

Annexe aux instructions pour remplir le modèle OIE de collecte des données sur l'utilisation des agents antimicrobiens chez les animaux :

Considérations afférentes à la conversion en kilogrammes de la teneur en principes actifs antimicrobiens présents dans les médicaments vétérinaires

Calculer les quantités à rapporter en kilogramme (kg)

Les données sur les agents antimicrobiens destinés à être utilisés chez les animaux sont disponibles sous différentes formes. Le modèle OIE de collecte des données sur l'utilisation des agents antimicrobiens chez les animaux (ci-après désigné « modèle de l'OIE ») a été conçu en vue de recueillir des données sur les quantités de composés chimiques tels qu'indiqués dans la notice d'un produit. Ces informations peuvent varier dans leur nature, cela peut aller de quantités d'agents antimicrobiens à un nombre de présentations d'un médicament vétérinaire. Il est possible de rapporter la teneur en agents antimicrobiens de ces produits de bien des manières. Il sera nécessaire, le cas échéant, de calculer les données requises afin de renseigner le modèle de l'OIE.

Des instructions détaillées sont fournies afin d'harmoniser certains aspects de la notification des données :

- Transformation des quantités d'agent antimicrobiens (section 1) ; utilisez cette section si vous avez besoin de convertir les quantités de matière première, ex. informations obtenues à partir des données sur l'importation, afin d'obtenir le format requis.
- Données sur les médicaments vétérinaires (section 2), y compris la conversion des unités internationales (UI) en kg (section 2. (ii))
- Des recommandations sont formulées dans la section 3 concernant d'autres conversions facultatives, afin de parachever la notification des entités actives, selon le format souhaité. Si de tels calculs sont effectués, ils doivent alors être consignés dans le modèle de l'OIE, plus exactement dans le champ de saisie de texte libre figurant sur les feuilles des Options 1, 2 et 3 de notification.

Les abréviations et les symboles suivants seront utilisés :

Symbole/abréviation	Explication
Concentration	Quantité d'agent antimicrobien par unité de produit vétérinaire
% p/v	pourcentage du poids par volume
mg	milligramme
g	gramme
kg	kilogramme
t	tonne
ml	millilitre
l	litre

1. Concernant les données sur les quantités d'agents antimicrobiens

Ces informations sont généralement obtenues à partir des données douanières, des importations ou de toute autre activité de commerce en gros. Elles seront probablement exprimées en poids selon différentes unités possibles (ex. en tonnes) de composé chimique et devront être converties en kg. Lorsqu'il est nécessaire d'effectuer une conversion en kg, suivez les étapes présentées ci-dessous. Si d'autres facteurs de conversion s'avèrent nécessaires, veuillez contacter l'OIE à l'adresse suivante : antimicrobialuse@oie.int.

Étape 1 : Multipliez la quantité d'agent antimicrobien, i.e. le composé chimique tel qu'indiqué dans la notice, par le facteur de conversion approprié figurant dans le tableau 1 ci-dessous.

$$\text{Agent antimicrobien (kg)} = \text{agent antimicrobien (unité Z)} \times \text{facteur de conversion}$$

Tableau 1 : Conversion des unités de poids en kg

Unité rapportée (unité Z)	Facteur de conversion en kg (pour la multiplication)
Tonne	1000
Tonne anglaise (longue)	1016
Tonne américaine (courte)	907.18
Stone (impériale)	6.35
Livre impériale	0.4536
Once	0.0283

2. Concernant les données sur les produits vétérinaires

Pour ce qui est des médicaments vétérinaires contenant des agents antimicrobiens, les données sur les quantités vendues seront probablement disponibles sous forme de nombre de présentations de produit vendus, chaque présentation renfermant une quantité donnée du médicament concerné qui à son tour contient une quantité précise d'agent antimicrobien. Si tel est le cas, il faudra calculer en un premier temps la quantité d'agent antimicrobien (composé chimique tel qu'indiqué dans la notice) par présentation ; puis, le résultat obtenu devra être multiplié par le nombre de présentations vendues pour une présentation donnée du produit afin d'avoir la quantité totale d'agent antimicrobien, qui devra être rapportée en kg.

Les façons les plus courantes d'indiquer la teneur en agent(s) microbien(s) d'un médicament vétérinaire sont les suivantes :

- (i) Concentration en mg ou g du principe actif par volume, poids ou autre unité, (par exemple : ml, l, kg, comprimé),
- (ii) Concentration en unités internationales (IU) par poids, volume ou autre unité,
- (iii) Concentration en pourcentage (%) de poids par poids (p/p) ou de poids par volume (p/v).

Chaque situation requiert un type différent de conversion mathématique.

2. (i) – teneur en principe actif antimicrobien (agent antimicrobien) indiquée en milligramme par volume, poids ou autre mesure (par exemple millilitre, litre, kilogramme, comprimé) du contenu

Étape 1 : Calcul de la teneur en agent antimicrobien par présentation

Multipliez la quantité d'agent antimicrobien (composé chimique tel qu'indiqué dans la notice) par unité du produit vétérinaire, à savoir sa concentration, par le nombre total d'unités contenues dans la présentation

Teneur en agent antimicrobien par emballage

= *Concentration (quantité d'agent antimicrobien par unité) x nombre d'unités par emballage*

Exemple A :

Prémélange de tiamuline 100 g/kg destiné aux aliments médicamenteux ; tailles de la présentation : (a) 1 kg, (b) 5 kg et (c) 20 kg

Calcul de la teneur en agent antimicrobien, à savoir la tiamuline, par présentation :

(a) *Teneur de la présentation = 100 g/kg x 1 kg = 100 g*

(b) *Teneur de la présentation = 100 g/kg x 5 kg = 500 g*

(c) *Teneur de la présentation = 100 g/kg x 20 kg = 2000 g*

Exemple B :

Comprimé de tétracycline administré par voie intra-utérine contenant 2000 mg de chlorhydrate de tétracycline par comprimé ; tailles de la présentation : (a) carton contenant 1 plaquette de 5 comprimés à administrer par voie intra-utérine, (b) carton contenant 4 plaquettes de 5 comprimés chacune à administrer par voie intra-utérine (20 comprimés en tout), (c) carton contenant 20 plaquettes de 5 comprimés chacune à administrer par voie intra-utérine (100 comprimés en tout).

Calcul de la teneur en agent antimicrobien, à savoir la tétracycline, par présentation :

$$(a) \text{ Teneur de la présentation} = 2000 \text{ mg} \times 5 = 2 \text{ g} \times 5 = 10 \text{ g}$$

$$(b) \text{ Teneur de la présentation} = 2000 \text{ mg} \times 20 = 2 \text{ g} \times 20 = 40 \text{ g}$$

$$(c) \text{ Teneur de la présentation} = 2000 \text{ mg} \times 100 = 2 \text{ g} \times 100 = 200 \text{ g}$$

Exemple C :

Solution contenant 300 mg/ml de tilmicosine à injecter chez des bovins ; tailles de la présentation : flacons de 100 ml et 250 ml ; présentations de (a) 6, (b) 10 et (c) 12 unités de 100 ml et 250 ml.

Calcul de la teneur en agent antimicrobien, à savoir la tilmicosine, par présentation :

$$(a) \text{ Teneur du flacon} = 300 \text{ mg/ml} \times 100 \text{ ml} = 30000 \text{ mg} = 30 \text{ g}$$

$$\text{Teneur de la présentation : } \begin{aligned} (a) & 6 \times 30 \text{ g} = 180 \text{ g}, \\ (b) & 10 \times 30 \text{ g} = 300 \text{ g}, \\ (c) & 12 \times 30 \text{ g} = 360 \text{ g} \end{aligned}$$

$$(b) \text{ Teneur du flacon} = 300 \text{ mg/ml} \times 250 \text{ ml} = 75000 \text{ mg} = 75 \text{ g}$$

$$\text{Teneur de la présentation : } \begin{aligned} (a) & 6 \times 75 \text{ g} = 450 \text{ g}, \\ (b) & 10 \times 75 \text{ g} = 750 \text{ g}, \\ (c) & 12 \times 75 \text{ g} = 900 \text{ g} \end{aligned}$$

Étape 2: Sommer la quantité d'agent antimicrobien contenue dans toutes les présentations et toutes les présentations vendues

Convertissez toutes les teneurs en agent antimicrobien calculées à l'étape 1 dans la même unité pondérale et additionnez les afin d'obtenir la quantité totale

Étape 3: Au besoin : convertissez en kg la quantité totale d'agent antimicrobien contenue dans toutes les présentations vendues

Multipliez le résultat obtenu à l'étape 2 par le facteur de conversion correspondant afin de parvenir au résultat en kg

2. (ii) – teneur en principe actif antimicrobien (composé chimique tel qu'indiqué dans la notice du produit) en unités internationales (UI) par poids, volume ou autre unité (par exemple millilitre, litre, kilogramme, comprimé) du contenu

Lorsque la concentration de l'agent antimicrobien présent dans le médicament vétérinaire est indiquée en unités internationales (UI) par unité de produit fini, il est nécessaire d'effectuer une conversion supplémentaire afin d'obtenir les résultats en mg, g ou kg. Le tableau 2 sert à convertir en mg la teneur en agent antimicrobien indiquée en UI dans la notice du produit afin de pouvoir la communiquer à l'OIE : vous pouvez soit diviser le nombre total d'UI d'un agent antimicrobien par la valeur figurant dans la colonne « Unités internationales (UI) par mg » pour cet agent dans le tableau 2 ; soit, si vous privilégiez la multiplication, multiplier le nombre total d'UI par le facteur de conversion listé pour l'agent. Afin de convertir en kg des valeurs en mg, veuillez multiplier le résultat de la conversion par 1×10^{-6} ce qui correspond à 0,000001.

En ce qui concerne certains agents antimicrobiens présents dans les médicaments vétérinaires, il est possible d'indiquer la teneur ou la concentration en UI de l'entité active plutôt que celle du composé chimique. À titre d'exemple : un produit peut renfermer de la pénéthamate hydriodide ou de la benzylpénicilline procaine, mais la concentration indiquée en UI se réfère à la benzylpénicilline (produit X contenant de la pénéthamate hydriodide, ce qui correspond à xx UI de benzylpénicilline, ou, produit Y contenant de la benzylpénicilline procaine, ce qui correspond à yy UI de benzylpénicilline). Dans de tels cas, utilisez le facteur de conversion pour l'entité active concernée listée dans le tableau 2 (dans les exemples utilisés : la benzylpénicilline). Afin de convertir en kg les valeurs en mg, veuillez multiplier le résultat de la conversion par 1×10^{-6} ce qui correspond à 0,000001.

Si d'autres facteurs de conversion sont nécessaires ou ont été utilisés, veuillez contacter l'OIE à l'adresse suivante : antimicrobialuse@oie.int.

Étape 1: Calculer la teneur en agent antimicrobien par présentation en UI

Multiplier la quantité d'agent antimicrobien en UI par unité du produit par le nombre total d'unités contenues dans la présentation

Teneur de l'agent antimicrobien par emballage en UI

= *Concentration (quantité d'agent antimicrobien en UI par unité) x nombre d'unités par emballage*

Étape 2: Convertir en mg la teneur en agent antimicrobien par présentation décrite en UI

Teneur de l'agent antimicrobien par présentation en mg

= *Teneur de l'agent antimicrobien en UI x facteur de conversion*

Étapes 3-4: Suivre les étapes 2-3 décrites précédemment pour (i)

Tableau 2 : Conversion en mg de certains agents antimicrobiens et entités actives concernées indiqués en UI, à partir des facteurs de conversion ESVAC¹

Agent antimicrobien en médecine vétérinaire	Entité active antimicrobienne à notifier à l'OIE	Unités internationales par mg	Facteur de conversion en mg pour la multiplication
Bacitracine	Bacitracine	74	0,013514
Benzylpénicilline (pénicilline G)	Benzylpénicilline	1666,67	0,0006
Chlortétracycline	Chlortétracycline	900	0,001111
Méthanesulfonate de colistine sodique (colistiméthate sodique INN)	Colistine	12700	0,000079
Sulfate de colistine	Colistine	20500	0,000049
Dihydrostreptomycine	Dihydrostreptomycine	820	0,00122
Érythromycine	Érythromycine	920	0,001087
Gentamicine	Gentamicine	620	0,001613
Kanamycine	Kanamycine	796	0,001256
Néomycine	Néomycine	755	0,001325
Néomycine B (Framycétine)	Néomycine B (Framycétine)	670	0,001492
Oxytétracycline	Oxytétracycline	870	0,001149
Paromomycine	Paromomycine	675	0,001481
Polymyxine B	Polymyxine B	8403	0,000119
Rifamycine	Rifamycine	887	0,001127
Spiramycine	Spiramycine	3200	0,000313
Streptomycine	Streptomycine	785	0,001274
Tobramycine	Tobramycine	875	0,001143
Tylosine	Tylosine	1000	0,001
Tétracycline	Tétracycline	950	0,001

2. (iii) – teneur de l'agent antimicrobien (composé chimique tel qu'indiqué dans la notice du produit) en pourcentage (%) de poids par poids (p/p) ou de poids par volume (p/v) du contenu

La quantité d'agent antimicrobien contenue dans un médicament vétérinaire donné peut être indiquée en pourcentage de poids par poids (% p/p) (exemple 1 : le produit X contient de la tylosine à hauteur de 100 % p/p ou, exemple 2, le produit Y contient de l'amoxicilline à hauteur de 22,2 % p/p) ou bien en pourcentage de poids par volume (% p/v) (exemple : le produit Z contient de la benzylpénicilline procaine à hauteur de 30 % p/v). Ces données doivent être converties en mg/g, g/g ou mg/ml, puis soumises aux calculs présentés ci-dessous (i).

Conversion de % p/p : Les calculs de conversion sont effectués en associant la teneur en agent antimicrobien à 1 g de produit fini. Divisez la valeur en pourcentage par 100 pour obtenir la quantité d'agent antimicrobien en g par g de produit fini.

¹ http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500189269

$$\text{valeur de l'agent antimicrobien en g par g de produit fini} = \frac{\text{valeur (\%)} \times \text{g}}{100} \times \text{g (produit fini)}$$

Exemple 1 : Le produit X contenant 100 % p/p de tylosine renfermera $100/100 \times \text{g} = 1 \text{ g}$ de tylosine par g de produit fini.

Exemple 2 : Le produit Y contenant 22,2 % p/p d'amoxicilline renfermera $22,2/100 = 0,222$ g d'amoxicilline par g de produit fini.

Poursuivez avec les étapes 1-3 de (i)

Conversion de % p/v : La conversion repose sur l'hypothèse selon laquelle 1 ml de produit pèse 1000 mg. Multipliez la valeur en pourcentage par 10 pour obtenir la teneur en mg/ml.

$$\text{valeur de l'agent antimicrobien en g par ml de produit fini} = \frac{\text{valeur (\%)} \times 10 \times \text{mg}}{1 \text{ ml (produit fini)}}$$

Exemple : Le produit Z contenant 30 % /v de benzylpénicilline renfermera $(30 \times 10 \times \text{mg})/1\text{ml}$, ce qui correspond à 300 mg/ml de benzylpénicilline.

Poursuivez avec les étapes 1-3 de (i)

3. Recommandations supplémentaires concernant d'autres conversions de quantités d'agents antimicrobiens

Pour des raisons pratiques, l'OIE accepte qu'on lui communique les quantités d'agents antimicrobiens en quantités de composé chimique tel qu'indiqué dans la notice du médicament vétérinaire. Toutefois, les Pays Membres de l'OIE peuvent souhaiter effectuer d'autres calculs en vue de rapporter les quantités d'entité active. Si vous effectuez de tels calculs, veuillez les décrire dans le modèle de l'OIE.

(i) Conversion de la quantité totale exprimée en poids de composé chimique, tel qu'indiqué dans la notice du médicament vétérinaire, en quantité d'entité active antimicrobienne (ex. sel en base)

Cette étape peut être exécutée une fois les étapes décrites dans la section 1 ou 2. (i) menées à terme.

À titre d'exemple, pour la tiamuline, un agent antimicrobien souvent disponible sous la forme de fumarate d'hydrogène de tiamuline (le composé chimique tel qu'indiqué dans la notice du produit), la formule de conversion en tiamuline (l'entité active) serait :

Sel (base incluse) : Fumarate d'hydrogène de tiamuline MW 609.8

Base : Tiamuline MW 493.7

Facteur de conversion = MW base/MW sel (base incluse) = 0,81

Multipliez le résultat final en kg obtenu en suivant les étapes 1 à 3 par le facteur de conversion correspondant

$$\begin{aligned} \text{Teneur de l'entité active (kg)} \\ &= \text{Teneur du composé chimique tel qu'indiqué dans la notice (kg)} \\ &\times \text{facteur de conversion} \end{aligned}$$

(ii) L'agent antimicrobien se présente sous la forme d'un promédicament, exprimé en poids

Si l'agent antimicrobien contenu dans le médicament vétérinaire est un sel à action prolongée (exemple : de la bënëthamine benzylpénicilline) ou un promédicament (exemple : de la pénéthamate hydriodide) et sa teneur est indiquée en poids par rapport au composé chimique effectif (exemple : le produit x contient 500 mg/ml de benzylpénicilline benzathine), il est alors nécessaire d'effectuer une conversion supplémentaire, comme décrite ci-dessous, afin de calculer la quantité de l'entité active. Lorsque l'agent antimicrobien est décrit par rapport à

l'entité active (exemple : le produit y renferme de cloxacilline benzathine correspondant à l'activité de 500 mg de cloxacilline), il n'est pas alors nécessaire d'effectuer la conversion utilisant un facteur de conversion du promédicament décrite ci-dessous.

En s'appuyant sur les facteurs de conversion des promédicaments utilisés par le programme européen de surveillance de la consommation d'antimicrobiens à usage vétérinaire (ESVAC) relevant de l'Agence européenne des médicaments, comme point de départ, le tableau 3 dresse une liste des facteurs de conversion proposés pour des sels et des promédicaments à action prolongée donnés. La quantité du composé chimique présent, tel qu'indiqué dans la notice du produit (exemple : la benzylpénicilline benzathine), doit être multipliée par le facteur de conversion du promédicament pour obtenir la quantité correspondante de l'entité active (exemple : la benzylpénicilline).

Si d'autres facteurs de conversion sont nécessaires ou ont été utilisés, veuillez contacter l'OIE à l'adresse suivante : antimicrobialuse@oie.int.

Tableau 3: Conversion de la teneur indiquée en mg, g ou kg de sels ou promédicaments d'agents antimicrobiens à action prolongée présents dans le produit vétérinaire en mg, g ou kg d'entité active antimicrobienne correspondante en vue d'être rapportée à l'OIE, en utilisant les facteurs de conversion de l'ESVAC²

Agent antimicrobien (promédicament)	Entité active	Facteur de conversion du promédicament pour la multiplication
Bénéthamine benzylpénicilline	Benzylpénicilline	0,65
Benzathine benzylpénicilline	Benzylpénicilline	0,74
Céfapryrine benzathine	Céfapryrine	0,41
Céfalexine benzathine	Céfalexine	0,36
Cloxacilline benzathine	Cloxacilline	0,43
Oxacilline benzathine	Oxacilline	0,69
Pénéthamate hydriodide	Benzylpénicilline	0,63
Benzylpénicilline procaïne	Benzylpénicilline	0,61

Étapes 1–3 : Telles que décrites dans la section 2. (i)

Étape 4: Multipliez le résultat final obtenu en kg en suivant les étapes 1 à 3 par le facteur de conversion correspondant figurant dans le tableau 3

$$\begin{aligned} & \text{Agent antimicrobien (entité active)}(kg) \\ & = \text{agent antimicrobien (composé chimique tel qu'indiqué dans la notice du produit)}(kg) \\ & \quad \times \text{facteur de conversion du promédicament} \end{aligned}$$

Pour les quantités d'agents antimicrobiens sous forme de promédicaments, il convient de suivre l'étape 2 décrite ci-dessous après avoir effectué les calculs présentés dans la section 1.

Étape 2: Si l'agent antimicrobien est un sel ou un promédicament à action prolongée figurant dans le tableau 3 ci-dessus, multipliez-le par le facteur de conversion correspondant.

$$\begin{aligned} & \text{Agent antimicrobien(entité active)}(kg) \\ & = \text{Agent antimicrobien de l'étape 1 (composé chimique tel qu'indiqué dans la notice du produit) kg} \\ & \quad \times \text{facteur de conversion du promédicament} \end{aligned}$$

² http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500189269