

Étude d'impact des mesures législatives et réglementaires issues de la loi d'avenir pour l'alimentation, l'agriculture et la forêt, concernant la prescription vétérinaire des antibiotiques critiques

établi par

Pascale BRIAND

Inspectrice générale de l'agriculture

Catherine DUPUY

Inspectrice générale de santé publique vétérinaire

Marie-Lise MOLINIER

Ingénieure générale des ponts, des eaux et des forêts

SOMMAIRE

| | |
|--|----|
| RÉSUMÉ..... | 5 |
| LISTE CHRONOLOGIQUE DES RECOMMANDATIONS..... | 7 |
| INTRODUCTION..... | 8 |
| 1. PREMIÈRE PARTIE : L'ENCADREMENT RÉGLEMENTAIRE DE LA PRESCRIPTION VÉTÉRINAIRE DES ANTIBIOTIQUES CRITIQUES : L'ABOUTISSEMENT D'UNE LONGUE GESTATION..... | 9 |
| 1.1. Les incitations fortes des organisations sanitaires internationales..... | 9 |
| 1.2. L'encadrement réglementaire des antibiotiques critiques était prévu dans le premier plan Ecoantibio (2012-2016)..... | 11 |
| 1.3. L'effet catalyseur de la loi d'avenir..... | 11 |
| 1.4. Le décret du 16 mars 2016 et l'arrêté du 18 mars 2016 : des textes clairs et restrictifs..... | 12 |
| 2. DEUXIÈME PARTIE : LES RÉSULTATS QUANTITATIFS ILLUSTRENT L'EFFICACITÉ DU LEVIER RÉGLEMENTAIRE..... | 15 |
| 2.1. Les textes de 2016 ont amplifié le mouvement global de réduction de l'usage des antibiotiques critiques..... | 15 |
| 2.1.1. L'indicateur parfait n'est pas disponible à ce jour..... | 15 |
| 2.1.2. Evolution de l'exposition globale des animaux aux Fluoroquinolones : une diminution spectaculaire entre 2015 et 2016..... | 16 |
| 2.1.3. Evolution de l'exposition globale des animaux aux Céphalosporines de dernière génération : une chute encore plus nette..... | 17 |
| 2.2. Les résultats doivent être modulés selon les espèces..... | 18 |
| 2.3. L'impact direct de la réduction d'usage des antibiotiques critiques sur la résistance bactérienne est difficile à évaluer..... | 20 |
| 2.3.1. Une augmentation nette du nombre d'antibiogrammes collectés par le réseau Résapath en 2016 dans 3 espèces..... | 20 |
| 2.3.2. La résistance d'E.coli aux Céphalosporines de dernière génération reste stable dans les espèces où la proportion de résistance est faible..... | 21 |
| 2.3.3. La tendance à la baisse de la résistance d'E.Coli aux Céphalosporines de dernière génération est plus marquée dans les filières à pourcentage de résistances élevé..... | 21 |
| 2.3.4. Les proportions d'E.coli résistant aux Fluoroquinolones sont supérieures à celles résistant aux Céphalosporines..... | 23 |
| 2.3.5. La proportion de souches d'E.coli multirésistantes est en diminution significative dans toutes les espèces..... | 23 |
| 2.3.6. Quels enseignements tirer du suivi de la résistance bactérienne aux antibiotiques critiques ?..... | 24 |
| 3. TROISIÈME PARTIE : L'APPLICATION PRATIQUE DE LA NOUVELLE RÉGLEMENTATION RENCONTRE DES PROBLÉMATIQUES TRÈS DIFFÉRENTES SELON LES FILIÈRES..... | 26 |
| 3.1.1. Plusieurs nouvelles dispositions ne soulèvent pas de difficultés particulières. | 26 |
| 3.1.2. La disparition de l'usage des antibiotiques critiques à titre préventif est acquise..... | 27 |
| 3.1.3. Le traitement des animaux par les antibiotiques critiques a été profondément modifié par le décret du 16 mars 2016..... | 32 |

| | |
|---|----|
| 3.1.4. Des marges de progrès existent-elles encore ?..... | 41 |
| 3.1.5. Le modèle français reste à valoriser..... | 45 |
| CONCLUSION..... | 49 |
| ANNEXES..... | 51 |
| Annexe 1 : lettre de mission..... | 53 |
| Annexe 2 : note de cadrage..... | 55 |
| Annexe 3 : liste des personnes rencontrées..... | 57 |
| Annexe 4 : liste des sigles utilisés..... | 58 |
| Annexe 5 : liste des textes de références..... | 59 |

RÉSUMÉ

Le décret 2016-317 du 16 mars 2016 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments vétérinaires contenant un ou plusieurs antibiotiques critiques et l'arrêté du 18 mars 2016 fixant la liste des antibiotiques critiques s'inscrivent dans l'effort de lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques engagé par le ministère de l'agriculture à travers le plan Ecoantibio 2012-2016 et la loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt du 13 octobre 2014. Les dispositions nouvelles applicables à la prescription vétérinaire d'antibiotiques critiques peuvent être résumées ainsi : la prescription des antibiotiques critiques à titre préventif est interdite. Leur prescription à titre métaphylactique ou curatif doit être précédée d'un examen clinique ou nécropsique de l'animal ainsi que, lorsqu'ils sont possibles, des prélèvements nécessaires à l'identification du germe en cause et au test de sensibilité de ce germe aux antibiotiques. Les résultats de l'antibiogramme peuvent être exploités pendant 3 mois. Par ailleurs, la durée du traitement prescrit ainsi que la durée de validité de l'ordonnance sont limitées à un mois et le renouvellement de la délivrance de l'antibiotique critique est interdit.

La réduction de l'usage des antibiotiques critiques en médecine vétérinaire a été largement initiée à partir des années 2010-2012. L'examen de l'évolution des données quantitatives relatives à l'usage des antibiotiques critiques entre 2014/2015 et 2016 montre toutefois que l'entrée en vigueur des dispositions réglementaires a sensiblement amplifié cette tendance. La question du lien entre la résistance bactérienne et l'exposition des animaux aux antibiotiques est complexe. Toutefois, il apparaît à travers le suivi réalisé par le réseau Résapath que la réduction de l'usage des antibiotiques critiques liée à l'application de la réglementation de 2016 s'est accompagnée d'un repli de la résistance d'E.coli aux antibiotiques critiques, avec cependant des différences notables selon les espèces animales.

L'observation des pratiques montre que l'usage préventif des antibiotiques critiques est aujourd'hui quasiment abandonné, notamment chez les animaux de rente. Pour assurer la cohérence du dispositif réglementaire il conviendrait au plan français d'exclure tous les antibiotiques du volet « prévention » du protocole de soins et, au niveau communautaire, de promouvoir la vaccination en permettant le libre accès des éleveurs à la publicité sur les vaccins. Pour compenser l'écart technique réel existant entre les antibiotiques critiques et les antibiotiques classiques, le diagnostic vétérinaire doit encore progresser en précocité et en précision. Dans cet objectif, l'accès du vétérinaire à toutes les données concernant les animaux dont il assure le suivi sanitaire doit être facilité (résultats d'analyses et de prophylaxies réalisées par divers organismes, performances techniques, saisies en abattoir, enregistrements divers...). Afin de poursuivre la démarche d'usage prudent et raisonné des antibiotiques critiques, les outils de formation/information des vétérinaires praticiens doivent être adaptés. Dans cet esprit, tous les guides de bonnes pratiques, fiches techniques et autres documents techniques doivent être mis à jour pour tous les types de production, en y intégrant les dispositions spécifiques applicables aux antibiotiques critiques. Afin d'être en mesure d'évaluer eux-mêmes leurs pratiques, les éleveurs doivent pouvoir à moyen terme disposer de références concernant le recours aux antibiotiques critiques, établies pour chaque espèce et chaque type de production.

L'effort remarquable de réduction de l'usage des antibiotiques critiques en médecine vétérinaire est exigeant pour les éleveurs et les vétérinaires français. Le risque de découragement est réel s'il ne s'accompagne pas d'une valorisation des produits sur le marché communautaire et international.

LISTE CHRONOLOGIQUE DES RECOMMANDATIONS

- R1. Exclure la prescription d'antibiotiques du volet « prévention » du protocole de soins (modification du décret 2007-596 CSP 5141-112-2- I- 2°- d) en prévoyant (par arrêté ministériel) des délais d'application adaptés aux contraintes des filières, prenant en particulier en compte le temps nécessaire à l'évolution des pratiques d'élevage.....31
- R2. Les pouvoirs publics français doivent défendre au niveau communautaire l'intérêt de la promotion de la vaccination des animaux par l'intermédiaire de la publicité destinée aux éleveurs.....32
- R3. Les organisations professionnelles vétérinaires doivent prendre les initiatives permettant au vétérinaire prescripteur d'avoir accès à l'ensemble des données technico-sanitaires de l'élevage.....39
- R4. Dans un délai qui ne devrait pas excéder 2 ans, les filières devront mettre à disposition des éleveurs des références détaillant par espèce animale et par type de production l'utilisation des antibiotiques et fixant des objectifs quantitatifs de réduction de cette utilisation avec une priorité réservée aux antibiotiques critiques.....44
- R5. Les organisations techniques vétérinaires doivent achever la mise à jour des guides de bonne pratique, fiches techniques, schémas thérapeutiques et autres documents techniques en y intégrant les obligations relatives à la prescription d'antibiotiques critiques établies par le décret du 16 mars 2016 et l'arrêté du 18 mars 2016.....46
- R6. La direction générale de l'alimentation doit apporter un soin tout particulier à la formation et à l'encadrement technique des personnels en charge des contrôles préalablement à la conduite de procédures administratives et/ou judiciaires.....46
- R7. Le ministère de l'agriculture doit multiplier les initiatives visant à valoriser à l'international l'effort de réduction de l'usage des antibiotiques critiques de l'élevage français et à faire adopter des démarches comparables dans les pays de l'Union Européenne.....48
- R8. Un partenariat entre les instituts techniques des filières animales et les organisations techniques vétérinaires doit être mis en place dans l'objectif de créer un observatoire technico-économique des pratiques sanitaires des élevages dont l'objet serait notamment le recueil et l'analyse des données relatives à l'usage des antibiotiques... 49

INTRODUCTION

Les substances antibiotiques d'importance critique sont définies à l'article L5144-1-1 du code de la santé publique créé par la loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt du 13 octobre 2014. Il s'agit des substances antibiotiques qui doivent être prioritairement réservées dans l'intérêt de la santé humaine et animale. L'axe 3 du plan Ecoantibio 2012-2016 prévoyait d'établir la liste des antibiotiques critiques (mesure 25) et de limiter leur prescription. C'est dans cet objectif que le décret 2016-317 du 16 mars 2016 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments utilisés en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique et l'arrêté du 18 mars 2016 fixant la liste des substances antibiotiques d'importance critique sont entrés en vigueur le 1^{er} avril 2016. Le présent rapport se propose dans un premier temps de présenter les dispositions réglementaires s'appliquant désormais à la prescription vétérinaire d'antibiotiques critiques en insistant sur le caractère original de certaines mesures. La deuxième partie détaille les résultats quantitatifs attribués à cette nouvelle réglementation en terme de diminution de la consommation d'antibiotiques critiques et surtout d'évolution de la résistance bactérienne à ces molécules. Enfin la troisième partie s'attache à réaliser un état des lieux de l'application de ces nouvelles mesures douze à dix huit mois après leur entrée en vigueur. Cette dernière partie tente de repérer les difficultés rencontrées, analyser les conséquences pratiques de ces nouvelles dispositions et formuler des recommandations destinées tant à favoriser l'application de la réglementation qu'à augmenter son efficacité dans la lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques.

1. PREMIÈRE PARTIE : L'ENCADREMENT RÉGLEMENTAIRE DE LA PRESCRIPTION VÉTÉRINAIRE DES ANTIBIOTIQUES CRITIQUES : L'ABOUTISSEMENT D'UNE LONGUE GESTATION

1.1. Les incitations fortes des organisations sanitaires internationales

- Dès 2005, l'organisation mondiale de la santé (OMS) a établi une classification de tous les antibiotiques utilisés en médecine humaine selon deux critères :

critère 1 : classe d'antibiotiques qui est la seule ou quasiment la seule à permettre de traiter des infections humaines graves ;

critère 2 : classe d'antibiotiques utilisée pour traiter des infections humaines dues à des bactéries d'origine non humaine mais pouvant être transmises à l'homme ou à des bactéries qui peuvent acquérir des gènes de résistance d'une bactérie non humaine.

En fonction de ces deux critères, les antibiotiques utilisés en médecine humaine sont classés en trois catégories : les antibiotiques «d'importance critique» qui remplissent les deux critères, les antibiotiques «très importants» qui remplissent un des deux critères et les antibiotiques «importants» qui ne remplissent aucun des deux critères.

Depuis 2005, l'OMS a procédé à 5 révisions de la classification des antibiotiques utilisés en médecine humaine (2005, 2007, 2009, 2013, 2016). A l'occasion de la révision de 2016 la colistine a été placée dans le groupe des antibiotiques d'importance critique.

- Des ateliers d'experts consacrés à l'utilisation non humaine des antimicrobiens et à l'antibiorésistance se sont tenus dès 2003. L'office international des épizooties (OIE) s'est engagé dans l'élaboration des critères d'identification des agents antimicrobiens d'importance critique chez les animaux et dans l'établissement de la liste de ces agents.

Pour déterminer le degré d'importance des classes d'antimicrobiens en médecine vétérinaire, les critères suivants ont été retenus :

critère 1 : taux de réponse des pays au questionnaire concernant les agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire (critère atteint lorsque plus de la moitié des pays ont répondu que la classe d'antimicrobiens était importante) ;

critère 2 : Traitement d'une maladie animale grave et disponibilité d'antimicrobiens de substitution (critère rempli lorsque les composés de la classe considérée ont été identifiés comme essentiels contre des infections données et que les solutions thérapeutiques de substitution étaient insuffisantes ou inexistantes).

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

- agents antimicrobiens d'importance critique en médecine vétérinaire (AICV) : ceux qui répondent à la fois aux critères 1 et 2,
- agents antimicrobiens très importants en médecine vétérinaire (ATIV) : ceux qui répondent au critère 1 ou 2,
- agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire (AIV) : ceux qui ne répondent à aucun des critères 1 ou 2.

En 2007, le comité international de l'OIE a adopté la liste des agents antimicrobiens d'importance critique en médecine vétérinaire. Cette liste a été par la suite mise à jour à deux reprises en 2013 et 2015. Il faut signaler que l'OIE classe la colistine comme un antibiotique « très important » en médecine vétérinaire.

Parmi les AICV figurant sur la liste de l'OIE, certains sont considérés comme revêtant une importance critique à la fois pour la santé humaine et pour la santé animale. C'est le cas des Fluoroquinolones et des Céphalosporines de troisième et quatrième générations. L'OIE a émis des recommandations pour l'utilisation de ces deux classes d'antibiotiques :

- elles ne doivent pas être utilisées dans le cadre d'un traitement prophylactique, administré par le biais des aliments ou de l'eau destinés aux animaux, en l'absence de signe clinique chez les animaux à traiter ;
 - elles ne doivent pas être utilisées comme traitement de première intention, à moins que cela ne soit justifié. Lorsqu'elles sont administrées comme traitement de seconde intention, elles doivent s'appuyer de préférence sur les résultats des analyses bactériologiques ;
 - toute utilisation hors autorisation de mise sur le marché (AMM) ou différente du résumé des caractéristiques du produit (RCP) doit être limitée et réservée aux quelques cas où il n'existe aucune solution de substitution. Cette utilisation doit être en conformité avec la législation nationale en vigueur.
- Au niveau européen, en réponse à une demande de la Commission Européenne d'établir une catégorisation des antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire en fonction de leur importance en médecine humaine, l'agence européenne de médecine (EMA) a créé un groupe de travail l'Antimicrobial Advice Expert Group (AMEG), travaillant en collaboration avec l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) et le Centre européen pour la prévention et le contrôle des maladies (ECDC).

L'AMEG propose un classement en trois catégories :

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

La classification repose sur des critères liés notamment à l'implication des germes zoonotiques dans le risque d'apparition de l'antibiorésistance, la probabilité de transfert de la résistance et l'utilisation de l'antimicrobien en médecine vétérinaire. Pour évaluer la probabilité de transfert, l'AMEG a mis en place une classification prenant en compte la transmission verticale de gènes de résistance, le nombre d'éléments génétiques mobiles porteurs de résistance, la co-sélection des résistances et le potentiel de transmission de la résistance à des bactéries zoonotiques et commensales. L'ensemble de ces critères permet d'estimer une probabilité de risque de transfert de la résistance, classée de faible à élevée pour chaque famille d'antimicrobien.

A signaler que la colistine classée en catégorie 1 en 2014 a été classée en catégorie 2 en 2016 à la suite d'un rapport de l'ECDC sur la résistance plasmidique transférable chez les enterobacteriaceae.

1.2. L'encadrement réglementaire des antibiotiques critiques était prévu dans le premier plan Ecoantibio (2012-2016)

En France, dès 2009 la direction générale de l'alimentation (DGAI) a constitué un comité national de coordination pour l'usage raisonné des antibiotiques en médecine vétérinaire réunissant l'ensemble des publics concernés : organisations professionnelles vétérinaires, organisations professionnelles agricoles, instituts techniques, instituts de recherche, pouvoirs publics, industriels du médicament. L'objectif du plan Ecoantibio mis en place en 2012 était double :

- diminuer la contribution des antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire à la résistance bactérienne et à ses conséquences sur la santé des animaux et la santé publique ;
- préserver de manière durable l'arsenal thérapeutique (d'autant plus que la perspective de développement de nouveaux antibiotiques en médecine vétérinaire est réduite).

Pour atteindre ces objectifs, le premier plan Ecoantibio comportait 40 mesures s'articulant autour de 5 axes. L'axe 3 prévoyait de « renforcer l'encadrement et réduire les pratiques à risque ». La mesure 25 du plan visait à « établir la liste des antibiotiques critiques dont il faut prioritairement préserver l'efficacité pour l'homme ». La mesure 26 visait à « limiter la prescription des antibiotiques critiques dont il faut prioritairement préserver l'efficacité pour l'homme ».

1.3. L'effet catalyseur de la loi d'avenir

La loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt du 13 octobre 2014 comprend 96 articles qui concernent la performance économique et environnementale des filières agricoles, agroalimentaires et forestières, la politique de l'alimentation et la performance sanitaire.

Trois articles de cette loi ciblent les antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire :

- l'article 1^{er}-II : les politiques publiques visent à promouvoir et à pérenniser les systèmes de production agroécologiques (...) qui combinent performance économique, sociale, notamment à travers un haut niveau de protection sociale, environnementale et sanitaire. Ces systèmes privilégient l'autonomie des exploitations agricoles et l'amélioration de leur compétitivité, en maintenant ou en augmentant la rentabilité économique, en améliorant la valeur ajoutée des productions et en réduisant la consommation d'énergie, d'eau, d'engrais, de produits phytopharmaceutiques et de médicaments vétérinaires, en particulier les antibiotiques ;
- l'article 48 (V) cible plus particulièrement les antibiotiques critiques en introduisant certaines dispositions dans le code de la santé publique (CSP) et en modifiant d'autres :
 - article L.5144-1-1 CSP : « les substances antibiotiques d'importance critique sont celles dont l'efficacité doit être prioritairement préservée dans l'intérêt de la santé humaine et animale et dont la liste est fixée par arrêté des ministres chargés de l'agriculture et de la santé, après avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail et de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». C'est en application de cet article que l'arrêté du 18 mars 2016 a été pris ;

- article L.5141-16 18°CSP « sont déterminées en tant que de besoin par décret en Conseil d'État les restrictions qui peuvent être apportées à la prescription et à la délivrance de certains médicaments compte tenu des risques particuliers qu'ils présentent pour la santé publique ». La loi d'avenir apporte ainsi la base législative du décret du 16 mars 2016 ;
- article L.5442-10 CSP (modifié par la loi 2016-41 du 21 janvier 2016 art 152) introduit les pénalités de deux ans d'emprisonnement et 150000 euros d'amende en cas de non respect des restrictions en matière de prescription et de délivrance des antibiotiques critiques.
- L'article 49 ne modifie pas le code de la santé publique mais fixe un objectif chiffré de réduction de l'utilisation des antibiotiques critiques en médecine vétérinaire : « en vue de permettre, au plus tard le 31 décembre 2016, une réduction de 25 % par rapport à l'année 2013 de l'utilisation des substances antibiotiques appartenant à chacune des trois familles des fluoroquinolones et des céphalosporines de troisième et quatrième générations, tous les acteurs sont sensibilisés aux risques liés à l'antibiorésistance. Les bonnes pratiques d'élevage et les bonnes pratiques de prescription et d'utilisation de ces substances sont privilégiées, ainsi que le développement des alternatives permettant d'en éviter le recours. A l'issue de cette période, une évaluation de la réduction est réalisée et un nouvel objectif est défini ».

1.4. Le décret du 16 mars 2016 et l'arrêté du 18 mars 2016 : des textes clairs et restrictifs

I. Le décret en Conseil d'État du 16 mars 2016 est entré en application le 1er avril 2016. Il introduit trois nouveaux articles dans le code de la santé publique (R.5141-117-1 , R.5141-117-2, R.5141-117-3) et il modifie l'article R.5141-111 de ce code.

Les principales dispositions peuvent être résumées ainsi :

- ✓ l'interdiction de prescription des antibiotiques critiques à titre préventif (le traitement préventif est défini par le texte comme *un traitement prophylactique, individuel ou collectif, appliqué à des animaux sains, exposés à un facteur de risque pour une maladie infectieuse considérée*) ;
- ✓ l'obligation d'un examen clinique avant la prescription d'un antibiotique critique à des fins curatives ou métaphylactiques (le traitement curatif étant défini comme *le traitement individuel ou collectif des seuls animaux présentant les symptômes d'une maladie* et le traitement métaphylactique comme *tout traitement appliqué aux animaux cliniquement malades et aux autres animaux d'un même groupe qui bien que cliniquement sains présentent une forte probabilité d'infection du fait de leur contact étroit avec les animaux malades*).

Le texte apporte en outre deux précisions importantes :

- 1) Le vétérinaire ne peut prescrire un traitement métaphylactique avec un antibiotique critique que s'il suspecte une maladie présentant un taux élevé de morbidité ou de mortalité pour laquelle, en l'absence de traitement précoce, une propagation rapide à l'ensemble des animaux est inévitable.

2) Le vétérinaire ne peut prescrire un traitement curatif ou métaphylactique avec un antibiotique critique qu'en l'absence de médicament ne contenant pas ces substances suffisamment efficace ou adapté pour traiter la maladie diagnostiquée.

- ✓ La prescription d'un antibiotique critique à des fins curatives ou métaphylactiques doit être précédée d'un examen complémentaire d'identification de la souche bactérienne responsable de l'infection et d'un test de sensibilité de cette souche à l'antibiotique critique prescrit, réalisé selon une méthode validée officiellement (antibiogramme) et dont les résultats doivent être conservés 5 ans par le vétérinaire.

Trois dérogations sont prévues à l'obligation de réalisation de l'antibiogramme :

- lorsque la réalisation du prélèvement d'échantillon est impossible en raison de la localisation de l'infection, du type d'infection ou de l'état de santé de l'animal ;
 - lorsque le vétérinaire a connaissance de résultats d'antibiogrammes effectués depuis moins de 3 mois, pour le même animal ou pour des animaux du même stade physiologique présents sur le même site et pour la même affection ;
 - lorsqu'il s'agit d'un cas aigu d'infection bactérienne pour laquelle un traitement avec d'autres antibiotiques serait insuffisamment efficace. Dans un délai de 4 jours après la prescription, le vétérinaire doit adapter le traitement en fonction de l'évolution clinique et des résultats de l'antibiogramme.
- ✓ La durée d'un traitement avec un antibiotique critique est limitée à un mois, même si la durée figurant sur le résumé des caractéristiques du produit (RCP) est supérieure à un mois. Si le traitement doit être prolongé, il ne peut l'être qu'après un nouvel examen clinique et une nouvelle prescription.
 - ✓ La prescription doit respecter les contre-indications et précautions d'emploi mentionnées sur le RCP.
 - ✓ La durée de validité de la prescription est limitée à un mois (elle est de un an pour les autres médicaments vétérinaires).
 - ✓ Le renouvellement de la délivrance des antibiotiques critique est interdit.

Le décret du 16 mars 2016 prévoit par ailleurs que la prescription pour un animal d'un médicament humain contenant un antibiotique critique non contenu dans un médicament vétérinaire est autorisée dans deux cas :

- si l'antibiotique figure sur la liste des substances essentielles pour les équidés et pour une des indications prévues dans le règlement CE150/2006 ;
- si l'antibiotique est utilisée pour un usage précis figurant sur une liste établie par les ministres chargés de l'agriculture et de la santé. Une telle prescription doit par ailleurs respecter les obligations énoncées plus haut et le principe dit de la cascade (CSP L5143-4).

II. L'arrêté des ministres chargés de l'agriculture et de la santé du 18 mars 2016 fixe :

- la liste des usages vétérinaires pour lesquels certains antibiotiques critiques contenus dans un médicament humain mais non contenus dans un médicament vétérinaire peuvent être prescrits. Il s'agit de 3 Fluoroquinolones destinées au traitement ophtalmologique des animaux de compagnie et des équidés pour une administration par voie locale ;
- la liste des antibiotiques critiques non autorisés pour un usage vétérinaire. Ces antibiotiques ne sont pas contenus dans un médicament vétérinaire et le vétérinaire n'est pas autorisé à prescrire un médicament humain contenant ces antibiotiques ;
- la liste des substances antibiotiques d'importance critique dont la prescription est autorisée en médecine vétérinaire sous réserve de respecter les dispositions du décret du 16 mars 2016 (Cf. Supra : jamais en préventif, examen clinique et antibiogramme préalables, durée maximale de traitement d'un mois, validité de la prescription d'un mois, non renouvellement de la délivrance). Il s'agit de 3 Céphalosporines de 3ème génération, une Céphalosporine de quatrième génération et 5 Fluoroquinolones ;
- la liste des normes et méthodes validées que doivent respecter les antibiogrammes préalables à la prescription des antibiotiques critiques. Il s'agit des normes NFU 47-107 et NFU 47-106.

2. DEUXIÈME PARTIE : LES RÉSULTATS QUANTITATIFS ILLUSTRENT L'EFFICACITÉ DU LEVIER RÉGLEMENTAIRE

2.1. Les textes de 2016 ont amplifié le mouvement global de réduction de l'usage des antibiotiques critiques

2.1.1. L'indicateur parfait n'est pas disponible à ce jour

Un suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques est conduit en France depuis 1999 par l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANSES-ANMV). Il est basé sur les déclarations des laboratoires titulaires des autorisations de mise sur le marché (AMM). La loi d'avenir pour l'alimentation, l'agriculture et la forêt du 13 octobre 2014 a rendu ces déclarations obligatoires.

Plus que le tonnage vendu, c'est l'exposition des animaux aux antibiotiques qui exprime leur utilisation : l'ALEA (Animal Level of Exposure to Antimicrobials) est obtenu en établissant le rapport du poids vif traité par un antibiotique au produit du nombre total d'animaux par le poids des animaux adultes ou à l'abattage.

$$ALEA = \frac{\text{Poids vif traité}}{[\text{Nombre total d'animaux}] \times [\text{Poids des animaux adultes ou à l'abattage}]}$$

Il s'agit en quelque sorte du taux de traitement des animaux présents sur une année. L'ALEA prend en compte la dose journalière et la durée du traitement pour les traitements oraux et injectables. Il exclut en particulier les traitements intra-mammaires des bovins.

Plusieurs biais peuvent se glisser dans le calcul de cet indicateur :

- c'est le laboratoire qui commercialise un antibiotique qui réalise une estimation de la répartition des ventes entre les espèces animales prévues dans l'AMM ;
- l'utilisation des antibiotiques hors AMM est très difficile à apprécier quantitativement avec précision ; Elle n'est pas prise en compte dans les chiffres recueillis ;
- le recours éventuel à la prescription hors AMM de médicaments humains dans le cadre des dispositions de l'article L-5143-4 du code de la santé publique (principe dit de « la cascade ») n'est pas pris en compte ;
- pour le calcul du poids vif traité, on utilise pour chaque spécialité pharmaceutique un poids fixe estimé par espèce selon des données issues du RCP ;
- le calcul du poids vif traité est basé sur la posologie prévue dans l'AMM. Sur le terrain il existe fréquemment une différence entre la posologie de l'AMM, la posologie usuelle, la posologie de la prescription et la posologie de l'administration.

Dans ce contexte il apparaît clairement que c'est l'évolution de l'indicateur qui est à prendre en compte, plus que sa valeur absolue.

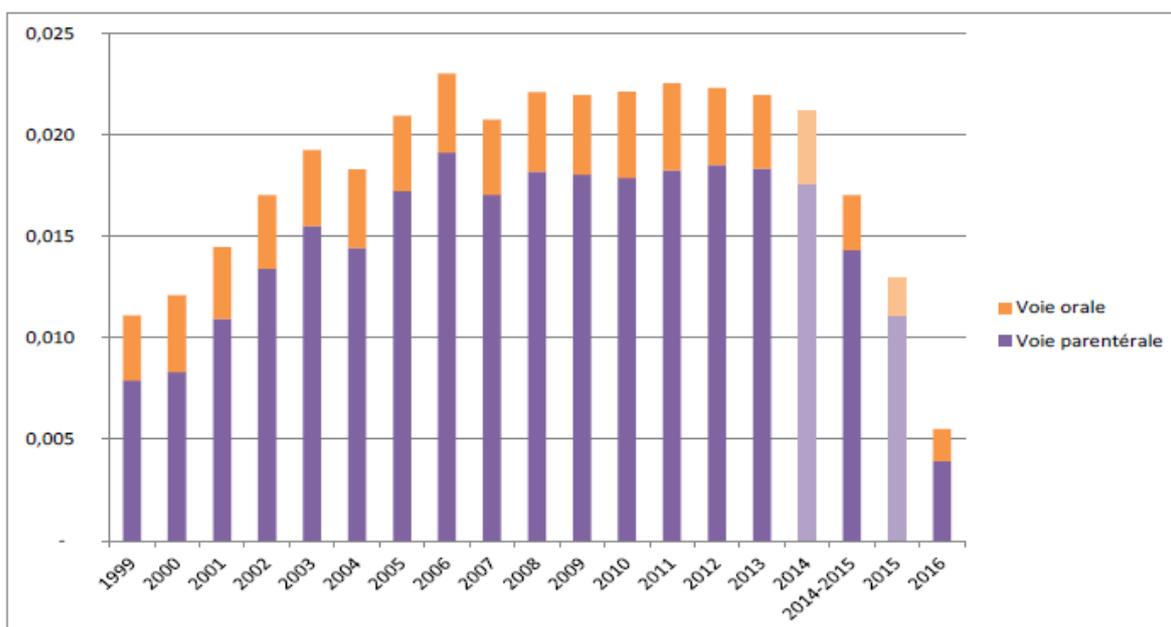
2.1.2. Evolution de l'exposition globale des animaux aux Fluoroquinolones : une diminution spectaculaire entre 2015 et 2016

La loi d'avenir a prescrit l'interdiction à compter du 1^{er} janvier 2015 de la pratique des marges arrière dans les achats d'antibiotiques. Le sur-stockage réalisé fin 2014 par les ayant droit (vétérinaires et pharmaciens d'officine) fausse les données des deux années 2014 et 2015. C'est en conséquence la moyenne des indicateurs pour ces deux années qui sert de comparaison avec les indicateurs 2016.

En médecine vétérinaire, 6 principes actifs de la famille des fluoroquinolones sont commercialisés : danofloxacin, difloxacin, enrofloxacin, marbofloxacin, orbifloxacin, pradofloxacin. Par ailleurs, 3 Fluoroquinolones contenues dans des spécialités humaines sont autorisées pour une administration locale en ophtalmologie des carnivores domestiques et des équidés. Ces dernières ne sont pas prises en compte dans les tableaux ci-dessous.

Après une augmentation jusqu'en 2006, l'exposition aux fluoroquinolones est restée stable entre 2007 et 2013 puis a chuté de 75 % entre 2013 et 2016, toutes espèces et voies d'administration confondues. La figure ci-dessous indique que la réglementation de 2016 encadrant la prescription des antibiotiques critiques a accentué sensiblement le mouvement de diminution de l'exposition, toutes espèces confondues aux Fluoroquinolones.

Figure 1 : évolution de l'exposition aux fluoroquinolones (ALEA) (ANSES 2017)

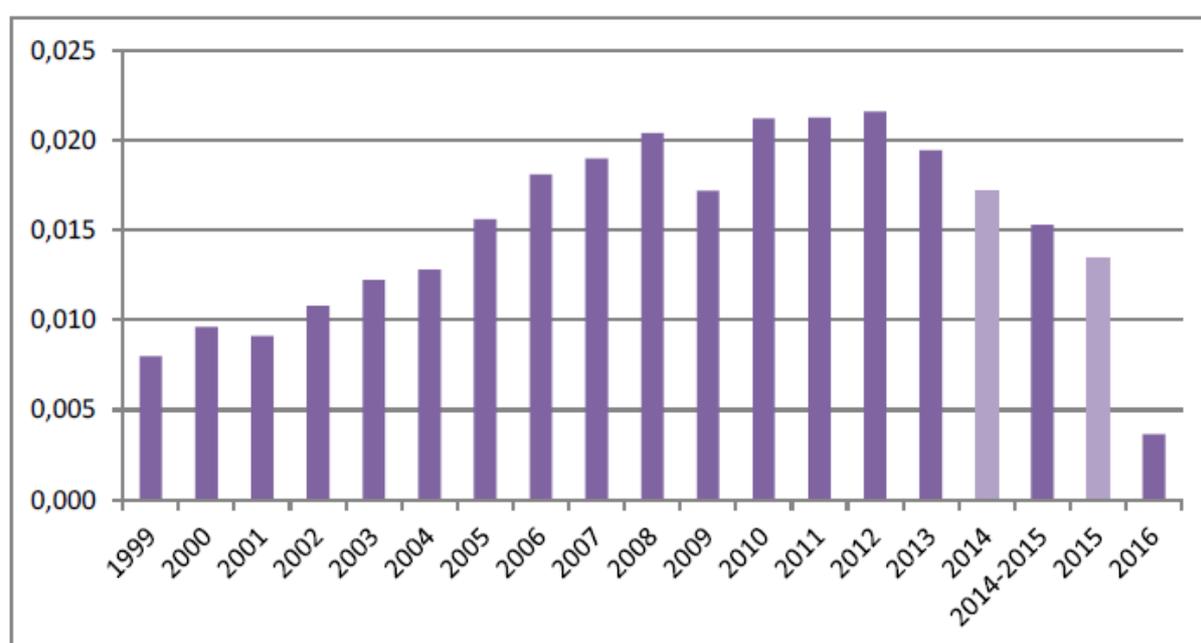


La diminution de l'exposition est nettement plus importante pour la voie parentérale que pour la voie orale.

2.1.3. Evolution de l'exposition globale des animaux aux Céphalosporines de dernière génération : une chute encore plus nette

En médecine vétérinaire, 4 principes actifs appartenant aux Céphalosporines de 3ème et 4ème générations sont commercialisés : céfovécine, céfopérazone, cefquinome, ceftiofur. Comme l'indique la figure ci-dessous, l'exposition aux Céphalosporines de 3ème et 4ème générations a augmenté jusqu'en 2012, puis a diminué régulièrement jusqu'en 2014-2015 avant de connaître une chute massive en 2016. La diminution de l'exposition a été de 81,3 % entre 2013 et 2016

Figure 2 : évolution de l'exposition aux céphalosporines de dernière génération (ALEA) (ANSES 2017)



Comme dans le cas des Fluoroquinolones, les dispositions réglementaires de mars 2016 encadrant la prescription des antibiotiques critiques ont nettement favorisé la diminution de l'exposition des animaux aux Céphalosporines de dernière génération.

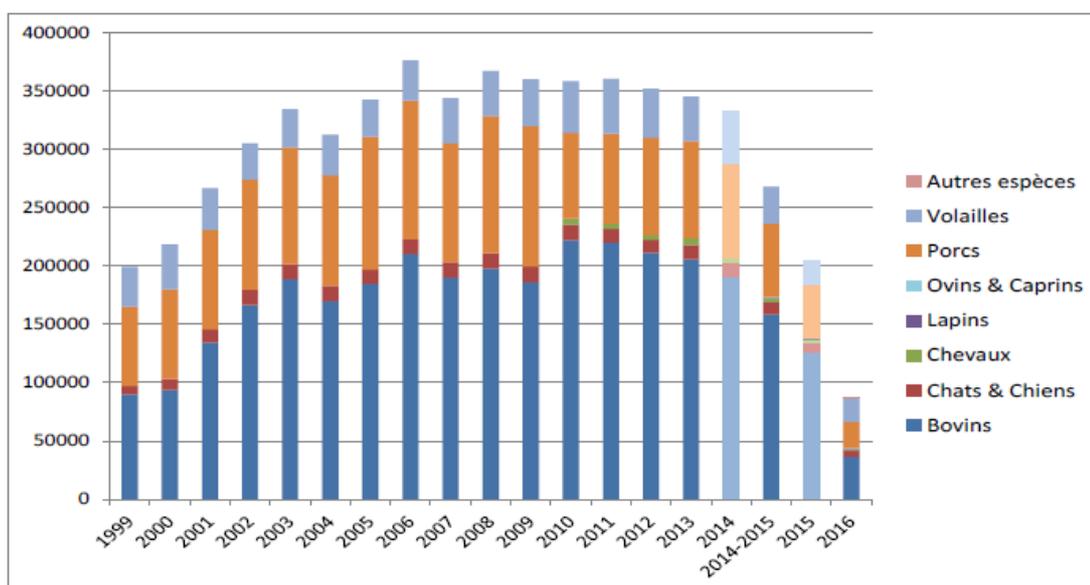
L'objectif fixé par la loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt du 13 octobre 2014 de réduction de l'usage des antibiotiques critiques en médecine vétérinaire de 25 % au plus tard le 31 décembre 2016 par rapport à l'année 2013 est largement dépassé.

2.2. Les résultats doivent être modulés selon les espèces

Les Fluoroquinolones sont autorisées (AMM) uniquement pour les bovins (voie orale et parentérale), les porcs (voie parentérale), les volailles et les lapins (voie orale). Sur le terrain, les Fluoroquinolones sont aussi utilisées hors AMM pour traiter les chevaux et les petits ruminants.

Comme l'indique la figure 3, en 2016, le poids vif traité aux Fluoroquinolones correspond majoritairement aux bovins (42 %), aux porcs (26 %) et aux volailles (23 %). Les chats et les chiens représentent 6 % du poids vif traité et les chevaux 1 %.

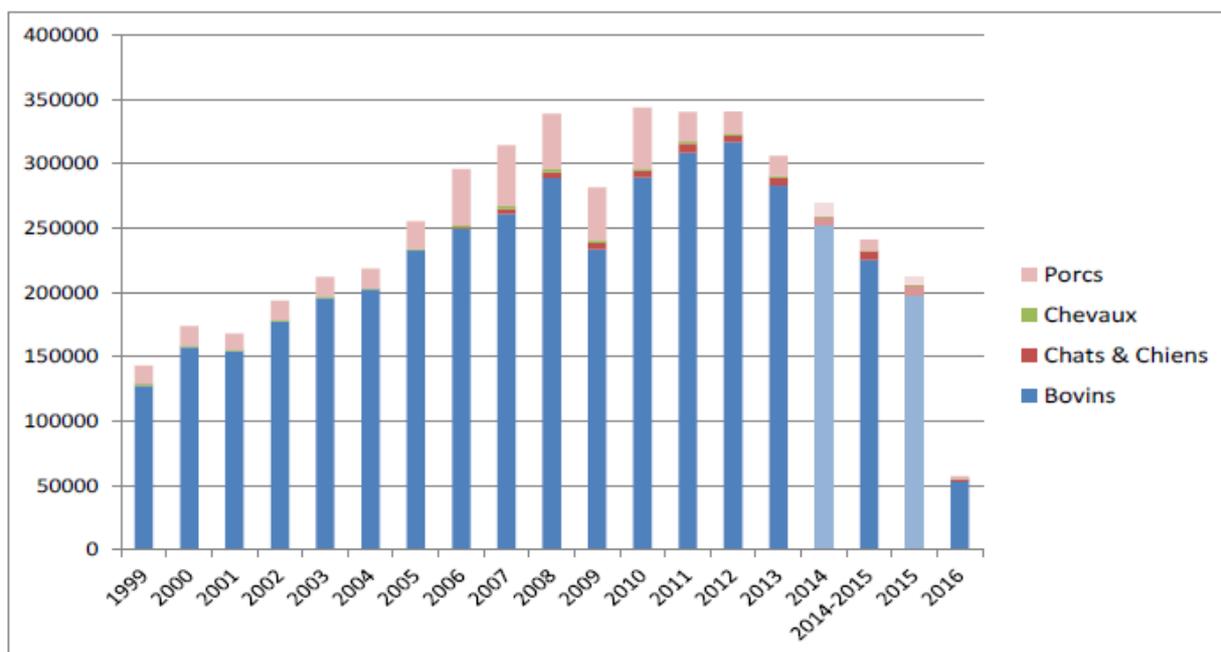
Figure 3 : évolution du poids vif traité aux fluoroquinolones selon les espèces en tonnes (ANSES 2017)



Les Céphalosporines de dernière génération sont autorisées chez les bovins (par voie intramammaire et par voie parentérale), chez les porcs, les chevaux, les chats et les chiens (par voie parentérale).

Comme l'indique la figure ci-dessous, le poids vif traité correspond très majoritairement à l'espèce bovine (92 % en 2016), puis aux porcs (4 %), aux carnivores domestiques (3,1 %) et aux chevaux (0,6 %).

Figure 4 : évolution du poids vif traité aux céphalosporines de dernière génération (ANSES 2017)



Le tableau ci-dessous présente l'évolution entre les années 2015 et 2016 des ALEA de plusieurs espèces animales concernées par la prescription vétérinaire et illustre l'effet levier du décret du 16 mars 2016 sur la réduction de l'usage des antibiotiques critiques.

| Espèce animale | ALEA | Evolution 2016/2013 | Evolution 2016/2015 |
|-----------------|----------|---------------------|---------------------|
| Toutes espèces | C3G/C4G* | - 81,3 % | - 69 % |
| | FQ | - 74,9 % | - 54 % |
| Bovins | C3G/C4G | - 81,6 % | - 71 % |
| | FQ | - 82,6 % | - 69 % |
| Porcins | C3G/C4G | - 85,1 % | - 50 % |
| | FQ | - 72,7 % | - 50 % |
| Volailles | C3G/C4G | Pas d'AMM volailles | Pas d'AMM volailles |
| | FQ | - 45,3 % | + 12,5 % |
| Lapins | C3G/C4G | Pas d'AMM volailles | Pas d'AMM volailles |
| | FQ | - 33 % | - 33 % |
| Chats et chiens | C3G/C4G | - 71,6 % | - 75 % |
| | FQ | - 57,4 % | - 37 % |

* C3G = céphalosporine de 3ème génération
 C4G = céphalosporine de 4ème génération
 FQ = fluroquinolones

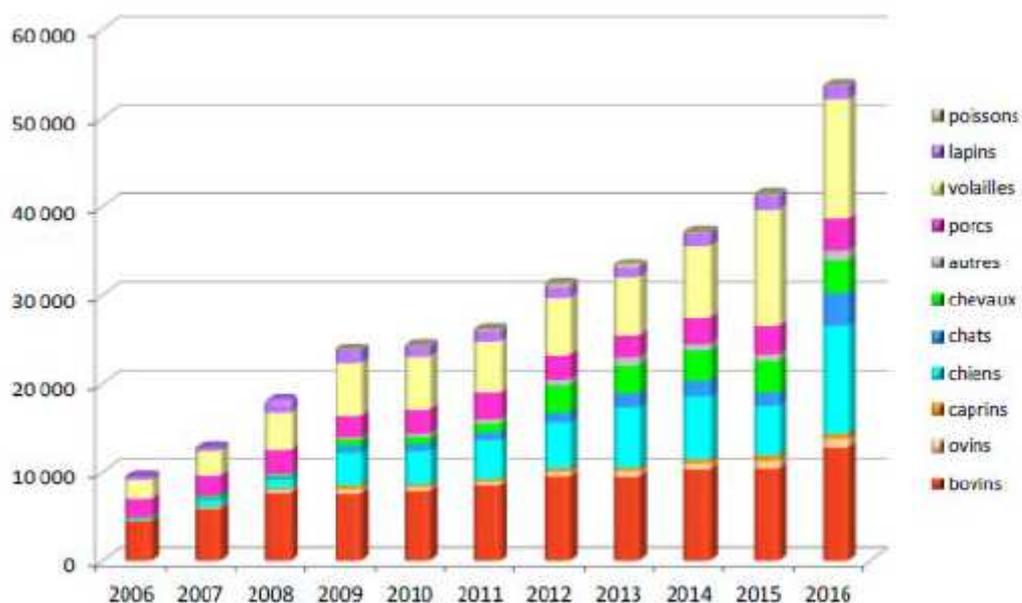
2.3. L'impact direct de la réduction d'usage des antibiotiques critiques sur la résistance bactérienne est difficile à évaluer

L'augmentation de la prévalence des entérobactéries résistantes aux Céphalosporines de troisième et quatrième générations est un sujet de préoccupation en médecine humaine. L'évolution de ces résistances chez l'animal doit faire l'objet d'un suivi rigoureux. L'objectif final de l'encadrement de la prescription des antibiotiques critiques est en effet de diminuer la part de la médecine vétérinaire dans l'émergence ou la diffusion d'antibiorésistances.

2.3.1. Une augmentation nette du nombre d'antibiogrammes collectés par le réseau Résapath en 2016 dans 3 espèces

En 2016, le nombre d'antibiogrammes collectés par le réseau de surveillance de la résistance bactérienne piloté par l'ANSES (Résapath) à partir des 74 laboratoires adhérents a augmenté d'environ 30 %. Cette augmentation est d'environ 31 % pour les chiens, 55 % pour les chats et 22 % pour les bovins.

Figure 5 : évolution du nombre d'antibiogrammes reçus par filière animale (Résapath ANSES 2017)

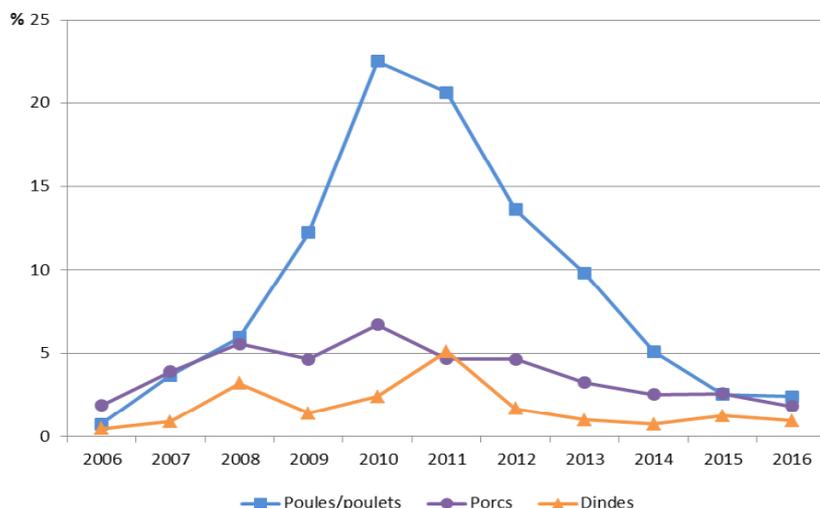


Ces chiffres suggèrent un impact positif du décret de mars 2016 sur les antibiotiques critiques pour ce qui concerne le recours à l'antibiogramme chez les chats, les chiens et les bovins.

2.3.2. La résistance d'E.coli aux Céphalosporines de dernière génération reste stable dans les espèces où la proportion de résistance est faible

C'est le cas chez les poules/poulets, porcs et dindes.

Figure 6 : évolution des proportions de souches d'E.coli non sensibles au ceftiofur (Résapath ANSES 2017)



2.3.3. La tendance à la baisse de la résistance d'E.Coli aux Céphalosporines de dernière génération est plus marquée dans les filières à pourcentage de résistances élevé

En 2016, la proportion la plus élevée d'E.coli résistant aux Céphalosporines de dernière génération se situe autour de 5 à 7 %. Elle se trouve chez les veaux, les chiens, les chats et les équidés. La tendance à la baisse de la résistance aux C3G/C4G est plus marquée chez les veaux et les carnivores domestiques, et moindre chez les équidés.

Figure 7 : évolution des proportions de souches d'E.coli non sensibles au ceftiofur chez les carnivores domestiques



Figure 8 : évolution des proportions de souches d'E.coli non sensibles au ceftiofur chez les bovins (Résapath ANSES 2017)

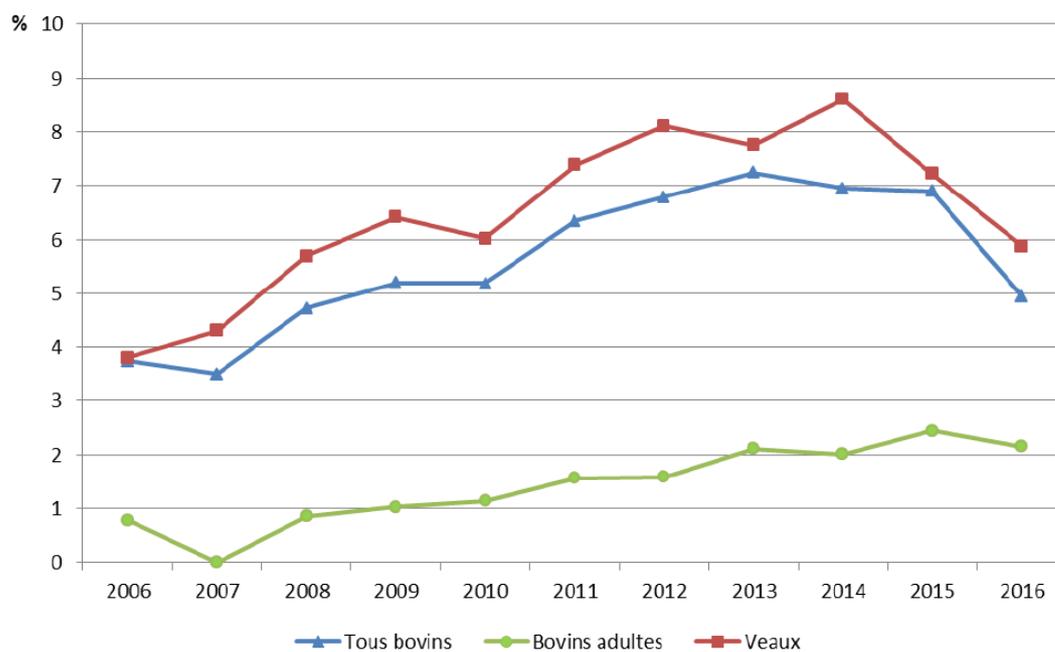
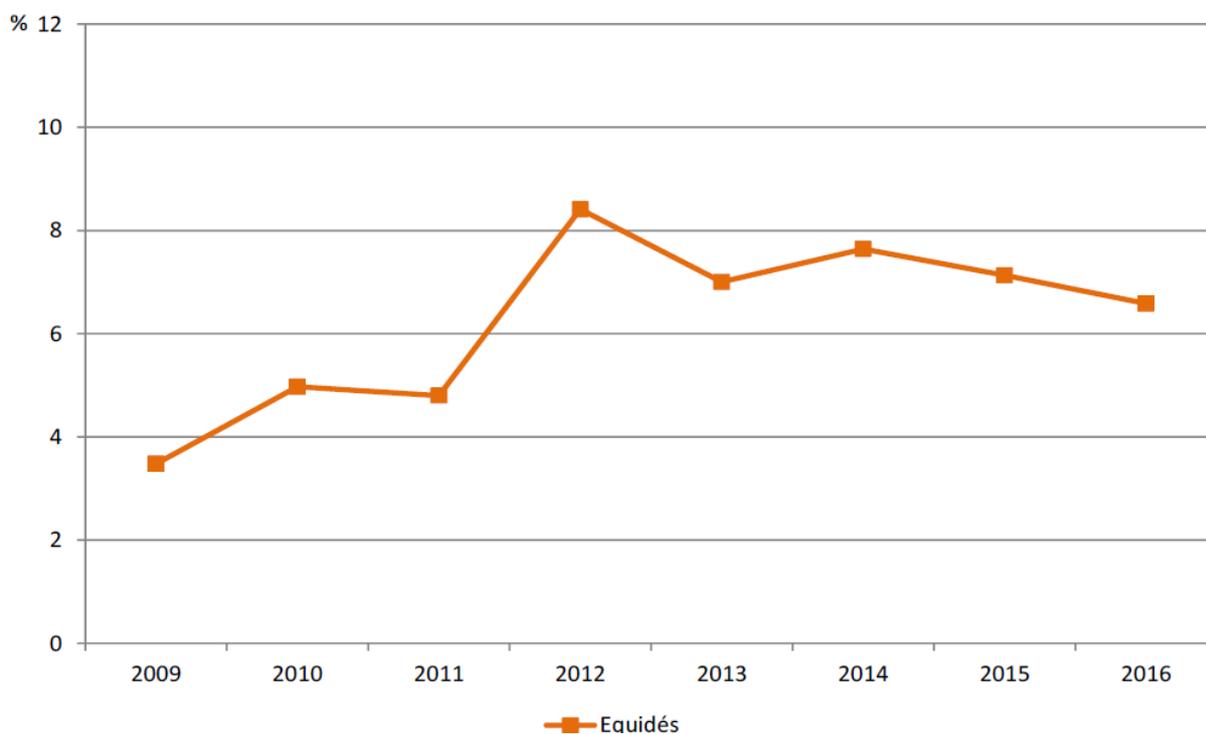


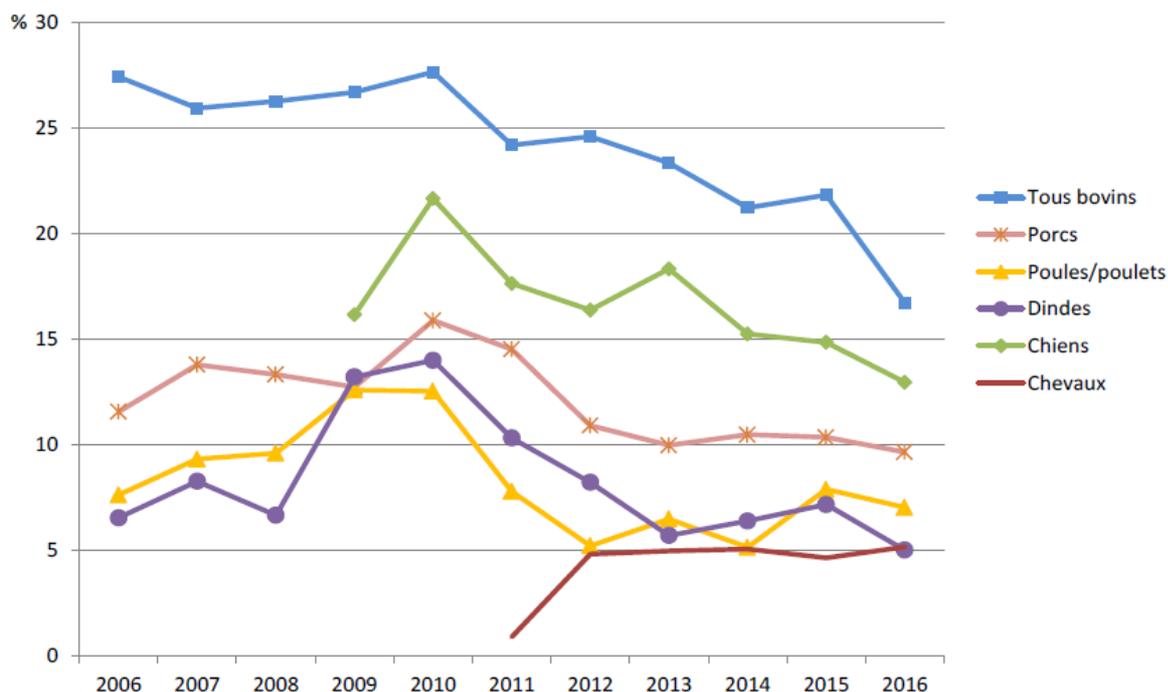
Figure 9 : évolution des proportions de souches d'E.coli non sensibles au ceftiofur chez les équidés (Résapath ANSES 2017)



2.3.4. Les proportions d'E.coli résistant aux Fluoroquinolones sont supérieures à celles résistant aux Céphalosporines

Cette observation est valable quelles que soient les filières animales. La figure ci-dessous indique par ailleurs que l'année 2016 a vu une diminution très nette de la résistance d'E.coli aux Fluoroquinolones chez les bovins et chez le chien. Dans les espèces à proportion de résistance inférieure, la tendance est à la stabilisation (équidés, poules/poulets, dindes et porcs).

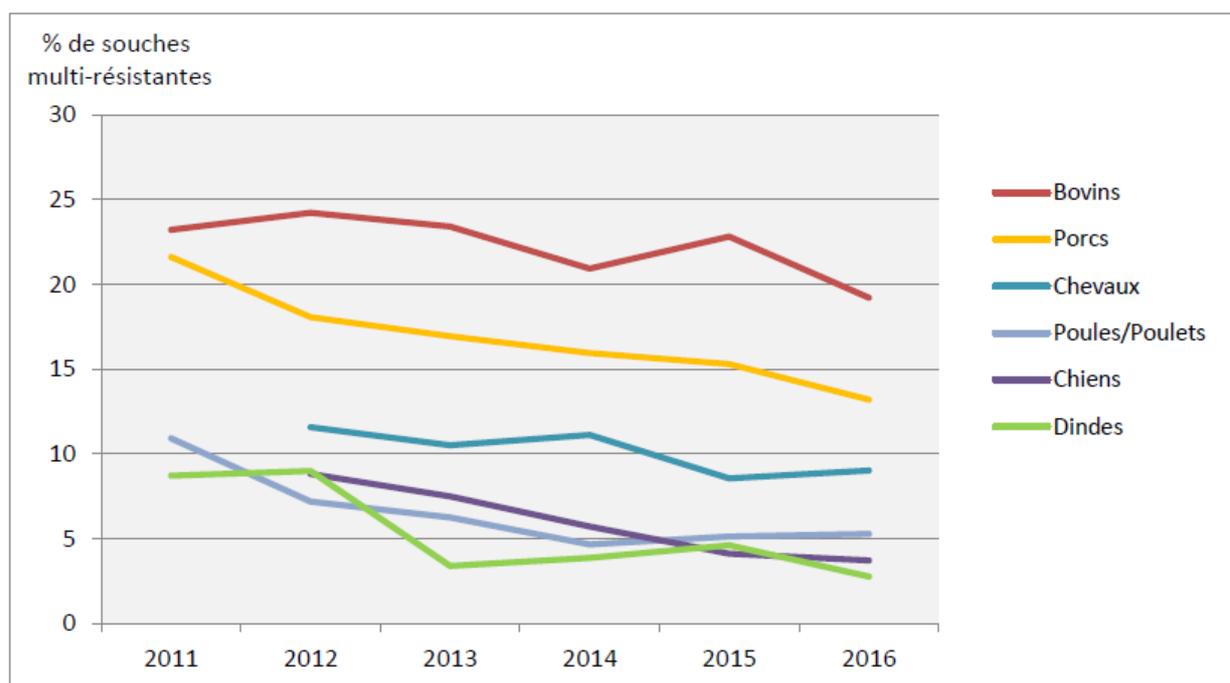
Figure 10 : évolution des proportions des souches d'E.coli non sensibles à l'enrofloxacin ou à la marbofloxacin (2016-2016) (Résapath ANSES 2017)



2.3.5. La proportion de souches d'E.coli multirésistantes est en diminution significative dans toutes les espèces

La sensibilité d'E.coli à 5 antibiotiques ou combinaisons d'antibiotiques : ceftiofur (C3G), enrofloxacin ou marbofloxacin (Fluoroquinolones), gentamycine, tétracycline, combinaison triméthoprime et sulfamide a été testée. La figure ci-dessous indique que la proportion de souches d'E.coli multirésistantes, c'est à dire résistantes à au moins trois familles d'antibiotiques testés est la plus élevée chez les bovins (19,2 %), puis chez les porcs (13,2 %). Elle est beaucoup plus faible chez les volailles. Dans toutes les espèces, la proportion de souches multirésistantes est en diminution sur la période 2011-2016,

Figure 11 : évolution des proportions de souches d'E.coli résistantes à au moins 3 antibiotiques sur 5 testées (Résapath ANSES 2017)



2.3.6. Quels enseignements tirer du suivi de la résistance bactérienne aux antibiotiques critiques ?

La décroissance globale de la résistance bactérienne aux antibiotiques critiques au cours des 3 dernières années est en cohérence avec la réduction générale de l'exposition des animaux à ces molécules. En particulier chez les bovins, la diminution considérable de l'usage des antibiotiques critiques au cours de l'année 2016 s'accompagne dans le même pas de temps d'un très net repli de la résistance d'E.coli à ces antibiotiques. On peut raisonnablement y voir un effet de la réglementation de mars 2016 et des efforts de la profession vétérinaire dans l'orientation des prescriptions. L'observation de l'application pratique de cette nouvelle réglementation montre toutefois que la réduction d'usage des antibiotiques critiques s'inscrit dans des contextes sanitaires, économiques et zootechniques très différents d'une filière de production à une autre (Cf, 3ème partie).

Par ailleurs, la question du lien entre la résistance bactérienne et l'exposition aux antibiotiques est complexe. A titre d'exemple, la voie d'administration de l'antibiotique a une influence certaine mais non quantifiée à ce jour sur la sélection des résistances. On sait par exemple que la résorption d'antibiotiques dans la circulation systémique à partir de la mamelle est négligeable. Le risque d'émergence ou de développement de résistances bactériennes est croissant selon que l'administration de l'antibiotique est réalisée par voie locale, intramammaire ou intra-utérine, orale, parentérale. Convierait-il alors d'introduire une « pondération » dans la prise en compte des antibiotiques administrés ? La profession vétérinaire, les organisations professionnelles agricoles, les organismes de recherche

doivent unir leurs efforts pour analyser avec précision les facteurs de sélection des résistances bactériennes aux antibiotiques.

Il faut enfin rappeler que l'administration d'antibiotiques aux animaux n'est pas seule à l'origine de la sélection de bactéries résistantes. La découverte sur des poils de chats de plasmides porteurs de résistances d'origine humaine en apporte la preuve. Il en va de même de l'observation de niveaux très élevés de contamination de surface de viandes de poulet au stade de la vente au détail par des souches d'E.coli résistants aux C3G/C4G qui suggère que la dissémination de ces clones puisse intervenir aux différents stades de la chaîne alimentaire. La réflexion doit inclure toutes les parties prenantes de l'agroalimentaire.

3. TROISIÈME PARTIE : L'APPLICATION PRATIQUE DE LA NOUVELLE RÉGLEMENTATION RENCONTRE DES PROBLÉMATIQUES TRÈS DIFFÉRENTES SELON LES FILIÈRES

Les différentes parties prenantes de la médecine vétérinaire n'ont pas été prises de court par le décret et l'arrêté ministériel de mars 2016. La publication des textes a en effet été précédée de plusieurs années de réflexions, de consultations, de négociations. Le bien-fondé de l'objectif final de santé publique n'a jamais été contesté. Par ailleurs, les organisations professionnelles vétérinaires reconnaissent volontiers s'appuyer parfois sur le règlement pour emporter l'adhésion d'éleveurs réticents à l'évolution des pratiques en matière d'usage des antibiotiques critiques.

3.1.1. Plusieurs nouvelles dispositions ne soulèvent pas de difficultés particulières

Elles sont au nombre de 3 :

- *La durée du traitement* : La durée d'un traitement prescrit avec un antibiotique critique ne peut dépasser un mois. Cette disposition s'applique même dans le cas où le résumé des caractéristiques du produit (RCP) mentionne une durée supérieure. Dans la pratique, les antibiotiques critiques sont administrés pendant une courte période, qui va en moyenne de 3 à 5 jours, parfois moins. A titre d'exemples, on peut indiquer quelques modalités d'administration usuelle d'antibiotiques critiques :
 - traitement des mammites hors lactation par une pommade intramammaire à base de cefquinome : une seule administration,
 - traitement d'infections respiratoires des bovins et des porcins ou de panaris interdigités de bovins par injection intra-musculaire d'une spécialité à base de ceftiofur : 1 injection par jour pendant 3 à 5 jours,
 - traitement d'infections de la peau et des tissus mous ou d'infections de l'appareil urinaire chez les chiens et les chats par injection sous-cutanée à base de cefovecine : 1 seule injection,
 - traitement d'infections respiratoires ou digestives chez les poules, les dindes et les lapins par administration orale d'une spécialité à base d'enrofloxacin ajoutée à l'eau de boisson pendant 3 à 5 jours.

Si le traitement doit être prolongé il ne peut l'être qu'après un nouvel examen clinique et une nouvelle prescription.

- *La durée de validité de la prescription* : elle est limitée à un mois pour les antibiotiques critiques, alors que pour les autres médicaments vétérinaires, y compris les antibiotiques classiques, la durée de validité de l'ordonnance est de un an. Dans le cadre de la prescription hors examen cliniques de médicaments vétérinaires (décret du 24 avril 2017), à l'issue de l'établissement du bilan sanitaire d'élevage et de la rédaction du protocole de soins, le vétérinaire prescrit les médicaments qui pourront être délivrés à l'éleveur pour des pathologies bien identifiées et répétitives dans l'espèce concernée, sans obligation de recourir systématiquement à un examen

clinique des animaux. Le protocole de soins doit être ré-évalué au minimum une fois par an. La durée de validité de l'ordonnance de 1 an est en cohérence avec ce dispositif qui, il faut le signaler, ne s'applique pas aux animaux de compagnie. Le décret du 16 mars 2016, en rendant obligatoire l'examen clinique préalablement à la prescription d'antibiotiques critiques, exclut ipso facto les antibiotiques critiques du protocole de soins. Dès lors, la limitation à 1 mois de la durée de validité de la prescription d'antibiotiques critiques ne heurte pas les pratiques.

- *Le non renouvellement de l'ordonnance* : la mention «renouvellement interdit» figure sur les ordonnances vétérinaires. Les antibiotiques critiques sont prescrits dans le cas d'infections sévères. En cas d'échec thérapeutique ou de rechute clinique, le vétérinaire est amené à ré-évaluer la situation et à réaliser une nouvelle prescription.

3.1.2. La disparition de l'usage des antibiotiques critiques à titre préventif est acquise

- *Un report est observé vers les antibiotiques classiques mais il n'est pas systématique*

Entre les années 2000 et 2010, les antibiotiques critiques étaient régulièrement utilisés sur des animaux sains en prévention des infections. C'était en particulier le cas chez les animaux de rente durant la période critique du démarrage lors du rassemblement d'animaux très jeunes, d'origine et de statut sanitaire très différents (veaux, porcelets), ou après une phase de stress liée au sevrage et/ou au transport (veaux, porcs, volailles). C'était également le cas dans la phase de tarissement des vaches laitières en prévention des mammites. C'était enfin le cas au cours des interventions chirurgicales tant sur les animaux de rente que sur les chevaux et les carnivores domestiques. Les antibiotiques critiques étaient administrés soit par voie orale dans les produits d'allaitement, les aliments de démarrage ou l'eau de boisson, soit par voie intramammaire, soit par voie parentérale. A titre d'exemple, un vétérinaire a indiqué à la mission que l'administration en préventif de l'enrofloxacin chez des dindonneaux fait passer le taux de mortalité à 10 jours de 2 % à 0,5 %.

Certaines filières avaient bien avant 2016 engagé des démarches volontaristes de réduction de l'usage des antibiotiques critiques. C'est le cas de la filière porcine avec dès 2010 un moratoire sur l'usage des Céphalosporines de 3ème et 4ème générations qui a d'abord concerné l'usage préventif de ces molécules.

Aujourd'hui le recours à des antibiotiques classiques en remplacement d'antibiotiques critiques dans le cadre de la prévention des infections n'est pas la règle générale. Il convient à ce propos de signaler le travail remarquable conduit par l'Association Française des Vétérinaires d'animaux de compagnie (AFVAC) pour mettre à la disposition des vétérinaires des fiches de recommandations pour un bon usage des antibiotiques, actualisées pour tenir compte des dispositions du décret de mars 2016 sur les antibiotiques critiques. Plusieurs fiches visent l'antibioprévention en chirurgie. Dans le domaine de la chirurgie, les interventions en milieux septiques donnent lieu à l'administration préventive d'antibiotiques classiques. C'est le cas des césariennes de bovins par exemple où la pénicilline est très fréquemment employée. C'est le cas également des interventions sur plaies souillées.

D'autres exemples peuvent être cités dans ce cadre : l'amoxicilline a parfois remplacé le ceftiofur dans la prévention des arthrites des porcelets. On constate épisodiquement l'introduction d'amoxicilline à la place de l'enrofloxacin dans l'eau de boisson des volailles au moment du chaponnage. Quant à l'oxytétracycline elle est parfois prescrite pour prévenir les avortements chez la brebis. L'alimentation des chevrettes futures reproductrices est souvent supplémentée en tétracycline pour prévenir les troubles digestifs ou/et respiratoires liés à la mise en groupe d'animaux d'origines diverses.

La prévention se raisonne désormais « sur mesure »

Le recours systématique aux antibiotiques classiques pour la prévention des infections relève aujourd'hui de l'exception. L'évolution de la prévention des mammites hors lactation est un exemple de l'évolution récente des pratiques : jusqu'en 2016, la prévention hors lactation des mammites faisait largement appel au cefquinome, Céphalosporine de 4^{ème} génération sous forme de pommade intra-mammaire. L'obligation de l'examen clinique de l'animal préalablement à la prescription de cette molécule a entraîné son retrait des protocoles de soins. Le coût du déplacement du vétérinaire a, par ailleurs, dissuadé les éleveurs d'utiliser cette molécule. Aujourd'hui se pratique couramment un tarissement dit « raisonné » : dans la réflexion sur la prévention médicale des mammites, au moment de la rédaction du protocole de soins le vétérinaire prend en compte une grande diversité de données collectives comme les conditions hygiéniques du logement, la durée du tarissement, ou individuelles comme l'historique des mammites, la numération cellulaire individuelle. Le recours à des antibiotiques classiques n'est pas systématique.

Des antibiotiques classiques peuvent aujourd'hui figurer dans le volet « prévention » des protocoles de soins : l'ANSES a rendu en avril 2014 un avis relatif aux risques d'émergence d'antibiorésistance liés aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale. Cet avis indique que l'administration d'antibiotiques à titre préventif constitue une pratique à risque qu'il convient d'abandonner immédiatement ou à terme.

Sur la base de cette analyse scientifique, les antibiotiques ont été retirés de la liste dite « positive » des médicaments que les groupements de producteurs spécifiquement agréés peuvent acquérir, détenir et délivrer à leurs adhérents à des fins de prévention de maladies. Cette décision (arrêté du 19 décembre 2014 modifiant l'arrêté du 28 juin 2011 fixant la liste des médicaments vétérinaires prévue au deuxième alinéa de l'article R 5143-6 du code de la santé publique) s'est traduite concrètement par le retrait des antibiotiques des programmes sanitaires d'élevage (PSE). Les antibiotiques ne peuvent donc plus être prescrits par le vétérinaire responsable du PSE après une visite d'adaptation du PSE à l'élevage. En revanche, en l'état actuel de la réglementation, ils peuvent toujours figurer dans le volet « prévention » du protocole de soins de cet élevage et, à ce titre, faire l'objet d'une prescription sans examen clinique. Cette situation vide l'arrêté du 19 décembre 2014 d'une grande partie de son efficacité.

C'est la raison pour laquelle la mission reprend la recommandation émise dans le rapport CGAAER/IGAS n° 15040 sur la prescription vétérinaire hors examen clinique.

R1. Exclure la prescription d'antibiotiques du volet « prévention » du protocole de soins (modification du décret 2007-596 CSP 5141-112-2- I- 2°- d) en prévoyant (par arrêté ministériel) des délais d'application adaptés aux contraintes des filières, prenant en particulier en compte le temps nécessaire à l'évolution des pratiques d'élevage.

- *Les organisations professionnelles agricoles et vétérinaire se sont largement investies dans la mise au point de méthodes de prévention alternatives au recours aux antibiotiques*

Pour éviter l'émergence des infections, des méthodes très diverses de prophylaxie médicale et/ou sanitaire ont été développées au cours des 20 dernières années. Elles visent à éviter ou limiter l'usage des antibiotiques en général et ne visent pas spécifiquement les antibiotiques critiques. C'est la raison pour laquelle elles sont évoquées succinctement dans le présent rapport.

La vaccination

La promotion de la vaccination chez les animaux de rente a fait l'objet de campagnes publicitaires au cours du premier plan Ecoantibio (2012-2016), «logé, nourri, vacciné». La promotion publicitaire s'est poursuivie au début du plan Ecoantibio 2017-2022 avec la campagne «l'éleveur, vaccin'acteur de son troupeau». A ce jour, il n'a pas été établi de bilan de l'impact de ces opérations en terme de taux de couverture vaccinale chez les animaux ciblés. En Grande Bretagne, le taux de vaccination des animaux est un indicateur pris en compte officiellement.

Il n'existe pas à ce jour de vaccins efficaces contre toutes les infections. Et pour des vaccins existants, des freins viennent parfois diminuer leur utilisation. On peut citer entre-autres :

- *Le coût* : c'est un éléments de poids dans la décision de l'éleveur dans le contexte de difficultés économiques récurrentes que connaît la quasi totalité des filières de production. A titre d'exemple, on peut indiquer que la vaccination contre la diarrhée virale bovine (BVD) coûte 5 euros par veau. Dans l'épisode aigu de maladie hémorragique du lapin que traverse la filière cunicole, le vaccin disponible n'est administré, dans le meilleur des cas, qu'aux femelles en maternité. Son coût (80 centimes par dose) étant à rapprocher du prix des lapins d'engraissement payé aux éleveurs (1,15 euros/Kg).
- *La disponibilité* : certains vaccins disponibles à l'étranger ne sont pas commercialisés en France. Les raisons peuvent être multiples. Il s'agit parfois de l'absence de laboratoire volontaire pour assurer la charge des formalités à remplir pour une diffusion sur le territoire national au vu d'un marché jugé trop incertain. C'est le cas par exemple d'un vaccin contre la rhodococcose du cheval qui est disponible aux USA. On note que le traitement de la rhodococcose fait régulièrement appel à des antibiotiques critiques contenus dans des médicaments à usage humain (liste des substances essentielles pour les équidés et pour une des indications prévues par le règlement CE n°1950/2006). On signale aussi l'existence d'un vaccin contre les mycoplasmoses chez le veau utilisé aux USA et non commercialisé en France.

- Les vétérinaires sont régulièrement confrontés à des *ruptures d'approvisionnement* en vaccins. Dans son rapport annuel 2016 de suivi des médicaments vétérinaires en post AMM, l'ANSES indique une augmentation du nombre de ruptures d'approvisionnement au cours des 3 dernières années . 74 ont été enregistrées, dont 28 pour des vaccins (38 %). Des difficultés récurrentes sont observées dans la filière avicole où les vaccinations suivent des calendriers pré-établis (par exemple, vaccination contre la colibacillose et la bronchite infectieuse toutes les 8 semaines pour les futurs reproducteurs et les reproducteurs jusqu'à leur réforme). Les ruptures prolongées d'approvisionnement des vaccins mettent à mal les calendriers des vaccinations et des rappels.
- *L'information des éleveurs.* L'article R. 5141-84 indique que la publicité en faveur des médicaments vétérinaires auprès du public est autorisée. Toutefois, il précise qu'elle est interdite pour les médicaments prescrits sur ordonnance. Cette restriction exclut en réalité la quasi totalité des médicaments vétérinaires des messages publicitaires destinés aux éleveurs. Lorsqu'il s'agit d'antibiotiques, elle peut être considérée comme partie prenante de la lutte contre l'antibiorésistance. En revanche, l'exclusion des vaccins de la publicité vers les détenteurs d'animaux apparaît comme contre-productive. L'article 124 du règlement européen destiné à remplacer la directive 2001/82/CE, adopté par le Parlement le 10 mars 2016, n'a pas retenu la proposition française d'amendement permettant d'exclure les vaccins de l'interdiction générale de publicité en direction des éleveurs. Le texte fait aujourd'hui encore l'objet d'échanges entre la Commission, le Conseil et le Parlement avant sa publication prévue en 2019.

La mission émet la recommandation suivante :

R2. Les pouvoirs publics français doivent défendre au niveau communautaire l'intérêt de la promotion de la vaccination des animaux par l'intermédiaire de la publicité destinée aux éleveurs.

La prophylaxie sanitaire

La très grande diversité des leviers d'action sur la prévention des infections donne lieu à un foisonnement d'études et de travaux qui concernent des domaines aussi divers que :

- le recours à des produits stimulant potentiellement les défenses de l'animal (vitamines, huiles essentielles...) ;
- les mesures de biosécurité ;
- la maîtrise des conditions d'ambiance de l'élevage ;
- la limitation du stress lié au sevrage des animaux et à leur transport ;
- la densité des animaux ;
- la qualité de l'eau de boisson ;

- la génétique : en filière volaille, des travaux sont conduits afin de sélectionner des souches rustiques, plus résistantes aux infections. Dans la filière laitière, on assiste à un ré-équilibre dans le choix des reproducteurs avec une tendance à la diminution du poids de la production laitière parmi les critères de sélection.

Ces travaux sont conduits par les filières, souvent appuyées par des organismes de recherche ou d'enseignement (Anses, Inra, écoles vétérinaires). Certains bénéficient d'un financement public sur le budget Ecoantibio.

L'action 8 du nouveau plan Ecoantibio (2017-2022) prend en compte la nécessité de l'évaluation des mesures et du partage des résultats. C'est l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA) qui est désigné comme pilote de cette action.

➤ *Quelques foyers de résistance restent à vaincre*

La prescription d'antibiotiques critiques à titre préventif est aujourd'hui quasi totalement abandonnée. Une exception persiste avec quelques cas d'antibioprophylaxie en chirurgie. L'administration d'antibiotiques au cours d'interventions sur des organes infectés (hystérectomie sur pyomètre ou intervention sur coliques de cheval par exemple) considérée comme relevant du curatif et non du préventif reste autorisée. En revanche, le recours aux antibiotiques critiques à titre préventif au cours d'interventions chirurgicales ostéo-articulaires sur des animaux de grande valeur est encore courante. Les ostéosynthèses sur chevaux en particulier se pratiquent rarement sans injection de Céphalosporines de dernière génération ou de Fluoroquinolones hors AMM. La crainte de perdre un animal de grande valeur et de s'exposer ainsi à des recours des propriétaires est systématiquement mise en avant par les vétérinaires intervenant dans cette filière. Il convient de signaler que la littérature scientifique disponible en médecine et chirurgie des chevaux est essentiellement anglo-saxonne et fait couramment référence aux antibiotiques critiques. Les organisations techniques vétérinaires spécialisées dans les soins aux chevaux (AVEF) sont conscients de cette difficulté et ont engagé une réflexion visant à faire évoluer les pratiques.

➤ *Une certaine confusion existe parfois entre métaphylaxie «précoce» et prévention*

Comme indiqué plus haut, le décret du 16 mars 2016 apporte une définition précise du traitement métaphylactique. Il le définit comme «tout traitement appliqué aux animaux cliniquement malades et aux autres animaux d'un même groupe qui, bien que cliniquement sains, présentent une forte probabilité d'infection du fait de leur contact étroit avec les animaux malades». Le décret de 2016 indique par ailleurs que le vétérinaire ne peut prescrire un traitement métaphylactique avec un antibiotique critique « que s'il suspecte une maladie présentant un taux élevé de mortalité ou de morbidité pour laquelle, en l'absence de traitement précoce, une propagation rapide à l'ensemble des animaux est inévitable ». Cette formulation très ouverte laisse toute sa place à l'initiative du vétérinaire, à ses connaissances techniques et scientifiques, à sa connaissance de l'élevage et de l'éleveur, à son sens des responsabilités. Il arrive toutefois que sous la pression de l'inquiétude légitime de l'éleveur, le vétérinaire engage un traitement métaphylactique très précoce en recourant

parfois aux antibiotiques critiques. Un certain taux de mortalité au démarrage des volailles, des porcelets ou des veaux est inévitable. Le vétérinaire doit, dans la mesure du possible, inciter l'éleveur à s'accorder le temps nécessaire à l'observation de l'évolution de la situation.

3.1.3. Le traitement des animaux par les antibiotiques critiques a été profondément modifié par le décret du 16 mars 2016

- ***L'écart technique entre antibiotiques critiques et antibiotiques classiques doit être compensé***

L'objectif commun des éleveurs et des vétérinaires est toujours de soigner et de guérir les animaux. Dans les filières de production, les raisons de cette volonté sont au moins pour partie économiques. Le cheptel constitue en effet le capital de l'éleveur et son outil de travail et les maladies entraînent souvent sinon la mortalité des animaux du moins une baisse de production aux conséquences économiques évidentes. La question du bien-être de l'animal (et de son propriétaire) classiquement prégnante dans la médecine des animaux de compagnie et des chevaux, est désormais totalement prise en compte dans la médecine vétérinaire des animaux de rente. Dans toutes les espèces animales, l'objectif des soins est également de limiter la souffrance causée par la maladie.

Dans ce contexte, les restrictions apportées par le décret du 16 avril 2016 à l'usage des antibiotiques critiques ont été vécues comme une régression technique par les propriétaires des animaux et souvent par les vétérinaires. Le caractère très performant, certains disent spectaculaire, de l'efficacité des antibiotiques critiques dans la lutte contre les infections, est fréquemment évoqué par les professionnels. Le sentiment général est que les antibiotiques classiques sont moins efficaces pour lutter contre les infections. Les arguments mis en avant par les vétérinaires sont principalement :

- *La rapidité d'action.* Les infections peuvent causer des symptômes sévères et parfois une mortalité conséquente dans les élevages de groupes. L'administration d'antibiotiques critiques est suivie d'une régression rapide des symptômes et de la diminution voire de l'arrêt de la mortalité (à la condition que l'agent infectieux en cause soit sensible à l'antibiotique critique choisi). Dans les élevages de volailles par exemple, il n'est pas rare qu'une colibacillose entraîne une mortalité pouvant atteindre 1 % des effectifs par jour. La rapidité d'action est souvent dans ce cas le premier critère de choix du traitement. L'administration d'enrofloxacin est suivie d'une régression très rapide de la mortalité (24 heures). Le triméthoprime associé à des sulfamides est également actif contre les colibacilles mais la régression de la mortalité est nettement plus lente. L'œdème colibacillaire du porcelet peut être un autre exemple de l'efficacité des antibiotiques critiques dans la régression rapide de la mortalité qui intéresse au premier chef l'éleveur.
- *La durée d'action :* à titre d'exemple, on peut citer chez les animaux de compagnie, une spécialité à base de céfotaxime (Céphalosporine de 3ème génération) fréquemment utilisée en raison de son large spectre d'action, de son absorption rapide et importante et surtout en raison de sa demi-vie d'élimination extrêmement longue chez les chiens et les chats (au minimum 6 jours).

- *La bonne tolérance* : c'est cette qualité qui justifie parfois le recours aux antibiotiques critiques. Chez les carnivores domestiques par exemple, l'administration d'antibiotiques classiques par voie intraveineuse, parfois à l'origine de chocs (association amoxicilline-acide clavulanique) était remplacée par l'injection intraveineuse de fluoroquinolone (marbofloxacin) à titre préventif au cours des interventions chirurgicales.
- *La facilité d'administration* : d'une façon générale, les antibiotiques critiques, molécules de conception récente, sont utilisés à une dose plus faible et pendant un temps plus court que les antibiotiques classiques. C'est ainsi qu'en cas d'infection sévère chez le veau, une fluoroquinolone était injectée aux animaux malades en une fois. La substitution classique par une association de lincomycine et de spectinomycine nécessite 2 injections de 10 ml/kg suivie d'une injection par jour pendant 4 jours. Le traitement des infections urinaires de la truie faisait classiquement appel aux fluoroquinolones injectés à la dose de 10 ml par truie. Le remplacement par un antibiotique classique nécessite une injection de 30 ou 40 ml par truie pendant 3 jours. Chez les animaux de compagnie, les propriétaires et les vétérinaires appréciaient le confort d'une injection unique de céfrovécine à 8mg/kg qu'ils comparent à la difficulté dans ces espèces de l'administration par voie orale une ou deux fois par jour de comprimés à des doses de l'ordre de 150 mg/kg pendant 7 jours pour la céfalexine ou l'amoxicilline. Cette évolution des traitements directement liée à l'application du décret du 16 mars 2016 a, au minimum, deux conséquences :
 - des difficultés accrues dans l'*observance* des traitements. Les injections répétées sur plusieurs jours d'antibiotiques classiques sur les animaux de rente ou l'administration de comprimés pendant plusieurs jours chez les carnivores domestiques en substitution d'une injection unique d'antibiotique critique sont réalisées par les propriétaires des animaux qui rencontrent des difficultés diverses : contention, refus des animaux. Ces difficultés sont parfois à l'origine d'une interruption du traitement avant la fin prescrite, le plus souvent dès la disparition des symptômes ce qui est susceptible de favoriser le développement d'antibiorésistances ;
 - l'*augmentation de l'usage des antibiotiques classiques* dans plusieurs espèces. Le rapport de l'Anses d'octobre 2017 montre par exemple que chez les bovins, le recours aux pénicillines, aminosides et triméthoprime-sulfamides a augmenté de 10 % entre 2014/2015 (moyenne) et 2016. Chez les porcs, l'usage des aminosides a progressé de 52 % entre 2014-2015 et 2016 et celui des pénicillines de 21 %. Chez les volailles on note en 2016 une augmentation sensible de l'usage d'antibiotiques classiques autrefois très peu utilisés (+ 96 % pour les aminosides, + 43 % pour la lincomycine par rapport à 2014-2015). Chez les chiens et les chats, on note une augmentation de l'usage de la céfalexine (Céphalosporine de 2ème génération) et des pénicillines, en grande partie liée à l'arrêt quasi total du recours au céfrovécine.

Ne doit-on pas craindre que l'augmentation de l'usage des antibiotiques classiques ainsi que les difficultés accrues d'observance des traitements qui lui sont liées ne soit à l'avenir à l'origine de l'émergence et du développement de résistances bactériennes aux antibiotiques classiques ?

- *Les temps d'attente* : il s'agit du délai à respecter entre l'administration d'un médicament à un animal et la consommation des produits qui en sont issus (principalement viande, lait, œufs). Les délais d'attente applicables aux antibiotiques critiques sont considérablement plus courts que ceux affectés aux antibiotiques classiques. Même si les animaux sont principalement sujets aux infections au démarrage, des infections aiguës surviennent parfois chez des porcs ou les veaux à l'engraissement peu de temps avant la date prévue d'abattage. Le traitement fait alors appel à des fluoroquinolones en raison du délai d'attente très réduit (4 jours pour le porc, 6 jours pour le veau en ce qui concerne les spécialités à base de marbofloxacin). Ces délais courts sont à mettre en parallèle avec les temps d'attente de 33 jours (porc) et de 49 jours (bovins) après administration d'un antibactérien injectable à base de tulathromycine efficace contre les infections respiratoires. Chez les chevreux, les principaux germes responsables des arthrites sont sensibles au florfenicol mais son délai d'attente pour la viande de 45 jours n'est pas compatible avec la durée de vie de l'animal (4/5 semaines). Chez les vaches laitières, le traitement des infections a fait très largement appel aux céphalosporines de dernière génération, en raison principalement du temps d'attente très court voire nul pour le lait (ceftiofur). La comparaison avec un délai d'attente de 3 ou 4 jours selon la posologie pour l'oxytétracycline permet de comprendre la pression parfois exercée par l'éleveur sur le vétérinaire pour la prescription d'un antibiotique critique. La mise hors commerce du lait de 6 ou 8 traites est une perte directe pour l'éleveur à laquelle s'ajoute la difficulté de trouver un débouché pour ce produit non consommable. L'épandage dans le milieu naturel est proscrit et l'alimentation des veaux avec ce lait doit être déconseillée. Cette pratique a en effet de fortes chances d'être responsable de la forte prévalence des E.coli résistants aux C3G/C4G observée à l'entrée en atelier d'engraissement. L'idée, parfois émise, d'organiser des collectes de ces laits impropres à la consommation dans l'objectif d'un traitement collectif adapté mériterait d'être approfondie.

En conclusion, chez les animaux de rente, il est clair que le délai d'attente est un élément majeur pris en compte dans la décision de prescription d'un antibiotique critique.

- ***Le rétrécissement régulier de la pharmacopée vétérinaire complique la prescription***

D'une façon générale, les vétérinaires rencontrés par la mission ont évoqué la réduction de l'offre en matière de médicaments vétérinaires contenant un ou plusieurs antibiotiques. La mise sur le marché de nouveaux antibiotiques vétérinaires est quasi nulle, sans perspective d'évolution positive en raison de l'absence de visibilité du marché. Cette situation concerne à la fois les antibiotiques critiques et les antibiotiques classiques.

Certaines espèces animales sont « orphelines » en terme de disponibilité d'antibiotiques bénéficiant d'une AMM pour l'espèce concernée. Il s'agit principalement des poissons, des lapins, des abeilles et des chevaux pour lesquels le marché potentiel ne semble pas suffisant pour que les laboratoires pharmaceutiques engagent les frais liés à la mise au point et à la distribution d'une spécialité pharmaceutique. L'utilisation des antibiotiques hors AMM est très fréquente dans ces espèces. Les vétérinaires doivent prescrire en priorité un médicament vétérinaire autorisé pour l'espèce animale considérée et pour l'indication thérapeutique visée. Dans le cas où aucun médicament vétérinaire approprié n'est disponible, le vétérinaire prescrit un autre médicament en appliquant le principe dit de la « cascade » prévu par le code de la santé publique (article L-5143-4).

Les ruptures d'approvisionnement. Elles concernent les antibiotiques classiques et sont régulièrement déplorées par les vétérinaires, qui évoquent en particulier les années 2014/2015, marquées par de très longues ruptures d'approvisionnement en antibiotiques classiques, en particulier les bêta-lactamines. L'explication de ces ruptures varie selon les interlocuteurs : pour les laboratoires producteurs, difficultés dans la production souvent liées à la qualité des matières premières et refus de lots, pour les vétérinaires, tentatives des laboratoires pour orienter la prescription vers les antibiotiques critiques (prix plus élevé). Dans le cadre de la surveillance des médicaments en post AMM, l'ANSES dans son rapport 2016 indique que sur un total de 74 ruptures déclarées, 29 concernaient des antibiotiques (39 %) .

Pour une même indication thérapeutique, la substitution d'une spécialité pharmaceutique en rupture d'approvisionnement par une autre peut entraîner des difficultés dans l'observance des traitements par les propriétaires des animaux concernés : dose à administrer, durée du traitement, et surtout délai d'attente peuvent varier d'une spécialité à l'autre. Malgré les mentions explicites sur l'ordonnance, les substitutions peuvent constituer une source d'erreurs.

Les modifications d'AMM de spécialités pharmaceutiques contenant un ou plusieurs antibiotiques sont signalées comme une difficulté supplémentaire dans la prescription. Plusieurs vétérinaires ont évoqué le cas de la gentamycine régulièrement prescrite dans le traitement des infections colibacillaires, dont le délai d'attente pour la viande est passé en mars 2017 de 60 jours à 214 jours, ce qui entraîne l'exclusion de cet antibiotique classique des traitements de bon nombre d'animaux de rente (a minima, veaux , porcs, volailles à l'engraissement).

La question du conditionnement : la mesure 30 du plan Ecoantibio 2012-2016 prévoyait d'inciter les laboratoires pharmaceutiques vétérinaires à développer des conditionnements des spécialités contenant des antibiotiques mieux adaptés aux quantités délivrées. Peu de progrès ont été réalisés dans ce domaine. Concernant les antibiotiques critiques, des vétérinaires ont par exemple indiqué à la mission que le seul conditionnement disponible pour une spécialité à base de céfovécine permet le traitement de plus de 20 chats.

- ***Le diagnostic progresse en précocité, précision et individualisation***

Les progrès technologiques ont fait progresser le diagnostic vétérinaire et dans certains cas ont permis de diminuer voire de supprimer le recours aux antibiotiques en éliminant une cause infectieuse à certaines pathologies. C'est par exemple le cas du recours à l'échographie chez les carnivores domestiques dans la détermination de l'étiologie de pathologies urinaires ou de troubles respiratoires.

Les restrictions d'usage des antibiotiques critiques introduites par le décret du 16 mars 2016 ont conduit à une réflexion encore plus poussée préalablement au recours aux antibiotiques.

Un exemple est celui des boïteries chez les bovins : jusqu'en 2016, le traitement des boïteries de bovins faisait souvent appel à une céphalosporine de 4ème génération (cefquinome). L'examen clinique de l'animal préalable à la prescription de cet antibiotique critique, rendu obligatoire par le décret du 16 mars 2016, implique un déplacement du vétérinaire dont le coût (environ 80 euros) est difficilement supportable par l'éleveur, d'autant qu'il s'agit d'une pathologie récurrente des cheptels bovins. La diminution de 71 % (hors traitement intra mammaire) de l'exposition des bovins aux céphalosporines de dernière génération entre 2016 et 2015 traduit entre-autres une évolution conséquente de la prise en charge des boïteries de bovins. Les éleveurs ne disposant plus d'un antibiotique très performant, simple d'utilisation, agissant rapidement et à délai d'attente court pour le lait, doivent s'attacher aujourd'hui à :

- repérer précocement les bovins atteints de boïterie ;
- cerner le plus précisément possible la cause de la boïterie en examinant soigneusement le pied du bovin, en pratiquant éventuellement un parage, en repérant et éliminant un éventuel corps étranger, en administrant des soins antiseptiques locaux ;
- réserver l'administration d'antibiotiques aux cas avérés d'infections bactériennes d'autant que les antibiotiques classiques utilisés dans ce cas (souvent oxytétracycline) ont des délais d'attente conséquents (de 5 à 10 jours dans le lait).

Ces démarches sont contraignantes en termes de temps, de réflexion et d'efforts pour l'éleveur («lever du pied»). Les protocoles de soins rédigés par les vétérinaires ont été revus pour s'adapter à cette situation, en particulier en développant plus précisément les modalités du diagnostic étiologique des boïteries de bovins.

- ***Le vétérinaire doit avoir accès à l'ensemble des données sanitaires***

D'une façon générale, pour compenser la rapidité d'action moindre des antibiotiques classiques par rapport aux antibiotiques critiques, il est important d'anticiper le plus possible le diagnostic. La formation initiale et continue des éleveurs doit prendre en compte cette obligation supplémentaire. Les nouvelles technologies peuvent également apporter une aide conséquente. Aux enregistrements divers d'ores et déjà réalisés sur les animaux, par exemple par les robots de traite ou par les caméras de surveillance des vêlages, pourraient s'ajouter la surveillance en continu d'autres paramètres tels que la température des animaux.

Des réflexions et des études relatives aux biomarqueurs et plus largement à un élevage dit « de précision » sont engagées dans certaines filières. L'objectif est d'améliorer, en la facilitant, la surveillance des animaux afin d'anticiper le diagnostic des pathologies et d'individualiser le plus possible le traitement. Pour donner sa pleine efficacité au dispositif, il est indispensable que le vétérinaire prescripteur ait accès de façon simple et continue à l'ensemble des données sanitaires des élevages dont il assure le suivi sanitaire. Cet objectif est loin d'être atteint aujourd'hui. Une précédente mission du CGAAER, conduite en 2015 sur la prescription vétérinaire hors examen clinique (rapport 15040), soulignait que seul un accès à la totalité des données sanitaires, aussi diverses que les résultats de la numération individuelle cellulaire sur le lait, les antibiogrammes réalisés par le contrôle laitiers, les bilans des différents contrôles officiels ou prophylaxies, les résultats des saisies en abattoir, pourra apporter au vétérinaire les informations nécessaires à un suivi sanitaire régulier permettant une prescription optimale. Des dispositifs visant à atteindre cet objectif existent déjà dans certaines régions. C'est le cas dans plusieurs départements de l'Ouest avec le système EDEL (échange de données d'élevage) qui permet aux vétérinaires adhérents d'avoir accès aux données sanitaires rassemblées par différents organismes liés aux chambres d'agriculture. En ce sens, les organisations professionnelles vétérinaires et le ministère de l'agriculture ont fixé comme objectif de l'axe 6 de la feuille de route «réseau de vétérinaires dans les territoires ruraux et en productions animales», l'organisation de l'accès des vétérinaires aux données sanitaires, techniques et technico-économiques.

La mission émet la recommandation suivante :

R3. Les organisations professionnelles vétérinaires doivent prendre les initiatives permettant au vétérinaire prescripteur d'avoir accès à l'ensemble des données technico-sanitaires de l'élevage.

• ***L'antibiogramme : un des outils d'orientation de la prescription***

Le décret du 16 mars 2016 stipule que la prescription d'un médicament vétérinaire contenant un antibiotique critique est subordonnée à la réalisation préalable d'un examen complémentaire visant à identifier la souche bactérienne responsable de l'infection et d'un test de sensibilité de la souche à cet antibiotique.

L'application de cette nouvelle disposition réglementaire rencontre quelques difficultés :

- La réalisation pratique des prélèvements : si dans la médecine de groupe (volailles, porcs) les prélèvements sont réalisés au cours des autopsies, dans la médecine individuelle la réalisation du prélèvement peut s'avérer délicate : dans des pathologies pulmonaires de veaux en fin d'engraissement, la contention nécessaire à la réalisations d'écouvillons naseaux ou d'aspirations trachéales s'avère délicate. Chez les carnivores domestiques atteints d'infections pulmonaires sévères, la réalisation des prélèvements nécessite une anesthésie générale souvent incompatible avec l'état général de l'animal. La localisation de l'infection, arthrite, endocardite par exemple peut rendre impossible la réalisation du prélèvement. Ces difficultés sont prises en compte par le décret du 16 mars 2016 qui stipule que la

réalisation d'examens complémentaires est obligatoire sous réserve que la localisation de l'infection, le type d'infection ou l'état général de l'animal permette le prélèvement d'échantillons.

- Certains vétérinaires contestent parfois la légitimité scientifique du prélèvement dans l'orientation de la prescription. Sont évoquées dans ce cadre par exemple les otites des carnivores domestiques où le germe identifié à l'occasion du prélèvement n'est pas systématiquement le responsable de l'infection.
- Dans les filières de production, le coût induit par cette nouvelle obligation (entre 60 et 80 euros par analyse) est régulièrement évoqué comme une charge supplémentaire pour l'éleveur.
- La disponibilité des laboratoires susceptibles de réaliser les analyses nécessaires ne semble pas être un frein particulier à la bonne mise en place de la mesure réglementaire. Il apparaît toutefois que les zones à forte densité d'élevages (Ouest) disposent logiquement d'un réseau de laboratoires vétérinaires plus dense que le reste du territoire national.
- Les délais de transmission des résultats sont en revanche un critère discriminant des laboratoires : les vétérinaires signalent en effet des délais très variables d'un laboratoire à l'autre même s'ils reconnaissent en même temps que les temps de culture par exemple varient selon les bactéries. D'une façon générale ce sont les laboratoires privés qui semblent les plus réactifs, en particulier ceux intervenant pour les filières organisées (volailles, porcs, veaux).

Vers la mise à disposition des vétérinaires de tests « rapides » ?

Afin de pouvoir être utilisés comme outils d'aide à la prescription, les résultats d'un antibiogramme intègrent deux données : la mesure du niveau de sensibilité ou de résistance in vitro d'une souche bactérienne à un antibiotique et l'évaluation de la probabilité d'efficacité clinique in vivo de cet antibiotique. Ce dernier élément constitue la lecture interprétative de la mesure sensu stricto. La lecture interprétative s'appuie aujourd'hui principalement sur des référentiels établis par la Société Française de Microbiologie. En médecine vétérinaire, la valeur thérapeutique prédictive d'un résultat d'antibiogramme est très peu documentée car contrairement à la médecine humaine, les éléments de preuve scientifique sont fragmentaires pour le domaine animal : les données pharmacocinétiques sont plus limitées pour les antibiotiques vétérinaires et les nombreuses espèces animales. Par ailleurs, les retours d'information par les vétérinaires sur l'efficacité clinique d'un antibiotique sont rares et peu exploités. Un référentiel européen (VETCAST) est en cours d'élaboration afin de fournir aux vétérinaires des seuils cliniques de sensibilité/résistance bactérienne.

Les normes officielles de détermination de la sensibilité in vitro des souches bactériennes aux antibiotiques sont listées à l'article 4 de l'arrêté du 18 mars 2017 : il s'agit de la norme NFU 47-107 et de la norme NFU 47-106. La méthode de référence de détermination de la sensibilité d'une souche bactérienne aux antibiotiques est la mesure de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de chaque antibiotique pour l'espèce bactérienne concernée, c'est

à dire la mesure de la plus petite concentration d'antibiotique permettant d'inhiber la croissance bactérienne. Cette concentration se mesure à partir d'une série de dilutions de l'antibiotique qui peut être réalisée en milieu solide ou en milieu liquide. Plus la CMI est faible, plus la souche bactérienne est sensible à l'antibiotique concerné. La sensibilité bactérienne peut également être mesurée par la méthode de diffusion sur gélose. Elle consiste en milieu solide à mesurer le diamètre d'inhibition obtenu autour d'un disque imprégné d'une dose calibrée d'antibiotique après incubation d'une souche bactérienne en présence de ce disque. Plus le diamètre est grand, plus la souche bactérienne est sensible à l'antibiotique concerné. Pour un antibiotique et une souche bactérienne, des abaques sont disponibles pour établir une corrélation entre valeurs de CMI et diamètres.

En médecine vétérinaire, la méthode la plus répandue est la méthode de diffusion en milieu gélosé décrite dans la norme NFU 47-107. La méthode par dilution (norme NFU 17-106) est rarement utilisée car non adaptée au diagnostic de routine.

Le décret du 16 mars 2016 en imposant la mise en œuvre d'un antibiogramme pour la prescription vétérinaire d'un antibiotique critique offre un marché à l'industrie pharmaceutique. Par ailleurs, les vétérinaires souhaitent disposer d'un diagnostic de sensibilité /résistance le plus rapide possible en vue d'un traitement précoce. L'Anses saisie par la DGAI et la DGS en juin 2016 a rendu un avis le 3 octobre 2017 : l'Anses recommande de mettre en place une validation par le laboratoire national de référence (LNR) des tests et kit revendiquant la détermination de la sensibilité bactérienne, utilisant une méthode autre que celles dites de référence (celles produisant des valeurs de CMI et de diamètres par les méthodes de dilution en milieu liquide ou solide et de diffusion en milieu solide).

Afin de prendre en compte cet avis et dans l'objectif de mettre à la disposition des vétérinaires des outils précoces d'orientation de la prescription d'antibiotiques tout en assurant la fiabilité et la robustesse des méthodes de mesure de la sensibilité bactérienne ainsi que leur adéquation avec la médecine vétérinaire, l'arrêté du 18 mars 2016 a été modifié le 18 décembre 2017 : aux normes NFU 47-107 et 47-106, s'ajoutent désormais toutes les méthodes ayant obtenu la validation du laboratoire national de référence pour la détermination de la sensibilité des souches bactériennes.

L'antibiogramme n'est qu'un élément d'orientation de la prescription parmi d'autres

Le décret du 16 mars 2016 indique que le vétérinaire ne peut prescrire un traitement avec un antibiotique critique qu'en l'absence de médicament ne contenant pas ces substances, suffisamment efficace ou adapté pour traiter la maladie diagnostiquée. Pour établir sa prescription, le vétérinaire prend en compte les indications de sensibilité de la souche bactérienne isolée à un ou plusieurs antibiotiques classiques ou critiques. Il fait également appel à ses connaissances en pharmacocinétique et pharmacodynamique des antibiotiques. Il a également recours à sa connaissance de la pathologie en cause, de l'élevage et de l'éleveur concernés. Les vétérinaires sont conscients qu'un résultat d'analyse n'a de valeur que replacé dans son contexte. Dans cet esprit, le décret de mars 2016 offre au prescripteur une réelle marge d'appréciation.

- ***Intervention d'urgence sur une infection bactérienne aiguë : une disposition qui doit rester dérogatoire***

Le décret du 16 mars 2016 prévoit qu'en cas d'infection bactérienne aiguë pour laquelle un traitement avec d'autres familles d'antibiotiques serait insuffisamment efficace, le vétérinaire peut prescrire un antibiotique critique avant d'avoir connaissance du résultat de l'identification bactérienne et de l'antibiogramme. Dans les 4 jours après la prescription, il adapte le traitement en fonction de l'évolution du contexte clinique et épidémiologique et des résultats des analyses.

Dans la pratique, cette possibilité offerte est régulièrement utilisée, en particulier dans les cas suivants :

- lorsque le vétérinaire est amené à intervenir tardivement sur une infection sévère, alors que l'état général de l'animal est très dégradé. L'exemple classique est celui des infections septicémiques du veau ou du poulain ou de l'oedème colibacillaire du porcelet ;
- à la suite d'un échec thérapeutique ou d'une rechute après un traitement par un antibiotique classique ;
- pour traiter une infection sévère chez un animal en fin d'engraissement (veau, porc) ;
- pour prévenir une infection bactérienne au cours d'une intervention chirurgicale sur un animal de grande valeur ;
- lorsque l'observance de la prescription d'un antibiotique classique s'avère délicate en raison de difficultés liées à l'animal et/ou à son propriétaire.

Le vétérinaire qui prescrit en urgence un antibiotique critique, réalise aussitôt les prélèvements qui donneront lieu à l'identification de la souche bactérienne responsable de l'infection et au test de sensibilité de cette souche à divers antibiotiques qui doit en principe permettre dans les 4 jours l'adaptation du traitement. Dans la pratique, il s'avère que l'administration d'antibiotiques critiques conduit le plus souvent à une guérison de l'animal dans un délai inférieur à 4 jours et que, dès lors, les résultats de l'antibiogramme ne sont pas ou peu exploités car l'adaptation du traitement n'est pas nécessaire.

Au cours des entretiens qu'elle a menés, la mission a noté des divergences d'interprétation du texte et de son application dans une situation particulière : en cas de rechute ou de récurrence de l'infection dans un délai de 3 mois sur le même animal ou sur des animaux au même stade physiologique dans la même exploitation, le vétérinaire est dispensé de réaliser de nouveaux prélèvements en vue d'antibiogramme. En revanche, pour pouvoir prescrire à nouveau un antibiotique critique il doit selon les dispositions du décret :

- réaliser un examen clinique ou nécropsique préalable,
- s'assurer qu'il n'existe pas d'antibiotique non critique suffisamment efficace et adapté.

Dans le cas où l'antibiogramme montre la sensibilité du germe infectieux à un antibiotique non critique, le vétérinaire doit privilégier la prescription de cet antibiotique.

Une marge d'appréciation est laissée au vétérinaire : s'il juge cet antibiotique insuffisamment efficace ou adapté en raison notamment du tableau clinique, des données épidémiologiques, de ses connaissances en pharmacodynamique/pharmacocinétique de la molécule ou en raison d'échecs thérapeutiques antérieurs, il peut prescrire un antibiotique critique. Il doit toutefois être en mesure de justifier son choix, de le documenter et d'en conserver les éléments en vue des contrôles éventuels.

Certains vétérinaires rencontrés par la mission estiment que les seuls faits de réaliser un examen clinique ou nécropsique, de disposer d'un antibiogramme datant de moins de trois mois et d'avoir obtenu un résultat thérapeutique positif avec un antibiotique critique au cours d'un premier traitement, leur permettent une nouvelle prescription de cet antibiotique. Cette interprétation est contraire à l'esprit du texte qui veut conduire à un usage raisonné des antibiotiques critiques. Il est important que l'information et les formations assurées tant par l'administration que par le réseau des « vétérinaires référents » portent un message univoque sur ce point particulier.

3.1.4. Des marges de progrès existent-elles encore ?

- **Ne progresse que ce qui se mesure**
 - *Des initiatives professionnelles basées sur le volontariat*

Les filières de production ont, les premières, pris conscience de leur besoin de disposer de données précises concernant l'usage des antibiotiques afin d'être en mesure d'en apprécier l'évolution. On peut citer à titre d'exemple, la filière lapin et la filière porcine qui dès 2010 ont organisé sur un panel d'élevages l'enregistrement exhaustif de l'administration d'antibiotiques. Le premier plan Ecoantibio (2012-2016) prévoyait (action 5) la construction d'outils d'auto-évaluation pour les éleveurs et les vétérinaires.

A l'issue de ce premier plan un retard important a été constaté dans ce domaine. Le nouveau plan Ecoantibio 2017-2022 (action 9) reprend l'objectif de construire, d'entretenir et de diffuser des outils d'auto-évaluation pour les vétérinaires et les éleveurs. Dans cet esprit, les initiatives conduites par les filières sont nombreuses. Il s'agit soit d'enquêtes ponctuelles menées pendant un temps donné chez certains éleveurs volontaires (on peut citer dans ce cadre le suivi de 120 élevages en France, en Espagne et en Belgique par l'institut technique de l'aviculture (ITAVI), le panel INTERPORC, l'enquête 2013-2015 de l'institut de l'élevage (IDELE) dans une centaine d'élevages de veaux).

Il peut s'agir aussi d'observatoires pérennes basés sur un nombre limité d'élevages : par exemple le réseau REFAVI conduit par l'ITAVI. On peut citer également la mise au point en Bretagne par un fabricant d'aliment/intégrateur d'un indicateur de suivi trimestriel des prescriptions vétérinaires par élevage, par espèce, par lot. L'IDELE a également installé un observatoire pérenne de l'usage des antibiotiques dans 40 élevages de veaux du grand Ouest.

Ces initiatives sont très diverses dans leur forme mais elles s'appuient toujours sur un nombre restreint d'éleveurs volontaires. L'objectif de ces dispositifs est a minima de permettre à l'éleveur d'apprécier l'évolution de la consommation d'antibiotiques dans son élevage. Parfois, l'ambition est de mettre à disposition des éleveurs des référentiels établis

par espèce et par type de production afin de leur permettre de situer leurs propres pratiques. Ces dispositifs de mesure sont quasi-exclusivement développés dans les filières organisées (porcs, volailles, lapins, veaux). Malgré des initiatives ponctuelles, la filière laitière accuse un certain retard et la filière des petits ruminants n'a pas initié d'actions en ce sens. Les vétérinaires sont souvent étroitement associés à ces démarches d'enregistrement de l'usage des antibiotiques. Ils fournissent parfois directement les données de leurs prescriptions.

Les vétérinaires ont parfois eux-mêmes engagé des initiatives d'auto-évaluation de leur prescription d'antibiotiques : on peut signaler dans ce cadre, le travail de l'association française des vétérinaires d'animaux de compagnie (AFVAC) en lien avec l'Anses pour l'enregistrement de données détaillées concernant la prescription d'antibiotiques : à côté de la nature, la dose, la voie d'administration de l'antibiotique, sont enregistrées l'indication thérapeutique ainsi que la durée du traitement. Dans ce cadre également, l'association des vétérinaires équins français (AVEF) et le syndicat national des vétérinaires d'exercice libéral (SNVEL) ont entrepris la mise au point d'une application informatique d'enregistrement des prescriptions qui devrait être opérationnelle en 2018. Les données recueillies pourront être utilisées ultérieurement au cours de formations organisées pour les praticiens.

➤ *Une obligation législative : l'enregistrement exhaustif des délivrances d'antibiotiques*

La loi d'avenir de l'agriculture, l'alimentation et la forêt du 13 octobre 2014 et le décret d'application du 19 décembre 2016 prévoient l'obligation d'enregistrement de la délivrance des antibiotiques. Le plan Ecoantibio 2 en a fait l'objet de son action 10 : construire les bases de données de déclaration des antibiotiques cédés et les dispositifs de valorisation de ces données.

Le Conseil National de l'Ordre des Vétérinaires (CNOV) et 5 autres associations professionnelles vétérinaires ont créé l'association ADELIE qui a vocation à développer un système informatique spécifique d'enregistrement, de gestion et de consultation de données destiné aux ayants-droit de la délivrance des antibiotiques (vétérinaires, pharmaciens, fabricants d'aliments médicamenteux). Ce système baptisé Calypso sera relié au système d'information de la DGAI. Le dispositif Calypso devrait être opérationnel pour tous les vétérinaires praticiens fin 2019. Il a l'ambition à la fois de répondre à l'obligation législative et de mettre à la disposition de tous les vétérinaires praticiens des outils d'auto-évaluation en matière de prescription d'antibiotiques. Il pourrait aussi, en fonction de décisions à venir, être utilisé par les services de contrôle pour la surveillance de l'application des dispositions législatives et réglementaires relatives aux antibiotiques.

Ces dispositifs facultatifs ou obligatoires qui concourent à mesurer l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaires ne ciblent pas spécifiquement les antibiotiques critiques.

R4. Dans un délai qui ne devrait pas excéder 2 ans, les filières devront mettre à disposition des éleveurs des références détaillant par espèce animale et par type de production l'utilisation des antibiotiques et fixant des objectifs quantitatifs de réduction de cette utilisation avec une priorité réservée aux antibiotiques critiques.

- **Faut-il soigner les animaux à tout prix ?**

Chez les animaux de rente, certaines étapes d'élevage sont particulièrement critiques en terme de morbidité et de mortalité des animaux : c'est par exemple le cas du sevrage des porcelets, de l'allotement des veaux, de l'arrivée des poussins dans les bâtiments d'élevage. Un «tri» naturel s'opère à ces stades avec la mort des animaux les plus fragiles. Le recours aux antibiotiques (souvent antibiotiques critiques depuis les années 2000) à titre préventif s'est accompagné d'une diminution sensible de la mortalité à ces étapes de la vie des animaux. En dépit des progrès réalisés par les filières de production dans des domaines aussi divers que l'âge au sevrage, la stimulation des défenses naturelles, les conditions de transport, la qualité des bâtiments d'élevage, de l'eau d'abreuvement, la biosécurité, un taux de mortalité au démarrage subsiste. Il varie selon les espèces animales et les types de production. Accepter la mort d'un animal est toujours difficile pour un éleveur. Il appartient aux organisations de producteurs et aux vétérinaires d'apporter aux éleveurs des informations concrètes concernant la mortalité naturelle considérée, filière par filière, comme acceptable.

Certains animaux présentent leur vie durant des pathologies récurrentes, des rechutes répétées pour des infections devenues chroniques. Ces animaux ne présentent pas d'intérêt économique en raison de leur croissance et/ou de leur production insuffisantes. Ils bénéficient toutefois de soins et de traitements pour éviter la souffrance animale qui s'accompagne toujours de celle de l'éleveur. Ces traitements répétés font souvent appel aux antibiotiques, y compris aux antibiotiques critiques. Il constituent un risque d'émergence et de diffusion de phénomènes d'antibiorésistance.

La question sensible de l'euthanasie des animaux n'est pas simple à résoudre : l'attachement des éleveurs à leurs animaux est profond. Il doit être pris en compte. Au cours de leur formation, les étudiants vétérinaires doivent être incités à aborder sereinement cette question complexe. Dans certaines espèces (volailles, lapins), les éleveurs réalisent eux-mêmes un « tri » des animaux dont la survie semble compromise ; Cette élimination est souvent pratiquée à minima. Chez les veaux et les porcs, l'euthanasie apporterait parfois une solution acceptable à des situations de souffrance animale. Le coût de cet acte vétérinaire (environ 150 euros) est sans commune mesure avec la valeur de l'animal. Dans l'élan de la «stratégie française 2016-2020 pour le bien-être des animaux», les organisations professionnelles vétérinaires et les organisations professionnelles agricoles ont engagé une réflexion commune sur la question de l'euthanasie des animaux de rente (le terme retenu est « abattage technique »). Dans la filière porc, un groupe de travail spécifique est d'ores et déjà actif.

- **Encore et toujours : informer et former**

Le thème choisi pour la visite sanitaire bovine 2016 était l'antibiorésistance. L'objectif était de sensibiliser les éleveurs à cette question et à l'usage raisonné des antibiotiques, particulièrement les antibiotiques critiques. Par tirage au sort, 6 % (8914) des questionnaires renseignés ont fait l'objet d'une étude par la société nationale des groupements techniques vétérinaires (SNGTV). Le bilan établi par la SNGTV concernant les connaissances des éleveurs de bovins sur les conditions de prescription des antibiotiques critiques est présenté ci-après :

| Conditions de prescription des antibiotiques critiques | | |
|--|--|---|
| | Avant le 1 ^{er} avril 2016 (1301 visites) | A partir du 1 ^{er} avril 2016 (7613 visites) |
| Les conditions nécessaires sont identiques à celles régissant la prescription de tout médicament vétérinaire | 47 % | 23,3 % |
| Un examen clinique est réglementairement obligatoire | 56,6 % | 72,6 % |
| Un prélèvement pour identification bactériologique et réalisation d'un antibiogramme est nécessaire | 51,7 % | 76,6 % |

Ces constats montrent la nécessité de poursuivre et d'amplifier les actions de formation des éleveurs sur l'usage prudent et raisonné des antibiotiques. L'axe 2 du plan Ecoantibio 2017-2022 cible la communication et la formation. Afin d'améliorer l'efficacité des formations par une meilleure adéquation de leur contenu avec le public ciblé, il convient de connaître préalablement le plus finement possible dans chaque filière de production le niveau d'information des éleveurs sur les bonnes pratiques en matière d'usage des antibiotiques, leurs craintes, leurs aspirations. L'apport de la sociologie serait précieux pour une meilleure connaissance des freins à l'usage raisonné des antibiotiques en élevage.

Les organisations professionnelles vétérinaires se sont saisies de la question du bon usage des antibiotiques dès les années 2000. Des guides de bonnes pratiques ont été rédigés bien avant l'obligation établie par la loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt du 13 octobre 2014. Dans certaines filières, les documents techniques mis à la disposition des vétérinaires ont d'ores et déjà été modifiés pour y intégrer les obligations du décret du 16 mars 2016 relatives à la prescription des antibiotiques critiques. Dans cet esprit, le travail réalisé par l'AFVAC pour les animaux de compagnie a été signalé plus haut. Le travail d'actualisation des documents techniques doit être généralisé dans toutes les filières de production. La mission émet en ce sens la recommandation suivante :

R5. Les organisations techniques vétérinaires doivent achever la mise à jour des guides de bonne pratique, fiches techniques, schémas thérapeutiques et autres documents techniques en y intégrant les obligations relatives à la prescription d'antibiotiques critiques établies par le décret du 16 mars 2016 et l'arrêté du 18 mars 2016.

- **Le contrôle pertinent joue un rôle stimulant**

Au sujet des contrôles, le sentiment des vétérinaires peut se résumer ainsi : tout dispositif législatif ou réglementaire imposé sans en organiser en parallèle les modalités de contrôle est peu dissuasif et aurait même tendance à décourager ceux qui en respectent les dispositions. Les organisations professionnelles vétérinaires déplorent en particulier les pratiques qui semblent échapper à tout contrôle : la vente des antibiotiques, y compris critiques sur internet et la fourniture de ces médicaments à des éleveurs français par des vétérinaires européens (en particulier espagnols) qui n'assurent pas eux-mêmes l'examen clinique et le diagnostic préalables à la prescription. Ces anomalies sont connues de

l'administration et l'action 18 du plan Ecoantibio 2017-2022 prévoit explicitement de contrôler le respect des règles de prescription, de délivrance et d'administration des antibiotiques et de lutter contre les fraudes et les trafics.

Le décret du 16 mars 2016 laisse, au moment de la prescription, une large place à l'initiative du vétérinaire, à ses connaissances scientifiques et techniques, à son sens des responsabilités. En raison de cette marge d'appréciation, le contrôle de l'application des règles de prescription des antibiotiques critiques peut se révéler délicat. Il est important que les personnels en charge du contrôle officiel disposent de connaissances suffisantes dans les différents domaines de la médecine vétérinaire (pathologie, épidémiologie, pharmacie). Il s'agit d'une demande forte et légitime de la profession vétérinaire.

La mission émet la recommandation suivante :

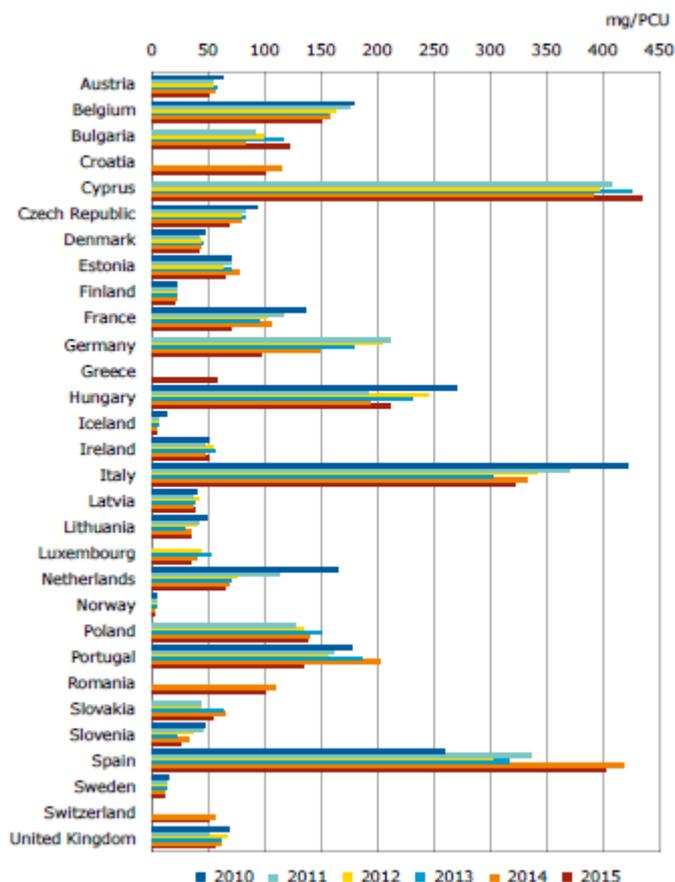
R6. La direction générale de l'alimentation doit apporter un soin tout particulier à la formation et à l'encadrement technique des personnels en charge des contrôles préalablement à la conduite de procédures administratives et/ou judiciaires.

3.1.5. Le modèle français reste à valoriser

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a mis en place un dispositif de surveillance des ventes d'antibiotiques destinés aux animaux. Le 7ème rapport annuel de l'ESVAC (European Surveillance of Veterinary Antibiotics Consumption) diffusé en octobre 2017 montre l'évolution de l'exposition des animaux aux antibiotiques entre 2010 et 2015 dans les 28 Etats Membres.

- ***La France est dans les pays de tête pour la réduction de l'usage des antibiotiques***

La figure 15 montre l'évolution des ventes d'antibiotiques vétérinaires destinés aux animaux producteurs de denrées alimentaires entre 2010 et 2015. Elle est exprimée en mg/PCU (Population Correction Unit) qui est obtenu en multipliant le nombre d'animaux par le poids théorique à l'âge le plus probable du traitement antibiotique.



- ***La France se situe parmi les grands pays d'élevage européens les plus vertueux en terme d'usage des antibiotiques***

Elle a en effet réduit de 48 % sa consommation d'antibiotiques entre 2010 et 2015. Sur la base d'une exposition moyenne dans l'Union Européenne de 100,6 mg/PCU , la France avec une exposition de 70,2mg/PCU, se situe désormais à la 12ème place par ordre décroissant d'exposition. Mais dans ce domaine, elle est la plus vertueuse des grands pays d'élevage Européens (Italie, Espagne, Allemagne, Belgique, Pologne) et surtout elle ne suit pas l'exemple de certains pays (Dannemark, Pays Bas) qui ont délocalisé les productions animales les plus fortes consommatrices d'antibiotiques (porc, veaux).

- ***Les éleveurs français ne doivent pas être pénalisés par une réglementation spécifiquement nationale***

Les dispositions du décret du 16 mars 2016 encadrant la prescription des antibiotiques critiques sont spécifiquement françaises, non imposées par un dispositif communautaire.

Les données chiffrées reflétant les conséquences économiques de la réglementation relative aux antibiotiques sont très peu nombreuses, non spécifiques aux antibiotiques critiques. Leur interprétation est délicate et une analyse économique argumentée des conséquences de la mise en œuvre du plan Ecoantibio n'est pas possible en l'état des informations disponibles. Seules existent quelques enquêtes ponctuelles ont été menées par les filières. On peut citer l'enquête conduite en 2015 et 2016 par l'ITAVI et l'ANSES chez des éleveurs du groupement interprofessionnel des volailles de chair de Bretagne.

| 2015 (n = 43 éleveurs) | | 2016 (n=10 éleveurs) | |
|---|---------------------------------------|---|---------------------------------------|
| Marge Poussin- Aliment Moyenne (€/kg) | Coût Moyen antibiotiques (€/kg) | Marge Poussin- Aliment Moyenne (€/kg) | Coût Moyen antibiotiques (€/kg) |
| 0,197 (0,106 à 0,237) | 0,07 (0 à 0,018) | 0,209 (0,176 à 0,229) | 0,06 (0,001 à 0,010) |

Source: GIVC Bretagne, 2016. DISPOSITIF FRANCEAGRIMER D'ACCOMPAGNEMENT DES FILIERES DE PRODUCTION. Rapport du programme 2016

Il a été indiqué à la mission que dans l'exemple choisi, la réduction de l'usage des antibiotiques semble s'être accompagné d'une maîtrise des impacts technico-économiques liée à la réduction de cet usage, en intégrant des changements de pratiques dans l'élevage des poussins.

Ainsi, de manière plus générale, on peut penser que si la réduction d'usage des antibiotiques critiques génère des économies en relation avec leur coût généralement élevé, elle est également source de contraintes et de dépenses supplémentaires pour les éleveurs français, à minima contraintes de temps de travail plus fortes en raison d'une surveillance accrue des animaux et investissements dans l'aménagement de bâtiments, comme cela a été décrit plus haut à l'aide de divers exemples. Nous ne disposons pas de données chiffrées permettant d'étayer précisément ces conséquences en terme d'évolution des coûts, Il semblerait toutefois que les économies générées par le moindre recours à des antibiotiques soient inférieures aux coûts des évolutions des pratiques et des outils de production qu'elles demandent. Une évaluation précise serait utile. Dans la mesure où les pays concurrents de la France sur les marchés ne sont pas soumis au même niveau de contrainte, une perte potentielle de compétitivité des élevages français sur les marchés d'export/import est à craindre.

La mission émet la recommandation suivante :

R7. Le ministère de l'agriculture doit multiplier les initiatives visant à valoriser à l'international l'effort de réduction de l'usage des antibiotiques critiques de l'élevage français et à faire adopter des démarches comparables dans les pays de l'Union Européenne.

- **Le modèle français reste à évaluer pour mieux identifier les marges de progrès**

Une analyse coût-bénéfice des décisions prises en matière de lutte contre l'antibiorésistance est pour l'heure impossible. En effet, les données technico-économiques issues tant des élevages que des cabinets vétérinaires sont trop fragmentaires et incomplètes. Il en va de même des informations économiques qui peuvent être recueillies auprès des laboratoires et firmes pharmaceutiques. Or, seule une telle approche permettrait d'évaluer les marges de progrès encore possibles dans la lutte contre l'antibiorésistance, en permettant de mettre en regard des bonnes pratiques, les coûts et les bénéfices attendus.

La mission émet la recommandation suivante :

R8. Un partenariat entre les instituts techniques des filières animales et les organisations techniques vétérinaires doit être mis en place dans l'objectif de créer un observatoire technico-économique des pratiques sanitaires des élevages dont l'objet serait notamment le recueil et l'analyse des données relatives à l'usage des antibiotiques.

CONCLUSION

La lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques constitue un des défis sanitaires majeurs du 21^{ème} siècle.

L'action menée par le ministère en charge de l'agriculture dans ce domaine vise d'une part, à limiter la contribution des antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire à l'émergence et au développement de résistances bactériennes et, d'autre part, à préserver de façon durable l'efficacité de l'arsenal thérapeutique, en particulier des antibiotiques critiques.

L'exposition des animaux aux antibiotiques critiques (Fluoroquinolones et Céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations) a globalement fortement augmenté entre 1999 et 2012/2013. Les actions de sensibilisation/formation menées auprès des vétérinaires et des éleveurs dans l'élan du plan Ecoantibio 2012-2016 ont conduit à une diminution rapide et forte de l'usage de ces molécules en médecine vétérinaire. L'évolution des données quantitatives entre 2014/2015 et 2016 illustre clairement l'efficacité du levier réglementaire.

Le décret du 16 mars 2016 qui encadre désormais la prescription vétérinaire des antibiotiques critiques est dans l'ensemble bien compris et bien appliqué. Il réserve légitimement un rôle central au vétérinaire dans le choix du traitement le mieux adapté, en laissant une large place à la prudence, au discernement et à la conscience d'une profession qui fait une nouvelle fois la preuve de son sens des responsabilités dans l'approche « one health » d'une question de santé publique. Le décret du 16 mars 2016 crée de nouvelles occasions de dialogue entre éleveurs et vétérinaires sur la prévention et le traitement des infections et doit offrir ainsi aux vétérinaires une opportunité d'investir plus largement le domaine du conseil technique et d'y valoriser leur savoir faire.

Signatures des auteurs

Pascale BRIAND

Catherine DUPUY

Marie-Lise MOLINIER

ANNEXES

Annexe 1 : lettre de mission



MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE, DE L'AGROALIMENTAIRE ET DE LA FORÊT

LA DIRECTRICE DU CABINET

Paris, le - 4 AVR. 2017

N/Réf : CI 0742116

à

Monsieur Alain MOULINIER
Vice-Président du Conseil Général de
l'Alimentation, de l'Agriculture et des
Espaces Ruraux (CGAAER)
251, rue de Vaugirard
75732 PARIS CEDEX 15

Objet : Mission de conseil sur les conséquences et les effets des nouvelles dispositions réglementaires : décret 2016-317 du 16 mars 2016 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments utilisés en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique et l'arrêté du 18 mars 2016 fixant la liste des substances antibiotiques d'importance critique.

L'axe 3 du Plan Ecoantibio 2011-2016 avait pour objectif de « renforcer l'encadrement des pratiques commerciales et de la prescription des médicaments vétérinaires contenant des substances antibiotiques ». Il prévoyait en particulier d'établir la liste des antibiotiques « critiques » (mesure 25) et de limiter leur prescription (mesure 26).

La Loi d'avenir pour l'Agriculture, l'Alimentation et la Forêt n° 2014-1170 du 13 octobre 2014 a introduit dans le code de la santé publique, l'article L 5144-1-1 qui définit les substances antibiotiques d'importance critique comme celles dont l'efficacité doit être prioritairement préservée dans l'intérêt de la santé humaine et animale. Elle indique par ailleurs que la liste de ces substances est fixée par arrêté des Ministres chargés de l'Agriculture et de la Santé après avis de l'Agence Nationale de la Sécurité Sanitaire de l'Alimentation de l'Environnement et du Travail et de l'Agence Nationale du Médicament et des Produits de Santé. La Loi d'avenir modifie également le code de la santé publique en indiquant que des restrictions peuvent être apportées par décret en Conseil d'Etat à la prescription et à la délivrance de certains médicaments compte tenu des risques particuliers qu'ils présentent pour la santé publique (article L 5141-16-18°). Elle apporte ainsi la base légale nécessaire pour définir des mesures d'encadrement de la prescription et de la délivrance des antibiotiques critiques.

.../...

78 rue de Varenne – 75349 PARIS 07 SP – Tél : 01 49 55 49 55

Dans ce cadre, le décret 2016-317 du 16 mars 2016 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments utilisés en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique et l'arrêté du 18 mars 2016 fixant la liste des substances antibiotiques d'importance critique sont entrés en vigueur le 1^{er} avril 2016.

Après 1 an de mise en œuvre, je sollicite l'appui du CGAER afin de réaliser une étude des impacts techniques, sanitaires et économiques de ces dispositifs réglementaires. L'étude devra concerner les différentes filières de production ainsi que les animaux de compagnie. La mission veillera à consulter l'ensemble des parties prenantes de la santé animale.

Je vous serais reconnaissante de bien vouloir me transmettre les conclusions de ces travaux pour le 15 septembre 2017.



Christine AVELIN



Annexe 2 : note de cadrage

1. Contexte

Le premier plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire couvrait la période 2012-2016. L'axe 3 de ce plan visait à « renforcer l'encadrement des pratiques commerciales et de la prescription des médicaments vétérinaires contenant des substances antibiotiques ». Il prévoyait en particulier d'établir la liste des antibiotiques d'importance critique (mesure 25) et d'en limiter la prescription (mesure 26).

La loi d'avenir de l'agriculture de l'alimentation et de la forêt 2014-1170 du 13 octobre 2014 a introduit dans le Code de la santé publique l'article L5144-1-1 qui définit les substances antibiotiques d'importance critique comme celles dont l'efficacité doit être prioritairement préservée dans l'intérêt de la santé humaine et animale. Elle indique par ailleurs que la liste de ces substances est fixée par arrêté des ministres chargés de l'agriculture et de la santé après avis de l'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail et de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. La loi d'avenir modifie également du Code de la Santé publique en indiquant que des restrictions peuvent être apportées par décret en Conseil d'Etat à la prescription et à la délivrance de certains médicaments compte-tenu des risques particuliers qu'ils présentent pour la santé publique (article L5141-16-18°).

C'est dans ce cadre législatif que s'inscrivent le décret 2016-317 du 16 mars 2016 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments utilisés en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique et l'arrêté du 18 mars 2016 fixant la liste des substances antibiotiques d'importance critique, entrés en vigueur le 1^{er} avril 2016. Depuis la loi organique 2009-403 du 15 avril 2009, tous les projets de loi doivent être accompagnés d'une étude d'impact, réalisée par le Gouvernement, définissant les objectifs poursuivis, exposant les motifs du recours à une nouvelle législation, l'état actuel du droit dans le domaine visé, l'articulation du projet avec le droit européen, l'évaluation des conséquences économiques, financières, sociales et environnementales des dispositions du projet et les modalités d'application envisagées ainsi que leurs conséquences. L'étude d'impact de la loi d'avenir présentée en novembre 2013 n'évoque pas spécifiquement la question des antibiotiques critiques.

Après plus d'une année de mise en œuvre des dispositions réglementaires issues de la loi d'avenir concernant les antibiotiques critiques, il paraît utile de procéder à un examen de l'application de ces mesures.

2. Objectifs

L'objectif principal de la mission est d'évaluer l'efficacité des mesures législatives et réglementaires relatives aux antibiotiques d'importance critique dans leur contribution à l'effort porté par le plan Ecoantibio de réduction de la résistance bactérienne et de ses conséquences sur la santé des animaux et la santé publique. L'indicateur le plus pertinent serait le niveau de la résistance bactérienne. Or, d'une part sa mesure est complexe et d'autre part son évolution est différée par rapport à l'application des mesures. Il est aujourd'hui largement admis que c'est l'usage excessif ou le mésusage des antibiotiques qui

est à l'origine de l'émergence de l'antibiorésistance. C'est la raison pour laquelle le volume des ventes des antibiotiques critiques et la mesure de l'exposition des animaux à ces médicaments sont le plus souvent retenus comme indicateurs de l'efficacité des mesures.

Dans ce contexte, la mission s'attachera :

- A présenter les dispositions législatives et réglementaires en vigueur relatives à l'utilisation des antibiotiques critiques en médecine vétérinaire, en soulignant leur caractère original par comparaison avec les mesures applicables aux antibiotiques « classiques ».
- A examiner l'évolution des indicateurs relatifs à l'utilisation des antibiotiques critiques depuis la mise en application des nouvelles dispositions, sous réserve de leur disponibilité : les données relatives à l'évolution de la résistance bactérienne sont diffusées annuellement par le réseau RESAPATH animé par l'Anses et les chiffres concernant le volume des ventes et l'exposition des animaux aux antibiotiques font l'objet d'un rapport annuel de l'ANSES -ANMV publié en fin d'année.
- A réaliser un état des lieux de l'application de ces mesures et en particulier à identifier les éventuelles difficultés à leur mise en œuvre en consultant l'ensemble des parties prenantes.
- A évaluer les impacts technique sanitaire et économique de ces nouvelles dispositions sur les différentes filières de productions animales, y compris les animaux de compagnie.
- A formuler des recommandations destinées, le cas échéant, à faire évoluer le dispositif réglementaire afin de faciliter son application et éventuellement le rendre plus efficace dans la lutte contre l'antibiorésistance.

3. Méthode et agenda

Cette mission d'expertise est confiée à mesdames Pascale Briand Inspectrice générale de l'agriculture, Catherine Dupuy inspectrice générale de santé publique et Marie-Lise Molinier Ingénieure générale des ponts ,des eaux et des forêts.

La mission consultera l'ensemble des parties prenantes du dispositif de lutte contre l'antibiorésistance. Des entretiens seront menés avec:

- Des organisations professionnelles d'éleveurs des différentes filières de productions
- Des organisations professionnelles vétérinaires intervenant sur les animaux de rente et les animaux domestiques
- Des laboratoires d'analyses vétérinaires publics ou privés
- Des établissements producteurs de médicaments vétérinaires
- L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail (ANSES)
- La direction générale de l'alimentation (DGAI) du ministère de l'agriculture et de l'alimentation

Les entretiens se dérouleront au cours des mois de septembre et d'octobre 2017. Le rapport final sera remis fin 2017.

Annexe 3 : liste des personnes rencontrées

| Nom Prénom | Organisme | Fonction | Date de rencontre |
|-------------------------|------------------|---|-------------------|
| BALLOT Nadine | CNIEL | Chef de service Sciences et techniques de | 05/12/2017 |
| DEBAERE Olivier | DGAI | Chef de bureau | 03/10/2017 |
| DEBREL Frédérique | Laboratoire LB2A | Directrice | 23/11/2017 |
| FARROKH Choreh | CNIEL | Responsable sécurité sanitaire | 05/12/2017 |
| FANUEL Pascal | CNOV | Membre CA | 21/12/2017 |
| FLORI Julien | SNVECO | Président | 08/12/2017 |
| FORTINEAU Olivier | SNGTV | Président commission | 15/11/2017 |
| FOSTIER Bernard | IFIP | Directeur | 23/11/2017 |
| GAUCHOT Jean- Yves | FSVF | Président | 16/11/2017 |
| GAVARET Thierry | SNVECO | Secrétaire | 08/12/2017 |
| GUERIN Jacques | CNOV | Président | 21/12/2017 |
| HEMONIC Anne | IFIP | Chargée de mission | 23/11/2017 |
| JAUREGY Corine | SNVECO | Vice Présidente | 08/12/2017 |
| LEJEAU Eric | SNVEL | Vice Président | 16/11/2017 |
| LEMAITRE Jacques | IFIP | Président | 23/11/2017 |
| LE POULTIER Caroline | CNIEL | Directrice | 05/12/2017 |
| MANGOLD Laurent | SNGTV | Vétérinaire référent | 16/11/2017 |
| MARCHAND Dominique | SNECO | Membre CA | 13/10/2017 |
| ORLIANGES Marianne | INTERBEV | Responsable section veaux | 24/11/2017 |
| PAGES Marc | INTERBEV | Directeur | 24/11/2017 |
| PETIOT Jean-Marc | CNOV | Membre CA | 21/12/2017 |
| RICHARD Anne | ITAVI | Directrice | 11/10/2017 |
| ROUE Guillaume | INAPORC | Président | 09/11/2017 |
| ROUSSELOT Jean-François | AFVAC | Vice-Président | 07/11/2017 |
| ROUSSET Nathalie | ITAVI | Responsable antenne Ouest | 11/10/2017 |
| SCICLUNA Claire | AVEF | Présidente | 16/11/2017 |
| TOURETTE Isabelle | FNGDS | Chargée de mission | 11/10/2017 |
| VERLIAT Fabien | INAPORC | Chargé de mission | 09/11/20 |

Annexe 4 : liste des sigles utilisés

| | |
|--------|--|
| AFVAC | Association française des vétérinaires d'animaux de compagnie |
| AIC | Antibiotique d'importance critique |
| ALEA | Animal level of exposure |
| AMEG | Antimicrobial advice expert group |
| AMM | Autorisation de mise sur le marché |
| ANSES | Agence nationale |
| ANSM | Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé |
| AVEF | Association des vétérinaires équins français |
| CMI | Concentration minimale inhibitrice |
| CNOV | Conseil national de l'ordre des vétérinaires |
| CRPM | Code rural et de la pêche maritime |
| CSP | Code de la santé publique |
| DGAI | Direction générale de l'alimentation |
| EMA | European medicine agency |
| CGAAER | Conseil général de l'alimentation de l'agriculture et des espaces ruraux |
| INRA | Institut national de la recherche agronomique |
| ITAVI | Institut technique avicole |
| LNR | Laboratoire National de référence |
| OIE | Office international des épizooties |
| OMS | Organisation mondiale de la santé |
| RCP | Résumé des caractéristiques du produit |
| SNGTV | Société nationale des groupements techniques vétérinaires |
| SNVEL | Syndicat national des vétérinaires d'exercice libéral |

Annexe 5 : liste des textes de références

| Loi d'avenir de l'agriculture, de l'alimentation et de la forêt du 13 octobre 2014 | | | |
|--|--|--|--|
| Décret 2016-317 du 16 mars 2016 | | | |
| Arrêté du 18 mars 2016 | | | |
| | | | |
| | | | |