

COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ VÉTÉRINAIRE

COMMUNICATION

AMM DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES À ACTIVITÉ ANTIBIOTIQUE réflexions sur la mise en œuvre de la ligne directrice sur l'antibiorésistance

L'antibiothérapie a évolué ces dernières années notamment avec la prise en compte du risque d'émergence et de diffusion des résistances bactériennes. Une ligne directrice européenne a été publiée indiquant clairement que l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des antibiotiques destinés aux animaux doit considérer le potentiel de sélection de résistance à l'antibiotique :

EMA/CVMP/627/01-final¹ - Guideline for the demonstration of efficacy for veterinary medicinal products containing antimicrobial substances (www.emea.eu.int)

Dans ce contexte, la commission² a jugé utile de faire part de ses réflexions sur les conséquences et les limites de l'application de cette ligne directrice en terme de contenu des dossiers d'AMM de médicaments vétérinaires à activité antibiotique.

1 - DONNÉES PRÉCLINIQUES

Par rapport aux exigences de la ligne directrice, il est d'abord souligné que les essais de dose-titration sur des modèles expérimentaux d'infection ne constituaient pas la seule approche possible pour fixer la dose et l'intervalle d'administration d'un antibiotique ni la plus attractive dans la mesure où ces modèles ne sont que rarement validés en terme de pertinence clinique. En effet, ces modèles sont généralement très sévères (mortalité spontanée importante en l'absence de traitement) et ne correspondent pas forcément à la réalité clinique (ex.: antibiotique utilisé dans des stratégies préventives en milieu infecté).

Pour proposer un schéma posologique (dose, intervalle d'administration), la commission estime qu'une approche PK/PD peut être retenue comme alternative³. Les avantages sont les suivants : essais réalisés sur un nombre restreint d'animaux sains, résultats très discriminants entre différentes doses, mise en évidence de conditions susceptibles de favoriser l'émergence de résistance, aide à la détermination de schémas thérapeutiques minorant le risque d'apparition de résistance, ...

Par ailleurs, il est souligné que les concentrations tissulaires totales, c'est-à-dire celles qui sont déterminées après broyage des tissus, n'ont pas de signification thérapeutique univoque car elles ne sont pas discriminantes vis-à-vis de la localisation subcellulaire des germes. Pour une majorité de germes potentiellement pathogènes, la biophase est extracellulaire et non intracellulaire et les concentrations plasmatiques (libres) représentent les meilleures concentrations de substitution à celles de la biophase.

Il est en outre rappelé que pour l'étude des risques d'interactions médicamenteuses, les études de liaison aux protéines plasmatiques sont inutiles. En effet, aucune interaction, due à une forte liaison aux protéines plasmatiques cliniquement significative n'a été démontrée, aussi bien en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire.

En revanche, le pourcentage de fixation aux protéines plasmatiques doit être déterminé pour interpréter les critères PK/PD. En effet, les valeurs de référence (« break-points ») pour une classe d'antibiotiques sont données pour des concentrations libres. De même, l'étude de la fixation aux protéines plasmatiques s'impose si cette fixation ne suit pas une loi de linéarité.

¹ adoptée le 11 décembre 2002 par le CVMP avec une entrée en vigueur à partir du 11 juin 2003

² l'avis de la commission est requis préalablement à la prise de décision par le directeur général de l'AFSSA sur les demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires

³ noter que de nombreux États Membres ne reconnaissent pas cette possibilité

2 - DONNÉES CLINIQUES ET ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Dans la ligne directrice visée en préambule, l'efficacité bactériologique a été considérée comme un critère de jugement essentiel qui doit être utilisé chaque fois que cela est possible.

Cependant, il est noté que la guérison bactériologique (éradication du germe pathogène visé par l'antibiothérapie) ne règle pas la question de l'antibiorésistance considérée dans son contexte de santé publique.

Pour cet enjeu, la prise en compte de l'activité de l'antibiotique sur les germes zoonotiques (pathogènes pour l'homme) et commensaux (non pathogènes pour l'homme), notamment ceux du tube digestif, est nécessaire lors des études précliniques (Cf. ligne directrice VICH en préparation)⁴. En effet, le problème de l'antibiothérapie est considéré de plus en plus comme un problème « écologique global » avec les flores commensales digestives comme principal réservoir de germes résistants transmissibles à l'homme. C'est la raison pour laquelle la ligne directrice VICH en préparation propose de demander la production de données PK et PD « with a particular view to anticipate drug substance concentration in the intestinal tract ».

Il en est de même pour les germes environnementaux (Cf. ligne directrice Risque pour l'environnement)⁵ avec le problème de la pertinence du choix des bactéries du sol considérées comme représentatives. La connaissance de la nature et de l'activité des analytes (principe actif, métabolites), excrétés dans les fèces et les urines ainsi que de leur persistance permet de documenter l'appréciation des risques environnementaux.

Par ailleurs, pour qu'un essai d'équivalence thérapeutique puisse être jugé recevable, il convient que le médicament de référence soit efficace et que le choix des animaux d'essai soit pertinent compte tenu de l'indication revendiquée. Il importe de souligner que les essais d'équivalence thérapeutique conduits avec des médicaments anciens dits « de référence » posent deux problèmes :

- (i) certains médicaments « de référence » ont reçu des AMM satisfaisant à des exigences réglementaires qui n'étaient pas celles d'aujourd'hui, compte tenu de l'état des connaissances scientifiques de l'époque ;
- (ii) rien ne garantit, compte tenu de l'évolution des résistances, que des médicaments démontrés comme étant réellement efficaces antérieurement le soient encore, notamment dans des conditions d'élevage d'aujourd'hui qui ont beaucoup évolué.

Il est recommandé de déterminer les seuils de sensibilité vétérinaires (concentrations critiques) puis de les utiliser de préférence aux « break-points » humains actuellement retenus (en France) pour l'interprétation des antibiogrammes.

Ces réflexions de la commission d'AMM vétérinaire sont publiées pour faciliter l'application, par les industriels du médicament vétérinaire chargés de la préparation des dossiers d'AMM de médicaments à base d'antibiotiques, de la ligne directrice sur l'antibiorésistance afin de contribuer à une meilleure maîtrise du risque d'émergence et/ou de diffusion des souches résistantes.

⁴ VICH GL27 (Antimicrobial Resistance : Pre-approval) draft 1 - June 2001 - Guidance on pre-approval information for registration of new veterinary medicinal products for food producing animals with respect to antimicrobial resistance (www.vich.eudr.org)

⁵ EMEA/CVMP/055/96-Final -Note for guidance : environmental risk assessment for veterinary medicinal products other than GMO-containing and immunological products