

Comité de suivi des médicaments vétérinaires (CSMV)

Réunion du comité numéro 2017-04 Date : 13/09/2017

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 21/11/2017*

Président du comité : Y. MILLEMANN

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

P. BERNY, J. BIETRIX, S. BOULLIER, L. GRISOT, D. RABOISSON, O. SALANDRE, X. SAUZZEA

Absents excusés, membres du comité :

P. AUTEF, J-L. CADORE, J.C. DESFONTIS, A. FERRAN, J.M. SAPORI

Participants, Anses-ANMV :

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

Autre participant : /

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

1. Nouveau site Internet DPI-Santé

Point présenté pour : information discussion préliminaire position

Rapporteur : M. GEORGEAIS

Pour centraliser les déclarations publiques d'intérêt (DPI) et en application de l'[Arrêté du 7 juillet 2017](#), un nouveau site unique de télé déclaration a été développé : <https://dpi.sante.gouv.fr>. Les principaux changements et les modalités ont été communiqués aux membres du CSMV.

2. Synthèse des modalités et des objectifs de la veille bibliographique

Point présenté pour : information discussion préliminaire position

Rapporteur : S. LAURENTIE

La procédure validée en séance est disponible en Annexe 1. La note de lecture relative à l'article « Accidental and experimental closantel intoxication in Uruguayan sheep » est disponible en Annexe 2.

3. Utilisation des antibiotiques par voie intra veineuse chez le chien et le chat
Point présenté pour : <input type="checkbox"/> information <input type="checkbox"/> discussion préliminaire <input checked="" type="checkbox"/> position
Rapporteurs : J. BIETRIX, A. FERRAN, J-M SAPORI, Y. MILLEMANN
Le contexte, le résumé des discussions et la position du CSMV sont disponibles en Annexe 3.
4. Antiparasitaires externes chez les ruminants
Point présenté pour : <input type="checkbox"/> information <input checked="" type="checkbox"/> discussion préliminaire <input type="checkbox"/> position
Rapporteurs : P. AUTEF, P. BERNY, J-M SAPORI
En l'absence de guide de bonnes pratiques des antiparasitaires externes sous forme de bains, douches ou pulvérisations chez les ruminants, l'Anses-ANMV va s'autosaisir en vue de recommander des mesures pour minimiser les risques sur l'utilisateur et l'environnement.
5. Tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 consolidé sur les limites maximales de résidus (LMR)
Point présenté pour : <input type="checkbox"/> information <input type="checkbox"/> discussion préliminaire <input checked="" type="checkbox"/> position
Rapporteur : P. CARNAT-GAUTIER
Consultation du CSMV relative à la proposition de mise en ligne sur le site Internet de l'Anses-ANMV du Tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 consolidé pour accéder aux informations consolidées sur les LMR. Le CSMV valide cette proposition qui permettra de répondre aux attentes des professionnels. Ce tableau est disponible en suivant ce lien .

Annexe 1 : Synthèse des modalités et des objectifs de la veille bibliographique

La surveillance des médicaments vétérinaires repose principalement sur les déclarations spontanées d'effets indésirables. Toutefois, il existe d'autres sources d'informations intéressantes notamment celles issues de la littérature scientifique.

1- Apports de la bibliographie

La littérature scientifique fait régulièrement état de nouvelles connaissances en termes d'efficacité, de mécanismes d'action, d'effets indésirables ou toxiques des médicaments vétérinaires (ou des substances actives qu'ils contiennent). Ces données peuvent être issues de la recherche fondamentale sur les molécules, de protocoles d'essais cliniques, de descriptions ou de synthèses de cas, ou de méta-analyses d'articles déjà publiés.

Ces informations sont souvent complémentaires de celles qui remontent du circuit de déclaration des effets indésirables, et elles peuvent permettre de mieux comprendre certains des événements rapportés. En outre, il peut arriver que des signaux de pharmacovigilance (identification de nouveaux types d'effets indésirables ou modification sensible d'un profil de toxicité connu) puissent émerger de la littérature.

Un suivi régulier des nouvelles publications en matière de pharmacovigilance est ainsi une source d'informations des plus utiles, en complément du recueil des effets indésirables. Afin d'offrir au Comité de suivi une meilleure visibilité sur ces données, des bilans bibliographiques sont présentés à chaque séance, en parallèle du bilan des effets indésirables recensés par l'ANMV.

2 Méthodologie

Dans le cadre de ses missions, le Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon (CPVL) dispose de l'accès permanent à plusieurs revues scientifiques. En outre, la structure étant rompue au recueil et à l'évaluation des effets indésirables, les experts du CPVL sont à même d'identifier plus aisément les problématiques pertinentes dans le cadre des activités de pharmacovigilance.

Lors de chaque séance du comité de suivi, un bulletin de synthèse préparé par le CPVL est transmis aux membres pour les informer des différents sujets émergents en lien avec la pharmacovigilance qui auront été identifiés par le CPVL depuis la session précédente.

Le résultat de cette recherche documentaire se scinde en 2 catégories :

- la première regroupant les informations sur le métabolisme, le mode d'action, les effets toxiques... Il permet de faire l'état de la science à l'instant T.

- la seconde regroupant les descriptions de cas d'effets indésirables supposés, les observations cliniques... Elle permet de détecter des signaux éventuels marquant soit l'apparition d'effets nouveaux, soit l'augmentation de la fréquence d'apparition des effets connus, soit une inquiétude de la part des prescripteurs.

A partir du bulletin de synthèse préparé par le CPVL, les membres du Comité de suivi identifient les articles qui leur paraissent intéressants et les présentent ensuite aux autres membres lors d'une prochaine séance.

3 Les produits attendus

Pour faire suite à cette présentation, les membres du Comité de suivi peuvent proposer au Directeur de l'ANMV des thématiques spécifiques à approfondir en pharmacovigilance (recherches bibliographiques

spécifiques, bilan des déclarations enregistrées, ...) ou des notes de lecture d'articles publiés qui seront ensuite diffusées sur le site de l'Anses.

Après validation de ces propositions par le Directeur de l'ANMV, une fiche de contexte est ouverte afin de définir le produit attendu variable selon le sujet retenu, ainsi qu'une personne-pilote désignée parmi les membres du Comité de suivi et le calendrier de rendu.

Annexe 2 : Note de lecture relative à l'article « Intoxication accidentelle et expérimentale par le closantel sur des agneaux »

La surveillance des médicaments vétérinaires repose principalement sur les déclarations spontanées d'effets indésirables. Toutefois, il existe d'autres sources d'informations intéressantes notamment celles issues de la littérature scientifique.

Dans le cadre de la veille bibliographique réalisée par les membres du Comité de suivi des médicaments vétérinaires de l'ANMV et suite à la publication d'un article sur les intoxications d'agneaux par le closantel, l'ANMV rappelle l'importance du respect de la posologie mentionnée dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) en évaluant correctement le poids des animaux et en s'assurant de la précision du matériel d'administration .

Accidental and experimental intoxication in Uruguayan sheep. RIVERO R., MATTO C., PEREIRA SOARES M., ADRIEN M. *Pesq. Vet. Bras.* 35 (7) : 599-604, julho 2015

Rodolfo Rivero et Al décrivent dans cet article, une intoxication par le closantel survenue en 2011 en Uruguay sur un lot de 1300 agneaux sevrés traités par voie orale avec une solution à 10% de closantel. 148 agneaux ont présenté des signes cliniques d'intoxication et parmi eux 14 sont morts.

Les signes cliniques observés consistent en une atteinte nerveuse avec mydriase, nystagmus, réflexe pupillaire absent, cécité bilatérale, « pousser au mur », et mouvements latéraux de la tête.

A l'autopsie, aucune lésion macroscopique n'a été observée.

A l'examen histologique, les lésions intéressent la rétine avec une vacuolisation du cytoplasme des cellules ganglionnaires et les cellules des couches internes et externes avec différents degrés d'atrophie. Des lésions dégénératives et de vacuolisation sont également observées sur le nerf optique avec des plages multifocales de fibrose et d'infiltration par des lymphocytes et des cellules de Gitter.

Afin de reproduire expérimentalement l'intoxication, 4 agneaux ont reçu 2, 4 et 10 fois la dose thérapeutique de closantel (10 mg/kg) ; seuls ceux ayant reçu 10 fois la dose ont présenté des signes cliniques. L'examen histologique des lésions de ces agneaux a montré des résultats identiques à ceux observés lors de l'intoxication accidentelle, exceptées les lésions de fibrose ; au niveau du nerf optique des animaux intoxiqués expérimentalement, des vacuoles séparent les gaines de myéline des axones.

Les causes de cécité chez les ovins peuvent être associées à une intoxication par d'autres drogues telles le rafoxanide (non commercialisé en France) ; d'autres affections comme l'encéphalomalacie par carence en vitamine B1 (nécrose du cortex cérébral), l'intoxication par le plomb peuvent également provoquer de la cécité par nécrose de la lamina des cellules de la substance grise.

D'autres maladies peuvent également causer des troubles nerveux : listériose à *Listeria monocytogenes*, infection par le virus du Visna, la rage, la toxémie de gestation ; le diagnostic différentiel de ces affections peut s'appuyer sur un contexte épidémiologique particulier ainsi que la présence de lésions macroscopiques et microscopiques.

Les médicaments autorisés en France

Le closantel, appartenant à la famille des salicylanilidés est utilisé chez les ovins en France par voie orale ou injectable (cf. tableau ci-dessous), essentiellement pour les indications suivantes : contrôle des

infestations par *Haemonchus contortus*, par les adultes et les immatures de *Fasciola hepatica*, et les larves d'*Oestrus ovis*.

Médicaments destinés aux ovins contenant du closantel

	Composition	Nom déposé	Posologie du closantel (mg/kg)	Voie d'administration
Voie injectable	Closantel : 50 mg/ml	Flukiver	5	Sous cutanée
	Closantel : 125 mg/ml Ivermectine : 5 mg/ml	Closamectine	5	Sous cutanée
	Closantel : 125 mg/ml Ivermectine : 5 mg/ml	Vermax D	5	Sous cutanée
Voie orale	Closantel : 50 mg/ml	Seponver	10	Orale
	Closantel : 50 mg/ml	Solantel	10	Orale
	Closantel : 50 mg/ml Mebendazole : 75 mg/ml	Supaverm	10	Orale
	Closantel : 50 mg/ml Oxfendazole : 25 mg/ml	Duotech	10	Orale

Le closantel fait partie d'une famille d'anthelminthiques originale, son utilisation en élevage ovin est préconisée dans le cadre d'une alternance de ces familles (benzimidazoles, pro benzimidazoles, lactones macrocycliques, imidazothiazoles) afin de prévenir l'apparition de résistances de certaines espèces de strongles gastro intestinaux aux anthelminthiques.

Les données de pharmacovigilance en France

Vingt-deux déclarations spontanées de pharmacovigilance impliquant un médicament contenant du Closantel et rapportant des troubles de la vision (cécité, mydriase, amaurose) sont enregistrées chez les ovins dans la base française de pharmacovigilance ; 11 avec SUPAVERM, 10 avec SEPONVER et 1 avec CLOSAMECTINE 5 MG/ML – 125 MG/ML. Dans 17 de ces cas, un surdosage a été rapporté (9/11 avec SUPAVERM et 9/10 avec SEPONVER avec des surdosages allant de 1,5 à 10 fois la dose recommandée), dans quatre cas (dont CLOSAMECTINE 5MG/125MG) les troubles sont survenus à la dose recommandée et dans un cas la dose administrée n'était pas rapportée.

Il semblerait que l'administration par voie orale (drogation) soit la plus susceptible d'entraîner des accidents d'intoxication, mais il s'agit également de la voie la plus utilisée. La mauvaise estimation du poids (par une sur estimation) ou une volonté de surdosage (pour une meilleure efficacité) semble être ou pourrait être une pratique de certains éleveurs, mais qui concerne les 2 voies d'administration ; lors de drogation, le calibrage des pistolets automatiques n'est que rarement effectué, mais conduit plutôt à du sous-dosage qu'à du sur-dosage ; par contre avec des présentations par voie orale qui combinent deux principes actifs, une non homogénéisation du produit peut conduire à administrer dans un premier temps une molécule puis ensuite l'autre avec des risques importants de surdosage et d'intoxication pour l'une et/ou l'autre selon son/leur indice thérapeutique.

En conclusion

Il convient de lire attentivement la notice des médicaments avant toute administration afin de prendre en compte les préconisations et mises en garde mentionnées dans les RCP qui sont disponibles sur le site de l'Anses (<http://www.ircp.anmv.anses.fr/>).

Annexe 3 : Utilisation des antibiotiques par voie intra veineuse chez le chien et le chat

Contexte

Un guide de bonnes pratiques concernant l'utilisation des antibiotiques chez l'animal de compagnie, publié en 2016 par l'AFVAC, conseille l'utilisation de céphalosporines de 1ère génération (céfalexine ou céfazoline) par voie IV pour l'antibioprophylaxie chirurgicale, notamment lors de chirurgie orthopédique qui est une situation relativement courante dans les cliniques vétérinaires.

La problématique soulevée est que, depuis l'arrêt de commercialisation de la céfalexine IV, il n'existe plus de spécialité vétérinaire utilisable en IV avec cette classe d'antibiotique, et que la céfazoline reste difficile d'accès par les vétérinaires, alors qu'elle n'est officiellement pas réservée à l'usage hospitalier. Cette situation est susceptible d'inciter les praticiens à utiliser un antibiotique d'importance critique (marbofloxacine : poudre et solvant pour solution injectable) qui possède une AMM vétérinaire dans cette indication.

Questions posées au comité

Le comité a abordé cette problématique en essayant de répondre aux questions suivantes :

- Quelles sont les alternatives antibiotiques (molécules et voies d'administrations) utilisables chez l'animal de compagnie dans le cadre de l'antibioprophylaxie chirurgicale ?
- Pourquoi de telles difficultés d'accès à la céfazoline et comment faciliter son approvisionnement ?

Résumé des discussions

Quelles sont les alternatives antibiotiques (molécules et voies d'administrations) utilisables chez l'animal de compagnie dans le cadre de l'antibioprophylaxie chirurgicale ?

La première partie de ce travail a consisté à réaliser une revue de la pharmacopée antibiotique disponible dans les espèces canine et féline afin de voir si des alternatives aux céphalosporines injectables pouvaient être utilisées dans un contexte d'antibioprophylaxie chirurgicale. Pour cela, le comité a croisé les données pharmacocinétiques disponibles sur les spécialités existantes avec les données de sensibilités bactériennes issues de la surveillance de la résistance des bactéries pathogènes animales du réseau Résapath.

Le CS MV considérant les propriétés caractéristiques de diffusion dans l'organisme et de spectre d'activité a mis en évidence la possibilité d'utiliser les molécules ou associations suivantes :

- Les sulfamides potentialisés en IV
- La gentamicine IV, associée lors de risque de surinfection par un streptocoque avec la pénicilline (IM vétérinaire ou IV humaine) ou l'amoxicilline (IM vétérinaire ou IV humaine)
- L'association amoxicilline + ac. clavulanique, administrée par voie IV (forme humaine) ou IM (forme vétérinaire) 30 minutes avant l'opération chirurgicale.

Cet avis a été soumis à deux spécialistes en chirurgie orthopédique vétérinaire ainsi qu'au référent Antibiotiques de l'AFVAC (Association française des vétérinaires pour animaux de compagnie).

Au regard des publications sur le sujet, les experts auditionnés insistent sur le fait que :

- Les données actuelles de la science préconisent uniquement la voie IV 30 minutes (à 1 heure) avant l'ouverture de la plaie chirurgicale, dans la mesure où on vise une concentration tissulaire importante pendant que la plaie est "contaminable" puis une disparition rapide de l'antibiotique pour réduire l'exposition des flores commensales ;
- Dans le domaine de l'orthopédie, les publications sont non-équivoques et les molécules préconisées pour des raisons de spectre, diffusion, tolérance et faible risque de générer des résistances



sont les céphalosporines de première générations (elles sont utilisées dans cet usage depuis plus de 30 ans et sont considérées comme le « gold standard ») ;

- Concernant les sulfamides et la gentamicine, il n'y a pas de données concernant l'usage en antibioprophylaxie en chirurgie vétérinaire ;
- L'association amoxicilline + acide clavulanique est un bon choix pour l'antibioprophylaxie en chirurgie des tissus mous mais en l'absence de présentation vétérinaire autorisée pour une administration en IV, cette association n'apporte rien par rapport à la céfazoline (tolérance par voie IV moins bonne et présente un risque plus important de sélectionner des résistances).

Pourquoi de telles difficultés d'accès à la céfazoline et comment faciliter son approvisionnement ?

En parallèle à ce travail, l'ANMV a recherché les causes expliquant la difficulté d'approvisionnement de la céfazoline IV qui n'est plus autorisée que dans des spécialités à usage humain.

Il apparaît que règlementairement, rien n'empêche l'approvisionnement des vétérinaires via les pharmacies d'officine, cette interprétation a été confortée par la direction générale de la santé dans un courrier du 18 août 2016. Cependant, le caractère particulier du remboursement de la céfazoline, en tant que spécialité agréée pour les collectivités par la sécurité sociale, limite sa commercialisation auprès des pharmaciens d'officine (leur cession n'est possible par les exploitants ou les distributeurs en gros que lorsqu'elle est utilisée par des établissements de soins collectifs), ce qui explique la réponse négative généralement faite aux vétérinaires qui souhaitent en commander. La commande directement auprès des établissements pharmaceutiques de médicaments à usage humain n'est permise que dans le cas de commande pour usage professionnel des vétérinaires des médicaments à usage humain inscrit sur une des catégories de prescription restreinte visées à l'article R. 5141-77 du code de la santé publique (article R. 5124-44 du CSP), ce qui n'est pas le cas de la céfazoline.

En France, la céfazoline est commercialisée par deux titulaires d'AMM.

Actions proposées par le comité

Dans le cadre de l'utilisation des antibiotiques lors d'antibioprophylaxie chirurgicale chez le chien et le chat, le comité signale des difficultés importantes d'approvisionnement et recommande :

- D'inciter les firmes à développer des formulations IV à base de céphalosporines de 1^{ère} génération ;
- De promouvoir la réalisation d'études visant à objectiver l'efficacité des sulfamides potentialisés, de la gentamicine et de l'amoxicilline-acide clavulanique en IV ou avec une autre voie (IM, SC...) dans un contexte d'antibioprophylaxie chirurgicale, notamment en chirurgie orthopédique ;
- De solliciter les ministères de tutelle pour souligner de nouveau le problème d'approvisionnement des vétérinaires dans le cas des médicaments à usage humain agréés pour les collectivités.