

## Comité de suivi des médicaments vétérinaires (CSMV)

Réunion du comité numéro 2018-06      Date : 15/03/2018

### Procès-verbal de réunion

*Aucun conflit d'intérêt n'est identifié en lien avec l'ordre du jour de la réunion  
Document validé par le Président du comité de suivi et par l'ANMV le 17/04/2018*

**Président du comité :** Y. MILLEMANN

**Participants, membres du comité (matin et après-midi) :**

P. AUTEF, P. BERNY, J. BIETRIX, S. BOULLIER, J-L. CADORE, J.C. DESFONTIS, L. GRISOT, D. RABOISSON, O. SALANDRE, J.M. SAPORI, X. SAUZZEA

**Absents excusés, membres du comité :**

A. FERRAN, J-L. CADORE (après-midi)

**Participants, Anses-ANMV :**

L. BADUEL, P. CARNAT-GAUTIER, S. LAURENTIE, M. SACHET

**Autre participant :** /

Seuls les sujets faisant l'objet de position ou d'informations validées en séance sont rapportés.

#### 1. Usage de la gentamicine sous forme injectable chez les vaches laitières

**Point présenté pour :**  information     discussion préliminaire     position

**Rapporteur :** Membres CSMV

Le contexte, le résumé des discussions et la position du CSMV sont disponibles en annexe 1.

#### 2. Disparition d'AMM pour l'imidocarbe chez les chevaux et les ânes

**Point présenté pour :**  information     discussion préliminaire     position

**Rapporteur :** Membres CSMV

Le contexte, le résumé des discussions et la position du CSMV sont disponibles en annexe 2.

### 3. Veille bibliographique : Proposition de thématiques à approfondir à partir d'articles d'intérêts sur la période octobre 2017- début janvier 2018

**Point présenté pour :**  information     discussion préliminaire     position

**Rapporteur :** Membres CSMV

Trois articles ont fait l'objet d'une lecture approfondie :

- "Effects of long term use of COX2 inhibitor Meloxicam on growing pigs" ; Ben M C Gorissen, Joost J Uilenreef, Wilhelmina Bergmann, Ellen Meijer, Bert van Rietbergen, Franz Josef van der Staay, P René van Weeren, Claudia F Wolschrijn ; Veterinary Record (2017) doi: 10.1136/vr.104175.

Des porcelets ont été traités pendant 60 jours dans le cadre d'une étude sur un modèle d'arthrite chez le porc en comparaison avec un lot témoin. Les résultats ne montrent pas de différences sur le système locomoteur d'un traitement à long terme à base de meloxicam.

- « Parenteral iron administration in suckling piglets – a review » ; Martin Svoboda, Jonáš Vaňhara, Jana Berlinská ; ACTA VET. BRNO 2017, 86: 249-261

Cet article propose une revue des bénéfices et des risques d'une supplémentation en Fer chez les porcelets dans le cadre de la prévention de l'anémie et souligne que la mise en place d'une telle supplémentation doit être spécifique à chaque élevage et que son efficacité doit être évaluée pendant la période d'allaitement et dans les trois semaines qui suivent le sevrage.

-"Residue depletion of amoxicillin and its major metabolites in eggs" ; Liu YN, Pang MD, Xie X, Xie KZ, Cui LL, Gao Q, Liu JY, Wang B, Zhang YY, Wang R, Zhang GX, Dai GJ, Wang JY ; J. Vet. Pharmacol. Therap. (2017), 40,(4),383-391

Cet article présente les résultats d'une étude sur les résidus d'amoxicilline et de ses principaux métabolites dans les œufs et, en l'absence de LMR œufs, évalue un temps d'attente théorique.

Le Comité de suivi ne proposera pas de fiches de lecture détaillées pour ces trois articles.

### 4. Vente sur Internet de médicaments vétérinaires

**Point présenté pour :**  information     discussion préliminaire     position

**Rapporteur :** M. SACHET

L'ANMV présente ses activités en matière de surveillance de la vente sur internet de médicaments vétérinaires. Cette question complexe revêt plusieurs aspects :

- la vente légale de médicaments vétérinaires autorisés par des ayants-droit du médicament vétérinaire
- la vente illégale soit de produits non autorisés soit par des personnes non autorisées à vendre ou délivrer des médicaments vétérinaires. S'ajoute dans ce cadre la possibilité de circulation de produits falsifiés.

Le futur règlement encadrant les médicaments vétérinaires en Europe inclut des dispositions relatives à la vente en ligne de médicaments vétérinaires et notamment interdit, sauf exceptions dans certains Etats membres, la vente à distance de médicaments vétérinaires soumis à prescription.

## 5. Dérivés sanguins et cellules souches : état des lieux

**Point présenté pour :**  information     discussion préliminaire     position

**Rapporteurs :** ANMV

Le précédent Comité d'experts spécialisés des médicaments vétérinaires avait mené des travaux sur l'utilisation des produits dérivés du sang et notamment des cellules mésenchymateuses chez les équidés. Les produits sanguins ou les produits de thérapie cellulaire vétérinaire peuvent être considérés comme des médicaments par présentation car ils restaurent des fonctions physiologiques (notamment la fonction circulatoire dans le cas des produits sanguins) ou possèdent des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales, essentiellement pour les produits de thérapie cellulaire en vue de la restauration de fonctions locomotrices dans le cas des équidés. Par contre, les modes d'action n'étant pas connus ou reconnus, ces produits ne semblent pas entrer dans la définition des médicaments par fonction.

A ce jour, les produits sanguins ou de thérapie cellulaire vétérinaire sont utilisés en préparation extemporanée. Ils sont donc soumis à la prescription vétérinaire (même si ces produits ne font pas l'objet d'une AMM). Les équipements pour extraire ces dérivés sanguins sont en vente libre et peuvent être acquis et utilisés par des non vétérinaires mais l'administration des produits est un acte vétérinaire qui ne peut être réalisé que par un vétérinaire. Leur usage par quelqu'un qui n'a pas un diplôme de vétérinaire est un acte illégal de médecine vétérinaire.

Le Comité de suivi propose de poursuivre ces travaux en incluant les produits sanguins et les produits dérivés et en réalisant une revue des usages en animaux de compagnie.

## 6. Présentation des conclusions du Projet CABALE : Impacts des traitements des eaux d'abreuvement des porcs, des volailles et des lapins par les biocides sur la stabilité des antibiotiques

Point présenté pour :  information     discussion préliminaire     position

Rapporteurs : L. BADUEL

Le projet CABALE est un projet de recherche (Anses, IFIP, ITAVI, SNGTV) visant à évaluer l'impact des produits biocides sur la stabilité des antibiotiques vétérinaires administrés dans l'eau de boisson .

Lors de l'évaluation des médicaments les lignes directrices imposent de s'assurer de la dissolution et de la stabilité du produit dans deux types de qualité de l'eau. La stabilité est garantie 24 heures. Mais ces lignes directrices n'intègrent pas les interactions avec les biocides.

Les eaux en élevage ont des qualités très variables notamment celles issues de forage. Ces eaux sont traitées avec des biocides pour garantir leur qualité sanitaire.

L'étude a été conçue pour évaluer la stabilité des substances actives dans de l'eau avec ou sans biocides en deux points (6 et 24h) au niveau de la solution mère et après la dilution dans la pompe doseuse. L'étude a été conduite sur les deux biocides les plus utilisés en élevage (peroxyde d'hydrogène et chlore actif) et 5 antibiotiques (sélectionnés par le COPIL pour être représentatifs des filières volailles, porcins, lapins) avec 2 spécialités pharmaceutiques par molécule.

Le Comité de suivi souligne l'intérêt de ces résultats et leur utilité en élevage car actuellement peu de données sont disponibles. Le titrage en chlore utilisé est bien représentatif de ce qui est retrouvé sur le terrain. Par contre le pH des eaux testées (conforme aux Lignes Directrices européennes) est plus élevé que celui qui est fréquemment retrouvé en élevage de porc notamment où l'eau est acidifiée avec un pH=4/5 pour stabiliser la flore digestive.

Il est aussi rappelé que la variabilité liée au réglage des pompes doseuses sur le terrain a probablement un impact au moins aussi important sur le détitrage des antibiotiques que la présence de biocide.

Le Comité de suivi serait favorable à la réalisation de tests complémentaires de la part des titulaires d'AMM et recommande que la communication sur ces résultats soit pédagogique et précise pour éviter des dérives d'interprétation ou d'usage : ex. surdosage non contrôlé « par anticipation », restriction de l'arsenal thérapeutique avec une mise à l'index de certains antibiotiques, critique de cette voie d'administration qui reste la plus flexible.

Si de nouvelles exigences sont rajoutées dans les lignes directrices pour mieux évaluer l'impact des biocides sur la stabilité des antibiotiques, le Comité de Suivi craint que cela n'introduise des précautions excessives ou des mentions qui amènent à reporter la responsabilité sur les prescripteurs.

Il est rappelé que les éléments présentés sont strictement confidentiels, en attendant la finalisation du rapport et la rédaction d'une charte de communication par les membres du comité de pilotage.

## 7. Spécialités pharmaceutiques à base de diéthanolamine

**Point présenté pour :**  information     discussion préliminaire     position

**Rapporteur :** Y. MILLEMAN

La diéthanolamine est un excipient qui jusqu'à présent était classé par l'EMA sur la liste « out of scope » du règlement des LMR. Au CVMP de janvier, la diéthanolamine a été retirée de cette liste « out of scope », et la substance n'a plus de statut au regard du règlement LMR.

Ce classement a un impact sur les médicaments contenant de la diéthanolamine principalement les médicaments injectables à base de flunixin (anti inflammatoires). Des solutions alternatives sont disponibles sur le marché mais la part des AINS à base de flunixin est importante.

Une coordination des actions au niveau européen a été mise en œuvre avec notamment une procédure de référé selon l'article 30. Cette procédure en cours a pour objet d'évaluer le risque pour le consommateur et la possibilité de définir une LMR.

Le Comité de suivi rappelle que la finadyne est un produit majeur dans l'arsenal thérapeutique et que sont concernés les produits injectables à base de flunixin ainsi que deux médicaments présentant des sulfamides en association.

Les mesures de gestion adaptées seront définies au vu des conclusions de la procédure de référé. Le comité de suivi s'inquiète de possibles arrêts de fabrication avec des risques de rupture.

## 8. Bilan de pharmacovigilance sur les cas porcins en 2016

**Point présenté pour :**  information     discussion préliminaire     position

**Rapporteur :** X. SAUZZEA

A partir des déclarations de l'année 2016 qui totalisaient 60 déclarations chez les porcins, le comité de suivi a conduit une analyse quantitative et qualitative. Cette faible volumétrie de déclarations ne permet pas d'atteindre une puissance statistique suffisante pour apporter des conclusions.

Les déclarations de suspicion de manques d'efficacité représentent 38% des déclarations pour l'espèce porcine et 95 % de ces déclarations concernent les vaccins, ce qui apparaît comme une priorité pour les vétérinaires porcins. Les données issues de ces déclarations ne permettent toutefois pas d'approfondir l'analyse ; pour objectiver les manques d'efficacité il conviendrait de définir un mode opératoire permettant des analyses répétables entre les vaccins contre une même pathologie. Toutefois la 1<sup>ère</sup> étape est déjà d'identifier les attentes des vétérinaires en termes de vaccination et de les comparer aux indications des médicaments autorisés. Une telle réflexion, ciblée sur une pathologie simple, pourrait être proposée à la commission porcine des GTV.

A partir de cas individuels déclarés, le comité de suivi propose que des rappels de bonnes pratiques d'injection soient publiés vers les éleveurs.

Le Comité de suivi fait part de l'importance de la réponse apportée aux vétérinaires déclarants qui est un levier essentiel pour favoriser les déclarations dans les filières de production. Le Comité recommande également de privilégier plutôt des focus ponctuels issus de problématiques identifiées par l'ANMV ou issues du terrain ou de mettre en place un réseau de vétérinaires référents, que de renouveler ce type d'étude.

## 9. Bilan de la ré-autorisation des autovaccins chez les ruminants : Validation des questions proposées

Point présenté pour :  information  discussion préliminaire  position

Rapporteur : Y. MILLEMANN

L'arrêté du 14 novembre 2016 a réintroduit la possibilité d'utiliser des autovaccins chez les ruminants sous certaines conditions relatives notamment aux matrices utilisées pour prélever l'agent bactérien. Le Comité de suivi s'interroge sur la réelle mise en œuvre de cette possibilité en thérapeutique.

Deux préparateurs d'autovaccins ont sollicité l'ajout de la production d'autovaccins pour les ruminants (couples espèces/agents bactériens pathogènes). Les bilans de pharmacovigilance établis par les établissements préparateurs d'autovaccins montrent une production de 6000 doses pour les ruminants sur l'année 2017 sur 135 millions de doses d'autovaccins au total.

La SNGTV prépare un guide de bonnes pratiques d'utilisation des autovaccins par les vétérinaires faisant suite aux recommandations de l'Anses dans son avis 2011-SA-0156 d'octobre 2013. Ce guide sera présenté lors des journées nationales des GTV en 2018 en séance plénière et en commission petits ruminants.

Deux thèses d'exercice vétérinaires pourraient être réalisées sur l'utilisation des autovaccins chez les ruminants, une dédiée aux bovins et l'autre aux petits ruminants.

## **Annexe 1 : Usage de la gentamicine sous forme injectable chez les vaches laitières**

### *Contexte :*

La Gentamicine (sous forme sulfate) est autorisée pour les femelles bovines laitières en présentation sous forme de seringues de pommade intra-mammaires mais ne bénéficie pas d'AMM sous des formes injectables.

Cette molécule peut faire défaut à l'arsenal thérapeutique des vétérinaires en filière laitière sous sa forme injectable (IV et IM), notamment lors de maladies infectieuses généralisées (péritonite en début d'évolution) et de mammites aiguës par exemple, en particulier dans le contexte de la diminution du recours aux antibiotiques d'importance critique.

### *Question posée au comité :*

Sans objet (il s'agit dans ce cas d'une thématique soulevée par le CSMV pour laquelle l'ANMV communique des éléments de réflexion résumés ci-dessous afin que le CSMV puisse proposer une position).

### *Résumé des échanges :*

Quatre spécialités injectables à base de gentamicine destinées aux veaux et aux porcelets sont actuellement autorisées et disposent de temps d'attente uniquement dans la viande et les abats. Ces temps d'attente ont été allongés à respectivement 192 à 214 jours chez les veaux et 146 jours pour les porcelets suite à une procédure d'arbitrage communautaire selon l'article 35 faisant suite au constat d'accumulation de résidus au niveau du foie, du rein et du site d'injection.

Aucune autorisation n'a pour indication le traitement des vaches laitières par conséquent aucun temps d'attente n'a été déterminé dans le lait mais une limite maximale de résidus a néanmoins été fixée dans la denrée lait pour la gentamicine, à 100 µg/kg.

Les rares données disponibles sur les quantités de résidus dans le lait semblent montrer qu'un temps d'attente lait de quelques jours pourrait être envisageable. Une étude de résidus serait nécessaire afin de le vérifier. Afin d'étendre les autorisations existantes aux vaches laitières, des données cliniques (dose, indication) seraient également à fournir.

### *Position proposée par le comité :*

Le CS MV recommande aux titulaires d'AMM d'explorer la possibilité d'étendre les formes injectables de gentamicine aux bovins produisant du lait afin d'augmenter l'arsenal thérapeutique des vétérinaires et de limiter le recours aux antibiotiques d'importance critique.

## **Annexe 2 : Disparition d'AMM pour l'imidocarbe chez les chevaux et les ânes**

### *Contexte :*

Le Carbésia®, imidocarbe sous forme injectable (diproprionate 85 mg/mL) bénéficie d'une AMM pour les bovins et les chiens. Seul piroplasmicide disponible pour les vétérinaires, le Carbésia® est donc systématiquement prescrit pour des équidés à une dose de 2 mL/100kg en 1 ou 2 injections par ces derniers dans le cadre de la cascade thérapeutique.

### *Question posée au comité :*

Sans objet (il s'agit dans ce cas d'une thématique soulevée par le CSMV pour laquelle l'ANMV communique des éléments de réflexion résumés ci-dessous afin que le CSMV puisse proposer une position).

### *Résumé des échanges :*

L'imidocarbe n'a pas fait l'objet d'une détermination de LMR pour l'espèce cheval. Aucune donnée de déplétion n'est disponible chez le cheval.

Le temps d'attente chez les bovins a été revu en 2011 : il est de 213 jours dans la viande et les abats et de 6 jours dans le lait car les denrées foie, rein et site d'injection sont les tissus limitants où les résidus de produit persistent.

Le temps d'attente a été défini sur la base de la dose préventive, qui est 2,5 fois plus élevée que la dose curative. Aucune donnée n'a été fournie par le titulaire de l'AMM pour établir un temps d'attente plus court sur la base de la dose thérapeutique.

### *Proposition du comité :*

Une autorisation de mise sur le marché pour les chevaux impliquerait la détermination d'une LMR extrapolée à l'espèce cheval à partir des données dans l'espèce bovine ainsi qu'une étude de résidus chez le cheval à la dose curative et à la dose préventive. Un tel investissement serait extrêmement lourd. L'usage du Carbésia® chez les équidés est possible selon la cascade thérapeutique avec un temps d'attente au moins égal à celui des bovins.