

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 28 octobre 2013

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

**relatif au temps d'attente devant être fixé lors de la prescription d'Apralan en solution
buvable chez le lapin**

*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 30 juillet 2013 par la Direction Générale de l'Alimentation (DGAL) pour la réalisation de l'expertise suivante : « Saisine relative au temps d'attente devant être fixé lors de la prescription d'Apralan en solution buvable chez les lapins. »

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La filière cunicole a alerté la DGAL sur un problème d'application de temps d'attente lors de l'utilisation du médicament « APRALAN BUVABLE® » chez le lapin dans le cadre réglementaire de la cascade (article L. 5143-4 du Code de la Santé Publique).

Ce produit est à base d'apramycine. Cette molécule existe aussi sous forme de prémélange médicamenteux.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de « APRALAN BUVABLE® » ne compte pas les lapins parmi ses espèces cibles, contrairement au prémélange médicamenteux.

Le temps d'attente pour les lapins pour le prémélange est de zéro jour. L'usage de la poudre pour solution buvable chez le lapin étant réalisée hors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), un temps d'attente forfaitaire de 28 jours devrait être réglementairement appliqué, sauf en cas de temps d'attente supérieur indiqué dans le RCP. Or, pour ce produit, un temps d'attente de 42 jours chez les veaux est indiqué, ce qui conduit à devoir appliquer ce temps d'attente de 42 jours chez les lapins également.

L'organisation zootechnique de la production cunicole est basée sur une période d'allaitement d'environ 35 jours, suivie après sevrage d'une phase d'engraissement d'une durée de 35 jours avant abattage, ce qui rend l'application d'un temps d'attente de 42 jours incompatible avec une utilisation en période d'engraissement.

Ces éléments ont eu pour conséquence des refus de carcasses d'animaux par les services d'inspection des abattoirs en vertu de l'application des dispositions règlementaires mentionnées précédemment.

La DGAI saisit l'Anses afin d'évaluer le temps d'attente devant être fixé lors de la prescription d'apramycine chez le lapin et de déterminer les données à fournir pour permettre l'application d'un temps d'attente inférieur au temps d'attente forfaitaire.

2. ORGANISATION DE L'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 le département Autorisation de mise sur le marché de l'Anses-Agence nationale du médicament vétérinaire.

Pour répondre à cette saisine, plusieurs vétérinaires en médecine cunicole ont été consultés.

Le rapport d'expertise a été soumis à un expert externe.

Les documents cités dans le document sont :

- Code de la Santé publique (art L. 5143-4) ;
- Règlement européen (UE) n°37/2010 du 22/12/2009 modifié relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale ;
- Règlement européen (UE) n°1931/99 du 09/09/99 modifiant les annexes I, II et III du règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil établissant une procédure communautaire pour la fixation des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale ;
- Apramycine summary report, EMEA/MRL/526/98-FINAL :
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_Report/2009/11/WC500010684.pdf.
- Rapport RESAPATH 2011- données sur les lapins :Use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/07/WC500146813.pdf;

Abréviations utilisées dans le document :

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

RCP : Résumé des Caractéristique du Produit

LMR : Limite Maximale de Résidus

DJA : Dose Journalière Admissible

CES : Comité d'Experts Spécialisés

3. ELEMENTS DE CONTEXTE EN ELEVAGE CUNICOLE

L'apramycine est un antibiotique bactéricide à large spectre, appartenant à la famille des aminosides. Il n'est pas utilisé en médecine humaine.

L'indication d'utilisation dans le RCP du prémélange médicamenteux est la suivante : « Chez les lapins : réduction de la mortalité et des signes cliniques dans les épizooties d'entérocolite associées à Escherichia coli. » En pratique, cet antibiotique est également utilisé pour lutter



contre les colibacilloses et les klebsielloses du lapin. La dose recommandée est de 12 mg/kg pendant 21 jours.

Bien qu'un prémélange médicamenteux à base d'apramycine soit disponible, les vétérinaires prescrivent dans certains cas la poudre pour solution buvable. Ce médicament « APRALAN BUVABLE® » est indiqué pour le traitement des affections à germes sensibles à l'apramycine chez les porcs et les veaux :

- chez les veaux : Traitement des infections digestives dues aux *Escherichia coli* et aux salmonelles.
- chez les porcs :- Traitement des entérites bactériennes dues aux *Escherichia coli*.

D'après les représentants de la filière cunicole, le recours à cette forme galénique présente plusieurs avantages :

- Les doses employées avec la solution buvable dépendent des vétérinaires. Plusieurs praticiens ont été consultés et des doses de 15 à 17 mg/kg pendant 3 à 8 jours, pouvant aller jusqu'à 25 mg/kg pendant 5 jours sont rapportées. Ces doses sont plus élevées que celles du prémélange (12 mg/kg pendant 21 jours). La durée d'administration pour la solution buvable est également plus courte, ce qui limite le risque d'émergence d'antibiorésistance.
- Le recours au prémélange induit des contraintes d'anticipation, liées au délai de fabrication d'un aliment médicamenteux ainsi que des difficultés de stockage et de distribution de l'aliment au niveau de la ferme, du fait de la présence le plus souvent d'un seul silo pour l'ensemble de l'« atelier lapin ». Ce manque de souplesse oblige à traiter les animaux en préventif et non en curatif. Ceci augmente donc l'exposition des animaux aux antibiotiques sans nécessité clinique. La solution buvable permet d'intervenir en phase aiguë dans un but curatif uniquement, et d'adapter la durée de traitement à l'évolution de la maladie.
- Les animaux malades sont souvent anorexiques mais continuent à boire. Dans ces cas là, l'administration par le biais de l'eau de boisson est plus pertinente et permet de garantir un meilleur accès au traitement que par le biais de l'alimentation.

Des alternatives thérapeutiques avec des médicaments autorisés pour le lapin existent. Cependant, la filière cunicole met en avant plusieurs inconvénients à ces alternatives :

- La colistine : cette molécule est également utilisée en médecine humaine et son usage en médecine vétérinaire ainsi que les risques d'antibiorésistance chez l'homme lié à son emploi chez les animaux a fait l'objet d'un rapport de l'EMA (European Medicines Agency) en juillet 2013¹.
- La néomycine : des résistances sont possibles et cette molécule possède une mauvaise solubilité dans l'eau de boisson.
- Des fluoroquinolones : cette famille faisant partie des antibiotiques de dernière génération considérés comme critiques, ces molécules sont utilisées en dernier recours ou en cas de résistance à d'autres familles d'antibiotique.
- Des vaccins anti-collibacillaires : ils ne sont utilisables qu'en prévention et n'ont pas d'intérêt curatif.

Face à ces alternatives, l'apramycine présente l'intérêt d'être efficace contre les bactéries visées (*Klebsiella*, colibacilles) et de ne pas être utilisée en médecine humaine. C'est un antibiotique de première intention avec une résistance bactérienne faible (81% de sensibilité¹). Cette molécule possède également une très grande solubilité dans l'eau.

¹ Use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/07/WC500146813.pdf

La filière cunicole, dans un contexte de lutte contre l'antibiorésistance, a mis en place depuis plusieurs années des mesures visant à réduire considérablement le recours aux antibiotiques dans les élevages. C'est dans ce cadre qu'un recours à une poudre pour solution buvable est préférable à l'emploi d'un aliment médicamenteux, impliquant les contraintes techniques mentionnées plus haut (prévention, durée de traitement, dose).

4. ANALYSE DE L'ANMV

Le temps d'attente pour l'utilisation des denrées animales après administration d'un médicament vétérinaire est déterminé pour chaque AMM en fonction des résultats d'études de résidus. Il découle notamment de la cinétique d'élimination de la substance active et de la LMR fixée pour cette substance.

Comment ont-été déterminées les Limites Maximales de Résidus (LMR) pour la molécule d'apramycine, dans les différentes espèces productrices de denrées expliquant la différence entre les bovins et les autres espèces ?

L'apramycine a des valeurs de LMR pour les bovins contrairement aux autres espèces : mouton, porc, poulet et lapin pour lesquelles il a été décidé qu'aucune LMR n'était requise (Règlement européen 37/2010 du 22/12/2009).

Initialement, en 1997, des LMR provisoires jusqu'au 01/07/1999 avaient été établies pour les bovins et les porcins. En 1999, seules les LMR pour la denrée « bovin » ont été conservées. Pour les autres espèces : porc, lapin, poulet et mouton, l'apramycine a été inscrite dans l'annexe 2 du règlement (UE) n°2377/90 (publication au règlement européen 1931/99 du 09/09/99).

Cette différence s'explique par le fait que l'apramycine chez le bovin peut être administrée en solution injectable, par voie intramusculaire. Par cette voie d'administration chez les bovins, les teneurs résiduelles en apramycine sont relativement élevées, ce qui nécessite l'établissement de valeurs de LMR pour les tissus de bovins. De plus, la biodisponibilité, même par voie orale, est plus importante chez les bovins que chez les 4 autres espèces.

D'après l'ensemble des données fournies lors de la procédure LMR de la substance apramycine, il a été calculé que la consommation de viande représenterait moins de 15% de la dose journalière acceptable (DJA) pour le mouton, 13% pour le porc et 6% pour le poulet. Pour le lapin, tous les résidus sont en dessous des limites de détection de la méthode analytique pour tous les prélèvements.

Il a donc été conclu qu'il n'était pas nécessaire de fixer des valeurs de LMR pour ces 4 espèces : ovins, porcins, poulet et lapin (EMEA/MRL/526/98-FINAL).

Quelles sont les études qui ont conduit à un temps d'attente de 42 jours pour la viande et les abats chez les veaux ?

Les temps d'attente « viande et abats » du médicament APRALAN BUVABLE® est de 42 jours pour les veaux et de 14 jours pour les porcins. Ceux-ci ont été notifiés lors de l'octroi de l'AMM initiale en 1980. Ils ont été établis avant l'existence des LMR, sur le principe de « zéro résidus » ce qui explique ces temps d'attente relativement long.

Le temps d'attente « viande et abats » du médicament APRALAN APRAMYCINE 20-SJ PORC-LAPIN®, de 7 jours pour les porcins a été notifié lors de l'octroi de l'AMM initiale en 1980. Ce temps d'attente a été établi sur le principe de « zéro résidus », avant la publication des LMR.



En 1999, l'apramycine a été inscrite dans l'Annexe II du règlement 2377/90 pour le lapin. Pour le prémélange APRALAN APRAMYCINE 20-SL PORC-LAPIN®, l'espèce lapin a été ajoutée dans un second temps, en 2008. En tenant compte de l'étude fournie pour l'ajout de cette espèce, un temps d'attente de zéro jour a été établi chez cette espèce.

Lors de l'administration d'apramycine sous forme buvable chez le lapin, quels seraient les niveaux de résidus de la substance active dans la chair de lapin ?

Dans les différentes documentations dont dispose l'ANMV (dossier LMR européen ou international et dossier d'AMM du pré-mélange) les deux mêmes études de déplétion tissulaire réalisées chez le lapin sont présentées.

Ces études répondent aux exigences en vigueurs concernant les études de déplétion tissulaire² et portent sur l'administration d'apramycine à la dose de 14 mg/kg pendant 7 jours.

A partir des données observées, et en tenant compte de la dose journalière acceptable (DJA de 40 µg/kg soit 2400 µg/personne) définie pour l'apramycine au niveau européen, (EMEA/MRL/526/98-FINAL & EMEA/MRL/181/97-FINAL) la quantité ingérée est calculée pour les différentes situations.

Les résultats confirment qu'il n'est pas nécessaire de fixer des LMR pour l'apramycine chez le lapin suite à une administration par voie orale.

De plus, si ces concentrations résiduelles maximales observées sont comparées aux valeurs des LMR établies pour les bovins, il n'y a pas de dépassement de ces valeurs de LMR dans aucune des situations.

Quels sont les risques liés à la consommation de chair de lapins traités à l'apramycine sous forme buvable ?

Malgré l'absence de LMR requise pour l'apramycine administrée par voie orale chez le lapin, une dose journalière admissible ayant été définie pour l'apramycine, il convient donc de vérifier que celle-ci n'est pas dépassée après le traitement des animaux. En conséquence, il n'est pas possible de généraliser un temps d'attente de « zéro jour » après tout traitement à base d'apramycine par voie orale chez le lapin.

Toutefois, en tenant compte :

- du statut LMR de l'apramycine chez le lapin : « aucune LMR requise », uniquement pour un usage oral,
- de la dose journalière acceptable de l'apramycine : 40 µg/kg de poids vif, correspondant à 2400 µg/personne,
- des concentrations observées dans les études de dépletions tissulaires réalisées chez le lapin suite à l'administration par voie orale (solution buvable et pré-mélange),

Au vu des résultats des études disponibles, l'administration d'APRALAN BUVABLE® à la dose maximale de 14 mg/kg de poids vif/jour pendant 7 jours consécutifs ne présente pas de risque, en termes de résidus, pour la sécurité du consommateur.

5. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

² note for guidance : approach towards harmonisation of withdrawal periods, EMEA/CVMP/036/95-final

L'Anses recommande que les vétérinaires et les éleveurs soient incités à déclarer les problèmes liés à l'administration d'un médicament et tous les défauts d'efficacité observés sur un médicament.

Considérant :

- Qu'un temps d'attente de zéro jour est indiqué chez le lapin pour l'utilisation d'un prémélange médicamenteux à base d'apramycine,
- L'inscription de l'apramycine au tableau 1 du règlement européen N° 37/2010 avec « LMR non requise » pour le lapin et l'avis du CVMP de 1999 concernant les LMR pour les lapins (entre autres espèces)
- Les données de déplétion tissulaire chez le lapin après une administration par voie orale d'apramycine,

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail estime que l'administration de la spécialité APRALAN BUVABLE® chez le lapin à une dose maximale de 14 mg par kg de poids vif par jour pendant 7 jours consécutifs ne présente pas de risque pour le consommateur, liés la présence éventuelle de résidus.

L'Anses-ANMV ne peut cependant pas recommander un temps d'attente sans procéder à l'évaluation d'études de résidus conduites dans l'espèce cible lapin avec cette formulation par voie orale.

Le titulaire de l'AMM de la solution buvable peut toutefois demander une extension pour ajouter le lapin comme espèce cible et fournir des études ainsi que de l'évaluation du risque environnemental pour justifier d'une posologie optimale et d'un temps d'attente pour cette espèce.

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Apramycine, lapin, cunicole, antibiothérapie, temps d'attente.

ANNEXE(S)

Annexe 1 : EMEA/MRL/526/98-FINAL résumé du rapport LMR de l'apramycine.



Annexe 1 : EMEA/MRL/526/98-FINAL résumé du rapport LMR de l'apramycine

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_Report/2009/11/WC500010684.pdf