

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2021

THESE 2021/TOU3/2037

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par :

Léa SONNET

**Sécurité sanitaire des médicaments à usage
vétérinaire : application aux antibactériens**

Le 6 juillet 2021

Directeur de thèse : Madame le Professeur Florence TABOULET

JURY

Président : Madame le Professeur Florence TABOULET

1^{er} assesseur : Monsieur le Docteur Sébastien PERROT

2^d assesseur : Madame le Docteur Déborah ESKENAZY

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERAEEVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJDIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LE NACOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S	Biophysique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

Remerciements

A mes parents,

C'est grâce à vous que j'ai pu mener à bien ces études et je vous en suis reconnaissante. Mon début de carrière m'amène à m'éloigner de vous mais je reste profondément attachée au socle familial que vous constituez et qui me permet d'avancer sereinement dans la vie.

A mes grands-parents maternels,

J'aurais souhaité que vous soyez encore présents au moment où je rédige ces lignes.

De vous, je ne garde que de bons souvenirs qui ont fait de mon enfance, une enfance sans encombre, pleine de joie et d'insouciance. Merci pour votre générosité, je ne vous oublie pas.

A ma grand-mère maternelle,

Merci pour ta gentillesse et ta bienveillance. Mes études pouvaient paraître éloignées de la vie que tu as menée mais tu as toujours su te montrer compréhensive et aimante.

Je te souhaite des jours à venir apaisés.

A mon conjoint, François,

Merci pour ta présence et ton soutien infailible durant ces mois d'écriture.

Me voilà embarquée dans l'aventure parisienne à tes côtés pour quelques années au moins.

A tous les bons moments que nous avons vécus ensemble et à ceux à venir.

A Louise, Lucile, Thaïs, Florence, Jean-Sébastien et Maximien,

Je me rappelle encore notre rencontre en PACES alors que nous sortions du baccalauréat... Le temps a passé depuis mais notre amitié ne s'estompe pas.

Merci pour tous les moments inoubliables que nous avons partagés, j'espère vous côtoyer encore longtemps.

A mes amis d'enfance, Adeline, Amélie et Alexis,

Depuis toutes ces années, vous êtes toujours à mes côtés.

Même si nos chemins de vie nous éloignent quelque peu, je sais que notre amitié perdure.

Je vous remercie pour le soutien que vous m'avez apporté pendant ces années d'études et pour vos encouragements lors de la rédaction de cette thèse.

A Madame le Professeur Florence TABOULET, Professeur de Droit Pharmaceutique et d'Economie de la Santé à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse.

Vous avez, avec une extrême gentillesse et attention, partagé mon intérêt pour ce sujet et accepté la direction de cette thèse. Je tenais à vous remercier pour votre écoute attentive et votre disponibilité durant l'élaboration de ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Sébastien PERROT, Maître de conférences de l'enseignement supérieur agricole.

Votre accompagnement et vos conseils ont été précieux tout au long de cette thèse.

Je vous remercie de me faire l'honneur d'être membre de mon jury. Permettez-moi de vous exprimer mes remerciements les plus sincères.

A Madame le Docteur Déborah ESKENAZY, Maître de conférences en droit et économie de la santé.

Vous m'avez permis d'intégrer le Master Affaires Règlementaires des Industries de Santé dans lequel je me suis épanouie et qui a fortement contribué à l'obtention de mon premier emploi.

C'est un honneur que vous ayez accepté de faire partie de mon jury. Je vous présente ma profonde reconnaissance.

Table des matières

PARTIE 1 : SECURITE SANITAIRE DES MEDICAMENTS VETERINAIRES.....	13
CHAPITRE 1 : CADRE LEGAL DU MEDICAMENT VETERINAIRE	13
Section 1 : Définitions et classification des médicaments vétérinaires	13
A) Définition du médicament vétérinaire.....	13
B) Classification des médicaments vétérinaires	14
Section 2 : Procédures d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire	16
A) Procédure nationale.....	16
B) Procédures européennes.....	18
CHAPITRE 2 : L'EVALUATION DU RAPPORT BENEFICES/RISQUES : UN PREREQUIS ESSENTIEL A L'OCTROI DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE 24	
Section 1 : Résumé du dossier	25
A) Les documents administratifs.....	25
B) Le résumé des caractéristiques du produit, la notice et l'étiquetage	25
C) Les rapports d'experts.....	26
Section 2 : Qualité pharmaceutique.....	26
A) Composition et développement galénique	27
B) Procédés de fabrication	27
C) Contrôles des matières premières, produits intermédiaires et finis.....	28
D) Essais de stabilité.....	29
Section 3 : Sécurité.....	30
A) Pharmacologie.....	30
B) Toxicologie	31
C) Sécurité de l'utilisateur	33
D) Effets chez l'être humain	34
E) Résistance bactérienne.....	34
F) Risques environnementaux	34
Section 4 : Efficacité	36
A) Les essais pré-cliniques	36
B) Les essais cliniques	37
CHAPITRE 3 : LIMITES MAXIMALES DE RESIDUS ET TEMPS D'ATTENTE	39
Section 1 : Les limites maximales de résidus.....	39
A) Définitions.....	39
B) Classification des substances pharmacologiques actives.....	40
C) Fixation des LMRs.....	40
Section 2 : Le temps d'attente.....	43
A) Définition.....	43
B) Fixation des temps d'attente.....	43
PARTIE 2 : ÉVALUATION ET GESTION DES RISQUES LIES A L'UTILISATION D'ANTIBIOTIQUES CHEZ L'ANIMAL : VERS UNE APPROCHE SANITAIRE GLOBALE DITE « UNE SEULE SANTE »	46
CHAPITRE 1 : UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES CHEZ L'ANIMAL ET IMPACT SUR LA SANTE ANIMALE ET HUMAINE	46
Section 1 : Etat des lieux des ventes d'antibiotiques destinés aux animaux et corrélation avec l'exposition animale 46	
A) Evolution des ventes d'antibiotiques en France depuis 1999.....	46
B) Evolution de l'exposition aux antibiotiques entre 1999 et 2019 en France	50

Section 2	: Contextes d'utilisations des antibiotiques chez l'animal et résistances bactériennes.....	53
A)	Contexte d'utilisation des antibactériens chez l'animal.....	53
B)	Acquisition de résistances bactériennes aux antibiotiques.....	54
Section 3	: Antibiorésistance : quelles transmissions possibles entre l'animal et l'Homme ?.....	59
A)	Via l'alimentation.....	59
B)	Transmission directe.....	61
C)	Le rôle de l'environnement.....	63
CHAPITRE 2 :	LA LUTTE CONTRE L'ANTIBIORESISTANCE : UN ENJEU A L'INTERFACE DE LA SANTE HUMAINE, DE LA SANTE ANIMALE ET DE L'ENVIRONNEMENT.....	67
Section 1	: La prévention de l'apparition d'infections et la limitation de la transmission de gènes et de bactéries résistants aux antibiotiques.....	67
A)	Amélioration des mesures d'hygiène et de biosécurité dans les élevages.....	67
B)	La vaccination pour prévenir l'apparition de maladies infectieuses.....	73
C)	Le recours à l'intelligence artificielle.....	74
D)	Mise en place de dispositifs de suivi des résistances aux antibactériens.....	75
E)	Un projet français de prédiction de la transmission de gènes de résistance aux antibiotiques.....	81
Section 2	: Promouvoir le bon usage des antibiotiques et surveiller leur efficacité.....	82
A)	Dispositions réglementaires encadrant la prescription et la délivrance des antibiotiques.....	82
B)	Diffusion de bonnes pratiques auprès des utilisateurs du médicament vétérinaire.....	84
C)	La pharmacovigilance vétérinaire.....	86
Section 3	: Le développement d'alternatives aux antibiotiques existants.....	89
A)	La phytothérapie.....	89
B)	La phagothérapie.....	91
C)	Les peptides antimicrobiens.....	93
D)	Les algues marines.....	96
BIBLIOGRAPHIE	101
ANNEXES	109

Liste des abréviations

AIC: Antibiotiques d'Importance Critique

ALEA : Animal Level of Exposure to Antimicrobials

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ATB : Antibiotique

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

BRA : Bactéries Résistantes aux Antibiotiques

CE : Commission Européenne

CHMP : Committee for Medicinal Product for Human Use

CMDv : Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Veterinary

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CMS : Concentration Minimales Sélectives

CSP : Code de la Santé Publique

CVMP : Committee for Medicinal Products for Veterinary Use

DCI : Denomination Commune Internationale

DCP : Decentralized Procedure

DJA : Dose Journalière Admissible

EFSA : European Food Safety Authority

ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control

EGM : Element Génétique Mobile

EMEA : Europe Middle East and Africa

ERV : Entérocoques Résistants à la Vancomycine

FQ : Fluoroquinolones

GRA : Gènes de Résistances aux Antibiotiques

LMR : Limite Maximale de Résidus

MRP : Mutual Recognition Procedure

OGM : Organismes Génétiquement Modifiés

PAM : Peptides Anti-Microbiens

PGR : Plan de Gestion des Risques

PME : Petites et Moyennes Entreprises

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SARM : Staphylocoque Aureus Résistant à la Méricilline

TA : Temps d'Attente

UE : Union européenne

Liste des figures

<i>Figure 1 : Procédure nationale de demande d'AMM auprès de l'ANMV.....</i>	<i>18</i>
<i>Figure 2 : Etapes de la procédure décentralisée (2)</i>	<i>20</i>
<i>Figure 3 : Procédure de reconnaissance mutuelle via un membre de la communauté européenne (2)</i>	<i>21</i>
<i>Figure 4 : Méthode de détermination des temps d'attente à partir d'une LMR.....</i>	<i>43</i>
<i>Figure 5 : Schématisation de la circulation de l'antibiorésistance (Avis de l'Anses 2020).....</i>	<i>46</i>
<i>Figure 6 : Modes d'action des antibiotiques (INSERM/Koulikoff, Frédérique)</i>	<i>55</i>
<i>Figure 7 : Voies d'acquisition de résistances aux antibiotiques (Aleskun et Levy).....</i>	<i>56</i>
<i>Figure 8 : Phénomènes épigénétiques de résistance, tolérance et dormance face aux antibiotiques (25).....</i>	<i>57</i>
<i>Figure 9 : Fenêtre de sélection des mutants (24)</i>	<i>58</i>
<i>Figure 10 : Type d'abreuvoir à privilégier (à gauche) et à éviter (à droite) (49).....</i>	<i>69</i>
<i>Figure 11 : Évacuation des aliments dans 2 types de silos, extrémité déportée ou droite (49)</i>	<i>70</i>
<i>Figure 12 : Chauffage et ventilation en maternité. A gauche, le chauffage et la ventilation sont correctement réglés ce qui se traduit par un regroupement homogène des porcelets. A droite, les porcelets évitent la zone surchauffée (en haut) ou s'entassent au niveau de la zone sous-chauffée (en bas). (49).....</i>	<i>71</i>
<i>Figure 13 : Quantité de paille suffisante (à gauche) et insuffisante (à droite) (49)</i>	<i>71</i>
<i>Figure 14 : Couverture de fosse à lisier (49)</i>	<i>73</i>
<i>Figure 15 : Evolution des souches de E. Coli résistantes à sept antibiotiques chez les dindes (filiales avicole). Illustration de la baisse significative de la résistance à la tétracycline. (62)</i>	<i>77</i>
<i>Figure 16 : Evolution des souches de E. Coli résistantes à sept antibiotiques chez les bovins. Persistance des résistances à l'Amoxicilline, à la tétracycline et aux aminosides. (62).....</i>	<i>78</i>
<i>Figure 17 : Augmentation des résistances à la Pénicilline G chez S. Pseudintermedius (62).....</i>	<i>79</i>
<i>Figure 18 : Liste des antibiotiques d'importance critique vétérinaires (arrêté du 18 mars 2016).....</i>	<i>83</i>
<i>Figure 19 : Circuit d'une déclaration de pharmacovigilance (80).....</i>	<i>88</i>
<i>Figure 20 : Typologie des déclarations en 2019 (81).....</i>	<i>88</i>
<i>Figure 21 : Cycles de réplication des phages (92).....</i>	<i>92</i>
<i>Figure 22 : Action antibactérienne des peptides antimicrobiens par formation de canaux transmembranaires (97). 94</i>	
<i>Figure 23 : Autres mécanismes d'actions antibactériens des peptides antimicrobiens (101).....</i>	<i>95</i>
<i>Figure 24 : Représentation schématique des différents modes d'action par lesquels les polyphénols exercent une activité antibactérienne (105).....</i>	<i>97</i>

Liste des tableaux

<i>Tableau 1 : Caractéristiques de la procédure décentralisée et de reconnaissance mutuelle.....</i>	<i>22</i>
<i>Tableau 2 : Composition du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché d'un médicament vétérinaire</i>	<i>24</i>
<i>Tableau 3 : Répartition des ventes d'antibiotiques en 2019 entre les différentes espèces animales (10)</i>	<i>47</i>
<i>Tableau 4 : Répartition des ventes d'antibiotiques en tonnage de matière active pour chaque famille d'antibiotiques par voie d'administration (10).....</i>	<i>48</i>
<i>Tableau 5: Extrait des ventes annuelles d'agents antimicrobiens vétérinaires pour les espèces productrices de denrées alimentaires, en mg/UPC, par pays, de 2010 à 2018 (11).....</i>	<i>49</i>
<i>Tableau 6: Baisse des ventes d'antibiotiques d'importance critique entre 2011 et 2018 en France et en Europe (10).....</i>	<i>49</i>
<i>Tableau 7 : Répartition des ventes en 2019 entre les différentes espèces animales en tonnage de poids vif traité et en indicateur d'exposition ALEA (10)</i>	<i>51</i>
<i>Tableau 8 : Surface minimale recommandée sur paille en fonction du poids de l'animal (49).....</i>	<i>68</i>
<i>Tableau 9 : Paramètres chimiques contrôlés et résultats attendus (49).....</i>	<i>69</i>

Introduction

L'objectif de sécurité sanitaire est une exigence pour tout médicament, qu'il soit destiné à l'Homme ou à l'animal. Il s'agit de protéger les utilisateurs des risques sanitaires, autrement dit de l'éventualité d'une menace directe ou indirecte pour la santé. Pour ce faire, elle s'appuie sur quatre grands principes cardinaux tels qu'évoqués dans l'ouvrage de M. Didier Tabuteau intitulé « La sécurité sanitaire », à savoir : l'évaluation, la précaution, l'indépendance et la transparence. L'évaluation consiste notamment à déterminer le rapport bénéfices/risques du médicament qui conditionne l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché. Le principe de précaution incite à intervenir dès qu'un risque hypothétique pour la santé est identifié. Enfin, les experts et décideurs doivent agir indépendamment de tout intérêt personnel et en toute transparence, ce qui conditionne la mise en œuvre d'une alerte précoce en cas de risque sanitaire.

Le médicament vétérinaire vise à garantir une sécurité sanitaire globale. Il s'inscrit pour cela dans la démarche « One Health » qui affirme l'interdépendance des santés animale, humaine et des écosystèmes. En contribuant notamment à prévenir et à traiter les maladies infectieuses, il participe au bien-être animal et à la sécurité sanitaire de l'Homme chez lequel plus de 60 % des pathologies infectieuses sont d'origine animale. L'impact environnemental des productions agricoles est également diminué puisque des animaux en bonne santé voient leur productivité augmenter ; il en faudra donc moins pour produire une même quantité d'aliments. L'utilisation des antibactériens pour pallier le risque infectieux est ainsi devenu incontournable au cours du XX^{ème} siècle. Leur efficacité décroît cependant significativement depuis plusieurs décennies suite à l'émergence de résistances bactériennes. La lutte contre l'antibiorésistance constitue ainsi l'un des défis majeurs de santé publique du XXI^{ème} siècle et un véritable enjeu sanitaire pour les filières d'élevage et la sécurité alimentaire dans le monde. L'Organisation Mondiale de la Santé estime que si aucune mesure n'est prise à l'échelle planétaire d'ici 2050, les conséquences de l'antibiorésistance pourraient devenir la première cause mondiale de mortalité devant les cancers.

Nous étayerons premièrement les dispositions réglementaires permettant de garantir la sécurité sanitaire des médicaments à usage vétérinaires. Nous verrons ensuite comment les grands principes de la sécurité sanitaire s'appliquent plus spécifiquement aux médicaments antibactériens et quelles mesures sanitaires et alternatives thérapeutiques sont envisagées ou mises en place afin de préserver leur efficacité.

Partie 1 : Sécurité sanitaire des médicaments vétérinaires

Chapitre 1 : Cadre légal du médicament vétérinaire

Section 1 : Définitions et classification des médicaments vétérinaires

A) Définition du médicament vétérinaire

Avant d'aborder les différentes mesures permettant d'assurer la sécurité sanitaire des médicaments à usage vétérinaire, il convient d'énoncer leur définition.

On notera tout d'abord que le médicament vétérinaire et le médicament humain partagent une définition commune énoncée à l'article L5111-1 du Code de la Santé Publique (CSP). Ainsi, on entend par médicament toute « *substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales* » ou « *toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.* »

Certains produits destinés aux animaux n'entrent cependant pas dans le champ d'application de la définition précédemment énoncée. C'est le cas des additifs et des prémélanges d'additifs incorporés à l'alimentation animale ou encore des réactifs biologiques utilisés exclusivement *in vitro* pour dépister ou poser un diagnostic.

La législation du médicament vétérinaire tend toutefois à se modifier avec l'adoption d'un nouveau règlement européen (UE) 2019/6 qui abroge la directive 2001/82/CE.

On notera que le médicament vétérinaire peut être employé pour l'euthanasie des animaux¹; élément essentiel qui n'était pas mentionné dans la directive 2001/82/CE alors qu'ils étaient déjà employés à cet effet.

On rappelle que si un produit de santé est susceptible de répondre à plusieurs définitions y compris celle du médicament, c'est cette dernière qui primera en cas de doute.

¹ Article 4 règlement (UE) 2019/6

B) Classification des médicaments vétérinaires

1. Les préparations

Comme pour le médicament à usage humain, on retrouve pour le médicament vétérinaire des préparations magistrales et officinales.

Une préparation magistrale vétérinaire correspond à « *toute préparation extemporanée vétérinaire, autrement dit préparée au moment de son utilisation, qui sera réalisée à partir d'une prescription et destinée à un ou plusieurs animaux appartenant à une même exploitation.*² » Elle ne peut être réalisée que par le pharmacien, le préparateur en pharmacie ou par le vétérinaire lui-même. On précise également que lorsque la préparation est destinée à un animal de rente, une condition sécuritaire supplémentaire est exigée : la ou les substances utilisées doivent être inscrites au tableau 1 des Limites Maximales de Résidus (LMR) selon le règlement (UE) 37/2010. Nous détaillerons ce point dans le troisième chapitre.

Une préparation officinale vétérinaire correspond à « *tout médicament vétérinaire inscrit à la pharmacopée ou au formulaire national et destiné à être délivré directement à l'utilisateur final.*³ » La préparation officinale doit donc être conforme à la dernière pharmacopée en vigueur et ne porte pas de nom fantaisie mais simplement l'appellation permettant de la désigner à la pharmacopée.

2. Les médicaments immunologiques

Sont considérés comme des médicaments immunologiques, tous les médicaments destinés à provoquer une immunité chez l'animal, qu'elle soit active ou passive ou qui permettent de diagnostiquer un état d'immunité chez celui-ci. Les allergènes destinés à induire une modification spécifique et acquise de la réponse immunitaire sont eux aussi considérés comme des médicaments immunologiques.

Ainsi, un autovaccin à usage vétérinaire est un médicament immunologique puisqu'il est destiné à provoquer une immunité active « *à partir d'organismes pathogènes provenant d'un animal ou d'animaux d'un même élevage, inactivés et utilisés pour le traitement de cet animal ou des animaux de cet élevage.* »

3. Les prémélanges et aliments médicamenteux

Un prémélange médicamenteux est considéré comme un médicament vétérinaire. Il est préparé à l'avance et exclusivement destiné à la fabrication ultérieure d'aliments médicamenteux.

Aucun prémélange médicamenteux ne peut donc être délivré au public ou administré directement à l'animal. Seul un établissement autorisé à fabriquer des aliments médicamenteux ou un éleveur qui souhaiterait préparer extemporanément un aliment médicamenteux pourrait se voir délivrer un tel

² Art L5141-2 du CSP

³ Art L5141-2 du CSP

prémélange⁴. AMOXIVAL® (amoxicilline 40) est un exemple de prémélange médicamenteux destiné aux volailles.

L'aliment médicamenteux est défini comme « *un aliment prêt à être directement administré aux animaux sans transformation supplémentaire, consistant en un mélange homogène d'un ou plusieurs médicaments vétérinaires ou produits intermédiaires et de matières premières pour aliments des animaux ou d'aliments composés* »⁵. Il n'est actuellement plus considéré comme un médicament et ne nécessite donc pas d'AMM pour être commercialisé. A ce titre, il fait l'objet d'un règlement à part (UE) 2019/4 qui vient modifier le règlement (CE) 183/2005 et abroge la directive 90/167/CEE.

AMOXIVAL® amoxicilline 40 précédemment cité et incorporé à des céréales pour volailles devient ainsi un aliment médicamenteux.

4. Les médicaments biologiques

Un médicament vétérinaire biologique contient une substance active produite ou extraite à partir d'une source biologique. La caractérisation et la détermination de cette source sont subordonnées à des essais physiques, chimiques et biologiques.

Un médicament vétérinaire biologique similaire est considéré comme tout médicament ayant la même composition quantitative et qualitative en substance active et la même forme pharmaceutique que le médicament vétérinaire biologique de référence. Si les conditions précédemment citées sont remplies, on pourra considérer le médicament comme un « similaire » et non comme un « générique » car il présente des différences de matières premières ou de procédés de fabrication et nécessite également que des données précliniques et cliniques supplémentaires soient fournies.

5. Les médicaments vétérinaires génériques et hybrides

Un médicament vétérinaire générique a la même composition qualitative et quantitative en principe actif et la même forme pharmaceutique qu'un médicament vétérinaire de référence. La bioéquivalence avec le médicament de référence doit avoir été démontrée au moyen d'études de biodisponibilité.

Le médicament hybride se définit comme similaire au médicament de référence mais il ne présente pas toutes les caractéristiques d'un médicament générique pour autant. Il peut présenter des divergences de forme pharmaceutique, de dosage ou encore de voie d'administration. Les études de biodisponibilité ne pourront pas démontrer la bioéquivalence des deux médicaments (hybride et de référence) qui est une condition nécessaire à l'obtention d'un médicament générique.

⁴ Art L5141-11

⁵ (UE) 2019/4

6. Les autres médicaments vétérinaires

Il faut également mentionner d'autres médicaments qui ne correspondent à aucune catégorie précédemment énoncée mais sont néanmoins utilisés chez les animaux :

- Les antiparasitaires qui empêchent le développement et la prolifération de parasites animaliers pouvant occasionner des maladies. Ils comprennent également les substances aux propriétés répulsives.
- Les antimicrobiens qui ont une action directe sur les microorganismes et permettent de prévenir ou de traiter les maladies infectieuses. Ils comprennent les antibiotiques, les antiviraux, les antifongiques et les antiprotozoaires.
- Les médicaments homéopathiques vétérinaires obtenus à partir de souches homéopathiques et pouvant contenir plusieurs principes actifs.

Section 2 : Procédures d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament vétérinaire

Afin de garantir le respect des exigences de qualité, d'innocuité et d'efficacité, une spécialité pharmaceutique vétérinaire ne pourra être commercialisée qu'après l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). L'AMM pourra être, selon le souhait du demandeur de commercialiser son produit en France ou dans l'Union européenne, nationale ou communautaire. Il arrive également que la nature du principe actif impose au demandeur d'avoir recours à une procédure européenne comme nous le détaillerons dans cette section.

A) Procédure nationale

Contrairement aux procédures d'AMM européennes, le demandeur sollicite une procédure nationale lorsqu'il souhaite commercialiser son médicament dans un seul Etat. Le délai maximum d'instruction d'une demande en procédure nationale est de 210 jours. Cette demande ne peut s'appliquer ni aux médicaments relevant de la procédure centralisée, ni à ceux faisant l'objet d'une procédure nationale dans un autre EM.

Nous nous intéresserons ci-après à la procédure française pour laquelle la demande d'AMM s'effectue auprès de l'ANSES et se déroule en trois étapes (1):

- o 1ère étape : étude de recevabilité
- o 2ème étape : évaluation
- o 3ème étape : notification

1. Etude de recevabilité

Cette étape de recevabilité du dossier est préalable à toute nouvelle demande d'AMM, d'extension d'AMM ou de modification de celle-ci. Le dossier est déposé auprès de l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) qui vérifie sa conformité à la réglementation en vigueur.

Pour un nouveau médicament vétérinaire, il sera attribué un numéro de dossier spécifique : le numéro ANMV et le médicament pourra alors être enregistré dans la base de données des médicaments vétérinaires.⁶

2. Évaluation

Si le dossier d'AMM est jugé recevable lors de l'étape précédente, il est transmis à une unité d'évaluation qui dépend de la catégorie de médicament vétérinaire (chimique, immunologique, homéopathique, etc.).

Si nécessaire, un rapporteur externe peut être nommé, il participe alors à la phase d'évaluation et rédige un rapport avec le comité interne concerné.

Une fois l'évaluation globale terminée, l'issue peut être la suivante :

- Un avis défavorable rendu par l'ANMV qui aboutit à un refus d'octroi de l'AMM;
- Une demande d'informations complémentaires exprimée par l'ANMV qui souhaite obtenir des précisions qui seront, la plupart du temps, formulées sous forme de questions;
- Un avis favorable qui aboutit à une décision d'AMM ou de modification de l'AMM.

3. Notification

C'est le directeur de l'ANMV qui, par délégation du directeur de l'ANSES, signe les décisions de refus ou d'octroi d'AMM. Si l'AMM est octroyée, elle l'est pour une durée de cinq ans renouvelables.

Si le demandeur est en désaccord avec la décision prise par l'ANMV, il peut effectuer un recours gracieux qui est obligatoire avant tout recours contentieux.

⁶ Consultable sur le site de l'ANMV : <http://www.ircp.anmv.anses.fr>

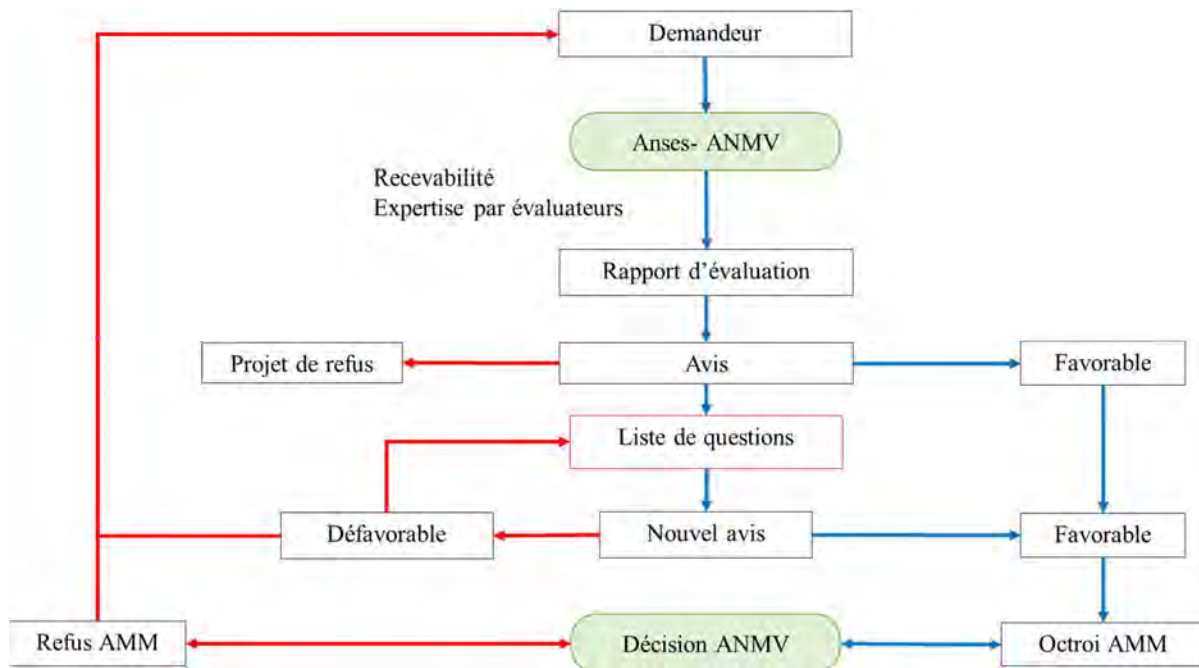


Figure 1 : Procédure nationale de demande d'AMM auprès de l'ANMV

B) Procédures européennes

1. Procédure centralisée

Introduite par le règlement CE/726/2004, la procédure centralisée permet à un demandeur d'obtenir une AMM valable dans l'ensemble des Etats membres de l'Union Européenne (UE). C'est la Commission Européenne (CE) qui, par délégation de l'EMA, octroie ou non cette AMM communautaire.

(a) Champ d'application et objectifs du nouveau règlement

Jusqu'à présent et en vertu du règlement CE/726/2004, la procédure centralisée (CP) était obligatoire pour les médicaments vétérinaires issus des biotechnologies ou destinés à améliorer les performances, à accélérer la croissance ou à augmenter la productivité des animaux.

Le nouveau règlement européen (UE) 2019/6 qui entrera en vigueur en 2022 précise qu'une AMM centralisée sera également obligatoire pour tous les produits contenant une nouvelle substance active non autorisée dans l'UE ainsi que les produits « *contenant des tissus ou cellules issus de l'ingénierie tissulaire ou cellulaire ou consistant en de tels tissus ou cellules, dont les médicaments vétérinaires issus de thérapies innovantes.* »

La procédure centralisée s'applique ainsi aux anticorps monoclonaux, aux nouveaux vaccins, aux nouveaux médicaments chimiques (antibactériens, antiparasitaires, anti-inflammatoire, etc.) mais ne concerne pas les médicaments vétérinaires composés exclusivement de produits sanguins.

(b) Etapes de la procédure centralisée

Une demande de procédure centralisée s'effectue auprès de l'EMA et est traitée par le *Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)*. Le CVMP confie l'examen du dossier à l'un de ses membres qui est également un représentant d'un Etat de l'UE et qui endosse alors la fonction de rapporteur. Il est assisté par un co-rapporteur.

Une fois la demande évaluée par le rapporteur et le co-rapporteur, les rapports établis sont transmis au CVMP qui émet un avis qui sera ensuite communiqué au demandeur, aux autorités compétentes des États membres et à la Commission européenne. Les États membres de l'UE disposent alors de 30 jours pour émettre des commentaires, au cas échéant. Après avoir consulté les commentaires des différents états, c'est finalement la Commission européenne qui prend la décision finale d'octroi ou non de l'AMM qui s'imposera à toutes les autorités compétentes des États membres de l'UE.

La procédure centralisée est particulièrement longue et fastidieuse puisqu'elle dure en moyenne 300 jours. Toutefois, lorsque la demande porte sur un médicament vétérinaire présentant un intérêt majeur (santé animale, innovation) le demandeur peut solliciter une procédure accélérée qui dure en moyenne 150 jours.

Tel que précédemment évoqué, on comprend que les petites et moyennes entreprises ne disposent pas nécessairement de moyens humains et financiers suffisant pour s'engager dans une telle procédure alors qu'elles contribuent fortement au développement de nouvelles molécules en médecine vétérinaire.

Ainsi, l'objectif du nouveau règlement européen (UE) 2019/6 est d'alléger la procédure centralisée et d'élargir son champ d'application à tous les médicaments vétérinaires, y compris les médicaments génériques ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché par une procédure nationale.

2. Procédure décentralisée et procédure de reconnaissance mutuelle

Les médicaments éligibles à une procédure décentralisée (DCP) ou de reconnaissance mutuelle (MRP) sont ceux pour lesquels la commercialisation est envisagée dans plusieurs Etats Membres (EM) de l'UE. Ces procédures ne peuvent s'appliquer ni aux médicaments relevant de la procédure centralisée, ni lorsqu'une procédure décentralisée ou de reconnaissance mutuelle est en cours dans un autre EM concerné.

Les deux procédures se basent sur un principe de reconnaissance, par les autorités compétentes nationales, de l'évaluation initiale de la demande d'autorisation assurée par l'un des Etats membres de l'UE. La procédure décentralisée s'applique à un médicament n'ayant pas encore reçu d'AMM dans un EM tandis que la procédure de reconnaissance mutuelle est applicable à un médicament déjà autorisé dans un Etat de l'UE. Les dispositions générales ainsi que les modalités de ces deux procédures sont énoncées aux articles R5141-47-1 à 8 du CSP ainsi qu'aux articles 48 à 52 du règlement (UE) 2019/6.

Ces procédures sont plus courtes (210 jours en moyenne) et plus « allégées » que la procédure centralisée, elles sont donc accessibles à un plus grand nombre de demandeurs d'AMM. Elles garantissent également une protection pour l'utilisateur du médicament vétérinaire puisqu'elles assurent que deux médicaments

identiques aient le même RCP, les mêmes espèces cibles et les mêmes temps d'attente (TA) dans les Etats où ils sont autorisés.

(a) Procédure décentralisée

La procédure décentralisée permet l'octroi initial d'une AMM dans plusieurs EM de l'UE.

Le demandeur choisit un EM rapporteur dit RMS et énumère les EM concernés dits CMS.

La procédure se déroule en trois phases :

- Une phase d'évaluation à l'issue de laquelle le RMS rédige un rapport et émet des propositions d'annexes d'AMM (RCP, notice et étiquetage) aux autorités compétentes des EM concernés. La durée de cette phase est de 120 jours mais elle peut être interrompue par des « arrêts d'horloge » qui peuvent durer de 3 à 6 mois en cas de questions.
- Une phase européenne d'évaluation qui implique les CMS et dure 90 jours. Les CMS examinent alors le rapport d'évaluation, le RCP, la notice et l'étiquetage puis en informent le RMS. Ils font part d'éventuelles objections à l'EM de référence sur la base d'un risque potentiel grave pour la santé humaine, animale ou pour l'environnement. Si tous les CMS approuvent les documents précédemment énoncés, le RMS en informe alors le demandeur et la procédure est close.
- Une dernière phase d'octroi de l'AMM par les Etats membres concernés sous 30 jours.

Dans le cas d'un demandeur qui souhaiterait obtenir une AMM en procédure décentralisée avec la France comme RMS, il devra en informer l'ANSES-ANMV au moins 2 mois à l'avance et remplir un formulaire dédié à cet effet (voir Annexe n°1).

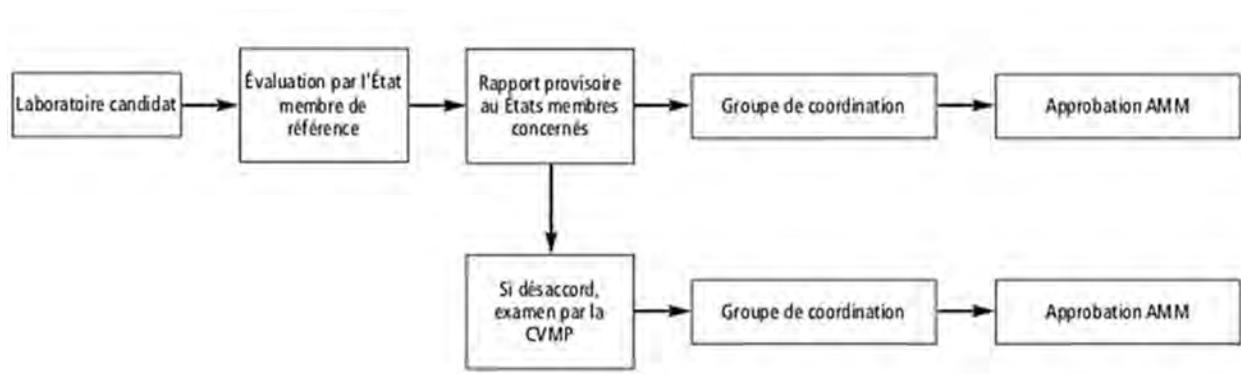


Figure 2 : Etapes de la procédure décentralisée (2)

(b) Procédure de reconnaissance mutuelle

La procédure de reconnaissance mutuelle concerne un médicament disposant déjà d'une AMM dans un Etat membre dit de référence et qui souhaite obtenir une AMM dans un ou plusieurs autres EM.

Il s'agit de la reconnaissance mutuelle directe, par les États membres, d'une autorisation octroyée par l'un d'entre eux selon la procédure nationale. Elle ne peut être demandée qu'après un délai de six mois minimum après l'obtention d'une AMM nationale.

Sous un délai de 90 jours après la réception de la demande, un rapport réactualisé est transmis par l'EM de référence aux EM concernés. Ces EM ont dès lors 90 jours pour faire leur propre examen et signaler d'éventuelles objections (risque majeur pour la santé humaine, animale, environnementale). Si aucune objection n'est formulée, l'EM de référence clôt la procédure et informe les EM et le demandeur. Les EM ont alors 30 jours pour octroyer une AMM, sous réserve d'obtention des documents dans la/les langues officielles (RCP, étiquetage, notice).

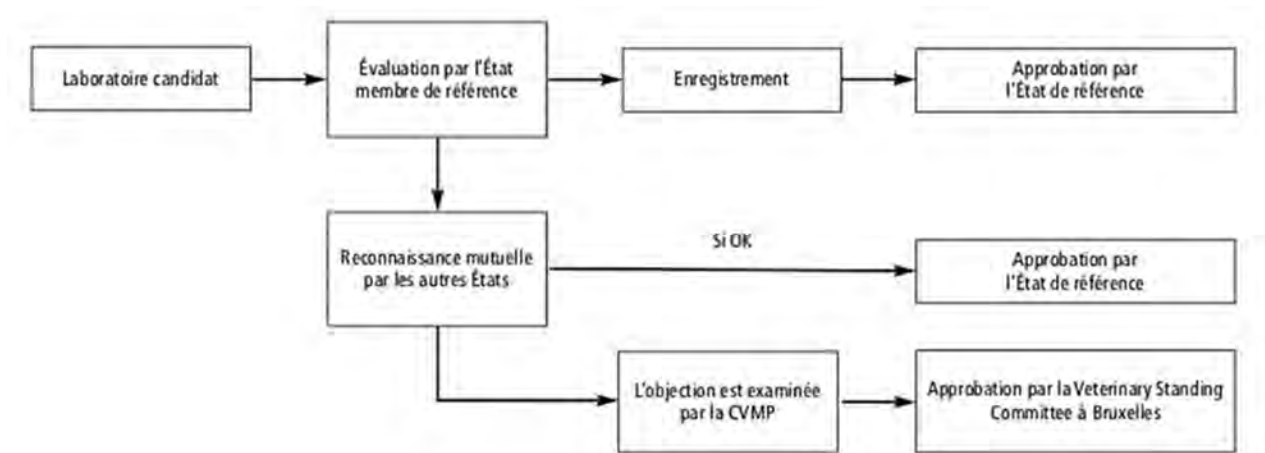


Figure 3 : Procédure de reconnaissance mutuelle via un membre de la communauté européenne (2)

Tableau 1 : Caractéristiques de la procédure décentralisée et de reconnaissance mutuelle

Procédure de reconnaissance mutuelle	Procédure décentralisée
Procédure obligatoire pour une demande d'AMM dès lors qu'une AMM a déjà été octroyée dans un Etat Membre.	Procédure obligatoire pour toute demande d'AMM déposée dans plusieurs Etats Membres dès lors qu'aucune AMM n'a été octroyée pour ce médicament dans un autre EM
<p>Un seul dossier contenant les traductions appropriées est nécessaire.</p> <p>Un EM de « référence » choisi par le demandeur puis une évaluation simultanée dans tous les EM « concernés » par la demande d'AMM.</p> <p>Une même autorisation nationale dans tous les EM « concernés ».</p>	
Durée : 90 jours	Durée : 210 jours (90 + 120)

Pour les procédures d'AMM décentralisée ou par reconnaissance mutuelle, on note qu'une phase d'autorisation nationale a lieu. En France, c'est l'ANMV qui délivre cette autorisation et qui contribue ainsi à la sécurisation du médicament vétérinaire avant sa commercialisation.

(c) Procédure d'arbitrage communautaire appliquée à la DCP et à la MRP

Lors d'une procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée, un Etat membre « concerné » peut estimer que l'AMM doit être modifiée car elle présente un risque pour la santé animale, humaine ou environnementale (3). Il en informe alors immédiatement le demandeur, l'Etat membre de référence et les autres Etats membres concernés par la demande ainsi que l'EMA. L'Etat contestataire doit alors argumenter sa position et indiquer quelles mesures correctrices pourraient permettre de corriger l'AMM.

Une phase de « pré-arbitrage » devant le Committee of Veterinary Medicinal Products s'amorce alors. Ce groupe remet son avis dans un délai de 60 jours et celui-ci est annexé à la première demande. L'Etat membre de référence transmet ensuite cet avis sous 15 jours aux EM concernés.

(d) Procédure de reconnaissance ultérieure

Cette procédure vient en complément d'une procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée.

Elle permet à un titulaire d'AMM de présenter une extension d'AMM vers un nouvel état membre. Le RMS informe tous les EM concernés de cette demande. Le titulaire doit alors fournir un état des lieux de l'octroi, des modifications et des éventuelles suspensions d'AMM ainsi qu'un rapport de synthèse des données de pharmacovigilance. Le RMS transmet ensuite la demande aux nouveaux EM concernés sous 60 jours. Chaque CMS dispose alors d'un délai de 60 jours après réception des documents (RCP, notice, étiquette), pour octroyer l'AMM.

Si l'un des nouveaux CMS émet une objection à la reconnaissance de l'AMM, il doit en informer le RMS sous 60 jours. Le RMS peut alors procéder à un arbitrage avec les nouveaux CMS en vue d'obtenir un avis commun. En cas de litige, le dossier est transmis au groupe de coordination européen.

Chapitre 2 : L'évaluation du rapport bénéfices/risques : un prérequis essentiel à l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché

Pour assurer la sécurité sanitaire des médicaments vétérinaires, trois éléments peuvent être considérés (4):

- La qualité du médicament ou du « produit », c'est-à-dire sa conformité par rapport à la formule annoncée en vue d'obtenir l'AMM ;
- L'évaluation du rapport bénéfices/risques qui conditionne l'octroi de l'AMM ;
- Le bon usage du médicament qui relève de la responsabilité des professionnels de santé et des utilisateurs.

Dans ce chapitre, nous expliciterons les deux premiers points et aborderons le bon usage des médicaments vétérinaires ultérieurement.

Ainsi, le dossier d'autorisation de mise sur le marché a pour but de démontrer la qualité, l'innocuité et l'efficacité du médicament vétérinaire. Sa constitution est comparable à celle du médicament à usage humain ; il se compose de quatre grandes parties :

- Première partie : résumé du dossier
- Deuxième partie : qualité chimique, biologique et pharmaceutique
- Troisième partie : sécurité
- Quatrième partie : efficacité

Tableau 2 : Composition du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché d'un médicament vétérinaire

Etiquetage et notice Utilisation du médicament vétérinaire	<p>Partie I : « Résumé du dossier »</p> <ul style="list-style-type: none"> - Renseignements administratifs - RCP, étiquette, notice - Maquettes et échantillons du conditionnement - Rapports d'experts
Conservation	<p>Partie II : « Qualité Pharmaceutique »</p> <ul style="list-style-type: none"> - Composition - Méthode de fabrication - Méthodes de contrôle - Stabilité
Sécurité animale Sécurité de l'utilisateur Sécurité environnementale Temps d'attente	<p>Partie III : « Sécurité »</p> <ul style="list-style-type: none"> - Innocuité : toxicologie, pharmacologie, écotoxicité - Résidus
Efficacité	<p>Partie IV : « Efficacité »</p> <ul style="list-style-type: none"> - Préclinique - Clinique

Section 1 : Résumé du dossier

Cette première partie du dossier d'AMM comporte l'ensemble des documents administratifs, le résumé des caractéristiques du produit et les rapports d'experts. Ces éléments sont énoncés dans le règlement (UE) 2019/6 relatif aux médicaments vétérinaires.

A) Les documents administratifs

Dans cette sous-partie, on retrouve des informations administratives diverses parmi lesquelles : l'identification du médicament vétérinaire, sa composition ou encore les formes pharmaceutiques envisagées pour la commercialisation. Le titulaire est également mentionné, ainsi que les sites de fabrication et les autorisations d'exploitation.

B) Le résumé des caractéristiques du produit, la notice et l'étiquetage

Le RCP⁷ présente les caractéristiques toxicologiques, pharmacologiques, pharmaceutiques et thérapeutiques du médicament vétérinaire. Il est établi sur la base d'études et d'essais validés. On y retrouve les informations suivantes qui doivent être mentionnées dans la notice, l'étiquetage et les publicités :

- Le nom du médicament, son dosage et sa forme pharmaceutique ;
- Sa composition qualitative et quantitative en principe actif et en excipient ;
- Les informations cliniques : animaux de destination et indications thérapeutiques en fonction des animaux de destination ;
- Les précautions particulières d'emploi, les contre-indications, les posologies, les temps d'attente ;
- Les propriétés pharmacologiques : mode(s) d'action du médicament ;
- Les paramètres pharmacocinétiques : demi-vie d'élimination etc. ;
- Les informations pharmaceutiques : incompatibilités majeures, liste des excipients, durée et précautions de conservation etc. ;
- Les informations administratives : le titulaire de l'AMM, le ou les numéros d'AMM, la date de première autorisation de mise sur le marché ou la date de renouvellement, la date de mise à jour du RCP.

Les projets d'étiquetage du conditionnement primaire et de l'emballage extérieur devront être fournis ainsi que la notice. Le demandeur devra également fournir un ou plusieurs échantillons ou maquettes de

⁷ art. R.5141-15 du CSP

la ou des présentation(s) finale(s) du médicament vétérinaire dans au moins l'une des langues officielles de l'UE.

C) Les rapports d'experts

Cette sous-partie comporte un résumé de l'ensemble des études fournies et de leurs résultats en vue d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché. Ces résumés critiques et détaillés concernent les résultats des essais pharmaceutiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques), des essais d'innocuité et des études de résidus. D'autres rapports sont également rédigés en tenant compte des essais précliniques et cliniques, ainsi que des tests évaluant les risques que le médicament vétérinaire pourrait présenter pour l'environnement. Notons que ces rapports sont particulièrement importants car ils facilitent le travail de l'autorité compétente et peuvent, s'ils sont bien constitués, accélérer l'évaluation du dossier d'AMM.

Les auteurs de ces rapports sont soigneusement choisis en fonction de leurs qualifications⁸ et de leur expertise dans le domaine concerné. Ils ne doivent pas, si possible, avoir été inclus dans la conduite d'essais présentés dans le dossier, par souci d'indépendance. On rappelle à ce propos les quatre grands principes de la sécurité sanitaire qui s'appliquent aux médicaments, à savoir : l'évaluation, l'indépendance, le principe de précaution et la transparence. Ainsi, garantir l'indépendance des experts concourt à une plus grande transparence et fiabilité des conclusions émises.

Section 2 : Qualité pharmaceutique

La qualité d'un médicament est primordiale pour garantir sa sécurité. Elle relève de la responsabilité du laboratoire fabricant et correspond à la conformité du médicament par rapport à la formule annoncée dans le dossier d'AMM.

Cette partie « qualité » du dossier d'AMM est également décrite dans le règlement (UE) 2019/6 :

- Les compositions qualitatives et quantitatives des composants du médicament (principe actif et excipients),
- Le développement galénique ;
- La description du procédé de fabrication et des procédés de stérilisation le cas échéant ;
- Les techniques de contrôle des matières premières, des produits intermédiaires et du produit fini ;
- Les protocoles et les résultats des essais de stabilité justifiant la durée de validité annoncée du médicament.

⁸ Art. R5141-25 du CSP

A) Composition et développement galénique

1. Composition qualitative et quantitative du médicament

La composition qualitative de la ou des substances actives ainsi que des excipients qui composent le médicament sont décrits. Le nom inscrit à la Pharmacopée ou la Dénomination Commune Internationale (DCI) est mentionné(e). Les éléments de mise en forme pharmaceutique (capsule, gélule, comprimé...) sont également précisés et le conditionnement primaire est décrit.

De la même manière, la composition quantitative en substance(s) active(s) et en excipient(s) est exprimée par unité de prise (masse ou volume) en mg/g ou mg/ml par exemple.

On notera également que si la composition du produit utilisé dans les essais cliniques diffère de la composition finalement choisie, les différences devront être indiquées et justifiées.

2. Développement galénique

Le choix de la forme galénique doit être justifié ainsi que celui des excipients et du conditionnement primaire.

B) Procédés de fabrication

La description des procédés de fabrication vise à donner une idée globale des opérations mises en œuvre pour produire le médicament.

Elle doit comporter les éléments suivants :

- La formule réelle de fabrication contenant qualitativement et quantitativement toutes les substances actives utilisées et les excipients. Si certaines substances disparaissent en cours de fabrication, il faudra également le mentionner ;
- Les étapes de fabrication permettant d'apprécier si les procédés employés pour la mise en forme pharmaceutique n'ont pas occasionné d'altération des composants ;
- Tous les renseignements garantissant l'homogénéité du produit fini en cas de fabrication en continu ;
- La désignation des stades de fabrication auxquels sont effectués les prélèvements d'échantillons en vue des essais en cours de fabrication si ceux-ci s'avèrent nécessaires à l'évaluation du produit fini ;
- Les études expérimentales de validation du procédé de fabrication lorsqu'il s'agit d'une méthode de fabrication peu courante ou lorsque cela est essentiel compte tenu du produit ;
- Pour les médicaments stériles, les renseignements sur les procédures aseptiques et/ou les procédés de stérilisation mis en œuvre.

C) Contrôles des matières premières, produits intermédiaires et finis

1. Contrôles des matières premières

Dans cette sous-partie, les spécifications et les essais à mener pour le contrôle des lots ainsi que la conformité des matières premières sont décrits et les certificats d'analyse de conformité fournis dans le dossier. Le titulaire peut faire référence à une Pharmacopée le cas échéant, la Pharmacopée Européenne est privilégiée lorsque la substance ou l'essai y sont répertoriés, dans le cas contraire, les Pharmacopées nationales peuvent être utilisées.

Nous listerons ci-dessous les différents éléments analysés dans le cadre du contrôle des matières premières :

- Les caractéristiques physico-chimiques : forme cristalline, pureté, taille des particules, état d'hydratation, coefficient de partage huile/eau (LopP ou LogKow), valeurs pK/pH ;
- Les excipients ;
- Les colorants : uniquement ceux autorisés selon les directives 78/25/CEE et 95/45/CE qui évaluent les risques toxicologiques ;
- Les systèmes de fermeture, matériaux d'emballages conformes à la Pharmacopée européenne ;
- Pour les substances d'origine biologique ou microbiologique, l'origine de la matière première doit être précisée, ainsi que les procédés de production / extraction / purification / inactivation...

Des mesures destinées à prévenir la présence d'agents pathogènes (produits issus de matières premières d'origine animale ou humaine) doivent être décrites. Le respect des exigences est également primordial pour réduire le risque de transmission des agents d'encéphalopathies spongiformes.

2. Contrôles des produits intermédiaires

Ces contrôles sont décrits dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).⁹

Nous ne les détaillerons pas plus ici mais il est important de souligner qu'ils sont réalisés lorsque la conformité du produit final est impossible à évaluer ce qui est notamment le cas pour les médicaments vétérinaires homéopathiques. Il faudra dans ce cas proposer des contrôles en cours de fabrication.

⁹ Consultables sur : [https://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/\(offset\)/4](https://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/(offset)/4)

3. Contrôles des produits finis

Le contrôle du produit fini s'effectue sur un lot de médicament. On rappelle qu'un lot est défini comme un ensemble d'unités d'une forme pharmaceutique qui proviennent d'une même quantité initiale et qui ont été soumises à une même série d'opérations de fabrication, voire de stérilisation. Ainsi, pour chaque test sur le produit fini, les informations suivantes doivent être fournies :

- 1) Identification et dosage de la substance active. La teneur en substance active doit rester dans un intervalle de ± 5 %. Le titulaire propose également un écart maximal pour la période de stabilité revendiquée. De plus, la teneur maximale attendue en produits de dégradation est indiquée. Ces produits de dégradation font l'objet de méthodes de contrôle et d'une analyse d'innocuité si nécessaire ;
- 2) Identification et dosage des excipients ;
- 3) Essais d'innocuité : exigibles notamment pour vérifier la stérilité et l'absence d'endotoxine bactérienne.

Les résultats de ces tests doivent être donnés pour trois essais consécutifs de production et résumés dans le format qui sera utilisé pour présenter les résultats de lots auprès des autorités compétentes. Pour les formes orales, un test de dissolution *in vitro* et de libération de la substance active sera fourni.

D) Essais de stabilité

Les essais de stabilité sont pratiqués sur la substance active et le produit fini.

Pour cette première, les contrôles sont proposés en appliquant les conditions de conservation de la substance active décrites dans la Pharmacopée européenne ou par une autre procédure de référence.

Pour le produit fini, c'est au demandeur de fournir les éléments et études ayant permis de déterminer la durée de conservation proposée dans le dossier d'AMM. Ces études comprennent entre autres les méthodes de dosage, leur validation et les résultats détaillés. Lorsqu'un produit fini est reconstitué avant usage, sa durée de conservation est précisée et appuyée par des études. Cette exigence vaut également pour les conditionnements contenant plusieurs doses (ex : flacon multiponctionnable). Les teneurs maximales en produits de dégradation sont précisées et justifiées. Toutes les méthodes de dosage sont fournies et validées. Enfin, si le médicament est mélangé à un aliment, il est nécessaire de préciser les conditions permettant de garantir l'homogénéité, la stabilité et la durée de conservation du mélange. Cela s'applique notamment aux aliments médicamenteux.

Section 3 : Sécurité

Cette troisième partie du dossier d'AMM est axée sur deux points essentiels :

- 1) Assurer la sécurité du ou des animaux ciblé(s) par le traitement, de l'utilisateur du médicament vétérinaire et de l'environnement ;
- 2) Évaluer la présence de résidus médicamenteux et assurer, le cas échéant, que leur taux ne dépasse pas un certain seuil réglementaire afin de protéger le consommateur de denrées alimentaires.

Dans cette partie, on évalue plus généralement les risques associés au médicament afin de déterminer le rapport bénéfices/risques qui pourra conduire à l'octroi de l'AMM s'il est favorable ou à son refus dans le cas contraire.

Dans ce chapitre, nous étudierons les tests concourant à l'innocuité du médicament. La notion de résidus médicamenteux et l'élaboration des seuils réglementaires qui en découlent seront abordés dans le chapitre suivant. Les lignes directrices de ces essais sont énoncées dans le règlement (UE) 2019/6.

Les essais que nous décrivons sont conduits en respectant les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) et l'intégralité des documents est fournie dans le dossier d'AMM.

A) Pharmacologie

Ces études sont primordiales pour mieux comprendre et appréhender les mécanismes thérapeutiques responsable de l'effet du médicament vétérinaire. De plus, les données issues de ces études permettent de mieux comprendre les effets toxiques du médicament. Elles sont réalisées sur des animaux de laboratoire mais aussi sur l'espèce animale de destination.

1. Pharmacodynamie

Il y a lieu de fournir des informations sur le mécanisme d'action de la ou des substances actives, ainsi que des données sur les effets pharmacodynamiques primaires et secondaires, afin de permettre une meilleure compréhension des effets indésirables dans les études réalisées chez l'animal.

2. Pharmacocinétique

Lors du développement d'un nouveau médicament, il est nécessaire de connaître son devenir et celui de ses métabolites dans l'organisme de l'animal cible. Ainsi, l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'excrétion (ADME) du médicament sont étudiées et les conclusions obtenues sont corrélées avec les études de pharmacologie et de toxicologie afin de déterminer un niveau acceptable d'exposition de l'animal au médicament. Ces données sont ensuite comparées à celles des études de pharmacocinétique menées dans la partie relative à l'efficacité du médicament (partie 4 du dossier d'AMM) réalisées sur les espèces cibles afin de prévenir les risques toxicologiques.

B) Toxicologie

Les études de toxicologie sont le plus souvent réalisées sur la ou les substance(s) active(s) composant le médicament et plus rarement sur le produit fini. Elles sont menées en conformité avec les standards et les lignes directrices publiées par l'EMA. Au cours de ces études, il est important d'évaluer l'apparition et la durée des effets toxiques, leur corrélation avec la dose administrée, leur réversibilité en tenant compte de la voie d'administration du médicament, des espèces animales considérées et de leur sexe.

1. Toxicité aiguë et chronique

(a) Toxicité par administration unique

On s'intéresse ici aux effets toxiques pouvant apparaître suite à l'administration unique du médicament. L'objectif est d'essayer de prédire quelles seront les conséquences d'un surdosage aigu chez les espèces animales de destination ou lors d'une administration accidentelle à l'Homme par voie cutanée, orale ou par inhalation. On notera que le législateur se soucie de la sécurité sanitaire de l'utilisateur du médicament vétérinaire en plus de celle des animaux ciblés par le traitement et ce afin de concourir à une sécurité sanitaire « globale ». Enfin, ces études sont utiles pour prédire quelles doses pourront être utilisées dans les études de toxicité par administration répétée que nous verrons ci-après.

(b) Toxicité par administration répétée

Ces études ont pour but de révéler les manifestations physiologiques et pathologiques consécutives aux administrations répétées de la substance active. Des paliers de dose sont ainsi établis et l'on cherche à établir une corrélation entre la survenue de ces altérations et la posologie du médicament.

On distingue deux catégories d'études : celles menées chez des espèces animales productrices d'aliments et celles réalisées sur des espèces animales non productrices de denrées alimentaires.

- Pour les médicaments destinés à des animaux producteurs de denrées : plusieurs études sont réalisées sur une espèce de rongeur et une espèce de non-rongeur. Elles permettent d'identifier les organes ciblés par le médicament, de définir des limites toxicologiques et de déterminer quelles doses et espèces seront les plus appropriées pour les études de toxicité chronique. La substance est obligatoirement administrée par voie orale et une dose élevée est choisie de sorte à faire apparaître des effets nocifs tandis que des doses faibles ne devront engendrer aucun signe de toxicité. On estime les effets toxiques en évaluant la croissance de l'animal, son comportement et sa formule sanguine, entre autres.
- Pour les médicaments destinés à des espèces non productrices de denrées : une seule étude sur une espèce de laboratoire est requise mais le titulaire peut, s'il le souhaite, proposer une étude directement sur l'espèce de destination du traitement. La voie d'administration, la fréquence et la

durée du traitement sont soigneusement choisies en fonction des conditions d'utilisation cliniques revendiquées. Des paliers de doses sont ensuite établis pour évaluer la survenue d'effets toxiques.

A la fin de ces études, les signes de toxicité observés sont corrélés à leur dose d'apparition et les résultats sont discutés afin d'évaluer la sécurité du médicament chez l'animal cible.

2. Toxicité sur la reproduction et le développement

(a) Reprotoxicité

Les altérations possibles de la fonction reproductrice des mâles et des femelles sont étudiées ainsi que leur possible transmission à la descendance. Ces études s'effectuent à l'aide d'au moins trois doses graduelles de médicament ; la plus élevée produisant des signes de toxicité et les plus faibles ne produisant aucun signe de toxicité. Pour les animaux producteurs de denrées, une étude multigénérationnelle est en plus obligatoire.

Si un effet tératogène est observé, des précautions seront prises telle que la contre-indication d'utiliser le médicament chez l'espèce cible pendant la gestation. Une précaution d'emploi supplémentaire pourra également être émise chez l'utilisateur.

(b) Toxicité sur le développement

Ces études ne sont obligatoires que pour les substances destinées à des animaux producteurs de denrées. Elles sont réalisées sur des femelles gestantes et ont pour objectif d'identifier l'apparition d'éventuels effets indésirables sur le développement de la femelle gravide, de l'embryon ou du fœtus. On regarde notamment si le fœtus présente un retard de croissance ou des altérations structurelles. Cette étude qui est réalisée chez le rat peut, en fonction des résultats obtenus, être menée sur une autre espèce animalière.

Pour les espèces animales non productrices de denrées, cette étude n'est exigible que dans le cas où le médicament est prévu pour des femelles destinées à l'élevage.

Il est important de mentionner que si le médicament est susceptible d'entraîner une exposition significative de l'utilisateur, ces données relatives au développement seront également exigibles.

3. Génotoxicité

Une altération du matériel génétique par la substance active ou ses métabolites est possible. Des tests *in vitro* et *in vivo* sont alors recommandés pour étudier ces possibles effets sur le génome de l'animal et on notera que leur réalisation est obligatoire pour toute nouvelle substance active.

4. Cancérogénicité

La réalisation d'études de cancérogénicité est conditionnée par les résultats obtenus lors des tests de toxicité et de génotoxicité précédemment menés qui peuvent justifier qu'un suivi des animaux au long terme soit effectué. La structure du composé est comparée à celle de substances cancérigènes connues. L'expert doit alors attirer l'attention sur l'augmentation de l'incidence des tumeurs par rapport aux animaux témoins non traités ou encore le développement de tumeurs plus précocement que chez les animaux de contrôle. Lorsqu'elles sont nécessaires, ces études sont menées pendant 2 ans chez le rat et dix-huit mois chez la souris.

5. Dérogations possibles

Lorsqu'un médicament est uniquement appliqué par voie topique, le titulaire doit étudier l'absorption systémique. Si l'absorption est négligeable, les études suivantes peuvent éventuellement être supprimées :

- Étude de toxicité par administration répétée ;
- Toxicité sur la fonction de reproduction ;
- Étude de cancérogénicité.

Cette dérogation n'est cependant pas applicable dans les cas suivants :

- Lorsqu'une ingestion du médicament par l'animal est prévisible ;
- Lorsqu'une exposition de l'utilisateur par une voie autre que cutanée est possible ;
- Lorsque la substance active ou ses métabolites peuvent se retrouver dans les denrées animales issues des animaux traités.

C) Sécurité de l'utilisateur

L'utilisateur du médicament vétérinaire peut être une personne qui traite directement les animaux ou qui manipule les produits et les animaux traités. Ainsi, le vétérinaire, l'éleveur ou encore le particulier sont susceptibles d'être directement ou indirectement exposés au médicament vétérinaire considéré. Certaines formes galéniques telles que les formes inhalées ou topiques sont plus propices à la contamination de l'utilisateur tandis que les formes orales (comprimés, capsules etc) préviennent mieux son exposition.

L'expert qui mène ces études évalue la probabilité d'exposition (degré et ampleur de l'exposition) des utilisateurs et la relie aux effets toxiques précédemment évoqués. De même, la fréquence d'exposition est mise en avant puisqu'un produit utilisé occasionnellement par un propriétaire d'animaux ne présentera pas le même risque d'exposition qu'un produit fréquemment employé par un éleveur sur une grande quantité d'animaux.

Les propriétés physico-chimiques pouvant impacter l'utilisateur sont également étudiées comme le PH, l'inflammabilité et les propriétés explosives.

Enfin, les études doivent indiquer quelles mesures seront mises en place pour limiter l'exposition de l'utilisateur.

D) Effets chez l'être humain

Lorsque le médicament à l'étude chez l'animal est également employé chez l'Homme, tous les effets (bénéfiques et indésirables) observés chez ce dernier ainsi que leur cause doivent être rapportés puisqu'ils peuvent servir à apprécier l'innocuité du médicament chez l'animal. De même, si les substances actives à l'étude ont cessé d'être employées chez l'Homme, il faudra en énoncer les raisons avant de pouvoir éventuellement les utiliser chez l'animal.

E) Résistance bactérienne

Si le médicament à l'étude est susceptible d'engendrer l'émergence d'une résistance bactérienne, ce risque doit être mentionné dans le dossier d'AMM en vertu du nouveau règlement européen (UE) 2019/6. L'objectif est alors de prévenir l'apparition de résistances pouvant avoir d'importantes répercussions sur la santé humaine et animale en proposant, si possible, des mesures visant à limiter leur développement. Nous évoquerons plus en détail dans la seconde partie de ce rapport certaines mesures prises pour lutter contre la multiplication des résistances bactériennes.

F) Risques environnementaux

L'évaluation de l'écotoxicité d'un médicament vétérinaire est obligatoire pour toute demande d'autorisation de mise sur le marché et présente deux principaux objectifs : évaluer les effets nocifs que peut avoir le médicament sur l'environnement et rechercher par la suite toutes les précautions d'emploi qui permettront de réduire ces risques.

On distingue l'évaluation de l'écotoxicité qui est menée sur des médicaments vétérinaires ne contenant pas d'organismes génétiquement modifiés ou ne consistant pas en de tels organismes, de celle menée sur des médicaments vétérinaires qui contiennent des OGM ou qui en sont.

1. Médicaments non OGM ou ne contenant pas de tels organismes

L'évaluation est réalisée en deux étapes¹⁰ :

Une première étape obligatoire durant laquelle l'expérimentateur estime l'étendue de l'exposition de l'environnement au produit et à ses métabolites en tenant compte des éléments suivants :

- De l'espèce animale de destination et du mode d'emploi proposé (traitement individuel ou collectif des animaux par exemple) ;
- Du mode d'administration avec la possibilité que le produit passe directement dans les écosystèmes ;
- De l'excrétion éventuelle du produit, de ses substances actives ou de ses métabolites dans l'environnement par les animaux traités et leur persistance dans ces excréments ;
- De l'élimination des médicaments vétérinaires inutilisés ou des autres déchets.

Une seconde étape qui n'est pas obligatoire et est laissée à l'appréciation de l'expérimentateur qui jugera s'il est ou non nécessaire d'effectuer des recherches complémentaires relatives aux effets du produit sur des écosystèmes particuliers. Tout dépendra des données recueillies au cours des précédentes étapes en termes de propriétés physico-chimiques, pharmacologiques ou encore toxicologiques du médicament vétérinaire.

Ainsi, des recherches complémentaires pourront, si nécessaire, être effectuées sur :

- Le devenir et le comportement dans le sol ;
- Le devenir et le comportement dans l'eau et dans l'air ;
- Les effets sur les organismes aquatiques ;
- Les effets sur d'autres organismes auxquels le médicament n'est pas destiné.

2. Médicaments OGM ou contenant de tels organismes

Lorsqu'un médicament vétérinaire contient des OGM ou consiste en de tels organismes, la demande d'AMM doit être accompagnée de documents spécifiques que nous ne détaillerons pas ici mais qui sont consultables dans la directive 2001/18/CE (article 2, partie C).

Après avoir explicité les risques inhérents au médicament vétérinaire en développement, nous verrons ci-après la démonstration de son efficacité, deuxième composante du rapport « bénéfices/risques » qui conditionne l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché.

¹⁰ Troisième partie-Chapitre I règlement (UE) 2019/6

Section 4 : Efficacité

Cette quatrième partie du dossier d'AMM comprend les essais précliniques réalisés en laboratoire en conformité avec les BPL et les essais cliniques réalisés en station pilote et/ou sur le terrain conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC).

L'objectif des essais précliniques est de fournir des données relatives à l'activité pharmacologique, à la tolérance du médicament chez l'animal cible ainsi qu'à l'apparition d'éventuelles résistances pour les substances actives antimicrobiennes notamment.

Les essais cliniques doivent apporter la démonstration de l'efficacité du médicament dans les indications et les règles d'emploi préconisées. Ils doivent aussi préciser les contre-indications et précautions d'emploi éventuelles. Le promoteur, c'est à dire la personne physique ou morale qui prend l'initiative de l'essai clinique, soumet un dossier d'autorisation au directeur général de l'ANSES. C'est ensuite l'ANMV qui accuse réception du dossier et dispose alors de deux mois pour accorder ou non sa réalisation.

Nous détaillerons ci-après ces deux catégories d'essais dont les spécificités sont énoncées dans le nouveau règlement européen (UE) 2019/6 et comment ils concourent à garantir l'efficacité et la sécurité du médicament vétérinaire.

A) Les essais pré-cliniques

1. Pharmacodynamie

Le mécanisme d'action du médicament et les effets positifs et indésirables qu'il peut générer sont décrits et comparés à ceux observés pour une substance similaire d'activité pharmacologique connue. Les autres caractéristiques du médicament telles que sa formule et sa voie d'administration doivent également être étudiées si elles sont susceptibles d'avoir une incidence sur l'activité pharmacologique de la substance active. L'administration réitérée de doses médicamenteuses est étudiée ainsi que les effets qui en découlent. Enfin, l'association de plusieurs substances est prise en compte pour détecter d'éventuelles interactions médicamenteuses qui pourraient engendrer des effets indésirables.

2. Pharmacocinétique

Les données pharmacocinétiques doivent être décrites pour toute nouvelle substance active. Elles viennent compléter les études pharmacodynamiques précédemment décrites et sont indispensables pour

établir le schéma posologique efficace chez l'espèce animale cible c'est-à-dire celui qui maintiendra les concentrations sanguines du médicament dans l'intervalle thérapeutique.¹¹

Le devenir du médicament et de ses métabolites dans l'organisme est étudié par l'analyse des paramètres d'absorption, distribution, métabolisation et élimination, si ces paramètres ont déjà été étudiés dans la troisième partie du dossier d'AMM, il convient d'y faire référence. La biodisponibilité, le volume de distribution, la clairance ou encore la demi-vie du médicament sont calculés.

La biodisponibilité du médicament sera notamment évaluée afin de déterminer la bioéquivalence dans les cas suivants :

- Pour comparer une nouvelle formule médicamenteuse à une formule préexistante ;
- Pour comparer une nouvelle méthode ou une nouvelle voie d'administration à celle déjà établie.

3. Tolérance chez l'animal cible

L'objectif de cette étude est de déterminer une marge thérapeutique assurant une sécurité d'utilisation chez tous les animaux ciblés par le médicament. Ainsi, la tolérance locale et systémique au traitement est étudiée en faisant varier les doses. Tous les effets pharmacologiques attendus mais aussi indésirables doivent être notifiés.

4. Développement d'une résistance

Si le médicament à l'étude est susceptible de provoquer des résistances (cas des antimicrobiens par exemple) sur des organismes cibles (bactéries, parasites...), le titulaire doit justifier de données pertinentes expliquant leur survenue et des mesures permettant d'en limiter le développement. Ces études peuvent être corrélées avec celles menées dans la troisième partie du dossier d'AMM relative à la sécurité.

B) Les essais cliniques

De manière générale, les études cliniques doivent documenter les effets du médicament administré selon le régime posologique et la voie d'administration recommandés. Ils doivent préciser les indications et les contre-indications en fonction de l'animal (espèce, âge, race, sexe), les modalités d'emploi ainsi que les effets indésirables éventuels.

Les essais cliniques mis en place sur le terrain doivent répondre aux dispositions des articles R5141-2 à 12 du CSP. Ils doivent inclure des animaux témoins ayant reçu un médicament autorisé pour la même

¹¹ L'intervalle thérapeutique correspond à la zone des concentrations qui permet d'assurer un effet thérapeutique optimal tout en minimisant le risque d'effets indésirables.

indication chez ces animaux, ou ayant reçu un placebo, ou aucun traitement. Tout essai clinique sera accompagné d'un protocole détaillé et devra s'effectuer conformément aux BPC.

Ces essais doivent également protéger les animaux utilisés en respectant autant que possible les « 3R » : remplacement, réduction et raffinement énoncés par la directive 2010/63/UE.

Sauf lorsqu'il s'agit d'un essai en aveugle, les règles d'étiquetages s'appliquent pour les médicaments vétérinaires testés avec la mention : « pour essais vétérinaires de terrain uniquement ».

Les points détaillés dans les études de terrain sont listés ci-dessous :

- La description du protocole de l'essai, des procédés de randomisation, des conditions en aveugle, de la voie d'administration, du schéma posologique et des animaux inclus ;
- L'alimentation des animaux (avec description complète de la composition) ;
L'anamnèse détaillée,
- Les méthodes de diagnostic et leurs résultats,
- L'identification précise du médicament vétérinaire utilisé et l'analyse des lots employés ;
- Les signes cliniques décrits de façon standardisée ;
- La durée du traitement et la période d'observation post-traitement ;
- L'administration concomitante d'autres médicaments ;
- Tous les résultats, cliniques, examens complémentaires, ainsi que la description des critères retenus pour évaluer l'efficacité et les analyses statistiques pour appuyer les conclusions ;
- Les informations sur les effets inattendus, indésirables et les mesures prises ;
- Les effets sur la performance des animaux ;
- Les effets sur la qualité des denrées alimentaires issues des animaux traités.

Les observations cliniques et les résultats doivent être présentés en rappelant les éléments suivants :

- Le nombre d'animaux traités ;
- Les conditions de traitement des animaux témoins ;
- Les animaux pour lesquels les essais ont été interrompus et les raisons de cette interruption ;
- La fréquence des effets indésirables constatés ;
- Les facteurs de risque identifiés à prendre en compte pour l'utilisation clinique du médicament.

Les conclusions de ces essais portent ainsi sur les indications, les contre-indications, la posologie, la durée moyenne du traitement, les interactions constatées, les précautions d'emploi et les risques lors d'un surdosage.

Ces conclusions sont ensuite jointes à la demande d'AMM.

Chapitre 3 : : Limites maximales de résidus et temps d'attente

Les médicaments vétérinaires sont administrés pour assurer la santé des animaux mais aussi celle de l'Homme puisque certaines pathologies telles que les zoonoses (listériose, salmonellose non typhique, etc.) se transmettent de l'un à l'autre. Nous aborderons dans ce chapitre les mesures permettant de garantir la sécurité sanitaire de l'Homme et plus spécifiquement celle du consommateur de denrées alimentaires provenant d'animaux traités par des médicaments vétérinaires.

Section 1 : Les limites maximales de résidus

A) Définitions

L'administration de médicaments vétérinaires à des animaux producteurs de denrées alimentaires peut engendrer la présence de résidus dans celles-ci. Ces résidus sont définis comme des « *substances pharmacologiquement actives, exprimées en mg/kg ou µg/kg sur la base du poids frais, qu'il s'agisse de substances actives, d'excipients ou de produits de dégradation, ainsi que leurs métabolites restant dans les aliments produits à partir d'animaux.* »¹²

Afin de contrôler la présence de ces résidus dans les denrées alimentaires, des seuils réglementaires ont été établis, il s'agit des Limites Maximales de Résidus (LMR). Une LMR correspond à la concentration maximale autorisée de résidus dans un produit alimentaire obtenu à partir d'un animal ayant reçu un médicament vétérinaire ou ayant été exposé à un produit biocide destiné à l'élevage. (5)

Une LMR s'exprime en µg/kg sur la base du poids frais ; elle est fixée pour une substance pharmacologique active donnée et s'applique à un type de denrée alimentaire (la viande, le poisson, les abats, etc.) de la même manière dans toute l'Union européenne.

La fixation d'une LMR évite ainsi que le consommateur n'ingère une quantité de substance active supérieure à la dose journalière admissible qui correspond à la dose de xénobiotique pouvant être consommée quotidiennement et durant toute une vie sans présenter de risque significatif pour la santé. (6).

¹² Art 1er Règlement (CE) 470-2009

B) Classification des substances pharmacologiques actives

Les substances pharmacologiques actives sont classées en deux catégories ¹³ :

- Les substances autorisées (tableau 1 de l'annexe du règlement UE n°37/2010) pour lesquelles une LMR temporaire ou « définitive » a été fixée ou pour lesquelles aucune LMR n'est nécessaire car ces substances sont naturellement présentes dans l'organisme humain et ne représentent pas de danger pour le consommateur.
- Les substances interdites (tableau 2 de l'annexe du règlement n°37/2010) pour lesquelles aucune LMR ne peut être fixée car leurs résidus, quelle que soit leur limite, constituent un risque pour la santé de l'Homme ou qu'il est impossible de tirer la moindre conclusion définitive quant aux effets de ces résidus sur la santé humaine. On retrouve dans cette liste (voir annexe n°2) certains agents antibactériens tel que le chloramphénicol, la dapsone ou encore le nitrofurane.

Ainsi, l'administration à des animaux producteurs d'aliments de tout médicament vétérinaire contenant des substances pharmacologiquement actives qui ne figurent pas dans le tableau 1 de l'annexe du règlement (UE) n°37/2010 ou qui figurent dans le tableau 2 des substances interdites du règlement (UE) n°37/2010 est proscrite. Une exception existe cependant pour les équidés destinés à la production d'aliments chez lesquels il est possible d'administrer, sous condition, tout médicament vétérinaire contenant l'une des 88 substances pharmacologiquement actives indispensables ou apportant un bénéfice clinique par rapport aux autres possibilités de traitements disponibles. La liste de ces 88 substances figure dans le règlement (UE) n° 122/2013.

Certaines substances ne relèvent pas du champ d'application des LMRs. Il s'agit notamment d'excipients ou de substances naturellement présentes dans l'organisme et qui ne représentent pas de danger pour la santé du consommateur. La liste de ces substances est consultable sur le site de l'EMA. (7) (8)

C) Fixation des LMRs

1. Procédure de fixation des LMRs

Un demandeur qui souhaite commercialiser un médicament vétérinaire destiné aux animaux producteurs d'aliments doit soumettre un dossier de fixation de LMR à l'Agence européenne des médicaments au moins 6 mois avant d'initier sa demande d'autorisation de mise sur le marché. Les LMRs sont ainsi établies à l'avance pour toutes les substances pharmacologiquement actives du médicament (principe actif, excipients) et pour les espèces animales concernées ainsi que les tissus (graisse, muscle, etc.) ou produits pertinents (par exemple le lait ou le miel).

¹³ Règlement (UE) n°37/2010 de la Commission du 22 Décembre 2009

L'EMA perçoit une redevance pour les demandes de LMR mais peut accorder une exonération totale ou partielle de celle-ci pour les médicaments vétérinaires destinés au traitement de maladies affectant des espèces animales mineures (productrices d'aliments).

C'est le Comité des médicaments à usage vétérinaires de l'EMA qui est chargé d'examiner les demandes de LMR et de rendre une opinion favorable ou non quant à la LMR suggérée par le demandeur (voir annexe n°3). La décision finale d'adoption de la LMR revient ensuite à la Commission européenne. Une fois adoptée, la LMR est juridiquement contraignante et le producteur de denrées alimentaires engage alors sa responsabilité pénale s'il ne la respecte pas. Ainsi, une denrée qui contient une quantité de résidus médicamenteux supérieure aux LMRs fixées ne pourra pas être commercialisée.

2. Extension d'une LMR déjà existante

Le règlement (UE) 2017/880 de la Commission définit les principes et les critères minimaux pour l'extrapolation d'une LMR existante à une autre denrée alimentaire de la même espèce ou à la même denrée alimentaire d'une autre espèce.

L'Anses considère de son côté, et dans le cadre de l'application de la cascade de prescription¹⁴, que l'obligation de LMR doit se comprendre indépendamment des restrictions d'espèces figurant dans le tableau 1 (annexe du règlement UE n°37/2010) des substances autorisées. Elle estime au contraire qu'il faut appliquer un raisonnement par denrée tel que suit : lorsqu'une LMR est définie pour le muscle, la graisse ou les abats, les médicaments contenant cette substance peuvent être utilisés chez des animaux producteurs de viande, de graisse ou d'abats quelle que soit l'espèce, par exemple :

- Lorsqu'une LMR est définie pour le lait, les médicaments contenant cette substance peuvent être utilisés chez toutes les femelles laitières, quelle que soit l'espèce ;
- Lorsqu'une LMR est définie pour les œufs, les médicaments contenant cette substance peuvent être utilisés chez les femelles d'une espèce pondeuse, quelle que soit l'espèce ;
- Par ailleurs, l'utilisation chez les poissons est possible à condition de disposer d'une LMR muscle et/ou graisse dans une autre espèce. Les traitements à destination des abeilles sont exclus de la cascade, sauf si une LMR pour le miel existe.

Lors de la finalisation d'une évaluation de LMR, le CVMP examine systématiquement si ses conclusions peuvent être extrapolées à d'autres espèces et à d'autres denrées alimentaires, que le demandeur en ait fait la demande ou non. Cette procédure rejoint ainsi le point de vue de l'ANSES-ANMV précédemment évoqué qui tend à élargir l'application d'une LMR. L'objectif est d'accroître la disponibilité des médicaments vétérinaires afin d'éviter que certains ne soient pas commercialisés car les substances qu'ils contiennent ne disposent d'aucune limite maximale de résidus définie.

¹⁴ La « cascade de prescription » est explicitée à l'Article L5143-4 du CSP

La fixation des LMRs permet ensuite de déterminer un autre paramètre qui garantit la sécurité sanitaire du consommateur de denrées alimentaires : le temps d'attente.

Section 2 : Le temps d'attente

A) Définition

Le Temps d'Attente (TA) est défini comme la durée au bout de laquelle 95% des animaux ont une concentration tissulaire en résidus médicamenteux inférieure à la limite maximale de résidus. Il est énoncé dans la troisième partie du dossier d'AMM relative à la sécurité du médicament vétérinaire et dépend de la fixation préalable d'une LMR.

Le temps d'attente est toujours indiqué sur l'étiquetage du médicament ainsi que sur l'ordonnance rédigée par le vétérinaire. (9)

B) Fixation des temps d'attente

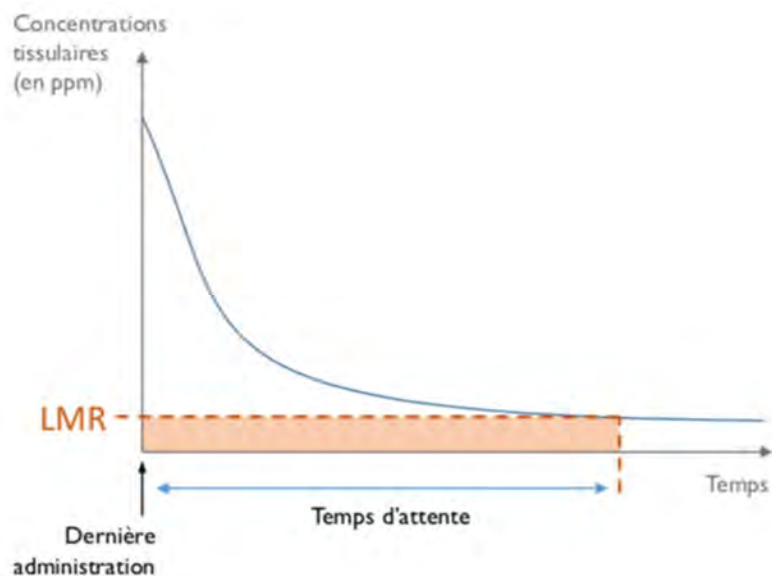


Figure 4 : Méthode de détermination des temps d'attente à partir d'une LMR

On distingue plusieurs cas de figure pour la fixation des temps d'attente :

- Soit le médicament est utilisé dans le cadre fixé par le RCP, dans ce cas les TA applicables seront ceux mentionnés dans le RCP ;
- Soit le médicament est employé en dehors des mentions spécifiées dans le RCP, nous détaillerons ci-après les situations possibles dans ce cas qui se réfèrent à la « cascade de prescription » énoncée à l'article L5143-4 du CSP :
 - Si le médicament est autorisé dans une même espèce mais pour une indication thérapeutique différente de celle mentionnée dans le RCP (niveau 1 de la « cascade de prescription ») et que

- la posologie prescrite est inférieure ou égale à celle indiquée dans le RCP, alors les temps d'attente applicables seront identiques à ceux mentionnés dans le RCP ;
- Si une augmentation de la dose, de la durée, de la fréquence du traitement ou encore un changement de voie d'administration est nécessaire, alors les temps d'attente préconisés devront être au minimum égaux aux temps d'attente forfaitaire, à savoir : 28 jours pour la viande et les abats, 7 jours pour le lait et les œufs, 500 degrés jours pour la chair de poisson ;
 - Si le médicament est autorisé pour une espèce différente de celle prévue dans le RCP (niveau 2 du dispositif de la cascade), s'il s'agit d'un médicament humain (niveau 3 de la cascade) ou encore d'une préparation magistrale (niveau 4 de la cascade), les temps d'attente doivent être au minimum égaux aux temps d'attente forfaitaires précédemment énumérés.

Les TA forfaitaires mentionnés ci-dessus sont des TA français. Ils seront donc modifiés avec l'entrée en vigueur du nouveau règlement européen dont l'application est prévue pour 2022.¹⁵

Enfin, pour les équidés destinés à la production de denrées alimentaires, l'administration de médicaments contenant l'une des 88 substances pharmacologiquement actives indispensables ou apportant un bénéfice clinique par rapport aux autres possibilités de traitements disponibles, le temps d'attente préconisé dans la viande et les abats doit être au minimum égal à 6 mois.¹⁶

On notera également que pour les médicaments vétérinaires homéopathiques, et lorsque le principe actif est présent à une concentration égale ou inférieure à une partie par million, le temps d'attente préconisé est de zéro.

Pour utiliser un médicament hors RCP, le vétérinaire peut s'aider du calculateur de TA proposé par le site du FARAD (*Food Animal Residue Avoidance Databank*)¹⁷. L'objectif étant toujours de garantir la sécurité sanitaire du consommateur en bout de chaîne en prenant le maximum de précautions pour que les denrées commercialisées ne contiennent pas de résidus médicamenteux en quantité potentiellement dangereuse pour la santé.

L'encadrement des médicaments vétérinaires répond finalement aux grands principes de sécurité sanitaire. L'évaluation du rapport bénéfices/risques garantit en effet que le médicament ne nuise ni aux animaux qu'il cible, ni à ses utilisateurs et consommateurs indirects selon le principe « *Primum non nocere* ». Cette évaluation est menée par des experts indépendants qui émettent des conclusions rendues accessibles par les autorités compétentes afin de justifier de l'octroi ou du refus de l'AMM.

¹⁵ Art 115 règlement (UE) 2019/6

¹⁶ Règlement (UE) 122/2013

¹⁷ Consultable sur http://www.farad.org/WDCalc/wdc_calc.asp

Dans une seconde partie, nous aborderons les problématiques liées à l'utilisation des antibactériens en médecine vétérinaire. Nous verrons en quoi leur baisse d'efficacité constitue un véritable problème de sécurité sanitaire et quelles mesures permettent alors de gérer le risque infectieux.

Partie 2 : Évaluation et gestion des risques liés à l'utilisation d'antibiotiques chez l'animal : vers une approche sanitaire globale dite « une seule santé »

Chapitre 1 : Utilisation des antibiotiques chez l'animal et impact sur la santé animale et humaine

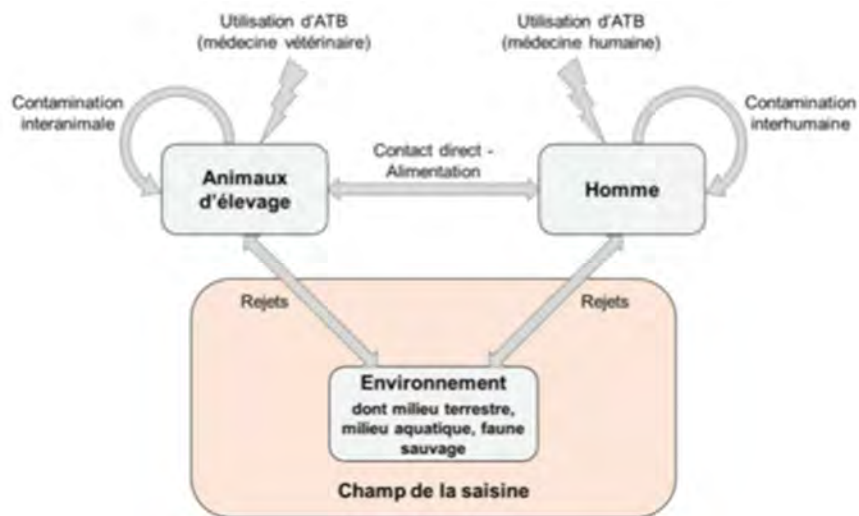


Figure 5 : Schématisation de la circulation de l'antibiorésistance (Avis de l'Anses 2020)

Section 1 : Etat des lieux des ventes d'antibiotiques destinés aux animaux et corrélation avec l'exposition animale

Depuis plusieurs années, la France tend à réguler la quantité d'antibiotiques utilisés chez les animaux. L'objectif de cette régulation est de préserver l'efficacité des antibiotiques existants pour empêcher autant que possible l'émergence et la prolifération de gènes et de bactéries résistants à ces molécules. Les données présentées dans cette section sont issues du rapport annuel de suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques publié en 2020 par l'ANSES. (10)

A) Evolution des ventes d'antibiotiques en France depuis 1999

1. Dispositions légales

En France, les titulaires d'AMM doivent déclarer les ventes d'antibiotiques conformément aux dispositions de l'article L. 5141-14-1 du code de la santé publique en lien avec le Syndicat de l'Industrie du Médicament

et du réactif Vétérinaires (SIMV). Depuis 2009, les titulaires d'AMM doivent également fournir pour chaque présentation, une estimation de la part des ventes d'antibiotiques pour chaque espèce animale de destination.

Tous les antibiotiques vendus sont ainsi recensés, ce qui permet d'effectuer un suivi annuel. Le tonnage d'antibiotiques vendu par présentation de médicament est déterminé en multipliant la composition quantitative en principe actif pour chaque présentation par le nombre d'unités vendues.

2. Une tendance significative à la baisse

En 20 ans, le tonnage d'antibiotiques vendu n'a cessé de diminuer en France pour atteindre son taux le plus faible en 2019 avec 422 tonnes d'antibiotiques vendus contre 1311 tonnes en 1999. Entre 2018 et 2019 cette tendance à la baisse se confirme et les ventes d'antibiotiques chutent de 10,5 %. Sur la totalité du tonnage vendu en 2019, 33 % était notamment destiné aux porcs, 28 % aux bovins, et 17 % à la volaille (Tableau 3). Les animaux sont majoritairement traités par des tétracyclines, des pénicillines, des aminoglycosides, des macrolides, des polypeptides, puis des sulfamides. La part d'Antibiotiques d'Importance Critique (AIC) que sont les céphalosporines de 3 et 4ème génération et les fluoroquinolones représente moins d'1% du poids vif traité¹⁸ en médecine vétérinaire. Ce dernier pourcentage est particulièrement encourageant car il est primordial de préserver l'efficacité des AIC qui constituent parfois la seule alternative au traitement d'infections chez l'Homme, notamment. Limiter leur utilisation pour préserver leur efficacité permettra ainsi de garantir la sécurité ultérieure des animaux de destination et du consommateur. Il s'agit d'un véritable enjeu de santé publique et de sécurité sanitaire afin de ne pas se retrouver dans une impasse thérapeutique sur le long terme.

Tableau 3 : Répartition des ventes d'antibiotiques en 2019 entre les différentes espèces animales (10)

	Bovins	Porcs	Volailles	Lapins	Chats & Chiens	Ovins & Caprins	Chevaux	Poissons	Autres	Total
Tonnage vendu	117,46	140,62	73,67	31,07	16,41	30,42	8,59	3,40	0,45	422,08
Pourcentage	27,83%	33,32%	17,45%	7,36%	3,89%	7,21%	2,03%	0,81%	0,11%	100,00%
Ventes en mg/kg	13,11	49,80	34,24	382,21	96,06	54,47	16,67	73,94	12,81	27,51

¹⁸ Le **poids vif traité** pour un médicament donné, est calculé en divisant la quantité pondérale d'antibiotiques vendus par la dose nécessaire pour traiter un kg d'un animal type sur la durée totale du traitement. Cette dose appelée ACDkg (pour Animal Course Dose en anglais) correspond à la dose quotidienne multipliée par la durée du traitement.

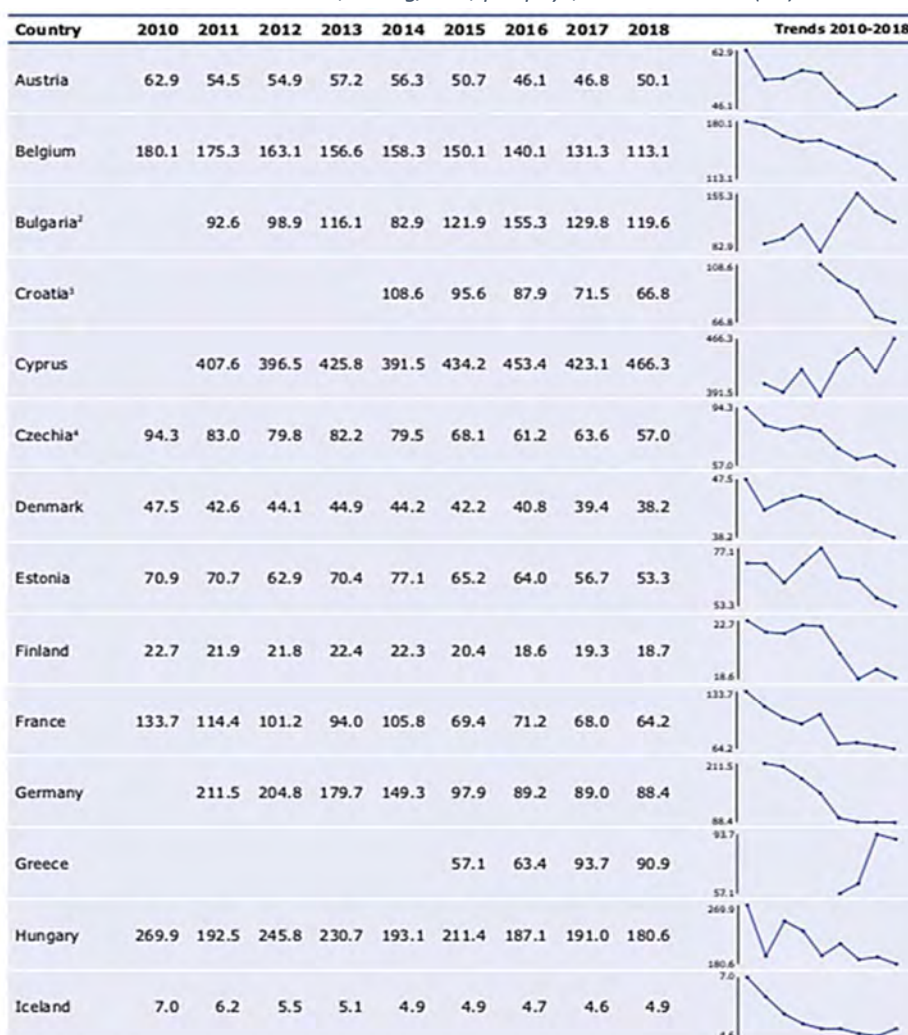
Tableau 4 : Répartition des ventes d'antibiotiques en tonnage de matière active pour chaque famille d'antibiotiques par voie d'administration (10)

	PREMELANGES MEDICAMENTEUX	FORMES ORALES HORS PREMELANGES	INJECTABLES	INTRAMAMMAIRES ET INTRAUTERINS	TOTAL	PART DE LA FAMILLE (%)
AMINOGLYCOSIDES	10,75	11,27	26,70	1,42	50,14	11,88%
AUTRES FAMILLES ¹¹	-	1,61	-	0,04	1,65	0,39%
CEPHALOSPORINES 1&2G	-	3,97	0,04	1,10	5,11	1,21%
CEPHALOSPORINES 3&4G	-	-	0,11	0,00	0,11	0,03%
FLUOROQUINOLONES	-	0,69	0,28	-	0,97	0,23%
LINCOSAMIDES	0,31	2,18	0,65	0,02	3,16	0,75%
MACROLIDES	5,74	17,42	7,35	-	30,52	7,23%
PENICILLINES	8,77	31,24	27,77	2,18	69,95	16,57%
PHENICOLES	-	0,23	5,20	-	5,43	1,29%
PLEUROMUTILINES	1,67	1,79	0,01	-	3,47	0,82%
POLYPEPTIDES	0,61	9,26	0,44	0,12	10,42	2,47%
QUINOLONES	-	2,33	-	-	2,33	0,55%
SULFAMIDES	37,34	38,62	5,39	-	81,34	19,27%
TETRACYCLINES	62,57	71,83	8,32	1,42	144,15	34,15%
TRIMETHOPRIME	5,69	6,58	1,04	-	13,31	3,15%
TOTAL	133,45	199,03	83,31	6,29	422,08	100,00%
POURCENTAGE	31,62%	47,15%	19,74%	1,49%	100,00%	

3. Situation de la France par rapport aux autres pays européens

En Europe, la tendance des ventes d'antibiotiques destinés aux animaux est à la baisse mais demeure cependant contrastée en fonction des pays considérés. Ainsi, sur les 25 pays dont les ventes d'agents antibactériens ont été analysées par l'ESVAC (*European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption*) entre 2010 et 2018, une baisse de plus de 5% des ventes pour 18 pays a été observée et une légère augmentation a été constatée pour cinq d'entre eux : la Grèce, la Pologne, Chypre, la Slovaquie et la Bulgarie. (11) La France suit cette tendance générale à la baisse telle qu'illustrée dans le tableau ci-après.

Tableau 5: Extrait des ventes annuelles d'agents antimicrobiens vétérinaires pour les espèces productrices de denrées alimentaires, en mg/UPC, par pays, de 2010 à 2018 (11)



Pour les antibiotiques d'importance critique dont il est impératif de préserver l'efficacité, on note que les ventes ont également diminué partout en Europe entre 2011 et 2018. La France a suivi cette tendance comme l'illustre le tableau comparatif ci-dessous.

Tableau 6: Baisse des ventes d'antibiotiques d'importance critique entre 2011 et 2018 en France et en Europe (10)

	France	Europe
C3G et C4G	94 %	24 %
Fluoroquinolones	79 %	4 %
Autres Quinolones	52 %	74%

B) Evolution de l'exposition aux antibiotiques entre 1999 et 2019 en France

1. Baisse significative de l'exposition animale aux antibiotiques

L'exposition des animaux aux antibiotiques a significativement diminué depuis 1999. Elle suit la tendance à la baisse observée pour la vente de médicaments antibactériens et a également atteint son taux le plus faible en 2019. Les antibiotiques ne sont toutefois pas identiques en termes d'activité et de posologie, c'est pourquoi les tonnages vendus ne reflètent pas nécessairement la quantité d'antibiotiques auxquels sont exposés les animaux. Les antibiotiques récents sont par exemple plus actifs et leur administration aux animaux s'effectue alors en moindre quantité. Ainsi, pour évaluer l'exposition réelle des animaux aux agents antibactériens, il convient d'utiliser un indicateur : l'ALEA (*Animal Level of Exposure to Antimicrobials*).¹⁹ L'ALEA tient compte des caractéristiques du traitement (dose et durée) et de la population cible (masse de la population animale potentiellement traitée aux antibiotiques). Ainsi, un ALEA de 0,345 pour l'espèce porcine signifie que les ventes d'antibiotiques destinées à cette filière ont permis de traiter 34,5% du total de poids vif de porcs tandis qu'un ALEA égal à 1 pour la filière bovine par exemple reviendrait à ce que les antibiotiques vendus pour cette espèce aient permis de traiter la totalité du poids vif des bovins.

En France, différents plans se sont succédés pour concourir à la baisse de l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire. Le premier plan Ecoantibio, piloté par le ministère de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt a été initié en 2012 et visait une réduction de 25 % de l'usage des antibactériens en 5 ans. Cet objectif a été largement atteint à la fin du plan, en 2016, avec une diminution de l'exposition animale aux antibiotiques de 36,5 %. Fort de son succès, ce premier plan Ecoantibio a donné naissance à un second plan en 2017 qui prendra fin en 2021 et qui vise à perpétuer cette baisse d'exposition des animaux aux antibiotiques. Le plan « Ecoantibio 2 » fixe également un objectif de réduction de 50 % de l'exposition animale à la Colistine en 5 ans dans les filières bovines, porcines et avicoles. Nous reviendrons sur ce dernier point ultérieurement.

Entre 2018 et 2019 l'ALEA poursuit sa baisse avec des variations en fonction des espèces : 16,4 % pour les porcs et -12,8% pour les volailles. Un léger rebond est toutefois observé en 2019 pour les lapins et les carnivores domestiques (chien et chat) : + 1,5 % pour les lapins et +2,1 % pour les carnivores domestiques mais la tendance générale reste à la baisse. (12)

Les ALEA calculés en 2019 indiquent que les lapins de compagnie, chats, chiens, porcs et volailles sont les espèces les plus exposées aux antibiotiques.

¹⁹ L'**indicateur d'exposition** des animaux aux antibiotiques ou **ALEA** est calculé en divisant le poids vif traité par la biomasse de la population animale potentiellement utilisatrice d'antibiotiques. L'indicateur ALEA n'a pas d'unité et repose sur l'hypothèse que la totalité des antibiotiques vendus sur l'année ont été administrés aux animaux élevés sur le territoire national durant cette année.

Tableau 7 : Répartition des ventes en 2019 entre les différentes espèces animales en tonnage de poids vif traité et en indicateur d'exposition ALEA (10)

	Bovins	Porcs	Volailles	Lapins	Chats & Chiens	Ovins & Caprins	Chevaux	Poissons	Autres	Total
Poids vif traité (tonnes)	2 193 014	1 433 492	852 912	151 150	109 642	190 520	99 420	11 666	5 186	5 047 002
Pourcentage	43,45%	28,40%	16,90%	2,99%	2,17%	3,77%	1,97%	0,23%	0,10%	100,00%
ALEA	0,245	0,508	0,396	1,860	0,642	0,341	0,193	0,254	0,147	0,329

2. Antibiotiques d'importance critique

La loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt (LAAAF)²⁰ a ajouté des objectifs particuliers pour les antibiotiques d'importance critique. Elle a fixé à 25 % sur 3 ans la réduction de l'utilisation des fluoroquinolones et des céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations en prenant l'année 2013 comme année de référence.

Cet objectif a été atteint et largement dépassé puisqu'entre 2013 et 2019, l'exposition des animaux à ces AIC a diminué de 86 % pour les fluoroquinolones et de 94,1 % pour les céphalosporines de dernières générations. (12)

3. Cas particulier de la Colistine

Régulièrement utilisée en médecine vétérinaire dans les filières animales de production, la Colistine est un antibiotique appartenant à la famille des polypeptides. Depuis 1950, son utilisation est particulièrement courante pour traiter les infections causées par les entérobactéries chez les porcs et les volailles. (13)

En 2015, un premier mécanisme de résistance à la Colistine transférable par plasmide a été détecté en Chine dans des bactéries infectant les porcs et les poulets. Ce mécanisme a été ultérieurement retrouvé dans de la viande vendue au détail et dans des souches bactériennes isolées de patients hospitalisés. (13) Suite à cette découverte, la question a été de savoir si un risque de sélection d'une résistance à la Colistine chez l'Homme pouvait survenir suite à son utilisation en médecine vétérinaire. Ne disposant que de peu de recul sur ce nouveau mécanisme de résistance, plusieurs mesures préventives ont été prises au sein de l'Union européenne pour réguler l'exposition des animaux à cet antibactérien.

En 2016, l'AMEG (*Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group*) recommande ainsi une réduction de l'usage de la Colistine à l'échelon européen inférieure à 5mg/PCU (*Population Correction Unit*) pour les pays européens considérés comme fortement utilisateurs (telle que la France) et en-dessous des 1 mg/PCU pour les pays les moins utilisateurs de Colistine. (14)

²⁰ Loi n° n° 2014-1170 du 13 octobre 2014

La même année, en France, l'ANSES publie un rapport qui suggère une baisse de l'utilisation de la Colistine de 50 %. (15)

Suite à cet avis, le second plan Ecoantibio initié en 2017 vient confirmer l'objectif d'une réduction de 50 % en 5 ans de l'exposition à la Colistine dans les filières avicole, bovine et porcine en prenant comme référence l'ALEA moyen de 2014-2015 qui s'élevait à 0,106. (15)

En 2019, les objectifs précédemment cités sont largement atteints avec une diminution de l'exposition à la Colistine de 64,2 % par rapport à l'ALEA moyen de 2014-2015. La plus forte diminution est observée chez les porcs, les volailles puis les bovins. Ainsi, l'objectif d'une réduction de 50 % de l'exposition fixé par le plan Ecoantibio 2 est atteint pour ces trois filières animales.

La France, qui était considérée comme un pays fortement utilisateur de Colistine et qui devait, en suivant les recommandations émises par l'AMEG, abaisser son utilisation en-deçà de 5mg/PCU, a également atteint son objectif avec une valeur de 1,40 mg/PCU bien inférieure au seuil de 5 mg/PCU fixé par l'AMEG.

La diminution de l'exposition animale à la Colistine est donc significative et laisse espérer que son efficacité puisse être préservée en médecine vétérinaire mais aussi chez l'Homme pour lequel elle constitue un traitement de dernière intention dans des cas d'infections nosocomiales sévères résistantes aux autres traitements antibiotiques. (13)

Section 2 : Contextes d'utilisations des antibiotiques chez l'animal et résistances bactériennes

A) Contexte d'utilisation des antibactériens chez l'animal

Selon l'OMS, plus de la moitié des antibiotiques produits dans le monde seraient destinés aux animaux. Les modalités d'utilisations des antibiotiques sont diverses ; on en recense quatre principales. (16)

1. Promoteurs de croissance

Les antibiotiques administrés aux animaux peuvent l'être en vue de promouvoir leur croissance. Ils sont alors utilisés à faible dose sur une longue période dans l'alimentation animale. La publication du rapport Swann en 1969 marque cependant un tournant dans cette pratique en révélant qu'une telle utilisation exerce une forte pression de sélection sur les communautés bactériennes et contribue à sélectionner des bactéries résistantes. (17) Dès lors, la légalisation des antibiotiques en Europe se durcit et seules quelques molécules peuvent encore être utilisées à cette fin, dont l'avoparcine qui appartient à la famille des glycopeptides. Plus tardivement, d'autres travaux de recherche révèlent que l'utilisation d'avoparcine en tant que promoteur de croissance contribue au développement de résistances des entérocoques à la Vancomycine, un autre glycopeptide employé en médecine humaine. Ces résistances sont ensuite retrouvées chez des éleveurs et leur transmission aux consommateurs par les denrées alimentaires issues d'animaux traités devient alors une éventualité. Par mesure de précaution et afin d'éviter que de telles résistances se transmettent de l'animal à l'Homme, l'utilisation de l'avoparcine en tant que facteur de croissance est finalement interdite partout en Europe dès 1997. (18) Il faudra attendre 2006 pour que l'usage de tous les antibiotiques en tant que promoteurs de croissance soit finalement interdit en Europe. (19) Tous les pays ne sont cependant pas soumis à la même législation dans le monde et l'on observe par exemple que les États-Unis emploient toujours des agents antibactériens comme facteurs de croissance en médecine vétérinaire.

2. Traitement préventif

Les animaux asymptomatiques peuvent également être traités en vue de prévenir l'apparition d'une pathologie donnée. L'administration d'un traitement prophylactique est ainsi répandue chez des animaux devant subir une opération ou chez ceux élevés en groupe (porcelets au sevrage, poissons d'aquaculture...) qui, du fait de leur proximité, sont plus à même de développer des infections bactériennes. Il faut noter que l'ANSES déconseille cette pratique susceptible de favoriser l'émergence de résistances bactériennes. (20)

3. Traitement métaphylactique

Lorsque quelques animaux au sein d'un élevage sont malades, des antibiotiques peuvent être prescrits à la totalité du troupeau pour limiter la contagion et éviter que l'ensemble des animaux ne soit infecté. Il s'agit dans ce cas de l'administration d'un traitement dit métaphylactique ou de contrôle.

4. Traitement curatif

Enfin, un antibiotique peut être prescrit dans son indication la plus classique, c'est à dire pour traiter un animal ou un groupe d'animaux malades dont l'étiologie de l'infection est bactérienne, on parle alors d'un traitement curatif.

Nous venons d'évoquer les quatre principales utilisations des antibiotiques en médecine animale même si l'une d'entre elle n'est plus d'actualité en Europe, s'agissant de l'utilisation en tant que promoteurs de croissance. Nous aborderons en suivant les principaux mécanismes concourant à l'acquisition de résistances bactériennes aux antibiotiques.

B) Acquisition de résistances bactériennes aux antibiotiques

1. Mécanismes d'action des antibiotiques

Avant d'explicitier les mécanismes de résistances bactériennes existants, il convient de définir les modes d'actions des antibiotiques face aux bactéries.

Les antibiotiques peuvent agir sur les bactéries de quatre principales façons (21):

- En inhibant la synthèse de leur paroi ;
- En inhibant la synthèse de leur matériel génétique (ADN ou ARN) ;
- En empêchant la synthèse de protéines qui leur sont essentielles ;
- En bloquant certaines voies de leur métabolisme.

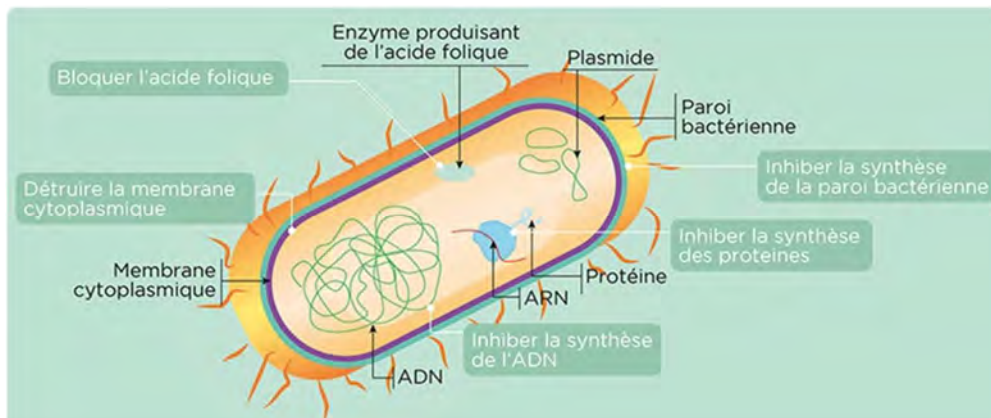


Figure 6 : Modes d'action des antibiotiques (INSERM/Koulikoff, Frédérique)

Ainsi, tout mécanisme de résistance susceptible de compromettre l'un de ces modes d'actions pourra altérer l'efficacité de l'antibiotique considéré.

2. Résistances bactériennes acquises

(a) Principaux mécanismes de résistances bactériennes

Certaines bactéries ont, au cours du temps, développé une résistance aux antibiotiques. C'est le phénomène de sélection naturelle qui permet au plus fort de survivre comme l'évoquait Darwin en 1859. (22)

L'une des composantes de l'antibiorésistance est donc naturelle tandis que l'autre, plus préoccupante, concerne l'apparition de résistances acquises par des bactéries auparavant sensibles à un ou plusieurs antibactériens.

A ce jour, deux grands mécanismes concourant à l'acquisition de résistances bactériennes ont été décrits :

- Une mutation génétique affectant le chromosome bactérien. Ce mécanisme de résistance ne concerne généralement qu'un seul antibiotique ou une famille d'antibiotique et demeure minoritaire ;
- L'acquisition de matériel génétique étranger (ex : plasmide, bactériophage, ADN libre) porteur d'un ou plusieurs gènes de résistance aux antibiotiques (GRA) provenant d'une autre bactérie. Ce mécanisme de transmission de matériel génétique résistant est le plus répandu puisqu'il représente 80 % des résistances acquises et peut concerner plusieurs antibiotiques ou familles d'antibiotiques. (21)

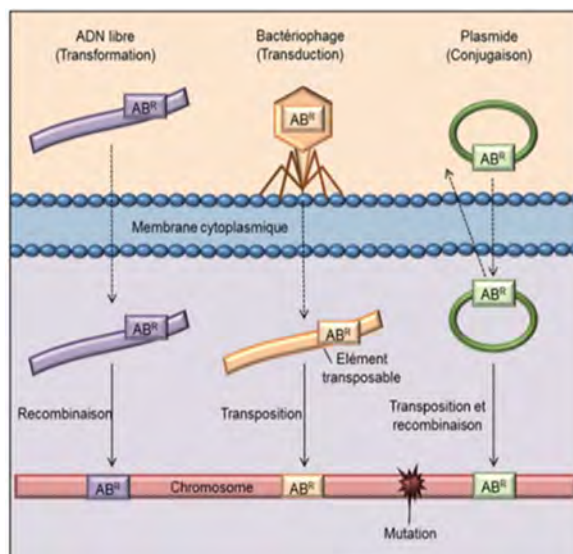


Figure 7 : Voies d'acquisition de résistances aux antibiotiques (Aleskun et Levy)

Les bactéries peuvent également coopérer entre elles en formant une structure protectrice appelée « biofilm »²¹ qui leur assure une réponse coordonnée face à l'ATB ciblé. Elles peuvent aussi assurer la production d'une enzyme qui désactive l'antibiotique et permet alors la croissance de la population sensible. C'est notamment le cas des bêta-lactamases capables d'hydrolyser le noyau β -lactame des β -lactamines, les transformant en produits inactifs. (23)

(b) Résistances croisées et co-résistances

En plus des deux mécanismes précédemment décrits, il existe des phénomènes de résistances croisées et de co-résistances chez les bactéries.

On parle de résistance croisée lorsqu'une résistance à un antibiotique provoque une résistance à un autre composé par un même mécanisme biochimique. On peut également observer des résistances croisées lorsque les antibiotiques utilisent une même cible comme c'est le cas pour les macrolides et les lincosamides qui ciblent tous deux la sous-unité 50 S de l'ARN ribosomal. Une mutation de cette sous-unité peut ainsi entraîner une résistance à ces deux familles d'antibiotiques. De même, un phénomène de co-résistance peut être observé lorsque plusieurs mécanismes au sein d'une bactérie confèrent une résistance à plusieurs familles d'agents antibactériens.

Ces deux mécanismes de co-résistance et de résistance croisée peuvent également entraîner une co-sélection, autrement dit la sélection d'une bactérie résistante à un antibiotique après avoir été exposée à un autre antibiotique. La co-sélection a notamment été décrite dans des élevages de porcs et de volailles où des souches d'entérocoques résistants aux glycopeptides ont été observées alors que l'usage de ces

²¹ Les biofilms bactériens sont des amas structurés de cellules bactériennes enrobés d'une matrice polymérique et attachés à une surface. Le biofilm protège les bactéries et leur permet de survivre dans des conditions environnementales hostiles.

derniers était interdit. Dans ce cas de figure, la résistance observée serait due à un mécanisme de co-sélection entre les macrolides et les glycopeptides ; l'utilisation de macrolides dans ce type d'élevage ferait donc persister la résistance des souches d'entérocoques aux glycopeptides. (24)

3. Autres formes de résistances acquises

La plupart des mécanismes de résistances aux ATB mettent en jeu le capital génétique de la bactérie. Ces dernières années, de nouveaux mécanismes dits « épigénétiques » ont cependant été découverts et contribueraient eux-aussi à améliorer la survie des bactéries sans pour autant modifier leur Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) comme c'est le cas pour les souches bactériennes résistantes (se reporter à la figure 8a ci-après). (25)

Le premier mécanisme épigénétique identifié est la persistance aux ATB, autrement dit le fait qu'une population bactérienne hétérogène ou une partie de cette population soit éliminée rapidement lors du traitement ATB alors qu'une sous-partie le sera plus lentement.

Le second mécanisme épigénétique est qualifié de tolérance aux ATB, il permet à une population bactérienne non porteuse de gènes ou de facteurs de résistance de survivre à des concentrations d'ATB supérieures aux CMI des bactéries sensibles. Il faudra alors plus de temps pour éliminer ces bactéries tolérantes que les bactéries sensibles.

On notera que la tolérance et la persistance augmentent la durée minimale de lyse cellulaire ou MDK (*minimum duration for killing*) par rapport aux bactéries sensibles car elles augmentent la survie des bactéries concernées.

Enfin, le dernier mécanisme épigénétique découvert concerne un état de « dormance » dans lequel peuvent se trouver des bactéries qui rencontrent des conditions défavorables à leur croissance. Ces bactéries sont alors tolérantes à de nombreux antibiotiques grâce à leur activité métabolique réduite, entre autres.

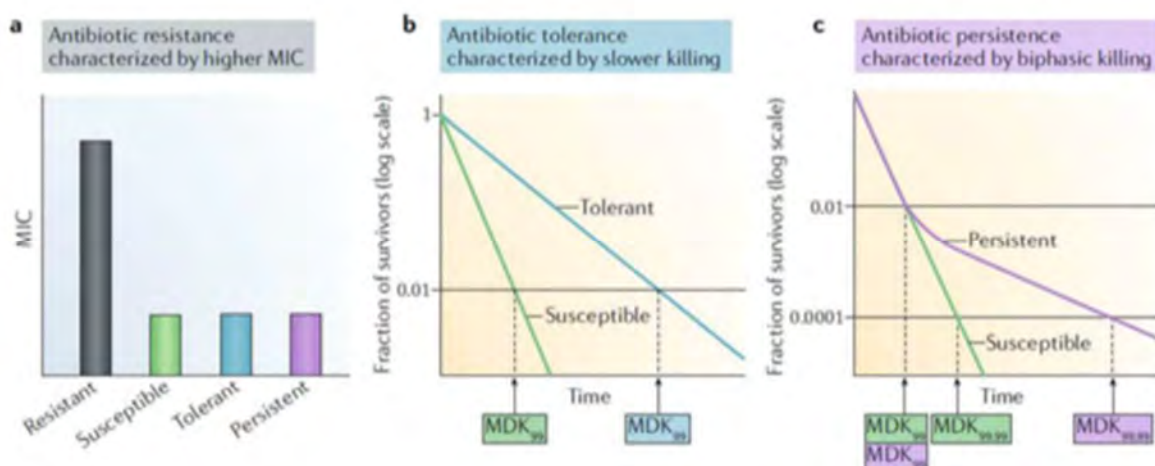


Figure 8 : Phénomènes épigénétiques de résistance, tolérance et dormance face aux antibiotiques (25)

4. Fenêtre de sélection des bactéries résistantes

Au cours de son processus de réplication, l'ADN bactérien subit des mutations qui permettent aux bactéries de s'adapter à un environnement hostile comme c'est le cas en présence d'antibiotiques. Les bactéries résistantes seraient cependant sélectionnées dans certaines conditions, on parle de « Fenêtre de Sélection des Mutants » ou FSM. Une sous-population de bactéries mutantes résistantes à un antibiotique donné et présente avant l'initiation du traitement serait ainsi amplifiée au cours d'une antibiothérapie lorsque la concentration en antibiotique chuterait dans un intervalle donné, nommée FSM. (24)

La limite supérieure de la FSM correspond à la Concentration de Prévention des Mutants (CPM) qui est égale à la CMI d'un inoculum de 10^{10} bactéries et la limite inférieure de cette FSM est la concentration minimale inhibitrice (CMI), autrement dit la plus faible concentration d'antibiotiques capable d'inhiber la croissance bactérienne (voir figure n°9).

De même, l'utilisation d'antibiotiques à des concentrations sub-inhibitrices dites Concentrations Minimales Sélectives (CMS) bien inférieures à la CMI pourrait freiner la croissance des bactéries sensibles et favoriser au contraire celle de mutants bactériens pré-existants. De plus, l'utilisation de telles CMS est particulièrement propice à l'accumulation de mutations qui confèrent une résistance progressive de la bactérie à divers ATB et permet la sélection de nouveaux mutants. (26) Par exemple, l'exposition au sulfaméthoxazole à 1 000 ng.L-1 (soit 1/16^{ème} de la CMI) augmente significativement le transfert de GRA d'une communauté bactérienne vers une souche E.Coli receveuse. (27)

Les effets délétères de l'utilisation d'antibiotiques à de faibles concentrations démontrent ainsi la nécessité d'adapter les schémas posologiques tant chez l'animal que chez l'Homme afin de restreindre la sélection de bactéries résistantes.

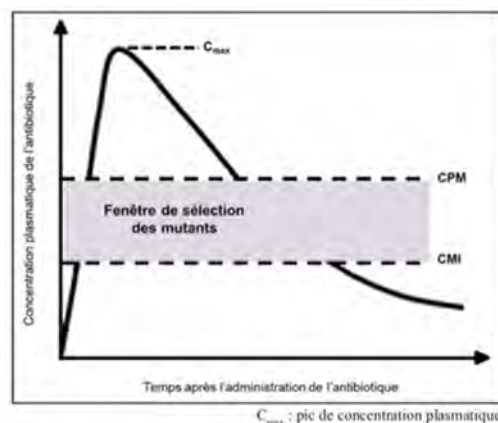


Figure 9 : Fenêtre de sélection des mutants (24)

Les données évoquées dans cette section laissent apparaître que certaines modalités d'utilisation des antibactériens sont particulièrement propices au développement de mécanismes de résistances. C'est notamment le cas des traitements prophylactiques ou métaphylactiques. De plus, s'ils sont administrés à faibles doses, les antibiotiques peuvent amplifier une population bactérienne résistante déjà présente ou

en sélectionner une nouvelle. Il est donc important d'utiliser ces traitements avec précaution afin que ces effets délétères ne surpassent pas les bénéfices attendus.

Section 3 : Antibiorésistance : quelles transmissions possibles entre l'animal et l'Homme ?

Les bactéries et les supports génétiques de résistance (GRA et éléments génétiques mobiles, EGM) peuvent être transférés entre l'animal à l'Homme de plusieurs façons : par contact direct, par l'alimentation ou encore via l'environnement. Nous présenterons ces différents modes de transmissions ci-dessous.

A) Via l'alimentation

L'Homme peut se contaminer en ingérant des aliments contenant eux-mêmes des bactéries pathogènes dites zoonotiques telles que *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enterica*, *Escherichia coli* ou encore *Campylobacter jejuni*. (16)

Si l'une de ces bactéries vient à développer une résistance à un ou plusieurs antibiotiques, la transmission de l'antibiorésistance à l'Homme par voie alimentaire devient alors une éventualité. Notons que l'OMS a établi des critères permettant de qualifier des antibiotiques « d'importance critique » en médecine humaine, à savoir : (28)

- Lorsque les ATB représentent la seule thérapie ou une thérapie disponible de manière limitée pour traiter les infections bactériennes graves chez l'Homme ;
- Lorsque les ATB sont employés pour traiter des infections causées par des bactéries qui peuvent être transmises à l'Homme par des sources non humaines ou des bactéries pouvant acquérir des gènes de résistance à partir de sources non humaines.

Ce dernier critère suggère donc la possible transmission de résistances entre l'animal et l'Homme dont l'alimentation constitue un vecteur indéniable.

1. Le cas des entérobactéries

Certaines des bactéries précédemment citées (*E. coli*, *S. enterica*...) sont des entérobactéries, l'une des plus grandes familles bactériennes pouvant coloniser le tractus intestinal des animaux et de l'Homme. Les entérobactéries ont la capacité de développer et de disséminer rapidement des résistances bactériennes en produisant notamment des bêta-lactamases, enzymes qui inactivent les antibiotiques bêta-lactamines par ouverture du cycle bêta-lactame. Les gènes de résistance des bêta-lactamases se situent soit au niveau du chromosome bactérien, soit sur des éléments extra-chromosomiques comme les plasmides qui se propagent facilement. Nous étayerons ci-après les résistances apparues chez certaines de ces entérobactéries et leur propagation de l'animal à l'Homme.

(a) *Salmonella enterica*

L'évolution des souches de *Salmonella enterica* au cours du temps illustre bien ce propos. Auparavant peu résistantes aux agents antibactériens, les souches de *S. enterica* ont vu apparaître un nouveau sérotype (Typhimurium DT 104) résistant à cinq catégories d'antibiotiques dans les années 1990. (29)

Par la suite, le centre national de référence des salmonelles en France a régulièrement rapporté l'émergence de nouvelles souches résistantes, en particulier aux céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération, qualifiées d'antibiotiques d'importance critique en médecine vétérinaire²². En 2003, une épidémie liée à la consommation de viande de cheval mal cuite a été rapportée dans le nord de la France avec la détection de 13 nouvelles souches productrices de céphalosporinases plasmidiques dont certaines ont été retrouvées chez l'Homme. (30)

Récemment, plusieurs pays dont la Chine ont signalé une augmentation de la résistance du sérotype « Newport » de *S. enterica* à plusieurs antibiotiques, dont la Colistine. Certains isolats de patients chinois portaient le gène mcR-1 conférant une résistance à la Colistine, ce gène a également été retrouvé dans des isolats de fruits de mer consommés par ces mêmes populations. La preuve d'une transmission directe de la résistance à la Colistine par les fruits de mer n'a pu être clairement établie mais l'inquiétude d'une telle transmission par la chaîne alimentaire est bien présente et ce d'autant plus que les provinces côtières chinoises exportent des fruits de mer dans le restant du monde. (31)

(b) *Escherichia coli*

Une attention particulière est portée à la bactérie *Escherichia coli* qui représente une part importante de la flore commensale des mammifères. Cette bactérie est notamment la cible de bêta-lactamases qui détruisent les bêta-lactamines dont font partie les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations.

On parle plus précisément de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) pour qualifier ces enzymes puisqu'elles sont capables de détruire plusieurs catégories de bêta-lactamines (pénicillines, céphalosporines etc.). La diffusion de BLSE à *E. coli* inquiète non seulement car cette bactérie est une composante importante du microbiote intestinal animal et humain, mais aussi parce que les gènes de résistance codant les BLSE sont localisés sur des plasmides soumis à un transfert horizontal de matériel génétique avec un haut risque de dissémination.

A titre d'exemple, une étude révèle la présence de plasmides BLSE identiques chez l'Homme et l'animal, ce qui atteste de la transmission de ces plasmides d'un hôte à l'autre. Celle-ci s'effectuerait par le passage de colibacilles résistants transmettant le plasmide contenant l'enzyme BLSE aux colibacilles endogènes. (32)

La dissémination d'entérobactéries portant les gènes de BLSE est en augmentation chez les humains et les animaux dans le monde entier et constitue un problème de santé publique majeur. (33)

²² Se référer à l'annexe n°4 pour consulter la liste des antibiotiques d'importance en médecine vétérinaire

De 2000 à 2008, les taux de colonisation par *E. coli* produisant des BLSE (EC-BLSE) étaient généralement inférieurs à 10 %. Après 2008, ces taux ont rapidement augmenté pour atteindre 60 % dans certains pays à faible revenu et à revenu intermédiaire, tels que l'Inde et la Chine. (34) Une étude systématique et une méta-analyse récentes ont estimé la prévalence de la colonisation intestinale par EC-BLSE chez l'homme sain à 14 % dans le monde entier, avec des taux de 22 % en Asie du Sud-Est et en Afrique. La maîtrise des mécanismes de résistance aux entérobactéries apparaît donc comme une priorité pour endiguer la prolifération de résistances bactériennes et leur transmission inter-espèces.

2. *Campylobacter jejuni et coli*

D'autres entérobactéries contribuent également au transfert de l'antibiorésistance de l'animal à l'Homme, c'est le cas de *Campylobacter (jejuni et coli)* localisés dans le tube digestif des animaux homéothermes dont font partie les bovins, les canards, les poulets, etc.

La bactérie se transmet principalement par la consommation de denrées crues ou insuffisamment cuites ; les volailles et le porc charcutier constituent d'importants réservoirs de *C. jejuni et coli* et représentent donc le principal risque de transmission de ces bactéries à l'Homme. (32)

C. jejuni et coli étant principalement résistants aux macrolides et aux fluoroquinolones, le risque réside dans le développement de ces mêmes résistances chez l'Homme.

Ainsi, les antibiotiques contribuent indéniablement à la sécurisation de l'approvisionnement alimentaire en limitant notamment la transmission de bactéries zoonotiques pathogènes à l'Homme. Les exemples précédemment évoqués laissent cependant transparaître que la voie alimentaire constitue un mode de transmission de l'antibiorésistance de l'animal à l'Homme. Il est donc impératif de contrôler les procédés d'abattage qui peuvent, s'ils sont mal exécutés, entraîner le transfert de bactéries pathogènes résistantes à certains antibiotiques dans les masses musculaires qui seront ensuite consommées par l'Homme. Il faut également maîtriser l'usage des antibiotiques chez les animaux pour minimiser l'émergence et la prolifération de résistances bactériennes.

B) Transmission directe

L'Homme peut également s'exposer à des résistances bactériennes par contact direct avec des animaux porteurs de souches résistantes.

1. Implication des animaux de compagnie

Les animaux de compagnie semblent jouer un rôle non négligeable dans cette transmission du fait de leur proximité avec l'Homme.

(a) Souches de *Campylobacter* multirésistantes

Aux États-Unis, plusieurs cas d'infections à *Campylobacter jejuni* ont été détectés chez des employés d'animaleries qui accueillait des chiots. Les fèces des chiots ont alors été isolés puis analysés de même que ceux des employés malades. Tous les prélèvements se sont révélés résistants aux antibiotiques couramment utilisés pour traiter les infections à *Campylobacter* y compris les macrolides et les quinolones. La plupart des chiots (142 sur les 145 examinés) avaient reçu une ou plusieurs doses d'antibiotiques à l'origine du développement de cette souche résistante. Le fait que la souche *C. jejuni* multirésistante ait été par la suite retrouvée chez des employés d'animaleries démontre bien la possibilité d'une transmission directe entre les animaux domestiques et l'Homme. (35)

(b) Infections à *Enterococcus spp*

Les *Enterococcus spp* sont naturellement présents dans les voies gastro-intestinales des animaux et des humains. Parmi les espèces prédominantes, on retrouve entre autres *Enterococcus (E.) faecalis* et *E. faecium* qui peuvent provoquer des infections opportunistes chez l'Homme (infections des voies urinaires, endocardites etc.). Les entérocoques sont particulièrement sujets aux résistances bactériennes et il devient de plus en plus difficile de traiter des infections causées par ces pathogènes. (36) S'agissant des animaux de compagnie et plus particulièrement des chiens et des chats, les morsures qu'ils occasionnent chez l'Homme constituent de potentielles sources de transmission de bactéries résistantes ; les chiens et chats domestiques sont d'ailleurs connus pour être des réservoirs d'Entérocoques résistants à la Vancomycine. (37) En Nouvelle-Zélande par exemple, un isolat d'entérocoques foecalis résistant à la Vancomycine provenant d'une mastite chez un chien a été retrouvé à l'identique chez l'Homme. De même, une autre étude menée aux États-Unis a montré qu'un isolat d'*E. faecium* résistant à la vancomycine provenant d'un chien atteint d'une infection urinaire contenait un type spécifique d'élément transposable (le Tn1546) associé à la résistance à la Vancomycine et jusqu'alors décrit uniquement dans des isolats d'êtres humains. La présence de profils de résistances similaires retrouvés chez les animaux et l'Homme suggère donc le passage de mécanismes de résistance d'un hôte à l'autre. (37)

2. Exemple du SARM chez les animaux de rente et de compagnie

Les premières souches de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) animalières ont été décrites dans les années 1970 puis se sont répandues à la plupart des animaux de rente et de compagnie. Parmi les principaux facteurs de risque de contaminations avérés pour l'Homme, on retrouve le travail avec les animaux (porcs, bovins, volailles...) ou encore les séjours dans des fermes abritant ces animaux. (38)

Différentes études menées aux Pays-Bas ces dernières années révèlent que les travailleurs agricoles en contact direct avec le bétail présentent un pourcentage de SARM bien supérieur à celui des membres de leur famille : 38 % contre 16 % respectivement après analyse d'écouvillons nasaux et de gorge. (39)

Sur ces travailleurs agricoles, seuls 7% étaient cependant porteurs persistants de SARM et la résistance acquise ne semblait pas se diffuser à des communautés plus larges, un élément plutôt rassurant. Des

constats similaires ont été faits en Italie en comparant le SARM associé au bétail chez les travailleurs des fermes et des abattoirs (40) ainsi qu'aux États-Unis où des vétérinaires travaillant au contact de porcs n'ont été, pour la plupart, que transitoirement infectés par des gènes de résistance au SARM. Cependant, il semblerait que même à court-terme, une colonisation par des pathogènes résistants puisse entraîner le transfert de gènes de résistance comme c'est le cas du gène « mec » retrouvé dans des SARM acquis en élevage qui se transmettent ensuite à l'Homme. (41)

Tel qu'évoqué plus haut, les animaux de compagnie peuvent également constituer de potentiels réservoirs de SARM. Bien que le SARM ne soit normalement pas adapté aux animaux de compagnie, il est par précaution conseillé aux patients atteints de SARM de faire examiner leurs animaux qu'ils peuvent avoir contaminés et qui pourraient ensuite servir de vecteurs de transmission aux humains du même foyer. (42)

3. Exemple de *Salmonella spp* multirésistante

D'autres cas de transmission directe entre l'animal et l'Homme impliquant des souches de *Salmonelle* ont été observés. En Éthiopie, les fèces de vaches laitières saines et de leurs éleveurs ont été analysés dans 23 fermes ; 10 % des échantillons fécaux de vaches et 13 % de ceux provenant des éleveurs étaient positifs à *Salmonella spp* résistante à trois antibiotiques ou plus. Cette observation suggère donc le passage de mécanismes de résistance de cette souche entre les vaches laitières et les éleveurs bien que le mécanisme de transmission directe ne soit pas explicité. (43)

Finalement, il apparaît que les gènes et bactéries résistants aux antibiotiques se transmettent de l'animal à l'Homme et réciproquement par voie alimentaire ou encore par contact direct. De plus, il semblerait que des mécanismes adaptatifs se soient développés entre ces différents hôtes ce qui pourraient expliquer que des souches résistantes initialement présentes chez l'Homme soient finalement retrouvées chez les animaux et vice et versa.

C) Le rôle de l'environnement

L'Homme et l'animal sont liés entre eux par l'environnement qui représente un important réservoir de gènes et de bactéries résistants aux antibiotiques. Il est aujourd'hui avéré que l'environnement joue un rôle non négligeable dans la dissémination des résistances bactériennes. (44)

1. Réservoirs environnementaux de GRA et BRA

Les gènes et bactéries résistants aux antibiotiques sont stockés dans deux grands types de réservoirs : les microflores commensales et les bactéries environnementales.

La flore commensale humaine constitue une zone de transfert de GRA particulièrement importante entre les bactéries qui y résident et d'éventuels germes pathogènes. Ce mécanisme de transfert régulier semble

d'ailleurs présenter un risque aussi, voire plus important pour la santé publique, que la pression de sélection exercée sur les agents pathogènes lors d'un traitement médicamenteux. (24)

Le réservoir environnemental joue lui aussi un rôle prépondérant dans la dissémination des GRA et BRA entre l'animal et l'Homme. De manière générale, trois sources majoritaires de contaminations environnementales peuvent être listées (25) :

- Les eaux usées traitées qui proviennent des stations de traitement et qui sont rejetées dans les eaux de surface de manière localisée mais néanmoins continue, ce qui en fait une source de contamination environnementale importante ;
- Les produits résiduels organiques (PRO) qui comprennent notamment les effluents d'élevage (fumiers, lisiers). Ces PRO sont ensuite utilisés comme fertilisants et épandus sur les sols agricoles, ils constituent alors une source de contamination diffuse ;
- Les eaux de pisciculture²³ qui sont directement connectées à l'environnement aquatique. La France a choisi de limiter à cinq²⁴ le nombre d'antibiotiques pouvant être utilisés en pisciculture mais il n'en est pas partout de même dans le monde. On observe également que certains bassins d'aquaculture ne sont pas toujours équipés de filtres récupérateurs pour la nourriture traitée non-consommée ou pour les déjections piscicoles ; les antibactériens utilisés peuvent alors persister plusieurs mois dans l'environnement à des concentrations suffisamment élevées pour exercer un effet sélectif sur la diversité bactérienne environnementale. (45)

Les années à venir verront se développer l'économie circulaire de l'eau qui permet d'économiser cette ressource en voie de raréfaction. Ainsi, la réutilisation des eaux usées traitées pour l'irrigation ou encore les recharges artificielles de nappes phréatiques sera probablement associée à une dissémination de GRA et BRA dans l'environnement susceptibles de contaminer par suite les animaux et l'Homme.

La France, comme la plupart des pays développés, est équipée de dispositifs d'assainissement performants et réussit actuellement à contrôler cette dissémination de GRA et BRA. Une relocalisation de la production pharmaceutique en Europe telle qu'évoquée pour les années à venir pourrait toutefois changer la donne en accentuant la dispersion des mécanismes de résistances bactériens sur le continent.

Enfin, les pays en voie de développement qui sont souvent des pays producteurs d'antibiotiques (Inde, Chine...) ne disposent parfois d'aucun système de traitement des déchets humains et animaliers qui sont alors directement rejetés dans la nature. Au total, plus de 73 % des pays dans le monde ne possèdent pas de dispositifs de traitement des déchets. (46)

²³ La pisciculture est une spécialisation de l'aquaculture qui concerne l'élevage et la reproduction des poissons.

²⁴ Les cinq antibiotiques disposant d'une AMM en pisciculture : oxytétracycline, acide oxolinique, fluméquine, triméthoprime-sulfamide et forfénicol (<https://www6.angers-nantes.inrae.fr/bioepar/Recherche/Projets-en-cours/ANTIBIOFISH>)

2. Exploitations porcines et dissémination de gènes et bactéries résistants via l'environnement

En Allemagne, la dissémination d'*E.coli* productrice de BLSE/AmpC²⁵ dans l'environnement d'unités d'engraissement de porcs a été étudiée en analysant différents substrats à l'intérieur des fermes tels que le lisier, l'air et les fèces des porcs et à l'extérieur de celles-ci (sols de parcelles fertilisées ou non avec le lisier, air ambiant). Les *E.coli* productrices de BLSE ont été retrouvées à l'intérieur mais aussi à l'extérieur des fermes et les souches prélevées présentaient un degré d'homologie important ce qui laissait penser que la contamination provenait bien de l'exploitation des porcs. (38)

Cette étude a également démontré que les mouches, particulièrement présentes dans les élevages de porcs et dont la moitié des prélèvements révélaient la présence d'*E.coli* productrices de BLSE, pouvaient participer à la dissémination de bactéries résistantes. Enfin, le lisier de porcs utilisé comme fertilisant de sols semble lui aussi participer activement à la dissémination de BRA dans l'environnement qui sont ensuite susceptibles de contaminer l'Homme. (38)

En Chine, l'administration d'antibiotiques dans les élevages porcins comme traitement prophylactique ou promoteurs de croissance (utilisation interdite dans l'UE depuis 2006) est fréquente et propice au développement de nombreux GRA et BRA. (47) Les BRA et GRA peuvent alors se propager à l'Homme par de la viande contaminée, de la poussière et du fumier de porcherie ou encore des rejets d'eaux usées. Ces modes de contamination ont été étudiés à travers les microbiomes et résistomes intestinaux d'étudiants ayant travaillé trois mois dans ces élevages porcins. Durant ce stage, leur composition s'est modifiée et s'est révélée plus proche de celle des microbiomes intestinaux des travailleurs de l'exploitation à temps plein. De plus, les microbiomes et les résistomes des étudiants étaient similaires à ceux retrouvés dans l'environnement qui est alors apparu comme un vecteur indéniable des différents GRA et BRA. Un élément rassurant réside toutefois dans la réversibilité de ces modifications puisque le microbiote intestinal des étudiants avait quasiment retrouvé sa composition initiale six mois après l'arrêt du stage. (47)

Ces différents exemples illustrent que les élevages porcins, dans lesquels de nombreux antibiotiques sont utilisés, constituent des « hotspots », autrement dit d'importants réservoirs de gènes et bactéries résistants aux antibiotiques qu'il convient de surveiller. A titre d'exemple, rappelons que le gène de résistance *mcr-1* à la Colistine a notamment été signalé pour la première fois en 2015 dans une ferme porcine chinoise.

Les GRA et BRA sont finalement présents à tous les niveaux : chez l'Homme, les animaux et dans l'environnement. Il est donc illusoire d'espérer les éliminer rapidement dans l'un de ces réservoirs. Cependant, chercher à interrompre la chaîne de transmission entre l'animal et l'homme semble être une

²⁵ Les BLSE/AmpC (bêta-lactamase à spectre étendu /AmpC bêta-lactamase) sont des enzymes qui inactivent les antibiotiques tels que la pénicilline et les céphalosporines. Ces enzymes peuvent se retrouver dans des souches bactériennes pathogènes ou non-pathogènes, telles que *E. coli*, *Salmonella*, *Klebsiella* et autres *Enterobacteriaceae*.

stratégie efficace pour limiter leur propagation et préserver l'efficacité des agents antibactériens sur le long terme.

L'évaluation des risques inhérents à l'utilisation des antibiotiques démontre l'émergence rapide de mécanismes de résistances chez les bactéries ciblées par le traitement. La propagation de ces mécanismes entre l'animal et l'Homme est avérée avec des modes de transmissions diffus : via l'alimentation, par voie directe ou encore via l'environnement. Pour lutter efficacement contre cette menace qui remet en question la protection que nous connaissons actuellement contre le risque infectieux, seules des mesures globales incluant la santé animale, humaine mais aussi l'environnement seront efficaces. C'est ce que nous aborderons dans un deuxième chapitre qui sera consacré à la lutte contre l'antibiorésistance qui représente un risque sanitaire émergent.

Chapitre 2 : La lutte contre l'antibiorésistance : un enjeu à l'interface de la santé humaine, de la santé animale et de l'environnement

Malgré une prise de conscience générale quant à la propagation de l'antibiorésistance dans le monde, celle-ci demeure un problème de santé publique majeur que l'OMS compte parmi les 10 plus grandes menaces pour la santé mondiale. Si aucune mesure n'est prise à l'échelle planétaire pour contrer ce fléau, le nombre annuel mondial de décès humains pourrait atteindre les 10 millions d'ici 2050, ce qui ferait de l'antibiorésistance la première cause mondiale de mortalité, devant les cancers. (48)

Devant le risque d'une ère « post-antibiotiques » où des infections *a priori* bénignes et facilement traitées par des antibiotiques pourraient ne plus l'être, il apparaît urgent de développer tout ce qui permettra de préserver l'efficacité des agents antibactériens en passant par la prévention des infections, la promotion du bon usage des antibiotiques ou encore le développement d'alternatives thérapeutiques. Nous aborderons ces différentes solutions en citant des exemples concrets de leur mise en œuvre et en apportant des preuves de leur efficacité.

Section 1 : La prévention de l'apparition d'infections et la limitation de la transmission de gènes et de bactéries résistants aux antibiotiques

A) Amélioration des mesures d'hygiène et de biosécurité dans les élevages

Améliorer les conditions sanitaires des animaux d'élevage permet d'optimiser leur santé et de limiter ainsi le recours aux antibiotiques. Le développement et la transmission de mécanismes de résistances bactériens s'en trouvent aussi diminués.

Dans les élevages, on distingue la biosécurité interne et externe : la biosécurité externe vise à empêcher l'introduction d'un nouvel agent pathogène dans l'élevage tandis que la biosécurité interne tend à limiter la pression de sélection et la diffusion d'un agent pathogène déjà présent dans l'élevage. Nous étudierons quelques mesures pouvant être mises en place dans ces deux cas de figure à travers un guide d'autodiagnostic élaboré par l'institut du porc (IFIP) à destination des éleveurs. (49) Ce guide dénommé « Bâtisauté » comporte des photographies des situations rencontrées en élevage (soins aux porcelets, administration de nourriture, etc.) avec un code couleur pour les pratiques à proscrire (en rouge) et celles à privilégier (en vert). L'éleveur peut ainsi réaliser un autodiagnostic des conditions de soin et d'habitat de son élevage pour améliorer l'état de santé des porcs. « Bâtisauté » s'inscrit ainsi dans la démarche Ecoantibio du Ministère de l'Agriculture qui promeut des conditions d'élevage permettant de réduire le recours aux antibiotiques.

1. Biosécurité interne

(a) Logement et équipement

(i) Surface minimale par animal

L'espace dont dispose les animaux en élevage conditionne de manière certaine leur santé, d'où l'importance de respecter une surface minimale par animal. Pour les porcs, la surface minimale recommandée dépend du type de sol sur lequel les animaux résident. Sur la paille par exemple, celle-ci est deux fois plus importante que sur caillebotis afin d'assurer une disponibilité en carbone et en oxygène suffisante pour dégrader la matière organique (urines et déjections).

Tableau 8 : Surface minimale recommandée sur paille en fonction du poids de l'animal (49)

Poids des animaux	Surfaces recommandées (m ²)
Jusqu'à 20 kg	0,40 – 0,45
De 20 à 30 kg	0,55 – 0,60
De 30 à 50 kg	0,75 – 0,85
De 50 à 85 kg	1,10 – 1,15
Plus de 85 kg	1,20 – 1,30

(ii) Gestion de l'eau

L'eau proposée aux porcs doit répondre à certaines exigences de qualité afin d'éviter la prolifération de bactéries pathogènes au sein de l'élevage qui pourraient nécessiter l'utilisation d'antibiotiques. Pour satisfaire ces conditions, les paramètres bactériologiques et chimiques de l'eau sont étudiés. L'eau doit premièrement être dépourvue de certaines bactéries : *E. Coli*, Streptocoques fécaux, bactéries sulfite-réductrices, coliformes totaux. Pour cela, elle est traitée de manière continue par du chlore et du peroxyde d'hydrogène qui ne dépassent pas une certaine teneur afin d'éviter toute toxicité pour les porcs. Malgré la désinfection de l'eau, un biofilm²⁶ peut se former dans les canalisations. Pour éviter sa formation, une purge régulière du circuit d'eau est recommandée afin d'éliminer toute l'eau stagnante qui pourrait être contaminée par le biofilm et être ensuite bue par les porcs. Certains paramètres chimiques tels que le PH, la teneur en fer, en manganèse, ou encore en azote sont également contrôlés. Ils ne doivent pas dépasser un certain seuil (se référer au tableau n°9 ci-dessous) afin d'éviter notamment la formation d'un biofilm.

²⁶ Biofilms : amas structurés de cellules bactériennes enrobés d'une matrice polymérique et attachés à une surface (Tremblay, Y. D., Hathroubi, S., & Jacques, M. (2014)

Tableau 9 : Paramètres chimiques contrôlés et résultats attendus (49)

Paramètres chimiques	Résultats attendus
pH	Max 7,0 - 7,5 si désinfection au chlore liquide
Dureté	Min 10 °F ; Max 15 °F si désinfection au chlore liquide
Fer	< 200 µg/l
Manganèse	< 50 µg/l
Carbone organique total (COT)	< 2 mg/l
Azote ammoniacal	< 0,1-0,5 mg/l

Enfin, le débit des abreuvoirs est un élément à contrôler dans les élevages. Un débit d'eau trop élevé peut réduire la quantité d'eau bue par les animaux (du fait de la gêne occasionnée par les éclaboussures), augmenter le gaspillage, tandis qu'un débit trop faible peut, en plus de réduire la quantité d'eau bue, augmenter la compétition pour accéder à l'abreuvoir et accentuer alors la proximité entre les animaux qui constitue une source de développement d'infections. Les contacts entre animaux appartenant à des salles différentes doivent également être évités pour ne pas favoriser les infections ; il est donc conseillé aux éleveurs d'installer des abreuvoirs individualisés propres à chaque salle (voir figure n° 10). On souligne que certains traitements antibiotiques sont administrés via l'eau, une bonne maîtrise de leur dispensation passe donc également par le contrôle de la propreté et du débit des abreuvoirs.



Figure 10 : Type d'abreuvoir à privilégier (à gauche) et à éviter (à droite) (49)

(iii) Gestion de l'alimentation

Une attention particulièrement doit également être accordée à l'alimentation distribuée aux porcs.

Les systèmes de distribution doivent premièrement être contrôlés et comme pour l'eau, il convient de régler correctement le débit de nourriture de façon à ce que la quantité distribuée ne soit pas trop importante. Ceci permettra d'éviter une ingurgitation trop rapide pouvant occasionner des problèmes digestifs chez les animaux. Ces systèmes doivent être quotidiennement nettoyés afin de maintenir l'appétence de l'aliment, de réduire les contaminations et de limiter la prolifération des mouches qui peuvent contribuer à la dissémination de bactéries résistantes aux antibiotiques tel qu'évoqué dans le précédent chapitre.

Les silos contenant l'alimentation doivent être entretenus. Les dépôts de poussières, l'humidité et les variations de températures extérieures sont autant de facteurs propices au développement de moisissures, de mycotoxines et à la prolifération d'insectes. Les éleveurs sont donc incités à les nettoyer au moins une fois par an et à appliquer un fumigène qui permet d'assainir le silo. De plus, l'aération des silos est préconisée pour éviter le développement de moisissures et il est également préférable d'avoir des silos droits plutôt qu'inclinés (voir figure n°11) pour éviter l'accumulation de nourriture difficilement atteignable pour les animaux et alors plus à même de moisir.

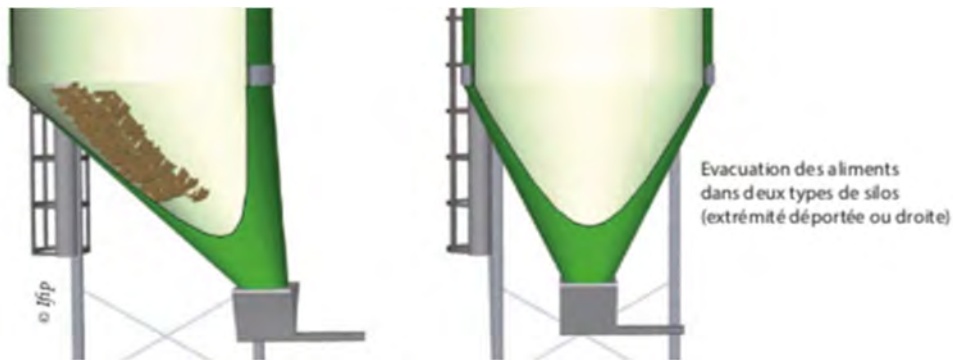


Figure 11 : Évacuation des aliments dans 2 types de silos, extrémité déportée ou droite (49)

(b) Ventilation et chauffage dans les élevages

La ventilation et le chauffage sont deux éléments qui influent directement sur l'état de santé des porcs en élevage.

(i) Maintien de la zone de confort thermique des animaux

Avant chaque entrée des animaux dans une salle, celle-ci est préchauffée pour faire augmenter la température afin de respecter la zone de confort thermique des animaux. Le chauffage permet de réduire l'humidité de l'air mais aussi des sols puisqu'un taux d'humidité trop important (> 75%) conduit les animaux à déféquer à divers endroits ce qui dégrade les conditions sanitaires de la salle et favorise les contaminations. Le chauffage et la ventilation doivent être réglés ensemble afin de maintenir une ambiance saine dans la salle. Il est donc recommandé de programmer une consigne de chauffage égale à la consigne de ventilation pour éviter de provoquer un refroidissement de la salle (chauffage < ventilation) ou au contraire une surchauffe (chauffage > ventilation) ; ces deux cas pourraient être préjudiciables à la santé des porcs. Dans les salles destinées à la maternité, la zone de confort thermique des truies et des porcelets est d'autant plus importante que les nouveau-nés sont fragiles.

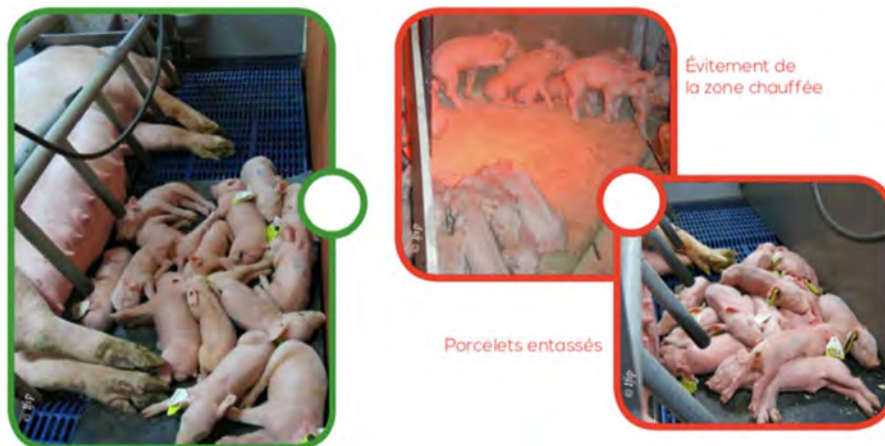


Figure 12 : Chauffage et ventilation en maternité. A gauche, le chauffage et la ventilation sont correctement réglés ce qui se traduit par un regroupement homogène des porcelets. A droite, les porcelets évitent la zone surchauffée (en haut) ou s'entassent au niveau de la zone sous-chauffée (en bas). (49)

(ii) Apport en paille

La paille est un bon isolant naturel qui permet, lorsqu'elle est sèche et en quantité suffisante, de préserver le confort thermique des animaux même lorsque les températures ambiantes viennent à diminuer. L'apport en paille doit être d'autant plus important en période froide, non seulement pour préserver la chaleur des animaux mais aussi pour réduire l'humidité de la litière. Celle-ci perd en effet en porosité et est alors moins accessible à l'oxygène qui permet sa désintégration. Si les excréments s'accumulent, cela peut non seulement favoriser le développement d'infections mais aussi engendrer le dégagement d'ammoniac toxique pour les porcs et les éleveurs.



Figure 13 : Quantité de paille suffisante (à gauche) et insuffisante (à droite) (49)

2. Biosécurité externe

(a) Lutte contre les nuisibles

Oiseaux, rongeurs, insectes ou encore animaux domestiques constituent des sources de contamination des animaux d'élevages. Il est donc impératif de limiter leur contact avec les porcs de l'exploitation.

L'entrée des oiseaux dans les bâtiments d'élevage peut être évitée par l'installation de dispositifs dits « anti-volatils » (grillages, filets, etc.) au niveau des lieux de fabrication et de stockage des aliments.

La lutte contre les rongeurs est réalisée en disposant des appâts (à base de graines) proches des lieux de stockage et de distribution des aliments. Cette lutte doit être constante et peut dans certains cas être confiée à une entreprise spécialisée.

Les insectes sont eux aussi des sources de contamination des porcs. La lutte concerne principalement les mouches et les ténébrions²⁷. Qu'il s'agisse d'un élevage sur litière (ex : paille) ou caillebotis, il faudra racler et évacuer autant que possible les déjections animales, veiller à la propreté aux abords des mangeoires pour éviter la présence de moucheron attirés par des projections d'aliments ou les aliments souillés et appliquer un protocole de nettoyage et de désinfection régulier.

Enfin, les animaux domestiques tels que les chiens et chats doivent rester à l'extérieur de l'élevage.

(b) Gestion des lisiers à l'extérieur des bâtiments

Une bonne gestion du stockage et de l'épandage des lisiers permet d'éviter la contamination de sa propre exploitation mais aussi celle des exploitations voisines par des agents pathogènes.

Pour cela, différentes mesures doivent être respectées :

- Positionner la fosse à lisier dans une zone dédiée de l'élevage, le plus loin possible de l'endroit où se situent les porcs et à l'écart des vents dominants. Le chemin d'accès à cette zone doit être précisé dès l'entrée dans l'élevage ;
- Privilégier les couvertures de fosses (voir figure n°14) qui limitent les risques de contamination par aérosols et les émissions de gaz et d'odeurs ;
- Éviter d'utiliser du matériel d'épandage commun de lisier entre exploitations différentes et respecter une distance d'au moins 1 km entre exploitations porcines distinctes pour éviter toute propagation de germes pathogènes lors de l'épandage des lisiers. Il faut de manière générale éviter tout croisement de personnel, d'animaux et de déjections entre exploitations ;
- Afin de limiter les risques de contamination des eaux superficielles et souterraines, il est également conseillé de ne pas répandre de lisier sur les sols nus ni sur des parcelles en pente et de maintenir de manière générale une certaine distance avec les cours d'eau environnants.

²⁷ Ténébrions : insecte coléoptère, au corps allongé d'un brun presque noir, et dont une espèce, le ténébrion meunier, donne une larve qui vit dans la farine (ver de farine).



Figure 14 : Couverture de fosse à lisier (49)

Nous venons d'aborder quelques mesures présentées dans le guide « Bâtisauté » qui permettent d'améliorer la gestion des bâtiments d'élevage. Au total, 23 fiches techniques sont mises à disposition des éleveurs via une application et une grille de notation leur permet de mettre l'accent sur les axes d'amélioration à apporter une fois l'autodiagnostic terminé. Dans la continuité de l'outil « Bâtisauté », un autre guide d'autodiagnostic nommé « Porcisauté » a été développé par l'IFIP en 2018. Il synthétise cette fois-ci les bonnes pratiques d'interventions à adopter sur les animaux en abordant les soins aux porcelets ou encore l'administrations de traitements vétérinaires. Il poursuit le même objectif que son prédécesseur « Bâtisauté », à savoir : optimiser l'état de santé des animaux pour réduire l'utilisation des antibiotiques. (49)

B) La vaccination pour prévenir l'apparition de maladies infectieuses

La vaccination est l'un des moyens incontournables pour prévenir l'apparition d'infections tant en médecine humaine qu'en médecine animale. Elle s'inscrit ainsi dans le plan de lutte contre l'antibiorésistance puisqu'elle prévient le développement d'infections et réduit de fait le recours aux antibiotiques. En élevage, c'est notamment le rôle du vétérinaire d'aider l'éleveur à identifier les principales bactéries présentes afin de cibler la vaccination.

Lancé en 2015 pour une durée de quatre ans, le projet européen Saphir (*Strengthening Animal Production and Health through Immune Response*) coordonné par la France via l'Institut national de la recherche agronomique (Inrae) s'est intéressé aux agents pathogènes occasionnant d'importantes pertes économiques dans les élevages bovins, porcins et avicoles. Le projet, qui s'est déroulé de 2015 à 2019, a sollicité l'expertise de quatorze instituts de recherche, de cinq PME et d'un laboratoire pharmaceutique. L'objectif principal a été la mise en œuvre de stratégies vaccinales efficaces permettant d'améliorer le bien-être animal et la réduction de l'utilisation de xénobiotiques. (50) Certains agents pathogènes endémiques chez les animaux d'élevage ont été plus particulièrement ciblés :

- Pour les bovins, sur le virus respiratoire syncytial bovin et *Mycoplasma bovis* ;
- Pour les porcs, sur le virus du syndrome dysgénésique et respiratoire porcin et sur *Mycoplasma hyopneumoniae* ;
- Pour les volailles, sur *Eimeria sp.* et *Clostridium perfringens*.

Un exemple de résultat concret de ce projet est le développement d'un nouveau vaccin permettant de lutter contre le virus syncytial qui affecte particulièrement les jeunes bovins. L'une des difficultés rencontrées chez les veaux est la présence d'anticorps interférents issus de leurs mères qui font obstacle à l'efficacité des vaccins existants. Le nouveau vaccin développé a réussi à contourner cette difficulté et a ainsi pu démontrer son efficacité après une seule injection. (51)

Le projet a également mis en évidence des biomarqueurs sanguins présents chez certains animaux qui détermineraient une réponse immune efficace aux vaccins. Cette découverte ouvre la voie à la sélection puis à la reproduction éventuelle d'animaux présentant des biomarqueurs corrélés à une bonne efficacité vaccinale ce qui pourrait se traduire par des troupeaux présentant une meilleure immunoréaction aux vaccins et alors moins sujets aux infections bactériennes. (52)

En dehors du projet SAPHIR, d'autres vaccinations animales ont démontré leur efficacité pour réduire l'apparition d'infections bactériennes. Chez les saumons d'élevage par exemple, l'introduction et l'utilisation généralisée d'un vaccin contre *Aeromonas salmonicida*²⁸ (53) a conduit à une diminution significative de l'utilisation des antibiotiques. Chez les porcs, souvent sujets à des diarrhées pouvant être occasionnées par *Lawsonia intracellularis*, l'instauration d'une vaccination contre cet agent pathogène dans un élevage porcin danois a permis de réduire de 80 % l'utilisation d'oxytétracycline. De même, les effets de la vaccination contre le Circovirus Porcin de type 2 (PCV2) ont été analysés lors d'une étude menée dans 65 élevages porcins autrichiens dans lesquels la consommation d'antibiotiques a été réduite de 67 %. (54) Enfin, une vaccination combinée contre *L. intracellularis* et PCV2 a démontré son efficacité en réduisant de 39 à 59 % l'usage des antibiotiques sur un an chez les porcelets en post-sevrage et en engraissement, respectivement. (54)

De manière générale, les animaux vaccinés sont en meilleure santé ce qui se traduit non seulement par une diminution du recours aux antibiotiques, mais aussi par une baisse des taux de mortalité et une meilleure productivité en élevage. (55) Autant d'arguments qui pourraient convaincre les plus réfractaires de faire vacciner leur cheptel pour lutter contre le développement de résistances bactériennes liées à une utilisation souvent intempestive et mal maîtrisée des antibiotiques.

C) Le recours à l'intelligence artificielle

L'innovation technologique et plus spécifiquement l'Intelligence Artificielle (IA) sont susceptibles d'apporter de multiples améliorations dans les élevages. En prédisant si un animal va être malade, l'éleveur peut par exemple prendre ses dispositions pour l'isoler du reste du troupeau et commencer à le traiter dès l'apparition des premiers symptômes. Dans le cadre de sa stratégie « De la ferme à la table » (56) dont l'un des objectifs est de réduire de 50 % la vente d'antimicrobiens destinés aux animaux d'élevage et à l'aquaculture d'ici 2050, l'Union européenne a financé le projet d'assistance numérique « Ida » développé par la société Connecterra. Ce système d'IA permet, par l'intermédiaire de capteurs

²⁸ Pathogène bactérien à Gram négatif qui occasionne des maladies chez les poissons sauvages et d'élevage d'eau douce, saumâtre et de mer. La sous-espèce « *A. salmonicida* » est notamment associée à une maladie septicémique appelée « furunculose » chez les salmonidés.

placés autour du cou des vaches, d'analyser leurs mouvements et de détecter précocement des problèmes de santé. Ainsi, lorsqu'une anomalie est détectée telle qu'une élévation de température, Ida envoie une alerte à l'éleveur via une application en lui précisant le type de pathologie susceptible d'être contracté par l'animal. (57) (58)

L'éleveur peut alors le traiter précocement ce qui permet de réduire la durée du traitement et d'abaisser par conséquent la consommation d'antibiotiques. L'expérimentation de ce système s'est avérée prometteuse puisqu'elle a non seulement permis de réduire de 50 % l'utilisation des antibiotiques dans les élevages qui en ont bénéficié mais aussi d'augmenter la productivité des animaux. Fort de son succès, le projet « Ida » vise maintenant à s'inscrire de façon durable dans les pratiques des agriculteurs.

En France, la nouvelle unité « InTheRes » pour « Innovation Thérapeutiques et Résistances », placée sous la tutelle de l'Inrae et de l'École nationale vétérinaire de Toulouse, se concentre également sur le développement de méthodes permettant de réduire l'usage des antibiotiques en élevage. L'unité vise en priorité à réduire le recours au traitement métaphylactique qui consiste à traiter l'ensemble d'un troupeau dès l'apparition de symptômes chez quelques animaux. Cette méthode peut paraître efficace mais s'avère particulièrement propice au développement de résistances bactériennes, en particulier lorsque des animaux sains sont traités. Pour atteindre cet objectif, les chercheurs de l'unité « InTheRes » ont installé des capteurs sur les animaux, dans les abreuvoirs et les mangeoires. Ceux-ci permettent de détecter tout comportement anormal : une vache qui ne boit plus ou pas assez, une brebis dont la température corporelle varie anormalement, etc. Pour les élevages intensifs de poulets par exemple, l'unité « InTheRes » s'est adaptée et a plutôt envisagé de surveiller les animaux grâce à des caméras couplées à des algorithmes plutôt que d'installer des capteurs sur chaque animal, ce qui s'avèrerait plus compliqué au vu du nombre d'animaux à équiper. Ce suivi individualisé du bétail par l'intermédiaire de l'intelligence artificielle doit ainsi permettre aux éleveurs de détecter précocement d'éventuelles pathologies et de limiter en conséquence l'utilisation d'antibactériens aux seuls animaux malades. (59)

D) Mise en place de dispositifs de suivi des résistances aux antibactériens

1. Sur les animaux sains

Au sein de l'Union européenne, la surveillance de l'antibiorésistance des bactéries sentinelles ou susceptibles de se transmettre de l'animal à l'Homme est régie par la directive 2003/99/CE²⁹ qui permet d'harmoniser les pratiques de surveillance entre chaque Etat membre.

En France, c'est l'Anses qui met en œuvre ces dispositions par l'intermédiaire de plans de surveillance annuels pilotés par la Direction Générale de l'Alimentation (DGAL). La transmission de l'antibiorésistance pouvant s'effectuer de l'animal à l'Homme par l'intermédiaire des aliments, les viandes destinées à la consommation sont particulièrement surveillées.

²⁹ Consultable sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/fr/TXT/?uri=CELEX:32003L0099>

Pour cela, des prélèvements bactériens sont réalisés à l'abattoir sur des carcasses d'animaux sains et la sensibilité des souches bactériennes isolées à différents antibiotiques est étudiée. Trois bactéries sont particulièrement surveillées : *Campylobacter jejuni*, *Salmonella spp* et *Escherichia coli*. La surveillance est organisée alternativement tous les deux ans : chez les volailles les années paires et chez les bovins et porcins les années impaires. Les résultats obtenus sont ensuite collectés et publiés dans le cadre des Plans de surveillance et de contrôle de la DGAL (60) en France et dans un rapport de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) (61) et du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC).

2. Sur les animaux malades

(a) En France

En France, l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales est surveillée depuis plus de 38 ans par le Réseau « Resapath ». L'objectif du réseau est de suivre la diffusion de bactéries résistantes aux antibiotiques dans les populations d'animaux d'élevage ou domestiques malades. Les données collectées proviennent de laboratoires d'analyses vétérinaires qui transmettent les résultats d'antibiogrammes issus de chiens, chats, bovins, chevaux, porcs et volailles. En 2019, ce sont 79 laboratoires qui ont transmis leurs données au Résapath ce qui a permis de réaliser des courbes de tendances par catégories d'antibiotiques et d'animaux que nous expliciterons ci-dessous. On note que la bactérie *Escherichia coli*, ubiquitaire chez l'animal et chez l'Homme, constitue le principal indicateur des tendances de l'antibiorésistance. Les données exposées dans cette sous-partie proviennent du rapport Résapath de 2019 paru en novembre 2020. (62)

(i) Diminution des résistances aux antibiotiques d'importance critique

Alors que les plans Ecoantibio 1 et 2 se sont fixés comme objectif une diminution des résistances aux antibiotiques d'importance critique pour l'Homme³⁰, cette tendance à la baisse semble se confirmer depuis plusieurs années en médecine vétérinaire.

S'agissant des C3G et C4G, seules trois molécules sont employées chez les animaux : le ceftiofur, la cefquinome et la céfovécine. Pour les fluoroquinolones, ce sont l'enrofloxacin et la marbofloxacin qui ont été choisies par le Résapath pour suivre l'évolution des résistances à cette famille de molécules. Depuis plusieurs années, le Résapath a mis en évidence une diminution des résistances bactériennes à ces deux familles d'AIC, toutes espèces animales confondues. Ces résultats encourageants sont concomitants à une diminution de l'exposition des animaux à ces mêmes antibiotiques et reflètent les efforts réalisés par les vétérinaires et les éleveurs pour maîtriser leur usage. Il est d'autant plus important de maintenir cette dynamique que les souches bactériennes résistantes aux C3G et C4G sont souvent résistantes à d'autres catégories d'antibiotiques ; on parle alors de bactéries multirésistantes.

³⁰ Antibiotiques considérés comme d'importance critique chez l'Homme : C3G, C4G et FQ

(ii) Quelle tendance pour les autres antibiotiques ?

Les résistances de sept antibiotiques (se reporter à la figure n° 15) autres que les C3G, C4G et les FQ ont été analysées par le Résapath entre 2006 et 2019 pour les filières aviaires, bovines et porcines.

On observe globalement une tendance à la baisse des résistances pour ces différents antibiotiques dans la majorité des filières animales étudiées. Une diminution significative de la résistance à la tétracycline est notamment observée dans les filières avicoles (voir figure n°15) et de manière moins importante dans la filière porcine. Chez les bovins, on remarque au contraire, depuis plusieurs années, la persistance de résistances élevées à la tétracycline mais aussi à l'amoxicilline et aux aminosides (voir figure n°16).

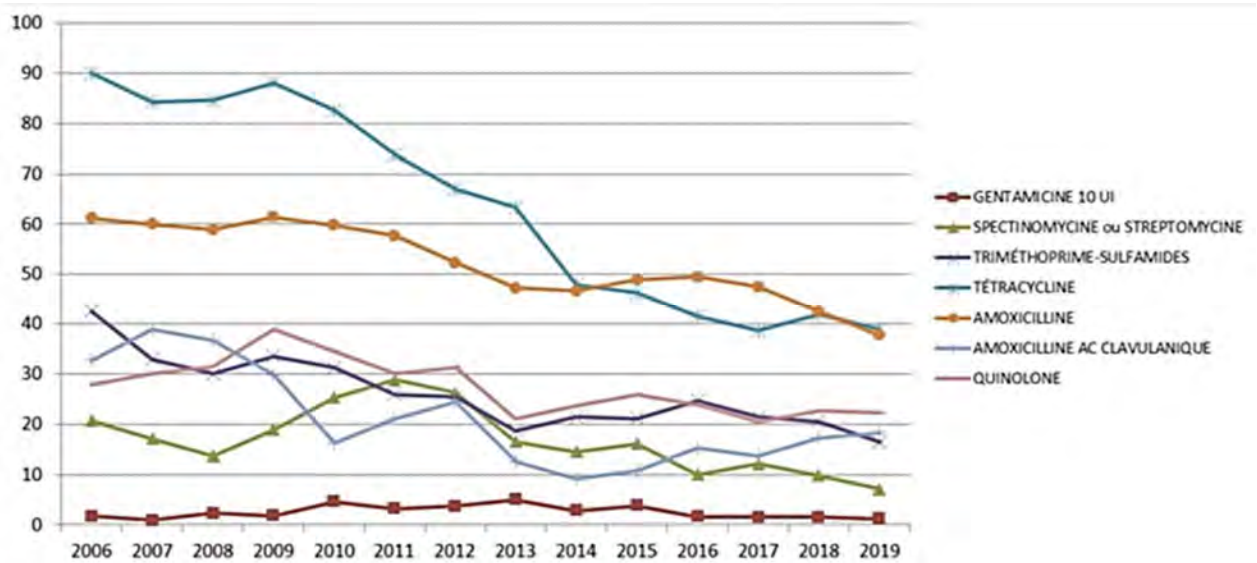


Figure 15 : Evolution des souches de E. Coli résistantes à sept antibiotiques chez les dindes (filières avicole).
Illustration de la baisse significative de la résistance à la tétracycline. (62)

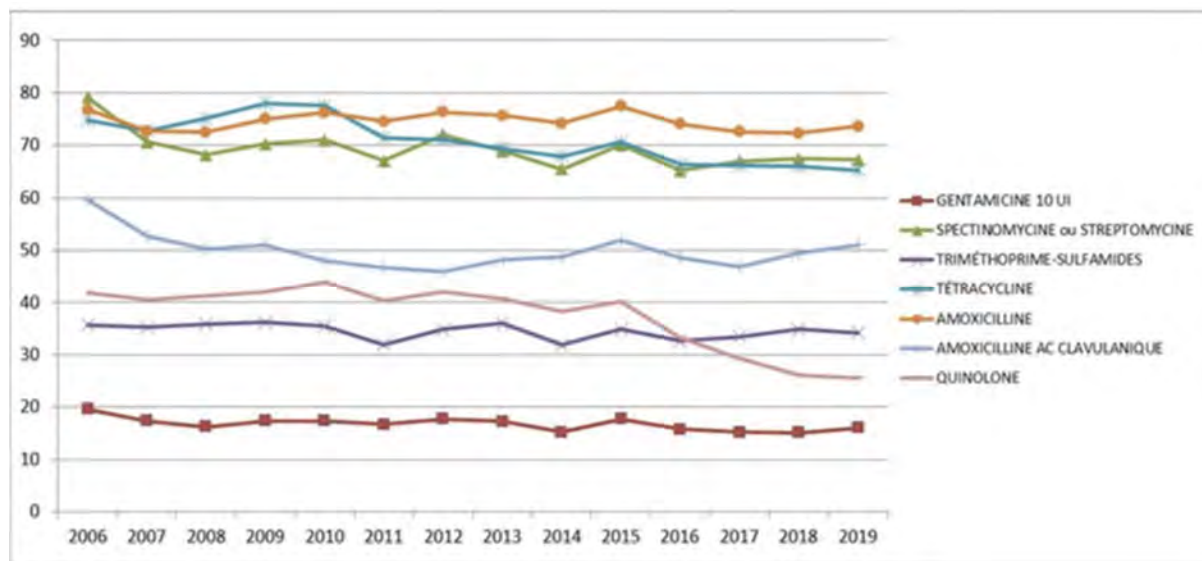


Figure 16 : Evolution des souches de *E. Coli* résistantes à sept antibiotiques chez les bovins. Persistance des résistances à l'Amoxicilline, à la tétracycline et aux aminosides. (62)

(iii) La Colistine

La Colistine a longtemps occupé une place privilégiée dans l'arsenal thérapeutique vétérinaire où elle était utilisée en première intention pour traiter des infections digestives en filières de production (porcine, bovine et avicole). Suite à la découverte d'un gène de résistance plasmidique transférable « *mcr-1* » fin 2015 en Chine et à sa propagation dans le monde entier chez l'animal mais aussi chez l'Homme, plusieurs recommandations ont été émises pour limiter son usage en médecine vétérinaire comme nous l'avons précédemment évoqué. D'autres mécanismes de résistance ont ensuite été découverts tels que le gène *mcr-10* ou encore la mutation ou délétion du gène *mgrB* chez *Klebsiella pneumoniae* ; le gène de résistance *mcr-1* reste toutefois prédominant à l'échelle mondiale. Chez le porc par exemple, sur 79 souches de *E.coli* résistantes à la Colistine isolées et transmises au Résapath entre 2009 et 2013, 70 hébergeaient le gène *mcr-1*.

En Europe, la résistance à la Colistine est globalement faible et ne concerne que 1 à 2 % des souches de *E.coli* isolées d'animaux sains. Chez les animaux malades, des cas de résistance à la Colistine ont pu être observés chez les veaux et les porcelets souffrant de diarrhées.

Les différents mécanismes de résistance connus à ce jour semblent toutefois maîtrisés et les taux de résistance demeurent relativement faibles en France et en Europe. Il convient cependant de rester prudents au cas où de nouveaux mécanismes de résistance viendraient à émerger afin de préserver l'efficacité de cet antibiotique d'importance capitale en médecine animale et humaine.

(iv) Le cas de *Staphylococcus pseudintermedius*

Staphylococcus pseudintermedius est une espèce de staphylocoques qui occasionne des pathologies chez les carnivores domestiques (chiens et chats entre autres). Cette bactérie est notamment impliquée dans le développement d'otites chez le chien. En France, neuf classes d'antibiotiques sont recommandées pour soigner l'otite canine et ce, indépendamment de la bactérie en cause ; qu'il s'agisse de *S. aureus*, de *S. pseudintermedius* ou de *Pseudomonas aeruginosa*, le même antibiotique pourra être prescrit. On comprend alors aisément que des résistances bactériennes à ces différents antibiotiques se développent comme c'est le cas pour *S. pseudintermedius* dont le taux de résistance à la Pénicilline G a considérablement augmenté entre 2012 et 2016 (voir figure n°17)

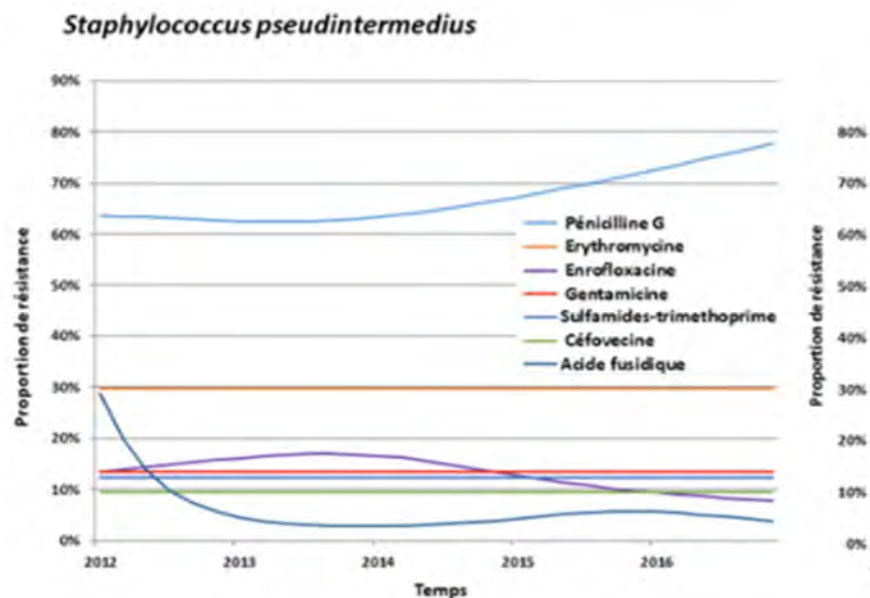


Figure 17 : Augmentation des résistances à la Pénicilline G chez *S. Pseudintermedius* (62)

De nombreuses souches (15 à 20 %) de *Staphylococcus pseudintermedius* présentent également des résistances à la méthicilline comparables à ce qui est observé chez l'Homme avec les SARM. Bien que *S.pseudintermedius* n'affecte que très rarement les humains, ces différentes données incitent à redoubler de vigilance quant au traitement des animaux domestiques par des antibiotiques. Plusieurs études ont d'ailleurs démontré qu'il existe un réservoir commun de staphylocoques résistants à la méthicilline entre l'Homme et l'animal qui permet une transmission bactérienne bidirectionnelle et peut conduire à une réinfection humaine à partir d'un réservoir animal et réciproquement. (63)

Résapath est le seul réseau vétérinaire membre de l'Observatoire National de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA), qui rassemble plusieurs réseaux en médecine humaine de ville ou hospitalière. Son activité est ainsi perpétuellement en phase avec les enjeux actuels dans le domaine de

la résistance aux antibiotiques chez l'homme et s'inscrit dans la dynamique « Une seule santé » ou « One Health ».

(b) En Europe

L'Europe tend à développer une approche globale dans la lutte contre l'antibiorésistance en santé animale à travers le projet EARS-Vet³¹ qui renvoie à son équivalent en médecine humaine EARS-Net³². Pour cela, la France, qui est déjà à la tête du réseau EU-JAMRAI³³ (64) s'est lancée dans la coordination de ce nouveau projet Européen centré sur la surveillance de l'antibiorésistance chez les animaux malades. Ce nouveau réseau EARS-Vet est destiné à compléter les données issues des réseaux de surveillance préexistants (comme le Résapath en France), le réseau de surveillance sur les animaux sains coordonné par l'EFSA (65) ou encore la surveillance de l'antibiorésistance des patients hospitalisés pilotée par l'ECDC. Il compte actuellement plus d'une trentaine d'experts issus de 14 pays européens et tend à se développer encore plus. Le projet EARS-Vet vise ainsi à prodiguer une vision multilatérale de l'évolution de l'antibiorésistance en santé animale et s'inscrit dans l'approche « One Health » en vue de faciliter la mise en place ultérieure de mesures permettant de lutter contre cette menace mondiale.

Le concept international « One Health, Une seule santé » a également impulsé la création du programme conjoint européen (EJP) qui tient compte de l'intrication entre santé animale, humaine et environnement. Initié en 2018 pour une durée de cinq ans, ce programme vise à renforcer la collaboration entre ses 39 membres avec, pour chaque pays, un représentant en santé humaine et animale. L'un des objectifs du concept est notamment l'acquisition de nouvelles connaissances en antibiorésistance et des risques qui lui sont associés. A ce titre, l'EJP finance de nombreux projets. Nous citerons certains d'entre eux dans lesquels l'Anses est impliquée : (66)

- Le projet « Ardig » vise à explorer l'impact sur l'antibiorésistance des différentes pratiques et utilisations nationales des antibiotiques en médecine animale et humaine. Ardig comparera la dynamique de l'antibiorésistance chez l'Homme, chez le porc et chez le veau au regard des conditions spécifiques de chaque pays. L'unité « Antibiorésistance et virulence bactérienne » (Anses- laboratoire de Lyon) apporte son expertise sur les résistances aux antibiotiques chez les bactéries responsables d'infections animales en France (Résapath), ainsi que sur les caractéristiques génomiques des bactéries multirésistantes et leurs dynamiques de transmission en filière bovine. (67)
- Le projet « IMPART » vise à développer et à harmoniser les méthodes phénotypiques de détection des résistances aux antimicrobiens. Quatre volets sont donc ciblés par le projet dont l'isolement sélectif et la détection des Enterobacteries résistantes à la colistine et productrices de carbapénèmes. Ce projet débouchera sur une méthode validée et sensible qui permettra de

³¹ EARS-Vet: *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network in Veterinary Medicine*

³² EARS-Net : *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*

³³ EU-JAMRAI : *European Joint Action Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections*

détecter les entérobactéries précédemment citées dans des échantillons caecaux d'animaux et dans des aliments. (68)

- Le projet « MoMIR-PPC » a pour objectif de maîtriser les salmonelles en filière porcine. L'unité Hygiène et Qualité des Produits Avicoles et Porcins (HQPAP) de l'Anses cherche à identifier de nouveaux marqueurs immunologiques provenant du microbiote digestif des porcs qui permettraient de prédire les animaux fortement excréteurs de Salmonelles et alors plus sujets aux traitements antibactériens. Pour cela, l'Anses a collaboré avec le service de production de porcs assainis et d'expérimentation (SPPAE) à Ploufragan pour mettre en place une expérimentation animale permettant de produire des porcs faiblement et fortement excréteurs de *Salmonella* afin d'identifier d'éventuels marqueurs d'intérêt. (69)
- Le projet RaDAR vise à améliorer l'évaluation de l'impact de l'antibiorésistance sur la santé publique en combinant des informations de nature variée (moléculaires, épidémiologiques, transmissibilité, exposition, ...) provenant de différents Etats membres de l'UE. L'équipe de l'Anses (laboratoire de sécurité des aliments de Maisons-Alfort) est notamment responsable de l'extraction des informations génomiques pertinentes pour agrémenter les modèles de transmission. (70)

E) Un projet français de prédiction de la transmission de gènes de résistance aux antibiotiques

Toujours dans l'optique de lutter contre la dissémination de l'antibiorésistance, un nouveau projet de recherche permettant de prédire la transmission de gènes de résistance aux antibiotiques a été initié en France courant janvier 2021. Il sollicitera l'Inrae, l'Institut Pasteur, l'Inserm et enfin l'Anses qui sera chargée de sa coordination pour une durée de trois ans. Dénommé « PRE-EMPT »³⁴, il utilise différentes approches : génomiques, métagénomiques et fonctionnelles afin d'apporter une vision globale de l'ensemble des gènes présents dans un environnement et de leurs capacités à transmettre une résistance bactérienne.

Les résultats de ce projet débutant ne sont pas encore disponibles. Il est cependant emblématique dans la mesure où il concrétise la volonté française d'investir dans la recherche pour développer des méthodes innovantes permettant de limiter la propagation de l'antibiorésistance.

³⁴ PRE-EMPT: High-throughput identification of antibiotic resistance progenitors across interconnected settings

Section 2 : Promouvoir le bon usage des antibiotiques et surveiller leur efficacité

A) Dispositions réglementaires encadrant la prescription et la délivrance des antibiotiques

L'emploi de médicaments vétérinaires contenant une ou plusieurs substances antibiotiques doit se conformer à des règles de bonnes pratiques telles qu'énoncées à l'article L.5141-14-3 du CSP. Les vétérinaires, pharmaciens, éleveurs et détenteurs d'animaux sont ainsi concernés par ces mesures dont l'objectif est de promouvoir une utilisation appropriée et raisonnée des antibiotiques.

1. Dispositions réglementaires communes aux pharmaciens d'officine et aux vétérinaires

Les pharmaciens comme les vétérinaires sont des ayants droits du médicament vétérinaire. (71) A ce titre, ils doivent respecter certaines dispositions réglementaires qui contribuent à une utilisation maîtrisée des antibiotiques en santé animale.

Ainsi, les médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques ne peuvent être délivrés que sur présentation d'une ordonnance. Celle-ci n'est valable que cinq jours à compter de sa date de rédaction. De plus, le règlement européen (UE) 2019/6 introduit l'obligation de préciser sur l'ordonnance « *toutes les mises en garde nécessaires pour assurer la bonne utilisation, y compris, le cas échéant, pour assurer un usage prudent des antimicrobiens* ». Il est également nécessaire d'ajouter une mention signalant que la prescription contient un antimicrobien utilisé en prévention ou en métaphylaxie.

De plus, de nombreuses pratiques de vente sont interdites pour les antibiotiques telles que les remises, les rabais ou encore la vente d'unités gratuites de médicaments contenant des substances antibiotiques. La conclusion de contrats de coopération commerciale est également proscrite.

Des dispositions supplémentaires sont prévues pour les antibiotiques d'importance critique. Les AIC regroupent à la fois ceux qui sont particulièrement générateurs de résistances bactériennes et ceux qui présentent un intérêt particulier pour des traitements dits de "dernier recours". A ce titre, leur prescription et leur délivrance sont très encadrées depuis 2016³⁵ et les mesures suivantes s'appliquent :

- L'interdiction de prescription et de délivrance d'AIC à des fins préventives ;
- L'interdiction de prescription et de délivrance de certains médicaments humains classés comme AIC. Seuls les AIC autorisés en médecine vétérinaire peuvent être prescrits ou, dans le cadre du dispositif de la cascade, certains AIC destinés à la médecine humaine ;
- La prescription d'AIC à des fins métaphylactiques et curatives est soumise à des conditions particulières préalables : un examen clinique des animaux suivi d'un examen complémentaire visant à identifier la souche bactérienne responsable de l'infection et une restriction au strict

³⁵ Décret n° 2016-317 du 16 mars 2016

nécessaire de la durée du traitement. Les résultats de l'antibiogramme sont valables trois mois pour justifier de la prescription d'un antibiotique critique pour le même animal ou des animaux au même stade physiologique (dans le même élevage) et une même affection. Dans tous les cas, la prescription est limitée à un mois de traitement ou bout duquel le vétérinaire peut continuer le traitement sous réserve d'avoir réalisé un nouvel examen clinique. Le renouvellement sans examen clinique est donc interdit.

- Les documents justifiant le choix des antibiotiques critiques (examen clinique, ordonnance et antibiogramme) sont à conserver cinq ans par le prescripteur.

Famille d'antibiotique	Molécule
Céphalosporine de 3ème génération (C3G)	Céfopérazone Ceftiofur Céfovécine
Céphalosporine de 4ème génération (C4G)	Cequinome
Fluoroquinolones	Danofloxacin Enrofloxacin Marbofloxacin Orbifloxacin Pradofloxacin

Figure 18 : Liste des antibiotiques d'importance critique vétérinaires (arrêté du 18 mars 2016)

Il est important de préciser que l'arrêté du 18 mars 2016 ne liste que les substances actives. Cependant, les préparations commerciales contenant l'une d'entre elles sont également concernées par les restrictions de prescription, y compris les préparations prévues pour un usage local.

Le pharmacien doit impérativement sécuriser l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance vétérinaire en vérifiant les critères précédemment listés et en s'assurant que la prescription ne comporte qu'un seul AIC pour une durée maximale d'un mois. Enfin, renouveler la délivrance de tels antibiotiques est interdit.

B) Diffusion de bonnes pratiques auprès des utilisateurs du médicament vétérinaire

1. Vétérinaires

Les vétérinaires constituent le point de départ du circuit des médicaments en médecine animale, en particulier pour ceux soumis à prescription obligatoire dont font partie les antibiotiques.³⁶ Sensibiliser efficacement au bon usage des médicaments vétérinaires pour limiter leur utilisation aux situations cliniques qui le nécessitent ne peut donc se faire sans ce maillon indispensable.

A ce titre, le premier plan Ecoantibio a abouti en 2017 à la création d'un réseau de référents vétérinaires spécialisé sur les questions relatives à l'antibiothérapie. Les objectifs du réseau sont regroupés en cinq axes qui comprennent notamment la diffusion de fiches de bonnes pratiques à destination des vétérinaires ou encore la mise en place de formations relatives au bon usage des antibiotiques. (72)

Le réseau fonctionne via un site spécialement dédié dénommé « AntibioRef » sur lequel les vétérinaires peuvent poser leurs questions et les référents y répondent. Une banque de questions/réponses regroupant les problématiques fréquemment rencontrées par les vétérinaires sur le terrain est également accessible. Enfin, une newsletter mensuelle ainsi que des cas cliniques sont diffusés aux vétérinaires membres du réseau. Fort de son succès, le réseau qui se limitait au départ à quatre régions s'est étendu courant 2019 à l'ensemble de la France en créant un référent par filière animale pour mieux répondre aux problématiques de chacune d'entre elles. Finalement, la création de ce réseau répond aux objectifs fixés par le second plan Ecoantibio (axe 2, action 7) (73) qui vise à renforcer la connaissance de l'antibiorésistance et la prescription raisonnée des antibiotiques par les professionnels. On retrouve également ce réseau dans la feuille de route du comité interministériel pour la santé : « maîtriser l'antibiorésistance » (mesure 3, action 5). (74)

Une autre mesure du plan Ecoantibio 1 incitait à l'élaboration de fiches de recommandation de bon usage des antibiotiques à destination des prescripteurs. Les animaux de compagnie ont été spécifiquement ciblés par ces fiches qui sont déclinées par pathologie et adaptées à chaque espèce animale. (75)

On retrouve par exemple une fiche destinée au traitement de l'endocardite, de la conjonctivite bactérienne chez le chien et le chat ou encore des recommandations quant à l'antibioprophylaxie et l'antibiothérapie en chirurgie générale chez ces mêmes animaux. Les nouveaux animaux de compagnie tels que les oiseaux et les reptiles sont également visés par ces fiches avec le traitement des abcès et granulomes, entre autres. Les agents bactériens impliqués sont recherchés, la conduite du traitement est précisée et des mesures alternatives aux traitements antibiotiques peuvent être proposées. Contrairement à la rédaction du guide de bonnes pratiques instauré par la Loi d'Avenir pour l'Agriculture, l'Alimentation et la Forêt (LAAF)³⁷ à destination de tous les acteurs du médicament vétérinaire, ces fiches de bonnes pratiques ne sont pas opposables. Leur respect s'inscrit toutefois dans un objectif global de

³⁶ Article L5143-5 du CSP

³⁷ LAAF consultable sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000029573022/>

santé publique par le maintien de l'efficacité de l'arsenal thérapeutique antibactérien en ne restreignant l'utilisation des antibiotiques qu'aux situations pathologiques qui le nécessitent. Les prescripteurs sont donc fortement incités à s'y référer pour contribuer activement à limiter l'émergence de phénomènes de résistance accentuée par le mésusage des agents antibactériens.

2. Pharmaciens

Le pharmacien fait partie des ayants-droits du médicament vétérinaire et participe de ce fait à leur cession aux utilisateurs. A ce titre, il occupe une place importante dans la mise en place effective de mesures permettant de lutter contre l'antibiorésistance. Il participe notamment à la diffusion de bonnes pratiques d'utilisation des antibiotiques auprès du grand public. Lors de chaque délivrance, il rappelle ainsi aux détenteurs d'animaux de respecter une bonne observance du traitement (posologie, durée, etc.) et de se conformer aux temps d'attente indiqués à la fois sur l'ordonnance rédigée par le vétérinaire et sur l'étiquetage du médicament pour les animaux producteurs de denrées. Le pharmacien explique à l'utilisateur l'intérêt de telles mesures dans la lutte contre l'antibiorésistance et insiste sur le fait qu'il est capital de proscrire l'automédication avec les antibiotiques inutilisés à la fin du traitement.

3. Éleveurs

Plusieurs projets destinés à lutter contre les mammites, pathologies fréquente chez les ruminants, ont été initiés ces dernières années. L'enjeu est de taille pour tenter de limiter leur apparition puisqu'elles représentent la première pathologie nécessitant l'utilisation d'antibiotiques chez le bétail. Dans ce contexte, l'Inra a lancé le projet « Ruminflame » (76) en 2013 qui est notamment destiné à améliorer le diagnostic de ces maladies inflammatoires et à réduire l'utilisation d'antibiotiques.

De 2014 à 2018, un autre projet intitulé « RedAb », initié par l'Institut de l'élevage a eu pour objectif de limiter l'utilisation des antibiotiques et de promouvoir leur bon usage en élevage bovin laitier. (77)

Le projet a consisté à mettre en place une série d'outils de formation et de sensibilisation, depuis les lycées agricoles jusqu'aux éleveurs et leurs conseillers.

Ces outils sont axés sur les moyens permettant de réduire l'apparition de mammites. Deux grands groupes ont ainsi été créés : l'un constitué d'éleveurs recevant des formations, participant à des échanges en ligne et bénéficiant d'un suivi personnalisé et l'autre, dit groupe témoin, ne bénéficiant d'aucun de ces dispositifs. Les résultats des deux groupes ont été analysés à la fin de l'expérimentation et dans un groupe comme dans l'autre, l'utilisation d'antibiotiques dans les élevages avait diminué. L'instauration de mesures incitatives a donc été concluante mais on constate surtout une prise de conscience plus générale des éleveurs face aux risques liés à l'antibiothérapie qui se traduit par une évolution des pratiques médicamenteuses.

4. Détenteurs d'animaux de compagnie

Les animaux domestiques sont sujets à diverses pathologies (otites, infections urinaires, etc.) couramment traitées par des antibiotiques. Afin de promouvoir un usage approprié de ces derniers, plusieurs campagnes de sensibilisation à destination des propriétaires d'animaux de compagnie ont été initiées en France ces dernières années.

Dans le cadre du premier plan Ecoantibio, le slogan « les antibiotiques, pour nous non plus, c'est pas automatique » a été lancé en 2014 au cours d'une campagne de sensibilisation financée par l'Etat à laquelle l'Ordre national des vétérinaires et l'AFVAC (Association Française des Vétérinaires pour Animaux de Compagnie) ont contribué. Les détenteurs d'animaux de compagnie ont été incités au bon usage des antibiotiques par de simples recommandations telles que le fait de ne pas arrêter de les administrer avant la fin du traitement, de respecter les doses prescrites ou encore de proscrire l'automédication. Des conseils d'hygiène ont également été prodigués pour éviter l'apparition d'infections : nourrir correctement les animaux, les vermifuger régulièrement, les faire vacciner ou encore les nettoyer. (78)

Ces recommandations ont été émises via des chroniques sonores à la radio, des affiches placardées dans les cabinets vétérinaires et largement relayées par les réseaux sociaux. (79)

Les mesures réglementaires encadrant la prescription et la délivrance des antibactériens accompagnées de recommandations de bon usage concourent à garantir leur efficacité. Elles peuvent être complétées par un dispositif de pharmacovigilance que nous aborderons en suivant.

C) La pharmacovigilance vétérinaire

La pharmacovigilance vétérinaire a pour objet la surveillance des effets des médicaments vétérinaires. Elle se focalise principalement sur leurs Effets Indésirables (EI) qui peuvent survenir sur les animaux mais aussi les êtres humains. Elle intervient une fois que le médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché.

1. Champ d'application

La pharmacovigilance comporte les éléments suivants :

- Les signalements des effets indésirables des médicaments vétérinaires et des médicaments à usage humain utilisés dans le cadre de la « cascade de prescription ». On notera que seuls les effets indésirables graves ou inattendus (ne figurant pas sur la notice d'emploi) doivent être obligatoirement déclarés.³⁸
- Le recueil des informations disponibles sur :

³⁸ Art R. 5141-103 du CSP

- La validité du temps d'attente, dans la mesure où ces informations sont utiles pour l'évaluation du rapport bénéfices/risques du médicament ;
- L'efficacité insuffisante d'un médicament vétérinaire par rapport à l'efficacité prévue ;
- Son utilisation en dehors des mentions du résumé des caractéristiques du produit ;
- Ses risques éventuels pour l'environnement.

Ces trois derniers points peuvent concerner les antibactériens dont l'efficacité est diminuée par l'apparition de mécanismes de résistances bactériens qui peuvent découler de mésusages. De même, les risques environnementaux d'une utilisation inappropriée des antibiotiques ne sont également pas négligeables.

2. Organisation et fonctionnement du système français

Le système français de pharmacovigilance vétérinaire s'organise autour de trois grands acteurs : l'Anses, le centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon (CPVL) et les déclarants. Ces derniers peuvent être des pharmaciens, des vétérinaires et des membres d'autres professions de santé ainsi que des entreprises.

Notons cependant que toute personne, notamment les éleveurs et les propriétaires d'animaux de compagnie, peuvent déclarer des cas auprès du CPVL ou de l'Anses-ANMV. Les personnes qui souhaitent soumettre une déclaration à titre individuel sont invitées à le faire via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables³⁹ ou directement à l'ANSES-ANMV.

Une fois déclarés, les effets indésirables sont analysés et peuvent conduire à une modification du résumé des caractéristiques du produit (ajout d'une précaution d'emploi, changement de la rubrique « effets indésirables », etc.), à une communication auprès des acteurs du médicament vétérinaire ou encore à la suspension ou au retrait de l'autorisation de mise sur le marché en vertu du principe de précaution.

Nous ne détaillerons pas plus le système de pharmacovigilance français dont les grands principes sont énoncés dans le code de la santé publique.⁴⁰

³⁹ Consultable sur : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/psigihmutilisateurs/index.html#/accueil>

⁴⁰ Art R.5141-89 à -110 du CSP

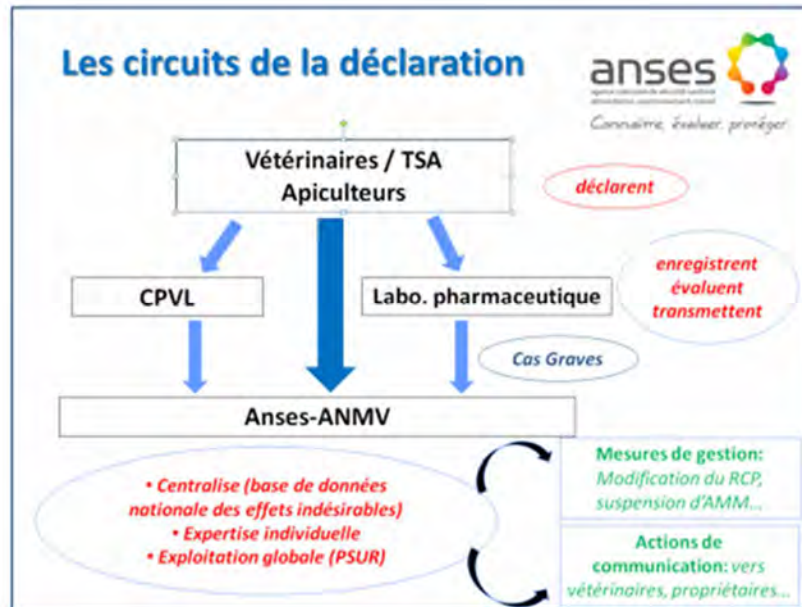


Figure 19 : Circuit d'une déclaration de pharmacovigilance (80)

3. Typologie des déclarations en 2019

Typologie des déclarations	
Effets indésirables chez l'animal	3589 (77,9 %)
Manque d'efficacité	697 (15,1 %)
Problème de résidus	5 (0,1 %)
Problèmes environnementaux	0 (0,0 %)
Effets indésirables chez l'Homme	314 (6,8 %)
Total	4605 (100%)

Figure 20 : Typologie des déclarations en 2019 (81)

La typologie des déclarations de l'année 2019 reste globalement similaire à celle des années précédentes avec une majorité d'effets indésirables recensés chez les animaux au sens strict du terme (78 % du nombre total). Les résultats de 2019 confirment une tendance déjà identifiée ces dernières années, à savoir que le nombre de déclarations de suspicion de manque d'efficacité continue à augmenter : 15 % en 2019 contre 8 à 10 % les années précédentes. (81)

Ce dispositif de suivi post-commercialisation contribue ainsi à une réévaluation permanente du rapport bénéfices/risques tout au long du cycle de vie des médicaments vétérinaires dont les antibactériens font partie.

Section 3 : Le développement d'alternatives aux antibiotiques existants

A) La phytothérapie

La phytothérapie désigne l'utilisation de plantes à des fins thérapeutiques. Chez l'Homme, l'utilisation de plantes médicinales est ancienne et nombreuses sont les plantes répertoriées dans des pharmacopées européennes et nationales. (82) Chez les animaux, la phytothérapie est moins répandue mais tend à se développer pour venir notamment suppléer ou au moins compléter l'usage des antibiotiques.

Du fait du grand nombre de molécules qu'elles contiennent, les plantes présentent de nombreux intérêts. Elles exercent tout d'abord des actions pharmacologiques multiples en étant directement bactéricides ou en venant perturber la communication bactérienne et la formation de biofilms ce qui réduit la virulence des bactéries. (83) Par ailleurs, les phytothérapies sont moins sujettes au développement de résistances bactériennes en raison notamment de leur mode d'action qui leur permet d'affecter plusieurs cibles simultanément. (84) (85) Ainsi, l'efficacité de la phytothérapie a été étudiée chez des espèces animales couramment traitées par des antibiotiques.

Chez les veaux et les porcelets, particulièrement touchés par les infections pulmonaires et gastro-intestinales, les antibiotiques restent le traitement de première intention malgré les différentes étiologies possibles de ces troubles. (86) Les veaux sont souvent traités avec des antibiotiques d'importance critique (FQ et C3G) dont il convient pourtant de limiter l'usage et les porcelets souffrant de diarrhées néonatales se voient couramment administrer des antibiotiques en tant que traitement prophylactique ou métaphylactique. Plusieurs plantes ont ainsi été repérées et semblent prometteuses chez ces deux espèces pour traiter les affections gastro-intestinales comme *Allium sativum*, *Mentha x piperita* et *Salvia officinalis* et les affections pulmonaires avec *Echinacea purpurea*, *Thymus vulgaris* et *Althea officinalis*. (86) Une autre catégorie d'animaux particulièrement consommateurs d'antibiotiques regroupe les poissons d'élevage chez qui les antibiotiques sont largement employés pour endiguer les infections bactériennes engendrées par leur promiscuité dans les bassins, la mauvaise qualité de l'eau ou encore une nourriture inadaptée. La vaccination étant peu développée en aquaculture, les antibiotiques sont également employés à des fins prophylactiques, pratique qui favorise considérablement l'émergence de bactéries dites « super-résistantes » ou « superbugs ». (87) La phytothérapie pourrait constituer une alternative efficace pour traiter les poissons comme l'ont démontré de nombreuses études. Certains extraits et huiles essentielles de plantes comme l'ail, le curcuma, l'origan pourraient accroître la résistance des poissons aux infections bactériennes (83) tandis que d'autres comme *Terminalia catappa* et *Helianthus tuberosus* augmentent le nombre de leucocytes, la phagocytose et permettent aux poissons de lutter efficacement contre un pathogène fréquemment retrouvé en aquaculture : *Aeromonas hydrophila*. (87)

La nécessité de développer des alternatives à l'utilisation des antibiotiques en aquaculture est primordiale pour préserver non seulement la santé des poissons mais aussi elle de l'Homme qui peut ingérer de la chair de poisson contenant des résidus d'antibiotiques. L'environnement dans lequel les eaux usées traitées sont rejetées doit également être préservé. (87)

Le recours à la phytothérapie en médecine vétérinaire n'est donc pas dénué de résultats et pourrait permettre de suppléer l'utilisation des antibiotiques dans certains cas de figure mais son développement à grande échelle se heurte à de nombreuses contraintes. (88)

La première concerne la réglementation en vigueur ; l'ANMV considère en effet les produits phytothérapeutiques comme des médicaments par présentation, autrement dit présentés comme « possédant des propriétés préventives ou curatives à l'égard des maladies animales »⁴¹. A ce titre, l'AMM ne leur est octroyée qu'après démonstration de leur qualité, innocuité et efficacité. Autant d'éléments difficiles à apporter car les plantes présentent des compositions très variables par nature et que peu d'essais cliniques ont pour l'instant été initiés. Pour les animaux producteurs de denrées alimentaires, les plantes utilisées sous forme de médicaments doivent en plus garantir la sécurité des consommateurs. A cet effet, elles doivent être inscrites sur le tableau 1 des substances autorisées par l'ANSES-ANMV mais en pratique, nombreux sont les éleveurs à utiliser des produits phytothérapeutiques non autorisés pour les animaux de rente. (88) Le risque étant alors de tomber dans le traitement illégal des animaux tel que défini dans le règlement (UE) 2019/2090.⁴²

Pour pallier ces contraintes réglementaires, l'Anses a tenté de mettre en œuvre une procédure « allégée » qui comprend les mesures suivantes (89) :

- L'utilisation possible d'un traceur pour préciser l'identification botanique avec une qualité constante dans le cas d'une drogue végétale de composition complexe (nécessité de l'adéquation de la caractérisation du traceur avec les requis de la Pharmacopée européenne) ;
- L'utilisation d'informations liées à un usage ancien pour l'essentiel des données sur la toxicité (excepté pour la mutagénicité) ;
- L'utilisation de la bibliographie : pour les données pré-cliniques, avec la possibilité d'extrapolation inter-espèces (excepté pour la tolérance) et pour les données cliniques avec une analyse critique et une synthèse de leur recevabilité en termes de niveaux de preuves scientifiques acceptables ;
- Des travaux pour la fixation de LMR pour les plantes qui en étaient dépourvues.

Ces mesures devaient permettre d'encourager le dépôt de demandes d'AMM en phytothérapie vétérinaire mais elles n'ont finalement pas été utilisées par les industriels et vont donc disparaître avec l'entrée en vigueur du règlement (UE) 2019/6.

La deuxième contrainte liée aux médicaments vétérinaires phytothérapeutiques se rapporte au droit de propriété intellectuelle. En effet, les plantes ne peuvent pas être brevetées ce qui empêche les laboratoires de « protéger » leur découverte afin de s'assurer d'un revenu convenable.

Notons qu'en plus des dispositions réglementaires évoquées, l'ANSES a également mis en place un dispositif de veille sanitaire autrement appelé dispositif de phytopharmacovigilance. Son objectif est de protéger la santé humaine et animale ainsi que l'environnement, en identifiant au plus tôt d'éventuels effets indésirables liés à l'utilisation de produits phytopharmaceutiques. Les données récoltées sont

⁴¹ Article L.5111-1 du CSP

⁴² Article 2 règlement (UE) 2019/2090

synthétisées sous forme de fiches et sont prises en compte dans le cadre de l'instruction des demandes d'autorisation de mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques, tel que prévu par le règlement n°1107/2009. Elles peuvent également éclairer les analyses en cas de signalement ou d'alerte sanitaire pour l'homme, l'animal ou les milieux. (90)

Du fait de cette législation européenne contraignante, les laboratoires souhaitant commercialiser des médicaments vétérinaires à base de plantes choisissent préférentiellement des produits frontières tels que les compléments alimentaires ou les matières premières à usage pharmaceutique (MPUP). (88) L'Europe, qui souhaite inciter au développement d'alternatives thérapeutiques pour remplacer les traitements antibiotiques existants, ne propose pas de mesures réglementaires suffisamment « allégées » pour que de tels traitements soient déployés à grande échelle. La législation doit donc s'adapter tout en garantissant la sécurité d'utilisation des médicaments vétérinaires phytothérapeutiques.

B) La phagothérapie

La phagothérapie est une méthode de lutte contre les bactéries très ancienne. Vieille de plus d'un siècle, elle a progressivement été abandonnée au profit du développement et de l'utilisation des antibiotiques. Cependant, la problématique actuelle de l'antibiorésistance tant en médecine humaine qu'animale appelle au déploiement d'alternatives pour remédier aux impasses thérapeutiques de plus en plus prégnantes et compenser le développement quasi inexistant de nouvelles molécules. L'utilisation de bactériophages ou phages, virus naturellement présents dans les écosystèmes et capables d'infecter exclusivement des bactéries s'inscrit dans ce contexte. Ces virus ont l'avantage d'être présents en grande quantité et de posséder des génomes variés : on estime qu'il existe environ 10^{30} phages avec 10^8 génomes différents sur terre, ce qui en fait un réservoir thérapeutique très grand pour cibler les bactéries. (91)

Ils constituent d'importants régulateurs des populations bactériennes et sont par exemple responsables de la lyse de 10 à 20 % de la biomasse bactério-planctonique dans les écosystèmes aquatiques. (92)

Pour infecter les bactéries, les phages peuvent recourir à différents types de cycles infectieux dont deux sont principalement retrouvés : (92)

- Le cycle lysogénique dit « tempéré » qui consiste en une intégration de l'ADN phagique dans le chromosome bactérien sans pour autant que la bactérie ne soit tuée. Le phage reste ainsi dans un état de dormance au sein de la bactérie.
- Le cycle lytique dit « virulent » qui entraîne une multiplication du phage dans la bactérie, une destruction de celle-ci puis la libération de nouveaux phages. Seuls les phages ayant recours à ce cycle présentent un intérêt thérapeutique.

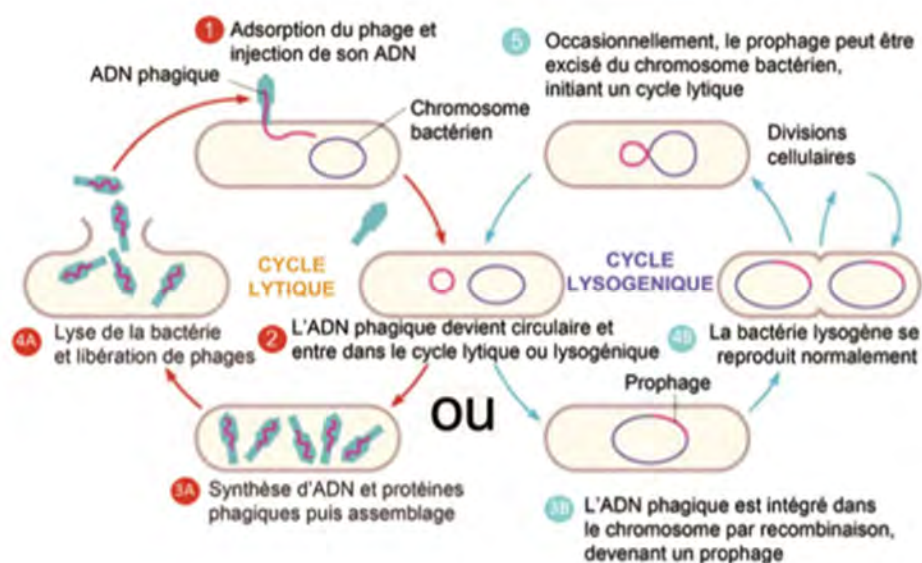


Figure 21 : Cycles de répllication des phages (92)

Les phages présentent toutefois une spécificité d'hôte étroite ; un phage ciblant par exemple *Staphylococcus aureus* ne sera pas en mesure d'infecter *E. coli*. (93) De même, un phage ciblant *E. coli* ne pourra infecter qu'un nombre restreint de souches de cette espèce bactérienne. Cette spécificité d'hôte présente l'avantage de n'entraîner qu'une faible pression de sélection sur la diversité bactérienne présente chez l'individu et de limiter *a priori* le risque d'apparition de résistances. L'inconvénient d'une telle spécificité réside cependant dans la faible probabilité qu'un seul phage puisse endiguer une infection sans avoir vérifié au préalable la sensibilité de la ou des bactérie(s) ciblée(s) au virus administré. Pour pallier cette spécificité d'hôte, plusieurs phages ou « cocktail de bactériophages » peuvent être administrés simultanément ; ils disposent de spectres différents ce qui permet d'élargir le panel de souches bactériennes ciblées. (92) En Chine, un cocktail de bactériophages destiné à l'élevage aviaire est déjà commercialisé et d'autres études préconisent l'utilisation de phages pour lutter contre les infections bactériennes chez diverses espèces animales telles que les bovins, les chevaux ou encore les porcs. (94) En médecine animale, la phagothérapie pourrait ainsi être envisagée à l'échelle individuelle ou pour traiter un troupeau entier dans un cadre métaphylactique. Si les phages viennent à être utilisés en grande quantité (cas d'un traitement métaphylactique), il sera important d'évaluer l'impact que pourrait avoir leur libération sur l'environnement et la pression de sélection qu'ils pourraient engendrer sur les écosystèmes avec l'éventuelle apparition de souches bactériennes résistantes capables d'infecter les animaux ou l'Homme et de conduire de nouveau à une impasse thérapeutique. (93)

Ensuite et pour être efficaces, les bactériophages interagissent avec le système immunitaire de l'individu traité. (95) En effet, une fois administré, le phage à cycle lytique détruit les bactéries sensibles tout en exerçant une pression de sélection sur l'ensemble de la population bactérienne ce qui génère la croissance de bactéries résistantes. Lorsque le Système Immunitaire (SI) de l'hôte est fonctionnel, il peut détecter les bactéries pathogènes présentes, qu'elles soient sensibles ou résistantes aux phages, et les détruire. A contrario, lorsque le SI de l'individu est défaillant, il n'y a plus d'action synergique avec les phages et les bactéries résistantes peuvent se multiplier et provoquer dans le pire des cas une infection mortelle.

S'assurer que l'animal n'est pas immunodéprimé sera donc un critère à prendre en compte pour recourir à la phagothérapie.

Enfin, il convient par prudence de s'assurer de l'absence de phages « tempérés » ayant recours à un cycle lysogénique dont le génome s'intègre à celui de la bactérie ; ces phages constituent de potentiels vecteurs de gènes de résistance aux antibiotiques bien que les études menées sur ce sujet soient contradictoires. (94)

Finalement, la phagothérapie apparaît prometteuse comme alternative à l'utilisation des antibiotiques. D'autres recherches sont toutefois nécessaires pour mieux comprendre le mode d'action des phages, définir leur mode d'administration et évaluer la probabilité d'apparition de mécanismes de résistances même si ceux-ci semblent plus rares qu'avec les antibiotiques. D'un point de vue réglementaire, le développement de phages thérapeutiques est soumis à la même législation que celle des médicaments vétérinaires et aucun allègement n'est pour l'instant prévu quant au dossier de mise sur le marché, rien qui puisse donc inciter les industriels à développer préférentiellement ce type de molécule (94)

C) Les peptides antimicrobiens

Les Peptides AntiMicrobiens (PAM) sont produits par pratiquement tous les organismes vivants. Ils constituent des molécules de l'immunité innée aux propriétés antimicrobiennes multiples puisqu'ils sont actifs contre les virus, les champignons, les parasites ou encore les bactéries. (96) De par leurs propriétés antibactériennes naturelles, leur sélectivité, leur rapidité d'action ainsi que leur faible propension à développer des résistances, les PAM représentent *a priori* des candidats idéaux pour suppléer aux traitements antibiotiques devenus inefficaces. (97)

Comme nous l'avons montré, de nombreux organismes vivants produisent des peptides antimicrobiens mais trois catégories d'animaux sont majoritairement représentées : les insectes, les amphibiens et les mammifères. (98) Les PAM issus d'insectes sont les plus nombreux et sont en grande partie représentés par les cécropines et les défensines. Des cécropines synthétiques ont notamment montré un puissant effet inhibiteur sur *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ou encore *Micrococcus luteus*. (98) Les défensines sont actives sur les bactéries gram plus (*S. aureus* etc) et gram moins (*E. coli* entre autre). On retrouve également des défensines provenant de mammifères qui présentent l'avantage d'être également actives contre certaines bactéries résistantes aux antibiotiques. C'est le cas de la bêta-defensine 3 humaine, isolée à partir de kératinocytes de patients, qui exerce une activité bactéricide contre *S. aureus* résistant à la méthicilline. (99) Les mammifères produisent également des cathélicidines qui exercent elles aussi une activité bactéricide contre *S. aureus*, *E. coli* ou encore *Listeria monocytogenes*. Enfin, une autre source de PAM non négligeable provient des amphibiens ; on retrouve notamment la magainine et la limnochariine, le spectre d'activité de cette dernière est particulièrement large puisqu'elle exerce ses propriétés antimicrobiennes contre quatre bactéries gram-positives et onze bactéries gram-négatives. Ainsi, les sources de peptides antimicrobiens sont multiples et leur spectre d'activité est large, contrairement aux antibiotiques qui ne ciblent généralement qu'une bactérie ou une famille de bactéries et possèdent globalement un spectre plus étroit.

En médecine animale, les PAM ont fait l'objet de nombreuses études ces dernières années pour évaluer leurs effets. Certains d'entre eux permettent d'augmenter les performances de croissance chez les porcs comme c'est le cas pour la lactoferrine et le complexe peptidique lactoferrine-lactoferrampicine, l'efficacité de ce complexe est d'ailleurs comparable à celle d'un traitement antibiotique à base de Colistine sulfate. (100) Il semblerait que l'effet « stimulateur de croissance » des PAM soit lié à l'amélioration de la digestibilité des nutriments lorsqu'ils sont mélangés à la nourriture des animaux. Les peptides antimicrobiens A3, P5 et un hybride synthétique de la cécropine ont montré de telles propriétés ce qui pourrait faire des PAM une réelle alternative aux stimulateurs de croissance constitués d'antibiotiques. (98) Enfin, il semble que certains peptides antimicrobiens exercent un effet régulateur sur le microbiote intestinal. Chez le porc par exemple, une supplémentation alimentaire en lactoferrine améliore les performances de croissance et réduit les diarrhées en éradiquant certaines bactéries intestinales potentiellement pathogènes comme *E. coli* tout en favorisant le développement de micro-organismes bénéfiques comme les lactobacilles et les bifidobactéries. (101)

Quelle que soit leur provenance, les peptides antimicrobiens présentent une structure commune qui conditionne leur activité. Ils sont en effet constitués de petites molécules (12 à 50 acides aminés) qui se replient en une structure secondaire amphipathique. Cette organisation amphiphile leur permet d'interagir, via leurs peptides chargés positivement, avec les membranes cellulaires bactériennes chargées négativement pour aboutir, par différents mécanismes, à la lyse cellulaire. L'action antibactérienne des PAMs s'exercent ainsi de différentes manières :

1. En se liant aux lipides membranaires (a), les PAMs procèdent à leur déplacement, ce qui entraîne un amincissement de la couche membranaire (b). Ils peuvent alors s'agréger là où des espaces ont été créés et former un pore transmembranaire (c) qui leur permet de se diffuser à l'intérieur de la cellule. Ce mode d'action est illustré dans la figure 22 ci-dessous. (97)

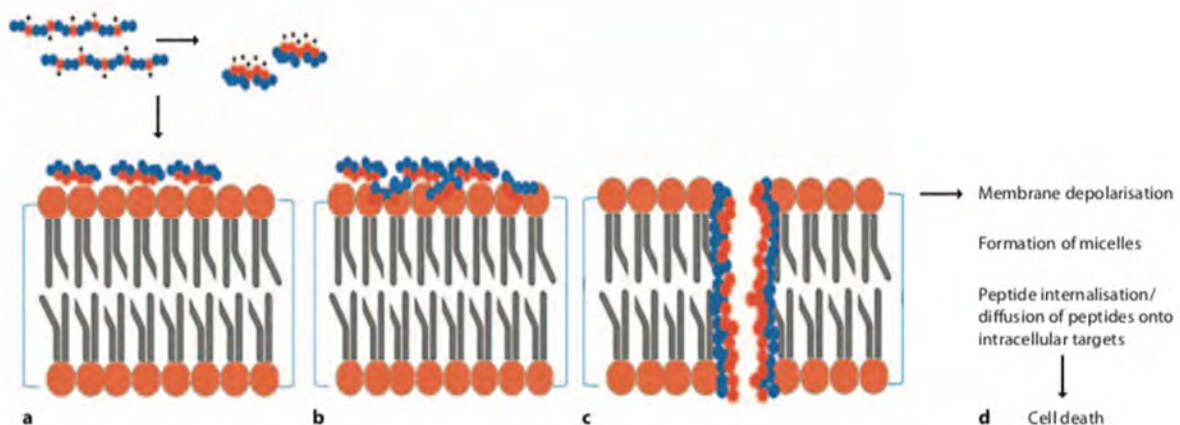


Figure 22 : Action antibactérienne des peptides antimicrobiens par formation de canaux transmembranaires (97)

2. En recouvrant la membrane cellulaire pour former un « tapis ». Cette action nécessite une concentration élevée de PAM et provoque la dissolution de la membrane cellulaire, de manière

similaire à l'action d'un détergent (Figure n°23, B). Les cécropines, PAM dérivés d'insectes agissent par exemple en suivant ce modèle. (101)

3. En s'insérant dans le noyau hydrophobe de la membrane cellulaire, les PAM forment alors un pore qui induit une fuite du matériel cytoplasmique et une diminution du potentiel membranaire (Figure n°23, C). (101)
4. En détruisant les membranes cellulaires par la création de "pores annulaires non structurés", c'est-à-dire de canaux d'agrégation qui conduisent à la destruction de la membrane cellulaire. (Figure n°23, D). (101)

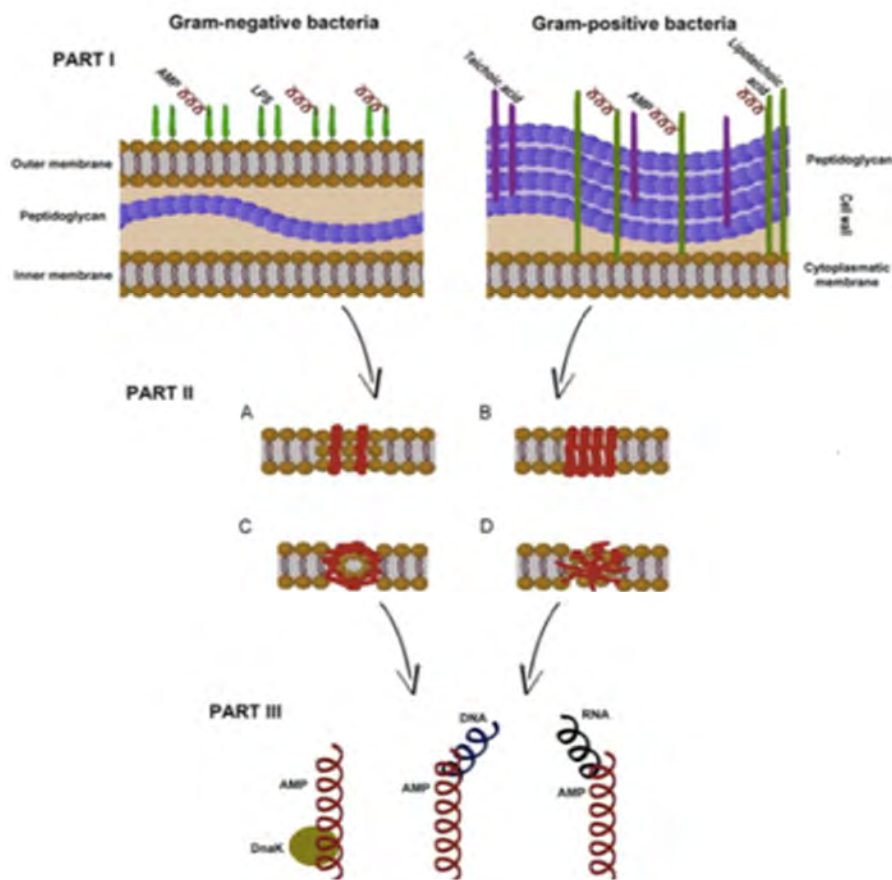


Figure 23 : Autres mécanismes d'actions antibactériens des peptides antimicrobiens (101)

L'interaction des PAM avec les membranes cellulaires est d'autant plus intéressante qu'elle pourrait contribuer à un effet synergique, voire additif, lorsqu'ils sont utilisés de manière concomitante aux antibiotiques. En augmentant la perméabilité membranaire, les PAM permettraient ainsi aux antibiotiques d'accéder plus facilement aux cibles cytoplasmiques pour lyser la bactérie. Un autre mode d'action de certains PAM est leur capacité à inhiber les pompes à efflux membranaires, empêchant ainsi l'expulsion des antibiotiques. (97) Par exemple, l'administration concomitante de lactoferrine et de Pénicilline G pour traiter les mammites chez les bovins a permis de réduire l'activité de la bêta-lactamase et d'augmenter ainsi le taux de guérison qui est passé de 12,5 % à 33 % dans l'élevage considéré. (96) La lactoferrine seule

n'avait au contraire pas permis de vaincre l'infection ce qui suggère une action synergique entre les deux molécules.

Ainsi, on peut citer différents avantages qui pourraient faire des PAM des candidats idéaux pour remplacer les antibiotiques ou potentialiser leurs effets. Le premier est leur faible capacité à engendrer une résistance bactérienne. En effet, les PAM peuvent interagir avec la membrane bactérienne par différents mécanismes vus précédemment, une cellule qui développerait un mécanisme de résistance serait donc contrainte de remodeler sa membrane, une opération énergétiquement coûteuse et donc peu probable. (97) Cependant, comme pour les antibiotiques, l'apparition de résistances dites « acquises » pourraient résulter de la fréquence d'exposition des bactéries aux PAM. Si les peptides antimicrobiens viennent à être utilisés à grande échelle en médecine animale mais aussi humaine, il conviendra donc de réguler leur usage pour ne pas commettre la même erreur qu'avec les antibiotiques et préserver autant que possible leur efficacité. Enfin, les autres avantages des PAM résident dans leur rapidité d'action, leur petite taille qui facilite leur synthèse ou encore leur large spectre d'activité antibactérienne. (97)

Bien que les PAM présentent de nombreux avantages, quelques obstacles freinent toutefois leur utilisation en pratique courante. C'est le cas de leur coût de production qui est élevé du fait de faibles rendements mais aussi de la complexité à les purifier car il s'agit de composés complexes. (101) De plus, les données *in vivo* de pharmacodynamie et de pharmacocinétique sont encore insuffisantes pour attester d'une sécurité d'utilisation totale des PAM en médecine vétérinaire. Enfin, les PAM sont facilement hydrolysés par les protéases dans le canal alimentaire ce qui peut compromettre leur efficacité. (102)

Finalement, bien que les peptides antimicrobiens puissent avoir un avenir en tant qu'agents thérapeutiques antibactériens, d'importants travaux doivent encore être menés pour explorer leurs éventuels effets nocifs *in vivo* et déterminer avec précision leur modes d'action. Leurs possibilités d'utilisations multiples tant en médecine humaine qu'animale leur confère un avantage certain mais peut aussi présenter l'inconvénient d'un usage trop intensif susceptible d'engendrer des résistances.

D) Les algues marines

Les algues marines (micro-algues et macro-algues) sont présentes en grande quantité dans l'environnement et synthétisent des métabolites dont certains présentent une activité antibactérienne particulièrement intéressante. Parmi ces métabolites, on retrouve les phlorotannins, les polysaccharides, les peptides, les acides gras, les terpènes, les alcools et bien d'autres. (94) Nous ne détaillerons dans cette partie que les mécanismes d'action de certains de ces métabolites.

Les polysaccharides présentent la capacité de se lier aux récepteurs de la paroi bactérienne, modifiant ainsi sa perméabilité et perturbant alors la viabilité des bactéries ciblées. Ainsi, des extraits aqueux riches en polysaccharides sulfatés provenant d'ulve (*Ulva armoricana*) inhibent fortement la croissance *in vitro* de différentes espèces bactériennes (Gram+ et Gram-) isolées d'animaux d'élevage, les plus sensibles étant *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Staphylococcus aureus*, et *Streptococcus suis*. (103)

Ces extraits d'algues polysaccharidiques ont également un effet stimulant sur les médiateurs de l'immunité, en particulier ceux des cellules intestinales et pourraient permettre d'augmenter les défenses

immunitaires de l'animal traité. A ce titre, des polysaccharides tels que le fucoidan et la laminarine ont été utilisés avec succès comme antibiotiques oraux pour inhiber la croissance de *Staphylococcus aureus* ou encore celle d'*Escherichia coli*. Ils ont également été incorporés dans des aliments en tant que compléments alimentaires pour améliorer la réponse immunitaire des poissons d'élevage et réduire la sensibilité à l'infection par *Piscirickettsia salmonis*. (104)

Les acides gras libres peuvent également avoir une action antibactérienne en agissant comme des inhibiteurs de la chaîne de transport des électrons et de la phosphorylation oxydative dans les membranes des cellules bactériennes. Cela interfère avec le transfert d'énergie de l'adénosine triphosphate et inhibe des enzymes telles que l'enoyl-acyl qui est nécessaire à la synthèse des acides gras, la bactérie ciblée est alors lysée. (104) Grâce à ces mécanismes, les acides gras à longue chaîne de la microalgue verte *Planktochlorella nurekis* inhibent des bactéries pathogènes fréquemment retrouvées chez les animaux telles que *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli* ou encore *Salmonella enterica*. Une alternative envisagée avec les microalgues vertes serait de les utiliser en remplacement des antibiotiques dans l'alimentation animale pour prévenir l'apparition de maladie chez le bétail ou les volailles et garantir ainsi la sécurité sanitaire du consommateur de denrées alimentaires. (104)

De la même manière que les acides gras libres, les phlorotanins qui sont constitués d'unités de polymères de phloroglucinol (1,3,5-trihydroxybenzène), représentent d'autres métabolites synthétisés par les algues exerçant une activité antibactérienne. Les propriétés antibactériennes des polyphénols se manifestent généralement par des interactions avec des sites multiples tels que la liaison à des molécules adhésives de surface, l'inhibition d'enzymes de différentes voies métaboliques (phosphorylation) ou encore la perturbation de la perméabilité membranaire bactérienne, comme le montre la figure 24 ci-dessous. (105)

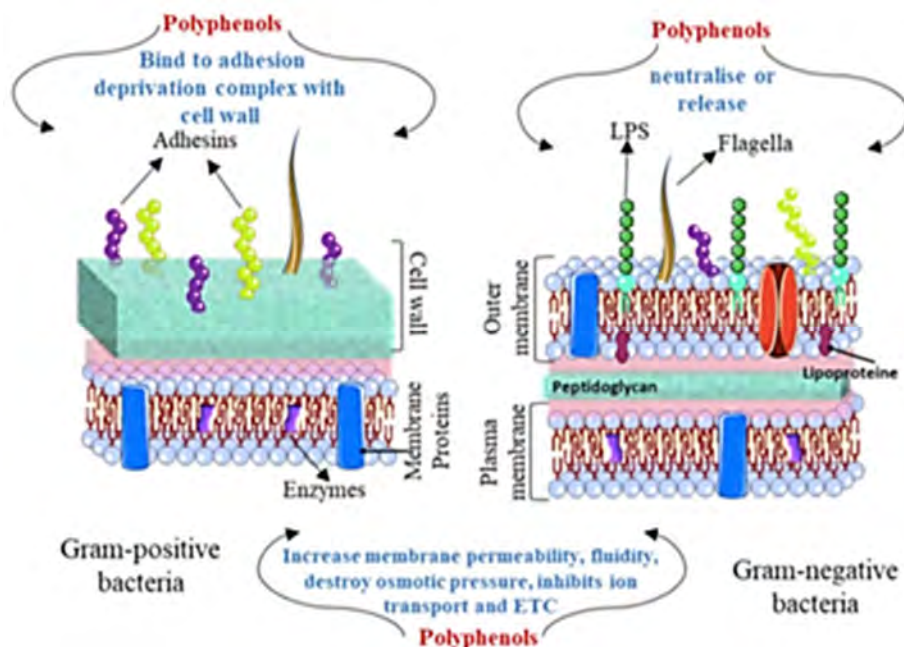


Figure 24 : Représentation schématique des différents modes d'action par lesquels les polyphénols exercent une activité antibactérienne (105)

Les groupements hydroxyles retrouvés dans la structure chimique des phlorotanins peuvent en effet se lier aux groupements amides des protéines bactériennes par des interactions hydrophobes et des liaisons hydrogènes. (106) Par exemple, le composé Le 2,4-Di acétylphloroglucinol recueilli sur l'algue rouge marine *Ceratodictyon spongiosum* a montré des effets bactériolytiques importants contre le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) et ce à de faibles concentrations (1 µg/ml). La CMI nécessaire pour lyser des bactéries gram-négatif était cependant plus importante que pour les bactéries gram-positif comme le SARM en raison de leur membrane externe lipo-polysaccharidique moins pénétrable que la couche de peptidoglycane des espèces gram-positives. Outre la forte activité bactéricide des phlorotanins *in vitro*, des extraits ont également été administrés à des souris chez lesquelles aucun effet toxique n'a été observé sur le long terme. (105) Dès lors, on peut suggérer que les phlorotanins et leurs dérivés pourraient probablement contribuer au développement d'antibiotiques d'origine naturelle ayant une spécificité de cible contre des bactéries multirésistantes.

Un autre aspect particulièrement intéressant des métabolites provenant d'algues marines est l'effet synergique observé avec certains antibiotiques. En modifiant la perméabilité membranaire, les polyphénols peuvent par exemple faciliter la pénétration de l'antibiotique dans le cytoplasme de la bactérie qui sera détruite par ce dernier. Une étude a ainsi comparé la CMI de l'ampicilline nécessaire pour inhiber deux souches de SARM lorsqu'elle est utilisée seule ou en association au dieckol provenant de l'algue *E. stolonifera*. Il apparaît que lorsque l'ampicilline est associée au dieckol, sa CMI diminue fortement passant de 512 à 0,5 µg/mL. (106) Le même type d'association a été effectué avec la pénicilline et le résultat est similaire ce qui laisse conclure à l'existence indéniable d'un effet synergique qui pourrait permettre d'augmenter, voire de rétablir l'efficacité de certains antibiotiques.

L'avantage d'une telle synergie résiderait aussi dans la possibilité d'administrer moins d'antibiotiques ce qui permettrait de réduire la pression de sélection exercée sur les communautés bactériennes et de limiter ainsi l'apparition de résistances.

Au vu des résultats évoqués, le recours aux algues marines ayant des propriétés antibactériennes pourrait constituer une réelle alternative à l'utilisation d'antibiotiques. Cependant, plusieurs paramètres doivent encore être pris en compte pour que ces algues soient utilisées en pratique courante. Premièrement, les algues possédant des métabolites d'intérêts thérapeutiques peuvent s'avérer difficile d'accès et si tant est qu'elles soient accessibles, les métabolites peuvent n'être présents qu'en faible quantité. Ensuite, il serait dommageable pour l'environnement de retirer de trop grandes quantités d'une espèce d'algue qui contribue nécessairement à l'équilibre du milieu dans lequel elle se trouve. La mariculture pourrait alors constituer une solution à ces difficultés mais elle nécessite une main-d'œuvre importante et la production de grands volumes de biomasse. La synthèse chimique de tels composés est également envisagée et présente l'avantage de protéger l'environnement marin de la surexploitation tout en augmentant l'offre de métabolites disponibles. Enfin, il est nécessaire d'avoir plus de recul quant au devenir *in vivo* des extraits antibactériens marins sur les animaux en termes de métabolisme notamment pour écarter une éventuelle toxicité. (104)

Afin d'éviter de sombrer dans une ère « post-antibiotiques » où des infections auparavant bénignes pourraient s'avérer mortelles, il est urgent de développer de nouvelles alternatives aux antibiotiques existants. De nombreuses molécules sont prometteuses mais leur utilisation en pratique courante demeure limitée en raison notamment d'un manque de données de sécurité et d'un cadre réglementaire parfois trop strict ou inexistant.

Conclusion

La sécurité sanitaire des médicaments vétérinaires repose finalement sur trois principaux axes : le premier correspond à la qualité du produit qui relève de la responsabilité du fabricant souhaitant commercialiser un traitement à l'étude ; le second à l'évaluation du rapport bénéfices/risques qui conditionne, avec la qualité, l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché. Enfin, le dernier axe reflète le bon usage du médicament qui relève de la responsabilité des professionnels de santé (vétérinaires, pharmaciens) et des utilisateurs de manière générale (éleveurs, détenteurs d'animaux de compagnie etc.). Les deux premiers axes sont assurés en amont de la commercialisation des médicaments vétérinaires par la réalisation d'essais pré-cliniques, cliniques et par la fixation de limites maximales de résidus et de temps d'attente. Ces étapes sont ensuite complétées par une réévaluation permanente du rapport bénéfices/risques en aval de la commercialisation du médicament, lorsque celui-ci est utilisé en condition de vie réelle.

Le troisième axe relatif au bon usage des médicaments est problématique pour les antibactériens utilisés en médecine vétérinaire. En effet, leur utilisation répétée dans des situations sanitaires non indispensables accentue la diffusion des mécanismes d'antibiorésistance. L'un des pivots de la lutte contre l'antibiorésistance réside donc dans la promotion d'un usage raisonné et approprié des antibactériens. C'est sur ce dernier point que sont axées les nombreuses campagnes de sensibilisation à destination des éleveurs, des vétérinaires et des détenteurs d'animaux de compagnie.

Cette lutte globale contre la propagation de l'antibiorésistance ne pourra s'effectuer sans tenir compte de l'environnement qui « relie » les animaux et l'Homme et agit comme un support de développement et de dissémination des mécanismes de résistance. Préserver notre lieu d'habitat en contrôlant les rejets d'eaux usées ou encore l'épandage des produits résiduels organiques s'inscrit dans cet objectif. Enfin, le dérèglement climatique joue un rôle non négligeable dans la propagation de l'antibiorésistance. Garantir pour les décennies à venir l'efficacité de ces traitements passe donc indéniablement par la préservation de notre planète.

Finalement, la lutte contre l'antibiorésistance affirme l'interdépendance des santés animale, humaine et des écosystèmes. Seule l'approche « Une seule santé » qui tient compte de ces trois entités permettra de lutter efficacement contre ce fléau. L'étroite intrication des santés animales et humaines est également mise en exergue dans le contexte de crise sanitaire que nous subissons actuellement. Une approche sanitaire globale permettra ainsi d'être mieux préparés aux prochaines pandémies et de lutter efficacement contre les résistances qui ne concernent pas uniquement les antibiotiques, mais plus généralement les antimicrobiens.

Bibliographie

1. **ANSES**. Procédures d'autorisation de mise sur le marché nationale, européennes décentralisée et centralisée. [En ligne] Novembre 2020. <https://www.anses.fr/fr/content/procedures-d'autorisation-de-mise-sur-le-marche-nationale-europeennes-decentralisee-et>.
2. **DELAVEAU, J.** Différences entre les enregistrements des médicaments vétérinaires et humains. Académie vétérinaire de France, Paris (FRA), 2011.
3. **ANSES**. Procédures d'arbitrage communautaire. [En ligne] Mars 2014. [Citation : 15 Novembre 2020.] <https://www.anses.fr/fr/content/procedures-d'arbitrage-communautaire-«-référés-»>.
4. **TABOULET, F. JUILLARD-CONDAT, B.** Sécurité sanitaire et maîtrise des risques liés au médicament. *Innovation et analyse des risques dans le domaine de la santé et des produits de santé dans l'Union européenne - Regards croisés-Sous la direction de Nathalie DE GROVE VALDEYRON Co-financé par Erasmus+, programme de l'Union européenne*. 2020, pp. 223-253.
5. **EMA**. Maximum residue limits (MRL). [En ligne] [Citation : 18 Novembre 2020.] <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/research-development/maximum-residue-limits-mrl>.
6. **EFSA, DJA**. [En ligne] [Citation : 18 Novembre 2020.] <https://www.efsa.europa.eu/fr/glossary/adi>.
7. **EMA, CVMP**. Biological substances considered as not requiring an MRL evaluation as per Regulation (EU) No. 2018/782, with regard to residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin. [En ligne] 10 Décembre 2020. [Citation : 10 Janvier 2021.] https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/biological-substances-considered-not-requiring-mrl-evaluation-regulation-eu-no-2018/782-regard-residues-veterinary-medicinal-products-foodstuffs-animal-origin_en.pdf.
8. —. Substances considered as not falling within the scope of Regulation (EC) No. 470/20091 with regard to residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal. [En ligne] 10 Décembre 2020. [Citation : 10 Janvier 2021.] https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/substances-considered-not-falling-within-scope-regulation-ec-no-470/2009-regard-residues-veterinary-medicinal-products-foodstuffs-animal-origin_en.pdf.
9. **SIMV**. De la LMR au temps d'attente. [En ligne] [Citation : 18 Novembre 2020.] <https://lemedicamentveterinaire.simv.org/de-la-lmr-au-temps-d'attente>.
10. **ANSES**. *Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2019*. s.l. : ANSES-ANMV, 2020. p. 97 pp.
11. **EMA, ESVAC**. *Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2018*. 2020. (EMA/24309/2020).
12. **ANSES**. Surveiller et mieux connaître la diffusion de l'antibiorésistance chez les animaux : ce qu'il faut retenir des derniers rapports de l'Anses. [En ligne] [Citation : 29 Novembre 2020.]

<https://www.anses.fr/fr/content/surveiller-et-mieux-connaître-la-diffusion-de-l'antibiorésistance-chez-les-animaux-ce-qu'il>.

13. **MADEC, J-Y.** La résistance à la colistine : La résistance à la colistine en médecine vétérinaire. *Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail, ANSES.* 2017, pp. 36-39.

14. **EMA-CVMP-CHMP.** *Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health.* 2016.

15. **MEHEUST, D. CHEVANCE, A. et MOULIN, G.** *Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2016. Rapport annuel. [Rapport de recherche].* 2017.

16. **SANDERS, P. PERRIN-GUYOMARD, A. MOULIN, G.** Evolution de l'utilisation des antibiotiques en production animale. *Cahiers de Nutrition et de Diététique.* Vol. 52, pp. 301-311.

17. **SWANN, M.** *USE OF ANTIBIOTICS IN ANIMAL HUSBANDRY AND VETERINARY MEDICINE (SWANN REPORT).* Novembre 1969.

18. **COMMISSION EUROPEENNE.** Interdiction de l'antibiotique "Avoparcine" dans l'alimentation des animaux. [En ligne] 30 Janvier 1997. [Citation : 2 Décembre 2020.] https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/IP_97_71.

19. **CASTANON, JL.** History of the use of antibiotic as growth promoters in European poultry feeds. *Poult Sci,* 2007.

20. **ANSES.** *Evaluation des risques d'émergence d'antibiorésistances liées aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale.* s.l. : Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective, Avril 2014.

21. **INSERM.** Résistances aux antibiotiques. [En ligne] 2018. [Citation : 2 Décembre 2020.] <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/resistance-antibiotiques>.

22. **MURRAY, J.** *On the origin of species by means of natural selection or the preservation of favoured races in the struggle for life.* London : s.n.

23. **CARDOT-MARTIN, E. DUMITRESCU, O. LESPRIT, P.** La résistance aux antibiotiques. *Planet Vie.* [En ligne] Pascal Combemorel, Décembre 2019. [Citation : 5 Décembre 2020.] <https://planet-vie.ens.fr>.

24. **MUYLAERT, A et MAINIL, J.** Résistances bactériennes aux antibiotiques, les mécanismes et leur "contagiosité". *Annales de Médecine vétérinaire.* 2013, pp. p.109-123.

25. **ANSES.** *Antibiorésistance et environnement - État et causes possibles de la contamination des milieux en France par les antibiotiques, les bactéries résistantes aux antibiotiques et les supports génétiques de la résistance aux antibiotiques.* Maisons-Alfort : Edition scientifique, 2020.

26. **GULLBERG, E. CAO, S. BERG, O-G. IIBACK, C. SANDEGREN, L. HUGHES, D et ANDERSSON, D-I.** Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *PLoS Pathogens* 7, 2011.

27. **JUTKINA, J. MARATHE, N-P. FLACH, C-F. et LARSSON, D-G-J.** Antibiotics and common antibacterial biocides stimulate horizontal transfer of resistance at low concentrations. 2018, Vol. *Science of The Total Environment* , pp. 616-617:172-178.

28. **WHO.** Critically Important Antimicrobials for Human Medicine. [En ligne] 2017. [Citation : 7 Décembre 2020.] <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255027/9789241512220-eng.pdf;jsessionid=518A09DEA794B223EBAB2E14EFC37485?sequence=1>.
29. **THRELFALL, EJ.** Epidemic Salmonella typhimurium DT 104—a truly international multiresistant clone. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2020, Vol. 46, pp. 7-10.
30. **EGOROVA, S. TIMINOUNI, M. DEMARTIN et al.** Ceftriaxone-resistant salmonella enterica serotype Newport, France. *Emerg Infect Dis.* 2008, Vol. 14,6, pp. 954-957.
31. **ELBEDIWI, M. PAN, H. BISWAS, S. LI, Y et YUE, M.** Emerging colistin resistance in Salmonella enterica serovar Newport isolates from human infections. *Emerging Microbes & Infections.* 2020, Vol. 9,1, DOI: 10.1080/22221751.2020.1733439, pp. 535-538.
32. **MADEC, J-Y.** Résistance aux antibiotiques chez l'animal : quel risque pour l'Homme ? *Journal des Anti-infectieux.* Vol. 15, ISSN 2210-6545.
33. **HASAN, B. DROBNI, P. DROBNI, M. ALAM, M. OLSEN, B.** Dissemination of NDM-1. *Lancet Infection.* 2012, Doi: 10.1016/S1473-3099(11)70333-4.
34. **WOERTHER, P ANGBAULT, C. JACQUIER, H et al.** Massive increase, spread, and exchange of extended spectrum β -lactamase-encoding genes among intestinal Enterobacteriaceae in hospitalized children with severe acute malnutrition in Niger. *Clin. Infect. Dis.* 53 (7). pp. 677–685.
35. **MONTGOMERY, MP. ROBERTSON, S. KOSKI, L. et al.** Multidrug-resistant *Campylobacter jejuni* outbreak linked to puppy exposure. *MMWR Morb. Mortal. Wkly.* 2016–2018, Vol. 67, pp. 1032-1035.
36. **BORTOLAIA, V. GUARDABASSI, L.** Zoonotic transmission of antimicrobial resistant enterococci: a threat to public health or an overemphasised risk? *Zoonoses Infections Affecting Humans and Animals. Focus on Public Health Aspects.* Sing A (ed.). Zoonoses, 2015, pp. 407-431.
37. **GUARDABASSI, L. SCHWARZ, S. and LLOYD, D-H.** Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* Août 2004, Vol. 54, pp. 321-332.
38. **OPPLIGER, A.** Antibiorésistance: de l'animal à l'homme. *Bulletin de veille scientifique: santé, environnement, travail.* 2016, Vol. 28, pp. 49-52.
39. **VAN CLEEF, BA. VERKADE, EJ. WULF, M-W. et al.** Prevalence of livestock-associated MRSA in communities with high pig-densities in the Netherlands. *PLoS One.* 2010, Vol. 5(2).
40. **MASCARO, V. LEONETTI, M. NOBILE, CGA et al.** Prevalence of Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* (LA-MRSA) Among Farm and Slaughterhouse Workers in Italy. *J Occup Environ Med.* 60(8):e416-e425., 2018, Vol. 60(8), pp. 416-425.
41. **YOKOYAMA, T.** Study on mec gene in methicillin-resistant staphylococci. *Kansenshogaku Zasshi. Kansenshogaku Zasshi.* 1993, Vol. 67(12), pp. 1203– 1210.
42. **GRAHAM, DW. BERGERON, G. BOURASSA, MW. et al.** Complexities in understanding antimicrobial resistance across domesticated animal, human, and environmental systems. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2019, Vol. 1441(1), <https://doi.org/10.1111/nyas.14036>, pp. 17-30.

43. **ADDIS, Z. KEBEDE, N. WORKU, Z. GEZAHEGN, H. YIRSAW, A. KASSA, T.** Prevalence and antimicrobial resistance of Salmonella isolated from lactating cows and in contact humans in dairy farms of Addis Ababa: a cross sectional study. *BMC Infect Dis.* 2011, Vol. 11:222, DOI: 10.1186/1471-2334-11-222, pp. 1471-2334-11-222.
44. **BENGTSSON-PALME, J. KRISTIANSSON, E. JOAKIM LARSSON, D.G.** Environmental factors influencing the development and spread of antibiotic resistance. *FEMS Microbiology Reviews.* 2018, Vol. 42, <https://doi.org/10.1093/femsre/fux053>.
45. **CABELLO, FC. GODFREY, HP. BUSCHMANN, AH. DOLZ, HJ.** Aquaculture as yet another environmental gateway to the development and globalisation of antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis.* 2016, Vol. 16(7), [doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00100-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00100-6), pp. 127-133.
46. **WELCOMER TRUST, US. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION.** Initiatives for addressing antimicrobial resistance in the environment. [En ligne] 2018. [Citation : 10 Janvier 2021.] <https://wellcome.org/sites/default/files/antimicrobial-resistance-environment-report.pdf>.
47. **SUN, J. LIAO, XP. D SOUZA, A.W et al.** Environmental remodeling of human gut microbiota and antibiotic resistome in livestock farms. *Nat Commun.* 2020, Vol. 11, p. 1427.
48. **O'NEILL, J et al.** Review on Antimicrobial Resistance : tackling drug-resistant infections globally : final report and recommendations. *Reviw on antimicrobial resistance : tackling drug-resistant infections globally : final report and recommendations.* 2016.
49. **IFIP.** PorciSanté, nouveau guide d'autodiagnostic sur le lien entre interventions en élevage et santé des porcs. *IFIP-Institut du porc.* [En ligne] [Citation : 12 Janvier 2020.] <https://www.ifip.asso.fr/fr/content/porcisanté-nouveau-guide-d'autodiagnostic-sur-le-lien-entre-interventions-en-élevage-et>.
50. **INRAE.** SAPHIR: Strengthening Animal Production and Health through the Immune Response. *Inrae-Transfert.* [En ligne] [Citation : 15 Janvier 2020.] <https://www.inrae-transfert.fr/fr/showroom/354-saphir>.
51. —. Nouvelles stratégies pour la santé animale et la santé publique-Vaccin VRSB SAPHIR. [En ligne] Octobre 2020. [Citation : 15 Janvier 2021.] <https://www6.inrae.fr>.
52. **COMMISSION EUROPEENNE.** Strengthening Animal Production and Health through the Immune Response. *cordis.europa.* [En ligne] [Citation : 18 Janvier 2021.] <https://cordis.europa.eu/article/id/397837-new-livestock-vaccines-and-better-vaccine-strategies-reduce-antibiotic-use/fr>.
53. **MICHEL, C. BERNARDET, J-F.** Bactéries et bactérioses des poissons. Santé des poissons. 10.15454/1.5332142567947024E12ff., 2018, hal-02790140f.
54. **PORC SANTE.** La vaccination : une démarche essentielle pour réduire les antibiotiques en élevage porcin. *Santé-porc.* [En ligne] Mars 2020. [Citation : 20 février 2021.] <https://www.sante-porc.fr/actualites/marche-porcin/vaccination-reduire-antibiotiques-en-elevage-porcin/>.
55. **VAN DOMMELEN, I. WERTENBROEK, N.** Reduction of antibiotics after implementing PCV2 vaccination on 460 sow Dutch pigfarm. Janvier 2011, pp. 336-338.

56. **COMMISSION EUROPEENNE.** De la ferme à la table. *Commission Européenne*. [En ligne] [Citation : 24 Février 2021.] https://ec.europa.eu/info/strategy/priorities-2019-2024/european-green-deal/actions-being-taken-eu/farm-fork_fr.
57. —. The AI-based intelligent assistant for dairy farmers. *CORDIS*. [En ligne] [Citation : 24 Février 2021.] <https://cordis.europa.eu/article/id/422608-efficient-greener-farming/fr>.
58. **CONNECTERRA.** Ida helps dairy farmers run a more productive herd. *Connecterra*. [En ligne] [Citation : 26 Février 2021.] <https://www.connecterra.io>.
59. **MINISTERE DE L'AGRICULTURE ET DE L'ALIMENTATION.** InTheRes », la nouvelle unité dédiée aux innovations thérapeutiques pour réduire l'usage des médicaments en élevage. *Agriculture.gouv.fr*. [En ligne] 2018. [Citation : 25 Février 2021.] <https://agriculture.gouv.fr/intheres-la-nouvelle-unite-dediee-aux-innovations-therapeutiques-pour-reduire-lusage-des-medicaments>.
60. —. Plans de surveillance et de contrôle. [En ligne] Janvier 2021. [Citation : 25 Février 2021.] <https://agriculture.gouv.fr/plans-de-surveillance-et-de-controle>.
61. **EFSA.** The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017. *EFSA*. [En ligne] 2019. [Citation : 28 Février 2021.] <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5598>.
62. **ANSES.** *Résapath: Réseau d'épidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales-Bilan 2019*. Lyon et Ploufragan-Plouzané-Niort, France : s.n., Novembre 2020. rapport, 155 pp.
63. **LABRO M-T et BRYSKIER J-M.** Animaux de compagnie et staphylocoques résistants à la Méricilline. *Anses-Bulletin de veille scientifique n°25*. 2014.
64. **EU-JAMRAI.** Europe : une meilleure coordination pour améliorer l'usage des antibiotiques. [En ligne] 2017. [Citation : 1 Mars 2021.] <https://eu-jamrai.eu/linserm-va-coordonner-linitiative-europeenne-contre-les-resistances-bacteriennes/>.
65. **EFSA.** Résistance aux antimicrobiens. [En ligne] Mars 2021. [Citation : 3 Mars 2021.] <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/antimicrobial-resistance>.
66. **ANSES.** Le Programme conjoint européen EJP One Health. *Anses.fr*. [En ligne] Janvier 2018. [Citation : 5 Mars 2021.] <https://www.anses.fr/fr/content/le-programme-conjoint-europ%C3%A9en-ejp-one-health>.
67. **ONE HEALTH EUROPEAN JOINT PROGRAMME.** ARDIG: Antibiotic Resistance Dynamics: the influence of geographic origin and management systems on resistance gene flows within humans, animals and the environment. [En ligne] Janvier 2018. [Citation : 5 Mars 2021.] <https://onehealthjep.eu/jrp-ardig/>.
68. —. IMPART: Improving phenotypic Antimicrobial Resistance Testing by development of sensitive screening assays for emerging resistances, and setting missing ECOFFs. [En ligne] Janvier 2018. [Citation : 5 Mars 2021.] <https://onehealthjep.eu/jrp-impart/>.
69. —. MoMIR-PPC: Monitoring the gut microbiota and immune response to predict, prevent and control zoonoses in humans and livestock in order to minimize the use of antimicrobials. [En ligne] Janvier 2018. [Citation : 5 Mars 2021.] <https://onehealthjep.eu/jrp-momir/>.

70. —. RaDAR: Risk and Disease burden of Antimicrobial Resistance. [En ligne] Janvier 2018. [Citation : 5 Mars 2021.] <https://onehealth.eu/jrp-radar/>.
71. **ORDRE NATIONAL DES VETERINAIRES**. Les ayants droit du médicament vétérinaire. [En ligne] [Citation : 7 Mars 2021.] <https://www.veterinaire.fr/fiches-pratiques/fiches-pratiques-veterinaire/les-ayants-droit-du-medicament-veterinaire.html>.
72. **MINISTERE DE L'AGRICULTURE ET DE L'ALIMENTATION**. Les référents en antibiothérapie : un réseau de vétérinaires pour les vétérinaires. [En ligne] Novembre 2020. [Citation : 8 Mars 2021.] <https://agriculture.gouv.fr/les-referents-en-antibiotherapie-un-reseau-de-veterinaires-pour-les-veterinaires>.
73. —. Écoantibio 2 : plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire (2017-2021). [En ligne] 2019. [Citation : 10 Mars 2021.] <https://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecoantibio-2-2017-2021>.
74. **COMITE INTERMINISTERIEL POUR LA SANTE**. *Maîtriser la résistance bactérienne aux antibiotiques*. 2016.
75. **ASSOCIATION FRANCAISE DE VETERINAIRES POUR ANIMAUX DE COMPAGNIE**. *Guide de bonnes pratiques-Fiches de recommandations pour un bon usage des antibiotiques*. 2015.
76. **INRAE**. Ruminflame, un projet sur les maladies inflammatoires chez les ruminants. [En ligne] 2013. [Citation : 20 Mars 2021.] <https://www6.rennes.inrae.fr/stlo/Toutes-les-actualites/Ruminflame-un-projet-sur-les-maladies-inflammatoires-chez-les-ruminants>.
77. **INSTITUT DE L'ELEVAGE-IDELE**. RedAB : Comment apporter des connaissances et lever les freins chez les éleveurs ? [En ligne] Mai 2019. [Citation : 20 Mars 2021.] <http://idele.fr/agenda/evenements-idele-et-partenaires/publication/idelesolr/recommends/redab-comment-apporter-des-connaissances-et-lever-les-freins-chez-les-eleveurs.html>.
78. **MINISTERE DE L'AGRICULTURE ET DE L'ALIMENTATION**. Antibiotiques : les règles à respecter pour la santé des chiens et des chats. [En ligne] Novembre 2020. [Citation : 21 Mars 2021.] <https://agriculture.gouv.fr/antibiotiques-les-regles-respecter-pour-la-sante-des-chiens-et-des-chats>.
79. —. Réduction des risques ed'antibiorésistance : la synthèse du Plan Ecoantibio. [En ligne] Novembre 2016. [Citation : 25 Mars 2021.] <https://agriculture.gouv.fr/reduction-des-risques-dantibioresistance-la-synthese-du-plan-ecoantibio>.
80. **FRESNAY, E**. Pharmacovigilance vétérinaire : la surveillance des effets indésirables et des défauts d'efficacité des médicaments vétérinaires. *ANSES*. 2018.
81. **ANSES**. Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM. *Edition scientifique*. [En ligne] Octobre 2020. [Citation : 25 Mars 2021.] <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Pharmacovigilance2019.pdf>.
82. **ANSM**. La pharmacopée française. [En ligne] Septembre 2020. [Citation : 28 Mars 2021.] <https://ansm.sante.fr/documents/referance/pharmacopee/la-pharmacopee-francaise>.

83. **ENIOUTINA, EY. TENG, L. FATEEVA, TV et al.** Phytotherapy as an alternative to conventional antimicrobials: combating microbial resistance. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2017, Vol. 10(11), pp. 1203-1214.
84. **KULKARNI, R. PAWAR, P. JOSEPH, M et al.** Lavandula gibsoni and Plectranthus mollis essential oils: chemical analysis and insect control activities against Aedes aegypti, Anopheles sfttephensi and Culex quinquefasciatus. *Journal of Pest Science*. 2013, Vol. 86.
85. **BAKKALI, F. AVERBECK, S. AVERBECK, D. IDAOMAR, M.** Biological effects of essential oils—a review. *Food and Chemical Toxicology*. 2008, Vol. 46 (2), pp. 446–475.
86. **ARYLE, H. MEVISSSEN, M. KASKE, M. et al.** Medicinal plants-prophylactic and therapeutic options for gastrointestinal and respiratory diseases in calves and piglets? A systematic review. *BMC Vet Res*. 2016, Vol. 12, p. 89.
87. **CHONG, CM. MURTHY, AVS. CHOY, CY. et al.** Phytotherapy in aquaculture: Integration of endogenous application with science. *Journal of Environmental Biology* . 2020, Vol. 41, pp. 1204-1214.
88. **PRELOT, A. PERROT, S. FAIVRE, C. et al. .** Usage de la phytothérapie et de l'EPS de Cyprès (Cupressus sempervirens) en médecine bovine. 2019.
89. **ANSES.** Demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires à base de plantes. [En ligne] Juin 2019. [Citation : 28 Février 2021.] <https://www.anses.fr/fr/content/demandes-d%E2%80%99autorisation-de-mise-sur-le-march%C3%A9-de-m%C3%A9dicaments-v%C3%A9t%C3%A9rinaires-%C3%A0-base-de-plantes>.
90. —. Phytopharmacovigilance : notice explicative des fiches de synthèse des données de surveillance et de vigilance par substance active. Edition scientifique, Novembre 2017.
91. **CHIBANI-CHENNOUFI, S. BRUTTIN, A. DILLMANN, ML. BRUSSOW, H.** Phage-host interaction: an ecological perspective. *J Bacteriol* 2004 ; 186 : 3677-86 et *Rohwer F. Global phage diversity. Cell* 2003 ; 113 : 141. 2004, Vol. 186(12), pp. 3677-3686.
92. **DUFOUR, N. DEBARDIEUX, L.** La phagothérapie - Une arme crédible face à l'antibiorésistance. 2017, Vol. 33(4), pp. 410-416.
93. **DUCROT, C. FRIC, D. LALMANACH, A.-C, et al.** Perspectives d'alternatives thérapeutiques antimicrobiennes aux antibiotiques en élevage. *INRAE Productions animales*. 2017, Vol. 30(1), pp. 77-88.
94. **ANSES.** *État des lieux des alternatives aux antibiotiques en vue de diminuer leur usage en élevage*. Maisons-Alfort : Edition scientifique, 2018.
95. **DE JODE, M. ROACH, D. DEBARBIEUX, L.** La synergie immunophage au cœur du succès de la phagothérapie pulmonaire. *Médecine/sciences (Paris)*. Avril 2018, Vol. 34, pp. 291-293.
96. **BRUNI, N. CAPUCCHIO, MT. BIASIBETTI, E. et al.** Antimicrobial activity of lactoferrin-related peptides and applications in human and veterinary medicine. *Molecules*. 2016, Vol. 21(6), p. 752.
97. **BALTZER, SA. et BROWN, M H.** Antimicrobial peptides: promising alternatives to conventional antibiotics. *Journal of molecular microbiology and biotechnology*. 2011, Vol. 20(4), pp. 228-235.


98. **WANG, S. ZENG, X. YANG, Q et al.** Antimicrobial peptides as potential alternatives to antibiotics in food animal industry. *International journal of molecular sciences*. 2016, Vol. 17(5), p. 603.
99. **VERMA, C. SEEBAH, S. LOW, SM et al.** Defensins : antimicrobial peptides for therapeutic development. *Biotechnol. Journal*. 2007, Vol. 2(11), pp. 1353-9.
100. **TANG, Z. YIN, Y. ZHANG, Y.** Effects of dietary supplementation with an expressed fusion peptide bovine lactoferricin-lactoferrampin on performance, immune fonction and intestinal mucosal morphology in piglets weaned at age 21. *The British Journal of Nutrition*. 2009, Vol. 101(7), pp. 998-1005.
101. **JOZEFIAK, A. ENGBERG, RM.** Insect proteins as a potential source of antimicrobial peptides in livestock production. A review. *Journal of Animal and Feed Sciences*. 2017, Vol. 26(2), pp. 87-89.
102. **CHENG, G. HAO, H. XIE, S et al.** Antibiotic alternatives: the substitution of antibiotics in animal husbandry ? *Frontiers in microbiology*. 2014, Vol. 13(5), p. 217.
103. **BERRI, MC. SLUGOCKI, M. OLIVIER, E et al.** Marine-sulfated polysaccharides extract of *Ulva armoricana* green algae exhibits an antimicrobial activity and stimulates cytokine expression by intestinal epithelial cells. *J Appl Phycol*. 2016, Vol. 28, pp. 2999-3008.
104. **SHANNON, E. ABU-GHANNAM.** Antibacterial Derivatives of Marine Algae: An Overview of Pharmacological Mechanisms and Applications. *Mar. Drugs*. 2016, Vol. 14(4), p. 81.
105. **BHOWMICK, S. MAZUMDAR, A. MOULICK, A et al.** Algal metabolites: An inevitable substitute for antibiotics. *Biotechnol Adv*. 2020, Vol. 1(43).
106. **BESEDNOVA, NN. ANDRYUKOV, BG. ZAPOROZHETS, TS. et al.** Algae Polyphenolic Compounds and Modern Antibacterial Strategies: Current Achievements and Immediate Prospects. *Biomedicines*. 2020, Vol. 8(9), p. 342.
107. **ANSES.** Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM. Edition scientifique , Octobre 2020.

ANNEXES

ANNEXE n°1 : Demande de procédure décentralisée avec la France comme Etat membre de référence

**Request for FR as RMS in a decentralised procedure
for veterinary medicinal products**

This form should be sent to enreg@anses.fr



Type of veterinary medicinal product : <input type="checkbox"/> Chemical <input type="checkbox"/> Immunological <input type="checkbox"/> Homeopathic <input type="checkbox"/> Product for MUMS	
Applicant Name: <input type="text"/> Authorised contact person: <input type="text"/> E-mail address: <input type="text"/> Phone: <input type="text"/>	Proposed Product Name: <input type="text"/> Pharmaceutical Form(s): <input type="text"/> Active Substance(s): <input type="text"/> Strength(s): <input type="text"/> Target specie(s) : <input type="text"/>
Legal basis of application: <input type="checkbox"/> Art.12(3) → New active substance <input type="checkbox"/> Art.13(1) – Generic application <input type="checkbox"/> Art.13(3) – Hybrid application <input type="checkbox"/> Art.13(4) - Similar biological application ↳ Changes in the active substance Reference product authorised for more than 8/10 years in the EEA: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No . Product name, strength, pharmaceutical form: <input type="text"/> . Target species: <input type="text"/> . Marketing authorisation holder: <input type="text"/> . First authorisation date: <input type="text"/> . RMS : <input type="checkbox"/> France <input type="checkbox"/> Other : <input type="text"/> → Reference product information in France: . Product name, strength, pharmaceutical form: <input type="text"/> . Marketing authorisation holder: <input type="text"/> . First authorisation date: <input type="text"/> Bioequivalence demonstration : <input type="checkbox"/> Bioavailability studies <input type="checkbox"/> Exemption <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/> Art.13a – Well established veterinary use <input type="checkbox"/> Art.13b – Fixed combination <input type="checkbox"/> Art.13c – Informed consent application <input type="checkbox"/> EXTENSION Nature of extension : Qualitative change in declared active substance	
Duplicate application: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes → Original procedure finalized: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes ↳ Procedure number of the original dossier: <input type="text"/>	
List of proposed CMS: Definitive list : <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> AT <input type="checkbox"/> BE <input type="checkbox"/> BG <input type="checkbox"/> CY <input type="checkbox"/> CZ <input type="checkbox"/> DE <input type="checkbox"/> DK <input type="checkbox"/> EE <input type="checkbox"/> EL <input type="checkbox"/> ES <input type="checkbox"/> FI <input type="checkbox"/> HR <input type="checkbox"/> HU <input type="checkbox"/> IE <input type="checkbox"/> IS <input type="checkbox"/> IT <input type="checkbox"/> LI <input type="checkbox"/> LT <input type="checkbox"/> LU <input type="checkbox"/> LV <input type="checkbox"/> MT <input type="checkbox"/> NL <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> PL <input type="checkbox"/> PT <input type="checkbox"/> RO <input type="checkbox"/> SE <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> SK <input type="checkbox"/> UK	
Reference product is/has been authorised in all proposed CMS: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> N/A ↳ Which one : <input type="text"/>	
Proposed Submission date (DD/MM/YYYY): <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Proposed D0 date (DD/MM/YYYY): <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	
This request has already been discussed with ANSES-ANMV(FR agency): <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes → Details (date/email/visit) : <input type="text"/>	
Other information: <input type="text"/>	

A response on the acceptability of the request by the ANSES-ANMV will be provided within 14 days after the receipt of the request form.

ANSES-ANMV response

FR accepts to act as RMS for this application : Yes No → comments:
Procedure Number : FR/V/
Contact point before D0 and after D210 of the procedure : enreg@anses.fr
Contact point / Rapporteur during the assessment phase of the procedure:
Timetable agreed : D-14: D0 :
Date :

Applicant comment

Acceptance of the proposed timetable : Yes No
↳ New proposed timetable : D-14: D0 :
Date :

ANSES-ANMV response

Acceptance of the proposed timetable : Yes No
↳ New proposed timetable : D-14: D0 :
Date :

Annexe n° 2 : Substances pharmacologiques interdites- Règlement LMR (UE) n° 37/2010

Molécule LMR	DJA en µg/kg	Règlement
Aristolochia spp. et l'ensemble de ses préparations		37/2010 - 22/12/09 : tableau 2
Chloramphénicol	Pas de DJA	37/2010 - 22/12/09 : tableau 2
Chlorpromazine	Pas de DJA	37/2010 - 22/12/09 : tableau 2
Colchicine	Pas de DJA	37/2010 - 22/12/09 : tableau 2
Dapsone	3.5	37/2010 - 22/12/09 : tableau 2
Diméridazole		37/2010 - 22/12/09 : tableau 2
Métronidazole	Pas de DJA	37/2010 - 22/12/09 : tableau 2
Nitrofuranes	Pas de DJA	37/2010 - 22/12/09 : tableau 2
Ronidazole		37/2010 - 22/12/09 : tableau 2

Annexe n°3 : Tableau de demande de LMRs pour une substance pharmacologique active en accord avec le règlement 470/2009

PART I: Administrative Data

Name of substance for review, using INN (where attributed):					
Name and address of applicant:					
Name, address, telephone number and fax number of company contact point for all correspondence arising in connection with the application:					
Type of application (please tick):	Full <input type="checkbox"/>	Extension <input type="checkbox"/>	Modification <input type="checkbox"/>		
Legal basis (please tick):	Article 3 <input type="checkbox"/>	Article 15 <input type="checkbox"/>	Article 9a ¹ <input type="checkbox"/>		
	Article 9b <input type="checkbox"/>	Article 11 <input type="checkbox"/>	Article 27 ² <input type="checkbox"/>		
Marketing authorisation of veterinary medicinal products in the EU (please tick):	<p>Does the applicant hold a marketing authorisation in the EU for a veterinary medicinal product containing the substance?</p> <p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> or</p> <p>Has the applicant submitted a marketing authorisation application in the EU for a veterinary medicinal product containing the substance?</p> <p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>If the response to both questions above is "No":</p> <p>Has the applicant the intention to submit an application for a marketing authorisation containing the substance and concerned species in the EU</p> <p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p>				
Rapporteur:					
Co-rapporteur:					

1 Requests from the European Commission or Member States only.
2 Requests from the European Commission or Member States only.

PART II: SUMMARY OF THE EVALUATION PROPOSED BY THE APPLICANT

Name of Substance for review, using INN (where attributed):			
Is the substance used in veterinary medicinal products as (please tick):	Active ingredient?	<input type="checkbox"/>	Excipient, preservative, etc? <input type="checkbox"/>
Please summarise the anticipated pattern of veterinary use:			
Target Species	Major indications	Dose regimen	
Overall NOEL used for the determination of ADI (mg/kg bw/day):			
Reference to relevant study (including location in the dossier):			
Uncertainty factor proposed:			
ADI proposed ($\mu\text{g}/\text{kg bw}$):			
ADI proposed ($\mu\text{g}/60 \text{ kg person}$):			
MRL required? (Please tick)	Yes	<input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
If yes, what is the marker residue proposed:			
Food commodity	Proposed MRLs ($\mu\text{g}/\text{kg}$)		
Muscle			
Fat/Skin+Fat			
Liver			
Kidney			
Milk			
Eggs			
Honey			
Description of the proposed analytical method:			
Limit of quantification (LOQ)			
Reference (including location in the dossier):			
Evaluations performed by other EU or international bodies:	Has the substance been evaluated by other EU or international bodies? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> If the response to the above question is "yes", please indicate the name of the EU body(ies), the date(s) of evaluation(s) and the outcome(s)		

Annexe n°4 : Liste des antibiotiques d'importance critique en médecine vétérinaire développée par l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE)

Antimicrobial agent	Classification and use
Pleuromutilins	<p>Veterinary Highly Important Antimicrobials</p> <p><i>Used for: avian, caprine, rabbit, ovine, and swine species</i></p> <p>Pleuromutilins are used exclusively in animals. The class of pleuromutilins is essential against respiratory infections in pigs and poultry. This family is critically important against swine dysentery (<i>Brachyspira hyodysenteriae</i>) because there are no alternatives in many regions</p>
Polypeptides	<p>Veterinary Highly Important Antimicrobials</p> <p><i>Used for: avian, bee, bovine, caprine, equine, rabbit, ovine and swine species</i></p> <p>Bacitracin is used against necrotic enteritis in poultry where available. Polypeptides are indicated in septicæmias, colibacillosis, salmonellosis, and urinary infections. Cyclic polypeptides are widely used against Gram-negative digestive infections</p>
Quinolones	<p>Veterinary Critically Important Antimicrobials</p> <p><i>Used for: avian, bee, bovine, caprine, equine, rabbit, ovine, fish and swine species</i></p> <p>Quinolones of the first and second generations are used in septicæmias and in infections such as colibacillosis, which cause serious losses in poultry, cattle, swine, fish and other species</p> <p>Fluoroquinolones have no equally efficacious alternative in the treatment of chronic respiratory disease in poultry (<i>Escherichia coli</i>)</p>
Quinoxalines	<p>Veterinary Important Antimicrobials</p> <p><i>Used for: swine species</i></p> <p>Quinoxalines (carbadox) are used for digestive disease of pigs (e.g. swine dysentery)</p>
Sulphonamides	<p>Veterinary Critically Important Antimicrobials</p> <p><i>Used for: avian, bovine, caprine, equine, rabbit, ovine, fish and swine species</i></p> <p>Several sulphonamides alone or in combination with diaminopyrimidines are essential because of diseases covered (bacterial, coccidial and protozoal infections), and use in multiple animal species</p> <p>This is essential for treatment of cattle, pigs, sheep, poultry, fish or other species. Few economical alternatives are available</p>
Streptogramins	<p>Veterinary Important Antimicrobials</p> <p><i>Used for: avian, bovine, ovine and swine species</i></p> <p>Virginiamycin is an important antimicrobial in the prevention of necrotic enteritis (<i>Clostridium perfringens</i>)</p>
Tetracyclines	<p>Veterinary Critically Important Antimicrobials</p> <p><i>Used for: avian, bee, bovine, caprine, camel, equine, rabbit, ovine, fish and swine species</i></p> <p>Tetracyclines are very important in the treatment of many bacterial and chlamydial diseases in a broad range of animal species. There are no alternatives to tetracyclines in the treatment of animals against heartwater (<i>Ehrlichia ruminantium</i>) and anaplasmosis (<i>Anaplasma marginale</i>)</p> <p>Few economical alternatives are available</p>

Source World Organisation for Animal Health (10)

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
- De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date

Signature de l'étudiant et du Président du jury

AUTEUR : Léa SONNET

TITRE : Sécurité sanitaire des médicaments à usage vétérinaire : application aux antibactériens

DIRECTEUR DE THESE : Madame le Professeur Florence TABOULET

LIEU ET DATE DE LA SOUTENANCE : Faculté des Sciences pharmaceutiques, le 6 juillet 2021

La sécurité sanitaire des médicaments vétérinaires est assurée par des dispositions réglementaires. Le rapport bénéfices/risques qui conditionne l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, la fixation des limites maximales de résidus et des temps d'attente garantissent la protection des animaux, du consommateur de denrées et des utilisateurs du médicament vétérinaire. Ces dispositions sont appliquées aux antibactériens dont l'efficacité décroît depuis plusieurs décennies. Pour faire face au risque infectieux et lutter contre l'antibiorésistance, évaluer et gérer les risques inhérents à leur utilisation s'avère impératif. C'est dans ce contexte que s'inscrit l'approche « One Health ». Elle affirme l'interdépendance des santés animale, humaine et des écosystèmes et promeut une démarche collaborative et transdisciplinaire. Elle est progressivement déclinée à l'échelle nationale par la mise en place de mesures concrètes auprès des différents acteurs du médicament vétérinaire.

The safety of veterinary medicinal products is ensured by regulatory provisions. The benefit/risk ratio, which determines the granting of marketing authorisation, the setting of maximum residue limits and withdrawal periods guarantee the protection of animals, the food consumer and the users of veterinary medicinal products. These provisions are applied to antibacterials whose efficacy has been decreasing for several decades. In order to deal with the risk of infection and to combat antibiotic resistance, it is becoming essential to assess and manage the risks inherent in their use. This is the context of the "One Health" approach. It affirms the interdependence of animal, human and ecosystem health and promotes a collaborative and transdisciplinary approach. It is gradually being implemented on a national scale through the introduction of concrete measures for the various veterinary medicine stakeholders.

MOTS-CLES : Sécurité sanitaire, médicaments vétérinaires, antibiorésistance

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Droit Pharmaceutique

Faculté des sciences pharmaceutiques - 35, chemin des maraichers - 31062 Toulouse Cedex 9, France