

Fondements de l'expression des doses en Unité Internationale pour certains antibiotiques obtenus par biosynthèse

Auteurs : Guillaume Grach¹, Gérard Moulin²

¹ : Département Evaluation scientifique, Anses - Agence Nationale du Médicament Vétérinaire, 14 rue Claude Bourgelat, PA de la Grande Marche, Javené, CS 70611, 35306 FOUGERES Cedex

² : Mission Antibiorésistance, Anses - Agence Nationale du Médicament Vétérinaire, 14 rue Claude Bourgelat, PA de la Grande Marche, Javené, CS 70611, 35306 FOUGERES Cedex

Les doses administrables de certains antibiotiques peuvent être exprimées dans des unités différentes notamment en Unité Internationale (UI) ou en mg pouvant conduire certains praticiens à se questionner¹. Les travaux du Comité de suivi des médicaments vétérinaires de l'Anses-ANMV ont donc permis d'en reprendre les raisons et de rappeler qu'il n'est pas nécessaire d'appliquer un facteur de conversion d'une unité vers une autre pour l'utilisation des médicaments vétérinaires autorisés en France. En effet, les doses indiquées dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) et dans les notices des médicaments avec AMM vétérinaires sont utilisables en l'état.

Pourquoi des expressions en mg et en UI ?

Une substance active (SA) contenue dans un médicament chimique peut correspondre dans le cas le plus **simple** à une molécule, ou à un mélange de molécules en proportion fixe qui confère une activité biologique constante par rapport à la masse de cette substance active. Dans ce cas, la composition quantitative ainsi que les doses administrables sont exprimées en mg.

Cas « simple »

SA = molécule ou mélange de molécules en proportion fixe (activité biologique constante) ↔ unité en mg

Il existe des substances actives plus **complexes** comme certains antibiotiques, essentiellement obtenus par biosynthèse, qui sont alors composées de plusieurs molécules en proportions variables. De plus, l'activité biologique individuelle de ces molécules n'est pas nécessairement équivalente. Par conséquent, l'activité globale de ces substances actives est variable d'une fabrication à l'autre. Ces préparations complexes de substances sont donc titrées par voie microbiologique et leur teneur est alors exprimée en Unités Internationales (UI)/mg, sur la base de l'activité biologique mesurée par comparaison avec un étalon de référence (*reference standard*)².

¹ Expression des doses des antibiotiques en UI ou en mg : exemple de la gentamicine : https://www.depecheveterinaire.com/expression-des-doses-en-ui-ou-en-mg-des-antibiotiques-exemple-de-la-gentamicine_6798487AAB5C995A.html

² En Europe, les procédures standardisées de titrage microbiologique des antibiotiques sont décrites dans le chapitre 2.7.2 de la Pharmacopée Européenne. L'activité d'un antibiotique est estimée en comparant l'inhibition de la croissance de micro-organismes sensibles produite par des concentrations connues de cet antibiotique et de l'étalon de référence correspondant.

Cas « complexe » de certains antibiotiques obtenus par biosynthèse

SA = mélange de molécules en proportions variables (activité biologique globale variable) ⇔ unité en UI

C'est le cas par exemple des antibiotiques suivants (liste non exhaustive) :

- Bacitracine zinc ;
- Colistine (sulfate de) ;
- Framycétine (sulfate de) ;
- Gentamicine (sulfate de) ;
- Kanamycine (monosulfate de) ;
- Néomycine (sulfate de) ;
- Polymyxine B (sulfate de) ;
- Spiramycine ;
- Tylosine ;

Lors de la fabrication de médicaments vétérinaires contenant ces antibiotiques complexes, la masse d'antibiotique introduite est adaptée en fonction de la teneur (exprimée(s) en UI/mg) du ou des lot(s) utilisé(s), afin de garantir l'activité biologique mentionnée dans la composition du médicament. **En France, l'ANMV s'assure que les unités dans les RCP de ces médicaments sont cohérentes entre composition et posologies. Les vétérinaires praticiens n'ont donc pas besoin de faire de conversion pour utiliser ces médicaments.**

Cependant, cette différence d'expression des unités pour certains antibiotiques (mg et UI) a pu conduire à certains questionnements de la part de praticiens, en particulier ceux assurant une veille bibliographique internationale puisque les unités des doses rapportées dans certains articles scientifiques nord-américains par exemple, peuvent différer des unités des doses enregistrées dans les AMM européennes.

Définition et établissement des UI

L'UI est une unité de mesure permettant d'exprimer l'activité biologique d'une substance. La mesure précise d'une UI est strictement différente d'une substance à l'autre, et est établie par un accord international pour chaque substance. L'UI d'une substance est définie par le Comité de Standardisation Biologique de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à partir d'un étalon de référence. De plus une procédure de titrage biologique est spécifiée pour comparer d'autres préparations à l'étalon de référence.

Pour les substances actives antibiotiques, la Direction Européenne de la Qualité du Médicament & soins de santé (EDQM) est responsable de l'établissement, du stockage et de la distribution de ces étalons de références appelées étalons internationaux d'antibiotiques (ISA). La liste de ces étalons ISA, ainsi que l'activité antimicrobienne (en UI) attribuée à chacun, est disponible sur le site de l'EDQM.³

Les ISA sont considérées comme les « standards primaires » pour ces antibiotiques, et sont donc utilisés pour l'établissement de « standards secondaires » nationaux / régionaux.

³ Reference substances EDQM :

<https://crs.edqm.eu/db/4DCGI/search?vSelectName=4&vContains=1&vtUserName=ISA&OK=Search>

Quels fondements pour approfondir ce sujet ?

Dans le cadre des exigences réglementaires européennes sur le suivi des ventes des antibiotiques, les travaux de l'ESVAC (European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption) ont conduit à l'établissement d'une table de conversion entre UI et mg pour ces antibiotiques.⁴ L'intérêt de cette conversion est de pouvoir calculer la masse vendue par substance active antibiotique de manière standardisée pour les produits dont la quantité de SA est exprimée en UI dans le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit). Dans le cadre de l'ESVAC, il est ainsi possible de calculer une quantité d'antibiotiques vendus en mg et de connaître le tonnage total tous antibiotiques confondus. Les facteurs de conversion présentés dans les tableaux 3 et 9 du protocole ESVAC sont principalement basés sur les valeurs d'UI attribuées aux étalons internationaux d'antibiotiques (ISA). Lorsqu'un ISA n'est pas disponible pour un antibiotique, d'autres études scientifiques pertinentes sont utilisées.

Afin de comparer des données de la littérature sur la composition quantitative en substance active ainsi que les doses administrables d'un médicament, les facteurs de conversion de l'ESVAC sont parfois utilisés à tort. Cette pratique n'est pas recommandée pour les raisons suivantes :

- En fonction du composé utilisé dans les études officielles ayant permis d'établir les ISA, les facteurs de conversion de l'ESVAC s'appliquent à la fraction active (ou base active) pour quelques substances (érythromycine, spiramycine, tobramycine et tylosine) et au sel ou composé utilisé dans l'étude ISA pour tous les autres (sulfate de gentamicine par exemple). Ceci est d'autant plus important que la composition quantitative en substance active pour les médicaments vétérinaires en Europe est principalement exprimée en base active lorsqu'elle est indiquée en mg. **Ainsi, il n'est pas possible d'appliquer un facteur de conversion établi par rapport à la masse d'un sel, à une composition exprimée en mg de base active.**
- Dans certaines études, il est possible d'avoir des facteurs de conversion différents des facteurs de l'ESVAC s'ils sont basés sur d'autres standards de référence.

Conclusion

Dans le cadre de l'usage courant des antibiotiques, les praticiens vétérinaires sont donc invités à n'utiliser que les dosages exprimés dans les unités tels qu'approuvés dans les RCP. Il n'est pas recommandé de chercher à appliquer de facteur de conversion entre les UI et les mg.

Il existe deux types d'unités pour exprimer des concentrations et des posologies pour des antibiotiques. Les UI sont utilisées pour des substances synthétisées biologiquement pour lesquelles chaque molécule a une activité différente.

Dans les AMM françaises, la composition et la posologie sont exprimées avec les mêmes unités, il n'y a donc pas lieu de faire de conversion. Il n'y a donc pas lieu chercher à appliquer de facteur de conversion entre les UI et les mg.

Abréviations

UI : Unité Internationale

Anses : AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANMV : Agence nationale du médicament vétérinaire

RCP : Résumés des Caractéristiques du Produit

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

⁴ *European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC) Sales Data and Animal Population Data Reporting Protocol (EMA/210691/2015 Rev. 4) : https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac-web-based-sales-animal-population_en.pdf*

SA : Substance Active

mg : milligramme

EDQM : European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (Direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé)

ISA : International Standards for Antibiotics (Etalons internationaux d'antibiotiques)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ESVAC : European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption

UE : Union Européenne

EMA : European Medicines Agency