

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

CX 4/60.2

CL 2003/40-RVDF
Novembre 2003

Aux : Services centraux de liaison avec le Codex
Organisations internationales intéressées

Du : Secrétaire, Programme mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires
c/o FAO, 00100 Rome, Italie

Objet : **Demande d'observations sur l'avant projet révisé de Code d'usages pour réduire au minimum et maîtriser la résistance aux antimicrobiens**

Date limite : **30 avril 2004**

Observations à adresser : À :

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
Courriel: uscodex@usda.gov

Copie à :

Secrétaire
Programme mixte FAO/OMS sur les
normes alimentaires
Viale delle Terme di Caracalla
00100 Rome, Italie
Fax : +39 06 5705 4593
Courriel: codex@fao.org

HISTORIQUE

Lors de sa quatorzième session (4 - 7 mars 2003) le Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments a examiné le document CX/RVDF 03/6 « Avant-projet de Code d'usages pour réduire au minimum et maîtriser la résistance aux antimicrobiens ». Le Comité a décidé de demander des observations complémentaires sur l'avant-projet de Code d'usages et est convenu qu'un groupe de travail, présidé par les États-Unis avec la collaboration de l'Australie, du Brésil, du Canada, du Costa Rica, du Danemark, de la Finlande, de la France, de l'Irlande, de l'Allemagne, de la Nouvelle-Zélande, de la Suède, de la Thaïlande, du Royaume-Uni, de l'OIE, de l'OMS, de la Communauté européenne, de l'IFAH et de Consumers International, préparerait une version révisée de l'avant-projet de Code d'usages qui serait distribué, pour commentaires et discussion ultérieure à la quinzième session (25-28 octobre 2004). Le Comité est convenu que l'avant-projet de Code d'usages serait révisé par un groupe de travail sur la base des discussions et commentaires écrits soumis à sa quatorzième session et des commentaires soumis en réponse à la lettre circulaire CL 2003/11-RVDF, Partie B (ii) (ALINORM 03/31A, paragraphes 79-80).

Plusieurs membres du groupe de travail se sont rencontrés à Rockville, Maryland les 14 et 15 juillet pour débattre des propositions du CCRVDF en vue de finaliser le Code d'usages. La réunion s'est avérée très fructueuse et a réalisé ce qui suit :

- Révision du Code d'usages sur la base des commentaires écrits reçus par le Codex, ainsi que les observations reçues lors de la quatorzième session du CCRVDF.
- Élaboration d'un glossaire de termes et définitions qui inclut les définitions de antimicrobien, traitement/usage thérapeutique, prévention/usage prophylactique et stimulation de la croissance.
- Prise en compte des préoccupations environnementales en incorporant les points des anciens paragraphes

26 et 27 dans un nouveau quatrième paragraphe dans la section introduction et un paragraphe supplémentaire (septième) dans la section Buts et objectifs. Le dernier paragraphe concerne plus particulièrement l'évaluation de l'impact environnemental pour les médicaments vétérinaires du VICH, Phase I.

Le document révisé a été envoyé à l'ensemble du groupe de travail pour commentaires, ceux-ci ayant été incorporés dans l'avant-projet de Code d'usages révisé annexé.

DEMANDE D'OBSERVATIONS

Les gouvernements et les organisations internationales sont invités à émettre leurs observations à l'étape 3 sur l'Avant-projet de Code d'usages pour réduire au minimum et maîtriser la résistance aux antimicrobiens, annexé à cette lettre circulaire, conformément aux procédures pour l'élaboration des normes du Codex et des textes apparentés (voir *Manuel de procédure du Codex Alimentarius*, treizième édition, pages 19 à 22) **au plus tard le 30 avril 2004.**

Annexe

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

Table des matières	1
INTRODUCTION	2
BUTS ET OBJECTIFS	2
RESPONSABILITÉS DES AUTORITÉS RÉGLEMENTAIRES	3
Contrôle de qualité des agents antimicrobiens	5
Évaluation de l'efficacité	5
Évaluation du potentiel de sélection des microorganismes résistants par les antimicrobiens	6
Établissement des DJA (doses journalières admissibles), LMR (limites maximales des résidus) et délais d'attente relatifs aux composés antimicrobiens	6
Rédaction d'un résumé des caractéristiques du produit pour chaque antimicrobien destiné aux animaux producteurs d'aliments	6
Programmes de surveillance	7
Distribution des agents antimicrobiens utilisés en médecine vétérinaire	7
Contrôle de la publicité	8
Formation des utilisateurs d'antimicrobiens	8
Développement de la recherche	8
Collecte et destruction des produits et conteneurs inutilisés	8
RESPONSABILITÉS DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE VÉTÉRINAIRE	8
Autorisation de mise sur le marché d'antimicrobiens destinés aux animaux producteurs d'aliments	8
Mise sur le marché et exportation de médicaments vétérinaires	9
Publicité	9
Formation	9
Recherche	9
RESPONSABILITÉS DES PHARMACIENS ET/OU DES DISTRIBUTEURS	9
RESPONSABILITÉS DES VÉTÉRINAIRES	10
Usage hors étiquette des médicaments vétérinaires	11
Dossiers à tenir	11
Formation	12
RESPONSABILITÉS DES ÉLEVEURS	12
CONCLUSIONS	13
Notes de bas de page :	13
Liste des abréviations utilisées dans ce rapport	14
Glossaire et définitions des termes	15

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, grâce aux indications, aux instructions figurant sur l'étiquette et aux 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.

4. Dans le cadre de la mission du Codex, ce Code se concentre sur l'usage des antimicrobiens chez les animaux producteurs d'aliments. Il est reconnu que la résistance aux antimicrobiens est également un problème écologique et que la gestion de la résistance aux antimicrobiens peut requérir l'étude de la prévalence des microorganismes résistants dans l'environnement. Bien que le CCRVDF soit plus concerné par ce problème chez les animaux producteurs d'aliments, les mêmes principes s'appliquent aux animaux de compagnie qui présentent également des microorganismes résistants.

BUTS ET OBJECTIFS

5. 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 microorganismes résistants chez les animaux et protéger ainsi la santé du consommateur.

6. Les agents antimicrobiens offrent de puissants instruments de traitement et de prévention et contrôle des infections 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 microorganismes résistants 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 microorganismes résistants 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.

7. Le Codex ne couvre pas des problèmes environnementaux de manière spécifique ; cependant, les microorganismes résistants aux antimicrobiens ne reconnaissent pas de telles frontières juridictionnelles. Ce Code n'aborde pas les problèmes relatifs à la résistance aux antimicrobiens dus à l'usage de médicaments vétérinaires mais il encourage toutes les parties impliquées à considérer les aspects écologiques lors de la mise en œuvre de ce Code. Des efforts devraient être consentis afin de minimiser les réservoirs environnementaux d'agents antimicrobiens, d'organismes résistants aux antimicrobiens et des gènes marqueurs pour la résistance. Plus particulièrement :

- Les autorités réglementaires devraient évaluer l'impact environnemental de l'usage de l'antimicrobien proposé conformément aux directives nationales ou directives internationales reconnues¹.
- Une recherche devrait être effectuée sur les microorganismes résistants dans l'environnement et sur l'ampleur du transfert de gènes de résistance entre les microorganismes dans l'environnement.

8. 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 microbiennes et essais de sensibilité aux antimicrobiens), de même que sur l'expérience clinique ;
- n'inclut pas l'usage pour la stimulation de la croissance 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 des risques. Cette évaluation devrait :
 - être effectuée par l'autorité réglementaire nationale appropriée
 - être basée sur les preuves scientifiques adéquates
 - se concentrer sur le potentiel de résistance aux antimicrobiens utilisés en médecine 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 éleveurs d'animaux producteurs d'aliments

RESPONSABILITÉS DES AUTORITÉS RÉGLEMENTAIRES

9. 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 thérapeutique 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, tel que décrit au paragraphe 8.

¹ http://vich.eudra.org/pdf/2000/GI06_st7.pdf

10. Il incombe à l'industrie pharmaceutique ou sponsor² de soumettre les données requises en vue de l'autorisation de la mise sur le marché.

11. 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 dans des microorganismes d'animaux producteurs d'aliments et leur environnement associés à l'usage d'antimicrobiens.

12. 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.

13. Les autorités pertinentes 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 conformément à la législation nationale. (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>.)

14. 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. 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. La restriction de l'usage hors étiquette doit être considérée pour les antimicrobiens dont le rôle est important en médecine humaine. L'élaboration de consignes internationalement admises serait utile à cet égard.

15. 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,
- obtenir des informations relatives aux procédures d'autorisation en vigueur dans d'autres pays, et
- 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. Les autorités nationales pourraient également déléguer des pouvoirs à une institution compétente afin que celle-ci fournisse une certification de qualité des médicaments vétérinaires.

16. 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. 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.

² Tel que défini dans la directive sur les Bonnes pratiques cliniques du VICH, http://vich.eudra.org/pdf/2000/GI09_st7.pdf

Contrôle de qualité des agents antimicrobiens

17. 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

18. 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 microorganismes résistants aux antimicrobiens. Ces essais précliniques peuvent comprendre des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques en vue de l'établissement du meilleur schéma posologique.

19. Données pharmacodynamiques importantes à considérer :

- mode d'action ;
- spectre de l'activité antimicrobienne de la substance;
- identification des espèces bactériennes qui sont naturellement résistantes à l'usage du médicament vétérinaire ;
- concentrations minimales d'inhibition et bactéricides ;
- activité de l'antimicrobien dépendante de la durée ou de la concentration ou co-dépendance,
- évaluation de l'activité au foyer d'infection.

20. 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.

21. 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).

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

23. Critères à considérer :

- paramètres pour l'évaluation quantitative et qualitative de l'efficacité;
- diversité des cas cliniques rencontrés lors des essais cliniques ;
- conformité des protocoles d'essai clinique aux bonnes pratiques cliniques, telles que les directives VICH³;
- admissibilité des cas cliniques étudiés en fonction des critères cliniques et microbiologiques appropriés.

³ Directives sur les Bonnes pratiques cliniques du VICH, http://vich.eudra.org/pdf/2000/GI09_st7.pdf

Évaluation du potentiel de sélection des microorganismes résistants par les antimicrobiens

24. Les données d'essais précliniques devraient servir, si applicable, à l'évaluation du potentiel des microorganismes cibles, des microorganismes d'origine alimentaire et/ou commensaux à développer ou acquérir une résistance.

25. 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 animaux producteurs d'aliments. Les autorités réglementaires devraient définir les critères de conduite de ces évaluations et d'interprétation de leurs résultats. Les directives existantes pour les évaluations des risques de résistance aux antimicrobiens, telles que la Directive OIE⁴ peuvent être utilisées pour une information plus complète. Ces évaluations peuvent inclure, entre autres, les types d'information suivants :

- niveau d'exposition humaine aux microorganismes résistants 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 causant des infections gastro-intestinales chez les humains (détermination de référence) ;
- concentration de substance active au niveau de dose défini dans les boyaux de l'animal.

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

26. 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).

27. 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.

28. 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.

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

29. 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 ;
- microorganismes cibles ;
- dosage et voie d'administration;

⁴ Résistance aux antimicrobiens : méthodologie d'analyse de risques pour l'impact potentiel sur la santé publique des bactéries résistantes aux antimicrobiens d'origine animale, http://www.oie.int/eng/publicat/rt/2003a_r20314.htm

- 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.

Programmes de surveillance

Une approche structurée devrait être adoptée pour l'investigation et le rapport d'incidence et de prévalence de la résistance. Dans le cadre de ce Code, la priorité devrait être accordée à l'évaluation de la résistance aux antimicrobiens chez les microorganismes d'origine alimentaire.

Pour des raisons d'efficacité, les méthodes d'établissement de ces programmes (techniques de laboratoire, échantillonnage, choix des agents et microorganismes antimicrobiens) 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 » http://www.oie.int/eng/publicat/rt/2003/a_r20318.htm et la « standardisation et harmonisation des méthodes de laboratoire pour la détection et la quantification de l'antibiorésistance » http://www.oie.int/eng/publicat/rt/2003/a_r20317.htm).

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 :

- données de production des fabricants;
- importateurs et exportateurs;
- si possible, des données relatives aux usages prévus et réels des fabricants, des distributeurs, y compris les établissements fabriquant des aliments pour animaux, des pharmacies et des registres de prescription vétérinaire;
- des enquêtes des vétérinaires, exploitants agricoles et éleveurs d'animaux producteurs d'aliments.

Les autorités réglementaires devraient mettre en place un programme de pharmacovigilance destiné à la surveillance et à la déclaration des réactions indésirables aux médicaments vétérinaires, 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.

Si les résultats de cette pharmacovigilance le justifient, les conditions d'usage des agents antimicrobiens en médecine vétérinaire devraient être réévaluées. Cette réévaluation devrait inclure les données obtenues de la surveillance ciblée.

Distribution des agents antimicrobiens utilisés en médecine vétérinaire

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, conformément à la législation nationale ;
- 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 toute autre personne compétente agréée conformément à la législation nationale ; et

- sujets à la tenue de registres appropriés (voir paragraphe 58, Responsabilités des vétérinaires, Dossiers à tenir).

Contrôle de la publicité

La publicité relative aux antimicrobiens devrait être effectuée de manière conforme aux consignes d'usage prudent et à toutes autres recommandations réglementaires particulières relatives au produit.

Toute la publicité relative aux antimicrobiens devrait être contrôlée par les autorités pertinentes.

- Les autorités devraient vérifier si la publicité relative aux antimicrobiens :
 - 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.

Formation des utilisateurs d'antimicrobiens

Une formation devrait être assurée afin de garantir la sécurité du consommateur d'aliments d'origine animale et de garantir par conséquent la protection de la santé publique. Cette formation devrait concerner toutes les organisations professionnelles pertinentes telles que les autorités réglementaires, l'industrie pharmaceutique, les facultés de médecine vétérinaire, les instituts de recherche et les 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'information pharmacocinétique et pharmacodynamique pertinente de manière à permettre l'usage prudent des antimicrobiens par le vétérinaire ;
- l'aptitude des antimicrobiens à sélectionner les microorganismes résistants chez les animaux producteurs d'aliments, susceptibles de poser des problèmes de santé chez les animaux ou les humains ; et
- 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.

Développement de la recherche

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 leur efficacité;
- améliorer la connaissance des mécanismes de sélection, d'émergence et de dissémination des gènes marqueurs pour la résistance ;
- 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 microorganismes résistants ;
- 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 maladies infectieuses.

Collecte et destruction des produits et conteneurs inutilisés

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

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.

L'industrie pharmaceutique vétérinaire 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

La mise sur le marché de médicaments vétérinaires devrait 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

Il incombe à l'industrie pharmaceutique vétérinaire de faire la publicité des médicaments vétérinaires conformément aux dispositions du paragraphe 35 sur les Responsabilités des autorités réglementaires, le Contrôle de la publicité et de ne pas faire la publicité des antimicrobiens de manière inappropriée directement chez l'éleveur d'animaux destinés à l'alimentation.

Formation

Il incombe à l'industrie pharmaceutique vétérinaire de participer aux programmes de formation des utilisateurs d'antimicrobiens définis au paragraphe 36.

Recherche

Il incombe à l'industrie pharmaceutique vétérinaire de contribuer à l'effort de recherche défini au paragraphe 37.

RESPONSABILITÉS DES PHARMACIENS ET/OU DES DISTRIBUTEURS

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.

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

Les pharmaciens devraient participer aux programmes de formation des utilisateurs d'antimicrobiens comme défini au paragraphe 36.

RESPONSABILITÉS DES VÉTÉRINAIRES ⁵

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

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 est réelle et pas seulement symbolique;
- l'animal, les animaux ou le troupeau concernés 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.

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 agents antimicrobiens ne doivent être utilisés que lorsque nécessaire et d'une manière appropriée :

- 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, le nombre et le poids des 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.

Dans la pratique, l'usage approprié des antimicrobiens relève d'une décision clinique devant reposer sur l'expérience et l'expertise locale du vétérinaire prescripteur et le diagnostic précis, basé sur des procédures diagnostiques adéquates. Dans certains cas, un groupe d'animaux éventuellement exposés à des 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 pathogènes considérés
 - des antécédents épidémiologiques de l'unité d'élevage, en ce qui concerne plus particulièrement les profils de résistance antimicrobienne des 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.

⁵ Dans certaines circonstances, cela peut se référer à une personne dûment qualifiée et autorisée conformément à la législation nationale.

- 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 antimicrobien sélectionné au foyer d'infection
 - du pronostic
- L'absence de sélection ou la sélection limitée de microorganismes résistants aux antimicrobiens, influencée par :
 - le choix du spectre d'activité de l'antimicrobien
 - le ciblage de microorganismes spécifiques
 - les sensibilités connues ou prévisibles d'après l'essai de sensibilité antimicrobienne
 - les schémas de posologie optimisés
 - l'usage d'associations efficaces d'agents antimicrobiens
 - l'importance des agents antimicrobiens en médecine humaine et vétérinaire, et
 - la voie d'administration

Les associations d'antimicrobiens

- Les associations d'antimicrobiens sont utilisées pour accroître l'efficacité thérapeutique ou élargir le spectre d'activité ;
- Si le recours à une association de médicaments antibactériens est justifié, le vétérinaire devrait s'assurer de l'absence d'antagonisme entre les antimicrobiens choisis et
- Le vétérinaire devrait vérifier l'aptitude de ces antimicrobiens 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 microorganismes présentent un taux de mutation élevé à l'encontre d'un antimicrobien donné.

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 microorganismes d'origine alimentaire et/ou commensaux.

Usage hors étiquette des médicaments vétérinaires

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.

L'usage hors étiquette d'un agent antimicrobien peut être autorisé lorsque les circonstances le justifient et devrait 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 antimicrobiens ne devrait pas être autorisé.

Dossiers à tenir

Les registres de médicaments vétérinaires administrés doivent être tenus conformément à la législation nationale applicable. Les vétérinaires devraient se référer à l'information sur les dossiers à tenir énoncée dans le « Code d'usages international pour le contrôle de l'utilisation des médicaments vétérinaires, CAC/RCP 38-1993 ».

Plus précisément, en vue de l'investigation sur la résistance antimicrobienne, les vétérinaires devraient :

- Enregistrer les résultats des essais de sensibilité antimicrobienne ;
- étudier les réactions indésirables aux médicaments vétérinaires antimicrobiens, y compris l'absence de l'efficacité attendue due à la résistance et de le signaler aux autorités réglementaires.

Les vétérinaires devraient également examiner régulièrement les registres d'usage d'antibactériens tenus par l'exploitant.

Formation

Les organisations professionnelles vétérinaires devraient participer aux programmes de formation des utilisateurs d'antimicrobiens définis au paragraphe 36.

RESPONSABILITÉS DES ÉLEVEURS

Il incombe aux éleveurs 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 ou toute autre personne dûment qualifiée et autorisée conformément à la législation nationale en vigueur. 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.

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 prévention 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'utiliser les agents antimicrobiens dans l'espèce, pour les usages et aux doses indiqués sur les étiquettes approuvées et conformément à la prescription, aux instructions de l'étiquette ou aux directives d'un vétérinaire qui connaisse les animaux et l'exploitation ;
- d'isoler les animaux malades et se débarrasser des animaux morts ou mourants très rapidement ;
- d'observer les conditions de conservation des antimicrobiens conformément à l'étiquette approuvée du produit ;
- de bien gérer les conditions hygiéniques relatives aux contacts entre les personnes (vétérinaires, éleveurs, propriétaires, enfants) 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 ;
- de ne pas utiliser des médicaments périmés et de se débarrasser de tous les médicaments inutilisés conformément aux dispositions des étiquettes du produit ;
- d'informer le vétérinaire responsable de l'unité des problèmes de rechute ;
- de tenir tous les dossiers de laboratoire des tests bactériologiques et essais de sensibilité si requis par l'autorité réglementaire nationale. 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 vétérinaires utilisés, y compris :
 - nom du médicament vétérinaire / 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
 - conditions cliniques traitées

- quantité d'agent antimicrobien administrée
- délais d'attente
- résultats des analyses de laboratoire
- résultat du traitement
- nom du vétérinaire prescripteur ou de toute autre personne dûment formée et autorisée à cet effet conformément à la législation nationale.

CONCLUSIONS

Les agents antimicrobiens sont extrêmement utiles au contrôle d'un grand nombre de maladies infectieuses 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.

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 dans ce document.

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 de bas de page :

¹A. 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: harmonization of national antimicrobial resistance monitoring and surveillance programmes in animals and in animal-derived food*. *Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz.*, **20** (3), 859-870. http://www.oie.int/eng/publicat/rt/2003/a_r20318.htm

²D.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: standardization and harmonization 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

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES DANS CE RAPPORT

CAC	Commission du Codex Alimentarius
CAC/RCP	Commission du Codex Alimentarius /Code d'usages recommandé
CCRVDF	Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments
DJA	Doses journalières admissibles
FAO	Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture
LMR	Limites maximales de résidus
OIE	Office International des épizooties
OMS	Organisation mondiale de la santé
VICH	Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques s'appliquant à l'enregistrement des produits pharmaceutiques vétérinaires

Glossaire et définitions des termes

Antimicrobien

Les agents antimicrobiens ou les antimicrobiens se rapportent à des substances naturelles, semi-synthétiques ou synthétiques qui affichent une activité antimicrobienne (en tuant ou en inhibant la prolifération des microorganismes.)

Le terme antimicrobien(s) englobe :

- les antibiotiques, qui se réfèrent aux substances produites par ou dérivées de microorganismes, et
- les anticoccidiens, qui se réfèrent aux substances qui agissent contre les coccidiens, les parasites unicellulaires (protozoaires).

Traitement de la maladie / usage thérapeutique

Le traitement/usage thérapeutique se rapporte à l'usage d'un ou plusieurs antimicrobiens dans le but spécifique de traiter un ou des animaux présentant une maladie infectieuse cliniquement diagnostiquée.

Prévention de la maladie /usage prophylactique

La prévention/usage prophylactique se rapporte à l'usage d'un ou plusieurs antimicrobiens chez des animaux sains considérés comme étant soumis à un risque d'infection ou avant que la maladie infectieuse clinique ne se déclare. Ce traitement inclut :

- le contrôle de la propagation de l'infection cliniquement diagnostiquée identifiée au sein d'un groupe d'animaux, et
- prévention d'une maladie infectieuse qui n'a pas encore été cliniquement diagnostiquée.

Stimulation de la croissance

La stimulation de la croissance se rapporte à l'usage de substances antimicrobiennes pour accroître le gain de poids et/ou l'efficacité de l'alimentation des animaux par un moyen autre que purement nutritionnel. Le terme ne s'applique PAS à l'usage d'antimicrobiens dans le but de traiter, contrôler ou prévenir des maladies infectieuses, même lorsqu'une stimulation de la croissance accidentelle est obtenue.