

commission du codex alimentarius



ORGANISATION DES NATIONS
UNIES POUR L'ALIMENTATION
ET L'AGRICULTURE

ORGANISATION
MONDIALE
DE LA SANTÉ



F

BUREAU CONJOINT: Viale delle Terme di Caracalla 00100 ROME Tél: +39 06 57051 www.codexalimentarius.net Email: codex@fao.org Facsimile: 39 06 5705 4593

Point 7 de l'ordre du jour

CX/RVDF 03/6
Novembre 2002

PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES

COMITÉ DU CODEX SUR LES RÉSIDUS DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES DANS LES ALIMENTS

Quatorzième session

Washington, D.C., USA, 4 – 7 mars 2003

AVANT-PROJET DE CODE D'USAGES POUR RÉDUIRE AU MINIMUM ET MAÎTRISER LA RÉSISTANCE AUX ANTIMICROBIENS

Les gouvernements et les organisations internationales souhaitant émettre des observations sur l'objet des présentes sont priés de les soumettre, **au plus tard le 3 février 2003**, à l'U.S. Codex Office, Food Safety and Inspection Service, US Department of Agriculture, Room 4861, South Building, 14th and Independence Avenue, S.W., Washington, DC 20250, USA (fax : +1.202.720.3157 ; courrier électronique : uscodex@usda.gov), et d'en adresser une copie au Secrétariat de la Commission du Codex Alimentarius, Programme mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires, Viale delle Terme di Caracalla, 00100 Rome, Italie (fax : +39.06.5705.4593 ; courrier électronique : Codex@fao.org).

Contexte

À sa 13^e session (décembre 2001), le Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments (CCRVDV) a examiné un document de travail sur la Résistance aux antimicrobiens et l'utilisation d'agents antimicrobiens dans la production animale. Il a également confirmé la décision prise à la 12^e session d'élaborer un code d'usages pour la limitation de la résistance aux antimicrobiens. Le Comité est dès lors convenu que la délégation des Etats-Unis, en collaboration avec l'Allemagne, l'Australie, le Brésil, le Canada, la Chine, le Costa Rica, le Danemark, la Finlande, la France, la Nouvelle-Zélande, le Royaume-Uni, la Suède, la Thaïlande, Consumers International, la CE, l'IFAH, l'OIE et l'OMS, poursuivrait l'élaboration d'un avant-projet de code d'usages pour réduire au minimum et maîtriser la résistance aux antimicrobiens, et que cet avant-projet serait distribué, pour commentaires et discussion ultérieure à sa prochaine session (ALINORM 03/31, paragraphes 71 à 77). Le 50^e Comité exécutif a approuvé la proposition du CCRVDV d'entamer les nouvelles activités d'élaboration de l'avant-projet du code (ALINORM 03/31, paragraphe 64 et Annexe III).

Introduction

Les États-Unis ont présidé le groupe de travail du Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments chargé de l'élaboration d'un avant-projet de code d'usages pour réduire au minimum et maîtriser la résistance aux antimicrobiens chez les animaux producteurs d'aliments. Dans le cadre de cette élaboration, le groupe de travail a identifié plusieurs questions requérant l'attention du CCRVDV avant leur inclusion dans le document. Plus précisément, le groupe de travail a identifié plusieurs questions pertinentes à l'objet de la résistance aux antimicrobiens mais extérieures, peut-être, aux termes de référence du CCRVDV.

Les Etats-Unis ont indiqué que le groupe de travail aimerait explorer la praticabilité de l'obtention d'un avis du CCRVDF concernant les questions que le groupe devrait éventuellement approfondir aux fins ultimes de leur incorporation dans le code.

QUESTIONS À CONSIDÉRER
<ul style="list-style-type: none">- Définition des termes « non thérapeutique » et « thérapeutique »- Établissement des critères et/ou définition de « maladie(s) humaine(s) critique(s) et médicaments importants au traitement médical humain »- Questions relatives à l'environnement- Détermination de la concentration de substance active dans les boyaux de l'animal au niveau de dose défini

**AVANT-PROJET DE CODE D'USAGES POUR RÉDUIRE AU MINIMUM ET MAÎTRISER LA
RÉSISTANCE AUX ANTIMICROBIENS**

Table des matières

INTRODUCTION.....	
Les gouvernements et les organisations internationales souhaitant émettre des observations sur l'objet des présentes sont priés de les soumettre, <u>au plus tard le 3 février 2003</u> , à l'U.S. Codex Office, Food Safety and Inspection Service, US Department of Agriculture, Room 4861, South Building, 14th and Independence Avenue, S.W., Washington, DC 20250, USA (fax : +1.202.720.3157 ; courrier électronique : uscodex@usda.gov), et d'en adresser une copie au Secrétariat de la Commission du Codex Alimentarius, Programme mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires, Viale delle Terme di Caracalla, 00100 Rome, Italie (fax : +39.06.5705.4593 ; courrier électronique : Codex@fao.org).....	1
Contexte.....	1
Introduction	1
Évaluation du potentiel de sélection de bactéries résistantes par les antimicrobiens.....	7
CONCLUSIONS.....	
NOTES.....	22

INTRODUCTION

1. Ce document offre une information complémentaire en vue de l'usage responsable et prudent des antimicrobiens chez les animaux producteurs d'aliments. Il convient de le lire en conjonction avec le Code de bonne pratique internationale recommandée pour le contrôle de l'utilisation des médicaments vétérinaires (CAC/RCP 38-1993). Les objectifs visés sont la réduction au minimum de l'incidence potentiellement défavorable sur la santé publique de l'usage d'agents antimicrobiens chez les animaux producteurs d'aliments et, en particulier, du développement d'une résistance aux antimicrobiens. Il importe également d'assurer l'usage sûr et utile des antimicrobiens en médecine vétérinaire en maintenant l'efficacité. Ce document définit les responsabilités respectives des autorités et groupes participant aux processus d'autorisation, de production, de contrôle, de distribution et d'usage des antimicrobiens vétérinaires, qu'il s'agisse des autorités nationales compétentes, de l'industrie pharmaceutique vétérinaire, des vétérinaires, des pharmaciens ou des éleveurs d'animaux producteurs d'aliments.

2. L'usage prudent des antimicrobiens chez les animaux producteurs d'aliments repose essentiellement sur l'issue de la procédure d'autorisation de mise sur le marché, concernant la mise en œuvre des indications de l'étiquette et les avertissements éventuels.

3. Plusieurs codes d'usages ont été publiés par différentes organisations sur l'usage des antimicrobiens et ses conditions. Ces codes ont été pris en considération et certains éléments en ont été inclus dans l'élaboration du présent Code d'usages pour réduire au minimum et maîtriser la résistance aux antimicrobiens.

BUTS ET OBJECTIFS

4. Il est impératif que tous les participants aux processus d'autorisation, de fabrication, de vente et fourniture, de prescription et d'usage des antimicrobiens chez les animaux producteurs d'aliments agissent conformément à la loi, de manière responsable et avec une prudence extrême pour limiter la propagation de bactéries résistantes chez les animaux et protéger ainsi la santé du consommateur.

5. Les agents antimicrobiens offrent de puissants instruments de traitement et de prévention et contrôle des infections bactériennes chez les animaux. Les consignes d'usage responsable des agents antimicrobiens chez les animaux producteurs d'aliments incluent des recommandations destinées à prévenir ou réduire la sélection de bactéries résistantes chez les animaux dans le but de :

- protéger la santé du consommateur en assurant la sécurité des aliments d'origine animale destinés à la consommation humaine ;
- prévenir ou réduire autant que possible le transfert de bactéries résistantes ou de déterminants de résistance au sein des populations animales et de l'animal à l'homme ;
- prévenir la contamination des aliments d'origine animale par des résidus antimicrobiens supérieurs aux LMR établies ;
- respecter l'obligation éthique et la nécessité économique du maintien des animaux en bonne santé.

6. L'usage responsable des antimicrobiens chez les animaux producteurs d'aliments :

- est géré par la profession vétérinaire ou par d'autres professionnels dotés de l'expertise nécessaire ;
- fait partie des bonnes pratiques vétérinaires et d'élevage et tient compte des pratiques de prévention de la maladie telles que l'usage des vaccins et l'amélioration des conditions d'élevage ;
- vise à limiter l'usage des agents antimicrobiens à leurs emplois et destinations approuvés, tient compte des échantillonnages et analyses à la ferme d'isolats appropriés d'animaux producteurs d'aliments en cours de production et ajuste les traitements lorsqu'un problème devient apparent ;
- doit reposer sur les résultats de la surveillance et du suivi des résistances (cultures bactériennes et essais de sensibilité aux antimicrobiens), de même que sur l'expérience clinique ;

- n'inclut pas l'usage non thérapeutique¹ d'antimicrobiens aptes à produire une résistance croisée ou appartenant aux classes d'agents antimicrobiens utilisés (ou soumis à l'homologation) chez les humains en l'absence d'une évaluation par les autorités nationales pertinentes des risques d'incidence sur la résistance aux antimicrobiens dans la population humaine ;
- concerne tous les professionnels intéressés par la question, soit :
 - les autorités administratives et scientifiques,
 - l'industrie pharmaceutique vétérinaire,
 - les distributeurs et autres responsables de la manutention des antimicrobiens,
 - les vétérinaires, les pharmaciens et les producteurs de bétail.

RESPONSABILITÉS DES AUTORITÉS RÉGLEMENTAIRES

7. Les autorités réglementaires nationales, responsables de l'autorisation de mise sur le marché des antimicrobiens destinés aux animaux producteurs d'aliments, jouent un rôle considérable dans la spécification des conditions de l'autorisation accordée et l'apport au vétérinaire d'une information adéquate sur l'étiquette du produit, au soutien de l'usage prudent des antimicrobiens chez les animaux producteurs d'aliments. Il incombe aux autorités réglementaires de formuler, et de tenir à jour, les consignes relatives aux données nécessaires à l'évaluation des applications des médicaments antimicrobiens. Les gouvernements nationaux devraient adopter une approche proactive de promotion de l'usage prudent des antimicrobiens chez les animaux producteurs d'aliments, dans le cadre d'une stratégie nationale de maîtrise de la résistance aux antimicrobiens. Les autres éléments de cette stratégie nationale devraient inclure de bonnes pratiques d'élevage et politiques de vaccination, ainsi que le développement d'un système de soins de santé, au niveau de la ferme, apte à réduire la prévalence des maladies animales requérant un traitement antimicrobien. L'usage non thérapeutique² des antimicrobiens (pour la stimulation de la croissance, par exemple) appartenant aux classes d'agents antimicrobiens utilisés (ou soumis à l'homologation) chez les humains et les animaux devrait être interrompu ou éliminé progressivement en l'absence d'évaluations des risques.

8. Il incombe à l'industrie pharmaceutique de soumettre les données requises en vue de l'autorisation de la mise sur le marché.

9. L'usage d'un agent antimicrobien chez les animaux producteurs d'aliments exige une autorisation de mise sur le marché, octroyée par les autorités compétentes dans les seuls cas où l'agent satisfait aux critères d'innocuité, de qualité et d'efficacité applicables.

- L'examen des dossiers et applications médicamenteuses doit comporter une évaluation des risques posés tant pour l'animal que pour le consommateur par l'usage d'agents antimicrobiens chez les animaux producteurs d'aliments. L'évaluation devrait porter sur chaque produit antimicrobien individuel, sans généralisation à la classe d'antimicrobiens dont fait partie le principe actif considéré.
- L'évaluation d'innocuité devrait tenir compte de l'incidence potentielle de l'usage proposé chez les animaux producteurs d'aliments sur la santé humaine, y compris en ce qui concerne l'apparition de résistances chez les animaux producteurs d'aliments associés à l'usage d'antimicrobiens.

10. Si des limites de dosage ou différentes durées de traitement sont suggérées, les autorités nationales devraient expliciter l'étiquette des produits approuvés quant aux conditions aptes à minimiser le développement d'une résistance, si cette information est disponible. Dans la mesure du possible, les autorités pertinentes

¹ Le groupe de rédaction reconnaît la nécessité de définir ce terme. Il attend à cet égard l'avis du CCRVDF quant à l'identité du groupe responsable de l'élaboration des définitions.

² Le groupe de rédaction reconnaît la nécessité de définir ce terme. Il attend à cet égard l'avis du CCRVDF quant à l'identité du groupe responsable de l'élaboration des définitions.

devraient s'assurer que tous les agents antimicrobiens administrés aux animaux producteurs d'aliments sont prescrits par un vétérinaire ou par un personnel compétent autorisé. S'il n'est pas possible de n'administrer ces produits que sur ordonnance, il convient de s'en référer aux consignes internationalement reconnues sur l'usage prudent et l'administration appropriée des produits antimicrobiens (voir la Revue de l'OIE sur l'Antibiorésistance : utilisation responsable et prudente des antibiotiques en médecine vétérinaire : <http://www.oie.int/eng/publicat/rt/2003/Anthony.pdf>).

11. Aucun antimicrobien ne devrait être administré aux animaux s'il n'a pas été évalué et autorisé à cette fin par les autorités pertinentes ou que cet usage n'est pas autorisé par les consignes ou législations relatives à l'emploi hors étiquette. La restriction de l'usage hors étiquette doit être considérée pour les antimicrobiens dont le rôle est important en médecine humaine³. Les autorités réglementaires devraient, si possible, expédier le processus d'autorisation de mise sur le marché des nouvelles formules antimicrobiennes considérées comme potentiellement aptes à apporter une importante contribution à la maîtrise des résistances. L'élaboration de consignes internationalement admises serait utile à cet égard.

12. Les pays qui ne disposent pas des ressources nécessaires à la mise en œuvre d'une procédure d'autorisation efficace de leurs médicaments vétérinaires et dont l'approvisionnement en médicaments vétérinaires dépend essentiellement de l'importation d'origines étrangères devraient :

- assurer l'efficacité de leurs contrôles administratifs relatifs à l'importation de ces médicaments vétérinaires ;
- assurer la validité des procédures d'autorisation du pays exportateur ;
- établir la coopération technique nécessaire avec les autorités compétentes pour vérifier la qualité des médicaments vétérinaires importés ainsi que la validité des conditions d'emploi recommandées.

13. Les autorités réglementaires des pays importateurs pourraient demander à l'industrie pharmaceutique de leur fournir les certificats de qualité préparés par l'autorité compétente du pays exportateur. Tous les pays devraient s'efforcer de combattre activement la fabrication, le commerce, la distribution et l'usage d'ingrédients et de produits pharmaceutiques actifs en vrac illégaux et de contrefaçon.

Contrôle de qualité des agents antimicrobiens

14. Les autorités réglementaires devraient assurer la réalisation des contrôles de qualité de manière conforme aux recommandations internationales et aux principes des bonnes pratiques de fabrication et, en particulier :

- assurer le maintien de la qualité et de la concentration (stabilité) des agents antimicrobiens des doses commercialisées jusqu'à la date de péremption, dans les conditions de stockage recommandées ;
- assurer la stabilité des antimicrobiens mélangés aux aliments ou à l'eau de boisson des animaux ;
- assurer la fabrication de tous les antimicrobiens conformément aux normes de qualité et de pureté appropriées.

Évaluation de l'efficacité thérapeutique⁴

15. Des données précliniques devraient être produites pour :

- établir le schéma posologique apte à assurer l'efficacité thérapeutique de l'agent antimicrobien tout en limitant la sélection des bactéries résistantes aux antimicrobiens. Ces essais précliniques peuvent

³ Le groupe de rédaction reconnaît la nécessité de définir l'expression « antimicrobiens dont le rôle est important en médecine humaine ». Il attend à cet égard l'avis du CCRVDF quant à l'identité du groupe responsable de l'élaboration de cette définition.

⁴ Le groupe de rédaction reconnaît la nécessité de définir ce terme. Il attend à cet égard l'avis du CCRVDF quant à l'identité du groupe responsable de l'élaboration des définitions.

comprendre des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques en vue de l'établissement du meilleur schéma posologique.

16. Données pharmacodynamiques importantes à considérer :

- mode d'action
- concentrations minimales d'inhibition et bactéricides
- activité en fonction du temps ou de la concentration
- activité au foyer d'infection

17. Données pharmacocinétiques importantes à considérer :

- biodisponibilité en fonction de la voie d'administration
- concentration de l'antimicrobien au foyer d'infection et distribution dans l'organisme de l'animal traité
- métabolisme pouvant mener à l'inactivation des antimicrobiens
- voies d'élimination

18. Les associations médicamenteuses d'agents antimicrobiens devraient être justifiées compte tenu de :

- la pharmacodynamique (effet additif ou synergique à l'égard de la bactérie cible)
- la pharmacocinétique (maintien des niveaux d'antimicrobiens associés responsables des effets additifs ou synergiques au foyer d'infection tout au long de la période de traitement)

19. Les données cliniques aptes à confirmer la validité des indications thérapeutiques déclarées et des schémas posologiques établis durant la phase préclinique devraient être produites.

20. Critères à considérer :

- diversité des cas cliniques rencontrés lors des essais cliniques
- conformité des protocoles d'essai clinique aux bonnes pratiques cliniques
- admissibilité des cas cliniques étudiés en fonction de critères de diagnostic clinique et bactériologique appropriés
- paramètres d'évaluation qualitative et quantitative de l'efficacité du traitement

Évaluation du potentiel de sélection de bactéries résistantes par les antimicrobiens

- Les données d'essais précliniques et cliniques devraient servir, si applicable, à l'évaluation non seulement du potentiel de sélection des bactéries résistantes des animaux cibles, mais encore de l'impact potentiel de l'usage d'antimicrobiens sur les bactéries d'origine alimentaire et/ou commensales.
- Le groupe demandeur d'une autorisation de mise sur le marché d'antimicrobiens à destination vétérinaire devraient généralement fournir ces données.

21. Une information appropriée devrait être fournie au soutien d'une évaluation adéquate de l'innocuité des produits antimicrobiens dont l'autorisation de mise sur le marché est considérée pour les animaux producteurs d'aliments. Les autorités réglementaires devraient définir les critères de conduite de ces évaluations et d'interprétation de leurs résultats. Ces évaluations peuvent inclure, entre autres, les types d'information suivants :

- concentration de substance active au niveau de dose défini dans les boyaux de l'animal où réside la majorité des pathogènes potentiels d'origine alimentaire
- niveau d'exposition humaine aux bactéries résistantes d'origine alimentaire ou autre

- degré de résistance croisée dans la classe d'antimicrobiens et d'une classe à l'autre
- niveau de résistance préexistant, si disponible, des pathogènes à surveiller pour la santé humaine (détermination de référence)

Établissement des DJA (doses journalières admissibles), LMR (limites maximales de résidus) et délais d'attente relatifs aux composés antimicrobiens

22. Lors de la fixation des DJA et des LMR applicables aux substances antimicrobiennes, l'évaluation d'innocuité devrait inclure la détermination des effets microbiologiques aussi bien que toxicologiques (effets biologiques potentiels sur la flore intestinale humaine, par exemple).

23. L'établissement, pour chaque agent antimicrobien, d'une dose journalière admissible (DJA) et d'une limite maximale de résidus (LMR) dans les denrées alimentaires concernées (viande, lait, œufs et miel), devrait être entrepris. Les LMR sont nécessaires si l'on veut que les laboratoires de contrôle officiellement agréés puissent surveiller l'usage conforme recommandé des médicaments. Des délais d'attente devraient être fixés pour chaque médicament vétérinaire contenant des agents antimicrobiens, de manière à permettre une production alimentaire conforme aux LMR.

24. Les délais d'attente doivent être définis, pour chaque médicament vétérinaire, en fonction des facteurs suivants :

- la LMR fixée pour l'agent antimicrobien considéré,
- sa forme pharmaceutique,
- les espèces animales ciblées,
- le schéma posologique et la durée du traitement,
- la voie d'administration.

25. Le demandeur devrait fournir les méthodes de dépistage réglementaire de résidus dans l'alimentation.

Protection de l'environnement⁵

26. Une évaluation de l'impact sur l'environnement de l'usage antimicrobien proposé devrait être réalisée conformément aux directives de chaque pays. Il faudrait s'efforcer de maintenir au minimum la contamination antimicrobienne de l'environnement.

Rédaction d'un résumé des caractéristiques du produit pour chaque antimicrobien destiné aux animaux producteurs d'aliments

27. Ce résumé doit couvrir l'information nécessaire à l'usage approprié des médicaments vétérinaires contenant des agents antimicrobiens. Il représente, pour chaque médicament vétérinaire, la référence officielle quant au contenu de son étiquette et de sa notice. Le résumé doit comprendre les éléments suivants :

- propriétés pharmacologiques
- espèce animale cible
- indications thérapeutiques
- bactéries cibles

⁵ Le groupe de rédaction reconnaît que les questions relatives à l'environnement sont peut-être extérieures aux termes de référence du CCRVDF. Il attend l'avis du CCRVDF quant à l'identité du groupe responsable de l'élaboration des questions de nature environnementale.

- dose et voie d'administration
- délais d'attente
- incompatibilités
- date de péremption
- sécurité de l'utilisateur
- précautions particulières avant l'emploi
- instructions de retour ou élimination appropriée des produits non utilisés ou périmés
- information relative aux conditions d'usage ayant trait au potentiel de sélection de résistance, aux fins de l'usage prudent du produit

Pharmacovigilance sur la résistance aux antimicrobiens

28. Une approche structurée devrait être adoptée pour l'investigation et le rapport d'incidence et de prévalence de la résistance. Les autorités réglementaires devraient mettre en place un programme de pharmacovigilance destiné à la surveillance, à la déclaration et à l'enregistrement des réactions indésirables aux antimicrobiens, y compris en ce qui concerne le manque d'efficacité imputable à la résistance antimicrobienne. L'information recueillie à travers le programme de pharmacovigilance devrait faire partie de la stratégie globale de réduction au minimum de la résistance aux antimicrobiens.

Surveillance ciblée

29. Un programme de surveillance destiné à évaluer l'incidence des agents antimicrobiens, d'usage intensif surtout, sur la sélection de bactéries résistantes aux antimicrobiens chez les animaux producteurs d'aliments pourra être mis en œuvre après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché. Dans certains cas, le programme de surveillance devrait évaluer non seulement l'apparition de résistances dans les pathogènes animaux ciblés, mais aussi dans les pathogènes d'origine alimentaire et/ou dans les commensaux.

Programme de surveillance nationale

30. La surveillance des bactéries animales résistantes aux agents antimicrobiens est recommandée. Les autorités pertinentes devraient mettre en œuvre un programme, défini selon les résultats d'une analyse du risque, permettant l'établissement des priorités relatives aux antimicrobiens et aux bactéries animales, qu'elles soient pathogènes ou non pour les animaux et pour l'homme. Pour raisons d'efficacité, les méthodes d'établissement de ces programmes (techniques de laboratoire, échantillonnage, choix des agents et bactéries) devraient s'harmoniser autant que possible à l'échelle internationale (voir les documents de l'OIE sur l'« harmonisation des programmes nationaux de suivi et de surveillance de l'antibiorésistance chez les animaux et dans les aliments d'origine animale » et la « standardisation et harmonisation des méthodes de laboratoire pour la détection et la quantification de l'antibiorésistance »^(1,2)).

31. De préférence, la surveillance épidémiologique de la résistance aux antimicrobiens devrait s'accompagner de données sur les quantités d'agents antimicrobiens administrés par les vétérinaires et autres utilisateurs autorisés aux animaux producteurs d'aliments. Ces données pourraient provenir de l'une ou plusieurs des sources suivantes :

- importateurs et exportateurs, et données de production des fabricants,
- données relatives aux usages prévus et réels, obtenues des fabricants, des distributeurs (y compris les établissements fabriquant des aliments pour animaux), des pharmacies et des registres de prescription vétérinaire,
- vétérinaires, exploitants agricoles et éleveurs.

32. Si les résultats de cette pharmacovigilance le justifient, les conditions d'usage des agents antimicrobiens en médecine vétérinaire devraient être réévaluées.

Distribution des agents antimicrobiens utilisés en médecine vétérinaire

33. Dans la mesure du possible, les autorités pertinentes devraient s'assurer que tous les agents antimicrobiens administrés aux animaux producteurs d'aliments soient :

- prescrits par un vétérinaire ou autre agent compétent autorisé ;
- fournis par un professionnel agréé du secteur de la santé animale ;
- fournis exclusivement à travers les réseaux de distribution agréés ;
- administrés aux animaux par un vétérinaire, sous le contrôle d'un vétérinaire ou par son agent ;
- sujets à la tenue de registres appropriés (voir section E 4, Responsabilités des vétérinaires, Dossiers à tenir).

Contrôle de la publicité

34. Toute la publicité relative aux antimicrobiens devrait être contrôlée par les autorités pertinentes. Ces dernières devraient vérifier si cette publicité :

- est conforme à l'autorisation de mise sur le marché consentie, surtout en ce qui concerne le contenu du résumé des caractéristiques du produit ; et
- est conforme à la législation nationale de chaque pays.
- Des directives devraient être élaborées pour assurer que la promotion des antimicrobiens s'effectue de manière conforme aux consignes d'usage prudent et à toutes autres recommandations réglementaires particulières relatives au produit.

Formation des utilisateurs d'antimicrobiens

35. Cette formation concerne toutes les organisations professionnelles pertinentes : autorités réglementaires, industrie pharmaceutique, facultés de médecine vétérinaire, instituts de recherche et associations professionnelles. Elle devrait se concentrer sur :

- la sensibilisation aux stratégies de prévention et de gestion de la maladie, en vue de réduire le besoin de prescription d'antimicrobiens ;
- l'aptitude des antimicrobiens à sélectionner les bactéries résistantes chez les animaux producteurs d'aliments, susceptibles de poser des problèmes de santé chez les animaux ou les humains ;
- la nécessité du respect des recommandations d'usage responsable et de l'usage des agents antimicrobiens dans l'élevage d'animaux conformément aux stipulations des autorisations de mise sur le marché et des conseils vétérinaires, dans le but d'assurer la sécurité au consommateur des aliments d'origine animale et, par conséquent, la protection de la santé publique ; et
- l'information pharmacocinétique et pharmacodynamique pertinente de manière à permettre l'usage prudent des antimicrobiens par le vétérinaire.

Développement de la recherche

36. Les autorités pertinentes devraient encourager la recherche publique et privée pour

- améliorer la connaissance des mécanismes d'action des antimicrobiens, de manière à optimiser les schémas posologiques et l'activité thérapeutique de ces médicaments ;

- améliorer la connaissance des mécanismes de sélection, d'émergence et de dissémination des gènes bactériens codants pour la résistance aux agents antimicrobiens ;
- élaborer des modèles pratiques d'application du concept de l'analyse du risque afin d'évaluer la crainte pour la santé publique précipitée par l'apparition de bactéries résistantes ;
- développer plus avant les protocoles de prédiction, durant le processus d'autorisation, de l'impact de l'usage proposé des antimicrobiens sur le taux et l'étendue du développement des résistances ; et
- élaborer d'autres méthodes de maîtrise des infections bactériennes (vaccins, amélioration des pratiques d'élevage, élevage sélectif d'animaux naturellement résistants aux bactéries pathogènes, etc.)

Collecte et destruction des produits et conteneurs inutilisés

37. Les autorités pertinentes devraient élaborer des procédures efficaces de collecte et destruction sans risques des antimicrobiens périmés ou inutilisés.

RESPONSABILITÉS DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE VÉTÉRINAIRE

Autorisation de mise sur le marché d'antimicrobiens destinés aux animaux producteurs d'aliments

38. Il incombe à l'industrie pharmaceutique vétérinaire :

- de fournir toute l'information demandée par l'autorité nationale réglementaire pour permettre l'établissement objectif de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments vétérinaires ; et
- de garantir la qualité de cette information sur la base de la mise en œuvre de procédures, tests et essais conformes aux principes de bonnes pratiques de fabrication, de laboratoire et cliniques.

39. L'industrie pharmaceutique devrait être encouragée à effectuer des études de pharmacovigilance, à l'image de celles réalisées pour les produits de médecine humaine, en vue de l'extension des indications autorisées à la lumière de l'expérience pratique. L'approche aurait pour effet de limiter le besoin des usages hors étiquette. Les études de pharmacovigilance pourraient aussi servir à renforcer les validations d'innocuité et d'efficacité des produits.

Mise sur le marché et exportation de médicaments vétérinaires

40. La vente et la fourniture de médicaments vétérinaires devraient se limiter aux seuls produits officiellement approuvés et autorisés, à travers les seuls réseaux de distribution dûment autorisés.

- L'exportation de médicaments vétérinaires devrait se limiter aux seuls produits conformes aux normes de qualité du pays dans lequel ils ont été produits.
- L'information nécessaire à l'évaluation de la quantité d'agents antimicrobiens mis sur le marché doit être fournie à l'autorité réglementaire.

Publicité

41. Il incombe à l'industrie pharmaceutique vétérinaire :

- de disséminer l'information conformément aux dispositions de l'autorisation octroyée ; et
- de ne pas faire une publicité inappropriée des antimicrobiens à l'intention directe des éleveurs d'animaux producteurs d'aliments.

Formation

42. Il incombe à l'industrie pharmaceutique vétérinaire :

- de participer aux programmes de formation définis à la section B. 10.

Recherche

43. Il incombe à l'industrie pharmaceutique vétérinaire :

- de contribuer à l'effort de recherche défini à la section B. 11.

RESPONSABILITÉS DES PHARMACIENS ET/OU DES DISTRIBUTEURS

44. Les pharmaciens ne devraient fournir d'antimicrobiens vétérinaires que sur ordonnance d'un vétérinaire ou d'une autre personne dûment autorisée et tous les produits devraient être adéquatement étiquetés. (Voir Étiquetage, section E.4.) Les pharmaciens devraient renforcer les consignes d'usage responsable des antimicrobiens. Ils devraient en outre tenir des registres détaillés de tous les antimicrobiens fournis, conformément aux réglementations nationales et faisant état des éléments suivants :

- date de la fourniture
- nom du vétérinaire prescripteur
- nom de l'utilisateur
- nom du produit
- numéro de lot
- quantité fournie

45. Les pharmaciens devraient participer aux programmes de formation sur l'usage responsable des antimicrobiens.

RESPONSABILITÉS DES VÉTÉRINAIRES

46. Il incombe au vétérinaire d'identifier les problèmes d'affection récidivante et d'élaborer d'autres stratégies de prévention ou de contrôle de la maladie. Ces stratégies peuvent inclure la modification des conditions d'élevage et les programmes de vaccination si les vaccins sont disponibles.

47. Le vétérinaire ne devrait prescrire d'antimicrobiens que pour les animaux confiés à ses soins, ce qui veut dire que :

- l'éleveur ou son agent doit lui avoir donné la responsabilité de la santé de l'animal ou du troupeau concerné ;
- cette responsabilité doit être réelle et pas seulement symbolique ;
- l'animal, les animaux ou le troupeau concernée doivent avoir été examinés immédiatement avant la prescription et la fourniture

ou

- dans un délai suffisamment récent ou assez souvent pour que le vétérinaire soit personnellement au courant de la condition du ou des animaux ou de l'état de santé actuel du troupeau pour établir son diagnostic et prescrire ; et
- le vétérinaire devrait tenir un dossier clinique du ou des animaux ou du troupeau.

48. Il est recommandé aux organisations professionnelles vétérinaires de définir pour leurs membres des directives cliniques pratiques spécifiques aux espèces sur l'usage responsable des antimicrobiens, avec référence particulière au choix de produit, aux stratégies de prévention de la maladie et aux protocoles de traitement. Les responsabilités des vétérinaires se définissent à cet égard comme suit :

Usage d'agents antimicrobiens si nécessaire

Dans la pratique, l'usage approprié des antimicrobiens relève d'une décision critique devant reposer, dans la mesure du possible, sur :

- l'expérience et l'expertise locale du vétérinaire prescripteur, et
- un diagnostic précis, basé sur des procédures diagnostiques adéquates.

Dans certains cas, un groupe d'animaux éventuellement exposés à des bactéries pathogènes devront être traités sans recours au diagnostic précis et essai de sensibilité antimicrobienne, afin de prévenir le développement d'une affection clinique et pour des raisons de bien-être des animaux.

Détermination du choix d'antimicrobien en fonction de :

- l'efficacité attendue du traitement, sur la base :
 - de l'expérience clinique du vétérinaire ;
 - du spectre d'activité antimicrobienne à l'égard des bactéries pathogènes considérées ;
 - des antécédents épidémiologiques de l'unité d'élevage, en ce qui concerne plus particulièrement les profils de résistance antimicrobienne des bactéries pathogènes en cause. Idéalement, les profils antimicrobiens devraient être établis avant le début du traitement. En cas d'échec du traitement antimicrobien de première intention ou en cas de rechute, l'agent antimicrobien de second recours devrait être déterminé en fonction du résultat des analyses microbiologiques ;
 - de la voie d'administration appropriée ;
 - des résultats du traitement initial ;
 - de la pharmacocinétique / distribution tissulaire connue de manière à assurer l'action de l'agent thérapeutique sélectionné au foyer d'infection ;
 - du pronostic et de son délai.

Afin de minimiser le risque de développement d'une résistance, il est recommandé de cibler l'antimicrobien sur les bactéries susceptibles d'être à l'origine de l'infection.

- l'absence de sélection ou la sélection limitée de bactéries résistantes aux antimicrobiens, influencée par :
 - le choix du spectre d'activité de l'antimicrobien ;
 - le ciblage de bactéries spécifiques ;
 - les sensibilités connues ou prévisibles d'après l'essai de sensibilité antimicrobienne ;
 - les schémas corrects de posologie ;
 - l'usage d'associations efficaces d'agents antimicrobiens;
 - l'importance du médicament en médecine humaine et/ou vétérinaire ;
 - la voie d'administration.
- les associations d'antimicrobiens
 - Si le recours à une association de médicaments antibactériens est justifié, le vétérinaire devrait s'assurer de l'absence d'antagonisme entre les produits choisis et vérifier leur aptitude à atteindre le foyer d'infection dans des conditions de temps et de concentration similaires, de manière à maintenir les concentrations thérapeutiques efficaces aussi longtemps que nécessaire.

- Un mauvais choix d'association d'antibactériens peut dans certains cas mener à un accroissement de la sélection de résistance.
- En revanche, l'usage d'associations d'antimicrobiens peut jouer un rôle protecteur contre la sélection de résistance dans les cas où les bactéries présentent un haut taux de mutation à l'encontre d'un antimicrobien donné.
- L'effet synergique des associations d'antimicrobiens permet d'accroître l'efficacité thérapeutique ou d'élargir le spectre d'activité.

Usage approprié de l'agent antimicrobien choisi

- Toute prescription d'agents antimicrobiens doit préciser le régime thérapeutique, la dose, l'intervalle entre les doses, la durée du traitement, le délai d'attente et la quantité de médicament à fournir suivant la dose et le nombre d'animaux à traiter.
 - Tous les médicaments devraient être prescrits et utilisés conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché, telles que reflétées dans le résumé des caractéristiques du produit publié par le fabricant.
 - Les agents antimicrobiens devraient être administrés de manière à limiter l'exposition aux animaux malades ou requérant un traitement thérapeutique.
49. Si les conditions de l'étiquette permettent une certaine souplesse, le vétérinaire devrait envisager un régime thérapeutique suffisamment long pour permettre la guérison effective de l'animal mais suffisamment bref pour limiter la sélection de résistances dans les bactéries d'origine alimentaire et/ou commensales.
50. Usage « hors étiquette » des médicaments vétérinaires :
51. Bien que tous les médicaments doivent être prescrits et utilisés conformément aux dispositions de l'autorisation de mise sur le marché, le vétérinaire prescripteur devrait avoir la possibilité, à sa discrétion, d'adapter ces dispositions en présence de circonstances exceptionnelles.
52. L'usage « hors étiquette » d'un agent antimicrobien peut être autorisé lorsque les circonstances le justifient ; il devrait alors être conforme à la législation nationale en vigueur concernant, notamment, les délais d'attente administratifs pertinents. Il incombe au vétérinaire de définir en l'occurrence les conditions d'un usage responsable, concernant le régime thérapeutique, la voie d'administration et la durée du traitement. L'usage non thérapeutique des antibactériens devrait être découragé.

Dossiers à tenir

53. Les vétérinaires devraient se référer à l'information sur les dossiers à tenir énoncée dans le « Code d'usages pour le contrôle de l'utilisation des médicaments vétérinaires, CAC/RCP 38-1993 ». Les registres de médicaments administrés doivent être conservés pendant un minimum de deux ans, conformément à la législation nationale applicable. De plus, les registres devraient :
- préciser l'essai de sensibilité antimicrobienne effectué ;
 - permettre l'investigation des réactions indésirables au traitement antimicrobien, y compris l'absence de réponse due à la résistance. Les réactions indésirables soupçonnées devraient être signalées aux autorités réglementaires pertinentes.
54. Les vétérinaires devraient également examiner régulièrement les registres d'usage d'antibactériens tenus par l'exploitant.

Formation

55. Les organisations professionnelles vétérinaires devraient participer aux programmes de formation définis à la section B. 10.

RESPONSABILITÉS DES ÉLEVEURS

56. Il incombe aux producteurs de prévenir les épizooties et de mettre en œuvre des programmes de santé et de bien-être dans leurs exploitations. Ils peuvent, s'il convient, faire appel à l'assistance de leur vétérinaire dans la réalisation de ces obligations. Tous les intervenants dans l'élevage d'animaux producteurs d'aliments ont un rôle important à jouer dans l'assurance de l'usage responsable des antimicrobiens.

57. Ils devraient s'efforcer de maintenir au minimum la contamination de l'environnement tant par les antimicrobiens que par les bactéries résistantes.

58. Il incombe aux éleveurs d'animaux producteurs d'aliments :

- de n'utiliser de produits antimicrobiens que lorsqu'ils sont nécessaires et pas en remplacement de bonnes pratiques de gestion et d'hygiène d'exploitation ou d'autres méthodes de contrôle de la maladie telles que la vaccination ;
- de dresser avec le vétérinaire chargé de la santé des animaux un plan de santé définissant les mesures préventives à suivre (plan de prévention des mastites, programmes d'élimination des vers et de vaccination, etc.) ;
- d'observer toutes les stipulations de l'étiquette du produit ou de la prescription du vétérinaire ;
- d'utiliser les agents antimicrobiens dans l'espèce, pour les usages et aux doses indiqués sur l'étiquette approuvée/homologuée et conformément aux instructions de l'étiquette ou aux directives d'un vétérinaire qui connaisse les animaux et l'exploitation ;
- d'isoler, s'il convient, les animaux malades pour éviter le transfert de bactéries résistantes ;
- d'observer les conditions de conservation des antimicrobiens sur les lieux de l'unité d'élevage conformément aux dispositions de la brochure d'information et de la notice ;
- de bien gérer les conditions hygiéniques relatives aux contacts entre les personnes (vétérinaires, éleveurs, propriétaires, enfants, etc.) et les animaux traités ;
- d'observer les délais d'attente recommandés pour assurer l'absence dans les aliments d'origine animale de niveaux de résidus susceptibles de présenter un risque pour le consommateur ;
- d'éliminer les surplus d'antimicrobiens sans porter préjudice à l'environnement. Les médicaments partiellement utilisés ne devraient pas être utilisés au-delà de leur date de péremption ; ils ne devraient l'être que pour la condition pour laquelle ils ont été prescrits et, si possible, en consultation avec le vétérinaire prescripteur ;
- de tenir tous les dossiers de laboratoire des tests bactériologiques et essais de sensibilité. Ces dossiers doivent être mis à la disposition du vétérinaire chargé du traitement des animaux, de manière à optimiser l'usage des antimicrobiens dans l'unité ;
- de tenir des registres adéquats de tous les médicaments utilisés, y compris :
 - nom du produit / de la substance active et numéro de lot
 - nom du fournisseur
 - date d'administration
 - identification de l'animal ou du groupe d'animaux auquel l'agent antimicrobien a été administré
 - diagnostic / conditions cliniques traitées
 - quantité d'agent antimicrobien administré
 - délais d'attente
 - résultats des analyses de laboratoire

- efficacité du traitement
- d'informer le vétérinaire responsable de l'unité des problèmes de rechute.

CONCLUSIONS

59. Les agents antimicrobiens sont extrêmement utiles au contrôle d'un grand nombre d'infections bactériennes chez l'animal comme chez l'homme. Il est absolument essentiel que tous les pays mettent en place des systèmes appropriés pour assurer, d'une part, la fabrication, la mise sur le marché, la distribution, la prescription, la fourniture et l'usage responsables des antimicrobiens et, d'autre part, le contrôle adéquat de ces systèmes.

60. Ce document définit le cadre à mettre en place par les pays, conformément à leurs possibilités respectives mais dans un délai raisonnable. Une approche progressive pourrait convenir à plusieurs pays, afin d'assurer la mise en œuvre adéquate de tous les aspects abordés aux présentes.

61. La disponibilité continue de médicaments vétérinaires, essentiels au bien-être et à la santé des animaux et, par conséquent, à celle des hommes, dépendra en fin de compte de l'usage responsable de ces produits par tous les participants aux processus d'autorisation, de production, de contrôle, de distribution et d'usage des antimicrobiens chez les animaux producteurs d'aliments.

NOTES :

¹ A. Franklin, J. Acar, F. Anthony, R. Gupta, †T. Nicholls, Y. Tamura, S. Thompson, E.J. Threlfall, D. Vose, M. van Vuuren, D.G. White, H.C. Wegener & M.L. Costarrica. *Antimicrobial resistance: harmonisation of national antimicrobial resistance monitoring and surveillance programmes in animals and in animal-derived food. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 2001, **20** (3), 859-870. http://www.oie.int/eng/publicat/rt/2003/a_r20318.htm

² D.G. White, J. Acar, F. Anthony, A. Franklin, R. Gupta, †T. Nicholls, Y. Tamura, S. Thompson, E.J. Threlfall, D. Vose, M. van Vuuren, H.C. Wegener & M.L. Costarrica. *Antimicrobial resistance: standardisation and harmonisation of laboratory methodologies for the detection and quantification of antimicrobial resistance. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 2001, **20** (3), 849-858. http://www.oie.int/eng/publicat/rt/2003/a_r20317.htm