

Saint-Denis, le

06 JUL. 2015

Note

**A Monsieur le Directeur général de la santé
et à Monsieur le Directeur général de l'alimentation**

Objet : Consultation sur un projet d'arrêté relatif aux antibiotiques d'importance critique pour la santé animale

Réf : Votre note en date du 2 juin 2015 (150602_DGAL_DGS_saisine_ANSES_ANSM_AIC

Par note ci-dessus référencée, vous me transmettez pour avis une saisine relative aux antibiotiques critiques pour l'usage vétérinaire, cette saisine ayant été également adressée à l'Anses.

L'avis de l'ANSM (et de l'Anses) est requis sur un projet d'arrêté pris en application de l'article L.5141-44-1-1 du code de la santé publique fixant la liste des substances antibiotiques d'importance critique (AIC) et en application de l'article R.5141-111-1 du CSP fixant la liste des méthodes de réalisation du test de détermination de la sensibilité des souches bactériennes. En outre deux questions sont spécifiquement identifiées : l'inscription de la colistine dans la liste des substances antibiotiques d'importance critique autorisées en médecine vétérinaire ; les conditions de recours à un antibiogramme avant prescription d'un médicament vétérinaire contenant un antibiotique d'importance critique.

Cette saisine comporte également un projet de décret relatif aux médicaments contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique (AIC) pris en application du 18^e de l'article L.5141-16 du code de la santé publique, sur lequel l'avis de l'Anses est spécifiquement sollicité.

Des documents en lien avec les textes cités dans la saisine sont joints (documents EMA, rapport Anses).

I – Listes des substances antibiotiques d'importance critique autorisées/interdites en médecine vétérinaire

A-Préalable

1/ Le projet d'arrêté soumis pour avis collige trois types de listes d'AIC. Chaque liste d'AIC est définie selon des articles réglementaires. Afin de pouvoir appréhender une lecture plus concrète de ces 3 listes, l'ANSM dans ses commentaires les a considérées sous l'angle médicament vétérinaire et médicament humain avec la sous-catégorie d'interdiction ou d'autorisation pour l'usage vétérinaire, comme suit :

-1^{ère} liste : AIC autorisés en médecine vétérinaire correspondant à des médicaments vétérinaires (l'article 1^{er})

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

- 2^{de} liste : AIC interdits en médecine vétérinaire correspondant à des médicaments à usage humain (antibiotiques non disponibles en médicaments vétérinaires) (l'article 2)
(il existera des exceptions pour les équidés)

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

-3^{ème} liste : AIC autorisés en médecine vétérinaire correspondant à des médicaments à usage humain (antibiotiques non disponibles en médicaments vétérinaires) (l'article 3)

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

Il a pu être constaté que deux types d'AIC avaient été envisagés en milieu vétérinaire :

-AIC autorisés (1^{ère} et 3^{ème} liste) : C3G/C4G et fluoroquinolones

-AIC interdits (2^{sde} liste).

La 3^{ème} liste d'AIC (médicaments humains) semble avoir été conçue pour des molécules antibiotiques appartenant aux mêmes familles (C3G/C4G et fluoroquinolones) que celles de la 1^{ère} liste (médicaments vétérinaires), tous ces AIC pouvant être prescrits chez l'animal avec le respect des conditions de prescription/délivrance envisagées dans un projet d'arrêté relatif aux AIC vétérinaires. En revanche, il est prévu d'interdire de prescrire à l'animal les AIC de la 2^{sde} liste.

Dans cette note, il sera tenu compte pour plus de facilité des termes de 1^{ère} liste, 2^{sde} liste et 3^{ème} liste.

2/ Pour contextualiser son avis sur le projet d'arrêté, l'ANSM a pris en compte des éléments mentionnés dans le projet de décret relatif aux AIC. Il a été pris acte que ce projet de décret propose pour la médecine vétérinaire au niveau national des mesures sur la prescription et la délivrance des AIC, celles-ci étant réservées aux traitements métaphylactiques et curatifs.

3/ Si cette saisine se situe à un niveau national, elle s'intègre nécessairement avec les réflexions menées sur les antibiotiques critiques à l'échelon communautaire, qui comportent notamment des approches prenant en compte le poids de la transmission d'organismes ayant acquis des gènes de résistance à partir de sources non humaines.

B-Analyse

Cette saisine n'est pas accompagnée d'un document explicatif sur le rationnel du choix ayant conduit à l'intégration ou *a contrario* à l'exclusion de molécules dans ces listes d'AIC, alors qu'il a été apparemment choisi de lister précisément une sélection de substances actives au sein de familles pharmacologiques d'antibiotiques ciblées.

Cependant l'analyse des substances actives mentionnées pour chaque famille d'antibiotiques considérée dans ce projet d'arrêté impose de connaître l'arsenal thérapeutique antibiotique en médecine vétérinaire, d'apprécier le besoin/l'intérêt thérapeutique de ces traitements chez l'animal, voire de maîtriser l'existence éventuelle de mesures additionnelles sur le médicament en médecine vétérinaire qui pourraient expliquer la présence ou non de certaines molécules dans ces listes. De plus, compte tenu que des antibiotiques à usage humain peuvent être utilisés en médecine vétérinaire, cette analyse nécessite de disposer du référentiel sur lequel l'éventail des antibiotiques humains disponibles a été appréhendé pour mesurer le choix de molécules en 2^{ème} liste ou 3^{ème} liste de l'arrêté.

Or l'ANSM est dans la méconnaissance du cheminement de l'élaboration des listes d'AIC pour ce projet d'arrêté, ne pouvant de fait n'avoir qu'une vision limitée pour commenter ces listes.

L'ANSM s'est donc attachée dans la mesure du possible à assurer selon une approche pragmatique une cohérence de considérations pour les antibiotiques critiques en usages humain et vétérinaire, en tenant compte d'une actualisation *en cours* de la liste ANSM des antibiotiques critiques.

Aussi les antibiotiques critiques définis en médecine humaine doivent avoir un écho dans la réflexion menée sur leurs éventuels usages en médecine vétérinaire. Par conséquent l'ANSM ne pouvant pas se positionner sur des usages restreints, encadrés ou interdits de molécules en médecine vétérinaire, il ne peut pas être statué si les antibiotiques critiques de la liste ANSM doivent être mentionnés dans la 2^{ème} liste ou la 3^{ème} liste de l'arrêté.

De plus au-delà de la seule considération des antibiotiques critiques listés en médecine humaine, il est également difficile de statuer sur l'absence/présence de molécules antibiotiques non jugées critiques pour la médecine humaine et proposées dans ce projet d'arrêté, alors que le principe de listes définies de substances actives pour une famille pharmacologique donnée semble y avoir été acté.

Compte tenu des limites exposées ci-dessus, il est souligné :

-D'autres antibiotiques que ceux listés dans l'arrêté figurent/figureront (*liste ANSM en cours d'actualisation*) dans la liste ANSM des antibiotiques critiques :

.association amoxicilline-acide clavulanique (classée en antibiotiques particulièrement générateurs de résistance dans la liste ANSM),

.glycopeptides autres que la vancomycine et la teicoplanine, soit la télavancine, la dalbavancine, et l'oritavancine (classés en antibiotiques de dernier recours dans la liste ANSM) [AMM récentes],

.tédizolide (classé en antibiotique de dernier recours dans la liste ANSM) [AMM récente],

.phénicolés (classés en antibiotiques de dernier recours dans la liste ANSM).

-Concernant les céphalosporines, plusieurs constatations :

.Compte tenu que le principe de listes définies de substances actives pour une famille pharmacologique donnée semble avoir été acté dans le projet d'arrêté, et vu que les céphalosporines sont listées dans la liste ANSM des antibiotiques critiques sans individualisation de substances actives, il est souligné que toutes les céphalosporines ayant une AMM en médecine humaine ne sont pas listées dans le projet d'arrêté, notamment pour celles à partir de la 3^{ème} génération: *eg* céfotaxime, ceftazidime, céfépime, ceftpirome, ceftobiprole.

.La terminologie de « C5G » utilisée dans les AIC en médecine vétérinaire pose le problème de l'inadéquation avec celle utilisée en international. Il faut rappeler que l'OMS mentionne la catégorie C4G (*sans aller au-delà en termes de générations des céphalosporines*) et inscrit les plus récentes dans la catégorie « autres céphalosporines » selon le référentiel en vigueur des classes ATC (version janvier 2015). Les AMM européennes actuelles en médecine humaine de ces céphalosporines récentes (ceftaroline, ceftobiprole) mentionnent la terminologie « autres céphalosporines » dans leur résumé des caractéristiques du produit. Dans la mesure où la réflexion ne peut s'écarter des standards rédactionnels européens des AMM et donc de la classification ATC, les termes de C3G, C4G et « autres céphalosporines » ont été considérés pour la liste ANSM des antibiotiques critiques.

II – Colistine

La question posée concerne l'inscription ou non de la colistine dans la liste des AIC autorisés à prescrire avec des médicaments vétérinaires, avec ses mesures d'encadrement, la colistine ne figurant actuellement dans aucune liste prévue dans le projet d'arrêté pour la médecine vétérinaire, alors que la colistine injectable est mentionnée dans la liste ANSM des antibiotiques critiques pour la médecine humaine (antibiotique de dernier recours).

Au regard des préoccupations soulevées en médecine humaine, il semble cohérent que la colistine figure dans les AIC vétérinaires bien que les réflexions européennes portent une approche rassurante en termes de transmission de la résistance de l'animal à l'homme.

Dans la mesure où l'ANSM ne peut évaluer la faisabilité de mesures d'encadrement en médecine vétérinaire, il est difficile de statuer sur l'encadrement de la prescription/délivrance de la colistine en

usage vétérinaire, et donc de se prononcer si tout ou une partie des dispositions envisagées pour les AIC telles que relatées dans le projet de décret serait à requérir.

Il faut rappeler qu'au plan de la médecine humaine, l'ANSM a pour mission d'élaborer la liste des antibiotiques critiques mais ne se prononce pas sur leurs mesures d'encadrement compte tenu qu'il s'agit de sujets débordant de son champ de compétence, laissant aux Instances concernées selon leurs prérogatives le temps de mettre en place les modalités d'encadrement adaptées voire de prioriser les antibiotiques à encadrer en tenant compte notamment des aspects de faisabilité, de moyens et de délais.

III- Conditions de recours à l'antibiogramme avant prescription d'un médicament vétérinaire contenant un AIC

Il est noté dans le cadre du projet de décret relatif aux conditions de prescription et de délivrances des AIC en médecine vétérinaire, de :

- 1/ rendre obligatoire la réalisation d'un test d'identification de la souche bactérienne responsable de l'infection et d'un test de détermination de la sensibilité avant toute prescription initiale d'AIC ;
- 2/ autoriser la prescription d'un AIC sans obligation de procéder aux examens visés en 1/ lorsque le vétérinaire a la connaissance des résultats d'examens complémentaires obtenus depuis moins de six mois pour le même animal ou le même groupe d'animaux et pour la même affection et qu'il a réalisé sur place un examen clinique de l'animal malade ou du groupe d'animaux malades.

Etant donné que l'ANSM ne peut évaluer la faisabilité de mesures en médecine vétérinaire, il est difficile de statuer sur la disposition indiquée en 2/ concernant le délai de 6 mois et de se prononcer sur la systématisation de la réalisation d'un antibiogramme avant prescription d'un médicament vétérinaire contenant un AIC. Cependant, l'ANSM ne peut que soutenir une systématisation de l'antibiogramme avant l'usage d'antibiotiques. Par ailleurs, en ce qui concerne la dérogation de la possible prise en compte d'un antibiogramme déjà réalisé sous réserve d'un délai maximal de 6 mois, il est attendu que ce délai a été déterminé comme conciliant la nécessité d'un délai le plus court possible avec les contraintes pratiques de terrain.

IV - Liste des normes et méthodes validées applicables lors du test de détermination de la sensibilité des souches bactériennes est la suivante (Article 4 du projet d'arrêté)

Compte tenu qu'un avis est demandé sur le projet d'arrêté, l'ANSM s'est également interrogée sur l'article 4 relatif à la liste des normes et méthodes validées applicables lors du test de détermination de la sensibilité des souches bactériennes : Norme NFU 47-107.

1/ Au titre des Normes

L'ANSM est en accord avec la mention de la **Norme NF U47-107** (guide de réalisation des antibiogrammes par la méthode de diffusion en milieu gélosé - dernière version décembre 2012). Cependant il faudrait ajouter la **Norme NF U47-106** (détermination *in vitro* de la sensibilité des bactéries aux anti-infectieux par la méthode de dilution en milieu gélosé - dernière version décembre 2004).

2/ Au titre des méthodes validées

Il faudrait ajouter l'antibiogramme vétérinaire du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM). En effet, le CA-SFM publie tous les ans les recommandations pour l'antibiogramme. La première partie de ces recommandations concerne l'humain et c'est un référentiel pour les laboratoires de biologie médicale.

La deuxième partie concerne le vétérinaire, et sauf avis contraire de l'Anses, il est probable que c'est aussi un référentiel pour les laboratoires vétérinaires. Dans cette partie vétérinaire, il est écrit en préambule : " *Les règles de réalisation technique de l'antibiogramme sont les règles générales définies*

par le comité de l'antibiogramme, reprises dans les documents techniques standardisés utilisés par les laboratoires de diagnostic vétérinaires (Normes AFNOR NF U47-106 et NF U47-107)".

Mes services se tiennent à votre disposition pour tout échange ou clarifications à l'égard de ce qui précède.

François HEBERT

Directeur général adjoint