



HAL
open science

Le schéma thérapeutique validé pour l'A.M.M. est-il justifié en terme d'efficacité et l'antibiogramme permet-il d'améliorer l'efficacité?

Pierre-Louis Toutain

► To cite this version:

Pierre-Louis Toutain. Le schéma thérapeutique validé pour l'A.M.M. est-il justifié en terme d'efficacité et l'antibiogramme permet-il d'améliorer l'efficacité?. Journées nationales des GTV, May 2002, Tours, France. hal-02762213

HAL Id: hal-02762213

<https://hal.inrae.fr/hal-02762213>

Submitted on 4 Jun 2020

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

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

Le schéma thérapeutique validé pour l'A.M.M. est-il justifié en terme d'efficacité et l'antibiogramme permet-il d'améliorer l'efficacité ?

1 - UMR 181 INRA Physiopathologie et Toxicologie Expérimentales
Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
23, Chemin des Capelles - 31076 Toulouse cedex 03 - France
Tel : 33*561 19 39 15 - Fax: 33* 561 19 39 17 - Email: pl.toutain@envt.fr

RÉSUMÉ

Le schéma posologique (dose, intervalle de dosage) est examiné dans le cadre des autorisations de mise sur le marché (AMM) mais n'est pas "validé" au sens métrologique du terme. L'AMM reconnaît que le schéma posologique retenu a donné des résultats cliniques satisfaisants mais rien ne garantit que ce schéma soit optimal, notamment vis-à-vis du but ultime d'une antibiothérapie qui est d'assurer une éradication bactérienne. Le recours à l'antibiogramme s'effectue dans deux contextes différents : les études d'épidémiologie et l'assistance à la décision thérapeutique. Pour cette seconde application, il importe de reconnaître que les valeurs critiques utilisées en médecine vétérinaire ont été fixées sur des critères bactériologiques, pharmacocinétiques et cliniques issus de la médecine humaine. De plus, la valeur diagnostique (spécificité, sensibilité etc.) de l'antibiogramme reste à déterminer pour une majorité d'indications. Lorsqu'une telle investigation a été menée, il est apparu que l'antibiogramme prédisait correctement les succès thérapeutiques mais que le caractère résistant d'une bactérie ne prédisait que très imparfaitement les risques d'échec thérapeutique.

INTRODUCTION

Deux questions précises sont posées par la SNGTV sur l'antibiothérapie : "le schéma thérapeutique validé par l'A.M.M. est-il justifié en terme d'efficacité et l'antibiogramme permet-il d'améliorer l'efficacité ?"

Ces deux questions sont pertinentes mais elles appellent des réponses prudentes pour ne pas être contre-productives vis-à-vis d'un but partagé par tous : faire en sorte que l'antibiothérapie vétérinaire ne soit pas en position d'être accusée de favoriser l'émergence de résistance.

I. LE PROBLÈME DU SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE

Le schéma thérapeutique (la posologie) comprend la dose, l'intervalle d'administration, la voie et les conditions d'administration et la durée du traitement.

Tous ces éléments ont été examinés pour l'obtention d'une AMM. Cela ne veut pas dire pour autant que ces schémas posologiques ont été "validés" au sens métrologique du terme. L'AMM n'est pas un instrument de référence déposé au pavillon de Sèvres mais elle reflète une évaluation humaine. L'obtention d'une AMM veut seulement dire que les essais ont été menés correctement et ont conduit à des résultats satisfaisants à l'époque de la soumission. Ce constat conduit légitimement un prescripteur à se poser le genre de questions suivantes : le schéma posologique de l'oxytétracycline, un antibiotique introduit en thérapeutique vétérinaire en 1952 (avant les AMM), est-il toujours d'actualité en 2002, et cela malgré l'évolution de la sensibilité des germes sur les 50 dernières années (voir le tableau 1 et ses commentaires) ; ou encore : pourquoi la danofloxacin, qui a reçu sa première AMM en France en 1996 à la dose de 1.25 mg/kg chez le bovin, est-elle aujourd'hui l'objet d'une promotion à 6 mg/kg ? Pourquoi la dose de marbofloxacin est-elle la même en France pour toutes les espèces (2 mg/kg) et pourquoi est-elle recommandée en Amérique du Nord entre 2.75 et 5.5 mg/kg chez les carnivores ? etc.

1.1. LES EXIGENCES RÉGLEMENTAIRES ET LEURS LIMITES : DOSE-TITRATION VS APPROCHE PK/PD

Les firmes pharmaceutiques sont tenues, par voie réglementaire, d'apporter des preuves sur le bien fondé du schéma posologique proposé. Actuellement, l'épreuve de dose-titration est considérée comme la pièce centrale de cette détermination. Elle consiste à tester, sur des groupes différents d'animaux, 2 ou 3 niveaux de doses et à évaluer si les effets observés diffèrent entre eux et sont supérieurs à ceux du lot témoin.

Cette approche présente deux limites : (i) elle exige le recours à un modèle expérimental d'infection, (ii) elle fait appel à un plan expérimental dit "parallèle", c'est-à-dire des lots différents d'animaux pour chaque niveau de dose, ce qui ne per-

met pas de déterminer formellement une relation dose-effet et partant une dose optimale.

L'efficacité des antibiotiques ne peut pas être documentée sur des animaux sains et son évaluation fait appel à des modèles expérimentaux d'infection. Ces modèles sont évaluables par différents critères de jugement (symptômes, morbidité, mortalité, score lésionnel, éradication bactérienne) conduisant à estimer des doses efficaces très différentes. C'est ainsi que, dans un essai sur poulet, nous avons pu calculer, pour un antibiotique en développement, des doses efficaces 50% de 8 mg/kg pour la prévention de la mortalité, de 13 mg/kg pour l'éradication bactérienne, de 61 mg/kg pour la réduction du score lésionnel et de 78 mg/kg pour la prévention de la morbidité !

Face à ce type de résultats, l'expérimentateur est plus qu'embarrassé pour retenir une dose à tester en clinique et la dose qui sera retenue n'est pas forcément celle qui devrait garantir, dans un contexte clinique normal, une éradication bactérienne. La figure 1 illustre ce genre de difficultés pour le cefotiofur chez le porc. Dans cet essai, mené sur un nombre très important de porcs, on a pu mettre en évidence une augmentation progressive de l'éradication bactérienne avec celle de la dose alors que les effets cliniques ont été d'emblée satisfaisants avec les doses les plus faibles.

A ces difficultés, s'ajoute le problème de la taille des échantillons expérimentaux. Si sur le poulet, on peut réaliser des modèles expérimentaux d'infection impliquant plusieurs centaines d'animaux, cela est impossible pour les bovins et la puissance statistique des modèles expérimentaux pour les espèces de grand format sera faible. Cela "pousse" les expérimentateurs à utiliser des modèles plus sévères d'infection afin de "voir quelque chose" mais ces modèles ne correspondent pas forcément aux pathologies rencontrées sur le terrain notamment lorsqu'il s'agit de métaphylaxie. Finalement, la seule information que l'on peut obtenir des modèles expérimentaux d'infection est qu'une ou plusieurs des doses testées donnent des résultats significativement différents du placebo. Cela conduit à choisir, pour les essais de confirmation clinique, l'une de ces doses qui n'est donc pas "optimisée", même si elle est meilleure que le placebo. De plus, ces modèles sont rarement utilisés pour déterminer le deuxième paramètre d'un schéma posologique, c'est-à-dire l'intervalle optimal d'administration.

Les difficultés méthodologiques de l'épreuve de dose-titration ont conduit aux approches dites PK/PD, c'est-à-dire à déterminer lors des essais précliniques, des posologies avec des critères de substitution non cliniques (les surrogates des anglo-saxons). Les avantages et inconvénients des deux types d'approche (clinique vs PK/PD) sont présentés sur le tableau 2. En bref, les approches PK/PD consistent à évaluer sur une échelle quantitative, l'un des trois critères construits avec la concentration minimale inhibitrice (CMI) : le rapport AUC/CMI (ou encore l'AUC qui est très similaire), avec AUC, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques, le rapport Cmax/CMI avec Cmax, le pic des concentrations plasmatiques de l'antibiotique et le T>CMI c'est-à-dire le temps pendant lequel les concentrations plasmatiques de l'antibiotique sont au-dessus de la CMI. Les deux premiers critères sont utilisés pour les antibiotiques dits concentration-dépendants (quinolones, aminoglycosides...) et T>CMI est utilisé pour les antibiotiques temps-dépendants (bêta-lactamines, macrolides). Pour ces différents critères de substitution, on sait que l'atteinte de certaines valeurs critiques (ex AUC/CMI > 125h ou Cmax/CMI > 10) est associée à des effets favorables en terme d'efficacité et de prévention d'émergence de résistance (Toutain et delCastillo 2001; Toutain et al 2002).

L'un des intérêts de l'approche PK/PD est qu'elle peut être appliquée rétrospectivement aux vieux antibiotiques pour réévaluer leur schéma posologique.

Quelque soit l'approche (dose-titration ou PK/PD), la dose déterminée en pré-clinique doit être confirmée par des essais cliniques. Ici, on se heurte à des difficultés méthodologiques propres aux antibiotiques avec "l'effet pollyanna". L'effet pollyanna est un terme utilisé dans la littérature anglo-saxonne pour traduire le fait qu'il peut être difficile de distinguer deux antibiotiques (ou deux schémas posologiques d'un même antibiotique) sur la base des seuls essais cliniques. Chez l'homme, Dagan et al 2001 ont montré, dans le traitement des otites chez l'enfant, qu'il fallait 200 patients pour démontrer la supériorité du cefuroxime (15% d'échec en terme d'éradication bactérienne) sur le cefaclor (32% d'échec sur le même critère). En revanche, si on considère les seuls critères cliniques, les taux d'échec ne sont respectivement que de 4 et 9%. Avec ces critères cliniques, il faut donc plus de 900 patients pour distinguer le meilleur des deux antibiotiques. Rappelons à cet égard que les antibiotiques peuvent avoir d'autres propriétés qu'antibactérienne et un antibiotique peut être apparemment le plus efficace (sur des critères cliniques) alors qu'il est le moins valable en terme anti-infectieux. A titre indicatif, il a été rapporté récemment que la tylosine avait des propriétés anti-inflammatoires. Cela est également vrai pour les tétracyclines.

Pour ces différentes raisons, l'essai clinique, surtout s'il ne fait appel qu'à des critères cliniques traditionnels, n'est pas un outil performant pour sélectionner un schéma posologique. L'essai clinique doit rester un outil de confirmation c'est-à-dire vérifier que, dans les conditions de terrain, le schéma posologique qui aura été sélectionné et optimisé selon d'autres approches est réellement efficace et sans effet secondaire.

II. DE LA DOSE UNIQUE MULTI-ESPÈCES À LA FLEXIBILITÉ DES DOSES POUR UNE ESPÈCE

Pour l'oxytétracycline (tableau 1), nous avons vu que la même dose est recommandée pour les différentes espèces (ou groupes d'espèces) et cela pour les différentes voies d'administration. Actuellement, cette approche est considérée comme intenable. En effet, la relation fondamentale qui permet d'explicitier les différents déterminants d'une dose est la suivante :

$$\text{Dose efficace} = \frac{\text{Clairance} \times \text{concentration plasmatique efficace}}{\text{Biodisponibilité}}$$

Équation 1

L'inspection de l'équation 1 montre, sur le plan mécanistique, qu'une dose a 3 déterminants : (i) la clairance plasmatique, un paramètre pharmacocinétique, (ii) la concentration plasmatique efficace, un critère pharmacodynamique relié à la CMI et (iii) la biodisponibilité qui sera fonction de la voie d'administration et/ou de la formulation galénique.

Selon l'équation 1, pour un germe de sensibilité donnée, la dose à administrer pour les différentes espèces ne dépendra que de la clairance. De même, pour une espèce donnée (clairance fixée), l'équation 1 dit que la dose à administrer doit être fonction de la sensibilité du germe. En d'autres termes, il n'y a aucune raison pour que l'on applique la même dose à toutes les espèces et qu'inversement, pour une espèce donnée, on applique toujours la même dose d'antibiotique quelque soit le germe impliqué.

Nous allons développer ces deux notions en reprenant l'exemple de l'oxytétracycline. Le tableau 3 donne la valeur des clairances de l'oxytétracycline chez différentes espèces. A partir de ces clairances, le rapport des doses à administrer pour obtenir les mêmes expositions d'antibiotique chez différentes espèces ont été calculées. Il apparaît ainsi que, si une dose de 1 est donnée pour le cheval (par exemple 5-10 mg/kg), la dose nécessaire pour réaliser les mêmes concentrations plasmatiques (même exposition d'oxytétracycline) devra être par 4 fois supérieure chez la chèvre. On ne manquera pas de remarquer que cette hiérarchie des doses n'est pas celle de l'AMM.

L'inspection de l'équation 1 indique également que la dose à retenir n'a aucune raison d'être la même quel que soit la sensibilité du germe à éradiquer. Contrairement à un médicament non antibiotique, les concentrations à atteindre pour avoir une efficacité clinique peuvent être très variables selon les germes incriminés et l'idéal serait d'avoir des informations sur la nature du germe responsable et de sa sensibilité pour décider d'un schéma posologique. Dans un proche futur, il est probable que les thérapeutes auront accès à des méthodes de diagnostic rapides permettant ce qui est accepté aux USA sur le plan réglementaire, c'est-à-dire le "flexible labelling". Dans cette optique, l'AMM aura à valider non pas une dose fixe et unique, mais une étendue de doses (entre un minimum et un maximum) et à fixer un délai d'attente pour la dose la plus élevée.

En reprenant l'exemple de l'oxytétracycline, on peut estimer ce que devrait être les bonnes posologies chez un bovin pour des germes ayant des CMI₅₀ de 0.1 µg/mL (germe très sensible), de 1 µg/mL (germe sensible) et de 4 µg/mL (germe de sensibilité intermédiaire) ; l'oxytétracycline est considérée par certains comme un antibiotique concentration-dépendant et une AUC/CMI de 48h peut être un objectif thérapeutique à atteindre. En utilisant l'équation 1, cela conduit à proposer pour la voie IV (biodisponibilité = 1) des posologies de 0.35 mg/kg pour le germe très sensible, de 3.5 mg/kg pour le germe sensible et de 14 mg/kg pour un germe considéré comme de sensibilité intermédiaire. Pour le porc, les doses devront être multipliées par 4 ce qui est possible pour les deux premières doses mais non prévu par l'AMM pour la plus élevée. Cette différence illustre les limites de "breakpoints" uniques de l'antibiogramme pour les différentes espèces car la borne de ≤4 µg/mL est pratiquement inaccessible chez le porc alors qu'elle peut l'être chez le bovin (voir le tableau 3).

III. LE PROBLÈME DE LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE D'UN ANTIBIOGRAMME

La deuxième question des GTV est relative à la valeur "thérapeutique" d'un antibiogramme.

Schématiquement, l'antibiogramme (ou de façon plus générale l'évaluation de la sensibilité des germes) peut être utilisé pour deux types d'objectifs : (i) réaliser des surveillances à caractère épidémiologique (ex.: RESAPATH), (ii) assister un clinicien dans le cadre d'une intervention thérapeutique individuelle. Si la première application ne me semble pas présenter de problème majeur, la seconde mérite d'être discutée et la question récemment posée par Gould (2000) en médecine humaine doit être étendue à la médecine vétérinaire : "what is the best method for laboratory detection of resistance and is this necessarily the same when applied to the two very different problems of guiding an individual patient's therapy and providing long-term resistance surveillance data?"

Nous ne reprendrons pas ici les critiques génériques faites à l'antibiogramme (standardisation des techniques, représentativité de l'échantillonnage, conditions de prélèvement, répétabilité, reproductibilité, signification d'une CMI...) mais nous nous limiterons à poser deux questions :

1- question 1 : la valeur pronostique de l'antibiogramme (vis-à-vis des succès ou des échecs thérapeutiques) est-elle validée en médecine vétérinaire ? En d'autres termes, connaît-on la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives et le gain diagnostique de l'antibiogramme? Toutes ces caractéristiques sont généralement déterminées lorsque l'on met au point un test en biochimie clinique. A notre connaissance, ce genre de validation clinique est quasiment inexistant en médecine vétérinaire et reste très limité en médecine humaine. Lorsque ces données existent, elles suggèrent que le recours à l'antibiogramme n'est pas une panacée. C'est ainsi que Shpigel et al (1998) a étudié les relations entre la sensibilité *in vitro* de coliformes pathogènes et l'issue clinique de mammites cliniques traitées par voie générale avec une association sulfamide/TMP. Il a été montré que le taux de guérison des vaches ayant un germe sensible à l'association sulfamide/TMP était de 89.1%, mais aussi que le taux de guérison des vaches ayant un germe déclaré résistant était encore de 74.6% ! L'odds ratio (ou rapport des cotes) qui est une mesure de la qualité propre du test, a été calculé (un odds ratio de 1 traduit un test sans intérêt diagnostique). Pour cet essai, l'odds ratio a été légèrement supérieur à 1 (2.75 dans un intervalle de confiance de 1.29-5.8). A titre indicatif, si, dans le même essai, le taux de guérison pour les germes résistants n'avait été que de 25% au lieu de 74.6%, l'odds ratio de l'antibiotique aurait été de 24!

De façon plus générale, on peut se demander pourquoi certains antibiotiques comme les tétracyclines restent les plus utilisés en médecine vétérinaire (ce qui suggère une certaine efficacité) alors que les études d'épidémiologie concluent à de très grandes résistances !

2- Question 2 : Les valeurs critiques (breakpoints) retenues pour les antibiogrammes sont-elles satisfaisantes pour la médecine vétérinaire ?

Actuellement, les valeurs critiques utilisées en France sont celles établies par le Comité de l'Antibiogramme pour la médecine humaine ! Rappelons que la fixation de ces valeurs critiques prend en compte trois types d'informations : les particularités cinétiques de l'antibiotique (pour les schémas posologiques utilisés pour traiter des infections systémiques), les valeurs de population des CMI des germes à traiter et les données cliniques. Compte tenu des différences entre médecine humaine et médecine vétérinaire, il n'y a aucune raison pour que les valeurs critiques ainsi définies chez l'homme soient applicables à toutes les espèces animales. En reprenant l'exemple de l'oxytétracycline, il apparaît que les valeurs critiques qui définissent les classes sensibles (≤ 4 µg/mL) et intermédiaires (de 4 à 8 µg/mL) sont inadaptés pour plusieurs espèces animales avec les schémas posologiques actuellement recommandés. Cela veut dire que certains germes déclarés sensibles par l'antibiogramme devraient en fait être classés comme cliniquement résistants (voir tableau 3). C'est la raison pour laquelle le NCCLS, un organisme normatif américain, a décidé de fixer des valeurs critiques vétérinaires propres à chaque espèce animale. Le tableau 4 donne les couples antibiotiques/germes pathogènes pour lesquels les valeurs critiques ont été établies chez les bovins. Rappelons également que les antibiotiques sont très largement utilisés par voie orale (porc, volaille) pour développer une action locale (entérite) et que les valeurs critiques de l'antibiogramme ont été établies pour des infections systémiques pour les-

quelles les concentrations plasmatiques (et non les concentrations locales) ont une signification thérapeutique.

En France, il semble que les choses évoluent dans la bonne direction et qu'un groupe de travail va se pencher sur cette question. L'apport des pharmacologues à un tel groupe sera de préciser les variations interspécifiques dans les clairances (le paramètre qui contrôle les concentrations en antibiotique) et d'offrir les outils issus des approches PK/PD de population. Ces derniers permettent de proposer des concentrations critiques capables de garantir qu'avec une posologie donnée on peut atteindre, pour un pourcentage donné des sujets, une valeur ciblée de l'AUC/CMI. Ce type d'information confrontée aux données microbiologiques (distribution des CMI...) et aux données cliniques devrait permettre de proposer des valeurs critiques donnant à l'antibiogramme une meilleure valeur thérapeutique que celle qu'il a actuellement.

Dans le futur, on devrait observer une évolution importante de l'utilisation des tests de sensibilité avec l'arrivée sur le terrain d'automates qui donneront les résultats en termes de CMI (Fajt 2000) et non plus sous la forme d'un codage plus ou moins discutable. Cette évolution est non seulement technique mais aussi conceptuelle ; contrairement à un résultat qualitatif (sensible, résistant), un résultat quantitatif rendu en termes de CMI peut directement être utilisé pour l'assistance à la décision posologique au travers des différents critères PK/PD de substitution. Il appartiendra donc au praticien de prendre lui-même ses responsabilités thérapeutiques. Cela impliquera la mise en place de services de soutien (par Internet), de façon à permettre aux prescripteurs de calculer leurs posologies (quel schéma posologique et pour quel bovin (âge, sexe, poids), pour tel germe, localisé dans tel tissu et ayant une CMI connue. Une telle approche est en cours de développement aux USA avec le système VADS (the Veterinary Antimicrobial Decision Support) (Fajt 2001) ; elle remettra en cause la notion de posologie fixe au profit du "flexible labelling" et elle rendra marginale pour la thérapeutique individuelle, l'interprétation binaire de l'antibiogramme classique.

CONCLUSION

En définitive, l'absence de validation clinique pour l'antibiogramme et la définition actuelle des valeurs critiques qui ne prend pas en compte les particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques chez l'animal peut limiter dans certains cas l'intérêt de l'antibiogramme lorsqu'il s'agit de prévoir l'issue d'un traitement individuel.

Par ailleurs, il garde tout son intérêt pour réaliser des études d'épidémiologie c'est-à-dire pour évaluer l'évolution au cours du temps de la sensibilité des germes d'intérêt aux différents antibiotiques. Le recours à l'antibiogramme s'inscrit dans le souci de la profession de mettre en œuvre un usage prudent des antibiotiques. Grâce aux réseaux nationaux de surveillance (RESAPATH), on sait quels sont les germes ayant mis en place des mécanismes de résistance. Même si on peut espérer obtenir quelques succès thérapeutiques avec des antibiotiques pour lesquels les germes sont déclarés résistants, il paraît plus sage d'en restreindre l'usage pour ne pas exposer inutilement ces populations à une pression de sélection qui contribuerait à la lente dérive de leur sensibilité. Cela est particulièrement vrai pour les germes susceptibles de concerner la médecine humaine.

Pour ce qui est des posologies des antibiotiques, les approches actuelles (PK/PD) couplées aux évaluations quantitatives de la sensibilité des germes devrait être à l'origine d'une amélioration très significative des bonnes pratiques en matière d'antibiothérapie.

RÉFÉRENCES

- DAGAN, R., KLUGMAN, K.P., CRAIG, W.A. & BAQUERO, F. (2001) Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. *J Antimicrob Chemother* 47, 129-140.
- FAJT, V.R. (2000) Preparing for a revolution in antimicrobial susceptibility testing, In: *The AABP Proceedings*. Eds., pp 1-5
- FAJT, V.R. (2001) Antimicrobial therapy: internet-based decision assistance, In: *19th ACVIM*. Eds. Denver, CO, pp 342-344
- GOULD, I.M. (2000) Towards a common susceptibility testing method? *J Antimicrob Chemother* 45, 757-762.
- SHPIGEL, N.Y., WINKLER, M., ZIV, G. & SARAN, A. (1998) Relationship between in vitro sensitivity of coliform pathogens in the udder and the outcome of treatment for clinical mastitis. *Veterinary Record* 142, 135-137.
- TOUTAIN, P.L. & DELCASTILLO, J.R.E. (2001) Schéma posologique des antibiotiques : optimisation de l'efficacité et minimisation de l'émergence de l'antibiorésistance, In: *Actualités en Buiatrie*. Eds. Paris, France
- TOUTAIN, P.L., DELCASTILLO, J.R.E. & BOUSQUET-MÉLOU, A. (2002) The pharmacokinetic-pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics. *Research in Veterinary Science* In press

Tableau 1 : Schéma posologique de l'oxytétracycline injectable (terramycine 50, Pfizer) (DMV 2001)

Espèces	mg/kg	Voie d'administration
Bovins, Equins, Ovins, Caprins		IV, IM, SC, IP
• Adultes	5	
• Jeunes	10	
Porcins		IV, IM, SC, IP
• >100 kg	5	
• 20-100 kg	10	
• <20kg	15	
Lapins, Volailles	25	IM
Chiens, Chats	10	SC, IM, IP

L'inspection du tableau appelle les commentaires suivants :

- (i). les doses actuelles proposées sont similaires à celles qui étaient recommandées dans les années 50 et cela malgré le fait que de nombreux germes pathogènes aient vu leur sensibilité diminuer aux tétracyclines.
- (ii). les mêmes doses sont proposées pour les différentes espèces de rente (bovins, équins, ovins, caprins) quelque soit la voie d'administration (IV, IM, SC, IP) malgré les différences majeures sur le plan cinétique entre les espèces et les voies d'administration (voir le tableau 3).
- (iii). on retrouve la notion obsolète de dose unique pour "animaux de basse-cour" (lapins et volailles à 25 mg/kg) ainsi que la dose unique "animaux de compagnie" (chiens et chats à 10 mg/kg).

Tableau 2 : PK/PD vs. titration de dose ou essais cliniques

Approches Caractéristiques	PK/PD	titration de dose ou essais cliniques
Sujets	Sains	Modèles infectieux, patients
Critères	Critères de substitution: T>MIC, Cmax/MIC, AUIC	Résultats cliniques (guérison, échec) Résultat bactériologique (éradication, résistance)
Validité (pertinence clinique)	Doit être validé (prospectivement ou rétrospectivement)	Gold standard mais nombreux inconvénients possibles et effet Pollyanna
Sensibilité de la réponse en fonction de la posologie	Oui	Non (difficile d'évaluer une relation dose-effet avec des patients malades)
Fiabilité	Grande	Faible
Application à la découverte et au développement de médicaments	Evaluation précoce	Tardif, confirmation
Extrapolation (à partir des modèles <i>in vitro</i> ou d'autres espèces)	Facile	Difficile
Individualisation duale (PK et PD) de la posologie	Oui	Non
Prédiction de l'émergence de résistances	Possible	Possible
Etablissement de valeurs critiques	A explorer (prometteur)	oui
Etudes de population : origine PK ou PD de la variabilité	oui	Non, si seuls les résultats cliniques sont mesurés
Acceptation par les autorités réglementaires	En progrès	Pivotal, créé pour satisfaire les autorités mais pas pour optimiser les traitements
Coût	Bas	Elevé
Evaluation indépendante / objectivité	Recherche indépendante possible	Nécessite des fonds commerciaux

Tableau 3 : Clairance plasmatique de l'oxytétracycline chez différentes espèces et équivalence des doses (la dose 1 est donnée au cheval, espèce ayant la plus faible clairance).

Espèces	Clairance (mL/kg/min)	Rapport des doses		Posologie (mg/kg/24h) pour obtenir une AUIC (ou une AUC/MIC) de 48h pour un germe ayant une CMI de 4 µg/mL
		Clairance	AMM	
Cheval	0.65	1.0	1	7.5
Vache laitière	1.24	1.21	1	14
Ane	1.52	2.33	-	17
Veau	2.24	3.44	2	26
Chèvre	2.66	4.09	1	31
Mouton	2.66	4.09	1	31
Porcs (>100kg)	2.88	4.43	1	33
Dindon	3.65	5.61	5	42
Chien	4.23	6.51	2	49
Lapin	14.6	22.5	5	169

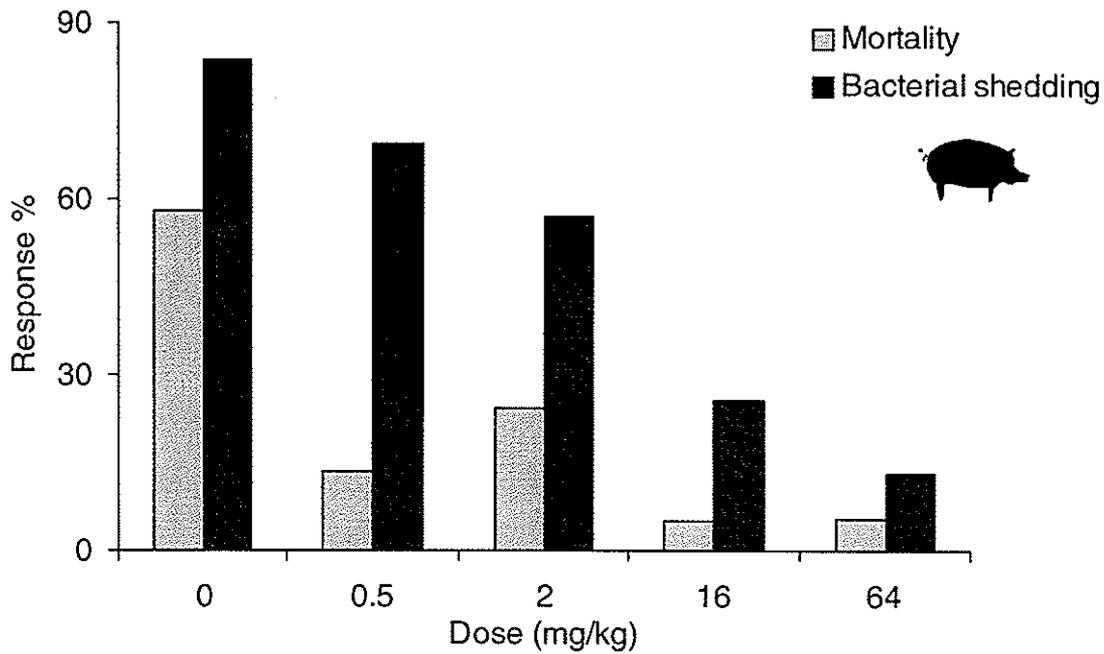
Le rapport des clairances indique que, pour avoir une exposition équivalente chez le cheval et le lapin, il faudra une dose d'oxytétracycline 22.5 fois plus importante chez le lapin que chez le cheval.

Une AUIC de 48h équivaut à maintenir une concentration plasmatique moyenne sur 24h égale à 2 fois la CMI qui ici est de 4 µg/mL.

Tableau 4 : Antibiotiques pour lesquels les valeurs critiques pour l'interprétation d'un antibiogramme ont été établies par le NCCLS chez les bovins.

Antibiotique	Indications	Organismes
Ceftiofur	Maladie respiratoire	<i>Mannheimia haemolytica</i> , <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Haemophilus somnus</i>
Tilmicosine	Maladie respiratoire	<i>Mannhemia haemolytica</i>
Enrofloxacin	Maladie respiratoire	<i>Mannhemia haemolytica</i> , <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Haemophilus somnus</i>
Florfenicol	Maladie respiratoire	<i>Mannhemia haemolytica</i> , <i>Pasteurella multocida</i>
Penicilline/novobiocine	Mammite	<i>S.aureus</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>s. dysgalactiae</i> , <i>Streptococcus uberis</i>
Pirlimycine	Mammite	None specified
Spectinomycine	Maladie respiratoire	<i>Mannhemia haemolytica</i> , <i>P. multocida</i> , <i>Haemophilus somnus</i>

Figure 1 : Efficacité du ceftiofur pour le traitement d'une colibacillose expérimentale chez le porcelet (Yancey et al 1990) : réponse (mortalité vs. excrétion bactérienne) sur *Escherichia coli* des porcs traités oralement avec du ceftiofur HCl (0 à 64 mg/kg). La plus faible dose testée (0.5 mg/kg) a réduit la mortalité mais, excepté le groupe placebo, il n'y a pas eu de différence significative de la mortalité pour les différentes doses (de 0.5 à 64 mg/kg). En revanche, l'excrétion de bactéries a présenté une relation dose-effet significative. Cela prouve qu'un résultat clinique (mortalité) ne permet pas de distinguer des doses pouvant avoir une efficacité différente en terme d'éradication bactérienne.



[Empty rectangular box for personal notes]