

Annexe I

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

État membre UE/EEE	Demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèces animales	Voie d'administration
Autriche	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Ovins Caprins Porcs	IM IV lente (bovins)
Autriche	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Ovins Caprins Porcs	IM IV lente (bovins)
Autriche	Vana GmbH Wolfgang Schmälzl-Gasse 6 1020 Wien Austria	Vanatyl 200 mg/ml - Injektionslösung für Tiere	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Veaux Ovins Caprins Porcs Chiens	IM
Belgique	Cross Vetpharma Group Ltd Broomhill Road, Tallagh Dublin 24 Ireland	Bilovet	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Porcs	IM
Belgique	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Porcs	IM IV lente (bovins)

État membre UE/EEE	Demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèces animales	Voie d'administration
Bulgarie	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	PHARMASIN 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Ovins Caprins Porcs	IM IV lente (bovins)
Croatie	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/mL otopina za injekcije za goveda i svinje	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Porcs	IM IV lente (bovins)
Chypre	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Porcs	IM IV lente (bovins)
Danemark	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	Tylaxene	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Ovins Caprins Porcs	IM IV lente (bovins)
Danemark	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 BE-2600 Antwerpen Belgium	Tylmasin	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Ovins Caprins Porcs	IM IV lente (bovins)
Danemark	Vetoquinol Scandinavia AB Lyngbyvej 20 DK-2100 København Denmark	Tylucyl	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Porcs	IM IV lente (bovins)

État membre UE/EEE	Demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèces animales	Voie d'administration
Estonie	Vétoquinol SA, Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Porcs	IM IV lente (bovins)
Finlande	VETOQUINOL SA/NV Kontichsesteenweg 42 2630 Aartselaar Belgium	Tylucyl	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Porcs	IM IV lente (bovins)
France	LILLY France 24 Boulevard Vital Bouhot 92200 Neuilly Sur Seine France	TYLAN 200	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Ovins Caprins Porcs	IM IV lente (bovins)
France	HUVEPHARMA Uitbreidingstraat 53 2600 Antwerp Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS OVINS CAPRINS ET PORCINS	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Ovins Caprins Porcs	IM IV lente (bovins)
France	Biovet JSC 39, Petar Rakov Str. 4550 Pesthera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, OVINS, CAPRINS ET PORCINS	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Ovins Caprins Porcs	IM IV lente (bovins)

État membre UE/EEE	Demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèces animales	Voie d'administration
France	CROSS VETPHARM GROUP Broomhill Road Dublin 24 Tallaght Ireland	BILOVET 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Ovins Caprins Porcs	IM IV lente (bovins)
France	VETOQUINOL Magny Vernois 70200 Lure France	TYLUCYL 200 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS ET PORCINS	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Porcs	IM IV lente (bovins)
Allemagne	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Ovins Caprins Porcs	IM IV lente (bovins)
Allemagne	Vétoquinol GmbH Parkstr. 10 88212 Ravensburg Germany	Tylucyl 200 mg/ml	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Porcs	IM IV lente (bovins)
Allemagne	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schafe, Ziegen und Schweine	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Ovins Caprins Porcs	IM IV lente (bovins)

État membre UE/EEE	Demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèces animales	Voie d'administration
Allemagne	Bimeda Chemicals Export a Division of Cross Vetpharm Group, Ltd. Broomhill Road, Tallagh Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schweine	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Porcs	IM
Grèce	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Ovins Caprins Porcs	IM IV lente (bovins)
Hongrie	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Ovins Caprins Porcs	IM IV lente (bovins)
Hongrie	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, juhok, kecskék és sertések részére	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Ovins Caprins Porcs	IM IV lente (bovins)
Hongrie	VETOQUINOL SA Magny Vernois 70200 LURE France	Tylucyl 200 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák és sertések részére	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Porcs	IM IV lente (bovins)

État membre UE/EEE	Demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèces animales	Voie d'administration
Irlande	Eli Lilly & Company Limited Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200mg/ml Solution for Injection	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Porcs	IM
Irlande	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs.	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Ovins Caprins Porcs	IM IV lente (bovins)
Irlande	Huvepharma N.V. Uitbreidingsstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Pharmasin 200 mg/ml solution for injection for cattle, sheep, goats and pigs	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Ovins Caprins Porcs	IM IV lente (bovins)
Irlande	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for cattle and pigs.	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Porcs	IM
Italie	Vetoquinol Italia S.r.l. Via Piana 265 47032 Bertinoro (FC) Italy	TYLUCYL 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini e suini	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Porcs	IM IV lente (bovins)

État membre UE/EEE	Demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèces animales	Voie d'administration
Italie	FATRO S.p.A. Via Emilia 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	VETIL	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins, porcs, chiens	IM
Italie	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml. soluzione iniettabile	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Ovins Caprins Porcs	IM IV lente (bovins)
Italie	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via Gramsci, 731/733 50019 Sesto Fiorentino Firenze Italy	TYLAN 200	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Porcs	IM
Italie	HUVEPHARMA NV Uitbreidingstraat 80 2600 Anversa Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, ovini, caprini e suini	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Ovins Caprins Porcs	IM IV lente (bovins)
Lettonie	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Porcs	IM IV lente (bovins)

État membre UE/EEE	Demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèces animales	Voie d'administration
Pays-Bas	CROSS VETPHARM GROUP Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Porcs	IM
Pologne	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgium	Pharmasin	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Ovins Caprins Porcs	IM IV lente (bovins)
Pologne	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Ovins Caprins Porcs	IM IV lente (bovins)
Pologne	Aniserve UG Geyerspergerstrasse 27 80689 Munich Germany	Bilovet 200	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Porcs	IM
Pologne	Vetoquinol Biowet Sp. z o.o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Tylucyl 200 mg/ ml solution for injection	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Porcs	IM IV lente (bovins)

État membre UE/EEE	Demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèces animales	Voie d'administration
Portugal	Vetoquinol S.A. Magny-Vernois B.P. 189 Lure Cedex France	Tylucyl 200 mg/ml, solução injetável para bovinos e suínos	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Porcs	IM IV lente (bovins)
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Ovins Caprins Porcs	IM IV lente (bovins)
Portugal	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 mg/ml solução injetável para bovinos, ovinos, caprinos e suínos	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Ovins Caprins Porcs	IM IV lente (bovins)
Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda R. Cesário Verde, 5 - piso 4 Linda-a-Pastora 2790-326 Queijas Portugal	Tylan 200 mg/ml Solução injetável para bovinos e suínos	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Porcs	IM
Roumanie	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	Tylaxen 200 mg/ml	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Ovins Caprins Porcs	IM IV lente (bovins)

État membre UE/EEE	Demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèces animales	Voie d'administration
Roumanie	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Porcs	IM
Slovaquie	Vétoquinol s.r.o. Zámečnická 411 288 02 Nymburk Czech Republic	TYLUCYL 200 mg/ml injekčný roztok pre hovädzí dobytok a ošípané	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Porcs	IM IV lente (bovins)
Slovaquie	Biovet JSC 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLOVET B- 200 mg/ml injekčný roztok	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Porcs	IM
Slovénie	VETOQUINOL SA Magny-Vernois 70200 Lure France	Tylucyl 200 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo in prašiče	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Porcs	IM IV lente (bovins)
Espagne	CROSS VETPHARM GROUP LIMITED. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	BILOVET 200 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA BOVINO Y PORCINO	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Porcs	IM

État membre UE/EEE	Demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèces animales	Voie d'administration
Espagne	VETOQUINOL ESPECIALIDADES VETERINARIAS, S.A. A. Fuencarral Alcobendas km 15 700 Edificio Europa I Portal 3 2º5 28108 Alcobendas (Madrid) Spain	TYLUCIL 200 mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Porcs	IM IV lente (bovins)
Espagne	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	PHARMASIN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PO	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Ovins Caprins Porcs	IM IV lente (bovins)
Espagne	Biovet JSC, 39 Petar Rakov Str. 4550 Peshtera Bulgaria	TYLAXEN 200 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINO OVINO CAPRINO Y PORC	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Ovins Caprins Porcs	IM IV lente (bovins)
Suède	Vetoquinol Scandinavia AB Box 9 265 21 Åstorp Sweden	Tylucyl	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Porcs	IM IV lente (bovins)
Royaume-Uni	Cross Vetpharm Group Ltd. Broomhill Road, Tallaght Dublin 24 Ireland	Bilovet 200 mg/ml Solution for Injection for Cattle and Pigs	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Porcs	IM

État membre UE/EEE	Demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèces animales	Voie d'administration
Royaume-Uni	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Tylan 200, 200 mg/ml Solution for Injection	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Porcs	IM
Royaume-Uni	Vetoquinol UK Ltd Vetoquinol House Great Slade Buckingham Industrial Park Buckingham MK18 1PA United Kingdom	Tylucyl 200 mg/ml solution for injection for cattle and pigs	Tylosine	Solution injectable	200,000 IU/ml	Bovins Porcs	IM IV lente (bovins)

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Résumé général de l'évaluation scientifique des médicaments vétérinaires contenant de la tylosine à administrer par voie parentérale et destinés au traitement de la mammite bovine causée par *Mycoplasma* spp. (voir annexe I)

1. Introduction

La tylosine est un antibiotique macrolide qui est produit par *Streptomyces fradiae*. Elle est principalement active contre les bactéries à Gram-positif et les mycoplasmes. Elle est inefficace contre *Enterobacteriaceae*. La tylosine et ses sels phosphate et tartrate sont utilisés en médecine vétérinaire pour le traitement des affections causées par des organismes sensibles. Elle peut être administrée par voie orale ou parentérale. Les macrolides entrent dans la catégorie des antimicrobiens d'importance critique tant pour la médecine humaine que pour la médecine vétérinaire. Toutefois, la tylosine n'est pas utilisée en médecine humaine.

La Finlande a observé que certains médicaments vétérinaires contenant de la tylosine à administrer par voie parentérale afin de traiter la mammite bovine causée par *Mycoplasma* spp. (ou *Mycoplasma bovis*) étaient actuellement autorisés ou en cours d'autorisation dans l'Union européenne.

La mammite causée par *M. bovis* diffère à plusieurs égards des infections causées par la majorité des pathogènes plus communs responsables des mammites (p.ex. *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.). Souvent, plus d'un quartier est affecté et une baisse notable de la production laitière est constatée. L'agent pathogène est très contagieux et entraîne de graves pertes économiques.

La Finlande a observé que les publications scientifiques existantes ne contenaient aucune donnée favorable à l'indication «mammite bovine causée par *Mycoplasma bovis*». En revanche, il y est souvent mentionné qu'aucun traitement antimicrobien n'existe pour la mammite bovine causée par un mycoplasme.

La Finlande a considéré qu'un traitement inefficace de la mammite à mycoplasme avec de la tylosine présente un risque grave pour la santé animale et humaine car il retarde le diagnostic correct, permet la propagation de l'agent pathogène à d'autres vaches, empêche l'adoption de mesures de contrôle efficace/prudent et augmente le risque de développement d'une résistance antimicrobienne en raison de l'utilisation inutile d'antimicrobiens.

Par conséquent, le 22 juin 2016, la Finlande a lancé une procédure de saisine sur le fondement de l'article 35 de la directive 2001/82/CE pour les médicaments vétérinaires contenant de la tylosine à administrer par voie parentérale et destinée au traitement de la mammite bovine par *Mycoplasma* spp. Le comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP) a été invité à examiner les données disponibles et les connaissances scientifiques actuelles et à rendre son avis sur l'éventualité d'accorder, de maintenir, de modifier ou de supprimer l'indication «mammite bovine causée par *Mycoplasma* spp.» dans les informations relatives au produit susmentionné.

2. Examen des données disponibles

L'utilisation de la tylosine en tant que médicament vétérinaire a été examinée dans le document de réflexion du CVMP sur l'utilisation des macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS) chez des animaux producteurs d'aliments dans l'Union européenne: développement d'une résistance et impact sur la santé humaine et animale (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹. Le comité a conclu que les

¹ CVMP reflection paper on the use of macrolides, lincosamides and streptogramins (MLS) in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/11/WC500118230.pdf

indications d'utilisation devaient de préférence être limitées aux indications pour lesquelles l'efficacité a été prouvée et que les indications générales qui ne se fondent sur aucune base clinique solide devaient être évitées. Dans le cas de produits anciens pour lesquels les données sont rares, les indications devraient être réexaminées et révisées sur la base des connaissances scientifiques actuelles, le cas échéant.

Dans cette procédure, aucun des demandeurs/titulaires de l'autorisation de mise sur le marché concernés n'a fourni de données favorables à l'utilisation de tylosine administrée par voie parentérale dans le traitement de la mammite bovine causée par *Mycoplasma* spp. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament de référence «Tylan 200 mg/ml», Elanco Animal Health, partage les inquiétudes formulées et a conclu au manque de données pré-cliniques et cliniques fiables à l'appui de l'indication respective. Par conséquent, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a suggéré de supprimer *Mycoplasma* spp. des indications relatives à la mammite bovine pour les produits injectables contenant de la tylosine concernés dans l'Union européenne.

Mycoplasma spp. provoque différentes infections, comme des maladies respiratoires, des otites moyennes, de l'arthrite et des mammites chez les bovins dans le monde entier. Le principal pathogène parmi le genre est *Mycoplasma bovis*, qui a été isolé pour la première fois chez des bovins souffrant de mammite aux États-Unis dans les années 1960. Depuis, le pathogène s'est propagé aux bovins du monde entier et est connu pour engendrer des pertes économiques importantes dans les troupeaux affectés.

La mammite causée par *M. bovis* diffère à plusieurs égards des infections causées par la majorité des pathogènes plus courants responsables des mammites (p.ex. *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.). *M. bovis* est un agent pathogène mammaire très contagieux, qui cause traditionnellement une mammite affectant plusieurs quartiers en raison de sa capacité de dissémination hématologique. Les signes cliniques varient, mais les pertes de lait sont souvent importantes. Les vaches infectées peuvent paraître normales et présenter peu de signes cliniques extérieurs, même dans des cas graves. Le lait infecté peut sembler normal, mais peut aussi être purulent et/ou contenir des sécrétions anormales et décolorées. Outre la propagation à d'autres quartiers, la dissémination hématologique du mycoplasme à d'autres parties du corps, p.ex. articulations, voies respiratoires et oreilles, est possible. En outre, le mycoplasme se propage facilement via le lait infecté ou l'équipement de traite; par conséquent, une mammite non détectée ou mal traitée chez une vache peut éventuellement conduire à des infections multiples chez des animaux d'âges différents.

Les mycoplasmes ne peuvent être cultivés sur des milieux conventionnels. Le diagnostic est alors impossible. Des milieux et une atmosphère spécifiques sont requis et la période d'incubation est longue (7 à 10 jours). Pour les mêmes raisons, les tests de sensibilité de *Mycoplasma* spp. sont difficiles. Une méthodologie approuvée à l'échelle internationale concernant les tests de sensibilité n'était pas disponible à l'époque où la tylosine a été utilisée pour la première fois pour un usage vétérinaire et aucune méthodologie de ce type n'existe à ce jour.

Certaines technologies actuelles telles que la réaction en chaîne par polymérase (PCR) ont permis une identification beaucoup plus rapide de *M. bovis*. La durée des tests a été réduite à quelques heures, par rapport à presque deux semaines pour la culture conventionnelle. La détection de l'infection dans le troupeau peut être effectuée au moyen de l'analyse du lait en réservoir et de l'échantillonnage groupé et/ou individuel des animaux porteurs, et les nouvelles infections font l'objet d'un suivi.

Malgré les technologies de diagnostic améliorées, le diagnostic de la mammite à mycoplasme (et l'évaluation de l'efficacité du traitement antimicrobien) reste confronté à la principale difficulté que le pathogène peut être excrété de manière intermittente dans le lait de vaches infectées.

En 1977, Jasper ² a indiqué que la guérison naturelle de la maladie était peu probable et a reconnu le danger des vaches excréant le virus par intermittence. Ces constatations ont été vérifiées depuis. Dans l'étude de Biddle *et al.*, 2003³, des échantillons de lait ont été collectés quotidiennement pendant 28 jours auprès de 10 vaches laitières infectées par *Mycoplasma* spp. et placés directement en milieu agar afin d'évaluer les profils d'excrétion. Vingt-neuf pour cent des échantillons composites (81/280) et 43 % des échantillons de lait du quartier (433/1008) produisaient des résultats de culture négatifs pour le mycoplasme. Les auteurs ont conclu que le risque de diagnostic erroné augmentait si plusieurs échantillons de lait n'étaient pas testés. Auparavant, un résultat de culture négatif après traitement aurait pu être interprété à tort comme une guérison bactériologique alors qu'aujourd'hui, il est bien connu qu'il caractérise simplement l'infection.

Jasper a également été l'un des premiers chercheurs à remettre en question l'efficacité des antimicrobiens dans le traitement de la mammite à mycoplasme. Il a déclaré avoir testé différents antimicrobiens, dont la tylosine. Ces expériences de traitement sont peu détaillées, mais dans l'ensemble, il décrit les résultats comme étant peu enrichissants. La proportion de vaches ayant été déclarées porteuses de *M. bovis* après 5 jours de traitement à la tylosine (3g/vache/jour i.m.) s'élevait à pas moins de 53 % (8/15) (Jasper (1977)). La dose de 3g/vache/jour est comprise dans la gamme de dosage largement autorisée en Europe, soit 4-10 mg/kg/jour i.m.

Une analyse documentaire approfondie visant à trouver de nouvelles données sur l'efficacité de la tylosine dans le traitement de la mammite à mycoplasme a révélé l'absence d'études originales. En revanche, plusieurs articles détaillés traitant de la mammite à mycoplasme ont été publiés (Pfützner et Sachse (1996)⁴, Nicholas et Ayling (2003)⁵, Gonzalez et Wilson (2003)⁶, Maunsell *et al.* (2011)⁷, Fox (2012)⁸, Nicholas *et al.* (2016)⁹). L'avis partagé dans ces études est que la mammite à mycoplasme est incurable ou insensible au traitement antimicrobien et qu'une détection rapide des animaux infectés est essentielle pour empêcher la propagation de l'agent pathogène au sein du troupeau.

3. Évaluation du rapport bénéfice/risque

Introduction

La procédure de saisine avait pour objectif d'examiner les données disponibles et les connaissances scientifiques actuelles concernant l'efficacité de formulations de tylosine administrées par voie parentérale et autorisées pour le traitement de la mammite bovine causée par *Mycoplasma* spp.

Évaluation des bénéfices

Les demandeurs/titulaires de l'autorisation de mise sur le marché n'ont fourni aucune donnée pré-clinique ou clinique à l'appui de l'indication et aucun avantage de l'utilisation de la tylosine dans le traitement de la mammite causée par *Mycoplasma* spp. n'a été démontré. Ces médicaments vétérinaires sont également indiqués pour le traitement de plusieurs autres maladies, comme des

² Jasper 1977. Mycoplasma and mycoplasma mastitis; JAVMA 1977 Vol. 170 No.10: 1167-1171

³ Biddle MK, Fox LK, Hancock D 2003. Patterns of mycoplasma shedding in the milk of dairy cows with intramammary mycoplasma infection. J Am Vet Med Association 2003, 223 (8) 1163-1166

⁴ Pfützner H. and Sachse K. 1996. *Mycoplasma bovis* as an agent of mastitis, pneumonia, arthritis and genital disorders in cattle. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz. 1996, 15(4), 1477-1494

⁵ Nicholas RAJ and Ayling R 2003. *Mycoplasma bovis*: disease, diagnosis and control; Res. Vet. Sci. 2003; 74: 105-112

⁶ Gonzalez RN and Wilson DJ 2003. Mycoplasma mastitis in dairy herds; Vet Clin North Am Food Anim Pract 2003; 19(1):199-221

⁷ Maunsell FP, Woolums AR, Francoz D, Rosenbuch RF, Step DL, Wilson DJ, Janzen ED 2011. ACVIM Consensus Statement: *Mycoplasma bovis* infections in cattle; J Vet Intern Med; 2011; 25: 772-783

⁸ Fox LK 2012. Mycoplasma mastitis: causes, transmission and control. Vet Clin North Am Food Anim Pract 2012; 28: 225-37

⁹ Nicholas RAJ, Fox LK, Lysnyansky I 2016. Mycoplasma mastitis in cattle: To cull or not to cull. A review. Vet Journal 2016 (2016) 142-147

infections respiratoires et gastrointestinales, mais ces indications ne sont pas visées par la présente procédure de saisine.

Évaluation des risques

La tylosine fait partie des macrolides, qui entrent dans la catégorie des antimicrobiens d'importance critique tant pour la médecine vétérinaire que pour la médecine humaine. Il est généralement admis que toute utilisation d'antimicrobiens augmente le risque de résistance aux antimicrobiens et, dès lors, afin de réduire au minimum le risque de transmission de cette résistance au public et aux animaux, toute utilisation inutile des antimicrobiens doit être soigneusement évitée.

M. bovis est un pathogène mammaire très contagieux qui se propage rapidement. Ce pathogène est un problème majeur pour la production laitière et pour le bien-être animal dans les troupeaux affectés et engendre d'importantes pertes économiques. Outre la mammite, *Mycoplasma* spp. cause des infections respiratoires, de l'arthrite et des otites (moyennes) chez les bovins jeunes et âgés. Un traitement inefficace de la mammite causée par *Mycoplasma* spp. avec de la tylosine retarde le diagnostic correct, empêche l'adoption de mesures de contrôle efficaces et permet la propagation de l'agent pathogène à d'autres animaux du troupeau, mettant ainsi en péril la santé et le bien-être des animaux tout en augmentant la nécessité d'un traitement antimicrobien et le développement d'une résistance antimicrobienne.

Le suivi du manque d'efficacité fait partie du système de pharmacovigilance vétérinaire. Toutefois, il est difficile, voire impossible d'évaluer à quel point la tylosine manque véritablement d'efficacité dans le traitement de la «mammite bovine causée par *Mycoplasma* spp.» en se fondant seulement sur les données de pharmacovigilance, car il est fort probable que ces effets indésirables des antimicrobiens soient très rarement mis en avant.

Mesures de gestion ou d'atténuation des risques

Le comité a considéré que toutes les références aux indications «mammite bovine causée par *Mycoplasma* spp.» ou «mammite bovine causée par *Mycoplasma bovis*» devaient être supprimées des informations relatives aux médicaments vétérinaires contenant de la tylosine à administrer par voie parentérale.

Les indications susmentionnées étant incluses dans les informations sur le produit de ces médicaments vétérinaires depuis de nombreuses années, le comité a considéré que des informations sur le retrait de l'indication devaient être fournies. Ainsi, la phrase d'avertissement suivante devrait être ajoutée aux informations sur le produit: «*Les données relatives à l'efficacité ne sont pas favorables à l'utilisation de la tylosine pour le traitement de la mammite bovine causée par Mycoplasma spp.*».

Évaluation et conclusions sur le rapport bénéfice-risque

Sur la base des informations disponibles, le comité a considéré que le traitement de la mammite bovine causée par *Mycoplasma* spp. avec des médicaments vétérinaires contenant de la tylosine à administrer par voie parentérale était inefficace. En outre, le comité a conclu que le traitement antimicrobien inefficace à la tylosine retarde le diagnostic correct, empêche l'adoption de mesures de contrôle efficace et permet la propagation du pathogène, mettant ainsi en péril la santé et le bien-être des animaux et entraînant d'importantes pertes économiques et un risque d'augmentation de l'utilisation d'antimicrobiens et de la résistance antimicrobienne.

Pour autant que les indications «mammite bovine causée par Mycoplasma spp.» ou «mammite bovine causée par Mycoplasma bovis» soient supprimées de l'indication des produits contenant de la tylosine à administrer par voie parentérale, le comité a considéré que le rapport bénéfice/risque de ces produits pouvait toujours être considéré comme positif.

Motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Considérant ce qui suit:

- en l'absence de données pré-cliniques ou cliniques et à la lumière des connaissances scientifiques actuelles, le CVMP a considéré que le traitement de la mammite bovine causée par *Mycoplasma* spp. avec des médicaments vétérinaires contenant de la tylosine à administrer par voie parentérale est inefficace;
- le CVMP a considéré que le traitement antimicrobien inefficace de la mammite bovine causée par *Mycoplasma* spp. avec de la tylosine retarde le diagnostic correct, empêche l'adoption de mesures de contrôle efficace et permet la propagation du pathogène, mettant ainsi en péril la santé et le bien-être des animaux, entraînant d'importantes pertes économiques et augmentant le risque de résistance antimicrobienne en raison d'un besoin accru de traitement antimicrobien. Par conséquent, le CVMP a conclu que les indications «mammite bovine causée par *Mycoplasma* spp.» ou «mammite bovine causée par *Mycoplasma bovi*» ne peuvent être conservées;

le CVMP a recommandé des modifications des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments vétérinaires contenant de la tylosine à administrer par voie parentérale et destinés au traitement de la mammite bovine causée par *Mycoplasma* spp. (voir annexe I), afin de modifier les résumés des caractéristiques du produit, l'étiquetage et les notices, conformément aux modifications des informations sur le produit recommandées telles que décrites dans l'annexe III. En outre, cette indication ne peut être accordée pour les demandes d'autorisations de mise sur le marché en attente (voir annexe I).

Annexe III

Modifications des rubriques concernées du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Résumé des caractéristiques du produit

4.2 Indications d'utilisation

Supprimer, le cas échéant, l'indication «mammite bovine causée par *Mycoplasma* spp.». Dans les cas où l'indication pour un produit particulier précise que le pathogène de la mammite est *Mycoplasma bovis*, l'indication doit également être supprimée.

[Ajouter pour tous les produits:](#)

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'utilisation chez l'animal

Les données relatives à l'efficacité ne sont pas favorables à l'utilisation de la tylosine pour le traitement de la mammite bovine causée par *Mycoplasma* spp.

4.9 Quantités à administrer et voie d'administration

Supprimer, le cas échéant, toute recommandation spécifique de dosage relative à la «mammite bovine causée par *Mycoplasma* spp.». Dans les cas où l'indication pour un produit particulier précise que le pathogène de la mammite est *Mycoplasma bovis*, l'instruction de dosage doit également être supprimée.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Supprimer, le cas échéant, toute référence à la «mammite bovine causée par *Mycoplasma* spp. ou *Mycoplasma bovis*».

Étiquetage:

Supprimer, le cas échéant, toute référence à la «mammite bovine causée par *Mycoplasma* spp. ou *Mycoplasma bovis*».

Notice:

4. INDICATION(S)

Supprimer, le cas échéant, l'indication «mammite bovine causée par *Mycoplasma* spp.». Dans les cas où l'indication pour un produit particulier précise que le pathogène de la mammite est *Mycoplasma bovis*, l'indication doit également être supprimée.

8. POSOLOGIE POUR CHAQUE ESPÈCE, VOIE(S) ET MODE D'ADMINISTRATION

Supprimer, le cas échéant, toute recommandation spécifique de dosage relative à la «mammite bovine causée par *Mycoplasma* spp.». Dans les cas où l'indication pour un produit particulier précise que le pathogène de la mammite est *Mycoplasma bovis*, l'instruction de dosage doit également être supprimée.

[Ajouter pour tous les produits:](#)

12. MISE(S) EN GARDE PARTICULIÈRE(S)

Précautions particulières d'utilisation chez l'animal:

Les données relatives à l'efficacité ne sont pas favorables à l'utilisation de la tylosine pour le traitement de la mammite bovine causée par *Mycoplasma* spp.