Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE
DE L'AGRICULTURE
ET DE
L'ALIMENTATION

Ordre de service d'inspection

Direction générale de l'alimentation
Service des actions sanitaires en production primaire
Sous-direction de la santé et de protection animales
Bureau des intrants et de la santé publique en élevage

Adresse électronique : bispe.sdspa.dgal@agriculture.gouv.fr

Adresse postale : 251 rue de Vaugirard
75 732 PARIS CEDEX 15

Note de service
DGAL/SDSPA/2020-426
du 06/07/2020

Date de mise en application : Immédiate
Diffusion : Tout public

Cette note de service ne modifie, ne remplace, ni n'abroge aucune note de service.

Nombre d'annexes : 0

Objet : Contrôle des conditions de réalisation des antibiogrammes effectués dans le cadre de la prescription d'antibiotiques d'importance critique.

Destinataires d'exécution
DDecPP DAAF **Pour information** : - Anses-ANMV, - DGCCRF, - DGS, - DRAAF

Résumé : Cette note présente les modalités de contrôle, par les vétérinaires officiels, des méthodes ou tests revendiquant la détermination de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques, réalisés dans le cadre de la prescription d'antibiotiques d'importance critique.

Textes de référence :

L'article R. 5141-117-2.-I. du CSP dispose que, sauf impossibilité de réalisation d'un prélèvement (dû à la localisation de l'infection, au type d'infection ou à l'état général du ou des animaux), la prescription d'un médicament utilisé en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique est subordonnée :
- A une identification préalable de la souche bactérienne isolée à partir d'un prélèvement réalisé par le vétérinaire prescripteur ou à sa demande, puis

- A la réalisation préalable d'un antibiogramme, visant à démontrer la sensibilité de cette souche bactérienne identifiée à l'antibiotique critique prescrit. Seul peut être utilisé dans ce cadre, un test de sensibilité réalisé selon une des méthodes fixées par l'arrêté du 18 mars 2016 modifié.

L’article 4 de cet arrêté précise la liste des normes et méthodes validées applicables lors de ce test :
– Norme NF U47-107 (2012 ; diffusion en milieu gélosé) ;
– Norme NF U47-106 (2004 ; dilution en milieu gélosé) ;
– Toute méthode ou test revendiquant la détermination de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques ayant obtenu un résultat favorable à la validation réalisée par le laboratoire national de référence pour la résistance antimicrobienne. Cette validation est effectuée sur demande de l’établissement produisant ou commercialisant le test, accompagnée d’un dossier comprenant les performances du test en réponse à un cahier des charges édité par le laboratoire national de référence pour la résistance anti-microbienne. Le cas échéant, des épreuves de validation expérimentale de comparaison aux méthodes NF U47-107 et NF U47-106 conduites par le laboratoire national de référence pour la résistance anti-microbienne pourront être mises en oeuvre.

- L’arrêté du 22 juillet 2015 relatif aux bonnes pratiques d’emploi des médicaments contenant une ou plusieurs substances antibiotiques en médecine vétérinaire dispose quant à lui, dans son annexe au point 4.3. (Examens complémentaires), que :
Les tests de sensibilité aux antibiotiques sont réalisés dans des laboratoires vétérinaires selon des méthodes standardisées et validées et suivent les critères d’interprétation validés pour la médecine vétérinaire. Seuls des résultats relatifs à des molécules autorisées en médecine vétérinaire sont rendus aux prescripteurs. En plus des résultats bruts, le laboratoire réalise et communique au prescripteur une lecture interprétative des résultats des tests de sensibilité aux antibiotiques. [...]

Contrôle de la conformité des méthodes ou tests utilisés pour justifier la prescription d'un antibiotique d'importance critique

Ce contrôle est réalisé par le vétérinaire officiel inspecteur en pharmacie.

Quel que soit le cas de figure, le vétérinaire doit être en mesure d'apporter les éléments sur la méthode ou le test utilisé :

- cette indication figure sur le résultat de l'antibiogramme (nommé rapport d'essai), édité par le laboratoire (qu'il soit interne à la structure inspectée ou non) ; la référence aux normes NF U47 -106 ou NFU 47-107 y figure obligatoirement si cette norme est respectée (cf point 1. suivant);
- sinon, le vétérinaire doit être en mesure de présenter un document émanant du laboratoire ayant réalisé l'essai et indiquant la méthode utilisée.

Hormis l'absence totale d'informations concernant la méthode utilisée, l'inspecteur peut être confronté à deux situations :

1. Antibiogramme réalisé selon l'une des normes AFNOR NF U47-106 et U47-107

Ces normes sont applicables à une méthode donnée, qui permet de tester la sensibilité d'une souche bactérienne à différents antibiotiques, qu'ils soient critiques ou non. C'est donc la méthode, globale, qui peut être considérée comme fiable et robuste dès lors qu'elle respecte l'une des deux normes, pour toutes les espèces bactériennes et tous les antibiotiques testés (contrairement à ce qui est développé au point 2, où chaque test relatif à un couple bactérie/antibiotique doit être validé).

Conséquence : en cas de prescription d'antibiotique critique, l'antibiogramme réalisé dans le respect de l'une de ces deux normes est recevable au titre de la réglementation visée en référence de cette note, quels que soient l'espèce bactérienne isolée et l'antibiotique prescrit.

En pratique, la méthode utilisée est celle de diffusion en milieu gélosé, à partir de disques chargés d'anti-infectieux, encadrée par la norme NF U47-107 « Guide de réalisation des antibiogrammes par la méthode de diffusion en milieu gélosé ». Cette méthode consiste à évaluer simultanément l'activité inhibitrice de plusieurs anti-infectieux représentatifs des principales familles d'antibiotiques, sur une souche bactérienne.

- Antibiogrammes réalisés par les laboratoires adhérents au Résapath : dès lors qu'ils sont réalisés selon la norme NF U47-107, ils sont réputés conformes à la norme. En effet, la technique d'antibiogramme préconisée par le Résapath est celle référencée dans la norme NF U47-107 et le Résapath organise annuellement un essai interlaboratoires sur l'antibiogramme selon cette norme pour ses laboratoires participants.

  La vérification pourra, en conséquence, se limiter à contrôler que le laboratoire est bien adhérent au Résapath et que la référence à la norme NF U47-107 est bien indiquée sur le résultat rendu.

Attention : la conformité à la réglementation par appartenance au Résapath ne vaut que pour la norme NF U47-107. En effet, un laboratoire adhérent au Résapath peut, en parallèle, mettre en œuvre d'autres méthodes d'antibiogrammes, pour lesquelles le contrôle de conformité doit être fait tel que mentionné ci-dessous au point 2.

- Antibiogrammes réalisés par un laboratoire non adhérent au Résapath : il convient de vérifier le respect de la norme NF U47-107. En particulier, la documentation attestant du respect des points suivants doit être disponible :
    - L'expression finale des résultats, c'est-à-dire la catégorisation, se fait à partir de diamètres critiques et de règles de lecture interprétative définies dans le référentiel vétérinaire du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie[1] (CA-SFM);
    - La méthode doit être rigoureusement standardisée dans le cadre du référentiel CA-SFM :
        - Charge des disques utilisés (fourniture, conservation au sec à 5 °C ± 3 °C),
        - Inoculum (culture pure),
        - Conditions d'incubation,
        - Critères de catégorisation,
        - Valeurs attendues pour les souches de référence ;
    - Des contrôles réguliers avec des souches de référence fournies par la Collection de l'Institut Pasteur (CIP) sur la gélose et les disques d'antibiotiques doivent être réalisés (minimum une fois/mois selon CA-SFM) ;
    - Des contrôles périodiques des pieds à coulisses doivent être assurés;
    - Le rapport d'essai doit être conforme aux exigences de la norme NF EN ISO/CEI 17025 *«Prescriptions générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnage et d'essais»*. Il doit clairement faire référence à la norme NF U47-107 et indiquer la version des recommandations du CA-SFM.

L'avis de l'ANSES (2017) relatif aux antibiogrammes en médecine vétérinaire est également disponible à cette adresse : https://www.anses.fr/fr/system/files/LABORATOIRE2016SA0184.pdf.

2. Autre méthode ou test revendiquant la détermination de la sensibilité aux antibiotiques

Le LNR résistance antimicrobienne de Fougères a publié sur le site internet de l'ANSES, le 6 novembre 2019 une Attestation de conformité des dispositifs commerciaux destinés à déterminer la sensibilité aux antibiotiques des souches bactériennes d'origine animale - LNR Résistance antimicrobienne (Fougères)

Le LNR, dans le cadre de son évaluation du dispositif commercial VITEK® 2, produit par BioMérieux SA, indique qu'il l'a validé uniquement pour certains couples antibiotiques/espèces bactériennes. Il ne s'agit donc pas de la validation d'une méthode mais de la validation de certains couples présents parmi d'autres, sur l'une des 3 cartes que comporte ce dispositif (cf ci-dessous). En se référant à l'avis de l'ANSES cité ci-dessus, seuls les tests relatifs à ces couples sont donc considérés par le LNR comme fiables et robustes.

Conséquences :

- En cas de prescription d'antibiotique critique, l'antibiogramme réalisé à l'aide du dispositif commercial VITEK® 2 n'est recevable, au titre de la réglementation visée en référence de cette note, que si la bactérie isolée à partir du prélèvement du vétérinaire et l'antibiotique prescrit correspondent à l'un des couples antibiotique/espèce bactérienne validés par le LNR : voir tableau ci-dessous, établi à partir du document publié par l'ANSES ;

- Si tel n'est pas le cas, la prescription peut être considérée comme ne respectant pas les restrictions édictées en application du 18° de l'article L.5141-16 du CSP, infraction prévue au L.5442-10 du même code.

[1] référentiel 2018 consultable ici : https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/01/CASFM_VET2018.pdf

TABLEAU RECAPITULATIF DES COUPLES AIC/ESPECES BACTERIENNES VALIDEES AU TITRE DE LA REGLEMENTATION SUR LES ANTIBIOTIQUES D'IMPORTANCE CRITIQUE

MOLÉCULE	ESPÈCES BACTÉRIENNES POUR LESQUELLES LA PRESCRIPTION DE LA MOLÉCULE EST RECEVABLE
CEFTIOFUR	ENTEROBACTERIES
CEFQUINOME	ENTEROBACTERIES
ENROFLOXACINE	ENTEROBACTERIES
MARBOFLOXACINE	ENTEROBACTERIES STAPHYLOCOCCUS SPP

Je vous saurais gré de bien vouloir m'indiquer les difficultés que vous rencontreriez dans l'application du présent ordre de service.

Le Directeur Général de l'Alimentation
Bruno FERREIRA