (2013)</i>	12	
	<i>del Castillo et al. (2014)</i>	5	
Amoxicilline			
Clairance	<i>Agersø and Friis (1998a)</i>	4 + 4	35
	<i>Agersø and Friis (1998b)</i>	5	
	<i>Martínez-Larrañaga et al. (2004)</i>	6	
	<i>Hernandez et al. (2005)</i>	4	
	<i>Reyns et al. (2008)</i>	4	
	<i>Godoy et al. (2010)</i>	8	
	Clairance/F	<i>Agersø and Friis (1998a)</i>	
<i>Martínez-Larrañaga et al. (2004)</i>		6	
<i>Hernandez et al. (2005)</i>		3	
<i>Reyns et al. (2008)</i>		4	
<i>Godoy et al. (2010)</i>		8 + 6 + 3 + 8 + 8 + 8	
<i>Krasucka and Kowalski (2010)</i>		8	
Biodisponibilité	<i>Agersø and Friis (1998a)</i>	4 + 4	62
	<i>Martínez-Larrañaga et al. (2004)</i>	6	
	<i>Hernandez et al. (2005)</i>	3	
	<i>Reyns et al. (2008)</i>	4	
	<i>Godoy et al. (2010)</i>	8 + 6 + 3 + 8 + 8 + 8	
Florfenicol			
Clairance	<i>Liu et al. (2003)</i>	6 + 6	12
Clairance/F	<i>Voorspoels et al. (1999)</i>	6 + 6 + 6 + 6	36
	<i>Liu et al. (2003)</i>	6 + 6	
Biodisponibilité	<i>Liu et al. (2003)</i>	6 + 6	12

Les additions représentent les animaux des différents lots testés dans une même publication.

Notes



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr / [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)