

Gaps thérapeutiques en filière Poissons

Réunion du 13/12/21

Participants : Mathieu Jamin (Vétérinaire praticien à Morlaix (29), représentant SNGTV aquaculture); Christelle Roy (Vétérinaire, Directrice du GDS Corrèze et Nouvelle Aquitaine); Marine Levadoux (Directrice CIPA); Yves Rolland (juriste CIPA); Valérie Chesneau (Prunier Manufacture, GT « médicaments vétérinaire » du CIPA) ; Xavier Sauzéa (Vétérinaire SELAS du Gouessant, représentant CSMV); Sophie Lebouquin-Leneveu (Cheffe d'unité adjointe Epidémiologie, Santé et Bien-Etre Anses Ploufragan) ; Ségolène Calvez (Maitre de conférence en Elevage, nutrition et santé des animaux domestiques, Oniris) ; Antoine Rostang (Maitre de conférence en Pharmacologie/toxicologie, Oniris) ; Thierry Morin (Responsable unité Virologie Immunologie et Ecotoxicologie des Poissons (VIMEP) – Anses Ploufragan)
pour ANMV : Jean-Pierre Orand ; Laure Baduel ; Sophie Barreteau ; Benoît Courty ; Caroline Guitré ; Jacques Bietrix ; Laurent Fabry

Pathologie	Problème rencontré* : PhV : Pharmacovigilance (efficacité ou sécurité non satisfaisantes) Disp : Disponibilité, rupture Règ : Règlementaire (application cascade, temps attente, accès restreint) 0 MV : Absence de médicaments vétérinaires 0 ST : Absence de solution thérapeutique	Type de problème * (PhV / Disp / Règ / 0 MV / 0 ST)	Alternatives identifiées	PRIORITES Majeure: M mineure: m
<u>Parasitisme externe</u> Traitement par balnéation des parasitoses cutanéobranchiales dues essentiellement à des protozoaires et à des vers monogènes	<ul style="list-style-type: none"> • Usage thérapeutique de divers produits à activité biocide, sans AMM médicament vétérinaire (MV) mais certaines des substances utilisées sont approuvées comme biocide (TP3). Usage acide péracétique ou formol qui agissent sur les parasites de la masse d'eau. Antiparasitaires internes (API), comme le SLICE utilisé comme AP systémique sur le saumon en Norvège, qui agissent directement sur le parasite. Les autres ont plus une action biocide fongicide ou bactéricide. Usage peroxyde H2, formol, CuSO4 et Bronopol. Produit commercialisé sous le statut biocide TP3 : HALAMID (chloramine T). Pas de remise en cause actuelle du statut réglementaire biocide//MV. 	Règ	Info ANMV concernant le formaldéhyde : Le rapport du GT a été finalisé en mars 2020. L'avis Anses a été signé en juillet 2021. Ce dernier précise « que les alternatives identifiées peuvent ne pas être suffisantes ou adaptées dans certaines situations (stade physiologique, catégorie de poisson ou de parasites) ». Le GT n'ayant pas souhaité travailler sur l'utilisation du formaldéhyde dans certaines situations, l'ANMV a entrepris un travail sur les risques associés à un tel usage et les conditions qui pourraient permettre d'envisager une autorisation d'importation du médicament espagnol contenant du formaldéhyde. Il ressort de cette analyse : <ul style="list-style-type: none"> - Qu'une telle importation serait limitée à certaines indications, uniquement dans le cas d'échecs thérapeutiques ; - Que le risque applicateur pourrait être limité dans le strict respect du port d'un certain nombre d'EPI (masque respiratoire en particulier) ; - Que le risque consommateur suite à ingestion de poisson ayant été traité est jugé faible. 	M n°1

Gaps thérapeutiques en filière Poissons

Réunion du 13/12/21

			<p>- Que le risque environnement ne peut être ni exclu, ni à priori limité par des mesures de gestion. Des discussions sont en cours avec DG Anses / DGAL / filière sur les mesures envisageables qui permettraient de préciser et réduire l'impact sur l'environnement.</p> <p>➤ L'autorisation d'importation du MV espagnol ne sera envisagée que sur la base de propositions concrètes et jugées satisfaisantes. En Espagne, le contexte est différent : usage en milieu clos => traitement + facile des effluents.</p> <p>Dans le cadre des installations classées, il existe une obligation de déclaration à préciser au-delà d'un certain seuil de rejet pour le formaldéhyde.</p> <p>Contexte de mise en place d'une étude antibiorésistance (ABR) dans l'eau => liens à créer entre les deux groupes au sein de l'Anses.</p>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Problème réglementaire selon interprétation de l'action, problème de prescription, diversité des types d'élevage... 	Règ	<p>➤ Conserver le niveau actuel de compréhension des autorités, de pragmatisme et d'agilité. Risques liés à l'augmentation des exigences environnementales => définir un cadre acceptable à l'avenir⁽¹⁾</p>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Un seul médicament « aquacole » avec AMM: PYCEZE, indication unique (saprolégnose) et seulement deux espèces cibles. Arrêt de commercialisation initialement prévu en France par Elanco, mais suite aux actions post-réunion 2019, mise en place de travaux pour un retour sur le marché. 	Disp	<p>➤ Importation du MV chilien CRESS autorisée par l'ANMV depuis réunion de 2019 ☺ : une seule demande en 2021, 4 en 2020. CRESS utilisé dans écloséries en prévention saprolégnose sur œufs et alevins. Délai de transport à prendre en compte (bateau), d'où la nécessité de constituer des stocks de sécurité.</p> <p>➤ Info ANMV : Attente d'un calendrier de retour de PYCEZE sur le marché (en 2022 ?).</p>	
<p>Thérapie des bactérioses Les plus courantes : yersiniose, furunculose, vibrioses, lactococcose etc.</p>	<p>Presque plus de MV antibiotiques pour poissons:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TRIBRISSEN POISSONS abandonné en 22/10/20 (après 4 ans de ventes nulles) - Fluméquine : arrêt du prémélange médicamenteux pour saumon & truite. 	Disp	<p>Réduction de l'utilisation des antibiotiques grâce aux vaccins et à l'augmentation de l'utilisation des autovaccins.</p> <p>Le projet Médic'Eau sur 3 ans a été initié avec Oniris (financement FEAMP) pour travailler sur les posologies des ATB</p>	<p>M n°2</p>

Gaps thérapeutiques en filière Poissons

Réunion du 13/12/21

<p>Traitement métaglycétique des bactérioses septicémiques par voie orale après enrobage du prémélange sur l'aliment.</p> <p>-</p>	<p>Ne reste que la poudre à 3% pour solution buvable : très diluée mais mieux que rien => à préserver.</p> <p>Clairance importante qui permet de maintenir des temps d'attente courts. Interrogation sur le schéma posologique, surtout avec une forme galénique aussi diluée.</p> <p>Il semble y avoir un développement rapide des résistances lors de l'utilisation sur le terrain.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acide oxolinique : inutilisable chez truite triploïde (allergique) - Oxytétracycline (prémélange médicamenteux) : posologie recommandée inadaptée (55 mg/kg au lieu de 90-100 mg/kg) <p>⇒ Les antibiotiques sont utilisés principalement dans le cadre de la cascade pour une fabrication d'aliments « médicamenteux » sur place (essentiellement) ou en usine d'aliment, soit à partir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de prémélanges médicamenteux enregistrés (mais pas de disponibilité avant 4-5 j dans les meilleurs cas donc inapplicable en général) ou - de MV enregistrés pour d'autres espèces. <p>Ex : Sulfadiazine-TMP (solution buvable ou injectable utilisée par enrobage sur site des aliments), dans plus de 50% des cas (pour aeromonas, furonculose, vibriose), enrofloxacin, florfenicol (pour flavobactéries ou aëromonas)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yersiniose : vaccins et autovaccins fonctionnent très bien et cette maladie a fortement baissé. <p>Vaccin MSD souvent en rupture de stock, ce qui pose de gros problème à la filière. AQUAVAC ERM oral (émulsion buvable) n'est plus disponible, restent AQUAVAC RELERA suspension (pour bain ou injection) et AQUAVAC ERM (trempage pour jeunes).</p> <p>Vaccins satisfaisants pour la truite, mais problème de spécificité dans les autres espèces.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Furonculose : pas de vaccin AMM en FR donc importation d'Alphaject 3000 de NO furonculose –vibriose même si 	<p>-</p> <p>Disp</p> <p>0 MV</p>	<p>en pisciculture en prenant en compte l'influence sur la flore commensale et les risques liés à la sélection et la diffusion des gènes d'antibiorésistance. L'évaluation écotox n'est pas prévue à ce jour par le projet⁽¹⁾.</p> <p>L'objectif est d'identifier les antibiotiques d'intérêt avec un usage adapté et « agile » et de trouver des solutions ou recommandations pratiques avec un meilleur « encadrement scientifique » de l'usage cascade tout en prenant en compte les conditions d'élevage.</p> <p>La cascade antibiotique (cf ci-contre) est bien adaptée car réactive, le lendemain, l'élevage peut être traité.</p> <p>A présent les prescriptions d'antibiotiques sont des prescriptions de traitement d'urgence. L'utilisation des antibiotiques se concentre sur les poissons de jeune âge (80% des poissons n'ont jamais eu de traitement antibiotique).</p> <p>Besoin de faciliter l'importation de prémélanges médicamenteux si besoin...</p> <p>Passage à des autovaccins quand c'est possible d'avoir une dérogation.</p> <p>Les autovaccins bivalents marchent très bien (4 demandes enregistrées par l'ANMV en 2021). Intérêt ++ car 2 ou 3 bactéries sont généralement associées. Les autovaccins représentent environ 50% des prescriptions de vaccins commerciaux.</p> <p>Souhait d'un vaccin injectable bivalent avec valences yersiniose et furonculose pour grande truite et d'un vaccin furonculose pour omble chevalier et truite fario.</p>	
--	---	--	---	--

Gaps thérapeutiques en filière Poissons

Réunion du 13/12/21

	<p>« vibriose » ne sert pas en FR, pour les espèces de haute valeur ajoutée. Sinon autovaccin plus ou moins efficace.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vibrioses : ponctuellement autovaccin 		<p>Autovaccins vibriose: 2 demandes enregistrées par l'ANMV en 2021.</p>	
<p>Lutte contre les bactérioses non courantes ou chez espèces aquacoles « mineures » :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Turbot (edwardsiellose) • Esturgeon (streptococcose de Sibérie) • Lutte contre les flavobactérioses: juvéniles de la truite arc-en-ciel 	<ul style="list-style-type: none"> • Gap efficacité chez le turbot et edwardsellose, vaccin étranger atténué ou recombinant de l'Asie (Japon) pourrait être intéressant, à approfondir, sinon ATB (marbofloxacin...). Turbot reste une filière marginale. • Esturgeon : recherche de voie de vaccination sur streptococcose, mais problème de recherche sur l'immunité chez les esturgeons (ploidies ...). • Absence de protocole robuste chez la truite pour lutter contre cette maladie. Antibiothérapie en cas de crise aigüe. Essentiellement florfenicol. Pas de résistance à ce jour, légère augmentation de la CMI. 	<p>Disp</p> <p>0 MV</p>	<p>=> Voir importation de vaccin du Japon ? (pas de demande d'import enregistrée par ANMV)</p> <p>=> Antibiothérapie chez les autres espèces</p> <p>Souhait d'un vaccin flavobactériose truite arc en ciel : recherche en cours ?</p>	
<p>Prévention des viroses :</p> <ul style="list-style-type: none"> • NPI (Nécrose Pancréatique Infectieuse - Togavirus) • Viroses émergentes (réoviroses). 	<ul style="list-style-type: none"> • La NPI touche l'ensemble des salmonidés: le saumon lors de son transfert en mer et la truite dès le 1er nourrissage (tout petits alevins) à un moment où la vaccination n'est pas réalisable. => Les vaccins pour saumons ne sont pas utilisables sur truite arc-en-ciel. • Quelques réoviroses chez salmonidés. <p>Les 2 principales viroses ne font pas l'objet de vaccination dans le cadre de la réglementation FR pour éradication (NHI et SHV, dangers sanitaires de catégorie 1).</p> <p>Absence de solution vaccinale.</p> <p>Difficultés de culture des réovirus.</p> <p>Travail sur identification et test diagnostic</p> <p>A noter : 2 AMM vaccins injectables octroyées en 2019 & 2020 contre le virus de la nécrose nerveuse virale du Bar (ICHTIOVAC VNN et ALPHAJECT MICRO 1 NODA) – marché méditerranéen.</p>	<p>Règ</p> <p>0 MV</p>	<p>En FR peu d'usage des vaccins pour les virus pour problème d'environnement car circulation de poissons porteurs de virus et asymptomatiques.</p> <p>Gestion par biosécurité, hygiène des transports et des sites. Voir à développer des importations si des vaccins existent (depuis NO mais ils restent très chers, souvent heptavalents...).</p> <p>Une seule demande d'import vaccin pour NPI enregistrée par ANMV.</p> <p>Vaccination des reproducteurs à envisager.</p> <p>ANMV peut délivrer des ATU vaccins viraux à façon (improprement appelés « autovaccins viraux »).</p> <p>Politique DGAL PNES pour éradiquer les viroses en filière piscicole, donc pas de recours aux vaccins.</p> <p>Des programmes de sélection génétique existent également sur la NPI chez la truite.</p>	<p>M n°3</p>
<p>Anesthésie pour:</p> <ul style="list-style-type: none"> -vaccination par injection ; -réculte ovules de consommation ; 	<p>Filière aquacole FR (eau douce, eau salée, diverses espèces...)</p> <p>abandon du phénoxyéthanol sans statut juridique.</p> <p>Utilisation actuelle de:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tricaïne importée de PharmaQ, plutôt sur truites 	<p>Disp</p>	<p>Les poissons sont totalement rincés avant la récolte d'œufs.</p> <p>Les dosages n'ont pas mis en évidence de résidus ou bien à des valeurs inférieures à la LMR.</p> <p>Il faudrait un anesthésique avec un TA œufs de zéro jour.</p>	<p>m</p>

Gaps thérapeutiques en filière Poissons

Réunion du 13/12/21

<p>-récolte d'ovules pour fécondation ; -réalisation de poids moyens et tris (notamment en élevages de perciformes marins ou dulçaquicoles)</p>	<p>2. Benzocaïne importée d'AQUACEN (ES), plutôt sur Bar en eau tempérée. Flacon de 5L peu pratique (recours à préparation extemporanée pour des volumes inférieurs). 3. Eugénol et isoeugénol (préparations extemporanées) Les importations permettent de répondre au problème, mais elles sont contraignantes. => pourquoi pas d'AMM en France (RM des MV espagnols) ? Problématique des temps d'attente (TA). Le TA pour la tricaïne est de 70°jours ≈ 1 semaine : OK pour vaccination mais pas applicable lors de récoltes d'œufs. L'anesthésie pour la récolte d'œufs (caviar de truite) est pratiquée pour des considérations de bien-être animal (BEA) mais le TA n'est pas applicable et les substances ne sont pas métabolisées. Un rinçage complet des poissons est donc réalisé avant la récolte des œufs.</p>	<p>Rég</p>	<p>=>Risque résidus à évaluer ? Pratique assez française de récolte des œufs sur poissons vivants.</p>	
---	--	-------------------	---	--

⁽¹⁾Info post-réunion: un concept paper pour le développement de lignes directrices sur l'évaluation du risque pour l'environnement des médicaments vétérinaires aquacoles a été mis en consultation publique en 2021 : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-development-guideline-environmental-risk-assessment-veterinary-medicinal-products_en.pdf. Le sous-groupe européen ERAWP du CVMP travaille actuellement sur les commentaires reçus. L'objectif est de proposer des lignes directrices pour oct. 2024.

Trois priorités sont retenues :

1. **Lutte contre les parasitoses externes**
Avec notamment le déblocage de la situation concernant l'usage du formaldéhyde
2. **Recours à la cascade**
Maintenir la compréhension actuelle des autorités en conservant une approche pragmatique et « agile »
3. **Transparence et pragmatisme**
Conserver la transparence actuelle avec l'ANMV (notamment grâce à ces réunions sur les gaps thérapeutiques) sur les pratiques de la filière

Actions	Qui	Echéance
➤ Usage formaldéhyde : définir les mesures envisageables pour préciser et réduire l'impact sur l'environnement	Anses / DGAL / filière	2022
➤ Suivi retour sur le marché de PYCEZE	ANMV	2022

Gaps thérapeutiques en filière Poissons

Réunion du 13/12/21

➤ Disponibilité des antibiotiques : Préconisations sur antibiotiques d'intérêt et posologies adaptées	Projet Oniris Médic'Eau	2024
➤ Souhait d'AMM France pour : -un vaccin injectable yersinose bivalent, avec valence furonculose pour grande truite et d'un vaccin furonculose pour omble chevalier et truite fario -un vaccin flavobactériose truite arc-en-ciel - tricaine ou benzocaïne (RM des AMM espagnoles)	RFSA (info aux titulaires via CR réunion gaps thérapeutiques)	02/2022
➤ Déclarations de Pharmacovigilance : critères et seuils à établir pour cas graves (cf ci-dessous)	SNGTV - ANMV	2022

Réponses aux autres Questions/requêtes de la réunion de 2019:

- Point pharmacovigilance, augmenter les déclarations, déclaration sur les vaccins. Il serait intéressant de déterminer un seuil (nombre de poissons morts) pour les remontées en pharmacovigilance. Le sujet n'a pas avancé depuis la dernière réunion. Il avait été demandé à la filière d'établir des critères pour caractériser un manque d'efficacité (vaccins notamment) sur le modèle de la caractérisation des effets indésirables graves dans les autres filières mais les relances de l'ANMV n'ont pas abouti.
=> Ce point est à reprendre avec la SNGTV. L'objectif est de faciliter la remontée de déclarations et de définir notamment des seuils de mortalités à partir desquels il est nécessaire de déclarer. Il faut définir les « cas graves » avec une approche pragmatique (approche au cas par cas, donc difficulté de réalisation).
- Nouveau règlement médicament vétérinaire 2019/6 - Art 115 sur application de la cascade et temps d'attente (TA) (cf ci-dessous) :
d) pour les espèces aquatiques productrices de viande destinée à la consommation humaine, le temps d'attente n'est pas inférieur:
 - i) au temps d'attente le plus long prévu pour l'une des espèces aquatiques mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit, multiplié par 1,5 et exprimé en degrés-jours;
 - ii) si le médicament est autorisé pour les espèces animales terrestres productrices d'aliments, au temps d'attente le plus long prévu pour l'une des espèces animales productrices d'aliments mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit, multiplié par 50 et exprimé en degrés-jours, sans dépasser 500 degrés-jours;FR 7.1.2019 Journal officiel de l'Union européenne L 4/109
 - iii) à 500 degrés-jours si le médicament n'est pas autorisé pour les espèces animales productrices d'aliments;
 - iv) à 25 degrés-jours si le temps d'attente le plus long pour n'importe quelle espèce animale est nul.
- Ouverture d'un établissement pharmaceutique spécialisé sur les vaccins, autovaccin en FR
ANMV : Pour les fabrications d'autovaccins poissons, c'est actuellement Biovac qui est concerné, devenu CEVA-Biovac.
Demandes d'auto-vaccins : 17 en 2021 pour la truite (*Yersinia ruckeri* de sérotype 1 et *Aeromonas salmonicida*) et 2 en 2021 pour le bar (*Listonella anguillarum*, *Vibrio anguillarum*).