

## Comité de suivi des médicaments vétérinaires (CSMV)

Réunion du comité numéro 2017-03      Date : 27/06/2017

### 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 18/07/2017*

<p> <b>Président du comité :</b> Y. MILLEMANN  <b>Participants, membres du comité :</b>                      Matin et après-midi :                      P. AUTEF, P. BERNY, J. BIETRIX, S. BOULLIER, J-L. CADORE, J.C. DESFONTIS,                      A. FERRAN, L. GRISOT, X. SAUZEA  <b>Absents excusés, membres du comité :</b>                      O. SALANDRE, D. RABOISSON, J.M. SAPORI  <b>Participants, Anses-ANMV :</b>                      H. AMAR, P. CARNAT-GAUTIER, E. FRESNAY, M. GEORGEAIS, S. LAURENTIE  <b>Autre participant :</b> /                      Seuls les sujets faisant l'objet de position ou d'informations validées en séance sont rapportés.                 </p>
<p><b>1. Règlement intérieur du Comité</b></p>
<p>Point présenté pour : <input type="checkbox"/> information    <input type="checkbox"/> discussion préliminaire    <input checked="" type="checkbox"/> position</p>
<p>Rapporteur : M. GEORGEAIS</p>
<p>Adoption en séance du règlement intérieur du CSMV après ajout d'une précision.</p>
<p><b>2. Utilisation de l'Oxfendazole chez les génisses gestantes</b></p>
<p>Point présenté pour : <input type="checkbox"/> information    <input type="checkbox"/> discussion préliminaire    <input checked="" type="checkbox"/> position</p>
<p>Rapporteur : H. AMAR</p>
<p>Le contexte, le résumé des discussions et la position du CSMV sont disponibles en annexe 1.</p>
<p><b>3. Association de pré-mélanges d'aliments médicamenteux dont l'un des principes actifs est le ZnO</b></p>
<p>Point présenté pour : <input type="checkbox"/> information    <input type="checkbox"/> discussion préliminaire    <input checked="" type="checkbox"/> position</p>
<p>Rapporteurs : A. FERRAN, Y. MILLEMANN, X. SAUZEA</p>
<p>Le contexte, le résumé des discussions et la position du CSMV sont disponibles en annexe 2.</p>

<b>4. Banque de sérum antivenimeux</b>
<b>Point présenté pour :</b> <input checked="" type="checkbox"/> information <input type="checkbox"/> discussion préliminaire <input type="checkbox"/> position
<b>Rapporteurs :</b> S. LAURENTIE
Le contexte, le résumé des discussions et l'information du CSMV sont disponibles en annexe 3.

### **Annexe 1 : Utilisation de l'Oxfendazole chez les génisses gestantes**

#### **Contexte :**

L'Oxfendazole, utilisé en suspension orale en tant que nématocide chez de nombreuses espèces, possède un temps d'attente dans le lait de 7 jours lors d'une administration aux vaches laitières. Il existe par ailleurs pour cette même molécule des présentations sous forme de dispositif intra-ruminal à relargage séquentiel. Ce dispositif selon sa présentation permet de délivrer une première dose quelques heures ou 21 jours après l'administration puis 4 à 5 doses à intervalles réguliers d'environ 3 semaines sur une période allant jusqu'à 130 jours. La rubrique temps d'attente du RCP de ce produit restreint son utilisation aux bovins non laitiers. En effet, le RCP indique : « *ne pas utiliser chez les femelles productrices de lait de consommation, en lactation ou en période de tarissement ni chez les génisses gestantes futures productrices de lait de consommation* ».

Les vétérinaires souhaiteraient pouvoir utiliser ces dispositifs au premier tiers de gestation chez la génisse lors de la mise à l'herbe, en raison du manque de disponibilité de différentes familles d'anti parasitaires et des caractéristiques pratiques de cette forme galénique.

#### **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 discussions :**

Le temps d'attente après administration d'un dispositif à relargage séquentiel ne peut pas être déterminé à partir de celui obtenu en suspension orale. Le temps d'attente dans la viande est long (6 mois) et en l'absence de données de déplétion dans le lait pour la spécialité, une contre-indication existe actuellement chez la femelle gestante.

Pour autoriser l'administration pendant le premier tiers de gestation des génisses, il conviendrait de mener une étude de résidus afin de vérifier le taux de résidus dans le lait au moment du vêlage.

#### **Position proposée par le comité :**

Le CSMV recommande au titulaire d'AMM pour des raisons de manque de disponibilité de différentes familles d'anti parasitaires et de praticité de la forme galénique pour les animaux au pâturage d'explorer la possibilité d'utilisation de l'Oxfendazole sous forme de bolus par relargage séquentiel au premier tiers de gestation chez la génisse.



## **Annexe 2 : Pré-mélanges d'aliments médicamenteux à base d'Oxyde de Zinc**

### **Contexte :**

Les RCP des AMM des pré-mélanges (PM) d'aliments médicamenteux comportent fréquemment des mesures restrictives relatives aux associations avec d'autres PM. Cette problématique a été exacerbée suite à la délivrance de l'AMM à un PM à base d'Oxyde de zinc (ZnO) pour la prévention des diarrhées lors du sevrage en filière porcine. A l'occasion de constats d'association dans la fabrication d'aliments médicamenteux de ce PM avec un autre PM à base de colistine, un rappel aux professionnels a été fait par l'ANMV.

Il est régulièrement constaté lors des inspections des établissements pharmaceutiques de fabrication d'aliments médicamenteux l'association de plusieurs PM dans un même aliment médicamenteux. D'après les données disponibles, les associations de PM sont, malgré tout, de moins en moins fréquentes. Elles restent néanmoins utilisées notamment chez le porc. Ces associations sont souvent prescrites au moment du sevrage des animaux, période où les facteurs de risques sont multiples, avec une grande sensibilité des animaux, et des maladies concomitantes fréquentes.

L'association d'un PM à base de ZnO avec un autre PM reste relativement rare, mais, suite à une réévaluation du rapport bénéfice-risque du produit, la Commission Européenne a récemment décidé le retrait dans les Etats membres de ces AMM dans un délai maximum de 5 ans. Il convient donc de s'assurer d'un usage prudent de ce prémélange et de porter une attention très particulière à son utilisation en association.

### **Question posée au comité :**

Quelles pourraient être les recommandations de bonnes pratiques de prescription d'associations de PM dont l'un contient du ZnO?

### **Résumé des discussions :**

Le CSMV a travaillé :

- d'une part sur les critères de pertinence et d'évaluation des associations de pré-mélanges médicamenteux dont l'un contient du ZnO dans un même aliment médicamenteux et
- d'autre part sur les risques éventuels d'incompatibilités physicochimiques et pharmacologiques de ces associations.

#### 1) Critères de pertinence et d'évaluation des associations de PM dont l'un contient du ZnO dans un même aliment médicamenteux :

Concernant l'association d'un PM à base de ZnO avec un autre PM contenant un antibiotique, l'évaluation peut se faire selon la nature de l'antibiotique associé :

- Dans le cas d'un antibiotique anti-colibacillaire, l'association dans l'aliment médicamenteux n'est pas pertinente puisque l'indication du PM à base de ZnO est la prévention des diarrhées colibacillaires. De plus, des données scientifiques montrent la possibilité de sélection de la résistance bactérienne aux antibiotiques associée avec l'utilisation du ZnO.
- Dans le cas des autres antibiotiques, si l'association peut être cliniquement pertinente, des interactions entre le Zn (et d'autres métaux) et certaines familles de molécules sont décrites, notamment les pénicillines dont la stabilité est affectée en présence de Zn. Il conviendra d'en tenir compte lors des prescriptions. A noter que dans le cadre de telles interactions, les préconisations ne sont donc pas à limiter aux « mélanges » dans l'aliment

médicamenteux et peuvent être étendues à toutes les voies d'administration (traitement *via* aliment médicamenteux et par voie orale ou parentérale par exemple).

Concernant l'association d'un PM à base de ZnO avec un autre PM contenant un antiparasitaire, la pertinence est plutôt liée à la période de traitement (stade physiologique), à l'examen du cycle de vie parasitaire et de l'activité de la molécule antiparasitaire.

2) Risques éventuels d'incompatibilités physicochimiques et pharmacologiques de ces associations :

L'interaction physico-chimique constitue par définition le risque que la présence simultanée de 2 molécules dans l'aliment médicamenteux altère la structure et ultérieurement l'effet de l'une ou l'autre des molécules. Concernant le ZnO, le Zinc étant un cation divalent, il peut agir comme chélateur et former des chélates avec d'autres molécules. Ces chélates sont bien décrits avec les tétracyclines et il a été montré que ces chélates réduisaient l'absorption intestinale des tétracyclines.

L'interaction pharmacologique ou médicamenteuse constitue par définition le risque que l'administration simultanée de 2 molécules altère l'activité thérapeutique de l'une ou l'autre des molécules dans l'animal. Ce type d'interaction n'est pas propre aux pré-mélanges médicamenteux. En effet, ces interactions peuvent aussi se produire lors d'administrations de 2 molécules par 2 voies différentes : par exemple, une molécule administrée dans un pré-mélange et une autre molécule administrée par voie parentérale. Des exemples impliquant des macrolides, des benzimidazolés et des avermectines sont rapportés. Concernant l'association avec du ZnO, l'interaction est bien décrite avec les aminosides où les cations peuvent inhiber l'entrée des aminosides dans les bactéries et diminuer leurs effets.

**Position proposée par le comité :**

De façon générale en ce qui concerne les associations de prémélanges médicamenteux, le CS MV encourage :

- la mise en œuvre d'actions de recherche sur ces associations,
- d'inclure dans les RCP des informations sur les associations.

En ce qui concerne les associations de prémélanges incluant spécifiquement un prémélange à base de ZnO, le CS MV recommande:

- de ne pas mettre en œuvre de traitement antibiotique anti-colibacillaire, sauf en cas de traitement par eau de boisson sur un épisode clinique en cours. Dans ce cas, il conviendra de réévaluer la pertinence de la prévention des diarrhées avec le PM à base de ZnO,
- de ne pas mettre en œuvre de traitement antibiotique par voie orale, notamment à base de cyclines, de pénicillines ou d'aminosides,
- de n'associer un antiparasitaire qu'après avoir éliminé d'autres moyens de traitements (âge des animaux, voies d'administration, fréquence) et en s'assurant de l'activité sur les stades larvaires de la molécule utilisée.



### **Annexe 3 : Banque de sérum antivenimeux**

**Contexte :**

La banque de sérum d'antivenimeux (BSA) met à disposition de quelques CHU des sérums destinés à être utilisés lors de morsures de serpents exotiques ou de piqûres de scorpions exotiques.

**Question posée au comité :** Sans objet

**Résumé des discussions :**

L'ANMV communiquant régulièrement auprès des vétérinaires, il avait initialement été envisagé d'utiliser ses canaux pour diffuser les modalités de contact des BSA, afin qu'ils puissent faire face tant à une morsure/piqûre qu'ils subiraient dans le cadre de leurs activités professionnelles, qu'à une demande d'un propriétaire mordu/piqué par son NAC (nouvel animal de compagnie).

**Information proposée par le comité :**

Le CSMV propose que l'information des vétérinaires de l'existence et des modalités de contact des BSA se fasse *via* le Conseil national de l'ordre des vétérinaires.