

Les déclarations des cessions d'antibiotiques des fabricants d'aliments médicamenteux ont permis de recenser les usages des molécules concernées chez les animaux de rente. Sur la base de ces données, le Comité de suivi des médicaments vétérinaires placé auprès du directeur de l'Anses-ANMV a étudié les connaissances actuelles sur leurs interactions physicochimiques et pharmacologiques afin de préciser leurs effets. La pertinence des prescriptions a ainsi été confortée dans certains cas et dans le contexte actuel d'usage prudent et raisonné de l'antibiothérapie.

L'article est disponible dans la version des auteurs ci-dessous ou dans Le Point vétérinaire Rural n°403 de mars 2020.

Analyse des associations de prémélanges médicamenteux contenant des antibiotiques

Aude Ferran*, **Yves Millemann****, **Xavier Sauzea*****, **Sophie Barreteau******

Comité de suivi des médicaments vétérinaires de l'Anses-ANMV

* ENV de Toulouse 31000 Toulouse

** ENV d'Alfort 94700 Maisons-Alfort

*** Selas du Gouessant 22400 Lamballe

**** Département AMM de l'Anses-ANMV 35300 Fougères

À l'aide des données transmises par les fabricants d'aliments médicamenteux, l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) a analysé les associations de prémélanges médicamenteux destinées aux animaux de rente et contenant des antibiotiques.

Résumé :

Les associations de prémélanges contenant des antibiotiques sont utiles et courantes, sans connaissance pleine et entière de leurs effets. En raison de l'obligation depuis 2 ans de déclaration des fabricants d'aliments médicamenteux des cessions en antibiotiques, mais aussi grâce à une analyse des connaissances actuelles sur les interactions physicochimiques et pharmacologiques, les prescriptions de ces associations restent pertinentes dans certains cas et doivent être mesurées, en prenant également en compte le contexte global d'usage de l'antibiothérapie.

Tableau : Synthèse des cessions de prémélanges d'antibiotiques par filière en 2018

ESPÈCES	NOMBRE TOTAL DE CSSIONS D'ANTIBIOTIQUES	TAUX DE CSSIONS SOUS FORME D'ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES
Porcs	10 975	20 %
Lapins	3 074	19 %
Ovins	559	43 %
Volailles	399	6 %
Gibier	310	16 %

Depuis le 1er janvier 2018, les établissements fabricants et distributeurs d'aliments médicamenteux ont l'obligation de transmettre tous les trimestres à l'ANMV les informations relatives aux cessions d'antibiotiques. Les données utilisées dans cette synthèse sont issues des déclarations du deuxième trimestre 2018. Au jour de l'analyse, toutes les déclarations de ventes d'antibiotiques sur cette période n'avaient pas été reçues et certaines étaient inexploitables. L'étude présentée ci-dessous est donc partielle. Un premier travail a permis d'identifier, par filière, les principales cessions de prémélanges médicamenteux sous forme d'associations. Puis une analyse des mesures restrictives et des incompatibilités indiquées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments a été menée.

RECENSEMENT DES ASSOCIATIONS DE PRÉMÉLANGES AVEC ANTIBIOTIQUES

Les cessions sous forme d'associations de prémélanges contenant des antibiotiques ont été répertoriées chez les porcs, les lapins, les ovins, les volailles et le gibier (**tableau**). Pour le second trimestre, aucune association n'a été identifiée chez les bovins, les caprins et les poissons. Pour les ovins, les volailles et le gibier, les associations de prémélanges représentent respectivement 43 %, 6 % et 16 % du nombre de ventes. Cette répartition est d'environ 20 % pour les porcs et les lapins. En moyenne et toutes espèces confondues, 20 % du nombre de cessions d'antibiotiques en prémélanges sont réalisées sous la forme d'associations. À titre de comparaison, dans les précédentes enquêtes ¹ réalisées en 2011 et en 2007, l'ensemble des associations de prémélanges médicamenteux (contenant des antibiotiques et autres) représentaient respectivement 31 % et 37 % de la production des aliments médicamenteux.

Chez les porcs, les antibiotiques les plus fréquemment utilisés en association sont la néomycine, l'amoxicilline, la doxycycline et la lincomycine. Chez le lapin, la néomycine, l'oxytétracycline et la tiamuline prédominent.

RISQUES D'INCOMPATIBILITÉS PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACOLOGIQUES

L'association de deux médicaments (deux antibiotiques ou autres molécules, dont les antiparasitaires) peut induire des interactions physico-chimiques et pharmacologiques susceptibles de réduire l'activité des substances actives.

1. Interactions physico-chimiques

Les interactions physico-chimiques préjudiciables sont celles qui, en raison d'une réaction dans l'aliment, altèrent la structure et donc l'absorption ou l'activité des molécules. Par exemple, il est rapporté que les cyclines peuvent former des chélates

¹ Enquête réalisée par l'Association des fabricants de compléments et fournisseurs d'additifs et ingrédients fonctionnels pour l'alimentation animale (Afca-Cial), Coop de France et le Syndicat national de l'industrie de la nutrition animale (Snia) auprès de 28 entreprises représentant quelque 70 sites de fabrication.

avec des cations et induire une absorption intestinale diminuée². Pourtant, plusieurs associations de prémélanges avec du carbonate de calcium comme excipient, notamment les spécialités de néomycine, sont déclarées contenir des cyclines. Sur le RCP du prémélange médicamenteux contenant de la doxycycline, il est précisé : « *En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments vétérinaires.* » En effet, ces associations peuvent conduire à la formation potentielle de chélates dans l'aliment. Cependant, la quantité de calcium dans l'aliment final (1,5 à 3,75 mg/kg lors de l'utilisation de Néomycine 40®, Franvet) semble très faible en comparaison de la teneur en calcium du lait (1,2 g/kg) et a probablement peu d'influence sur l'absorption des tétracyclines, bien qu'aucune donnée ne soit disponible.

Le risque d'incompatibilité physico-chimique est probablement limité pour l'aliment médicamenteux, contrairement aux administrations de médicaments par l'eau de boisson, pour lesquels il existe un risque majeur de précipitation des antibiotiques au fond des cuves. En effet, beaucoup de principes actifs sont à la limite de leur solubilité dans la solution mère, située en amont de la pompe doseuse, et toute modification du pH ou de la dureté peut entraîner une précipitation, avec une forte diminution de la concentration de principe actif dans l'eau disponible à l'abreuvoir.

2. Interactions pharmacologiques

Les interactions pharmacologiques résultent de celles qui ont lieu entre les molécules dans l'organisme de l'animal. Les interactions d'origine pharmacocinétique, susceptibles de modifier les concentrations en antibiotique, sont distinguées des interactions d'origine pharmacodynamique, qui modifient l'activité des antibiotiques sur les bactéries (antagonisme).

Les interactions pharmacocinétiques ne sont probablement jamais rencontrées dans le cadre de l'aliment médicamenteux. Pour observer ce type de réaction, il faudrait qu'un antibiotique induise ou inhibe l'activité de cytochromes impliqués dans le métabolisme du second antibiotique. Les antibiotiques associés dans les prémélanges ne sont pas connus pour présenter ce type d'interactions.

Les interactions pharmacodynamiques, avec diminution de l'activité des antibiotiques lorsqu'ils sont associés, sont difficiles à identifier et à prédire. Les lois dites de Jawetz, datant de 1968, recommandaient de ne pas associer un antibiotique bactériostatique et bactéricide³. Ces lois ont été largement acceptées et diffusées, notamment dans les RCP des médicaments vétérinaires et humains. Par exemple, pour les prémélanges contenant de l'amoxicilline, de la doxycycline ou de la lincomycine, les RCP précisent qu'elles ne doivent pas être associées avec des antibiotiques à action bactériostatique, car leur effet bactéricide serait neutralisé par cette utilisation simultanée. À l'opposé, le RCP des spécialités contenant de la néomycine, qui possède des propriétés bactéricides et bactériostatiques, ne mentionne pas d'incompatibilité et aucune interaction médicamenteuse n'est décrite. Ces divergences dans les RCP

² Hurwitz S. On the inhibition of tetracycline absorption of dietary calcium. *Poult. Sci.* 1970;49(5):1183-1187.

³ . Jawetz E. The use of combinations of antimicrobial drugs. *Annu. Rev. Pharmacol.* 1968;8: 151-170

proviennent de l'absence de certitude autour de ce type d'interactions. En effet, des études assez récentes montrent que les lois de Jawetz ne sont pas systématiquement vérifiables et que certaines associations d'antibiotiques bactériostatiques et bactéricides ne conduisent pas à des antagonismes^{4 5 6 7}.

Pour certaines associations, une interaction pharmacodynamique sur les bactéries est peu probable en raison de l'utilisation de deux antibiotiques à tropisme différent : l'un est rapidement absorbé au niveau intestinal et se retrouve dans le compartiment sanguin, l'autre est très faiblement absorbé (tropisme digestif, comme c'est le cas pour les associations contenant de la néomycine). Les deux antibiotiques ont ainsi des actions différentes et n'entrent probablement pas en compétition.

BONNES PRATIQUES DE PRESCRIPTION

Le contexte actuel d'usage prudent et raisonné de l'antibiothérapie conduit à recommander de réduire le recours à ces associations. Leur prescription peut néanmoins rester utile dans certains cas. À l'aide de quelques informations actualisées dont il dispose, il appartient au prescripteur de s'assurer que son choix d'association est pertinent et limite, au mieux, les risques d'interactions néfastes.

Conclusion

Cette synthèse sur les associations de prémélanges médicamenteux contenant des antibiotiques permet d'avoir une vision actualisée des usages. Par manque de données, l'étude se limite aux antibiotiques en prémélanges. Il aurait été intéressant de pouvoir travailler sur les associations d'antibiotiques avec des antiparasitaires, ou encore sur les associations de prémélanges avec d'autres voies d'administration utilisées simultanément. En effet, les interactions, notamment celles d'origine pharmacologique, ne sont pas spécifiques aux prémélanges et peuvent se produire lors de l'administration d'une molécule dans un prémélange et d'une autre par voie parentérale.

Points forts

Les associations de prémélanges médicamenteux contenant des antibiotiques sont utiles et de pratique courante chez les porcins, lapins, ovins, volailles et gibiers. Aucune

⁴ Entenza JM, Moreillon P. Tigecycline in combination with other antimicrobials: a review of *in vitro*, animal and case report studies. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2009;34(1):8.e1-9.

⁵ Nemeth J, Oesch G, Kuster SP. Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2015;70:382-395

⁶ Sweeney MT, Brumbaugh GW, Watts JL. *In vitro* activities of tulathromycin and ceftiofur combined with other antimicrobial agents using bovine *Pasteurella multocida* and *Mannheimia haemolytica* isolates. *Vet. Ther. Res. Appl. Vet. Med.* 2008;9:212-222

⁷ Teh B, Grayson ML, Johnson PDR et coll. Doxycycline versus macrolides in combination therapy for treatment of community-acquired pneumonia. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012;18:E71-E73

association de prémélanges n'a été identifiée dans les déclarations de cessions d'antibiotiques du deuxième trimestre 2018 chez les bovins, les caprins et les poissons. L'association de deux médicaments peut induire des interactions physico-chimiques, susceptibles de réduire l'activité des substances actives, même si ce risque est plus limité dans l'aliment que dans l'eau de boisson.

Les interactions pharmacodynamiques susceptibles de modifier l'activité des antibiotiques sur les bactéries sont probablement peu fréquentes.