

La Directrice générale suppléante

Maisons-Alfort, le 31 mars 2016

## **AVIS** **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

**relatif à la « Saisine relative à l'extension de la liste des substances à  
bénéfice clinique supplémentaire à d'autres substances d'intérêt en  
médecine équine »**

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.*

*L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.*

*Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.*

*Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).*

*Ses avis sont rendus publics.*

---

L'Anses a été saisie le 12 mai 2015 par la Direction générale de l'alimentation pour la réalisation d'une expertise relative à l'extension de la liste des substances à bénéfice clinique supplémentaire à d'autres substances d'intérêt en médecine équine.

### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

Le contexte de cette demande repose sur la volonté d'élargissement du nombre des molécules entrant dans la liste des substances essentielles et présentant un bénéfice clinique supplémentaire telles que définies par le règlement UE n°1950/20061 afin d'élargir l'arsenal thérapeutique, pour les équidés dont la chair et les produits sont destinés à la consommation humaine. Ce règlement permet de traiter des équidés dont la chair ou les produits sont destinés à la consommation humaine avec certaines substances essentielles pour le traitement des équidés et présentant un bénéfice clinique supplémentaire quand bien même ces substances n'ont pas fait l'objet de la détermination d'une limite maximale de résidus. Un temps d'attente de 6 mois doit alors être respecté avant de mettre les denrées issues des animaux traités à la consommation humaine.

La Direction générale de l'alimentation a saisi l'Anses afin d'évaluer si le respect d'un délai d'attente de 6 mois après la dernière administration d'une des substances listées en annexe de la

---

<sup>1</sup> Règlement (CE) n° 1950/2006 de la Commission du 13 décembre 2006 établissant, conformément à la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires, une liste de substances indispensables au traitement des équidés et de substances apportant un bénéfice clinique

saisine, pour les indications et selon les posologies indiquées, constitue une mesure suffisante garantissant aux consommateurs l'absence de risque sanitaire. La saisine liste dix-sept substances sur lesquelles doit porter l'évaluation.

Le temps d'attente de 6 mois étant incompatible avec un temps d'attente lait, la réponse de la saisine ne portera que sur le temps d'attente « viande et abats ».

De plus, la réponse de la saisine ne portera pas sur le bénéfice clinique de ces substances, ni sur la pertinence d'ajouter de nouveaux antibiotiques sur la liste des substances essentielles chez les équidés.

## **2. EXPERTISE**

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) » par les experts de l'Anses-ANMV.

L'expertise collective a été réalisée par le comité d'experts spécialisé (CES) « Médicament vétérinaire ».

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques via le site internet de l'Anses ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

## **3. ANALYSE ET CONCLUSIONS**

Le règlement (CE) n°1950/2006 de la Commission du 13 décembre 2006 établissant, conformément à la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires, une liste de substances essentielles et présentant un bénéfice clinique supplémentaire pour le traitement des équidés, permet d'administrer aux équidés destinés à la consommation humaine des substances pour lesquelles aucune limite maximale de résidu (LMR) n'a été déterminée. Le traitement des chevaux avec ces molécules est possible dès lors qu'aucun médicament vétérinaire n'est autorisé pour les équidés contenant ces molécules ou qu'aucun médicament utilisé dans le cadre de la « cascade thérapeutique » (article L. 5143-4 du code de la santé publique) ne produirait des résultats aussi satisfaisants en termes d'activités de soins.

L'article 4 de ce règlement exclut de son champ toutes les substances qui sont inscrites sur une des listes du règlement (UE) n° 37/2010 de la Commission du 22/12/09 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidu dans les aliments d'origine animale. Toute substance pour laquelle une LMR a été déterminée et inscrite au tableau 1 du règlement n° 37/2010 ou toute substance dont l'usage est interdit et inscrite au tableau 2 sont retirées de la liste des substances essentielles pour le traitement des équidés et apportant un bénéfice clinique complémentaire.

Parmi les substances listées dans la saisine, huit substances sont d'ores et déjà inscrites au tableau 1 du règlement n° 37/2010 :

- **Lidocaïne,**
- **Prednisolone,**

- **Atropine,**
- **Erythromycine**
- **Acétylcystéine,**
- **Gentamicine,**
- **Framycétine / Néomycine.**

L'évaluation du risque pour le consommateur en cas de résidus potentiels de ces substances dans des denrées issues d'animaux traités a d'ores et déjà été réalisée et ne sera pas reprise dans le cadre de l'expertise de cette saisine. En cas d'utilisation de ces substances pour le traitement des équidés, soit un médicament vétérinaire est autorisé pour l'espèce équine avec un temps d'attente spécifique défini dans l'autorisation de mise sur le marché, soit le vétérinaire applique un temps d'attente forfaitaire tel que prévu par l'article L. 5143-4 (dit « cascade thérapeutique »).

Par ailleurs, trois autres substances entrent dans la composition de médicaments pour les chevaux non destinés à la consommation humaine en application de la dérogation prévue à l'article 6(3) de la directive 2001/82/CE établissant un code communautaire pour les médicaments vétérinaires. Le pergolide, l'acide ténoïque et la phénylbutazone entrent dans la composition de médicaments vétérinaires autorisés chez les équidés exclus de la consommation humaine. Ces trois substances ne sont pas inscrites dans les tableaux du règlement n° 37/2010.

L'évaluation réalisée dans le cadre de cette saisine va porter sur les substances n'ayant pas de statut LMR c'est-à-dire sur les neuf substances suivantes : phénylbutazone, acide ténoïque sous forme de sel de lithium, pergolide, huile de croton, tétracaine, tetryzoline, polymyxine B, synéphrine, rifamycine. Pour ces cinq dernières substances (tétracaine, tetryzoline, polymyxine B, synéphrine, rifamycine), l'évaluation porte uniquement sur les risques pour le consommateur liés à leur administration par voie ophtalmique. En effet, c'est pour cet usage ophtalmique que le bénéfice clinique supplémentaire est argué, le règlement 1950/2006 peut limiter les conditions d'utilisation des substances et notamment restreindre à certaines voies d'administration.

## ■ METHODOLOGIE

L'objectif n'est pas d'établir une LMR, mais de caractériser l'exposition du consommateur 6 mois après le traitement et de la comparer à une valeur toxicologique de référence (VTR).

L'exposition du consommateur se fait à partir des concentrations disponibles observées au niveau des tissus de consommation ou à défaut à partir de concentrations plasmatiques. Dans certaines situations, en l'absence de données tissulaires et plasmatiques, une approche d'exposition globale est faite : il est alors considéré que la quantité administrée se retrouve en totalité dans l'animal.

La réglementation communautaire (CE) 854/2004 (Annexe I, section II, Chapitre V) exclut le foie et les reins des équidés de plus de 2 ans de la consommation humaine pour des raisons d'accumulation de toxines dans ces deux tissus. La consommation des équidés de moins de 2 ans est peu fréquente en France.

En l'absence de données concernant l'ADME (absorption, distribution, métabolisation, excrétion) et/ou de données de biodisponibilité de la substance en question chez l'homme, l'hypothèse d'une distribution de la dose de médicament dans tout l'animal après absorption est retenue.

Pour les calculs, nous avons considéré une consommation de 300 g de muscle (cf panier de la ménagère du règlement LMR) et estimé que le poids d'un cheval était de 600 kg.

Lorsqu'elles sont disponibles, les NOAEL, LOAEL, DNEL<sup>2</sup> issues d'études expérimentales sont retenues comme VTR. L'approche du « seuil de préoccupation toxicologique » (TTC -Threshold of Toxicological Concern) a été développée pour définir une dose d'exposition pour des substances non étudiées qui n'entraîneront pas d'effet toxique ou cancérigène significatif.

La valeur de TTC a été définie à 1,5 µg/personne/jour notamment pour les personnes dont l'exposition à cette substance est liée à un bénéfice thérapeutique attendu (ICH guideline M7 qui fixe une valeur seuil pour les impuretés génotoxiques). Pour l'évaluation du risque pour le consommateur, pour lequel aucun bénéfice n'est attendu en lien avec l'exposition à ce résidu, la valeur de 0,15 µg/personne/jour est considérée comme appropriée (ajout d'un facteur 10 supplémentaire pour tenir compte de cette absence de bénéfice attendu). Cette approche a notamment été suivie par le Comité des médicaments vétérinaires de l'EMA (CVMP) dans un avis récent concernant le risque potentiel du consommateur lié à la présence de résidus de lidocaïne dans les denrées d'origine animale (CVMP assessment report regarding the request for an opinion under Article 30(3) of regulation (EC) N° 726/2004).

Le principe suivi dans cette évaluation sera donc d'utiliser, en l'absence de VTR définies par des études, la valeur de 0,15 µg/personne/jour associée à une argumentation scientifique sur le risque lié à la quantité de résidus potentiellement restante 6 mois après le traitement.

Si la valeur d'exposition obtenue après traitement est supérieure à la VTR ou à la TTC, le temps nécessaire pour atteindre cette valeur (VTR ou TTC) est estimé en utilisant le temps de la demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ) à l'aide de l'équation  $t = (t_{1/2} / \ln 2) (\ln X_0 - \ln X)$  avec  $X_0$  la quantité initiale et  $X$  la quantité à atteindre.

Lorsque le temps de la demi-vie d'élimination n'est pas connu précisément dans l'espèce cheval, les calculs ont été réalisés en prenant pour hypothèses des temps de demi-vie d'élimination de 10 jours et de 24 heures présumant d'une demi-vie très longue et d'une demi-vie courte.

## ■ EXAMEN DES SUBSTANCES

### ● PHENYLBUTAZONE

La phénylbutazone est un anti-inflammatoire non stéroïdien de la famille des pyrazolés qui possède également des propriétés antalgique et antipyrétique.

Elle agit en inhibant la production des prostaglandines qui sont impliquées dans la production de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre.

Son principal métabolite, l'oxyphenbutazone, possède des propriétés pharmacologiques similaires.

#### ○ Toxicologie

La phénylbutazone est très utilisée en médecine équine. Elle est indiquée dans le traitement des affections locomotrices, douleurs articulaires, douleurs musculaires, douleurs osseuses et boiteries. Son administration pré-opératoire (4.4 mg/kg IV) et post-opératoire (2 mg/kg/j IV pendant 2.5 jours) permet une atténuation de la douleur post-opératoire. La phénylbutazone comporte une marge de sécurité relativement faible. Des effets toxiques peuvent apparaître à une dose égale au double de la dose thérapeutique. L'incidence de ces effets augmente avec la dose, la durée du

<sup>2</sup> NOAEL = No Observed Adverse Effect Level (parfois en français DSENO pour Dose Sans Effet Nocif Observé)

LOAEL = Lowest Observed Adverse Effect Level (parfois en français DMENO pour Dose Minimale avec Effet Nocif Observé)

DNEL = Derived No Effect Level (niveau dérivé sans effet)

traitement et le degré de déshydratation des animaux. Les effets toxiques de la phénylbutazone ne sont pas toujours liés à la concentration sérique et de nombreuses variations individuelles sont à noter.

En terme de médicament vétérinaire disposant d'une AMM en France, la phénylbutazone est autorisée chez le cheval (non destiné à la consommation humaine) par voie orale pour le traitement de la fourbure chronique à une dose de 4 mg/kg (matin et soir le premier jour) suivie de 2 mg/kg (du 2ème au 5ème jour matin et soir) puis 1 mg/kg (du 6ème au 9ème jour en prise unique).

Chez l'homme, à partir d'une concentration plasmatique comprise entre 50 et 150 µg/ml, des signes de toxicité tels des réactions d'hypersensibilité, de la diarrhée, des vomissements, des sueurs, des ulcérations de la muqueuse, une hépatite, une néphrite ou une anémie, peuvent apparaître.

Dans une déclaration conjointe datée du 15/04/2013, l'EMA et l'EFSA ont présenté une conclusion sur le risque lié à la présence de résidus de phénylbutazone dans la viande de cheval dans le contexte de pratiques frauduleuses, soit pour une consommation sans quelconque durée d'attente après l'administration de la substance.

La déclaration rappelle que compte tenu des risques identifiés pour le consommateur en terme de dyscrasie sanguine idiosyncratique et de potentiel génotoxique et cancérigène pour lesquels aucune valeur limite ne peut être identifiée, une limite maximale de résidus n'avait pu être fixée par le CVMP et par conséquent la substance ne pouvait pas être utilisée chez les animaux destinés à la consommation humaine.

Egalement l'avis rendu par les deux agences avec les données d'exposition collectées dans les plans de contrôle nationaux indiquait que le risque carcinogène pour le consommateur était très faible, et que le risque pour un individu de développer une anémie aplasique et d'être exposé à la phénylbutazone était inférieur à 1 sur 1 million .

La phénylbutazone ne peut pas être classée du point de vue de son potentiel cancérigène chez l'homme (groupe 3 de la classification du CIRC, centre international de recherche sur le cancer) (IPCS INCHEM, 1987).

- Pharmacocinétique plasmatique (Lees & Toutain, 2013) (Smith et al, 1987) (Mills et al, 1996) (Tobin et al, 1986) (Toutain et al, 1994)

Chez le cheval, la phénylbutazone est généralement bien absorbée après administration par voie orale avec une biodisponibilité de l'ordre de 69 à 91%. Toutefois cette absorption peut être diminuée et retardée en présence de nourriture. Un seul T<sub>max</sub><sup>3</sup> est observé vers 4-6 heures lorsque la phénylbutazone est administrée à jeun. Quand l'accès à la nourriture est libre, un premier pic plasmatique est observé vers 1-2 heures puis un second vers 10-24 heures. La biodisponibilité est plus faible lorsque l'animal n'est pas à jeun (T<sub>max</sub> plus long et C<sub>max</sub> plus faible).

Le taux de fixation aux protéines plasmatique de la phénylbutazone est très élevé : 98% ce qui se traduit par un volume de distribution faible (0.1 – 0.3 L/kg).

29.4% de phénylbutazone dans l'organisme sont localisés au niveau plasmatique, 45.5% dans les liquides extracellulaires autres et 25% dans le reste de l'organisme. Il est donc peu probable d'observer des concentrations tissulaires élevées chez le cheval.

---

<sup>3</sup> T<sub>max</sub> : temps pour lequel la concentration maximale (C<sub>max</sub>) est observée

Deux métabolites présentent des effets pharmacologiques non négligeables : l'oxyphenbutazone et le  $\gamma$ -hydroxyphenylbutazone.

Au regard de la valeur du temps de demi-vie d'élimination plasmatique de 4-6 heures chez le cheval, une accumulation au niveau plasmatique est peu probable. Mais, une accumulation a été observée chez le cheval suite à une administration par voie orale à une dose de 5 mg/kg de poids vif toutes les 12 heures.

Le temps de demi-vie d'élimination est beaucoup plus lent chez les bovins (65 heures).

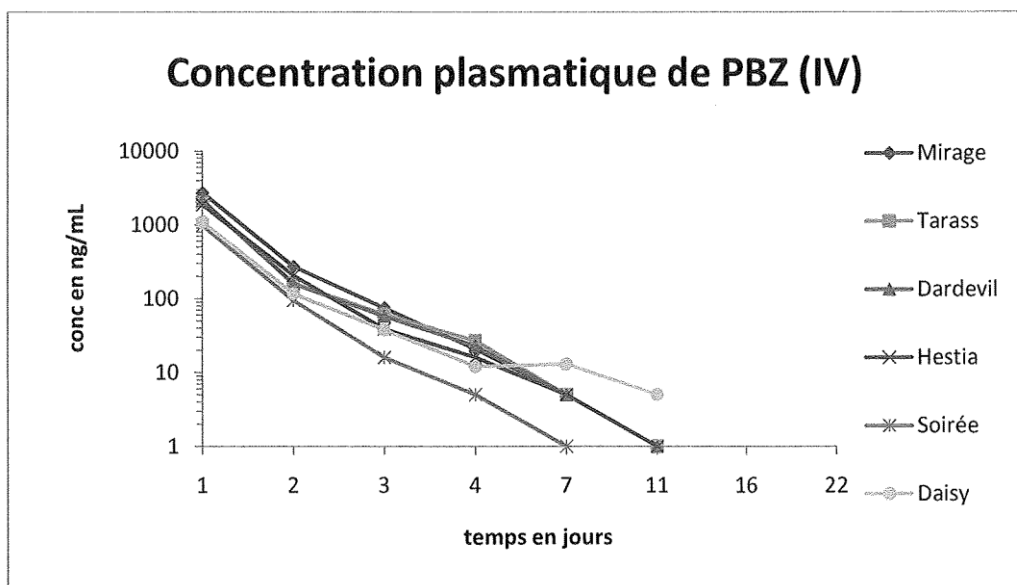
- Déplétion (Lees & Toutain, 2013) (Mills et al, 1996)

Au regard des paramètres pharmacocinétiques, il est peu probable d'observer de fortes concentrations tissulaires de phénylbutazone. Le ratio plasma/tissus est très élevé. Il serait de l'ordre de 10/1 entre plasma et muscle. Les concentrations tissulaires de phénylbutazone sont observées majoritairement au niveau des reins et du foie puis au niveau du muscle.

Les différentes observations indiquent que les concentrations plasmatiques sont proportionnelles aux concentrations tissulaires. Le suivi des concentrations observées au niveau plasmatique est un bon moyen de prédire les concentrations tissulaires en tenant compte du ratio de proportionnalité.

Suite à une administration par voie intraveineuse de phénylbutazone à une dose élevée de 8.8 mg/kg de poids vif (kg pv) à 6 chevaux, les concentrations plasmatiques observées à 24, 48, 72 et 96 heures sont de l'ordre de 1.00 à 4.00, 0.10 à 0.30, 0.02 à 0.09 & 0.005 à 0.03  $\mu\text{g/ml}$ .

En prenant un ratio plasma/muscle de 10/1 et une quantité ingérée de muscle de 300 g la quantité maximale ingérée de phénylbutazone est donc de 120, 9, 2.7, 0.9  $\mu\text{g}$  pour chaque échéance.



Suite à l'administration de la spécialité EQUIPALAZONE par voie orale à raison de 4 g le premier jour du traitement puis de 2 g les 10 jours suivants, les concentrations plasmatiques observées chez les 6 chevaux 10 jours après la fin du traitement varient de 0.001 à 0.005  $\mu\text{g/ml}$ . En considérant le même ratio que précédemment, ceci représente un maximum de **0.15  $\mu\text{g}$**  de phénylbutazone si une personne ingère 300 g de muscle de cheval 10 jours après une



administration orale de phénylbutazone/kg pv à raison de 4 g le premier jour du traitement puis de 2 g les 10 jours suivants (Orszag, 2008).

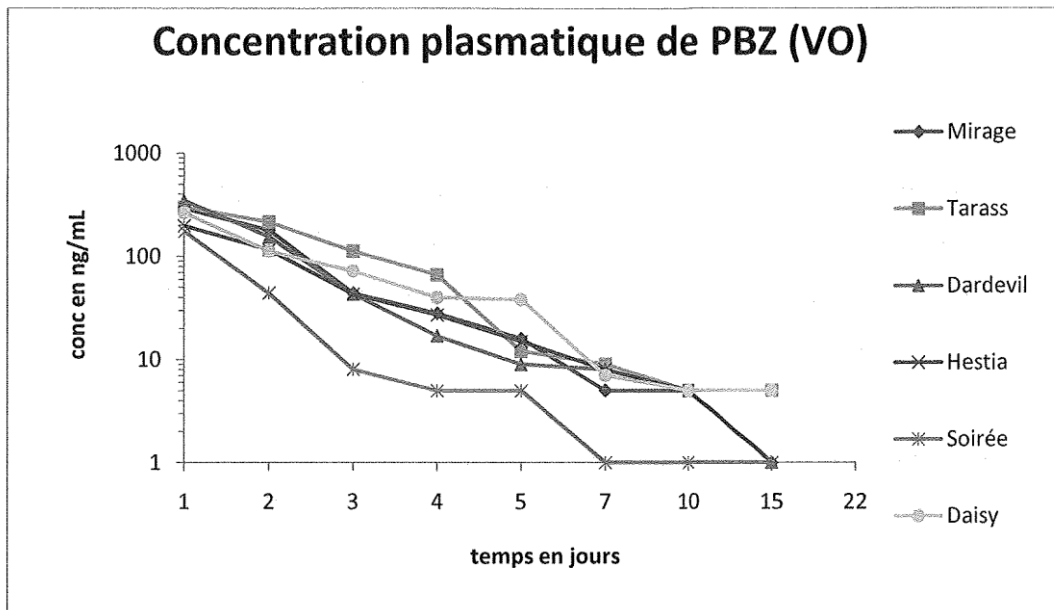


Tableau résumant les concentrations observées dans différents liquides/tissus chez des chevaux ayant reçu de la phénylbutazone à la dose de 4.4 mg/kg pv (Lees et Taylor, 1987) :

Cheval	Voie d'adm	Temps après traitement	Matrice	Phénylbutazone		Oxyphenbutazone	
				Concentration (µg/ml ou µg/g)	Quantité*	Concentration (µg/ml ou µg/g)	Quantité*
N°1	IV	6 h	Plasma	12.3	405 µg	2.6	150 µg
			Muscle biceps	0.5		0.1	
			Muscle gluteal	0.3		0.1	
			Foie	1.5		0.3	
			Rein (cortex)	2.1		1.8	
N°2	Oral	6 h	Plasma	3.3	135 µg	1.1	105 µg
			Muscle biceps	0.1		0.1	
			Muscle gluteal	0.1		0.1	
			Foie	0.7		0.2	
			Rein (cortex)	0.7		1.1	
N°3	Oral	12 h	Plasma	6.4	200 µg	1.1	90 µg
			Muscle biceps	0.2		0.1	
			Muscle gluteal	0.1		0.1	
			Foie	0.2		< 0.1	
			Rein (cortex)	2.4		1.0	

\* Les quantités ingérées sont calculées en prenant le panier de la ménagère : 300 g de muscle, 100 g de foie & 50 g de rein. La concentration maximale observée au niveau du tissu musculaire est utilisée dans le calcul.

Les données concernent principalement le muscle, denrée dans laquelle ont été réalisés les dosages. Aucune donnée n'est disponible dans le tissu adipeux. Les concentrations correspondent à des observations uniques et non à des moyennes.

- Calcul de l'exposition

Les résultats de l'étude de déplétion où une dose de 4 g le premier jour puis de 2 g les 10 jours suivants de phénylbutazone a été administrée par voie orale à des chevaux, ont permis de conclure que la quantité maximale de phénylbutazone ingérée par un individu (*i.e.* 300 g de muscle) serait de 0.15 µg, 10 jours après la fin du traitement.

Pour l'évaluation du risque pour le consommateur selon l'approche du « seuil de préoccupation toxicologique » (TTC -Threshold of Toxicological Concern), sachant qu'aucun bénéfice n'est attendu, la valeur de TTC de 0.15 µg/personne/jour a été comparée à la valeur d'exposition de 0.15 µg/personne. Le résultat montre un risque acceptable dès le 10ème jour suivant l'administration. Il est considéré que, compte tenu de l'élimination de la substance active (temps de demi-vie d'élimination plasmatique de 4-6 heures chez le cheval), le risque sera également acceptable 6 mois après le traitement à base de phénylbutazone.

Au regard des données disponibles, le risque pour le consommateur de la phénylbutazone au temps d'attente de 6 mois après administration chez le cheval est considéré comme acceptable compte-tenu du niveau atteint très en-deçà du seuil de préoccupation toxicologique pour l'homme.



- **ACIDE TENOÏQUE (SOUS FORME DE SEL DE LITHIUM)**

Le thénioate de lithium est un dérivé du thiophène.

Il a une activité stimulante sur les cellules des parois pulmonaires produisant du mucus ainsi que sur celles des muqueuses nasale et bronchique.

Il présente une action antiseptique grâce à une activité antimicrobienne directe et une action de nettoyage mécanique avec une augmentation des sécrétions naturelles.

- Toxicologie

Aucune donnée de toxicologie n'est disponible à propos de l'acide ténoïque.

Concernant le lithium, une fiche toxicologique de l'INRS a été rédigée pour le lithium et ses composés minéraux. Au niveau de la toxicité expérimentale, les DL50 (doses létales médianes) par voie orale sont assez peu différentes selon les sels étudiés (531 – 1198 mg/kg). Deux études ont mis en évidence un effet tératogène après injections intrapéritonéales quotidiennes de 50 mg de chlorure de lithium. Des malformations des yeux, de l'oreille externe et des fentes palatines ont été observées. Au niveau de la toxicité humaine chronique, un traitement au lithium peut entraîner différents symptômes comme des tremblements, des troubles de la parole, des anomalies de l'électrocardiogramme, des dermatoses et des atteintes thyroïdiennes et surtout, une insuffisance rénale chronique. Au niveau de la tératogenèse, une anomalie cardiaque particulière a été découverte de façon plus fréquente chez les enfants de mères traitées au lithium.

Dans le dossier d'enregistrement déposé à l'ECHA, une étude de toxicité chronique par voie orale a permis de calculer une NOAEL de 1.2 mg/kg/j, en se basant sur des données humaines obtenues dans le cadre de traitement à long terme de désordres psychiatriques. Cette valeur a ensuite été utilisée afin de définir une DNEL (Derived No Effect Level) de 0.25 mg/kg/j pour une exposition à long terme de la population générale par voie orale. A noter l'absence de toxicité génétique dans une batterie de tests in vitro et in vivo, ainsi que chez l'homme suite à une approche de « read across » qui est une technique de prédiction d'effets toxicologiques pour une substance chimique à partir des connaissances déjà disponibles pour d'autres substances similaires.

Pour la toxicité de la reproduction et la toxicité fœtale après exposition par voie orale, la NOAEL retenue était de 45 mg/kg/j, en l'absence de changement au niveau de la reproduction. En se basant sur une approche « read across », les NOAEL calculées pour le lithium sont de 3 mg/kg/j pour la toxicité systémique parentale et de 8 mg/kg/j pour l'effet sur la reproduction. Concernant la toxicité développementale, aucune propriété embryotoxique n'a pu être mise en évidence (NOAEL = 16.91 mg lithium/kg/j, dose la plus élevée utilisée) alors qu'un effet sur le poids et l'ingestion alimentaire a été noté chez les femelles (NOAEL = 5.64 mg lithium/kg/j).

Dans le cadre de l'évaluation du risque pour le consommateur, il est recommandé d'utiliser la valeur de **DNEL de 0.25 mg/kg/j** pour une exposition à long terme de la population générale par voie orale.

- Pharmacocinétique plasmatique

L'acide ténoïque (acide 2-thiophène carboxylique) est un acide carboxylique dérivé du thiophène. Aucune donnée de pharmacocinétique n'est disponible.

Le thiophène, chez la souris présente une absorption orale rapide ainsi qu'une élimination très rapide (pratiquement totale en 24 heures) avec un métabolisme important (Chanal et al, 1973).

Chez la souris, l'absorption orale du lithium, est rapide. Le lithium n'est pas lié aux protéines plasmatiques. Il se distribue rapidement dans les tissus. Son élimination est plutôt lente. Ceci est dû à sa lente libération à partir des tissus.

- Déplétion

Aucune donnée de déplétion n'est disponible pour l'acide ténoïque.

- Calcul de l'exposition

Compte tenu de la posologie de 20 ml à J1 et 15 ml à J2 et J3 (d'une solution à 5.15 mg de lithium par ml et de 95.5 mg d'acide ténoïque par ml), considérant que l'ensemble de la substance administrée est répartie de façon homogène dans le cheval après absorption, l'homme ingérant 300 g de muscle, sera exposé à :

- 0.129 mg de lithium soit 0.002 mg/kg/j. Cette exposition unique est à comparer à la DNEL de 0.25 mg/kg/j, basée sur une étude humaine dans le cadre d'un traitement à long terme.
- 2.38 mg d'acide thénoïque. Cette exposition est à comparer à la TTC de 0.15 µg/personne/jour.

Si la valeur d'exposition obtenue après traitement est supérieure à la TTC, le temps nécessaire pour atteindre cette TTC est estimée en utilisant l'équation  $t = (t_{1/2} / \ln 2) (\ln X_0 - \ln X)$  avec  $t_{1/2}$  le temps de demi-vie d'élimination,  $X_0$  la quantité initiale et  $X$  la quantité à atteindre soit ici la TTC.

En considérant que la quantité administrée au moment du traitement ( $X_0$ , ici à J3) est de 4775 000 µg d'acide thénoïque, le temps pour atteindre la TTC selon des valeurs hypothétiques de temps de demi-vie d'élimination de 10 jours ou de 24 heures est de l'ordre de 250 jours ou de 25 jours après la fin du traitement, respectivement.

La demi-vie d'élimination nécessaire pour être inférieur à la TTC à 6 mois après le traitement est au maximum de 7 jours.

Avec un temps de demi-vie d'élimination de 24 heures, l'exposition du consommateur est acceptable dès 25 jours après le traitement du cheval.

La recherche bibliographique n'a pas permis d'identifier une valeur de temps de demi-vie d'élimination pour l'acide ténoïque, mais il est dérivé du thiophène pour lequel une élimination très rapide est constatée chez la souris.

Au regard des données disponibles, le risque pour le consommateur de l'acide ténoïque (sous forme de lithium) au temps d'attente de 6 mois après administration chez le cheval est considéré comme acceptable.

- **PERGOLIDE MESYLATE**

Le pergolide est un dérivé synthétique de l'ergot de seigle.

C'est un agoniste des récepteurs de la dopamine puissant et à longue durée d'action. Les études de pharmacologie *in vitro* et *in vivo* ont démontré que le pergolide agit comme un agoniste dopaminergique sélectif avec peu ou pas d'effet sur les voies noradrénergiques, adrénénergiques ou sérotoninergiques, aux doses thérapeutiques. Comme les autres agonistes dopaminergiques, le pergolide inhibe la sécrétion de prolactine.

Chez les chevaux atteints de dysfonctionnement de la *pars intermedia* pituitaire (PPID), connu sous le nom de syndrome de Cushing équin, la dose moyenne utilisée de pergolide est de 2 µg/kg (fourchette de dose : 1.3 à 2.4 µg/kg). Le pergolide exerce son effet thérapeutique par stimulation des récepteurs de la dopamine. De plus, il a été démontré que le pergolide diminuait les taux plasmatiques d'ACTH (hormone adénocorticotrope), de MSH (hormone mélanotrope) et des autres peptides précurseurs des hormones polypeptidiques (pro-opiomélanocortiniques).

- Toxicologie

D'après le rapport public d'évaluation du PRASCEND<sup>®</sup>, les données bibliographiques montrent un fort potentiel toxique après administration unique pour le pergolide mesylate. Cependant, les facteurs de sécurité pour la voie orale chez les chevaux étaient d'au moins 3000.

Les effets les plus importants ont été observés lors d'études chroniques et subchroniques chez des rats femelles. Des modifications de l'activité locomotrice chez des animaux de laboratoire et des vomissements chez les chiens peuvent également être liés à l'activité pharmacologique de la molécule.

Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez la souris et chez le lapin. Chez le lapin, il n'a pas été démontré d'effet sur la reproduction ni sur le développement fœtal. Les effets observés chez la souris, y compris l'impact sur la fertilité, sur les poids fœtaux et sur le taux de survie d'une portée, ont été attribués à l'inhibition de la sécrétion de prolactine conduisant à un échec dans l'allaitement.

Le pergolide mesylate ne possède pas d'activité génotoxique.

Dans des études de carcinogénèse, l'augmentation des tumeurs utérines, liée à l'action pharmacologique du pergolide, a été considérée comme non significative chez les chevaux et chez l'homme.

Chez l'homme, la LOAEL du pergolide est de 25 µg/jour (0.42 µg/kg) (Berezin, 1991). Il est donc recommandé d'utiliser, dans le cadre de l'évaluation du risque pour le consommateur, la valeur de LOAEL de 0.42 µg/kg. Un facteur de sécurité de 100 est ajouté, 10 pour la variabilité inter individuelle et 10 car la dose toxicologique de référence utilisée est une LOAEL et non une NOAEL.

- Pharmacocinétique plasmatique

Chez les chevaux, l'absorption par voie orale aux doses de 2 et 10 µg de pergolide/kg de poids corporel est rapide (T<sub>max</sub> de l'ordre de 0.4 heures). La concentration maximale est faible et très variable. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est important : 90%. Le temps de demi-vie d'élimination plasmatique est de l'ordre de 6 heures.

- Déplétion

Aucune donnée de déplétion n'est disponible pour le pergolide.

Un arrêt de traitement de 6 mois est incompatible avec le bien être d'un cheval atteint de cushing car il s'agit d'une maladie chronique avec prise en charge médicale à vie. L'état sanitaire d'un cheval atteint de cushing apparait peu compatible avec l'abattage en vue de la consommation humaine.

Au regard des données scientifiques disponibles et de la pathologie considérée, il est donc recommandé que les équidés traités par du pergolide mesylate ne soient pas destinés à la consommation humaine.

- **HUILE DE CROTON**

*Croton eluteria* est une espèce d'arbuste ou un petit arbre de la famille des Euphorbiaceae originaire d'Amérique. On en tire une huile essentielle utilisée pour traiter les troubles respiratoires.

- Toxicologie

Des études de mutagenèse *in vitro* (aberrations chromosomiques) ont montré des résultats négatifs. Cependant, l'effet promoteur de tumeurs de l'huile de croton a été observé au niveau de la peau mais également au niveau de l'estomac après une exposition par voie orale associée à du n-méthyl-n'-nitro-n-nitrosoguanidine chez le rat. Différentes études confirment cet effet promoteur de tumeur de l'huile de croton (Subramanian, 2014).

L'huile de croton a également été utilisée dans le domaine de la recherche sur le cancer comme un co-carcinogène (Merk Index). Il est irritant (moyen à sévère), il induit des effets irritants et inflammatoires chez la souris dans des études aiguës par voie cutanée.

Même s'il est possible de définir une dose seuil pour les promoteurs de tumeurs, les données actuelles ne permettent pas de définir cette dose.

De plus, le croton est inscrit sur la Liste B des plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu<sup>4</sup>.

- Pharmacocinétique plasmatique & Déplétion

Aucune donnée relative à la pharmacocinétique ou à la déplétion de l'huile de croton n'est disponible.

Les données pharmaceutiques et pharmacologiques sont inexistantes pour caractériser l'exposition du consommateur et les données toxicologiques défavorables.

En l'absence de données permettant de quantifier et d'évaluer l'exposition (dose administrée puis absorbée), il n'est donc pas possible de se prononcer sur le risque pour le consommateur de l'huile de croton au temps d'attente de 6 mois après administration chez le cheval.

<sup>4</sup> Liste publiée au chapitre IV.7.B de la Pharmacopée française » mentionnée à l'article D. 4211-12 du Code de la Santé Publique

## ■ EXAMEN DES SUBSTANCES ENTRANT DANS LA COMPOSITION DE COLLYRES

### • ABSORPTION SYSTEMIQUE SUITE A L'ADMINISTRATION OPHTALMIQUE D'UNE SUBSTANCE

(JHA G & Kumar A, 2011) (Beyssac E, 1996) (Maitani et al, 1995) (Leeming, 1999)

Traditionnellement, l'administration ophtalmique de substance active a pour objectif une action locale. La substance active est diluée dans les sécrétions lacrymales puis, selon ses propriétés physicochimiques (liposolubilité, par exemple), elle diffuse au travers des membranes semi-perméables.

Environ 95% de la substance contenue dans des gouttes ophtalmiques est perdu *via* l'absorption au travers de la conjonctive ou *via* le drainage des larmes (Jarvinen et al, 1995). La formulation du médicament a également un impact sur l'absorption systémique de la substance ainsi que l'état physiologique de l'œil.

L'absorption systémique après administration ophtalmique de substance active est faible. Une étude réalisée chez le lapin, indique une absorption 25 000 fois moindre par voie oculaire que par voie intraveineuse d'un inhibiteur de TNF (facteur de nécrose tumorale) (Furrer et al, 2009). Par contre, une biodisponibilité absolue de 16% est observée pour le thiamphenicol chez le lapin suite à une administration ophtalmique (Aldana et al, 1992) Les concentrations plasmatiques sont souvent au niveau des limites de quantification des méthodes analytiques (Hsu et al, 2015) (Levy et al, 2015). Par contre certaines publications décrivent des effets toxicologiques généraux observés suite à l'administration de collyre ce qui laisse penser qu'il y a bien une absorption systémique (Abdelhalim et al, 2012) (Nieminen et al, 2007) (Gunaydin et al, 2011). Une revue bibliographique (Urtti & Salminen, 1993) indique des biodisponibilités absolues variant de 0.1% à 100% chez le lapin pour un certain nombre de substances actives administrées par voie ophtalmique.

Concernant les substances actives d'intérêt pour la saisine, il n'y a pas de biodisponibilité absolue connue suite à leur administration ophtalmique. Une exposition de 100% sera donc retenue.

Pour l'ensemble des substances actives destinées à être utilisées en tant que collyre, la démarche consiste à estimer la quantité de substance potentiellement absorbée et à la comparer à la valeur de TTC qui est une dose d'exposition pour des substances non étudiées qui n'entraînera pas d'effet toxique ou cancérigène significatif. Pour l'évaluation du risque pour le consommateur, sachant qu'aucun bénéfice n'est attendu, la valeur de 0.15 µg/personne/jour est considérée comme appropriée.

Cette valeur est comparée à la quantité d'exposition qui est estimée à 100% de la quantité totale administrée au niveau de l'œil.

L'hypothèse d'une posologie de 2 gouttes 4 fois par jour est prise. Ceci représente une forte observance au traitement.

Les hypothèses ci-dessus étant maximalistes (pas de perte par les larmes, absorption totale des substances, traitement 4 fois par jour), la répétition du traitement sur quelques jours n'est pas prise en compte. L'hypothèse d'une non accumulation est donc retenue.

- **TETRACAINE (collyre)**

Comme les autres anesthésiques locaux, la tétracaïne bloque la conduction nerveuse en réduisant l'augmentation passagère importante de la perméabilité membranaire des fibres nerveuses aux ions sodium (Na<sup>+</sup>) qui, en temps normal, résulte d'une légère dépolarisation de la membrane. La conduction nerveuse est bloquée en premier lieu dans les fibres autonomes, puis dans les fibres sensibles, et enfin dans les fibres motrices.

- Toxicologie

La seule information actuellement disponible est un résultat négatif dans le test d'Ames (Waskell, 1978).

Dans le cadre de l'évaluation du risque pour le consommateur, compte tenu des informations actuellement disponibles, il n'est pas possible de conclure sur le risque potentiel. La solution proposée est de comparer la valeur potentielle d'exposition à la TTC.

- Pharmacocinétique plasmatique

Chez l'homme, l'exposition systémique après administration du collyre n'est pas connue. La liaison de la tétracaïne aux protéines plasmatiques est d'environ 75%.

La tétracaïne est rapidement hydrolysée par les cholinestérases non spécifiques (butyrylcholinestérase : cholinestérase plasmatique), principalement dans le plasma et dans le foie. Le métabolite principal de la tétracaïne est l'acide para-butylaminobenzoïque

La tétracaïne est excrétée dans les urines sous forme d'acide para-butylaminobenzoïque.

- Déplétion

Aucune donnée de déplétion n'est disponible pour la tétracaïne.

- Calcul de l'exposition

La posologie de la tétracaïne sous forme de collyre est de 2 gouttes 4 fois par jour d'une solution à 8.79 mg/ml. Sachant que 2 gouttes sont égales à 0.1 ml, la quantité correspondante est 0.88 mg, 4 fois par jour, soit 3.52 mg/600kg/jour, soit 5.87 µg/kg/j. Si on considère que 100% est absorbé au niveau de l'œil, cela fait une concentration systémique de 5.9 µg/kg. Si cette concentration est la même dans la viande, à raison d'une consommation de 300 g, la quantité de tétracaïne ingérée sera de 1.77 µg/personne immédiatement après traitement de l'animal. Si on compare cette valeur d'exposition à la TTC de 0.15 µg/personne/jour, un risque persiste immédiatement après traitement de l'animal.

En considérant que la quantité administrée au moment du traitement (X<sub>0</sub>) est de 3520 µg, le temps pour atteindre la TTC selon des valeurs hypothétiques de temps de demi-vie d'élimination de 10 jours ou de 24 heures est de l'ordre de 146 jours ou de 15 jours après la fin du traitement, respectivement.

Avec un temps de demi-vie d'élimination de 10 jours, l'exposition du consommateur est acceptable 5 mois après le traitement du cheval.

Avec un temps de demi-vie d'élimination de 24 heures, l'exposition du consommateur est acceptable dès 15 jours après le traitement du cheval.



Sachant que le temps de demi-vie plasmatique de la tétracaïne, d'après (Weber C, 2006) et (Venkataran M, 2012), se situe autour de deux heures chez l'homme (voie injectable) d'après le risque pour le consommateur au temps d'attente de 6 mois après administration oculaire de tétracaïne chez le cheval est considéré comme acceptable.

Au regard des données disponibles, le risque pour le consommateur de la tétracaïne au temps d'attente de 6 mois après administration chez le cheval est considéré comme acceptable dans le cadre d'un usage lié à l'anesthésie locale de l'œil.

- **TETRYZOLINE (collyre) (Synonyme de tetrahydrozoline)**

La tétryzoline est un agent sympathomimétique, elle est utilisée en usage local en tant que vasoconstricteur de la sphère ORL.

- Toxicologie

Chez le chien, différents signes d'intoxication ont été reportés. Cependant, il n'est pas possible de définir une dose sans effet avec les informations actuellement disponibles.

Dans le cadre de l'évaluation du risque pour le consommateur, compte tenu des informations actuellement disponibles, il n'est pas possible de conclure sur le risque potentiel. La solution proposée est de comparer la valeur potentielle d'exposition à la TTC (Kahn, 2005).

- Pharmacocinétique plasmatique & Déplétion

Aucune donnée relative à la pharmacocinétique et de déplétion ne sont disponibles.

- Calcul de l'exposition

La posologie de la tétryzoline sous forme de collyre est de 2 gouttes 4 fois par jour d'une solution à 0.42 mg/ml. Sachant que 2 gouttes sont égales à 0.1 ml, la quantité correspondante est 0.042 mg, 4 fois par jour, soit 0.168 mg/600kg/jour, soit 0.28 µg/kg. Si on considère que 100% est absorbé au niveau de l'œil, cela fait une concentration systémique de 0.28 µg/kg. Si cette concentration est la même dans la viande, à raison d'une consommation de 300g, la quantité de tétryzoline ingérée sera de 0.084 µg/personne immédiatement après traitement de l'animal. Si on compare cette valeur d'exposition à la TTC de 0.15 µg/personne, le risque est acceptable.

Au regard des données disponibles, le risque pour le consommateur du tetryzoline au temps d'attente de 6 mois après administration chez le cheval est considéré comme acceptable dans le cadre d'un usage lié **au traitement local des affections ophtalmiques.**

- **RIFAMYCINE (collyre)**

La rifamycine est un antibiotique antibactérien actif par voie locale sur la plupart des germes pathogènes Gram+ et Gram-. L'activité de la rifamycine s'exerce au niveau de l'ARN-polymérase

ADN-dépendante par formation d'un complexe stable provoquant l'inhibition de la croissance des bactéries.

La rifamycine et la rifampicine sont des antibiotiques de la même famille. La rifampicine est un antituberculeux majeur.

- Toxicologie

Les valeurs de DL50 orales établies pour la rifamycine chez la souris, le rat et le poulet varient entre 1951 et 5700 mg/kg. Après administration par voie sous cutanée chez la souris, la valeur de DL50 est de 815.9 mg/kg. Cependant, dans le cadre de l'évaluation du risque pour le consommateur, compte tenu des informations actuellement disponibles, il n'est pas possible de conclure sur le risque potentiel. La solution proposée est de comparer la valeur potentielle d'exposition à la TTC (Pashov, 1987).

- Pharmacocinétique plasmatique

Le temps de demi-vie plasmatique de la rifamycine est de 23h chez la souris et 14h chez l'homme (Lounis N, 1997).

- Déplétion

Aucune donnée de déplétion n'est disponible.

- Calcul de l'exposition

La posologie de la rifamycine sous forme de collyre est de 2 gouttes 4 fois par jour d'une solution à 100000 UI/10ml, soit 11.27 mg/ml. Sachant que 2 gouttes sont égales à 0.1 ml, la quantité correspondante est 1.13 mg, 4 fois par jour, soit 4.52 mg/600kg/jour, soit 7.5 µg/kg. Si on considère que 100% est absorbé au niveau de l'œil, cela fait une concentration systémique de 7.5 µg/kg. Si cette concentration est la même dans la viande, à raison d'une consommation de 300g, la quantité de rifamycine ingérée sera de 2.25 µg/personne/jour. Si on compare cette valeur d'exposition à la TTC de 0.15 µg/personne, un risque persiste.

En considérant le temps de demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ) de 23 heures observé chez la souris (temps de demi-vie le plus long connu) et la quantité administrée au moment du traitement ( $X_0$ ) de 4520 µg, le temps nécessaire pour atteindre la TTC est de l'ordre de 15 jours après la fin du traitement.

Au regard des données disponibles, le risque pour le consommateur de la rifamycine au temps d'attente de 6 mois après administration chez le cheval est considéré comme acceptable dans le cadre d'un usage lié au traitement local des infections ophtalmiques.

- **SYNEPHRINE (collyre)**

La synéphrine est un sympathomimétique alpha de synthèse qui a des propriétés vasoconstrictrices et décongestionnantes sur les conjonctives oculaires.

- Toxicologie

Les données de toxicologie montrent l'apparition d'effets tels qu'une détresse respiratoire et une hypertension à partir d'une dose de 150 mg/kg de p-synéphrine en aiguë par voie orale. Les études de toxicité chronique ne permettent pas de définir une NOEL, compte tenu de beaucoup d'insuffisances méthodologiques. Il n'est pas possible de conclure à l'absence de génotoxicité. Les données exploitables sont limitées à l'absence de potentiel tératogène et à différents effets secondaires observés chez l'homme. Cependant, dans le cadre de l'évaluation du risque pour le consommateur, compte tenu des informations actuellement disponibles, il n'est pas possible de conclure sur le risque potentiel. La solution proposée est de comparée la valeur potentielle d'exposition à la TTC (Hansen, 2005 ; Grazziotin, 2011).

- Pharmacocinétique plasmatique & Déplétion

Aucune donnée de pharmacocinétique et de déplétion n'est disponible.

- Calcul de l'exposition

La posologie de la m-synéphrine sous forme de collyre est de 2 gouttes 4 fois par jour d'une solution à 0.826 mg/ml. Sachant que 2 gouttes sont égales à 0.1 ml, la quantité correspondante est 0.083 mg, 4 fois par jour, soit 0.332 mg/600kg/jour, soit 0.55 µg/kg. Si on considère que 100% est absorbé au niveau de l'œil, cela fait une concentration systémique de 0.55 µg/kg. Si cette concentration est la même dans la viande, à raison d'une consommation de 300g, la quantité de synéphrine ingérée sera de 0.165 µg/personne/jour immédiatement après traitement de l'animal. Si on compare cette valeur d'exposition à la TTC de 0.15 µg/personne, un risque persiste.

Cependant, cette valeur est également à comparer à la dose de 20 mg/jour qui correspond à la dose ingérée par les forts consommateurs d'agrumes et qui peut constituer un repère d'apport de p-synéphrine à ne pas dépasser pour les compléments alimentaires (mais qui ne constitue pas une limite de sécurité au sens propre du terme) (Anses, 2014).

En considérant la quantité administrée au moment du traitement (X0) est de 332 µg, le temps nécessaire pour atteindre la TTC selon des valeurs hypothétiques de temps de demi-vie d'élimination de 10 jours ou 24 heures est de l'ordre de 112 ou 12 jours après la fin du traitement, respectivement.

Avec un temps de demi-vie d'élimination de 10 jours, l'exposition du consommateur est acceptable 4 mois après le traitement du cheval.

Avec un temps de demi-vie d'élimination de 24 heures, l'exposition du consommateur est acceptable dès 12 jours après le traitement du cheval.

Sachant que le temps de demi-vie plasmatique de la synéphrine se situe autour de deux heures chez l'homme (voie intraveineuse) d'après Hengstmann & Aulepp (1978) le risque pour le consommateur au temps d'attente de 6 mois après administration oculaire de synéphrine chez le cheval est considéré comme acceptable.

Au regard des données disponibles, le risque pour le consommateur de la synéphrine au temps d'attente de 6 mois après administration chez le cheval est considéré comme acceptable dans le cadre d'un usage lié **au traitement local des affections ophtalmiques**.

- **POLYMYXINE B (SOUS FORME DE SULFATE) (collyre)**

La polymyxine B appartient au groupe des antibiotiques polypeptidiques isolés à partir de bactéries. Elle agit uniquement contre les bactéries à Gram négatif. C'est un bactéricide principalement actif sur les bacilles Gram négatif (infections aux entérobactéries, à *Pseudomonas*). Elle agit en se fixant sur la membrane phospholipidique, rompant la membrane cytoplasmique de la bactérie.

- Toxicologie

Compte tenu de la faible absorption après application topique, la polymyxine B est considéré comme faiblement toxique pour le nourrisson. Cependant, dans le cadre de l'évaluation du risque pour le consommateur, compte tenu des informations actuellement disponibles, il n'est pas possible de conclure sur le risque potentiel. La solution proposée est de comparée la valeur potentielle d'exposition à la TTC.

- Pharmacocinétique plasmatique

L'application locale de polymyxine B n'entraîne pratiquement aucune absorption de la substance à travers la peau ou les muqueuses intactes, mais une absorption significative à travers les plaies.

- Déplétion

Aucune donnée de déplétion n'est disponible.

- Calcul de l'exposition

La posologie de la polymyxine B sous forme de collyre est de 2 gouttes 4 fois par jour d'une solution à 10000 UI/ml, soit 1.19 mg/ml. Sachant que 2 gouttes sont égales à 0.1 ml, la quantité correspondante est 0.12 mg, 4 fois par jour, soit 0.48 mg/600kg/jour, soit 0.8 µg/kg. Si on considère que 100% est absorbé au niveau de l'œil, cela fait une concentration systémique de 0.8 µg/kg. Si cette concentration est la même dans la viande, à raison d'une consommation de 300g, la quantité de polymyxine B ingérée sera de 0.24 µg/personne/jour immédiatement après traitement de l'animal. Si on compare cette valeur d'exposition à la TTC de 0.15 µg/personne, un risque persiste.

En considérant la quantité administrée au moment du traitement (X0) de 480 µg, le temps nécessaire pour atteindre la TTC selon des valeurs hypothétiques de temps de demi-vie d'élimination de 10 jours ou 24 heures est de l'ordre de 117 ou 12 jours après la fin du traitement, respectivement.

Avec un temps de demi-vie d'élimination de 10 jours, l'exposition du consommateur est acceptable 4 mois après le traitement du cheval.

Avec un temps de demi-vie d'élimination de 24 heures, l'exposition du consommateur est acceptable dès 12 jours après le traitement du cheval.

Sachant que le temps de demi-vie plasmatique de la polymyxine B se situe autour de 6 heures chez l'homme (voie intramusculaire) (Dictionnaire VIDAL), et que le temps de demi-vie d'élimination d'un antibiotique de la même famille, la colistine, est également de 4 à 6 heures (voie intraveineuse et intramusculaire chez le veau) (Renard, Sanders, Laurentie, 1991), le risque pour le consommateur au temps d'attente de 6 mois après administration oculaire de la polymyxine B chez le cheval est considéré comme acceptable.

Au regard des données disponibles, le risque pour le consommateur de la polymyxine B au temps d'attente de 6 mois après administration chez le cheval est considéré comme acceptable dans le cadre d'un usage lié au traitement local des infections ophtalmiques.

#### 4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail conclut ce qui suit :

Soit à partir de données, soit à partir d'hypothèses, le niveau potentiel d'exposition du consommateur a été établi. Ce niveau d'exposition a été comparé aux valeurs toxicologiques de référence ou à la TTC lorsque ces dernières n'étaient pas disponibles. Les résultats de l'évaluation montrent que le risque pour le consommateur apparaît comme acceptable 6 mois après le traitement par la **phénylbutazone** et par l'**acide ténoïque**.

Par contre, il n'est pas possible de se prononcer sur le risque pour le consommateur dans le cadre de l'utilisation de l'**huile de croton**. Pour le **pergolide mesylate**, il est recommandé que les équidés traités ne soient pas destinés à la consommation humaine compte tenu essentiellement de la maladie associée et de la nécessité de maintenir le traitement de l'animal.

Au niveau des substances entrant dans la composition de **collyres**, toujours en fonction des données disponibles et des calculs permettant de définir le temps nécessaire pour atteindre la TTC, le risque est considéré comme acceptable pour la **tétracaïne** dans le cadre d'un usage lié à l'anesthésie locale de l'œil, pour la **tétrazoline**, la **rifamycine**, la **synéphrine** et la **polymyxine B** dans le cadre d'un usage lié au traitement local des affections ophtalmiques.

La Directrice Générale suppléante

Caroline GARDETTE

## MOTS-CLES

Médicament, substance active, équidés, risque consommateur

## BIBLIOGRAPHIE

Une recherche bibliographique a été faite sur les différentes substances d'intérêt (via MEDLINE, SCOPUS, PUBMED, CINAHL, opengrey.eu). Les données publiques issues des dossiers d'AMM de médicaments vétérinaires contenant ces substances actives (RCP) ont également servi pour réaliser cette synthèse des données pharmacocinétiques. Les sources utilisées sont listées ci-dessous.

Dictionnaire Vidal (<https://www.vidal.fr/>)

ECHA : Dossier d'enregistrement acide ténoïque, 30 juin 2014

Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, EnvA (<http://www.vet-alfort.fr/web/fr/189-les-theses.php>) : Thèse de CI K HENNEL, 2005 : Pharmacovigilance Vétérinaire : Applications aux médicaments anti-bactériens, anti-inflammatoires et anti-parasitaires disponibles en médecine équine. Revue d'actualités

EMA/EFSA 1987: Joint Statement of EMA and EFSA on the presence of residues of phenylbutazone in horse meat

EMA: CVMP assessment report regarding the request for an opinion under Article 30(3) of regulation (EC) N° 726/2004

EMA : ICH guideline M7 on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk

EPA (<http://www2.epa.gov/iris>)

European Medicine Agency (<http://www.ema.europa.eu/ema/>)

Exttoxnet (<http://exttoxnet.orst.edu/>), Furetox (<http://www.furetox.fr/>)

INRS, acide ténoïque : Fiche toxicologique n°183 (2000)

IPCS INCHEM 1987, phénylbutazone :

<http://inchemsearch.ccohs.ca/inchem/jsp/search/search.jsp?inchemcasreg=1&Coll=inchemall&serverSpec=c&harlie.ccohs.ca%3A9900&QueryText1=&QueryText2=phenylbutazone&Search.x=0&Search.y=0>

Index des Médicaments Vétérinaires autorisés en France, Anses (<http://www.ircp.anmv.anses.fr/>) : RPE PRASCEND®

IRIS, EPA (<http://www2.epa.gov/iris>)

Merck index (<https://www.rsc.org/merck-index>)

Portail des substances chimiques, INERIS (<http://www.ineris.fr/substances/fr/>)

Site de l'Anses (<http://www.anses.fr>) : 2014, Avis de l'Anses relative aux risques liés à la présence dans les compléments alimentaires de p-synéphrine ou d'ingrédients obtenus à partir de fruits de Citrus spp en contenant

Sites des thèses (<http://www.theses.fr/>)

ScienceDirect (<http://www.sciencedirect.com/>)



Toxic Substances Portal, ATSDR (<http://www.atsdr.cdc.gov/substances/indexAZ.asp#T>)

TOXNET (<http://www.toxnet.nlm.nih.gov/>) : huile de croton, tétracaïne, rifamycine, synephrine, polymyxine B

Abdelhalim AA et al (2012) Severe hypertension and pulmonary edema associated with systemic absorption of topical phenylephrine in a child during retinal surgery Saudi Journal of Anesthesia, 6, 3, 285-288

Aldana I, Fos D, Gonzalez Penas E, Gazzaniga A, Giancesello V, Ceppi Monti N, Figini PG, Zato MA, Bruseghini L & Esteras A (1992) Ocular pharmacokinetics of thiamphenicol in rabbits, *Arzneim Forsch/ Drug Res* 42, 10, 1236 – 1239

Berezin M et al, in *Israel Journal of Medical Science* 27(7), 1991 “Long term pergolide treatment of hyperprolactinemic patients previously unsuccessfully treated with dopaminergic drugs”

Beysac E (1996) The unusual routes of administration *European Journal of drug metabolism and pharmacokinetics*, vol 21, N°2, 181-187

Chanal JL, Marignan R, Cousse H, Bouvier C, Calmette MT (1973) Etude à l'aide des radiotraceurs de la distribution et de l'excrétion chez la souris de l'acide thiophène carboxylique et d'un de ses esters : le thiophène carboxylate de gaïacyle. *Thérapeut*, 28, 1185-1196

Furrer E et al (2009) Pharmacokinetics and posterior segment biodistribution of ESBA105, an anti-TNF- $\alpha$  single-chain antibody, upon topical administration to the rabbit eye. *Investigative ophthalmology and visual science*, 50, 2, 771-778

Grazziotin Luciana Rossato et al (2011) : Synephrine: From trace concentrations to massive consumption in weight-loss, *Food and chemical Toxicology*, 49(1) 2011 (8-16)

Gunaydin B et al (2011) Hazards of topical ophthalmic drug administration *Trends in anaesthesia and critical care* 1, 1, 31-34

Hansen et al (2005), Teratogenic potential of synephrine, *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2005 Nov; 73(11):927

Hsu KK et al (2015) Systemic absorption and adverse ocular and systemic effects after topical ophthalmic administration of 0.1% diclofenac to healthy cats. *American Journal of Veterinary Research* 76, 3, 253-265

Hengstmann JH & AuleppH (1978) Pharmacokinetics and metabolism of 3H-synephrine. *Arzneimittel-Forschung* 28 (12) 2326-2331

Jarvinen K, Jarvinen T & Urtti A (1995) Ocular absorption following topical delivery. *Advanced drug delivery reviews*, 16, 3-19

Jha G & Kumar A (2011) Drug delivery through soft contact lenses: an introduction. Review Article, *Chronicles of young Scientists*, 2, 3-6

Kahn, C.M. (Ed.) (2005); *The Merck Veterinary Manual* 9th ed. Merck & Co. Whitehouse Station, NJ. 2005, p. 2526

Leeming JP (1999) Treatment of ocular infections with topical antibacterials. *Clinical Pharmacokinetics*, 37, 5, 351-360

Lees P & Toutain PL, (2013) Review. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, metabolism, toxicology and residues of phenylbutazone in humans and horses *The Veterinary Journal* 196, 294-303

Lees P, Taylor JB, Maitho TE, Millar JD, Higgins AJ (1987) Metabolism, excretion, pharmacokinetics and tissue residue of phenylbutazone in the horse. *Cornell Veterinarian*, 77, 192-211

- Levy B et al (2015) Ocular hypotensive safety and systemic absorption of AR-13324 ophthalmic solution in normal volunteers. *American Journal of ophthalmology*, 159, 5, 980-985
- Lounis N (1997) Chimiothérapie expérimentale de la tuberculose et des infections généralisées à mycobacterium avium complex. Thèse de doctorat en Sciences médicales Sous la direction de Jacques Gross, soutenue à Paris 7
- Maitani Y, Yamamoto T, Takayama K, Peppas NA & Nagai T (1995) A modeling analysis of drug absorption and administration from the ocular, naso-lacrimal duct, and nasal routes in rabbits *International Journal of Pharmaceutics* 126, 89-94
- Mills PC, Ng JC & Auer DE (1996) The effect of inflammation on the disposition of phenylbutazone in thoroughbred horses *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 19, 475-481
- Nieminen T et al (2007) Ophthalmic timolol: Plasma concentration and systemic cardiopulmonary effects *Scandinavian Journal of clinical and Laboratory investigation*, 67, 2, 237-245
- Orszag A (2008) Cinétiques d'élimination plasmatique et urinaire de la phénylbutazone chez le cheval dans le cadre de la lutte anti-dopage : application au contrôle des médicaments. Thèse d'Exercice, Docteur Médecine Vétérinaire. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. Université Paul Sabatier de Toulouse, Toulouse, France
- Pashov D, Drumev D, Marinkov T (1987) : Preclinical research on drug forms containing rifamycin SV intended for intramammary use. *Vet Med Nauki*, 1987; 24(10): 21-7
- Renard, Sanders, Laurentie (*Ann Rech Vét* (1991) 22, 387-394) Pharmacocinétique de la colistine sulfate administrée par voies intraveineuse et intramusculaire chez le veau
- Smith PBW, Caldwell J, Smith RL, Horner MW & Moss MS (1987) The bioavailability of phenylbutazone in the horse *Xenobiotica*, vol 17, N°4, 435-443
- Subramanian & al, *European J of Pharmacology*, 40, 2014, 388-397 : Atrial natriuretic peptide (ANP) inhibits DMBA/croton oil induced skin tumor growth by modulating NF-KB, MMPs, and infiltrating mast cells in swiss albino mice
- Tobin T, Chay S, Kamerling S, Woods WE, Weckman TJ, Blake JW & Lees P (1986) Phenylbutazone in the horse: a review. *J Vet Pharmacol Therap*, 9, 1-25
- Toutain PL, Autefage A, Legrand C & Alvinerie M (1994) Plasma concentration and therapeutic efficacy of phenylbutazone and flunixin meglumine in the horse: pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 17, 459-469
- Urtti A & salminen L (1993) Minimizing systemic absorption of topically administered ophthalmic drugs. *Survey of ophthalmology*, volume 37, 6, may-june, 435-456
- Venkataran M (2012) *Basic Principles of cutaneous surgery*, JP Medical Ltd, p.156/988
- Waskell L (1978) Study of the mutagenicity of anesthetics and their metabolites, *Mutat. Res.* 57: 141-153
- Weber C (2006) Travail de diplôme présenté à la Faculté des sciences de Genève, p. 50