

Annexe I

Liste reprenant les noms, les formes pharmaceutiques, les dosages des médicaments vétérinaires, les espèces animales, la voie d'administration, les demandeurs et les 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	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Autriche	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Ferkel	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Belgique	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix voor gemedicineerd voeder	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Bulgarie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Bulgarie	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Chypre	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	OXIDO DE ZINC CALIER 1000 mg/g, πρόμικμα για φαρμακούχο ζωοτροφή για χοίρους	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Chypre	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000MG/G πρόμικμα για φαρμακούχο ζωοτροφή για χοίρους	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Chypre	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000MG/G πρόμικμα για φαρμακούχο ζωοτροφή για χοίρους	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale

République tchèque	Trouw Nutrition Biofaktory s.r.o. Na Chvalce 2049 193 00 Praha 9 Horní Počernice Czech Republic	BIOZINK 600 mg/g premix pro medikaci krmiva pro selata	Oxyde de zinc	600 mg/g	Prémélange	Porcs (porcelets)	Voie orale
République tchèque	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g perorální prášek	Oxyde de zinc	622 mg/g	Poudre orale	Porcs (porcelets)	Voie orale
République tchèque	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	MEDITEK Zn 500 mg/g premix pro medikaci krmiva	Oxyde de zinc	622 mg/g	Prémélange	Porcs (porcelets)	Voie orale
République tchèque	MIKROP ČEBÍN a.s. Čebín 416 664 23 Čebín Czech Republic	MIKROP – VLP ZINEK premix	Oxyde de zinc	492 mg/g	Prémélange	Porcs (porcelets)	Voie orale
République tchèque	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Danemark	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Danemark	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Poudre orale	Porcs (porcelets)	Voie orale
Danemark	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZink	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Danemark	Vilofarm A/S Sjellebrovej 10 DK-8544 Mørke Denmark	Vilocare	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale

Danemark	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Danemark	Vilofarm A/S Søagervej 9, Sdr. Onsild DK-9500 Hobro Denmark	Zicare	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Poudre orale	Porcs (porcelets)	Voie orale
Danemark	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Danemark	ScanVet Animal Health A/S Kongevejen 66 DK-3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Poudre orale	Porcs (porcelets)	Voie orale
Danemark	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Zinkoxid Vepidan	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Estonie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Finlande	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet. 1000 mg/g esisekoite lääkerhua varten	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
France	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL PREMELANGE MEDICAMENTEUX POUR PORCELETS	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Allemagne	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Allemagne	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	Enteroxid N AMV aniMedica	Oxyde de zinc sulfate de colistine	480 mg/g 25 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale

Allemagne	aniMedica GmbH Im Südfeld 9 D-48308 Senden-Bösensell Germany	aniMedica Enteroxid N	Oxyde de zinc sulfate de colistine	480 mg/g 25 mg/g	Poudre pour administration par voie orale	Porcs (porcelets)	Voie orale
Hongrie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g gyógypremix malacok számára A.U.V.	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Hongrie	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 mg/g gyógypremix sertések számára A.U.V.	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Hongrie	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOSINT G 1000 mg/g gyógypremix sertések részére A.U.V.	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Hongrie	Dunavet-B Zrt. Dolgos u. 2 1126 Budapest Hungary	Zintestin Forte 1000 mg/g gyógypremix sertések részére A.U.V.	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Islande	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Irlande	DSM Nutritional Products (UK) Limited Delves Road Heanor Gate Industrial Estate Heanor Derbyshire, DE75 7SG United Kingdom	Pigzin Premix, 100% w/w Premix for medicated feeding stuff.	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Irlande	Provimi Limited Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec – Zinc Oxide 100% Premix for medicated Feeding Stuff.	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale

Irlande	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Italie	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	OXIDO DE ZINC	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Italie	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Italie	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	ZINCOFARM G	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Italie	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Italie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/g	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Lettonie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Lituanie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1 000 mg/g, vaistinis premiksas paršeliams	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Pays-Bas	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	GUTAL 1000 mg/ g premix for piglets	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale

Norvège	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	VetZin	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Pologne	Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Suibicol Premiks (30 g + 18,45 g)/100 g premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń	Oxyde de zinc Sulfaguani dine	30 g/100 g 18,45 g/100 g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Pologne	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	Tlenek cynku Calier 1000 mg/1g, premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Pologne	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	Zincopremix 1000 mg/g premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Pologne	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000g/ kg premix for medicated feeding staff	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Pologne	Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. ul. Kosynierów Gdyńskich 13-14 66-400 Gorzów Wielkopolski Poland	Suibicol proszek	Oxyde de zinc Sulfaguani dine	30 g/100 g 18,45 g/100 g	Poudre orale	Porcs (porcelets)	Voie orale
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Portugal	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	APSAMIX ZINC 1000 mg/g medicated premix for pigs	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale

Portugal	CALIER PORTUGAL, S.A. Centro Empresarial Sintra- Estoril II, Ed. C, R. Pé de Mouro Estrada de Albarraque 2710 - 335 Sintra Portugal	OXIDO DE ZINCO CALIER 1000 mg/g Pré- mistura medicamentosa para suínos (leitões)	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Portugal	Vetlima S.A. Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	Vetazinc 1000 mg/g Pré-mistura medicamentosa para suínos (leitões)	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Roumanie	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	Zincopremix 1000 mg/g premix pentru furaje medicamentate la porcine	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Roumanie	Sintofarm S.p.A. Via Togliatti 5 42016 Guastalla (RE) Italy	Zincosint G 1000 mg/g premix pentru furaje medicamentate la porcine	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Roumanie	S.C. CRIDA PHARM S.R.L. 2 Intrarea Vagonetului, Bl. 101, Ap. 47 sector 6, Bucharest Romania	Colistop premix 1000 mg/g premix medicamentat pentru purcei dupa intarcare	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Slovaquie	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	Zincopremix 1000 mg/g premix na medikovanie kŕmnej zmesi pre ošípané	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Slovaquie	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g perorálny prášok	Oxyde de zinc	622 mg/g (500 mg zinc/g)	Poudre pour administration par voie orale	Porcs (porcelets)	Voie orale
Slovaquie	Tekro, spol. s r.o. Višňová 2/484 140 00 Praha 4 Czech Republic	Tekrozink 500 mg/g premix na medikáciu krmiva	Oxyde de zinc	622mg/g (500 mg zinc/g)	Prémélange médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale

Slovaquie	Trouw Nutrition Biofaktory s.r.o. Na Chvalce 2049 193 00 Praha 9 Horní Počernice Czech Republic	Biozink 600 mg/g premix na medikáciu krmiva	Oxyde de zinc	600 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Slovénie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g predmešanica za pripravo zdravilne krmne mešanice za pujske	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Espagne	Industrial Veterinaria, S.A. Esmeralda, 19 E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona) Spain	ZETAPREX	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Espagne	Andrés Pintaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOPREMIX 1000 MG/G	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Espagne	Laboratorios Support Pharma, S.L. General Alvarez de Castro, 39 28010 Madrid Spain	ZINCOSINT G 100 MG/G PREMIX	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Espagne	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1.000 mg/g premezcla medicamentosa para lechones	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Espagne	Laboratorios Calier, S.A. C/ Barcelonès, 26 Pla del Ramassà Les Franqueses del Vallès 08520 Barcelona Spain	ÓXIDO DE ZINC CALIER 1000 mg/g PREMEZCLA MEDICAMENTOSA PARA CERDOS	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale

Espagne	Vetpharma Animal Health, S.L. C/ Les Corts, 23. 08028 Barcelona Spain	ZINTESTIN 1000 mg/g Premezcla medicamentosa para porcino	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Espagne	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	APSAMIX ZINC 1000 mg/g premezcla medicamentosa para porcino	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Espagne	Andrés Pinaluba, S.A. Pol. Ind. Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206 Reus (Tarragona) Spain	ZINCOTRAX	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Suède	Vepidan ApS Østerbrogade 23 DK-9670 Løgstør Denmark	Vetzin vet	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Suède	Biovet ApS Kongevejen 66 3480 Fredensborg Denmark	Zingovet	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Royaume-Uni	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Gutal 1000 mg/g premix for medicated feeding stuff for piglets	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
Royaume-Uni	DSM Nutritional Products (UK) Limited Delves Road Heanor Gate Industrial Estate Heanor Derbyshire, DE75 7SG United Kingdom	Pigzin Premix, 100% w/w Premix for Medicated Feeding Stuff	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale

Royaume-Uni	SCA NuTec (Provimi Ltd) Eastern Avenue Lichfield Staffordshire WS13 7SE United Kingdom	ZincoTec Zinc Oxide 100% Premix for Medicated Feeding Stuff	Oxyde de zinc	1000 mg/g	Prémélange pour aliments médicamenteux	Porcs (porcelets)	Voie orale
-------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------	------------------	-----------	----------------------------------------------	----------------------	------------

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs du refus d'autorisation de mise sur le marché et du retrait des autorisations de mise sur le marché existantes

Synthèse de l'évaluation scientifique des médicaments vétérinaires contenant de l'oxyde de zinc à administrer par voie orale aux espèces productrices de denrées alimentaires (voir Annexe I)

1. Introduction

Lors du sevrage, les porcelets perdent les bénéfices de l'immunité passive obtenue à travers le lait de la truie et font face à des modifications gastro-intestinales qui accompagnent le changement d'alimentation, ce qui les soumet à un certain niveau de stress et les rend vulnérables à des infections secondaires. Le niveau de stress subi durant la période du sevrage des porcelets varie en fonction de l'âge de sevrage (plus de stress chez les porcelets plus jeunes) et des conditions d'élevage et peut avoir une incidence sur la sévérité de la diarrhée post-sevrage.

Les médicaments vétérinaires contenant de l'oxyde de zinc sont utilisés dans le traitement et/ou la prévention et le contrôle des diarrhées post-sevrage chez les porcelets. Des indications et des dosages différents sont actuellement recommandés, mais l'oxyde de zinc est principalement utilisé dans le fourrage à un dosage de 100 mg par kg de poids corporel par jour pendant 14 jours consécutifs, soit 2500 ppm de zinc dans le fourrage.

En 2015, à la suite d'une procédure de saisine (EMEA/V/A/108) formée en vertu de l'article 33, paragraphe 4, de la directive 2001/82/CE, à l'égard de Gutral 1000 g/kg prémélange pour aliments médicamenteux pour porcelets (ci-après dénommé «Gutral»)¹, un risque environnemental a été identifié en lien avec l'accumulation de zinc, dans les compartiments terrestre et aquatique (y compris les sédiments), les sols acides, sableux et bien drainés étant les plus vulnérables. Dans le cadre de la procédure susmentionnée, le comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP) a estimé qu'il existait certaines incertitudes quant aux risques calculés pour certains milieux environnementaux, puisque la concentration environnementale prévisible (PEC) liée à l'usage de zinc en tant que médicament vétérinaire ne pouvait être validée et que la concentration prévisible sans effet (PNEC) ne rendait pas toujours compte de la biodisponibilité du zinc (en particulier pour le milieu sédimentaire). Bien qu'il existe des incertitudes concernant les calculs des PEC et PNEC dans les milieux environnementaux, l'évaluation globale de risque a été estimée prudente et, en conséquence, diverses mesures d'atténuation du risque ont été proposées, dans le but de réduire l'accumulation de zinc dans l'environnement.

Le 1^{er} février 2016, les Pays-Bas et la France ont saisi l'Agence européenne des médicaments conformément à l'article 35 de la directive 2001/82/CE pour les médicaments vétérinaires contenant de l'oxyde de zinc destinés à être administrés par voie orale à des espèces productrices de denrées alimentaires. La saisine s'expliquait par des inquiétudes relatives au risque pour l'environnement et à l'augmentation potentielle de la prévalence de bactéries résistantes aux antibiotiques suite à l'utilisation de produits contenant de l'oxyde de zinc. Le CVMP a été chargé d'examiner toutes les données disponibles et d'évaluer le rapport bénéfice/risque général des médicaments concernés afin de déterminer les bénéfices associés à l'utilisation de l'oxyde de zinc chez les espèces productrices de denrées alimentaires ainsi que les risques pour l'environnement et les risques de (co-)sélection de gènes de résistance.

¹ CVMP opinion on Article 33(4) referral for Gutral 1000 g/kg premix for medicated feeding stuff for piglets (Procedure no. EMEA/V/A/108) - [link](#)

2. Examen des données disponibles

Évaluation des bénéfices potentiels associés à l'utilisation de l'oxyde de zinc chez des animaux producteurs de denrées alimentaires

L'oxyde de zinc en tant que substance active unique

Plusieurs titulaires d'autorisations de mise sur le marché ont fourni des études exclusives relatives à des médicaments vétérinaires contenant l'oxyde de zinc en tant que substance active unique. Les rares informations présentées se limitaient aux synthèses de résultats d'études et les méthodes d'investigation étaient présentées de manière insuffisante (pas de protocoles d'étude, pas de données brutes, pas d'analyse statistique).

Une synthèse de résultats a été fournie concernant une étude réalisée par Johansen *et al.* au Danemark en 2007² sur les effets de l'oxyde de zinc sur la diarrhée post-sevrage chez les porcelets. Il s'agissait d'une étude comparative sur un seul élevage, non conforme aux bonnes pratiques cliniques (BPC), menée sur 3200 porcelets. En l'absence de données diagnostiques pertinentes, les agents pathogènes impliqués n'avaient pas pu être identifiés. L'étude a montré qu'une alimentation enrichie de 2,5% d'acide associé à 2500 ppm de zinc lors des 14 premiers jours après le sevrage diminuait de manière significative la prévalence de diarrhée et la mortalité des porcelets.

Les données publiées par Hu *et al.* (Hu *et al.*, 2013a³; Hu *et al.*, 2013b⁴) ont montré, dans deux études non BPC, un effet significatif en termes statistiques sur la consistance des selles (notée de 1 à 5) lors de la supplémentation de 2250 ppm de zinc dans le fourrage de porcelets sevrés (âgés de 21 jours) pendant 14 jours, par rapport au groupe de contrôle.

Dans l'étude de Trckova *et al.* (2015)⁵, l'observation clinique de porcelets sevrés auxquels ont été inoculés des *E. coli* entérotoxiques a montré un niveau de diarrhée et une incidence de diarrhée plus faibles chez les animaux recevant un traitement (nourri avec un fourrage contenant 2500 ppm d'oxyde de zinc) que chez les sujets de contrôle (porcs non traités). Le supplément d'oxyde de zinc a été administré pendant trois semaines à partir du sevrage et l'inoculation a été effectuée quatre jours après le sevrage.

En ce qui concerne la durée de l'administration de zinc en fortes doses dans l'aliment des porcelets sevrés (entre 2500 et 3000 ppm de zinc), Hollis (2000)⁶ recommande de ne pas prolonger cette administration plus de deux semaines après le sevrage et d'utiliser un zinc sous forme d'oxyde de zinc. Des rendements plus élevés ont été décrits, par rapport aux animaux témoins, chez les animaux ayant reçu 3000 ppm de zinc durant les 21 premiers jours après le sevrage, mais les animaux recevant du zinc ont présenté des signes de toxicité au cours des trois semaines suivantes. Aussi, selon Mateos *et al.*, 1998⁷, la supplémentation en zinc ne doit pas être prolongée au-delà de la période de sevrage.

Dans une étude portant sur l'administration d'oxyde de zinc chez des porcelets sevrés (Poulsen, 1995)⁸, l'administration de fortes doses de zinc sous forme d'oxyde de zinc durant 1, 2 ou 3 semaines

² Johansen M., Jørgensen L and Schultz M.S., 2007. Effect of zinc and organic acids on diarrhoea in the weaner period. Report no. 778 - [link](#)

³ Hu CH, Song J, Li Y, Luan ZS, Zhu K. 2013a. Diosmectite - zinc oxide composite improves intestinal barrier function, modulates expression of pro-inflammatory cytokines and tight junction protein in early weaned pigs. *British Journal of Nutrition* 110, p. 681 – 688

⁴ Hu CH, Xiao K, Song J, Luan ZS. 2013b. Effects of zinc oxide supported on zeolite on growth performance, intestinal microflora and permeability and cytokines expression of weaned pigs. *Animal Feed Science and Technology* 181, p. 65 – 71.

⁵ Trckova M, Lorencova A, Hazova K, Sramkova Zajacova Z. 2015. Prophylaxis of post-weaning diarrhoea in piglets by zinc oxide and sodium humate. *Veterinarni Medicina* 60, p. 351 – 360

⁶ Hollis G. Use of Growth Promotants in Swine Feeding Programs. National Pork Industry Handbook Fact Sheet N° 31 'Feed Additives for Swine'. 2000

⁷ Mateos GG, Garcia Jimenez M, Garcia Lorenzo M. 1998. Composición Micromineral y Vitamínica de Correctores comerciales: Premezclas para porcino. XIV Curso de Especialización. Avances en Nutrición y Alimentación Animal. FEDNA. 1998 - [link](#)

⁸ Poulsen HD. 1995. Zinc oxide for weanling piglets. *Acta Agric. Scand. Sect. A, Animal Sci.* 45: 159-167. 1995.

après le sevrage a joué sur l'incidence de la diarrhée post-sevrage, entre autres paramètres. L'étude a été menée sur 260 porcelets issus de 36 portées différentes, sevrés à l'âge de 28 jours et affectés en fonction de leur poids corporel de départ et de leur portée à l'un des six groupes de traitement: 0 ppm de zinc; 100 ppm de zinc; 200 ppm de zinc; 1000 ppm de zinc; 2500 ppm de zinc et 4000 ppm de zinc. Une diarrhée a été observée uniquement durant les deux premières semaines après le sevrage. Le pourcentage de porcelets souffrant de diarrhées a été influencé de manière significative par l'administration de zinc dans l'alimentation. Les résultats ont montré que, parmi les porcelets recevant 2500 ppm ou 4000 ppm de zinc, un nombre significativement inférieur de porcelets nécessitait un traitement antidiarrhéique. En revanche, aucune différence n'a été observée à cet égard entre les groupes recevant 2500 ppm et 4000 ppm. Là où de fortes doses de zinc ont été administrées pendant une semaine seulement, aucune différence n'a été observée entre les traitements, tandis que l'administration de fortes doses de zinc durant deux ou trois semaines a significativement réduit le nombre de jours de diarrhée par porcelet.

Une étude visant à évaluer les effets de l'adjonction de fortes doses de zinc dans l'alimentation de porcs sevrés (Lima *et al.*, 1994)⁹ a porté sur 162 porcelets issus d'un élevage présentant un antécédent de diarrhée due à *E. coli*. Les traitements étaient un régime de base de 100 ppm de zinc sous la forme d'oxyde de zinc ou le même régime complété par 2400 ppm de zinc (sous forme d'oxyde de zinc). La période d'administration était de 14 ou 21 jours immédiatement après le sevrage. Une réduction significative de la diarrhée ($p < 0,02$) a été observée chez les animaux recevant un régime élevé en zinc, mais aucune différence significative n'a été notée entre les deux durées de traitement. La conclusion de cette étude était que l'adjonction de 2400 ppm de zinc (sous forme d'oxyde de zinc) durant 14 jours après le sevrage réduit l'incidence de la diarrhée.

En ce qui concerne les conditions particulières dans lesquelles les médicaments doivent être recommandés, on notera qu'il n'a pas été possible d'identifier un agent pathogène comme cible spécifique de l'oxyde de zinc et que la littérature publiée vient uniquement à l'appui de l'utilisation de l'oxyde de zinc dans des conditions de diarrhée physiologique de la période post-sevrage chez les porcelets.

Aucune donnée d'études exclusives ou publiées ne permet de confirmer l'efficacité de l'oxyde de zinc dans le traitement des diarrhées post-sevrage chez les porcelets.

Compte tenu de l'ensemble des données disponibles, et malgré l'absence d'études qui répondent aux BPC, le CVMP a estimé que l'effet de la supplémentation en oxyde de zinc sur la réduction de la diarrhée post-sevrage avait été suffisamment démontré. Cet effet se limite à la prévention de diarrhées non spécifiées survenant chez les porcelets durant la période post-sevrage. Les données disponibles montrent un effet bénéfique de l'oxyde de zinc à une dose de 100 mg/kg de poids corporel par jour (équivalent à 2500 ppm de zinc dans l'aliment), donné dans le fourrage pendant 12 à 14 jours. Il a été jugé que les traitements de durée inférieure ou supérieure n'étaient pas validés par des données suffisantes.

En ce qui concerne la réduction de l'administration d'antibiotiques du fait de l'administration d'oxyde de zinc, les données cliniques ont été jugées insuffisantes pour permettre de tirer une quelconque conclusion sur cet effet potentiel. Aucune information n'était disponible pour permettre d'établir la durée de l'effet après la fin de l'administration d'oxyde de zinc.

⁹ Lima GJM, Mores N, Fialho FB. 1994. Efeito do período de suplementação de zinco na dieta sobre o desempenho de suínos desmamados. Vol. 23, no. 6, pp. 949-958, 1994.

Association de la colistine et de l'oxyde de zinc

La colistine seule est suffisamment efficace pour la métaphylaxie et le traitement des infections gastro-intestinales provoquées par des bactéries *E. coli* non invasives (voir procédure EMEA/V/A/106)¹⁰.

Sachant que la durée d'administration recommandée de la colistine chez les porcelets est de sept jours, l'administration concomitante d'oxyde de zinc contenu dans le médicament d'association dure également sept jours. Cette durée de traitement diffère de celle de tous les autres médicaments contenant de l'oxyde de zinc (à savoir 14 jours consécutifs).

La justification avancée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concernant cette association est axée sur l'addition des deux effets: action bactéricide de la colistine et effet protecteur non spécifié de l'oxyde de zinc durant la période post-sevrage.

La directive du CVMP relative aux médicaments d'association à doses fixes (EMEA/CVMP/83804/2005)¹¹ indique que: «Tout médicament d'association à doses fixes ne peut se justifier que si cette association présente un avantage par rapport à l'utilisation de ses substances actives sous la forme de médicaments à substance unique. Les médicaments d'association à doses fixes ne sauraient se justifier par la compensation de défauts de diagnostic. Chaque substance active d'une association à doses fixes doit être indiquée pour une administration au moment du traitement et administrée à la dose appropriée.»

Aucune synergie n'a été démontrée et l'antagonisme potentiel n'a pas été évalué. De plus, les données fournies concernent uniquement l'administration séparée de colistine et d'oxyde de zinc et non pas l'utilisation clinique de l'association. Aucune étude n'a été menée sur l'association de l'indication proposée et le bénéfice clinique de l'association n'a donc pas été démontré.

L'indication proposée pour le médicament d'association est de type curatif, mais aucune donnée clinique disponible ne permettait d'étayer l'utilisation de l'oxyde de zinc dans le traitement de la diarrhée (c'est-à-dire en présence de la maladie au début de l'administration d'oxyde de zinc – infection déjà confirmée dans le cheptel). Toutes les données disponibles concernant l'oxyde de zinc se réfèrent uniquement à une allégation en matière de prévention.

En conclusion, l'association de la colistine et de l'oxyde de zinc administrée pendant une durée de sept jours pour l'indication approuvée (métaphylaxie et traitement des infections gastro-intestinales causées par des *E. coli* non invasifs sensibles à la colistine) n'est pas justifiée.

Association de sulfaguanidine et d'oxyde de zinc

Aucune étude n'a été fournie pour démontrer l'efficacité dans le traitement des diarrhées post-sevrage chez les porcelets. Aucune étude de détermination de la dose ni aucune justification de la dose choisie n'est fournie, ni aucune donnée confirmative à l'appui d'une durée optimale d'administration de 14 jours.

Un médicament d'association à doses fixes ne peut se justifier que si cette association présente un avantage par rapport à l'utilisation de ses substances actives sous la forme de médicaments à substance unique. Les avantages de l'association de la sulfaguanidine et de l'oxyde de zinc par rapport à l'utilisation de ces substances séparées n'ont pas été indiqués.

Aucune donnée clinique n'a permis d'étayer l'indication revendiquée de «prévention et traitement de différents types de diarrhée survenant au moment du sevrage». En outre, il apparaît que l'oxyde de zinc est utile pour réduire l'incidence de la diarrhée post-sevrage mais pas pour traiter la diarrhée et

¹⁰ CVMP procedure under Article 35 of Directive 2001/82/EC for veterinary medicinal products containing colistin as a sole active substance to be administered orally (Procedure no. EMEA/V/A/106) – [link](#)

¹¹ CVMP guideline on pharmaceutical fixed combination products (EMEA/CVMP/83804/2005) - [link](#)¹² European Union Risk Assessment Report (EU RAR) on zinc (2010) - [link](#)

qu'il n'est pas possible d'identifier clairement le mécanisme d'action de l'oxyde de zinc et donc toute cible spécifique. Par conséquent, le comité estime qu'il n'est pas justifié d'associer une substance antimicrobienne (par définition, appropriée uniquement pour les maladies infectieuses qui impliquent un ou plusieurs agents pathogènes cibles, pour le traitement et la métaphylaxie) avec l'oxyde de zinc puisque celui-ci ne cible pas spécifiquement un agent pathogène et n'a pas d'efficacité prouvée pour le traitement. En conclusion, l'association de l'oxyde de zinc et de la sulfaguanidine n'est pas justifiée.

Risques pour l'environnement

Cinq études de risque environnemental différentes portant sur des médicaments contenant de l'oxyde de zinc à administrer par voie orale chez des porcelets pendant 2 à 6 semaines, à des concentrations allant de 2500 à 3100 ppm d'oxyde de zinc dans l'aliment, ont été mises à la disposition du CVMP durant cette procédure de saisine.

Le CVMP estime que quatre des cinq études présentent un certain nombre de lacunes au niveau de l'évaluation du risque et, par conséquent, ne peuvent être utilisées pour étayer l'évaluation bénéfique/risque. Néanmoins, le CVMP tient à souligner que, bien que ces évaluations ne soient pas prises en compte, les résultats de deux d'entre elles indiquent également un risque ($PEC/PNEC \geq 1$) relatif aux seuls compartiments étudiés (sol et eaux de surface). Pour les deux autres études, aucune donnée de phase II n'a été fournie.

En conséquence, le CVMP considère que l'évaluation du risque environnemental fournie au cours de la procédure de saisine en vertu de l'article 33, paragraphe 4, de la directive 2001/82/CE pour le Gugal (EMA/V/A/108) est valable sur le plan scientifique et devrait être utilisée dans l'évaluation risque/bénéfice des médicaments contenant de l'oxyde de zinc à administrer par voie orale aux espèces productrices de denrées alimentaires.

Évaluation des effets

Plusieurs titulaires d'autorisations de mise sur le marché (AMM) se sont référés au rapport d'évaluation de risque de l'Union européenne (RAR UE) sur le zinc (2010)¹² dans leur évaluation des effets. Les valeurs de PNEC indiquées dans ce rapport sont jugées fiables et peuvent donc être utilisées pour la caractérisation des risques liés aux médicaments vétérinaires contenant de l'oxyde de zinc, administrés par voie orale à des espèces productrices de denrées alimentaires. Toutefois, depuis la fin de la collecte de données pour le RAR UE (2010), des données supplémentaires ont été produites et parfois utilisées par certains titulaires d'AMM afin d'établir (ou de préciser) les PNEC applicables aux compartiments environnementaux intéressés. Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché n'ont pas tous soumis les informations nécessaires à la validation de l'adéquation de ces études supplémentaires pour préciser les PNEC. Néanmoins, le titulaire de l'AMM, Huvepharma, a fourni des synthèses solides des études supplémentaires révisées par des pairs, non incluses dans le RAR UE (2010), utilisées dans l'évaluation des effets. On y trouvait notamment une conclusion sur la fiabilité et la validité de chaque étude. En conséquence, le CVMP a estimé que les PNEC proposées par le titulaire de l'AMM, Huvepharma, pouvaient servir à la caractérisation des risques (calcul des quotients de risque (QR)) liés aux médicaments vétérinaires contenant de l'oxyde de zinc à administrer par voie orale à des animaux producteurs de denrées alimentaires.

Exposition: accumulation, biodisponibilité et modèle de calcul des concentrations de zinc dans l'environnement

Il est reconnu qu'en raison des propriétés physicochimiques du zinc (non volatil et non dégradable), une application continue sur la terre de lisier issu d'animaux recevant un traitement dans le cadre de pratiques d'élevage porcin intensif provoquera une augmentation progressive de la concentration en zinc de la couche arable, suivie d'une augmentation dans les autres compartiments concernés au fil du

¹² European Union Risk Assessment Report (EU RAR) on zinc (2010) - [link](#)

temps. De ce fait, ce n'est qu'une question de temps avant que les PNEC soient dépassés dans ces compartiments.

L'un des aspects essentiels de l'évaluation du risque environnemental lié aux métaux est la détermination de leur biodisponibilité. Dans chaque compartiment (sol, eau et sédiment), la biodisponibilité du zinc dépend de différents facteurs biotiques et abiotiques. Dans le compartiment aquatique, la biodisponibilité du zinc dans l'eau a été prédite en utilisant l'outil d'évaluation de la biodisponibilité des métaux (Agence de l'environnement du Royaume-Uni)¹³, une version conviviale du modèle de ligand biotique utilisé pour prédire les métaux biodisponibles pour différentes espèces aquatiques (algues, daphnies et poissons). Cet outil a été employé et largement décrit dans un nombre important d'études examinées par des pairs concernant le zinc ainsi que dans les données utilisées dans le RAR UE sur le zinc (2010). L'outil d'évaluation de la biodisponibilité des métaux permet de prédire la biodisponibilité du zinc dans l'eau en utilisant moins de données que le modèle de ligand biotique. Cet outil peut en outre être utilisé pour calculer les PNEC spécifiques au site. L'outil d'évaluation de la biodisponibilité des métaux s'appuie sur les résultats obtenus avec les modèles de ligand biotique du zinc et sur l'ensemble des données utilisées pour obtenir la norme de qualité environnementale du zinc. Cet outil requiert uniquement de saisir les données relatives au pH de l'eau et à la concentration en carbone organique dissout et en calcium dissout, mais ne tient pas compte de la présence d'autres ions susceptibles d'avoir une incidence sur la spéciation du zinc et, par conséquent, sur sa biodisponibilité.

Dans le sol, les propriétés telles que le pH, la teneur en carbone organique, la capacité d'échange cationique et la teneur en argile déterminent la biodisponibilité dans le milieu terrestre. La fraction biodisponible du zinc dans le sol est faible (<1%). Les facteurs les plus importants pour la détermination de la biodisponibilité (et, par conséquent, de l'écotoxicité) dans les sols sont le type de sol et le délai entre l'ajout de zinc au sol et les essais de toxicité («vieillissement»). Par exemple, les sols contaminés sur une période prolongée présentent une toxicité moindre que les sols récemment enrichis. Un facteur de «vieillissement» égal à 3 a donc été établi et est utilisé pour le calcul des PNEC spécifiques au site. Les PNEC spécifiques au site pour Gutal ont été calculées au moyen d'un outil Excel, le calculateur de PNEC du sol (développé par Arche Consulting)¹⁴. Cet outil intègre des paramètres pertinents pour déterminer la biodisponibilité du zinc dans le sol, tels que le pH, la teneur en carbone organique et en argile et la capacité d'échange cationique.

Pour les systèmes sédimentaires, étant donné que la concentration environnementale prévisible (PEC) a été extrapolée (RAR UE, 2010), la méthode de détermination des concentrations sédimentaires a fait l'objet de modifications substantielles. La biodisponibilité des métaux dans les sédiments pourrait être prédite en mesurant la teneur en sulfures volatiles acides (AVS, *acid volatile sulphide*) et en métaux extraits simultanément (SEM, *simultaneously extracted metal*) des sédiments. Les autres paramètres influençant (diminuant) la biodisponibilité du zinc dans les sédiments sont la présence de phases minérales précipitées, telles que les (oxy)hydroxides de fer et de manganèse, ainsi que la teneur en matière organique des sédiments. Le zinc établit des liaisons fortes avec les AVS et devient ainsi non disponible, ce qui justifierait une correction de l'évaluation de l'exposition lors de la détermination de la biodisponibilité des métaux dans les systèmes sédimentaires (ECHA 2014)¹⁵. Les AVS sont produits par les bactéries dans les sédiments anoxiques. Au moment de la publication du RAR UE sur le zinc (2010), les données sur les effets ou sur l'exposition étaient insuffisantes pour rendre compte de l'impact de ces deux paramètres (AVS/SEM) sur la biodisponibilité du zinc dans les sédiments. Par conséquent, la biodisponibilité n'a pas été prise en compte dans les calculs d'exposition (établissement des PEC), d'où une évaluation du risque basée sur les concentrations totales en zinc (biodisponible et non

¹³ Metal bioavailability assessment tool (M-BAT) - [link](#)

¹⁴ Arche Consulting Soil PNEC calculator - [link](#)

¹⁵ ECHA, 2014. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.7b: Endpoint specific guidance

biodisponible) plutôt que sur la fraction biodisponible du zinc. Ainsi, lorsqu'il existe un excès d'AVS et que des sulfures de zinc sont formés, la PNEC peut être considérablement dépassée avant qu'un quelconque effet défavorable soit observé. Concernant la PNEC spécifique au site, il est possible de corriger la biodisponibilité dans les sédiments en fonction de la teneur en AVS/SEM des sédiments si les données nécessaires sont disponibles. Toutefois, ces données sont rares. Pour cette raison, alors qu'une correction sur la biodisponibilité est possible aussi bien pour les sols que pour les eaux de surface, cela n'a pas été le cas pour le calcul des PEC sédimentaires dans cette évaluation de risque environnemental.

Étant donné que les lignes directrices de la VICH et du CVMP^{16 17 18} concernant l'évaluation du risque environnemental de phase II associé aux médicaments vétérinaires n'ont pas été rédigées principalement pour les molécules inorganiques, une grande partie des hypothèses et des modèles d'exposition décrits dans ces lignes directrices ne s'appliquent pas à une substance telle que le zinc. Le comité estime également que la variabilité des caractéristiques du sol (c'est-à-dire des types de sol) entraîne une variation dans le devenir et le comportement du zinc. Idéalement, l'évaluation de l'exposition aurait dû prendre en compte cet aspect et envisager une situation réaliste pour le cas le plus défavorable en ce qui concerne les différents compartiments récepteurs de l'environnement. Le CVMP a estimé que la majorité des évaluations de risque fournies pour les produits concernés présentaient des lacunes au niveau des modèles de devenir utilisés. Le titulaire d'autorisation de mise sur le marché Huvepharma a présenté dans son évaluation de l'exposition pour Gutral une approche pragmatique et a pris en compte les résultats issus d'un modèle utilisé par l'EFSA (le modèle dynamique intermédiaire pour les métaux (IDMM, *Intermediate Dynamic Model for Metal*) de Monteiro *et al.* (2010))¹⁹ pour l'estimation de l'exposition environnementale liée à l'utilisation d'oxyde de zinc en tant qu'additif alimentaire.

L'IDMM prédit le bilan massique à long terme des métaux, avec des entrées (par ex., utilisation de médicaments vétérinaires) et des sorties (par ex., point de prélèvement des cultures, vieillissement) définies. Ce modèle conclut à l'accumulation du zinc dans les sols après l'application continue de lisier traité, les sols sableux acides étant les plus vulnérables en raison de leur tendance à accumuler le zinc plus rapidement que les autres types de sols et de leur drainage et écoulement du zinc plus importants vers les eaux de surface. Diverses incertitudes sont associées à l'utilisation de l'IDMM pour prédire l'exposition environnementale au zinc liée à l'utilisation de médicaments vétérinaires, notamment l'impact de l'hydrologie, du carbone organique dissout et du vieillissement du métal. En outre, le modèle n'ayant pas été mis à la disposition du CVMP, la pertinence des paramètres d'entrée par défaut n'a pas pu être évaluée et le modèle n'a pas pu être exécuté sur la base des données sur les taux d'application spécifiques du zinc. Par conséquent, l'exposition aux taux d'application jugés pertinents dans le cadre de l'utilisation des médicaments vétérinaires à base de zinc est calculée sur la base des taux de charge prédéfinis de l'IDMM. Néanmoins, pour les taux d'application supérieurs à ceux rapportés sur la base de l'IDMM (EFSA, 2012)²⁰, une extrapolation est nécessaire. Or, le lien entre le taux de charge du zinc et les valeurs de PEC calculées par l'IDMM n'est pas linéaire, ce qui pourrait remettre en cause la validité des PEC extrapolées pour les taux d'application du zinc les plus élevés. En dépit de ces incertitudes et en l'absence d'une meilleure solution, on estime que l'IDMM peut être utilisé pour établir une évaluation raisonnable du risque environnemental lié à l'utilisation de Gutral ou

¹⁶ VICH GL6: Guideline on Environmental Impact Assessment (EIAS) for Veterinary Medicinal Products – Phase I (CVMP/VICH/592/98) – [link](#)

¹⁷ VICH GL38: Guideline on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products Phase II (CVMP/VICH/790/03) – [link](#)

¹⁸ CVMP Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38 (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005) – [link](#)

¹⁹ Monteiro SC, Lofts S, Boxall ABA. 2010. Pre-Assessment of Environmental Impact of Zinc and Copper Used in Animal Nutrition. Report to the European Food Safety Authority - [link](#)

²⁰ EFSA Scientific Opinion on safety and efficacy of zinc compounds (E6) as feed additive for all animal species: Zinc oxide, based on a dossier submitted by Grillo Zinkoxid GmbH/EMFEMA - [link](#)

de tout autre médicament vétérinaire contenant du zinc. En outre, l'IDMM a été validé en comparant les prédictions du modèle aux données de surveillance publiées concernant les applications de zinc. Bien que les données disponibles aient été limitées, les résultats montrent que les concentrations en zinc sont prédites avec précision dans les sols, mais que cette précision est moindre pour les eaux de surface et les sédiments. En outre, l'IDMM ayant été pris en compte pour l'évaluation de l'exposition au zinc de l'EFSA, il peut également être jugé pertinent pour l'étude des médicaments vétérinaires dans le cadre de l'évaluation de l'exposition environnementale.

Évaluation des risques

Sur la base des données existantes sur le Gotal, l'évaluation des risques pour chaque milieu à la suite d'une application prolongée de lisier sur les terres a reposé sur la comparaison des valeurs de PEC et de PNEC pour chaque scénario FOCUS²¹ à trois dates d'échéance (années: 2020, 2040, 2060), en utilisant deux taux d'application: un taux d'application de 7 kg de zinc ha⁻¹ a⁻¹ et un taux d'application plus faible de 4 kg zinc ha⁻¹ a⁻¹. Ces taux d'application ont été choisis parce qu'ils correspondaient à ceux utilisés dans l'étude de Monteiro *et al.* (2010) concernant les additifs alimentaires contenant de l'oxyde de zinc. Ils ne représentent pas le cas le plus défavorable avec des médicaments vétérinaires contenant de l'oxyde de zinc, lequel se situerait autour de 8 kg ha⁻¹ a⁻¹. Dans les milieux terrestre et aquatique, un risque (QR > 1) a été constaté respectivement dans 4 scénarios sur 19 et 5 scénarios sur 15 à partir de 2060, pour le cas le plus défavorable et pour un taux d'application plus faible. Concernant deux des scénarios FOCUS (sols acides, sols sableux), les QR sont > 1 pour les deux taux de charge à toutes les dates d'échéance. Un risque a été identifié pour tous les scénarios FOCUS concernant le système sédimentaire, aux deux taux de charge et à chaque date d'échéance. Les résultats de l'évaluation du risque environnemental de Gotal reflètent la conclusion de l'EFSA concernant le zinc, à savoir qu'il existe un risque environnemental potentiel pour le compartiment aquatique (sédiments compris), les sols acides, sableux et bien drainés étant les plus vulnérables à ces processus.

Pour mieux caractériser les risques posés par l'utilisation de Gotal aux taux d'application, jugés particulièrement pertinents, de 8,2 kg de zinc ha⁻¹ a⁻¹, 7,2 kg de zinc ha⁻¹ a⁻¹, 3,3 kg de zinc ha⁻¹ a⁻¹ et 2,8 kg de zinc ha⁻¹ a⁻¹, les QR ont été extrapolés (linéairement) à partir des taux d'application de 4 et 7 kg de zinc ha⁻¹ a⁻¹. Cette extrapolation linéaire est contestable, les processus qui entrent en jeu n'étant pas linéaires. Les informations fournies identifient des erreurs, qui sont plus marquées pour le compartiment sédimentaire et à de faibles charges. Malgré ces incertitudes, compte tenu de la nature du principe actif, une molécule inorganique, et des difficultés identifiées tout au long de la procédure de demande en matière d'évaluation du risque environnemental d'un composant «hors» des recommandations actuelles du CVMP/de la VICH, on peut accepter que les valeurs de PEC estimées par extrapolation des résultats de l'IDMM reflètent de manière satisfaisante l'exposition environnementale à utiliser pour la caractérisation du risque du Gotal.

Bien que les valeurs de PEC de chaque compartiment ne puissent pas être vérifiées, l'IDMM n'ayant pas été fourni, ces valeurs semblent plutôt prudentes, car un scénario d'exposition le plus défavorable a été intégré, à savoir l'application continue de lisier non dilué jusqu'en 2060. Plus particulièrement, en ce qui concerne les PEC des sédiments, les facteurs d'accumulation (par ex. dépôt, remise en suspension et enfouissement du zinc) n'ont pas été pris en compte, il est supposé que les sédiments en suspension sont représentatifs des sédiments déposés et il n'est pas tenu compte des taux de sulfures volatiles acides. Ces derniers peuvent réduire la biodisponibilité du zinc et, bien que leurs taux soient variables, les PNEC peuvent être largement dépassées avant que des effets défavorables soient observés lorsque des sulfures de zinc sont formés.

²¹ Forum for Co-ordination of Pesticide Fate Models and their Use (FOCUS) - [link](#)

L'association de PNEC (non représentatives de la biodisponibilité) et de PEC prudentes pourrait entraîner une surestimation du risque lié au zinc dans les sédiments. Les PEC obtenues par l'IDMM les plus fiables concernent le compartiment du sol, avec une certitude moindre pour les eaux de surface et, en dernier lieu, pour les sédiments. Toutefois, il semblerait que, pour tous les compartiments, les QR seront dépassés soit immédiatement (sédiments) soit à terme (sol, eaux souterraines et eaux de surface). Il convient donc de prendre des mesures à l'égard de ces risques. Le zinc étant un métal, les hypothèses générales habituellement appliquées à la dégradation ne sont pas valides. Par conséquent, une fois les concentrations critiques dépassées, le risque sera difficile à éliminer.

Dans l'ensemble, il apparaît que l'utilisation continue à long terme de médicaments vétérinaires à base de zinc entraînera une introduction nette progressive de zinc dans l'environnement. Quels que soient le modèle et les taux d'application utilisés, un risque pour l'environnement est obtenu ($QR \geq 1$). Ce n'est qu'une question de temps avant que les risques ne soient présents dans tous les compartiments environnementaux si du lisier issu de porcs recevant des médicaments contenant de l'oxyde de zinc est appliqué sur les terres.

Aucune étude justificative sur le terrain relative à l'accumulation du zinc dans le sol n'était disponible lors de la procédure de saisine formée en vertu de l'article 33, paragraphe 4, de la directive 2001/82/CE pour le Gutal (EMEA/V/A/108). Aux fins de la présente procédure de saisine, afin d'étayer l'évaluation de risque relative au zinc administré par voie orale en tant que médicament vétérinaire chez les animaux producteurs de denrées animales, Bak *et al.* (2015)²² ont mené une analyse sur une période de 28 ans suivant l'application de lisier de porc. Les données indiquent que l'application de lisier de porc sur les sols a entraîné une augmentation significative des concentrations de zinc dans le sol, en particulier dans la dernière période de l'étude (1998 à 2014). Dans 45% des échantillons de sols, les PNEC étaient déjà dépassées. Dans les sols sableux, ce dépassement concernait 66% des cas. Il convient de souligner que la biodisponibilité n'a pas été prise en compte mais que les PNEC utilisées dans cette étude étaient plus élevées (moins défavorables) que celles présentées dans le RAR UE. L'application annuelle de lisier reposait sur un niveau de 140 kg/N/ha/an, ce qui est moins défavorable que la limite européenne applicable aux sols vulnérables, qui s'élève à 170 kg/N/ha/an. En outre, les auteurs ont conclu que l'utilisation actuelle de zinc dans la production porcine au Danemark était susceptible de mener à une lixiviation du zinc à partir des champs fertilisés avec du lisier de porc vers les compartiments aquatiques, et ce, à des concentrations pouvant présenter un risque pour les espèces aquatiques. Cette étude nationale danoise de surveillance confirme les résultats obtenus avec l'IDMM et les lignes directrices du CVMP, indiquant que l'utilisation de médicaments vétérinaires contenant de l'oxyde de zinc entraîne une augmentation significative des concentrations de zinc dans le sol (ce qui se reflète à terme dans les concentrations aquatiques). En réalité, l'utilisation de médicaments vétérinaires contenant de l'oxyde de zinc contribue à hauteur d'environ 30% de la teneur totale en zinc du lisier. À elle seule, cette contribution de 30% présente déjà un risque identifié pour les sols danois.

Mesures d'atténuation des risques

Bien que l'extrapolation linéaire des résultats de l'IDMM implique quelques incertitudes, on estime que les valeurs de PEC extrapolées à partir de l'IDMM donnent une image «raisonnable» de l'exposition environnementale à prendre en considération dans la caractérisation du risque des médicaments vétérinaires contenant de l'oxyde de zinc administrés à des animaux producteurs de denrées animales. À ce jour, le scénario d'exposition le plus défavorable qui puisse raisonnablement être utilisé en matière de taux d'application du lisier est mal défini. Néanmoins, pour chaque compartiment, des risques ont été identifiés pour certains scénarios, à chaque taux d'application étudié. En considérant

²² Bak JL, Jensen J, Larsen MM. 2015. Belysning af kobber- og zinkindholdet i jord. Videnskabelig rapport fra DCE – Nationalt Center for Miljø og Energi – nr. 159. – [link](#)

L'utilisation de ces médicaments, les règles actuelles de l'UE et les bonnes pratiques agricoles en matière d'épandage de lisier, ainsi que les modes d'élevage des animaux cibles et de gestion du lisier, les mesures d'atténuation des risques proposées pour réduire l'accumulation du zinc dans chaque compartiment (dilution du lisier et maintien d'une distance par rapport aux eaux de surface), bien que conformes aux lignes directrices du CVMP et de la VICH (CVMP/VICH/790/03) et recommandées dans la procédure de saisine au titre de l'article 33, paragraphe 4, de la directive 2001/82 pour le Gutral (EMA/V/A/108), ne peuvent garantir une élimination effective des risques environnementaux imminents et ultérieurs qui ressortent de l'évaluation de risque mais ne permettront que de retarder l'accumulation totale de zinc dans l'environnement (c'est-à-dire le moment où la PEC dépassera les PNEC). Ceci s'applique non seulement aux exploitations où la dilution du lisier n'est pas possible mais aussi à celles qui peuvent diluer le lisier. Bien qu'il ait été envisagé lors de la procédure de saisine susmentionnée pour Gutral, parmi les mesures d'atténuation des risques, de ne pas épandre le lisier sur la même zone de terrain durant plusieurs années consécutives de manière à ralentir l'accumulation de zinc, et bien que cela réponde aux critères établis dans le document de réflexion du CVMP relatif aux mesures d'atténuation des risques²³, cela pourrait être difficile à mettre en œuvre dans les faits. Les obstacles seraient, d'une part, l'impossibilité, dans certains cas, d'appliquer le lisier traité sur différentes zones, et d'autre part, le commerce de lisier qui a cours entre les États membres et l'éventualité que du lisier contenant des concentrations élevées d'oxyde de zinc soit utilisé sur des types de sols vulnérables.

En ce qui concerne les mesures d'atténuation des risques permettant de se conformer aux réglementations locales ou nationales qui prévoient une distance minimale entre le lieu d'épandage du lisier et les zones d'eau libre, le CVMP considère que ces mesures permettraient uniquement d'empêcher une entrée directe dans les cours d'eau mais n'affecteraient pas la contamination des eaux de surface et des eaux potables par le zinc au travers des processus de lixiviation et de ruissellement.

En conséquence, le CVMP estime qu'à la lumière de l'ensemble des données disponibles, les risques environnementaux identifiés en cas d'accumulation annuelle continue de zinc dans le sol par épandage de lisier sur des terres agricoles ne peut être contrôlé de manière efficace par la mise en application des deux mesures d'atténuation des risques présentées ci-dessus. Ces mesures d'atténuation ne permettraient que de retarder les risques identifiés dans tous les compartiments environnementaux si du lisier issu de porcs recevant des médicaments à base d'oxyde de zinc est appliqué sur les terres.

Risques de (co-)sélection de bactéries résistantes

D'après des données publiées récemment, le zinc utilisé dans l'élevage pourrait favoriser la propagation de la résistance antibiotique liée à la co-résistance. Plusieurs études publiées (expériences *in vivo* ou recherches sur des isolats environnementaux) ont montré une corrélation entre de forts apports de zinc dans l'aliment et la prévalence de résistance aux antimicrobiens. Le rôle de ces découvertes pour la santé publique et animale reste cependant incertain en raison des lacunes dans les connaissances disponibles.

Une réduction de l'utilisation des substances antimicrobiennes pour le traitement de la diarrhée post-sevrage chez les porcelets pourrait vraisemblablement réduire la pression sélective qui entraîne le développement d'une résistance aux antimicrobiens. Cependant, la réduction potentielle de l'usage d'agents antimicrobiens à la suite de l'utilisation de l'oxyde de zinc ne peut pas en l'occurrence être qualifiée de «bénéfice supplémentaire». L'utilisation d'oxyde de zinc pourrait favoriser la sélection de bactéries exprimant une résistance au zinc. Il a été démontré que le gène *czrC* de résistance au zinc était présent sur la cassette chromosomique SCCmec de *Staphylococcus aureus* résistants à la

²³ CVMP reflection paper on risk mitigation measures related to the environmental risk assessment of veterinary medicinal products (EMA/CVMP/ERAWP/409328/2010) - [link](#)²⁴ Cavaco LM, Hasman H, Stegger M, Andersen PS, Skov R, Fluit AC, Ito T, Aarestrup FM. 2010. Cloning and occurrence of *czrC*, a gene conferring cadmium and zinc resistance in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* CC398 isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 54: 3605–3608.

méticilline (SARM) et que l'utilisation de zinc entraînait une co-sélection de SARM porteurs de ce gène (Cavaco *et al.*, 2010)²⁴. Toutefois, l'augmentation de la prévalence de SARM lors de l'administration d'oxyde de zinc aux porcelets se présente comme une manifestation partiellement transitoire (Slifierz *et al.*, 2015)²⁵. La supplémentation en zinc est également susceptible d'influencer directement les profils de résistance antimicrobienne de bactéries à travers d'autres mécanismes, d'après des études sur *E. coli* (Bednortz C. *et al.*, 2013)²⁶. Il faudra cependant davantage d'études pour combler les lacunes subsistantes dans ce domaine et confirmer ces effets.

À ce stade, aucune évaluation de risque détaillée permettant d'examiner les risques associés à la co-sélection de gènes de résistance antimicrobienne après utilisation d'oxyde de zinc n'est disponible. Par conséquent, en l'absence de données supplémentaires, il n'est pas possible de caractériser plus précisément le risque à l'égard de la santé publique et animale. Les données présentées indiquent un risque pour la santé humaine et animale, mais, à l'heure actuelle, ce risque n'est pas quantifiable.

3. Évaluation du rapport bénéfice/risque

Évaluation des bénéfices

Bénéfices thérapeutiques directs

Les données présentées sont favorables à l'utilisation de médicaments vétérinaires contenant de l'oxyde de zinc pour la prévention de la diarrhée post-sevrage chez les porcelets à une dose de 100 mg/kg de poids corporel par jour (équivalent à 2500 ppm de zinc dans l'aliment), pendant une durée de 14 jours. Les données disponibles n'incluent pas d'étude BPC multicentrique sur le terrain, menée dans différentes zones géographiques d'Europe et sur des animaux représentant l'éventail des différentes pratiques d'élevage.

Durée d'administration recommandée

Les informations disponibles vont dans le sens d'une durée de 12 à 14 jours pour la prévention des diarrhées post-sevrage chez les porcelets. Il ressort qu'une administration d'une semaine n'est pas suffisamment efficace et qu'une durée de plus de 14 jours ne se justifie pas non plus.

Durée de l'effet protecteur

La durée de l'effet protecteur a été analysée dans une seule étude (Johansen *et al.* (2007)), pour laquelle la période de suivi était d'environ 41 jours. Cependant, après la cessation de la supplémentation en oxyde de zinc au jour 14, des acides ont été ajoutés au fourrage, ce qui implique que les effets de chacun des éléments n'ont pas pu être évalués durant la période de suivi. De ce fait, la permanence de l'effet bénéfique de l'oxyde de zinc après cessation du traitement n'est pas démontrée.

Détermination de conditions spécifiques

- Dans la plupart des études soumises, l'étiologie de la diarrhée observée n'a pas été établie. Par conséquent, la présence d'une action spécifique (sur certains agents pathogènes) ou non spécifique (action locale sur l'appareil digestif) n'est pas entièrement déterminée. Il semble donc que l'indication devrait être limitée à la prévention des diarrhées non spécifiées de la période post-sevrage, induites par la pratique du sevrage dans certaines conditions d'élevage. Il reste

²⁴ Cavaco LM, Hasman H, Stegger M, Andersen PS, Skov R, Fluit AC, Ito T, Aarestrup FM. 2010. Cloning and occurrence of *czrC*, a gene conferring cadmium and zinc resistance in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* CC398 isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 54: 3605–3608.

²⁵ Slifierz MJ, Friendship R, Weese JS. 2015. Zinc oxide therapy increases prevalence and persistence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pigs: A randomized controlled study. *Zoonosis and Public Health* 62(4): 301-308.

²⁶ Bednorz C, Oelgeschläger K, Kinnemann B, Hartmann S, Neumann K, Pieper R, Bethe A, Semmler T, Tedin K, Schierack P, Wieler LH, Guenther S. 2013. The broader context of antibiotic resistance: Zinc feed supplementation of piglets increases the proportion of multi-resistant *Escherichia coli* in vivo. *International Journal of Medical Microbiology* 303(6–7): 396–403.

néanmoins un risque potentiel de surutilisation de l'oxyde de zinc puisqu'il n'est pas possible de prédire quels animaux vont développer une diarrhée. En effet, certains cas de diarrhée post-sevrage sont seulement transitoires et légers et n'affectent pas la santé générale de l'animal.

- Sur la base des études fournies, l'efficacité de l'administration de fortes doses d'oxyde de zinc dans l'aliment a été démontrée chez des porcelets sevrés âgés de 3 à 4 semaines dans des conditions d'élevage particulières (élevage intensif, logement dans des bâtiments, regroupement dans des enclos contenant des porcelets de différentes portées/origines, séparation prématurée de la truie, transition alimentaire brusque du lait à un aliment à base de céréales). L'efficacité n'est pas démontrée chez des porcelets sevrés plus tardivement ou dans des conditions d'élevage moins intensives.
- L'absence d'une étude multicentrique sur le terrain menée dans toute l'Europe selon les BPC afin de tester l'efficacité de ces médicaments dans différentes conditions de terrain ne permet pas de définir une indication plus précise que celle des «diarrhées post-sevrage», ni de tirer une quelconque conclusion sur l'efficacité des médicaments dans des situations où un ou plusieurs agents pathogènes spécifiques sont impliqués ou des situations différentes par exemple d'un sevrage effectué à l'âge de 3-4 semaines. Il reste difficile à ce jour de définir les situations dans lesquelles l'administration de médicaments contenant de l'oxyde de zinc sera bénéfique ou non.

Traitement de la diarrhée post-sevrage chez les porcelets

En l'absence de données, l'indication «traitement de la diarrhée post-sevrage chez les porcelets» n'est pas validée.

Association de l'oxyde de zinc et de la colistine ou de la sulfaguanidine

D'après les données présentées, l'association de l'oxyde de zinc, recommandé pour la prévention des diarrhées non spécifiées durant la période post-sevrage, avec une substance antimicrobienne recommandée pour le traitement et la métaphylaxie des diarrhées induites par un ou plusieurs agent(s) pathogène(s) cible(s) n'est pas justifiée.

Bénéfices supplémentaires

Réduction de l'utilisation générale des antibiotiques

L'oxyde de zinc est autorisé depuis plusieurs années dans un certain nombre d'États membres de l'UE et l'expérience de certains de ces pays suggère que l'utilisation d'oxyde de zinc pourrait s'accompagner d'une réduction plus faible que prévue de l'utilisation de la colistine. En outre, l'utilisation de zinc dans l'élevage pourrait jouer un rôle dans l'augmentation de la prévalence de résistance antibiotique en raison de la co-résistance.

Les données présentées concernant l'effet potentiel de l'utilisation de l'oxyde de zinc sur la réduction de l'utilisation des antibiotiques sont insuffisantes et ne permettent pas de tirer des conclusions à cet égard.

Évaluation des risques

Résistance aux antimicrobiens

D'après des données publiées récemment, l'utilisation du zinc dans l'élevage pourrait favoriser la propagation de la résistance aux antimicrobiens (SARM) liée à la co-résistance. Plusieurs études publiées (expériences *in vivo* ou recherches sur des isolats environnementaux) ont montré une forte corrélation entre des apports élevés de zinc dans l'aliment et une augmentation de la prévalence de bactéries résistantes aux antimicrobiens. Il apparaît que l'oxyde de zinc administré à de fortes doses pourrait co-sélectionner la résistance antimicrobienne, phénomène démontré *in vivo* sur le SARM

associé au bétail (LA-MRSA) ST398. Cependant, ces effets n'ont été observés que lors du traitement précoce.

À ce stade, aucune évaluation de risque détaillée permettant d'examiner les risques associés à la co-sélection de gènes de résistance antimicrobienne après utilisation d'oxyde de zinc n'est disponible. Par conséquent, en l'absence de données supplémentaires, il n'est pas possible de caractériser plus précisément le risque à l'égard de la santé publique et animale. Les données présentées indiquent un risque pour la santé humaine et animale, mais, à l'heure actuelle, ce risque n'est pas quantifiable.

Tolérance

Une étude de sécurité chez les animaux cibles a été réalisée à la dose recommandée (100 mg/kg de poids corporel par jour durant 14 jours) et aucun effet secondaire significatif n'a été observé. À une dose supérieure (multipliée par 3 durant 28 jours), des effets secondaires significatifs (impact sur la vitesse de croissance, symptômes cliniques) ont été observés. La marge de sécurité peut être considérée inférieure à 3 fois la dose recommandée.

Environnement

Les données indiquent que l'application annuelle de lisier provenant d'exploitations où les animaux reçoivent des médicaments vétérinaires contenant de l'oxyde de zinc résulte en une augmentation progressive et continue du zinc dans les systèmes terrestres, aquatiques et sédimentaires. En raison de la nature intrinsèque du zinc (non volatile et non dégradable), le risque de dépassement des PNEC résultant de l'application continue de lisier issu d'animaux traités sur la terre pendant une période prolongée est un problème environnemental non négligeable, en particulier pour les types de sols les plus vulnérables (sols acides, à bon drainage, sableux) et les organismes des compartiments aquatiques. Cette augmentation des concentrations de zinc dans le sol et les risques associés identifiés pour les compartiments choisis sont établis dans cette évaluation en tenant compte uniquement de l'exposition au zinc provenant des médicaments vétérinaires. Les concentrations d'éventuelles expositions supplémentaires, provenant par exemple des additifs alimentaires contenant du zinc ou d'autres sources industrielles, n'ont pas été prises en compte dans cette évaluation du risque environnemental. La contamination des systèmes terrestres et aquatiques par les métaux lourds tels que le zinc est difficile à éliminer à l'heure actuelle avec les technologies existantes. Le CVMP reconnaît qu'une fraction du zinc ajouté au sol par l'application de lisier sera absorbé par les plantes et peut être minéralisé et séquestré dans les particules du sol, donc non disponible.

Si les pratiques actuelles restent inchangées dans un avenir proche, l'application continue de lisier issu d'animaux traités entraînera des risques (définis par des valeurs de QR > 1) observés dans 4 scénarios sur 19 pour les sols, 5 scénarios sur 15 pour les eaux de surface et dans chacun des 15 scénarios pour les sédiments, d'ici à 2060. À plus court terme (année 2020), un risque a été identifié dans deux scénarios sur 15 pour les eaux de surface (sols acides, sableux) et dans l'ensemble des 15 scénarios pour les sédiments. Toutefois, il est souligné que le niveau d'incertitude de la caractérisation du risque pour les sédiments est nettement plus élevé que pour les sols ou les eaux de surface, étant donné que les aspects liés à la biodisponibilité y sont plus difficiles à prendre en compte.

Cette tendance à l'accumulation dans les sols agricoles du zinc en provenance de l'usage vétérinaire de l'oxyde de zinc a été reportée récemment par Bak *et al.* (2015). Dans ce rapport, les données de la surveillance des sols au Danemark indiquaient que l'application de lisier de porc sur les sols avait entraîné une augmentation significative des concentrations totales de zinc dans le sol, en particulier dans la dernière période de surveillance, de 1998 à 2014. Dans 45% des échantillons de sols, les PNEC étaient déjà dépassées. Dans les sols sableux, ce dépassement concernait 66% des cas. Il convient de noter que les PNEC utilisées dans cette étude sont adaptées à la situation du Danemark et peuvent être inférieures (plus défavorables) dans d'autres régions d'Europe présentant des types de sols

différents. Les auteurs du rapport ont également conclu que l'utilisation actuelle de zinc dans la production porcine au Danemark était susceptible de mener à une lixiviation du zinc à partir des champs fertilisés avec du lisier de porc vers les compartiments aquatiques, et ce, à des concentrations pouvant présenter un risque pour les espèces aquatiques.

Mesures de gestion ou d'atténuation des risques

Pour tous les compartiments, des risques ont été identifiés pour certains scénarios, aux taux d'application étudiés. En considérant l'utilisation de ces médicaments, les règles actuelles de l'UE et les bonnes pratiques agricoles en matière d'épandage de lisier, ainsi que les modes d'élevage des animaux cibles et de gestion du lisier, les mesures d'atténuation des risques proposées ci-dessus, bien que conformes aux lignes directrices du CVMP et de la VICH (CVMP/VICH/790/03) et proposées dans la procédure de saisine pour le Gotal au titre de l'article 33, paragraphe 4, de la directive 2001/82 (EMEA/V/A/108), destinées à réduire l'accumulation du zinc dans chaque compartiment, ne peuvent garantir une élimination effective des risques environnementaux imminents et ultérieurs qui ressortent de l'évaluation de risque mais ne permettront que de retarder l'accumulation totale de zinc dans l'environnement (c'est-à-dire le moment où la PEC dépassera les PNEC). Ceci s'applique non seulement aux exploitations où la dilution du lisier n'est pas possible mais aussi à celles qui peuvent diluer le lisier. Au cours de la procédure susmentionnée relative au Gotal, il a été envisagé, au titre des mesures d'atténuation des risques, de ne pas épandre le lisier sur une même zone de terre plusieurs années consécutives de manière à ralentir l'accumulation de zinc. Bien que cela réponde aux critères établis dans le document de réflexion du CVMP relatif aux mesures d'atténuation des risques, cette mesure pourrait être difficile à mettre en œuvre, non seulement dans les cas où l'application du lisier traité ne peut pas se faire sur différentes zones, mais aussi du fait du commerce de lisier qui a cours entre les États membres de l'UE et de l'éventualité que du lisier contenant des concentrations élevées d'oxyde de zinc soit utilisé sur des types de sols vulnérables.

En ce qui concerne les mesures d'atténuation des risques permettant de se conformer aux réglementations locales ou nationales qui prévoient une distance minimale entre le lieu d'épandage du lisier et les zones d'eau libre, le CVMP considère que ces mesures permettraient uniquement d'empêcher une entrée directe dans les cours d'eau mais n'affecteraient pas la contamination des eaux de surface et des eaux potables par le zinc au travers des processus de lixiviation et de ruissellement.

En conséquence, le CVMP estime que les risques environnementaux associés à l'accumulation annuelle de zinc dans le sol à la suite de l'épandage de lisier sur des terres agricoles ne peut être contrôlé uniquement par les mesures d'atténuation des risques présentées ci-dessus. Même en appliquant ces mesures d'atténuation, cela ne sera qu'une question de temps avant que les risques touchent tous les compartiments environnementaux si du lisier issu de porcs recevant des médicaments à base d'oxyde de zinc est appliqué à la terre.

Évaluation et conclusions sur le rapport bénéfice-risque

L'oxyde de zinc est considéré comme bénéfique dans la prévention de la diarrhée post-sevrage (c'est-à-dire dans la réduction de l'incidence de la diarrhée durant la période post-sevrage) chez les porcelets. Cet effet bénéfique de l'oxyde de zinc a été démontré à une dose de 100 mg/kg de poids corporel par jour (équivalent à 2500 ppm dans l'aliment), administré pendant 12 à 14 jours après le sevrage.

L'indication pour le traitement curatif de la diarrhée post-sevrage chez les porcelets n'est pas validée par les données disponibles.

La marge de sécurité pour les animaux cibles à la dose susmentionnée est relativement faible mais acceptable.

D'après des données publiées récemment, l'utilisation du zinc dans l'élevage pourrait augmenter la prévalence des bactéries résistantes aux antibiotiques en raison de la cosélection de gènes de résistance aux antimicrobiens. Plusieurs études publiées lors d'expériences *in vivo* ou de recherches sur des isolats environnementaux ont montré une corrélation entre de forts apports de zinc dans l'aliment et la prévalence de bactéries résistantes aux antimicrobiens (SARM associé au bétail) ou de clones de bactéries multirésistantes (*E. coli*). À ce stade, aucune évaluation de risque détaillée permettant d'examiner les risques associés à la co-sélection de gènes de résistance antimicrobienne après utilisation d'oxyde de zinc n'est disponible. Par conséquent, en l'absence de données supplémentaires, il n'est pas possible de caractériser plus précisément le risque à l'égard de la santé publique et animale. Les données présentées indiquent un risque pour la santé humaine et animale, mais, à l'heure actuelle, ce risque n'est pas quantifiable.

En raison de l'accumulation du zinc, des risques ont été identifiés pour tous les compartiments environnementaux, soit immédiatement (sédiments, certains types de sols et d'eaux de surface), soit de manière différée (autres types de sols, eaux souterraines et de surface). Le zinc ne se dégrade pas dans l'environnement et il est difficile, avec les technologies existantes, de supprimer une charge de zinc dans l'environnement une fois qu'elle est installée.

Le CVMP estime que les risques environnementaux associés à l'accumulation annuelle de zinc dans le sol à la suite de l'épandage de lisier sur des terres agricoles ne peuvent pas être contrôlés par des mesures d'atténuation des risques.

Par conséquent, lors de sa réunion de décembre 2016, le CVMP a conclu que le rapport bénéfice/risque global pour les médicaments vétérinaires contenant de l'oxyde de zinc à administrer par voie orale chez les espèces productrices de denrées alimentaires était négatif, puisque les bénéfices de l'oxyde de zinc dans la prévention de la diarrhée chez le porc ne l'emportent pas sur les risques pour l'environnement. Le Comité a reconnu qu'il existait un risque de co-sélection de résistance associé à l'utilisation de l'oxyde de zinc mais, à l'heure actuelle, ce risque n'est pas quantifiable.

4. Procédure de réexamen

À la suite de l'avis rendu par le CVMP le 8 décembre 2016 sur la présente procédure de saisine, plusieurs titulaires d'autorisations de mise sur le marché (aniMedica GmbH, Huvepharma N.V., DSM Nutritional Products (UK) Ltd., Provimi Ltd., Andrés Pintaluba S.A., Bio Vet Aps, Calier Portugal S.A., Dunavet-B Zrt., Industrial Veterinaria S.A., Laboratorios Calier S.A., Laboratorios Support Pharma S.L., S.C. Crida Pharm S.R.L., ScanVet Animal Health A/S, Sintofarm S.p.A, Tekro, spol. s r.o., Vepidan Aps, Vetlima S.A., Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. et Vetpharma Animal Health S.L.) ont demandé le réexamen de l'avis du CVMP.

Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ont déposé leurs motifs de réexamen avant le 6 février 2017.

Certains de ces motifs étaient liés à des aspects de nature procédurale et juridique. Il convient de noter que le CVMP est un comité scientifique et que, bien qu'il agisse dans le cadre de la législation européenne qui régit les médicaments à usage vétérinaire, il n'est pas habilité à débattre de questions spécifiques relatives aux aspects procéduraux et juridiques des procédures administratives fixées par la législation. Il en résulte que les considérations d'ordre procédural et juridique n'entrent pas dans les compétences du CVMP. Par conséquent, lors du réexamen de la présente procédure de saisine, le CVMP n'a tenu compte que des motifs scientifiques de réexamen soumis par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché.

Les conclusions du Comité sur les questions soulevées dans les motifs scientifiques des titulaires d'autorisations de mise sur le marché sont présentées ci-dessous.

aniMedica GmbH

Les motifs scientifiques de réexamen d'aniMedica concernaient les bénéfices associés à l'utilisation de leurs produits (médicaments vétérinaires contenant du sulfate de colistine et de l'oxyde de zinc), les risques de (co-) sélection de gènes de résistance et les risques environnementaux associés à l'utilisation de leurs produits.

La posologie des médicaments vétérinaires d'aniMedica (dose journalière de 1 g de produit pour 5 kg de poids, équivalent à 5 mg de sulfate de colistine et 96 mg d'oxyde de zinc par kg de poids, pendant 5 à 7 jours) implique une concentration d'oxyde de zinc dans l'aliment de 3000 ppm (environ 2400 ppm de zinc). Le CVMP a confirmé qu'à ce niveau, l'oxyde de zinc ne peut pas être considéré comme un simple excipient et, en outre, au vu de la quantité substantielle d'oxyde de zinc contenue dans les produits susmentionnés (Enteroxid N AMV aniMedica et aniMedica Enteroxid N), la classification de la substance comme excipient ou comme substance active n'est pas importante. Par ailleurs, les porcelets sont sevrés à l'âge de 3 ou 4 semaines (soit à 7-8 kg) mais l'indication des produits susmentionnés concerne les porcs jusqu'à 40 kg de poids corporel. La pertinence clinique de l'oxyde de zinc dans la réduction des niveaux de diarrhée liée à *E. coli* chez ces porcs plus lourds est inconnue. Le Comité a estimé qu'un mono-produit à base de colistine seule suffirait à réduire la diarrhée clinique s'il est utilisé pendant sept jours peu éloignés du sevrage lorsque l'infection par *E. coli* est la cause primaire de diarrhée. On remarquera qu'aucune information à l'appui d'une administration d'oxyde de zinc sur sept jours n'était disponible. Dans les essais où a été étudiée une supplémentation en oxyde de zinc sur sept jours seulement à la dose recommandée, aucun effet significatif n'a été observé.

Le CVMP a affirmé que l'association de l'oxyde de zinc, recommandé pour la prévention des diarrhées non spécifiées durant la période post-sevrage, avec une substance antimicrobienne recommandée pour le traitement et la métaphylaxie des diarrhées induites par un ou plusieurs agent(s) pathogène(s) cible(s) n'était pas justifiée.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) affirme que les inquiétudes concernant une résistance antimicrobienne liée à l'administration d'oxyde de zinc à forte dose ne s'appliquent pas à ses produits et que la plupart de ces inquiétudes sont hypothétiques. Le CVMP n'accepte pas ces arguments, car les produits du titulaire de l'AMM présentent proportionnellement le même risque de sélection de bactéries résistantes aux antimicrobiens que les mono-produits à base d'oxyde de zinc.

Le CVMP ne peut pas soutenir la revendication du titulaire de l'AMM, selon laquelle la détermination des risques environnementaux devrait reposer uniquement sur les conditions présentes en Allemagne, puisque les médicaments n'ont reçu une autorisation au niveau national que dans cet État membre. Le CVMP estime que, du fait que les produits Enteroxid sont inclus dans le champ de cette procédure au titre de l'article 35 de la directive 2001/82/CE pour les médicaments vétérinaires contenant de l'oxyde de zinc à administrer par voie orale chez les espèces productrices de denrées alimentaires, cet argument n'est pas applicable. Le titulaire de l'AMM conclut que la quantité d'oxyde de zinc libérée dans l'environnement à la suite de l'utilisation de ces produits en Allemagne est significativement inférieure à celle d'autres produits concernés et inférieure aux charges annuelles de zinc rejeté dans l'environnement autorisées en Allemagne. Cependant, quoique le titulaire de l'AMM revendique une exposition et une charge annuelle plus faibles dans ses produits que dans d'autres médicaments vétérinaires à base d'oxyde de zinc, il ne fournit aucune donnée à l'appui d'une évaluation quantitative de risque. Il néglige également le fait que sa conclusion relative à une libération limitée d'oxyde de zinc dans l'environnement se base sur l'utilisation de ses produits chez des porcelets de 3 à 4 semaines (7-8 kg), alors que ses produits sont indiqués pour des porcs jusqu'à 40 kg de poids, sachant que le traitement de porcs plus lourds augmenterait la charge environnementale. En conséquence, le CVMP estime que l'évaluation de risque environnementale présentée ci-dessus pour tous les mono-produits à

base d'oxyde de zinc est valable également pour prédire les risques environnementaux associés à l'utilisation des produits Enteroxid dans l'UE.

Huvepharma N.V.

Les motifs scientifiques de réexamen d'Huvepharma concernent les risques environnementaux. Le CVMP rejette l'argument du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché selon lequel l'évaluation bénéfique/risque initiale aurait été jugée positive en conclusion de la procédure de saisine formée en vertu de l'article 33, paragraphe 4, de la directive 2001/82/CE pour le Gutal (EMEA/V/A/108). Lors de la procédure de saisine susmentionnée, le CVMP n'a pas mené une évaluation bénéfique/risque complète. Les bénéfices thérapeutiques du Gutal n'ont pas été pris en compte parce qu'il s'agit d'un médicament générique et qu'une bioéquivalence a été acceptée avec le médicament de référence. La qualité, la sécurité de l'animal ciblé, la sécurité de l'utilisateur, l'impact sur le développement de résistances antimicrobiennes et les résidus n'ont pas été évalués dans la procédure de saisine initiale (compte tenu de l'objet de cette procédure).

Dans ses motifs de réexamen, le titulaire de l'AMM s'intéresse aux résultats, qu'il estime douteux, d'une récente étude de suivi des sols menée au Danemark (Bak *et al.* 2015). Le CVMP reconnaît que cette étude ne peut pas être utilisée en soi comme une preuve de l'existence de risques environnementaux liés à l'utilisation d'oxyde de zinc dans la production porcine. Cependant, cette étude étaye la source de données selon laquelle l'utilisation d'oxyde de zinc comme médicament vétérinaire dans l'élevage porcin entraînera une accumulation progressive dans les sols agricoles, qui à plus long terme mènera au dépassement des concentrations inoffensives de zinc non seulement dans le sol mais aussi dans les systèmes sédimentaires et aquatiques. Le titulaire de l'AMM a également choisi d'inclure les aspects de biodisponibilité dans le sol, en calculant le $PNEC_{\text{biodisponible}}$ dans 19 sols européens à travers le calculateur de PNEC du sol (*Soil PNEC calculator*) d'Arche. Toutefois, le CVMP n'a pas pu établir la validité des valeurs de PNEC reportées étant donné que le calculateur de PNEC du sol d'Arche et l'ensemble des paramètres d'entrée considérés n'ont pas été fournis au CVMP lors de l'évaluation initiale. Le CVMP reconnaît l'importance de la biodisponibilité lorsqu'il s'agit de prendre en compte la toxicité des métaux. Il estime que, si différents modèles peuvent prendre en compte la fraction biodisponible de l'oxyde de zinc et permettent de déduire un intervalle de temps (en termes d'année) légèrement différent pour l'apparition des risques environnementaux, aucun des modèles ne soutient une prédiction de risque environnemental zéro associé à l'utilisation d'oxyde de zinc en tant que médicament vétérinaire ou un scénario selon lequel le zinc du sol ne deviendrait pas biodisponible dans le sol, l'eau ou pour le biote aquatique.

Le titulaire de l'AMM invoque également le manque de justification pour le rejet des mesures d'atténuation des risques proposées lors de la procédure formée en vertu de l'article 33, paragraphe 4, de la directive 2001/82/CE pour le Gutal (EMEA/V/A/108). Le CVMP indique qu'après une analyse plus poussée des règles actuelles de l'UE et des bonnes pratiques agricoles en matière d'épandage de lisier ainsi que du mode d'élevage des animaux et de gestion du lisier, on conclut que les mesures d'atténuation des risques suggérées au départ ralentiraient l'accumulation du zinc dans chaque compartiment. Cependant, cela ne ferait que retarder l'accumulation totale de zinc dans l'environnement (donc le moment où la PEC dépassera les PNEC) mais, étant donné la nature du zinc, il n'y a aucune garantie pour que les mesures d'atténuation des risques puissent effectivement éliminer les risques à court terme (2020) identifiés dans l'évaluation de risque. Au cours de la procédure de saisine susmentionnée relative au Gutal, il avait été envisagé, en tant que mesure d'atténuation des risques, de ne pas épandre le lisier sur la même zone de terre plusieurs années consécutives de manière à ralentir l'accumulation de zinc. Bien que ces mesures d'atténuation puissent être considérées conformes aux critères établis dans le document de réflexion du CVMP sur les mesures d'atténuation des risques (EMA/CVMP/ERAWP/409328/2010), le CVMP était d'avis que, dans la pratique, l'application de cette mesure d'atténuation n'était pas réalisable puisqu'il est parfois

impossible d'appliquer le lisier traité sur différentes zones de terre et que le lisier fait parfois l'objet d'échanges commerciaux. Il se pourrait également que du lisier contenant de fortes concentrations d'oxyde de zinc soit appliqué à des types de sols vulnérables. En ce qui concerne le potentiel de réduction des risques grâce au respect des réglementations locales ou nationales qui prévoient une distance minimale entre le lieu d'épandage du lisier et les zones d'eau libre, le CVMP considère que ces mesures permettraient uniquement de limiter l'entrée directe dans les cours d'eau mais n'affecteraient pas la contamination des eaux de surface par le zinc au travers des processus de lixiviation et de ruissellement. En conséquence, le CVMP estime que les mesures d'atténuation des risques recommandées précédemment dans le cadre de la procédure formée conformément à l'article 33, paragraphe 4, de la directive 2001/82 pour le Gutal (EMEA/V/A/108) ne permettraient que de retarder les risques identifiés dans tous les compartiments environnementaux si du lisier issu de porcs recevant des médicaments à base d'oxyde de zinc est appliqué sur les terres.

DSM Nutritional Products (UK) Ltd. et Provimi Ltd.

Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ont informé l'EMA qu'ils n'avaient pas reçu la notification officielle concernant l'inclusion de leurs médicaments (Pigzin et Zinco Tec) à cette procédure de saisine au titre de l'article 35. Par suite, les informations soumises par ces titulaires d'autorisations de mise sur le marché au moment du réexamen ont été prises en compte afin de garantir leurs droits.

Les motifs scientifiques de réexamen de DSM Nutritional Products et Provimi sont axés sur l'efficacité de l'oxyde de zinc, les risques de (co-) sélection de gènes de résistance et les risques pour l'environnement.

Aucune donnée ni aucun essai clinique exclusifs originaux n'ont été soumis par les titulaires d'AMM à l'appui des indications et de la dose de leurs produits. La majeure partie du texte s'intéressait aux avantages de l'oxyde de zinc en matière de santé et de croissance. Cependant, les seules indications autorisées sont le traitement et le contrôle des diarrhées chez les porcelets. Parmi les publications fournies pour justifier la dose, plusieurs n'étaient pas pertinentes parce que les recherches étaient axées soit sur les bénéfices de l'oxyde de zinc en termes de croissance soit sur des essais cliniques associant l'oxyde de zinc à des antimicrobiens. L'intérêt se porte donc uniquement sur les résultats de Poulsen (1995) et Holm (1990)²⁷. Dans certaines autres études, aucune diarrhée n'a été observée dans les groupes de porcelets. En général, sur les références bibliographiques fournies par les titulaires d'AMM, certains aspects au niveau de la conception des études excluaient la validation de l'administration de 2500 ppm d'oxyde de zinc dans l'aliment pendant les 14 jours après le sevrage telle que décrite dans les indications approuvées. Aucune étude n'a été soumise à l'appui de l'indication de traitement. Pour conclure sur ce point, les titulaires d'AMM n'ont fourni aucune donnée supplémentaire propre à modifier les conclusions initiales du CVMP en matière d'efficacité. En effet, nonobstant les lacunes des données présentées, il est estimé que l'efficacité des médicaments vétérinaires contenant de l'oxyde de zinc pour la prévention de la diarrhée post-sevrage chez les porcelets est démontrée.

Le CVMP considère que le SARM associé au bétail (LA-MRSA) est une cause d'infection rare chez les porcs mais une question de santé publique émergente en raison du statut élevé de porteur chez les porcs et de la transmission de SARM aux denrées alimentaires et aux personnes en contact avec les animaux (éleveurs de porcs, vétérinaires, employés d'abattoirs). Le fait que le SARM associé au bétail CC398 ait actuellement un faible impact sur les populations humaines ne saurait exclure les problèmes de santé publique.

En ce qui concerne les risques environnementaux, les titulaires d'AMM considèrent que, lors de l'évaluation initiale, le CVMP n'a pas utilisé la méthodologie d'évaluation des risques appliquée lors du RAR UE sur le zinc. Ils allèguent que les nouveautés de littérature scientifique publiées après le RAR UE

sur le zinc concernant les méthodes d'incorporation de la biodisponibilité des métaux aux évaluations de risques n'ont pas été prises en compte.

Les titulaires d'AMM ont présenté une évaluation du risque environnemental incluant les étapes suivantes: a) analyse des concentrations de zinc mesurées dans les sols (danois) - sans tenir compte de la contribution des charges de zinc répétées (annuelles) issues de lisier de porc non vieilli; b) association de deux méthodes d'incorporation de la biodisponibilité (l'approche dite de «risque ajouté» et l'approche de «correction de la biodisponibilité»), mais cette association n'est pas validée par le CVMP. Le CVMP a calculé la PEC_{sols} en tenant compte séparément des deux approches ci-dessus. Les résultats indiquent que, tant pour les sols argileux que sableux, un risque est identifié avec l'approche de risque ajouté, avec des valeurs de PEC qui dépassent la $PNEC_{sol}$ de 26 mg/kg. D'autre part, avec l'approche de correction de la biodisponibilité et en considérant au sein de cette approche que la biodisponibilité dépend du type de sol et du moment où le zinc est incorporé au sol (c'est-à-dire du vieillissement du zinc), la fraction biodisponible était, tant pour les sols argileux que sableux, inférieure à la $PNEC_{sol}$ de 26 mg/kg (16,3 et 14,4 mg/kg respectivement pour les sols sableux et argileux).

Quelle que soit l'approche présentée, les données indiquent que si l'utilisation d'oxyde de zinc en tant que médicaments vétérinaires dans l'élevage de porcs et les applications de lisier au sol continuent la même manière que ces dernières années, le zinc continuera de s'accumuler dans la matrice du sol, menant à une augmentation de la fraction biodisponible de zinc dans les sols et, à terme, à des niveaux supérieurs aux PNEC.

Le CVMP conclut que, par l'approche de risque ajouté:

- un risque lié au zinc existe déjà pour les espèces endogées dans les sols argileux;
- un risque lié au zinc existe déjà pour les espèces endogées dans les sols sableux.

Et par la correction de biodisponibilité:

- un risque lié au zinc surviendra pour les espèces endogées dans environ 55 ans dans les sols argileux;
- un risque lié au zinc surviendra pour les espèces endogées dans environ 31 ans dans les sols sableux.

Afin de gérer les risques et de déterminer des mesures adéquates d'atténuation des risques, les titulaires d'AMM suggèrent d'ajouter un certain nombre de mentions dans les informations sur le produit, concernant le mélange et/ou l'épandage de lisier au sol. Cependant, comme indiqué ci-dessus, les mesures d'atténuation des risques suggérées précédemment ralentiraient l'accumulation du zinc dans chaque compartiment, ce qui ne ferait que retarder l'accumulation totale de zinc dans l'environnement (donc le moment où la PEC dépassera les PNEC) mais, étant donné la nature du zinc, ne pourrait garantir l'élimination effective des risques environnementaux à court et long termes identifiés dans l'évaluation de risque.

Andrés Pintaluba S.A., Bio Vet Aps, Calier Portugal S.A., Dunavet-B Zrt., Industrial Veterinaria S.A., Laboratorios Calier S.A., Laboratorios Support Pharma S.L., S.C. Crida Pharm S.R.L., ScanVet Animal Health A/S, Sintofarm S.p.A, Tekro, spol. s r.o., Vepidan Aps, Vetlima S.A., Vetoquinol Biowet Sp. z o. o. et Vetpharma Animal Health S.L.

Les motifs soumis par les titulaires d'autorisation de mise sur le marché pour le réexamen de l'avis du CVMP sont axés sur les risques de (co-)sélection de gènes de résistance et les risques pour l'environnement.

Si les titulaires d'AMM reconnaissent l'existence de liens possibles entre les médicaments vétérinaires à base d'oxyde de zinc et les bactéries multi-résistantes (telles que SARM associé au bétail, *E. coli*) ou

encore l'environnement, les titulaires d'AMM considèrent que les bénéfices de leurs produits l'emportent sur les risques. Ils affirment en outre que leurs produits contribuent à une baisse de la consommation d'antimicrobiens chez les porcs et que les risques identifiés ne seront pas atténués en supprimant du marché les médicaments vétérinaires contenant de l'oxyde de zinc. Bien qu'ils reconnaissent qu'il existe un risque environnemental lié à l'accumulation du zinc, les titulaires d'AMM proposent de recueillir des données sur la vente et la consommation de médicaments vétérinaires contenant de l'oxyde de zinc dans le cadre de l'activité de l'ESVAC, comme cela est le cas pour les antibiotiques: ce données permettraient de mieux connaître l'utilisation et l'impact environnemental consécutif de l'oxyde de zinc utilisé en tant que médicament vétérinaire. De plus, les titulaires d'AMM sont d'avis qu'un groupe d'experts *ad hoc* en coopération avec l'EFSA pourrait aider à envisager le problème des risques environnementaux d'une perspective plus large.

Le Comité affirme que s'il peut être utile d'effectuer un suivi de la consommation d'oxyde de zinc en tant que médicament vétérinaire, un risque environnemental a été identifié et, à ce jour, les risques sont jugés supérieurs aux bénéfices pour l'oxyde de zinc en tant que médicament vétérinaire. D'ailleurs, certains États membres assurent déjà le suivi de la consommation de médicaments vétérinaires contenant de l'oxyde de zinc (par ex. le Danemark, la République tchèque) ainsi que les concentrations de zinc dans le sol (par ex. le Danemark).

Les titulaires d'AMM affirment que, sur la base de l'évaluation du CVMP, les mesures d'atténuation des risques proposées ne permettront que de diluer et non pas de réduire le rejet total de zinc dans l'environnement et qu'il ne s'agira donc que d'une question de temps avant que les risques touchent tous les compartiments. Toutefois, les titulaires d'AMM soutiennent que des mesures d'atténuation des risques supplémentaires pourraient être envisagées pour réduire ou limiter l'émission d'oxyde de zinc dans l'environnement à partir du lisier de porc, mais ils ne proposent pas de mesures d'atténuation supplémentaires.

Le CVMP souligne également que d'autres sources de zinc dans l'environnement contribueront à l'augmentation annuelle de l'oxyde de zinc dans les terres agricoles.

Conclusions globales du CVMP à la suite du réexamen

Sur la base de l'ensemble des données disponibles, y compris les informations soumises lors de la procédure d'évaluation initiale et les motifs scientifiques détaillés de réexamen présentés par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché, le CVMP a conclu qu'il n'y a avait pas de motif scientifique suffisant pour réviser ses conclusions précédentes incluses dans son avis du 8 décembre 2016, selon lesquelles le rapport bénéfice/risque global des médicaments vétérinaires contenant de l'oxyde de zinc à administrer oralement à des espèces productrices de denrées alimentaires est négatif.

Motifs du refus d'autorisations de mise sur le marché et de retrait des autorisations de mise sur le marché existantes

Considérant ce qui suit:

- le CVMP a estimé, au vu des données disponibles, que l'efficacité des médicaments vétérinaires contenant de l'oxyde de zinc pour la prévention de la diarrhée post-sevrage chez les porcelets est démontrée;
- le CVMP a estimé que l'efficacité des médicaments vétérinaires contenant de l'oxyde de zinc pour le traitement de la diarrhée post-sevrage chez les porcelets n'est pas étayée par des données et ne peut pas être démontrée;
- le CVMP a estimé, au vu des données disponibles, que le bénéfice clinique des médicaments vétérinaires contenant du sulfate de colistine et de l'oxyde de zinc ne peut pas être démontré;
- le CVMP a estimé, au vu des données disponibles, que l'association de l'oxyde de zinc, recommandé pour la prévention des diarrhées non spécifiées durant la période post-sevrage, avec la sulfaguanidine, recommandée pour le traitement et la métaphylaxie des diarrhées induites par un ou plusieurs agent(s) pathogène(s), n'était pas justifiée;
- le CVMP a reconnu qu'il existait un risque de co-sélection de résistance associé à l'utilisation de l'oxyde de zinc mais que, à l'heure actuelle, ce risque n'est pas quantifiable;
- le CVMP a estimé, au vu des données disponibles, que des risques pour l'environnement, liés à l'accumulation de zinc, avaient été identifiés dans tous les scénarios, soit immédiatement (sédiments, certains types de sols et d'eaux de surface), soit avec effet retardé (autres types de sols, eaux souterraines et de surface); le CVMP a indiqué que tous les modèles prédictifs avaient un degré d'incertitude inhérent à leurs paramètres et que les résultats générés (i.e., les estimations temporelles) se fondaient sur une quantité limitée de données en entrée, ce qui pourrait affecter le résultat du modèle;
- le CVMP a estimé que les mesures d'atténuation des risques ne permettront que de diluer et non pas de réduire le rejet total de zinc dans l'environnement et qu'il ne s'agira donc que d'une question de temps avant que les risques touchent tous les compartiments;
- le CVMP a estimé que le rapport bénéfice/risque global pour les médicaments vétérinaires contenant de l'oxyde de zinc à administrer par voie orale chez les espèces productrices de denrées alimentaires était négatif, puisque les bénéfices de l'oxyde de zinc dans la prévention de la diarrhée chez le porc ne l'emportent pas sur les risques pour l'environnement;

le CVMP recommande le refus d'octroi d'autorisations de mise sur le marché et le retrait des autorisations de mise sur le marché existantes pour les médicaments vétérinaires contenant de l'oxyde de zinc à administrer par voie orale chez les espèces productrices de denrées alimentaires, telles qu'indiquées en Annexe I.