

Normes, lignes directrices et résolutions de l'OIE sur l'antibiorésistance et l'utilisation des agents antimicrobiens



ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ ANIMALE
Protéger les animaux, préserver notre avenir

Toutes les publications de l'OIE (Organisation mondiale de la santé animale) sont protégées par le droit d'auteur international. La copie, la reproduction, la traduction, l'adaptation ou la publication d'extraits, dans des journaux, des documents, des ouvrages ou des supports électroniques et tous autres supports destinés au public, à des fins d'information, didactiques ou commerciales, requièrent l'obtention préalable d'une autorisation écrite de l'OIE.

Les désignations et dénominations utilisées et la présentation des données figurant dans cette publication ne reflètent aucune prise de position de l'OIE quant au statut légal de quelque pays, territoire, ville ou zone que ce soit, à leurs autorités, aux délimitations de leur territoire ou au tracé de leurs frontières.

La mention de sociétés spécifiques ou de produits enregistrés par un fabricant, qu'ils soient ou non protégés par une marque, ne signifie pas que ceux-ci sont recommandés ou soutenus par l'OIE par rapport à d'autres similaires qui ne seraient pas mentionnés.

Cette publication est destinée à soutenir le Plan d'action mondial sur la résistance aux antimicrobiens que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a élaboré en collaboration avec l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'OIE.

© OIE, 2020
Organisation Mondiale de la Santé Animale
12, rue de Prony, 75017 Paris, France
Tel.: 33-(0)1 44 15 18 88
Fax: 33-(0)1 42 67 09 87
www.oie.int

ISBN: 978-92-95115-05-7

SOMMAIRE

Introduction	5
1. Code sanitaire pour les animaux terrestres	
Chapitre 6.7. Introduction aux recommandations visant à contrôler les résistances aux agents antimicrobiens	9
Chapitre 6.8. Harmonisation des programmes nationaux de surveillance et de suivi de la résistance aux agents antimicrobiens	10
Chapitre 6.9. Suivi des quantités d'agents antimicrobiens utilisées chez les animaux servant à la production de denrées alimentaires et détermination des profils d'utilisation	23
Chapitre 6.10. Usage responsable et prudent des agents antimicrobiens en médecine vétérinaire	28
Chapitre 6.11. Analyse des risques de résistance aux agents antimicrobiens résultant de leur utilisation chez les animaux	45
2. Code sanitaire pour les animaux aquatiques	
Chapitre 6.1. Introduction aux recommandations portant sur le contrôle de la résistance aux agents antimicrobiens	59
Chapitre 6.2. Principes d'usage prudent et responsable des agents antimicrobiens chez les animaux aquatiques	61
Chapitre 6.3. Suivi des quantités et détermination des profils d'utilisation des agents antimicrobiens chez les animaux aquatiques	67
Chapitre 6.4. Élaboration et harmonisation des programmes nationaux de surveillance et de suivi de la résistance aux agents antimicrobiens chez les animaux aquatiques	73
Chapitre 6.5. Analyse des risques de résistance aux agents antimicrobiens résultant de leur utilisation chez les animaux aquatiques	79
3. Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres	
Section 2.1. Diagnostic de laboratoire	
Chapitre 2.1.1. Méthodes de laboratoire utilisées pour les tests de sensibilité des bactéries aux antimicrobiens	95
4. Liste OIE des agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire	119

5. Résolutions

Résolution N° 26

Combattre l'antibiorésistance et promouvoir une utilisation prudente des agents antimicrobiens chez les animaux

Session générale de l'OIE 2015

138

Résolution N° 36

Combattre la résistance aux agents antimicrobiens dans le cadre d'une approche « Une seule santé » : les actions à mener et la stratégie de l'OIE

Session générale de l'OIE 2016

142

Résolution N° 38

Action mondiale pour réduire la menace de la résistance aux agents antimicrobiens : progrès réalisés et options pour les activités à mener dans le cadre de l'approche « Une seule santé »

Session générale de l'OIE 2017

146

Résolution N° 21

Liste des agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire

Session générale de l'OIE 2018

150

Résolution N° 14

Engagement de l'OIE pour combattre au niveau mondial la résistance aux antimicrobiens dans le cadre de l'approche Une seule santé

Session générale de l'OIE 2019

153

Introduction

L'antibiorésistance (RAM) est désormais unanimement reconnue comme l'une des principales menaces pour la santé humaine et animale. Les discussions sur la résistance aux antimicrobiens ont commencé dès 1948 à l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), soulignant l'engagement de longue date de notre organisation à relever cet important défi mondial dans le cadre du concept Une seule santé. Les 182 Membres de l'OIE sont désormais pleinement impliqués dans la *Stratégie de l'OIE sur la résistance aux agents antimicrobiens et leur utilisation prudente* et, en octobre 2018, ont formulé des recommandations pour notre programme de travail en cours lors de la 2^e Conférence mondiale de l'OIE sur la résistance aux antimicrobiens et sur l'utilisation prudente des agents antimicrobiens.

En tant qu'organisation responsable de l'élaboration de normes en matière de santé animale, l'OIE a publié pour la première fois en 2003 des normes internationales sur la résistance aux antimicrobiens pour les animaux terrestres. Ces normes ont été mises à jour plusieurs fois depuis et complétées pour s'appliquer aux animaux aquatiques. Plus que jamais, la mise en œuvre de nos normes sur l'usage responsable et prudent des agents antimicrobiens en médecine vétérinaire (Chapitre 6.10. du *Code terrestre* et Chapitre 6.2. du *Code aquatique*) est décisive pour contrôler la résistance aux antimicrobiens, garantissant la disponibilité et l'efficacité des antimicrobiens pour les générations futures.

La *Liste OIE des agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire* a été publiée pour la première fois en mai 2007 avec l'adoption de la Résolution n° XXVIII. Cette liste a été mise à jour à plusieurs reprises et la dernière version a été adoptée en mai 2018 par l'Assemblée mondiale des Délégués de l'OIE.

Suite à l'adoption de la Résolution n° 14 sur l'*Engagement de l'OIE pour combattre au niveau mondial la résistance aux antimicrobiens dans le cadre de l'approche Une seule santé* par l'Assemblée mondiale de l'OIE en mai 2019, un Groupe de travail sur la résistance aux antimicrobiens a été créé, remplaçant le Groupe *ad hoc* sur la résistance aux antimicrobiens qui a tenu sa première réunion en mars 2000. Ce Groupe de travail de l'OIE soutiendra notre programme de travail d'élaboration de normes et de lignes directrices, y compris le maintien de la liste de l'OIE, et d'autres activités importantes dans le cadre de la stratégie de l'OIE, telles que notre système de surveillance et de notification de l'usage d'agents antimicrobiens chez les animaux.

L'OIE et ses Membres travaillent dans le cadre de partenariats « Une seule santé » aux niveaux mondial, régional et national dans le but de mettre en œuvre le Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens, élaboré

par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en collaboration avec l'OIE et l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), les trois organisations qui forment l'Alliance Tripartite. La résolution N.º 71/3 des Nations Unies (adoptée en 2016) appelle l'Alliance Tripartite à soutenir l'élaboration et la mise en œuvre des plans d'action nationaux et à assurer un leadership en matière de RAM par le biais des collaborations avec de multiples parties prenantes. Le cadre de suivi et d'évaluation du Plan d'action mondial et l'enquête mondiale de l'Alliance Tripartite sur les progrès accomplis par les pays dans la lutte contre la résistance aux antimicrobiens sont des exemples de notre travail conjoint.

Pour aider davantage les pays dans la mise en œuvre des normes et directives de l'OIE, nous avons compilé toutes les normes, directives et résolutions récentes de l'OIE dans ce livret mis à jour pour faciliter la consultation. Nous espérons que cette deuxième version des *Normes, lignes directrices et résolution de l'OIE sur l'antibiorésistance et l'utilisation des agents antimicrobiens* vous sera utile. De plus amples informations sur notre programme de travail sur la résistance aux antimicrobiens sont disponibles sur notre site web à l'adresse www.oie.int et les supports de communication que nous avons développés sur l'utilisation prudente des antimicrobiens sont disponibles sur un site dédié www.oie-antimicrobial.com. Si des éclaircissements supplémentaires sont nécessaires ou pour en savoir plus sur le programme de travail de l'OIE sur la RAM, n'hésitez pas à nous contacter via antimicrobialuse@oie.int.

Monique Éloit
Directrice générale

1.
Code sanitaire
pour les animaux terrestres

CHAPITRE 6.7.

INTRODUCTION AUX RECOMMANDATIONS VISANT À CONTRÔLER LES RÉSISTANCES AUX AGENTS ANTIMICROBIENS

Article 6.7.1.

Objectif

L'objectif des chapitres 6.8., 6.9., 6.10. et 6.11. est de fournir aux États membres des méthodes permettant de lutter contre l'émergence ou la dissémination de bactéries résistantes résultant de l'utilisation d'*agents antimicrobiens* chez les *animaux* et de limiter les antibiorésistances par un usage maîtrisé de ces *agents*.

Les chapitres précités doivent être lus en parallèle avec les normes, codes de bonnes pratiques et directives élaborés par la Commission du Codex Alimentarius sur les antibiorésistances.

Les *agents antimicrobiens* sont des médicaments essentiels à la santé et au bien-être de l'homme et des animaux. L'OIE considère que le recours aux *agents antimicrobiens* est indispensable en médecine vétérinaire, car ces *agents* sont essentiels au traitement et au contrôle des *maladies* infectieuses des *animaux*. L'OIE estime par conséquent que l'accès à des *agents antimicrobiens* efficaces reste important.

L'OIE reconnaît que dans le monde entier, les antibiorésistances constituent pour la santé publique et animale une menace qui est liée à l'usage humain, vétérinaire ou autre des *agents antimicrobiens*. Les personnes appelées à intervenir en matière sanitaire, zosanitaire ou phytosanitaire partagent la responsabilité d'éviter ou de réduire au minimum les pressions de sélection des facteurs d'antibiorésistance chez l'homme et chez les *animaux*. Dans le cadre de son mandat en faveur de la protection de la santé animale et de la sécurité sanitaire des aliments, l'OIE a rédigé les chapitres qui suivent pour aider les États membres à maîtriser les risques liés à la production animale, tous secteurs confondus.

Les mesures à prendre pour l'*appréciation du risque* doivent reposer sur les normes internationales pertinentes en matière d'*analyse des risques* et être étayées par des données et des informations rationnelles lorsqu'elles existent. Les méthodologies présentées dans les chapitres qui suivent sont à prendre en compte dans les procédures de routine visant à prévenir ou réduire les antibiorésistances.

NB: PREMIÈRE ADOPTION EN 2009 ET DERNIÈRE MISE À JOUR EN 2014.

CHAPITRE 6.8.

HARMONISATION DES PROGRAMMES NATIONAUX DE SURVEILLANCE ET DE SUIVI DE LA RÉSISTANCE AUX AGENTS ANTIMICROBIENS

Article 6.8.1.

Objectif

Le présent chapitre fournit des critères pour l'élaboration de programmes nationaux de surveillance et de suivi de la résistance aux agents antimicrobiens et l'harmonisation des programmes nationaux existant en la matière, pour les animaux servant à la production de denrées alimentaires et les produits d'origine animale destinés à la consommation humaine.

Article 6.8.2.

Finalité de la surveillance et du suivi

Les opérations de surveillance et de suivi actifs sont les clés de voûte des programmes nationaux de surveillance de la résistance aux *agents antimicrobiens*. Les opérations de surveillance et de suivi passifs peuvent fournir des indications supplémentaires (voir chapitre 1.4.). L'OIE encourage la coopération entre tous les États membres mettant en œuvre une surveillance et un suivi de la résistance aux *agents antimicrobiens*.

La surveillance et le suivi de la résistance aux *agents antimicrobiens* sont essentiels pour :

- 1) évaluer et déterminer les grandes tendances et les sources de la résistance aux *agents antimicrobiens* dans les bactéries d'intérêt;
- 2) détecter l'émergence de nouveaux mécanismes de résistance aux *agents antimicrobiens*;
- 3) fournir les données nécessaires à la conduite d'*analyses de risques* adaptées à la santé animale et à la santé publique;
- 4) dispenser des recommandations en matière de politiques de santé animale et de santé publique;

- 5) fournir des informations pour évaluer les pratiques de prescription des *agents antimicrobiens* ainsi que des recommandations visant à un usage prudent de ces substances;
- 6) évaluer et déterminer les effets des actions engagées pour combattre la résistance aux *agents antimicrobiens*.

Article 6.8.3.

Aspects généraux des programmes de surveillance et de suivi de la résistance aux agents antimicrobiens

La surveillance de la résistance aux *agents antimicrobiens* ainsi que le suivi de la prévalence et de l'évolution de la résistance des bactéries provenant des *animaux*, des denrées alimentaires, de l'environnement ou de l'homme, constitue une composante essentielle de toute stratégie, en santé animale comme en sécurité sanitaire des denrées alimentaires, visant à limiter la propagation de la résistance aux *agents antimicrobiens* et à optimiser le choix de ces agents à usage thérapeutique. Les *aliments pour animaux* doivent également être pris en considération, selon les priorités nationales.

Il faut également envisager la surveillance ou le suivi des bactéries prélevées en différents maillons de la chaîne alimentaire sur les aliments d'origine animale destinés à la consommation humaine, en particulier au niveau de la transformation, du conditionnement et de la vente au détail.

Les programmes nationaux de surveillance et de suivi de la résistance aux *agents antimicrobiens* doivent reposer sur des fondements scientifiques, et pourront intégrer les éléments suivants :

- 1) des enquêtes fondées sur des méthodes statistiques;
- 2) un échantillonnage et des tests sur les animaux servant à la production de denrées alimentaires, au niveau tant de la ferme que des marchés d'animaux vivants ou au moment de l'*abattage*;
- 3) un programme sentinelle organisé tel que l'échantillonnage ciblé d'animaux servant à la production de denrées alimentaires, de *troupeaux* ou de *cheptels* et de *vecteurs* (oiseaux et rongeurs par exemple);
- 4) l'analyse des pratiques vétérinaires et des dossiers des *laboratoires* de diagnostic;
- 5) un échantillonnage et des tests sur les produits d'origine animale destinés à la consommation humaine.

- 6) un échantillonnage et des tests sur les *aliments pour animaux* ou sur les ingrédients entrant dans leur composition.

Article 6.8.4.

Échantillonnage

1. Stratégies d'échantillonnage

- a) L'échantillonnage doit être effectué sur une base statistique. La stratégie d'échantillonnage doit garantir :
- la représentativité par rapport à la population concernée et la réalisation des objectifs de la surveillance,
 - la robustesse de la méthode d'échantillonnage.
- b) Les critères suivants doivent être pris en considération :
- origine de l'échantillon (prélevé sur un animal servant à la production de denrées alimentaires, sur une denrée alimentaire ou sur un aliment pour animaux),
 - espèce animale concernée,
 - catégorie animale au sein de l'espèce comme la classe d'âge et le type de production,
 - statut sanitaire des *animaux* tel que sain ou malade,
 - méthode de sélection de l'échantillon ciblé, aléatoire systématique ou non aléatoire par exemple,
 - type d'échantillon tel que fèces, caeca, carcasse ou denrée alimentaire,
 - taille de l'échantillon.

2. Taille des échantillons

Les tailles des échantillons doivent être suffisantes pour permettre la détection ou déterminer la prévalence ou l'évolution des phénotypes de résistance existants ou émergents.

L'échantillon doit permettre d'éviter les biais et être représentatif de la *population* animale, du processus, du produit ou de toute autre unité d'intérêt, tout en tenant compte de la prévalence escomptée des bactéries dans le type d'échantillon concerné, de la prévalence escomptée du phénotype de résistance ainsi que du niveau de confiance et de précision recherchés.

Les calculs de tailles d'échantillons doivent être valables pour des échantillons aléatoires simples. Toutefois, dans le cas de grappes de cas à l'échelle de l'animal ou de l'*exploitation*, la taille de l'échantillon doit être ajustée en conséquence. Lorsque la prévalence escomptée est faible, il est préférable d'opter pour des méthodes de calculs de tailles d'échantillons exactes plutôt que pour des méthodes de calcul approximatives. Les échantillons dans lesquels aucune bactérie n'a été isolée ne peuvent pas être utilisés pour le calcul de la prévalence du phénotype de résistance.

3. Origine des échantillons (Tableau 1)

Les États membres doivent examiner leurs systèmes de production animale à partir des informations disponibles et évaluer quelles origines sont susceptibles de contribuer le plus au risque potentiel encouru par la santé animale et par la santé humaine.

a) Animaux servant à la production de denrées alimentaires

Les catégories d'animaux servant à la production de denrées alimentaires, retenues pour l'échantillonnage, doivent être en rapport avec les systèmes de production du pays. L'affectation des ressources doit être conditionnée à certains critères tels que le volume de production des espèces d'animaux servant à la production de denrées alimentaires et la prévalence des bactéries résistantes.

b) Denrées alimentaires

Les États membres doivent envisager d'inclure les produits d'origine animale destinés à la consommation humaine dans les programmes de surveillance et de suivi, qu'ils soient élaborés localement ou importés, car la transmission par les aliments est considérée comme une voie importante de transfert de la résistance aux *agents antimicrobiens*.

c) Aliments pour animaux

Les États membres doivent envisager d'inclure les *aliments pour animaux* dans les programmes de surveillance et de suivi, car ces produits risquent d'être contaminés par des bactéries résistantes aux *agents antimicrobiens* (salmonelles par exemple).

d) Environnement

Les États membres doivent envisager l'inclusion d'une composante environnementale dans leur programme de surveillance et de suivi car l'environnement des animaux peut constituer une voie importante de transfert ou de persistance de la résistance aux *agents antimicrobiens*.

4. Types d'échantillons à prélever (Tableau 1)

Les échantillons de matières fécales doivent être recueillis en quantités suffisantes pour permettre l'isolement des bactéries résistantes d'intérêt (au moins 5 g chez les bovins et les porcs et la totalité du cæcum chez les *volailles*).

Des échantillons d'*aliments pour animaux* représentatifs du lot doivent être recueillis en quantités suffisantes pour permettre l'isolement des bactéries résistantes d'intérêt (au moins 25 g). Les échantillonnages doivent être prévus par tout programme de *surveillance* des agents pathogènes qui serait éventuellement en place.

Les programmes actuels de suivi microbiologique des processus de transformation des denrées alimentaires et de gestion fondée sur les *risques* et d'autres programmes portant sur la sécurité sanitaire des aliments peuvent donner lieu à des échantillonnages utiles pour la surveillance et le suivi de la résistance aux *agents antimicrobiens* dans la chaîne alimentaire postérieure à l'abattage.

Tableau 1. Exemples de sources d'échantillonnage, de types d'échantillons et de résultats obtenus

Source	Type d'échantillonnage	Résultat	Complément d'information nécessaire ou stratification complémentaire
Troupeau ou cheptel d'origine	Matières fécales ou lait en vrac	Prévalence des bactéries résistantes issues de populations animales (différents types de production). Relations entre résistance et utilisation d'agents antimicrobiens	Par classe d'âge, type de production, etc.; évolution de l'emploi des agents antimicrobiens
Abattoir	Matières fécales	Prévalence des bactéries résistantes issues d'animaux au moment de l'abattage	
	Caecum ou intestins	Voir ci-dessus	
	Carcasses	Prévalence des bactéries résistantes à l'issue de l'étape d'habillage des carcasses, qui est représentative de l'hygiène du processus et de la contamination lors de l'abattage	
Transformation, conditionnement	Denrées alimentaires	Prévalence des bactéries résistantes à l'issue de l'étape de transformation, qui est représentative de l'hygiène du processus et de la contamination lors de la transformation et des manipulations	
Points de vente (détail)	Denrées alimentaires	Prévalence des bactéries résistantes d'origine alimentaire; données d'exposition pour consommateurs	
Sources diverses	Aliments pour animaux	Prévalence des bactéries résistantes issues des aliments pour animaux; données d'exposition pour animaux	
Sources diverses	Environnement	Apparition de bactéries résistantes provenant de l'environnement immédiat ou plus éloigné de l'animal	

Article 6.8.5.

Bactéries soumises à une surveillance et un suivi

Les catégories suivantes de bactéries peuvent faire l'objet de programmes de surveillance et de suivi :

1. Bactéries pathogènes des animaux pertinentes au regard des priorités des pays

- a) La réalisation de la surveillance et le suivi de la résistance aux *agents antimicrobiens* des bactéries pathogènes présentes chez les animaux est importante pour :
- détecter les résistances émergentes pouvant constituer un risque pour la santé animale et humaine,
 - détecter les modifications des profils de sensibilité,
 - fournir des informations utiles à l'*analyse des risques*,
 - fournir des données aux *vétérinaires* les éclairant dans leur prise de décision relative au traitement,
 - fournir des informations utiles pour les études épidémiologiques et les analyses tendanciennes.
- b) Généralement, les informations relatives à l'apparition de résistances aux *agents antimicrobiens* chez les bactéries pathogènes des *animaux* sont générées soit à partir des résultats des prélèvements cliniques adressés à des *laboratoires* de diagnostic vétérinaire soit dans le cadre des programmes de suivi actif. Bien que l'information relative à la résistance aux *agents antimicrobiens* fournie par les *laboratoires* de diagnostic soit essentiellement exploitée à des fins de traitement, elle s'avère également utile pour l'identification de nouveaux profils de résistance, et peut permettre de mettre en évidence l'émergence de résistances. Néanmoins, afin d'estimer de façon précise la prévalence de la résistance aux *agents antimicrobiens* chez les bactéries pathogènes, au sein d'une population animale plus importante, il est nécessaire de mettre en place un programme d'échantillonnage actif.
- c) Afin de promouvoir une approche globale harmonisée dans la sélection des bactéries pathogènes des animaux en vue de leur inclusion dans les programmes de surveillance et de suivi nationaux, un ou plusieurs des critères suivants doivent être utilisés :
- l'impact sur la santé et le bien-être des animaux ;
 - les conséquences de la résistance de la bactérie pathogène aux *agents antimicrobiens* sur les options thérapeutiques en pratique vétérinaire ;

- l'impact sur la sécurité sanitaire des denrées alimentaires et sur la production (importance économique des maladies associées);
- les maladies bactériennes responsables de la majorité des utilisations des *agents antimicrobiens* à des fins vétérinaires (stratifiées selon l'utilisation des différentes classes ou leur importance);
- l'existence de méthodes validées permettant de tester la sensibilité des bactéries pathogènes;
- l'existence de programmes d'assurance qualité ou d'autres méthodes de lutte contre les agents pathogènes ne reposant pas sur l'usage des *agents antimicrobiens* telles que les vaccins et les bonnes pratiques agricoles.

Le tableau suivant, élaboré au moyen des critères susmentionnés, fait figurer la liste des bactéries pathogènes des animaux dont l'inclusion dans un programme de surveillance ou de suivi des animaux de production est suggérée. Cette liste n'est pas exhaustive, et doit être adaptée à la situation du pays.

Tableau 2. Exemples d'espèces animales cibles et de bactéries pathogènes les infectant pouvant être incluses dans les programmes de surveillance et de suivi

Espèces animales cibles	Agents pathogènes ayant un tropisme respiratoire	Agents pathogènes ayant un tropisme entérique	Agents pathogènes ayant un tropisme mammaire	Autres agents pathogènes
Bovins	<i>Pasteurella multocida</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	
	<i>Mannheimia haemolytica</i>	<i>Salmonella</i> spp.	<i>Streptococcus</i> spp.	
Porcs	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>		<i>Streptococcus suis</i>
		<i>Salmonella</i> spp.		
Volailles		<i>Salmonella</i> spp.		<i>Escherichia coli</i>

2. Bactéries zoonotiques

a) *Salmonella*

Les salmonelles doivent être recherchées chez les animaux servant à la production de denrées alimentaires, dans les denrées alimentaires d'origine animale et, le cas échéant, dans les *aliments pour animaux*. Dans un souci de cohérence et à des fins d'harmonisation, les prélèvements sur les *animaux* doivent être réalisés de préférence sur des individus en bon état de santé à l'abattoir, et les prélèvements d'*aliments pour animaux* doivent être réalisés de préférence dans l'établissement de fabrication.

Les programmes de surveillance et de suivi pourront également inclure des prélèvements environnementaux, réalisés dans les lieux de détention et de manipulation des animaux, ou des isolats bactériens provenant d'autres sources, fournis par des *laboratoires* désignés à cet effet.

Les bactéries et les souches bactériennes doivent être isolées et identifiées conformément aux procédures normalisées au niveau national ou international.

Les sérovars ayant une importance pour la santé publique tels que *S. Typhimurium* et *S. Enteritidis* seront inclus dans des programmes de surveillance et de suivi. L'inclusion d'autres sérovars d'intérêt dépend de la situation épidémiologique de chaque pays.

Tous les isolats de *Salmonella* doivent être caractérisés par un sérotype et, s'il y a lieu, par un génotype, dans des *laboratoires* désignés.

b) *Campylobacter*

Les *Campylobacter* doivent être recherchés chez les animaux de production ou les denrées alimentaires qui en sont issues. Ces bactéries doivent être isolées et identifiées conformément aux procédures normalisées au niveau national ou international. L'identification des souches de *Campylobacter* isolées doit être effectuée au niveau de l'espèce.

c) Autres bactéries pathogènes pour l'homme

D'autres bactéries pathogènes pour l'homme, telles que *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) et *Listeria monocytogenes*, peuvent être incluses dans les programmes de surveillance et de suivi de la résistance aux *agents antimicrobiens*.

d) Bactéries commensales

E. coli et *enterococci* (*Enterococcus faecium* et *E. faecalis*) peuvent être recherchés dans les *aliments pour animaux*, chez les animaux servant à la production de denrées alimentaires, dans leur environnement et dans les produits d'origine animale destinés à la consommation humaine.

Ces bactéries sont fréquemment retenues comme indicateurs dans les programmes de surveillance et de suivi, car elles fournissent des informations sur les réservoirs potentiels de gènes de résistance aux *agents antimicrobiens* susceptibles d'être transférés à des bactéries pathogènes. Dans un souci de cohérence et à des fins d'harmonisation, il est préconisé d'isoler ces bactéries, de préférence chez des animaux sains à l'*abattoir*.

Article 6.8.6.

Conservation des souches bactériennes

Dans la mesure du possible, les souches isolées doivent être conservées au moins jusqu'à l'enregistrement de tous les résultats mais il est préférable de les conserver de façon permanente. Les collections comportant la totalité des souches bactériennes isolées au cours de certaines années permettent la réalisation d'études rétrospectives.

Article 6.8.7.

Agents antimicrobiens destinés aux tests de sensibilité

Les programmes de surveillance de la résistance aux *agents antimicrobiens* doivent inclure les agents ou classes d'*agents antimicrobiens* importants sur le plan clinique et utilisés en médecine humaine et vétérinaire. Les États membres doivent se référer à la liste des *agents antimicrobiens* importants en médecine vétérinaire tenue par l'OIE à des fins de surveillance et de suivi, sachant que le nombre d'*agents antimicrobiens* à tester peut être limité par l'insuffisance des ressources financières.

Des méthodes correctement validées de détermination de la sensibilité aux *agents antimicrobiens* doivent être utilisées conformément au chapitre 2.1.1. du *Manuel terrestre* relative aux méthodes de laboratoire applicables en la matière. Les données concernant la sensibilité aux *agents antimicrobiens* seront consignées de façon qualitative (sensibles ou résistantes) et de façon quantitative (concentrations minimales inhibitrices [CMI] ou diamètres des zones d'inhibition).

Article 6.8.8.

Enregistrement, conservation et interprétation des données

- 1) Compte tenu du volume et de la complexité des informations et de la nécessité de conserver celles-ci durant une période indéterminée, une attention particulière doit être accordée à la conception de la base de données.
- 2) La conservation des données brutes (primaires et non interprétées) est essentielle pour l'évaluation de ces données pour répondre aux questions qui se posent ou pourraient surgir ultérieurement.
- 3) Lorsqu'il est envisagé de procéder à un échange de données entre différents systèmes informatiques, il convient de tenir compte des paramètres techniques (comparabilité ou compatibilité de l'enregistrement automatique des résultats de laboratoire et transfert de ces données dans et entre les programmes de surveillance et de suivi de la résistance aux *agents antimicrobiens*). Les résultats doivent être centralisés dans une base de données nationale adaptée et être exprimés quantitativement sous forme:
 - a) de distributions des CMI en milligrammes par litre (microgrammes par millilitre) ou
 - b) de diamètres des zones d'inhibition en millimètres.
- 4) Les enregistrements doivent comporter si possible les informations suivantes:
 - a) le programme d'échantillonnage,
 - b) la date de prélèvement,
 - c) l'espèce animale ou le type de production,
 - d) le type d'échantillon,
 - e) l'objectif de l'échantillonnage,
 - f) la méthode de détermination de la sensibilité aux *agents antimicrobiens*,
 - g) l'origine géographique du *troupeau* ou du *cheptel* et de l'*animal* (données SIG [système d'information géographique] lorsque cette information est disponible),
 - h) les facteurs liés à l'*animal* tels que l'âge, l'état général, le statut sanitaire, l'identification et le sexe,
 - i) l'exposition des *animaux* aux *agents antimicrobiens*;
 - j) le taux d'isolation de bactéries.

- 5) Les données fournies par le laboratoire doivent inclure les informations suivantes:
- a) l'identification du *laboratoire*,
 - b) la date d'isolement de la souche,
 - c) la date d'enregistrement,
 - d) l'espèce bactérienne,
- et, s'il y a lieu, les autres caractéristiques de typage, par exemple:
- e) le sérotype ou le sérovar,
 - f) le lysotype,
 - g) le résultat de la sensibilité aux *agents antimicrobiens* ou au phénotype de résistance,
 - h) le génotype.
- 6) Le nombre de souches considérées comme résistantes doit être rapporté au nombre de souches testées, en précisant les critères d'interprétation retenus.
- 7) Dans le cadre clinique, des valeurs limites sont utilisées pour classer les souches bactériennes en souches sensibles, intermédiaires ou résistantes. Ces valeurs limites cliniques peuvent être déterminées sur une base nationale et peuvent varier selon les États membres.
- 8) Les méthodes d'isolement des bactéries, les méthodes de tests de sensibilité aux *agents antimicrobiens* ainsi que les normes et lignes directrices utilisées doivent être consignées par écrit.
- 9) Pour la surveillance et le suivi, il est préférable de retenir les valeurs limites microbiologiques (appelées aussi valeurs limites épidémiologiques) qui reposent sur la distribution des CMI ou des diamètres des zones d'inhibition des espèces bactériennes spécifiques testées. Avec les valeurs limites microbiologiques, seule la population bactérienne présentant une résistance acquise qui s'écarte nettement de la distribution de la population sensible normale sera qualifiée de résistante. Les valeurs limites cliniques, lorsqu'elles sont disponibles, doivent également être rapportées.
- 10) Dans les conditions idéales, les données devraient être recueillies pour chaque souche. Cela permettrait l'enregistrement des profils de résistance au cours du temps ainsi que, le cas échéant, la compilation de données pertinentes sur les pratiques d'utilisation et de gestion des *agents antimicrobiens*.

Article 6.8.9.

Laboratoires de référence et rapports annuels

- 1) Les États membres doivent désigner un centre national de référence qui aura pour responsabilité de:
 - a) coordonner les activités des programmes de surveillance et de suivi de la résistance aux *agents antimicrobiens*;
 - b) coordonner et recueillir au niveau national les informations émanant des *laboratoires* participant aux programmes;
 - c) préparer un rapport annuel sur la situation de la résistance aux *agents antimicrobiens* dans le pays.

- 2) Le centre national de référence doit avoir accès :
 - a) aux données brutes,
 - b) aux résultats complets des activités relatives à l'assurance qualité et à l'étalonnage inter-laboratoire,
 - c) aux résultats des évaluations comparatives des compétences des laboratoires,
 - d) aux informations sur la structure du système de surveillance ou de suivi,
 - e) aux informations sur les méthodes de laboratoire utilisées.

NB : PREMIÈRE ADOPTION EN 2003 ET DERNIÈRE MISE À JOUR EN 2018.

CHAPITRE 6.9.

SUIVI DES QUANTITÉS D'AGENTS ANTIMICROBIENS UTILISÉS CHEZ LES ANIMAUX SERVANT À LA PRODUCTION DE DENRÉES ALIMENTAIRES ET DÉTERMINATION DES PROFILS D'UTILISATION

Article 6.9.1.

Finalité

Les recommandations du présent chapitre ont pour objet de décrire des démarches de suivi des quantités d'*agents antimicrobiens* utilisées chez les animaux servant à la production de denrées alimentaires.

Pour évaluer l'exposition aux *agents antimicrobiens* des animaux servant à la production de denrées alimentaires, il est nécessaire de recueillir des informations quantitatives qui permettront de suivre les profils d'utilisation par espèce animale, par *agent antimicrobien* ou classe d'*agents antimicrobiens*, par voie d'administration et type d'utilisation: utilisation à des fins médico-vétérinaires (pour le traitement, la maîtrise ou la prévention des maladies infectieuses) ou non (y compris pour la stimulation de la croissance).

Article 6.9.2.

Définitions

Aux fins du présent *Code terrestre*:

Usage d'agents antimicrobiens à des fins médico-vétérinaires: désigne l'administration d'un *agent antimicrobien* à un individu ou un groupe d'*animaux* dans le but de traiter, maîtriser ou prévenir une maladie infectieuse:

- **traiter:** désigne l'administration d'un *agent antimicrobien* à un individu ou un groupe d'*animaux* présentant des signes cliniques d'une maladie infectieuse;
- **maîtriser:** désigne l'administration d'un *agent antimicrobien* à un groupe d'*animaux* comprenant des *animaux* malades et des *animaux* en bonne santé (présumés infectés), dans le but de réduire ou de faire disparaître leurs signes cliniques et de prévenir la propagation de la maladie;

- **prévenir**: désigne l'administration d'un *agent antimicrobien* à un individu ou un groupe d'*animaux* présentant un risque de contracter une *infection* spécifique ou se trouvant dans une situation propice à l'apparition de la maladie infectieuse si le traitement n'est pas administré.

Usage d'agents antimicrobiens à des fins non médico-vétérinaires: désigne l'administration d'un *agent antimicrobien* à des *animaux* dans un but autre que traiter, maîtriser ou prévenir une maladie infectieuse. Cela inclut la stimulation de croissance.

Stimulation de la croissance: désigne l'administration d'un *agent antimicrobien* à des *animaux*, dans le seul but d'accroître le taux de gain pondéral ou l'efficacité alimentaire.

Article 6.9.3.

Objectives

Les données fournies dans les présentes recommandations sont essentielles à l'*analyse des risques* liés à la résistance aux *agents antimicrobiens* et aux besoins de planification correspondants; elles doivent être considérées parallèlement aux dispositions prévues par les chapitres 6.8. et 6.11. Ces informations sont nécessaires à l'interprétation des résultats de la surveillance de la résistance aux *agents antimicrobiens*, et peuvent permettre de réagir de façon précise et ciblée aux situations créées par ladite résistance. La collecte constante de ces données élémentaires contribuera également à mettre en lumière et suivre les grandes tendances de l'utilisation des *agents antimicrobiens* chez les *animaux* au cours du temps, ainsi que l'effet de cette évolution sur l'apparition de l'antibiorésistance chez les animaux. De plus, elles pourront contribuer à la *gestion du risque* en permettant d'évaluer l'efficacité des efforts visant à assurer un usage responsable et prudent des *agents antimicrobiens* et la mise en œuvre de stratégies de réduction (en mettant en évidence, par exemple, l'évolution des habitudes de prescription vétérinaire); elles permettront également de déterminer l'intérêt d'une modification éventuelle des pratiques d'utilisation des *agents antimicrobiens* chez les *animaux*. La publication de ces données est importante pour garantir la transparence et permettre aux différentes parties intéressées d'évaluer les tendances, d'apprécier les *risques* encourus et de communiquer à propos de ces *risques*.

Article 6.9.4.

Développement et normalisation des systèmes de suivi de l'utilisation des agents antimicrobiens

Les systèmes destinés à faire le suivi de l'utilisation des *agents antimicrobiens* comprendront les éléments suivants :

1) Sources de données concernant les agents antimicrobiens

a) Sources de base

Les sources de données varient d'un pays à l'autre. Les informations pourront émaner, par exemple, des services douaniers, des statistiques d'importation et d'exportation ainsi que des chiffres de production et de vente.

b) Sources directes

Les autorités chargées de l'enregistrement des *produits médico-vétérinaires*, les grossistes, les détaillants, les pharmaciens, les *vétérinaires*, les magasins d'*aliments pour animaux*, les usines d'*aliments pour animaux* et les groupements professionnels de fabricants de produits pharmaceutiques peuvent constituer des sources d'information pratiques et efficaces. L'information peut être recueillie par exemple par un mécanisme qui contraigne les fabricants de produits pharmaceutiques à communiquer les renseignements adéquats aux autorités réglementaires, dans le cadre de l'enregistrement des *agents antimicrobiens*.

c) Sources d'utilisation finale (vétérinaires et éleveurs d'animaux servant à la production de denrées alimentaires)

Les sources d'utilisation finale pourront s'avérer utiles lorsque les sources de base ou les sources directes ne permettent pas de recueillir les informations de façon régulière ou lorsqu'il sera nécessaire d'obtenir des informations plus précises et plus spécifiques sur la situation locale (utilisation en dehors des mentions du résumé des caractéristiques du produit par exemple).

Il peut être considéré comme suffisant de ne recueillir ce type d'information que de façon périodique.

La collecte, l'entreposage et le traitement des données provenant des sources d'utilisation finale doivent être conçus avec soin, faire l'objet d'une gestion rigoureuse et être de nature à produire des informations exactes et ciblées.

d) Autres sources

Les sources d'information non conventionnelles, y compris les données relatives aux ventes d'*agents antimicrobiens* disponibles sur l'Internet, peuvent être utilisées lorsqu'elles sont disponibles.

Pour des raisons économiques et d'efficacité administrative, les États membres peuvent également considérer la mutualisation, au sein d'un seul et même programme, des données relatives à l'utilisation des *agents antimicrobiens* en médecine, chez les animaux servant à la production de denrées alimentaires, en agriculture et dans d'autres domaines. Un programme global faciliterait également les comparaisons des données sur l'utilisation des *agents antimicrobiens* collectées chez l'homme avec celles collectées chez l'*animal* dans le cadre d'une *analyse des risques* et aiderait à promouvoir leur utilisation optimale.

2) Types de données et formats des rapports sur l'utilisation des agents antimicrobiens

a) Types de données sur l'utilisation des agents antimicrobiens

Les informations minimales à recueillir concernent les quantités (en kg de principe actif) employées annuellement dans les élevages d'animaux servant à la production de denrées alimentaires. Il est possible d'estimer la consommation totale d'*agents antimicrobiens* en recueillant l'ensemble ou certaines des données suivantes: les chiffres de vente, les données de prescription, les chiffres de production et/ou les statistiques d'importation et d'exportation ou bien toute combinaison de ces données chiffrées.

Le nombre total d'animaux servant à la production de denrées alimentaires, ventilé par espèce et par type de production, ainsi que leur poids rapporté au kg pour la production alimentaire par an (selon le pays producteur), sont des informations de base essentielles.

La posologie (dose, intervalle entre chaque administration et durée du traitement) et la voie d'administration sont des éléments à prendre en compte pour estimer l'utilisation des *agents antimicrobiens* chez les animaux servant à la production alimentaire.

b) Formats des rapports sur l'utilisation des agents antimicrobiens

Le choix des *agents antimicrobiens* (substances, classes ou sous-classes) faisant l'objet de rapports doit reposer sur la connaissance de leurs mécanismes d'action et des données sur la résistance aux *agents antimicrobiens*.

La nomenclature des *agents antimicrobiens* doit se conformer aux normes internationales lorsqu'elles existent.

Pour les substances actives présentes sous la forme de composés ou de dérivés, on enregistrera la masse de la molécule active. Pour les *agents antimicrobiens* dont la quantité est exprimée en unités internationales, on indiquera les facteurs utilisés pour convertir ces unités en masse de molécule active.

La consignation des données relatives à l'utilisation des *agents antimicrobiens* dans les rapports peut être organisée par espèce, par voie d'administration (aliment médicamenteux, bains, injection ou par voie orale, intra-mammaire, intra-utérine ou locale) et par type d'utilisation (à des fins médico-vétérinaires ou non).

Concernant les données provenant des sources d'utilisation finale, il est possible d'analyser l'utilisation faite des *agents antimicrobiens* à l'échelle des régions, des différents secteurs géographiques, des *troupeaux* ou des *vétérinaires* (relevés individuels ou sur l'ensemble de la profession).

Article 6.9.5.

Interprétation

Conformément aux lignes directrices de l'OIE sur l'*appréciation des risques* (voir chapitre 6.11.), les facteurs tels que le nombre ou le pourcentage d'*animaux* traités, le type de traitement, le type d'utilisation et la voie d'administration sont des éléments essentiels à prendre en compte dans l'*appréciation des risques* encourus.

Lorsqu'on compare les usages qui sont faits des *agents antimicrobiens* au cours du temps, les modifications affectant la taille et la composition des populations animales doivent être également prises en compte.

L'interprétation et la communication des résultats doivent inclure des facteurs tels que la saisonnalité et les conditions pathologiques, les espèces animales et la classe d'âge touchée, les systèmes de production agricole (par exemple, élevage extensif ou élevage en parcs d'engraissement), les déplacements d'*animaux* et la posologie.

NB : PREMIÈRE ADOPTION EN 2003 ET DERNIÈRE MISE À JOUR EN 2018.

CHAPITRE 6.10.

USAGE RESPONSABLE ET PRUDENT DES AGENTS ANTIMICROBIENS EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

Article 6.10.1.

Object

Le présent document contient des éléments d'orientation sur l'usage responsable et prudent des *agents antimicrobiens* en médecine vétérinaire, dans le but de protéger tant la santé publique que la santé animale et de préserver l'environnement. Il définit les responsabilités respectives de l'*Autorité compétente* et des acteurs impliqués dans l'autorisation de mise sur le marché, la production, le contrôle, l'importation, l'exportation, la distribution et l'utilisation des *produits médico-vétérinaires* contenant des *agents antimicrobiens*, notamment l'industrie pharmaceutique vétérinaire, les *vétérinaires*, les fabricants d'aliments pour animaux, les distributeurs et les éleveurs d'animaux servant à la production de denrées alimentaires.

L'usage responsable et prudent des *agents antimicrobiens* est déterminé en tenant compte des spécifications décrites dans l'autorisation de mise sur le marché et leur mise en œuvre lors de l'administration des *agents antimicrobiens* aux *animaux*; il s'agit d'un volet des bonnes pratiques vétérinaires et des bonnes pratiques agricoles.

Les activités associées à l'usage responsable et prudent des *agents antimicrobiens* doivent inclure tous les acteurs concernés.

La coordination de ces activités est recommandée à l'échelle nationale ou régionale, et peut étayer la mise en œuvre des actions ciblées par les différents acteurs et permettre une communication claire et transparente.

Article 6.10.2.

Objectifs de l'usage responsable et prudent

L'usage responsable et prudent repose, entre autres, sur l'application de recommandations et de mesures pratiques destinées à améliorer la santé et le *bien-être* des *animaux*, tout en évitant ou réduisant la sélection, l'émergence et

la propagation de bactéries résistantes aux *agents antimicrobiens* chez l'*animal* et chez l'homme. Ces mesures peuvent se décliner comme suit:

- 1) garantir l'utilisation rationnelle des *agents antimicrobiens* chez les *animaux* afin d'en optimiser tant l'efficacité que l'innocuité;
- 2) respecter l'obligation éthique et la nécessité économique de maintenir les *animaux* en bonne santé;
- 3) prévenir ou limiter le transfert des micro-organismes résistants ou des déterminants de résistance au sein des populations animales, dans leur environnement et entre les *animaux* et l'homme;
- 4) contribuer au maintien de l'efficacité et de l'utilité des *agents antimicrobiens* employés en médecine humaine et en médecine vétérinaire;
- 5) préserver la santé du consommateur en garantissant la sécurité sanitaire des denrées alimentaires d'origine animale au regard des résidus d'*agents antimicrobiens*.

Article 6.10.3.

Responsabilités de l'Autorité compétente

1. Autorisation de mise sur le marché

Tous les États membres doivent combattre la fabrication, la formulation, l'importation, la promotion publicitaire, la vente, la distribution, le stockage et l'utilisation de produits non autorisés, altérés ou contrefaits, y compris les matières actives en vrac, en appliquant des contrôles réglementaires adaptés et d'autres types de mesures.

L'*Autorité compétente* est responsable de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché. Cette opération doit être réalisée conformément aux dispositions prévues dans le *Code terrestre*. Elle joue un rôle prépondérant dans la définition des conditions liées à cette autorisation et dans la communication des informations voulues aux *vétérinaires* et à tous les autres acteurs concernés.

L'*Autorité compétente* doit instaurer et mettre en place les procédures efficaces d'enregistrement prévues par la loi imposant l'évaluation de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité des *produits médico-vétérinaires* contenant des *agents antimicrobiens*. Conformément à l'article 3.1.2., l'*Autorité compétente* ne doit être soumise à aucune pression commerciale, financière, hiérarchique, politique ou autre qui pourrait influencer son jugement ou ses décisions.

Les États membres qui ne disposent pas des ressources nécessaires pour établir une procédure efficace d'enregistrement des *produits médico-vétérinaires* contenant des *agents antimicrobiens* et qui importent ces produits, doivent prendre les mesures suivantes :

- a) vérifier l'efficacité des contrôles administratifs portant sur les importations de ces *produits médico-vétérinaires* ;
- b) s'assurer de la validité des procédures d'enregistrement du *pays exportateur* et du *pays producteur* s'il y a lieu ;
- c) mettre en place la coopération technique nécessaire avec les autorités expérimentées concernées pour contrôler la qualité des *produits médico-vétérinaires* importés, ainsi que la validité des conditions d'utilisation préconisées.

Les *Autorités compétentes des pays importateurs* doivent exiger de l'industrie pharmaceutique qu'elle leur procure les certificats de qualité délivrés par l'*Autorité compétente du pays exportateur* et du *pays producteur* s'il y a lieu.

L'autorisation de mise sur le marché est délivrée sur la base des données soumises par l'industrie pharmaceutique ou le demandeur, et cela seulement si les critères de sécurité, de qualité et d'efficacité sont remplis.

Les États membres sont encouragés à suivre les lignes directrices préparées par la Coopération internationale sur l'harmonisation des exigences techniques applicables à l'homologation des médicaments vétérinaires (VICH).

Les risques et bénéfices potentiels, pour les *animaux* comme pour l'homme, résultant de l'utilisation des *agents antimicrobiens*, doivent être évalués en accordant une attention toute particulière aux animaux servant à la production de denrées alimentaires. Cette évaluation doit être réalisée individuellement pour chaque *agent antimicrobien* et les constatations ne doivent pas être généralisées à l'ensemble de la classe d'antimicrobiens à laquelle appartient le principe actif. Des conseils d'utilisation doivent être fournis pour toutes les espèces cibles, voies d'administration, posologies et durées de traitement proposées, sans omettre les temps d'attente.

L'*Autorité compétente* doit traiter dans les meilleurs délais les procédures d'autorisation de mise sur le marché relatives aux nouveaux *agents antimicrobiens* afin de répondre aux besoins thérapeutiques spécifiques.

2. Contrôle de la qualité des agents antimicrobiens et des produits médico-vétérinaires en contenant

Les contrôles qualité doivent être réalisés :

- a) conformément aux règles de *bonnes pratiques de fabrication* ;
- b) de manière à garantir que les spécifications d'analyse des *agents antimicrobiens* employés comme substance active soient conformes aux documents d'enregistrement approuvés par l'*Autorité compétente*, comme les monographies ;
- c) pour garantir, jusqu'à la date de péremption établie dans les conditions de conservation préconisées, la qualité des *agents antimicrobiens* dans toutes les présentations commercialisées ;
- d) pour préserver la stabilité des *agents antimicrobiens* mélangés aux aliments ou à l'eau de boisson des *animaux* ;
- e) pour s'assurer que les *agents antimicrobiens* et tous les *produits médico-vétérinaires* qui en contiennent possèdent la qualité et la pureté appropriées afin de garantir leur innocuité et leur efficacité.

3. Évaluation de l'efficacité thérapeutique

a) Essais précliniques

i) Les essais précliniques doivent :

- déterminer le spectre d'activité des *agents antimicrobiens* sur les agents pathogènes ciblés et les micro-organismes non pathogènes (flore commensale) ;
- évaluer la capacité des *agents antimicrobiens* à induire des résistances *in vitro* et *in vivo*, en tenant compte des souches naturellement résistantes et des souches résistantes préexistantes ;
- de déterminer une posologie (dose, fréquence d'administration et durée du traitement) et une voie d'administration adaptées permettant de garantir l'efficacité thérapeutique des *agents antimicrobiens* et de limiter les résistances ; les données et les modèles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques peuvent s'avérer utiles lors de cette appréciation.

- ii) Le spectre d'activité des *agents antimicrobiens* sur les micro-organismes ciblés doit être déterminé par des études pharmacodynamiques. Les critères suivants doivent être pris en considération :
- le spectre d'activité et le mode d'action ;
 - les concentrations minimales inhibitrices et bactéricides sur les souches récemment isolées ;
 - l'activité en fonction du temps et de la concentration (codépendance) ;
 - l'activité au site d'*infection*.
- iii) Les posologies permettant de préserver les niveaux d'efficacité antimicrobienne doivent être établies par des études pharmacocinétiques. Les critères suivants doivent être pris en considération :
- la biodisponibilité selon la voie d'administration ;
 - la distribution des *agents antimicrobiens* chez l'*animal* traité et la concentration au site d'*infection* ;
 - le métabolisme ;
 - les voies d'excrétion.

L'utilisation d'associations d'*agents antimicrobiens* doit être scientifiquement étayée.

b) Essais cliniques

Des essais cliniques doivent être réalisés chez les espèces animales cibles pour confirmer la validité des indications thérapeutiques proposées ainsi que les posologies déterminées durant la phase préclinique. Les critères suivants doivent être pris en considération :

- i) la diversité des cas cliniques observés lors des essais multicentriques ;
- ii) la conformité du protocole aux bonnes pratiques cliniques ;
- iii) l'éligibilité des cas cliniques étudiés en fonction de critères diagnostiques cliniques et bactériologiques appropriés ;
- iv) les paramètres d'évaluation qualitative et quantitative de l'efficacité du traitement.

4. Évaluation de la capacité des agents antimicrobiens à induire des résistances

Des études complémentaires peuvent être exigées sur le potentiel des *agents antimicrobiens* à sélectionner des souches résistantes. Le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché doit, dans la mesure du possible, fournir

des données recueillies chez les espèces animales cibles et dans les conditions d'utilisation envisagées.

À cette fin, les aspects suivants peuvent être pris en compte :

- a) la concentration, à la posologie définie, des principes actifs ou des métabolites dans l'intestin (où se trouvent la plupart des potentiels agents pathogènes d'origine alimentaire);
- b) la voie d'exposition de l'homme aux micro-organismes résistants;
- c) le degré de résistance croisée;
- d) le niveau naturel et préexistant de résistance basale, à la fois chez l'*animal* et chez l'homme, des agents pathogènes constituant un risque pour la santé publique.

5. Détermination de la dose journalière admissible, de la limite maximale de résidus et des temps d'attente chez les animaux servant à la production de denrées alimentaires

- a) Lors de la détermination de la dose journalière admissible (DJA) et de la limite maximale de résidus (LMR) d'un *agent antimicrobien*, l'évaluation de la sécurité d'emploi doit également inclure les effets biologiques potentiels sur la flore intestinale humaine.
- b) La délivrance de l'autorisation de mise sur le marché d'un *produit médico-vétérinaire* contenant un *agent antimicrobien* doit être précédée de la détermination de la DJA pour cet *agent antimicrobien* et de la LMR pour chaque denrée alimentaire d'origine animale.
- c) Pour tous les *produit médico-vétérinaires* contenant des *agents antimicrobiens*, les temps d'attente doivent être déterminés pour chaque espèce animale de façon à garantir le respect des LMR, en prenant en considération :
 - i) les LMR fixées pour l'*agent antimicrobien* dans les tissus comestibles de l'espèce cible;
 - ii) la composition du produit et la forme pharmaceutique;
 - iii) la posologie;
 - iv) la voie d'administration.
- d) Le demandeur doit décrire les méthodes utilisées pour la détermination réglementaire des résidus dans les denrées alimentaires en utilisant les résidus marqueurs acceptés pour ces analyses.

6. Protection de l'environnement

Une étude d'impact de l'usage proposé de l'*agent antimicrobien* sur l'environnement doit être réalisée.

7. Préparation d'un résumé des caractéristiques du produit pour chaque produit médico-vétérinaire contenant des agents antimicrobiens

Le résumé des caractéristiques du produit contient toutes les informations nécessaires à un usage approprié des *produit médico-vétérinaires* contenant des *agents antimicrobiens* et constitue la référence officielle pour l'étiquetage et la rédaction de la notice. Ce résumé doit inclure les informations suivantes:

- a) la substance active et la classe thérapeutique;
- b) les propriétés pharmacologiques;
- c) les effets indésirables potentiels ;
- d) l'espèce animale cible et, le cas échéant, la classe d'âge ou le type de production ;
- e) les indications thérapeutiques;
- f) les micro-organismes cibles;
- g) la posologie et la voie d'administration ;
- h) les temps d'attente;
- i) les incompatibilités et les interactions;
- j) les conditions et la durée de conservation;
- k) les instructions pour assurer la sécurité de l'opérateur;
- l) les précautions particulières avant utilisation;
- m) les précautions particulières d'élimination des produits non utilisés ou périmés;
- n) les conditions d'utilisation liées au potentiel de sélection de souches résistantes;
- o) les contre-indications.

8. Surveillance des agents antimicrobiens après leur mise sur le marché

Les informations obtenues grâce aux programmes de pharmacovigilance, concernant notamment le manque d'efficacité, ainsi que toutes les autres données scientifiques importantes doivent être intégrées à la stratégie globale de réduction de l'antibiorésistance. Les aspects suivants doivent également être pris en considération :

a) Épidémiosurveillance globale

Il est essentiel d'assurer la surveillance des micro-organismes résistants aux *agents antimicrobiens* chez les *animaux*. Les autorités concernées doivent mettre en œuvre un programme conforme au chapitre 1.4.

b) Surveillance spécifique

Une surveillance spécifique peut être envisagée après l'autorisation de mise sur le marché en vue d'évaluer l'impact de l'utilisation d'un *agent antimicrobien* spécifique. Ce programme de surveillance doit non seulement apprécier le niveau de résistance des agents pathogènes touchant les *animaux* cibles mais également des agents pathogènes d'origine alimentaire et de la flore commensale si cela est possible et approprié. Cette surveillance contribuera à l'épidémiosurveillance globale de l'antibiorésistance.

9. Délivrance et gestion des produits médico-vétérinaires contenant des agents antimicrobiens

Les autorités concernées doivent s'assurer que tous les *produits médico-vétérinaires* contenant des *agents antimicrobiens* utilisés chez les *animaux* sont :

- a) prescrits ou délivrés par un *vétérinaire* ou une autre personne correctement formée et autorisée à prescrire des *produits médico-vétérinaires* contenant des *agents antimicrobiens*, conformément à la législation nationale existante et sous la supervision d'un *vétérinaire*;
- b) distribués exclusivement par les circuits de distribution agréés ou autorisés;
- c) administrés aux *animaux* par un *vétérinaire*, sous la supervision d'un *vétérinaire* ou par une autre personne autorisée.

Les autorités concernées doivent mettre en place des procédures efficaces pour assurer la sécurité de la collecte et de l'élimination ou de la destruction des *produits médico-vétérinaires* inutilisés ou périmés contenant des *agents antimicrobiens*. L'étiquetage ou la notice des *produits médico-vétérinaires* doit contenir des instructions appropriées pour l'élimination ou la destruction des produits.

10. Contrôle de la publicité

La publicité relative aux *agents antimicrobiens* doit être en adéquation avec les principes d'usage responsable et prudent et régie par les codes établis en matière de publicité. En outre, les autorités concernées doivent veiller à ce que la publicité pour ces produits :

- a) respecte les éléments de l'autorisation de mise sur le marché, en particulier le résumé des caractéristiques du produit ;
- b) s'adresse exclusivement aux *vétérinaires* ou aux personnes correctement formées et autorisées à prescrire des *produits médico-vétérinaires* contenant des *agents antimicrobiens*, conformément à la législation nationale existante et sous la supervision d'un *vétérinaire*.

11. Formation à l'utilisation des agents antimicrobiens

La formation à l'utilisation des *agents antimicrobiens* doit impliquer toutes les structures concernées telles que l'*Autorité compétente*, l'industrie pharmaceutique, les écoles vétérinaires, les centres de recherche, les associations professionnelles vétérinaires, ainsi que les autres utilisateurs autorisés comme les propriétaires d'animaux servant à la production de denrées alimentaires et les fabricants d'*aliments pour animaux* médicamenteux. Cette formation doit se concentrer sur la préservation de l'efficacité des *agents antimicrobiens* et aborder :

- a) la fourniture d'informations relatives aux stratégies de prévention, de gestion et d'atténuation des *maladies* ;
- b) la capacité des *agents antimicrobiens* à sélectionner des micro-organismes résistants chez les animaux et l'importance relative de ces résistances pour la santé publique et pour la santé animale ;
- c) la nécessité de respecter les recommandations relatives à l'usage responsable des *agents antimicrobiens* dans les élevages, conformément aux conditions d'autorisation de mise sur le marché ;
- d) les conditions appropriées de conservation des *produits médico-vétérinaires* et les méthodes d'élimination adéquate des produits inutilisés ou périmés ;
- e) la tenue des dossiers de suivi.

12. Recherche

Les autorités concernées doivent encourager les recherches financées par des fonds publics et par l'industrie, notamment les études portant sur les méthodes d'identification et d'atténuation des risques pour la santé publique associés à des utilisations spécifiques d'*agents antimicrobiens* ou encore les travaux sur l'écologie de l'antibiorésistance.

Article 6.10.4.

Responsabilités de l'industrie pharmaceutique vétérinaire au regard des produits médico-vétérinaires contenant des agents antimicrobiens

1. Autorisation de mise sur le marché

L'industrie pharmaceutique vétérinaire a pour responsabilités de :

- a) fournir toutes les informations sollicitées par l'*Autorité compétente nationale* ;
- b) garantir la qualité de ces informations conformément aux bonnes pratiques de fabrication, aux bonnes pratiques de laboratoire et aux bonnes pratiques cliniques ;
- c) mettre en place un programme de pharmacovigilance et, sur demande, une surveillance spécifique afin d'obtenir des données sur la sensibilité et les résistances bactériennes.

2. Commercialisation et exportation

S'agissant de la commercialisation et de l'exportation des *produits médico-vétérinaires* contenant des *agents antimicrobiens* :

- a) seuls les *produits médico-vétérinaires* contenant des *agents antimicrobiens* enregistrés et officiellement approuvés doivent être commercialisés et ce, exclusivement par les circuits de distribution agréés ou autorisés ;
- b) l'industrie pharmaceutique doit fournir au *pays importateur* les certificats de qualité délivrés par l'*Autorité compétente* du *pays exportateur* et du *pays producteur* ;
- c) l'autorité réglementaire nationale doit disposer des informations nécessaires pour évaluer les quantités d'*agents antimicrobiens* commercialisés.

3. Publicité

L'industrie pharmaceutique vétérinaire doit se conformer aux principes de l'usage responsable et prudent ainsi qu'aux codes établis en matière de publicité, y compris :

- a) communiquer l'information dans le respect des conditions d'autorisation de mise sur le marché ;
- b) ne pas faire de la publicité pour les *produits médico-vétérinaires* contenant des *agents antimicrobiens* auprès des éleveurs d'animaux servant à la production de denrées alimentaires.

4. Formation

L'industrie pharmaceutique vétérinaire doit participer aux programmes de formation prévus au point 11 de l'article 6.10.3.

5. Recherche

L'industrie pharmaceutique vétérinaire doit contribuer à la recherche comme indiqué au point 12 de l'article 6.10.3.

Article 6.10.5.

Responsabilités des grossistes et des détaillants

- 1) Les distributeurs de *produits médico-vétérinaires* contenant des *agents antimicrobiens* ne doivent délivrer ces produits que sur présentation d'une prescription établie par un *vétérinaire* ou par une autre personne correctement formée et autorisée à prescrire des *produits médico-vétérinaires* contenant des *agents antimicrobiens*, conformément à la législation nationale existante et sous la supervision d'un *vétérinaire* ; tous les produits doivent être étiquetés de manière appropriée.
- 2) Les détaillants doivent apporter leur appui aux recommandations relatives à l'usage responsable et prudent des *produits médico-vétérinaires* contenant des *agents antimicrobiens* et conserver un enregistrement détaillé des éléments suivants :
 - a) la date de délivrance ;
 - b) le nom du prescripteur ;
 - c) le nom de l'utilisateur ;

- d) le nom du produit;
 - e) le numéro de lot;
 - f) la date de péremption;
 - g) la quantité fournie;
 - h) copie de la prescription.
- 3) Les distributeurs doivent aussi être impliqués dans les programmes de formation à l'usage responsable et prudent des *produits médico-vétérinaires* contenant des *agents antimicrobiens* comme indiqué au point 11 de l'article 6.10.3.

Article 6.10.6.

Responsabilités des vétérinaires

La promotion de la santé publique ainsi que de la santé et du *bien-être* des *animaux* relève de la responsabilité du *vétérinaire*. Il en est de même pour la prévention, l'identification et le traitement des *maladies* animales. La promotion de méthodes d'élevage et de procédures d'hygiène correctes, de mesures de *sécurité biologique* et de stratégies de *vaccination* rationnelles peut contribuer à limiter le recours aux *agents antimicrobiens* chez les animaux servant à la production de denrées alimentaires.

Les *vétérinaires* ne doivent prescrire des *agents antimicrobiens* que pour les *animaux* dont ils ont la charge des soins.

1. Utilisation des agents antimicrobiens

Les responsabilités des *vétérinaires* consistent à procéder à un examen clinique adéquat de l'*animal* ou des *animaux* et, à l'issue de ce dernier, à :

- a) administrer ou à prescrire des *agents antimicrobiens*, uniquement si nécessaire, en se référant à la *Liste OIE des agents antimicrobiens importants dans la pratique vétérinaire*;
- b) choisir judicieusement les *agents antimicrobiens* en fonction de l'expérience clinique et des informations émanant des laboratoires de diagnostic si possible (isolation, identification et antibiogramme);
- c) fournir un protocole de traitement détaillé, en précisant les précautions d'emploi et les temps d'attente, tout particulièrement en cas de prescription hors indications ou hors autorisation.

2. Critères de choix des agents antimicrobiens

a) L'efficacité attendue du traitement se fonde sur :

- i) l'expérience clinique des *vétérinaires*, leur perspicacité diagnostique et leur décision thérapeutique ;
- ii) les informations émanant des laboratoires de diagnostic (isolement et identification de l'agent pathogène, et antibiogramme) ;
- iii) les propriétés pharmacodynamiques du produit, incluant son activité sur les agents pathogènes impliqués ;
- iv) la posologie et la voie d'administration ;
- v) les propriétés pharmacocinétiques et la distribution tissulaire afin de garantir l'efficacité de l'agent thérapeutique au site d'infection ;
- vi) les antécédents épidémiologiques de l'unité d'élevage, en particulier les profils d'antibiorésistance des agents pathogènes concernés.

En cas d'échec du traitement antimicrobien de première intention ou de récurrence de la *maladie*, le traitement de remplacement se basera sur les résultats des épreuves diagnostiques. À défaut, il conviendra d'utiliser un *agent antimicrobien* approprié appartenant à une classe ou sous-classe différente.

En situation d'urgence, un *vétérinaire* peut traiter des *animaux* sans effectuer de diagnostic précis ni d'antibiogramme afin de prévenir le développement de formes cliniques ou pour des raisons de *bien-être animal*.

b) L'utilisation d'associations d'*agents antimicrobiens* doit être scientifiquement étayée. Des associations d'*agents antimicrobiens* peuvent être employées pour renforcer l'efficacité thérapeutique ou élargir le spectre d'activité grâce à l'effet synergique des produits.

3. Bonnes pratiques d'utilisation des produits médico-vétérinaires contenant les agents antimicrobiens sélectionnés

Une prescription de *produits médico-vétérinaires* contenant des *agents antimicrobiens* doit indiquer de manière précise la posologie, le temps d'attente le cas échéant et la quantité de médicament à délivrer en fonction de la posologie et du nombre d'*animaux* à traiter.

L'utilisation hors indications ou hors autorisation d'un *produit médico-vétérinaire* contenant des *agents antimicrobiens* peut être autorisée dans certaines circonstances pour autant qu'elle respecte la législation nationale en vigueur, et notamment les temps d'attente éventuellement prescrits. Dans

ce cas particulier, il appartient au *vétérinaire* de déterminer les conditions d'une utilisation responsable du médicament en précisant la posologie, la voie d'administration et le temps d'attente.

L'utilisation d'une préparation associant plusieurs *agents antimicrobiens* et l'utilisation hors indications ou hors autorisation de *produits médico-vétérinaires* enregistrés contenant des *agents antimicrobiens* doivent être limitées aux cas où il n'existe pas de produit autorisé adapté.

4. Enregistrement des données

Tous les dossiers relatifs aux *produits médico-vétérinaires* contenant des *agents antimicrobiens* doivent être conservés conformément à la législation nationale existante. Ces dossiers doivent contenir les informations suivantes :

- a) les quantités de *produits médico-vétérinaires* employées par espèce animale ;
- b) la liste de tous les *produits médico-vétérinaires* délivrés à chaque exploitation d'animaux servant à la production de denrées alimentaires ;
- c) les protocoles thérapeutiques, incluant l'identification des animaux et le temps d'attente ;
- d) des données sur la sensibilité aux *agents antimicrobiens* ;
- e) des observations sur la réponse thérapeutique ;
- f) l'étude des effets indésirables des traitements antimicrobiens et l'absence de réponse thérapeutique imputable à une possible antibiorésistance ; toute suspicion d'effet indésirable doit être signalée aux autorités réglementaires concernées.

Les *vétérinaires* doivent consulter régulièrement les dossiers des élevages pour s'assurer de l'usage conforme à leurs instructions ou prescriptions des *produits médico-vétérinaires* contenant des *agents antimicrobiens* et doivent se servir de ces dossiers pour évaluer l'efficacité des traitements.

5. Étiquetage

Les *produits médico-vétérinaires* contenant des *agents antimicrobiens* fournis par un *vétérinaire* doivent être correctement étiquetés conformément à la législation nationale existante.

6. Formation initiale et formation professionnelle continue

Les organisations professionnelles vétérinaires doivent participer aux programmes de formation mentionnés au point 11 de l'article 6.10.3. Il leur est recommandé de fournir des éléments d'orientation à leurs membres sur les bonnes pratiques cliniques, adaptées à chaque espèce, en matière d'usage responsable et prudent des *produits médico-vétérinaires* contenant des *agents antimicrobiens*.

Article 6.10.7.

Responsabilités des éleveurs d'animaux servant à la production de denrées alimentaires

1. Les éleveurs d'animaux servant à la production de denrées alimentaires sont chargés, avec les conseils et l'assistance d'un *vétérinaire*, de mettre en œuvre les programmes de santé et de *bien-être* destinés aux *animaux* dans leurs exploitations en vue d'améliorer la santé animale et la sécurité sanitaire des denrées alimentaires.
2. Ces éleveurs doivent:
 - a) élaborer avec le *vétérinaire* en charge de l'élevage un plan sanitaire décrivant les principales mesures préventives (par exemple, plan sanitaire dans les unités d'engraissement, programme de prévention des mammites, lutte contre les endoparasites et les ectoparasites, programmes de *vaccination* et mesures de *sécurité biologique*);
 - b) ne recourir à des *produits médico-vétérinaires* contenant des *agents antimicrobiens* que sur prescription d'un *vétérinaire* ou d'une autre personne correctement formée et autorisée à prescrire des *produits médico-vétérinaires* de ce type, conformément à la législation nationale existante et sous la supervision d'un *vétérinaire*;
 - c) utiliser les *produits médico-vétérinaires* contenant des *agents antimicrobiens* en respectant les instructions figurant sur l'étiquetage, et notamment les conditions de conservation, ou encore les instructions du vétérinaire en charge de l'élevage;
 - d) isoler s'il y a lieu les *animaux* malades pour éviter le transfert d'agents pathogènes et éliminer rapidement les *animaux* morts ou moribonds, conformément aux conditions approuvées par les autorités concernées;
 - e) respecter les mesures de *sécurité biologique* dans les élevages et prendre toutes les précautions élémentaires en matière d'hygiène vétérinaire;

- f) respecter et consigner par écrit les temps d'attente préconisés pour assurer que les taux de résidus dans les denrées alimentaires d'origine animale ne présentent aucun risque pour le consommateur ;
- g) utiliser les *produits médico-vétérinaires* contenant des *agents antimicrobiens* avant la date de péremption et éliminer les produits non utilisés ou périmés en respectant l'environnement ;
- h) conserver tous les rapports de laboratoire comprenant les analyses bactériologiques et les tests de sensibilité ; ces données doivent être mises à la disposition du *vétérinaire* chargé du traitement des *animaux* ;
- i) conserver un relevé correct des *produits médico-vétérinaires* utilisés contenant des *agents antimicrobiens*, avec les informations suivantes :
 - i) le nom du produit et du principe actif, le numéro de lot et la date de péremption ;
 - ii) le nom du prescripteur et du fournisseur ;
 - iii) la date d'administration ;
 - iv) l'identification de l'*animal* (ou du groupe d'*animaux*) auquel l'*agent antimicrobien* a été administré ;
 - v) les maladies traitées ;
 - vi) les doses administrées ;
 - vii) les temps d'attente (y compris les dates de fin de ces périodes) ;
 - viii) les résultats des analyses de laboratoire ;
 - ix) l'efficacité du traitement ;
- j) informer le *vétérinaire* responsable des cas de récurrence.

3. Formation

Les éleveurs d'animaux servant à la production de denrées alimentaires doivent participer aux programmes de formation mentionnés au point 11 de l'article 6.10.3. Il est recommandé aux organisations d'éleveurs de travailler en collaboration avec les organisations professionnelles vétérinaires afin de mettre en œuvre les lignes directrices existantes sur l'usage responsable et prudent des *produits médico-vétérinaires* contenant des *agents antimicrobiens*.

Article 6.10.8.

Responsabilités des fabricants d'aliments pour animaux

- 1) Les fabricants d'aliments pour animaux ne doivent être autorisés à fournir aux éleveurs d'animaux servant à la production de denrées alimentaires des aliments médicamenteux contenant des *agents antimicrobiens* que sur prescription d'un *vétérinaire* ou d'une autre personne correctement formée et autorisée à prescrire des *produits médico-vétérinaires* de ce type, conformément à la législation nationale en vigueur et sous la supervision d'un *vétérinaire*. Les fabricants d'aliments pour animaux qui préparent des aliments médicamenteux doivent respecter les règles mises en place par l'*Autorité compétente*, conformément à la législation nationale en vigueur. Tous les *aliments pour animaux* et prémix médicamenteux doivent être correctement étiquetés.
- 2) Les fabricants d'aliments pour animaux doivent renforcer les réglementations et les recommandations relatives à l'usage responsable et prudent des *produits médico-vétérinaires* contenant des *agents antimicrobiens* et tenir des dossiers détaillés.
- 3) Utilisation exclusive de médicaments provenant de sources agréées: les fabricants d'aliments pour animaux qui préparent des *aliments pour animaux* médicamenteux doivent mélanger aux *aliments pour animaux* des médicaments provenant exclusivement de sources agréées et veiller à ce que la concentration, les indications et les espèces cibles soient conformes à l'étiquetage du prémix ou à la prescription d'un *vétérinaire*.
- 4) Étiquetage correct comprenant l'identification du produit, le mode d'emploi et le temps d'attente: les fabricants d'aliments pour animaux qui préparent des aliments médicamenteux doivent assurer l'étiquetage correct de ces préparations afin d'assurer une utilisation efficace et sans risque (par exemple, concentration du médicament, indications autorisées, espèces cibles, mode d'emploi, mises en garde et précautions d'emploi).
- 5) Mise en œuvre de pratiques de fabrication adaptées pour prévenir la contamination des autres *aliments pour animaux*: les fabricants d'*aliments pour animaux* qui préparent des *aliments pour animaux* médicamenteux doivent suivre des pratiques de fabrication adaptées pour éviter les transferts inutiles de produits et la contamination croisée des *aliments pour animaux* non médicamenteux.

NB: PREMIÈRE ADOPTION EN 2003 ET DERNIÈRE MISE À JOUR EN 2014.

CHAPITRE 6.11.

ANALYSE DES RISQUES DE RÉSISTANCE AUX AGENTS ANTIMICROBIENS RÉSULTANT DE LEUR UTILISATION CHEZ LES ANIMAUX

Article 6.11.1.

Recommandations sur les analyses des risques pour la santé publique et animale résultant des micro-organismes antibiorésistants d'origine animale

1. Introduction

Les résistances aux *agents antimicrobiens* relèvent d'un phénomène naturel qui est influencé par de nombreux facteurs. Cependant, les problèmes en rapport avec l'antibiorésistance sont liés de façon inhérente à l'usage des *agents antimicrobiens* dans tous les types d'environnement, y compris les utilisations chez l'homme, l'*animal* ou à d'autres fins.

L'antibiorésistance liée à l'utilisation des *agents antimicrobiens* à des fins thérapeutiques ou non thérapeutiques a conduit à la sélection et à la dissémination de micro-organismes résistants aux *agents antimicrobiens*, s'accompagnant d'une perte de l'efficacité thérapeutique d'un ou plusieurs de ces *agents* en médecine vétérinaire et humaine.

2. Objectif

Aux fins du présent chapitre, l'objectif principal de l'*analyse des risques* est de fournir aux États membres une méthode transparente, objective et scientifiquement défendable pour apprécier et gérer les *risques* sanitaires que constitue pour l'homme et les *animaux* la sélection et la dissémination de résistances à la suite de l'utilisation des *agents antimicrobiens* chez les *animaux*.

La question de l'antibiorésistance d'origine alimentaire liée à l'utilisation des *agents antimicrobiens* chez les *animaux* est abordée dans les directives du Codex relatives à l'analyse des risques d'antibiorésistance associés aux aliments (CAC/GL77-2011).

3. Processus d'analyse des risques

Les différents volets de l'*analyse des risques* décrits dans le présent chapitre sont l'identification du *danger*, l'*appréciation du risque*, la *gestion du risque* et la *communication relative au risque*.

Le présent chapitre aborde les facteurs à prendre en compte aux différentes étapes du processus d'*analyse des risques*. Cette énumération ne prétend pas être exhaustive et tous les éléments ne sont pas nécessairement applicables à toutes les situations.

4. Identification du danger

Aux fins de l'application du présent chapitre, le *danger* est le micro-organisme résistant ou le déterminant de résistance qui émerge à la suite de l'emploi d'un *agent antimicrobien* donné chez des *animaux*. Cette définition traduit le potentiel des micro-organismes résistants à provoquer des effets dommageables sur la santé et le potentiel de transfert horizontal des déterminants génétiques d'un micro-organisme à l'autre. Le *danger* peut donner lieu à des conséquences dommageables à l'occasion de tout scénario dans lequel des hommes ou des *animaux* peuvent être exposés à un agent pathogène antibiorésistant, avant de tomber malades et d'être traités par un *agent antimicrobien* devenu inefficace.

5. Appréciation du risque

L'*appréciation du risque* que constituent pour la santé humaine et animale les micro-organismes antibiorésistants résultant de l'administration d'*agents antimicrobiens* chez les *animaux* doit prendre en compte les éléments suivants :

- a) la probabilité d'émergence de micro-organismes résistants par suite de l'utilisation d'un *agent antimicrobien* ou, plus particulièrement, la dissémination de déterminants de résistance si la transmission est possible entre les micro-organismes ;
- b) toutes les voies possibles par lesquelles des hommes et des *animaux* pourraient être exposés à ces micro-organismes résistants ou à ces déterminants de résistance, l'importance de ces voies et la probabilité d'exposition ;
- c) les conséquences de l'exposition en termes de *risques* pour la santé humaine ou animale.

Les principes généraux propres à l'*appréciation du risque* s'appliquent à l'appréciation tant *qualitative* que *quantitative* du *risque*. Dans tous les cas, il convient de toujours effectuer une *appréciation* au moins *qualitative du risque*.

Article 6.11.2.

Analyse des risques pour la santé animale1. Définition du risque

Infection humaine par des micro-organismes devenus résistants à la suite d'un usage chez l'*animal* à des fins antimicrobiennes, avec perte du bénéfice de l'antibiothérapie habituellement utilisée pour traiter cette infection chez l'homme.

2. Identification du danger

- Micro-organismes ayant acquis une résistance (voire des résistances multiples) par suite de l'utilisation d'*agents antimicrobiens* chez l'*animal*.
- Micro-organismes ayant acquis un déterminant de résistance transmis par un autre micro-organisme devenu résistant par suite de l'utilisation d'*agents antimicrobiens* chez l'*animal*.

L'identification du *danger* doit prendre en compte la classe ou la sous-classe de l'*agent antimicrobien* considéré. Cette définition doit être lue parallèlement au point 4 de l'article 6.11.1.

3. Appréciation de l'émission

L'appréciation de l'émission décrit les voies biologiques pouvant conduire à l'émission de micro-organismes résistants ou de déterminants de résistance dans un environnement particulier, à la suite de l'utilisation d'un *agent antimicrobien* donné chez l'*animal*. Elle estime aussi qualitativement ou quantitativement la probabilité de déroulement du processus complet. Elle précise la probabilité de propagation de chacun des *dangers* potentiels pour chaque ensemble de conditions spécifiées, en termes de quantités et de délais, et montre comment ces *dangers* pourraient varier à la suite de différents types d'actions, d'événements ou de mesures.

L'appréciation de l'émission doit prendre en compte les facteurs suivants :

- espèces animales traitées par l'*agent antimicrobien* en question, catégories telles qu'animaux destinés à la production alimentaire, animaux de parcs zoologiques ou utilisés pour les loisirs, ou animaux de compagnie et, le cas échéant, types de production tels que veaux de boucherie ou bovins laitiers, poulets de chair ou poules pondeuses,
- nombre d'*animaux* traités, leur âge et leur distribution géographique et, dans certains cas, leur sexe,

- prévalence de l'*infection* ou de la *maladie* pour laquelle l'*agent antimicrobien* est indiqué dans la population animale cible,
- données sur les tendances en matière d'usage des *agents antimicrobiens* et changements observés dans les systèmes de production à la ferme,
- données sur l'usage hors indications ou hors AMM,
- modes et voies d'administration de l'*agent antimicrobien*,
- schéma posologique (doses, intervalle entre deux administrations et durée du traitement),
- profil pharmacocinétique et profil pharmacodynamique de l'*agent antimicrobien*,
- prévalence des agents pathogènes susceptibles de développer une résistance chez une espèce animale,
- prévalence des bactéries commensales capables de transférer la résistance aux agents pathogènes humains,
- mécanismes et voies de transfert direct ou indirect des résistances,
- lien éventuel entre les caractéristiques de virulence et la résistance,
- résistance croisée ou co-résistance vis-à-vis d'autres *agents antimicrobiens*,
- données sur les tendances et l'apparition de micro-organismes résistants obtenus grâce à la surveillance des *animaux* et des produits et déchets d'origine animale.

4. Appréciation de l'exposition

Une appréciation de l'exposition décrit les voies biologiques nécessaires pour qu'il y ait exposition de personnes aux micro-organismes résistants ou aux déterminants de résistance propagés à la suite d'une utilisation donnée d'un *agent antimicrobien* chez l'*animal*. Elle estime aussi la probabilité de survenue des expositions. La probabilité d'exposition aux *dangers* identifiés est estimée, pour des conditions d'exposition spécifiées, en termes de quantités, de délais, de fréquence, de durée et de voies d'exposition et en fonction des espèces et des autres caractéristiques des populations humaines exposées.

L'appréciation de l'exposition doit prendre en compte les facteurs suivants :

- démographie humaine, y compris sous-populations, et habitudes alimentaires, y compris traditions et pratiques culturelles en matière de préparation et de conservation des denrées alimentaires,

- prévalence des micro-organismes résistants dans les denrées alimentaires au point de consommation,
- charge microbienne dans les denrées alimentaires contaminées au point de consommation,
- contamination environnementale par des micro-organismes résistants,
- présence dans les aliments pour animaux de micro-organismes résistants ayant la capacité de s'établir chez l'*animal*, entraînant ainsi une contamination des denrées alimentaires qui en sont issues,
- transmission des micro-organismes résistants et de leurs déterminants de résistance entre les hommes et les *animaux* et dans l'environnement,
- mesures de décontamination microbienne des denrées alimentaires,
- capacité de survie et dissémination des micro-organismes résistants lors du processus de production des denrées alimentaires (incluant les opérations d'abattage, de transformation, de conservation, de transport et de vente au détail),
- pratiques d'élimination des déchets et probabilité d'exposition humaine à des micro-organismes résistants ou à des déterminants de résistance véhiculés par ces déchets,
- capacité des micro-organismes résistants à s'établir chez l'homme,
- transmission d'homme à homme des micro-organismes considérés,
- capacité des micro-organismes résistants à transférer la résistance aux micro-organismes commensaux hébergés par l'homme et aux agents zoonotiques,
- quantités et types d'*agents antimicrobiens* utilisés en médecine humaine,
- paramètres pharmacocinétiques, tels que métabolisme, biodisponibilité et distribution à la flore intestinale.

5. Appréciation des conséquences

Une appréciation des conséquences décrit le rapport entre des expositions précises à des micro-organismes résistants ou à des déterminants de résistance et les conséquences de ces expositions. Il doit exister un processus de cause à effet par lequel les expositions provoquent des conséquences sanitaires ou environnementales dommageables qui peuvent à leur tour entraîner des effets socio-économiques. L'appréciation des conséquences décrit les répercussions potentielles d'une exposition donnée et estime la probabilité de survenue desdites répercussions.

L'appréciation des conséquences doit prendre en compte les facteurs suivants :

- dose microbienne et interactions ultérieures avec la réponse de l'hôte,
- variation de la sensibilité aux *maladies* des populations ou sous-populations exposées,
- variation et fréquence des effets sur la santé humaine de la perte d'efficacité des *agents antimicrobiens* et coûts associés,
- lien éventuel entre les caractéristiques de virulence et la résistance,
- changements d'habitudes alimentaires par suite d'une perte de confiance dans la sécurité sanitaire des produits alimentaires et *risques* secondaires associés,
- interférence avec les antibiothérapies utilisées chez l'homme,
- importance de l'*agent antimicrobien* en médecine humaine,
- prévalence de la résistance chez l'homme des agents pathogènes bactériens considérés.

6. Estimation du risque

L'estimation du *risque* compile les résultats de l'appréciation de l'émission, de l'appréciation de l'exposition et de l'appréciation des conséquences afin de produire une estimation globale des *risques* associés aux *dangers*. Ainsi, l'estimation du *risque* prend en compte la globalité de la voie du *risque* depuis l'identification du *danger* jusqu'aux conséquences indésirables.

L'estimation du *risque* doit prendre en compte les facteurs suivants :

- nombre de malades et proportion de personnes contaminées par des micro-organismes antibiorésistants,
- effets dommageables sur les sous-populations humaines vulnérables (enfants, sujets immuno-déprimés, personnes âgées, femmes enceintes, etc.),
- augmentation de la gravité ou de la durée des *maladies* infectieuses,
- nombre de personnes / de journées de *maladie* par an,
- décès en rapport avec des micro-organismes antibiorésistants, comparativement aux décès liés à des micro-organismes sensibles de la même espèce (mortalité globale annuelle, probabilité annuelle, ou

diminution de l'espérance de vie pour un membre quelconque de la population ou pour un membre d'une sous-population spécifique),

- gravité des *maladies* dues aux micro-organismes résistants cibles,
- disponibilité et coût d'une antibiothérapie alternative (plus grande toxicité des produits substitutifs par exemple),
- répercussions éventuelles du passage à un autre *agent antimicrobien*,
- apparition d'antibiorésistances chez les agents pathogènes cibles, observée chez l'homme,
- conséquences de l'impact global des *risques* (affection et hospitalisation par exemple).

7. Composantes de la gestion du risque

La définition de la *gestion du risque* donnée par l'OIE se compose des volets décrits ci-dessous.

a) Évaluation du *risque* - processus consistant à comparer le *risque* estimé par l'*appréciation du risque* à la réduction de *risque* attendue des mesures proposées pour gérer le *risque*.

b) Évaluation des différentes options

Il existe tout un éventail d'options de *gestion du risque* pour réduire au minimum l'émergence et la dissémination de l'antibiorésistance. Il s'agit d'options à la fois réglementaires et non réglementaires, telle l'élaboration de codes de bonnes pratiques sur l'utilisation des *agents antimicrobiens* dans le secteur de l'élevage. Les décisions à prendre en matière de *gestion du risque* doivent tenir compte des répercussions de ces différentes options sur la santé humaine et sur la santé et le *bien-être* des *animaux*, sans omettre les considérations économiques et les problèmes environnementaux associés. Un contrôle efficace des *maladies* animales peut avoir le double avantage de réduire les *risques* pour la santé humaine associés à la fois à l'agent pathogène bactérien concerné et à l'antibiorésistance.

c) Mise en œuvre

Les gestionnaires des *risques* doivent élaborer un plan d'exécution décrivant les modalités de mise en œuvre d'une décision, ses acteurs et sa date d'exécution. Les *Autorités compétentes* doivent veiller à la mise en place d'un cadre réglementaire et d'infrastructures adaptés.

d) Suivi et revue

Les options de *gestion du risque* doivent faire l'objet d'un suivi et d'une revue continus afin de s'assurer que les objectifs sont atteints.

8. Communication relative au risque

La communication avec toutes les parties concernées doit être encouragée au plus tôt et intégrée dans toutes les phases d'une *analyse des risques*. Cette étape permettra à toutes les parties concernées, y compris les gestionnaires des *risques*, de mieux comprendre les différentes approches appliquées à la *gestion du risque*. En outre, la *communication relative au risque* doit être bien documentée.

Article 6.11.3.

Analyse des risques pour la santé animale

1. Définition du risque

Infection d'animaux due à des micro-organismes devenus résistants à la suite d'un usage chez l'*animal* à des fins antimicrobiennes, avec perte du bénéfice de l'antibiothérapie habituellement utilisée pour traiter cette *infection* chez l'*animal*.

2. Identification du danger

- Micro-organismes ayant acquis une résistance (voire des résistances multiples) par suite de l'utilisation d'*agents antimicrobiens* chez l'*animal*.
- Micro-organismes ayant acquis un déterminant de résistance transmis par un autre micro-organisme devenu résistant par suite de l'utilisation d'*agents antimicrobiens* chez l'*animal*.

L'identification du *danger* doit prendre en compte la classe ou la sous-classe des *agents antimicrobiens* considérés. Cette définition doit être lue parallèlement au point 4 de l'article 6.11.1.

3. Appréciation de l'émission

L'appréciation de l'émission doit prendre en compte les facteurs suivants :

- espèces animales traitées par les *agents antimicrobiens* en question, catégories telles qu'animaux destinés à la production alimentaire, animaux de parcs zoologiques ou utilisés pour les loisirs, ou animaux de compagnie et, le cas échéant, types de production tels que veaux de boucherie ou bovins laitiers, poulets de chair ou poules pondeuses,

- nombre d'*animaux* traités, leur âge et leur distribution géographique et, dans certains cas, leur sexe,
- prévalence de l'*infection* ou de la *maladie* pour laquelle l'*agent antimicrobien* est indiqué dans la population animale cible,
- données sur les tendances en matière d'usage des *agents antimicrobiens* et changements observés dans les systèmes de production à la ferme,
- données sur l'usage hors indications ou hors AMM,
- schéma posologique (doses, intervalle entre deux administrations et durée du traitement),
- modes et voies d'administration des *agents antimicrobiens*,
- profil pharmacocinétique et profil pharmacodynamique des *agents antimicrobiens*,
- site et type d'*infection*,
- développement de micro-organismes résistants,
- mécanismes et voies de transfert de résistance,
- résistance croisée ou co-résistance avec d'autres *agents antimicrobiens*,
- données sur les tendances et l'apparition de micro-organismes résistants obtenus grâce à la surveillance des *animaux* et des produits et déchets d'origine animale.

4. Appréciation de l'exposition

L'appréciation de l'exposition doit prendre en compte les facteurs suivants :

- prévalence et tendances des micro-organismes résistants en fonction de la présence ou non de signes cliniques,
- présence de micro-organismes résistants dans les aliments destinés aux *animaux* et dans l'environnement de ces derniers,
- transmission entre *animaux* des micro-organismes résistants et de leurs déterminants de résistance (pratiques d'élevage et déplacements des *animaux*),
- nombre ou pourcentage d'*animaux* traités,

- quantités d'*agents antimicrobiens* utilisées chez les *animaux* et tendances dans ce domaine,
- capacité de survie et dissémination des micro-organismes résistants,
- exposition de la *faune sauvage* aux micro-organismes résistants,
- pratiques d'élimination des déchets et probabilité d'exposition animale à des micro-organismes résistants ou à des déterminants de résistance véhiculés par ces déchets,
- capacité des micro-organismes résistants à s'établir chez les *animaux*,
- exposition à des déterminants de résistance provenant d'autres sources, telles que l'eau, les effluents, la pollution issue des déchets, etc.,
- paramètres pharmacocinétiques, tels que métabolisme, biodisponibilité et distribution à la flore gastro-intestinale,
- transmission des micro-organismes résistants et de leurs déterminants de résistance entre les hommes et les *animaux* et dans l'environnement.

5. Appréciation des conséquences

L'appréciation des conséquences doit prendre en compte les facteurs suivants :

- dose microbienne et interactions ultérieures avec la réponse de l'hôte,
- variation de la sensibilité aux *maladies* des populations ou sous-populations exposées,
- variation et fréquence des effets sur la santé animale résultant de la perte d'efficacité des *agents antimicrobiens* et coûts associés,
- lien éventuel entre les caractéristiques de virulence et la résistance,
- importance de l'*agent antimicrobien* en santé animale (se reporter à la liste des *agents antimicrobiens* importants en médecine vétérinaire, tenue par l'OIE).

6. Estimation du risque

L'estimation du *risque* doit prendre en compte les facteurs suivants :

- charge supplémentaire de la *maladie* induite par les micro-organismes résistants aux *agents antimicrobiens*,

- nombre d'échecs thérapeutiques dus à des micro-organismes antibiorésistants,
- augmentation de la gravité et de la durée des *maladies* infectieuses,
- répercussions sur le *bien-être animal*,
- estimation des répercussions économiques et du coût pour la santé et la production animales,
- décès en rapport avec des micro-organismes antibiorésistants, comparativement aux décès liés à des micro-organismes sensibles de la même espèce (mortalité globale annuelle, probabilité annuelle, ou diminution de l'espérance de vie pour un membre quelconque de la population ou pour un membre d'une sous-population spécifique),
- disponibilité et coût d'une antibiothérapie alternative,
- répercussions éventuelles du passage à un autre *agent antimicrobien* (plus grande toxicité des alternatives thérapeutiques par exemple).

7. Composantes de la gestion du risque

Les dispositions pertinentes du point 7 de l'article 6.11.2. sont applicables.

8. Communication relative au risque

Les dispositions pertinentes du point 8 de l'article 6.11.2. sont applicables.

NB: PREMIÈRE ADOPTION EN 2004 ET DERNIÈRE MISE À JOUR EN 2015.

2. Code sanitaire pour les animaux aquatiques

TITRE 6.

USAGE DES AGENTS ANTIMICROBIENS CHEZ LES ANIMAUX AQUATIQUES

CHAPITRE 6.1.

INTRODUCTION AUX RECOMMANDATIONS PORTANT SUR LE CONTRÔLE DE LA RÉSISTANCE ANTIMICROBIENS

Article 6.1.1.

Objectif

Dans le présent titre sont arrêtées à l'intention des États membres des orientations afin qu'ils puissent répondre de façon adaptée aux phénomènes de sélection et de dissémination de micro-organismes résistants et de déterminants de l'antibiorésistance résultant de l'utilisation des *agents antimicrobiens* chez les *animaux aquatiques*.

Les *agents antimicrobiens* représentent des médicaments essentiels à la bonne santé et au bien-être de l'homme et des animaux. L'OIE considère que le recours aux *agents antimicrobiens* est indispensable en médecine vétérinaire : les *agents antimicrobiens* se révèlent indispensables dans le traitement et le contrôle des *maladies* infectieuses des *animaux aquatiques*. L'OIE estime par conséquent que l'accès à des *agents antimicrobiens* efficaces est important.

L'OIE reconnaît que dans le monde entier, la résistance aux *agents antimicrobiens* constitue une menace sanitaire pour l'homme et les animaux, qui est liée à l'utilisation des *agents antimicrobiens* chez l'homme, chez les animaux ou à d'autres fins. Les personnes appelées à intervenir en matière sanitaire, zoosanitaire ou phytosanitaire partagent la responsabilité de la gestion des facteurs de risque de la sélection et de la dissémination de micro-organismes antibiorésistants. Dans le cadre de son mandat en faveur de la protection de la santé animale et de la salubrité des denrées alimentaires, l'OIE a rédigé les chapitres qui suivent pour aider les États membres à maîtriser les risques liés au secteur des animaux aquatiques.

Les mesures d'*appréciation des risques* et de *gestion des risques* doivent reposer sur des normes internationales relatives à l'*analyse des risques* microbiologiques étayées par des données et des informations rationnelles lorsqu'elles existent. Les

orientations définies dans les chapitres du présent titre sont à prendre en compte dans les procédures de routine visant à réduire le risque associé à la sélection et la dissémination de micro-organismes antibiorésistants et de déterminants d'antibiorésistance.

NB: PREMIÈRE ADOPTION EN 2010 ET DERNIÈRE MISE À JOUR EN 2011.

CHAPITRE 6.2.

PRINCIPES D'USAGE PRUDENT ET RESPONSABLE DES AGENTS ANTIMICROBIENS CHEZ LES ANIMAUX AQUATIQUES

Article 6.2.1.

Finalité

Les principes énoncés dans le présent chapitre comportent des éléments d'orientation visant à assurer un usage prudent et responsable et prudent des *agents antimicrobiens* chez les *animaux aquatiques* tout en protégeant la santé publique et la santé animale. Les *Autorités compétentes* sous la responsabilité desquelles sont placés l'enregistrement et l'autorisation de mise sur le marché d'un produit, de même que le contrôle de tous les organismes impliqués dans la production, la distribution et l'utilisation des *agents antimicrobiens* à usage vétérinaire, ont des obligations spécifiques à remplir.

Article 6.2.2.

Objectif de l'usage prudent et responsable et prudent

L'usage prudent et responsable repose sur un ensemble de mesures et de recommandations pratiques destinées à réduire le risque associé à la sélection et à la dissémination de micro-organismes résistants aux *agents antimicrobiens* et de déterminants d'antibiorésistance dans les élevages d'*animaux aquatiques* dans le but de :

- 1) préserver l'efficacité des *agents antimicrobiens* employés en médecine vétérinaire et en médecine humaine et garantir leur utilisation rationnelle chez les *animaux aquatiques* afin de renforcer leur efficacité et leur innocuité ;
- 2) respecter l'obligation éthique et la nécessité économique de maintenir les *animaux aquatiques* en bonne santé ;
- 3) prévenir ou limiter le transfert à la fois des micro-organismes résistants et de leurs déterminants de résistance des populations d'*animaux aquatiques* à l'homme et aux animaux terrestres ;
- 4) prévenir l'apparition dans les denrées alimentaires de résidus d'*agents antimicrobiens* dont la concentration est supérieure à la limite maximale de résidus.

Article 6.2.3.

Définition

Pharmacovigilance des agents antimicrobiens: désigne la détection et l'étude des effets consécutifs à l'utilisation de ces produits, qui visent principalement à s'assurer de l'innocuité et de l'efficacité de ces substances chez les *animaux aquatiques* et de leur innocuité chez les personnes exposées à ces produits.

Article 6.2.4.

Responsabilités des Autorités compétentes

Les *Autorités compétentes* responsables de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché des *agents antimicrobiens* jouent un rôle prépondérant dans la définition des conditions nécessaires à l'obtention de cette autorisation et dans la communication des informations adéquates au *vétérinaire* ou à un autre *professionnel de la santé des animaux aquatiques*, par l'intermédiaire de l'étiquetage et/ou d'autres moyens rappelant l'importance de l'utilisation prudente des *agents antimicrobiens* chez les *animaux aquatiques*.

Il est de la responsabilité des *Autorités compétentes* d'élaborer des lignes directrices régulièrement actualisées indiquant les informations à fournir pour évaluer les demandes de mise sur le marché d'*agents antimicrobiens*.

Un des éléments de stratégie globale de lutte contre les phénomènes d'antibiorésistance est le lancement par les *Autorités compétentes*, en coopération avec les professionnels de santé animale et de santé publique, de campagnes d'information dynamiques sur l'utilisation prudente des *agents antimicrobiens* chez les *animaux aquatiques*.

Parmi les éléments de cette stratégie globale doivent figurer les bonnes pratiques d'élevage, les campagnes de vaccination, le développement d'assurances santé pour les animaux d'élevage et le suivi par un *vétérinaire* ou un autre *professionnel de la santé des animaux aquatiques* ; tous ces éléments contribueront à la diminution de la prévalence des *maladies* animales nécessitant la mise en place d'un traitement antimicrobien.

Les *Autorités compétentes* doivent s'efforcer d'écourter le processus d'autorisation de mise sur le marché lorsque les critères de qualité, d'efficacité et d'innocuité sont satisfaits.

Le traitement des demandes d'autorisation de mise sur le marché doit comporter une évaluation des risques sanitaires associés à l'utilisation des *agents antimicrobiens* chez les *animaux aquatiques* pour l'homme, les animaux et

l'environnement. L'évaluation doit porter essentiellement sur l'*agent antimicrobien* faisant l'objet de la demande et intégrer des données sur la famille d'*agents antimicrobiens* à laquelle la substance active appartient. Les effets potentiels sur l'homme d'un médicament destiné aux *animaux aquatiques* doivent être pris en compte afin d'évaluer l'innocuité de ce médicament pour les indications préconisées : par exemple, il faut vérifier que le traitement d'*animaux aquatiques* dont la chair ou les produits sont destinés à la consommation humaine n'induit pas de résistances chez les micro-organismes présents chez ces animaux. L'impact de l'usage fait de l'*agent antimicrobien* sur l'environnement doit être évalué.

Les *Autorités compétentes* doivent s'assurer que la publicité pour les *agents antimicrobiens* soit conforme à la législation correspondante et aux autorisations de mise sur le marché accordées ; elles veilleront à décourager la publicité adressée directement à toute personne autre que celles légalement habilitées à prescrire l'*agent antimicrobien*.

Les informations obtenues grâce aux programmes existants de pharmacovigilance, y compris celles concernant le manque d'efficacité, s'intégreront dans une stratégie globale de l'*Autorité compétente* visant à limiter les phénomènes d'antibiorésistance.

Les *Autorités compétentes* doivent diffuser auprès des *vétérinaires* ou d'autres *professionnels de la santé des animaux aquatiques* les informations concernant les tendances observées en matière d'antibiorésistance grâce à la mise en place de programmes de surveillance et doivent contrôler les performances des laboratoires en charge de l'évaluation de la sensibilité des micro-organismes aux *agents antimicrobiens*.

Les *Autorités compétentes* et les parties intéressées doivent travailler ensemble en vue d'offrir des procédures efficaces afin de récupérer et détruire en toute sécurité les *agents antimicrobiens* non utilisés ou périmés.

Article 6.2.5.

Responsabilités de l'industrie pharmaceutique vétérinaire

Les firmes pharmaceutiques vétérinaires ont pour responsabilité de fournir les informations requises par les *Autorités compétentes* sur la qualité, l'efficacité et l'innocuité des *agents antimicrobiens*. Il est de la responsabilité de ces firmes de prendre en charge les étapes antérieures et postérieures à la phase de commercialisation, y compris la fabrication, la vente, l'importation, l'étiquetage, la publicité et la pharmacovigilance.

Les firmes pharmaceutiques vétérinaires ont pour responsabilité de porter à la connaissance de l'*Autorité compétente* les renseignements nécessaires

à l'évaluation de la quantité d'*agents antimicrobiens* mis sur le marché. Ces firmes doivent veiller à décourager la publicité pour des *agents antimicrobiens* adressée directement aux éleveurs d'*animaux aquatiques*.

Article 6.2.6.

Responsabilités des distributeurs de gros et de détail

Les distributeurs doivent veiller à ce que leurs activités s'effectuent conformément à la législation pertinente.

Les distributeurs doivent veiller à ce que tous les *agents antimicrobiens* distribués soient accompagnés d'une notice relative à leur utilisation appropriée et à leur élimination ; ils sont également tenus de conserver et d'éliminer les produits conformément aux recommandations formulées par le fabricant.

Article 6.2.7.

Responsabilités des vétérinaires et des autres professionnels de la santé des animaux aquatiques

L'identification, la prévention et le traitement des *maladies des animaux aquatiques* font partie des responsabilités des *vétérinaires* et des autres *professionnels de la santé des animaux aquatiques*. Ils sont également responsables de la promotion de méthodes d'élevage raisonnables, de procédures permettant de garantir une bonne hygiène, de la vaccination et d'autres stratégies alternatives à même de limiter le recours aux *agents antimicrobiens* chez les *animaux aquatiques*.

Les *vétérinaires* ou autres *professionnels de la santé des animaux aquatiques* habilités à prescrire des médicaments à usage vétérinaire doivent uniquement prescrire, dispenser ou administrer aux *animaux aquatiques* qu'ils soignent un traitement antimicrobien spécifique.

Il est de la responsabilité des *vétérinaires* et des autres *professionnels de la santé des animaux aquatiques* de procéder à des évaluations cliniques complètes de l'*animal aquatique* ou des *animaux aquatiques*, comprenant, si nécessaire, un examen clinique, un examen *post mortem*, une étude bactériologique avec culture accompagnée d'une étude de la sensibilité et d'autres tests de laboratoire, afin de parvenir au *diagnostic* le plus définitif avant d'initier un traitement antimicrobien spécifique. Il est fondamental d'évaluer les paramètres liés à l'environnement et à l'élevage sur le site de production (par exemple, la qualité de l'eau) qui doivent être considérés comme d'éventuels paramètres principaux à l'origine de l'*infection* et être traités avant de prescrire un traitement à base d'*agents antimicrobiens*.

Si le traitement requis consiste à administrer un *agent antimicrobien*, il doit alors être initié le plus rapidement possible. Ce sont les connaissances et l'expérience du *vétérinaire* ou autre *professionnel de la santé des animaux aquatiques* habilité à prescrire des médicaments à usage vétérinaire qui déterminent le choix de l'*agent antimicrobien*.

L'évaluation de la sensibilité des micro-organismes d'intérêt aux *agents antimicrobiens* doit être effectuée le plus rapidement possible afin de confirmer le choix du traitement. Les résultats aux tests de sensibilité doivent tous être conservés et tenus à la disposition de l'*Autorité compétente*.

Le *vétérinaire* ou un autre *professionnel de la santé des animaux aquatiques* habilité à prescrire des médicaments à usage vétérinaire doit indiquer précisément à l'éleveur d'*animaux aquatiques* en quoi consiste le traitement, notamment en indiquant la dose, la fréquence d'administration et la durée du traitement, le délai d'attente et la quantité d'*agents antimicrobiens* prescrite ; cette quantité est fonction de la posologie et du nombre d'*animaux aquatiques* à traiter.

L'utilisation d'*agents antimicrobiens* autorisés ou non en dehors des indications de l'autorisation de mise sur le marché peut être permise dans certaines circonstances conformément à la législation pertinente.

La tenue de registres faisant état de l'utilisation d'*agents antimicrobiens* doit être conforme à la législation pertinente. En outre, les *vétérinaires* ou les autres *professionnels de la santé des animaux aquatiques* doivent vérifier régulièrement les registres d'élevage faisant état de l'utilisation d'*agents antimicrobiens* afin de s'assurer que leurs consignes sont respectées; ils doivent également utiliser ces registres pour évaluer l'efficacité de leurs traitements. Toute suspicion d'événement indésirable, y compris tout manque d'efficacité, doit être signalée à l'*Autorité compétente*. Les données connexes relatives à la sensibilité aux *agents antimicrobiens* doivent être jointes au rapport sur le manque d'efficacité du produit.

Article 6.2.8.

Responsabilités des éleveurs d'animaux aquatiques

Les éleveurs d'*animaux aquatiques* doivent mettre en place des programmes sanitaires d'élevage afin d'améliorer la santé des *animaux aquatiques* et la salubrité des denrées alimentaires. Cela peut se traduire par la mise en place d'une conduite d'élevage dont l'objectif est de garantir la santé des *animaux aquatiques*

par le biais de programmes de *sécurité biologique*, de l'élevage, de l'alimentation des *animaux aquatiques*, de l'administration de vaccins, de la maintenance d'une bonne qualité d'eau, etc.

Les éleveurs d'*animaux aquatiques* ne doivent avoir recours aux *agents antimicrobiens* que s'ils sont prescrits par un *vétérinaire* ou un autre *professionnel de la santé des animaux aquatiques* habilité à prescrire des médicaments à usage vétérinaire ; ils doivent respecter la posologie, la méthode d'administration et le délai d'attente.

Les éleveurs d'*animaux aquatiques* doivent veiller à ce que les *agents antimicrobiens* soient correctement entreposés, manipulés et éliminés.

Les éleveurs d'*animaux aquatiques* doivent tenir un registre des *agents antimicrobiens* utilisés, conserver les résultats des évaluations de la sensibilité des bactéries aux *agents antimicrobiens* et tenir à disposition du *vétérinaire* ou d'un autre *professionnel de la santé des animaux aquatiques* l'ensemble de ces informations.

Les éleveurs d'*animaux aquatiques* doivent signaler au *vétérinaire* ou à un autre *professionnel de la santé des animaux aquatiques* l'existence de récurrences et l'éventuelle inefficacité des traitements à base d'*agents antimicrobiens*.

Article 6.2.9.

Formation des utilisateurs d'agents antimicrobiens

Devraient être impliqués dans la formation des utilisateurs d'*agents antimicrobiens* tous les organismes compétents, tels que les autorités de régulation concernées, les firmes pharmaceutiques, les écoles vétérinaires et les centres de recherche, et les associations professionnelles vétérinaires, ainsi que d'autres utilisateurs autorisés comme les propriétaires d'*animaux aquatiques*.

Article 6.2.10.

Recherche

Afin de pallier le manque significatif d'informations sur un grand nombre d'espèces d'*animaux aquatiques*, les autorités de régulation concernées et les autres parties intéressées doivent encourager le financement public et privé de la recherche.

NB: PREMIÈRE ADOPTION EN 2011.

CHAPITRE 6.3.

SUIVI DES QUANTITÉS ET DÉTERMINATION DES PROFILS D'UTILISATION DES AGENTS ANTIMICROBIENS CHEZ LES ANIMAUX AQUATIQUES

Article 6.3.1.

Finalité

Les présentes recommandations ont pour objet de décrire des démarches de suivi des quantités d'*agents antimicrobiens* utilisés chez les *animaux aquatiques*, y compris les espèces d'élevage destinées à la consommation humaine et les espèces d'ornement.

Ces recommandations sont destinées à permettre le recueil d'informations objectives et quantitatives qui permettront de déterminer les profils d'utilisation par classe d'*agents antimicrobiens*, voie d'administration et espèce animale, et d'évaluer ainsi l'exposition des micro-organismes aux *agents antimicrobiens*.

La collecte des données sur l'utilisation des *agents antimicrobiens* en *aquaculture* peut être limitée dans certains pays faute de moyens, de produits correctement étiquetés, de connaissances suffisantes sur le fonctionnement des réseaux de distribution et de consultation ou supervision des professionnels. Les pays peuvent donc considérer le présent chapitre comme la marche à suivre pour collecter des données et des informations sur l'utilisation des *agents antimicrobiens* chez les *animaux aquatiques*.

Article 6.3.2.

Objectifs

Les données fournies dans les présentes recommandations sont essentielles à l'*analyse des risques* et à la planification. Elles peuvent contribuer à l'interprétation des résultats de la surveillance de la résistance aux *agents antimicrobiens* et permettre de réagir de façon précise et ciblée aux situations créées par la

résistance aux *agents antimicrobiens*. La collecte constante de ces données élémentaires contribuera par ailleurs à mettre en lumière les grandes tendances de l'utilisation des *agents antimicrobiens* chez les *animaux aquatiques* au fil du temps, ainsi que l'effet de cette évolution sur l'apparition de la résistance aux *agents antimicrobiens* chez les bactéries isolées d'*animaux aquatiques*, y compris les bactéries potentiellement zoonotiques. De plus, elles pourront contribuer à la *gestion du risque* en permettant d'évaluer l'efficacité des efforts visant à assurer un usage prudent et responsable et prudent des *agents antimicrobiens* et la mise en œuvre de stratégies de réduction. Elles permettront également de déterminer l'intérêt d'une modification éventuelle des pratiques de prescription des *agents antimicrobiens* chez les *animaux aquatiques*. La publication et l'interprétation de ces données sont importantes pour garantir la transparence et permettre aux différentes parties intéressées d'évaluer les tendances, d'apprécier le risque et de communiquer à propos du risque.

Article 6.3.3.

Développement et normalisation des systèmes de suivi et d'utilisation des agents antimicrobiens

Pour des raisons économiques et d'efficacité administrative, les *Autorités compétentes* peuvent considérer la mutualisation, au sein d'un seul et même programme, des données relatives à l'utilisation des *agents antimicrobiens* collectées dans les secteurs médical, agricole et aquacole. Lorsque les animaux d'élevage et les *animaux aquatiques* relèvent de différentes autorités dans un même pays, la coordination entre ces autorités est encouragée. De plus, un solide programme commun faciliterait également les comparaisons des données sur l'utilisation des *agents antimicrobiens* collectées chez l'homme avec celles collectées chez l'animal, nécessaires à la conduite d'*analyses de risques* approfondies.

Les systèmes destinés à surveiller l'usage des *agents antimicrobiens* comprendront les éléments suivants.

1. Sources des données concernant les agents antimicrobiens

a) Sources de base

Les données provenant de sources de base peuvent être des informations d'ordre général sans indication spécifique sur l'utilisation à laquelle l'*agent antimicrobien* est destiné (par exemple, le poids, la quantité et la classe des *agents antimicrobiens*).

Les sources de base varient d'un pays à l'autre. Les informations pourront émaner, par exemple, des services douaniers et des statistiques d'importation et d'exportation, ainsi que des chiffres de production et de vente des produits manufacturés.

b) Sources directes

Les données provenant des sources directes peuvent être des informations plus spécifiques (par exemple, les espèces d'animaux aquatiques auxquelles l'agent est destiné, la voie d'administration et la substance active).

Les services d'enregistrement des médicaments vétérinaires, les fabricants, les grossistes, les détaillants, les magasins d'aliments pour animaux et les usines d'aliments pour animaux pourront constituer des sources d'information utiles. Ces informations seront recueillies, par exemple, par un mécanisme obligeant les fabricants à communiquer les informations adéquates aux autorités de régulation dans le cadre de l'enregistrement des *agents antimicrobiens*.

c) Sources d'utilisation finale

Les données provenant des sources d'utilisation finale présentent comme avantage de fournir des informations plus détaillées sur le type et l'objectif de l'utilisation, et peuvent venir compléter d'autres sources.

Parmi les sources d'utilisation finale peuvent figurer les *vétérinaires*, les *professionnels de la santé des animaux aquatiques* et les producteurs d'*animaux aquatiques*. Les sources d'utilisation finale pourront s'avérer utiles lorsqu'il sera nécessaire d'obtenir des informations plus précises et spécifiques à l'endroit (telle que l'utilisation dérogatoire ou hors indication).

Le recueil de ce type d'information nécessite des ressources considérables ; par conséquent, il peut être considéré comme suffisant de ne les recueillir que de façon périodique. Le recueil des données devrait être réalisé à la période d'utilisation la plus pertinente.

Dans certains pays, les sources d'utilisation finale peuvent s'avérer être la seule source pratique d'informations.

d) Autres sources

Les associations professionnelles de fabricants de produits pharmaceutiques et de producteurs d'*animaux aquatiques* et les associations de vétérinaires et d'autres professionnels de santé, ainsi que les parties intéressées ayant une connaissance indirecte des quantités d'*agents antimicrobiens* utilisés, peuvent constituer une autre source d'information.

Les sources d'information non conventionnelles, y compris les données relatives aux ventes d'*agents antimicrobiens* disponibles sur l'Internet, peuvent être utilisées lorsqu'elles sont disponibles. Les données relatives aux ventes sur l'Internet peuvent s'avérer particulièrement utiles en ce qui concerne le secteur des espèces d'ornement.

2. Éléments utiles à la collecte de données et à leur communication

a) Parmi les données de référence à recueillir figurent:

i) la quantité absolue (en kg de substance active) d'*agents antimicrobiens* utilisée chaque année, par famille et/ou sous-famille d'*agents antimicrobiens*;

pour les substances actives présentes sous la forme de composés ou de dérivés, on enregistrera la masse de la molécule active ; pour les antibiotiques dont la quantité est exprimée en unités internationales, on indiquera le mode de calcul nécessaire à la conversion de ces unités en masse de molécule active ; il est possible d'estimer la consommation totale d'*agents antimicrobiens* en recueillant l'ensemble ou certaines des données suivantes: les chiffres de vente, les données de prescription médicamenteuse, les chiffres de production et/ou les statistiques d'importation et d'exportation ;

ii) le nombre total d'*animaux aquatiques* traité ainsi que leur poids rapporté au kilogramme.

b) Des données additionnelles peuvent être recueillies afin de mieux caractériser le risque d'exposition des micro-organismes aux *agents antimicrobiens* et peuvent porter en particulier sur les éléments suivants:

i) les espèces de poissons, crustacés, mollusques ou amphibiens traitées ;

ii) l'utilisation des *agents antimicrobiens* selon les différents types de production d'*animaux aquatiques*: ils peuvent être destinés à la consommation humaine ou aux loisirs (espèces d'ornement ou appâts) ;

iii) l'utilisation des *agents antimicrobiens* selon les différentes voies d'administration (aliment médicamenteux, bains, injection parentérale) et selon les différentes méthodes de calcul des doses à employer (selon la biomasse d'*animaux aquatiques*, le volume d'eau traitée) ;

iv) l'indication d'utilisation.

Le choix d'*agents* / classes / sous-classes d'*agents antimicrobiens* faisant l'objet de rapports doit reposer sur la connaissance de leurs mécanismes d'action et résistances antimicrobiennes.

La nomenclature des *agents antimicrobiens* se conformera aux normes internationales éventuelles.

L'*Autorité compétente*, lorsqu'elle rend une information publique, doit garantir la confidentialité et l'anonymat des entreprises concernées.

3. Considérations relatives à la collecte des données

Les données relatives à l'usage des *agents antimicrobiens* peuvent être recueillies en routine et / ou à un moment spécifique, selon l'importance des moyens disponibles et / ou les besoins en matière de surveillance des *agents antimicrobiens* ; elles peuvent également être recueillies afin de résoudre un problème de résistance antimicrobienne spécifique.

L'enregistrement des produits ainsi que la présence d'un étiquetage indiquant l'utilisation à laquelle l'*agent antimicrobien* est destiné facilitera le recueil des informations sur les quantités et les profils d'utilisation.

La collecte, l'entreposage et le traitement des données provenant des sources d'utilisation finale nécessitent une préparation importante, mais doivent avoir pour avantage de générer des informations précises et ciblées.

Article 6.3.4.

Éléments permettant d'interpréter les données sur l'utilisation des agents antimicrobiens

Lorsqu'elles sont disponibles, les informations ci-après peuvent permettre d'interpréter les données relatives à l'usage des *agents antimicrobiens* et de mieux caractériser les modes d'exposition :

- 1) le type d'élevage aquacole (extensif ou intensif, étangs ou bassins, système en circuit ouvert ou recirculé, éclosion ou grossissement, système intégré) ;
- 2) les mouvements d'animaux (transfert d'une installation à une autre ou du milieu naturel vers une installation, tri selon la taille) ;
- 3) les espèces, stade de développement et / ou étape du cycle de production ;
- 4) les paramètres environnementaux et d'élevage (saison, température, salinité et pH) ;
- 5) la localisation géographique et les unités d'élevage spécifiques ;

- 6) les poids / la biomasse, posologies et durées de traitement par les *agents antimicrobiens* ;
- 7) la justification du choix du traitement (justification historique, empirique, clinique et confirmée par le laboratoire et les tests de sensibilité).

Les facteurs tels que nombre / pourcentage d'animaux / unités d'élevage traités, type de traitement, type d'utilisation et voie d'administration sont des éléments essentiels à prendre en compte dans *l'appréciation du risque*.

Lorsqu'on compare les utilisations qui sont faites des *agents antimicrobiens* au cours du temps, les modifications affectant la taille et la composition des populations animales doivent être également prises en compte.

Concernant les données provenant des sources d'utilisation finale, il est possible d'analyser l'utilisation faite des *agents antimicrobiens* à l'échelle régionale ou locale ou bien de la ferme, et du *vétérinaire* ou de tout autre *professionnel de la santé des animaux aquatiques*.

NB : PREMIÈRE ADOPTION EN 2012.

CHAPITRE 6.4.

ÉLABORATION ET HARMONISATION DES PROGRAMMES NATIONAUX DE SURVEILLANCE ET DE SUIVI DE LA RÉSISTANCE AUX AGENTS ANTIMICROBIENS CHEZ LES ANIMAUX AQUATIQUES

Article 6.4.1.

Finalité

Le présent chapitre fournit des critères pertinents pour les *animaux aquatiques* et les *produits issus d'animaux aquatiques* destinés à la consommation humaine en vue de procéder à :

- 1) l'élaboration de programmes nationaux de surveillance et de suivi de la résistance aux *agents antimicrobiens*, et
- 2) l'harmonisation des programmes nationaux actuels de surveillance et de suivi de la résistance aux *agents antimicrobiens*.

Article 6.4.2.

Objectif des programmes de surveillance et de suivi

Les *Autorités compétentes* doivent mettre en place des programmes de surveillance et de suivi de la résistance aux *agents antimicrobiens*.

La surveillance et le suivi de la résistance aux *agents antimicrobiens* sont nécessaires pour :

- 1) répertorier les données de référence relatives à la prévalence des micro-organismes résistants aux *agents antimicrobiens* ainsi que les déterminants ;
- 2) suivre l'évolution de la résistance aux *agents antimicrobiens* dans les micro-organismes d'intérêt ;
- 3) examiner l'association éventuelle entre la présence de micro-organismes résistants aux *agents antimicrobiens* chez les *animaux aquatiques* et l'utilisation d'*agents antimicrobiens* ;
- 4) détecter l'émergence de nouveaux mécanismes de résistance aux *agents antimicrobiens* ;

- 5) conduire des *analyses de risques* adaptées à la santé des *animaux aquatiques* et à la santé publique ;
- 6) dispenser des recommandations en matière de politiques et de programmes de santé des *animaux aquatiques* et de santé publique ;
- 7) fournir les informations relatives à l'usage prudent des *agents antimicrobiens*, en particulier aux professionnels qui les prescrivent aux *animaux aquatiques*.

La coopération à l'échelle régionale entre pays mettant en œuvre une surveillance de la résistance antimicrobienne doit être encouragée.

Les constatations tirées de la mise en œuvre des programmes de surveillance et de suivi doivent être diffusées à l'échelle régionale comme à l'échelle internationale afin d'optimiser la compréhension globale des risques pour la santé des *animaux aquatiques* et pour la santé publique. La publication et l'interprétation de ces données sont importantes pour garantir la transparence et permettre aux différentes parties intéressées d'évaluer les tendances, d'apprécier le risque et de communiquer à propos du risque.

Article 6.4.3.

Considérations générales sur l'élaboration de programmes de surveillance et de suivi

La surveillance régulière de la résistance aux *agents antimicrobiens* ou le suivi permanent des changements intervenant dans la prévalence des micro-organismes résistants isolés d'*animaux aquatiques*, de *produits issus d'animaux aquatiques* destinés à la consommation humaine, et d'origine humaine constitue une composante essentielle de toute stratégie, en santé des *animaux aquatiques* comme en santé publique, visant à limiter la propagation de la résistance aux *agents antimicrobiens* et à optimiser le choix des *agents antimicrobiens* à usage thérapeutique.

En *aquaculture*, il est important de mettre en œuvre la surveillance et le suivi des micro-organismes qui infectent les *animaux aquatiques* ainsi que de ceux présents dans les denrées alimentaires préparées à partir de ces *animaux*, y compris les agents pathogènes humains.

Article 6.4.4.

Élaboration de programmes de surveillance et de suivi de la sensibilité aux agents antimicrobiens des micro-organismes infectant les animaux aquatiques

Afin d'élaborer les programmes de surveillance et de suivi de la sensibilité aux *agents antimicrobiens* des micro-organismes infectant les *animaux aquatiques*, il est nécessaire de prendre en considération l'absence de méthodes normalisées et validées de maîtrise de la résistance aux *agents antimicrobiens* pour un nombre significatif d'espèces de bactéries d'importance chez les *animaux aquatiques*. Les méthodes ayant fait l'objet d'une validation doivent être systématiquement employées. Toute modification de la méthode normalisée doit être clairement signalée. La procédure des tests réalisés sur des bactéries pour lesquelles aucune méthode normalisée n'est disponible doit être minutieusement décrite.

L'identification et l'établissement, par ordre d'importance, d'une liste de bactéries isolées d'*animaux aquatiques* pour le développement de méthodes peut constituer une condition préalable à l'élaboration d'un programme de surveillance et de suivi.

1. Sélection des micro-organismes

L'obtention d'informations sur l'apparition de résistance chez les micro-organismes infectant les *animaux aquatiques* doit résulter du suivi régulier des isolats mis en évidence par les laboratoires de diagnostic. Ces isolats doivent avoir été identifiés comme les agents principaux responsables d'épizooties chez les *animaux aquatiques*.

Il est important que les programmes de suivi ciblent les micro-organismes associés aux *infections* communément rencontrées chez les principales espèces aquatiques d'élevage de la région ou élevées localement.

La sélection doit permettre de réduire les biais résultant de la surreprésentation d'isolats obtenus lors d'épizooties graves ou lors d'épizooties causées par des échecs thérapeutiques.

Des micro-organismes appartenant ou à certains espèces ou groupes peuvent faire l'objet d'études poussées afin d'obtenir les informations nécessaires à la résolution d'un problème spécifique.

2. Méthodes utilisées afin d'analyser la sensibilité des micro-organismes aux agents antimicrobiens

Les laboratoires participants peuvent employer la méthode des disques, déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) ou utiliser d'autres tests de sensibilité aux *agents antimicrobiens* afin de contrôler la fréquence d'apparition des résistances. Les protocoles normalisés à l'échelle

internationale et validés pour l'étude des micro-organismes isolés d'*animaux aquatiques* doivent systématiquement être utilisés.

3. Obligations devant être respectées par les laboratoires impliqués dans le suivi de la résistance

Les laboratoires impliqués dans le suivi des résistances aux *agents antimicrobiens* à l'échelle nationale ou régionale doivent disposer des capacités suffisantes et de l'expertise adéquate afin d'être en conformité avec les exigences qui s'appliquent au contrôle qualité des protocoles de test normalisés. Ils doivent également être capables de participer à toutes les études d'étalonnage inter-laboratoires ainsi qu'aux essais relatifs à la normalisation des méthodes.

4. Choix des agents antimicrobiens

Les représentants des principales classes d'*agents antimicrobiens* utilisés dans le traitement des *maladies* des *animaux aquatiques* doivent faire l'objet de contrôles des résistances.

5. Publication et diffusion des résultats

Les résultats des programmes de surveillance et de suivi, y compris les données relatives à la sensibilité, doivent être publiés et mis à la disposition des parties intéressées. Les données quantitatives élémentaires et les critères d'interprétation doivent figurer dans les rapports.

6. Surveillance et suivi à des fins épidémiologiques

À des fins de surveillance épidémiologique, l'utilisation de la valeur seuil épidémiologique (ou valeur seuil microbiologique), qui est déterminée à partir de la distribution des CMI_s ou du diamètre des zones d'inhibition des espèces microbiennes faisant l'objet du test, sera privilégiée.

Lorsque les résultats sont obtenus par application de valeurs seuil épidémiologiques, ils sont regroupés au sein de deux classes, « type sauvage » (TS) et « type non sauvage » (TNS). Lorsque les résultats sont obtenus par application de points d'interruption cliniques, ils sont regroupés au sein de trois classes, à savoir « sensible », « intermédiaire » et « résistant ».

Lorsque les valeurs seuil applicables à certaines combinaisons entre espèces microbiennes et *agents antimicrobiens* n'ont pas été déterminées et validées au plan international, les laboratoires peuvent établir un système de valeurs qui leur sied, à condition de décrire clairement les méthodes utilisées.

7. Surveillance et suivi à des fins cliniques

Dans le cadre d'un programme visant à fournir des informations relatives à l'usage prudent des *agents antimicrobiens*, y compris des éléments d'orientation à l'intention des professionnels en charge de leur prescription, l'utilisation de points d'interruption cliniques peut être appropriée. En effet, la sélection d'*agents antimicrobiens* à des fins thérapeutiques en fonction d'informations recueillies lors de l'application de points d'interruption cliniques validés aux données de tests de sensibilité aux *agents antimicrobiens* des micro-organismes isolés d'*animaux aquatiques* constitue un élément important au regard de l'usage prudent de ces agents.

L'utilisation de points d'interruption cliniques permet de détecter la présence des micro-organismes, qui ne répondent pas de façon systématique aux concentrations d'*agents antimicrobiens* atteintes *in vivo* lors de traitements thérapeutiques classiques. Afin de faciliter la détermination de ces points d'interruption, il est nécessaire de recueillir toutes les données permettant de compléter le tableau clinique correspondant. À ces fins, lorsque cela est possible, les données corrélant les résultats des tests de sensibilité *in vitro* des isolats aux résultats cliniques observés lors de traitements à la posologie définie dans des conditions environnementales spécifiques doivent être recueillies et communiquées.

Il est possible de recueillir des informations précieuses pour la détermination des points d'interruption cliniques lorsque des situations d'échec thérapeutique sont signalées. L'*Autorité compétente* doit inclure, dans son programme de surveillance et de suivi, des systèmes de saisie de l'ensemble des informations relatives aux échecs thérapeutiques ainsi que les résultats de laboratoire des tests de sensibilité des micro-organismes en cause.

Article 6.4.5.

Élaboration des programmes de surveillance et de suivi des micro-organismes présents dans ou sur les produits issus d'animaux aquatiques destinés à la consommation humaine

Le détail des protocoles d'échantillonnage et des procédures analytiques, requis dans le cadre des programmes de surveillance et de suivi de la résistance aux *agents antimicrobiens* chez les micro-organismes présents dans les *produits issus d'animaux aquatiques* qui sont destinés à la consommation humaine, est disponible au chapitre 6.8. du *Code sanitaire pour les animaux terrestres* de l'OIE.

Il est important de noter que l'emploi du terme « commensal », tel que défini dans le chapitre 6.8. du *Code sanitaire pour les animaux terrestres* de l'OIE, est

peu pertinent chez les *animaux aquatiques* étant donné la nature transitoire de leur flore intestinale. La microflore intestinale ne doit être prise en compte dans les programmes de surveillance et de suivi que lorsqu'il est démontré qu'elle s'implante de façon suffisamment durable pour que le risque de résistance aux *agents antimicrobiens* devienne avéré.

Lors de l'élaboration d'un programme d'échantillonnage, il est important d'envisager que la contamination des *produits issus d'animaux aquatiques* par des micro-organismes résistants transmissibles à l'homme peut s'effectuer à partir d'une source autre que les *animaux aquatiques* eux-mêmes. Toutes les sources de contamination doivent être prises en compte, y compris le fumier non traité introduit dans l'environnement aquatique. Le nombre de ces micro-organismes associés aux *animaux aquatiques* est largement inférieur à celui que l'on trouve chez les animaux terrestres. Toutefois, il est nécessaire que les espèces suivantes soient visées par un programme de surveillance et de suivi :

- 1) *Salmonella* spp.;
- 2) *Vibrio parahaemolyticus*;
- 3) *Listeria monocytogenes*.

NB : PREMIÈRE ADOPTION EN 2012.

CHAPITRE 6.5.

ANALYSE DES RISQUES DE RÉSISTANCE AUX AGENTS ANTIMICROBIENS RÉSULTANT DE LEUR UTILISATION CHEZ LES ANIMAUX AQUATIQUES

Article 6.5.1.

Recommandations sur les analyses des risques pour la santé des animaux aquatiques et la santé humaine résultant des micro-organismes antibiorésistants provenant d'animaux aquatiques

1. Introduction

Les antibiorésistances relèvent d'un phénomène naturel qui est influencé par de nombreux facteurs. Cependant les problèmes posés par l'antibiorésistance sont inhérents à l'utilisation des *agents antimicrobiens* dans tout type d'environnement, que cette utilisation soit destinée à l'homme ou non.

L'antibiorésistance liée à l'utilisation des *agents antimicrobiens* à des fins thérapeutiques ou non thérapeutiques a conduit à la sélection et à la dissémination de micro-organismes résistants aux *agents antimicrobiens*, s'accompagnant d'une perte de l'efficacité thérapeutique de ces *agents* en médecine vétérinaire et humaine.

2. Objectif

Aux fins du présent chapitre, l'objectif principal de l'*analyse des risques* est de fournir aux États membres une méthode transparente, objective et scientifiquement défendable pour apprécier et gérer les risques sanitaires que constitue pour l'homme et les *animaux aquatiques* la sélection et la dissémination de résistances à la suite de l'utilisation des *agents antimicrobiens* chez les *animaux aquatiques*.

La question de l'antibiorésistance d'origine alimentaire liée à l'utilisation des *agents antimicrobiens* chez les animaux est abordée dans les directives du Codex relatives à l'analyse des risques d'antibiorésistance associés aux aliments (CAC/GL77-2011).

3. Définitions

Aux fins du présent chapitre, le *danger* est le micro-organisme résistant ou le déterminant de résistance qui émerge à la suite de l'emploi d'un

agent antimicrobien donné chez des *animaux aquatiques*. Cette définition traduit le potentiel des micro-organismes résistants à provoquer des effets dommageables sur la santé et le potentiel de transfert horizontal des déterminants génétiques d'un micro-organisme à l'autre. Le *danger* peut donner lieu à des conséquences dommageables à l'occasion de tout scénario dans lequel des hommes ou des *animaux aquatiques* peuvent être exposés à un agent pathogène antibiorésistant, avant de tomber malades et d'être traités par un *agent antimicrobien* devenu inefficace.

Aux fins du présent chapitre, le risque pour la santé des *animaux aquatiques* réside dans l'infection des *animaux aquatiques* par des micro-organismes chez lesquels a émergé une résistance à la suite de l'usage d'*agents antimicrobiens* en *aquaculture*, avec perte du bénéfice de l'antibiothérapie habituellement utilisée pour traiter les maladies des *animaux aquatiques*.

Aux fins du présent chapitre, le risque pour la santé humaine réside dans l'*infection* de l'homme par des micro-organismes chez lesquels a émergé une résistance à la suite de l'usage d'*agents antimicrobiens* chez les *animaux aquatiques*, avec perte du bénéfice de l'antibiothérapie habituellement utilisée pour traiter les *infections* chez l'homme.

4. Processus d'analyse des risques

Les différents volets de l'*analyse des risques* décrits dans le présent chapitre sont l'identification du *danger*, l'*appréciation du risque*, la *gestion du risque* et la *communication relative au risque*.

Le présent chapitre aborde les facteurs à prendre en compte aux différentes étapes du processus d'*analyse des risques*. Cette énumération ne prétend pas être exhaustive et tous les éléments ne sont pas nécessairement applicables à toutes les situations.

5. Appréciation du risque

L'*appréciation du risque* que constituent pour la santé humaine et pour la santé des *animaux aquatiques* les micro-organismes antibiorésistants résultant de l'administration d'*agents antimicrobiens* chez les *animaux aquatiques* doit prendre en compte les éléments suivants :

- a) la probabilité d'émergence de micro-organismes résistants par suite de l'utilisation d'un *agent antimicrobien*, ou plus particulièrement la dissémination de déterminants de résistance si la transmission est possible entre les micro-organismes ;

- b) la probabilité associée à chacune des voies possibles que des hommes et des *animaux aquatiques* soient exposés à ces micro-organismes résistants ou à ces déterminants de résistance;
- c) les conséquences de l'exposition en termes de risques pour la santé humaine ou la santé des *animaux aquatiques*.

Les principes généraux propres à l'*appréciation du risque*, tels que définis dans l'article 2.1.3., s'appliquent à l'*appréciation* tant qualitative que quantitative du *risque*.

Article 6.5.2.

Considérations spéciales relatives à la conduite d'une analyse des risques de résistance aux agents antimicrobiens en aquaculture

1. Introduction

L'*analyse des risques* de résistance aux *agents antimicrobiens* en *aquaculture* doit prendre en compte divers facteurs susceptibles d'avoir des répercussions, tant sur l'*appréciation du risque* que sur la *gestion du risque*, tels que la diversité des modes d'*aquaculture*, la carence relative en méthodes de culture et en tests de sensibilité aux *agents antimicrobiens*, l'insuffisance relative d'information sur l'utilisation des médicaments ainsi que le potentiel de développement d'un réservoir de micro-organismes résistants et de déterminants de résistance dont la transmission est horizontale.

Néanmoins, les principes fondamentaux de l'*analyse des risques* (*appréciation du risque*, *gestion du risque*, *communication relative au risque*) fournissent un cadre aussi précieux pour l'*aquaculture* que pour la production d'animaux terrestres.

2. Besoin en matière de données

Une attention particulière est donc requise lors de l'élaboration des programmes de collecte des données nécessaires à l'*appréciation du risque* afin de prendre en considération ces facteurs susceptibles d'avoir une grande influence.

En raison de la diversité des activités en *aquaculture* (en particulier les systèmes ouverts) susceptibles d'avoir un impact sur les systèmes terrestres de production animale et sur l'environnement de l'homme, il est primordial de clairement identifier le risque devant être évalué. Dans le cas présent, la sélection et la dissémination de micro-organismes résistants et de déterminants

de résistance peut résulter de l'utilisation d'*agents antimicrobiens* chez les *animaux aquatiques*, de l'utilisation d'*agents antimicrobiens* dans les systèmes de production d'animaux terrestres situés à proximité ou de la présence d'*agents antimicrobiens* dans les effluents d'origine humaine.

3. Diversité en aquaculture

La diversité des espèces d'élevage, le nombre et le type de systèmes de production ainsi que la gamme d'*agents antimicrobiens* disponibles et les voies d'administration possibles sont autant d'éléments à prendre en considération pour l'*appréciation des risques*, notamment l'*appréciation du risque d'entrée*. Par conséquent, une attention particulière doit être apportée lors du regroupement de secteurs apparemment similaires de l'industrie aquacole.

L'identification, la sélection et le suivi des options de *gestion du risque* sont également influencés par la diversité caractérisant l'*aquaculture*.

4. Insuffisance du nombre de méthodes normalisées permettant de tester la sensibilité aux agents antimicrobiens

Actuellement, les méthodes normalisées permettant de tester la sensibilité aux *agents antimicrobiens* de bon nombre d'espèces d'*aquaculture* ne sont pas disponibles, ce qui a pour conséquence l'incapacité à quantifier les risques spécifiques. Les méthodes normalisées permettant de tester la sensibilité aux *agents antimicrobiens* doivent être utilisées lorsqu'elles sont disponibles ; dans les cas où aucune méthode normalisée n'est disponible, une approche bien décrite et rigoureuse sur le plan scientifique doit être adoptée.

5. Insuffisance du nombre de médicaments autorisés

Le faible nombre d'*agents antimicrobiens* autorisés en *aquaculture* constitue un défi pour l'*analyse des risques*, en particulier en termes d'*appréciation du risque* et de *gestion du risque*.

La collecte et l'utilisation des informations exhaustives sur les types et quantités d'*agents antimicrobiens* utilisés en *aquaculture* et pertinents au regard de l'*appréciation du risque* sont importants. Dans certaines circonstances les utilisations hors indication ou hors AMM ainsi que les utilisations illégales doivent également être prises en considération. Voir chapitre 6.3.

Le faible nombre de médicaments autorisés, la diversité des réglementations et des organisations impliquées dans la santé des *animaux aquatiques* dans les pays où l'*aquaculture* est présente constituent des défis supplémentaires au

regard de la *gestion du risque*. Lors du choix d'une option de *gestion du risque* doivent être pris en compte l'aspect pratique ainsi que la capacité à mettre en œuvre et à faire respecter cette option.

La carence en médicaments autorisés implique que les systèmes de collecte des données et des informations sur les quantités d'*agents antimicrobiens* utilisées, établis dans le cadre des programmes de suivi et de *surveillance*, puissent, si nécessaire, prendre en considération non seulement les informations sur la distribution sous licence des médicaments autorisés mais également celles sur l'utilisation de médicaments non autorisés.

6. Potentiel de développement de réservoirs (transmission horizontale)

Les micro-organismes naturellement présents dans l'environnement constituent le réservoir essentiel de déterminants de résistance de la biosphère. L'ensemble des déterminants de résistance des *agents antimicrobiens* rencontrés en médecine humaine et vétérinaire provient de ce réservoir originel. La fréquence des déterminants de la résistance au sein des populations de micro-organismes environnementaux est entretenue par des facteurs intrinsèques et non anthropogéniques; l'utilisation d'*agents antimicrobiens* par l'homme, à quelque fin que ce soit, y compris en *aquaculture*, a le potentiel d'augmenter la taille de ce réservoir.

Il y a un risque que l'utilisation des *agents antimicrobiens* en *aquaculture* ait pour conséquence l'augmentation de la fréquence des déterminants de résistance dans le microbiome environnemental et donc l'augmentation de la fréquence de transmission des déterminants aux micro-organismes susceptibles d'infecter l'homme, les animaux ou les *animaux aquatiques*. L'appréciation et la gestion de ces risques sont extrêmement complexes. Les voies biologiques considérées dans le cadre de l'appréciation du risque d'entrée et l'appréciation de l'exposition sont multiples et, à ce jour, aucune ligne directrice spécifique n'est disponible.

Article 6.5.3.

Analyse des risques pour la santé humaine

1. Définition du risque

Infection humaine par des micro-organismes chez lesquels a émergé une résistance à la suite de l'usage d'*agents antimicrobiens* chez les *animaux aquatiques*, avec perte du bénéfice de l'antibiothérapie habituellement utilisée pour traiter cette *infection* chez l'homme.

2. Danger

- Micro-organismes ayant acquis une résistance (voire des résistances multiples) par suite de l'utilisation d'*agents antimicrobiens* chez les *animaux aquatiques*.
- Micro-organismes ayant acquis un déterminant de résistance transmis par un autre micro-organisme devenu résistant par suite de l'utilisation d'*agents antimicrobiens* chez les *animaux aquatiques*.

L'identification du *danger* doit prendre en compte la classe ou la sous-classe de l'*agent antimicrobien* considéré. Cette définition doit être lue parallèlement au point 3 de l'article 6.5.1.

3. Appréciation du risque d'entrée

L'appréciation du risque d'entrée décrit les voies biologiques que doit emprunter un *agent antimicrobien* spécifique utilisé chez les *animaux aquatiques* pour conduire à l'entrée de micro-organismes résistants ou de déterminants de résistance dans un environnement particulier. Cette appréciation prévoit l'estimation, de façon qualitative ou quantitative, de la probabilité de déroulement du processus complet. L'appréciation du risque d'entrée précise la probabilité de propagation de chacun des *dangers* potentiels pour chaque ensemble de conditions spécifiées, en termes de quantités et de délais.

L'appréciation du risque d'entrée doit prendre en compte les facteurs suivants :

- espèces d'*animaux aquatiques* traitées par le(les) *agent(s) antimicrobien(s)* en question,
- type de système de production aquacole (intensif ou extensif, cages, cuves, bassins, étangs ou autre),
- nombre d'*animaux aquatiques* traités, leur âge et leur distribution géographique,
- prévalence de la *maladie* pour laquelle l'*agent antimicrobien* est indiqué ou utilisé dans la population d'*animaux aquatiques* cible,
- données sur les tendances en matière d'utilisation des *agents antimicrobiens* et changements observés dans les systèmes de production en *aquaculture*,
- données sur l'usage hors indications ou hors AMM,
- modes et voies d'administration de l'*agent antimicrobien*,
- schéma posologique (doses, intervalle entre deux administrations et durée du traitement),
- profil pharmacocinétique et profil pharmacodynamique de l'*agent antimicrobien*,

- site et type d'*infection*,
- développement de micro-organismes résistants,
- prévalence des *agents pathogènes* susceptibles de développer une résistance chez des espèces d'*animaux aquatiques*,
- mécanismes et voies de transfert direct ou indirect des résistances,
- lien éventuel entre les caractéristiques de virulence et la résistance,
- résistance croisée ou co-résistance vis-à-vis d'autres *agents antimicrobiens*,
- données sur les tendances et l'apparition de micro-organismes résistants obtenus grâce à la *surveillance* des *animaux aquatiques*, des *produits issus d'animaux aquatiques* et des déchets d'origine animale.

L'appréciation du risque d'entrée doit prendre en compte les facteurs confondants suivants susceptibles de l'influencer :

- les micro-organismes résistants ou les déterminants de résistance associés aux *animaux aquatiques* ou aux *produits issus d'animaux aquatiques* à la suite d'une contamination d'origine terrestre de l'environnement aquatique, à une contamination des *aliments pour animaux* ou à une contamination lors de la phase de transformation intervenant après la capture des *animaux aquatiques*.

4. Appréciation de l'exposition

Une appréciation de l'exposition décrit les voies biologiques nécessaires pour qu'il y ait exposition de personnes aux micro-organismes résistants ou aux déterminants de résistance propagés à la suite d'une utilisation donnée d'un *agent antimicrobien* chez les *animaux aquatiques*. Elle estime aussi la probabilité de survenue des expositions. La probabilité d'exposition aux *dangers* identifiés est estimée, pour des conditions d'exposition spécifiées, en termes de quantités, de délais, de fréquence, de durée et de voies d'exposition et en fonction des autres caractéristiques des populations humaines exposées.

L'appréciation de l'exposition doit prendre en compte les facteurs suivants :

- démographie humaine, y compris sous-populations, habitudes alimentaires ainsi que traditions et pratiques culturelles en matière de préparation et de conservation des denrées alimentaires,
- prévalence des micro-organismes résistants dans les denrées alimentaires au point de consommation,
- charge microbienne dans les denrées alimentaires contaminées au point de consommation,
- contamination environnementale par des micro-organismes résistants,
- transmission des micro-organismes résistants et de leurs déterminants

de résistance entre les hommes et les *animaux aquatiques* et dans l'environnement,

- mesures de décontamination microbienne des denrées alimentaires,
- capacité de survie et dissémination des micro-organismes résistants lors du processus de production des denrées alimentaires (incluant les opérations d'abattage, de transformation, de conservation, de transport et de vente au détail),
- pratiques d'élimination des déchets et probabilité d'exposition humaine à des micro-organismes résistants ou à des déterminants de résistance véhiculés par ces déchets,
- capacité des micro-organismes résistants à s'établir chez l'homme,
- transmission d'homme à homme des micro-organismes considérés,
- capacité des micro-organismes résistants à transférer la résistance aux micro-organismes commensaux hébergés par l'homme et aux agents zoonotiques,
- quantités et types d'*agents antimicrobiens* utilisés en médecine humaine,
- paramètres pharmacocinétiques, tels que métabolisme, biodisponibilité et distribution à la flore intestinale,
- niveau d'exposition directe des travailleurs du secteur de l'*aquaculture* et des industries de transformation aux organismes résistants aux *agents antimicrobiens*.

5. Appréciation des conséquences

Une appréciation des conséquences décrit le rapport entre des expositions précises à des micro-organismes résistants ou à des déterminants de résistance et les conséquences de ces expositions. Il doit exister un processus de cause à effet par lequel les expositions provoquent des conséquences sanitaires ou environnementales dommageables qui peuvent à leur tour entraîner des effets socio-économiques. L'appréciation des conséquences décrit les répercussions potentielles d'une exposition donnée et estime la probabilité de survenue desdites répercussions.

L'appréciation des conséquences doit prendre en compte les facteurs suivants :

- dose microbienne et interactions ultérieures avec la réponse de l'hôte,
- variation de la sensibilité aux *maladies* des populations ou sous-populations exposées,
- variation et fréquence des effets sur la santé humaine de la perte d'efficacité des *agents antimicrobiens* et coûts associés (maladie et hospitalisation par exemple),
- lien éventuel entre les caractéristiques de virulence et la résistance,

- changements d'habitudes alimentaires par suite d'une perte de confiance dans la sécurité sanitaire des produits alimentaires et risques secondaires associés,
- interférence avec les antibiothérapies utilisées chez l'homme,
- importance de l'*agent antimicrobien* en santé animale et en santé humaine (voir la *Liste OIE des agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire* et la liste OMS des antimicrobiens d'importance critique pour la médecine humaine),
- prévalence de la résistance chez l'homme des agents pathogènes bactériens considérés.

6. Estimation du risque

L'estimation du risque compile les résultats de l'appréciation du risque d'entrée, de l'appréciation de l'exposition et de l'appréciation des conséquences afin de produire une estimation globale des risques associés aux *dangers*. Ainsi, l'estimation du risque prend en compte la totalité du mécanisme de concrétisation du risque depuis l'identification du *danger* jusqu'aux conséquences indésirables.

7. Gestion du risque

La *gestion du risque* se compose des volets décrits ci-dessous.

a) Évaluation du risque

Évaluation du risque — processus consistant à comparer le risque estimé par l'*appréciation du risque* à la réduction de risque attendue des mesures proposées pour gérer le risque.

b) Évaluation des différentes options

Il existe tout un éventail d'options de *gestion du risque* pour réduire au minimum l'émergence et la dissémination de l'antibiorésistance. Il s'agit d'options à la fois réglementaires et non réglementaires, telle l'élaboration de codes de bonnes pratiques sur l'utilisation des *agents antimicrobiens en aquaculture*.

Les décisions à prendre en matière de *gestion du risque* doivent tenir compte des répercussions de ces différentes options sur la santé humaine ainsi que sur la santé des *animaux aquatiques* et le bien-être des poissons, sans omettre les considérations économiques et les problèmes environnementaux associés. Un contrôle efficace des *maladies des animaux aquatiques* peut avoir le double avantage de réduire les risques pour la

santé humaine associés à la fois à l'agent pathogène bactérien concerné et à l'antibiorésistance.

c) Mise en œuvre

Les gestionnaires des risques doivent élaborer un plan d'exécution décrivant les modalités de mise en œuvre d'une décision, ses acteurs et sa date d'exécution. Les *Autorités compétentes* doivent veiller à la mise en place d'un cadre réglementaire et d'infrastructures adaptés.

d) Suivi et revue

Les options de *gestion du risque* doivent faire l'objet d'un suivi et d'une revue opérés en continu afin de s'assurer que les objectifs sont atteints.

8. Communication relative au risque

La communication avec toutes les parties concernées doit être encouragée au plus tôt et intégrée dans toutes les phases d'une *analyse des risques*. Cette étape permettra à toutes les parties concernées, y compris les gestionnaires des risques, de mieux comprendre les différentes approches appliquées à la *gestion du risque*. En outre, la *communication relative au risque* doit être bien documentée.

Article 6.5.4.

Analyse des risques pour la santé des animaux aquatiques

1. Définition du risque

Infection d'animaux aquatiques par des micro-organismes chez lesquels a émergé une résistance à la suite de l'usage d'*agents antimicrobiens* chez les *animaux aquatiques*, avec perte du bénéfice de l'antibiothérapie habituellement utilisée pour traiter cette *infection* chez l'*animal aquatique*.

2. Danger

- Micro-organismes ayant acquis une résistance (voire des résistances multiples) par suite de l'utilisation d'*agents antimicrobiens* chez les *animaux aquatiques*.
- Micro-organismes ayant acquis un déterminant de résistance transmis par un autre micro-organisme devenu résistant par suite de l'utilisation d'*agents antimicrobiens* chez les *animaux aquatiques*.

L'identification du *danger* doit prendre en compte la classe ou la sous-classe des *agents antimicrobiens* considérés. Cette définition doit être lue parallèlement au point 3 de l'article 6.5.1.

3. Appréciation du risque d'entrée

L'appréciation du risque d'entrée doit prendre en compte les facteurs suivants :

- espèces d'*animaux aquatiques* traitées par l'*agent antimicrobien* en question,
- type de système de production aquacole (intensif ou extensif, cages, cuves, bassins, étangs ou autre),
- nombre d'*animaux aquatiques* traités, leur âge et leur distribution géographique et, dans certains cas, leur sexe,
- prévalence de la *maladie* pour laquelle l'*agent antimicrobien* est indiqué dans la population animale cible,
- données sur les tendances en matière d'usage et de ventes des *agents antimicrobiens* et changements observés dans les systèmes de production aquacole,
- données sur l'usage hors indications ou hors AMM,
- modes et voies d'administration des *agents antimicrobiens*,
- schéma posologique (doses, intervalle entre deux administrations et durée du traitement),
- profil pharmacocinétique et profil pharmacodynamique de l'*agent antimicrobien*,
- type et site d'*infection*,
- développement de micro-organismes résistants,
- prévalence des *agents pathogènes* susceptibles de développer une résistance chez des espèces d'*animaux aquatiques*,
- mécanismes et voies de transfert de résistance direct ou indirect,
- résistance croisée ou co-résistance avec d'autres *agents antimicrobiens*,
- données sur les tendances et l'apparition de micro-organismes résistants obtenus grâce à la *surveillance* des *animaux aquatiques*, des *produits issus d'animaux aquatiques* et de déchets d'origine animale.

L'appréciation du risque d'entrée doit prendre en compte les facteurs confondants susceptibles de l'influencer :

- les micro-organismes résistants ou les déterminants de résistance associés aux *animaux aquatiques* ou les produits qui en sont issus à la suite d'une contamination d'origine terrestre de l'environnement aquatique, d'une contamination des *aliments pour animaux* ou d'une contamination lors de la phase de transformation intervenant après la capture des *animaux aquatiques*.

4. Appréciation de l'exposition

L'appréciation de l'exposition doit prendre en compte les facteurs suivants :

- prévalence et tendances des micro-organismes résistants en fonction de la présence, ou non, de signes cliniques chez les *animaux aquatiques*,
- prévalence de micro-organismes résistants dans les *aliments destinés aux animaux aquatiques* et dans l'environnement de ces derniers,
- transmission entre animaux des micro-organismes résistants et de leurs déterminants de résistance (pratiques d'élevage et déplacements des *animaux aquatiques*),
- nombre ou pourcentage d'*animaux aquatiques* traités,
- quantités d'*agents antimicrobiens* utilisées chez les *animaux aquatiques* et tendances dans ce domaine,
- capacité de survie et dissémination des micro-organismes résistants,
- exposition de la faune sauvage aux micro-organismes résistants,
- pratiques d'élimination des déchets et probabilité d'exposition des *animaux aquatiques* à des micro-organismes résistants ou à des déterminants de résistance véhiculés par ces déchets,
- capacité des micro-organismes résistants à s'établir chez les *animaux aquatiques*,
- exposition à des déterminants de résistance provenant d'autres sources, telles que l'eau, les effluents, la pollution issue des déchets, etc.,
- paramètres pharmacocinétiques, tels que métabolisme, biodisponibilité et distribution à la flore gastrointestinale (en gardant à l'esprit que la flore gastrointestinale de nombreuses espèces d'*animaux aquatiques* est transitoire),
- transmission des micro-organismes résistants et de leurs déterminants de résistance entre les hommes et les *animaux aquatiques* et dans l'environnement.

5. Appréciation des conséquences

L'appréciation des conséquences doit prendre en compte les facteurs suivants :

- dose microbienne et interactions ultérieures avec la réponse de l'hôte,
- variation de la sensibilité aux *maladies* des populations ou sous-populations exposées,
- variation et fréquence des effets sur la santé des *animaux aquatiques* résultant de la perte d'efficacité des *agents antimicrobiens* et coûts associés,
- lien éventuel entre les caractéristiques de virulence et la résistance,

- importance de l'*agent antimicrobien* en santé des *animaux aquatiques* et en santé humaine (voir la *Liste OIE des agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire* et liste OMS des antimicrobiens d'importance critique pour la médecine humaine),
- charge supplémentaire de la *maladie* induite par les micro-organismes résistants aux *agents antimicrobiens*,
- nombre d'échecs thérapeutiques dus à des micro-organismes antibiorésistants,
- augmentation de la gravité et de la durée des *maladies* infectieuses,
- répercussions sur le bien-être des *animaux aquatiques*,
- estimation des répercussions économiques et du coût pour la santé et la production des *animaux aquatiques*,
- décès en rapport avec des micro-organismes antibiorésistants, comparativement aux décès liés à des micro-organismes sensibles de la même espèce (mortalité globale annuelle, probabilité annuelle, ou diminution de l'espérance de vie pour un membre quelconque de la population ou pour un membre d'une sous-population spécifique),
- disponibilité et coût d'une antibiothérapie alternative,
- répercussions éventuelles du passage à un autre *agent antimicrobien* (plus grande toxicité des alternatives thérapeutiques par exemple).

6. Estimation du risque

L'estimation du risque compile les résultats de l'appréciation du risque d'entrée, de l'appréciation de l'exposition et de l'appréciation des conséquences afin de produire une estimation globale des risques associés aux *dangers*. Ainsi, l'estimation du risque prend en compte la totalité du mécanisme de concrétisation du risque depuis l'identification du *danger* jusqu'aux conséquences indésirables.

7. Gestion du risque

Les dispositions pertinentes prévues au point 7 de l'article 6.5.3. sont applicables.

8. Communication relative au risque

Les dispositions pertinentes prévues au point 8 de l'article 6.5.3. sont applicables.

NB: PREMIÈRE ADOPTION EN 2015.

3.

**Manuel des tests
de diagnostic et des vaccins
pour les animaux terrestres**

SECTION 2.1.

DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE

CHAPITRE 2.1.1.
**MÉTHODES DE LABORATOIRE UTILISÉES POUR
LES TESTS DE SENSIBILITÉ DES BACTÉRIES AUX
ANTIMICROBIENS**

Résumé

Avec l'augmentation des résistances bactériennes aux agents antimicrobiens utilisés traditionnellement, il est devenu plus difficile pour les cliniciens de choisir empiriquement l'agent antimicrobien approprié. Par conséquent, les tests in vitro de sensibilité aux antimicrobiens (TSA) des bactéries pathogènes importantes, sur des échantillons correctement prélevés, doivent faire appel, pour leur réalisation, à des méthodes validées. Les TSA sont donc un élément important des lignes directrices concernant un usage prudent des antimicrobiens dans la production animale au niveau mondial et les vétérinaires de tous les pays doivent disposer de ces données afin de prendre des décisions éclairées.

Même s'il existe toutes sortes de méthodes, les tests in vitro de la sensibilité aux antimicrobiens ont pour objectifs communs soit de fournir un paramètre prédictif fiable de la manière dont le microorganisme est susceptible de répondre au traitement antimicrobien chez l'hôte infecté, soit d'évaluer, à des fins de surveillance, s'il y a eu développement de résistance. Ce type d'information permet au clinicien de choisir l'agent antimicrobien approprié, aide à l'élaboration de stratégies concernant l'usage des antimicrobiens et fournit des données de surveillance épidémiologique. Ces données de surveillance épidémiologique servent de base pour choisir le traitement empirique approprié (traitement de première ligne) et pour détecter l'émergence et/ou la dissémination de souches bactériennes résistantes ou de facteurs de résistance chez différentes espèces bactériennes. Le choix d'une méthode de TSA en particulier repose sur de nombreux facteurs tels que données de validation, commodité, flexibilité, automation, coût, reproductibilité, exactitude, normalisation et harmonisation.

Le recours aux approches génotypiques pour la détection de gènes de résistance aux antimicrobiens est également encouragé pour accroître la rapidité et l'exactitude des tests de sensibilité. De nombreux tests ADN sont en cours de développement pour détecter, au niveau génétique, la résistance des bactéries aux antimicrobiens. Ces méthodes, utilisées conjointement avec l'analyse phénotypique, offrent des perspectives pour accroître la sensibilité, la spécificité et la rapidité de la détection de certains gènes de résistance connus et peuvent être utilisées en tandem avec les méthodes de laboratoire traditionnelles pour les tests de sensibilité aux antimicrobiens.

INTRODUCTION

La multiplication des bactéries pathogènes multirésistantes aux antimicrobiens a été reconnue par l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), par l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) comme un sérieux problème mondial de santé humaine et animale. Le développement des résistances bactériennes aux antimicrobiens n'est un phénomène ni fortuit ni nouveau. Les préoccupations vont toutefois croissant en raison de la fréquence à laquelle de nouveaux phénotypes émergents résistants apparaissent parmi les bactéries pathogènes ou chez les microorganismes commensaux, telles les résistances aux carbapénèmes, à la colistine, au linézolide, aux macrolides, etc.

Historiquement, de nombreuses infections pouvaient être traitées avec succès sur la base de l'expérience clinique antérieure du clinicien ou parce que la sensibilité des germes pouvait être prédite de manière fiable (permettant ainsi le recours à un traitement empirique); c'est désormais plus souvent l'exception que la règle (Walker, 2007). Des résistances à quasi tous les agents antimicrobiens actuellement approuvés pour une utilisation chez l'homme ou en médecine vétérinaire ont été observées. Si l'on y ajoute la multiplicité d'agents antimicrobiens actuellement disponibles, cela rend le choix d'un agent approprié de plus en plus compliqué. Cette situation a rendu les cliniciens plus dépendants des données provenant des tests *in vitro* de sensibilité aux antimicrobiens, soulignant l'importance des laboratoires diagnostiques pour la pratique clinique.

De nombreuses méthodes de test de la sensibilité aux antimicrobiens (TSA) sont disponibles pour déterminer la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. Le choix d'une méthode repose sur plusieurs facteurs tels que commodité, flexibilité, automation, coût, reproductibilité, exactitude, accessibilité et préférences individuelles. La normalisation et l'harmonisation des méthodes de TSA utilisées pour la surveillance épidémiologique des résistances aux antimicrobiens est essentielle pour comparer les données entre les différents programmes nationaux ou internationaux de surveillance des Membres de l'OIE. Il est primordial que les

méthodes de TSA fournissent des résultats reproductibles lors de leur utilisation quotidienne de routine en laboratoire et que ces données soient comparables aux résultats obtenus avec une méthode reconnue comme une référence absolue. La méthode de TSA actuellement considérée comme la méthode de référence est la technique de microdilution en bouillon telle que décrite par l'Organisation internationale de normalisation (ISO, 2006), méthode qui permet de déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI). En l'absence de méthodes normalisées ou de procédures de référence, les données de sensibilité provenant de laboratoires différents ne peuvent pas être comparées de manière fiable. La méthode utilisée pour sélectionner les échantillons à inclure dans les programmes de surveillance de la résistance aux antimicrobiens ainsi que les méthodes utilisées pour l'isolement préalable des bactéries constituent aussi des facteurs importants à normaliser ou harmoniser afin de permettre une comparaison directe des données entre différentes régions; un document de l'OIE traite de ces questions (Dehaumont, 2004).

Avec les progrès des TSA, c'est aussi la compréhension des multiples facteurs susceptibles d'influencer le résultat global des tests de sensibilité qui a progressé (OMS, 2017). Ce document fournit des lignes directrices pour la normalisation des méthodes de TSA ainsi que pour l'interprétation des résultats des tests de sensibilité aux antimicrobiens.

1. Exigences des essais

Afin de parvenir à la normalisation des méthodes de TSA et à la comparabilité de leurs résultats, les exigences suivantes devraient s'appliquer :

- i) l'utilisation de méthodes de TSA normalisées est essentielle, y compris l'harmonisation des paramètres de test tels que milieu, inoculum, temps d'incubation, contrôles de qualité, choix des agents antimicrobiens et critères d'interprétation consécutifs;
- ii) les méthodes normalisées de TSA ainsi que toutes les spécifications essentielles et les critères d'interprétation doivent être clairement définis, documentés en détail et utilisés par tous les laboratoires concernés;
- iii) toutes les méthodes de TSA doivent générer des données exactes et reproductibles;
- iv) la sensibilité quantitative (CMI) doit faire l'objet de rapports;
- v) l'établissement de laboratoires nationaux ou régionaux de référence pour coordonner les méthodes de TSA, les interprétations et les techniques opérationnelles appropriées utilisées pour garantir l'exactitude et la reproductibilité (p. ex. contrôles qualité) est essentiel;

- vi) les laboratoires de microbiologie doivent appliquer et suivre un programme officiel de gestion de la qualité (voir Chapitre 1.1.5. *Gestion de la qualité dans les laboratoires de diagnostic vétérinaire*);
- vii) les laboratoires doivent avoir obtenu l'accréditation d'une tierce partie comprenant bien les méthodes de TSA utilisées dans le domaine d'application de cette accréditation. L'organisme d'accréditation doit répondre aux normes de l'ILAC (International Laboratory Accreditation Cooperation) et aux lignes directrices relatives aux normes utilisées pour le processus d'accréditation. Les normes d'accréditation utilisées doivent également exiger la participation aux programmes d'essais d'aptitude;
- viii) des souches bactériennes spécifiques témoins de référence/de qualité sont essentielles pour procéder au contrôles de qualité, à l'assurance qualité et aux essais d'aptitude intralaboratoire et interlaboratoires.

2. Choix des antimicrobiens pour les tests et les rapports

Le choix de l'antimicrobien approprié pour les tests de sensibilité peut s'avérer difficile, compte tenu du grand nombre d'agents disponibles. Les lignes directrices suivantes doivent être observées:

- i) l'atelier conjoint d'experts FAO/OIE/OMS sur l'usage hors médecine humaine des antimicrobiens recommande de dresser une liste d'antimicrobiens à usage vétérinaire et humain très importants pour les tests de sensibilité;
- ii) la décision concernant le choix des antimicrobiens les plus appropriés est prise par chaque Membre de l'OIE en concertation avec les organismes et les organisations appropriés;
- iii) les antimicrobiens d'une même classe peuvent avoir une activité *in vitro* similaire contre des bactéries pathogènes données. Dans de tels cas, il convient de choisir un antimicrobien représentatif qui permette de prédire la sensibilité des autres membres de sa classe;
- iv) certains microorganismes peuvent être intrinsèquement résistants à des classes d'antibiotiques particulières; il est donc inutile et trompeur de tester certains agents pour leur activité *in vitro*. Le type de résistance intrinsèque sera déterminé pour ces microorganismes soit à l'aide de la littérature scientifique, soit par des analyses;
- v) le nombre d'antimicrobiens à tester doit être conforme aux directives utilisées (CLSI/EUCAST/ISO) et contenir au moins les représentants des différentes classes afin d'assurer la pertinence et la faisabilité des TSA (voir également OMS, 2017).

Une révision périodique des microorganismes connus pour leur sensibilité à certains agents antimicrobiens est recommandée afin de garantir qu'une résistance émergente ou inattendue soit détectée. Une résistance émergente peut également être suspectée en cas de mauvaise réponse à un traitement antimicrobien conventionnel ou d'échec thérapeutique.

3. Méthodes de test de la sensibilité aux antimicrobiens

Les exigences suivantes doivent être respectées :

- i) les bactéries faisant l'objet d'un TSA devraient être isolées à partir de cultures pures de l'échantillon soumis ;
- ii) des méthodes normalisées de référence doivent être utilisées pour l'identification, de telle sorte que le genre et/ou l'espèce des bactéries faisant l'objet du test puissent être identifiés ;
- iii) les isolats bactériens considérés comme les plus importants ainsi qu'une sélection d'autres isolats doivent être conservés pour une éventuelle analyse ultérieure (conservation par lyophilisation ou cryogénéisation entre -70°C et -80°C).

Du fait qu'ils influencent les méthodes de TSA, les facteurs suivants doivent être déterminés, optimisés et documentés en détail dans une procédure opérationnelle normalisée :

- i) une fois la bactérie isolée en culture pure, une concentration normalisée de l'inoculum doit être préparée au moyen d'un néphélomètre ou d'un spectrophotomètre, garantissant un nombre défini d'unités formant colonies afin d'obtenir des résultats de sensibilité précis et reproductibles. Les bactéries ou autres microorganismes utilisés dans les TSA doivent provenir d'une culture fraîche de 24 heures ;
- ii) la composition et la préparation de la gélose et du bouillon de culture utilisés (p. ex. pH, cations, thymidine ou thymine, utilisation de milieux enrichis) doivent être conformes aux directives (CLSI/EUCAST/ISO). La performance et la stérilité des lots du milieu doivent également être analysées et documentées, tout comme les procédures employées ;
- iii) la teneur, la plage/intervalle et la concentration de l'agent antimicrobien utilisé (dans les plaques de microtitrage, les disques, les bandelettes ou les comprimés) doivent être conformes aux directives (CLSI/EUCAST/ISO) et pertinents du point de vue de l'espèce testée ;
- iv) la composition des solvants et des diluants pour la préparation des solutions mères d'antibiotiques ;

- v) la croissance et les conditions d'incubation (durée, température, atmosphère p. ex. CO₂);
- vi) l'épaisseur de la gélose;
- vii) les témoins à utiliser, y compris les microorganismes de référence employés;
- viii) les critères d'interprétation consécutifs (seuils cliniques, valeurs limites épidémiologiques – ECOFFs).

Pour toutes ces raisons, une importance particulière doit être portée à l'utilisation de procédures documentées et validées ainsi que de méthodes bien documentées, une reproductibilité suffisante ne pouvant être atteinte autrement.

4. Choix de la méthode de test de la sensibilité aux antimicrobiens

Le choix d'une méthode de TSA peut être influencé par les facteurs suivants :

- i) facilité d'exécution,
- ii) flexibilité,
- iii) adaptabilité aux systèmes automatisés ou semi-automatisés,
- iv) coût,
- v) reproductibilité,
- vi) fiabilité,
- vii) exactitude,
- viii) microorganismes et antibiotiques d'un intérêt particulier pour un Membre de l'OIE donné,
- ix) disponibilité de données de validation adéquates pour l'éventail de microorganismes dont la sensibilité doit être testée.

5. Méthodes de test de la sensibilité aux antimicrobiens

Les trois méthodes suivantes se sont montrées aptes à fournir de manière constante des résultats reproductibles et répétables lorsqu'elles sont suivies correctement (Clinical and Laboratory Standards Institute [CLSI], 2008 ; Walker, 2007) :

- i) diffusion en disque,
- ii) dilution en bouillon,
- iii) dilution en gélose.

5.1. Méthode de diffusion en disque

La diffusion en disque fait référence à la diffusion d'un agent antimicrobien à partir d'un disque ou d'un comprimé contenant une concentration donnée de l'agent dans un milieu de culture solide (généralement une gélose de Müller-Hinton), inoculé avec une culture pure (voir section 3). Le résultat de la diffusion en disque est obtenu par la mesure du diamètre de la zone d'inhibition autour du disque, ce diamètre étant proportionnel à la sensibilité de la bactérie à l'agent antimicrobien présent dans le disque.

La diffusion de l'agent antimicrobien dans le milieu de culture se traduit par un gradient de concentration de l'antimicrobien. Lorsque la concentration de l'antimicrobien devient si faible qu'il ne parvient plus à inhiber la croissance de la bactérie testée, la zone d'inhibition se démarque. Le diamètre de cette zone d'inhibition autour du disque d'antimicrobien est lié à la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour cette combinaison spécifique bactérie/antimicrobien; la zone d'inhibition est en corrélation inverse avec la CMI de la bactérie testée. En règle générale, plus la zone d'inhibition est large, plus la concentration d'antimicrobien requise pour inhiber la croissance des microorganismes est faible. Cela dépend toutefois de la concentration d'agent antimicrobien dans le disque et de sa diffusibilité. Les agents antimicrobiens dont la taille moléculaire est très élevée diffusent mal dans la gélose, ce qui rend les méthodes de diffusion en disque peu fiables pour ces composés. C'est pourquoi les méthodes de diffusion en disque ne sont par exemple pas recommandées pour tester la sensibilité à la colistine/polymyxine (Matuschek *et al.*, 2018).

À noter: les tests par diffusion en disque reposant uniquement sur la présence ou l'absence d'une zone de diffusion sans considération de la taille de la zone d'inhibition ne sont pas acceptables comme méthode de TSA.

5.1.1 Considérations concernant l'utilisation des méthodes de diffusion en disque

La diffusion en disque est d'une exécution facile, reproductible lorsqu'elle est normalisée et ne nécessite pas d'équipement coûteux. Ses principaux avantages sont:

- i) son faible coût,
- ii) la facilité à modifier le test en changeant les disques d'antimicrobien si nécessaire,
- iii) la possibilité d'y recourir pour le dépistage d'un grand nombre d'isolats,
- iv) son aptitude à identifier un sous-ensemble d'isolats pour des analyses complémentaires selon d'autres méthodes, telle la mesure de la CMI,

- v) la procédure est contrôlée par l'inclusion d'organismes témoins appropriés pour lesquels un intervalle cible en termes de taille des zones est disponible (ou a été déduit) pour chacun des agents antimicrobiens pertinents à tester lors de la procédure de test par diffusion en disque.

La mesure manuelle des zones d'inhibition peut prendre du temps. Des dispositifs automatiques de lecture des zones existent et peuvent être intégrés dans le système de rapports et de traitement des données du laboratoire. Les disques doivent être répartis uniformément à la surface de la gélose de sorte que les zones d'inhibition qui les entourent ne se chevauchent pas au point qu'il ne soit plus possible de les distinguer. En général, cette condition est réalisée si les disques sont distants d'au moins 24 mm d'un centre à l'autre, bien que cela dépende de la concentration du disque et de l'aptitude de l'antimicrobien à diffuser dans la gélose. Une contamination des plaques de culture peut être plus difficile à détecter lorsqu'on utilise des lecteurs automatisés.

Le diamètre de la zone d'inhibition obtenu dans les tests par diffusion en disque est fortement influencé par la densité de l'inoculum bactérien utilisé, ce qui souligne la nécessité de standardiser l'inoculum, conformément aux directives (CLSI, EUCAST, ISO). Un inoculum plus dense qu'attendu résultera dans des zones d'inhibition plus petites tandis qu'un inoculum clairsemé résultera dans des zones d'inhibition plus larges (BSAC [British Society for Antimicrobial Chemotherapy], 2015).

5.2. Méthodes de dilution en bouillon et en gélose

L'objectif des méthodes de dilution en bouillon et en gélose est de déterminer la concentration la plus faible de l'agent antimicrobien inhibant la croissance visible de la bactérie testée, soit dans un bouillon, soit sur gélose (CMI, généralement exprimée en $\mu\text{g/ml}$ ou mg/litre). La gamme de concentrations testées par les méthodes de dilution en bouillon ou sur gélose inclut généralement le seuil (clinique ou microbiologique) avec des dilutions au demi de part et d'autre de cette valeur, si cela est jugé approprié. La CMI ne représente toutefois pas toujours exactement la concentration qui était testée. La « vraie » CMI est un point entre la concentration testée la plus basse qui inhibe la croissance de la bactérie et sa dilution suivante. Par conséquent, les mesures de la CMI effectuées au moyen de séries de dilutions peuvent être considérées comme ayant une variabilité inhérente de l'ordre d'une dilution.

Les séries de dilution des antimicrobiens doivent englober à la fois les critères d'interprétation (sensible, intermédiaire et résistant) pour une combinaison spécifique bactérie/antibiotique et des microorganismes de référence appropriés pour le contrôle qualité. Les intervalles CMI cibles devraient être disponibles pour chacun des agents antimicrobiens à tester.

Pour mesurer la sensibilité aux antimicrobiens, les méthodes de dilution sont plus reproductibles que la diffusion en disque, raison pour laquelle la microdilution en bouillon est actuellement la méthode d'analyse de référence. Traditionnellement, les antibiotiques sont toutefois testés en dilutions au demi, ce qui peut produire des données de CMI inexactes. L'intervalle continu des valeurs obtenues pour le diamètre de la zone lors de la diffusion en disque peut donc présenter des avantages dans certaines circonstances, comme par exemple lors du dépistage d'isolats sensibles en grand nombre.

Tout laboratoire qui prévoit d'utiliser une méthode de dilution et de préparer ses propres réactifs ainsi que ses propres dilutions d'antibiotiques a la possibilité d'obtenir, de préparer et de conserver de manière appropriée des solutions d'obtes d'antimicrobiens de qualité réactif, représentatives de la puissance de l'antimicrobien (fourni par le fabricant), et de fabriquer des dilutions de travail complexes sur une base régulière. Les méthodes publiées doivent être consultées et il est essentiel que ces laboratoires utilisent des microorganismes témoins pour le contrôle qualité (voir ci-dessous) afin de garantir l'exactitude et la normalisation de leurs procédures.

5.2.1 Dilution en bouillon

La dilution en bouillon est une technique dans laquelle une suspension de bactéries d'une concentration optimale préalablement définie est testée par rapport à des concentrations variables d'un agent antimicrobien (en général, dilutions sérielles au demi) dans un milieu liquide à la formulation prédéfinie et documentée. La méthode de dilution en bouillon peut être réalisée soit dans des tubes contenant un volume minimal de 2 ml (macrodilution) ou en plus petits volumes au moyen de plaques microtitres (microdilution). De nombreuses plaques microtitres contenant, dans leurs puits échantillon, des antibiotiques prédilués lyophilisés ou déshydratés sont sur le marché. L'utilisation de plaques microtitres issues des mêmes lots peut contribuer à minimiser les variations susceptibles d'apparaître lors de la préparation et de la dilution des antimicrobiens par différents laboratoires. L'utilisation de ces plaques, avec un protocole de test documenté incluant la spécification ainsi que les organismes de référence appropriés, facilitera la comparabilité des résultats entre laboratoires.

Du fait que la plupart des éprouvettes de test par microdilution en bouillon sont préparées commercialement, cette méthode est moins flexible que la dilution sur gélose ou la diffusion en disque en matière d'ajustement aux besoins variables des programmes de surveillance ou de contrôle.

L'achat des plaques antimicrobiennes et de l'équipement connexe étant coûteux, cette méthode n'est pas envisageable pour certains laboratoires.

5.2.2 Dilution en gélose

La dilution en gélose consiste à incorporer des concentrations variables d'agent antimicrobien dans un milieu gélosé, traditionnellement en procédant à des dilutions sérielles au demi, suivies de l'insémination d'un inoculum bactérien défini à la surface de la gélose. Cette méthode peut être considérée comme la plus fiable pour déterminer la CMI pour certains antimicrobiens (fosfomycine, mécillinam) ainsi que pour certaines bactéries pour lesquelles les méthodes de dilution en bouillon ne sont pas bien établies.

Les avantages des méthodes de dilution en gélose comprennent :

- i) la possibilité de tester de multiples bactéries, à l'exception des bactéries qui forment des colonies, sur le même jeu de plaques de gélose en même temps ;
- ii) la possibilité d'améliorer les critères d'identification de la CMI et d'étendre la plage de concentration de l'antibiotique ;
- iii) la possibilité de semi-automatiser la méthode en utilisant un appareil de multiplication de l'inoculum. Des répliqueurs d'inoculum produits commercialement sont sur le marché et permettent le transfert de 32 ou de 60 inoculums bactériens à chaque plaque de gélose.

Les méthodes de dilution en gélose ont aussi certains inconvénients. Par exemple,

- i) si elles ne sont pas automatisées, elles sont très laborieuses et demandent des ressources économiques et techniques substantielles ;
- ii) une fois les plaques préparées, elles doivent normalement être utilisées dans les 1 à 3 semaines, selon le contrôle qualité (ou moins, selon la stabilité des antimicrobiens testés) ;
- iii) les critères d'identification ne sont pas toujours faciles à lire.

La dilution en gélose est souvent recommandée comme méthode de TSA normalisée pour des microorganismes fastidieux (CLSI, 2015), tels les anaérobies ou les espèces du genre *Helicobacter*.

5.3. Autres TSA bactériens et tests spécifiques de résistance aux antimicrobiens

Les concentrations inhibitrices moyennes des antimicrobiens sur les bactéries peuvent également être obtenues en utilisant des bandes de gradient disponibles dans le commerce qui diffusent un antibiotique à des concentrations prédéfinies. L'utilisation de bandes de gradient peut néanmoins s'avérer très coûteuse et des écarts peuvent apparaître pour certaines combinaisons

bactérie/antimicrobien par comparaison avec les résultats des autres méthodes (Ge *et al.*, 2002; Rathe *et al.*, 2009). Les méthodes utilisant des bandes de gradient ne sont pas recommandées pour tester la sensibilité à la colistine en raison de la taille élevée de cette molécule et de sa faible diffusion en gélose (Matuschek *et al.*, 2018).

Quelle que soit la méthode de TSA utilisée, les procédures doivent être documentées en détail afin de garantir l'exactitude et la reproductibilité des résultats et des microorganismes de référence et témoins appropriés doivent être systématiquement testés avec chaque TSA afin de garantir l'exactitude et la validité des données.

Le choix du TSA approprié pourra dépendre des caractéristiques de croissance de la bactérie concernée, ainsi que des objectifs du test. Dans certaines circonstances, de nouvelles méthodes de test ou de nouveaux essais peuvent être plus appropriés pour la détection de phénotypes aux résistances particulières. Par exemple, les tests utilisant un substrat imprégné de céphalosporine chromogène, comme la nitrocéfine (CLSI, 2018), peuvent fournir des résultats plus fiables et plus rapides pour la mise en évidence de l'activité de la bêta-lactamase chez certaines bactéries, tandis que la résistance inductible à la clindamycine des staphylocoques peut être détectée avec une méthode de diffusion en disque en employant des disques normaux d'érythromycine et de clindamycine en positions adjacentes et en mesurant les zones d'inhibition qui en résultent (soit zone D ou test D) (Zelazny *et al.*, 2005).

De manière analogue, l'activité des bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) (CLSI, 2018) de certaines bactéries peut aussi être mise en évidence en utilisant les méthodes courantes de test de la sensibilité par diffusion en disque, en y incorporant des céphalosporines spécifiques (céfotaxime et ceftazidime), séparément ainsi qu'en combinaison avec un inhibiteur de bêta-lactamase (acide clavulanique) et en mesurant les zones d'inhibition qui en résultent. De même, la protéine fixatrice de la pénicilline 2a (PBP 2a) peut être détectée chez les staphylocoques résistants à la méthicilline avec un test d'agglutination du latex (Stepanovic *et al.*, 2006). Il est essentiel de procéder à l'analyse de souches témoins négatives et positives connues parallèlement à celle des isolats cliniques pour garantir l'exactitude des résultats.

Les tests de sensibilité peuvent aussi être effectués en utilisant des valeurs seuils spécifiquement destinées à détecter des mécanismes particuliers de résistance bactérienne d'importance clinique ou de santé publique, par exemple la résistance aux carbapénèmes qui sont utilisés avec prudence pour traiter les bactéries extrêmement résistantes chez l'homme (EUCAST [European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing], 2017).

5.4. Orientations futures de la détection de la sensibilité/résistance aux antimicrobiens

L'utilisation d'approches génotypiques pour la détection des gènes de résistance aux antimicrobiens est encouragée pour accroître la rapidité et l'exactitude des tests de sensibilité (Cai *et al.*, 2003; Chen *et al.*, 2005). De nombreux tests ADN sont en cours de développement pour détecter la résistance bactérienne aux antimicrobiens au niveau génétique. L'approche la plus récente et sans doute la plus pointue consiste à utiliser le séquençage du génome pour prédire les phénotypes de résistance aux antimicrobiens par l'identification et la caractérisation des gènes connus codant les mécanismes spécifiques de résistance.

Les méthodes qui utilisent la génomique comparative, les sondes génétiques, les micropuces, les techniques d'amplification de l'acide nucléique (p. ex. réaction de polymérisation en chaîne [PCR]) ou le séquençage de l'ADN sont très prometteuses pour accroître la sensibilité, la spécificité et la rapidité de la détection de gènes spécifiques de résistances connues (Cai *et al.*, 2003; Chen *et al.*, 2005; Perreten *et al.*, 2005). Les méthodes génotypiques sont appliquées avec succès pour compléter les méthodes traditionnelles de TSA phénotypique pour certains microorganismes, dont les staphylocoques résistants à la méthicilline ou les entérocoques résistants à la vancomycine ainsi que pour la détection des mutations responsables de la résistance aux fluoroquinolones (Cai *et al.*, 2003; Chen *et al.*, 2005; Perreten *et al.*, 2005). Des méthodes de PCR ont également été décrites pour les bêta-lactamases, les enzymes inactivant les aminoglycosides et les gènes codant pour les pompes d'efflux des tétracyclines (Cai *et al.*, 2003; Chen *et al.*, 2005; Frye *et al.*, 2010; Perreten *et al.*, 2005).

Les innovations technologiques des tests ADN devraient permettre la détection de gènes multirésistants et/ou de variants lors du même test. Le développement de méthodes de diagnostic rapide d'identification et de tests de résistance génotypique doit contribuer à réduire l'apparition de résistance aux antimicrobiens et permettre l'utilisation de l'antimicrobien le plus approprié dès le début du traitement. Les techniques ADN doivent cependant encore démontrer leur complémentarité avec les méthodes et les résultats des TSA.

Par ailleurs, les progrès des nouvelles technologies pourraient faciliter la recherche d'un grand nombre de gènes de résistance aux antimicrobiens chez les espèces bactériennes, de manière rapide et à bon compte, fournissant ainsi des données pertinentes supplémentaires pour les programmes de surveillance et de contrôle (Frye *et al.*, 2010). Malgré l'afflux nouveau de tests génotypiques, les méthodes phénotypiques de TSA documentées et agréées jusqu'ici resteront indispensables dans un proche avenir pour détecter l'apparition de mécanismes de résistance parmi les bactéries pathogènes ainsi que pour détecter et caractériser les mécanismes de résistance nouveaux ou émergents

afin de développer et de valider les analyses génétiques. Une revue de la littérature (Ellington *et al.*, 2017) a étudié le rôle du séquençage de l'ensemble du génome dans les tests de sensibilité des bactéries aux antimicrobiens et est arrivée à la conclusion que les preuves à l'appui d'un remplacement des TSA phénotypiques par des TSA génotypiques en contexte clinique pour la totalité des espèces bactériennes ne sont pas suffisantes, même si certaines bactéries (p. ex. *Salmonella*, *Staphylococcus aureus*) ont été bien caractérisées à cette fin. Par la suite, plusieurs publications sont venues étayer l'utilisation des TSA génétiques (p. ex. McDermott *et al.*, 2016, Zhao *et al.*, 2016). L'avenir des analyses génétiques dans la détection de la résistance aux antimicrobiens est prometteur, mais les analyses phénotypiques resteront fondamentales.

6. Seuils de sensibilité aux antimicrobiens et critères pour la zone d'inhibition

Le principal objectif des TSA *in vitro* est de prédire comment une bactérie pathogène pourrait répondre à un agent antimicrobien *in vivo*. Le résultat généré lors d'un test de sensibilité des bactéries aux antimicrobiens *in vitro*, que l'on utilise la méthode de diffusion en disque ou celle de dilution, est généralement interprété et décrit comme résistant, sensible ou intermédiaire sous l'effet d'un antimicrobien donné en fixant des seuils cliniques. Aucune formule unique n'a été établie pour définir les seuils optimaux. Ce processus nécessite l'examen des données existantes et est influencé par les méthodes employées pour sélectionner les seuils appropriés.

En règle générale, les seuils de sensibilité aux antimicrobiens sont établis par des organismes nationaux de normalisation, des sociétés professionnelles ou des instances régulatrices. Les documents pertinents devraient être consultés. Il peut néanmoins exister des différences notables de seuils pour le même agent antimicrobien au sein d'un pays ainsi que d'un pays à l'autre en raison des différences entre les organismes de normalisation et les instances régulatrices ou en raison de différences régionales ou nationales concernant les posologies (Brown et MacGowan, 2010; de Jong *et al.*, 2009; Kahlmeter *et al.*, 2006).

Comme mentionné plus haut, les tests de sensibilité aux antimicrobiens doivent être enregistrés de manière quantitative :

- i) sous la forme d'une distribution des CMI en milligrammes par litre ou µg/ml
- ii) ou sous celle du diamètre de la zone d'inhibition en millimètres.

Les deux principaux facteurs suivants permettent de déduire qu'un isolat bactérien est sensible ou résistant à un agent antimicrobien.

- i) Le développement et l'élaboration de plages de contrôle qualité (CLSI, 2015) pour les tests de diffusion en disque ou de dilution pour les microorganismes de référence du contrôle qualité.

L'élaboration de plages de contrôle qualité pour les microorganismes témoins est essentiel pour valider les résultats de test obtenus avec une méthode de TSA donnée. Les plages acceptables des catégories d'interprétation pour les microorganismes témoins de référence doivent être déterminées en plus de définir les valeurs seuils de sensibilité ou de résistance. L'utilisation de microorganismes de référence est une activité qui relève du contrôle qualité et de l'assurance qualité.

ii) L'établissement de critères d'interprétation appropriés concernant la définition des seuils (CLSI, 2015).

Cela nécessite de générer trois types de données distincts :

- a) les distributions des populations de CMI des microorganismes concernés,
- b) les paramètres pharmacocinétiques et les indices pharmacodynamiques de l'agent antimicrobien,
- c) les résultats des essais cliniques et les résultats thérapeutiques de cas cliniques de maladie.

L'élaboration d'un concept connu sous le nom de « seuil microbiologique » ou de « valeurs seuils épidémiologiques » (la valeur de CMI la plus élevée pour la bactérie et l'agent antimicrobien en question, lorsque la bactérie est dépourvue de toute résistance phénotypique exprimée à l'agent antimicrobien concerné) peut se révéler plus appropriée pour certains programmes de surveillance antimicrobienne. Les valeurs seuils épidémiologiques sont déduites après examen des distributions de la population de CMI pour les espèces bactériennes et les antimicrobiens spécifiques, effectuées dans plusieurs laboratoires selon une méthode normalisée de microdilution en bouillon. Les isolats bactériens qui possèdent une résistance phénotypique acquise (qui ont donc une CMI supérieure à la valeur seuil épidémiologique) et, par conséquent, s'écartent de la population normale sensible de type sauvage sont désignés comme non sauvages (également appelés microbiologiquement résistants) et les modifications de la sensibilité de la combinaison spécifique antimicrobien/bactérie peuvent ainsi être suivies (Kahlmeter, 2015; Kahlmeter *et al.*, 2006; Turnidge *et al.*, 2006). L'enregistrement des données quantitatives de sensibilité présente l'avantage de permettre d'analyser ces données en fonction de seuils cliniques ou au moyen de valeurs seuils épidémiologiques.

L'élaboration de critères seuils pour les tests de diffusion en disque comprend généralement la comparaison des données de diffusion en disque avec les données de dilution et requiert la création d'un diagramme de dispersion de la distribution de la population bactérienne (isolats bactérien représentatifs), sur lequel doit être reportée la zone d'inhibition par rapport au logarithme en base 2 de la CMI pour chaque isolat bactérien d'une unique espèce bactérienne. Le choix des seuils se base ensuite sur plusieurs facteurs, dont l'analyse de la courbe de régression qui

corrèle les CMI et le diamètre des zones d'inhibition, la distribution des populations bactériennes, la marge d'erreur, la pharmacocinétique et enfin la vérification clinique.

7. Lignes directrices pour les tests de sensibilité aux antimicrobiens

Il existe actuellement dans le monde de nombreuses normes et lignes directrices nationales. Les normes et lignes directrices internationales pour les tests de sensibilité aux antimicrobiens ainsi que pour les critères d'interprétation consécutifs dans le monde entier sont :

- Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI, 2018),
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, 2017).

À l'heure actuelle, seul le CLSI a élaboré des protocoles pour les tests de sensibilité des bactéries d'origine animale et pour la détermination des critères d'interprétation (CLSI, 2018). Une sous-commission vétérinaire (VETCAST) a également été créée sous l'égide d'EUCAST. Des protocoles et des lignes directrices sont toutefois disponibles auprès de nombreux organismes de normalisation et professionnels, y compris ceux énumérés ci-dessus, pour les tests de sensibilité des espèces bactériennes similaires responsables d'infections chez les humains. Il est possible que ces lignes directrices soient adoptées pour les tests de sensibilité des bactéries d'origine animale, mais chaque pays doit évaluer ses propres normes et lignes directrices en matière de TSA. Par ailleurs, les efforts faits pour une normalisation et une harmonisation des seuils de sensibilité/résistance à l'échelon international se poursuivent. Ces efforts se sont d'abord concentrés sur l'adoption des normes et des lignes directrices du CLSI et de l'EUCAST, qui fournissent aux laboratoires des méthodes et des valeurs de contrôle qualité permettant la comparaison des méthodes de TSA et des données générées (CLSI, 2018; Kahlmeter *et al.*, 2006). Pour ceux des Membres de l'OIE ne disposant pas de méthodes de TSA normalisées, l'adoption soit de l'un soit de l'autre de ces ensembles de normes pourrait constituer une première étape judicieuse vers des méthodes acceptables et vers l'harmonisation.

Bon nombre de bactéries responsables de maladies chez les animaux aquatiques requièrent des conditions de croissance (p. ex. températures basses, milieux enrichis ou semi-solides) qui peuvent considérablement différer de celles s'appliquant aux bactéries pathogènes des animaux terrestres. Cela a nécessité le développement de méthodes de tests de sensibilité aux antimicrobiens pour les bactéries isolées à partir d'espèces aquatiques. Plus d'informations concernant les méthodes pour tester la sensibilité aux antimicrobiens par diffusion en disque ou dilution en bouillon des bactéries isolées à partir d'animaux aquatiques se trouvent dans deux documents du CLSI (CLSI, 2006; 2014b). Plus d'informations concernant

Tableau 1. Méthodes phénotypiques existantes de tests de sensibilité et leurs caractéristiques

Méthode de test de sensibilité	Norme internationale existante	Méthodes publiées existantes	Utilisation dans les programmes de surveillance nationaux	Utilisation dans les tests de sensibilité à des fins thérapeutiques	Seuils pouvant être utilisés	Résultat du test	Comparabilité des résultats	Caractéristiques
Détermination de la CMI par (micro) dilution en bouillon	Oui (ISO 20776-1), CLSI, EUCAST	Oui (CLSI, EUCAST)	Oui, la détermination de la CMI par microdilution est la méthode de choix	Oui	Valeurs seuils cliniques ou épidémiologiques (ECOFFs)	CMI	Elevée	Méthode de référence actuelle. L'enregistrement des valeurs CMI permet d'interpréter les résultats de test en utilisant différents seuils (p. ex. seuil clinique ou ECOFF) ainsi que de réévaluer des données historiques en cas de changement des valeurs seuils et d'évaluer des modifications de la CMI. De nombreux programmes nationaux de surveillance ont adopté cette méthode. La valeur CMI peut parfois indiquer le mécanisme probable de résistance (p. ex. résistance élevée à l'amikacine et ARN méthylases) ou fournir un marqueur épidémiologique. Il s'agit actuellement de la seule méthode adéquate pour déterminer la sensibilité à la colistine.
Détermination de la CMI par dilution en gélose	Non	Oui (CLSI, EUCAST)	Pas utilisé à grande échelle	Oui	Seuils cliniques ou ECOFFs	CMI	Dépendante de la congruence des méthodes utilisées	Méthode de référence. Les seuils appropriés pour la dilution en bouillon peuvent ne pas être directement applicables à la diffusion en gélose. Actuellement utilisée en particulier pour tester certains microorganismes fastidieux.
Méthode du seuil	Non	Oui (littérature scientifique)	Pas utilisé à grande échelle	Oui	Le test est effectué à un seuil défini	Résistant ou sensible au seuil choisi	Dépendante de la congruence des méthodes utilisées	Des changements dans le seuil de cette méthode rendent l'interprétation des données historiques impossible. Des modifications de la sensibilité dans les catégories S ou R ne peuvent pas être détectées. La méthode du seuil repose sur la croissance ou l'absence de croissance des bactéries dans le bouillon ou la gélose contenant un antimicrobien à une dilution unique (seuil).
Méthode des bandes de gradient	Non	Oui (fabricant)	Pas utilisé à grande échelle	Oui	Seuils cliniques ou ECOFFs	CMI	Elevée	Fournit une méthode alternative pratique pour déterminer la CMI et nécessitant un équipement supplémentaire minimal.
Test de diffusion en disque	Non	Oui (CLSI, EUCAST) Plusieurs méthodes différentes existent. Elles ne sont généralement pas équivalentes.	Peut être utilisé, mais la détermination de la CMI par microdilution en bouillon est la méthode de choix	Oui	Seuils cliniques (des ECOFFs existent aussi pour la méthode de diffusion en disque EUCAST).	Diamètre de la zone d'inhibition, interprété comme résistant ou sensible selon les directives du test	Dépendante de la congruence des méthodes utilisées	Fréquemment utilisée pour fournir une indication de la sensibilité à des fins thérapeutiques. Modifiable en ceci que différents disques peuvent être utilisés, selon les antimicrobiens autorisés pour le traitement. Les différentes méthodes ne sont généralement pas équivalentes (la taille des zones obtenues avec une méthode ne peut pas être interprétée selon les critères d'une autre méthode). Le recueil des données de taille des zones peut permettre de détecter une modification de la sensibilité. Les méthodes de diffusion en disque peuvent être harmonisées jusqu'à un certain degré avec d'autres méthodes en utilisant les mêmes seuils.

La méthode de test de sensibilité choisie devrait fournir des détails sur la méthode, sur les témoins appropriés, les plages de contrôle qualité et les seuils. La comparabilité des résultats obtenus dans les programmes de surveillance ne dépend pas uniquement de la méthodologie utilisée au laboratoire, mais également de la population de bétail cible incluse dans l'étude et de la méthode d'échantillonnage.

les méthodes pour tester la sensibilité aux antimicrobiens par diffusion en disque ou dilution en bouillon de bactéries rarement isolées ou de certaines bactéries fastidieuses (p. ex. *Campylobacter*, *Pasteurella*) figurent, pour leur part, dans le document M45-A du CLSI (CLSI, 2015).

En guise de première étape vers la comparabilité des données de contrôle et de surveillance, les Membres doivent être encouragés à défendre une conception harmonisée et normalisée des programmes (Brown & MacGowan, 2010; Kahlmeter *et al.*, 2006; White *et al.*, 2001), sans quoi les données provenant de pays qui utilisent des méthodes et des programmes différents pourraient ne pas être directement comparables (Brown et MacGowan, 2010). Quoiqu'il en soit, les données collectées au fil du temps dans un pays donné pourront au moins permettre la détection de l'apparition d'une résistance aux antimicrobiens ou de tendances dans la prévalence de la sensibilité/résistance dans le pays en question (Petersen *et al.*, 2003). Si les résultats obtenus avec des méthodes de TSA différentes devaient être comparés, la comparabilité des résultats devrait toutefois être démontrée et un consensus sur leur interprétation obtenu. Pour ce faire, il conviendra d'utiliser des méthodes de TSA documentées, exactes et fiables, en conjonction avec le contrôle de la performance des TSA au moyen de microorganismes de référence bien caractérisés au sein des laboratoires participant à ces comparaisons.

8. Comparabilité des résultats

Pour permettre la comparabilité des résultats provenant de différents systèmes de surveillance, ceux-ci doivent faire l'objet de rapports quantitatifs et inclure des informations sur la performance des méthodes, les microorganismes de référence et les seuils utilisés ainsi que sur les antimicrobiens.

Les données des TSA consistant en un résumé cumulé et continu des profils de sensibilité (antibiogrammes) des microorganismes importants cliniquement ou du point de vue de la surveillance doivent être générées, enregistrées et analysées à intervalles réguliers (CLSI, 2014a). Ces données doivent également être présentées de manière claire et cohérente, de sorte que les nouveaux profils de résistance puissent être identifiés et que les résultats atypiques puissent être confirmés ou réfutés. Ces données doivent figurer dans une base de données centrale et être publiées annuellement.

Les données cumulées des TSA seront utiles pour le suivi des tendances de sensibilité/résistance dans une région au fil du temps ainsi que pour évaluer les effets des mesures destinées à réduire la résistance aux antimicrobiens.

9. Contrôle de qualité (CQ) et assurance qualité (AQ)

Des systèmes de contrôle qualité/d'assurance qualité doivent être établis dans les laboratoires effectuant des TSA, conformément au Chapitre 1.1.5.

- i) Le contrôle qualité désigne les techniques opérationnelles qui sont utilisées pour garantir l'exactitude et la reproductibilité des TSA.
- ii) L'assurance qualité inclut, sans s'y limiter, le suivi, la tenue de registres, l'évaluation, la prise éventuelle (si nécessaire) de mesures correctives, l'étalonnage et l'entretien de l'équipement, les essais d'aptitude, la formation et le CQ. Un programme d'AQ aide à garantir que le matériel et les processus de test fournissent des résultats d'une qualité constante.

Les éléments suivants doivent être déterminés et surveillés :

- i) la précision de la procédure des TSA,
- ii) l'exactitude de la procédure des TSA,
- iii) les qualifications, les compétences et les aptitudes du personnel de laboratoire ainsi que du personnel qui interprète les résultats ou qui participe à la surveillance de la résistance aux antimicrobiens,
- iv) la performance des réactifs appropriés.

Les exigences suivantes doivent être respectées.

- i) Le respect rigoureux des techniques spécifiées et documentées en conjonction avec le contrôle qualité (garantie de la performance et autres critères essentiels) des milieux et des réactifs.
- ii) La tenue de registres avec :
 - a) les numéros de lot de tous les matériels et réactifs appropriés,
 - b) les dates d'expiration de tous les matériels et réactifs appropriés,
 - c) l'étalonnage et la surveillance des équipements,
 - d) les spécifications essentielles pour la performance des TSA (résultats de référence, temps, température, etc.).
- iii) Le ou les microorganismes de référence appropriés devraient rester les mêmes, quelle que soit la méthode de TSA employée.
- iv) Les microorganismes de référence doivent être obtenus auprès d'une source fiable, par exemple auprès de l'American Type Culture Collection (ATCC®), de sources commerciales fiables ou d'institutions réputées pour stocker et utiliser correctement les microorganismes.

- v) Les microorganismes de référence doivent être catalogués et bien caractérisés, y compris les phénotypes dont la sensibilité aux antimicrobiens est bien définie. Les dossiers concernant ces microorganismes de référence devraient inclure les plages établies pour le caractère résistant ou sensible des antimicrobiens à tester ainsi qu'une mention de la ou des méthodes ayant permis de les déterminer.
- vi) Les laboratoires participant aux TSA doivent utiliser les microorganismes de référence appropriés pour toutes les analyses de TSA.
- vii) Les souches de référence doivent être conservées sous forme de cultures mères à partir desquelles sont produites les cultures de travail. Ces cellules mères doivent être obtenues à partir de collections de cultures nationales ou internationales. Les souches bactériennes de référence doivent être stockées dans des laboratoires désignés, centralisés ou régionaux. Les cultures de travail ne doivent pas être repiquées d'un jour à l'autre, dans la mesure où cela est source de contamination, et la méthode de production des cultures de travail doit garantir que les cultures mères sont rarement utilisées. Cela peut être réalisé grâce à la production de stocks intermédiaires de cultures dérivées des cultures d'origine et utilisées pour créer des cultures de travail au jour le jour.
- viii) Le stock de travail des microorganismes de référence appropriés doit être testé avec la méthode privilégiée pour analyser la performance globale du laboratoire concerné chaque jour où des tests de sensibilité sont réalisés.

Comme cela n'est pas toujours pratique ou économique, la fréquence de ces tests peut être réduite si le laboratoire est capable de démontrer que les résultats des tests faits avec les microorganismes de référence au moyen de la méthode choisie sont reproductibles. Si un laboratoire peut documenter la reproductibilité des méthodes de test de la sensibilité qu'il utilise, ces contrôles pourront être effectués sur une base hebdomadaire. Si des préoccupations concernant l'exactitude, la reproductibilité ou la validité de la méthode surgissent, il incombe au laboratoire d'en déterminer la ou les causes et de répéter les tests avec des matériels de référence. En fonction de la ou des causes, l'utilisation quotidienne de matériel de référence ou toute autre mesure corrective pourra être réinstaurée.

- ix) Les microorganismes de référence doivent être testés chaque fois qu'un nouveau lot de milieu, de plaques ou de disques est utilisé ainsi que régulièrement en parallèle avec les microorganismes à analyser.
- x) Les questions de biosécurité appropriées doivent être résolues lors de l'obtention et de la répartition des microorganismes dans les laboratoires concernés.

10. Essais d'aptitude externes

Les laboratoires doivent participer aux programmes externes d'assurance qualité et/ou d'essais d'aptitude, conformément au Chapitre 1.1.5. Les laboratoires sont également encouragés à participer aux comparaisons internationales interlaboratoires (p. ex. système externe d'assurance qualité de l'OMS) (Hendriksen *et al.*, 2009). Toutes les espèces bactériennes faisant l'objet de TSA doivent être incluses.

Les laboratoires nationaux de référence doivent se voir confier la responsabilité de :

- i) superviser les programmes d'assurance qualité des laboratoires participant à la surveillance et au contrôle de la résistance aux antimicrobiens,
- ii) caractériser un ensemble de microorganismes de référence et les fournir à ces laboratoires,
- iii) créer, gérer et distribuer les échantillons à utiliser pour les essais externes d'aptitude,
- iv) créer une base de données centrale accessible sur l'internet (p. ex. Système européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens [EARSS]) contenant les différents profils de sensibilité/résistance pour chaque espèce bactérienne sous surveillance.

11. Conclusion

Bien qu'il existe une multitude de méthodes, l'objectif des tests de sensibilité aux antimicrobiens *in vitro* à des fins vétérinaires cliniques, de surveillance ou de suivi, est commun à toutes : fournir un indicateur permettant de prédire de manière fiable la manière dont un microorganisme est susceptible de répondre au traitement antimicrobien chez l'hôte infecté. Ce type d'informations permet au clinicien de choisir l'agent antimicrobien approprié, fournit des données de surveillance et aide à élaborer des politiques sur l'usage judicieux des antimicrobiens (Organisation mondiale de la santé animale, 2018).

Les tests de sensibilité aux antimicrobiens *in vitro* peuvent être réalisés sous différentes formes, les plus courantes étant la diffusion en disque, la dilution en gélose, la macrodilution en bouillon, la microdilution en bouillon et l'analyse du gradient de concentration. Chacune de ces procédures requiert des conditions et des méthodes de test spécifiques incluant les milieux, les conditions et les temps d'incubation ainsi que l'identification de microorganismes appropriés pour le contrôle qualité, accompagnés de leurs plages de CQ spécifiques. Il est essentiel que les méthodes de TSA fournissent des résultats reproductibles lors de leur utilisation quotidienne en laboratoire et que les données soient comparables avec

les résultats obtenus selon une méthode reconnue comme une référence absolue. En l'absence de méthodes normalisées ou de procédures de référence, les résultats de sensibilité/résistance aux antimicrobiens provenant de laboratoires différents ne pourront pas être comparés de manière fiable.

L'utilisation d'approches génotypiques pour la détection des gènes de résistance aux antimicrobiens a également été encouragée pour accroître la rapidité et l'exactitude des tests de sensibilité. De plus, les progrès des nouvelles technologies dans les techniques moléculaires (p. ex. micropuces) pourraient faciliter la recherche de nombreux gènes de résistance aux antimicrobiens chez les espèces bactériennes, de manière rapide et à bon compte, fournissant ainsi des données pertinentes supplémentaires pour les programmes de surveillance et de contrôle (Ojha & Kostrzynska, 2008; Poxton, 2005). Les méthodes phénotypiques normalisées de TSA resteront indispensables pour détecter l'émergence de nouveaux mécanismes de résistance parmi les bactéries pathogènes et pour valider leur détection au moyen de techniques génétiques (Ellington *et al.*, 2017).

Références

- BROWN D. & MACGOWAN A. (2010). Harmonization of antimicrobial susceptibility testing breakpoints in Europe: implications for reporting intermediate susceptibility. *J. Antimicrob. Chemother.*, **65**, 183–185.
- BRITISH SOCIETY FOR ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY (BSAC) (2015). BSAC Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing Version 14 janvier 2015. Disponible sous <http://bsac.org.uk/wp-content/uploads/2012/02/BSAC-disc-susceptibility-testing-method-Jan-2015.pdf> (consulté 16/08/2018).
- CAI H.Y., ARCHAMBAULT M., GYLES C.L. & PRESCOTT J.F. (2003). Molecular genetic methods in the veterinary clinical bacteriology laboratory: current usage and future applications. *Anim. Health Rev.*, **4**, 73–93.
- CHEN S., ZHAO S., MCDERMOTT P.F., SCHROEDER C.M., WHITE D.G. & MENG J. (2005). A DNA microarray for identification of virulence and antimicrobial resistance genes in *Salmonella* serovars and *Escherichia coli*. *Mol. Cell. Probes*, **19**, 195–201.
- CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI) (2018). Document Vet08. Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals, Approved Standard, Fourth Edition. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA.
- CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI) (2014a). Document M39-A4. Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data; Approved Guideline, Fourth Edition. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA.

- CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI) (2006). Document M42-A, Methods for Antimicrobial Disk Susceptibility Testing of Bacteria Isolated from Aquatic Animals; Approved Guideline CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA.
- CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI) (2014b). Document VET 04-A2, Methods for Broth Dilution Susceptibility Testing of Bacteria Isolated from Aquatic Animals; Second Edition. Approved Guideline. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA,
- CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI) (2015). Document M45. Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria; Third Edition. Approved Guideline. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA,
- DEHAUMONT P. (2004). OIE International Standards on *Antimicrobial Resistance*. *J. Vet. Med. [Series B]*, **51**, 411–414.
- DE JONG A., BYWATER R., BUTTY P., DEROVER E., GODINHO K., KLEIN U., MARION H., SIMJEE S., SMETS K., THOMAS V., VALLE M. & WHEADON A. (2009). A pan-European survey of antimicrobial susceptibility towards human-use antimicrobial drugs among zoonotic and commensal enteric bacteria isolated from healthy food producing animals. *J. Antimicrob. Chemother.*, **63**, 733–744.
- ELLINGTON M.J., EKELUND O., AARESTRUP F.M., CANTON R., DOUMITH M., GISKE C., GRUNDMAN H., HASMAN H., HOLDEN M.T.G., HOPKINS K.L., IREDELL J., KAHLMETER G., KÖSER C.U., MACGOWAN A., MEVIUS D., MULVEY M., NAAS T., PETO T., ROLAIN J.-M., SAMUELSON Ø & WOODFORD N. (2017). The role of whole genome sequencing in antimicrobial susceptibility testing of bacteria: report from the EUCAST Subcommittee, *Clin. Microbiol. Infect.*, **23**, 2–22.
- EU COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING (EUCAST) (2017). EUCAST guideline for the detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or public health importance v2.0 July 2017. Disponible sous: www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf (consulté 16/08/2018).
- FRYE J.G., LINDSEY R.L., RONDEAU G., PORWOLLIK S., LONG G., MCCLELLAND M., JACKSON C.R., ENGLER M.D., MEINERSMANN R.J., BERRANG M.E., DAVIS J.A., BARRETT J.B., TURPIN J.B., THITARAM S.N. & FEDORKA-CRAY P.J. (2010). Development of a DNA microarray to detect antimicrobial resistance genes identified in the National Center for Biotechnology Information Database. *Microb. Drug Resist.*, **16**, 9–19.
- GE B., BODEIS S., WALKER R.D., WHITE D.G., ZHAO S., MCDERMOTT P.F. & MENG J. (2002). Comparison of Etest and agar dilution for *in vitro* antimicrobial susceptibility testing of *Campylobacter*. *J. Antimicrob. Chemother.*, **50**, 487–494.

- HENDRIKSEN R.S., SEYFARTH A.M., JENSEN A.B., WHICHARD J., KARLSMOSE S., JOYCE K., MIKOLEIT M., DELONG S.M., WEILL F.X., AIDARA-KANE A., LO FO WONG D.M., ANGULO F.J., WEGENER H.C. & AARESTRUP F.M. (2009). Results of use of WHO Global Salm-Surv external quality assurance system for antimicrobial susceptibility testing of *Salmonella* isolates from 2000 to 2007. *J. Clin. Microbiol.*, **47**, 79–85.
- ISO (2006). ISO 20776-1:2006. Clinical laboratory testing and *in vitro* diagnostic test systems – Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices – Part 1: Reference method for testing the *in vitro* activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases. International Organization for Standardization (ISO), www.iso.org.
- KAHLMETER G. (2015). The 2014 Garrod Lecture: EUCAST – are we heading towards international agreement? *J. Antimicrob. Chemother.*, **70**, 2427-2439.
- KAHLMETER G., BROWN D.F., GOLDSTEIN F.W., MACGOWAN A.P., MOUTON J.W., ODENHOLT I., RODLOFF A., SOUSSY C.J., STEINBAKK M., SORIANO F. & STETSIOUK O. (2006). European committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST) technical notes on antimicrobial susceptibility testing. *Clin. Microbiol. Infect.*, **12**, 501–503.
- MATUSCHEK E., ÅHMAN J., WEBSTER C. & KAHLMETER G. (2018). Antimicrobial susceptibility testing of colistin – evaluation of seven commercial MIC products against standard broth microdilution for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. *Clin. Microbiol. Infect.*, **24**, 865–870.
- MCDERMOTT P.F., TYSON G.H., KABERA C., CHEN Y, LI C., FOLSTER J.P., AYERS S.L., LAM C., TATE H.P. & ZHAO S. (2016). Whole-Genome Sequencing for Detecting Antimicrobial Resistance in Nontyphoidal *Salmonella*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **60**, 5515–5520.
- OJHA S. & KOSTRZYNSKA M. (2008). Examination of animal and zoonotic pathogens using microarrays. *Vet. Res.*, **39**, 4–26.
- PERRETEY V., VORLET-FAWER L., SLICKERS P., EHRLICH R., KUHNERT P. & FREY J. (2005). Microarray-based detection of 90 antibiotic resistance genes of gram-positive bacteria. *J. Clin. Microbiol.*, **43**, 2291–2302.
- PETERSEN A., AARESTRUP F.M., HOFSHAGEN M., SIPILA H., FRANKLIN A. & GUNNARSSON E. (2003). Harmonization of antimicrobial susceptibility testing among veterinary diagnostic laboratories in five Nordic countries. *Microb. Drug Resist.*, **9**, 381–388.
- POXTON I.R. (2005). Molecular techniques in the diagnosis and management of infectious diseases: do they have a role in bacteriology? *Med. Princ. Pract.*, **14**, 20–26.

- RATHE M., KRISTENSEN L., ELLERMANN-ERIKSEN S., THOMSEN M.K. & SCHUMACHER H. (2009). Vancomycin-resistant *Enterococcus* spp.: validation of susceptibility testing and *in vitro* activity of vancomycin, linezolid, tigecycline and daptomycin. *APMIS.*, **118**, 66–73.
- STEPANOVIC S., HAUSCHILD T., DAKIC I., AL-DOORI Z., SVABIC-VLAHOVIC M., RANIN L. & MORRISON D. (2006). Evaluation of phenotypic and molecular methods for detection of oxacillin resistance in members of the *Staphylococcus sciuri* group. *J. Clin. Microbiol.*, **44**, 934–937.
- TURNIDGE J., KAHLMETER G. & KRONVALL G. (2006). Statistical characterisation of bacterial wild-type MIC value distributions and the determination of epidemiological cut-off values. *Clin. Microbiol. Infect.*, **12**, 418-425.
- WALKER R.D. (2007). Antimicrobial susceptibility testing and interpretation of results. In: Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine, Giguere S., Prescott J.F., Baggot J.D., Walker R.D., Dowling P.M. eds. Ames, IA, Blackwell Publishing.
- WHITE D.G., ACAR J., ANTHONY F., FRANKLIN A., GUPTA R., NICHOLLS T., TAMURA Y., THOMPSON S., THRELFALL J.E., VOSE D., VAN VUUREN M., WEGENER H. & COSTARRICA L. (2001). Standardisation and harmonisation of laboratory methodologies for the detection and quantification of antimicrobial resistance. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, **20**, 849–858. doi:1020506/rst.20.3.1316.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (2017). Integrated surveillance of antimicrobial resistance in foodborne bacteria. Application of a One Health approach. WHO, Geneva, Switzerland, 76 pp. ISBN: 978 92 4 151241 1.
- WORLD ORGANIZATION FOR ANIMAL HEALTH (OIE) (2018). Chapter 6.10. Responsible and prudent use of antimicrobial agents in veterinary medicine. OIE *Terrestrial Animal Health Code*, Volume 1. OIE, Paris, France.
- ZELAZNY A.M., FERRARO M.J., GLENNEN A., HINDLER J.F., MANN L.M., MUNRO S., MURRAY P.R., RELLER L.B., TENOVER F.C. & JORGENSEN J.H. (2005). Selection of strains for quality assessment of the disk induction method for detection of inducible clindamycin resistance in staphylococci: a CLSI collaborative study. *J. Clin. Microbiol.*, **43**, 2613–2615.
- ZHAO S., TYSON G.H., CHEN Y., MUKHERJEE S., YOUNG S., LAM C., FOLSTER J.P., WHICHARD J.M. & MCDERMOTT P.F. (2016). Whole-Genome Sequencing Analysis Accurately Predicts Antimicrobial Resistance Phenotypes in *Campylobacter* spp. *Appl. Environ. Microbiol.*, **82**, 459–466.

NB: il existe un Laboratoire de référence de l'OIE pour la résistance aux antimicrobiens (voir Tableau dans la Partie 4 du présent Manuel terrestre ou consulter le site internet de l'OIE Web pour la liste actualisée <http://www.oie.int/fr/expertise-scientifique/laboratoires-de-referance/liste-de-laboratoires/>). Pour de plus amples informations sur la résistance aux antimicrobiens, veuillez contacter le Laboratoire de référence de l'OIE.

NB: ADOPTÉ POUR LA PREMIÈRE FOIS EN 2004. DERNIÈRES MISES A JOUR ADOPTÉES EN 2019.

4.
**Liste OIE des agents
antimicrobiens importants
en médecine vétérinaire**

(juillet 2019)

Le Comité international de l'OIE¹ a adopté à l'unanimité la Liste des agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire, à l'occasion de la 75^e Session générale de l'OIE, en mai 2007 (Résolution n° XXVIII).

Considérations générales

Les agents antimicrobiens sont des médicaments indispensables pour assurer la santé et le bien-être de l'homme et de l'animal. La résistance aux antimicrobiens est un problème de santé publique et animale de dimension mondiale, tributaire de l'utilisation des agents antimicrobiens tant en médecine humaine que vétérinaire et dans le domaine phytosanitaire. Il incombe donc aux secteurs de la santé humaine, animale et végétale d'associer leurs efforts afin de prévenir ou de minimiser la pression sélective favorisant cette résistance chez les agents pathogènes qui affectent l'homme ou toute autre espèce.

Les conclusions des ateliers d'experts FAO²/OIE/OMS³ consacrés à l'utilisation non humaine des agents antimicrobiens et à l'antibiorésistance, qui se sont tenus respectivement à Genève (Suisse) en décembre 2003 (sur l'évaluation scientifique) et à Oslo (Norvège) en mars 2004 (sur les stratégies de gestion), recommandaient que l'OIE dresse une liste des agents antimicrobiens d'importance critique en médecine vétérinaire et que l'OMS fasse de même pour la médecine humaine.

La conclusion n° 5 issue de l'atelier organisé à Oslo était la suivante :

Il revient à l'OMS d'appliquer le concept de classe d'agents antimicrobiens « d'importance critique » pour la médecine humaine. L'atelier a conclu qu'il était impératif d'identifier les agents antimicrobiens revêtant une importance critique en médecine vétérinaire, afin de venir compléter l'identification de tels agents employés en médecine humaine. À cet effet, il incombe à l'OIE d'élaborer des critères d'identification des agents antimicrobiens d'importance critique chez les animaux, puis d'établir une liste des dits agents. Le recoupement de ces deux listes d'agents antimicrobiens d'importance critique pour les médecines humaine et vétérinaire permettra d'obtenir davantage d'informations et de trouver un juste équilibre entre les besoins en santé animale et les préoccupations de santé publique.

En réponse à cette recommandation, l'OIE a décidé de confier cette tâche à son Groupe *ad hoc* sur la résistance aux agents antimicrobiens. Les termes de référence, la finalité de la liste et la méthodologie à appliquer ont été discutés par le Groupe *ad hoc* en novembre 2004, puis entérinés par la Commission des normes

1 OIE: Organisation mondiale de la santé animale

2 FAO: Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture

3 OMS: Organisation mondiale de la santé

biologiques, lors de sa réunion en janvier 2005, et adoptés par le Comité international en mai 2005. C'est ainsi que cette question a été officiellement intégrée au mandat de l'OIE.

Cadre

La *Liste OIE des agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire*:

- Concerne les agents antimicrobiens autorisés pour l'usage chez les animaux élevés pour l'alimentation humaine
- Ne comprend pas les catégories / sous-catégories utilisées uniquement en médecine humaine
- Ne comprend pas les agents antimicrobiens utilisés uniquement comme promoteurs de croissance
- Se concentre actuellement sur les antibactériens et autres agents antimicrobiens importants utilisés en médecine vétérinaire

Préparation du projet de liste

En août 2005, le Directeur général de l'OIE a envoyé aux Délégués de tous les États membres de l'OIE ainsi qu'aux organisations internationales ayant signé un accord de coopération avec l'OIE, un questionnaire préparé par le Groupe *ad hoc*, accompagné d'un courrier dans lequel il expliquait l'importance de la mission.

Soixante-six réponses ont été transmises. Ce taux de réponse illustre parfaitement l'importance que les États membres de l'OIE, toutes régions confondues, accordent à cette question. Ces réponses ont, en un premier temps, été analysées par le Centre collaborateur de l'OIE pour les médicaments vétérinaires, puis ont été débattues par le Groupe *ad hoc* lors de sa réunion en février 2006. Une liste d'agents antimicrobiens d'importance critique a été dressée et accompagnée d'une note de synthèse. Cette liste a ensuite été entérinée par la Commission des normes biologiques, puis diffusée aux États membres en vue de son adoption par le Comité international de l'OIE à l'occasion de la Session générale de mai 2006.

Discussion menée au cours de la 74^e réunion du Comité international en mai 2006

Cette liste a été soumise au Comité international lors de sa 74^e réunion et a suscité de vives discussions entre les États membres. Parmi les préoccupations soulevées par ces derniers figuraient : 1) la présence sur la liste de substances interdites dans certains pays ; 2) le fait que certaines des substances figurant sur la liste n'étaient pas considérées comme revêtant une importance « critique » ; 3) la nature de la liste – les États membres étaient-ils impérativement tenus de la suivre ? ; et 4) l'inclusion de l'utilisation des agents antimicrobiens en tant que stimulateurs de croissance. En dépit de l'accueil favorable réservé à la liste par de nombreux États membres,

il a semblé plus approprié de poursuivre le travail afin de l'améliorer. Celle-ci a été adoptée en tant que liste préliminaire dans le cadre de la Résolution n° XXXIII.

Révision et adoption de la Liste des agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire

Le Groupe *ad hoc* s'est réuni en septembre 2006 pour étudier les commentaires effectués lors de la 74^e Session générale du Comité International de l'OIE, ainsi que la Résolution n° XXXIII adoptée lors de la 74^e Session générale. Sur la base de l'analyse plus approfondie fournie par le Centre collaborateur de l'OIE sur les médicaments vétérinaires, le Groupe *ad hoc* a préparé ses recommandations finales sur la Liste des agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire, de même qu'un résumé analytique. Cela a été à nouveau étudié et entériné par la Commission des normes biologiques lors de sa réunion de janvier 2007, et diffusé auprès des Pays membres. La liste révisée a été soumise au 75^e Comité International lors de la Session générale de mai 2007 et adoptée à l'unanimité par la Résolution n° XXVIII.

Cette liste a ensuite été mise à jour et adoptée en mai 2013, mai 2015 et mai 2018 par l'Assemblée mondiale des Délégués de l'OIE.

En juillet 2018, le Groupe *ad hoc* a mené à bien une évaluation technique de la Liste, afin d'améliorer la cohérence entre les listes de l'OMS et de l'OIE concernant la terminologie utilisée pour la classification des antimicrobiens; cette révision a été entérinée par la Commission scientifique en février 2019. Le rapport de la Commission scientifique auprès de l'Assemblée mondiale des Délégués de l'OIE est détaillé dans le Rapport final de la 86^e Session générale.

Critères utilisés pour le classement par catégorie des agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire

Lors de l'élaboration de la liste, le Groupe *ad hoc* est convenu de l'importance de tout *agent antimicrobien* qui a une autorisation pour une utilisation en médecine vétérinaire en conformité avec les critères de qualité, de sécurité et d'efficacité, tels que définis dans le *Code sanitaire pour les animaux terrestres* (chapitre 6.9. Usage responsable et prudent des agents antimicrobiens en médecine vétérinaire). Par conséquent, le Groupe a décidé, sur la base des contributions des États membres, de se pencher sur tous les agents antimicrobiens utilisés chez les animaux servant à la production de denrées alimentaires, afin de dresser une liste complète répartissant ces agents selon les catégories suivantes: agents antimicrobiens d'importance critique, très importants et importants.

Lors du choix des critères utilisés pour définir les agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire, il faut prendre en compte une différence notable entre l'utilisation d'agents antimicrobiens chez l'homme et l'utilisation d'agents antimicrobiens chez l'animal: en médecine vétérinaire de nombreuses espèces animales doivent être traitées.

Les critères suivants ont été sélectionnés pour déterminer le degré d'importance des classes d'agents antimicrobiens en médecine vétérinaire.

Les critères suivants ont été sélectionnés pour déterminer le degré d'importance des classes d'agents antimicrobiens en médecine vétérinaire.

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

Ce critère a été atteint lorsqu'une majorité de pays ayant répondu (plus de 50 %) ont indiqué dans le questionnaire que la classe d'agents antimicrobiens était importante.

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

Ce critère a été rempli lorsque les composés de la classe considérée ont été identifiés comme essentiels contre des infections spécifiques et que les solutions thérapeutiques de substitution étaient insuffisantes ou inexistantes.

Sur la base de ces critères, les trois catégories suivantes ont été établies:

- **Agents antimicrobiens d'importance critique en médecine vétérinaire (AICV):** agents antimicrobiens qui répondent **À LA FOIS** aux critères 1 **ET** 2;
- **Agents antimicrobiens très importants en médecine vétérinaire (ATIV):** agents antimicrobiens qui répondent au critère 1 **OU** 2;
- **Agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire (AIV):** agents antimicrobiens qui ne répondent à **AUCUN** des critères 1 **OU** 2.

Révision de la liste des agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire

À l'issue de la réunion mixte d'experts FAO/OMS/OIE sur les agents antimicrobiens d'importance critique qui s'est tenu à Rome (Italie) en novembre 2007, il a été recommandé que la liste des agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire soit régulièrement actualisée et que l'OIE poursuive le travail d'amélioration du classement par catégorie des agents antimicrobiens, en fonction de leur importance dans le traitement de maladies animales spécifiques.

Le Groupe *ad hoc* de l'OIE sur la résistance aux agents antimicrobiens s'est réuni en juillet 2012 afin d'examiner et d'actualiser la liste des agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire (Liste de l'OIE) en prenant en considération les trois premiers agents antimicrobiens d'importance critique figurant sur la liste OMS d'agents antimicrobiens d'importance critique pour la médecine humaine.

Le Groupe *ad hoc* de l'OIE sur la résistance aux agents antimicrobiens s'est réuni en janvier 2018 pour examiner et mettre à jour la liste OIE en prenant en compte :

- le plan d'action mondial promouvant l'arrêt progressif de l'utilisation des agents antimicrobiens pour la stimulation de la croissance animale, en l'absence d'analyse des risques ; et
- la Résolution N°38 adoptée par l'Assemblée mondiale des délégués de l'OIE en mai 2017 ; et
- la cinquième révision de la liste OMS des agents antimicrobiens d'importance critique pour la médecine humaine (2016), plaçant la colistine dans la catégorie des agents antimicrobiens d'importance critique ayant une priorité majeure ; et
- le rapport de l'OIE sur les ventes d'agents antimicrobiens destinés aux animaux (2016), en particulier les agents antimicrobiens utilisés pour la stimulation de la croissance (version anglaise, page 30, figure 5).

Le Groupe a recommandé l'utilisation de la Liste OIE actualisée.

Recommandations

Toute utilisation d'agents antimicrobiens chez l'animal doit être conforme aux normes de l'OIE relative à l'utilisation responsable et prudente de tels agents, édictées dans le chapitre 6.9. du *Code sanitaire pour les animaux terrestres* et le chapitre 6.3. du *Code sanitaire pour les animaux aquatiques*.

En l'absence d'analyse des risques, l'utilisation d'agents antimicrobiens pour la stimulation de la croissance ne relève pas des utilisations responsables et prudentes des agents antimicrobiens.

Selon les critères susmentionnés, les agents antimicrobiens figurant sur la Liste de l'OIE sont classés en trois catégories, à savoir : agents antimicrobiens d'importance critique en médecine vétérinaire (AICV), agents antimicrobiens très importants en médecine vétérinaire (ATIV) et agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire (AIV).

Toutefois, une classe ou sous-classe donnée d'agents antimicrobiens peut être considérée comme revêtant une importance critique dans le traitement d'une maladie spécifique chez une espèce donnée (voir les commentaires particuliers figurant dans le tableau ci-dessous relatif au classement par catégorie d'agents antimicrobiens importants utilisés en médecine vétérinaire dans le traitement des animaux servant à la production de denrées alimentaires).

Pour certains agents antimicrobiens, il n'existe aucune ou peu de solutions de substitution au traitement de certaines maladies spécifiques chez des espèces

ciblées, comme l'indiquent les commentaires afférents figurant dans la Liste OIE. Il convient par conséquent d'accorder une attention particulière à l'utilisation des agents antimicrobiens d'importance critique (AICV) et de certains agents antimicrobiens très importants (ATIV) en médecine vétérinaire.

Parmi les AICV figurant sur la Liste OIE, certains sont considérés comme revêtant une importance critique à la fois pour la santé humaine et la santé animale; c'est actuellement le cas des fluoroquinolones et des céphalosporines de troisième et quatrième génération. La colistine a été placée en 2016 dans la catégorie des agents antimicrobiens d'importance critique ayant une priorité majeure de la liste OMS. Par conséquent, il convient de suivre les recommandations suivantes lors de l'utilisation de ces deux classes d'agents antimicrobiens et de la colistine :

- 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.

Les classes d'antimicrobiens de la catégorie OMS des agents antimicrobiens d'importance critique ayant une priorité majeure devraient être considérées par les pays comme hautement prioritaires dans le processus d'arrêt progressif de l'utilisation des agents antimicrobiens pour la stimulation de la croissance.

La *Liste OIE des agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire* repose sur l'avis scientifique d'experts dans le domaine et sera régulièrement mise à jour lorsque de nouvelles informations seront disponibles.

Les classes et les sous-classes d'agents antimicrobiens utilisés uniquement en médecine humaine ne figurent pas dans la Liste OIE. Reconnaisant la nécessité de conserver l'efficacité des agents antimicrobiens en médecine humaine, il convient d'examiner attentivement leur usage potentiel (y compris l'utilisation hors AMM ou hors RCP) ou leur éventuelle autorisation chez l'animal.

Abréviations

Le nom des espèces animales chez lesquelles sont utilisés ces agents antimicrobiens sont abrégés comme suit dans la liste OIE :

AVI: Oiseaux

API: Abeilles

BOV: Bovins

CAP: Caprins

CAM: Camélidés

EQU: Équidés

LEP: Lapins

OVI: Ovins

PIS: Poissons

SUI: Suidés

VCIA: Agents antimicrobiens d'importance critique en médecine vétérinaire

VHIA: Agents antimicrobiens très importants en médecine vétérinaire

VIA: Agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire

Classement par catégorie d'agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire utilisés pour traiter les animaux servant à la production de denrées alimentaires

Agents antimicrobiens (classe, sous-classe, substance)	Espèce	Commentaires particuliers	AICV	ATIV	AIV
AMINOCOUMARINE Novobiocine	BOV, CAP, OVI, PIS	La novobiocine est utilisée dans le traitement local des mammites et des septicémies chez les poissons. Cette classe est actuellement uniquement utilisée chez les animaux.			X
AMINOCYCLITOL Spectinomycine	AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI	Utilisé pour les infections respiratoires chez les bovins et les infections entériques chez plusieurs espèces.	X		
AMINOGLYCOSIDES Dihydrostreptomycine Streptomycine	AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, SUI API, AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI	Les aminoglycosides sont extrêmement importants en médecine vétérinaire au vu de la diversité de leur utilisation et de la nature des maladies traitées.			
Aminoglycosides + 2 désoxystreptamines Amikacine Apramycine Fortimycine Framycétine Gentamicine Kanamycine Néomycine Paromomycine Tobramycine	EQU AVI, BOV, LEP, OVI, SUI AVI, BOV, LEP, OVI, SUI BOV, CAP, OVI AVI, BOV, CAM, CAP, EQU, LEP, OVI, SUI AVI, BOV, EQU, PIS, SUI API, AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, SUI AVI, BOV, CAP, OVI, LEP, SUI EQU				

Agents antimicrobiens (classe, sous-classe, substance)	Espèce	Commentaires particuliers	AICV	ATIV	AIV
AMPHÉNICOLS Florphénicol Thiamphénicol	AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI AVI, BOV, CAP, OVI, PIS, SUI	<p>Les phénicolos sont extrêmement importants en médecine vétérinaire au vu de la diversité de leur utilisation et de la nature des maladies traitées.</p> <p>Cette classe revêt une importance particulière dans le traitement de certaines maladies des poissons, pour lesquelles il existe actuellement très peu voire aucun traitement de substitution.</p> <p>Cette classe offre également une solution de substitution utile pour le traitement des infections respiratoires chez les bovins, les suidés et les volailles.</p> <p>Cette classe, en particulier le florfenicol, est utilisée pour traiter la pasteurellose chez les bovins et les porcs.</p>	X		
ANSAMYCINE – RIFAMYCINES Rifampicine Rifaximine	EQU BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, SUI	<p>Cette classe d'agents antimicrobiens n'est autorisée que dans quelques pays et dans un nombre très limité d'indications (mammites). Il existe peu de solutions de substitution.</p> <p>La rifampicine est essentielle dans le traitement des infections à <i>Rhodococcus equi</i> chez les poulains. Toutefois, elle n'est disponible que dans quelques pays, entraînant ainsi son classement en tant que ATIV.</p>		X	
SUBSTANCES ARSENICALES Nitarsons Roxarsone	AVI, SUI AVI, SUI	Les substances arsenicales sont utilisées pour lutter contre la coccidiose intestinale (<i>Eimeria</i> spp.).			X
BICYCLOMYCINE Bicozamycine	AVI, BOV, PIS, SUI	La bicyclomycine est indiquée pour les maladies de l'appareil digestif et les maladies respiratoires chez les bovins et pour les septicémies chez les poissons.			X

Agents antimicrobiens (classe, sous-classe, substance)	Espèce	Commentaires particuliers	AICV	ATIV	AIV
CÉPHALOSPORINES					
Céphalosporines de première génération					
Céfacétrile	BOV	Les céphalosporines sont utilisées dans le traitement des septicémies, des infections respiratoires et des mammites.		X	
Céfalexine	BOV, CAP, EQU, OVI, SUI				
Céfalonium	BOV, CAP, OVI				
Céfalotine	EQU				
Céfapryrine	BOV				
Céfazoline	BOV, CAP, OVI				
Céphalosporines de deuxième génération					
Céfuroxime	BOV				
Céphalosporines de troisième génération		Les céphalosporines de troisième et de quatrième génération sont extrêmement importantes en médecine vétérinaire au vu de la diversité de leur utilisation et de la nature des maladies traitées.	X		
Cefoperazone	BOV, CAP, OVI	Les céphalosporines sont utilisées dans le traitement des septicémies, des infections respiratoires et des mammites.			
Ceftiofur	AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, SUI				
Ceftriaxone	AVI, BOV, OVI, SUI				
Céphalosporines de quatrième génération		Les solutions de substitution ont une efficacité limitée en raison d'un spectre d'activité inadéquat ou de l'existence d'une antibiorésistance.			
Cefquinome	BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, SUI				
FUSIDANE		L'acide fusidique est utilisé dans le traitement des maladies ophtalmiques chez les bovins et les chevaux.			X
Acide fusidique	BOV, EQU				
IONOPHORES		Les ionophores sont essentiels pour la santé animale car ils sont utilisés pour lutter contre la coccidiose intestinale (<i>Eimeria</i> spp.). Il existe peu voire aucune solution de substitution.		X	
Lasalocide	AVI, BOV, LEP, OVI	Les ionophores revêtent une importance critique pour les volailles.			
Maduramycine	AVI				
Monensin	API, AVI, BOV, CAP	Cette classe n'est actuellement utilisée que chez l'animal.			
Narasin	AVI, BOV				
Salinomycine	AVI, LEP, BOV, SUI				
Semduramicine	AVI				

Agents antimicrobiens (classe, sous-classe, substance)	Espèce	Commentaires particuliers	AICV	ATIV	AIV
LINCOSAMIDES					
Lincomycine	API, AVI, BOV, CAP, OVI, PIS, SUI	Les lincosamides sont essentiels dans le traitement de la pneumonie à mycoplasmes, de l'arthrite infectieuse et de l'entérite hémorragique chez les porcs.		X	
Pirlimycine	BOV, SUI, AVI				
MACROLIDES					
Macrolides à 14 chaînons		Les macrolides sont extrêmement importants en médecine vétérinaire au vu de la diversité de leur utilisation et de la nature des maladies traitées.			
Érythromycine	API, AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI				
Oléandomycine	BOV				
Macrolides à 15 chaînons					
Gamithromycine	BOV	Les macrolides sont utilisés pour traiter les infections à mycoplasmes chez les porcs et les volailles, les maladies hémorragiques de l'appareil digestif chez les porcs (<i>Lawsonia intracellularis</i>) et les abcès hépatiques (<i>Fusobacterium necrophorum</i>) chez les bovins. Il existe très peu de solutions de substitution.	X		
Tulathromycine	BOV, SUI				
Macrolides à 16 chaînons					
Carbomycine	AVI				
Josamycine	AVI, PIS, SUI				
Kitasamycine	AVI, SUI, PIS				
Mirosamycine	API, AVI, SUI, PIS				
Spiramycine	AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI				
Terdécamycine	AVI, SUI				
Tildipirosine	BOV, SUI				
Tilmicosine	AVI, BOV, CAP, LEP, OVI, SUI	Cette classe est également utilisée pour traiter les infections respiratoires chez les bovins.			
Tylosine	API, AVI, BOV, CAP, LEP, OVI, SUI				
Tylvalosine	AVI, SUI				
Macrolides à 17 chaînons					
Sédécamycine	SUI				
ORTHOSOMYCINES					
Avilamycine	AVI, LEP	L'avilamycine est utilisée dans le traitement des maladies entériques des volailles, des porcs et des lapins. Cette classe n'est actuellement utilisée que chez l'animal.			X

Agents antimicrobiens (classe, sous-classe, substance)	Espèce	Commentaires particuliers	AICV	ATIV	AIV
PÉNICILLINES					
Pénicillines naturelles (y compris les esters et les sels)		<u>Pénéthamate (iodhydrate) n'est actuellement utilisée que chez l'animal</u>			
Bénéthamine Pénicilline	BOV				
Benzylpénicilline	AVI, BOV, CAM, CAP, EQU, LEP, OVI, SUI				
Benzylpénicilline procaïne / Benzathine pénicilline	BOV, CAM, CAP, EQU, OVI, SUI	Les pénicillines sont extrêmement importantes en médecine vétérinaire au vu de la diversité de leur utilisation et de la nature des maladies traitées.			
Pénéthamate (iodhydrate)	BOV				
Aminopénicillines					
Mécillinam	BOV, SUI				
Aminopénicillines					
Amoxicilline	AVI, BOV, CAP, EQU, OVI, PIS, SUI	Cette classe est utilisée dans le traitement des septicémies, des infections respiratoires et des infections urinaires.			
Ampicilline	AVI, BOV, CAP, EQU, OVI, PIS, SUI				
Hétacilline	BOV				
Aminopénicilline + inhibiteur des bêta-lactamases					
Amoxicilline + Acide clavulanique	AVI, BOV, CAP, EQU, OVI, SUI		X		
Ampicilline + Sulbactam	AVI, BOV, SUI				
Carboxypénicillines					
Ticarcilline	EQU				
Tobicilline	PIS	Cette classe est très importante dans le traitement d'une grande variété de maladies chez de nombreuses espèces animales.			
Uréidopénicilline					
Aspoxicilline	BOV, SUI				
Phénoxygénicillines					
Phénéthacilline	EQU				
Phénoxyéthylpénicilline	AVI, SUI	Il existe peu de solutions de substitution à un coût raisonnable.			
Pénicillines antistaphylococ-ciques					
Cloxacilline	BOV, CAP, EQU, OVI, SUI				
Dicloxacilline	BOV, CAP, OVI, AVI, SUI				
Nafcilline	BOV, CAP, OVI				
Oxacilline	BOV, CAP, EQU, OVI, AVI, SUI				

Agents antimicrobiens (classe, sous-classe, substance)	Espèce	Commentaires particuliers	AICV	ATIV	AIV
DÉRIVÉS D'ACIDE PHOSPHONIQUE Fosfomycine	AVI, BOV, PIS, SUI	La fosfomycine est essentielle dans le traitement de certaines infections chez les poissons. Il existe peu de solutions de substitution. Elle n'est disponible que dans quelques pays, entraînant ainsi son classement général en tant que ATIV.		X	
PLEUROMUTILINES Tiamuline Valnémuline	AVI, CAP, LEP, OVI, SUI AVI, SUI	La classe des pleuromutilines est essentielle pour lutter contre les infections respiratoires chez les porcs et les volailles. Cette classe est également essentielle pour traiter la dysenterie porcine (<i>Brachyspira hyodysenteriae</i>). Toutefois, elle n'est disponible que dans quelques pays, entraînant ainsi son classement général en tant que ATIV.		X	
POLYPEPTIDES					
Bacitracine	AVI, BOV, LEP, SUI, OVI	La bacitracine est utilisée dans le traitement de l'entérite nécrotique chez les volailles.			
Enramycine Gramicidine	AVI, SUI EQU	Cette classe est utilisée dans le traitement des septicémies, des colibacilloses, des salmonelloses et des infections urinaires.		X	
Polymixines Polymixine B Polymixine E (Colistine)	BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, AVI AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, SUI	La Polymixine E (Colistine) est utilisée dans le traitement des infections entériques à Gram négatif.		X	
QUINOLONES					
Quinolones de première génération					
Acide nalidixique	BOV	Les quinolones de 1re génération sont utilisées dans le traitement des septicémies et des infections telles que la colibacillose.		X	
Acide oxolinique	AVI, BOV, LEP, PIS, SUI, OVI				
Fluméquine	AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI				
Miloxacine	PIS				

Agents antimicrobiens (classe, sous-classe, substance)	Espèce	Commentaires particuliers	AICV	ATIV	AIV
<p>Quinolones de deuxième génération (fluoroquinolones)</p> <p>Ciprofloxacine Danofloxacine</p> <p>Difloxacine</p> <p>Enrofloxacine</p> <p>Marbofloxacine</p> <p>Norfloxacine</p> <p>Ofloxacine</p> <p>Orbifloxacine</p> <p>Sarafloxacine</p>	<p>AVI, BOV, SUI AVI, BOV, CAP, LEP, OVI, SUI</p> <p>AVI, BOV, LEP, SUI</p> <p>AVI, BOV, CAP, EQU, LEP OVI, PIS, SUI</p> <p>AVI, BOV, EQU, LEP, SUI</p> <p>AVI, BOV, CAP, LEP, OVI, SUI</p> <p>AVI, SUI</p> <p>BOV, SUI</p> <p>PIS</p>	<p>Les fluoroquinolones sont extrêmement importantes en médecine vétérinaire au vu de la diversité de leur utilisation et de la nature des maladies traitées.</p> <p>Les fluoroquinolones revêtent une importance critique dans le traitement des septicémies, des maladies respiratoires et des maladies entériques.</p>	X		
<p>QUINOXALINES</p> <p>Carbadox</p> <p>Olaquinox</p>	<p>SUI</p> <p>SUI</p>	<p>Les quinoxalines (carbadox) sont utilisées pour traiter les maladies de l'appareil digestif chez les porcs (ex., la dysenterie porcine).</p> <p>Cette classe n'est actuellement utilisée que chez l'animal.</p>			X

Agents antimicrobiens (classe, sous-classe, substance)	Espèce	Commentaires particuliers	AICV	ATIV	AIV
SULFONAMIDES Phthalylsulfathiazole Sulfacetamide Sulfachlorpyridazine Sulfadiazine Sulfadiméthoxazole Sulfadiméthoxine Sulfadimidine (Sulfaméthazine, Sulfadimérazine) Sulfadoxine Sulfafurazole Sulfaguainidine Sulfamérazine Sulfaméthoxine Sulfamonométhoxine Sulfanilamide Sulfapyridine Sulfaquinoxaline	SUI AVI, BOV, OVI AVI, BOV, SUI AVI, BOV, CAP, OVI, SUI AVI, BOV, SUI AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, SUI BOV, EQU, OVI, SUI BOV, PIS AVI, CAP, OVI AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI AVI, PIS, SUI AVI, BOV, CAP, OVI BOV, SUI AVI, BOV, CAP, LEP, OVI	Les sulfonamides sont extrêmement importantes en médecine vétérinaire au vu de la diversité de leur utilisation et de la nature des maladies traitées. Ces classes administrées seules ou en combinaison revêtent une importance critique dans le traitement d'une grande diversité de maladies (infections bactériennes, infections coccidiennes et infections à protozoaires) chez de nombreuses espèces animales.	X		
SULFAQUINOXALINE+ DIAMINOPYRIMIDINES Ormétoprime+ Sulfadiméthoxine Sulfaméthoxy-pyridazine Triméthoprim+ Sulfonamide	PIS AVI, BOV, EQU, SUI AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI				
DIAMINOPYRIMIDINES Baquiloprime Ormétoprime Triméthoprim	BOV, SUI AVI AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, SUI				
STREPTOGRAMINES Virginiamycine	AVI, BOV, OVI, SUI	La virginiamycine est un agent antimicrobien important dans la prévention des entérites nécrotiques (<i>Clostridium perfringens</i>).			X

Agents antimicrobiens (classe, sous-classe, substance)	Espèce	Commentaires particuliers	AICV	ATIV	AIV
<p>TÉTRACYCLINES</p> <p>Chlortétracycline</p> <p>Doxycycline</p> <p>Oxytétracycline</p> <p>Tétracycline</p>	<p>AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, SUI</p> <p>AVI, BOV, CAM, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI</p> <p>API, AVI, BOV, CAM, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI</p> <p>API, AVI, BOV, CAM, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI</p>	<p>Les tétracyclines sont extrêmement importantes en médecine vétérinaire au vu de la diversité de leur utilisation et de la nature des maladies traitées.</p> <p>Cette classe revêt une importance critique dans le traitement d'une grande diversité de maladies bactériennes et de maladies à <i>Chlamydia</i> chez de nombreuses espèces animales.</p> <p>Cette classe revêt également une importance critique dans le traitement de la cowdriose (<i>Ehrlichia ruminantium</i>) et de l'anaplasmose (<i>Anaplasma marginale</i>) chez les animaux compte tenu de l'absence de solution de substitution.</p>	X		
<p>THIOSTREPTON</p> <p>Nosiheptide</p>	<p>AVI, SUI</p>	<p>Cette classe est actuellement utilisée dans le traitement de certaines affections dermatologiques.</p>			X

5. Résolutions

Résolution N° 26

**Combattre l'antibiorésistance et promouvoir
une utilisation prudente des agents antimicrobiens
chez les animaux**

Session générale de l'OIE 2015

Résolution N° 26

COMBATTRE L’ANTIBIORÉSISTANCE ET PROMOUVOIR UNE UTILISATION PRUDENTE DES AGENTS ANTIMICROBIENS CHEZ LES ANIMAUX

Considérant

1. Que les agents antimicrobiens sont des outils indispensables pour protéger la santé animale et le bien-être des animaux et qu’ils contribuent à satisfaire la demande mondiale croissante en denrées alimentaires d’origine animale sûres et sans danger, telles que la viande, le lait, le poisson et les œufs,
2. Que l’antibiorésistance est un problème de santé publique et animale de dimension mondiale, favorisé par l’utilisation des agents antimicrobiens dans certaines conditions,
3. Que durant la 77^e Session générale de 2009, l’Assemblée mondiale des Délégués (l’Assemblée) a adopté la Résolution N° 25 sur les Produits vétérinaires, qui prenait en compte les Résolutions précédentes sur l’harmonisation des exigences d’enregistrement des médicaments vétérinaires, leur utilisation prudente et responsable et la surveillance des résistances,
4. Les recommandations de la Conférence mondiale de l’OIE sur l’utilisation prudente et responsable des agents antimicrobiens chez les animaux, qui s’est tenue en mars 2013 à Paris, France, notamment la Recommandation N° 7 de recueillir des données quantitatives harmonisées sur l’utilisation des agents antimicrobiens chez les animaux en vue de créer une base de données mondiale,
5. Les récentes mises à jour et l’élaboration de normes et lignes directrices de l’OIE relatives à l’antibiorésistance, qui contiennent des références aux normes pertinentes élaborées dans le cadre du Codex Alimentarius,
6. L’accord tripartite entre la FAO, l’OIE et l’OMS pour traiter en priorité le problème de l’antibiorésistance et la contribution importante de l’OIE à l’élaboration et à l’exécution du Plan d’action mondial de l’OMS sur l’antibiorésistance,
7. Le réseau des points focaux nationaux de l’OIE pour les produits vétérinaires et son rôle dans le soutien à la mise en œuvre mondiale des normes de l’OIE concernant les produits vétérinaires,

8. L’importance du processus PVS pour soutenir les services vétérinaires nationaux à se conformer aux normes de l’OIE, y compris la législation, comme condition préalable pour assurer une bonne gouvernance dans les domaines de la production, l’enregistrement, la distribution et l’utilisation d’agents antimicrobiens au niveau national,
9. L’importance de la formation vétérinaire et des Organismes Statutaires Vétérinaires dans la promotion de la surveillance vétérinaire pour garantir une utilisation responsable des agents antimicrobiens chez les animaux,

L’Assemblée recommande que

1. L’OIE poursuive l’élaboration et l’actualisation des normes et lignes directrices relatives à l’antibiorésistance et à l’utilisation prudente des agents antimicrobiens, y compris la mise à jour régulière de la *Liste OIE des agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire*.
2. L’OIE, avec le soutien des organismes adéquats et des donateurs, aide les Pays Membres à mettre en œuvre les normes et lignes directrices OIE en s’appuyant sur le processus PVS et d’autres mécanismes OIE pertinents de renforcement des capacités, notamment les jumelages et les séminaires régionaux.
3. L’OIE développe une procédure et des normes relatives à la qualité des données pour recueillir tous les ans auprès des Pays Membres de l’OIE des informations sur l’utilisation des agents antimicrobiens chez les animaux servant à la production d’aliments en vue de créer une base de données mondiale OIE qui sera gérée parallèlement au système WAHIS (World Animal Health Information System).
4. Les Pays Membres de l’OIE définissent un système national harmonisé basé sur les normes de l’OIE pour surveiller l’antibiorésistance et recueillir des données sur l’utilisation des agents antimicrobiens chez les animaux servant à la production d’aliments et participent activement à l’évolution de la base de données mondiale OIE.
5. La participation des Pays Membres de l’OIE au Forum élargi de VICH en vue d’adopter et d’appliquer des directives internationales harmonisées relatives aux exigences techniques pour l’enregistrement des médicaments vétérinaires soit facilitée.
6. Les Pays Membres de l’OIE améliorent la législation et la formation vétérinaire, si nécessaire, afin de favoriser la mise en œuvre des normes et lignes directrices de l’OIE et du Codex Alimentarius relatives à l’antibiorésistance et à la surveillance vétérinaire de l’utilisation des agents antimicrobiens.

7. L’OIE et les Pays Membres de l’OIE encouragent les organismes statutaires vétérinaires et la profession vétérinaire dans son ensemble à développer et à appliquer des codes d’éthique et de bonnes pratiques vétérinaires, ainsi qu’à garantir le respect de ces codes, notamment en ce qui concerne la prescription et la délivrance d’agents antimicrobiens par des vétérinaires bien formés ou des para-professionnels vétérinaires placés directement sous leur autorité.
8. Les Pays Membres de l’OIE se conforment aux principes du Plan d’action mondial de l’OMS sur l’antibiorésistance élaboré avec le soutien de l’OIE pour promouvoir le concept « Une seule santé », notamment en développant des plans d’action nationaux, avec la possibilité d’un soutien de la FAO et de l’OMS, sur l’utilisation des agents antimicrobiens chez les animaux et en veillant à maintenir une collaboration étroite avec les responsables de la santé publique.
9. L’OIE poursuive sa recherche de donateurs afin d’organiser des séminaires régionaux de formation spécialisée pour les points focaux nationaux de l’OIE pour les produits vétérinaires avec la participation de la FAO et de l’OMS dans le cadre d’une alliance tripartite, et invitent d’autres partenaires à renforcer les capacités aux niveaux nationaux et régionaux afin de permettre la mise en œuvre des normes intergouvernementales de l’OIE et du Codex Alimentarius pour combattre l’antibiorésistance et soutenir les recommandations du Plan d’action mondial de l’OMS sur l’antibiorésistance.
10. L’OIE renforce sa collaboration avec les organisations internationales, telles que l’Organisation mondiale des douanes et Interpol, et avec d’autres parties prenantes pour combattre l’utilisation de produits contrefaits en vue de garantir l’accès à des agents antimicrobiens de qualité garantie.
11. La recherche soit encouragée afin d’améliorer les outils destinés à établir des diagnostics rapides chez les animaux et d’examiner les alternatives à l’utilisation d’agents antimicrobiens chez les animaux, y compris le développement de vaccins et d’autres outils de lutte contre les maladies prioritaires.

(Adoptée par l’Assemblée mondiale des Délégués de l’OIE
le 26 mai 2015 pour une entrée en vigueur au 30 mai 2015)

Résolution N° 36

**Combattre la résistance aux agents antimicrobiens
dans le cadre d'une approche « Une seule santé » :
les actions à mener et la stratégie de l'OIE**

Session générale de l'OIE 2016

Résolution N° 36

COMBATTRE LA RÉSISTANCE AUX AGENTS ANTIMICROBIENS DANS LE CADRE D'UNE APPROCHE « UNE SEULE SANTÉ » : LES ACTIONS À MENER ET LA STRATÉGIE DE L'OIE

Considérant

1. Que la résistance aux agents antimicrobiens est une menace grandissante pour la santé tant animale qu'humaine que l'OIE considère avec attention en élaborant et adoptant des normes et des lignes directrices importantes et pertinentes,
2. Que durant la 77^e Session générale (mai 2009), l'Assemblée mondiale des Délégués (l'Assemblée) a adopté la Résolution n° 25 sur les produits vétérinaires, qui prenait également en compte les Résolutions précédentes sur l'harmonisation des obligations relatives à l'enregistrement des médicaments vétérinaires, leur utilisation responsable et prudente et la surveillance des résistances, notamment les actions recommandées à mettre en œuvre,
3. Les recommandations de la Conférence mondiale de l'OIE sur l'utilisation responsable et prudente des agents antimicrobiens chez les animaux, qui s'est tenue en mars 2013 à Paris (France), notamment la Recommandation n° 7 proposant de recueillir des données quantitatives harmonisées sur l'utilisation des agents antimicrobiens chez les animaux en vue de créer une base de données mondiale, recommandation qui, par la suite, a été officiellement entérinée par l'Assemblée à l'occasion de la 83^e Session générale (mai 2015) par l'adoption de la Résolution n° 26,
4. La contribution de l'OIE au développement par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) du Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens (Plan d'action mondial), dans le cadre de l'accord tripartite conclu entre l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), l'OMS et l'OIE, qui a été adopté par l'Assemblée mondiale de la Santé de l'OMS en mai 2015,
5. La recommandation aux Pays Membres, de suivre les directives du Plan d'action mondial, notamment en élaborant des plans d'action nationaux, couvrant l'utilisation des agents antimicrobiens chez les animaux, et en veillant à maintenir une étroite collaboration avec les responsables de la santé publique, recommandation qui fut adoptée par la Résolution n° 26 intitulée « Combattre

- l’antibiorésistance et promouvoir une utilisation prudente des agents antimicrobiens chez les animaux» lors de la 83^e Session générale,
6. Qu’il est important que les Services vétérinaires nationaux disposent des moyens de se conformer aux normes en la matière, et que le processus PVS de l’OIE constitue un atout pour soutenir les Pays Membres en ce qui concerne la modernisation de leur législation, condition préalable à une bonne gouvernance couvrant l’enregistrement, la production, la distribution, la prescription et l’utilisation ainsi que la régulation et la surveillance des agents antimicrobiens au niveau national,
 7. Le rôle du réseau des points focaux nationaux de l’OIE pour les produits vétérinaires dans le soutien à la mise en œuvre mondiale des normes de l’OIE concernant les produits vétérinaires,
 8. Qu’afin de promouvoir une supervision vétérinaire garantissant l’utilisation responsable des agents antimicrobiens chez les animaux, il est important que les vétérinaires et les para-professionnels vétérinaires reçoivent une formation appropriée,
 9. Les mesures prises par l’OIE afin de sensibiliser au risque sanitaire posé par l’antibiorésistance, en développant des supports de communication et en organisant des manifestations sous-régionales, régionales et internationales,

Et reconnaissant

l’importance et la pertinence des actions entreprises par l’OIE à ce jour afin de lutter contre la résistance aux agents antimicrobiens

L’Assemblée décide que

Toutes les actions développées par l’OIE conformément au mandat entériné par l’Assemblée, à savoir,

- L’établissement de normes et lignes directrices,
- La mise en œuvre des programmes de renforcement des capacités afin de parvenir à une meilleure gouvernance et par là même à une meilleure gestion vétérinaire des médicaments vétérinaires en vue de prévenir l’usage inapproprié des agents antimicrobiens,
- La création et la gestion d’une base de données destinée à recueillir des informations sur l’utilisation des agents antimicrobiens chez les animaux, ainsi que le développement d’indicateurs d’interprétation,
- La publication des connaissances scientifiques et la contribution à leur développement, en particulier sur les nouvelles technologies, notamment les vaccins et les solutions alternatives aux agents antimicrobiens,
- Le développement de supports de communication, afin de promouvoir l’utilisation prudente et responsable des agents antimicrobiens et d’accroître la sensibilisation du public,

Doivent être compilées et consolidées dans le cadre de la Stratégie de lutte contre l'antibiorésistance de l'OIE.

Et recommande que

1. La Stratégie de lutte contre l'antibiorésistance de l'OIE soit mise en œuvre progressivement en adoptant une approche «Une seule santé», en étroite collaboration avec l'OMS et la FAO ainsi qu'avec le concours des autres partenaires et parties prenantes concernés, et que l'OIE continue à promouvoir la coopération intersectorielle, la coordination et l'interaction aux niveaux régional et national.
2. L'OIE exhorte les décideurs à préserver l'efficacité des agents antimicrobiens. Ces outils essentiels permettent de veiller à la santé et au bien-être des animaux, de contribuer à la sécurité alimentaire et à la sécurité sanitaire des aliments, de protéger la santé humaine contre les menaces posées par les zoonoses et de contribuer à la prospérité économique des pays.
3. La Stratégie de l'OIE encourage l'utilisation responsable et prudente des agents antimicrobiens ainsi que la mise en œuvre d'approches permettant de réduire leur utilisation, telles que l'adoption des meilleures pratiques sanitaires, des dispositions des *Codes terrestre et aquatique* de l'OIE en matière de sécurité biologique pour la prévention des maladies et de bonnes pratiques d'élevage, notamment des programmes de vaccination.
4. L'OIE fournisse des orientations concernant des solutions de remplacement à l'utilisation des agents antimicrobiens et la conduite des analyses de risque afin de parvenir à une gestion adéquate permettant de réduire le développement de la résistance et de protéger tant la santé animale que la santé humaine.
5. Les Pays Membres de l'OIE tiennent leurs engagements au terme du Plan d'action mondial, à savoir qu'ils appliquent des politiques sur l'utilisation des agents antimicrobiens chez les animaux terrestres et aquatiques respectant les normes et les lignes directrices intergouvernementales de l'OIE sur l'utilisation d'agents antimicrobiens d'importance critique, et la suppression progressive des antibiotiques employés pour stimuler la croissance en l'absence d'analyse de risque.
6. L'OIE contribue activement à faire connaître ses normes, lignes directrices et recommandations en vue d'éclairer le débat public en prenant pleinement en compte les causes multifactorielles de la résistance aux agents antimicrobiens.
7. L'OIE s'applique à trouver des soutiens afin d'aider ses Pays Membres à mettre en œuvre sa Stratégie et leurs plans d'action nationaux.

(Adoptée par l'Assemblée mondiale des Délégués de l'OIE le 26 mai 2016
pour une entrée en vigueur au 27 mai 2016)

Résolution N° 38

**Action mondiale pour réduire la menace
de la résistance aux agents antimicrobiens :
progrès réalisés et options pour les activités
à mener dans le cadre de l'approche
« Une seule santé »**

Session générale de l'OIE 2017

Résolution N° 38

ACTION MONDIALE POUR RÉDUIRE LA MENACE DE LA RÉSISTANCE AUX AGENTS ANTIMICROBIENS : PROGRÈS RÉALISÉS ET OPTIONS POUR LES ACTIVITÉS À MENER DANS LE CADRE DE L’APPROCHE « UNE SEULE SANTÉ »

Considérant

1. L’adoption de plusieurs Résolutions par l’Assemblée mondiale des Délégués (l’Assemblée) pour combattre la résistance aux agents antimicrobiens (RAM) et notamment la Résolution n° 25 sur les « Produits vétérinaires » en mai 2009 qui prenait en compte les Résolutions précédentes sur l’harmonisation des exigences d’enregistrement des médicaments vétérinaires, leur utilisation prudente et responsable, et la surveillance de la résistance aux agents antimicrobiens,
2. L’adoption en mai 2015 par l’Assemblée de la Résolution n° 26 sur « Combattre l’antibiorésistance et promouvoir une utilisation prudente des agents antimicrobiens chez les animaux » durant la 83^e Session générale, incluant la mise en place par l’OIE, en application de cette Résolution, d’une base de données destinée à recueillir des informations sur l’utilisation des agents antimicrobiens chez les animaux, ainsi que du suivi par les Pays Membres de l’OIE des principes du Plan d’action mondial de l’OMS sur l’antibiorésistance élaboré avec le soutien de l’OIE pour promouvoir le concept « Une seule santé », notamment en développant des plans d’action nationaux,
3. La stratégie de l’OIE sur la résistance aux agents antimicrobiens et leur utilisation prudente, publiée en novembre 2016, conformément à la Résolution n° 36 adoptée par l’Assemblée durant la 84^e Session générale de l’OIE (mai 2016) qui est basée sur le Plan d’action mondial de l’OMS et qui précise les objectifs et procédés avec lesquels l’OIE apporte son aide aux Pays Membres dans leur lutte contre l’antibiorésistance, en favorisant la mise en œuvre de plans d’action nationaux selon l’approche « Une seule santé » et des normes internationales à l’échelle nationale,
4. La volonté des Pays Membres de développer des initiatives à court, moyen et long termes harmonisées et cohérentes avec la stratégie de l’OIE pour lutter plus efficacement contre la RAM, notamment grâce à l’action des Points focaux nationaux pour les produits vétérinaires,
5. L’organisation de séminaires régionaux de formation pour les Points focaux nationaux de l’OIE sur les produits vétérinaires et leurs impacts positifs sur la

prise en compte par les Pays Membres des thématiques abordées lors de ces séminaires,

6. Qu’afin de promouvoir une supervision vétérinaire garantissant l’utilisation responsable et prudente des agents antimicrobiens chez les animaux, il est important que les vétérinaires et les para-professionnels vétérinaires reçoivent une formation appropriée, et disposent d’informations pertinentes et actualisées sur la RAM,
7. Les mesures prises par l’OIE afin de mettre à disposition des Pays Membres des outils de communication permettant d’organiser des campagnes de sensibilisation sur les risques sanitaires posés par l’antibiorésistance et sur la nécessité d’adopter un usage responsable et prudent des agents antimicrobiens,
8. Le souhait des Pays Membres de l’OIE de disposer de normes pour l’analyse des échantillons permettant de déterminer la résistance des bactéries et l’interprétation des résultats dans le cadre de la RAM,

L’Assemblée recommande que

1. Les Pays Membres de l’OIE tiennent leurs engagements en ce qui concerne le Plan d’action mondial en appliquant les normes et les lignes directrices de l’OIE notamment celles sur l’utilisation responsable et prudente des agents antimicrobiens qui comprennent les recommandations spécifiques sur les agents antimicrobiens d’importance critique et la suppression progressive des antibiotiques employées pour stimuler la croissance en l’absence d’analyse de risque .
2. Les Pays Membres de l’OIE poursuivent leurs efforts relatifs à la collecte des données sur l’utilisation des agents antimicrobiens chez les animaux et envoient l’information annuellement à l’OIE en utilisant le questionnaire développé pour cet objectif.
3. Les Délégués des Pays Membres et les Points focaux interagissent au niveau national avec leurs homologues dans le cadre « Une seule santé », en particulier celles participant à la Commission du Codex Alimentarius afin d’assurer une collaboration et une coordination pérenne du développement des normes internationales sur la RAM.
4. L’OIE favorise les approches visant à réduire la nécessité d’utiliser des antibiotiques en encourageant des solutions alternatives aux antibiotiques, en particulier le développement de vaccins et de bonnes pratiques d’élevage et d’hygiène.
5. L’OIE continue de mettre en œuvre son plan de travail selon les 4 axes de sa Stratégie sur la résistance aux agents antimicrobiens et leur utilisation prudente,

en étroite collaboration avec ses partenaires de la Tripartite, l'OMS et la FAO ainsi qu'avec le concours des autres partenaires et parties prenantes concernés, et de favoriser aux niveaux régional, sous-régional et national une coordination et coopération intersectorielles.

6. L'OIE soutienne les Pays Membres dans la mise en œuvre d'un plan d'action national et des normes internationales, notamment pour l'utilisation responsable et prudente des agents antimicrobiens afin de lutter plus efficacement contre la RAM y compris la prescription et la délivrance d'agents antimicrobiens par des vétérinaires ou des personnes correctement formées, et autorisées conformément à la législation nationale.
7. L'OIE examine la Liste des agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire, y compris leurs usages prévus chez les animaux, en particulier les ionophores.
8. L'OIE contribue au renforcement de l'enseignement sur les risques liés à la RAM et les mesures à prendre pour la contrôler dans les programmes de formation initiale et continue des vétérinaires et para-professionnels vétérinaires.
9. L'OIE poursuive l'organisation de séminaires de formation des Points focaux nationaux de l'OIE sur les produits vétérinaires au niveau régional (5^e cycle) afin de faire mieux connaître ses normes, lignes directrices et recommandations ainsi que les dispositifs permettant une meilleure collecte des données sur les agents antimicrobiens utilisés chez les animaux.
10. L'OIE complète les normes et recommandations spécifiques sur les méthodes de laboratoire utilisées pour les essais d'antibiorésistance permettant de déterminer la résistance des bactéries et d'interpréter les résultats dans le cadre de la RAM, en collaborant avec l'OMS et la FAO afin de mettre en place une surveillance intégrée.
11. L'OIE mette en place des outils de suivi des actions conduites pour la mise en place de sa stratégie de lutte contre la RAM en tenant également compte de l'évaluation développée en collaboration avec ses partenaires de la Tripartite ainsi que des travaux futurs du Groupe spécial de coordination des Nations Unies qui sera en charge de suivre l'action mondiale menée pour lutter contre la RAM de manière efficace et durable.

(Adoptée par l'Assemblée mondiale des Délégués de l'OIE le 25 mai 2017
pour une entrée en vigueur au 26 mai 2017)

Résolution N° 21

Liste des agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire

Session générale de l'OIE 2018

Résolution N° 21

LISTE DES AGENTS ANTIMICROBIENS IMPORTANTS EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

Considérant que

1. Le terme *agent antimicrobien* est défini dans le glossaire du *Code sanitaire pour les animaux terrestres* de l’OIE comme «une substance naturelle, semi-synthétique ou synthétique qui, aux concentrations pouvant être atteintes in vivo, exerce une activité antimicrobienne (c’est-à-dire qui détruit les micro-organismes ou en inhibe la croissance). Les anthelminthiques et les substances classées dans la catégorie des désinfectants ou des antiseptiques sont exclus du champ d’application de la présente définition»,
2. Lors de la 74^e Session générale de l’OIE en mai 2006, l’Assemblée a adopté la Résolution N° XXXIII. Que cette Résolution autorisait la publication d’une liste préliminaire d’agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire, sur la base de la liste préparée par l’OIE à partir des réponses reçues au questionnaire adressé aux Pays Membres de l’OIE, et demandait au Directeur général de l’OIE d’affiner la liste et d’envisager de créer des sous-catégories en fonction du type d’utilisation,
3. Lors de la 75^e Session générale de l’OIE en mai 2007, l’Assemblée a adopté la Résolution N° XXVIII qui approuvait la Liste des agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire (Liste de l’OIE) et indiquait que celle-ci serait régulièrement mise à jour en fonction des nouvelles informations scientifiques,
4. Lors de la 81^e Session générale de l’OIE en mai 2013, l’Assemblée a adopté la Résolution N° 16 approuvant la Liste de l’OIE mise à jour,
5. En 2015, la Liste de l’OIE a été mise à jour par le Groupe *ad hoc* de l’OIE sur l’antibiorésistance afin d’assurer sa cohérence avec la Liste de l’OMS des *antibiotiques d’importance critique pour la médecine humaine* en termes de classification des agents antimicrobiens, et de préciser, pour certains agents antimicrobiens, les espèces pour lesquels ils sont actuellement utilisés,
6. La révision des recommandations de la Liste de l’OIE a été suggérée par le Groupe *ad hoc* de l’OIE sur la résistance antimicrobienne et entérinée par la Commission scientifique pour les maladies animales lors de sa réunion de février 2018, en vue de sa présentation pour adoption auprès de l’Assemblée mondiale des Délégués lors de la 86^e Session générale.

L'Assemblée décide

1. D'adopter la version révisée de la Liste des agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire, présentée en Annexe III de l'Annexe 16 du rapport de la réunion de la Commission scientifique pour les maladies animales de février 2018 (Doc. 86 SG/12/CS3 B).
2. De demander à la Directrice générale de publier sur le site Web de l'OIE la Liste de l'OIE qui a été adoptée.

(Adoptée par l'Assemblée mondiale des Délégués de l'OIE le 22 mai 2018
pour une entrée en vigueur au 25 mai 2018)

Résolution N° 14

Engagement de l'OIE pour combattre au niveau mondial la résistance aux antimicrobiens dans le cadre de l'approche Une seule santé

Session générale de l'OIE 2019

Résolution N° 14

ENGAGEMENT DE L'OIE POUR COMBATTRE AU NIVEAU MONDIAL LA RÉSISTANCE AUX ANTIMICROBIENS DANS LE CADRE DE L'APPROCHE UNE SEULE SANTÉ

Considérant:

1. Que la résistance aux antimicrobiens est mondialement reconnue comme étant une préoccupation politique croissante ayant de graves répercussions sur le plan social, économique, sur la santé humaine et sur la santé animale, comme l'a démontré la Résolution A-71/3 de l'Assemblée générale des Nations Unies adoptée en 2016,
2. Que la Deuxième conférence mondiale de l'OIE sur l'antibiorésistance et l'utilisation prudente des agents antimicrobiens chez les animaux - Mettre les normes en pratique, organisée à Marrakech (Maroc) en octobre 2018, a confirmé l'engagement à soutenir les stratégies et initiatives mondiales élaborées sous la direction de l'Alliance tripartite (FAO, OIE, OMS) et a recommandé de renforcer davantage la collaboration et la coordination internationales avec, notamment, la Banque mondiale, l'Organisation de coopération et de développement économiques et d'autres institutions connexes afin de bâtir un modèle économique plus solide en faveur d'un investissement durable,
3. Les actions en cours concernant l'antibiorésistance dans le cadre de l'Alliance tripartite, à la suite du mémorandum d'accord signé en 2018 et de son plan de travail commun visant à aider les pays à mettre en œuvre des plans d'action nationaux à l'appui du Plan d'action mondial de lutte contre la résistance aux antimicrobiens,
4. Le cadre de suivi et d'évaluation mis au point par l'Alliance tripartite pour mesurer les progrès des pays dans la mise en œuvre du Plan d'action global en utilisant une approche harmonisée,
5. Le Fonds multipartenaire contre l'antibiorésistance intitulé « Combattre la menace mondiale croissante de la résistance aux antimicrobiens dans le monde grâce à une approche Une seule santé » sur le point d'être mis en place par l'Alliance tripartite pour permettre la mobilisation conjointe des ressources en vue d'implémenter les plans de travail tripartite sur l'antibiorésistance,
6. Le Rapport du Groupe spécial de coordination inter-institutions pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens (IACG), remis au Secrétaire général

des Nations Unies en avril 2019 après consultation publique, en particulier ses recommandations concernant la direction et la coordination à l'échelle mondiale en matière de résistance aux antimicrobiens, appelant les États Membres à s'attaquer efficacement au problème de l'antibiorésistance en élaborant et en mettant en œuvre des plans d'action nationaux multisectoriels basés sur l'approche « Une seule santé »,

7. Le futur rapport du Secrétaire général des Nations Unies sera préparé pour l'Assemblée générale des Nations Unies en septembre 2019 en réponse à la Résolution A-71/3 dans le but de faire le point sur les progrès réalisés par les États Membres et l'Alliance tripartite en ce qui concerne la mise en œuvre de la Déclaration politique et des recommandations découlant du Groupe spécial de coordination inter-institutions pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens,
8. Que la stratégie de l'OIE sur la résistance aux agents antimicrobiens et leur utilisation prudente a été élaborée suite à l'adoption de la Résolution n°36 lors de la 84ème Session générale en mai 2016, qui considérait également les résolutions antérieures relatives à la résistance aux antimicrobiens et à l'harmonisation des conditions d'enregistrement des médicaments vétérinaires,
9. La recommandation aux Pays Membres de l'OIE de suivre les orientations du Plan d'action mondial de lutte contre la résistance aux antimicrobiens, notamment en élaborant des plans d'action nationaux, en ce qui concerne l'utilisation d'agents antimicrobiens chez les animaux, adoptée par la Résolution n°26 de la 83ème Session générale de mai 2015,
10. L'importance et la pertinence des normes, lignes directrices, outils et interventions de l'OIE réalisées jusqu'à présent par l'organisation dans la lutte contre la résistance aux antimicrobiens, et la nécessité de continuer à participer avec engagement aux activités de l'Alliance tripartite et de réaffirmer son rôle au sein de la direction mondiale en matière de lutte contre la résistance aux antimicrobiens pour la santé et le bien-être des animaux,

Et reconnaissant

la nécessité de mettre en œuvre de toute urgence le Plan de travail tripartite sur la résistance aux antimicrobiens soutenu par le Fonds multipartenaire afin d'intensifier l'engagement mondial et le soutien aux pays et de renforcer la capacité de l'OIE à répondre au défi et aux attentes toujours grandissantes face à l'antibiorésistance,

l'Assemblée recommande que

1. L'OIE continue de renforcer le rôle central de l'Alliance tripartite dans la mobilisation et la coordination de toutes les parties prenantes déterminantes au niveau mondial grâce à un secrétariat tripartite conjoint, ainsi qu'avec l'aide du Fonds multipartenaire contre l'antibiorésistance intitulé « Combattre la menace

croissante de la résistance aux antimicrobiens dans le monde grâce à une approche Une seule santé », tout en tenant compte de l’utilisation la plus efficace des ressources et des flux de travail actuels,

2. L’OIE contribue en outre à la mise en œuvre rapide des recommandations découlant des travaux de l’IACG et de l’Assemblée générale des Nations Unies, conformément au Plan d’action mondial et à la stratégie de l’OIE pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens,
3. L’OIE informe régulièrement ses Pays Membres de la situation mondiale et des progrès réalisés concernant l’utilisation au niveau mondial des agents antimicrobiens chez les animaux et la lutte contre la résistance aux antimicrobiens,

Et décide que

La Directrice générale de l’OIE constitue un Groupe de travail permanent sur la résistance aux antimicrobiens qui soutient la mise en œuvre de la stratégie mondiale de l’OIE sur la résistance aux agents antimicrobiens et leur utilisation prudente et renforce la capacité de l’organisation à faire face aux défis mondiaux conformément à son mandat.

(Adoptée par l’Assemblée mondiale des Délégués de l’OIE le 31 mai 2019
pour une entrée en vigueur au 31 mai 2019)