

Gaps thérapeutiques en filière LAPINS

Audition du 30/04/24

	<p>abattus à 70j, alors que des études d'Elanco permettraient un TA de 4j (=TA tilmicosine prémélange avec AMM lapins) pour le lapin ?</p> <ul style="list-style-type: none">• Oxytétracyclines ± efficaces (TA devraient être définis par les fabricants pour le lapin). Note ANMV : Le TA est de 7j pour les poudres pour solution buvable et de 14j pour les prémélanges médicamenteux.• Auto-vaccins contenant la seule valence Pasteurelle d'efficacité limitée. Bonne efficacité d'autovaccins anti staphylocoques ou mycoplasmes. Lien démontré entre mycoplasmoses et maladie respiratoire ➤ Envisager développement d'un vaccin bivalent pour lapins ? Présence de mycoplasmes rarement mise en évidence car problématique de difficulté technique d'isolement. Pourtant en 1994 on a pu montrer que les mycoplasmes sont très fréquents en cuniculture Bordetelles = « surinfectant ». Manque d'études permettant de préciser leur rôle : pathogène, permissif, co-pathogénicité ? Les travaux INRAe RELAPA sur la possibilité d'obtention de résistance génétique aux pasteurelles n'ont pas encore débouché sur des conséquences pratiques. Info ANMV : Pas de nouvelles AMM depuis la réunion précédente du 13/06/2022. Info Anses : les données Résapath montrent une augmentation des résistances des pasteurelles aux quinolones. Commentaires S. Boucher : l'enrofloxacin qui a une AMM n'est pratiquement plus utilisée en élevage mais très utilisées par les confrères soignant des NAC. L'acide oxolinique n'est pas utilisé en filière cunicole. Parfois d'autres quinolones comme la fluméquine peuvent être utilisées. Attention il faudrait préciser de quelle résistance on parle car les antibiogrammes incluent des substances non prescrites (acide nalidixique, par ex.) pour surveiller le risque de résistances des bactéries aux quinolones de dernière génération.	<p>PhV</p>	<p>orales sans AMM pour lapins (Tilmopro, PULMOVET et Pulmotil AC, TILDOSIN et TILMOVET) Cessions d'aliments médicamenteux : Entre 2021 et 2022, le tonnage a diminué de 65 %.</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Auto-vaccins Les staphylococcies hautement virulentes ont presque disparu et le manque d'efficacité des autovaccins contre les pasteurelles n'incite pas le praticien à les prescrire.➤ Techniques d'élevage (ventilation).➤ Produits phyto (via aliment, inhalation ou eau de boisson): « excellents résultats » par inhalation ou eau de boisson si un phytogramme valide au labo leur efficacité sur la souche bactérienne concernée. Utilisation fréquente, variable selon la clientèle et le prescripteur, pas toujours formé. Les produits finis à base de mélanges de plantes et huiles essentielles sont formulés par des vétérinaires spécialistes (ayant suivi le DU). Ils sont fabriqués dans des usines. Ces produits sont ensuite testés au laboratoire avant prescription, à l'aide de phytogrammes, tout comme les antibiogrammes réalisés avant prescription d'un antibiotique. Retours très positifs. Il s'agit d'un usage raisonné et pragmatique même s'il s'agit de produits sans AMM et que des AMM seraient souhaitées. Toutes les substances des produits formulés par les vétos ayant suivi le DU phyto, ont une LMR. Info ANMV : forte implication de l'ANMV au niveau européen pour une reconnaissance et une facilitation de l'usage et de l'approbation de médicaments à base de plantes. Développement d'une méthodologie pour soumettre des dossiers LMR.	
--	---	------------	---	--

Gaps thérapeutiques en filière LAPINS

Audition du 30/04/24

<p>Coccidiose</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Problème de résidus lors d'application des TA existants de 8 ou 12j (cf multiples publications). Suite à la mise en évidence de dépassement des LMR lors d'exports (Japon notamment), la filière applique volontairement un TA de 21j sur les médicaments contenant de la sulfadiméthoxine => mauvaise image du produit final et risques pour l'export avec refus de certains abattoirs, de certains pays (Suisse par ex.) et restrictions dans les cahiers des charges. Info ANMV : Nous n'avons qu'un seul cas datant de 2008 relatant un problème de résidus au-delà des 8 jours de TA après traitement TMP-sulfa. Rien depuis. Commentaires S. Boucher : Malheureusement les cas de pharmacovigilance sont peu remontés et encore plus à cette époque. Les contrôles officiels font état de ces cas sur la filière. Il y en avait plusieurs par an. C'est ce qui nous avait amené à faire ces études couteuses. <p>Pas de problème de résidus si utilisation dans l'eau de boisson avec un TA de 21j, mais problème de solubilité à pH non neutre des associations TMP/Sulfamides.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Les vétérinaires attendent des prises en compte d'études complémentaires par les fabricants pour plus de sécurité dans la prescription. <p>Info ANMV : création d'une nouvelle annexe (FR : rapporteur) dans la ligne directrice de la qualité des médicaments à administrer par eau de boisson où le contact avec des biocides doit être testé pour vérifier la compatibilité/stabilité du médicament. Cette annexe sera applicable au 1er Octobre 2024 pour les laboratoires pharmaceutiques. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=OJ:L_202401159</p> <p>Publication récente du règlement « administration des médicaments vétérinaires par voie orale »</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efficacité limitée des additifs comme la robénidine (nombreuses résistances) 	<p>PhV</p> <p>(1) MV</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ATB (sulfamides – problème de solubilité- cf ci-contre) Pour info : des contrôles de solubilité ont été réalisés. Info ANMV post réunion: suite à ces contrôles des recommandations ont été introduites si nécessaire par les titulaires d'AMM dans les RCP des médicaments concernés. ➤ Anticoccidiens : Additifs (décoquinat) autorisés dans l'aliment mais utilisation durant 28 j trop longue pour pouvoir être économiquement intéressante. En outre, les usines d'aliment ne veulent plus les incorporer. <p>L'usage cascade de médicaments vétérinaires (MV) avec AMM pour d'autres espèces est désormais envisageable grâce au Reg 2019/6 qui permet des TA forfaitaires plus favorables :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diclazuril : TA forfaitaire de 1j avec MV buvables. Des LMR pour lapins ont été publiées en 2014. Très utilisé en eau de boisson et en prémélange - Toltrazuril buvable : TA de 14j pour volailles et 61 à 77j pour porcs => TA forfaitaires longs en élevage lapins (même si LMR pour toutes espèces mammifères publiées en 2005). Des études de Bayer auraient montré un TA raisonnable de 35 jours => usage possible que sur les mères. Il serait intéressant de pouvoir officialiser ces données. Note ANMV : Si tant est qu'elles ne soient pas trop anciennes et répondant aux standards actuels - Amprolium : usage hors AMM (AMM que pour volailles), avec des résultats satisfaisants. Or, il y a quelques années, des cas de supposée intoxication ont été suspectés en France poussant certaines assurances à demander l'arrêt de la prescription aux vétérinaires concernés. Ces données sont très anciennes (plus de 30 ans) mais freinent les prescripteurs actuellement. => Souhait de conduite et participation à un essai bien cadré pour préciser les données d'innocuité (et d'efficacité) chez le lapin en croissance. Y a-t-il des 	<p>M n°2</p>
--------------------------	---	--------------------------	--	--------------------------------

Gaps thérapeutiques en filière LAPINS

Audition du 30/04/24

	<ul style="list-style-type: none"> • Développement de l'élevage au sol (pour Bien-être animal - BEA) qui favorise la recrudescence des parasitoses dont les coccidioses et le risque de résistances (AMR) en cas d'utilisation systématique des seuls médicaments autorisés pour le lapin <ul style="list-style-type: none"> ➤ Intérêt AMM lapins pour d'autres anticoccidiens 		<p>données biblio sur le sujet, sachant qu'il est utilisé en Afrique du nord et en UK chez le lapin de compagnie ?</p> <p>Info ANMV post-réunion: Statut LMR pour Volailles (Annexe II) uniquement pour un usage oral, et sans mention de restrictions d'usage chez le Lapin dans l'EPMAR cf amprolium-summary-report-2-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf (europa.eu). Le TA étant de zéro jours en Volailles, le TA « cascade » sera d'un jour pour les lapins, famille taxonomique différente – cf Art 115 du Reg 2019/6.</p>	
Teigne	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de médicament avec AMM lapins. Même si les cas sont peu fréquents en élevage et ont peu d'impact sur le gain de poids, cela peut être problématique car il s'agit d'une zoonose avec risques de contamination des éleveurs, salariés, visiteurs, voisins, famille. Les abattoirs commencent à refuser des lots contaminés. A ce jour, éradication chez les multiplicateurs. • La teigne n'induit pas de mortalités en élevage et, en dehors de cas extrêmes de zoonose, les éleveurs ne veulent pas dépenser beaucoup d'argent dans les traitements pour des résultats minimes (pas de protocoles scientifiquement établis sur la teigne en élevage). • Itraconazole trop cher en élevage de lapins et usage non adapté (7j de traitement, 3 fois à une semaine d'intervalle) • Gros problème car refus à l'abattoir dès qu'il y a des lésions. 	0 MV	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vaccin étranger (BIOVETA) importé pour <i>Trichophyton mentagrophytes</i> : Bioveta a arrêté la distribution. Info ANMV post-réunion : 2 vaccins teignes sont autorisés en Bulgarie avec AMM pour Lapins (VERMET avec <i>T. verrucosum</i> et <i>T. mentagrophytes</i> et ПОЛИДЕРМ avec <i>T. mentagrophytes</i> et <i>Microsporum canis</i>) ➤ Rien pour teigne due à <i>Microsporum canis</i> (plus rare). Info ANMV post réunion : cf ci-dessus ➤ Usage cascade d'IMAVERAL : AMM que pour bovins et équins avec un TA = 0j – pas de LMR requise pour usage topique dans ces espèces. TA cascade de 1j pour lapins. En général, 4 pulvérisations sont pratiquées à 4 j d'intervalle. Mais pas efficace : besoin d'une application plus importante sur la peau 	M n°3
Gale des oreilles	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de médicament avec AMM lapins de chair. • Disparition des acaricides utilisables dans l'environnement. Maladie peu fréquente dans les élevages modernes et « propres », rencontrée surtout dans les élevages avec matériaux poreux (bois, pierre) et en élevage fermier. Son incidence a beaucoup diminué. 	Règ	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Usage cascade d'ivermectines : injection sur adultes et reproducteurs (Le TA forfaitaire n'est pas un problème) Une étude de déplétion des résidus serait néanmoins intéressante. Info ANMV : 1 article avec la doramectine (Shen et al, 2009 cf https://doi.org/10.4315/0362-028X-72.10.2189). Le TA serait de 23 jours 	m

Gaps thérapeutiques en filière LAPINS

Audition du 30/04/24

En cours de résolution	Solution existante	Raison de la résolution en cours / disparition du gap thérapeutique	
<p>Enterotoxémie à <i>Clostridium perfringens</i> ou à <i>Clostridium spiroforme</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Bactéries qui participent de l'instabilité digestive : les antibiotiques par voie orale sont très utilisés sur le syndrome Clostridies/EEL+/-Coccidies, impact sur risques d'antibiorésistance (AMR). ➤ Pas de vaccins contenant <i>C. spiroforme</i> 	<p>Règ</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ATB (tiamuline et bacitracine principalement) Bilan/suivi ventes ANMV : En 2022 on revient au même niveau d'exposition en bacitracine qu'en 2017. Forte baisse de l'exposition aux Pleuromutilines qui se poursuit : -64% entre 2017 et 2022. Des baisses importantes ont été enregistrées en 2022 par rapport à 2021, entre autres pour les Pleuromutilines (-54,3%). Ces baisses en un an sont surtout dues à une forte diminution de l'utilisation des aliments médicamenteux. Il ne semble pas y avoir de report de l'exposition vers les poudres et solutions orales. A noter nouvelle AMM (23/06/23): KARIMULINA 101,2 MG/ML SOLUTION POUR ADMINISTRATION DANS L'EAU DE BOISSON POUR LAPINS. Cette solution orale s'ajoute aux 2 autres déjà commercialisées (Vetmulin et Cevamuline) et le Prémélange Tiamuval est lui aussi toujours commercialisé. ➤ Vaccin lapins disponible : COGLAVAX (COGLAMUNE plus commercialisé) contenant <i>Clostridium perfringens</i> type A, C et D mais pas <i>C. spiroforme</i>. Très peu utilisé, trop cher en lapins en croissance. ➤ Techniques d'élevage (rationnement, ventilation) permettent en général de bien faire baisser l'incidence
<p>Stimulation folliculaire (maturation folliculaire)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Besoin AMM sur PMSG spécifique (seulement pour 15 à 20% des élevages). La GnRH est réalisée le jour de l'IA et ne peut se substituer à la PMSG réalisée quelques dizaines d'heures avant. Mais de moins en moins d'éleveurs l'utilisent sauf sur les primipares. 	<p>Règ</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Techniques d'élevage : chevauchement par une autre lapine suffit pour stimuler la maturation folliculaire. ➤ Prostaglandines (hors AMM mais peu gênant)
<p>Colibacillose à <i>E. coli</i> O103 PCR <i>eae</i> positif ou avec lésions</p>	<p>Affection moins fréquente (arrêt des élevages).</p>	<p>PhV</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Techniques d'élevage : vide sanitaire ➤ Vaccin par voie orale contre la colibacillose à O103 Rh (sans nom commercial à ce jour) marche très bien s'il est administré au cas par cas (essais INRAe) et très difficile à administrer à un groupe d'animaux. Mais il n'est pas commercialisé ➤ ATB : fluoroquinolones, colistine, néomycine, spectinomycine, gentamycine, apramycine eau de boisson

Gaps thérapeutiques en filière LAPINS

Audition du 30/04/24

<p>Oxyures</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'AMM lapins pour les antiparasitaires (benzimidazoles) efficaces. • Seul le flubendazole tue tous les stades (dont œufs et larves) de ce parasite qui se développe dans le caecum des lapins. Permet un traitement (le cycle de l'oxyure du lapin étant d'une cinquantaine de jours) tous les 84 jours. Le fenbendazole, l'oxfendazole par ex. ne tuent pas les œufs ni les petites larves et nécessite donc plusieurs traitements à 42j d'intervalle. Le lévamisole très utilisé dans le passé n'a plus d'efficacité. 	<p>Règ</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Usage cascade possible des MV buvables disponibles avec TA forfaitaire plus favorable depuis le NVR : Flubendazole buvable : FLIMABO et FLIMABEND - TA viande & abats Porc=3 ou 4j selon poso, Poulets=2j; => TA forfaitaire pour lapins ≥ 6j PANACUR Aquasol 200 mg/mL - TA viande & abats Porc= 4j, Poulets=6 ou 9j selon poso => TA forfaitaire pour lapins ≥ 9j • Déparasitage des femelles avant le sevrage
<p>Staphylococcie à souche LV</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Encore un peu de cas à l'origine de pododermatites. Souches diverses, certaines proches de <i>S. aureus</i> humains communautaires (publications sur ce point). 	<p>PhV</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Techniques d'élevage : assainissement des élevages de repros. Repose-pattes sur les caillebotis ➤ ATB : antibiogramme systématique. En général recours aux macrolides, tétracyclines et sulfamides-TMP. ➤ Autovaccin (solution partielle) : pas de demandes à l'ANMV à ce jour.
<p><i>pour mémoire</i></p>			
<p>VHD nouveau variant</p>	<p><i>pm : Réunion ANMV avec la filière le 19/03/20 :</i> Vaccins VHD nouveau variant: efficacité insuffisante, protocoles RCP remis en cause et coût trop élevé pour vaccination de masse en engraissement. Situation très tendue avec 28% d'élevages touchés en 2018 et 26% en 2019 malgré le plan de lutte mis en place. 10% de cessations d'activité liées au VHD en 2018 et 35% en 2019.</p>	<p>PhV</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vaccins sous ATU (ATU pour Filavac VHD VAR K renouvelée en fév 2024) ont été très utiles pour contrôler la situation. Une seule injection est en général suffisante. ➤ Prise en charge financière (fonds FMSE) de la vaccination des lots en engraissement. ➤ Bonne formation des éleveurs pour la détection des 1ers signes. ➤ Veille épidémiologique essentielle, à maintenir. Ainsi que mesures de biosécurité. • pm : 2 nouveaux vaccins sont disponibles depuis 2019 : <ul style="list-style-type: none"> - FATROVAX RHD KC+V 1 (Fatro) - AMM 16/08/21 - NOBIVAC MYXO-RHD plus (MSD) – AMM 19/11/19 • Info ANMV : 1 nouveau vaccin depuis dernière réunion : YURVAC RHD d'Hipra (AMM centralisée du 11/09/23) • Info terrain : Un échec relevé lors d'un épisode à la Réunion, alors que Filavac VHD VAR K (sous ATU) a été efficace => une AMM est-elle envisagée ?
<p>Inflammation et douleur</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de médicament avec AMM lapins de chair. Manque de données sur l'intérêt d'un antiinflammatoire en association à traitement antibiotique et protocole de 	<p>Règ</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Usage cascade médicaments vétérinaires (MV) avec AMM pour autres espèces désormais envisageable avec un TA forfaitaire plus favorable grâce au nouveau règlement 2019/6 (NVR) : Le paracétamol a un statut LMR uniquement pour les porcins par voie

Gaps thérapeutiques en filière LAPINS

Audition du 30/04/24

	traitement. Utilisation hors AMM du paracétamol et du meloxicam.		orale (TA viande=0j) => usage cascade possible pour Lapins avec TA forfaitaire de 1j Le méloxicam a un statut LMR chez le lapin => ce n'est pas le statut LMR qui bloque pour le développement d'une AMM. METACAM 15mg/mL Suspension orale – TA viande = 3j pour chevaux, 5j pour porcs => usage cascade possible pour Lapins avec TA forfaitaire ≥ 8j. Kétoprofène : Pas de LMR actuellement requise pour bovins, porcs et chevaux. Pas de restrictions d'usage. AMM solution buvable avec TA d'1j pour porcs (KETOPROPIG pour porcs et DINALGEN pour bovins & porcins) => TA cascade de 2j en Lapins
Staphylococcie à souche HV	Il n'y a désormais plus de cas.	PhV	ATB, auto-vaccin Autovaccin (solution partielle, pas d'éradication) : pas de demande à l'ANMV à ce jour.

Gaps thérapeutiques en filière LAPINS

Audition du 30/04/24

PRIORISATION

Priorisation des participants (hors ANMV)	Samuel BOUCHER	Olivier SALANDRE	Claire CHAUVIN	PRIORITES en 2022 Majeure: M mineure: m
Gaps identifiés				
Affections respiratoires à pasteurelles, mycoplasmes et/ou bordetelles	M n°1	M n°1	M n°1	M n°1
Coccidiose	M n°2 (plus répandue)	M n°2	M n°2	M n°2
Teigne	M n°3 (zoonose, approche One health, peu répandue mais ne peut pas être soignée, rejet à l'abattoir)	M n°3	M n°3 (manque de données et d'infos, inquiétude croissante sur les résistances aux antifongiques)	M n°3
Gale des oreilles	m	m	m	m
Enterotoxémie à <i>Clostridium perfringens</i> ou à <i>Clostridium spiroforme</i>				
Oxyures	Solutionné	Solutionné	Solutionné	
Stimulation folliculaire (maturation folliculaire)	Pas de solution si disparition de PMSG	Pas de solution si disparition de PMSG	Pas de solution si disparition de PMSG	
Staphylococcie à souche LV	Solutionné	Solutionné	Solutionné	
Colibacillose à E. coli O103 PCR <i>eae</i> positif ou avec lésions				
VHD nouveau variant				
Inflammation et douleur				
Staphylococcie à souche HV				

Gaps thérapeutiques en filière LAPINS

Audition du 30/04/24

Conclusion et évolutions des gaps depuis la dernière audition de juin 2022 :

Pas d'évolution notoire pour :

- **Affections respiratoires** : souhait d'AMM pour un vaccin (pasteurelles ± mycoplasmes) destiné aux lapins, ou pour des produits à base de plantes.
Une étude de déplétion chez le lapin avec les médicaments buvables contenant de la tilmicosine permettrait peut-être de définir un TA plus approprié que le « TA cascade » de 63 j.
- **Coccidiose** : la détection de résidus par certains pays tiers avec les TA actuels des médicaments pour lapins contenant des sulfamides a condamné leur usage dans de nombreux élevages et orienté vers l'emploi d'autres anticoccidiens sans AMM pour lapins (avec un « TA cascade » favorable ex. diclazuril). L'amprolium suscite également de l'intérêt et les vétérinaires auditionnés seraient prêts à participer à des essais pour valider son innocuité (et son efficacité).
- **Teigne** : pas de médicament disponible en France avec AMM lapins pour cette zoonose. Problématique car refus à l'abattoir dès qu'il y a des lésions. A noter que 2 vaccins sont autorisés en Bulgarie avec AMM pour Lapins (VERMET avec *T. verrucosum* et *T. mentagrophytes* et ПОЛИДЕРМ avec *T. mentagrophytes* et *Microsporium canis*).

Evolution favorable pour :

- **Les oxyures** : suffisamment de traitements disponibles avec un « TA cascade » envisageable, grâce au Reg 2019/6
- **Staphylococcie à souche LV**, grâce à la **disparition des cas**

	Réunion du 13/06/22	Réunion du 30/04/24
Gaps MAJEURS	<ol style="list-style-type: none"> Affections respiratoires à pasteurelles, mycoplasmes et/ou bordetelles Coccidiose Teigne 	<ol style="list-style-type: none"> Affections respiratoires à pasteurelles, mycoplasmes et/ou bordetelles Coccidiose Teigne
Gaps mineurs	<ul style="list-style-type: none"> Gale des oreilles 	<ul style="list-style-type: none"> Gale des oreilles
En cours de résolution	<ul style="list-style-type: none"> Enterotoxémie à <i>Clostridium perfringens</i> ou à <i>Clostridium spiroforme</i> Oxyures Stimulation folliculaire (maturation folliculaire) Staphylococcie à souche LV Colibacillose à <i>E. coli</i> O103 PCR <i>eae</i> positif ou avec lésions 	<ul style="list-style-type: none"> Enterotoxémie à <i>Clostridium perfringens</i> ou à <i>Clostridium spiroforme</i> Stimulation folliculaire (maturation folliculaire) Colibacillose à <i>E. coli</i> O103 PCR <i>eae</i> positif ou avec lésions
Solution existante	<ul style="list-style-type: none"> VHD nouveau variant Inflammation et douleur Staphylococcie à souche HV 	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Oxyures. Usage cascade de médicaments buvables possible grâce au Reg 2019/6 <input checked="" type="checkbox"/> Staphylococcie à souche LV. Disparition des cas