

Par Pierre-Louis Toutain et Alain Bousquet-Mélou

UMR181 de Physiopathologie et Toxicologie Expérimentales INRA, ENV de Toulouse
23, Chemin des Capelles - 31 076 Toulouse Cedex 3
pl.toutain@envt.fr

Les apports et les limites de la clinique et des **essais cliniques** dans l'évaluation des antibiotiques

Si la valeur de l'essai clinique pour évaluer un antibiotique ne fait aucun doute, la validité des essais cliniques n'est pas forcément au rendez-vous, notamment lorsque la seule exigence réglementaire consiste à demander à un nouvel antibiotique d'apporter la preuve qu'il ne fait pas moins bien qu'un antibiotique historique dont personne ne sait si sa posologie est encore d'actualité.

L'apport de la clinique et des essais cliniques à l'évaluation des antibiotiques pour en démontrer l'efficacité n'est plus à démontrer. La ligne directrice européenne relative à la démonstration de l'efficacité des antibiotiques précise que les essais cliniques qui sont entrepris sont de deux types :

① les essais de détermination de dose et de confirmation de dose ; ce sont les études qui permettent de démontrer l'efficacité de l'antibiotique en relation avec les revendications de la firme et de déterminer les posologies optimales. Selon la ligne directrice, ces essais peuvent être menés dans des conditions contrôlées (en laboratoire, station expérimentale, avec des infections expérimentales etc.)

② les essais de terrain menés pour confirmer les précédents dans les conditions réelles de l'usage des antibiotiques. Ce sont de ces essais dont nous discuterons dans cet article car ils correspondent à ce que les praticiens sont en droit d'attendre sur le terrain lorsqu'ils prescriront une spécialité d'antibiotique.

Le thérapeute vétérinaire doit optimiser non seulement l'efficacité des traitements mais aussi privilégier les modalités pratiques d'usage des an-

RÉSUMÉ

Cet article explique l'apport des essais cliniques dans l'évaluation des antibiotiques. La valeur et la validité des essais cliniques sont discutées ainsi que leur place par rapport aux approches précliniques (approche PK/PD). Les limites de l'essai de non-infériorité sont présentées ainsi que les effets Pollyanna et le paradoxe de Simpson. Le recours à l'information indépendante dans le cadre de la médecine sur les faits prouvés est discuté avec un encouragement pour le développement en médecine vétérinaire du projet Cochrane.

tibiotiques qui seraient les moins critiquables d'un point de vue de l'émergence et de la diffusion de la résistance. Le facteur de risque le plus important de l'émergence de résistance est l'exposition des bactéries à des concentrations inappropriées d'antibiotiques c'est-à-dire la sélection d'un schéma posologique inapproprié. Il importe donc de déterminer les schémas posologiques non seulement en prenant en compte des critères d'efficacité (ce qui est l'objectif du thérapeute) mais aussi les risques d'émergence et de diffusion de la résistance (ce qui est un objectif de santé publique). A cet égard, il importe de bien comprendre que ce n'est pas la résistance des pathogènes vétérinaires qui pose problème mais plutôt celle des différentes bactéries appartenant aux flores commensales (digestive, accessoirement cutanée) avec d'une part des pathogènes zoonotiques (*Campylobacter*, *Salmonella*, *E. coli*...) et d'autre part des germes non pathogènes pour l'homme (au moins chez les non immunodéprimés) mais qui peuvent être des vecteurs de transfert de matériel de résistance chez l'homme. En effet, l'essentiel des transferts de résistance depuis l'animal vers l'homme se fait par voie alimentaire. Cela explique que les seuls résultats cliniques, mêmes satisfaisants pour le thérapeute, ne permettent pas de conclure qu'un schéma posologique est approprié en terme de santé publique. Pour cet aspect de l'évaluation des antibiotiques, c'est-à-dire la détermination initiale de la dose et du risque d'émergence de résistance, les essais cliniques ne sont pas des outils sensibles et on leur préfère les approches dites Pharmacocinétique/Pharmacodynamique (PK/PD) (14) car leur valeur prédictive est meilleure (13).

Généralités sur la méthodologie des essais cliniques de terrain

Selon la ligne directrice, les essais terrains doivent être multicentriques et se faire sur les populations cibles. Ils doivent être réalisés sur des animaux atteints d'infections naturelles et avec des effectifs numériques adéquats. Si un autre produit existe déjà pour cette indication, l'essai doit être comparatif pour des raisons de bien-être animal. Pour ces essais de terrain, les critères d'inclusion dans l'essai sont cliniques et bactériologiques et ils doivent être strictement prédéfinis. Lorsque cela est techniquement possible, on doit isoler le pathogène cible sur une fraction représentative des animaux testés et la sensibilité du pathogène isolé doit être évaluée *in vitro* aussi bien pour le produit testé que pour celui servant de référence. La réponse au traitement doit être jugée non seulement sur des critères cliniques mais aussi sur des critères bactériologiques lorsque cela est possible. Il est considéré que le choix du critère clinique de jugement pour démontrer l'efficacité est critique et que le suivi du post traitement doit être suffisamment long pour documenter les risques de rechutes. Nous allons reprendre pour les illustrer et les discuter certains de ces aspects pour montrer les apports mais aussi les limites des essais cliniques actuellement réalisés.

Nature des essais cliniques soumis aux autorités réglementaires

Essais de « non-infériorité »

En matière d'efficacité des antibiotiques, les évaluateurs disposent le plus souvent d'essais cliniques dits de « non-infériorité ». Ce sont des essais pour lesquels la firme apporte la preuve que son nouveau produit n'est pas inférieur à un produit de référence et cela, avec un risque statistique contrôlé (5%). En effet, au nom du bien-être animal on traite presque toujours le groupe contrôle avec un autre antibiotique ce qui interdit de « mesurer » l'apport intrinsèque du nouvel antibiotique. Ce type d'essai permet simplement de le situer par rapport à ce qui existe déjà sur le marché. En pratique, la firme doit apporter la preuve statistique que son nouvel antibiotique n'est pas significativement inférieur à un traitement de référence. Ce type d'essai est différent des essais dits de « supériorité » qui ont pour but de démontrer qu'un nouveau produit est significativement supérieur à un placebo ou à un autre antibiotique servant de référence. Les essais de non-infériorité sont sujets à des biais qui leur sont spécifiques par rapport aux essais de supériorité; le plus invalidant consiste à réaliser un essai comparatif entre le nouvel antibiotique et un antibiotique plus ancien

pour lequel on n'a pas de preuves formelles de l'efficacité ou dont on n'est pas sûr que les posologies soient encore optimales (voir pour une présentation générale des tests de non infériorité et sur la façon de choisir l'amplitude de la non infériorité, la ligne directrice européenne (1)). Il faut bien reconnaître qu'il y a 20 ou 30 ans le niveau des exigences réglementaires mais aussi celui des connaissances en méthodologie d'essais cliniques, n'étaient pas ceux d'aujourd'hui ; et démontrer que l'on n'est pas moins bon qu'un antibiotique qui lui-même n'a pas apporté les preuves de son efficacité selon les standards actuels ou encore qui a été « usé » par la mise en place des phénomènes de résistance n'est pas une véritable « validation par l'AMM ». D'autres biais peuvent affecter spécifiquement un essai de non-infériorité même lorsqu'il est réalisé contre un antibiotique de référence qui aurait réellement démontré son efficacité. C'est notamment le cas lorsque l'essai est mené dans des conditions où aucun des deux antibiotiques n'a à mettre en jeu son potentiel thérapeutique pour garantir de bons résultats globaux. C'est le cas par exemple d'un essai curatif qui serait mené sur des animaux peu atteints ou encore d'une métaphylaxie (ou prophylaxie en milieu infecté) qui serait entreprise dans des conditions d'élevage où la prévalence des infections est faible. Dans de telles situations, accepter a priori d'être inférieure de 5 ou 10% à un bon traitement de référence consistera tout simplement à garantir de ne pas gêner la guérison naturelle et de ne pas être inférieur à un placebo ! Un autre biais de l'essai de non-infériorité consiste à retenir un critère de jugement qui serait insensible aux différences bien réelles entre les deux traitements voire un critère de jugement non sensible c'est-à-dire n'ayant pas de raison de bouger en présence d'un traitement. Par exemple, pour une antibiothérapie de type métaphylactique, les firmes utilisent souvent des critères de jugement de type zootechnique comme le gain moyen quotidien de poids (GMQ) ; dans un essai récent de métaphylaxie comparant la tulathromycine (Draxxin®, Pfizer) à la tilmicosine (Micotil®, Elanco) ou au florfenicol® (Schering-Plough), il a été rapporté que les GMQ pouvaient être non significativement différents (voire identiques) entre les traitements alors que ces traitements se différenciaient très nettement sur la base de critères médicaux (11). Même pour des critères de jugement médicaux, on peut avoir des différences de « sensibilité » entre les critères qui permettront ou non de distinguer deux traitements. Par exemple, dans un essai de métaphylaxie portant sur plus de 11 000 veaux et comparant le ceftiofur (une formulation à longue action non commercialisée en France) avec la tilmicosine, il a été conclu à des non différences sur des critères de morbidité alors que les différences en terme de mortalité ont été rapportées comme étant très hautement significatives. On voit donc qu'en

fonction du critère de jugement retenu, on peut conclure à l'équivalence (ou à la non infériorité) de deux traitements ou au contraire à leur différence. Pour éviter ce genre de difficulté il est impératif de prédéfinir dans le protocole un critère de jugement principal qui soit pertinent vis-à-vis des objectifs à atteindre.

Signification statistique et importance pratique d'une différence

L'interprétation d'un essai clinique n'est pas toujours intuitive et les forces de vente et de marketing peuvent facilement en jouer pour égarer le prescripteur; c'est ainsi que l'on ne doit pas confondre signification statistique et importance pratique d'une différence. Une différence très hautement significative veut simplement dire que l'on est très sûr de la différence même si elle est d'une ampleur sans signification thérapeutique. De même, on doit réaliser qu'exactement les mêmes données d'un essai peuvent parfaitement conduire à conclure que le traitement A est très significativement supérieur au traitement B mais de façon tout aussi licite (si cela a été prévu au protocole), que ce même traitement B n'est pas significativement inférieur au traitement A ! Dans l'essai précité et mené sur plus de 11 000 veaux, il a été conclu à la supériorité de la tulathromycine sur la tilmicosine. Le même essai aurait pu être entrepris et analysé comme un essai de non-infériorité (par l'autre firme par exemple) et il aurait pu être démontré de façon tout aussi licite à la non-infériorité de la tilmicosine sur la tulathromycine car les différences observées de mortalité ont été plutôt modestes dans cet essai (11,90 vs 15,09%) et c'est la taille des lots étudiés (3866 et 3870 veaux respectivement) qui a rendu cette différence très hautement significative (3).

Essais de supériorité

Dans les essais de supériorité la situation est différente et le recours à un critère de jugement peu sensible ou à des conditions pathologiques qui ne permettent pas à l'antibiotique de développer sa réelle valeur n'entraînera pas de biais mais simplement une perte de puissance de l'essai. Pour ces raisons, il est bien utile, pour un nouvel antibiotique, de disposer de quelques essais de supériorité, notamment contre un placebo (essai clinique à trois bras : un placebo, le traitement de référence et le nouveau traitement).

« Per-protocole » ou « en intention de traiter »

Un autre aspect moins connu des prescripteurs mais qui entraîne des débats entre évaluateurs et firmes pharmaceutiques est celui de l'interpréta-

tion des données d'un essai clinique soit selon l'approche dite « per-protocole » soit selon celle dite « en intention de traiter ». La première consiste à ne retenir pour l'analyse finale des résultats que les animaux ayant strictement suivi le protocole (par exemple on éliminera des animaux qui n'ont pas reçus la bonne dose ou qui auront été perdus pour des raisons non prévues au protocole etc.). En revanche dans l'analyse « en intention de traiter » tous les animaux engagés dans le protocole seront analysés. Dans l'essai de « non-infériorité », l'analyse « per-protocole » est considérée comme étant la plus sensible et la moins biaisée. Cependant, elle ne reflète pas les conditions de terrain et l'analyse « en intention de traiter » est plus représentative des pratiques d'élevage. En revanche, dans un essai de « non-infériorité » l'approche « en intention de traiter » peut facilement « gommer » les différences (réelles) entre deux traitements et pour rendre non inférieur un traitement peu performant par rapport à un bon traitement de référence il suffit de faire quelques erreurs de dose, de suivi, de perdre quelques feuilles d'observation etc. et cela pour les deux traitements pour noyer la différence qui existe. En pratique, on peut recommander de procéder au deux types d'analyse pour avoir à la fois une conclusion non biaisée (avec l'analyse per-protocole) et représentative du terrain (avec l'analyse « en intention de traiter »).

Les informations dont dispose aujourd'hui un prescripteur sur les antibiotiques

Le témoignage et la désinformation commerciale

Les témoignages (ou le testimonial, c'est beaucoup plus chic) qui consistent à faire parler un éleveur type ou un docte confrère à qui l'on a demandé de faire quelques observations cliniques envahissent les documents commerciaux de la presse vétérinaire. Ce procédé publicitaire qui associe l'image et le témoignage ne saurait constituer une preuve d'efficacité d'un médicament et il faut bien garder à l'esprit que l'observation clinique est à l'essai clinique ce que le son de cloche est au sondage. Seuls les essais cliniques contrôlés peuvent apporter une information médicale fiable et reproductible. C'est ce qui est demandé dans le cadre de l'AMM. Actuellement, la firme doit apporter des preuves recevables de l'efficacité de sa spécialité ce qui est souvent repris par les publicitaires sous le slogan « validé par l'AMM ». En fait, une AMM ne peut pas être réduite à une simple validation de l'efficacité d'un médicament ; elle reflète plutôt, à un moment donné, une analyse de type bénéfique sur risque prenant en compte

d'autres éléments dont les plus prioritaires sont relatifs à la sécurité de l'utilisateur, du consommateur et de l'environnement.

« Médecine factuelle » et « Evidence Based Medecine »

Les essais cliniques même bien faits et sur lesquels se fonde l'AMM ne sont pas toujours publiés dans des journaux indépendants et lorsqu'ils le sont, le prescripteur peut se trouver perturbé

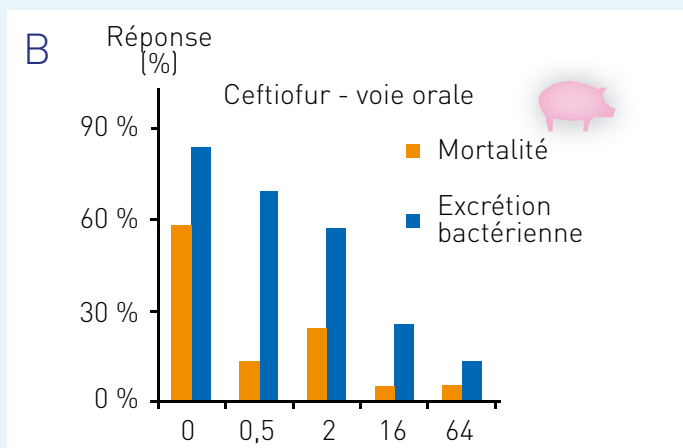
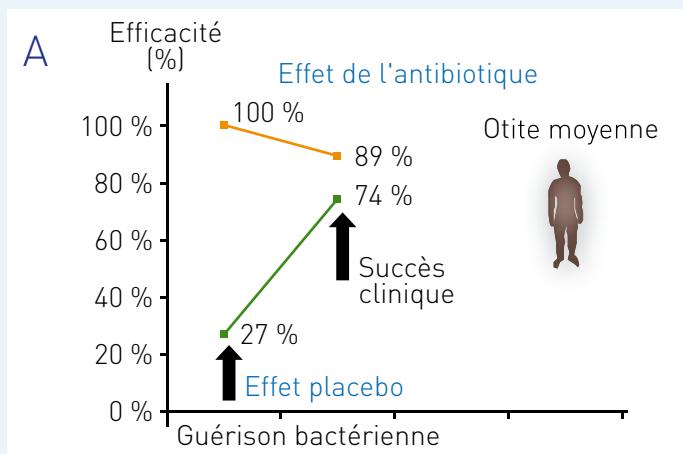
par des résultats discordants. Pratiquement, le prescripteur n'a ni le temps ni les connaissances méthodologiques pour faire la « synthèse » des données existantes. Aujourd'hui la notion de « médecine basée sur les faits prouvés » encore appelée « médecine factuelle » et « Evidence Based Medecine » ou EBM par les anglo-saxons, devient un standard pour porter un jugement global sur un traitement, une pratique chirurgicale ou un médicament. Cette approche reconnaît différents niveaux de preuve pour porter ce jugement global sur un médicament (Tableau 1) et on doit bien reconnaître avec humilité que le niveau le plus bas de la preuve est celui de l'opinion des experts y compris en formation collective comme pour la commission d'AMM. Le niveau le plus élevé est celui de la l'analyse systématique ou encore analyse structurée.

Encadré 1. L'effet Pollyanna

(A : homme, B : porc)

A – L'article historique de Marchant et al. (9) rapporte que dans le traitement de l'otite moyenne de l'enfant, les critères bactériologiques donnent un pourcentage de succès de 100% pour l'antibiotique et de 27% pour le placebo. En revanche, dans le même essai, les critères cliniques donnent respectivement 89 et 74%. Cela est dû au fait que l'antibiotique peut connaître des échecs thérapeutiques non liés à son activité bactériologique et que malgré une éradication bactérienne, les symptômes peuvent spontanément s'améliorer.

B – Dans cet essai mené sur des porcs ayant une infection expérimentale du tube digestif, il n'a pas été montré de relation dose-effet (de 0.5 à 64 mg/kg) sur le critère clinique de la mortalité alors que la relation dose-effet est évidente sur le critère bactériologique d'excrétion bactérienne.



Méta-analyse et modèle d'analyse de la «Collaboration Cochrane»

L'analyse structurée peut donner lieu à une méta-analyse. On appelle méta-analyse un ensemble de techniques, notamment statistiques, permettant d'analyser en les combinant des données collectées dans les différentes études et de formuler des conclusions globales (qualitatives et/ou quantitatives) qui soient pertinentes, fiables et reproductibles. Elle apportera des informations qui ne peuvent pas être obtenues à partir d'un essai isolé et elle permettra de mettre en évidence des interactions possibles entre un traitement et telle ou telle condition d'utilisation du médicament. Une méta-analyse n'est donc pas une simple revue bibliographique et elle ne peut être menée que par un professionnel de la méthodologie. L'idéal pour le prescripteur serait de pouvoir disposer des résultats d'analyses structurées ou de méta-analyses sur les différents antibiotiques ou sur tel ou tel type de stratégie d'antibiothérapie. Actuellement les analyses structurées sont très rares en médecine vétérinaire (voir par exemple celle ayant porté sur les AINS chez le chien (2) ou encore la « méta-analyse » réalisée sur l'antibioprophylaxie des maladies respiratoires bovines(15)). Dans le futur le modèle d'analyse de la «Collaboration Cochrane» (voir le site de la collaboration Chocrane (<http://www.cochrane.org/index.htm>)) sera l'approche qui s'imposera pour ce qui est de préparer, tenir à jour et diffuser les revues systématiques des études évaluant les thérapeutiques (4). La Collaboration Cochrane se met actuellement en route en médecine vétérinaire avec un groupe de travail ad hoc. A terme, on peut espérer que la médecine vétérinaire française aura un libre accès à la « Cochrane library » qui est gratuite pour les citoyens de certains pays ayant jugé bon de donner des informations de qualité à leurs prescripteurs (la France ne fait pas partie des pays ayant un accès gratuit en

ligne mais on peut acheter une méta-analyse en ligne). Pour se faire une idée de l'apport de la Cochrane library, il faut visiter le site de l'éditeur (Wiley) et accéder aux résumés des analyses qui sont gratuits (http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?C_RETRY=1&S_RETRY=0). La principale limite à la réalisation de ces méta-analyses est due au fait que la quasi totalité des essais cliniques sont réalisés par les firmes pharmaceutiques qui ne les publient pas ou qui ne publient que les essais donnant des résultats flatteurs pour leurs spécialités (biais de publications). Cela explique que l'on doit rester vigilant, même avec une méta-analyse qui ne prend en compte que les résultats publiés (6).

Effet placebo et effet Pollyanna des antibiotiques

L'effet placebo peut être très grand pour les antibiotiques notamment pour les usages prophylactiques et métaphylactiques où il peut dépasser très largement les 50%. Pour les pathologies respiratoires des veaux (dans les conditions américaines), la morbidité va de 10 à 80% et la mortalité de 5 à 20% (5). Une telle variabilité peut rendre difficile l'appréciation du service médical rendu par un antibiotique. Qui plus est, on sait que les résultats cliniques sont parfois difficiles à interpréter car ils sont obérés par le phénomène de «Pollyanna». Pollyanna est le nom d'une petite fille qui est devenue une figure de la littérature enfantine américaine car elle était toujours contente (<http://en.wikipedia.org/wiki/Pollyanna>). Ce terme a été repris en médecine humaine il y a plus de 10 ans (9), pour exprimer la difficulté de juger des effets d'un antibiotique

par les seuls résultats cliniques (résultats symptomatiques). En effet, à partir du seul jugement clinique, il est apparu que tous les antibiotiques utilisés pour traiter des sinusites chez l'enfant donnaient satisfaction. Mais de façon plus précise il était aussi apparu que de bons antibiotiques (en terme d'éradication du pathogène ciblé) pouvaient donner des résultats cliniques décevants au regard de leurs effets antibactériens alors qu'à l'inverse, des antibiotiques pouvaient donner des résultats apparemment satisfaisants sur le plan clinique alors que leur activité antibactérienne (éradication ou contrôle du pathogène) était médiocre (Encadré 1). C'est cette insuffisance des critères cliniques vis-à-vis de l'un des objectifs prioritaires d'une antibiothérapie réussie, à savoir l'éradication du pathogène, qui a été l'une des raisons de l'émergence des critères PK/

TABLEAU 1. Classement des niveaux de données probantes correspondant à différentes méthodologies d'étude en réponse à des questions scientifiques précises

Niveau de données probantes	Plan d'étude	Type d'étude
I	Analyses systématiques	Analyse structurée
II	Essais cliniques randomisés	Expérimentale
III	Études de cohorte	Observationnelle
IV	Études de provocation	Expérimentale
V	Études cas-témoins Études transversales	Observationnelle
VI	Études descriptives, rapports de cas/séries de cas, opinion des autorités respectées, rapports de comités d'experts	Descriptive

D'APRÈS ([HTTP://DSP-PSD.TPSGC.GC.CA/COLLECTION/HP5-9-2005F.PDF](http://dsp-psd.tpsgc.gc.ca/collection/hp5-9-2005f.pdf)).

Encadré 2. Exemple numérique virtuel pour illustrer le paradoxe de Simpson

Un essai de métaphylaxie a été conduit dans trois sites différents avec pour chaque site 5000 veaux. Pour les trois régions on observe que le traitement A est supérieur au traitement B. En revanche, en considérant les résultats combinés des trois régions (soit 7500 veaux pour le traitement A et 7500 veaux pour le traitement B) on observe que le pourcentage de succès de B est supérieur à A et cette différence est significative ! L'explication est due à une mauvaise répartition aléatoire des traitements avec un déséquilibre entre les effectifs pour A et B dans chaque site. Le traitement A se trouve pénalisé par le seul effectif traité sur le site 2 qui donne globalement les moins bons résultats.

TABLEAU 2. Exemple numérique virtuel pour illustrer le paradoxe de Simpson

		Produits		Conclusion des praticiens
		A	B	
Site 1	Effectif	2000	3000	A>B
	Succès (%)	70%	68%	
Site 2	Effectif	3000	2000	A>B
	Succès (%)	30%	25%	
Site 3	Effectif	2500	2500	A>B
	Succès (%)	40%	38%	
Total	Effectif	7500	7500	Conclusion du statisticien
	Succès (%)	44%	46.53%	

PD pour juger des effets d'un antibiotique et de l'exigence réglementaire de documenter la guérison bactériologique (lorsque cela est possible) et pas seulement la guérison clinique.

Essais multicentriques : paradoxe de Simpson

La variabilité intersite en termes de morbidité et de mortalité qui est observée dans les essais cliniques peut-être très importante. A titre d'exemple, le taux de succès rapporté dans le

même essai multicentrique et pour un même traitement métaphylactique chez le veau (une dose de ceftiofur retard suivi 8 jours plus tard d'une dose de tulathromycine) a été de 48% pour un premier site et de 97.4% pour un deuxième site (12). Cette variabilité doit être prise en compte dans la planification de l'essai pour ne pas générer l'occurrence d'un effet paradoxal et contre intuitif pour les praticiens, nommé « effet Simpson » (encore connu en épidémiologie sous le nom de biais de confusion). Cela survient si la randomisation intersite des traitements à comparer n'est pas bien contrôlée. L'effet Simpson explique pourquoi l'expertise individuelle et l'intime conviction peuvent être contredites par des essais et il explique également pourquoi l'analyse en sous-groupes peut-être dangereuse. L'Encadré 2 et le Tableau 2 donnent les résultats d'un essai virtuel impliquant trois clientèles et pour lequel les trois praticiens ont observé que le produit A donnait un pourcentage de succès supérieur au produit B mais essai pour lequel un « statisticien du dimanche » s'est permis de reprendre toutes les données pour les analyser globalement selon une approche dite « naïve » et ce vilain statisticien de conclure à l'inverse des praticiens que le produit B était supérieur au produit A ! La possibilité d'être victime du paradoxe de Simpson est grande lorsque l'on est amené à considérer des données issues de différentes sources, à procéder à des analyses en sous-groupes (technique appelée dans le jargon des statisticiens « essorage de données ») ou encore en pharmacovigilance où on peut se retrouver à analyser globalement des données éparses et très « déséquilibrées » (8). Pour de véritables exemples en médecine voir (7) ou directement l'article en ligne (Confounding and Simpson's paradox -- Julious and Mullee 309 (6967):1480 -- BMJ) ; pour un exemple en antibiothérapie voir (10) ou directement l'article en ligne (Statistics and death from meningococcal disease in children -- Perera 332 (7553):1297 -- BMJ)

Conclusion

En conclusion l'essai clinique de terrain est considéré comme une pièce maîtresse dans la confirmation de l'efficacité d'un antibiotique. Cela dit, sa valeur doit être remise en perspective à l'aune de tous les biais qui peuvent en affecter les conclusions. Pour l'antibiothérapie le plus important de ces biais consiste probablement à se contenter de démontrer statistiquement, comme pour un générique, que l'on ne fait pas moins bien qu'un antibiotique de référence usé jusqu'à la corde par 30 ou 40 ans d'usage et d'antibiorésistance.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) guideline on the choice of the non-inferiority margin. *Stat Med.* 2006;25(10):1628-1638.
- 2 - ARAGON CL, HOFMEISTER EH, BUDSBERG SC. Systematic review of clinical trials of treatments for osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2007;230(4):514-521.
- 3 - BOOKER CW, SCHUNICHT OC, GUICHON PT, JIM GK, WILDMAN BK, PITTMAN TJ, PERRETT T. An evaluation of the metaphylactic effect of ceftiofur crystalline free Acid in feedlot calves. *Vet Ther.* 2006;7(3):257-274.
- 4 - BOSSARD N, LANDAIS P, THALABARD J-C. Concepts méthodologiques généraux. *Médecine Thérapeutique.* 1998;4(8):617-625.
- 5 - CLARKE CR, BURROWS GE, AMES TR. Therapy of bovine bacterial pneumonia. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 1991;7(3):669-694.
- 6 - EASTERBROOK PJ, BERLIN JA, GOPALAN R, MATTHEWS DR. Publication bias in clinical research. *Lancet.* 1991;337(8746):867-872.
- 7 - JULIOUS SA, MULLEE MA. Confounding and Simpson's paradox. *Bmj.* 1994;309(6967):1480-1481.
- 8 - LIEVRE M, CUCHERAT M, LEIZOROVICZ A. Pooling, meta-analysis, and the evaluation of drug safety. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2002;3(1):6.
- 9 - MARCHANT CD, CARLIN SA, JOHNSON CE, SHURIN PA. Measuring the comparative efficacy of antibacterial agents for acute otitis media: the « Pollyanna phenomenon ». *J Pediatr.* 1992;120(1):72-77.
- 10 - PERERA R. Statistics and death from meningococcal disease in children. *Bmj.* 2006;332(7553):1297-1298.
- 11 - ROONEY KA, NUTSCH RG, SKOGERBOE TL, WEIGEL DJ, GAJEWSKI K, KILGORE WR. Efficacy of tulathromycin compared with tilnicosin and florfenicol for the control of respiratory disease in cattle at high risk of developing bovine respiratory disease. *Vet Ther.* 2005;6(2):154-166.
- 12 - STEP DL, ENGELKEN T, ROMANO C, HOLLAND B, KREHBIEL C, JOHNSON JC, BRYSON WL, TUCKER CM, ROBB EJ. Evaluation of three antimicrobial regimens used as metaphylaxis in stocker calves at high risk of developing bovine respiratory disease. *Vet Ther.* 2007;8(2):136-147.
- 13 - TOUTAIN PL, BOUSQUET-MELOU A. How antibiotic dosage regimens based on PK-PD concepts may be an important contribution to the resistance problem. 24th World Buiatrics Congress, 15-19 October 2006, Nice, France. (Proc.) Navetat, H., Schelcher, F (Eds.). 2006:421-430.
- 14 - TOUTAIN PL, DEL CASTILLO JRE, BOUSQUET-MELOU A. The pharmacokinetic-pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics. *Research in Veterinary Science.* 2002;73(2):105-114.
- 15 - VAN DONKERSGOED J. Meta-analysis of field trials of antimicrobial mass medication for prophylaxis of bovine respiratory disease in feedlot cattle. *Can Vet J.* 1992;33(12):786-795.