

Gaps thérapeutiques en filière Abeilles

Audition du 18/12/23

Participants : Samuel Boucher (LABOVET, président commission apicole SNGTV), Lionel Grisot (Vétérinaire praticien en Franche Comté, vétérinaire mandaté apicole pour DDPP, membre du CSMV), Florentine Giraud (Vétérinaire apicole, Chargée de projet FNOSAD), Stéphanie Franco (Anses – laboratoire de Sophia Antipolis, Responsable du LNR santé des abeilles, vétérinaire).

pour l'ANMV : L. Baduel, B. Leroux, F. Pillet, J. Bietrix, L. Fabry.

Rappel sur la responsabilité des propos exprimés pendant l'audition et rapportés dans ce compte-rendu :

- L'identification des gaps thérapeutiques (et les détails des situations exprimées et des alternatives envisagées) relève de la responsabilité des représentants de la profession vétérinaire
- L'ANMV apporte des compléments ou des réponses aux questions technico-réglementaires adressées. Ces compléments sont systématiquement précédés de « Info ANMV : ... » pour distinguer l'origine des propos exprimés.

Tableau synthétisant les propos des représentants de la profession vétérinaire (*éléments nouveaux depuis la dernière audition – en bleu*) :

Pathologie	Problème rencontré : PhV : Pharmacovigilance (efficacité ou sécurité perçue non satisfaisante) Disp : Disponibilité, rupture Règ : Réglementaire (application cascade, temps attente, accès restreint) 0 MV : Absence de médicaments vétérinaires <u>approprié</u> 0 ST : Absence de solution thérapeutique	Type de problème PhV Disp, Règ 0 MV 0 ST	Alternatives identifiées	PRIORITES Majeure: M mineure: m
Varroose	<ul style="list-style-type: none"> • Baisse d'efficacité et remise en question de certains traitements Manque d'efficacité des médicaments autorisés, résistance des varroas ? Baisses d'efficacité de l'amitrazé enregistrées par la FNOSAD depuis plusieurs années et encore plus importante lors des tests d'efficacité réalisés en 2022 => Des recherches de résistance via le LDA 39 ou la société APINOV ont été conduites, mais sont difficiles car nécessitant beaucoup de varroas vivants. Problème car large usage (sauf en bio) des lanières qui sont les + faciles à utiliser. Leur emploi seul, en traitement de fin d'été, semble souvent ne pas suffire. Différentes approches de détection des résistances aux acaricides existent : méthode phénotypique ou génomique. Des travaux sont en cours sur les méthodes de détection de ces résistances. <p>LNR : Une méthode, reposant sur un test biologique d'exposition au tau-fluvalinate et à l'amitrazé, a été notamment implémentée par la société</p>	PhV	<p>La liste des médicaments disponibles s'est allongée avec 16 AMM dont 2 récentes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - VARROXAL 0.71g/g : AMM en France (Reconnaissance Mutuelle / RM) le 08/09/23 et - APIGUARD multidoses AMM du 25/03/22 <p>Après résistances, retour possible à la sensibilité : après 3 à 4 ans pour le tau-fluvalinate. Données actuellement insuffisantes sur ce délai dans le cas de résistances à l'amitrazé.</p> <p>⇒ Souhait de tests de diagnostic rapides pour savoir si le tau-fluvalinate et l'amitrazé sont efficaces et donc utilisables.</p> <p>➤ Communication pour stimuler la recherche de nouveaux médicaments ?</p>	M n°1

Gaps thérapeutiques en filière Abeilles

Audition du 18/12/23

	<p>Apinov dans le cadre d'une thèse universitaire (cf publication : Almecija, 2020). Une méthode moléculaire d'identification de la résistance génétique de Varroa au tau-fluvalinate a été mise au point par une équipe de recherche espagnole (J. Gonzalez). Le LNR a débuté des travaux pour l'implémentation de la méthode en 2020.</p> <p>Des travaux sont en cours pour implémenter/mettre au point une méthode pour détecter la/les résistances génétiques de Varroa à l'amitrazé. Le LNR est en contact avec la société Apinov et les chercheurs espagnols sur ce sujet. Les résultats des analyses réalisées sur des échantillons français montrent qu'il y a une bonne corrélation pour le tau-fluvalinate entre la résistance génotypique et phénotypique (Almecija, 2022). Dans le cas de l'amitrazé, deux mutations en lien avec l'observation d'une perte d'efficacité, ont été décrites par l'équipe espagnole (Hernandez-Rodriguez, 2022). Plus récemment, Rinkevich et al. (2023) ont montré quant à eux une bonne relation entre la mutation observée aux Etats-Unis et la résistance à cette molécule. Des travaux de recherche sont en cours sur les populations de varroas en France pour relier certaines mutations présentes au niveau des récepteurs à l'octopamine et à la tyramine.</p> <p>Les tests génétiques se basent actuellement sur l'analyse individuelle de varroas, ce qui prend du temps et induit un coût assez important pour les analyses. Afin de pallier à ces contraintes, le LNR travaille également sur les possibilités d'analyse en mélange des varroas issus d'une même colonie / d'un même rucher.</p> <p>L'avantage des méthodes génétiques de détection des résistances est qu'il est possible d'utiliser des varroas morts.</p> <p>L'ITSAP et l'ADA AURA sont aussi impliqués sur un projet d'étude des résistances de Varroa aux acaricides (projet SEMIVAR).</p> <p>La FNOSAD mentionne des difficultés pratiques pour la mise en œuvre des tests de résistance phénotypiques :</p> <ol style="list-style-type: none">1) il faut des varroas vivants suffisamment nombreux, ce qui n'est pas toujours facile à obtenir, et souvent possible que vers fin juillet – août,2) dates auxquelles les capacités de travail du laboratoire sont limitées ou dépassées, et auxquelles il n'est souvent plus possible de commander les médicaments adaptés (via les PSE notamment)3) le coût de ces analyses est élevé (200 à 300 €) et doit être pris en charge sur les fonds propres de la FNOSAD. <p>=> Un test sur varroas morts pour l'amitrazé comme pour le tau-fluvalinate, serait plus facile à mettre en œuvre.</p>		<p>Il faudrait une nouvelle molécule et/ou une forme pharmaceutique d'acide oxalique permettant l'utilisation en présence du couvain. Le RFSa pourrait-il susciter une impulsion nationale pour développer les recherches et les tests lors de problème de résistance ?</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Recherche sur formes galéniques mieux adaptées aux cinétiques de diffusion des molécules (exposition répétée plutôt que prolongée pour atteindre les varroas présents dans le couvain). Libération des actifs pas toujours « répétable » dans les lanières. <p>Info ANMV : Les attentes d'une efficacité flash des lanières sont souvent déçues, mais c'est normal car il faut attendre 6 à 10 semaines avant de voir l'effet. (cf. RCP d'APIVAR ou d'APITRAZ au § Voie administration et posologie : « En présence de couvain, les rubans ne doivent être retirés qu'après 10 semaines de traitement. »)</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Modalités de diffusion des actifs dans la ruche mal connues.	
--	--	--	---	--

Gaps thérapeutiques en filière Abeilles

Audition du 18/12/23

	<p>L'article publié par la FNOSAD dans la Santé de l'Abeille de mai-juin 2023 (« Médicaments de lutte contre le varroa : résultats des tests d'efficacité 2022, et évolutions depuis 2007 » LSA n°315) évalue à seulement 37% les cas où l'efficacité de l'amitraze atteint le seuil de 95%, contre 67% en 2021 (test sur 129 colonies).</p> <p>Un groupe de travail (GT) de la plateforme Epidémiosurveillance en Santé Animale s'intéresse à la surveillance de Varroa (et aux virus transmis par ce parasite). Un axe sur la surveillance des résistances de Varroa aux acaricides a été proposé dans les objectifs du GT.</p> <p>Info ANMV : le nombre de déclarations PhV est relativement limité et ± stable (30 environ/an) depuis 2017. A noter une augmentation à 50 cas en 2019 en lien avec la mise en place du réseau de l'Observatoire des Mortalités et des Affaiblissements de l'Abeille mellifère - OMAA).</p> <p>En 2022, 58 déclarations pour manques d'efficacité ont été reçues pour les traitements contre le varroa, dont quelques déclarations de vétérinaires plutôt bien documentées.</p> <p>Mais globalement les informations ne permettaient pas de conclure à un manque d'efficacité du médicament dans 2/3 des cas (généralement par manque de données objectives d'infestation). D'autre part, la réalisation et les résultats d'éventuels tests de sensibilité n'étaient généralement pas mentionnés dans les cas rapportés.</p> <p>En l'absence de données concernant le niveau d'infestation des colonies, d'autres causes d'échec thérapeutique comme une trop forte pression parasitaire au moment du traitement ne sont pas exclues.</p> <p>L'ANMV rappelle qu'aucun effet « flash » des lanières, n'est revendiqué et qu'il faut attendre 6 à 10 semaines avant d'obtenir une réduction suffisante de la population parasitaire. (cf RCP APIVAR ou APITRAZ § Voie administration et posologie: « En présence de couvain, les rubans ne doivent être retirés qu'après 10 semaines de traitement.»)</p> <p>Depuis la dernière réunion : rédaction d'un document guide sur le site Anses, d'un article dans la Santé de l'abeille pour promouvoir la pharmacovigilance et d'un article dans Bulletin GTV sur les Bonnes Pratiques d'utilisation des médicaments contre Varroa.</p> <p>Le document avec les éléments importants à déclarer est en ligne sur le site de l'ANMV depuis 2022.</p>			
--	--	--	--	--

Gaps thérapeutiques en filière Abeilles

Audition du 18/12/23

	<p>Pour les déclarations FNOSAD, nous avons vu avec Florentine Giraud pour avoir des données plus exhaustives concernant les ruchers concernés pour les cas déclarés depuis 2022.</p> <p>En 2023, seulement 27 cas de manques d'efficacité ont été déclarés (tous médicaments confondus) dont 13 concernait des tests d'efficacité effectués par la FNOSAD en 2021.</p> <p>Des mises en gardes concernant le risque de résistances sont mentionnées dans les RCP des médicaments vétérinaires, à base de tau-fluvalinate ou d'amtiraze.</p> <p>Il faut savoir que les problèmes rencontrés en France ne sont pas forcément remontés dans les autres pays européens.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilisation « illégale » d'acide oxalique pur (beaucoup moins cher). Fabrication artisanale de lanières à base de glycérine. Le fait que certains apiculteurs utilisent ce type traitement toute l'année pourrait induire un risque de développement de résistances à terme. 			
Viroses	<p>- Le DWV (Deformed Wing Virus) joue un rôle important dans la morbidité liée à Varroa. Les enjeux thérapeutiques sont en lien avec la lutte contre Varroa.</p> <p>- La paralysie chronique de l'Abeille due au virus du CBPV (Chronic Bee Paralysis Virus) est également une maladie avec une prévalence importante. Beaucoup de virus identifiés mais pas toujours de conséquences cliniques. Absence de traitement pour ces viroses.</p>	0 MV	Recherches sur ARN interférant (LMR miel). Les limites sont actuellement les difficultés d'application et le coût de ce type de traitement.	m
Loque américaine	<p>Aucun médicament autorisé.</p> <p>Mais risques d'utilisation illégale d'antibiotiques, induisant le développement de résistances et des problématiques de contamination du miel (résidus).</p>	0 MV	<p>Pas besoin de médicaments chimiques (Tétracyclines interdites (pas de LMR), et inactives sur les spores de <i>Paenibacillus larvae</i>).</p> <p>Traitement satisfaisant par transvasement, changement de souches d'abeilles, règles de mesures sanitaires.</p> <p>Vaccins en projet de recherche basés sur la vaccination des reines. Pourraient être intéressants cf. publi Salmela & Freitak, 2018 (dépôt de brevet titulaire nordique) https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1005015.</p> <p>Note ANMV : Autorisation conditionnelle accordée aux US et au Canada et commercialisation en 2023 : Our Product – Dalan Animal Health.</p> <p>Cf article 2022 : Frontiers The oral vaccination with <i>Paenibacillus larvae</i> bacterin can decrease susceptibility to American Foulbrood infection in honey bees—A safety and efficacy study</p>	m

Gaps thérapeutiques en filière Abeilles

Audition du 18/12/23

			<p>(frontiersin.org), et article dans la Santé de l'Abeille n°314 (Colin, 2023).</p> <p>Les exigences sur les vaccins sont différentes en Europe et aux US, notamment sur les niveaux d'efficacité. Les méthodes de gestion de la loque sont aussi différentes en Europe et aux US.</p> <p>LNR : Présentation du produit lors de différentes réunions organisées auprès de l'Anses –Sophia Antipolis (qui est LNR_LRUE et laboratoire OMSA), de l'OMSA, de la DGAL et de la FNOSAD.</p> <p>L'efficacité, évaluée en conditions de laboratoire (élevage larvaire), est a priori moyenne (30-50%). Des données d'efficacité sur le terrain sont encore nécessaires. Des recherches sont en cours pour développer des vaccins sur d'autres maladies (loque européenne et mycose du couvain)</p> <p>Note FNOSAD post réunion 2021: Intérêt des bactériophages (cf publiés ci-dessous) ?</p> <p>T. S. Brady <i>et al.</i>, 2017. Bacteriophages as an alternative to conventional antibiotic use for the prevention or treatment of <i>Paenibacillus larvae</i> in honeybee hives. <i>Journal of Invertebrate Pathology</i>, Volume 150, Pages 94-100, ISSN 0022-2011.</p> <p>SB Santos <i>et al.</i>, 2019. Identification of the first endolysin Cell Binding Domain (CBD) targeting <i>Paenibacillus larvae</i>. <i>Sci Rep.</i> 2019 Feb 22;9(1):2568. doi: 10.1038/s41598-019-39097-2.</p> <p>A noter que les bactériophages sont expressément nommés dans l'annexe II du Nouveau Règlement 2019/6 comme Thérapies innovantes.</p> <p>Devant les incertitudes liées au changement de gestion de cette maladie (mise en œuvre de la LSA, abandon des mesures de police sanitaire), il sera peut-être un jour utile d'avoir un moyen de lutte médicamenteux à condition qu'il soit facile à utiliser (plus facile qu'un transvasement par ex.) et pas trop cher (et avec toutes les qualités d'un médicament).</p>	
Loque européenne	Aucun médicament autorisé. Cas plus fréquents, plus récurrents, ou plus virulents. (cf. étude ECLEA menée par le LNR : 2017-2019). L'OMAA a relevé certains cas persistants en Bretagne et Pays de Loire.	0 MV	Idem Loque américaine.	m
Nosémosé	La nosémosé à <i>N. apis</i> (symptomatique) semble avoir disparu au profit de <i>N. ceranae</i> (moins symptomatique, facteur d'affaiblissement dans le cadre de co-expositions). Rarement diagnostiquée.	0 MV	De nombreuses méthodes biotechniques permettent de gérer l'urgence (changement de reine, déplacement et ventilation de la ruche). Pas vraiment besoin de médicaments car il serait difficile de prescrire un traitement destiné à combattre une maladie très	m

Gaps thérapeutiques en filière Abeilles

Audition du 18/12/23

	<p>LNR : Un cas a été mis en évidence dans le Nord-Est de la France en 2023, avec rémission.</p> <p>Mesures zootechniques difficiles seulement sur effectifs importants ou main d'œuvre réduite (idem loques).</p> <p>Aucun médicament.</p> <p>Pas de LMR pour la fumagilline (mais pas vraiment nécessaire).</p>		<p>délicate à diagnostiquer, Nosema étant considéré par beaucoup comme opportuniste.</p> <p>Polysaccharides d'algues en prévention ? Intérêt ? efficacité ?</p> <p>https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0144861715006517</p>	
<p>Acarapisose à <i>Acarapis woodi</i></p>	<p>Cette maladie est rarement diagnostiquée en France (disparue du fait des traitements contre Varroa ?).</p> <p>2 cas récemment mis en évidence : un en Isère (diagnostiqué en 2022 et 2023) et un en Pays de la Loire (2023).</p> <p>Dans le cas de l'Isère, les symptômes sont marqués et prennent de l'ampleur dans les ruchers concernés. Pour le cas en Pays de la Loire, il s'agit plutôt d'une découverte fortuite. D'autres maladies prédominaient sur le plan clinique dans le rucher (CBPV notamment).</p>	<p>0 MV</p>	<p>Traitement avec des anti-varroa volatiles hors AMM dans le cadre de la cascade (ex : médicaments à base de thymol, FORMICPRO et APIBIOXAL ou VARROXAL en sublimation)</p>	

Gaps thérapeutiques en filière Abeilles

Audition du 18/12/23

Pathologie : en cours de résolution	Problème initial de la filière	Type de problème	Solution / Alternatives	GAP initialement
avec solution existante				
Varroose (caramélisation pour APIBIOXAL en sublimation)	<ul style="list-style-type: none"> Problème avec APIBIOXAL en sublimation (par apiculteurs professionnels) => caramélisation ++ toutes les 5 administrations. Temps de travail & risques ++ pour l'utilisateur (explosion pour les appareils type Sublimox). Efficacité qui dépend du dispositif : dispositif Varrox-eddy d'un labo suisse pour acide oxalique poudre, mais efficacité faible (<50%) avec APIBIOXAL (d'après test FNOSAD). D'autres dispositifs italiens (Oxalika Premium* ou Oxalika Pro-Easy**) évoquent une utilisation avec APIBIOXAL. <p>Info ANMV : Nous avons enregistré 5 cas identiques en 2021 (plusieurs sources mais même narratif qui mentionnait une possible obstruction d'appareils type Sublimox), mais qui ne relevaient pas de la PhV au sens strict car pas de manques d'efficacité ou d'effets indésirables déclarés en lien avec la caramélisation avec APIBIOXAL.</p> <p>Reste à voir si une mention spécifique pour APIBIOXAL précisant le risque lié à son utilisation avec des sublimateurs à chambre fermée comme Sublimox serait nécessaire.</p> <p>Intérêt VARROXAL suisse avec ce dispositif => souhait d'une AMM Française remonté par la FNOSAD au titulaire (Andermatt-Biovet). Leur projet est un dépôt dans certains pays puis demande de reconnaissance mutuelle (RM) en France.</p>		<p>VARROXAL 0.71g/g a obtenu une AMM en France (RM) le 08/09/23</p> <p>Il y a 3 AMM d'acide oxalique (avec la nouvelle AMM VARROXAL du 08/09/23) à utiliser en dégouttement, mais cette administration oblige à ouvrir les ruches, ce qui demande plus de temps et une météo favorable.</p> <p>VARROXAL (qui ne contient pas de sucre) devrait pallier aux problèmes de caramélisation observés avec APIBIOXAL en sublimation. VARROXAL n'est pas encore très utilisé du fait de son AMM récente. Possibilité de l'utiliser en sublimation et en pulvérisation.</p> <p>Pour info, son prix a été fixé par Andermatt France juste en dessous de celui d'APIBIOXAL (alors que c'est la filière apicole qui a payé le dossier LMR), soit 48€ le flacon alors qu'il est de 35 € (et 25 -27€ en prix de gros) en Suisse.</p> <p>Des améliorations du RCP sont suggérées par la FNOSAD et seront reprises dans la fiche technique du médicament.</p> <p>Info ANMV : la France n'était pas le pays de référence pour la procédure d'enregistrement en reconnaissance mutuelle de ce nouveau médicament. Son RCP doit convenir aux différents pays où le médicament a été enregistré. Les mentions Europe du Sud ou Europe du Nord ont été retenues pour éviter de citer des pays spécifiques car les conditions climatiques peuvent être assez différentes au sein d'un même pays.</p>	<p>M n°1</p>
Varroose (problèmes de disponibilité et de présentation pour VARROMED)	<ul style="list-style-type: none"> Ruptures importantes et non déclarées de VARROMED, surtout en 2021. Autre difficulté avec VARROMED : nombreuses applications (=> beaucoup d'acide oxalique administré) & flacon mal conçu pour une administration correcte et précise (embout inadapté qui favorise les approximations et les surdosages, graduation peu visible). Besoin de raccorder à un autre dispositif ou de transvaser le contenu. 	Disp	<p>VARROMED a un succès très important auprès des apiculteurs car c'est le seul utilisable en été, en bio, en présence ou non de couvain, et sans contrainte de température. Il n'y a pas eu de problème d'innocuité.</p> <p>Info ANMV : Aucune déclarations de ruptures depuis la dernière réunion. Les remarques concernant le flacon sont à remonter auprès du titulaire d'AMM.</p>	<p>M n°1</p>

Gaps thérapeutiques en filière Abeilles

Audition du 18/12/23

Destruction des ruches	Emploi de mèche de soufre ou vaporisation de SO2 (ou pétrole dans pays anglo-saxons notamment). Cf publications Mutinelli 2020 (revue OIE) et Roy 2022 (Can Vet J 2022;63:541–544). Info Anses : statut réglementaire biocide du SO2 non défendu à ce jour	(0 MV)	L'objectif étant la destruction des ruches, cette thématique s'éloigne du périmètre de ces auditions sur les gaps thérapeutiques.	
-------------------------------	--	--------	---	--

Priorisation des gaps par les représentants de la profession vétérinaire (hors ANMV)

Priorisation des participants (hors ANMV)	Samuel BOUCHER	Lionel GRISOT	Florentine GIRAUD	Stéphanie FRANCO	PRIORITES en 2021 Majeure: M mineure: m
Gaps identifiés					
Varroose	M n°1	M n°1	M n°1	M n°1	M N°1 *
Viroses	m	m +	m	m	m
Loque américaine	m	m	m	m	m
Loque européenne	m	m	m	m	m
Nosérose	m	m	m	m	m
Acarapidose à <i>Acarapis woodi</i>	m	m	m	m	

* (caramélisation pour APIBIOXAL en sublimation et problèmes galéniques pour VARROMED)

Gaps thérapeutiques en filière Abeilles

Audition du 18/12/23

Evolution des gaps depuis la dernière réunion d'octobre 2021 :

Evolution favorable pour :

- La varroose :
 - o caramélisation d'APIBIOXAL en sublimation : gap majeur résolu grâce à l'octroi d'AMM pour un nouveau MV avec acide oxalique pur
 - o problèmes de disponibilité et de présentation pour VARROMED : gap majeur résolu grâce aux approvisionnements suffisants

Pas d'évolution majeure pour les autres gaps majeurs ou mineurs

	Réunion du 15/10/21	Réunion du 18/12/23
Priorités MAJEURES	1. Varroose - Baisse d'efficacité et remise en question de certains traitements - caramélisation d'APIBIOXAL en sublimation - problèmes de disponibilité et de présentation pour VARROMED	1. Varroose - Baisse d'efficacité et remise en question de certains traitements - Utilisation « illégale » d'acide oxalique pur (beaucoup moins cher)
Priorités mineures	<ul style="list-style-type: none"> • Loque américaine • Loque européenne • Nosérose • Viroses 	<ul style="list-style-type: none"> • Viroses • Loque américaine • Loque européenne • Nosérose + Acariose à <i>Acarapis woodi</i>
Solution existante	➤ Destruction des ruches	Varroose : <input checked="" type="checkbox"/> caramélisation d'APIBIOXAL en sublimation grâce à AMM (09/23) nouveau médicament <input checked="" type="checkbox"/> problèmes de disponibilité et de présentation pour VARROMED grâce à absence ruptures