

Annexe I

Liste des noms, formes pharmaceutiques, dosages des médicaments vétérinaires, espèces animales, voies d'administration et titulaires des autorisations de mise sur le marché dans les États membres

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Intitulé	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voies d'administration
Bulgarie	Farma vet Ltd. 40 Otec Paisii str. Shumen Bulgaria	Колитетравит / COLI – TETRAVIT	Chlorhydrate d'oxytétracycline Sulfate de colistine	5.0 g 3 500 000 UI	Solution buvable	Poulets et porcins	Administration par voie orale
Bulgarie	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	Колисултрикс/ COLISULTRIX	Triméthoprim Sulfate de colistine	3.75 g 50 MIU	Poudre orale	Poulets, lapins, porcins, veaux et agneaux	Administration par voie orale
Croatie	Arnika Veterina d.o.o. Vodovodna 20a 10000 Zagreb Croatia	COLISULTRIX	Triméthoprim Sulfate de colistine	3.75 g 50 MIU	Poudre orale	Veaux, agneaux, chevreaux, porcelets, volailles et lapins	Voie orale
Croatie	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	QUINOCOL	Enrofloxacin Sulfate de colistine	100 g 41.67 g	Solution orale	Poulets, dindes	Voie orale
Chypre	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (Bologna) Italy	BACOLAM powder for oral solution for calves, sheep, goats, pigs, foals, chickens, turkeys (excluding layers)	Amoxicilline trihydratée Sulfate de colistine	100 mg 500,000 I.U.	Poudre pour solution buvable	Veaux, moutons, chèvres, porcins, poulains, poulets, dindes (à l'exception des pondeuses)	Administrer la dose en deux prises quotidiennes, et dissoute dans de l'eau potable ou du lait.

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Intitulé	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voies d'administration
Chypre	Vetoquinol Italia S.R.L Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX premix for medicated feedingstuff for pigs	Trihydrate d'amoxicilline Sulfate de colistine	11.48 g 4.00 g	Prémélange médicamenteux	Porcins	Prémélange médicamenteux dans une poudre non soluble, à administrer par voie orale une fois correctement mélangé à l'alimentation solide.
République tchèque	LAVET Pharmaceuticals Ltd. Ottó u.14 1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL plv.sol.	Trihydrate d'amoxicilline Sulfate de colistine	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Poudre pour solution buvable pour administration dans l'eau potable ou l'alimentation	Porcins, poulets (de chair)	Voie orale
République tchèque	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL prášek pro přípravu perorálního roztoku	Sulfate de colistine, adipate de spiramycine	500 000 IU 650 000 IU	Poudre pour solution buvable	Veaux, porcelets, poulains, poulets	Voie orale
République tchèque	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX plv. sol.	Triméthoprim Sulfate de colistine	37.5 mg 500 000 IU/g	Poudre pour solution buvable	Poulets	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Intitulé	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voies d'administration
République tchèque	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Via Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI premix pro medikaci krmiva	Trihydrate d'amoxicilline Sulfate de colistine	100 mg/g 600 000 IU/g	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
France	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	BELCOSPIRA ORAL	Sulfate de colistine Adipate de spiramycine	500 000 IU/g 650 000 IU/g	Poudre pour administration par voie orale	Bétail, porcins, volailles	Voie orale
France	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI B	Trihydrate d'ampicilline Sulfate de colistine	25 mg/g 0.075 MIU/g	Poudre pour administration par voie orale	Porcins, veaux	Voie orale
France	LABORATOIRES BIOVE 3 Rue de Lorraine 62510 Arques France	COLAMPI O	Trihydrate d'ampicilline Sulfate de colistine	1 g/tablet 1 MIU/ tablet	Comprimé	Veaux	Voie orale
France	VETOQUINOL Magny Verneuil 70200 Lure France	COLIDIARYL	Sulfate de colistine, estolate d'érythromycine	83 400 IU/g 16 600 IU/g	Poudre pour administration par voie orale	Agneaux, chèvres, porcelets, poulains, veaux	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Intitulé	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voies d'administration
France	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	COLISULTRIX POUDRE	Sulfate de colistine Triméthoprime	500 000 IU/g 37.5 mg/g	Poudre pour administration par voie orale	Agneaux, chèvres, lapins, porcins, veaux, volailles	Voie orale
France	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	ENTEROGEL 30	Sulfate de colistine Scopolamine Sulfaguanidine	10.5 MIU/ syringe 0.216 g/ syringe 4.2 g/ syringe	Pâte orale	Poulains, veaux	Voie orale
France	VIRBAC 1ere Avenue 2065m L.I.D. 06516 Carros Cedex France	INTESTIVO	Sulfate de colistine Sulfaguanidine	2.5 MIU/ tablet 1 g/tablet	Comprimé	Agneaux, chèvres, veaux	Voie orale
France	MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 LYON France	N.P. 8	Sulfate de colistine Sulfate de néomycine	300 000 IU/g 60 000 IU/g	Poudre pour administration par voie orale	Agneaux, chèvres, lapins, porcins, veaux, volailles	Voie orale
France	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	OXYCOLI	Sulfate de colistine Chlorhydrate d'oxytétracycline	200 000 IU/g 0.07 g/g	Prémélange médicamenteux	Porcins, veaux	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Intitulé	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voies d'administration
France	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	PHADILACT	Trihydrate d'ampicilline Sulfate de colistine	5.00 mg/g 1 000 000 IU/g	Poudre pour administration par voie orale	Agneaux, chèvres, veaux, volailles	Voie orale
France	QALIAN 34 rue Jean Monnet ZI D'Etiché BP20341 49503 Segré Cedex France	PREMELANGE MEDICAMENTEUX CS FRANVET	Sulfate de colistine Sulfadiméthoxine	700 000 IU/g 210 mg/g	Prémélange	Agneaux, veaux	Voie orale
France	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Sulfate de colistine Sulfaméthoxypyridazine	2 MIU/ tablet 1 g/tablet	Comprimé	Agneaux, chiens, poulains, veaux	Voie orale
Hongrie	Lavet Gyógyszergyártó Kft. Ottó u. 14 1161 Budapest Hungary	Amoxycol por belsőleges oldathoz A.U.V.	Trihydrate d'amoxicilline Sulfate de colistine	640.0 mg/g 133.3 mg/g	Poudre pour solution buvable	Porcins, poulets	Administration dans l'eau potable
Hongrie	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A. Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	BETAMICYN gyógypremix sertések részére A.U.V.	Trihydrate d'amoxicilline Sulfate de colistine	100 g/kg 600 MIU/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins	Administration dans l'alimentation

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Intitulé	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voies d'administration
Hongrie	Rhone Vet Kft. Petőfi u. 9. 2053 Herceghalom Hungary	Colisutrix belsőleges por	Triméthoprim Sulfate de colistine	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Poudre pour solution buvable	Bétail (veaux), moutons (agneaux), porcins et poulets, lapins, chèvres	Administration dans l'eau potable
Italie	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	COMBOMIX	Trihydrate d'amoxicilline Sulfate de colistine	115 mg/g 40 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets (à l'exception des poules pondeuses)	Voie orale
Italie	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	BETAMICYN	Trihydrate d'amoxicilline Sulfate de colistine	100 g/kg 600 MIU/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
Italie	Doxal Italia S.p.a. largo Donegani 2 20121 - Milano Italy	CLOVER BMP	Trihydrate d'amoxicilline Sulfate de colistine	115 g/kg 40 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
Italie	Industria Italiana Integratori Trei S.P.A. Via Affarosa, 4 42010 - Rio Saliceto Italy	DUOBAN	Hyclate de doxycycline Sulfate de colistine	60 mg/g 1 200 000 UI/g	Prémélange médicamenteux	Porcins, lapins	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Intitulé	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voies d'administration
Italie	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	DUALMIX	Trihydrate d'amoxicilline Sulfate de colistine	115 mg/g 4 mg/g (20 000 UI/mg)	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets (à l'exception des poules produisant des œufs destinés à la consommation humaine)	Voie orale
Italie	Fatro S.p.a. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia Italy	BACOLAM	Trihydrate d'amoxicilline Sulfate de colistine	500 mg/g 2 500 000 IU/g	Poudre pour solution buvable	Veaux, moutons et chèvres, porcins, poneys, poulets, dindes (à l'exception des femelles)	Voie orale
Italie	Intervet Productions S.r.l. Via Nettunense, km 20,300 04011 - Aprilia Italy	NADASIN	Trihydrate d'amoxicilline Sulfate de colistine	500 mg/g 200 mg/g	Poudre orale pour administration dans l'eau potable ou l'alimentation liquide	Veaux, porcins, poulets (à l'exception des poules pondeuses), dindes	Voie orale
Italie	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana, 265 47032 Bertinoro Italy	NEOMIX COMPLEX	Sulfate de néomycine Sulfate de colistine	200 mg/g 20 000 IU/g	Poudre orale pour administration dans l'eau potable ou l'alimentation liquide	Veaux, porcelets, poulets de chair et dindes	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Intitulé	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voies d'administration
Italie	Vétoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro Italy	ZEMAMIX	Trihydrate d'amoxicilline Sulfate de colistine	100 mg/g 40 mg/g	Poudre orale	Porcins	Voie orale
Italie	Virbac S.r.l. Via Caldera 21 20153 Milano Italy	STABOX COLI	Trihydrate d'amoxicilline Sulfate de colistine	100 mg/g 800 000 IU/g	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets (à l'exception des poules produisant des œufs destinés à la consommation humaine)	Voie orale
Lettonie	Ceva Santé Animale 10 Avenue de la Ballastière 33500 Libourne France	Quinocol Oral Solution	Enrofloxacin Sulfate de colistine	100 g 41.67 g	Solution buvable	Poulets, dindes	Voie orale
Lituanie	Lavet Pharmaceuticals Ltd. Ottó u. 14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL, geriamieji milteliai	Trihydrate d'amoxicilline Sulfate de colistine	640 mg/ml 3 200 000 IU/ml	Solution buvable à dissoudre dans l'eau	Porcins, poulets	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Intitulé	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voies d'administration
Lituanie	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	COLISULTRIX, geriamieji milteliai	Triméthoprim Sulfate de colistine	3.75 g/100 g 50 MIU/100 g	Poudre orale	Veaux, agneaux, chevreaux, porcelets, volailles et lapins	Voie orale
Lituanie	COOPHAVET S.A.S. B.P. 7 Saint Herblon 44153 ANCENIS Cedex France	BELCOSPIRA ORAL, geriamieji milteliai	Adipate de spiramycine Sulfate de colistine	65 MIU/100 g 50 MIU/100 g	Poudre orale	Veaux, agneaux, chevreaux, poulains, porcelets, volailles et lapins	Voie orale
Luxembourg	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	COLIDIARYL	Estolate d'érythromycine Sulfate de colistine	83 400 UI/g 16 600 UI/g	Poudre pour administration par voie orale	Agneaux, chèvres, porcelets, poulains, veaux	Voie orale
Luxembourg	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	SEPTOTRYL- COLISTINE	Sulfate de colistine Sulfaméthoxypyridazine	2 MIU/tablet 1 g/tablet	Comprimé	Agneaux, chiens, poulains, veaux	Voie orale
Pays-Bas	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	AMOXY-COL WSP	Trihydrate d'amoxicilline Sulfate de colistine	150 mg/g 500 000 IU/g	Poudre pour administration par voie orale dans l'eau potable	Porcins	Par voie orale, dans de l'eau potable
Pologne	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer The Netherlands	Amoxy-col WSP	Trihydrate d'amoxicilline Sulfate de colistine	150 mg/g 500 000 IU/g	Poudre pour solution buvable	Porcins	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Intitulé	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voies d'administration
Pologne	Fatro S.p.A. Via Emilia 285-40064 Ozzano Emilia Italy	Bacolam	Trihydrate d'amoxicilline Sulfate de colistine	100 mg/g 500 000 IU/g	Poudre pour administration dans l'eau potable ou le lait	Bétail, poulets, porcins	Voie orale
Pologne	SkanVet Poland Sp. z o.o. Skierszewo, ul. Kiszkowska 9 62-200 Gniezno Poland	Colamox 3200/640	Trihydrate d'amoxicilline Sulfate de colistine	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Poudre pour solution buvable	Poulets, porcins	Voie orale
Pologne	Drwalewskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego S.A ul. Grójecka 6 05-651 Drwalew Poland	Spiracol AD	Adipate de spiramycine Sulfate de colistine	100 000 IU/g 130 000 IU/g	Poudre pour administration dans l'eau potable	Bétail, poulets, porcins	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Intitulé	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voies d'administration
Portugal	DIVASA FARMAVIC DE PORTUGAL Produtos e Equipamentos Veterinários, Lda. Praceta Jaime Cortesão, Nº 1 – R/C Loja Esq. 2625-170 Póvoa de Santa Iria Portugal	NUTRIVET TOTAL, pó para suspensão oral, para vitelos e cordeiros	Trihydrate d'ampicilline Sulfate de colistine	0.7 g 1 500 000 IU	Poudre pour solution buvable pour administration dans l'eau potable	Veaux et agneaux	Voie orale
Portugal	VETLIMA-Sociedade Distribuidora de Produtos Agro-Pecuários, S.A. Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	COLIMIX (116 g/kg /40 g/kg), pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos	Trihydrate d'amoxicilline Sulfate de colistine	116 g/kg 40 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Intitulé	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voies d'administration
Portugal	Fatro S.p.A Via Emilia N° 285 Ozzano Emilia Italy	Premaxol, 100 mg/g + 40 mg/g de pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos, frangos e galinhas (excepto poedeiras)	Trihydrate d'amoxicilline Sulfate de colistine	100 mg/g 40 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins et poulets (à l'exception des poules pondeuses)	Voie orale
Roumanie	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	DUOBAN	Hyclate de doxycycline Sulfate de colistine	60 mg/g 1 200 000 IU/g	Prémélange	Porcins	Mélangé à l'alimentation
Roumanie	Industria Italiana Integratori Trei S.p.A Viale Corassori, 62 41100 Modena Italy	MICROAMOX COLI	Trihydrate d'amoxicilline Sulfate de colistine	100 mg/g 600 000 IU/g	Prémélange	Porcins	Mélangé à l'alimentation
Roumanie	COOPHAVET SAS Herblon 44150 Ancenis France	COLISULTRIX	Triméthoprim Sulfate de colistine	37.5 mg 500 000 IU	Poudre pour solution buvable	Veaux, agneaux, chevreux, porcins, lapins et volailles	Administration par voie orale dans l'eau potable ou l'alimentation liquide

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Intitulé	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voies d'administration
Roumanie	SC ROMVAC COMPANY SA Sos. Centurii nr.7 077194 Voluntari Romania	GALIPROTECT C	Chlorhydrate d'oxytétracycline Sulfate de colistine	12 mg/tablet 5 mg/tablet	Comprimés	Volailles (tétrast et palmipèdes)	Administration par voie orale, individuellement
Roumanie	Lavet Pharmaceuticals LTD. Otto u.14. H-1161 Budapest Hungary	AMOXYCOL	Trihydrate d'amoxicilline Sulfate de colistine	640 mg/g 3 200 000 IU/g	Poudre pour solution buvable	Porcins, poulets	Administration par voie orale dans de l'eau potable
Slovaquie	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol perorálny prášok	Trihydrate d'amoxicilline Sulfate de colistine	57.5 mg/g 8.1 mg/g	Poudre orale	Porcins, veaux, volailles (poulets, dindes), pigeons	Administration par voie orale, après incorporation à l'alimentation
Slovaquie	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol premix na medikáciu krmiva	Trihydrate d'amoxicilline Sulfate de colistine	57.5 mg/g 200 000 IU/g	Prémélange médicamenteux	Porcins	Administration par voie orale, après incorporation à l'alimentation
Slovaquie	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	Amikol-S prášok na perorálny roztok	Trihydrate d'amoxicilline Sulfate de colistine	575 mg/g 81 mg/g	Poudre pour solution buvable	Porcins, veaux, volailles (poulets, dindes), pigeons	Administration par voie orale dans de l'eau potable

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Intitulé	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voies d'administration
Slovaquie	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	SUTRICOL prášok na perorálny roztok	Sulfate de colistine Sulfadimidine sodique Triméthoprime	300 000 IU/g 50 mg/g 12.5 mg/g	Poudre pour solution buvable	Poulets de chair, porcins, lapins, veaux	Administration par voie orale dans de l'eau potable
Slovaquie	Pharmagal spol. s.r.o. Murgašova 5 949 01 Nitra Slovakia	TETRAKOL prášok na perorálny roztok	Chlorhydrate de chlortétracycline Sulfate de colistine	120 mg/g 120 000 IU/g	Poudre pour solution buvable	Porcins, veaux, volailles (poulets)	Administration par voie orale dans de l'eau potable
Espagne	CENAVISA, S.A. Camí Pedra Estela s/n. Reus (Tarragona) 43205 Spain	TRISOL	Trihydrate d'ampicilline Sulfate de colistine	200 mg/g 1 025 000 IU/g	Poudre orale	Agneaux	Administration dans de l'eau potable
Espagne	LABORATORIOS MAYMO, S.A. Via Augusta, 302. Barcelona 08017 Spain	COLIPHUR 100 000/1 200 000 UI/ml solución para administración en agua de bebida	Sulfate de néomycine Sulfate de colistine	100 000 IU/ml 1 200 000 IU/ml	Solution pour administration dans l'eau potable	Porcs d'engraissement	Administration dans de l'eau potable

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs du retrait des autorisations de mise sur le marché

Résumé général de l'évaluation scientifique de l'ensemble des médicaments vétérinaires contenant de la colistine en association avec d'autres substances antimicrobiennes pour une administration par voie orale (voir Annexe I)

1. Introduction

La colistine est un antibiotique lipopeptidique multicomposant, cationique, produit par la mise en culture de *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*. En médecine vétérinaire, la colistine est généralement utilisée sous forme de sel de sulfate dans des préparations pour une administration par voie orale, et sous forme de méthanesulfonate pour une administration par voie parentérale. La colistine appartient à la classe thérapeutique des polymyxines et est identique à la polymyxine E. La colistine est utilisée pour le traitement et la prévention de maladies causées par des bactéries sensibles (par exemple, *Escherichia coli*) chez les porcins, les volailles, le bétail, les moutons et les chèvres. Les associations de colistine avec d'autres antimicrobiens sont disponibles pour des traitements groupés d'infections gastro-intestinales et respiratoires chez les animaux producteurs d'aliments dans certains États membres. Il existe également des produits disponibles pour une administration par voie parentérale, intramammaire et intra-utérine, qui ne font pas partie du champ d'application de cette saisine. La colistine est également utilisée en médecine humaine.

Compte tenu de l'augmentation de la résistance des bactéries aux antibiotiques, des discussions sont en cours au sein de l'UE et au niveau international sur la façon de contenir et de limiter ce phénomène dans l'intérêt de la santé humaine et animale. À la suite d'une demande de la Commission européenne, en juillet 2013, le CVMP et le CHMP ont adopté un avis scientifique et des considérations détaillées sur la colistine¹. Cet avis a examiné de façon critique les informations relatives à l'utilisation de la colistine chez les animaux producteurs d'aliments dans l'UE, son effet sur le développement d'une résistance à cette catégorie d'antimicrobiens chez les espèces bactériennes qui revêtent une importance pour la santé humaine et animale, et ses incidences possibles sur la santé humaine et animale.

En ce qui concerne le statut de la colistine en tant qu'antibiotique d'importance critique en médecine humaine, l'avis indiquait:

«La transmission de la résistance portée par des éléments génétiques mobiles (tels que les plasmides) entre les bactéries ou bien de l'animal à l'homme n'a pas été rapportée.»

*«Cependant, les infections nosocomiales graves dues à des bactéries multirésistantes (BMR) à Gram négatif sont à présent associées à une morbidité et une mortalité élevées chez l'homme. La colistine est donc de nos jours un médicament de dernier recours en médecine humaine dans le cadre du traitement d'infections dues aux BMR *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* et aux entérobactériacés (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), pour lesquelles la mortalité peut être extrêmement élevée.»*

L'avis indique également, pour les associations de colistine avec d'autres antimicrobiens, que *«les autorisations de mise sur le marché pour ces produits doivent être révisées et, à moins qu'une justification valable ne prouve que l'association est conforme aux principes d'utilisation responsable, les produits contenant une association doivent faire l'objet d'un retrait.»*

¹ Request for scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals, answer to the first request from the European Commission (EMA/363834/2013)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/07/WC500146812.pdf

Use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health (EMA/755938/2012)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/07/WC500146813.pdf

En raison du grand nombre de produits contenant de la colistine autorisés dans l'UE, il a été jugé approprié de suivre une approche progressive basée sur les risques pour la révision des résumés des caractéristiques des produits contenant de la colistine. Compte tenu des informations disponibles dans les rapports de la surveillance européenne de la consommation d'antimicrobiens à usage vétérinaire (ESVAC) de l'EMA² concernant les ventes d'antibiotiques, le nombre d'autorisations de mise sur le marché par forme pharmaceutique/voie d'administration et type d'utilisation, les produits contenant uniquement de la colistine et administrés par voie orale (traitement groupé) ont été considérés comme prioritaires.

En mai 2014, la Commission européenne a initié une procédure de saisine au titre de l'article 35 de la directive 2001/82/EC pour tous les médicaments vétérinaires contenant de la colistine comme principe actif unique, à administrer par voie orale à des espèces productrices d'aliments (EMEA/V/A/106). La procédure a pris fin et le 16 mars 2015, la Commission européenne a adopté une décision³ restreignant les indications, les espèces cibles et la durée de traitement des produits concernés, et ajoutant aux informations sur le produit des mises en garde sur leur utilisation prudente.

Dans la décision de la commission susmentionnée, il était indiqué que, conformément à l'approche progressive adoptée, «*les associations de colistine avec une autre substance antimicrobienne et l'administration non orale de produits contenant de la colistine peuvent être envisagées comme étape ultérieure à l'achèvement de cette procédure de saisine.*»

Compte tenu des questions soulevées précédemment et conformément aux recommandations susmentionnées provenant de l'avis scientifique fourni par l'EMA/CVMP/CHMP à la Commission européenne, le comité a été invité à revoir les autorisations de mise sur le marché de tous les médicaments vétérinaires contenant de la colistine en association avec d'autres substances antimicrobiennes pour une administration par voie orale à des espèces productrices d'aliments, afin de garantir une utilisation responsable de la substance pour protéger la santé animale et minimiser les risques futurs potentiels pour la santé humaine.

2. Discussion des données disponibles

Introduction

L'effet bactéricide de la colistine (et de la polymyxine B) est le résultat de l'interaction avec des cations divalents de la membrane externe de la bactérie, qui provoque une déstabilisation de la structure de la cellule, une fuite du contenu de la cellule et à terme, une lyse de la cellule⁴. L'activité à large spectre de la colistine contre les bactéries à Gram négatif implique une liaison au lipide A, le point d'ancrage pour les lipopolysaccharides et principal constituant de la membrane externe de nombreuses bactéries⁵. Les polymyxines sont particulièrement actives contre un grand nombre de bacilles à Gram négatif (par exemple, *E. coli*, *Salmonella spp.* et *P. aeruginosa*), y compris ceux affichant une résistance aux carbapénèmes, ainsi que certaines *Mycobacterium spp.* Les polymyxines ne possèdent pas d'activité cliniquement utile contre les bactéries à Gram positif, les coques à Gram négatif, les

² European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption. Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2012. Fourth ESVAC report.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/10/WC500175671.pdf

³ Commission Decision concerning, in the framework of Article 35 of Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council, the marketing authorisations for all veterinary medicinal products containing "Colistin" to be administered orally ((2015)1916 of 16/03/2015)

<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/vo25478.htm>

⁴ Lim LM *et al.* 2010 Resurgence of colistin: a review of resistance, toxicity, pharmacodynamics, and dosing. *Pharmacotherapy* **30**:1279–91.

⁵ Gales AC *et al.* 2011 Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006–09). *J Antimicrob Chemother* **66**:2070–4.

anaérobies et les Mollicutes, y compris les *Mycoplasma spp.*⁶. En outre, la colistine ne présente pas d'activité thérapeutique contre les espèces naturellement résistantes, y compris les genres *Serratia*, *Stenotrophomonas* et *Proteus*⁷.

La colistine est utilisée depuis les années 50 en médecine humaine et vétérinaire⁸. Actuellement, pour les animaux producteurs d'aliments dans l'UE/EEE, des études de terrain ont montré que la colistine est principalement utilisée chez les porcins pour les traitements groupés et la prévention des diarrhées dues à *E. coli* et *Salmonella spp.*, comme traitement de premier choix pour les diarrhées néonatales dues à *E. coli* chez les porcelets⁹ et les veaux¹⁰, ainsi que pour le traitement de la colibacillose légère chez les volailles¹¹. Par rapport au poids total des animaux «à risque» de traitement dans 26 pays de l'UE/EEE pour lesquels des informations relatives aux ventes de produits vétérinaires étaient disponibles¹², les polymyxines arrivaient en cinquième position du groupe d'antibiotiques les plus vendus (6 %), après les tétracyclines (37 %), les pénicillines (24 %), les sulfonamides (10 %) et les macrolides (7 %). La grande majorité de la consommation de polymyxines chez les animaux producteurs d'aliments se fait sous forme de colistine à administrer par voie orale, dans différentes formulations (par exemple, prémélange, poudre, solution buvable). Les ventes d'associations de produits avec de la colistine ont représenté moins de 10 % de l'ensemble des ventes de colistine (ESVAC, données non publiées).

Une augmentation récente observée en médecine humaine au niveau mondial des bactéries à Gram négatif multirésistantes (BMR), ultrarésistantes (XDR) et panrésistantes (PDR)¹³ a poussé les cliniciens à réintroduire le traitement systémique par colistine, sous la forme de sa prodrogue inactive moins toxique, la colistine méthanesulfonate, comme antibiotique de dernier recours pour les infections causées par ces bactéries, qui sont souvent la cause d'infections nosocomiales¹⁴. Chez l'homme, les infections provoquées par ces bactéries hautement résistantes sont associées à une forte morbidité et mortalité chez les patients, des coûts plus élevés et une durée d'hospitalisation plus longue¹⁵. La colistine est ainsi réapparue comme option thérapeutique de dernier recours pour traiter des infections dues à des bacilles à Gram négatif fermentants et non fermentants BMR, XDR et PDR, y compris *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*. En raison du nouveau statut de la colistine comme antibiotique d'importance critique en médecine humaine, l'impact sur la santé publique de l'utilisation actuelle et future des produits à base de colistine chez l'animal doit maintenant être réévalué. Ceci a été appuyé par un récent groupe d'experts *ad hoc* sur l'antibiorésistance (AMEG), ainsi que par une récente procédure de saisine au titre de l'article 35 sur les médicaments vétérinaires contenant de la colistine comme principe actif unique à administrer par voie orale. Il s'agit d'une situation tout à fait différente en Europe, car la colistine a traditionnellement été utilisée en médecine vétérinaire uniquement, et n'était pas d'importance critique en médecine humaine.

⁶ Falagas ME *et al.* 2005 Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* **40**:1333–41.

⁷ Pogue JM *et al.* 2011 Revisiting 'older' antimicrobials in the era of multidrug resistance. *Pharmacotherapy* **31**:912–21.

⁸ Koyama Y *et al.* 1950 A new antibiotic 'colistin' produced by spore-forming soil bacteria. *J Antibiot (Tokyo)* **3**:457–8.

⁹ Callens B *et al.* 2012 Prophylactic and metaphylactic antimicrobial use in Belgian fattening pig herds. *Prev Vet Med* **106**:53–62.

¹⁰ Pardon B *et al.* 2012 Prospective study on quantitative and qualitative antimicrobial and anti-inflammatory drug use in white veal calves. *J Antimicrob Chemother* **67**:1027–38.

¹¹ Kempf I *et al.* 2013 What do we know about resistance to colistin in Enterobacteriaceae in avian and pig production in Europe? *Int J Antimicrob Agents* **42**:379–83.

¹² European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2015. 'Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2013'. Fifth ESVAC report.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2015/10/WC500195687.pdf

¹³ Magiorakos AP *et al.* 2012 Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* **18**:268–81.

¹⁴ Nation RL and Li J 2009 Colistin in the 21st century. *Curr Opin Infect Dis* **22**:535–43.

¹⁵ Cosgrove SE 2006 The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis* **42**:S82–9.

Précédentes conclusions du CVMP applicables aux associations de la colistine avec d'autres substances

Dans la procédure de saisine au titre de l'article 35 susmentionnée (EMEA/V/A/106) pour tous les médicaments vétérinaires contenant de la colistine comme principe actif unique à administrer par voie orale à des espèces productrices d'aliments, le CVMP est parvenu à certaines conclusions (décrites ci-dessous) sur certaines indications, certains dosages et certaines espèces cibles, qui pourraient également s'appliquer aux associations de colistine avec d'autres substances.

Au cours de la présente procédure, aucune donnée ou preuve n'a été présentée pour l'indication relative au traitement de la salmonellose et ce, pour aucune des espèces cibles. Des programmes de contrôle spécifiques de la salmonellose chez les animaux producteurs d'aliments ont été mis en place dans les pays de l'UE. Suite à la procédure de saisine au titre de l'article 35 pour les médicaments vétérinaires contenant de la colistine en tant que principe actif unique (EMEA/V/A/106), la colistine n'est plus recommandée dans le traitement des infections gastro-intestinales dues aux *Salmonella* spp. en raison d'un rapport bénéfice-risque défavorable. Il en est de même pour les associations de colistine avec d'autres substances ayant pour indication le traitement des infections par *Salmonella* spp. Le risque identifié pour la santé publique est que le traitement des infections cliniques ou subcliniques par *Salmonella* dans le but de réduire le nombre de bactéries peut éventuellement interférer avec les programmes de l'UE relatifs au contrôle de cette maladie¹⁶, et ainsi compromettre la santé publique et la sécurité alimentaire. En outre, certains sous-types de *Salmonella* ont réduit sa sensibilité à la colistine. Un article récent a identifié un nouveau risque lié à l'utilisation des produits à base de colistine avec les *Salmonella*¹⁷ spp. De façon spécifique, dans les pays de l'UE connus pour leur plus forte consommation de produits à base de colistine, les concentrations minimales inhibitrices (CMI) étaient plus élevées pour les isolats de *Salmonella* spp. provenant de porcins et de poulets, jusqu'à 77 % d'entre eux étant classifiés comme résistants. Les *Salmonella* spp. présentant des CMI élevées pour la colistine pourraient présenter un risque pour la santé publique.

En outre, la précédente procédure de saisine au titre de l'article 35 a confirmé une dose de 100 000 UI de colistine par kg de poids corporel par jour pour les veaux, les agneaux et les porcins, et une dose de 75 000 UI de colistine par kg de poids corporel par jour pour les volailles, pendant 3 à 5 jours consécutifs. Il a en outre été accepté que la dose suggérée de 50 000 UI par kg de poids corporel deux fois par jour était raisonnable. Dans la présente saisine au titre de l'article 35, plusieurs médicaments vétérinaires associant de la colistine à d'autres substances ont été identifiés et présentaient des doses de colistine en-dessous de 50 000 UI par kg de poids corporel. Aucune étude ou justification clinique n'a été fournie par rapport à ce sous-dosage qui pourrait représenter un risque pour la santé publique en favorisant le développement de bactéries résistantes à la colistine.

Certains des produits inclus dans le champ d'application de cette procédure de saisine sont indiqués pour une utilisation chez les poulains. L'infection gastro-intestinale due à *E. coli* (colibacillose) n'est pas une maladie clinique reconnue chez les poulains ou les chevaux adultes. La colibacillose n'est pas un terme utilisé en médecine équine mais un terme utilisé pour les porcins, les volailles et les ruminants. La colibacillose se définit comme une infection du colon par des entérobactériacés, notamment *E. coli*, entraînant une manifestation de la maladie, généralement une diarrhée et d'autres manifestations chez les volailles. La septicémie provoquée par *E. coli* est une maladie reconnue chez les poulains nouveaux pouvant parfois s'exprimer par une diarrhée, entre autres symptômes. La littérature scientifique actuelle ne conforte pas l'utilisation d'associations de colistine avec d'autres substances chez les

¹⁶ Commission Regulation (EC) No 1177/2006 of 1 August 2006 implementing Regulation (EC) No 2160/2003 of the European Parliament and of the Council as regards requirements for the use of specific control methods in the framework of the national programmes for the control of salmonella in poultry <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1177&from=en>

¹⁷ de Jong A et al. 2012 Pan-European monitoring of susceptibility to human-use antimicrobial agents in enteric bacteria isolated from healthy food-producing animals. *J Antimicrob Chemother* **67**: 638–651

poulains, car leur utilisation pourrait perturber l'équilibre de la flore microbienne intestinale et entraîner une colite fatale bien connue associée aux antimicrobiens, généralement associée à *Clostridium difficile*. Il est donc estimé que l'utilisation de la colistine chez les poulains présente un risque grave pour la sécurité de l'animal de destination; les poulains ne peuvent donc plus être considérés comme espèce cible pour les associations de colistine avec d'autres substances. Le risque identifié en cas de maintien de l'indication est que cela favoriserait le traitement d'une maladie clinique inconnue, entraînant des échecs de traitement puisque la cause réelle (par exemple, virale, par d'autres bactéries, protozoaires, parasites) n'est pas traitée par les associations de colistine avec d'autres substances. Les échecs de traitement pourraient compromettre la santé des poulains dans ces cas précis. La même conclusion a été tirée lors de la récente procédure de saisine au titre de l'article 35 relative aux traitements à base de colistine uniquement à administrer par voie orale.

Justification des associations de la colistine avec d'autres substances

Des données de propriété intellectuelle, des références scientifiques et des rapports d'experts ont été fournis au cours de cette procédure de saisine au titre de l'article 35 afin d'appuyer certaines indications pour certains des produits inclus dans le champ d'application de la procédure. En outre, il a été demandé aux titulaires des autorisations de mise sur le marché de justifier les bénéfices de l'utilisation d'associations de colistine avec d'autres substances par rapport à l'utilisation de la colistine en monothérapie pour le traitement de ces maladies, notamment en tenant compte de la directive du CVMP relative aux médicaments d'association à doses fixes¹⁸ (EMA/CVMP/83804/2005).

Il existe des inquiétudes relatives à un manque de justification pour les associations de colistine avec d'autres substances pour les indications autres que les indications gastro-intestinales. Ceci est dû au fait que la colistine n'est pas absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal après une administration par voie orale et ne contribue pas, de ce fait, à l'efficacité thérapeutique globale pour ces indications. Aucun principe thérapeutique valable n'a pu être identifié pour les indications autres que pour le traitement d'infections non gastro-intestinales et les associations n'offrent donc aucun avantage par rapport aux principes actifs lorsqu'ils sont utilisés seuls, comme cela est décrit dans la directive du CVMP relative aux médicaments d'association à doses fixes (EMA/CVMP/83804/2005). Le résultat final est une utilisation superflue de la colistine. En raison du récent passage de la colistine comme antibiotique d'importance critique en médecine humaine, son utilisation en médecine vétérinaire ne peut être justifiée que dans le cadre de principes d'utilisation prudente, ce qui n'est pas le cas des associations de colistine avec d'autres substances pour les indications de traitement d'infections non gastro-intestinales. Ce phénomène est particulièrement inquiétant pour certaines associations de colistine avec d'autres substances (par exemple, l'association de colistine et de néomycine, ou l'association de colistine et d'oxytétracycline) dans lesquelles aucun des deux principes actifs n'est absorbé, mais les produits sont tout de même actuellement autorisés avec des indications de traitement d'infections non gastro-intestinales.

Il existe également des inquiétudes pour les indications de traitement d'infections gastro-intestinales si les associations de colistine avec d'autres substances sont nécessaires par rapport à la monothérapie. Par exemple, le statut actuel pour les pathogènes gastro-intestinaux à Gram négatif (par exemple, *E. coli*) dans l'UE est que les CMI pour la colistine sont très faibles, et les concentrations de colistine dans le colon très élevées (par exemple, 20 fois plus que la CMI), de sorte qu'une monothérapie pourrait s'avérer suffisante pour ces indications. La plupart des études cliniques fournies dans le cadre de cette procédure de saisine au titre de l'article 35 ont montré que les produits utilisés en monothérapie avaient la même efficacité que les associations de colistine avec d'autres substances. Les arguments relatifs aux infections polymicrobiennes étaient principalement théoriques et uniquement discutés par les titulaires des autorisations de mise sur le marché par rapport à des indications pour le traitement

¹⁸ CVMP guideline on pharmaceutical fixed combination products (EMA/CVMP/83804/2005)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004645.pdf

d'infections respiratoires et cutanées. Comme indiqué précédemment, ceci n'a aucune pertinence clinique pour les associations de colistine avec d'autres substances, car la colistine n'est pas absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal et ne participera de ce fait jamais à la lutte contre les infections polymicrobiennes dans d'autres tissus cibles. Les infections gastro-intestinales polymicrobiennes n'ont pas été identifiées par les titulaires des autorisations de mise sur le marché pour les espèces animales et les indications listées pour leurs produits. Les maladies gastro-intestinales concomitantes dues à *E. coli* (par exemple, la septicémie) ont été identifiées par les titulaires des autorisations de mise sur le marché comme complications de la maladie gastro-intestinale initiale, soit par propagation systémique directe, soit par immunosuppression. Aucune étude clinique spécifique n'a été fournie pour les infections invasives par *E. coli* secondaires à une maladie gastro-intestinale. Il est ainsi impossible de savoir si un produit contenant une association apporte une valeur ajoutée par rapport à un produit utilisé en monothérapie pour cette indication. Il n'est également pas certain qu'au moment de la survenue de complications systémiques faisant suite à une colibacillose, la maladie clinique principale soit toujours la maladie gastro-intestinale ou les complications systémiques. Aucune raison spécifique à la nécessité de recourir à des associations de colistine avec d'autres substances n'a pu être identifiée pour les animaux producteurs d'aliments dans l'UE, que ce soit une amélioration de l'activité (activité synergistique ou additive), ou un élargissement du spectre d'activité. Le CVMP a donc conclu qu'aucune indication pour le traitement d'infections gastro-intestinales ne pouvait être justifiée pour les associations de colistine avec d'autres substances.

La synergie antimicrobienne *in vitro* a été identifiée par plusieurs titulaires des autorisations de mise sur le marché et confortée par des publications scientifiques, sur la base d'une réduction de la CMI pour les pathogènes cibles en présence d'association de colistine avec d'autres substances et d'une réduction de l'indice de concentration inhibitrice fractionnaire. Ces études *in vitro* ne sont toutefois pas fiables car le problème majeur dans l'utilisation de tests de sensibilité *in vitro* pour établir l'efficacité des associations de colistine avec d'autres substances contre les bactéries réside dans le fait que la précision des différentes techniques disponibles, telles que la microdilution en bouillon, la dilution en gélose et l'E-test, sont discutables en raison des propriétés cationiques de la colistine¹⁹. Les concentrations critiques actuelles établies par le Comité européen des antibiogrammes (EUCAST) pour les entérobactériacés sont en cours de révision en raison de ces problèmes. Le test de diffusion de disque est appliqué systématiquement dans le monde, bien qu'il soit rarement fiable en raison de l'incapacité de la colistine à diffuser régulièrement dans le milieu gélosé et à produire un gradient de concentration constant. Cela signifie qu'en l'absence de techniques standardisées au niveau international pour les tests de sensibilité à la colistine, il n'existe aucune norme validée pour les évaluations de synergie *in vitro* en ce qui concerne les associations de la colistine avec d'autres substances. Aucune donnée publiée relative à l'identification du mécanisme par lequel une synergie pourrait se produire pour les associations de la colistine avec d'autres substances n'est disponible. En outre, la pertinence clinique de la synergie avec les associations de colistine et d'autres substances est hautement incertaine, car les concentrations de colistine seule dans le colon sont bien plus élevées que la CMI (par exemple, 20 fois plus que la CMI) pour *E. coli* et d'autres bactéries, lorsqu'elle est utilisée en monothérapie. Il n'existe donc aucune valeur ajoutée sur le plan clinique pour une synergie *in vitro* des associations de la colistine avec d'autres substances. Les concepts de synergie des associations de la colistine avec d'autres substances sont plus pertinents en médecine humaine car de faibles doses de colistine sont injectées par voie parentérale avec d'autres antimicrobiens afin d'éviter toute toxicité.

En conclusion, les associations de la colistine avec d'autres substances sont destinées à répondre à différents besoins cliniques par rapports aux produits de monothérapie. Ces besoins cliniques supplémentaires peuvent comprendre un spectre élargi de couverture antimicrobienne dans

¹⁹ Lo-Ten-Foe JR *et al.* 2007 Comparative evaluation of the VITEK 2, disk diffusion, Etest, broth microdilution, and agar dilution susceptibility testing methods for colistin in clinical isolates, including heteroresistant *Enterobacter cloacae* and *Acinetobacter baumannii* strains. *Antimicrob Agents Chemother* **51**:3726–30.

l'organisme afin d'étendre la couverture antimicrobienne au reste de l'organisme et au tractus gastro-intestinal (par exemple, infection gastro-intestinale et septicémie), ou une couverture antimicrobienne supplémentaire au niveau du tractus gastro-intestinal en raison de circonstances atténuantes (par exemple, résistance aux antibiotiques ou infections polymicrobiennes). Sur ces points, aucune donnée convaincante (provenant d'essais cliniques ou d'autres études scientifiquement acceptables) n'a été fournie par les titulaires des autorisations de mise sur le marché en ce qui concerne des scénarios cliniques dans lesquels les associations de la colistine avec d'autres substances seraient essentielles pour les animaux producteurs d'aliments dans l'UE, par rapport à des produits utilisés en monothérapie.

3. Évaluation du rapport bénéfice/risque

Évaluation des bénéfices

Les médicaments vétérinaires contenant de la colistine associée à d'autres substances antimicrobiennes à administrer par voie orale à des animaux producteurs d'aliments représentent des antibiotiques fréquemment utilisés en médecine vétérinaire. Chez les animaux de rente, les événements stressants chez les nouveau-nés et le stress lié au sevrage entraînent une dysbactériose et une diarrhée due à *E. coli*, qui sont cliniquement similaires. Des souches plus virulentes entraînant une maladie plus grave peuvent à terme provoquer une septicémie et/ou une immunosuppression résultant en une maladie affectant plusieurs organes ou des infections polymicrobiennes. Les associations de colistine avec d'autres substances sont considérées comme jouant un rôle dans ces maladies plus complexes liées à la production et des études cliniques sont disponibles pour certaines de ces associations, démontrant leur efficacité pour certaines maladies. En outre, les données de pharmacovigilance n'ont montré aucune déclaration d'absence d'efficacité pour les associations de colistine avec d'autres substances.

Plusieurs rapports scientifiques ainsi que des données provenant de la surveillance de l'UE^{17,20} ont montré un très faible niveau constant de résistance à la colistine chez les animaux producteurs d'aliments, ainsi que des niveaux réduits de résistance à plusieurs autres antibiotiques utilisés dans des associations de colistine avec d'autres substances, malgré la large utilisation de ces produits dans l'UE depuis plusieurs années.

Évaluation des risques

Un changement substantiel s'est produit au cours des cinq dernières années quant à l'importance de la colistine en médecine humaine et vétérinaire, la colistine passant du statut de molécule utilisée en médecine vétérinaire uniquement à celui de molécule d'importance critique en médecine humaine. Avec cette réintroduction de l'utilisation de la colistine en médecine humaine, notamment comme option thérapeutique de dernier recours pour le traitement des infections dues à des bacilles fermentants et non fermentants multirésistants (BMR), ultrarésistants (XDR) et panrésistants (PDR), y compris *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*, il existe des inquiétudes de santé publique en ce qui concerne la poursuite de l'utilisation de cette substance en médecine vétérinaire. Jusqu'à récemment, les inquiétudes par rapport à la santé publique étaient considérées comme faibles en raison des caractéristiques connues de la résistance à la colistine identifiée en médecine vétérinaire, notamment que les bactéries résistantes à la colistine sont rares, ne possèdent que des éléments génétiques non transférables à d'autres bactéries et sont instables, ceci signifiant que les bactéries résistantes à la colistine ne subsistent pas. Historiquement, cette instabilité de la résistance aux polymyxines et l'absence de transfert horizontal de gènes de ces mutations, étaient considérés comme

²⁰ Catry, B *et al.* 2015 Use of colistin-containing products within the European Union and European Economic Area (EU/EEA): development of resistance in animals and possible impact on human and animal health. *International Journal of Antimicrobial Agents* **46(3)**: 297 – 306.

limitant le risque de propagation rapide de la résistance à la colistine²¹. Il est toutefois important de noter qu'une résistance stable au niveau subclinique (hétérorésistance) peut rester non détectée par des techniques de culture/de test de sensibilité conventionnelles²². Les biofilms sont des couches protectrices autour de la bactérie, formés, par exemple, dans le tractus digestif sous forme de communautés au niveau des muqueuses²³. Jusqu'à récemment, la résistance aux polymyxines n'avait impliqué que des mutations chromosomiques, mais n'avait jamais été liée à un transfert horizontal de gènes. Au cours d'un projet de surveillance de routine portant sur la résistance aux antibiotiques de souches d'*E. coli* provenant d'animaux producteurs d'aliments en Chine, il a été montré que la résistance aux polymyxines était uniquement liée au gène *MCR-1*²⁴ transmis par un plasmide. En outre, la présence du gène *MCR-1* dans les isolats d'*E. coli* a également été retrouvée dans 78 échantillons de produits à base de viande crue sur 523 testés (15 %) et chez 166 animaux sur 804 testés (21 %) entre 2011 et 2014. Cette émergence du gène *MCR-1* dans les bactéries affectant l'animal et l'homme présage de l'ouverture d'une brèche dans le groupe d'antibiotiques de dernier recours, les polymyxines, avec une résistance pouvant être transmise par ce plasmide. Depuis cette découverte effectuée en Chine, la résistance à la colistine favorisée par le *MCR-1* a été rapportée dans un certain nombre de pays à travers le monde. Le fait que la résistance des bactéries à la colistine chez l'animal ne soit pas un problème de santé publique n'est donc plus d'actualité et l'exemple observé en Chine montre bien qu'une résistance à la colistine transférable par le gène *MCR-1* peut se produire chez les animaux producteurs d'aliments et dans les produits à base de viande et peut donc représenter un risque pour la santé publique.

L'utilisation d'associations de produits représente un risque d'utilisation superflue de colistine dans des cas où aucun bénéfice supplémentaire n'a été montré par rapport à l'utilisation d'une seule substance.

La qualité, la sécurité des animaux cibles, la sécurité de l'utilisateur, les risques environnementaux et les résidus n'ont pas été évalués dans cette procédure de saisine.

Mesures de gestion ou d'atténuation des risques

Compte tenu de la réintroduction de l'utilisation de la colistine en médecine humaine et de son importance critique pour la santé publique, il est essentiel de garantir une utilisation prudente de la substance en médecine vétérinaire afin d'éviter toute augmentation du développement de l'antibiorésistance. Lors d'une précédente procédure de saisine au titre de l'article 35 pour l'ensemble des médicaments vétérinaires contenant de la colistine à administrer par voie orale, le comité est convenu d'une indication harmonisée, d'une limitation de la durée du traitement à un maximum de 7 jours et de mises en garde quant à l'utilisation prudente des produits.

Les mêmes éléments pris en considération pour les produits contenant uniquement de la colistine s'appliquent également aux produits contenant de la colistine associée à d'autres substances antimicrobiennes. Les indications pour la prévention et la prophylaxie ne sont plus justifiées. Aucune donnée de propriété intellectuelle ou justification valable n'a pu être fournie pour étayer ces revendications en matière de prévention et de prophylaxie. En outre, aucune donnée de propriété intellectuelle ou justification valable n'a pu être fournie pour étayer les indications pour le traitement des infections dues aux *Salmonella* spp. L'infection gastro-intestinale due à *E. coli* (colibacillose) n'est pas une maladie clinique reconnue chez les poulains ou les chevaux adultes et aucune donnée n'a été fournie pour justifier l'utilisation de la colistine chez les poulains. Cette espèce cible doit donc être retirée. Les indications de traitement des infections non gastro-intestinales sont considérées comme

²¹ Landman D *et al.* 2008 Polymyxins revisited. *Clin Micro-biol Rev* **21**:449–65.

²² Snitkin ES *et al.* 2013 Genomic insights into the fate of colistin resistance and *Acinetobacter baumannii* during patient treatment. *Genome Res* **23**:1155–62.

²³ Fite A *et al.* 2013 Longitudinal analyses of gut mucosal microbiotas in ulcerative colitis in relation to patient age and disease severity and duration. *J Clin Microbiol* **51**:849–56.

²⁴ Liu YY *et al.* 2015 Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism *MCR-1* in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet* **16(2)**:161-8

une utilisation inutile de colistine, car la substance ne contribue à aucun effet thérapeutique au niveau des autres organes infectés par les bactéries. Dans ce contexte, les associations de colistine avec d'autres substances ne sont pas utilisées conformément aux principes d'utilisation prudente et ne remplissent pas les critères exposés dans la directive relative aux médicaments d'association à doses fixes pour l'approbation de ces produits.

Sur la base des informations fournies par les titulaires des autorisations de mise sur le marché, y compris les données de propriété intellectuelle, les références scientifiques et les rapports d'experts, une mesure possible d'atténuation des risques envisagée au cours de cette saisine au titre de l'article 35 était de limiter encore plus l'utilisation d'associations de colistine avec d'autres substances au traitement d'animaux individuels uniquement et de retirer les formulations destinées aux traitements groupés.

Toutefois, des inquiétudes ont été soulevées par rapport à la justification des indications de traitement des infections gastro-intestinales pour les associations de colistine avec d'autres substances lorsqu'il serait plus prudent d'utiliser un produit en monothérapie. Actuellement, le statut pour les pathogènes gastro-intestinaux à Gram négatif (par exemple, *E. coli*) dans l'UE est que les CMI pour la colistine sont très faibles et les concentrations de colistine dans le colon sont très élevées (par exemple, 20 fois plus que la CMI), de sorte qu'une monothérapie pourrait s'avérer suffisante pour ces indications. La plupart des études cliniques fournies dans le cadre de cette procédure de saisine au titre de l'article 35 ont montré que les produits utilisés en monothérapie avaient la même efficacité que les associations de colistine avec d'autres substances. Aucune raison spécifique à la nécessité de recourir à des associations de colistine avec d'autres substances n'a pu être identifiée pour les animaux producteurs d'aliments dans l'UE, que ce soit une amélioration de l'activité (activité synergistique ou additive), ou un élargissement du spectre d'activité. Le CVMP a estimé que le résultat final d'une utilisation d'associations de colistine avec d'autres substances à la place d'une monothérapie était une utilisation inutile de colistine.

Tandis que dans des cas impliquant d'autres substances utilisées en médecine vétérinaire, d'autres options thérapeutiques étaient disponibles en médecine humaine, dans ce cas présent, toute contribution potentielle à la résistance à la colistine, liée à la chaîne alimentaire, en médecine humaine se traduirait par une absence d'option thérapeutique pour le traitement des infections dues à des bactéries multirésistantes, XDR et PDR chez l'homme. Compte tenu du fait que même une utilisation limitée d'associations de colistine avec d'autres substances est considérée comme étant une utilisation inutile de colistine et pourrait contribuer au développement de l'antibiorésistance, les mesures discutées ci-dessus n'ont pas été considérées comme suffisantes pour atténuer le risque identifié. Cet élément, ajouté à l'absence d'études cliniques portant sur la qualité et d'autres indices crédibles permettant de confirmer la valeur ajoutée des associations de colistine avec d'autres substances par rapport à la monothérapie, et ajouté à l'absence de conformité avec les principes d'utilisation prudente et la directive du CVMP relative aux médicaments d'association à doses fixes (EMA/CVMP/83804/2005), a conduit à la conclusion qu'il n'existait aucune justification valable à l'utilisation d'associations de la colistine avec d'autres substances en médecine vétérinaire.

Évaluation et conclusions sur le rapport bénéfice-risque

Au cours de cette procédure, le CVMP a été invité à revoir les autorisations de mise sur le marché de tous les médicaments vétérinaires contenant de la colistine en association avec d'autres substances antimicrobiennes pour une administration par voie orale à des espèces productrices d'aliments afin de garantir une utilisation responsable de la substance dans la protection de la santé animale et la minimisation des risques futurs potentiels pour la santé humaine.

Il est reconnu que les associations de colistine avec d'autres substances pourraient être efficaces dans le traitement et la métaphylaxie des maladies gastro-intestinales dues à des souches d'*E. coli* sensibles

aux deux principes actifs chez les porcins, les volailles, les veaux et les agneaux nouveau-nés, à condition que la dose et la durée de traitement soit ajustées conformément aux précédentes recommandations du CVMP. Toutefois, aucun bénéfice n'a été montré pour l'utilisation d'associations de colistine avec d'autres substances par rapport à une monothérapie, et aucune mesure réaliste d'atténuation des risques n'a pu être identifiée afin de gérer le risque potentiel identifié pour la santé publique, compte tenu du fait que même une utilisation limitée d'associations de colistine avec d'autres substances a été considérée comme étant une utilisation inutile de colistine.

Après avoir examiné l'ensemble des données soumises par écrit, le CVMP a estimé que le rapport bénéfice-risque de tous les médicaments vétérinaires contenant de la colistine associée à d'autres substances antimicrobiennes à administrer par voie orale à des animaux producteurs d'aliments était défavorable, en raison d'une absence de pertinence clinique et compte tenu de la surexposition à la colistine qui pourrait poser un risque potentiel pour la santé animale et humaine en cas d'accélération de l'apparition de cas de résistance à la colistine.

Par conséquent, le CVMP a recommandé le retrait des autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments vétérinaires contenant de la colistine associée à d'autres substances antimicrobiennes à administrer par voie orale.

Motifs du retrait des autorisations de mise sur le marché

Considérant ce qui suit:

- le CVMP a estimé qu'aucune donnée convaincante (provenant d'essais cliniques ou d'autres études scientifiquement acceptables) n'a été fournie par les titulaires des autorisations de mise sur le marché, par rapport à des scénarios cliniques dans lesquels les associations de colistine avec d'autres substances seraient essentielles pour les animaux producteurs d'aliments dans l'UE, par rapport à des produits utilisés en monothérapie;
- le CVMP a estimé que même une utilisation limitée d'associations de colistine avec d'autres substances représentait une utilisation superflue de colistine, et pourrait contribuer au développement de l'antibiorésistance;
- le CVMP a estimé que le développement de la résistance à la colistine était un risque pour la santé humaine, car la colistine est également utilisée comme traitement de dernier recours en médecine humaine dans le contexte de traitement d'infections par des bactéries spécifiques hautement résistantes aux antibiotiques;
- le CVMP a conclu que l'évaluation du rapport bénéfice-risque pour tous les médicaments vétérinaires contenant de la colistine associée à d'autres substances antimicrobiennes à administrer par voie orale était défavorable et que les produits pourraient poser un risque potentiel pour la santé humaine;

le CVMP a recommandé le retrait des autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments vétérinaires contenant de la colistine associée à d'autres substances antimicrobiennes à administrer par voie orale, mentionnés dans l'Annexe I.