

Catégorisation des antibiotiques à usage vétérinaire pour une utilisation prudente et responsable. Point sur la réglementation nationale et les recommandations internationales et européennes.

L'usage prudent et responsable des antibiotiques chez l'homme comme chez l'animal est nécessaire pour réduire le risque de résistance bactérienne. Cela est important pour les antibiotiques utilisés tant chez l'homme que chez l'animal et particulièrement pour les antibiotiques de dernière intention utilisés pour le traitement des infections critiques chez l'homme. La catégorisation des antibiotiques en fonction de leur risque pour la santé publique et du risque de développement et de dissémination de résistances aux antimicrobiens doit être pris en compte dans les lignes directrices nationales en matière de traitement et par les vétérinaires pour la sélection et l'utilisation des médicaments contenant des antibiotiques.

I. L'encadrement réglementaire des antibiotiques d'importance critique (AIC) au niveau national

Le décret en Conseil d'État du 16 mars 2016 est entré en application le 1er avril 2016. Les principales dispositions peuvent être résumées ainsi :

✓ l'interdiction de prescription des antibiotiques critiques à titre préventif (le traitement préventif est défini par le texte comme un traitement prophylactique, individuel ou collectif, appliqué à des animaux sains, exposés à un facteur de risque pour une maladie infectieuse considérée) ;

✓ l'obligation d'un examen clinique avant la prescription d'un antibiotique critique à des fins curatives ou métaphylactiques (le traitement curatif étant défini comme le traitement individuel ou collectif des seuls animaux présentant les symptômes d'une maladie et le traitement métaphylactique comme tout traitement appliqué aux animaux cliniquement malades et aux autres animaux d'un même groupe qui bien que cliniquement sains présentent une forte probabilité d'infection du fait de leur contact étroit avec les animaux malades).

L'arrêté du 18 mars 2016 quant à lui fixe :

- la liste des antibiotiques critiques non autorisés pour un usage vétérinaire. Ces antibiotiques ne sont pas autorisés en médecine vétérinaire et la prescription par un vétérinaire d'un médicament humain contenant ces antibiotiques n'est pas autorisée;
- la liste des usages vétérinaires pour lesquels la prescription par un vétérinaire d'un médicament humain contenant des antibiotiques critiques est autorisée

= Il s'agit de 3 Fluoroquinolones pour un usage limité au traitement ophtalmologique des animaux de compagnie et des équidés pour une administration par voie locale ;

- la liste des substances antibiotiques d'importance critique dont la prescription est autorisée en médecine vétérinaire (AMM vétérinaire) sous réserve de respecter les dispositions du décret du 16 mars 2016.

= Il s'agit de 3 Céphalosporines de 3ème génération, d'une Céphalosporine de 4^{ème} génération et de 5 Fluoroquinolones

II. Catégorisation internationale et européenne des antibiotiques

a. *Catégorisation internationale des antibiotiques – recommandations de l’OMS.*

Depuis 2005, l’OMS a régulièrement mis à jour une liste rassemblant l’ensemble des antimicrobiens utilisés en médecine humaine (qui sont pour la plupart également employés en médecine vétérinaire). Cette liste est destinée à aider à la gestion de la résistance bactérienne, en veillant à ce que l’ensemble des antimicrobiens, surtout ceux d’importance critique, soient utilisés prudemment aussi bien en médecine humaine qu’en médecine vétérinaire. Pour l’OMS, tous les antimicrobiens utilisés en médecine humaine sont considérés « médicalement importants » mais sont classés, selon deux critères spécifiques¹, par ordre d’importance en trois groupes à savoir « Importance critique », « Très important » ou « Important » pour la médecine humaine.

- *Importance critique* : *Classes d’antimicrobiens validant les deux critères.*
- *Très important* : *Classes d’antimicrobiens validant un des deux critères.*
- *Important* : *Classes d’antimicrobiens ne validant aucun des deux critères.*

Parmi les antimicrobiens classés comme étant « d’importance critique », l’OMS applique trois nouveaux critères de priorisation pour aboutir à une liste « d’antimicrobiens d’importance critique hautement prioritaires ». Cinq classes d’antimicrobiens jugées hautement prioritaire, validant les trois critères de priorisation, sont ainsi retenues à savoir les quinolones, les céphalosporines de 3^{ème} génération et plus, les macrolides et kétolides, les glycopeptides et les polymyxines.

b. *Catégorisation internationale des antibiotiques – recommandations de l’OIE.*

En 2007, la liste des agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire est adoptée à l’occasion de la 75^e session générale de l’OIE. Elle est élaborée sur la base de critères² d’identification des agents antimicrobiens d’importance critique chez les animaux. Cette liste, actualisée en 2021, propose trois différentes catégories :

- *Agents antimicrobiens d’importance critique en médecine vétérinaire (AICV),*
- *Agents antimicrobiens très importants en médecine vétérinaire (ATIV) ;*
- *Agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire (AIV).*

Certains antimicrobiens sont considérés comme ayant une importance critique à la fois pour la santé humaine et la santé animale; c’est le cas pour les fluoroquinolones, les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération et la colistine. Pour ces antimicrobiens, des recommandations spécifiques sont faites par l’OIE, à savoir :

- Elles ne doivent pas être utilisées dans le cadre d’un traitement prophylactique, administré dans des aliments ou de l’eau destinés aux animaux, en l’absence de signes cliniques chez l’animal ou les animaux à traiter.
- Elles ne doivent pas être utilisées comme traitement de première intention, à moins que cela ne soit justifié; lorsqu’elles sont administrées comme traitement de seconde intention, elles doivent alors s’appuyer de préférence sur les résultats des analyses bactériologiques.
- Toute utilisation hors autorisation de mise sur le marché (hors AMM) ou différente du résumé des caractéristiques du produit (hors RCP) doit être limitée et réservée aux cas pour lesquels il n’existe aucune solution de substitution. Cette utilisation doit être en conformité avec la législation nationale en vigueur.
- Leur utilisation pour la stimulation de la croissance doit être interdite sans délai.

¹ : *Critères C1 et C2 appliqués dans le cadre de la catégorisation des antibiotiques d’importance critique chez l’Homme de l’OMS.*

Critère C1 _ Classe d’antibiotique qui est la seule, ou quasiment la seule, à permettre de traiter des infections humaines graves.

Critère C2 _ Classe d’antibiotiques utilisée pour traiter des infections humaines dues 1) à des bactéries qui sont d’origine non-humaine mais peuvent être transmises à l’homme, ou 2) à des bactéries qui peuvent acquérir des gènes de résistance d’une source non-humaine.

² : *Critères appliqués dans le cadre de la catégorisation des antibiotiques d’importance critique chez l’Animal de l’OIE.*

Critère 1 _ Taux de réponse au questionnaire concernant les agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire.

Critère 2 _ Traitement d’affections animales graves et disponibilité d’agents antimicrobiens de substitution.

c. Catégorisation européenne des antibiotiques – recommandations de l'EMA

L'Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group (AMEG) a produit une catégorisation des antibiotiques en fonction des conséquences pour la santé publique de l'antibiorésistance liée à leur usage chez l'animal. Cette catégorisation publiée en 2019 doit être considérée comme un outil d'aide à la décision pour les vétérinaires pour le choix de l'antibiotique à utiliser. Ainsi, les vétérinaires sont encouragés à consulter la catégorisation de l'AMEG avant de prescrire un antibiotique aux animaux dont ils assurent les soins.

La catégorisation de l'AMEG ne remplace pas les recommandations de traitement qui prennent en compte d'autres facteurs, tels que les informations des résumés des caractéristiques du produit des médicaments disponibles, les contraintes liées à l'utilisation chez les espèces productrices de denrées alimentaires, les différences régionales en termes de pathologie et d'antibiorésistance, ainsi que les politiques nationales en matière de prescriptions. La catégorisation de l'AMEG fixe quatre catégories d'antibiotiques, à savoir :

Catégorie A _ Éviter

- ✓ Les antibiotiques de cette catégorie ne sont pas autorisés en médecine vétérinaire dans l'UE
- ✓ Ils ne doivent pas être utilisés chez les animaux producteurs de denrées alimentaires
- ✓ L'utilisation chez les animaux de compagnie est possible dans des circonstances exceptionnelles (cascade)

Catégorie B _ Restreindre

- ✓ Les antibiotiques de cette catégorie sont d'importance critique en médecine humaine; leur usage chez l'animal doit être restreint afin de limiter les risques pour la santé publique
- ✓ Leur utilisation doit être envisagée seulement s'il n'existe pas d'antibiotique efficace au plan clinique dans les catégories C ou D
- ✓ L'administration doit s'appuyer dans la mesure du possible sur un test de sensibilité antimicrobienne

= Il s'agit de toutes les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations, des fluoroquinolones et autres quinolones ainsi que des polymyxines.

Catégorie C _ Attention

- ✓ Des alternatives aux antibiotiques de cette catégorie existent en médecine humaine
- ✓ Pour certaines indications thérapeutiques vétérinaires, il n'existe pas d'alternative dans la catégorie D
- ✓ L'administration est à envisager seulement s'il n'existe pas d'antibiotique efficace au plan clinique dans la catégorie D

= Il s'agit des aminoglycosides (à l'exception de la spectinomycine), des aminopénicillines en combinaison avec un inhibiteur de bêta-lactamase, des céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} générations (incluant les céphamycines), des phénicolés, des lincosamides, des pleuromutilines, des macrolides et de la rifaximine.

Catégorie D _ Prudence

- ✓ A utiliser en traitement de première intention chaque fois que cela est possible
- ✓ Comme toujours, à utiliser avec prudence, seulement lorsque cela est nécessaire au plan thérapeutique

= Il s'agit des pénicillines, des aminopénicillines, des tétracyclines, des sulfonamides en combinaison avec des inhibiteurs de la dihydrofolate reductase ainsi que de la bacitracine, l'acide fusidique, le métronidazole, et les dérivés de nitrofurane.

III. Comparaison des AIC entre les recommandations internationale, européenne et le règlement national.

En France, l'arrêté du 18 mars 2016 fixe les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations et les fluoroquinolones comme antibiotiques d'importance critique. En effet, ces deux classes d'antibiotiques sont considérées comme particulièrement importantes en médecine humaine car elles constituent l'alternative ou une des seules alternatives pour le traitement de certaines maladies infectieuses chez l'homme.

Cependant, il est important de noter que si certaines classes d'antimicrobiens ne sont pas mentionnées dans l'arrêté du 18 mars 2016, elles présentent toutefois une importance cruciale pour la santé humaine comme en témoigne les catégorisations européenne et internationale. C'est par exemple le cas de la colistine qui se retrouve au même niveau de catégorisation que les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations et les fluoroquinolones (HPCIA pour l'OMS et catégorie B – Restreindre pour l'AMEG) soulignant l'importance que revêt cet antibiotique pour la médecine humaine. Il est donc nécessaire de suivre les recommandations européennes en terme de catégorisation afin de garantir un usage prudent et responsable des antibiotiques. Ces recommandations servent d'aide à la décision et permettent ainsi d'informer et d'orienter les vétérinaires lors du choix de l'antibiotique à utiliser afin de réduire le risque de résistance bactérienne notamment vis-à-vis des antibiotiques les plus critique.

De plus, le règlement sur les médicaments vétérinaires (règlement (UE) 2019/6) va actualiser les règles existantes sur l'autorisation et l'utilisation des médicaments vétérinaires dans l'Union européenne (UE) lorsqu'il deviendra applicable le 28 janvier 2022. Le règlement va ainsi contenir de nouvelles mesures pour augmenter la disponibilité et la sécurité des médicaments vétérinaires et renforcer l'action de l'UE contre la résistance aux antimicrobiens. A ce titre, la Commission européenne va par exemple établir une liste d'antimicrobiens pour lesquels l'utilisation sera réservée uniquement à la médecine humaine et une liste d'antimicrobiens à ne pas utiliser ou à utiliser sous certaines conditions en dehors des termes de l'autorisation de mise sur le marché en médecine vétérinaire.

Conclusions

De nombreux antibiotiques sont utilisés à la fois chez l'homme et l'animal. Le principe d'usage prudent s'applique à l'ensemble des antimicrobiens pour préserver l'efficacité de ces antimicrobiens et pour minimiser le développement et la dissémination de résistances. Il est important de porter une attention particulière à leur criticité. Les recommandations internationales de l'OMS et de l'OIE doivent être considérées en parallèle afin de trouver un équilibre entre les besoins en santé animale et les préoccupations de santé publique. C'est à cette fin et dans un contexte « One Health » que la catégorisation Européenne de l'AMEG a été élaborée en prenant en considération ces deux aspects. La réglementation française a défini une liste d'antibiotiques critiques, cependant les antibiotiques non-inscrits dans l'arrêté du 18 mars 2016 possèdent des degrés de criticité plus ou moins importants pour la santé humaine, comme le traduit les catégorisations internationales et en particulier la catégorisation Européenne des antibiotiques. Il est donc nécessaire pour les vétérinaires de prendre en considération la catégorisation européenne dans leur choix de prescription.

Références

- Décret n° 2016-317 du 16 mars 2016 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments utilisés en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique.
<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629>
- Arrêté du 18 mars 2016 fixant la liste des substances antibiotiques d'importance critique prévue à l'article L. 5144-1-1 du code de la santé publique et fixant la liste des méthodes de réalisation du test de détermination de la sensibilité des souches bactériennes prévue à l'article R. 5141-117-2
<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032291325>
- Categorisation of antibiotics in the European Union - Answer to the request from the European Commission for updating the scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals. 2019. EMA/CVMP/CHMP/682198/2017
https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/categorisation-antibiotics-european-union-answer-request-european-commission-updating-scientific_en.pdf
- Infographie en français – catégorisation européenne des antibiotiques (AMEG)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf
- Liste OMS des antibiotiques d'importance critique pour la médecine humaine (liste CIA). 6^{ème} révision. 2019. <https://www.who.int/foodsafety/publications/WHO-CIA-list-6flyer-FN.pdf>
- Liste OIE des agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire (juin 2021)
<https://www.oie.int/app/uploads/2021/06/f-oie-liste-antimicrobiens-juin2021.pdf>
- Advice on implementing measures under Article 37(4) of Regulation (EU) 2019/6 on veterinary medicinal products – Criteria for the designation of antimicrobials to be reserved for treatment of certain infections in humans. 2019. EMA/CVMP/158366/2019
https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/advice-implementing-measures-under-article-374-regulation-eu-2019/6-veterinary-medicinal-products-criteria-designation-antimicrobials-be-reserved-treatment-certain_en.pdf

Annexe : Tableau comparatif des catégorisations des antibiotiques.

Classes d'antimicrobiens	Importance pour la santé Humaine	Importance pour la santé Humaine	Importance pour la santé Humaine et importance pour la santé Animale	Recommandations spécifiques de l'OIE (santé humaine et animale)	Importance pour la santé Animale
	Catégorisation Française (Arrêté du 18 mars 2016)	Catégorisation de l'OMS (santé humaine)	Catégorisation européenne de l'AMEG (santé humaine et animale)		Catégorisation de l'OIE (santé animale)
Glycopeptides	AIC non autorisée chez l'animal	HPAIC	A		non autorisée chez l'animal
Kétolides	nd	HPAIC	A		non autorisée chez l'animal
Ansamycine	nd	AIC	A		ATIV
Carbapénèmes et autres pénèmes	AIC non autorisée chez l'animal	AIC	A		non autorisée chez l'animal
Glycylcyclines	AIC non autorisée chez l'animal	AIC	A		non autorisée chez l'animal
Lipopeptides	AIC non autorisée chez l'animal	AIC	A		non autorisée chez l'animal
Monobactames	AIC non autorisée chez l'animal	AIC	A		non autorisée chez l'animal
Oxazolidinones	AIC non autorisée chez l'animal	AIC	A		non autorisée chez l'animal
Pénicillines (antipseudomonale)	AIC non autorisée chez l'animal	AIC	A		non autorisée chez l'animal
Dérivés d'acide phosphonique	AIC non autorisée chez l'animal	AIC	A		ATIV
Traitement de la tuberculose et maladie mycobactérienne	AIC non autorisée chez l'animal	AIC	A		non autorisée chez l'animal
Pénicillines (amidinopénicillines)	nd	ATI	A		AICV
Acides pseudomoniques	nd	ATI	A		non autorisée chez l'animal
Riminoenzymes	AIC non autorisée chez l'animal	ATI	A		non autorisée chez l'animal
Streptogramines	nd	ATI	A		AIV
Sulfones	AIC non autorisée chez l'animal	ATI	A		non autorisée chez l'animal
Cephalosporines 3ème, 4ème Génération	AIC	HPAIC	B		AICV
Quinolones	nd	HPAIC	B		ATIV
Fluoroquinolones	AIC	HPAIC	B		AICV
Polymyxines	nd	HPAIC	B		ATIV
Macrolides	nd	HPAIC	C		AICV
Aminoglycosides	nd	AIC	C		AICV
Rifaximine	nd	AIC	C		ATIV
Aminopénicillines + Inhibiteur de bêta lactamase	nd	AIC	C		AICV
Amphénicols	nd	ATI	C		AICV
Cephalosporines 1ère et 2ème Génération	nd	ATI	C		ATIV
Lincosamides	nd	ATI	C		ATIV
Pleuromutilines	nd	AI	C		ATIV
Aminopénicillines	nd	AIC	D		AICV
Antibactériens stéroïdiens (Fusidane)	nd	ATI	D		AIV
Pénicillines (spectre-étroit incluant anti-staphylococcique)	nd	ATI	D		AICV
Sulfonamides, inhibiteurs de la dihydrofolate reductase et leurs combinaisons	nd	ATI	D		AICV
Tétracyclines	nd	ATI	D		AICV
Aminocyclitol	nd	AI	D		AICV
Polypeptides cycliques	nd	AI	D		ATIV
Dérivé de nitrofurane	nd	AI	D		nd
Nitroimidazoles	nd	AI	D		nd
Aminocoumarine	nd	non autorisée chez l'homme	nd		AIV
Ionophores	nd	non autorisée chez l'homme	nd		ATIV
Orthosomycines	nd	non autorisée chez l'homme	nd		AIV
Thiostrepton	nd	non autorisée chez l'homme	nd		AIV
Substances arsenicales	nd	non autorisée chez l'homme	nd		AIV
Bicyclomycine	nd	non autorisée chez l'homme	nd		AIV
Quinoxalines	nd	non autorisée chez l'homme	nd		AIV
	AIC non autorisée chez l'animal	HPAIC : Antibiotique Importance Critique Haute Priorité	A: EVITER + substances non autorisées chez l'animal	usage exceptionnel	
	AIC: Antibiotique Importance Critique	AIC: Antibiotique Importance Critique	B: Restreindre	usage restreint	AICV: Antibiotique Importance Critique Vétérinaire
		ATI: Antibiotique Très Important	C: Attention		ATIV: Antibiotique Très Important Vétérinaire
		AI: Antibiotique Important	D: Prudence		AIV: Antibiotique Important Vétérinaire