MINISTÈRE
DE L'AGRICULTURE
ET DE LA SOUVERAINETÉ
ALIMENTAIRE
Liberté
Égalité
Fraternité

Ordre de méthode

Direction générale de l'alimentation **Sercice des actions sanitaires** **Sous-direction de la santé et du bien-être animal** **Bureau de la prévention des risques sanitaires en élevage** **251 rue de Vaugirard** **75 732 PARIS CEDEX 15** **0149554955**	**Instruction technique** **DGAL/SDSBEA/2023-390** **19/06/2023**

Date de mise en application : Immédiate
Diffusion : Tout public

Cette instruction n'abroge aucune instruction.
Cette instruction modifie :
DGAL/SDSPA/2015-1072 du 11/12/2015 : Modification de la note de service

Instructions abrogées :

DGAL/SDSPA/N2004-8185 du 16 juillet 2004

Nombre d'annexes : 3

Objet : Prescription du médicament vétérinaire : mise en œuvre de la « cascade » prévue aux articles 112 à 115 du règlement 2019/6 relatif aux médicaments vétérinaires et à l'article L. 5143-4 du code de la santé publique (CSP)

Destinataires d'exécution
DRAAF DAAF DDETSPP DDPP

Résumé : Cette instruction détaille les conditions de prescription du médicament à usage vétérinaire selon le principe dit de la cascade, défini par les articles 112 à 115 du règlement 2019/6 et l'article L. 5143-4 du CSP, ainsi que les suites applicables en cas de non respect de ces règles.

Textes de référence :- Règlement (CE) n° 1950/2006 de la Commission du 13 décembre 2006 établissant, conformément à la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires, une liste de substances indispensables au traitement des équidés et de substances apportant un bénéfice clinique
- Règlement (CE) n° 470/2009 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale
- Règlement (CE) n°37/2010 de la Commission du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale
- Règlement d'exécution (UE) 2018/470 de la Commission du 21 mars 2018 portant dispositions détaillées sur les limites maximales de résidus applicables aux fins des contrôles de denrées alimentaires issues d'animaux traités dans l'Union européenne en application de l'article 11 de la directive 2001/82/CE
- Règlement (UE) 2019/4 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 concernant la fabrication, la mise sur le marché et l'utilisation d'aliments médicamenteux pour animaux, modifiant le règlement (CE) n o 183/2005 du Parlement européen et du Conseil et abrogeant la directive 90/167/CEE
- Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE
- Règlement délégué (UE) 2019/2090 de la Commission du 19 juin 2019 complétant le règlement (UE) 2017/625 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les cas de non-conformité, établie ou soupçonnée, aux règles de l'Union applicables à l'utilisation ou aux résidus de substances pharmacologiquement actives autorisées dans les médicaments vétérinaires ou en tant qu'additifs destinés à l'alimentation des animaux, ou aux règles de l'Union applicables à l'utilisation ou aux résidus de substances pharmacologiquement actives interdites ou non autorisées
- Règlement d'exécution (UE) 2021/963 de la Commission du 10 juin 2021 portant modalités d'application des règlements (UE) 2016/429, (UE) 2016/1012 et (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne l'identification et l'enregistrement des équidés et établissant des modèles de document d'identification de ces animaux
- Code de la santé publique (CSP), notamment ses articles L.5143-4, L.5141-16 point 18° et R.5141-117-2 point I.-4°
- Code rural et de la pêche maritime (CRPM), notamment ses articles R.242-33, R.242-44, R.242-46 et D.212-62
- Arrêté du 9 juin 2004 relatif aux bonnes pratiques de préparation extemporanée des médicaments vétérinaires

La présente instruction a pour objectifs de définir le principe de la « cascade thérapeutique » et ses modalités d'application ainsi que les suites qui peuvent être mises en œuvre en cas de non-respect de ces règles.

En complément à cette instruction, vous pouvez également vous référer à la foire aux questions (FAQ) élaborée conjointement par la DGAL, la DGS, l'ANMV téléchargeable à cette adresse : https://www.anses.fr/fr/system/files/230202_FAQ%20RMV-RAM.pdf.

En bref, ce que l'entrée en application du règlement (UE) 2019/6 relatif aux médicaments vétérinaires fait évoluer dans l'application de la cascade :

- L'évolution la plus notable est la disparition de la notion de « LMR denrée » (*cf.* § II.3). Ceci permet d'élargir l'arsenal thérapeutique en donnant accès dans la cascade à des médicaments qui auparavant n'étaient pas autorisés selon la denrée considérée.

- Désormais, les médicaments autorisés pour d'autres espèces animales et/ou d'autres indications, en France ou dans d'autres états membres de l'UE, sont accessibles plus directement dans le cadre de la cascade (*cf.* § II.1). Ceci favorise aussi l'accès à un panel plus large de médicaments.

- Le calcul du temps d'attente (TA) pour les animaux producteurs de denrées a évolué. Auparavant des TA forfaitaires étaient fixés par arrêté ministériel, dorénavant certaines règles de calcul du TA s'appliquent (*cf.* § II.4).

I - Principe de base et définitions générales

1. Principe général de la cascade :

L'acte de prescription par un vétérinaire est encadré par le code rural et de la pêche maritime (code de déontologie) ainsi que le code de la santé publique. En application de l'article R. 242-44, le vétérinaire, après avoir posé un diagnostic, est libre de ses prescriptions dans les limites fixées par la loi et dans le respect de la santé publique et la prise en compte de la santé et de la protection animales. À défaut, il engage sa responsabilité civile, pénale voire son diplôme.

Le règlement (UE) 2019/6 quant à lui dispose dans son article 106.1 que les médicaments vétérinaires sont utilisés conformément aux termes de l'autorisation de mise sur le marché, autrement dit, le vétérinaire doit prescrire, en priorité, un médicament vétérinaire dont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) vise notamment l'espèce et l'indication concernées. La même règle s'impose aux aliments médicamenteux (règlement (UE) 2019/4).

Le vétérinaire doit prescrire en priorité un médicament vétérinaire disposant d'une autorisation en France (AMM, autorisation temporaire d'utilisation (ATU), enregistrement) pour l'animal de l'espèce considérée et pour l'indication thérapeutique visée.

Cependant, le vétérinaire est régulièrement confronté sur le terrain à des problèmes de disponibilité des médicaments vétérinaires, soit du fait de l'absence de médicament vétérinaire autorisé en France pour la pathologie ou l'espèce considérée, soit du fait de ruptures d'approvisionnement en médicaments autorisés.

Pour éviter l'impasse thérapeutique et permettre la prescription du médicament le plus approprié pour l'espèce et l'indication visées, le règlement (UE) 2019/6 définit dans ses articles 112 à 115 les modalités de la « cascade thérapeutique ». En application de ce principe, un vétérinaire peut avoir

recours, **en l'absence de médicament vétérinaire autorisé en France pour l'espèce et l'indication considérée** :

- à des médicaments vétérinaires en dehors des termes prévus par leur AMM [utilisation hors AMM ou hors résumé des caractéristiques produit (RCP)], y compris ceux autorisés dans d'autres états membres,
- ou à des médicaments à usage humain,
- ou à une préparation extemporanée.

Le principe de la « cascade thérapeutique » s'applique également aux aliments médicamenteux comme le prévoit le règlement (UE) 2019/4 qui opère un renvoi dans son article 16 (10.a) au règlement (UE) 2019/6.

Avant de recourir au principe de la « cascade thérapeutique », le vétérinaire prescripteur doit vérifier qu'aucun médicament vétérinaire autorisé et approprié pour la pathologie et l'espèce visées n'est disponible en France.

Pour ce faire, il a accès à l'index des médicaments vétérinaires autorisés en France (IRCP) mis à disposition par l'Anses-ANMV (http://www.ircp.anmv.anses.fr/search.aspx).

Il apparaît ici indispensable de bien comprendre ce qu'on entend par médicament vétérinaire autorisé, approprié et disponible.

À noter *: La « cascade thérapeutique » n'est possible qu'en cas de changement d'espèce ou d'indication, selon les articles 112 à 114. Toutefois, il peut être accepté que le vétérinaire augmente la dose ou la durée prévues dans l'AMM pour l'espèce et l'indication visées, en cas d'insuffisance d'efficacité ou d'échec thérapeutique, sous réserve qu'il soit en mesure de le documenter : la production d'articles ou avis scientifiquement recevables voire, en dernier lieu, d'une ou plusieurs déclaration(s) de pharmacovigilance pour manque d'efficacité, est requise.*

2. Définitions pertinentes :

a. *Médicament vétérinaire « autorisé »*

On entend par médicament vétérinaire autorisé un médicament qui dispose :

- soit d'une autorisation de mise sur le marché ou AMM ;
- soit d'une autorisation temporaire d'utilisation ou ATU ;
- soit d'un enregistrement dans le cas des médicaments homéopathiques ou de certains médicaments pour les nouveaux animaux de compagnie (article 5 point 6 du règlement (UE) 2019/6).

b. *Médicament vétérinaire « approprié »*

Au-delà du caractère autorisé du médicament, l'article L. 5143-4 du Code de la santé publique (CSP) introduit en complément la notion du caractère « approprié » du médicament, également présente dans le considérant n° 25 du règlement (UE) 2019/6. Concernant le caractère « approprié » du médicament :

- il doit être établi par le vétérinaire prescripteur sur la base de son jugement professionnel, sur des critères scientifiques ou sanitaires et sous sa propre responsabilité mais, en aucun cas, sur des critères d'ordre économique. Il est précisé que l'article R. 242-44 du Code rural et de la pêche maritime (CRPM), qui dispose que la prescription est établie compte tenu de ses conséquences, notamment économiques, pour le propriétaire du ou des animaux, n'est pas applicable à la prescription dans le cadre de la cascade ;

- un vétérinaire qui prescrit dans le cadre de la cascade alors qu'un médicament vétérinaire autorisé pour l'espèce et l'indication visées est disponible, au motif que ce dernier manque d'efficacité, doit être en mesure de justifier ce défaut d'efficacité. La production de publications de l'ANSES/ANMV, autorité compétente en matière d'évaluation de l'efficacité des médicaments vétérinaires ou, à défaut, d'autres articles ou avis scientifiquement recevables, voire, en dernier lieu, d'une ou (de préférence) plusieurs déclaration(s) de pharmacovigilance pour manque d'efficacité, est requise ;
- la prescription dans la cascade de médicaments de phytothérapie ou d'homéopathie, au motif que le vétérinaire considère qu'un médicament chimique ou allopathique autorisé n'est pas approprié au regard du type de médecine qu'il souhaite utiliser, est recevable.

Pour le caractère « approprié », voir également chapitre spécifique sur les antibiotiques d'importance critique.

c. *Médicament vétérinaire « disponible » en France*

Un médicament est considéré comme non disponible dès lors que le titulaire de l'AMM n'est plus en mesure d'approvisionner le marché, de manière ponctuelle (suite à un problème d'approvisionnement en matières premières ou d'analyses libératoires, par exemple) ou définitive (arrêt de commercialisation, qui peut être volontaire, du fait du titulaire de l'autorisation, ou imposée par l'Anses/ANMV). Les vétérinaires peuvent consulter le suivi des ruptures d'approvisionnement réalisé par l'ANMV sur le site suivant https://www.anses.fr/fr/portails/1808/content/152839.

Une fois que le vétérinaire s'est assuré de l'absence de médicament vétérinaire autorisé, approprié et disponible en France, il peut avoir recours à la cascade thérapeutique, selon les modalités définies aux articles 112 à 115 du règlement (UE) 2019/6.

Une rupture de stock chez le vétérinaire ou chez un distributeur, résultant d'un défaut d'anticipation alors que le médicament est disponible sur le marché, ne saurait être recevable pour rendre éligible l'application de la cascade.

NB : Est en revanche toléré le recours à la cascade en situation d'urgence, de manière ponctuelle, lorsque le vétérinaire n'a pas en stock le médicament approprié.

3. Recours à la cascade et responsabilités du vétérinaire

Tout recours à la cascade nécessite la rédaction obligatoire d'une ordonnance (CSP article L.5143-5), même si l'AMM du médicament ne l'impose pas.
Exemple : un médicament homéopathique humain ou vétérinaire non soumis à ordonnance, dès lors qu'il est utilisé pour une autre espèce que celle prévue dans l'AMM, nécessite obligatoirement une prescription. Une mention spécifique indiquant que le médicament est prescrit conformément aux articles 112, 113 et 114 est portée sur l'ordonnance (article 105.5 du règlement (UE) 2019/6 et annexe V (7) du règlement 2019/4).

L'article L. 5143-4 du CSP précise que les médicaments prescrits dans le cadre de la cascade, à quelque niveau que ce soit, sont administrés soit par le vétérinaire soit, sous sa responsabilité personnelle, par le détenteur des animaux, dans le respect de la prescription du vétérinaire (à l'exception notoire des substances essentielles pour le traitement des équidés non exclus de la consommation humaine, *cf. infra*).

Le vétérinaire engage donc lourdement sa responsabilité lorsqu'il prescrit dans le cadre de la cascade, y compris en ce qui concerne l'administration du médicament s'il la confie au détenteur.

Remarque : la prescription dans le cadre de la cascade est prévue pour un produit relevant de la définition du médicament. Il convient de ne pas en faire un usage détourné, non autorisé, consistant par exemple à prescrire un médicament pour un usage biocide. Par exemple la prescription d'amitraz (Taktic®) constatée il y a quelques années, pour pulvériser les poulaillers en période de vide sanitaire,

ne répondait pas aux règles de la prescription dans le cadre de la cascade, puisque le médicament était alors utilisé en tant que biocide.

II - Principe détaillé de la cascade, LMR et temps d'attente

1. Principe détaillé de la cascade :

Lorsque le vétérinaire prescripteur souhaite recourir à la cascade, il doit respecter l'ordre défini aux articles 112 à 114 du règlement (UE) 2019/6. Ainsi, en cas de recours à la cascade, selon l'espèce destinataire, le vétérinaire peut prescrire **dans l'ordre** :

a. Cas des animaux non-producteurs de denrées

1er. un **médicament vétérinaire** autorisé en France ou dans un autre État membre[1] (EM) pour la même espèce ou une autre espèce, pour la même indication ou une autre indication,
2e. à défaut, un **médicament à usage humain** autorisé en France,
3e. à défaut, une **préparation extemporanée**.

b. Cas des animaux terrestres producteurs de denrées

1er. un **médicament vétérinaire** autorisé en France ou dans un autre EM pour la même espèce ou une autre espèce productrice de denrées, pour la même indication ou une autre indication,
2e. à défaut, un **médicament vétérinaire** autorisé en France ou dans un autre EM pour une autre espèce non productrice de denrées, pour la même indication[2],
3e. à défaut, un **médicament à usage humain** autorisé en France,
4e. à défaut, une **préparation extemporanée**.

c. Cas des animaux aquatiques producteurs de denrées

1er. un **médicament vétérinaire** autorisé en France ou dans un autre EM pour la même espèce ou une autre espèce aquatique productrice de denrées, pour la même indication ou une autre indication,
2e. à défaut, un **médicament vétérinaire** autorisé en France ou dans un autre EM pour une espèce terrestre productrice de denrées, contenant une substance présente dans une liste définie au point 3 de l'article 114 du règlement (UE) 2019/6 (acte d'exécution à venir),
3e. à défaut, un **médicament à usage humain** autorisé en France, contenant une substance présente dans la liste mentionnée au 2e,
4e. à défaut, une **préparation extemporanée**.

À noter :

• En cas de prescription d'un médicament vétérinaire autorisé dans un autre EM, une autorisation d'importation qui vaut pour AMM (conformément à l'art. L. 5142-7 du CSP) devra être obtenue de l'ANSES/ANMV.

[1] La base de données européenne des médicaments autorisés dans les différents États membres permet désormais aux vétérinaires de rechercher les médicaments disponibles en UE, pour lesquels il peuvent demander une autorisation d'importation à l'ANMV (sous réserve du respect des règles de la cascade) : https://www.medicinesinfo.eu/fr/medicine-index/m

[2] La substance active de ce médicament doit être inscrite dans le tableau 1 de l'annexe du règlement « LMR » n° 37/2010 (*Cf.* chapitre II.3) ou, pour les équidés non exclus de la consommation humaine, sur la liste des substances essentielles (*Cf.* chapitre III.1)

• Le recours à un médicament à usage humain (MAH) n'est possible qu'après épuisement de toutes les possibilités de recours à un médicament vétérinaire, qu'il soit autorisé en France ou dans un autre EM. Ce MAH doit être obligatoirement autorisé en France (pas d'importation possible pour un usage vétérinaire) ;

• Le recours à une préparation extemporanée n'est possible qu'après épuisement des possibilités de recours à un médicament vétérinaire autorisé au sein de l'UE et à un MAH ;

• En dernier recours, lorsque tous ces moyens ont été épuisés, le règlement ouvre une nouvelle possibilité par rapport aux textes antérieurs : il s'agit de solliciter une demande d'importation pour un médicament vétérinaire autorisé dans un pays tiers, pour la même espèce et la même indication, à l'exception toutefois des médicaments vétérinaires immunologiques.

2. Focus : préparations extemporanées

Concernant les préparations extemporanées, il est nécessaire de se référer à l'article L. 5141-2 du CSP qui récapitule les définitions relatives aux préparations extemporanée, magistrale et officinale.

La préparation extemporanée n'est pas préparée à l'avance, c'est-à-dire qu'elle ne peut pas être réalisée avant que le préparateur dispose de l'ordonnance du vétérinaire prescrivant cette préparation : pour toute préparation extemporanée en stock, une ordonnance doit donc être disponible.

Il s'agit :

- soit d'une préparation magistrale, qui est définie au b) du paragraphe 6 de l'article 2 du règlement (UE) 2019/6 : elle est préparée par un pharmacien ou un vétérinaire ou un responsable de la pharmacie d'une école vétérinaire ou encore un sous-traitant (cf infra), conformément à la « recette » indiquée sur l'ordonnance vétérinaire (pour un animal déterminé ou un petit groupe d'animaux, précise cet article du règlement),
- soit d'une préparation officinale, qui est obligatoirement réalisée en pharmacie, selon les instructions données par la pharmacopée : il reste actuellement une seule préparation officinale vétérinaire décrite dans la pharmacopée, qui est l'acétate de plomb.

En dehors de l'acétate de plomb (seule préparation officinale décrite dans la pharmacopée), toutes les autres préparations extemporanées, qui peuvent le cas échéant être prescrites dans la cascade, sont donc des préparations magistrales.

Toutes les préparations extemporanées doivent être réalisées selon des bonnes pratiques de préparation extemporanée des médicaments vétérinaires d'application obligatoire (arrêté du 9 juin 2004 actuellement, qui sera révisé). Des règles contraignantes sont ainsi fixées, nécessaires à assurer la qualité et la sécurité de ces préparations non industrielles.

La sous-traitance de ces préparations est rendue possible par l'article L. 5143-9-1 du CSP : un vétérinaire peut ainsi confier, par contrat de sous-traitance, la réalisation de ses préparations extemporanées à un établissement autorisé à cet effet, qui ne peut pas être un autre cabinet vétérinaire mais qui peut être :

- une officine de pharmacie préalablement autorisée à cet effet par le DG de l'ARS,
- une école vétérinaire préalablement autorisée à cet effet par le DG de l'ANSES,
- pour certaines catégories de préparations (comme des produits dérivés du sang, par exemple), un établissement pharmaceutique autorisé pour la fabrication de médicaments.

3. Animaux producteurs de denrées : LMR et temps d'attente

Pour les animaux producteurs de denrées alimentaires (hors cas particulier des équidés qui sera abordé plus bas), le règlement (UE) 2019/6 impose deux obligations supplémentaires :

1. Les substances pharmacologiquement actives contenues dans le médicament doivent avoir été autorisées par le règlement n° 470/2009, c'est-à-dire que la substance doit être inscrite dans le tableau 1 de l'annexe du règlement n° 37/2010 dit « règlement LMR ». Une version consolidée de ce tableau 1 est disponible sur le site de l'ANSES/ANMV (sous « consulter le tableau 1 ») à l'adresse suivante : https://www.anses.fr/fr/content/limites-maximales-de-r%C3%A9sidus-ou-lmr-de-m%C3%A9dicament-v%C3%A9t%C3%A9rinaire.
2. Le vétérinaire est responsable de la détermination du temps d'attente applicable, qui ne peut être inférieur au temps d'attente forfaitaire calculé conformément à l'article 115 du règlement (annexe 3).

Concernant l'autorisation de la substance au titre du règlement (UE) 470/2009, l'annexe 1 précise son applicabilité pour les médicaments immunologiques et homéopathiques, ainsi que les modalités de définition du temps d'attente applicable.

À noter :

La note de service abrogée par la présente instruction prévoyait qu'une LMR pour la denrée était nécessaire. Cette règle ne s'applique plus. La lecture française du règlement est alignée sur celle adoptée par l'ensemble des EM qui ont été interrogés à ce sujet.

Ainsi, la prescription est possible dès lors que la substance est inscrite au tableau 1 des LMR, quelle que soit la denrée et l'espèce visées dans le tableau (voir néanmoins le cas particulier du miel détaillé plus bas), que les restrictions d'usage sont respectées (dernière colonne « commentaire » du tableau) et qu'un temps d'attente approprié est fixé par le vétérinaire.

(*cf. FAQ citée plus haut pour des exemples en lien avec ce principe*)

Remarques :

- cas de la restriction d'usage spécifiée dans le tableau 1 pour les **œufs** :
  les œufs de poules reproductrices de la filière chair sont parfois destinés à la consommation (casserie). Dans ces conditions, si le vétérinaire prescrit à ces poules un médicament pour lequel le tableau 1 prévoit « *Ne pas utiliser chez les animaux produisant des œufs destinés à la consommation humaine* »), les œufs issus de ces poules ne pourront en aucun cas être envoyés en casserie. Il appartient le cas échéant au vétérinaire de donner toute instruction utile en ce sens sur son ordonnance ;
- les LMR à prendre en compte dans le cadre de la prescription de médicaments à usage vétérinaire sont uniquement celles fixées dans le règlement LMR (UE) 37/2010. Les LMR fixées dans le cadre d'autres réglementations, en particulier le règlement (UE) 396/2005 relatif aux résidus de pesticides, ne sont pas applicables au médicament vétérinaire.

L'**annexe 2** présente schématiquement les étapes à suivre dans le cadre de la prescription en cascade.

4. Règles applicables aux temps d'attente

Il est de la responsabilité du vétérinaire prescripteur de déterminer un temps d'attente adéquat en cas de recours à la cascade thérapeutique. L'annexe 3 présente les modalités de détermination du temps d'attente dans le cadre d'une prescription en cascade.

a. Cas du lait

En France, les temps d'attente sont exprimés en heures et en jours au-delà de 48h (l'expression en nombre de traites est rare, elle peut persister dans d'anciens RCP). Les études dans le cadre des

dossiers d'AMM sont faites avec une traite toutes les 12 heures ; le temps d'attente est calculé en traites puis converti en heures et/ou jours. Un temps d'attente d'un jour correspond donc à un temps d'attente de 24 heures : pour un traitement administré lors de la traite du soir, le lait doit être écarté jusqu'à la traite du lendemain soir incluse.

NB. Il convient du fait de la circulation sanguine générale, d'écarter le lait de tous les quartiers, y compris lors de l'injection d'un intra-mammaire dans un seul quartier.

b. Cas de la viande

Le temps d'attente est exprimé en jours entiers (ou demi-jour quand il est très court), avec un arrondi au jour entier supérieur lorsque le calcul réalisé dans le cadre des études AMM donne un nombre à virgule, par application du principe de précaution. Par conséquent, l'ANMV considère que :

- si le temps d'attente est fixé à 1 jour : il est écoulé au bout de 24h (les services d'inspection doivent donc demander l'heure d'administration pour un TA de 1 j, afin de vérifier que 24h se sont bien écoulées depuis la dernière administration) ;
- pour les temps d'attente supérieurs (2 jours et plus), il n'y a plus lieu de tenir compte de l'heure : si le TA est de 2 jours, un animal traité le 10 janvier quelle que soit l'heure peut être présenté à l'abattoir le 12 janvier.

c. Cas de la chair de poisson

Le temps d'attente s'exprime en degrés-jours. Cette unité correspond à la somme des températures de l'eau dans laquelle se trouve le poisson (exemple : un temps d'attente de 500 degré-jours correspond à 50 jours lorsque l'eau est à 10°C, à 25 jours lorsqu'elle est à 20°C).

NB. Ceci impose donc (comme pour tous les médicaments avec AMM pour l'espèce aquacole dont le temps d'attente est exprimé en degrés-jours), l'enregistrement par le pisciculteur de la température de l'eau dans son registre d'élevage.

III - Particularités et restrictions de la cascade

1. <u>Cas particulier des équidés</u>

L'obligation de LMR et de temps d'attente ne s'applique pas à la prescription dans la cascade lorsqu'elle vise des équidés qui sont déclarés comme n'étant pas destinés à l'abattage pour la consommation humaine, dans leur document d'identification unique à vie tel que défini dans le règlement (UE) 2021/963.

Le vétérinaire a l'obligation de vérifier le statut de l'animal au regard de la consommation humaine avant tout traitement, comme imposé par l'article 39 (point 1) du règlement (UE) 2021/963.

Les autres règles de la cascade s'appliquent, comme pour toutes les espèces.

Toutefois, pour les chevaux non exclus de la consommation humaine, par exception à l'obligation de LMR, peut être prescrit dans la cascade un médicament contenant des substances actives non inscrites au tableau 1 du règlement LMR, sous réserve de respecter les obligations suivantes :

1er. **Les substances à action pharmacologique contenues dans ce médicament sont inscrites sur une liste fixée par un règlement européen** (actuellement, règlement (CE) n° 1950/2006 de la Commission du 13 décembre 2006 établissant une **liste de substances essentielles** pour le traitement des équidés).

La liste à jour des médicaments à usage vétérinaire ou humain correspondant aux substances essentielles pour le traitement des équidés est téléchargeable sur le site de l'ANSES/ANMV, à cette adresse : https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-AMM-Substances-actives-equides-20310415.pdf.

2e. **Le vétérinaire prescrit et réalise *a minima* la première administration** des médicaments contenant ces substances pour les indications prévues par ce règlement.
Conformément à l'article L. 5143-4 du CSP, la première administration doit donc obligatoirement être réalisée par le vétérinaire lui-même, cette mesure étant cohérente avec l'obligation d'enregistrement du traitement qui incombe au seul vétérinaire prescripteur (voir *d)*).

3e. **Le vétérinaire fixe un temps d'attente** qui ne peut être inférieur au temps d'attente forfaitaire de 6 mois défini par l'article 115.

4e. **Le vétérinaire enregistre l'administration de la substance essentielle** dans le document d'identification de l'animal, en partie III (« enregistrement de la médication ») de la section II (« administration de médicaments »).

Le règlement (UE) 2021/963 précise également, dans le point 2 de son article 39, que lorsque l'indication nécessite l'administration d'un médicament contenant des substances actives ni inscrites au tableau 1 du règlement LMR ni dans la liste des substances essentielles et que « *l'opérateur a autorisé un tel traitement au nom du propriétaire* », **il relève de la responsabilité du vétérinaire d'exclure définitivement l'équidé de la consommation, avant le traitement, en renseignant la partie II du feuillet traitement médicamenteux.**

L'article 40 du règlement (UE) 2021/963 dispose en outre que le vétérinaire doit ensuite dans un délai de 7 jours notifier cette exclusion à l'organisme compétent. En France, l'organisme compétent est l'IFCE (site SIRE) et le CRPM qui fixe un délai de 14 jours (article D. 212-62) est en cours de modification pour être mis en cohérence avec la réglementation UE.

2. Cas particulier des abeilles

Comme rappelé dans le contexte de la présente instruction, l'article R. 242-44 du Code de déontologie précise que la prescription du vétérinaire est guidée par le respect de la santé publique et la prise en compte de la santé et de la protection animales.

Or, la prescription d'antibiotiques à des abeilles est à l'origine de la présence de résidus dans le miel susceptible de porter atteinte à la fois à la santé publique et à la santé animale. En effet :

- différentes études[3] objectivent la présence de résidus dans le miel après traitement des ruches avec des antibiotiques, à des taux supérieurs aux LMR extrapolées, même plusieurs semaines après traitement, avec également une contamination des ruches voisines de la ruche traitée ;
- l'usage d'antibiotiques sur des ruches atteintes de loque (seul usage connu des antibiotiques dans cette filière) est susceptible d'être à l'origine de la transmission de la loque américaine ou européenne, comme exposé dans la note de service citée ci-dessous.

[3] Références bibliographiques :

- Étude Thomson *et al.* (2005) : Terramycine dosée à 1g d'oxytrétracycline dans 200-250 ml de solution sucrée = résidus à 3,7 mg/kg 8 semaines après application
- Étude MARTEL *et al.* (2006) : devenir de la tétracycline au sein des ruches traitées et dans le miel :
  - Les antibiotiques sont très rapidement incorporés dans le miel
  - Teneur moyenne en résidus = 1,54mg/kg et 0,15mg/kg dans le miel récolté jusqu'à 5 mois après le traitement, après application par sirop et par poudrage respectivement
  - Phénomène de dérive : contamination des ruches non traitées situées entre 20 et 45 mètres de celles traitées

En conséquence, il est considéré que toute prescription et/ou délivrance d'antibiotiques dans la filière apicole est constitutif d'un non-respect de l'article R. 242-44 du code de déontologie et donc, que tout constat en ce sens devra faire l'objet d'un signalement par les services d'inspection au Conseil régional de l'Ordre des vétérinaires compétent.

Pour l'ensemble de ces motifs, le paragraphe ci-dessous de la note de service DGAL/SDSPA/2015-1072 modifiant la note de service DGAL/SDSPA/N2005-8123 du 26/04/2005 « traitement des ruchers atteints de loque américaine et de loque européenne » est modifié ainsi :

La note de service DGAL/SDSPA/N2005-8123 du 26/04/2005 « traitement des ruchers atteints de loque américaine et de loque européenne » recommandait le traitement des colonies peu atteintes à l'aide de tétracyclines. Or, il est constaté depuis que :

- *les médicaments utilisés (tétracyclines) ne sont pas efficaces contre les formes sporulées. Le traitement antibiotique permettait une rémission temporaire et masquait l'expression clinique sans éliminer l'infection ;*
- *des résistances de P. larvae aux antibiotiques ont été mises en évidence ;*
- *les résidus d'antibiotiques pouvaient se retrouver dans les produits de la ruche et constituer un danger de sécurité sanitaire.*

En outre, aucun médicament vétérinaire contenant un antibiotique ne dispose d'une autorisation de mise sur le marché pour le traitement des colonies d'abeilles contre la loque américaine ou la loque européenne. ~~Et, en l'absence de limite maximale de résidus (LMR) pour la denrée miel, l'utilisation de tout médicament contenant un antibiotique dans le cadre de la cascade est prohibée.~~

Dans ce contexte d'inefficacité des antibiotiques notamment sur les formes sporulées et ~~d'absence de LMR pour~~ du risque de résidus supérieurs à la LMR extrapolée dans le miel, qui s'ajoute à l'émergence avérée d'antibiorésistance, l'utilisation des antibiotiques, qui est obligatoirement soumise à une ordonnance vétérinaire qui ne peut dans ce contexte être considérée comme conforme au regard de l'article R. 242-44 du Code de déontologie, est considérée comme n'étant ~~n'est~~ pas autorisée.

3. Règles supplémentaires applicables aux antimicrobiens

a. Antimicrobiens réservés au traitement de certaines infections chez l'homme

En application de l'article 37(5) du règlement (UE) 2019/6, une liste d'antimicrobiens ou de groupes d'antimicrobiens réservés au traitement de certaines infections chez l'homme est fixée par le règlement d'exécution 2022/1255 du 19 juillet 2022, sur la base de critères qui ont été établis, conformément à l'article 37(4), dans le règlement délégué 2021/1760 du 26 mai 2021.

L'inscription d'une substance antimicrobienne entraîne son **interdiction absolue d'usage en médecine vétérinaire** dans quelque circonstance que ce soit.

b. Antimicrobiens dont l'usage est interdit ou encadré dans le cadre de la cascade

En application de l'article 107(6) du règlement (UE) 2019/6, est fixée par règlement(s) d'exécution (non paru(s) à la date de rédaction de la présente instruction) la liste des antimicrobiens :

- qui ne peuvent pas être prescrits dans la cascade,
- ou qui peuvent l'être mais uniquement sous certaines conditions.

L'ensemble de ces obligations s'applique également aux aliments médicamenteux, tel qu'en dispose l'article 17(3) du règlement 2019/4.

c. Antibiotiques d'importance critique (AIC)

Le décret n°2016-317 du 16 mars 2016, codifié dans les articles R. 5141-117-1 à -3 du CSP, introduit deux obligations supplémentaires dans les règles d'application de la cascade dès lors qu'il s'agit d'un AIC :

1er. Il dispose dans son point I.-4° que la prescription d'un AIC est subordonnée au respect des mentions figurant dans les paragraphes contre-indications et précautions d'emploi du résumé des caractéristiques du produit (RCP).
Ainsi, par exemple, la prescription dans la cascade de ceftiofur chez les volailles est interdite, dans la mesure où les RCP précisent en contre-indication : *« ne pas utiliser chez les volailles (y compris les œufs) en raison du risque de diffusion d'une résistance antimicrobienne à l'homme »* ;

2e. Le décret prévoit que la prescription d'un AIC est subordonnée à l'absence d'antibiotique non critique suffisamment efficace ou adapté pour traiter la maladie. Aussi, **pour une efficacité attendue identique**, **le vétérinaire doit prescrire dans la cascade un antibiotique non critique hors RCP plutôt qu'un AIC** conformément à son RCP. En effet, dans ce cas, l'AIC n'est pas un médicament approprié à la fois au sens du décret et de l'article L. 5143-4 du CSP

IV - Suites applicables en cas de non-respect de la cascade

1. Suites administratives

Il s'agit des mesures de police administratives prévues dans le CSP et/ou le CRPM et/ou le règlement (UE) 2019/2090 en ce qui concerne les cas de non-conformité, établie ou soupçonnée, aux règles de l'Union applicables à l'utilisation ou aux résidus de substances pharmacologiquement actives (règlement qui s'applique uniquement aux animaux producteurs de denrées).

Il s'agit essentiellement, en mettant en œuvre ces mesures allant de la mise en demeure (CSP article L. 5145-8) à la destruction des animaux producteurs de denrées et/ou de leurs produits (CRPM article L. 234-4 et règlement 2019/190), de protéger le consommateur mais également s'agissant du règlement 2019/2090, de faire cesser les usages illégaux, en particulier de produits non autorisés. Par exemple, l'utilisation de médicaments non autorisés car importés sans autorisation d'importation, ou dont l'une des substances pharmacologiquement actives ne figure pas dans le tableau 1 et, s'agissant d'un équidé non exclu de la consommation, ne figure pas non plus dans la liste des substances essentielles.

Précision : dans ce cadre, l'exclusion définitive des équidés de la consommation, dans la mesure où elle est prévue par un règlement européen y compris dans le modèle de document d'identification des équidés, est considérée comme une mesure de portée similaire à l'abattage/destruction de l'animal qui s'applique aux autres espèces productrices de denrées.

2. Suites pénales

La prescription d'un médicament dont une substance pharmacologiquement active ne figure pas dans le tableau 1 et, s'agissant d'un équidé non exclu de la consommation, ne figure pas non plus dans la liste des substances essentielles, est constitutive d'un délit prévu et réprimé par le 10° du I. de l'article L. 5442-10 du CSP.

Le non respect des règles relatives à la prescription des AIC est un délit pénal prévu et réprimé par le 1° du I. de l'article L. 5442-10 du CSP.

Le non respect des bonnes pratiques de préparation extemporanées est une infraction prévue et réprimée par l'article R. 5442-1 du CSP (contraventions cumulatives).

3. Suites disciplinaires

En cas de non-respect des règles de prescription dans le cadre de la cascade, le Président du Conseil régional de l'ordre compétent peut être saisi par le Préfet, ou par délégation formelle par le DDecPP/DAAF, conformément aux dispositions de l'article R. 242-93 du CRPM.

Il convient qu'une telle plainte soit systématiquement introduite en cas de constat de prescription d'antibiotiques pour des abeilles.

Emmanuelle Soubeyran

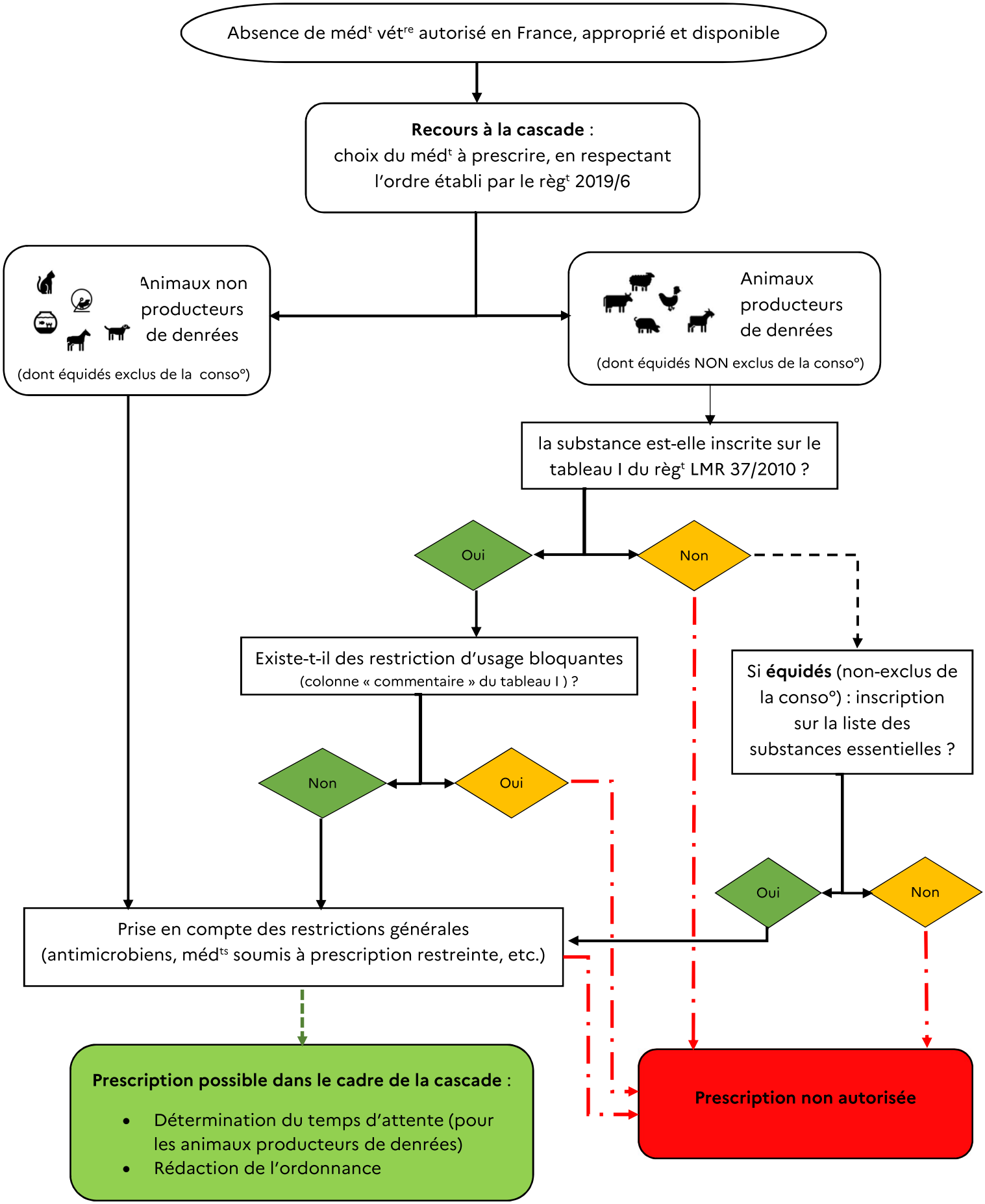
Directrice générale adjointe de l'Alimentation

EMMANUELLE SOUBEYRAN ID Signature numérique de EMMANUELLE SOUBEYRAN ID
Date : 2023.06.14 20:09:42 +02'00'

<u>Annexe 1</u> : Particularités des médicaments immunologiques et homéopathiques utilisés dans le cadre de la cascade thérapeutique au regard des articles 113, 114 et 115 du règlement (UE) 2019/6.

<table>
<tr><th></th><th>Nécessité d'autorisation au titre du Règlement (UE) 470/2009</th><th>Définition du temps d'attente</th><th>Commentaire</th></tr>
<tr><td>Médicaments immunologiques : principes actifs d'origine biologique</td><td>Non</td><td rowspan="3">Article 115 du règ. 2019/6</td><td>Exclus par l'article 1(2) du Règlement (UE) 470/2009</td></tr>
<tr><td>Médicaments immunologiques : excipients</td><td rowspan="2">Oui</td><td>Ceci explique que certains vaccins présentent un temps d'attente non nul (en raison du risque lié aux résidus de cet excipient ou d'un risque zoonotique)</td></tr>
<tr><td>Médicaments vétérinaires homéopathiques avec AMM</td><td>Médicaments définis à l'article 86(2) du Règlement (UE) 2019/6</td></tr>
<tr><td>Médicaments homéopathiques enregistrés</td><td>Non</td><td>Non soumis à l'article 115 (cf. article 2(5) du règ. 2019/6)</td><td>Médicaments définis à l'article 86(1) du Règlement (UE) 2019/6, qui par définition contiennent des dilutions inférieures aux limites fixées dans le Règlement (CE) 37/2010. Il n'en existe pas à ce jour en France.</td></tr>
</table>

<u>Annexe 2</u> : Logigramme décisionnel lors de recours à la cascade thérapeutique.



Annexe 3 : Détermination du temps d'attente.

1/ Les bases

L'article 115 donne les règles de calcul du temps d'attente forfaitaire minimum que le vétérinaire doit indiquer sur son ordonnance. Elles varient en fonction de la catégorie de denrée : viande, lait, œuf, chair de poisson (le règlement ne donne aucune règle pour les produits de la ruche : cf chapitre spécifique ci-dessous).

De manière synthétique, les règles sont les suivantes :

Viande et abats	• 1,5 fois le TA le plus long autorisé pour la viande et les abats • 28 j si pas de TA • 1j si TA= 0 j pour les animaux d'une autre famille taxinomique*
Lait	• 1,5 fois le TA le plus long • 7j si pas de TA lait • 1j si TA= 0 j
Œufs	•1,5 fois le TA le plus long pour les œufs •10 jours si pas de TA œuf dans l'AMM
Miel	•Déterminé par le vétérinaire

* Concernant les familles taxonomiques (ou taxinomiques) à prendre en compte pour les animaux d'élevage terrestres, on s'appuiera sur la classification suivante :

- Equidés : chevaux, ânes
- Bovidés : bovins, ovins, caprins
- Suidés : porcs, sangliers
- Cervidés : cerfs
- Anatidés : canards, oies
- Numididés : pintade
- Léporidés : lapin, lièvre
- Colombidés : pigeons
- Phasanidés : faisans, perdrix, cailles, poules, dindes
- Struthionidés : autruches

Dans tous les cas**, il appartient au vétérinaire de fixer le temps d'attente sur son ordonnance, sous sa propre responsabilité, et en tenant compte de l'ensemble des données disponibles**. Ainsi en cas de prescription de lidocaïne par exemple, ces temps d'attente minimums fixés dans le règlement ne sont pas suffisants pour assurer la sécurité du consommateur en raison d'un avis publié par l'EMA, tel qu'expliqué dans la foire aux questions DGS/DGAL/ANMV téléchargeable sur le site de l'ANMV, à cette adresse : https://www.anses.fr/fr/system/files/230202_FAQ%20RMV-RAM.pdf.

Remarque : pour la prescription de **substances essentielles**, un temps d'attente forfaitaire minimal de 6 mois est applicable (cf chapitre dédié).

2/ Règles d'arrondi

L'article 115 indique que, dans le cas où le calcul aboutit à un nombre à virgule, le temps d'attente doit être arrondi au nombre de jours le plus proche. Par convention mathématique, si le chiffre après la virgule est supérieur ou égal à 5, on arrondit à l'entier supérieur. Ce qui est également préférable au regard du principe de précaution en matière de protection du consommateur. Ainsi par exemple, si le temps d'attente de l'AMM est de 3 jours : 3x1.5 = 4.5, le temps d'attente « cascade » ne peut être inférieur à 5 jours.

3/ Les particularités à connaître

1. Dans le cadre de l'utilisation d'un médicament autorisé dans une même espèce mais pour une indication thérapeutique différente de celle de l'AMM, le temps d'attente peut être identique au temps d'attente mentionné dans cette AMM si la posologie prescrite est identique ou inférieure à celle prévue dans l'AMM. C'est le sens de la phrase « à moins que le RCP du médicament utilisé ne spécifie le temps d'attente pour l'espèce animale en question » de l'article 115.
2. Si une augmentation de dose ou de fréquence d'administration, un allongement de la durée de traitement ou un changement de voie d'administration (à l'exception dans ce dernier cas de la voie locale) est nécessaire pour l'indication hors AMM visée, le temps d'attente doit être au minimum égal au temps d'attente forfaitaire calculé conformément à l'article 115.
3. Dans la mesure où le respect de l'AMM est la règle et où la "cascade" n'est possible qu'en cas de changement d'espèce ou d'indication, il ne peut être accepté que le vétérinaire augmente la dose ou la durée prévues pour l'espèce et l'indication qu'en cas d'insuffisance d'efficacité ou d'échec thérapeutique documenté de manière appropriée. Dans ce cas, le temps d'attente doit être au minimum égal au temps d'attente forfaitaire calculé conformément à l'article 115.
4. Pour un aliment médicamenteux à plusieurs prémélanges (avec pas plus d'un médicament antimicrobien), le temps d'attente applicable est au minimum le temps d'attente forfaitaire, sauf si :
    - chacune des AMM est respectée, ou
    - comme précisé plus haut, la modification concerne uniquement l'indication, avec une posologie identique ou inférieure à celle de l'AMM.

    Dans ce cas, le temps d'attente doit correspondre au minimum au temps d'attente le plus long des différents prémélanges.