

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 23 septembre 2015

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

relatif à la saisine 2015-SA-0118 concernant les antibiotiques critiques pour la santé humaine et animale

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses a été saisie le 2 juin 2015 par les directions générales de la santé et de l'alimentation pour avis sur :

- le projet de décret relatif aux médicaments contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critiques (AIC) pris en application du 18° de l'article L.5141-16 du code de la santé publique (CSP) ;
- le projet d'arrêté pris en application de l'article L. 5141-44-1-1 du CSP fixant la liste des substances antibiotiques d'importance critique (AIC) pris en application de l'article R. 5141-111-1 du CSP fixant la liste des méthodes de réalisation du test de détermination de la sensibilité des souches bactériennes ;
- l'inscription de la colistine sur la liste des substances AIC vétérinaires ;
- les conditions de recours à l'antibiogramme avant prescription d'un médicament vétérinaire contenant un AIC.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La France, conformément aux recommandations de la Commission Européenne, de l'Organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), de l'Organisation mondiale pour la santé (OMS) et de l'Organisation mondiale pour la santé animale (OIE) est engagée dans un plan de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire (plan Ecoantibio).

Pour lutter contre l'antibiorésistance, le gouvernement a adopté dans la loi n°2014-1170 du 13 octobre 2014 d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt, des mesures législatives modifiant le CSP.

Par les présents projets de texte proposés en application de la loi, le gouvernement souhaite adopter des mesures spécifiques et adaptées à l'égard de certaines substances antibiotiques dont l'efficacité doit être prioritairement préservée dans l'intérêt de la santé humaine et animale. Ces substances antibiotiques d'importance critique (AIC) sont listées dans le projet d'arrêté. Il est proposé que cette liste comprenne les fluoroquinolones et les céphalosporines de 3^e et de 4^e générations. Cette liste est par nature évolutive et fera l'objet d'une réévaluation régulière.

La colistine injectable a été considérée par l'ANSM comme antibiotique critique en médecine humaine en 2013.

Plusieurs rapports, avis et décisions au niveau européen ont été publiés récemment, en lien avec l'usage de la colistine. Ces éléments sont pris en compte dans le cadre de cette saisine pour répondre à la question sur la nécessité d'inclure ou non la colistine dans la liste des AIC vétérinaires.

Le projet de décret présente quant à lui des mesures particulières concernant la prescription d'AIC en médecine vétérinaire.

Ce projet de décret prévoit en particulier de rendre obligatoire la réalisation d'un test d'identification de la souche bactérienne responsable de l'infection et d'un test de détermination de sa sensibilité avant toute prescription initiale d'AIC. Une dérogation à cette disposition est proposée lorsque des résultats des examens complémentaires sont disponibles depuis moins de 6 mois pour le même animal ou le même groupe d'animaux. La mise en place de cette mesure fait l'objet d'une demande d'avis spécifique.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'Anses a réalisé l'expertise en interne et a soumis l'avis à relecture d'experts externes.

L'expertise juridique des textes relève du domaine de compétence de l'agence nationale du médicament vétérinaire. Les projets de texte ont été étudiés par l'adjoint au directeur et le département autorisation de mise sur le marché avec le concours de la mission des affaires juridiques et contentieux. Les mêmes experts ont été sollicités pour répondre aux deux demandes spécifiques figurant dans cette saisine.

Des experts de la direction de l'évaluation des risques, des laboratoires de Lyon, Ploufragan et Fougères ont été sollicités pour la relecture ainsi que quatre experts externes (vétérinaires praticiens, professeur d'école vétérinaire).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DE L'ANMV

3.1. Présentation des textes

Les deux textes proposés permettent de définir les conditions dans lesquelles un vétérinaire peut prescrire des antibiotiques d'importance critique pour la santé humaine et animale (AIC).

Les ministères définissent la liste des substances antibiotiques considérées d'importance critique dans un arrêté en définissant trois catégories :

- les fluoroquinolones et céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations autorisées dans des médicaments vétérinaires ;

- les AIC pour la santé humaine, autorisés uniquement dans des médicaments à usage humain ;
- les fluoroquinolones et céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations autorisées uniquement dans des médicaments à usage humain.

■ Le projet de décret

Il fixe les situations dans lesquelles les AIC peuvent être prescrits en médecine vétérinaire ainsi que les exigences et les dérogations applicables, à savoir :

L'article R. 5141-111-1 :

- définit dans son I les termes de traitement préventif, traitement métaphylactique et traitement curatif ;
- réserve la prescription d'AIC pour des usages métaphylactiques ou curatifs dans son II ;
- définit les conditions que doit respecter un vétérinaire pour prescrire un AIC et les dérogations possibles ;
- encadre la durée de traitement permise par la prescription.

L'article R. 5141-111-2 définit les conditions dérogatoires de prescription d'un AIC avant l'obtention des résultats des examens complémentaires.

L'article R. 5141-111-3 pose le principe d'interdiction de prescrire un médicament AIC à usage humain pour un usage vétérinaire puis définit les conditions dérogatoires à ce principe.

Enfin le projet de décret modifie l'article R. 5141-111 afin d'interdire le principe de renouvellement de l'ordonnance pour les médicaments AIC et de limiter la durée de la validité de l'ordonnance à un mois pour les AIC.

■ Le projet d'arrêté

Il fixe la liste des AIC dans ses trois premiers articles :

- l'article 1^{er} définit les AIC autorisés en médecine vétérinaire et se limite aux fluoroquinolones et céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations ;
- l'article 2 définit les AIC autorisés en médecine humaine autres que des fluoroquinolones et céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations qui sont interdits d'usage en médecine vétérinaire ;
- l'article 3 définit les fluoroquinolones et céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations autorisées en médecine humaine autres que celles autorisées en médecine vétérinaire ;

Enfin l'article 4 définit les méthodes de réalisation du test de détermination de la sensibilité des souches bactériennes.

3.2. Analyse du décret

3.2.1. Visas du texte

L'article 49 de la Loi n°2014-1170 du 13 octobre 2014 d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt prône la réduction de 25% de l'utilisation des substances antibiotiques appartenant aux familles des céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations et des fluoroquinolones entre 2013 et le 31 décembre 2016. Le projet de décret a une portée plus large en introduisant des mesures spécifiques pour la prescription et la délivrance des médicaments vétérinaires contenant des

substances d'importance critique utilisées en médecine vétérinaire. Il est proposé de retirer la mention de cet article de loi dans les visas du projet de décret.

Concernant les visas du code de la santé publique, ce projet de décret encadre les médicaments contenant une ou plusieurs substances d'importance critique utilisés en médecine vétérinaire. Le visa de l'article L. 5132-8 qui impose un avis préalable des ordres nationaux des médecins et des pharmaciens entraîne une confusion sur la portée du texte aux médicaments à usage humain. Il est par ailleurs proposé de modifier le titre du projet de décret pour clairement mentionner la médecine vétérinaire uniquement.

L'article L. 5141-14-3 renvoie aux bonnes pratiques d'emploi des médicaments contenant une ou plusieurs substances antibiotiques qui sont en dehors du champ de ce projet de texte.

Les articles L. 5141-43-2 et L. 5141-43-4 traitent respectivement des ayants-droit de la délivrance au détail et de la prescription dans le cadre de la cascade thérapeutique et ne sont pas cités dans le projet de texte. Les articles R. 5141-111 et R. 5141-112 encadrant respectivement la prescription et la délivrance des médicaments vétérinaires sont modifiés dans le projet.

Il est proposé de supprimer l'ensemble de ces visas et de ne conserver que les visas de l'article L. 5144-1-1 définissant l'importance critique de certaines molécules en médecine vétérinaire, en corrigeant une erreur de frappe ainsi que le visa de l'article L. 5141-16 qui prévoit des décrets en Conseil d'Etat encadrant notamment les restrictions qui peuvent être apportées à la prescription et à la délivrance de certains médicaments compte tenu des risques particuliers qu'ils présentent pour la santé publique (18° de l'article L. 5141-16).

3.2.2. Article R. 5141-111-1

Les définitions du I de l'article R.5141-111-1 sont celles présentées dans le rapport de l'autosaisine de l'Anses sur les risques d'émergence d'antibiorésistances liés aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale. Elles sont en accord avec les définitions publiées par l'Agence européenne du médicament (EMA) « Guideline for the demonstration of efficacy for veterinary medicinal products containing antimicrobial substances » (EMA/CVMP/261180/2012).

On peut toutefois noter que la définition de la prévention retenue par l'EMA est plus limitative :

« *Prévention : administration d'un médicament vétérinaire à des animaux sains pour prévenir une infection lorsque le risque d'infection est élevé et les conséquences sévères.* »

Il est proposé de conserver les définitions présentées dans le décret.

Au II de l'article R. 5141-111-1 les termes « et ou l'administration » laissent supposer qu'un AIC puisse être administré sans prescription préalable. Le vétérinaire réalise son diagnostic à la suite de l'examen clinique ou nécropsique des animaux puis établit sa prescription qui définit le traitement. C'est à ce moment qu'il doit prendre en compte l'interdiction de prescrire des AIC à titre préventif et non pas au moment de l'administration. Il est donc proposé de supprimer ces termes.

Le III de l'article R. 5141-111-1 définit les conditions à observer avant la prescription d'AIC à savoir :

- la réalisation d'un examen clinique ou nécropsique, ce qui exclut donc toute prescription d'AIC hors examen clinique ;
- la réalisation préalable d'un examen complémentaire visant à identifier la souche bactérienne lorsque cela est possible ;
- la réalisation d'un test de sensibilité aux antibiotiques.

Une dérogation pour la réalisation des examens complémentaires est prévue, celle-ci sera examinée séparément car elle fait l'objet d'une question spécifique dans le cadre de cette saisine.

Il est proposé de préciser que l'ensemble des conditions mentionnées doivent s'appliquer et donc de rajouter les mots « de l'ensemble ».

Une quatrième condition est ajoutée : il s'agit du respect « *des mentions figurant sur le résumé des caractéristiques du produit* » (RCP) sans préjudice des dispositions prévues par la cascade (art. L.5143-4). Une telle rédaction permettrait l'utilisation des produits en dehors du cadre de leur AMM et notamment sans tenir compte des contre-indications et des précautions particulières d'emploi. En effet, les RCP des médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques critiques comprennent des contre-indications dans certaines espèces et des précautions particulières d'emploi visant à limiter l'émergence de phénomènes d'antibiorésistance. A titre d'exemple, les médicaments vétérinaires à base de ceftiofur mentionnent :

- en rubrique 4.3 « Contre –indications »
« *Ne pas administrer aux animaux ayant des antécédents d'hypersensibilité au ceftiofur, aux autres antibiotiques β -lactamines ou à l'un des excipients. Ne pas utiliser en cas de résistance connue au ceftiofur ou aux autres antibiotiques bêta-lactamines. Ne pas administrer par voie intraveineuse. Ne pas utiliser chez les volailles (y compris les œufs) en raison du risque de diffusion d'une résistance antimicrobienne à l'homme.* » et ;
- en rubrique 4.5 « Précautions d'emploi » :
« *Ce médicament sélectionne les souches résistantes comme les bactéries porteuses de bêtalactamases à spectre étendu (BLSE) et peut représenter un risque pour la santé humaine si ces souches se propagent à l'homme, par exemple, via des aliments. De ce fait, l'utilisation de céphalosporines à large spectre (3ème et 4ème générations) administrées par voie systémique doit être réservée au traitement des affections cliniques qui ont mal répondu ou qui sont susceptibles de mal répondre à un traitement de première intention (dans des cas très aigus, lorsque le traitement doit être instauré sans diagnostic bactériologique). Il convient de tenir compte des politiques antimicrobiennes officielles, nationales et régionales lors de l'utilisation du produit. Une utilisation plus large, notamment une utilisation du médicament s'écartant des instructions figurant dans le RCP, peut augmenter la prévalence d'une telle résistance. Dans la mesure du possible, ce médicament ne doit être utilisé que sur la base des résultats de tests de sensibilité. Ce médicament est destiné au traitement d'animaux malades. Ne pas utiliser pour la prévention de maladies ou dans le cadre de programmes sanitaires des élevages. Le traitement de groupes d'animaux doit être strictement limité aux foyers de maladie en cours, conformément aux conditions d'utilisation approuvées. Ne pas utiliser comme traitement prophylactique en cas de rétention placentaire.* »

Ces contre-indications et précautions d'emploi sont absolues et doivent être appliquées par les vétérinaires y compris dans les cas de recours à la cascade thérapeutique et à des usages hors AMM des médicaments vétérinaires.

Le projet de texte doit faire référence aux contre-indications et aux conditions particulières d'utilisation (rubriques 4.3 et 4.5 du RCP), il convient de le rédiger autrement et utiliser par exemple les termes « les conditions d'utilisation et les précautions d'emploi définies dans le RCP ».

La rédaction du point IV de l'article R. 5141-111-1 mérite des précisions.

Il est mentionné que l'ordonnance ne peut prescrire qu' « *un traitement d'une durée au plus égale à un mois ou d'une durée inférieure figurant dans le RCP* ».

L'Anses recommande de restreindre la rédaction à l'obligation de limiter la durée de traitement dans une prescription à 30 jours même lorsque le RCP prévoit des traitements de plus longue durée (cas par exemple des comprimés à base de fluoroquinolones pour le traitement des pyodermites profondes chez le chien). La rédaction pourrait alors être :

« Pour les médicaments vétérinaires contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique, l'ordonnance ne peut prescrire qu'un traitement d'une durée au plus égale à un mois même si la durée figurant dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5141-15 est supérieure à 30 jours. Le traitement de l'animal pourra être prolongé par une nouvelle prescription après un nouvel examen clinique de l'animal. »

3.2.3. Article R. 5141-111-2

L'article R. 5141-111-2 prévoit les conditions de dérogation permettant de traiter sans disposer des résultats des examens complémentaires dans le cas d'une infection aigue. Cet article n'amène pas de commentaires particuliers.

3.2.4. Article R. 5141-111-3

Le premier paragraphe de l'article R. 5141-111-3 pose le principe d'interdiction de toute prescription de médicament à usage humain contenant des AIC lorsqu'aucun médicament vétérinaire autorisé ne contient cette substance AIC. Il n'est donc pas possible d'utiliser un antibiotique d'importance critique non autorisé en médecine vétérinaire par le recours à la cascade.

Toutefois, le règlement européen n°1950/2006 prévoit que pour les équidés, l'administration de certains médicaments contenant des substances pour lesquelles aucune limite maximale de résidus n'a été fixée est possible si la substance est considérée comme essentielle pour les équidés et inscrite sur une liste spécifique à cet égard. Parmi ces substances figure notamment la rifampicine qui est classée comme AIC pour la santé humaine (cf art. 2 du projet d'arrêté). Ce règlement européen impose *de facto* une dérogation à la disposition du premier alinéa de l'article R. 5141-111-3.

Le deuxième paragraphe prévoit une dérogation pour l'usage hors AMM des céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations et des fluoroquinolones non autorisées en médecine vétérinaire.

La possibilité d'utiliser un médicament à usage humain à base de céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations ou des fluoroquinolones en respectant les conditions de la cascade apparaît extrêmement rare dans la mesure où la cascade ne peut s'appliquer que s'il n'existe pas de médicaments autorisés en médecine vétérinaire ayant le même usage thérapeutique. Dans le cas présent, le premier choix pour le vétérinaire est de prescrire un médicament vétérinaire autorisé contenant des céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations ou des fluoroquinolones.

Cette dérogation est difficilement acceptable et non justifiable s'agissant d'AIC pour la santé humaine.

Il est de plus fait référence à la fin du paragraphe à la durée du traitement vétérinaire figurant dans le résumé des caractéristiques du produit, ce qui n'a pas de sens dans un article traitant de la prescription d'un médicament à usage humain.

Il est donc recommandé de supprimer le second alinéa de l'article R. 5141-111-3.

3.2.5. Modification de l'article R. 5141-111

Le projet de décret modifie l'article R. 5141-111 relatif au renouvellement et à la durée de validité de l'ordonnance ce qui n'appelle pas de commentaire. Il est en effet recommandé de réduire à un mois la durée de validité de l'ordonnance, le traitement de l'animal devant être effectué au plus vite ; de même dans le cadre d'antibiothérapie qui serait à prolonger il est nécessaire de procéder à un nouvel examen clinique de l'animal et de ne pas renouveler simplement l'ordonnance.

D'autres modifications d'ordre rédactionnel sont proposées en annexe de cet avis.

3.3. Analyse du projet d'arrêté fixant la liste des AIC et la liste des méthodes de réalisation du test de détermination de la sensibilité

L'article 1 correspond aux AIC vétérinaires dont les conditions de prescription sont définies aux articles R. 5141-111-1 et R. 5141-111-2 du projet de décret. Seules les fluoroquinolones et céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations sont listées comme AIC vétérinaire ce qui est adapté et correspond à la position retenue au niveau européen. Le tableau reprend la totalité des substances pouvant être utilisées aujourd'hui en France.

L'article 2 correspond aux AIC autorisés en médecine humaine autres que des fluoroquinolones et céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations qui sont interdits d'usage en médecine vétérinaire conformément à l'article R. 5141-111-3 du projet de décret.

L'article 3 correspond aux fluoroquinolones et céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations autorisées en médecine humaine autres que celles autorisées en médecine vétérinaire qui sont mentionnées au 2nd alinéa de l'article R. 5141-111-3. Comme vu précédemment, si le second alinéa de l'article R. 5141-111-3 est supprimé, il convient alors de fusionner les articles 2 et 3 de l'arrêté.

Par ailleurs, la liste de l'article 3 actuel devrait être complétée afin de mentionner la totalité des fluoroquinolones et céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations autorisées en médecine humaine (cf. avis de l'ANSM sur cette saisine).

L'article 4 définit la norme NFU 47-107 comme référence en France pour réaliser les tests de sensibilité de souches bactériennes. Il est important que l'ensemble des laboratoires d'analyses observent la même norme de référence. A l'heure actuelle, dans l'attente de développement de normes européennes plus adaptées à la médecine vétérinaire, la norme NFU 47-107 reste la mieux adaptée.

Il conviendra d'actualiser régulièrement selon les évolutions épidémiologiques, scientifiques et selon la mise sur le marché de nouveaux médicaments tant en médecine humaine que vétérinaire, la liste des substances considérées comme AIC ainsi que les méthodes de référence dès lors que les travaux européens d'harmonisation dans ce domaine auront abouti.

D'autres modifications d'ordre rédactionnel sont proposées en annexe de cet avis.

3.4. Analyse de l'inscription de la colistine sur la liste des substances AIC vétérinaires

La saisine de l'Anses par la DGAL et la DGS demande un avis spécifique sur la nécessité ou non de l'inscription de la colistine sur la liste des AIC en prenant en compte les évaluations et décisions récemment publiées.

Plusieurs rapports, avis et décisions ont été publiés en lien avec l'usage de la colistine en médecine vétérinaire :

- l'avis de l'Agence européenne du médicament (EMA) de juillet 2013 sur l'usage vétérinaire de la colistine et l'impact potentiel sur la santé humaine (EMA/755938/2012) ;
- le rapport de l'EMA du 18 décembre 2014 relatif à l'impact sur la santé publique et animale de l'usage des antibiotiques chez les animaux (EMA/381884/2014) ;
- la décision de la Commission adoptée le 16 mars 2015, à la suite d'un référé pris au titre de l'article 35 de la directive 2001/82/CE relative aux médicaments vétérinaires et concernant toutes les AMM de médicaments administrés par voie orale à base de colistine ;
- le rapport de l'Anses publié en avril 2014 relatif à l'évaluation des risques d'émergence d'antibiorésistance liés aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale.

3.4.1. Catégorisation des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire

■ Les antibiotiques critiques en médecine humaine

En médecine humaine, l'OMS, par l'intermédiaire de son groupe de travail Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR), a développé une méthodologie pour la catégorisation des antibiotiques en fonction de leur importance relative en médecine humaine. Cette classification établit une hiérarchisation des antibiotiques en fonction de leur criticité pour l'homme et présente une classification en trois niveaux, antibiotiques importants, très importants ou d'importance critique pour la santé humaine.

Un antibiotique est classé comme étant d'importance critique lorsqu'il est le seul ou l'un des seuls permettant le traitement de maladies infectieuses humaines graves. La classification se fait selon deux critères :

- critère 1 : l'agent antimicrobien est le seul, ou l'un des seuls traitements disponibles, pour traiter une maladie humaine grave.
- critère 2 : l'agent antimicrobien est utilisé pour traiter les maladies humaines causées par :
(1) des bactéries pouvant être transmises à l'homme à partir de sources non-humaines ou,
(2) des bactéries pouvant acquérir des gènes de résistance provenant de sources non-humaines.

Dans la catégorisation proposée par l'OMS, la colistine est placée dans la catégorie des antibiotiques d'importance critique pour l'homme.

L'OMS propose une liste plus restreinte d'AIC : les antibiotiques d'importance critique prioritaire pour lesquels des mesures de gestion de risques doivent être mises en place de manière prioritaire.

Les trois critères suivants sont utilisés pour définir la liste des antibiotiques d'importance critique prioritaires :

- critère 1.1 : nombre élevé de personnes atteintes par une maladie infectieuse pour laquelle l'antibiotique est le seul ou l'un des seuls disponible pour le traitement d'une maladie humaine grave.
- critère 1.2 : usage fréquent de l'antibiotique pour une indication en médecine humaine favorisant ainsi la sélection de résistance.
- critère 2.1 : niveau de certitude que la source de transmission de bactéries résistantes ou des déterminants de la résistance à l'homme est d'origine non-humaine.

Les antibiotiques classés en tant qu'antibiotiques d'importance critique prioritaires sont les quinolones, les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations, les macrolides et kétolides et les glycopeptides.

La colistine ne figure pas dans la liste des AIC prioritaires pour lesquels des mesures de gestion de risques doivent être mises en place de manière plus urgente.

En France, dans le cadre des actions à mener pour optimiser le bon usage des antibiotiques, la DGS qui pilote le «Plan national 2011-2016 d'alerte sur les antibiotiques» a saisi l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) pour identifier et lister les classes d'antibiotiques particulièrement génératrices de résistances bactériennes, établir la liste des antibiotiques définis comme étant de dernier recours et établir un socle national minimal d'antibiotiques à dispensation contrôlée.

L'ANSM a publié en 2013 un rapport en réponse à cette demande. Le rapport produit ne prend en compte que l'utilisation des antibiotiques chez l'homme et les risques liés à l'usage des antibiotiques chez l'homme. L'utilisation des antibiotiques chez l'animal n'a pas été prise en compte dans cette évaluation (ANSM, 2013).

Les conclusions de ce rapport concernant la hiérarchisation des antibiotiques sont présentées ci-dessous :

- Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes :
 - l'association amoxicilline-acide clavulanique
 - les céphalosporines (en particulier les spécialités administrées par voie orale plutôt que par voie injectable; les céphalosporines de troisième et quatrième générations, la ceftriaxone)
 - les fluoroquinolones
- Antibiotiques dits "de dernier recours" :
 - vis-à-vis des cocci à Gram positif :
 - la daptomycine
 - le linézolide
 - vis-à-vis des bactéries à Gram négatif :
 - la colistine injectable
 - la tigécycline
 - les pénèmes
 - la fosfomycine injectable
 - les phénicolés
 - la témocilline (en perspective d'une réflexion sur une AMM nationale)

L'ANSM souligne que la détermination de ces listes d'antibiotiques ne peut constituer qu'une base de réflexion à un ensemble d'actions. Ces listes d'antibiotiques seront amenées à évoluer en fonction des données disponibles et de la politique de gestion des antibiotiques, considérant le contexte national et européen.

La colistine injectable est classée comme antibiotique de dernier recours pour la médecine humaine par l'ANSM.

■ Les antibiotiques critiques en médecine vétérinaire

- Selon l'Organisation mondiale pour la santé animale

En parallèle de l'OMS, l'Organisation mondiale pour la santé animale (OIE) a établi une classification des antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire en fonction de leur criticité pour la santé animale. Les antibiotiques ont ainsi été classés en trois catégories, antibiotiques importants, très importants ou d'importance critique en médecine vétérinaire. Pour l'établissement de la liste des antibiotiques critiques en médecine vétérinaire (AICV), deux critères ont été retenus :

- critère 1 : taux de réponse à un questionnaire concernant la classification des agents antimicrobiens d'importance critique en médecine vétérinaire envoyé aux pays membres de l'OIE.
- critère 2 : traitement d'une maladie animale grave et disponibilité d'agents antimicrobiens de substitution.

La hiérarchisation des antibiotiques en fonction de leur criticité pour la médecine vétérinaire établie par l'OIE a permis d'établir la liste des AICV suivante : les aminoglycosides, les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations, macrolides, pénicillines, phénicolés, quinolones, sulfonamides, diaminopyrimidines et tétracyclines.

L'OIE considère que certaines familles d'antibiotiques sont critiques à la fois pour l'homme et l'animal et émet des recommandations pour les familles des fluoroquinolones et de céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations.

L'OIE classe actuellement la colistine comme un antibiotique très important en médecine vétérinaire et n'émet pas de recommandations particulières quant à son utilisation.

- Dans l'Union européenne

Au niveau européen, en réponse à une demande de la Commission européenne d'établir une catégorisation des antibiotiques en fonction de leur importance en médecine humaine, l'EMA a créé un groupe de travail, l'Antimicrobial Advice *ad hoc* Expert Group (AMEG), travaillant en collaboration avec l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) et le Centre européen pour la prévention et le contrôle des maladies (ECDC).

Le rapport adopté par les deux comités de l'EMA (CVMP, CHMP) et publié en août 2014 propose une classification des antibiotiques en fonction du risque potentiel pour l'homme en matière d'antibiorésistance.

L'AMEG propose ainsi une hiérarchisation en trois catégories :

- catégorie 1 : antimicrobiens utilisés en médecine vétérinaire pour lesquels le risque pour la santé publique est estimé faible ou limité.
- catégorie 2 : antimicrobiens utilisés en médecine vétérinaire pour lesquels le risque pour la santé publique est estimé élevé.
- catégorie 3 : antimicrobiens non autorisés en médecine vétérinaire.

La classification repose sur des critères liés notamment à l'implication des germes zoonotiques dans le risque antibiorésistance, la probabilité de transfert de la résistance et son utilisation en médecine vétérinaire. Concernant la probabilité de transfert de la résistance, l'AMEG a mis en place une classification prenant en compte la transmission verticale de gènes de résistance, le nombre d'éléments génétiques mobiles porteurs de résistance, la co-sélection des résistances et le potentiel de transmission de la résistance à des bactéries zoonotiques et commensales. L'ensemble de ces critères permet alors d'estimer une probabilité de risque de transfert de la résistance, classé de faible à élevé, pour chaque famille d'antimicrobien. Concernant la colistine, la probabilité de transfert de résistance est estimé faible (EMA/755938/2012).

Dans ce rapport de 2014, l'AMEG classe la colistine en catégorie 1, c'est-à-dire comme un antibiotique pour lequel le risque est considéré comme faible ou limité.

Cette classification est en lien notamment avec un niveau faible de résistance, l'absence de résistance plasmidique et une résistance considérée comme labile. Pour les substances de catégorie 1, aucune mesure de gestion de risque particulière n'est recommandée.

3.4.2. Usage de la colistine en médecine humaine et vétérinaire

■ En médecine humaine

En médecine humaine, la colistine a été initialement limitée aux administrations topiques en raison de sa toxicité rénale. L'émergence d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (*Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*) et de *Pseudomonas* et *Acinetobacter* multirésistantes a incité les cliniciens à réintroduire le traitement systémique comme dernier recours lors d'infections nosocomiales. Par conséquent, la colistine est aujourd'hui un antibiotique de dernier recours dans le traitement des infections causées par des bactéries multirésistantes telles que *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* et des entérobactéries (*E. coli*, *K. pneumoniae*), pour lesquelles le taux de mortalité peut être élevé. La colistine est utilisée à la fois en ville et au sein des établissements hospitaliers (rapport ANSM, 2013).

L'ESAC-Net est un réseau fournissant des données de référence européenne sur la consommation d'antimicrobiens à partir des systèmes nationaux de surveillance. Exprimé en dose journalière définie pour 1000 habitants par jour, l'usage des Polymyxines (dont la colistine) révèle une disparité au niveau des pays de l'Union Européenne (UE). Pour l'année 2012, l'usage moyen, pour cette famille d'antibiotique, au niveau européen est ainsi calculé à 0,01 DDD/1000H/J¹ avec un maximum à 0,06 DDD/1000H/J pour le Royaume-Uni et l'Irlande et un minimum pour des pays sans usage référencé de la colistine (Finlande, Portugal, Bulgarie...) (ESAC-Net, 2014).

En France, l'ANSM est chargée de la surveillance de la consommation d'antibiotiques. Depuis 2011, la consommation de la colistine à l'hôpital, qui exige un suivi spécifique en raison du développement de souches bactériennes multirésistantes, s'inscrit dans un mouvement de légère hausse à l'hôpital. Cependant, cette évolution semble se stabiliser pour les années 2012 et 2013. La consommation de la colistine en nombre de DDJ/1000H/J est approximativement de 0.008 pour l'année 2013. A titre de comparaison, pour les carbapénèmes, la consommation en nombre de DDD/1000H/J est de 0,033 pour l'année 2013 (Rapport ANSM, 2014).

Par conséquent, en médecine humaine la colistine est un antibiotique peu utilisé en comparaison avec d'autres molécules mais est l'un des derniers recours pour les infections nosocomiales dues à des entérobactéries résistantes.

■ En médecine vétérinaire

La colistine est utilisée régulièrement en médecine vétérinaire depuis des décennies, à la fois comme traitement curatif et préventif. Les indications majeures pour l'usage de la colistine sont les infections causées par les entérobactéries chez les porcs, les lapins, les volailles, les bovins, les ovins et les caprins. La colistine est de plus utilisée chez les poules pondeuses et les ruminants producteurs de lait destiné à la consommation humaine (EMA/755938/2012 ; EMA/381884/2014). L'antibiotique est principalement indiqué pour les infections gastro-intestinales à germe Gram négatif en administration par voie orale. Des associations de colistine avec d'autres antimicrobiens sont disponibles pour le traitement de groupes chez les animaux de rente dans certains pays européens. Des médicaments pour usage parentéral et intramammaire sont aussi disponibles sur le marché ainsi que des bolus pour le traitement des colibacillooses néonatales chez le veau. La Polymyxine B fait partie des substances essentielles pour le traitement des équidés notamment en cas d'endotoxémie systémique associée à des coliques sévères ou autres troubles gastro-intestinaux. Chez les animaux de compagnie, des gouttes ophtalmiques et auriculaires à base de colistine sont aussi disponibles (EMA/755938/2012).

En Europe, la colistine est utilisée depuis les années 1950, surtout en filière porcine en prévention de la diarrhée causée par *E. coli* et *Salmonella spp* (EMA/755938/2012 ; EMA/381884/2014). La colistine est le traitement de choix pour les diarrhées néonatales chez les porcelets (Timmerman et al., 2006) et les veaux de boucherie (Pardon et al., 2012) causées par *E. coli* ainsi que pour le traitement de la colibacilliose chez les volailles. Dans les 26 pays de l'UE pour lesquels les données de ventes sont disponibles pour l'année 2012, les Polymyxines étaient le 5^{ème} groupe d'antimicrobien le plus vendu (7%), après les tétracyclines (37%), les pénicillines (22%), les sulfamides (10%), et macrolides (8 %) (ESVAC, 2014).

En France, le suivi national des ventes d'antibiotiques est assuré par l'Anses-ANMV depuis 1999. La répartition des ventes d'antibiotiques en pourcentage pour l'année 2013, exprimées en Animal Course Dose par kilogramme (ACDkg), qui représente la dose nécessaire pour traiter un kilogramme de poids vif sur la durée totale du traitement, révèle que les animaux sont traités principalement avec des Tétracyclines (28,33%), des Polypeptides (colistine) (21,40%), des Pénicillines (19,37%), des Macrolides (10,73%) puis des Aminoglycosides (9,01%) et des

¹ DDD : Defined Daily Dose

Sulfamides (8,43%). Concernant les prémélanges médicamenteux en 2013, la famille des Tétracyclines représente plus de 30% du poids vif traité et la famille des Polypeptides autour de 25% du poids vif traité toutes espèces animales confondues. Plus de 36% du poids vif par des poudres ou des solutions orales est traité avec des Tétracyclines et près de 33% avec des Polypeptides (Anses-ANMV, 2014).

L'évolution, toutes espèces animales confondues, des ventes exprimées en milligramme de principe actif par kilogramme (mg/kg) pour la colistine montre une diminution de l'exposition depuis 2010, passant ainsi de 4,6 mg/kg à 2,81 mg/kg pour l'année 2013. Cette tendance est confirmée en utilisant comme indicateur d'exposition l'Animal Level Exposure to Antimicrobials (ALEA) qui représente mieux l'exposition aux antibiotiques car il prend en compte des informations sur le traitement (dose et durée) et une information sur les utilisateurs potentiels (masse de la population animale potentiellement traitée aux antibiotiques). Ainsi, pour la famille des Polypeptides, l'exposition toutes espèces animales confondues pour les voies orales et parentérales uniquement indique une diminution de l'exposition avec un ALEA de 0,153 en 2010 et de 0,118 en 2013 (Anses-ANMV, 2014).

L'exposition par espèce animale confirme l'usage majoritairement en filière porcine et volaille pour la classe des Polypeptides. L'indicateur ALEA pour cette classe d'antibiotique est le 2^{ème} et le 1^{er} le plus élevé respectivement pour la filière porcine et volaille. En effet, pour les porcs, l'ALEA est de 0,246 après celui des Tétracyclines (0,311) et il est de 0,471 pour les volailles, indiquant un usage important dans ces deux filières. Chez les bovins, l'ALEA est de 0,018 (7^{ème} position) et chez les lapins, l'ALEA est de 0,201 (6^{ème}).

L'EMA a récemment publié un avis passant en revue l'usage vétérinaire de la colistine et l'impact potentiel sur la santé humaine (EMA, 2013). Le groupe de travail mis en place conclut que le rapport bénéfice/risque reste positif pour l'usage en traitement des infections gastro-intestinales dues à des *E. coli* non invasifs sensibles à la colistine quand elle est administrée à une dose équivalente à 100.000 UI colistine par Kg de poids vif pour les veaux, agneaux, porcs et à une dose équivalente à 75.000 UI colistine par kg de poids vif pour les volailles pendant 3 à 5 jours consécutifs.

La colistine est donc un antibiotique de première intention en médecine vétérinaire pour le traitement des infections gastro-intestinales et représente, notamment en filières volaille et porcine, un des antibiotiques les plus utilisés.

3.4.3. Antibiorésistance liée à l'usage de la colistine en médecine humaine et vétérinaire

■ Mécanisme de résistance à la colistine

La résistance à la colistine a été décrite récemment chez des espèces d'intérêt en santé publique notamment *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et des *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *S. Typhimurium*, *K. pneumoniae*) (EMA/755938/2012).

L'acquisition de résistance à la colistine chez des souches bactériennes normalement sensibles requiert des mutations chromosomiques qui sont donc en théorie non transférables par des éléments génétiques mobiles (EMA/755938/2012).

Les mécanismes de résistance à la colistine sont encore méconnus mais semblent majoritairement liés à la modification du lipopolysaccharide (LPS). Les autres mécanismes actuellement identifiés sont :

- la modification des porines de la membrane inférieure ;
- la surexpression des pompes à efflux ;
- la surproduction de capsules polysaccharidiques ;
- la production d'une colistinase (ex chez *B. polymyxa*).

■ Résistance en médecine humaine

Les résistances à la colistine en médecine humaine ont émergé rapidement suite à sa réintroduction, dans les unités de soins intensifs des hôpitaux, notamment lors de décontamination gastro-intestinale (EMA/755938/2012).

Les données sur la résistance aux polymyxines (colistine) pour *K. pneumoniae* ont été recueillies pour la première fois en 2013. Les résultats doivent être pris avec prudence du fait du faible nombre d'isolats testés et des différences dans la méthodologie des laboratoires pour déterminer la sensibilité (EARS-Net, 2014). Néanmoins, la présence de *K. pneumoniae* résistantes aux polymyxines avec des résistances supplémentaires aux fluoroquinolones, aux céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations, aux aminosides et aux carbapénèmes a été signalée en Europe du Sud et du Sud-Est. La résistance des *Acinetobacter spp* responsables d'infections nosocomiales est très variable à travers l'Europe avec des pourcentages élevés en Europe méridionale (5% des souches isolées) et plus faibles en Europe du Nord. Les conclusions du rapport de surveillance de la résistance en Europe pour l'année 2013 font état pour la résistance à la colistine d'une prévalence pour *E. coli* inférieure à 0,5% pour *K. pneumoniae*, de 8,8% pour *P. aeruginosa* de 1% et pour *Acinetobacter spp* de 5% (EARS-Net, 2014).

Une vaste enquête concernant plus de 40000 bacilles à Gram négatif issus de différentes régions du monde isolés de cas cliniques en médecine humaine pour la période de 2006 à 2009, rapporte que les pourcentages de résistance ont été de 0,2 % pour *E. coli* (n=15,000) et de 1,5% pour les *Klebsiella spp* (n=9000). Il ne semble pas y avoir d'augmentation de la résistance vis-à-vis de la colistine parmi les souches humaines d'*E. coli* ou de *P. aeruginosa* (Gales et al., 2011).

Une étude épidémiologique récente faite en Italie, révèle l'émergence d'un clone de *K. pneumoniae* producteur de carbapénémases et résistant à la colistine dans les hôpitaux. Ce travail a permis d'isoler 178 isolats d'origine clinique de *K. pneumoniae* insensibles aux carbapénèmes. Parmi ces souches, 43%, soit 76 se sont avérées résistantes à la colistine (Monaco et al., 2014). Les données sur la résistance aux polymyxines (colistine et polymyxine B) sont limitées, mais indiquent la présence de résistance dans toutes les espèces bactériennes gram-négatives inscrites dans le réseau de surveillance, en particulier dans les pays ayant des niveaux déjà élevés de résistance pour la classe des carbapénèmes (EARS-Net, 2014).

■ Résistance en médecine vétérinaire

Le rapport d'expertise sur l'évaluation des risques d'émergence d'antibiorésistance liées aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale présenté en 2014 confirme les conclusions des différents rapports européens (Anses, 2014).

En médecine vétérinaire, la prévalence de la résistance des entérobactéries notamment *E. coli* et *Salmonella* est inférieure à 1% (Kempf et al., 2013). Ces souches sont majoritairement retrouvées dans les élevages de porcs notamment chez les nouveau-nés atteints de diarrhées et plus rarement chez les individus adultes (Kempf et al., 2013). Les conclusions de cette étude sont rassurantes puisqu'en France et dans la plupart des pays européens, le pourcentage de la résistance à la colistine chez les souches d'*E. coli* isolées du tube digestif des animaux en bonne santé reste inférieur à 1 % (Kempf et al., 2013).

Chez les souches isolées de porcs malades, le pourcentage est supérieur (3% en Croatie et 9,6% en Belgique). En Asie, des pourcentages plus élevés sont enregistrés pour les souches isolées d'animaux sains (3% en Corée) et surtout chez des porcs présentant des troubles gastro-intestinaux (plus de 30% au Japon ou en Chine) (Harada et al., 2005; Lu et al., 2011).

Les données du réseau d'épidémiologie de la résistance des bactéries pathogènes animales (Resapath) font état en France d'un taux de résistance inférieur à 1% chez les truies et de 2% chez les porcelets en 2012, après une variation de 5 à 10% entre 2007 et 2011 pour les souches d'*E. coli* isolées du tube digestif des animaux malades (rapport Resapath, 2013). Cette diminution peut être notamment mise en lien avec l'absence de résistance plasmidique et la substitution du traitement à la colistine par d'autres molécules.

Une étude récente réalisée notamment dans le cadre du réseau Resapath avait pour but d'évaluer l'apparition de la résistance à la colistine parmi des isolats de *K. pneumoniae* issus de mammites bovines. En France, le traitement des mammites peut se faire par l'application par voie intramammaire de colistine (surtout en association avec des pénicillines). Sur les 97 isolats obtenus, un seul s'est révélé résistant par détermination de la CMI selon les recommandations de l'EUCAST. La caractérisation du mécanisme de résistance a permis d'identifier pour la première fois un mécanisme identique à celui identifié chez les isolats humains de *K. pneumoniae* (Kieffer *et al.*, 2015). Les conclusions de cette étude suggèrent que des enquêtes épidémiologiques doivent maintenant être menées pour évaluer la prévalence et les caractéristiques moléculaires des isolats résistants à la colistine chez les animaux.

Même si pour l'heure aucune transmission de bactéries résistantes à la colistine de l'animal à l'homme n'a été mise en évidence, une telle transmission ne peut pas être exclue (EMA/755938/2012). Les animaux producteurs de denrées alimentaires sont les principales préoccupations pour la transmission de résistances de l'animal à l'homme. Cependant le risque de transmission de la résistance par contact direct, par exemple via les animaux de compagnie doit aussi être pris en compte.

En conclusion, les données disponibles sont convergentes et confirment un faible taux de résistance chez les bactéries d'origine animale malgré une utilisation importante depuis de nombreuses années de la colistine dans les élevages. Les conclusions des rapports nationaux, internationaux et européens recommandent une surveillance de la résistance à la colistine en médecine vétérinaire.

3.4.4. Impact de l'usage de la colistine en santé humaine et animale

En médecine humaine, la colistine est maintenant considérée comme un traitement de dernier recours lors d'infections causées par des germes multirésistants. Les principales préoccupations sont les bactéries à Gram négatives telles que *K. pneumoniae* et *A. baumannii*.

La colistine est un antibiotique très utilisé en médecine vétérinaire dans toutes les espèces animales. On retrouve son utilisation majoritairement en élevage porcin, volaille et bovin. D'après les données disponibles provenant de 26 pays de l'UE / EEE, la colistine est le 5ème antimicrobien le plus vendu pour les animaux producteurs de denrées alimentaires. Actuellement, il n'y a aucune preuve de transmission de la résistance de la colistine des animaux producteurs à l'homme, ou inversement.

Les alternatives antibiotiques à la colistine, selon la situation de la résistance dans un pays particulier, sont les aminopénicillines, triméthoprim-sulfamides, les tétracyclines, les aminoglycosides et les antimicrobiens d'importance critique (céphalosporines et fluoroquinolones) (EMA/755938/2012), l'utilisation de ces derniers étant particulièrement préoccupante en raison de l'émergence des clones produisant des β -Lactamases à Spectre Étendu.

3.4.5. Analyse bénéfice risque de l'usage de la colistine en médecine vétérinaire

L'usage de la colistine en médecine vétérinaire a fait l'objet de référés pour intérêt communautaire auprès de l'EMA au titre de l'article 35 de la directive 2001/82/CE. En 2014, un premier référé a concerné les médicaments à base de colistine administrés par voie orale. La Commission européenne vient de lancer un deuxième référé pour les médicaments contenant de la colistine en association avec d'autres antimicrobiens (EMA/160340/2015).

Les conclusions concernant l'usage de la colistine et la résistance associée en médecine vétérinaire sont les suivantes :

- antibiotique très important en médecine vétérinaire ;
- peu d'alternatives disponibles ;
- très peu de résistance (notamment chez les espèces les plus consommatrices) ;
- absence à ce jour de résistance plasmidique identifiée ;
- faible capacité de dissémination de la résistance de par l'absence de résistance sur des éléments génétiques mobiles.

La prise en compte de l'évaluation des risques ainsi que des bénéfices liés à l'utilisation de la colistine par voie orale en médecine vétérinaire a permis d'établir que le ratio bénéfice/risque reste positif pour l'usage en traitement des infections gastro-intestinales dues à des *E. coli* non invasifs sensibles à la colistine quand la colistine est administrée à une dose équivalente à 100.000 UI colistine par Kg de poids vif pour les veaux, agneaux, porcs et à une dose équivalente à 75.000 UI colistine par kg de poids vif pour les volailles pendant 3 à 5 jours consécutifs.

L'EMA, dans son avis sur la Colistine (EMA 2013) et dans les référés communautaires, maintient l'utilisation de la colistine en médecine vétérinaire, en restreignant son usage au traitement curatif et/ou métaphylactique.

Dans les RCP des médicaments contenant de la colistine, les indications pour une utilisation préventive ont été supprimées.

Cette approche correspond à l'avis émis par l'Anses afin de minimiser tout risque potentiel associé à une utilisation plus large (Anses, 2014).

En conclusion, la colistine reste un traitement de choix pour les infections entériques chez les animaux producteurs de denrées alimentaires, avec une bonne efficacité et une longue utilisation sans augmentation de la prévalence de la résistance.

Les rapports de l'EMA, de l'AMEG et des référés européens concluent tous à un ratio bénéfice / risque qui reste toujours positif pour cette molécule (EMA/755938/2012 ; EMA/381884/2014). La colistine ne devrait donc pas figurer à l'heure actuelle sur la liste des antibiotiques d'importance critique mais une surveillance de l'épidémiologie de la résistance chez les animaux de rente et de compagnie est recommandée.

3.4.6. Conclusion

La colistine ne doit pas être incluse dans la liste des antibiotiques d'importance critique. Il est cependant nécessaire de surveiller l'évolution de la résistance chez les animaux de rente et de compagnie.

3.5. Analyse des conditions de recours à l'antibiogramme avant prescription d'un médicament vétérinaire contenant un AIC

La saisine de l'Anses par la DGAL et la DGS demande un avis sur le projet de décret concernant les conditions de recours à l'antibiogramme avant prescription d'un médicament vétérinaire contenant des substances antibiotiques d'importance critique vétérinaire.

3.5.1. Bonnes pratiques en matière d'antibiothérapie

Le diagnostic bactériologique doit être réalisé aussi souvent que possible et le plus précocement possible, il fait partie des éléments qui éclairent le jugement du praticien et améliorent sa connaissance des principales bactéries sévissant dans l'élevage.

Idéalement, la sensibilité de l'agent pathogène devrait être testée vis-à-vis des antibiotiques réputés actifs avant le début du traitement. Même si l'urgence commande une mise en œuvre rapide de la thérapie à partir des seules données cliniques, nécropsiques et épidémiologiques, l'antibiogramme est souhaitable pour réajuster cette thérapie au vu des résultats des tests de sensibilité.

3.5.2. La prescription d'un antibiotique critique doit-elle toujours se faire après examens complémentaires d'identification du germe et de sa sensibilité ?

Les recommandations d'usage prudent et raisonné ont pour objectif de limiter au strict nécessaire l'usage de toutes les familles d'antibiotiques. Le choix d'un médicament antibiotique doit être réalisé en fonction de l'efficacité attendue du traitement et de la nécessité de réduire au minimum la sélection de résistance aux antibiotiques. Le recours à des examens complémentaires, notamment avant toute prescription d'antibiotique d'importance critique, est une mesure de gestion de risque visant à limiter l'usage non contrôlé des familles d'antibiotiques d'importance critique.

La réalisation préalable d'un antibiogramme avant toute prescription d'AIC permet au prescripteur d'identifier qu'aucune autre molécule antibiotique qui n'est pas d'importance critique ne peut être prescrite dans l'affection ciblée. Cet outil oriente le choix du prescripteur vers des antibiotiques d'importance moins critique pour lesquels la bactérie responsable de l'infection présente une sensibilité avérée.

Pour éviter tout usage inapproprié d'AIC, la réalisation d'un antibiogramme est donc une mesure indispensable et doit être rendue obligatoire pour toute prescription d'AIC.

Au niveau européen, la ligne directrice de l'EMA portant sur le résumé des caractéristiques du produit relatif aux médicaments contenant des antimicrobiens prévoit une phrase de gestion de risque et recommande que « l'utilisation du produit doit être basée sur un test de sensibilité préalable visant les bactéries cibles isolées de l'animal. Si le prélèvement est impossible, l'antibiothérapie doit reposer sur les connaissances épidémiologiques locales (au niveau de la région, de la ferme) pour estimer la sensibilité des germes cibles » (GL SPC antimicrobials).

3.5.3. La prescription d'un AIC peut-elle se passer d'examens complémentaires lorsque des résultats sont déjà portés à la connaissance du vétérinaire dans une période inférieure à six mois pour le même animal ou le même groupe d'animaux et la même affection ?

La dérogation porte sur les examens complémentaires réalisés pour le même animal ou le même groupe d'animaux pour la même affection.

Cette situation pourrait être décrite de la façon suivante :

Un animal ou un groupe d'animaux malades a fait l'objet d'une prescription d'antibiotiques (d'importance critique ou non) à la suite d'examen bactériologiques et d'une détermination de la sensibilité aux antibiotiques de la souche isolée (affection 1).

Cet animal ou ce groupe d'animaux est à nouveau atteint avec des signes cliniques identiques (rechute de l'affection 1).

Dans le cas où il s'agit d'un délai relativement court (une à deux semaines), on peut considérer que le traitement mis en place n'a pas été efficace et qu'il s'agit d'une rechute.

Le cas prévu dans le projet de décret semble différent, puisque le délai proposé est relativement long (6 mois) ; il s'agit ici d'une deuxième affection.

Il semble difficile, trois ou six mois après une première affection, de savoir si la deuxième affection est due à la même bactérie et d'être sûr que le spectre de sensibilité/résistance n'a pas évolué.

Il est à noter que cette dérogation exclut d'emblée les animaux ayant une durée de vie courte.

Cette dérogation semble inapplicable en pratique.

Conclusion :

■ **En ce qui concerne les conditions de recours à l'antibiogramme**

Concernant la prescription d'un médicament vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique, l'Anses soutient les propositions du décret prévoyant la nécessité de réalisation au préalable d'un examen clinique, d'une identification de la souche bactérienne responsable de l'infection et de la réalisation d'un test de sensibilité de la souche bactérienne aux antibiotiques.

■ **Durée de validité d'un antibiogramme**

Concernant l'article dérogatoire exemptant le prescripteur de tout examen complémentaire s'il a connaissance des résultats d'examen complémentaires obtenus depuis moins de six mois pour le même animal ou le même groupe d'animaux et pour la même affection, l'Anses recommande la suppression de ce paragraphe (cf. III-3°-2^{ème}§), ne disposant pas de données scientifiques relatives à la cinétique de développement des résistances.

Dans le cas où l'article dérogatoire devrait être maintenu, il conviendrait de s'assurer de son applicabilité aux différentes filières, de clairement définir la notion de « même groupe d'animaux », d'adopter des mesures spécifiques pour chacune des filières animales et de restreindre fortement la durée proposée.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail émet un avis favorable aux dispositions introduites par ce décret et cet arrêté sous réserve des modifications rédactionnelles proposées dans cet avis.

En réponse aux questions sur l'inscription de la colistine sur la liste des substances AIC vétérinaires et sur les conditions de recours à l'antibiogramme avant prescription d'un médicament vétérinaire contenant un AIC, l'Anses émet les recommandations suivantes :

- Au vu des données scientifiques épidémiologiques actuelles, la colistine ne doit pas être incluse dans la liste des antibiotiques d'importance critique. Il est cependant nécessaire de surveiller l'évolution de la résistance chez les animaux de rente et de compagnie.
- Concernant la prescription d'un médicament vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique, l'Anses soutient les propositions du décret prévoyant la nécessité de réalisation au préalable d'un examen clinique, d'une identification de la souche bactérienne responsable de l'infection et d'un test de sensibilité de la souche bactérienne aux antibiotiques.
- Concernant la possibilité de dérogation introduite par le décret exemptant le prescripteur de tout examen complémentaire s'il a connaissance des résultats d'examens complémentaires obtenus depuis moins de six mois pour le même animal ou le même groupe d'animaux et pour la même affection, l'Anses recommande la suppression de cette dérogation.
- Dans le cas où l'article dérogatoire devrait être maintenu, il conviendrait de restreindre les conditions d'application quant à la durée d'exemption, de clairement définir la notion de « même groupe d'animaux », d'adopter des mesures spécifiques à chaque filière animale et de s'assurer de son applicabilité.

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Autorisation de mise sur le marché—AMM – Antibiorésistance- Antibiotiques

Annexes

Annexe 1 : références

Annexe 2 : 3 colonnes projet de décret

Annexe 3 : projet d'arrêté AIC

Annexe 1 - Références

1. Avis de l'Agence européenne du médicament (EMA) de juillet 2013 sur l'usage vétérinaire de la colistine et l'impact potentiel sur la santé humaine (**EMA/755938/2012**).
2. Request for scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals, answer to the first request from the European Commission (**EMA/363834/2013**).
3. Rapport de l'EMA du 18 décembre 2014 relatif à l'impact sur la santé publique et animale de l'usage des antibiotiques chez les animaux (**EMA/381884/2014**).
4. Décision de la Commission adoptée le 16 mars 2015, à la suite d'un référé pris au titre de l'article 35 de la directive 2001/82/CE relative aux médicaments vétérinaires et concernant toutes les AMM de formes orales de colistine (EMA/EC/2015).
5. Rapport de l'Anses publié en avril 2014 relatif à l'évaluation des risques d'émergence d'antibiorésistance liés aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale (**ANSES, 2014**).
6. Réseau d'épidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales (**Rapport Resapath 2014**).
7. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2013 (**Rapport ANSES-ANMV 2014**).
8. Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques » (**ANSM, 2013**).
9. Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2012. (**EMA/333921/2014**).
10. Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France (**ANSM, 2012**).
11. Trends of antimicrobial consumption in the community and in the hospital sector across Europe (**ESAC-Net, 2014**).
12. Antimicrobial resistance surveillance in Europe in 2013 (**EARS-Net, 2014**).
13. Revised guideline on the SPC for antimicrobials products (**EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005**).
14. Guideline for the demonstration of efficacy for veterinary medicinal products containing antimicrobial substances (**EMA/CVMP/261180/2012**).
15. Answers to the requests for scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals (**EMA/381884/2014**).
16. **Bialvaei AZ, Kafil HS**. Colistin, mechanisms and prevalence of resistance. Current Medical Research & Opinion. 2015. Vol 31, N°4, 707-721.

17. **Timmerman T, Dewulf J, Catry B, Feyen B, Opsomer G, de Kruif A, Maes D.** Quantification and evaluation of antimicrobial drug use in group treatments for fattening pigs in Belgium. *Prev Vet Med.* 2006.74(4):251-263.
18. **Monaco M, Giani T, Raffone M, Arena F, Garcia-Fernandez A, Pollini S, Network EuSCAPE-Italy, Grundmann H, Pantosti A, Rossolini GM.** *Eurosurveillance.* 2014.
19. **Pardon B, Catry B, Dewulf J, Persoons D, Hostens M, De Bleecker K, Deprez P.** Prospective study on quantitative and qualitative antimicrobial and anti-inflammatory drug use in white veal calves. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Apr;67(4):1027-1038.
20. **Kempf I, Fleury MA, Drider D, Bruneau M, Sanders P, Chauvin C, Madec JY, Jouy E.** What do we know about resistance to colistin in Enterobacteriaceae in avian and pig production in Europe? *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2013. Vol 42, 379-383.
21. **Boudewijn Catry, Marco Cavaleri, Keith Baptiste, Kari Grave, Kornelia Grein, Anja Holm, Helen Jukes, Ernesto Liebana, Antonio Lopez Navas, David Mackay, Anna-Pelagia Magiorakos, Miguel Angel Moreno Romo, Gérard Moulin, Cristina Munoz Madero, Maria Constança, Matias Ferreira Pomba, Mair Powell, Satu Pyörälä, Merja Rantala, Modestas Ruzauskas, Pascal Sanders, Christopher Teale, Eric John Threlfall, Karolina Törneke, Engeline van Duijkeren, Jordi Torren Edo.** Scientific Use of colistin-containing products within the European Union and European Economic Area (EU/EEA): development of resistance in animals and possible impact on human and animal health. Review. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2015
22. **Ana C. Gales, Ronald NJ and Helio S. Sader.** Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006–09). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 2070–2074.
23. **Kieffer N, Poirel L, Nordmann P, Madec JY, Haenni M.** Emergence of colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae* from veterinary medicine. *J Antimicrob Chemother.* 2015. doi:10.1093/jac/dku485.
24. **Harada K, Asai T, Kojima A, Oda C, Ishihara K, Takahashi T.** Antimicrobial susceptibility of pathogenic *Escherichia coli* isolated from sick cattle and pigs in Japan. *J Vet Med Sci.* 2005 Oct;67(10):999-1003.
25. **Lu Y, Wu CM, Wu GJ, Zhao HY, He T, Cao XY, Dai L, Xia LN, Qin SS, Shen JZ.** Prevalence of antimicrobial resistance among *Salmonella* isolates from chicken in China. *Foodborne Pathog Dis.* 2011 Jan;8(1):45-53.

Annexe 2 – 3 colonnes projet de décret

Projet de décret relatif aux médicaments vétérinaires [utilisés en médecine vétérinaire] contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique

Tableau 3 colonnes

CSP	Projet de décret	Modifications rédactionnelles Anses
	Le Premier ministre,	
	Sur le rapport de la ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, et du ministre de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt, porte-parole du gouvernement	Sur le rapport de la ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, et du ministre de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt, porte-parole du gouvernement
	Vu le règlement (CE) N°1950/2006 de la Commission du 13 décembre 2006 établissant, conformément à la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires, une liste de substances essentielles pour le traitement des équidés,	Vu le règlement (CE) N°1950/2006 de la Commission du 13 décembre 2006 établissant, conformément à la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires, une liste de substances essentielles pour le traitement des équidés,
	Vu l'article 49 de la Loi n° 2014-1170 du 13 octobre 2014 d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt	Vu l'article 49 de la Loi n° 2014-1170 du 13 octobre 2014 d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt

	Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5132-8, L.5141-14-3, L.5141-44-1-1, L.5141-16, L. 5143-2, L. 5143-4, R.5141-111, R.5141-112,	Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5132-8, L.5141-14-3 , L.5141-44-1-1, L.5141-16, L. 5143-2, L. 5143-4, R.5141-111, R.5141-112 ,
	Vu le code rural et de la pêche maritime, notamment le paragraphe VI de l'article L. 234-2,	Vu le code rural et de la pêche maritime, notamment le paragraphe VI de l'article L. 234-2,
	Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail en date du XXXX	Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail en date du XXXX
	Le Conseil d'État (section sociale) entendu,	Le Conseil d'État (section sociale) entendu,
	Décretent Article 1^{er}	Décretent Article 1^{er}
	La cinquième partie du livre Ier du titre IV du chapitre Ier du code de la santé publique est modifiée comme suit : 1°) Après l'article R. 5141-111, sont insérés les articles suivants :	La cinquième partie du livre Ier du titre IV du chapitre Ier du code de la santé publique est modifiée comme suit : 1°) Après l'article R. 5141-111, sont insérés les articles suivants :
	Art. R. 5141-111-1.	Art. R. 5141-111-1.
	I - Pour l'application du présent article, on entend par :	I - Pour l'application du présent article, on entend par :

	<p>1°) « Traitement préventif » : traitement prophylactique appliqué à des animaux sains, exposés à un facteur de risque pour une maladie infectieuse considérée. Le traitement préventif peut être individuel ou collectif.</p> <p>2°) « Traitement métaphylactique » : traitement des animaux cliniquement malades et des autres animaux d'un même groupe qui sont encore cliniquement sains mais avec une forte probabilité d'être infectés à cause du contact étroit avec les animaux malades.</p> <p>3°) « Traitement curatif » : traitement individuel ou collectif des seuls animaux présentant les symptômes d'une maladie.</p>	<p>1°) « Traitement préventif » : traitement prophylactique appliqué à des animaux sains, exposés à un facteur de risque pour une maladie infectieuse considérée. Le traitement préventif peut être individuel ou collectif.</p> <p>2°) « Traitement métaphylactique » : traitement des animaux cliniquement malades et des autres animaux d'un même groupe qui sont encore cliniquement sains mais avec une forte probabilité d'être infectés à cause du contact étroit avec les animaux malades.</p> <p>3°) « Traitement curatif » : traitement individuel ou collectif des seuls animaux présentant les symptômes d'une maladie.</p>
	<p>II - La prescription et/ou l'administration d'un médicament en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques critique est réservée aux traitements métaphylactiques et curatifs.</p>	<p>II - La prescription et/ou l'administration d'un médicament en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique est réservée aux traitements métaphylactiques et curatifs.</p>
	<p>III – La prescription d'un médicament vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique est subordonnée au respect des conditions suivantes :</p> <p>1°) La réalisation préalable d'un examen</p>	<p>III – La prescription d'un médicament vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique est subordonnée au respect de l'ensemble des conditions suivantes :</p> <p>1°) La réalisation préalable d'un examen</p>

	<p>clinique effectué par le vétérinaire prescripteur ou d'un examen nécropsique effectué à sa demande, ainsi que l'analyse du contexte épidémiologique ;</p> <p>2°) La réalisation préalable d'un examen complémentaire visant à l'identification de la souche bactérienne responsable de l'infection, à partir d'un échantillon prélevé par le vétérinaire prescripteur ou sous sa responsabilité, sur un ou plusieurs animaux vivants ou morts ; cette condition ne s'applique pas, si la localisation de l'infection, le type d'infection ou l'état général du ou des animaux ne permettent pas le prélèvement d'un échantillon.</p> <p>3°) La réalisation préalable d'un examen complémentaire visant à démontrer la sensibilité de la souche bactérienne identifiée à cet antibiotique au moyen d'un test de sensibilité réalisé selon une des méthodes fixées par arrêté des ministres chargés de la santé et de l'agriculture.</p> <p>Le vétérinaire n'est pas tenu de réaliser les examens complémentaires mentionnés au 2°) et au 3°), s'il a connaissance des résultats d'examens complémentaires obtenus depuis moins de six mois pour le même animal ou le même groupe d'animaux et pour la même affection.</p>	<p>clinique effectué par le vétérinaire prescripteur ou d'un examen nécropsique effectué à sa demande, ainsi que l'analyse du contexte épidémiologique ;</p> <p>2°) La réalisation préalable d'un examen complémentaire visant à l'identification de la souche bactérienne responsable de l'infection, à partir d'un échantillon prélevé par le vétérinaire prescripteur ou sous sa responsabilité, sur un ou plusieurs animaux vivants ou morts. ; cette condition ne s'applique pas, si la localisation de l'infection, le type d'infection ou l'état général du ou des animaux ne permettent pas le prélèvement d'un échantillon.</p> <p>3°) La réalisation préalable d'un examen complémentaire visant à démontrer la sensibilité de la souche bactérienne identifiée à cet antibiotique au moyen d'un test de sensibilité réalisé selon une des méthodes fixées par arrêté des ministres chargés de la santé et de l'agriculture.</p> <p>Le vétérinaire n'est pas tenu de réaliser les examens complémentaires mentionnés au 2°) et au 3°), si la localisation de l'infection, le type d'infection ou l'état général du ou des animaux ne permettent pas le prélèvement d'échantillon. s'il a connaissance des résultats d'examens complémentaires obtenus depuis moins de six mois pour le même animal ou le même groupe d'animaux et pour la même affection.</p>
--	---	---

	<p>4°) Le respect des mentions figurant sur le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R.5141-15, sans préjudice des dispositions de l'article L. 5143-4.</p> <p>À l'issue de sa démarche diagnostique, le vétérinaire ne prescrit un médicament vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique, que s'il peut exclure la prescription d'un médicament vétérinaire contenant un ou plusieurs substances antibiotiques non critique.</p> <p>Le vétérinaire ne prescrit un traitement métabolique avec un médicament contenant une substance antibiotique d'importance critique que s'il suspecte une maladie de pronostic sévère pour laquelle en l'absence de traitement précoce une propagation rapide à l'ensemble des animaux est inévitable.</p> <p>Le vétérinaire prescripteur et le détenteur des animaux conservent pendant une durée de 5 ans les conclusions des examens mentionnés au 1°), 2°) et 3°) du III du présent article.</p> <p>Le vétérinaire prescripteur conserve pendant la même durée tout autre résultat d'analyses justifiant sa prescription.</p>	<p>4°) Le respect des mentions figurant dans les paragraphes « conditions d'utilisation » et « précautions d'emploi » du résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R.5141-15, sans préjudice des dispositions de l'article L. 5143-4.</p> <p>À l'issue de sa démarche diagnostique, le vétérinaire ne prescrit un médicament vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique, que s'il peut exclure la prescription d'un médicament vétérinaire ne contenant pas d'antibiotiques d'importance critique un ou plusieurs substances antibiotiques non critique.</p> <p>Le vétérinaire ne prescrit un traitement métabolique avec un médicament contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique que s'il suspecte une maladie de pronostic sévère pour laquelle en l'absence de traitement précoce une propagation rapide à l'ensemble des animaux est inévitable.</p> <p>Le vétérinaire prescripteur et le détenteur des animaux conservent pendant une durée de 5 ans les conclusions des examens mentionnés au 1°), 2°) et 3°) du III du présent article.</p> <p>Le vétérinaire prescripteur conserve pendant la même durée tout autre résultat d'analyses justifiant sa prescription.</p>
--	---	--

	<p>IV – Pour les médicaments vétérinaires contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique, l'ordonnance ne peut prescrire qu'un traitement d'une durée au plus égale à un mois, ou d'une durée inférieure figurant dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5141-15.</p>	<p>IV- Pour les médicaments vétérinaires contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique, l'ordonnance ne peut prescrire qu'un traitement d'une durée au plus égale à un mois même si la durée figurant dans le résumé caractéristique du produit mentionné à l'article R. 5141-15 est supérieure à 30 jours. Le traitement de l'animal pourra être prolongé par une nouvelle prescription après un nouvel examen clinique de l'animal.</p> <p>Pour les médicaments vétérinaires contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique, l'ordonnance ne peut prescrire qu'un traitement d'une durée au plus égale à un mois, ou d'une durée inférieure figurant dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5141-15.</p>
	Art. R. 5141-111-2.	Art. R. 5141-111-2.
	<p>Par dérogation aux 2°) et 3°) du III de l'article R. 5141-111-1, un traitement avec médicament contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique peut être prescrit avant connaissance des résultats des examens complémentaires lorsqu'il s'agit d'un cas aigu d'infection bactérienne et lorsque le vétérinaire établit qu'il existe une forte présomption que celle-ci réponde insuffisamment au traitement avec d'autres familles d'antibiotiques. Dans un délai de 4 jours, le vétérinaire adapte le</p>	<p>Par dérogation aux 2°) et 3°) du III de l'article R. 5141-111-1, un traitement avec médicament contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique peut être prescrit avant connaissance des résultats des examens complémentaires lorsqu'il s'agit d'un cas aigu d'infection bactérienne et lorsque le vétérinaire établit qu'il existe une forte présomption que celle-ci réponde insuffisamment au traitement avec d'autres familles d'antibiotiques. Dans un délai de 4 jours, le vétérinaire adapte le</p>

	traitement en fonction de l'évolution du contexte clinique, épidémiologique et des résultats des examens complémentaires dont il a connaissance.	traitement en fonction de l'évolution du contexte clinique, épidémiologique et des résultats des examens complémentaires dont il a connaissance.
	Art. R. 5141-111-3	Art. R. 5141-111-3
	<p>Toute prescription d'un médicament à usage humain contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique, telles que définies à l'article L. 5144-1-1, et non contenues dans un médicament vétérinaire autorisé est interdite, sauf pour les équidés si ces substances figurent dans la liste des substances essentielles pour les équidés et pour une des indications prévues par le règlement (CE) N° 1950/2006.</p> <p>Sans préjudice des dispositions du premier alinéa, la prescription d'un médicament à usage humain, telle que prévue au a) du 3° de l'article L. 5143-4, respecte les dispositions de l'article R. 5141-111-1 lorsque ce médicament contient une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique appartenant aux familles des céphalosporines de troisième et quatrième génération et des fluoroquinolones, dont la liste est fixée par arrêté des ministres chargés de l'agriculture et de la santé, après avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du</p>	<p>Toute prescription d'un médicament à usage humain contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique, telles que définies à l'article L. 5144-1-1, et non contenues dans un médicament vétérinaire autorisé est interdite, à l'exception sauf pour les équidés si ees des substances figurent figurant dans la liste des substances essentielles pour les équidés et pour une des indications prévues par le règlement (CE) N° 1950/2006.</p> <p>Sans préjudice des dispositions du premier alinéa, la prescription d'un médicament à usage humain, telle que prévue au a) du 3° de l'article L. 5143-4, respecte les dispositions de l'article R. 5141-111-1 lorsque ce médicament contient une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique appartenant aux familles des céphalosporines de troisième et quatrième génération et des fluoroquinolones, dont la liste est fixée par arrêté des ministres chargés de l'agriculture et de la santé, après avis de l'Agence nationale de sécurité</p>

	<p>travail et de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Une telle prescription est valable pour une durée maximale d'un mois, ou pour une durée inférieure figurant dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R.5141-15. Le renouvellement de sa délivrance est interdit.</p>	<p>sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail et de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Une telle prescription est valable pour une durée maximale d'un mois, ou pour une durée inférieure figurant dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R.5141-15. Le renouvellement de sa délivrance est interdit.</p>
	<p>2°) Le 1°) du II de l'article R. 5141-111 du code de la santé publique est ainsi modifié :</p>	<p>2°) Le 1°) du II de l'article R. 5141-111 du code de la santé publique est ainsi modifié :</p>
<p>II. - 1° Le renouvellement de la délivrance est interdit pour les médicaments vétérinaires contenant des substances mentionnées soit aux c, f ou g de l'article L. 5144-1 du présent code, soit au II de l'article L. 234-2 du code rural et de la pêche maritime.</p>	<p>Le renouvellement de la délivrance est interdit pour les médicaments vétérinaires contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique, ou contenant des substances mentionnées soit aux c, f ou g de l'article L. 5144-1 du présent code, soit au II de l'article L. 234-2 du code rural et de la pêche maritime.</p>	<p>Le renouvellement de la délivrance est interdit pour les médicaments vétérinaires contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique, ou contenant des substances mentionnées soit aux c, f ou g de l'article L. 5144-1 du présent code, soit au II de l'article L. 234-2 du code rural et de la pêche maritime.</p>
	<p>3°) Le III de l'article R. 5141-111 du code de la santé publique est ainsi modifié :</p>	<p>3°) Le III de l'article R. 5141-111 du code de la santé publique est ainsi modifié :</p>
<p>III. - La prescription est valable pour une durée maximale d'un an.</p>	<p>III- La prescription est valable pour une durée maximale d'un an, à l'exception de la prescription d'un médicament vétérinaire contenant une ou plusieurs substances</p>	<p>III- La prescription est valable pour une durée maximale d'un an, à l'exception de la prescription d'un médicament vétérinaire contenant une ou plusieurs substances</p>

	antibiotiques d'importance critique pour laquelle la durée maximale est d'un mois.	antibiotiques d'importance critique pour laquelle la durée maximale est d'un mois.
	Article 2	Article 2
	La ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, et le ministre de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt, porte-parole du gouvernement, sont chargés chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au <i>Journal officiel</i> de la République française.	La ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, et le ministre de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt, porte-parole du gouvernement, sont chargés chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au <i>Journal officiel</i> de la République française.

Annexe 3 : projet d'arrêté

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

 Ministère des affaires sociales, de la

 santé et des droits des femmes

PROJET

Version 27/05/2015

Arrêté du XXXXX pris en application de l'article L. 5141-44-1-1 du code de la santé publique fixant la liste des substances antibiotiques d'importance critique et de l'article R. 5141-111-1 fixant la liste des méthodes de réalisation du test de détermination de la sensibilité des souches bactériennes

NOR :

La ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes et le ministre de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt, porte-parole du gouvernement,

Vu le code de la santé publique, notamment l'article L. 5141-44-1-1 et R. 5141-111-1 et R. 5141-111-3 ;

Vu l'avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail en date du XXXXXX

Vu l'avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en date du XXXXXX.

Arrêtent

Article 1^{er}

Les substances antibiotiques d'importance critique mentionnées au 1° du II de l'article R.5141-111, au III de l'article R. 5141-111 à l'article R.5141-111-1, à l'article R.5141-111-2 et au premier alinéa de l'article R.5141-112-2, sont les suivantes :

Famille d'appartenance de la substance	Nom de la substance
Céphalosporines de troisième génération	Cefoperazone
	Ceftiofur
	Cefovecine
Céphalosporines de quatrième génération	Cefquinome
Quinolones de deuxième génération (Fluoroquinolones)	Danofloxacin
	Difloxacin
	Enrofloxacin
	Marbofloxacin

	Orbifloxacine
	Ibafloxacine
	Pradofloxacine

Article 2

Les substances antibiotiques d'importance critique mentionnées au premier alinéa de l'article R. 5141-111-3 sont les suivantes :

Famille d'appartenance de la substance	Nom de la substance
Céphalosporines de 5e génération (autres céphalosporines)	Ceftaroline
Pénèmes	Méropénème Ertapénème Doripenem Imipénème + inhibiteur d'enzyme
Acides phosphoniques	Fosfomycine
Glycopeptides	Vancomycine Teicoplanine
Glycylcyclines	Tigécycline
Lipopeptides	Daptomycine
Monobactams	Aztreonam
Oxazolidones	Cyclosérine ; Linézolide
Riminofenazines	Clofazimine
Pénicillines	Pipéracilline Pipéracilline + inhibiteur d'enzyme Temocilline Tircacilline Tircacilline + inhibiteur d'enzyme
Sulfones	Dapsone
Antituberculeux / Antilépreux	Rifampicine Rifabutine Capreomycine Isoniazide Ethionamide Pyrazinamide Ethambutol Clofazimine Dapsone+Ferreux Oxalate

Article 3

~~Les substances antibiotiques d'importance critique mentionnées au second alinéa de l'article R. 5141-111-3 sont les suivantes :~~

Famille d'appartenance de la substance	Nom de la substance
Céphalosporines de troisième génération / de quatrième génération	Ceftriaxone Cefixime Cefpodoxime Cefotiam
Quinolones de deuxième génération (Fluoroquinolones)	Ciprofloxacine Levofloxacine Ofloxacine Loméfloxacine Pefloxacine Moxifloxacine Norfloxacine Enoxacine

Article 3 4

La liste des normes et méthodes validées applicables lors du test de détermination de la sensibilité des souches bactériennes est la suivante :

– Norme NFU 47-107

Article 4 5

Le directeur général de la santé et le directeur général de l'alimentation sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le

La ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes,
Pour la ministre et par délégation :
Le directeur général de la santé

Le ministre de l'agriculture,
de l'agroalimentaire et de la forêt,
porte-parole du gouvernement
Pour le ministre et par délégation :
Le directeur général de l'alimentation