

**CODE D'USAGES VISANT À RÉDUIRE AU MINIMUM ET À MAÎTRISER
LA RÉSISTANCE AUX ANTIMICROBIENS***CAC/RCP 61-2005*

INTRODUCTION	2
BUTS ET OBJECTIFS	2
RESPONSABILITÉS DES AUTORITÉS RÉGLEMENTAIRES	4
Contrôle de qualité des médicaments vétérinaires antimicrobiens	5
Évaluation de l'efficacité	5
Évaluation du potentiel de sélection des microorganismes résistants par les médicaments vétérinaires antimicrobiens	6
Établissement des DJA (doses journalières admissibles), LMR (limites maximales des résidus) et délais d'attente relatifs aux médicaments vétérinaires antimicrobiens	7
Rédaction d'un résumé des caractéristiques de chaque médicament vétérinaire antimicrobien destiné aux animaux élevés pour l'alimentation humaine	7
Programmes de surveillance	8
Distribution des médicaments vétérinaires antimicrobiens utilisés en médecine vétérinaire	8
Contrôle de la publicité	9
Formation des utilisateurs de médicaments vétérinaires antimicrobiens	9
Développement de la recherche	9
Collecte et destruction des médicaments vétérinaires antimicrobiens non utilisés	10
RESPONSABILITÉS DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE VÉTÉRINAIRE	10
Autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires antimicrobiens destinés aux animaux élevés pour l'alimentation humaine	10
Mise sur le marché et exportation de médicaments vétérinaires antimicrobiens	10
Publicité	10
Formation	10
Recherche	10
RESPONSABILITÉS DES GROSSISTES ET DES DÉTAILLANTS	10
RESPONSABILITÉS DES VÉTÉRINAIRES	11
Utilisation non indiquée sur l'étiquette des médicaments vétérinaires antimicrobiens	12
Registres à tenir	12
Formation	13
RESPONSABILITÉS DES ÉLEVEURS	13
CONCLUSIONS	14
Notes de fin de document	15
Liste des abréviations utilisées dans ce rapport	15
Glossaire et définition de quelques termes	16

INTRODUCTION

1. Le présent document donne des indications supplémentaires pour un usage responsable et prudent des antimicrobiens chez les animaux élevés pour l'alimentation humaine. Il convient de le lire en conjonction avec le Code d'usages international recommandé 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 élevés pour l'alimentation humaine et, en particulier, du développement d'une résistance aux antimicrobiens. Il importe également d'assurer l'usage sûr et utile des médicaments vétérinaires 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 distributeurs ou des éleveurs.

2. L'usage prudent des médicaments vétérinaires antimicrobiens chez les animaux élevés pour l'alimentation humaine repose largement sur 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 médicaments vétérinaires antimicrobiens et ses conditions. Ces codes ont été pris en considération et certains de leurs éléments ont été inclus dans l'élaboration du présent Code d'usages pour réduire au minimum et maîtriser la résistance aux antimicrobiens.

4. Conformément à la mission du Codex, ce Code vise uniquement l'utilisation des antimicrobiens chez les animaux élevés pour l'alimentation humaine. 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 élevés pour l'alimentation humaine, 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 élevés pour l'alimentation humaine agissent conformément à la loi, de manière responsable et avec une prudence extrême pour limiter la propagation de microorganismes résistants chez les humains et 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 responsables des agents antimicrobiens chez les animaux élevés pour l'alimentation humaine incluent des recommandations destinées à prévenir ou réduire la sélection de microorganismes résistants chez les humains et 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 de préserver la santé des animaux.

7. Ce Code n'aborde pas les problèmes relatifs à la résistance aux antimicrobiens due à l'usage de médicaments vétérinaires antimicrobiens, mais il encourage toutes les parties impliquées à considérer ses aspects écologiques lors de la mise en œuvre du Code. Des efforts devraient être faits pour réduire le plus possible les réservoirs environnementaux de médicaments vétérinaires 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 du médicament vétérinaire antimicrobien proposé conformément aux directives nationales ou directives internationales reconnues¹ ;
- Des recherches devraient être effectuées sur les microorganismes résistants présents dans l'environnement et sur l'ampleur du transfert de gènes de résistance entre les microorganismes dans l'environnement.

8. L'usage responsable des médicaments vétérinaires antimicrobiens chez les animaux élevés pour l'alimentation humaine :

- est géré par la profession vétérinaire ou par d'autres parties dotées 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 médicaments vétérinaires antimicrobiens à leurs emplois et destinations approuvés, tient compte des échantillonnages et analyses à la ferme d'isolats appropriés d'animaux élevés pour l'alimentation humaine 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 de médicaments vétérinaires 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 analyse des risques. Cette analyse des risques devrait :
 - être effectuée par l'autorité réglementaire nationale appropriée ;
 - être fondée sur des preuves scientifiques adéquates ;
 - se concentrer sur le potentiel de résistance aux antimicrobiens utilisés en médecine humaine.
- concerne toutes les parties intéressées par la question, soit:
 - les autorités administratives et scientifiques ;
 - l'industrie pharmaceutique vétérinaire ;
 - les distributeurs et autres responsables de la manutention des médicaments vétérinaires antimicrobiens ;
 - les vétérinaires, les pharmaciens et les éleveurs d'animaux élevés pour l'alimentation humaine.

¹ VICH (2000). Directives sur l'évaluation de l'impact environnemental pour les produits utilisés en médecine vétérinaire, Phase I. http://vich.eudra.org/pdf/2000/GI06_st7.pdf

RESPONSABILITÉS DES AUTORITÉS RÉGLEMENTAIRES

9. Les autorités réglementaires nationales, responsables de l'autorisation de mise sur le marché des antimicrobiens destinés aux animaux élevés pour l'alimentation humaine, 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 et/ou par d'autres moyens, au soutien de l'usage prudent des médicaments vétérinaires antimicrobiens chez les animaux élevés pour l'alimentation humaine. 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 vétérinaires antimicrobiens. Les gouvernements nationaux devraient adopter une approche proactive de promotion de l'usage prudent des antimicrobiens chez les animaux élevés pour l'alimentation humaine, 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 médicaments vétérinaires 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'analyses des risques, comme décrit au paragraphe 8.

10. Il incombe à l'industrie pharmaceutique ou au 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 élevés pour l'alimentation humaine 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 des applications médicamenteuses devrait comporter une évaluation des risques posés tant pour l'animal que pour le consommateur par l'usage d'agents antimicrobiens chez les animaux élevés pour l'alimentation humaine. L'évaluation devrait porter sur chaque médicament vétérinaire antimicrobien individuel, sans généralisation à la classe d'antimicrobiens dont fait partie le principe actif considéré.
- L'évaluation de la sécurité sanitaire devrait tenir compte de l'incidence potentielle de l'usage proposé chez les animaux élevés pour l'alimentation humaine sur la santé humaine, y compris en ce qui concerne l'apparition de résistances dans des microorganismes d'animaux élevés pour l'alimentation humaine et leur environnement associés à l'usage de médicaments vétérinaires 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 compétentes devraient s'assurer que tous les agents antimicrobiens administrés aux animaux élevés pour l'alimentation humaine sont prescrits par un vétérinaire ou par un personnel compétent autorisé conformément à la législation nationale. (Voir les Lignes directrices de l'OIE sur l'utilisation responsable et prudente des antimicrobiens en médecine vétérinaire - Code sanitaire pour les animaux terrestres, Annexe 3.9.3)

14. Aucun médicament vétérinaire antimicrobien ne devrait être administré aux animaux s'il n'a pas été évalué et autorisé à cette fin par les autorités compétentes 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 de médicaments vétérinaires antimicrobiens considérées comme potentiellement aptes à apporter une importante contribution à la maîtrise des résistances.

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

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 antimicrobiens et dont l'approvisionnement en médicaments vétérinaires antimicrobiens dépend essentiellement de l'importation d'origines étrangères devraient :

- assurer l'efficacité de leurs contrôles administratifs relatifs à l'importation de ces médicaments vétérinaires antimicrobiens ;
- 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 antimicrobiens 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 antimicrobiens.

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

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 médicaments vétérinaires antimicrobiens des doses commercialisées jusqu'à la date de péremption, dans les conditions de stockage recommandées ;
- assurer la stabilité des médicaments vétérinaires antimicrobiens mélangés aux aliments ou à l'eau de boisson des animaux ;
- assurer la fabrication de tous les médicaments vétérinaires 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 du médicament vétérinaire antimicrobien tout en limitant la sélection des microorganismes résistants aux antimicrobiens. Ces essais précliniques devraient, le cas échéant, comprendre des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques en vue de l'établissement du meilleur schéma posologique.

19. Les données pharmacodynamiques à considérer incluent:

- mode d'action ;
- spectre de l'activité antimicrobienne de la substance;
- identification des espèces bactériennes qui sont naturellement résistantes à l'usage des médicaments vétérinaires antimicrobiens;
- 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. Les données pharmacocinétiques à considérer incluent:
- biodisponibilité en fonction de la voie d'administration;
 - concentration du médicament vétérinaire antimicrobien au foyer d'infection et distribution dans l'organisme de l'animal traité;
 - métabolisme pouvant mener à l'inactivation des médicaments vétérinaires antimicrobiens;
 - voies d'élimination.
21. Les associations de médicaments vétérinaires 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. Les critères à appliquer incluent :
- 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.

ÉVALUATION DU POTENTIEL DE SÉLECTION DES MICROORGANISMES RÉSISTANTS PAR LES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES ANTIMICROBIENS

24. Les données d'essais précliniques ou cliniques devraient servir, le cas échéant, 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 à l'appui d'une évaluation adéquate de l'innocuité des médicaments vétérinaires antimicrobiens dont l'autorisation de mise sur le marché est considérée pour animaux élevés pour l'alimentation humaine. 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 :

- voie et 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 dans les boyaux de l'animal au niveau de dose défini.

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

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

ÉTABLISSEMENT DES DJA (DOSES JOURNALIÈRES ADMISSIBLES), LMR (LIMITES MAXIMALES DES RÉSIDUS) ET DÉLAIS D'ATTENTE RELATIFS AUX MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES ANTIMICROBIENS

26. Lors de la fixation des DJA et des LMR applicables aux médicaments vétérinaires antimicrobiens, l'évaluation de la sécurité sanitaire devrait inclure, conformément aux directives internationales, la détermination des effets microbiologiques (par ex., les effets biologiques potentiels sur la flore intestinale humaine) aussi bien pharmacologiques que toxicologiques.

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, poisson et miel), devrait être entrepris. Les LMR sont nécessaires si l'on veut que les laboratoires de contrôle officiellement reconnus puissent surveiller l'usage conforme recommandé des médicaments vétérinaires antimicrobiens. Des délais d'attente devraient être fixés pour chaque médicament vétérinaire antimicrobien, de manière à permettre une production alimentaire conforme aux LMR.

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

- la LMR fixée pour le médicament vétérinaire 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 DE CHAQUE MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE ANTIMICROBIEN DESTINÉ AUX ANIMAUX ÉLEVÉS POUR L'ALIMENTATION HUMAINE

29. Ce résumé doit couvrir l'information nécessaire à l'usage approprié des médicaments vétérinaires 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;
- 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 ;
- classe et ingrédient actif du médicament vétérinaire antimicrobien.

PROGRAMMES DE SURVEILLANCE

30. 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 microorganismes et médicaments vétérinaires antimicrobiens) devraient être harmonisés autant que possible à l'échelle internationale (par ex., 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/fr/publicat/rt/2003/a_r20318.htm et la « normalisation et l'harmonisation des méthodes de laboratoire pour la détection et la quantification de l'antibiorésistance » http://www.oie.int/fr/publicat/rt/2003/a_r20317.htm).

31. De préférence, la surveillance épidémiologique de la résistance aux antimicrobiens devrait s'accompagner de données sur les quantités de médicaments vétérinaires antimicrobiens administrés par les vétérinaires et autres utilisateurs autorisés aux animaux élevés pour l'alimentation humaine. 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 en gros et au détail, y compris les établissements fabriquant des aliments pour animaux et des registres de prescription vétérinaire;
- des enquêtes des vétérinaires, exploitants agricoles et éleveurs d'animaux élevés pour l'alimentation humaine.

32. 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 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.

33. Lorsque l'évaluation des données collectées à partir d'un programme de pharmacovigilance et d'autres programmes de surveillance après autorisation, y compris, le cas échéant, la surveillance ciblée de la résistance aux antimicrobiens, suggère que les conditions d'usage du médicament vétérinaire antimicrobien examiné devrait être révisées, les autorités réglementaires devraient mettre tout en œuvre pour procéder à cette réévaluation.

DISTRIBUTION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES ANTIMICROBIENS UTILISÉS EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

34. Dans la mesure du possible, les autorités pertinentes devraient s'assurer que tous les médicaments vétérinaires antimicrobiens administrés aux animaux élevés pour l'alimentation humaine soient :

- prescrits par un vétérinaire ou autre agent compétent autorisé, conformément à la législation nationale ou utilisés dans les conditions stipulées dans la législation nationale ;
- 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

35. La publicité relative aux médicaments vétérinaires 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 médicaments vétérinaires antimicrobiens devrait être contrôlée par les autorités pertinentes.

- Les autorités devraient vérifier si la publicité relative aux médicaments vétérinaires 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 DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES ANTIMICROBIENS

36. 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, les autorités réglementaires, l'industrie pharmaceutique, les facultés de médecine vétérinaire, les instituts de recherche, les associations professionnelles et d'autres utilisateurs agréés, comme les agriculteurs et les éleveurs d'animaux destinés à l'alimentation humaine. 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 de médicaments vétérinaires antimicrobiens;
- l'information pharmacocinétique et pharmacodynamique pertinente de manière à permettre l'usage prudent des médicaments vétérinaires antimicrobiens par le vétérinaire ;
- l'aptitude des médicaments vétérinaires antimicrobiens à sélectionner les microorganismes résistants chez les animaux élevés pour l'alimentation humaine, 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 médicaments vétérinaires antimicrobiens dans l'élevage d'animaux conformément aux stipulations des autorisations de mise sur le marché et des conseils vétérinaires.

DÉVELOPPEMENT DE LA RECHERCHE

37. Les autorités compétentes 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 médicaments vétérinaires 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 MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES ANTIMICROBIENS NON UTILISÉS

38. Les autorités compétentes devraient élaborer des procédures efficaces de collecte et destruction sans risques des médicaments vétérinaires antimicrobiens périmés ou non utilisés.

RESPONSABILITÉS DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE VÉTÉRINAIRE**AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES ANTIMICROBIENS DESTINÉS AUX ANIMAUX ÉLEVÉS POUR L'ALIMENTATION HUMAINE**

39. 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 antimicrobiens ; 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.

MISE SUR LE MARCHÉ ET EXPORTATION DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES ANTIMICROBIENS

40. La mise sur le marché de médicaments vétérinaires antimicrobiens devrait être limitée aux produits officiellement approuvés et autorisés, à travers les réseaux de distribution dûment autorisés.

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

PUBLICITÉ

41. Il incombe à l'industrie pharmaceutique vétérinaire de faire la publicité des médicaments vétérinaires antimicrobiens conformément aux dispositions du paragraphe 35 intitulé Contrôle de la publicité et de ne pas faire de publicité pour les antimicrobiens de manière inappropriée directement auprès d'éleveurs d'animaux destinés à l'alimentation.

FORMATION

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

RECHERCHE

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

RESPONSABILITÉS DES GROSSISTES ET DES DÉTAILLANTS

44. Les détaillants ne devraient fournir de médicaments vétérinaires antimicrobiens que sur ordonnance d'un vétérinaire ou d'une autre personne dûment autorisée conformément à la législation et tous les produits devraient être correctement étiquetés.

45. Les distributeurs devraient inciter au respect des directives nationales sur l'utilisation responsable des médicaments vétérinaires antimicrobiens et devraient tenir des registres détaillés de tous les antimicrobiens fournis, conformément aux réglementations nationales, 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.

46. Les distributeurs devraient participer aux programmes de formation des utilisateurs de médicaments vétérinaires antimicrobiens, comme définis au paragraphe 36.

RESPONSABILITÉS DES VÉTÉRINAIRES ⁵

47. 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 des programmes de vaccination, si des vaccins sont disponibles.

48. Le vétérinaire ne devrait prescrire de médicaments vétérinaires antimicrobiens que pour les animaux confiés à ses soins, ce qui veut dire que :

- l'éleveur ou son agent doit lui avoir confié 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.

49. Il est recommandé aux organisations professionnelles vétérinaires de donner à leurs membres des directives cliniques pratiques, par espèce, pour assurer une utilisation responsable des médicaments vétérinaires antimicrobiens.

50. Les médicaments vétérinaires antimicrobiens ne doivent être utilisés que s'ils sont nécessaires et d'une manière appropriée :

- Toute prescription de médicaments vétérinaires 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 stipulées dans la législation nationale.

51. Dans la pratique, l'usage approprié des médicaments vétérinaires antimicrobiens relève d'une décision clinique qui devrait reposer sur l'expérience et l'expertise locale du vétérinaire prescripteur et sur un diagnostic précis, fondé sur des procédures adéquates. Il peut arriver qu'un groupe d'animaux, éventuellement exposés à des pathogènes, doivent être traités sans recours à un diagnostic précis, ni essai de sensibilité antimicrobienne, afin de prévenir l'apparition d'une affection clinique ou pour des raisons de bien-être des animaux.

52. Détermination du choix d'un médicament vétérinaire antimicrobien en fonction de :

- l'efficacité escomptée du traitement, sur la base :
 - de l'expérience clinique du vétérinaire ;

⁵ Dans certaines circonstances, il peut s'agir d'une personne dûment qualifiée et autorisée conformément à la législation nationale.

- du spectre d'activité antimicrobienne eu égard aux 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, le médicament vétérinaire antimicrobien de second recours devrait être déterminé en fonction des résultats d'analyses microbiologiques ;
 - de la voie d'administration appropriée ;
 - des résultats du traitement initial ;
 - de la pharmacocinétique / distribution tissulaire connue de manière à s'assurer que le médicament vétérinaire antimicrobien sélectionné agit sur le foyer d'infection ;
 - du pronostic .
- La nécessité de réduire au minimum l'impact négatif sur la santé de l'apparition d'une résistance aux antimicrobiens sur la base:
 - du choix du spectre d'activité du médicament vétérinaire antimicrobien ;
 - du ciblage de microorganismes spécifiques ;
 - des sensibilités connues ou prévisibles d'après l'essai de sensibilité antimicrobienne ;
 - des schémas de posologie optimisés ;
 - de l'association efficace de plusieurs médicaments vétérinaires antimicrobiens ;
 - de l'importance des médicaments antimicrobiens en médecine humaine et vétérinaire ; et
 - de la voie d'administration.

53. Si les conditions d'utilisation indiquées sur 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.

UTILISATION NON INDIQUÉE SUR L'ÉTIQUETTE DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES ANTIMICROBIENS

54. L'utilisation non indiquée sur l'étiquette d'un médicament vétérinaire antimicrobien peut être autorisée 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.

REGISTRES À TENIR

55. Des registres des médicaments vétérinaires antimicrobiens administrés doivent être tenus conformément à la législation nationale applicable⁶.

Plus précisément, en vue du contrôle de la résistance aux antimicrobiens, les vétérinaires devraient :

- enregistrer les résultats des essais de sensibilité antimicrobienne ;

⁶ Les vétérinaires peuvent aussi se référer au « Code d'usages international pour le contrôle de l'utilisation des médicaments vétérinaires, CAC/RCP 38-1993 ».

- étudier les réactions indésirables aux médicaments vétérinaires antimicrobiens, y compris le manque d'efficacité dû à la résistance, et les signaler aux autorités réglementaires.

56. Les vétérinaires devraient également examiner régulièrement les registres sur l'utilisation de médicaments vétérinaires antimicrobiens tenus par l'exploitant, afin de contrôler que leurs directives ont bien été suivies.

FORMATION

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

RESPONSABILITÉS DES ÉLEVEURS

58. Il incombe aux éleveurs de prévenir les épizooties et de mettre en œuvre des programmes de santé et de bien-être des animaux sur leur exploitation. Ils peuvent, le cas échéant, faire appel à leur vétérinaire ou à toute autre personne dûment qualifiée et autorisée conformément à la législation nationale. Tous les intervenants dans l'élevage d'animaux élevés pour l'alimentation humaine ont leur rôle à jouer dans une utilisation responsable des médicaments vétérinaires antimicrobiens.

59. Il incombe aux éleveurs d'animaux élevés pour l'alimentation humaine :

- de n'utiliser de médicaments vétérinaires 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 concerné un plan de santé définissant les mesures préventives à prendre (plan de prévention des mastites, programmes d'élimination des vers et de vaccination, etc.) ;
- d'administrer les médicaments vétérinaires antimicrobiens à l'espèce animale appropriée, aux fins et aux doses indiquées sur les étiquettes approuvées et conformément à la prescription, aux instructions de l'étiquette ou aux directives d'un vétérinaire connaissant les animaux et l'exploitation ;
- d'isoler les animaux malades et de se débarrasser très rapidement des animaux morts ou mourants dans des conditions approuvées par les autorités compétentes ;
- d'observer les conditions de conservation des médicaments vétérinaires antimicrobiens conformément à l'étiquette approuvée du produit ;
- de respecter les conditions d'hygiène 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 de médicaments vétérinaires antimicrobiens périmés et de se débarrasser de tous les médicaments vétérinaires antimicrobiens inutilisés, conformément aux dispositions figurant sur l'étiquette du produit ;
- d'informer le vétérinaire responsable de l'unité des problèmes de rechute ;
- de conserver tous les dossiers de laboratoire des tests bactériologiques et essais de sensibilité si l'autorité réglementaire nationale l'exige. Ces dossiers devraient être mis à la disposition du vétérinaire chargé du traitement des animaux, de manière à optimiser l'usage des médicaments vétérinaires antimicrobiens dans l'unité ;
- de tenir des registres de tous les médicaments vétérinaires antimicrobiens utilisés indiquant les:

- nom du médicament vétérinaire antimicrobien/ de la substance active et numéro de lot ;
 - nom du fournisseur ;
 - date d'administration ;
 - identification de l'animal ou du groupe d'animaux auquel le médicament vétérinaire 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.
- de garantir une gestion saine des déchets d'origine animale et d'autres matériaux afin d'éviter la propagation des agents microbiens et des déterminants de la résistance dans l'environnement ;
 - de prévenir tout contact inutile avec des bactéries résistantes, ainsi que leur transmission à l'ensemble du personnel, y compris aux ouvriers agricoles.
 - d'aider les autorités compétentes dans le cadre de programmes de surveillance liés à la résistance aux antimicrobiens.

CONCLUSIONS

60. Les médicaments vétérinaires 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 médicaments vétérinaires antimicrobiens et, d'autre part, le contrôle adéquat de ces systèmes.

61. Le présent document définit le cadre à mettre en place par les pays, conformément à leurs possibilités, mais dans un délai raisonnable. Une approche progressive pourrait convenir à certains pays, afin d'assurer la mise en œuvre adéquate de tous les aspects abordés dans ce document.

62. La disponibilité continue de médicaments vétérinaires antimicrobiens, 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 élevés pour l'alimentation humaine.

NOTES DE FIN DE DOCUMENT :

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/fr/publicat/rt/2003/f_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/fr/publicat/rt/2003/f_r20317.htm

LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES DANS CE CODE

CAC/CCA	Commission du Codex Alimentarius (dans les cotes de document)
CAC/RCP	Commission du Codex Alimentarius /Code d'usages recommandé (dans les cotes de document)
CCRVDF	Comité du Codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments
DJA	Dose journalière admissible
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 DÉFINITION DE QUELQUES TERMES

Médicament vétérinaire antimicrobien

On appelle « médicaments vétérinaires antimicrobiens » des substances naturelles, semi-synthétiques ou synthétiques qui affichent une activité antimicrobienne (en tuant ou en inhibant la prolifération des microorganismes). Lorsque les coccidiostats ont une activité antibactérienne, ils doivent être considérés comme des médicaments vétérinaires antimicrobiens, sauf si cela est contraire à la législation nationale.

Traitement de la maladie / usage thérapeutique

Par « traitement/usage thérapeutique », on entend 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

Par « prévention/usage prophylactique », on entend 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

Par « stimulation de la croissance », on entend 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.