I

*(Actes dont la publication est une condition de leur applicabilité)*

# RÈGLEMENT (CE) N° 2821/98 DU CONSEIL

**du 17 décembre 1998**

**modifiant, en ce qui concerne le retrait de l'autorisation de certains antibiotiques, la directive 70/524/CEE concernant les additifs dans l'alimentation des animaux**

LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE,

vu le traité instituant la Communauté européenne,

vu l'acte d'adhésion de 1994, et notamment son article 151, en liaison avec l'annexe XV, titre VII, point E, paragraphe 4, de l'acte,

vu la directive 70/524/CEE du Conseil du 23 novembre 1970 concernant les additifs dans l'alimentation des animaux ([1]), et notamment son article 11, paragraphe 3,

vu la proposition de la Commission,

(1) considérant que le Royaume de Suède a été autorisé, selon les dispositions prévues à l'annexe XV de l'acte d'adhésion, à maintenir sa législation, en vigueur avant l'adhésion, jusqu'au 31 décembre 1998 en ce qui concerne l'interdiction d'emploi dans l'alimentation des animaux des additifs appartenant aux groupes des antibiotiques; qu'il a présenté le 2 février 1998 des demandes d'adaptation, accompagnées de motivations scientifiques circonstanciées pour les antibiotiques avilamycine, bacitracine-zinc, flavophospholipol, ardacin et avoparcine; spiramycine, phosphate de tylosine et virginiamycine; que la Commission est tenue de prendre avant le 31 décembre 1998 une décision sur les demandes d'adaptation présentées par le Royaume de Suède;

(2) considérant que, conformément à l'article 11 de la directive 70/524/CEE, un État membre peut provisoirement suspendre l'autorisation d'emploi d'un des additifs de la directive si, sur la base d'une motivation circonstanciée en raison de nouvelles données ou d'une nouvelle évaluation des données existantes intervenues depuis l'adoption des dispositions en cause, il constate que cet additif présente un danger pour la santé animale ou humaine ou pour l'environnement;

(3) considérant que la République de Finlande a interdit, après l'expiration de la dérogation qui lui était accordée par l'acte d'adhésion, l'emploi sur son territoire du phosphate de tylosine et de la spiramycine dans l'alimentation des animaux à partir du 1er janvier 1998 sur la base de la motivation circonstanciée qu'elle avait soumise le 12 mars 1997, conformément à ses obligations découlant de l'acte d'adhésion;

(4) considérant que le Royaume de Danemark a interdit le 15 janvier 1998 l'emploi sur son territoire de la virginiamycine dans l'alimentation des animaux; qu'il a communiqué aux autres États membres et à la Commission la motivation circonstanciée précisant les raisons justifiant sa décision le 13 mars 1998 et le 1er avril 1998;

(5) considérant que, en vertu de l'article 3 A, point e), de la directive 70/524/CEE, l'autorisation d'une substance n'est pas accordée si, pour des raisons sérieuses concernant la santé humaine ou animale, elle doit être réservée à l'usage médical ou vétérinaire;

(6) considérant que l'autorisation de l'avoparcine appartenant aux glycopeptides a été retirée le 30 janvier 1997 ([2]) comme mesure de précaution à caractère conservatoire; que cette interdiction doit être réexaminée par la Commission avant le 31 décembre 1998, sur la base des résultats donnés par les différentes investigations concernant le développement de résistance par l'emploi d'antibiotiques, en particulier des glycopeptides, ainsi que par le programme de surveillance de la résistance antimicrobienne chez les animaux ayant reçu des antibiotiques, à réaliser notamment par les responsables de la mise en circulation des additifs en cause; qu'aucun nouvel élément n'étant parvenu à ce jour à la Commission, un réexamen de l'interdiction ne se justifie pas;

([1]) JO L 270 du 14. 12. 1970, p. 1. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 98/19/CE de la Commission (JO L 96 du 28. 3. 1998, p. 39).

([2]) Directive 97/6/CE de la Commission du 30 janvier 1997 modifiant la directive 70/524/CEE du Conseil concernant les additifs dans l'alimentation des animaux (JO L 35 du 5. 2. 1997, p. 11).

(7) considérant par ailleurs qu'il a été décidé, à titre de précaution, le 12 janvier 1998 ([1]) de ne pas proroger l'autorisation d'un autre glycopeptide, l'ardacin, tant que l'on ne disposait pas des résultats de recherches qui doivent encore être effectuées sur l'avoparcine;

(8) considérant que la Commission a consulté le comité scientifique de l'alimentation animale (SCAN) sur la question de savoir s'il convenait de réserver pour des raisons sérieuses relatives à la santé animale ou humaine, l'usage du phosphate de tylosine et de la spiramycine à la médecine vétérinaire; qu'après un examen des motivations finlandaises pour interdire ces macrolides en tant qu'additifs, ce comité constate, dans l'avis exprimé le 5 février 1998, que les données présentées n'apportent pas de preuves suffisantes que l'utilisation des macrolides comme additifs dans l'alimentation animale présente un risque significatif pour la santé humaine ou animale et que, en l'absence de données expérimentales suffisantes sur l'épidémiologie et la dissémination de la résistance bactérienne aux macrolides, il n'y a pas de raison pour interdire ces substances en tant qu'additifs;

(9) considérant que le SCAN reconnaît cependant que l'utilisation plus large des macrolides comme additifs dans les aliments des animaux contribuera, à long terme, à la tendance à la sélection totale de bactéries résistantes, d'une manière significativement plus importante, que si les macrolides n'étaient utilisés que pour la thérapie vétérinaire; que, d'autre part, le SCAN reconnaît que la probabilité que des entérocoques résistants ou des gènes de résistance *erm* soient transférés de l'animal à l'homme sera d'autant plus grande que la prévalence des entérocoques résistants sera élevée chez les animaux; que le SCAN est d'avis que la possibilité qu'une augmentation du réservoir de résistance au niveau des animaux pose un risque réel pour l'homme n'a été ni prouvée ni exclue, mais que l'on pourrait s'attendre, selon lui, à ce que la preuve du risque réel soit faite;

(10) considérant que le SCAN note, de plus, que les entérocoques isolés de porcs résistants à la tylosine sont presque tous simultanément résistants à l'érythromycine, un antibiotique de la famille des macrolides important en médecine humaine, notamment dans le traitement des infections respiratoires; qu'il constate que, même si la résistance croisée aux lincosamides et streptogramines n'a pas été testée par la Finlande, la résistance aux macrolides chez les entérocoques est selon la littérature souvent ou principalement encodée par différents gènes *erm* conférant aussi la résistance aux lincosamides et à la steptogramine B; que l'on se trouve en présence d'un problème clinique en médecine humaine si les entérocoques résistants aux macrolides incluent également une résistance importante à la streptogramine B; que deux lincosamides sont utilisés cliniquement en médecine humaine, à savoir la lincomycine et la clindamycine; que deux streptogramines sont cliniquement importantes en médecine humaine dans le traitement en dernier recours des entérocoques résistants à la vancomycine, à savoir la pristinamycine et la combinaison dalfopristine/quinupristine;

(11) considérant que le SCAN note également que certaines expériences sur les souris ont montré qu'il peut y avoir transfert *in vivo* de la résistance à l'érythromycine d'entérocoques vers d'autres bactéries; que, d'autre part, il spécifie que les entérocoques animaux résistants à l'érythromycine pourraient coloniser les humains pour une période plus ou moins longue ou pourraient transférer leurs gènes de résistance aux macrolides à la flore bactérienne humaine, notamment vers des bactéries humaines telles que les staphylocoques ou les streptocoques du groupe A, ce qui constituerait un problème clinique en médecine humaine, soit directement après ingestion, soit par échange de gènes dans l'environnement, mais que les fréquences de ces transferts ne peuvent être estimées;

(12) considérant que, au vu de ces différents éléments, la Commission juge pour sa part, qu'il existe des éléments suffisants pour justifier une interdiction; qu'il est indiqué d'éviter de prendre le risque de réduire, suite à la sélection de résistances croisées provoquées par le phosphate de tylosine et la spiramycine, l'efficacité de médicaments humains tels que, notamment, l'érythromycine, et éventuellement la lincomycine, la clindamycine, la pristinamycine et la nouvelle combinaison dalfopristine/quinupristine, laquelle devrait être autorisée sous peu en tant que médicament humain;

(13) considérant, de plus, que la spiramycine est utilisée en médecine humaine et donc que les résistances sélectionnées par l'utilisation de la spiramycine en tant qu'additif, accroissent le réservoir des résistances à la spiramycine, lesquelles pourraient être transférées de l'animal à l'homme et ainsi diminuer l'efficacité de la spiramycine en médecine humaine;

(14) considérant que la Commission a consulté le SCAN sur la question de savoir si les *E. faecium* et staphylocoques résistants à la streptogramine sélectionnés par l'utilisation de la virginiamycine utilisée comme facteur de croissance, constituaient un risque immédiat pour la santé publique ou pourraient en constituer un dans le futur, si les streptogramines se voyaient attribuer dans le futur un rôle primordial dans le traitement d'infections humaines sérieuses;

(15) considérant que, après examen des motivations, ce comité constate, dans l'avis exprimé le 10 juillet 1998, que l'utilisation de la virginiamycine comme facteur de croissance ne constitue pas un risque

([1]) Directive 97/72/CEE de la Commission du 15 décembre 1997 modifiant la directive 70/524/CEE du Conseil concernant les additifs dans l'alimentation des animaux (JO L 351 du 23. 12. 1997, p. 55).

réel immédiat pour la santé publique au Danemark, puisque le Danemark n'a pas apporté de nouveaux éléments de preuve visant à démontrer le transfert de la résistance à la streptogramine d'organismes d'origine animale à ceux résidant dans le tube digestif humain et qui compromettrait ainsi l'utilisation future de médicaments humains; qu'il souligne que la nécessité d'avoir recours aux streptogramines n'existe pas actuellement au Danemark, du fait que les moyens thérapeutiques existants pour traiter les infections à entérocoques et staphylocoques y sont encore efficaces;

(16) considérant néanmoins que le SCAN admet qu'un réservoir de gènes de résistance au sein de la population animale constitue un risque potentiel pour l'homme; que, contrairement à la Commission, il est d'avis qu'une évaluation complète des risques ne peut être faite avant que l'on ne dispose, notamment, de données quantitatives du taux de transfert des résistances antimicrobiennes provenant de sources animales;

(17) considérant de plus que le SCAN est inquiet du développement de la résistance à la vancomycine parmi les entérocoques et les souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline, qui sont de plus en plus fréquemment responsables des infections nosocomiales, notamment aux États-Unis d'Amérique et dans le sud de l'Europe; que ceci pourrait nécessiter une utilisation des streptogramines en dernier recours, afin de traiter ces germes devenus résistants aux autres antibiotiques;

(18) considérant aussi que le SCAN constate, dans son avis, que les entérocoques et staphylocoques isolés à partir de poulets et de porcs résistants à la virginiamycine ont tous une résistance croisée à la pristinamycine utilisée en médecine humaine ou à la combinaison dalfopristine/quinupristine, laquelle doit être autorisée sous peu en tant que médicament humain;

(19) considérant que le SCAN indique également que le transfert du gène *sat A,* conférant la résistance à la virginiamycine, a lieu *in vitro* entre des souches isogéniques d'*Enterococcus faecium*; que des *E. faecium* résistants à la virginiamycine ont été détectés dans 22 % des aliments originaires de porcs et dans 54 % de ceux originaires de volailles; que des facteurs génétiques conférant la résistance à la virginiamycine existent au niveau de la population humaine, sans que l'on connaisse leur prévalence; que deux souches de *E. faecium* résistantes à la virginiamycine ainsi qu'à la pristinamycine, l'une isolée à partir d'un fermier hollandais et l'autre à partir de ses volailles, ont la même empreinte génétique, que même si un seul cas ne permet pas de généraliser ce qui pourrait être l'exemple d'un transfert d'entérocoques résistants de l'animal à l'homme, il donne cependant à la Commission une indication qui pourrait être confirmée à l'avenir par d'autres cas;

(20) considérant que, après l'avis du SCAN, le Danemark a apporté, en août 1998, un nouvel élément important démontrant un transfert *in vivo,* en conditions expérimentales, dans le tractus gastro-intestinal de rats, du gène *sat A,* présent sur un plasmide, entre des souches isogéniques de *E. faecium;*

(21) considérant que, dans ces conditions, la Commission, pour sa part, juge indiqué d'éviter de prendre le risque de réduire, suite à la sélection de résistances croisées provoquées par la virginiamycine, l'efficacité de médicaments humains, tels que la pristinamycine et la nouvelle combinaison dalfopristine/quinupristine, laquelle doit être autorisée sous peu en tant que médicament humain;

(22) considérant que la bacitracine-zinc appartenant aux polypeptides cycliques est utilisée également en médecine humaine, essentiellement pour le traitement topique des infections de la peau et des muqueuses; que des publications montrent qu'elle pourrait éventuellement être utilisée pour le traitement des entérocoques résistants à la vancomycine, qui représentent un problème clinique en médecine humaine; que les résistances sélectionnées de par l'utilisation de la bacitracine-zinc en tant qu'additif, accroissent inéluctablement le réservoir des résistances à la bacitracine-zinc; que, en effet, le pourcentage d'*Enterococcus faecium* résistants à la bacitracine-zinc est plus élevé chez les poulets ayant reçu de la bacitracine-zinc que chez les poulets n'en ayant pas reçu; que ces résistances pourraient être transférées de l'animal à l'homme et réduire l'efficacité de la bacitracine-zinc utilisée comme médicament humain; qu'il convient donc de préserver l'efficacité de la bacitracine-zinc en médecine humaine;

(23) considérant que, selon les conclusions de la conférence de l'Organisation mondiale de la santé d'octobre 1997 à Berlin, du comité économique et social de l'Union européenne, de l'Office international des épizooties et de la conférence sur la menace microbienne, de Copenhague, en septembre 1998, l'antibiorésistance doit être désormais considérée comme un problème majeur, complexe et de dimension internationale; que, aux termes des recommandations faites lors de ces conférences, il est souhaitable de mettre en place un système de surveillance générale de la résistance antimicrobienne due à l'utilisation des antibiotiques; que, par ailleurs, il y a lieu d'enrayer les phénomènes de résistance qui se présentent au niveau des hôpitaux, mais aussi de la population;

(24) considérant que des médicaments appartenant à de nouvelles classes d'antibiotiques ne sont pas prêts à être autorisés dans un futur proche; qu'il est, de ce fait, impératif de préserver l'efficacité des médicaments humains qui, à ce jour, sont encore efficaces;

(25) considérant qu'un des moyens pour atteindre ce but, parmi d'autres à prendre notamment au niveau de l'usage du médicament humain, consiste à ne pas accroître le réservoir des résistances au niveau des animaux, surtout quand ces résistances sont susceptibles d'être transférées à l'homme et de réduire ainsi l'efficacité de médicaments humains; que de nombreuses données scientifiques démontrent un tel transfert, non seulement pour les organismes responsables de zoonoses, mais aussi pour les organismes commensaux;

(26) considérant qu'un des moyens d'empêcher un tel phénomène, dont l'origine est l'utilisation, en élevage, d'antibiotiques administrés comme médicament vétérinaire ou comme additif, est de ne plus autoriser comme additifs les antibiotiques autorisés comme médicaments humains ou connus pour sélectionner une résistance croisée à des antibiotiques utilisés en médecine humaine, ces substances devant être réservées, pour des raisons fondamentales, à la médecine humaine;

(27) considérant que, par souci de protection de la santé humaine, il convient de retirer les autorisations des antibiotiques bacitracine-zinc, spiramycine, virginiamycine et phosphate de tylosine;

(28) considérant que, sur la base des connaissances scientifiques et techniques actuelles, il apparaît toutefois que les éléments présentés par le Royaume de Suède ne justifient pas de retirer les autorisations des antibiotiques monensin-sodium et salinomycine-sodium, qui appartiennent à la famille des ionophores, puisqu'aucun ionophore n'est utilisé à ce jour en médecine vétérinaire ou humaine et que ces deux substances, dans l'état actuel des connaissances, ne sélectionnent pas de résistance croisée à des antibiotiques utilisés en médecine humaine ou vétérinaire;

(29) considérant que l'interdiction des antibiotiques bacitracine-zinc, spiramycine, virginiamycine et phosphate de tylosine doit être perçue comme une mesure de précaution à caractère conservatoire, qui pourra être revue à la lumière des investigations qui auront été effectuées et du programme de surveillance mis en place;

(30) considérant que, sur la base des connaissances scientifiques et techniques actuelles, il apparaît également que les éléments présentés par le Royaume de Suède ne justifient pas une interdiction de l'antibiotique flavophospholipol appartenant à la famille des phosphoglycopeptides, puisqu'aucune substance appartenant à la même famille n'est utilisée à ce jour en médecine vétérinaire ou humaine et que le flavophospholipol, dans l'état actuel des connaissances, ne sélectionne pas de résistance croisée à des antibiotiques utilisés en médecine humaine ou vétérinaire;

(31) considérant que, sur la base des connaissances scientifiques et techniques actuelles, il apparaît de plus que les éléments présentés par le Royaume de Suède ne justifient pas une interdiction de l'antibiotique avilamycine, qui appartient à la famille des orthosomycines, puisqu'aucune substance appartenant à cette famille n'est utilisée à ce jour en médecine humaine; que cette décision sera réexaminée à la lumière des études complémentaires à fournir par le responsable de la mise en circulation de l'avilamycine, concernant les mécanismes de résistance, le développement de la résistance chez certains micro-organismes, notamment *Enterococcus faecium,* ainsi que la résistance croisée éventuelle à l'éverninomycine, laquelle est actuellement en cours de développement en vue d'une autorisation future en médecine humaine, ou à d'autres substances utilisées en médecine humaine ayant le même site d'action que l'avilamycine;

(32) considérant que le maintien des autorisations concernant le monensin-sodium, la salinomycine-sodium, le flavophospholipol et l'avilamycine devra être revu à la lumière des résultats des travaux du groupe de travail sur la résistance antimicrobienne établis par le comité scientifique directeur;

(33) considérant que le Royaume de Suède est, après le 31 décembre 1998, tenu d'appliquer entièrement la législation communautaire concernant les additifs dans l'alimentation des animaux;

(34) considérant qu'une période transitoire pour se conformer aux dispositions du présent règlement est nécessaire dans les États membres où un ou plusieurs des additifs visés à l'article 1er sont actuellement autorisés;

(35) considérant que, en l'absence d'avis du comité permanent des aliments des animaux, la Commission n'a pas été en mesure d'arrêter les dispositions qu'elle envisageait en la matière conformément aux procédures prévues aux articles 23 et 24 de la directive 70/524/CEE,

A ARRÊTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

*Article premier*

Les inscriptions à l'annexe B de la directive 70/524/CEE des antibiotiques suivants sont supprimées:

— Bacitracine-zinc,

— Spiramycine,

— Virginiamycine,

— Phosphate de tylosine.

*Article 2*

La Commission réexamine, avant le 31 décembre 2000, les dispositions du présent règlement sur la base des résultats:

— des différentes investigations concernant le développement de résistances par l'emploi des antibiotiques en cause

et

— du programme de surveillance de la résistance microbienne chez les animaux ayant reçu des antibiotiques, à réaliser notamment par les responsables de la mise en circulation des additifs en cause.

*Article 3*

Le présent règlement entre en vigueur le jour de sa publication au *Journal officiel des Communautés européennes.*

Il est applicable à partir du 1er janvier 1999.

Toutefois dans le cas où, à la date d'entrée en vigueur du présent règlement, un État membre n'a pas interdit, conformément au droit communautaire, un ou plusieurs des antibiotiques visés par l'article 1er du présent règlement, ce ou ces antibiotiques restent autorisés dans cet État membre jusqu'au 30 juin 1999.

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

Fait à Bruxelles, le 17 décembre 1998.

*Par le Conseil*

*Le président*

W. MOLTERER