

P2501

ETUDE SUR L'ANIMAL SAIN DE LA PHARMACOLOGIE D'UNE OXYTETRACYCLINE CONCENTREE INJECTABLE *

J.P. RAYNAUD et J. SENNELIER **

*Station de Recherche et Développement Vétérinaire
Pfizer International, B.P. 42, 37400 Amboise (France)*

La pharmacologie et en particulier la cinétique de la répartition sanguine et tissulaire d'un antibiotique présentent quelques points originaux en thérapeutique vétérinaire.

1°/ Pour estimer l'efficacité de la substance, il est nécessaire de contrôler sa biodisponibilité dans le sang (ou le sérum) et les tissus chez l'animal sain.

Pour ce qui est des tissus, nous choisirons les organes clefs du métabolisme et de l'excrétion comme le foie ou le rein ainsi que ceux qui peuvent porter des foyers d'infection, le poumon par exemple. L'objectif du pharmacologue sera, pour ces organes cible, de vérifier l'apport rapide et le maintien de l'antibiotique à un niveau suffisant. Nous avons la faculté d'opérer sur l'espèce qui sera traitée couramment c'est-à-dire les animaux d'élevage, porcs, poulets et veaux.

2°/ Pour les animaux d'élevage dont le destin est d'être consommé par l'homme nous devons rechercher la présence de résidus dans les viandes et produits animaux : muscle, foie, graisse, lait, œufs, afin de fixer des **périodes de retrait** : nombre de jours nécessaires pour que disparaissent les résidus de l'organisme.

3°/ Enfin, l'efficacité se recherche sur des **modèles de pathologie expérimentale** : on provoque une maladie contrôlée sur l'animal d'élevage. Ce modèle permet d'essayer l'efficacité de la forme pharmaceutique développée et de confirmer la pharmacodynamie de la substance sur l'animal malade.

A Amboise, nous pratiquons chacun des trois points précédents. Nous présentons ici la cinétique de taux sanguins d'un antibiotique injectable chez le porc charcutier, et analyserons les informations que nous pouvons tirer des points 1 et 2. L'efficacité de cet antibiotique en pathologie expérimentale et la biodisponibilité chez l'animal malade seront étudiées ultérieurement. Ceci nous permettra de détailler les critères qui sont systématiquement recherchés pour la mise au point d'une nouvelle substance ou d'une nouvelle forme pharmaceutique : ici, un antibiotique à forte concentration.

MATERIEL ET METHODES :

● Animaux :

Porcs charcutiers commerciaux sevrés de 20 kg ou de 100 kg de poids vif.

● Antibiotique :

TERRAMYCINE 100 mg/ml, soit le double de la concentration habituelle. Le changement de concentration entraîne une modification de la formule du diluant et une adaptation de ses composants. Les essais physico-chimiques étant faits par ailleurs, notre rôle est le contrôle de la pharmacodynamie de cette formule. (Biodisponibilité en sang et tissus - Résidus).

● Doses :

2,5 - 5,0 ou 10 mg/kg de poids vif.

* TERRAMYCINE (N.D. Pfizer) concentrée = 100 mg/ml.

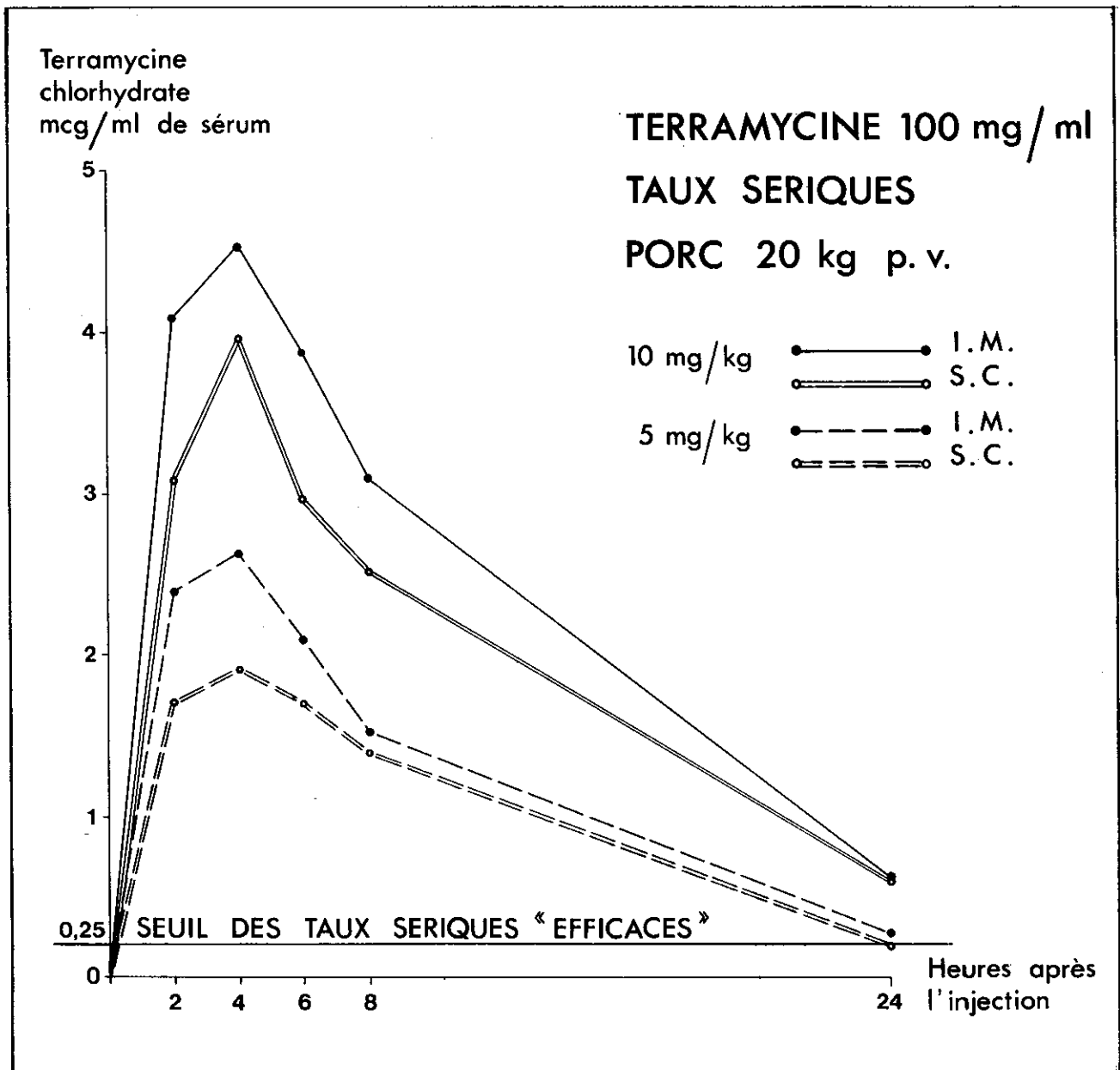
** Avec la collaboration et l'aide technique de J.C. BEUDIN et Françoise GANSUANA.

● Injections :

Par voie Sous-Cutanée (S C) ou Intra-Musculaire (I M).

Habituellement en thérapeutique vétérinaire on pratique chez le porc des injections intramusculaires sur les animaux jeunes, les mêmes produits étant injectés par voie sous cutanée chez les adultes.

Nous comparons les rendements de ces deux voies.



● Dosages :

Sérums et broyats tissulaires sont dilués au 1/3 et dosés sur des larges plaques.

Sur chaque plaque on dispose de 55 sources d'antibiotique ; chaque solution étant disposée en 5 répétitions, la gamme se faisant en 4 points, on dose 7 points inconnus par plaque.

Seuil de sensibilité = 0,1 mcg de Terramycine HCl/ml ou g.

TABLEAU 1

TAUX SANGUINS
VALEURS MOYENNES en mg/ml ET ECART-TYPE - TERRAMYCINE 100 mg/ml

VOIE D'INJECTION		INTRA MUSCULAIRE					SOUS CUTANEE					
Prélèvement du sang en heures depuis l'injection		2 H	4 H	6 H	8 H	24 H	2 H	4 H	6 H	8 H	24 H	
POIDS DES PORCS	DOSE ADMINISTREE											
20 kg	10 mg/kg	Moyenne Nombre d'ax. Ecart-type Coef. de variation	4,07 32 ± 0,96 23,6 %	4,52 32 ± 0,72 15,9 %	3,86 32 ± 0,74 19,2 %	3,08 32 ± 0,36 11,7 %	0,61 32 ± 0,27 44,3 %	3,07 20 ± 0,53 17,3 %	3,95 20 ± 0,59 14,9 %	2,95 20 ± 0,33 11,2 %	2,51 20 ± 0,19 7,6 %	0,59 20 ± 0,15 25,4 %
	5 mg/kg	Moyenne Nombre d'ax. Ecart-type Coef. de variation	2,39 32 ± 0,75 31,4 %	2,62 32 ± 0,70 26,7 %	2,09 32 ± 0,38 18,1 %	1,51 32 ± 0,27 17,8 %	0,27 32 ± 0,14 51,9 %	1,69 20 ± 0,30 17,8 %	1,90 20 ± 0,32 16,8 %	1,69 20 ± 0,22 13,0 %	1,38 20 ± 0,13 9,6 %	0,20 20 ± 0,06 30,0 %
100 kg	10 mg/kg	Moyenne Nombre d'ax. Ecart-type Coef. de variation	/	3,40 12 ± 0,82 24,1 %	3,66 12 ± 0,55 15,0 %	4,18 12 ± 0,84 20,0 %	1,58 12 ± 0,25 15,8 %	/	2,80 12 ± 0,86 30,7 %	3,96 12 ± 0,96 24,2 %	4,14 12 ± 0,88 21,3 %	2,10 12 ± 0,33 15,7 %
	5 mg/kg	Moyenne Nombre d'ax. Ecart-type Coef. de variation	/	2,13 12 ± 0,36 16,9 %	2,21 12 ± 0,47 21,3 %	2,16 12 ± 0,28 13,0 %	0,73 12 ± 0,18 24,7 %	/	1,26 12 ± 0,43 34,1 %	1,83 12 ± 0,48 26,2 %	2,09 12 ± 0,66 31,6 %	0,88 12 ± 0,18 20,5 %
	2,5 mg/kg	Moyenne Nombre d'ax. Ecart-type Coef. de variation	/	1,16 12 ± 0,40 34,5 %	1,01 12 ± 0,18 17,8 %	0,99 12 ± 0,16 16,2 %	0,32 12 ± 0,04 12,5 %	/	0,85 12 ± 0,26 20,6 %	1,06 12 ± 0,33 31,1 %	1,15 12 ± 0,27 23,5 %	0,47 12 ± 0,09 19,2 %

TABLEAU 2

CINETIQUE DE LA REPARTITION SANGUINE DE LA TERRAMYCINE 100 mg/ml après INJECTION S-C ou I-M AU PORC DE 20 OU 100 kg

Surfaces efficaces : au-dessus de 0,25 mg/ml. CM² pour 1 cm = 1 heure ou 1 cm = 1 mcg/ml. Pics de taux sanguins en mcg/ml à partir de 2 heures et jusqu'à 24 heures après l'injection ou à partir de 4 heures et jusqu'à 24 heures après l'injection

VOIE D'INJECTION		INTRA MUSCULAIRE				SOUS CUTANEE		
POIDS DU PORC	DOSE ADMINISTREE	SURFACE EFFICACE (cm ²)		PIC		SURFACE EFFICACE (cm ²)		PIC
		au-dessus de 0,25 mcg/ml de 2 H à 24 H		mcg/ml	temps	au-dessus de 0,25 mcg/ml de 2 H à 24 H de 4 H à 24 H		mcg/ml temps
20 kg	10 mg/kg	47,9	39,8	4,52	4 H	38,7	32,2	3,95 4 H
	5 mg/kg	21,4	16,9	2,62	4 H	17,5	14,4	1,90 4 H
100 kg	10 mg/kg	—	57,0	4,18	8 H	—	60,5	4,14 8 H
	5 mg/kg	—	38,3 ?	2,21	6 H	—	25,3	2,09 8 H
	2,5 mg/kg	—	9,7	1,16	4 H	—	12,1	1,15 8 H

● Interprétation

– Courbe de taux sanguins ou taux tissulaires :

Chaque prélèvement fait à 2, 4, 6, 8 ou 24 heures après l'injection, est examiné en comparant : la valeur moyenne, l'écart-type, le coefficient de variation ($\sigma \times 100 / \bar{x}$).

– Surfaces "efficaces"

En délimitant un seuil de limite d'efficacité des CMI qui ici était de 0,25 mcg/ml, en adoptant 1 cm en abscisse pour 1 heure de temps ou 1 cm en ordonnée pour 1 mcg par ml, on définit les surfaces efficaces de taux sanguins entre la 2ème heure après l'injection et la 24ème heure ou entre la 4ème heure et la 24ème heure après l'injection.

La comparaison globale de la cinétique de répartition se fait en examinant les "surfaces efficaces".

La comparaison se fait aussi en examinant les valeurs des taux sanguins à leur pic. On pourrait en effet pour certains germes atteindre un niveau de bactéricidie si la quantité disponible à un moment se trouvait être élevée.

RESULTATS ET COMMENTAIRES

1°/ TAUX SANGUINS - VALEURS MOYENNES

Toutes les valeurs moyennes sont portées dans le tableau 1 et, pour celles obtenues chez le porc de 20 kg, en S-C ou en I-M, à 4 ou 10 mg/kg de poids vif, elles sont figurées sur le graphique joint.

Les moyennes trouvées portent sur un nombre élevé d'animaux : 20 à 32 porcs de 20 kg pour chaque dose ou 12 porcs de 100 kg pour chaque dose ; les résultats sont homogènes puisque les coefficients de variation sont faibles = 10 à 25 % en général.

● Surfaces et Pics :

Les "surfaces utiles" en cm² et les valeurs des pics en mcg/ml sont indiquées dans le tableau 2.

● Commentaires :

a) Comparaison de la voie intra-musculaire et de la voie sous-cutanée :

Si l'on compare IM par rapport à SC les résultats peuvent être ainsi schématisés.

	DOSE	PORC de 20 kg		PORC de 100 kg	
		SURFACE	PIC	SURFACE	PIC
IM/SC	10 mg/kg	+ 23,8 %	+ 14,4 %	– 5,8 %	+ 1,0 %
IM/SC	5 mg/kg	+ 22,2 %	+ 37,9 %	+ 51,4 %	+ 5,7 %
IM/SC	2,5 mg/kg			– 19,8 %	+ 0,9 %

Pour le porc de 20 kg, l'IM a un meilleur rendement que la SC.

Pour le porc de 100 kg, le résultat à 5 mg semble anormal ; pour les deux autres doses une surface inférieure peut être compensée par un pic légèrement supérieur. On peut penser que pour le porc de 100 kg les deux voies sont à peu près équivalentes.

b) Rendement des 3 doses utilisées :

Si l'on prend comme valeur centrale la dose de 5 mg/kg, la situation se schématise ainsi :

VOIE	10 mg/5 mg ou 5 mg/2,5mg	PORC de 20 kg		PORC de 100 kg	
		SURFACE	PIC	SURFACE	PIC
IM	10 mg/ 5 mg	x 2,2	x 1,7	x 1,5 ?	x 1,9
	5 mg/ 2,5 mg	-	-	x 3,9 ?	x 1,9
SC	10 mg/ 5 mg	x 2,2	x 2,1	x 2,4	x 2,0
	5 mg/ 2,5 mg	-	-	x 2,1	x 1,8

Là aussi, le résultat à 5 mg chez les porcs de 100 kg semble aussi anormalement élevé. On peut dire que dans l'ensemble pour la surface et le pic les rapports de doses sont bien retrouvés dans les rapports des "surfaces utiles et les rapports des pics" :

c) Résultats chez le porc de 100 kg par rapport à ceux du porc de 20 kg :

		INTRA MUSCULAIRE		SOUS CUTANEE	
		10 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg	5 mg/kg
100 kg p.v. / 20 kg p.v. ± %	Surface	+ 43,2 %	x 2,2 ?	+ 87,9 %	+ 75,7 %
	Pic	- 7,5 %	- 15,6 %	+ 4,8 %	+ 10,0 %

En éliminant là encore le résultat 5 mg IM chez le porc de 100 kg en ce qui concerne la surface, la surface est très supérieure à la même dose pour le porc de 100 kg = 43 % en IM, 76 à 88 % en SC.

Le pic aussi est amélioré en SC (5 à 10 %) ; il ne l'est pas en IM.

● **En résumé :**

La voie intra musculaire est à préférer chez le porc de 20 kg ; elle a un meilleur rendement jugé en surface comme en pic.

La voie sous cutanée peut être indifféremment utilisée pour le porc de 100 kg.

Pour une même dose, les "rendements" jugés par la surface sont bien meilleurs chez le porc de 100 kg (de plus de 75 %), jugés par le pic de taux sanguins ils sont améliorés de 5 à 10 %.

2°/ RESIDUS

Avec un seuil de sensibilité à 0,1 mcg en Terramycine HCl/gramme de tissu on a recherché les résidus dans les tissus.

Les résultats peuvent être ainsi résumés (0 = inférieur à 0,1) :

TABLEAU 3

RECHERCHE DES RESIDUS EN SANG ET TISSUS
 SEUIL DE SENSIBILITE : 0,1 mcg/ml en g
 0 = inférieur à 0,1

JOURS D'ABATTAGE APRES L'INJECTION et DOSES, VOIE	NOMBRE D'ANIMAUX	SANG	MUSCLE EN ZONE D'INJECTION	MUSCLE LOIN DE LA ZONE	FOIE	POUMON	REINS	GRAISSE
5 JOURS								
5 mg/kg SC =	10 animaux	0	—	0	0	0	{ 1/10 = 0,11 9/10 = 0	0
5 mg/kg IM =	10 animaux	0	0	0	0	0	0	0
10 mg/kg SC =	10 animaux	5/10=0,12 5/10=0	—	0	0	0	{ 9/10 = 0,25 1/10 = 0,11	0
10 mg/kg IM =	10 animaux	0	0	0	0	0	{ 1/10 = 0,11 9/10 = 0	0
10 JOURS								
5 mg/kg SC =	10 animaux	0	—	0	0	0	0	0
5 mg/kg IM =	10 animaux	0	0	0	0	0	0	0
10 mg/kg SC =	10 animaux	0	—	0	0	0	{ 1/10=0,12 9/10 = 0	0
10 mg/kg IM =	10 animaux	0	0	0	0	0	0	0
14 JOURS								
10 mg/kg SC =	10 animaux	0	—	0	0	0	0	0
10 mg/kg IM =	10 animaux	0	0	0	0	0	0	0

Pour ce travail qui a demandé l'abattage de 86 porcs de 20 kg, nous avons démontré pour la dose la plus forte expérimentée, l'absence totale de résidus à partir de 10 jours après l'injection.

Comme pour la plupart des antibiotiques le dernier organe porteur de résidus se trouve être le rein.

La période de retrait de la Terramycine 100 mg/ml se trouve donc être fixée à 10 jours.