
LIGNES DIRECTRICES DE L'OMS POUR L'UTILISATION CHEZ LES ANIMAUX DE RENTE DESTINÉS À L'ALIMENTATION HUMAINE DES ANTIMICROBIENS IMPORTANTES POUR LA MÉDECINE HUMAINE

Résumé d'orientation

En mai 2015, en adoptant le Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens (« Plan d'action mondial »), la Soixante-Huitième Assemblée mondiale de la Santé a reconnu l'importance de cette résistance en tant que problème majeur de santé publique. Le Plan propose des interventions pour lutter contre cette résistance, dont la réduction des usages inutiles d'antimicrobiens chez l'homme et chez l'animal. Il souligne aussi la nécessité d'une approche intersectorielle, « Un monde, une santé », pour endiguer cette résistance, impliquant des efforts de la part d'acteurs de nombreuses disciplines, dont les médecines humaine et vétérinaire. Reconnaisant ce besoin urgent d'une action intersectorielle pour faire face à la résistance aux antimicrobiens, les assemblées de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) ont, elles aussi, adopté en 2015 des résolutions appuyant le Plan d'action mondial.

De nombreux antimicrobiens employés chez les animaux de rente destinés à l'alimentation humaine (dans la suite de ces lignes directrices « animaux de rente ») sont identiques ou étroitement apparentés à ceux utilisés chez les humains. La plupart des antimicrobiens servant dans la production agricole, et notamment dans les vergers, sont aussi identiques ou étroitement apparentés aux antimicrobiens à usage humain. Les antimicrobiens sont employés pour traiter et endiguer les infections bactériennes en présence d'une maladie et pour prévenir les maladies et promouvoir la croissance en l'absence de maladie. L'emploi d'antimicrobiens chez les animaux de rente peut conduire à la sélection et à la dissémination chez ces animaux de bactéries résistantes, qui pourront ensuite être transmises aux humains par le biais des aliments ou d'autres voies de dissémination.

À quel besoin répondent ces lignes directrices ?

L'élaboration de ces lignes directrices a été motivée par la nécessité d'atténuer les conséquences préjudiciables pour la santé humaine de l'emploi chez les animaux de rente d'antibiotiques importants sur le plan médical (c'est à dire d'antimicrobiens utilisés chez l'homme). En 2005, un comité d'experts de l'OMS a été mis sur pied pour établir des critères permettant de classer les antimicrobiens importants sur le plan médical en trois catégories : importants, hautement importants ou d'une importance critique pour la médecine humaine. Ces critères ont servi à dresser la liste OMS des antimicrobiens d'importance critique pour la médecine humaine (liste CIA de l'OMS), qui a ensuite été mise à jour régulièrement. L'OMS a publié la cinquième révision de cette liste en 2017.

Ces lignes directrices présentent des recommandations et des suggestions pour de meilleures pratiques d'utilisation, chez les animaux de rente, des antimicrobiens importants sur le plan médical. Elles ont été élaborées sur la base d'éléments factuels et de la liste CIA de l'OMS. Elles visent non seulement à préserver l'efficacité des antimicrobiens jugés d'une importance critique pour la médecine humaine, mais aussi celle de ceux à usage vétérinaire, dans la droite ligne du Plan d'action mondial de l'OMS pour combattre la résistance aux antimicrobiens.

Comment ces lignes directrices ont-elles été élaborées ?

Ces lignes directrices ont été élaborées selon le processus décrit dans le *WHO handbook for Guideline Development (second edition)* (Manuel de l'OMS pour l'élaboration de lignes directrices, deuxième édition). Elles couvrent notamment :

- i) l'identification de questions prioritaires et des critères de jugement essentiels ;
- ii) le regroupement des arguments scientifiques d'une manière transparente à l'aide des méthodes normalisées propres aux revues systématiques ;

- iii) des revues de la littérature réalisées par des scientifiques experts du domaine ;
- iv) l'évaluation et la synthèse des arguments scientifiques ;
- v) l'utilisation des arguments scientifiques pour formuler des recommandations ;
- vi) la planification de la diffusion, de la mise en œuvre, de l'évaluation de l'impact et de l'actualisation future de ces lignes directrices.

Le processus d'élaboration des lignes directrices a été géré par un groupe de pilotage interne à l'OMS, tandis que leur rédaction était confiée à un groupe d'élaboration de lignes directrices (GDG) composé d'experts externes. Le groupe de pilotage s'est mis d'accord sur une liste de questions prioritaires. Celles-ci concernaient les effets sur la résistance aux antimicrobiens tant chez l'homme que parmi les populations animales, des restrictions chez les animaux de rente de toutes les utilisations des antimicrobiens importants pour la médecine humaine. Les utilisations concernées comprenaient non seulement le traitement des animaux malades, mais aussi la prévention de la dissémination des infections et la promotion de la croissance. Ces questions ont guidé la réalisation des revues systématiques et des revues de la littérature. Les arguments identifiés ont été récapitulés dans des tableaux preuves/recommandation pour permettre au GDG de sélectionner les éléments utilisables pour la formulation de chaque recommandation. La démarche GRADE (*grading of recommendations, assessment, development and evaluation : gradation, appréciation, élaboration et évaluation des recommandations*) a été appliquée pour apprécier les preuves et les utiliser dans l'élaboration de recommandations. L'ensemble du processus a été supervisé par le Comité d'examen des directives de l'OMS, qui en a approuvé la rédaction finale.

RECOMMANDATIONS ET ARGUMENTAIRES RELATIFS AUX BONNES PRATIQUES

Recommandations

RECOMMANDATION 1 : Usage général des antimicrobiens

Nous recommandons une réduction globale de l'utilisation chez les animaux de rente de toutes les classes d'antimicrobiens importants sur le plan médical.

Recommandation forte, preuves de faible qualité

Justification

Le GDG a jugé que cette recommandation devait être forte, malgré la faible qualité des preuves qui la sous-tendent, car les bénéfices pour la santé humaine (réduction de la prévalence de la résistance aux antimicrobiens des bactéries isolées chez les humains) dépassent de beaucoup tout effet potentiellement préjudiciable ou indésirable. Les preuves tirées des revues systématiques et des revues de la littérature font apparaître que restreindre l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux de rente fait baisser la prévalence de la résistance à ces médicaments des bactéries isolées chez ces animaux, lesquelles bactéries peuvent être ou sont transmises à des humains. Des recherches approfondies sur les mécanismes de cette résistance, et notamment sur le rôle important du transfert horizontal de gènes

de résistance, étayent la conclusion selon laquelle l'utilisation d'antibiotiques chez les animaux de rente entraîne la sélection de bactéries résistantes chez ces animaux, lesquelles se propagent ensuite d'un animal à l'autre, dans l'environnement et aux êtres humains. En outre, les revues systématiques ont conclu que des restrictions larges, couvrant toutes les classes d'antimicrobiens, semblent plus efficaces pour réduire la résistance que des réductions étroites, portant sur un seul antimicrobien ou une seule classe de ces médicaments, même s'il existe des exemples de réduction marquée de cette résistance suite à des restrictions affectant un seul antimicrobien. Enfin, la réduction de l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux de rente est en accord avec le Plan d'action mondial de l'OMS pour combattre la résistance à ces médicaments.

RECOMMANDATION 2 : Utilisation comme promoteurs de croissance

Nous recommandons de restreindre complètement chez les animaux de rente l'utilisation comme promoteurs de croissance de toutes les classes d'antimicrobiens importants sur le plan médical.

Recommandation forte, preuves de faible qualité

Justification

Le GDG a jugé que cette recommandation devait être forte malgré la faible qualité des preuves qui la sous-tendent, en raison des bénéfices potentiellement importants pour la santé humaine d'une baisse de la prévalence de la résistance aux antimicrobiens des bactéries isolées chez les humains sous l'effet de la

restriction complète des usages des antimicrobiens comme promoteurs de croissance chez les animaux de rente. Un faisceau d'arguments, tirées des revues systématiques et d'un large corpus d'information sur les mécanismes de la résistance aux antimicrobiens, étayent la conclusion selon laquelle l'utilisation de ces médicaments chez les animaux de rente,

notamment pour promouvoir la croissance, entraîne la sélection de bactéries résistantes chez ces animaux. Ces bactéries résistantes se propagent ensuite parmi les animaux de rente, dans leur environnement et aux humains. Cette conclusion, confirmée par les revues de la littérature, s'appuie sur des preuves solides provenant des revues systématiques, selon lesquelles la restriction de l'utilisation d'antimicrobiens comme promoteurs de croissance chez les animaux de rente réduit la prévalence de la résistance aux antimicrobiens des bactéries isolées chez ces animaux, lesquelles bactéries sont transmises, ou peuvent se transmettre, aux êtres humains. En outre, les effets indésirables potentiels d'une restriction complète de

l'utilisation des antimicrobiens comme promoteurs de croissance chez les animaux de rente - tels que l'usage accru d'antimicrobiens vétérinaires, les effets non souhaités sur la santé ou le bien être animal, la sécurité alimentaire, l'environnement ou la production animale, l'augmentation des coûts de cette production ou d'autres impacts économiques, par exemple - semblent relativement limités, voire inexistants (voir annexes 4 et 5). Enfin, de nombreux pays ont réussi à restreindre complètement l'utilisation des antimicrobiens comme promoteurs de croissance chez les animaux de rente, ce qui démontre la faisabilité de cette recommandation.

RECOMMANDATION 3 : Utilisation à titre préventif (en l'absence de maladie)

Nous recommandons de restreindre complètement l'utilisation de toutes les classes d'antimicrobiens importants sur le plan médical pour prévenir chez les animaux de rente la survenue de maladies infectieuses non encore cliniquement diagnostiquées.

Recommandation forte, preuves de faible qualité

Justification

Le GDG a déterminé que cette recommandation devait être forte malgré la faible qualité des preuves qui la sous-tendent, car la restriction complète de l'ensemble des classes d'antimicrobiens importants sur le plan médical chez les animaux de rente peut fournir le bénéfice substantiel pour la santé humaine d'une baisse de la résistance aux antimicrobiens des bactéries isolées chez l'homme. Cette conclusion repose sur les revues systématiques, les revues de littérature ainsi que sur des arguments provenant d'études observationnelles supplémentaires documentées. En particulier, une étude sur l'utilisation de céphalosporines de troisième génération pour prévenir les maladies chez les poulets au Canada a relevé des éléments prouvant que la restriction de cet usage réduisait la prévalence de la résistance aux antimicrobiens chez les bactéries transmises aux êtres humains. Des recherches poussées sur les mécanismes de cette résistance étayaient aussi la conclusion que l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux de rente entraîne la sélection de bactéries résistantes aux antimicrobiens parmi les bactéries isolées chez ces animaux, lesquelles bactéries se propagent d'un animal à l'autre, dans l'environnement et aux êtres humains. En outre, les conséquences indésirables potentiellement associées à une

restriction complète de l'utilisation d'antimicrobiens pour prévenir les maladies infectieuses non encore cliniquement diagnostiquées chez les animaux de rente (effets indésirables sur la santé ou le bien être de ces animaux, par exemple) semblent relativement limitées. Enfin, plusieurs pays ont réussi à restreindre l'utilisation d'antimicrobiens pour la prévention des maladies chez les animaux de rente, ce qui démontre la faisabilité de cette recommandation.

Observations

Le GDG reconnaît que lorsqu'un professionnel de la médecine vétérinaire juge qu'il existe un risque important de propagation d'une maladie infectieuse particulière, l'emploi d'antimicrobiens pour la prévenir est justifié, si un tel jugement est émis sur la base de résultats de cultures et de tests de sensibilité récents. Dans le cadre de cet emploi, il faut commencer avec les antimicrobiens dont l'importance pour la santé humaine est la plus limitée, par exemple avec des classes d'antimicrobiens non utilisés chez l'homme, puis passer éventuellement à ceux recensés sur la liste CIA de l'OMS.

(antimicrobiens importants et ensuite hautement importants). Les antimicrobiens répertoriés comme d'une importance critique pour la médecine humaine sur cette liste ne devront être utilisés que lorsque les

résultats des cultures et des tests de sensibilité les plus récents, réalisés sur les bactéries dont on sait qu'elles sont à l'origine de la maladie, indiquent que l'antimicrobien d'importance critique considéré est la

seule option disponible. Les programmes nationaux visant à combattre la résistance aux antimicrobiens et à surveiller l'utilisation de ces médicaments devront évaluer les effets de cette mise en œuvre.

RECOMMANDATION(s) 4 : Utilisation pour combattre et traiter une maladie (en présence d'une maladie déclarée)

Recommandation 4.a

Nous suggérons de ne pas utiliser d'antimicrobiens classés comme d'importance critique en médecine humaine pour endiguer la dissémination d'une maladie infectieuse diagnostiquée cliniquement parmi un groupe d'animaux de rente.

Recommandation conditionnelle, preuves de très faible qualité

Recommandation 4.b

Nous suggérons de ne pas utiliser d'antimicrobiens classés comme d'importance critique et les plus prioritaires en médecine humaine pour traiter les animaux de rente présentant une maladie infectieuse cliniquement diagnostiquée.

Recommandation conditionnelle, preuves de très faible qualité

Justification

Le GDG est parvenu à la conclusion que, malgré les preuves émanant de revues systématiques et d'études supplémentaires suggérant que cette recommandation apporterait un bénéfice pour la santé humaine grâce à la diminution de la résistance des bactéries aux antimicrobiens, celle-ci devrait être considérée comme conditionnelle en raison de la très faible qualité des éléments de preuve disponibles. Les preuves fournies par les revues systématiques et par des recherches approfondies sur les mécanismes de la résistance aux antimicrobiens étayaient la conclusion que l'utilisation d'antimicrobiens chez des animaux de rente entraîne la sélection de bactéries résistantes parmi les bactéries isolées chez ces animaux, lesquelles bactéries se propagent ensuite d'un animal à l'autre, dans l'environnement et aux êtres humains.

En outre, les conséquences indésirables associées à une telle restriction de l'utilisation des antimicrobiens semblent relativement limitées ou inexistantes. Enfin, plusieurs pays ont réussi à mettre en application cette restriction chez les animaux de rente, ce qui démontre la faisabilité de la recommandation.

Observations

Pour prévenir d'éventuels préjudices pour la santé ou le bien-être animal, des exceptions aux recommandations 4.a et 4.b peuvent être envisagées lorsque le jugement de professionnels de la médecine vétérinaire et des résultats de cultures bactériennes et de tests de sensibilité démontrent que le médicament sélectionné est la seule option thérapeutique disponible.

Déclarations relatives aux bonnes pratiques

Les déclarations relatives aux bonnes pratiques sont des recommandations dont le GDG estime qu'elles sont importantes, mais ne se prêtent pas à la formulation sous forme de recommandations formelles avec gradation de la qualité des preuves. Sur la base des

preuves fournies par les revues systématiques et les revues de la littérature, le GDG a émis deux déclarations relatives aux bonnes pratiques concernant l'utilisation chez des animaux de rente d'antimicrobiens importants sur le plan médical.

Déclaration relative aux bonnes pratiques 1.

Toute nouvelle classe ou nouvelle association d'antimicrobiens mise au point pour être utilisée chez l'homme sera considérée comme d'une importance critique pour la médecine humaine en l'absence de catégorisation différente par l'OMS.

Déclaration relative aux bonnes pratiques 2.

Les antimicrobiens importants sur le plan médical qui ne sont pas employés actuellement dans la production alimentaire ne devront pas l'être non plus dans l'avenir, et notamment pas chez les animaux de rente ou sur les végétaux.*

*Bien que ces lignes directrices ne concernent que l'utilisation d'antimicrobiens importants sur le plan médical chez les animaux de rente, le GDG est parvenu à la conclusion que cette déclaration relative aux bonnes pratiques devait être appliquée à tous les usages d'antimicrobiens chez ces animaux et sur les végétaux. En effet, tous ces usages ont le potentiel de sélectionner des germes résistants aux antimicrobiens, qui peuvent ensuite se transmettre aux êtres humains.

Justification

- Un certain nombre d'antimicrobiens importants sur le plan médical non utilisés actuellement chez les animaux de rente sont des médicaments de « dernier ressort » pour le traitement d'infections graves et potentiellement mortelles chez l'homme. On peut citer dans cette catégorie les carbapénèmes, les oxazolidinones (linezolide, par exemple) et les lipopeptides (daptomycine, par exemple). Préserver l'efficacité de ces antimicrobiens pour le traitement d'infections humaines graves et potentiellement mortelles doit faire partie des bonnes pratiques.
- Il est probable que de nouvelles classes d'antimicrobiens destinées au traitement d'infections graves et potentiellement mortelles chez l'homme seront mises au point, puis commercialisées.
- Les utilisations, chez des animaux de rente, d'antimicrobiens couverts par ces déclarations relatives aux bonnes pratiques n'ayant pas été étudiées sous l'angle de la sécurité humaine, la possibilité d'un usage non autorisé (hors AMM) chez ces animaux est source de préoccupations.
- Il est impossible d'obtenir des preuves directes des conséquences sur la résistance aux antimicrobiens de l'utilisation de nouvelles classes de ces médicaments actuellement non employées chez les animaux de rente. Par conséquent, nous nous fondons sur l'expérience acquise incluant un vaste corpus de preuves émanant d'études mécanistiques de cette résistance.
- Ces bonnes pratiques sont cohérentes avec la déclaration de l'OIE selon laquelle « les classes et les sous classes d'agents antimicrobiens utilisés uniquement en médecine humaine ne figurent pas sur la liste des antimicrobiens importants en médecine vétérinaire (liste de l'OIE) ».

MISE EN ŒUVRE DE CES LIGNES DIRECTRICES

Ces lignes directrices s'appliquent de manière universelle, indépendamment de la région, des revenus et du contexte ; néanmoins, le GDG a reconnu que leur mise en œuvre dans des pays à revenu faible ou intermédiaire pouvait nécessiter de prendre en compte certains aspects spécifiques. Ces aspects incluent l'aide à la gestion de la santé animale en vue de réduire les besoins en antimicrobiens, qui couvre notamment des améliorations dans les stratégies de prévention des maladies et les pratiques d'hébergement et d'élevage des animaux. En outre,

de nombreux pays peuvent avoir besoin d'aide dans le renforcement des capacités techniques et analytiques pour réaliser les cultures bactériennes et les tests de sensibilité préconisés. Des organisations internationales comme la FAO et l'OIE sont potentiellement en mesure d'apporter une assistance pour la mise en œuvre de ces lignes directrices. Enfin, le GDG souligne la nécessité pour les pays de mener une surveillance et un suivi de l'utilisation des antimicrobiens chez les animaux de rente et d'évaluer la mise en œuvre des lignes directrices

FUTURE RÉÉVALUATION

L'OMS suivra les avancées de la recherche concernant l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux de rente et procédera à une réévaluation et à des mises à jour de ces recommandations cinq ans

après la publication des lignes directrices, à moins que l'apparition de nouveaux éléments importants n'impose une révision plus précoce



© OMS 2017. Certains droits réservés. La présente publication est disponible sous la licence CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
WHO/NMH/FOS/FZD/17.4

Département Sécurité sanitaire des aliments et zoonoses, Organisation mondiale de la santé,
20 avenue Appia, 1211 Genève 27 SUISSE,
Courrier électronique: foodsafety@who.int Site web : <http://who.int/foodsafety/en/>