



AGENCE FRANÇAISE  
DE SÉCURITÉ SANITAIRE  
DES ALIMENTS

## **Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine**

---

■ **Coordination**

Mme Corinne Danan (Afssa – DERNS)

■ **Secrétariat administratif** (Afssa – DERNS)

Mme Aurore Petit

## Composition du Groupe de travail

- **Président**  
M. Didier GUILLEMOT (Institut Pasteur - Paris)
- **Membres du comité d'experts spécialisé Microbiologie :**  
Mme Anne BRISABOIS  
M. Hubert BRUGERE  
M. Roland LECLERCQ  
M. Francis MEGRAUD
- **Membres du comité d'experts spécialisé Alimentation animale :**  
M. Jean François GUILLLOT
- **Membres du comité d'experts spécialisé Santé animale :**  
Mme Arlette LAVAL  
M. Yves MILLEMANN  
M. Pascal SANDERS
- **Autres experts :**  
Mme Anne BOUCHARDON (Afssa - Ploufragan)  
Mme Elisabeth CHASLUS-DANCLA (INRA – Nouzilly)  
Mme Claire CHAUVIN (Afssa - Ploufragan)  
M. Pierre COLIN (Afssa – Brest)  
M. Henri DABERNAT (Centre Hospitalier Universitaire Purpan - Toulouse)  
Mme Isabelle KEMPF (Afssa - Ploufragan)  
Mme Danièle MEUNIER (Afssa - Lyon)  
M. Gérard MOULIN (Agence Nationale du Médicament Vétérinaire)  
Mme Isabelle PELLANNE (Afssaps)  
M. Benoît SCHLEMMER (Hôpital Saint-Louis – Paris ; Président du Comité national de suivi du Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques)  
M. Pierre-Louis TOUTAIN (Ecole Nationale Vétérinaire - Toulouse)
- **Agence française de sécurité sanitaire des aliments**  
Mme Hélène Aubry-Damon (Derns-UERB)  
Mme Corinne Danan (Derns-UERB)  
Mme Muriel Eliazewicz (Derns)

## Répartition des contributions

- **Section I. Usage des antibiotiques chez l'animal**  
C. Chauvin (coordinateur), P. Colin (coordinateur), J.F. Guillot, A. Laval, Y. Millemann, G. Moulin, I. Pellanne.
- **Section II. Impact de l'usage des antibiotiques sur la résistance chez l'animal (incluant la surveillance de la résistance bactérienne chez l'animal)**  
A. Brisabois, I. Kempf, D. Meunier, Y. Millemann, P. Sanders (coordinateur), P.L. Toutain.
- **Section III. Diffusion de la résistance à l'Homme et conséquences pour la santé publique**  
A. Bouchardon, A. Brisabois, E. Chaslus-Dancla (coordinateur), P. Colin, H. Dabernat, D. Guillemot (coordinateur), R. Leclercq, F. Mégraud, B. Schlemmer, P.L. Toutain.

## Relecteurs :

### • Experts des Comités spécialisés placés auprès de l'Afssa

- « Microbiologie » : Mmes Marie-Laure De Buyser et Christine Vernozy-Rozand, M. Hubert Brugère.
- « Alimentation animale » : MM. Michel Etienne, Hervé Pouliquen et Philippe Schmidely.
- « Santé animale » : MM. Bertrand Faroult, Alain Milon et Jacques Poirier.

### • Comité extérieur de lecture

NOM	Affiliation
Jacques Acar	Hôpital Saint-Joseph, Paris
Jean-Pierre Alno	Syndicat National des Groupements Techniques Vétérinaires
Véronique Vaillant	Institut de Veille sanitaire
Geneviève Benard	Ecole nationale vétérinaire, Toulouse
Claude Danglot	Centre de recherche et de contrôle des eaux de Paris
Patrick Dehaumont	Agence nationale du médicament vétérinaire
Dominique De Furst,	Direction générale de la santé
Jean-Michel Azanowsky	
Vincent Jarlier	Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
François L'héritau	Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales, Paris Nord
Yves Levi	Faculté de Pharmacie, Chatenay-Malabry
Philippe Maugendre	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
Antoine Monteil	Société anonyme de gestion des eaux de Paris
Jean-Pierre Orand	Direction générale de l'alimentation
Frédérique Touffet	Agence française de sécurité sanitaire environnementale

### • Organismes extérieurs consultés :

Assemblée permanente des chambres d'agriculture, Association des fabricants d'aliments du bétail, Association française des directeurs et cadres de laboratoires vétérinaires publics d'analyses, Association française des vétérinaires pour animaux de compagnie, Association des vétérinaires salariés de l'ouest, Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement, Centre national de référence des antibiotiques, Centre national de référence des *Salmonella*, Chambre Régionale d'Agriculture de Normandie, Conseil de l'ordre des pharmaciens, Conseil Supérieur de l'Ordre des Vétérinaires Français, Fédération nationale des syndicats exploitants agricoles, Groupe de défense sanitaire d'Indre-et-Loire, Groupe français de l'association mondiale des vétérinaires de l'aviculture, Service de microbiologie de l'hôpital européen Georges-Pompidou, Institut technique de l'aviculture, Institut de l'élevage, Institut technique du porc, Les entreprises du médicament, Office national interprofessionnel des viandes de l'élevage et de l'agriculture, Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques, Service des maladies infectieuses du centre hospitalier régional universitaire de Tours, Service des maladies infectieuses et tropicales du centre hospitalier universitaire de Dijon, Société française de buiatrie, Société française de microbiologie, Syndicat de l'industrie du médicament vétérinaire et réactif, Syndicat national des groupements techniques vétérinaires, Syndicat national des producteurs d'additifs et d'ingrédients de la chaîne alimentaire, Syndicat national des vétérinaires d'exercice libéral, Union fédérale des consommateurs - Que Choisir, Union des groupements de producteurs de viande bovine.

Suite à la consultation nationale organisée en novembre 2005 sur le projet de rapport du groupe de travail, les principaux commentaires ayant appelé une réponse du groupe de travail, sans modification du rapport, sont rassemblés en annexe 17.

## Sommaire général

<b>Introduction générale.....</b>	<b>7</b>
<b>Section 1 : Usage des antibiotiques.....</b>	<b>9</b>
I. Contexte réglementaire et conditions d'utilisation des antibiotiques chez l'animal.....	10
II. Les antibiotiques concernés.....	19
III. Les méthodes et outils de suivi des utilisations des antibiotiques .....	20
IV. Les quantités d'antibiotiques utilisées.....	26
V. Analyse des points critiques.....	34
VI. Résumé et recommandations.....	36
VII. Bibliographie.....	40
<b>Section 2 : Impact de l'usage des antibiotiques sur la résistance bactérienne chez l'animal.....</b>	<b>43</b>
I. Définitions de la résistance bactérienne aux antibiotiques.....	44
II. Suivi de la résistance aux antibiotiques en filière de production animale.....	61
III. Analyse de l'impact de l'usage des antibiotiques sur la résistance bactérienne chez l'animal.....	75
IV. Impact environnemental.....	90
V. Résumé et recommandations.....	95
VI. Bibliographie.....	102
<b>Section 3 : Diffusion de la résistance à l'homme et conséquences pour la santé publique.....</b>	<b>113</b>
I. Y a-t-il des conséquences de la résistance bactérienne aux antibiotiques en termes de Santé Publique ? .....	114
II. A-t-on la preuve que des gènes de résistance ont été acquis par les bactéries humaines à partir de bactéries animales ?.....	116
III. Dispose-t-on d'études épidémiologiques démonstratives de la transmission de bactéries résistantes de l'animal à l'homme ? .....	133
IV. Faut-il définir, pour l'homme ou pour l'animal, des antibiotiques « critiques » ?.....	140
V. Résumé et recommandations.....	141
VI. Bibliographie.....	143
<b>Conclusion générale .....</b>	<b>157</b>
<b>Recommandations générales .....</b>	<b>161</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>167</b>
<b>Abréviations.....</b>	<b>207</b>
<b>Remerciements.....</b>	<b>208</b>
<b>Glossaire.....</b>	<b>209</b>
Liste des annexes.....	211
Liste des tableaux .....	212
Liste des figures .....	214



### Contexte national

L'Afssa a été saisie en février 2003 par l'association « UFC-Que choisir » sur les risques pour le consommateur, liés à l'apparition de bactéries résistantes aux antibiotiques, générées par les usages d'antibiotiques en médecine vétérinaire et en alimentation animale. Cette saisine entre dans le champ des travaux de surveillance de la résistance aux antibiotiques des bactéries d'origine animale, conduits à l'Afssa depuis plus de 5 ans avec le soutien de la Direction générale de l'alimentation.

En juillet 2003, l'Afssa a mis en place un groupe de travail (groupe « Antibiorésistance ») pour conduire cette expertise, qui s'articulera notamment avec la réflexion menée, par le Ministère chargé de la santé, dans le cadre du plan "Antibiotique" (2001-2005). L'organisation du groupe de travail de l'Afssa a permis de rassembler les compétences d'experts de plusieurs disciplines, principalement dans les domaines de la santé animale, du médicament vétérinaire, de la microbiologie, de l'épidémiologie et de l'alimentation animale, afin de prendre en compte différents aspects liés à cette problématique de santé publique et de santé animale.

### Contexte international

La résistance aux antibiotiques est affichée au niveau européen comme un problème majeur en termes de santé humaine et animale. Les premières recommandations européennes dans ce domaine ont été émises à l'issue d'une conférence européenne, organisée en 1998 à Copenhague, qui avait réuni des représentants de la recherche, des ministères chargés de la santé, de l'agriculture, du corps médical et vétérinaire, des industriels du secteur pharmaceutique, et de l'Union européenne.

Plus récemment, une commission tripartite, rassemblant des représentants de l'Organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), l'organisation mondiale pour la santé (OMS) et l'office international des épizooties (OIE), a été constituée afin de faire le point, à partir des connaissances actuelles de l'utilisation des antibiotiques hors domaine humain, et sur les conséquences de l'utilisation des antibiotiques dans l'agriculture et l'élevage. Cette consultation a conduit, lors d'une conférence organisée à Oslo, en mars 2004, à élaborer des stratégies pour lutter contre le développement des résistances bactériennes d'origine non humaines destinées à être discutées dans le cadre du *Codex Alimentarius*.

### Méthode et objectifs de travail du groupe de l'Afssa

Le groupe de travail de l'Afssa a procédé à un état des lieux concernant les risques de l'utilisation des antibiotiques en élevage sur la santé humaine.

Le groupe a été constitué en juillet 2003 ; sa première réunion s'est tenue à l'automne 2003. L'expertise a été scindée en 3 parties :

- 1 - Usage des antibiotiques chez l'animal ;
- 2 - Impact de l'usage des antibiotiques sur la résistance chez l'animal (incluant la surveillance de la résistance bactérienne chez l'animal) ;
- 3 - Diffusion de la résistance à l'Homme et conséquences pour la santé publique.

Compte tenu de l'ampleur et de la diversité des questions scientifiques pouvant être soulevées par le problème de la résistance bactérienne aux antibiotiques, ainsi que des enjeux possibles de sécurité alimentaire, il a été choisi :

- de focaliser principalement l'expertise sur les animaux de rente aux dépens des animaux de compagnie. Les études portant sur la transmission de l'antibiorésistance des animaux de compagnie à l'homme sont actuellement peu nombreuses et les données d'usage des antibiotiques chez ces animaux sont parcellaires. On ne peut pas évaluer l'hypothèse d'un impact de l'usage des antibiotiques chez les animaux de compagnie sur la transmission de la résistance à l'homme, néanmoins le groupe de travail a privilégié les enjeux de sécurité des aliments ;

- de privilégier les aspects relatifs à la résistance bactérienne susceptibles de concerner les pathogènes humains issus du monde animal. Néanmoins, compte tenu de l'absence de spécificité exclusive des mécanismes de résistance vis à vis d'un pathogène, une partie importante de ce document porte sur les mécanismes génétiques de la résistance bactérienne aux antibiotiques.

Le rapport d'expertise a été soumis, avant publication, à trois comités d'experts spécialisés (CES) placés auprès de l'Afssa, le CES « Microbiologie » (pilote), le 26/04/05 et le 27/09/05, le CES « Santé animale », le 10/05/05, et le CES « Alimentation animale », le 14/04/05, et à un comité de lecture en avril 2005. Par ailleurs une consultation d'experts extérieurs a été organisée pour approfondir des sujets plus spécifiques identifiés par le groupe de travail.

Enfin, une coordination a été assurée avec un second groupe d'experts de l'Afssa, rassemblés ultérieurement pour répondre à une saisine de la Direction générale de la santé (DGS), concernant les risques pour la santé publique liés à la présence de bactéries résistantes aux antibiotiques dans l'eau destinée à la consommation humaine.

Il faut souligner que ce travail s'est exclusivement consacré aux aspects d'évaluation des risques liés à l'utilisation des antibiotiques en élevage et non à la gestion de ces risques. C'est pour cela que les conclusions et les recommandations portent essentiellement sur ce qu'il faudrait faire progresser pour améliorer les outils d'information et les modalités de production de ces informations, sans lesquels toute intention de maîtrise raisonnée des conséquences possibles de l'usage des antibiotiques en élevage sur la santé humaine serait vaine.

L'analyse critique des moyens de l'action, voire des résultats de décisions, portant sur la modification des conditions de l'usage des antibiotiques en élevage n'a donc pas fait partie du champ de cette analyse. A ce titre, il faut souligner que si le dispositif d'information n'évolue pas quant à son aptitude à améliorer l'alerte et la surveillance de l'usage des antibiotiques et de la résistance bactérienne à ces molécules chez les animaux, ainsi que de leurs possibles conséquences sur la santé humaine, il est prévisible que :

- cette analyse aurait été trop précoce pour nourrir suffisamment des recommandations ;
- toute tentative d'analyse future de l'impact des décisions relative à la gestion des risques, prendrait le risque de rester vaine.

Mais ce travail doit être considéré comme une première étape et devra dans le futur être régulièrement actualisé et surtout se prolonger vers une évaluation des modalités de la gestion des risques.

## Section I. Usage des antibiotiques

---

I. Contexte réglementaire et conditions d'utilisation des antibiotiques chez l'animal.....	10
1. Contexte réglementaire national et international.....	10
1.1. Les conditions d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) .....	10
1.2. La prescription et les conditions de délivrance .....	11
1.3. La cascade .....	12
1.4. L'administration.....	13
1.5. Contrôle .....	13
1.6. Pharmacovigilance .....	13
1.7. La publicité .....	14
1.8. Utilisation des antibiotiques en tant qu'additifs.....	14
2. Usages des antibiotiques .....	15
3. Les différentes voies d'administration, modalités d'usage.....	16
4. Particularités des productions régies par des cahiers des charges particuliers .....	16
5. Bonnes pratiques d'usage.....	17
6. Alternatives .....	17
II. Les antibiotiques concernés.....	19
1. Inventaire des antibiotiques utilisés et historique d'utilisation .....	19
2. Les autres molécules .....	19
3. Comparaison des antibiotiques utilisés en médecine humaine et vétérinaire .....	19
III. Les méthodes et outils de suivi des utilisations des antibiotiques .....	20
1. Les méthodes de recueil de données .....	20
1.1. Données requises.....	20
1.2. Sources de données.....	20
1.3. Contraintes opérationnelles.....	22
1.4. Les systèmes existants en France .....	22
1.5 Les systèmes existants à l'étranger .....	23
2. Les unités d'expression.....	23
2.1. Les différentes unités de mesure .....	23
2.2. Les indices de mesure des consommations .....	24
3. L'interprétation et l'analyse des données.....	24
IV. Les quantités d'antibiotiques utilisées.....	26
1. Données générales .....	26
1.1. Utilisations vétérinaires .....	26
1.2. Utilisations en médecine humaine .....	26
1.3. Comparaison des usages .....	27
2. Données par espèce .....	32
2.1. Estimations quantitatives .....	32
2.2. Les pratiques thérapeutiques .....	32
V. Analyse des points critiques.....	34
1. Prescription.....	34
2. Observance.....	35
3. Automédication-pharmacie d'élevage .....	35
4. Les recommandations d'utilisation.....	35
VI. Résumé et recommandations.....	36
VII. Bibliographie.....	40

Les antibiotiques sont des substances naturelles produites par des micro-organismes, ayant une activité sur d'autres bactéries. Au sens large, on y inclut également les antibactériens de synthèse (produits par synthèse chimique). Leur importance est capitale dans la lutte contre les maladies infectieuses.

Ces molécules sont employées dans de nombreux domaines comme principal moyen de lutte contre les infections bactériennes, en particulier en médecine humaine mais également en médecine vétérinaire, que ce soit dans les élevages d'animaux de production ou pour soigner les animaux de compagnie. D'une manière plus anecdotique, il peut être souligné également l'utilisation potentielle de certaines molécules à activité antibiotique pour maîtriser certaines maladies bactériennes présentes sur les végétaux. Cette pratique ne peut être appliquée en France et dans l'Union européenne. En effet, les réglementations en vigueur sont basées sur une procédure d'autorisation des produits phytosanitaires et assimilés<sup>(1)</sup>; à ce jour, aucune substance à activité antibiotique n'a été autorisée<sup>(2)</sup>. Les végétaux ne sont pas pris en compte dans le cadre de ce rapport.

La première partie du présent rapport est consacrée à l'utilisation des antibiotiques chez l'animal. Après une description des conditions d'utilisation des antibiotiques et du contexte réglementaire actuel, le document définit successivement la nature des antibiotiques utilisés chez l'animal et chez l'homme, les outils de suivi des usages et l'analyse des quantités utilisées chez l'animal et l'homme. Enfin les points critiques de l'usage des antibiotiques chez l'animal sont examinés.

Cette étude sur l'usage des antibiotiques est réalisée à partir de données obtenues ou calculées sur la base des productions animales nationales. Celles-ci ne représentent qu'une partie des produits mis sur le marché et consommés en France (Annexe 1). Pour les autres denrées, aucune information ne permet véritablement d'évaluer les pratiques courantes relatives à l'utilisation des antibiotiques.

## **I. Contexte réglementaire et conditions d'utilisation des antibiotiques chez l'animal**

### **1. Contexte réglementaire national et international**

La pharmacie vétérinaire est régie par la loi de 1975 et ses décrets d'application parus en 1977. Le Code de la Santé Publique et le Code Rural rassemblent les principales dispositions relatives au médicament vétérinaire. Ces dispositions sont complétées par un nombre important d'arrêtés.

La réglementation française est étroitement liée à la réglementation communautaire. Cette réglementation est très voisine de celle du médicament humain.

#### **1.1. Les conditions d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM)**

Pour pouvoir commercialiser un médicament vétérinaire, il est nécessaire d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Ce dossier d'AMM fait l'objet d'une évaluation scientifique qui a pour but de vérifier la qualité, l'innocuité envers l'utilisateur, le consommateur, l'environnement, l'animal de destination et l'efficacité du médicament vétérinaire.

Pour les antibiotiques, le dossier prévu à l'appui de la demande d'AMM doit comporter des informations relatives à la résistance aux antibiotiques. La directive 2001/82/CE (reprise dans l'arrêté français du 5 septembre 1994 modifié) précise les données ou études à fournir :

- « Il convient d'étudier le risque microbiologique auquel les résidus de produits antimicrobiens exposent la flore intestinale humaine en tenant compte des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier. »
- « Il y a lieu de fournir des données relatives à l'apparition d'organismes résistants dans le cas de médicaments utilisés pour la prévention ou le traitement de maladies infectieuses ou d'infestations parasitaires atteignant les animaux. »

(1) Directive 91/414/CEE du Conseil, du 15 juillet 1991, concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques.

(2) <http://e-phy.agriculture.gouv.fr>

Des lignes directrices ont été élaborées au niveau européen en vue de préciser les exigences en matière d'antibiorésistance. Ces lignes directrices européennes ont servi de base à la rédaction de lignes directrices internationales du VICH (International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Products).

- GL27 Guidance on pre-approval information for registration of new veterinary medicinal products for food producing animals with respect to antimicrobial resistance.
- GL36 Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: General Approach to establish a microbiological ADI.

Dans le cas des médicaments vétérinaires destinés aux animaux producteurs de denrées alimentaires, les autorités compétentes fixent, lorsque cela s'avère nécessaire, un temps d'attente<sup>(3)</sup> minimal que doit respecter le détenteur de l'animal traité. Le temps d'attente pour chaque denrée d'origine animale correspond au temps nécessaire pour que les résidus ne présentent plus de risque pour le consommateur. Il est basé sur la limite maximale de résidus (LMR) fixée au plan communautaire. Ce temps d'attente précise la durée pendant laquelle les denrées alimentaires produites par l'animal traité ne peuvent être commercialisées en vue de la consommation humaine.

Pour obtenir une AMM, le demandeur doit utiliser une des trois procédures fixées par la réglementation européenne :

- la procédure « centralisée », obligatoire pour les médicaments issus de la biotechnologie et optionnelle pour le médicament innovant ;
- la procédure de reconnaissance mutuelle s'il désire commercialiser le même médicament dans plus d'un Etat Membre ;
- la procédure nationale n'est possible que pour les médicaments commercialisés dans un seul Etat Membre ou pour lesquels celui-ci sera Etat Membre de Référence dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle.

Le code français de la Santé Publique prévoit, dans l'article L5141-10, la possibilité dans des cas particuliers, de délivrer des autorisations temporaires d'utilisation (ATU). Ces ATU peuvent constituer, dans de rares cas, une solution temporaire à une absence de médicaments pour une indication thérapeutique particulière chez une espèce donnée.

#### **Article L5141-10**

*(Ordonnance n° 2001-313 du 11 avril 2001 art. 4 Journal Officiel du 14 avril 2001)*

Par dérogation aux dispositions de l'article L. 5141-5, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments peut autoriser, lorsque la situation sanitaire l'exige et qu'il n'existe pas de médicament vétérinaire autorisé approprié, l'utilisation pour une durée limitée :

1° D'un médicament vétérinaire déjà autorisé dans un autre Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen ;

2° Ou, à défaut, d'un médicament vétérinaire autorisé dans un Etat autre que ceux mentionnés au 1°.

En cas d'épizootie et en l'absence de médicament vétérinaire autorisé approprié, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments peut également autoriser, pour une durée limitée, l'utilisation de médicaments vétérinaires n'ayant fait l'objet d'aucune autorisation de mise sur le marché dans aucun Etat.

Ces autorisations temporaires d'utilisation peuvent être suspendues ou supprimées à tout moment si les conditions prévues au présent article ne sont plus remplies ou si ces mesures sont nécessaires pour assurer la protection de la santé humaine ou de la santé animale.

### **1.2. La prescription et les conditions de délivrance**

La prescription de médicaments vétérinaires obéit à des règles proches de celles édictées pour ceux destinés à l'homme.

Pour les médicaments vétérinaires, les ordonnances sont exigibles dans les mêmes conditions que les médicaments humains. La réglementation des substances vénéneuses est commune au médicament vétérinaire et au médicament humain, seules les exonérations font l'objet d'arrêtés spécifiques. En outre, les obligations de prescriptions vétérinaires s'étendent notamment aux médicaments immunologiques et aux médicaments faisant l'objet de temps d'attente.

(3) Temps d'attente : période nécessaire entre la dernière administration du médicament vétérinaire à l'animal dans les conditions normales d'emploi et l'obtention des denrées alimentaires provenant de cet animal, afin de garantir qu'elles ne contiennent pas de résidus en quantités supérieures aux limites maximales établies en application du règlement (CEE) n° 2377/90.

La prescription se matérialise par la rédaction d'une ordonnance où figurent, notamment, les noms des médicaments choisis, leur dosage, leur posologie, leur mode d'administration et le temps d'attente si nécessaire. Cette ordonnance doit être conservée 5 ans et incluse dans le registre d'élevage selon les dispositions de l'arrêté du 5 juin 2000 relatif au registre d'élevage (JORF du 25 juin 2000, art. L).

Cependant, à la différence des médecins, les vétérinaires peuvent délivrer eux-mêmes les médicaments vétérinaires pour les animaux auxquels ils donnent personnellement leurs soins ou dont ils assurent la surveillance sanitaire et dont les soins leur sont régulièrement confiés (article L 5143-2).

Les pharmaciens sont aussi des dispensateurs au détail des médicaments vétérinaires. Ils ne peuvent délivrer les médicaments soumis à prescription que sur présentation de l'ordonnance du vétérinaire.

Dans certaines conditions précises, les groupements de producteurs agréés peuvent aussi délivrer des médicaments vétérinaires, si ceux-ci ne sont pas soumis à prescription ou pour ceux soumis à prescription s'ils sont inscrits sur une liste positive et utilisés dans le cadre d'un plan de prévention (programme sanitaire d'élevage). « L'acquisition, la détention et la délivrance de ces médicaments doivent être faites sous le contrôle d'un vétérinaire ou d'un pharmacien participant effectivement à la direction technique du groupement (article L. 5143-8 du CSP) »<sup>(4)</sup>.

La délivrance des médicaments vétérinaires est assurée, pour 66 % d'entre eux, par les vétérinaires, pour 8,5 %, par les pharmaciens et pour environ 25,5 % par les groupements de producteurs (animaux producteurs de denrées alimentaires) (source AIEMV, 2000).

Si, pour la plupart des médicaments vétérinaires, la délivrance ne peut être assurée que par les ayants droits évoqués ci-dessus, une dérogation existe pour certains produits antiparasitaires externes destinés aux animaux de compagnie qui peuvent être commercialisés dans les grandes ou moyennes surfaces ou dans les animaleries.

### **1.3. La cascade**

La règle générale veut que la prescription vétérinaire soit d'abord envisagée à partir des médicaments autorisés pour l'espèce considérée et dans des indications validées. Cependant, les vétérinaires ont aujourd'hui la possibilité d'utiliser les médicaments hors AMM dans des conditions définies par l'article L5143-4 du Code de la Santé Publique, grâce à une ordonnance du 11 avril 2001, transposant les dispositions de la directive 2001/82/CE. Cette possibilité est dénommée usuellement sous le terme de « cascade ».

Principe, démarche, modalités de mise en œuvre : La mise en œuvre de la cascade chez les animaux est envisagée lorsqu'il n'existe pas de médicament disponible (avec AMM) pour l'espèce considérée avec l'indication souhaitée. La cascade est une démarche pour choisir des médicaments destinés à des espèces dites mineures ou pour des indications orphelines (principe des « MUMS » pour « Minor Use Minor Species »), et constitue donc une aide à la décision pour le praticien.

Pour pouvoir appliquer cette cascade le vétérinaire doit s'assurer qu'une LMR existe pour le produit considéré. Il doit également observer un temps d'attente qui ne peut pas être inférieur aux temps d'attente forfaitaires fixés par l'arrêté du 16 octobre 2002 qui sont dans certains cas incompatibles avec le mode d'élevage des animaux (par exemple le temps d'attente forfaitaire pour la viande est fixé à 28 jours).

#### **Cas particulier de la prescription restreinte : la réserve hospitalière**

Le décret n° 2003-263 du 20 mars 2003 donne aux vétérinaires l'accès aux médicaments à usage humain classés par leur AMM dans la catégorie des médicaments de prescription restreinte (« réserve hospitalière »).

---

(4) Arrêté du 5 septembre 2003 fixant la liste des médicaments vétérinaires prévue au deuxième alinéa de l'article L. 5143-6 du code de la santé publique.

#### **Article L5143-4**

*(Ordonnance n° 2001-313 du 11 avril 2001 art. 12 Journal Officiel du 14 avril 2001)*

Le vétérinaire doit prescrire en priorité un médicament vétérinaire autorisé pour l'animal de l'espèce considérée et pour l'indication thérapeutique visée ou un aliment médicamenteux fabriqué à partir d'un prémélange médicamenteux autorisé répondant aux mêmes conditions.

Dans le cas où aucun médicament vétérinaire approprié bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché, d'une autorisation temporaire d'utilisation ou d'un enregistrement n'est disponible, le vétérinaire peut prescrire les médicaments suivants :

- 1° Un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce dans la même indication thérapeutique, ou pour des animaux de la même espèce dans une indication thérapeutique différente ou un aliment médicamenteux fabriqué à partir d'un prémélange médicamenteux autorisé répondant aux mêmes conditions ;
- 2° Si le médicament mentionné au 1° n'existe pas, un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce dans une indication thérapeutique différente ou un aliment médicamenteux fabriqué à partir d'un prémélange médicamenteux autorisé répondant aux mêmes conditions ;
- 3° Si les médicaments mentionnés aux 1° et 2° n'existent pas, un médicament autorisé pour l'usage humain ;
- 4° A défaut des médicaments mentionnés aux 1°, 2° et 3°, une préparation magistrale vétérinaire.

Les médicaments mentionnés aux 1°, 2°, 3° et 4° ci-dessus sont administrés soit par le vétérinaire soit, sous la responsabilité personnelle de ce dernier, par le détenteur des animaux, dans le respect de la prescription du vétérinaire.

Lorsque le vétérinaire prescrit un médicament destiné à être administré à des animaux dont la chair ou les produits sont destinés à la consommation humaine, les substances à action pharmacologique qu'il contient doivent être au nombre de celles qui figurent dans l'une des annexes I, II et III du règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil du 26 juin 1990 établissant une procédure communautaire pour la fixation des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale. Le vétérinaire fixe le temps d'attente applicable qui ne peut être inférieur au minimum fixé pour la denrée animale considérée, par arrêté des ministres chargés de l'agriculture et de la santé après avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments ; on entend par temps d'attente le délai à observer entre la dernière administration du médicament à l'animal dans les conditions normales d'emploi et l'obtention des denrées alimentaires provenant de cet animal.

« Art. R. 5146-53-6. - Les vétérinaires exerçant dans les conditions prévues à l'article L. 5143-2 sont autorisés à administrer eux-mêmes, dans le cadre de leur emploi exclusif par ces vétérinaires pour leur usage professionnel et dans le cas prévu au 3° de l'article L. 5143-4, à des animaux dont la chair ou les produits ne sont pas destinés à la consommation humaine les médicaments à usage humain classés dans l'une des catégories de prescription restreinte mentionnées à l'article R. 5143-5-1 bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché, nécessaires pour éviter des souffrances inacceptables à ces animaux ou répondre à des situations sanitaires spécifiques ».

#### **1.4. L'administration**

L'administration des antibiotiques est réalisée par le vétérinaire et/ou le détenteur des animaux ou la personne leur donnant les soins. Celle-ci doit donner lieu à une retranscription dans le registre d'élevage (arrêté du 5 juin 2000) comportant les informations relatives : à la nature du médicament administré, aux animaux ayant reçu l'antibiotique, à la voie d'administration employée, à la dose quotidienne administrée, aux dates de début et fin de l'administration, en sus le nom de la personne administrant l'antibiotique et, s'il ne s'agit pas de lui, celui du vétérinaire sous la responsabilité duquel l'administration est effectuée.

#### **1.5. Contrôle**

Le contrôle du respect des dispositions réglementaires est assuré par les vétérinaires inspecteurs, les inspecteurs de la pharmacie et les agents du service de la répression des fraudes dans le cadre de leurs missions d'inspection. L'agence nationale du médicament vétérinaire est quant à elle en charge du contrôle des établissements pharmaceutiques vétérinaires. Enfin la brigade nationale d'enquêtes vétérinaires et sanitaires peut être mandatée pour réaliser des enquêtes dépassant le cadre départemental.

Outre la réalisation de ces missions d'inspection par les agents de l'état, de la délivrance des médicaments vétérinaires à la tenue du registre d'élevage, des plans de surveillance et de contrôle des résidus chimiques dans les denrées animales sont annuellement conduits.

#### **1.6. Pharmacovigilance**

La pharmacovigilance vétérinaire a pour principal objet la surveillance des effets indésirables des médicaments vétérinaires sur les animaux et les êtres humains.

Elle recueille aussi les informations sur le médicament vétérinaire concernant :

- une efficacité insuffisante par rapport à celle prévue ;
- les risques éventuels de son utilisation pour l'environnement ;
- la validité de son temps d'attente.

Cette activité de veille sanitaire s'exerce sur :

- tous les médicaments vétérinaires bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par l'AFSSA ou d'une autorisation de mise sur le marché communautaire délivrée par la Commission européenne ;
- les médicaments homéopathiques vétérinaires bénéficiant d'un enregistrement ;
- les auto-vaccins ;
- les aliments médicamenteux ainsi que les médicaments vétérinaires extemporanés ;
- les médicaments à usage humain utilisés dans le cadre des dispositions de l'article L. 5143-4 (« la cascade »).

### 1.7. La publicité

La réglementation sur la publicité des médicaments à usage vétérinaire est voisine de celle concernant le médicament humain (Annexes 2 et 3). Il n'y a par contre pas de commission chargée du contrôle de cette publicité.

#### A retenir

Le médicament vétérinaire n'est pas un produit de consommation ordinaire. Sa mise sur le marché, sa prescription, sa délivrance, son usage sont visés par des réglementations nationales et européennes et sont très encadrés, notamment par le Code de la Santé Publique. Ce contexte réglementaire est très proche de celui relatif au médicament humain.

### 1.8. Utilisation des antibiotiques en tant qu'additifs

On entend par additif pour l'alimentation animale<sup>(5)</sup>, les substances, micro-organismes ou préparations, autres que les matières premières pour aliments des animaux et les pré mélanges délibérément ajoutés aux aliments pour animaux ou à l'eau pour remplir notamment une ou plusieurs des fonctions suivantes :

- avoir un effet positif sur les caractéristiques des aliments pour animaux ;
- avoir un effet positif sur les caractéristiques des produits d'origine animale ;
- avoir un effet positif sur la couleur des poissons ou oiseaux d'ornement ;
- répondre aux besoins nutritionnels des animaux ;
- avoir un effet positif sur les conséquences environnementales de la production animale ;
- avoir un effet positif sur la production, le rendement ou le bien être des animaux notamment en influençant la flore gastro-intestinale ou la digestibilité des aliments pour animaux ;
- avoir un effet coccidiostatique ou histomonostatique.

La directive 70/254/CEE du Conseil de l'Union européenne subordonne l'utilisation des antibiotiques en tant qu'additifs à une autorisation des principes actifs dans des conditions d'utilisations définies, pour chaque espèce de destination, à des doses faibles, en vue d'améliorer la croissance des animaux par un effet « régulateur » au niveau de la flore intestinale. Cette utilisation est très controversée et en 1998, quatre antibiotiques ont été supprimés au sein de l'Union européenne (virginiamycine, bacitracine Zinc, spiramycine, phosphate de tylosine).

Dans son avis du 28 mai 1999, le comité scientifique directeur de la Direction Générale de la Commission Européenne (DG SANCO) (Anonymous, 1999), a déclaré que l'utilisation en tant que facteurs de croissance d'antimicrobiens appartenant aux catégories utilisées en médecine humaine et animale, ou susceptible de l'être (c'est-à-dire lorsqu'il existe un risque de résistance croisée aux agents de traitement des infections bactériennes) devrait être réduite le plus vite possible et à terme proscrite. Dans un deuxième avis, adopté en mai 2001, ce comité directeur soulignait que ce processus d'élimination devait être planifié et coordonné, car des mesures prises à la hâte pouvaient avoir des répercussions sur la santé animale.

Selon le règlement 1831/2003 du 22/11/2003, entré en vigueur en octobre 2004, qui abroge et remplace la directive 70/254/CEE, aucune nouvelle autorisation d'antibiotiques, autre que les coccidiostatiques ou les histomonostatiques, ne peut être délivrée en tant qu'additif pour l'alimentation animale, et l'autorité européenne de sécurité sanitaire des aliments est invitée à examiner, avant 2005, les progrès en matière

(5) Règlement (CE) n° 1831/2003 du parlement européen et du conseil du 22 septembre 2003 relatif aux additifs destinés à l'alimentation des animaux.

d'élaboration de substances de remplacement et d'autres méthodes de gestion, d'alimentation des animaux, d'hygiène, etc.

Le règlement n° 1831/2003 du 22/11/2003 prévoit la suppression définitive de l'usage des antibiotiques comme additifs en alimentation animale à la fin de l'année 2005. Dans ce contexte, l'utilisation des 4 antibiotiques (Monensin :E714, Salinomycine : E716, Avilamycine : E717 et Flavophospholipol : E712) a été supprimée fin 2005.

Il est important de noter que certains additifs antibiotiques sont encore largement utilisés dans différents pays. Les données disponibles pour les USA sont présentées dans le tableau 1.

**Tableau 1 : Additifs antibiotiques autorisés aux Etats-Unis.**

Molécule	En usage aux Etats-Unis
Avilamycine	non
Avoparcine	non
Bacitracine	oui
Bambermycine	oui
Carbadox	oui
Erythromycine	oui
Lincomycine	oui
Monensin	oui
Olaquinox	non
Penicilline	oui
Salinomycine	non
Spiramycine	non
Tetracycline	oui
Tiamuline	oui
Tylosine	oui
Virginiamycine	oui

(Source : [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/slides/3919S2\\_03\\_Carnevale/sld025.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/slides/3919S2_03_Carnevale/sld025.htm))

## 2. Usages des antibiotiques

Les antibiotiques peuvent être utilisés de quatre façons différentes, avec des objectifs variables (Schwarz *et al.*, 2001a ; Schwarz *et al.*, 2001b).

1/ Les antibiotiques sont tout d'abord utilisés à titre thérapeutique curatif. L'objectif majeur est d'obtenir la guérison des animaux cliniquement malades et d'éviter la mortalité. Le traitement a aussi pour effet de réduire la souffrance et de restaurer la production (lait, viande). Il réduit l'excrétion bactérienne, permettant dans certains cas d'obtenir une guérison bactériologique et, lors d'infection zoonotique, il peut éviter la contamination humaine (McKellar, 2001).

2/ Lorsqu'une infection collective et très contagieuse se déclare dans un élevage avec de grands effectifs et évolue sur un mode aigu, avec suffisamment d'éléments concordants pour incriminer une (des) bactérie(s), l'ensemble du groupe d'animaux est traité. Les sujets qui sont exposés mais ne présentent pas encore de signes cliniques (sains ou en incubation) font donc l'objet d'un traitement en même temps que ceux qui sont déjà malades. Cette pratique est qualifiée de métaphylaxie. Elle permet de traiter les animaux soumis à la pression infectieuse alors qu'ils sont encore en incubation ou lorsque les manifestations cliniques sont très discrètes. La métaphylaxie est généralement mise en œuvre à partir d'un seuil d'atteinte des animaux au sein du lot de 10-15 % de l'effectif (par exemple dans un lot de taurillons à l'engrais affectés par une broncho-pneumonie) (Maillard, 2002).

3/ Les antibiotiques peuvent, parfois, être administrés à des périodes critiques de leur vie, sur des animaux soumis à une pression de contamination régulière et bien connue, après contrôle de la nature de l'infection par des examens de laboratoire. Dans ces conditions, on parle d'antibioprévention car le traitement permet d'éviter totalement l'expression clinique. Cette modalité d'utilisation des antibiotiques est adaptée à une situation sanitaire donnée et doit être provisoire. L'antibioprophylaxie est également utilisée lors d'opérations chirurgicales pour prévenir les infections bactériennes.

4/ L'usage des antibiotiques dans l'aliment à titre d'additifs en vue d'améliorer la croissance a fait l'objet de nombreuses critiques. Il est très limité actuellement et sera totalement abandonné fin 2005 en Europe. Ces « antibiotiques régulateurs de flore » (ARF) ou « antibiotiques promoteurs de croissance » (AGP pour "antibiotic growth promotors") sont utilisés à des doses très faibles, non curatives et sont tous des agents chimiothérapeutiques non utilisés en médecine humaine pour limiter les risques de sélection de résistance vis-à-vis de molécules d'intérêt médical majeur (Bezoen *et al.*, 1999).

### 3. Les différentes voies d'administration, modalités d'usage

Les moyens mis en œuvre pour un traitement antibiotique peuvent différer notablement en fonction de la taille du groupe d'animaux (Schwarz *et al.*, 2001a ; Schwarz *et al.*, 2001b).

Des traitements individuels sont généralement mis en œuvre pour les animaux de grande taille (vaches, veaux, brebis, chèvres, truies...) selon des modalités comparables à celles de la médecine humaine (examen clinique de chaque animal, avec éventuellement prélèvement en vue d'une recherche bactériologique et de la réalisation d'un antibiogramme ; administration du traitement aux seuls animaux malades ; posologie adaptée à l'individu et à la maladie diagnostiquée).

Ces traitements individuels sont inadaptés pour des larges effectifs d'animaux producteurs de denrées, comme par exemple un lot de 20 000 poulets de chair ou une bande de 150 porcs. Dans ces cas, il est préférable (et facilement justifiable) de recourir à un traitement collectif. Celui-ci s'appuie également sur un diagnostic bactériologique qui oriente le choix de l'anti-infectieux. En général, le vétérinaire intervient précocement pour garantir une efficacité maximale au traitement, après avoir constaté une expression clinique sur les premiers animaux du lot.

Les différentes voies d'administration sont établies par des aspects pharmacologiques (volume de distribution, rapidité d'action...) et microbiologiques (spectre d'activité...).

Le choix se fera également entre les voies orale et parentérale en fonction du statut monogastrique-polygastrique de l'animal ainsi que du nombre d'animaux à traiter. La voie orale sera privilégiée pour les traitements collectifs. Elle peut être mise en œuvre soit par l'intermédiaire de l'eau de boisson (avec utilisation d'une pompe doseuse permettant de réguler la posologie), soit à l'aide d'un aliment médicamenteux, délivré sur ordonnance et réalisé avec un prémélange bénéficiant d'une AMM ou d'une ATU.

Lors d'utilisation parentérale, la voie d'injection sera raisonnée en fonction des critères d'efficacité évoqués plus haut (rapidité d'action notamment), des objectifs poursuivis (limiter une infection digestive, générale, ou mammaire...) mais aussi en fonction de critères pratiques et économiques : coût, diminution du nombre d'interventions (limiter les stress chez l'animal, limiter les risques d'accidents...). Ainsi des formules « longue action » sont elles souvent privilégiées.

Des spécialités vétérinaires ont été spécifiquement développées pour les voies locales : collyres, pommades, oblets gynécologiques et surtout préparations intra-mammaires, très largement utilisées pour le traitement et la prévention des mammites des ruminants.

### 4. Particularités des productions régies par des cahiers des charges particuliers

Certaines productions animales se réfèrent à des cahiers des charges basés sur l'application de certains critères alimentaires, zootechniques et autres.

Parmi ceux-ci, l'usage des antibiotiques peut faire l'objet de clauses spéciales ; ainsi dans les productions françaises labellisées (« Label Rouge »), les différentes notices techniques stipulent qu'outre le programme de prophylaxie établi en accord avec les Services Vétérinaires compétents et l'interdiction d'utilisation d'antibiotiques en tant qu'activateurs de croissance et économiseurs d'aliments, les traitements pendant la durée d'élevage sont « limités aux interventions strictement nécessaires au rétablissement de la bonne santé des sujets et à la maîtrise de la reproduction » (<http://www.agriculture.gouv.fr>).

De la même manière, le cahier des charges concernant le mode de production et de préparation biologique des animaux et des produits animaux (Règlement européen n° 2092/91 modifié) indique clairement que « l'utilisation de médicaments vétérinaires allopathiques chimiques de synthèse ou d'antibiotiques à des fins de traitement préventif est interdite ». Ce cahier des charges privilégie le recours à des produits phytothérapeutiques et homéopathiques de préférence aux médicaments vétérinaires allopathiques chimiques de synthèse. Il est possible de recourir, si ces produits se révèlent inefficaces à titre curatif, aux médicaments vétérinaires sous la responsabilité d'un vétérinaire. De plus, le règlement définit, pour chaque espèce, le nombre maximum de traitements à base de médicaments vétérinaires allopathiques chimiques

de synthèse ou d'antibiotiques autorisés en un an ou par cycle de vie productive, nombre au delà duquel les animaux ne peuvent être commercialisés sous cette appellation.

## 5. Bonnes pratiques d'usage

De nombreux guides d'usage prudent des antibiotiques ont été publiés au niveau national et international. Ces guides détaillent les responsabilités des éleveurs, des vétérinaires, de l'industrie pharmaceutique et des autorités des pays ou régions.

Quelques exemples de guide d'usage prudent des antibiotiques figurent ci-après au tableau 2.

## 6. Alternatives

D'une manière théorique il est parfaitement envisageable d'élever des animaux sans devoir leur donner de traitement antibiotique.

Cet objectif peut être atteint tout d'abord en améliorant, lorsque cela est possible, l'état sanitaire des animaux reproducteurs situés au sommet des pyramides de production. Cette mesure est parfaitement réaliste pour les animaux monogastriques. Ainsi, dans l'espèce porcine, certains élevages de sélection sont de plus en plus fréquemment repeuplés avec des animaux issus de césarienne, donc indemnes de tout contaminant bactérien et introduits dans des locaux rénovés, sous air filtré afin d'éviter la réintroduction de contaminants dans l'élevage (Cariolet *et al.*, 2000). Ces animaux reproducteurs, commercialisés dans les étages inférieurs de la pyramide de production, dans les élevages de multiplication et chez les naisseurs-engraisseurs, ont alors un état sanitaire excellent qui permet de limiter, à des usages très ponctuels, le recours aux anti-infectieux. Par contre, pour les ruminants, il n'est pas possible d'introduire des reproducteurs issus d'élevages assainis par césarienne, mais l'élimination des animaux infectés latents, en particulier les vaches atteintes de mammites chroniques, permettent de limiter l'utilisation des antibiotiques.

Ces mesures doivent s'accompagner d'une politique de réaménagement complet des bâtiments et des installations d'élevage afin de garantir un statut sanitaire de haut niveau. En élevage porcin, l'aménagement des locaux de façon à élever les porcelets du sevrage à la vente sans changer de local ni de congénères (système « wean to finish ») est extrêmement bénéfique sur le plan sanitaire (Pedersen *et al.*, 2000).

**Tableau 2 : Exemples de guide d'usage de l'antibiothérapie.**

Organisation	Titre	Références – liens Internet
OIE	Responsible and prudent use of antimicrobial agents in veterinary medicine	(Anthony <i>et al.</i> , 2001)
CCRVDF	Code of Practice to Minimize and Contain Antimicrobial Resistance (draft)	<a href="http://www.codexalimentarius.net/web/reports.jsp?lang=en">http://www.codexalimentarius.net/web/reports.jsp?lang=en</a>
FVE	Résistance aux antibiotiques et usage prudent des antibiotiques en médecine vétérinaire	<a href="http://www.fve.org/index.html?home/changefts.htm&amp;3">http://www.fve.org/index.html?home/changefts.htm&amp;3</a>
SIMV	L'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire (dossier n° 4)	<a href="http://www.simv.org/Publications/Dossier4/Index.htm">http://www.simv.org/Publications/Dossier4/Index.htm</a>
SNGTV	Guide des bonnes pratiques de l'antibiothérapie en production animale Guide de bonne utilisation du médicament vétérinaire	<a href="http://www.sngtv.org/">http://www.sngtv.org/</a>
RUMA Alliance	Guidelines on the responsible use of antimicrobials in poultry production	<a href="http://www.ruma.org.uk/">http://www.ruma.org.uk/</a>
	Guidelines on the responsible use of antimicrobials in pig production	<a href="http://www.ruma.org.uk/">http://www.ruma.org.uk/</a>
	Guidelines on the responsible use of antimicrobials in dairy and beef cattle production	<a href="http://www.ruma.org.uk/">http://www.ruma.org.uk/</a>
	Guidelines on the responsible use of antimicrobials in sheep production	<a href="http://www.ruma.org.uk/">http://www.ruma.org.uk/</a>
	Guidelines on the responsible use of antimicrobials in fish production	<a href="http://www.ruma.org.uk/">http://www.ruma.org.uk/</a>

En complément, l'application rigoureuse de mesures zootechniques et hygiéniques permet également d'assurer une meilleure santé des animaux et par conséquent une moindre utilisation de substances à activité antibiotique (Chauvin *et al.*, 2005a). Ces mesures doivent prendre en compte les différents facteurs mis en exergue par Tillon (Madec, 1994) dès 1988 et notamment :

- les facteurs humains, car l'éleveur demeure le maître de son élevage et conserve son pouvoir décisionnel ; celui-ci peut être parfois très éloigné des bonnes pratiques thérapeutiques et, dans ces conditions, l'encadrement technique et vétérinaire est essentiel ;
- les caractéristiques du bâtiment : nature du sol, conditions de ventilation, respect des normes de densité, etc. ;
- l'alimentation, dans ses aspects quantitatifs et qualitatifs, l'équilibre des rations et la nature des ingrédients utilisés pouvant avoir un impact considérable sur les maladies digestives. La qualité de l'eau fait partie des points à surveiller par ses conséquences sur la pathologie digestive en particulier ;
- l'origine des animaux, plus ou moins contaminés et plus ou moins résistants compte tenu de leurs particularités génétiques ;
- la conduite d'élevage, en respectant les méthodes permettant d'établir une « marche en avant » afin de ne pas contaminer les jeunes animaux, les conditions de biosécurité, la rigueur de la quarantaine tant dans sa durée que dans sa localisation.

Certaines mesures médicales peuvent également éviter l'utilisation intempestive d'antibiotiques. Les pratiques vaccinales constituent la mesure probablement la plus efficace. L'introduction en Norvège en 1992 d'un vaccin contre la furonculose des salmonidés a été suivie d'une réduction très marquée des quantités antibiotiques vendues (Markestad *et al.*, 1997). En France, des observations issues du terrain montrent que le développement de la vaccination contre *Mycoplasma hyopneumoniae* chez le porc, a permis de réduire la consommation d'antibiotiques pendant la période d'engraissement. Cette observation a été confirmée par un essai contrôlé (Le Grand *et al.*, 1996). De même, la vaccination utilisée depuis quelques années en Amérique du nord contre l'iléite du porc, une maladie intestinale jusqu'à présent contrôlée uniquement par l'usage de macrolides, a permis une réduction importante de la consommation de ces antibiotiques (Maala *et al.*, 2004).

De plus, les suppléments vitaminiques et minéraux peuvent aider l'organisme à se défendre. Le rôle de la vitamine E et du sélénium sur le fonctionnement du système immunitaire par exemple, est bien établi (Stoffel *et al.*, 1996; Giadinis *et al.*, 2000).

A côté de la vaccination et des traitements antibiotiques, d'autres moyens peuvent être envisagés, comme le recours à des flores de barrière (Nurmi *et al.*, 1973) ou des additifs alimentaires (acides organiques ou probiotiques par exemple). Des recommandations scientifiques européennes ont été établies pour évaluer la présence de gènes de résistance aux antibiotiques ou la production d'antibiotiques chez les micro-organismes utilisés comme additifs (SCAN 2001).

Sans prétendre à l'exhaustivité, différents traitements peuvent enfin concourir à la guérison de l'animal et à circonscrire l'infection, comme les traitements anti-inflammatoires ou symptomatiques. Ces mesures sont plus anecdotiques et, pour nombre d'entre elles, nécessiteraient une évaluation scientifique rigoureuse.

#### **A retenir**

Les antibiotiques sont utilisés avec des objectifs variables qui peuvent être de guérir des animaux cliniquement atteints ou de prévenir l'expression clinique de la maladie. L'usage d'antibiotiques en tant qu'additifs en vue d'améliorer la croissance et les performances des animaux est banni depuis 2006 dans l'Union européenne.

Les traitements antibiotiques ont pour objectifs la maîtrise des maladies, la restauration ou le maintien du bien-être animal et la prévention de la transmission des agents pathogènes aux autres animaux voire à l'homme.

D'autres facteurs peuvent concourir à la maîtrise de certaines maladies, tels que la conduite d'élevage dans le respect des mesures zootechniques et hygiéniques appropriées, l'emploi de vaccins, l'assainissement des troupeaux et la sélection génétique. L'usage d'additifs alimentaires, flores de barrière, suppléments vitaminiques ou traitements adjuvants fait aussi l'objet d'investigation.

## II. Les antibiotiques concernés

### 1. Inventaire des antibiotiques utilisés et historique d'utilisation

Les antibiotiques actuellement utilisés en médecine vétérinaire sont indiqués en annexe 6.

En ce qui concerne les médicaments vétérinaires, les anti-infectieux suivants (tableau 3) ont été interdits chez les animaux destinés à la consommation humaine.

**Tableau 3 : Anti-infectieux dont l'usage est interdit pour le traitement des animaux dont les productions sont destinées à la consommation humaine.**

Principe Actif	Règlement	Date
Chloramphénicol	1430/94	22/06/94
Dapsone	3426/93	14/12/93
Dimétridazole	1798/95	25/07/95
Metronidazole	613/98	18/10/98
Furazolidone seule	14402/95	26/06/95
Autres nitrofuranes	2901/93	18/10/93
Ronidazole	3426/93	14/12/92

### 2. Les autres molécules

Outre les substances à activité antibiotique recommandées pour lutter contre les infections bactériennes animales, d'autres produits faisant l'objet d'une utilisation dans les pratiques d'élevage peuvent avoir des conséquences sur l'émergence de résistances aux antibiotiques, selon des phénomènes de co-sélection.

**Les anticoccidiens** : les animaux sont parfois atteints de maladies parasitaires nécessitant l'utilisation à titre préventif ou curatif de molécules actives. Parmi ces produits, les anticoccidiens autorisés (Annexe 4) peuvent parfois présenter une activité antibactérienne.

**Les désinfectants** : dans le cadre des procédures de nettoyage et de désinfection des locaux et du matériel d'élevage, des produits à activité désinfectante sont utilisés. Parmi ceux-ci (Annexe 5), certains peuvent également être à l'origine de l'apparition de résistance.

**Les antifongiques** : quelques médicaments vétérinaires à base d'antifongiques sont utilisés pour un usage externe (natamycine, nystatine), gynécologique (nystatine).

**Les sels de métaux lourds** : les oligo-éléments (cuivre, zinc, fer, manganèse, cobalt, iode) sont incorporés à des suppléments nutritionnels. Leur taux d'incorporation dans l'alimentation animale est fixé par les textes relatifs aux additifs.

### 3. Comparaison des antibiotiques utilisés en médecine humaine et vétérinaire

Les données par familles et sous-familles sont présentées dans le tableau 4, celles détaillées par principe actif sont présentées dans l'annexe 6.

Les antibiotiques utilisés en médecine humaine et vétérinaire appartiennent aux mêmes familles et sous-familles. Seule la sous-famille des pleuromutilines (macrolides apparentés) est spécifique à la médecine vétérinaire, avec la fumagiline, la novobiocine et le thiostrepton. D'autres familles ou sous-familles sont spécifiques à la médecine humaine ; il s'agit des :

- Pénicillines anti-pyocyaniques (carboxypénicillines, uréidopénicillines) ;
- Carbapénèmes ;
- Monobactames ;
- Antibiotiques glycopeptidiques ;
- Kétolides (macrolides apparentés) ;
- Synergistines/Streptogramines (macrolides apparentés) ;
- Mupirocine ;
- Oxazolidinones (linézolide) ;
- Clofazimine ;

- Clofoctol\* ;
- Dapsone ;
- Fosfomycine ;
- Fusafungine\* ;
- Gramicidine\*.

\* Molécules en cours de réévaluation (retraits/abrogations en cours de discussion).

#### **A retenir**

Les antibiotiques utilisés en médecine humaine et vétérinaire appartiennent à différentes familles et sous-familles, communes à l'homme et l'animal ; à l'exception de quelques sous-familles utilisées exclusivement en médecine humaine et d'une sous-famille propre à la médecine vétérinaire.

### **III. Les méthodes et outils de suivi des utilisations des antibiotiques**

#### **1. Les méthodes de recueil de données**

##### **1.1. Données requises**

Le recueil de données relatives à l'utilisation des antibiotiques doit permettre de quantifier et décrire les divers usages tels qu'ils ont été présentés précédemment. Il s'agit de pouvoir déterminer, à partir de données quantitatives et qualitatives fiables, les antibiotiques employés, leur quantité, les modalités, les évolutions et les disparités géographiques. Il est pour cela nécessaire de recueillir tous les éléments relatifs à l'usage des antibiotiques en étant en mesure de les classer par :

- antibiotique ou famille antibiotique ;
- type d'usage (additif ou médicament vétérinaire) ;
- voie d'administration (voie orale, parentérale, intra-mammaire, externe) ;
- espèce animale, type d'élevage ;
- stade physiologique, âge ;
- indication ;
- année, saison, mois ;
- région ou secteur géographique.

Cette liste est une liste optimale nécessitant un recueil de données détaillées difficile à réaliser. Une liste « minimale » a donc été établie dans le cadre de recommandations (Code sanitaire pour les animaux terrestres 2003 ; joint FAO/OIE/OMS consultation). Par ordre de priorité décroissant, les quantités d'antibiotiques doivent pouvoir être exprimées en kilogrammes, par substance active ou par famille d'antibiotiques et année. La distinction doit pouvoir être faite entre un usage à titre d'additif ou de médicament vétérinaire. Les différentes voies d'administration doivent également pouvoir être identifiées.

##### **1.2. Sources de données**

Plusieurs sources d'informations peuvent être identifiées à chaque étape du processus de distribution des antibiotiques et employées dans le suivi de leurs utilisations.

##### **- Fabrication, exploitation et distribution en gros**

Les fabricants, les exploitants et les distributeurs en gros du médicament vétérinaire, par l'enregistrement de leur production et de leur ventes, constituent un premier niveau pour ce recueil de données.

##### **- Prescription**

La prescription vétérinaire, matérialisée par une ordonnance est, en France, obligatoire pour toute délivrance d'antibiotiques (cf. partie réglementation). Les ordonnances constituent donc une seconde source d'informations détaillées (telles que nom déposé, posologie, animaux destinataires) dont l'accès est conditionné par les obligations existantes de leur enregistrement et de leur conservation par le prescripteur et l'éleveur.

##### **- Délivrance**

La délivrance est assurée par des « ayant-droit » dont la nature peut varier selon les législations nationales. Cette délivrance constitue une transaction commerciale et donne lieu à la délivrance d'une facture et, dans le cas d'un aliment médicamenteux, d'un bon de livraison stipulant la composition de l'aliment. Elle fait en outre l'objet d'un enregistrement par les fournisseurs.

**Tableau 4 : Familles et sous-familles des antibiotiques ayant une AMM en thérapeutique humaine/thérapeutique animale pour toutes les voies d'administration autorisées et commercialisées au moins une fois entre 1999 et 2003 (janvier 2004).**

	Antibiotique ayant une AMM chez l'homme	Antibiotique ayant une AMM chez l'animal
<b>Bêta-lactamines</b>	X	X
<b>Pénicillines</b>	X	X
<i>Pénicillines sensibles aux pénicillinases</i>	X	X
Pénicilline G	X	X
Pénicilline V	X	
<i>Pénicillines résistantes aux pénicillinases</i>	X	X
Pénicillines M	X	X
<i>Pénicillines à spectre élargi</i>	X	X
Pénicillines A	X	X
<i>Pénicillines anti-pyocyaniques</i>	X	
carboxypénicillines	X	
ureidopénicillines	X	
<b>Céphalosporines</b>	X	X
<i>Céphalosporines de première génération</i>	X	X
<i>Céphalosporines de deuxième génération</i>	X	X
<i>Céphalosporines de troisième génération</i>	X	X
Autres	X	
Carbapénèmes		
Monobactames	X	
<b>Cyclines</b>	X	X
<b>Aminosides</b>	X	X
<b>Macrolides et apparentés</b>	X	X
<i>Macrolides</i>	X	X
<i>Lincosamides</i>	X	X
<i>Pleuromutilines</i>		X
<i>Ketolides</i>	X	
<i>Synergistines/streptogramines</i>	X	
<b>Quinolones</b>	X	X
<i>Quinolones de première génération</i>	X	X
<i>Quinolones de deuxième génération - Fluoroquinolones</i>	X	X
<b>Furanes</b>	X	X
<b>Phénicolés</b>	X	X
<b>Triméthoprimes</b>	X	X
<b>Polymyxines</b>	X	X
<b>Sulfamides</b>	X	X
<b>Divers antibactériens</b>		
<i>Antibiotiques glycopeptidiques</i>	X	
Imidazolés	X	X
<i>Anti-tuberculeux</i>	X	X**
Autres		
Acide fusidique	X	X
Bacitracine	X	X
Clofazimine	X	
Clofoctol*	X	
Dapsone	X	
Fosfomycine	X	
Fumagilline		X
Fusafungine*	X	
Gramicidine*	X	
Novobiocine		X
Mupirocine	X	
Oxazolidinones (linézolide)	X	
Thiostrepton		X
Thyrotricine	X	X

\* Molécules en cours de réévaluation (retraits/abrogations en cours de discussion).

\*\* Le traitement antibiotique en cas de tuberculose est interdit en médecine vétérinaire ; une molécule antibiotique classée dans la famille des antituberculeux est autorisée dans le traitement des mammites (Annexe 6).

## **- Administration**

Toute administration d'antibiotiques aux animaux doit donner lieu à une transcription sur le registre d'élevage selon la réglementation en vigueur relative au registre d'élevage<sup>(6)</sup>. Ce registre, détenu dans l'élevage, est une source consultable d'informations détaillées (telles que date d'administration, traitement, animal, motif, dose).

En élevage de volailles de chair, la conjonction de l'application des réglementations sur le registre d'élevage et sur l'inspection ante-mortem des volailles (arrêté du 8 septembre 2000, JO du 23 septembre 2000 p. 14977) donne lieu à une transmission à l'abattoir destinataire des volailles, au moins 48 heures avant abattage, de documents nommés « Fiches sanitaires d'élevage », récapitulant les traitements administrés aux volailles et les caractéristiques zootechniques du lot.

L'ensemble des sources de données identifiées, leur localisation ainsi que les informations qu'elles contiennent sont synthétisées dans l'annexe 7. L'organisation des systèmes de distribution des médicaments vétérinaires étant variable selon les réglementations nationales, tous les intervenants susceptibles d'être sollicités et interrogés et tous les documents susceptibles d'être consultés ou collectés peuvent ne pas coexister au sein de toutes les nations. L'inventaire des dispositifs de surveillance est présenté au paragraphe 4.

### **1.3. Contraintes opérationnelles**

En l'absence d'une informatisation généralisée des acteurs concernés par l'utilisation des antibiotiques, la multiplicité des localisations d'un même type de données constitue un premier obstacle à une collecte exhaustive des informations. Seul un échantillonnage d'élevages peut faire l'objet d'une consultation et d'une analyse des registres d'élevage ou des factures. Une analyse de la variabilité des usages selon la localisation géographique des élevages, le type de production réalisé, l'unité de temps (mois, saison, année), nécessite de prendre en compte ces différents paramètres dans la constitution de l'échantillon et la définition du rythme de recueil. La consultation de documents en élevage est alors peu compatible avec l'inclusion de nombreux élevages, de régions distantes et sur plusieurs unités de temps.

L'ensemble de ces contraintes et les disparités nationales entraînées par l'hétérogénéité des systèmes de distribution du médicament vétérinaire et de l'organisation des filières de production animale, ont conduit l'Office International des Epizooties à émettre des lignes directrices pour la surveillance de l'utilisation des antibiotiques en élevage (Nicholls *et al.*, 2003) recommandant la mise en pratique d'un système national minimal simple de recueil des données de ventes sur le territoire national ; complété si possible par d'autres dispositifs tels que des enquêtes ponctuelles ciblées sur la collecte de données détaillées par espèce, motif, etc.

### **1.4. Les systèmes existants en France**

#### **1.4.1. Recueil des quantités utilisées**

##### **Suivi national des ventes de médicaments vétérinaires**

Depuis 1999, un suivi national des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques a été mis en place. L'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV-Afssa), en collaboration avec le syndicat de l'industrie du médicament vétérinaire et réactif (SIMV), recueille chaque année auprès de chaque entreprise titulaire d'une autorisation de mise sur le marché, le nombre d'unités vendues pour chaque présentation de chaque médicament. Ces données ensuite converties en quantité pondérale de matière active, d'après la composition des unités commerciales, permettent de calculer les quantités vendues par familles d'antibiotiques espèces de destination (animaux de compagnie et/ou animaux producteurs de denrées), voie d'administration.

Dans cette étude, l'utilisation hors AMM de spécialités humaines ou de préparations extemporanées dans le cadre des dispositions de la cascade (article L. 5143-4 du Code de la Santé Publique) n'est pas prise en compte. Il en est de même pour d'éventuelles utilisations frauduleuses.

##### **Suivi des utilisations des additifs antibiotiques et coccidiostatiques**

La Direction générale de l'alimentation du Ministère de l'agriculture et de la pêche assure, en collaboration avec le Syndicat national des producteurs d'additifs et d'ingrédients alimentaires, le recueil auprès des

(6) Arrêté du 5 juin 2000, JO du 25 juin 2000, p 9613.

établissements agréés ou enregistrés pour la fabrication d'aliments pour animaux, des quantités d'additifs utilisées en France.

#### 1.4.2. Suivi des utilisations en élevages

##### Enquêtes ponctuelles

Afin de collecter des données descriptives sur la prescription et l'utilisation des antibiotiques en élevage, plusieurs enquêtes ponctuelles, parfois régulièrement reconduites, sont mises en œuvre. Elles visent à collecter des informations précises et ciblées.

- Les posologies prescrites et les motifs de prescription dans l'espèce porcine ont été étudiés au travers d'un échantillon de prescriptions recueilli par sondage postal auprès des vétérinaires praticiens (Chauvin *et al.*, 2002).
- L'exposition des animaux au cours de leur élevage, selon leur âge et la nature des antibiotiques employés a été étudiée par des suivis d'élevages porcins avec enregistrement des administrations par l'éleveur (Afssa).
- La nature des antibiotiques utilisés en élevage de volailles, la variabilité des quantités utilisées et les facteurs susceptibles d'influencer ces quantités, sont étudiés par l'analyse des factures d'achat consultées dans un échantillon représentatif d'élevages (Chauvin *et al.*, 2005a).

##### Système pérenne de surveillance des utilisations

Un observatoire pérenne des consommations d'antibiotiques en élevage de volailles de chair a été mis en place en septembre 2003 ; il se fonde sur le recueil des « fiches sanitaires d'élevage », échantillonnées en abattoirs de volailles. L'exposition d'environ 10 % des lots de volailles abattues dans la région Bretagne est ainsi mensuellement suivie au travers de l'enregistrement des traitements déclarés (substance active, âge des animaux, espèce, type de production, localisation géographique, durée du traitement).

#### 1.5 Les systèmes existants à l'étranger

La plupart des systèmes ont été mis en place dans les années quatre-vingt-dix, avec un fonctionnement similaire basé sur le recueil annuel des ventes auprès des fabricants ou des grossistes. Des exemples de systèmes nationaux de surveillance de l'utilisation des antibiotiques sont présentés en annexe 8. Seul le Danemark dispose d'un système de recueil exhaustif des utilisations d'antibiotiques à l'échelle de l'élevage, nommé VetStat (Stege *et al.*, 2003).

Les dispositifs de recueil de données non-exhaustifs, ciblés sur quelques espèces ou productions, consistent généralement en des études scientifiques ponctuelles dont les principes sont plus hétérogènes.

En l'absence de dispositifs de recueil de données, il convient de signaler que des estimations des quantités d'antibiotiques utilisées ont toutefois été réalisées dans certains pays tels que les Etats-Unis (Mellon *et al.*, 2001) ou la France (Raymond *et al.*, 1998, données du SIMV, audition des représentants du SIMV par le groupe de travail, le 5 juillet 2004) pour toutes ou certaines productions animales. Les estimations reposent sur la combinaison de celles de la prévalence des maladies infectieuses donnant lieu à un traitement antibiotique, des consommations d'aliments médicamenteux, des effectifs de populations consommatrices, de la quantité de matière active utilisée pour chaque traitement, de la quantité incorporée aux aliments et des quantités d'aliment consommées. Les résultats sont conditionnés par la précision des estimations des paramètres requis. La difficile prise en compte de toutes les maladies et de la variabilité des pratiques thérapeutiques fait surtout de ces estimations des indicateurs de l'ordre de grandeur des quantités utilisées.

## 2. Les unités d'expression

### 2.1. Les différentes unités de mesure

Plusieurs unités peuvent être employées afin de quantifier l'utilisation des antibiotiques (Chauvin *et al.*, 2001). L'ensemble des unités susceptibles d'être rencontrées et le détail de leurs caractéristiques est présentée en annexe 9. Elles peuvent être classées en :

- **Unités monétaires.** Ces unités reflètent le coût des antibiotiques pour l'éleveur ou le chiffre d'affaires réalisé par les entreprises du médicament vétérinaire. Si ce sont des chiffres clefs pour les approches économiques et comptables des professionnels sus-cités ce sont de piètres reflets de la pression thérapeutique exercée par les antibiotiques, car la diversité des prix est importante entre les familles d'antibiotiques, les présentations commerciales et les espèces destinataires.

- **Unités pondérales.** Ces unités décrivent la quantité de matière active utilisée en unité de masse internationale. La majorité des antibiotiques s'exprime aisément dans cette unité (à l'exception de quelques principes actifs quantifiés en unités internationales (UI) convertibles en unités pondérales selon des coefficients préétablis) à partir des compositions des unités commerciales utilisées ou vendues. Ceci explique le très large emploi de cette unité tant à l'échelle d'une nation que d'un élevage.
- **Unités commerciales.** Ces unités sont relatives aux nombres de présentations commerciales échangées. Elles sont principalement utilisées en tant qu'unités transitoires de recensement, par les entreprises interlocutrices des organismes assurant la surveillance des ventes nationales ou les ayant-droits assurant la délivrance des spécialités antibiotiques aux éleveurs. Elles permettent à terme d'établir une quantification en unité pondérale ou monétaire à partir des compositions et prix de vente des spécialités antibiotiques considérées.
- **Unités décrivant l'activité thérapeutique des antibiotiques.** Ces unités tendent à refléter la pression thérapeutique exercée au travers des consommations antibiotiques. Définies par rapport à un standard (les tétracyclines pour la *potency unit*) ou un référentiel thérapeutique (dose journalière requise pour le traitement d'entretien, appliquée par les prescripteurs (pour la *Prescribed Daily Dose*, *PDD*), recommandée (pour l'Animal Daily Dose, *ADD*) ou définie par un panel d'experts (pour la *Defined Daily Dose*, *DDD*) elles permettent de s'affranchir des différences de posologie et de prix. Il est alors possible de réaliser une comparaison entre les quantités mesurées, indépendamment de la famille d'antibiotiques considérée. L'usage des DDD fait l'objet de recommandations et réflexions internationales (Nicholls *et al.*, 2003; Anonymous, 2005). Cependant, en l'absence d'une procédure harmonisée de fixation de DDD et de standard internationalement reconnu, seules quelques valeurs de doses journalières nationales ou ADD ont été définies et publiées à l'initiative de quelques nations, pour des espèces animales, des antibiotiques et des systèmes de production particuliers (Jensen *et al.*, 2004). Cependant, un processus de discussion et de définition de DDD animales a été initié par le centre collaborateur de l'OMS, permettant le démarrage de l'étude des DDD, pour quelques espèces et quelques molécules.

## 2.2. Les indices de mesure des consommations

Quelques indices permettent de mesurer l'intensité de l'exposition des animaux aux antibiotiques. Ils reposent sur le rapport entre la population utilisatrice ou la quantité utilisée et la population potentiellement utilisatrice. Le dénominateur de ce rapport correspond au nombre d'animaux d'une bande, d'un lot, d'un élevage, d'une région ; il peut être standardisé sur le temps de présence des animaux en l'exprimant en animal-jour ou animal-année. D'autres dénominateurs sont fréquemment utilisés, principalement pour l'appréciation économique des dépenses dites de santé : la surface en m<sup>2</sup> de bâtiments d'élevage en production de volailles, la taille du cheptel d'animaux reproducteurs en élevage de porcs, la quantité de poids vif ou de poids de carcasse, la quantité de lait produite en élevage laitier. Le numérateur de ce rapport peut être une quantité exprimée en toute unité précédemment présentée. Il peut aussi s'agir du nombre d'animaux exposés à un antibiotique afin de déterminer un pourcentage « d'utilisateurs ».

Ces indices sont peu employés, à l'exception de quelques études réalisées en élevage, car ils nécessitent un recueil de paramètres rarement disponibles tels que les effectifs des populations animales potentiellement consommatrices.

## 3. L'analyse et l'interprétation des données

L'analyse et l'interprétation des données d'utilisation des antibiotiques en élevage doivent tenir compte des modalités de collecte et d'expression des données présentées précédemment.

Lors de collecte des données de vente auprès des fabricants ou distributeurs de médicaments vétérinaires, l'ANMV garantit l'exhaustivité du système et la qualité des informations produites en ce qui concerne les médicaments vétérinaires disposant d'une AMM. Cependant, l'utilisation hors AMM de spécialités humaines ou de préparations extemporanées dans le cadre des dispositions de la cascade (article L. 5143-4 du Code de la Santé Publique) n'est pas prise en compte. Il en est de même pour d'éventuelles utilisations non autorisées. Par ailleurs, le suivi des ventes d'antibiotiques en France ne prend pas en compte les échanges dans les zones frontalières ou lors d'importations illégales.

L'existence et l'application d'une réglementation relative à la distribution et l'utilisation du médicament vétérinaire peuvent ainsi conditionner la qualité des données recueillies à l'échelle d'une nation.

Le suivi des utilisations en élevage peut rarement prétendre à l'exhaustivité, il doit cependant s'efforcer d'être représentatif. Lorsque les enregistrements pré-existent (factures, registres d'élevage), le tirage au sort

des élevages inclus est réalisable. Lorsque la méthode d'enregistrement des données d'utilisation n'est pas pré-existante dans tous les élevages et qu'elle requiert l'implication de l'éleveur, le volontariat de ce dernier conditionne l'inclusion de l'élevage. Dans tous les cas, lorsque l'enregistrement repose sur les déclarations ou notifications de l'éleveur il peut être entaché de biais de mémorisation ou de prévarication, d'omissions pouvant entraîner une sous-estimation importante des quantités antibiotiques utilisées (Dunlop *et al.*, 1998a ; Bair, 2003).

Quelle que soit la méthode de recueil de données employée, l'expression des quantités mesurées doit, pour pouvoir être correctement interprétée et comparée, être accompagnée d'indications relatives aux populations animales potentiellement consommatrices correspondantes. Toute modification des effectifs pourra à elle seule entraîner des évolutions de quantités utilisées. Les effectifs d'animaux susceptibles d'avoir consommé les quantités antibiotiques mesurées, pendant la période et dans la région considérées, ainsi que les particularités nationales ou régionales de production (âge et poids lors de l'abattage) doivent être rapportés et pourraient être consultés par le lecteur.

Cependant, la déclaration conjointe pour chaque espèce animale, des quantités utilisées et des effectifs correspondants n'est pas toujours possible. L'existence de médicaments vétérinaires destinés à plusieurs espèces peut rendre difficile l'estimation par espèce des consommations à partir des ventes nationales d'antibiotiques (Anonymous, 2003a).

L'expression des consommations globales en kilogrammes constitue aussi une difficulté à l'interprétation des différences temporelles ou géographiques d'utilisation des antibiotiques. La substitution de l'utilisation d'un antibiotique par un autre, dont les doses sont plus faibles (requérant alors moins de matière active pour un nombre de traitements équivalent) peut conduire à une diminution apparente des quantités d'antibiotiques utilisées (Mudd *et al.*, 1998).

L'emploi des DDD, recommandé pour tenir compte des différences de posologies, nécessite la connaissance des consommations par espèce. L'usage des DDD est donc à ce jour principalement limité aux données recueillies en élevage. Mais l'absence d'harmonisation internationale des DDD constitue un ultime frein à la comparaison de données ainsi exprimées, notamment lorsque leurs valeurs ne sont pas clairement indiquées. Les posologies et poids des animaux pris en compte peuvent différer grandement.

Un défaut d'harmonisation réside aussi dans la définition des différentes familles antibiotiques. Certaines distinctions entre classes de principes actifs ne sont pas faites dans tous les pays et des intitulés similaires recouvrent parfois des substances actives différentes. La classification ATCvet<sup>(7)</sup> a été proposée (Dahlin *et al.*, 2001) et recommandée (Anonymous, 2005). Son usage est principalement limité aux pays scandinaves, la codification des substances proposées pouvant présenter des inconvénients pratiques (par exemple, la multiplicité des codes pour une même substance).

#### **A retenir**

Le suivi des utilisations antibiotiques chez l'animal se heurte à la difficulté de définir une méthodologie de recueil et d'expression des données optimales.

La multiplicité des acteurs de l'utilisation des antibiotiques et l'absence d'informatisation centralisée de ceux-ci s'accompagnent d'une grande variété de sources d'informations. La richesse de ces sources en informations détaillées, utiles à une description fine des pratiques d'utilisation, est inversement proportionnelle à leur accessibilité à l'échelle nationale. Plusieurs niveaux d'informations sont ainsi exploités en France au travers d'un recueil global des quantités vendues par les industries pharmaceutiques et d'enquêtes conduites auprès d'éleveurs et prescripteurs.

La quantification et l'analyse des données recueillies nécessite le choix d'une unité d'expression des consommations antibiotiques. Si les unités décrivant l'activité thérapeutique des antibiotiques (telles que les « defined daily dose ») semblent être les plus appropriées, leur utilisation se heurte à la multiplicité des espèces animales. L'usage des unités pondérales est majoritaire et demeure le standard international de publication de résultats de plans nationaux de surveillance de l'usage des antibiotiques.

(7) La classification ATCvet est disponible sur le site : <http://www.whocc.no/atcvet/>

## IV. Les quantités d'antibiotiques utilisées

### 1. Données générales

#### 1.1. Utilisations vétérinaires

##### Les additifs antibiotiques et coccidiostatiques

Les quantités annuelles d'antibiotiques additifs et coccidiostatiques utilisées dans l'alimentation animale sont recueillies par les Services Vétérinaires auprès de l'ensemble des établissements agréés ou enregistrés pour la fabrication d'aliment pour animaux, sur le territoire national. Ceux-ci doivent communiquer les quantités d'additifs contenant des agents antimicrobiens utilisés pour la fabrication d'aliments consommés en France (les quantités utilisées pour les fabrications destinées à l'exportation ne sont pas comptabilisées). Ces enquêtes sont en cours ; à ce jour, aucune donnée n'a été officiellement publiée.

##### Les médicaments vétérinaires

Le suivi de l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire est basé sur le volontariat des laboratoires commercialisant des médicaments et a été réalisé dans le cadre d'une convention avec le ministère de l'agriculture et de la pêche. Le protocole de ce suivi a été finalisé en lien avec le Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et réactif (SIMV). Le principe de cette étude est basé sur l'envoi d'un questionnaire par l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) à tous les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché. Pour chaque présentation de chaque médicament, et donc pour chaque numéro CIP, le nombre d'unités vendues doit être indiqué pour la période comprise entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre de l'année n-1.

Les chiffres de vente de chaque présentation ont été croisés avec les données disponibles dans la base de données de l'ANMV (composition qualitative et quantitative, forme pharmaceutique, contenance des présentations destinées à la vente, espèces de destination...) concernant chaque médicament. Des calculs ont ensuite été effectués afin d'obtenir la quantité vendue en masse de matière active. Ce suivi couvre la totalité des médicaments autorisés contenant des antibiotiques, à de rares exceptions près.

Il convient de rappeler que l'utilisation hors AMM de spécialité humaine ou de préparation extemporanée dans le cadre des dispositions de la cascade ne sont pas prises en compte. Toutefois, il est à noter que la consommation d'antibiotiques provenant de spécialité humaine ou de préparation extemporanée devrait vraisemblablement être réduite dans la mesure où, réglementairement, ce cas de figure ne peut être envisagé que s'il n'existe aucune spécialité vétérinaire pour la même espèce ou la même pathologie. Ces données ne prennent pas en compte d'éventuelles utilisations non autorisées.

Le tableau 5, recense les résultats ainsi obtenus par famille antibiotique de 1999 à 2002.

Ces chiffres indiquent une diminution de plus de 6 % des tonnages vendus de médicaments contenant des antibiotiques depuis 2000. Quatre familles d'antibiotiques (tétracyclines, sulfamides, bêta-lactamines et macrolides) représentent environ 80 % du tonnage vendu. Les tétracyclines représentent à elles seules près de la moitié du total des ventes. La variation des tonnages en matière de fluoroquinolone est minime (moins d'une tonne). Il convient de préciser qu'en matière de résistance pour cette famille, il faut envisager non seulement les tonnages de fluoroquinolones mais aussi de quinolones. Pour les quinolones, il y a une diminution de 34 tonnes sur la même période. Au total il y aurait donc une diminution des ventes d'antibiotiques de la famille des quinolones.

La figure suivante (figure 1) permet de visualiser l'évolution des ventes (en tonnage) par famille d'antibiotiques de 1999 à 2002.

#### 1.2. Utilisations en médecine humaine

Les données d'utilisation des antibiotiques sont établies en France par l'Afssaps dans le cadre du programme ESAC (Programme ESAC, European Surveillance of Antibiotic Consumption<sup>(8)</sup>). Les données de consommation nécessaires au projet sont exprimées en DDD (Defined Daily Dose) selon la classification ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) de l'OMS par an, différenciées entre ville et hôpital. Une expression des ventes des antibiotiques en médecine humaine en « tonnes » a été effectuée afin de pouvoir comparer les données selon une même unité de comparaison, le tonnage étant l'unité utilisée en médecine vétérinaire. La

(8) <http://www.ua.ac.be/main.asp?c=ESAC>

classification des antibiotiques par familles a été modifiée afin de considérer les familles ou sous-familles d'intérêt en médecine vétérinaire. Le tableau 6 rapporte les résultats ainsi exprimés, relatifs aux spécialités utilisées par voie systémique.

### 1.3. Comparaison des usages

En vue de comparer les tonnages d'antibiotiques utilisés en médecine humaine et en médecine vétérinaire, il a été procédé à une harmonisation des modalités de calcul et à un regroupement des données par famille en tenant compte des contraintes de recueil des informations au niveau humain et vétérinaire.

Compte tenu des regroupements effectués les chiffres de vente des antibiotiques vétérinaires peuvent différer de ceux des rapports originaux de ventes d'antibiotiques. La figure 2 suivante, permet de visualiser l'évolution des ventes d'antibiotiques utilisés en médecine humaine, en tonnes, de 1999 à 2002.

#### Comparaison des tonnages

Le tableau 7 compare, pour l'année 2002, les tonnages utilisés dans les deux populations animales et humaines. Ces données sont représentées figures 3 et 4.

#### Comparaison des usages par kilogramme de masse corporelle

Afin de comparer les utilisations des différentes familles antibiotiques chez l'homme et dans les espèces animales, le rapport de la quantité de principe actif utilisé sur la masse corporelle des utilisateurs potentiels a été calculé.

Le dénominateur « masse corporelle » dans l'espèce humaine a été calculé à partir des recensements de la population française par sexe et âge (Source INSEE, site internet consulté<sup>(9)</sup>). Le poids moyen des individus considéré, pour chaque âge selon le sexe, est issu des données collectées dans les centres d'exams de santé IRSA CPAM<sup>(10)</sup>. Ces poids moyens ont été considérés constants sur la période 1999-2002.

Le dénominateur « masse corporelle » dans les espèces animales a été calculé à partir des données de recensements agricoles (Source SCEES)<sup>(11)</sup> pour les espèces majeures d'élevage, à partir des sondages sur le taux de possession d'animaux familiers (source Sofres Facco) ainsi qu'avec les données de recensement des interprofessions piscicoles et de gibier d'élevage. Le poids moyen des animaux adultes a été considéré ou le poids par classe d'âge et stade physiologique. Il a été tenu compte du nombre de portées par reproducteur et par an lorsque seule une estimation ponctuelle des effectifs d'animaux dont le cycle de production est inférieur à un an était disponible. L'inventaire des espèces considérées et des données calculées est présenté en annexe 10. Le tableau 8 indique les dénominateurs ainsi calculés de 1999 à 2002 pour les populations humaines et animales.

Le tableau 9 et la figure 5, ci-dessous, indiquent en mg/kg de masse corporelle, l'usage annuel des différentes familles d'antibiotiques considérées dans les populations humaines et animales.

Le tonnage total utilisé en médecine vétérinaire en 2002 (1295 tonnes) est 1,8 fois plus important que le tonnage total des antibiotiques utilisé en médecine humaine (728 tonnes). Cependant si on prend en compte la masse corporelle totale potentiellement traitée par an dans les populations animales et humaines, on constate que le rapport s'inverse et est de 2,7 entre les quantités vendues chez l'homme en mg/kg et celles vendues chez l'animal (201 mg/kg/an chez l'homme pour 75 mg/kg/an chez l'animal).

La comparaison des tonnages des différentes familles d'antibiotiques indique que les familles les plus utilisées ne sont pas identiques en médecines humaine et vétérinaire.

Cependant, compte-tenu des différents types d'utilisation, des différentes espèces animales concernées et de leur durée de vie variable, la comparaison des usages entre médecine humaine et vétérinaire a une signification toute relative.

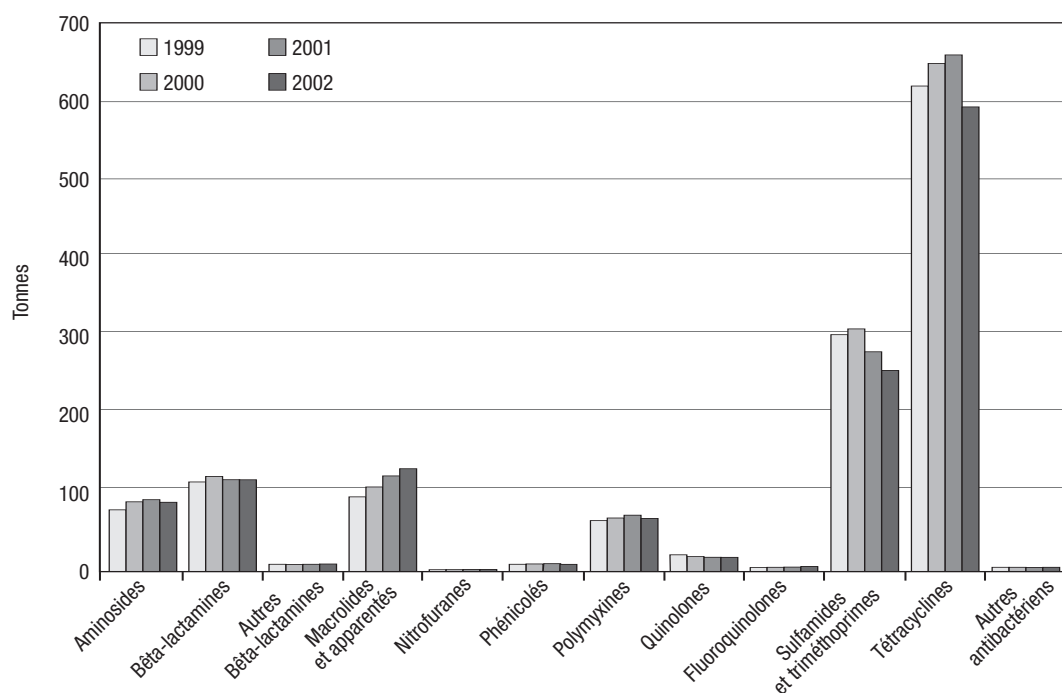
Par contre cette collecte de données tant en médecine humaine que vétérinaire est importante dans un contexte d'étude de l'évolution des ventes au cours du temps

(9) <http://www.ined.fr/population-en-chiffres/france/>

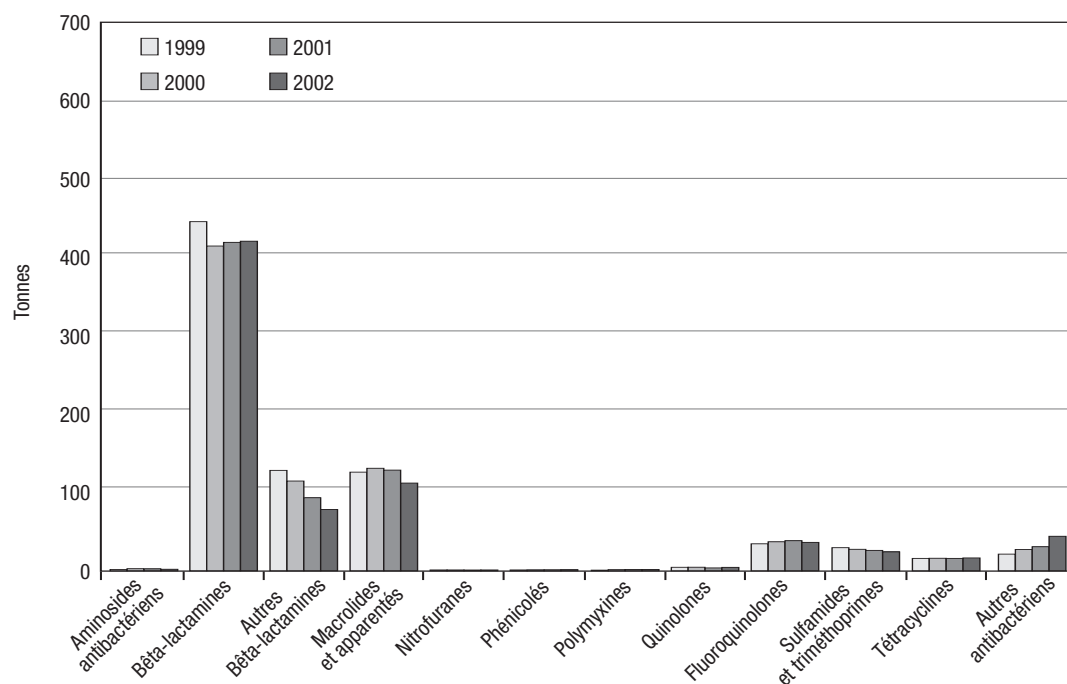
(10) Institut inter-Régional pour la santé, prévention et santé publique, examens IRSA CPAM, S. Vol, 2001 âge 19-74 ans, poids en fonction de l'âge, 32352 hommes et 36138 femmes, 11pp., et Distributions de poids, taille et corpulence de 6 à 9 ans et de 10 à 18 ans, 45 rue de la Parmentière, 37521 La Riche.

(11) <http://www.agreste.agriculture.gouv.fr/>

**Figure 1 : Evolution des ventes, exprimées en tonnage, de 1999 à 2002 des différentes familles d'antibiotiques utilisées en médecine vétérinaire (source Afssa/ANMV).**



**Figure 2 : Evolution des ventes, exprimées en tonnage, de 1999 à 2002 des différentes familles d'antibiotiques utilisées en médecine humaine (source Afssaps).**



**Tableau 5 : Tonnage d'antibiotiques vendu en France, de 1999 à 2002, en médecine vétérinaire (Source ANMV).**

Classe d'antibiotiques	1999	2000	2001	2002
Aminosides antibactériens	77,70	85,81	88,86	86,82
Bêta-lactamine	112,97	120,38	118,00	117,21
Autres Bêta-lactamine <sup>a</sup>	6,15	6,05	6,54	7,21
Macrolides, lincosamides et streptogramines	92,54	107,55	120,46	129,36
Nitrofuranes	0,04	0,04	0,03	0,03
Phénicolés	4,74	5,12	4,94	5,64
Polymyxines	64,77	67,68	68,68	65,45
Quinolones	21,19	17,35	17,34	17,15
Fluoroquinolones	3,29	3,69	4,06	4,14
Sulfamides et triméthoprimes	305,08	312,85	281,90	259,54
Tétracyclines	627,65	659,10	669,19	600,98
Autres antibactériens <sup>b</sup>	1,71	1,71	1,61	1,72
<b>TOTAL</b>	<b>1 317,83</b>	<b>1 387,32</b>	<b>1 381,61</b>	<b>1 295,25</b>

<sup>a</sup> Céphalosporines

<sup>b</sup> Acide fusidique, Imidazolés

**Tableau 6 : Tonnage d'antibiotiques vendu en France, de 1999 à 2002, en médecine humaine pour un usage systémique (Source Afssaps).**

Classe d'antibiotiques	1999		2000		2001		2002	
	Officine	Hôpital	Officine	Hôpital	Officine	Hôpital	Officine	Hôpital
Aminosides antibactériens	0,50	0,96	0,52	1,99	0,39	1,90	0,24	1,53
Bêta-lactamine	398,09	49,99	371,09	45,65	370,04	50,92	369,14	53,16
Autres Bêta-lactamine <sup>a</sup>	102,13	24,98	87,84	25,34	74,92	16,32	62,35	13,95
Macrolides, lincosamides et streptogramines	119,08	6,31	123,02	5,95	121,66	5,66	104,71	5,53
Nitrofuranes	1,13	0,05	1,17	0,05	1,23	0,05	1,28	0,06
Phénicolés	0,05	0,01	0,05	0,01	0,03	0,01	0,03	0,01
Polymyxines	0,60	0,39	0,86	0,41	0,92	0,37	0,98	0,36
Quinolones	4,01	0,36	3,87	0,31	3,27	0,26	4,08	0,23
Fluoroquinolones	27,65	4,41	30,40	4,42	30,97	5,16	29,48	4,59
Sulfamides et triméthoprimes	24,77	2,30	22,92	2,24	21,45	2,05	19,87	1,60
Tétracyclines	12,89	0,10	12,93	0,18	11,97	0,96	13,55	0,22
Autres antibactériens <sup>b</sup>	7,17	11,59	7,71	17,08	8,63	19,97	18,99	22,69
<b>TOTAL</b>	<b>698,07</b>	<b>101,44</b>	<b>662,37</b>	<b>103,63</b>	<b>645,49</b>	<b>103,65</b>	<b>624,70</b>	<b>103,92</b>

<sup>a</sup> Céphalosporines, Monobactams, Carbapénèmes...

<sup>b</sup> Glycopeptides, Acide fusidique, Imidazolés, Fosfomycine, Linézolide, Clofoctol

**Tableau 7 : Tonnages d'antibiotiques vendus en 2002, en médecine humaine et vétérinaire, et part relative des deux populations dans le tonnage de chaque famille d'antibiotiques (Sources Afssaps, ANMV).**

Classe d'antibiotiques	Tonnage vendu dans les populations		Répartition (%) du tonnage total entre les populations	
	humaines	animales	humaines	animales
Aminosides antibactériens	1,77	86,82	2,00	98,00
Bêta-lactamine	422,30	117,21	78,28	21,72
Autres Bêta-lactamine <sup>a</sup>	76,30	7,21	91,37	8,63
Macrolides, lincosamides et streptogramines	110,24	129,36	46,01	53,99
Nitrofuranes	1,33	0,03	97,80	2,20
Phénicolés	0,04	5,64	0,70	99,30
Polymyxines	1,34	65,45	2,00	98,00
Quinolones	4,30	17,15	20,05	79,95
Fluoroquinolones	34,08	4,14	89,17	10,83
Sulfamides et triméthoprimes	21,47	259,54	7,64	92,36
Tétracyclines	13,77	600,98	2,24	97,76
Autres antibactériens <sup>b</sup>	41,68	1,72	96,04	3,96
<b>TOTAL</b>	<b>728,62</b>	<b>1 295,25</b>	<b>36,76</b>	<b>63,24</b>

<sup>a</sup> Céphalosporines, Monobactams, Carbapénèmes...

<sup>b</sup> Glycopeptides, Acide fusidique, Imidazolés, Fosfomycine, Linézolide, Clofotol

**Tableau 8 : Masse corporelle, exprimée en kilogrammes, des populations totales, humaines et animales, potentiellement traitées par des antibiotiques, de 1999 à 2002.**

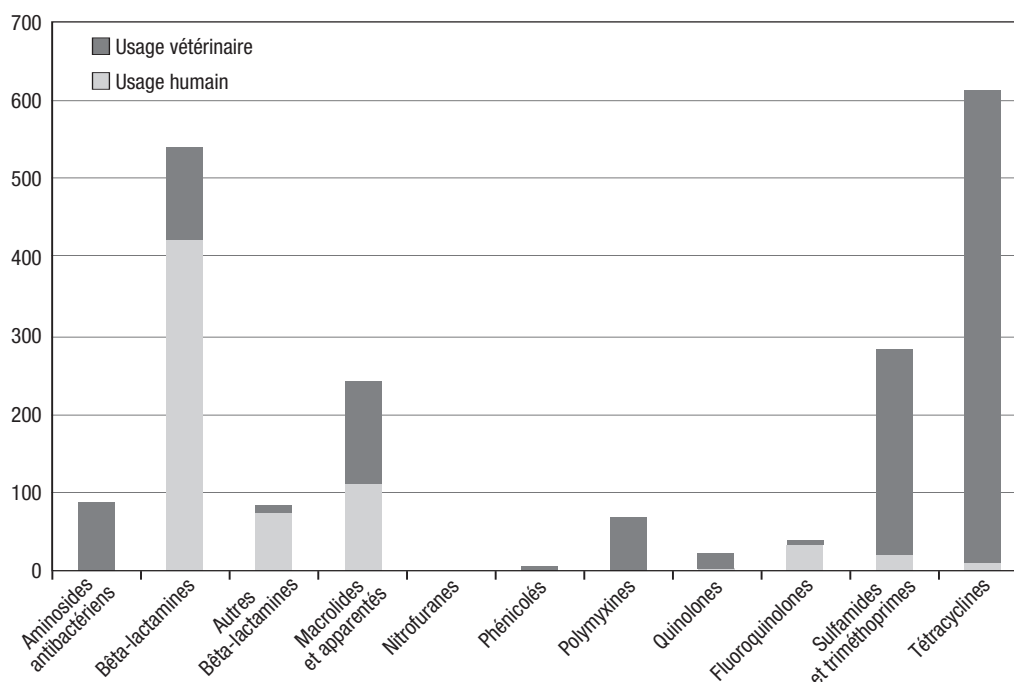
	1999	2000	2001	2002
Population humaine <sup>a</sup>	3 582 115 285	3 600 983 952	3 589 672 778	3 608 347 850
Population animale	17 245 985 990	17 340 667 135	17 806 250 500	17 245 034 350

<sup>a</sup> au 1<sup>er</sup> janvier de l'année considérée

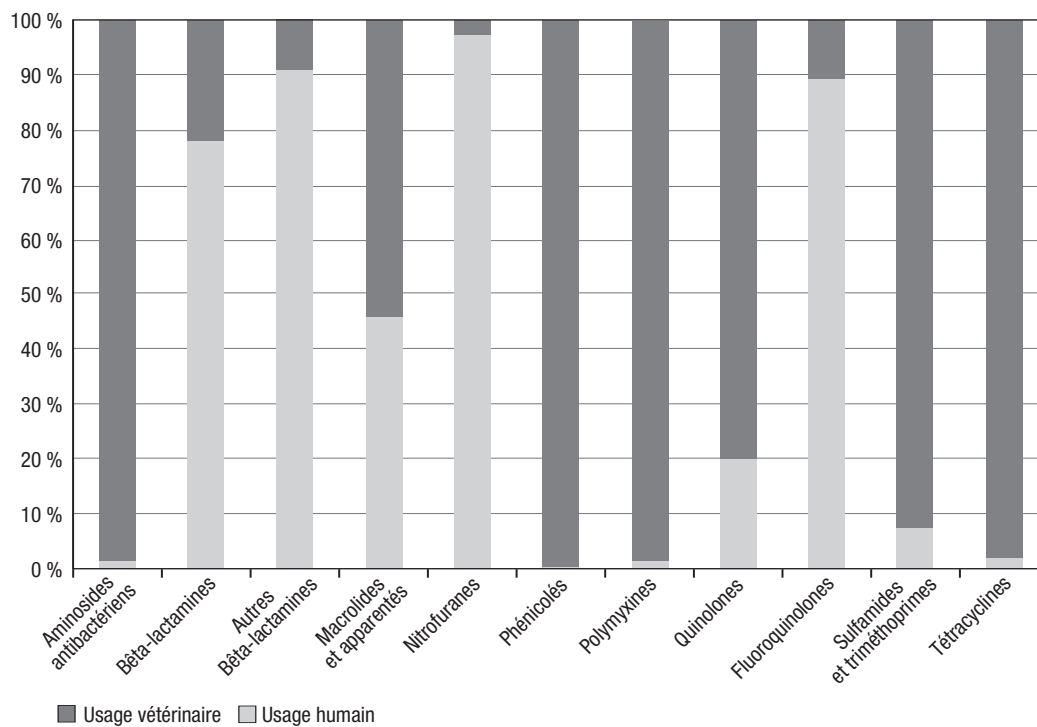
**Tableau 9 : Ventes annuelles d'antibiotiques, de 1999 à 2002, rapportées à la masse corporelle de la population humaine ou animale considérée, exprimées en milligramme de principe actif par kilogramme de masse corporelle (Sources Afssaps, ANMV).**

Classe d'antibiotiques	Usage en médecine vétérinaire				Usage en médecine humaine			
	1999	2000	2001	2002	1999	2000	2001	2002
Aminosides antibactériens	4,51	4,95	4,99	5,03	0,41	0,7	0,64	0,49
Bêta-lactamine	6,55	6,94	6,63	6,80	125,09	115,73	117,27	117,03
Autres Bêta-lactamine	0,36	0,35	0,37	0,42	35,48	31,43	25,42	21,15
Macrolides, lincosamides et streptogramines	5,37	6,20	6,77	7,50	35	35,81	35,47	30,55
Nitrofuranes	-	-	-	-	0,33	0,34	0,36	0,37
Phénicolés	0,27	0,30	0,28	0,33	0,02	0,02	0,01	0,01
Polymyxines	3,76	3,90	3,86	3,80	0,28	0,35	0,36	0,37
Quinolones	1,23	1,00	0,97	0,99	1,22	1,16	0,99	1,19
Fluoroquinolones	0,19	0,21	0,23	0,24	8,95	9,67	10,07	9,44
Sulfamides et triméthoprimes	17,69	18,04	15,83	15,05	7,56	6,98	6,55	5,95
Tétracyclines	36,39	38,01	37,58	34,85	3,63	3,64	3,6	3,82
<b>TOTAL</b>	<b>76,41</b>	<b>80,00</b>	<b>77,59</b>	<b>75,11</b>	<b>223,2</b>	<b>212,72</b>	<b>208,69</b>	<b>201,93</b>

**Figure 3 : Parts des médicaments humains et vétérinaires dans les ventes des familles d'antibiotiques en 2002.**



**Figure 4 : Part relative du tonnage total des différentes familles d'antibiotiques, des médicaments humains et vétérinaires dans les ventes enregistrées en 2002.**



## 2. Données par espèce

### 2.1. Estimations quantitatives

Le recueil des quantités de médicaments antibiotiques utilisées dans les différentes espèces animales se heurte :

- d'une part, à l'existence de spécialités pharmaceutiques multi-espèces, pour lesquelles les données de ventes nationales ne permettent pas d'imputer, avec certitude, leur usage à l'une ou l'autre des espèces potentiellement destinataires ;
- d'autre part, à la difficulté d'établir un recueil de données en élevage, tel que décrit précédemment, dans l'ensemble des différentes espèces animales.

Il est cependant possible de calculer une possible répartition des ventes nationales entre les différentes espèces animales (Afssa/ANMV, 2004). Les résultats obtenus par cette imputation peuvent ensuite être comparés aux données issues d'élevage pour les espèces pour lesquelles de telles données existent. Cependant la méthode d'imputation des ventes aux différentes espèces, tout comme celle d'estimation des usages en élevage, sont imparfaites.

Seule la distinction entre animaux de compagnie (chats, chiens, oiseaux d'agrément et chevaux de sport) et animaux d'élevage, parmi les animaux destinataires des ventes nationales recueillies et préalablement présentées est ici réalisée (figure 7). L'intérêt d'une telle distinction a été soulignée dans d'autres pays disposant de données détaillées tel que le Danemark (Heuer *et al.*, 2005). Si on s'intéresse aux médicaments qui sont destinés uniquement aux animaux de compagnie, on peut s'apercevoir que les familles d'antibiotiques les plus utilisées sont différentes de celles les plus utilisées chez les animaux de production.

### 2.2. Les pratiques thérapeutiques

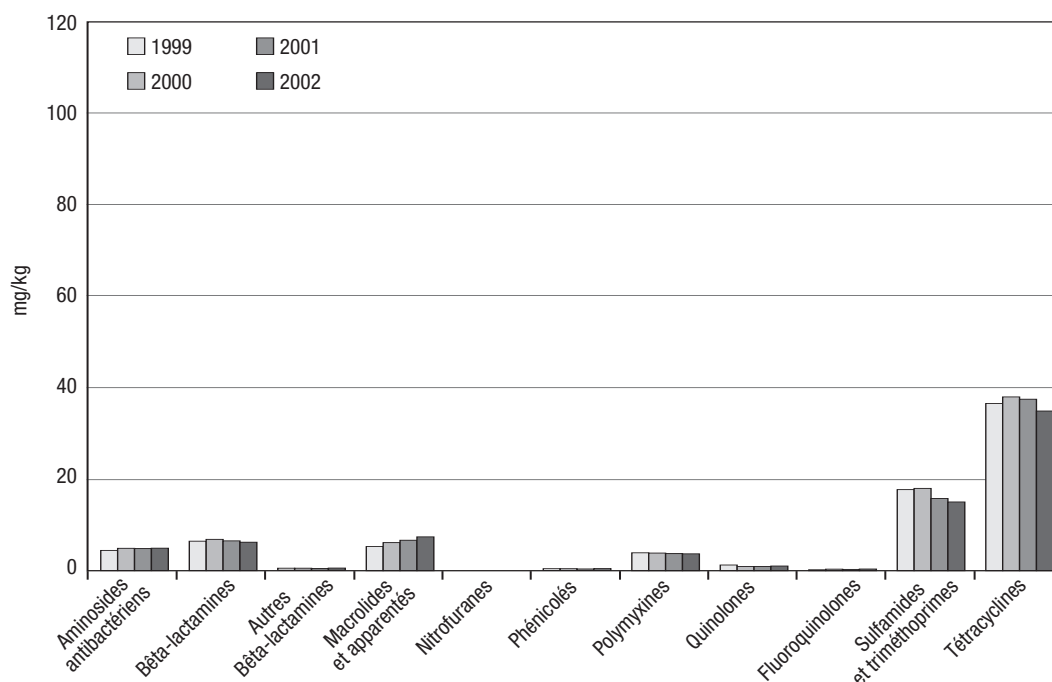
En l'absence de données descriptives homogènes issues d'enquêtes relatives à l'utilisation des antibiotiques dans les différentes espèces animales, les vétérinaires des filières concernées, et plus précisément les Présidents des comités spécialisés des Groupements Techniques Vétérinaires ainsi que, pour les bovins, de la Société Française de Buiatrie et, pour les animaux de compagnie, de l'Association Française des Vétérinaires pour Animaux de Compagnie, ont été sollicités afin de dresser un bilan de l'utilisation des antibiotiques dans certaines espèces animales présenté en annexe 11. Ce bilan est une évaluation généralisatrice, des pratiques thérapeutiques par motif majeur ; des différences peuvent donc exister dans la pratique selon les modes de production, les contextes sanitaires, etc. Certaines des informations, quantitatives ou qualitatives, peuvent ainsi diverger des résultats d'études ponctuelles relatives à l'utilisation des antibiotiques conduites dans certaines de ces espèces.

#### A retenir

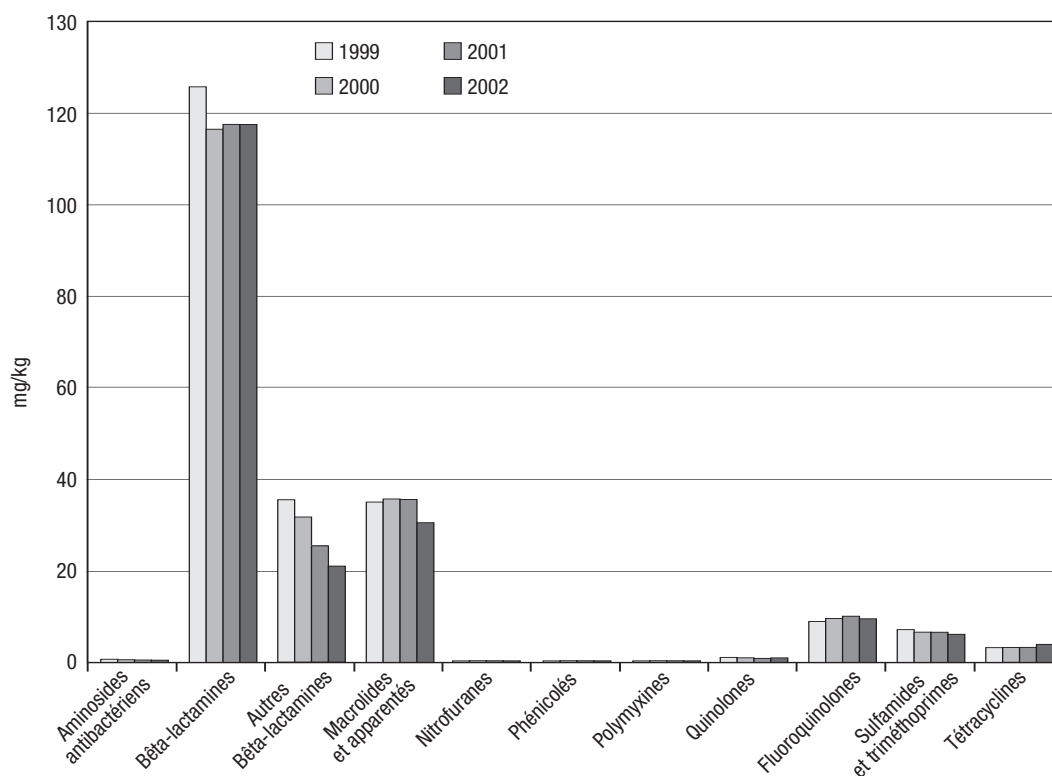
L'analyse des données nationales d'utilisation d'antibiotiques en médecine vétérinaire en France depuis 1999 montre que les quantités totales vendues n'augmentent pas. A l'échelle des familles antibiotiques une augmentation des tonnages est observée pour les macrolides et apparentés tandis qu'une diminution est observée pour d'autres familles comme les sulfamides et tétracyclines. Les tétracyclines représentent presque la moitié du tonnage vendu. A l'inverse, cette famille est quantitativement peu importante en médecine humaine où les bêta-lactamines représentent plus de la moitié du tonnage total vendu.

Le tonnage total vendu en médecine humaine est inférieur au tonnage vendu en médecine vétérinaire (728 tonnes et 1295 tonnes en 2002). Cependant la comparaison des usages humain et vétérinaire, basée sur le rapport des tonnages vendus aux masses corporelles potentiellement traitées montre que la quantité commercialisée en médecine humaine est plus importante qu'en médecine vétérinaire (201mg/kg contre 75mg/kg).

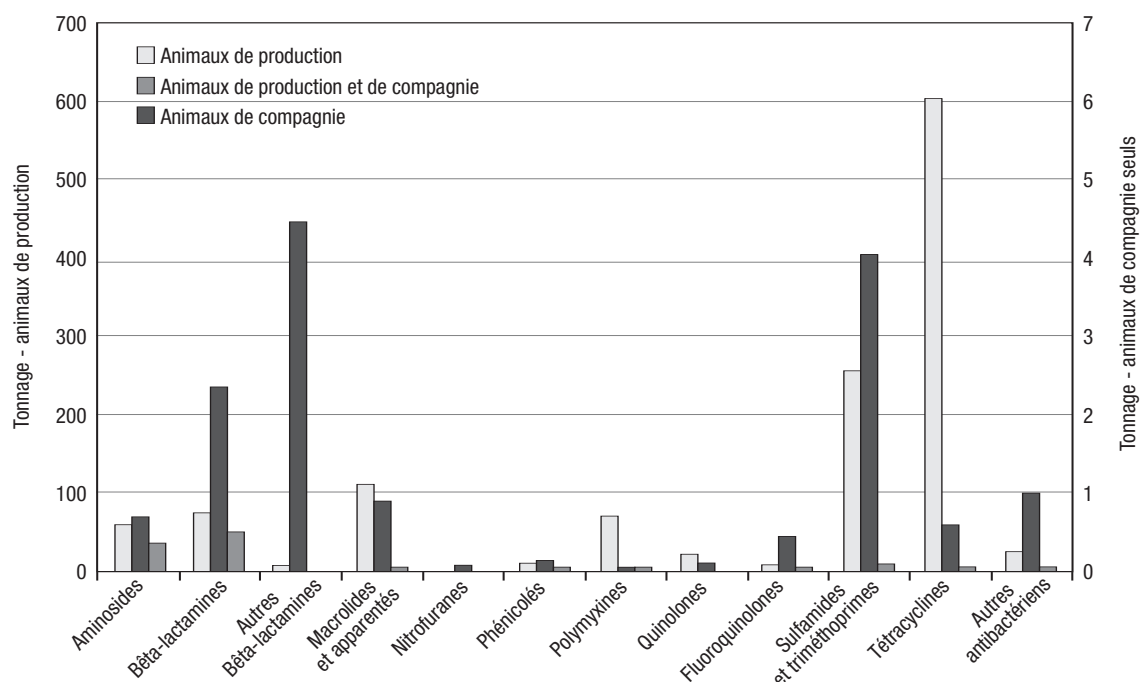
**Figure 5 : Evolution de l'usage vétérinaire des différentes familles d'antibiotiques, exprimées en milligramme de principe actif par kilogramme de masse corporelle animale, de 1999 à 2002.**



**Figure 6 : Evolution de l'usage chez l'homme des différentes familles d'antibiotiques, exprimées en milligramme de principe actif par kilogramme de masse corporelle, de 1999 à 2002.**



**Figure 7 : Ventes de spécialités antibiotiques en tonnage en 2002 par familles et selon les animaux destinataires : animaux de compagnie seuls (axe de droite), animaux de production seuls et animaux de compagnie et de production (axe de gauche).**



Les informations présentées en annexe 11, relatives aux usages des antibiotiques dans les différentes espèces animales ne résultent pas du travail d'expertise du groupe de l'Afssa ; elles tendent à rendre compte des pratiques, telles que décrites par les organisations professionnelles ; elles ne constituent pas des recommandations d'usage. Dans la mesure où elles ont été rédigées par des rédacteurs différents, intervenant dans des filières dont les préoccupations ne sont pas superposables, elles ne présentent pas toujours un caractère homogène.

## V. Analyse des points critiques

### 1. Prescription

Le choix de l'antibiotique, de la voie d'administration, du mode de traitement (individuel ou collectif), de la durée du traitement, est le fait du vétérinaire, au vu de l'examen clinique, parfois conforté dans les cas les plus graves par un examen nécropsique et des analyses de laboratoires. En première intention, le recours aux examens de laboratoire (isolement et antibiogramme) n'est pas systématique. D'abord, la précocité de mise en œuvre du traitement est un facteur important de réussite et il est impensable d'attendre pour intervenir le retour d'un examen de laboratoire. Ensuite, dans la plupart des cas, les traitements de première intention sont très efficaces.

L'efficacité du traitement est évaluée par l'éleveur, et c'est lui qui alerte le vétérinaire en cas d'échec, déclenchant une visite, des analyses si nécessaires et une prescription en seconde intention. A la différence du propriétaire d'animaux de compagnie, l'éleveur, en contact avec ses animaux, est à même de suivre au plus près l'efficacité des traitements et des plans de prévention mis en œuvre dans son élevage.

Un projet de décret est en cours d'élaboration et a pour but d'encadrer la prescription des médicaments vétérinaires sans examen clinique systématique des animaux. Le suivi régulier des élevages par les vétérinaires s'appuiera sur un bilan sanitaire réalisé au moins une fois par an. Ceux-ci pourront rédiger des protocoles de soins qui seront mis en œuvre par l'éleveur ; protocoles qui seront modifiés si l'évolution de la situation sanitaire de l'élevage nécessite une révision des plans de prévention.

## 2. Observance

On entend par « observance » (en anglais « compliance »), la conformité de l'administration du traitement avec la prescription, autrement dit le respect de la dose prescrite, de la durée du traitement et de la voie d'administration. Dans le cas des animaux producteurs de denrées destinées à la consommation, il faut ajouter le respect du délai de retrait de la viande, du lait, des œufs ou du miel.

En médecine vétérinaire, l'administration du traitement est réalisée le plus souvent par l'éleveur et l'observance n'est pas toujours évidente car des erreurs sont possibles quelle que soit la voie d'administration, à la fois du fait de l'éleveur et des difficultés d'ajustement entre la dose et le poids.

La voie injectable est apparemment la plus sécurisante, car la dose peut en principe être ajustée au poids de l'animal et les moments des administrations sont précis. Cependant, le volume de liquide injecté peut varier, l'estimation du poids n'est pas forcément facile, la voie intramusculaire n'est pas toujours respectée car les animaux bougent dès que la guérison est amorcée. Le plus gros risque est l'arrêt prématuré du traitement lorsque l'éleveur ne dispose pas de facilités pour immobiliser les animaux (couloirs de contention par exemple) si les animaux sont apparemment guéris. Cette voie est peu utilisée pour les très grands effectifs, chez les volailles et les poissons en particulier.

En médecine humaine où le problème de l'observance des traitements est tout à fait comparable, l'attitude consiste à promouvoir les durées validées de traitement raccourcies. Il existe quelques traitements vétérinaires injectables réalisables avec une seule ou deux injections ; le choix des molécules est encore restreint.

La voie orale permet de traiter tous les animaux, qu'ils soient malades ou en phase d'incubation. L'aliment est un vecteur particulièrement sûr en termes d'observance du traitement car l'animal consomme la dose prévue, pendant la durée prévue. Quelques incertitudes pèsent cependant sur les ingérés alimentaires en particulier pour les malades. Cette voie n'est pas bien adaptée aux animaux très sévèrement atteints qui ont totalement perdu l'appétit. Cependant, il est possible de démarrer le traitement par une préparation injectable et de le poursuivre par la voie orale avec la même molécule, dès que l'état de l'animal s'améliore et que l'appétit revient. On cumule ainsi l'intérêt de la voie parentérale avec son action immédiate, tout en réduisant les inconvénients puisque le traitement est prolongé par la voie orale, ce qui évite la répétition des injections. Lorsque les animaux ont conservé leur appétit, cette voie peut être utilisée sans restriction. Il faut évidemment reconnaître qu'une certaine incertitude pèse sur la dose effectivement ingérée puisqu'elle est totalement liée à la consommation alimentaire et que celle-ci n'est pas rigoureusement constante d'un animal à l'autre. Par ailleurs, il existe des risques d'instabilité du principe actif dans le silo de stockage en fin de traitement.

L'eau de boisson est un vecteur plus souple dans son utilisation. Elle est très largement utilisée pour les volailles, mais nécessite des installations particulières dans les élevages de porcs car une pompe doseuse et une desserte spéciale des salles sont indispensables. Dans la plupart des cas, les sujets malades restent capables de boire, au moins s'ils ne sont pas dans l'incapacité de se déplacer, et il est possible de limiter l'administration du traitement à des groupes restreints d'animaux. Cette méthode présente deux inconvénients : la qualité de l'eau doit être bien surveillée et les installations doivent être propres pour éviter les incompatibilités physico-chimiques ; ensuite, le calcul des taux d'incorporation n'est pas toujours facile. Les éleveurs restent totalement maîtres du traitement et des erreurs sont possibles à la fois dans le dosage et le respect de la durée d'administration.

## 3. Automédication-pharmacie d'élevage

Tous les élevages disposent de médicaments conservés dans une « pharmacie d'élevage ». Cette pharmacie est approvisionnée sur prescription et en principe dans des conditions bien définies avec le vétérinaire traitant. Il est indiscutable cependant qu'elle prédispose à l'auto-médication et que cette dernière peut être désastreuse dans la gestion de l'antibiorésistance lorsque les traitements concernent des antibiotiques. Le registre d'élevage où sont notés tous les traitements permet de répondre au moins en partie à cette préoccupation. Il permet en particulier de noter les prescriptions faites par les différents vétérinaires qui peuvent être amenés à intervenir dans une même exploitation ce qui évite les risques de dépassement des temps d'attente et d'intoxication lors de prescription de médicaments incompatibles.

## 4. Les recommandations d'utilisation

Hormis quelques initiatives de groupes de vétérinaires spécialisés (conférences de consensus), il n'existe pas en médecine vétérinaire de recommandation officielle d'utilisation.

## VI. Résumé et recommandations

L'utilisation des substances à activité antibiotique en médecine vétérinaire, est soumise à des réglementations nationales et européennes ; ces médicaments vétérinaires ne doivent donc pas être considérés comme des produits de consommation ordinaire et leurs prescriptions, leurs utilisations et leurs usages sont fortement encadrés, notamment dans le cadre du Code de la Santé Publique. Cette réglementation est très voisine de celle relative aux médicaments humains. Cependant, à la différence des médecins, les vétérinaires peuvent, dans certaines conditions, délivrer eux-mêmes les médicaments. Dans ces conditions, il leur est parfois possible d'associer la prescription et la délivrance, causant ainsi une situation économique délicate entre la perception d'honoraires relatifs à la consultation et les bénéfices de vente de médicaments consécutifs à cette prescription. Les achats, facilités actuellement par les moyens de publicité et de communications, en particulier en provenance de pays tiers, représentent une nouvelle source d'approvisionnement difficilement contrôlable. Cependant, l'utilisation de ces médicaments, sans prescription vétérinaire, demeure interdite dans le contexte réglementaire actuel.

La réglementation est en fait très sécuritaire. Le vétérinaire ne peut pas prescrire et *a fortiori* délivrer des médicaments s'il n'a pas préalablement examiné les animaux. En fait, il est matériellement impossible de réaliser un tel examen avant chaque prescription et cette réglementation est en train d'évoluer pour tenir compte des impératifs des élevages modernes.

Le relais doit ensuite être pris par l'éleveur. Son intervention doit se situer dans le cadre du suivi régulier de l'élevage par le vétérinaire qui évalue l'efficacité du traitement et le modifie en fonction de l'évolution de la situation, en concertation avec l'éleveur.

D'une manière générale, les antibiotiques sont utilisés avec des objectifs variables : à titre thérapeutique curatif, leur utilisation a pour objectif de guérir les animaux cliniquement malades et d'éviter ainsi la souffrance et des mortalités ; dans des troupeaux de taille importante, lorsqu'une maladie se déclare et bien que tous les animaux ne soient pas encore atteints, un traitement peut être appliqué précocement, afin de prévenir l'expression clinique ; à cela il convient d'ajouter des possibilités de traitements, à titre préventif également, mis en place lors de certaines périodes critiques de la vie des animaux, permettant d'éviter, là encore, l'expression clinique de la maladie. Ces différentes pratiques peuvent varier en fonction des espèces animales d'une part, des cahiers des charges applicables pour certaines productions d'autre part. Enfin, l'utilisation des antibiotiques en tant qu'additifs dans les aliments destinés aux animaux en vue d'améliorer leur croissance et leurs performances, a été bannie fin 2005 dans tous les Etats de l'Union européenne.

Le traitement aura pour objectifs la maîtrise des maladies, mais aussi le bien être animal, et la prévention de la transmission à l'Homme d'agents zoonotiques. Les résultats attendus sont d'abord bien sûr une guérison clinique (sur laquelle l'efficacité est généralement évaluée par l'éleveur) mais aussi une guérison bactériologique, permettant de limiter la transmission de l'agent pathogène aux autres individus du troupeau, voire à l'Homme. L'efficacité de ce traitement repose tout d'abord sur les propriétés antibiotiques des molécules (voire leurs propriétés non antibiotiques comme les propriétés anti-inflammatoires de certaines familles : tétracyclines, macrolides) et ensuite sur la réponse immunitaire de l'hôte qui prend le relais.

L'efficacité d'un traitement antibiotique est très liée à la situation sanitaire de l'élevage : dans un milieu très infecté et avec des conditions d'élevage dégradées, l'échec thérapeutique peut être envisagé. A l'inverse, la maîtrise des facteurs d'élevage conditionne la réussite d'un traitement.

Parmi les alternatives aux traitements des animaux par des antibiotiques, la vaccination doit être considérée comme la mesure la plus efficace. D'autres solutions (supplémentations vitaminiques et minérales, flores de barrière...) font également l'objet d'investigations intéressantes. De plus, il est admis que, pour certaines productions, la sélection génétique et l'amélioration de l'état sanitaire des troupeaux facilitent la maîtrise de certaines maladies bactériennes ; le développement de ces mesures devrait donc également contribuer à une meilleure appréhension de l'utilisation des antibiotiques.

Le recueil des données relatives à l'utilisation des antibiotiques en élevages, est sujet à de nombreux obstacles pour une collecte exhaustive des informations. En France, un suivi national des ventes des médicaments à usage vétérinaire a été instauré ; il permet d'établir annuellement, le nombre d'unités commercialisées pour chaque médicament faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Des enquêtes ponctuelles permettent également d'évaluer les quantités utilisées pour certaines productions animales, notamment pour les volailles. Les données obtenues au cours des années s'écoulant entre 1999 et 2002, permettent de conclure que les quantités utilisées n'augmentent pas, à l'exception des macrolides et des molécules apparentées ; au contraire, une diminution est observée pour d'autres antibiotiques, notamment les sulfamides et les tétracyclines.

La comparaison entre ces données et celles relatives à l'utilisation des antibiotiques en médecine humaine, permet de constater que les antibiotiques utilisés sont parfois les mêmes dans ces deux secteurs ; d'autres (carbapénèmes, monobactames...) sont spécifiquement utilisés en médecine humaine. Les données quantitatives montrent que les familles d'antibiotiques les plus utilisées sont différentes ; ainsi, en médecine vétérinaire, les tétracyclines et les sulfamides-triméthoprimine représentent la plus grande quantité du tonnage des antibiotiques commercialisés (respectivement 46,4 et 20,0 %, en 2002). En médecine humaine, les bêta-lactamines (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes et monobactames) et les macrolides et substances apparentées sont les plus fréquemment utilisées (68,4 et 15,1 % respectivement) ; notons cependant que ces molécules représentent 19,6 % du tonnage produit en 2002, pour la médecine vétérinaire. Ces constatations doivent être relativisées en fonction des différents modes d'utilisation et des différentes espèces animales concernées. En effet, il apparaît actuellement difficile de connaître réellement les quantités d'antibiotiques utilisées en fonction de ces différentes espèces, du fait, d'une part de l'existence de spécialités pharmaceutiques multi-espèces et, d'autre part, de la réelle difficulté d'établir un recueil des données dans tous les élevages. Les estimations réalisées, soit à partir des informations recueillies sur les ventes et les usages, soit par l'interrogation de vétérinaires concernés par les pratiques thérapeutiques, sont parfois contradictoires et difficilement comparables.

En prenant comme base de comparaison annuelle, les usages rapportés au kilogramme de masse corporelle, il peut être noté que la quantité d'antibiotiques, ramenés au kilogramme de poids vif, commercialisés en médecine humaine, est plus importante qu'en médecine vétérinaire (201 mg/kg/an contre 75 mg/kg/an respectivement). Cependant, globalement, le tonnage employé en médecine vétérinaire (1295 tonnes en 2002) est plus important que celui utilisé en médecine humaine (728 tonnes). Ces chiffres doivent être relativisés en particulier lorsque l'on sait que les tétracyclines et les sulfamides (familles peu utilisées en médecine humaine) représentent à eux seuls 63,9 % du tonnage d'antibiotiques vendus en médecine vétérinaire en 2002.

Les données plus spécifiques concernant les ventes d'antibiotiques, par familles, en médecine humaine et en médecine vétérinaire, constituent des bases intéressantes pouvant servir non seulement dans le cadre d'analyses de risques spécifiques, mais également pour un suivi temporel des utilisations.

## **Recommandations**

### **1. Mise sur le marché, prescription et délivrance des médicaments vétérinaires**

#### **1.1. Révision des dossiers d'AMM**

Pour les médicaments destinés à être mis sur le marché, le potentiel de sélection de bactéries résistantes est pris en compte par les autorités évaluant les dossiers de demande de mise sur le Marché. Par contre, les médicaments présents sur le marché depuis longtemps n'ont pas bénéficié d'une telle approche. Compte tenu de l'évolution des connaissances, des conditions d'élevage et des exigences réglementaires, il est recommandé une révision des médicaments contenant des agents antimicrobiens. Il est recommandé de prendre en considération le potentiel de sélection de résistance aux antibiotiques lors de cette révision dossiers. Des lignes directrices européennes ont été publiées en ce sens (EMEA/CVMP/627/01-final) par l'EMEA ([www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int)).

Une approche pharmacocinétique/pharmacodynamique (« PK/PD ») pour la réalisation des essais pré-cliniques permet d'aider à la détermination des schémas posologiques adaptés (dose, intervalle d'administration) réduisant le risque d'émergence de la résistance. Une meilleure appréciation de la relation entre le traitement des animaux et l'efficacité des traitements et leur impact sur la sélection de la résistance aux antibiotiques suppose de collecter des données pharmacologiques et bactériologiques lors des essais pré-cliniques et cliniques. Les agences d'enregistrement doivent promouvoir l'utilisation des outils statistiques dits de population pour estimer la variabilité de l'exposition des animaux aux niveaux systémique et intestinal et déterminer la variabilité de la sensibilité des souches bactériennes, pathogènes et commensales.

#### **1.2. Amélioration de la procédure de prescription**

L'utilisation des antibiotiques est réglementée au niveau national et est basée sur la prescription vétérinaire et l'enregistrement des traitements. Les modalités d'utilisation des antibiotiques sont définies sur le résumé des caractéristiques des produits et le risque de développement de la résistance y est décrit. Plusieurs

voies d'amélioration de la prescription vétérinaire sont possibles, allant d'une démarche individuelle et responsable des prescripteurs, à une démarche réglementaire avec contrôle.

Ainsi, la procédure de la « cascade », permet, dans certaines conditions, la prescription d'un antibiotique non destiné à cet usage. Son principe permet de pallier le manque de disponibilité en anti-infectieux dans certaines espèces et/ou pour certaines indications. Son application doit cependant être encore précisée et améliorée pour éviter une utilisation abusive.

Sa mise en œuvre devrait être encadrée par des guides d'usage « hors AMM » des médicaments. Il convient d'encourager la rédaction et la diffusion de ce type de guides, pour les différentes espèces animales. Le processus d'élaboration et de validation devrait associer les organisations professionnelles concernées et des experts (microbiologistes, pharmacologues).

Les conditions régissant les relations commerciales entre la prescription et la distribution des médicaments, devraient faire l'objet d'une évaluation particulière, en accord avec les recommandations de l'OMS (ref : WHO/CDS/CSR/APH/2000.4, 5-9 juin 2000 WHO global principles for the containment of antimicrobial resistance in animals intended for food, Geneva, Switzerland), afin d'éviter toutes dérives potentielles liées à la double compétence du vétérinaire en matière de prescription et de distribution.

Une politique de contrôle en matière de prescription et de distribution devrait être mise en place pour établir un état des lieux des utilisations, légales et illégales, et ainsi améliorer la maîtrise de l'utilisation des antibiotiques. Cette politique devrait s'accompagner d'une communication auprès des différents acteurs de la filière.

### **1.3. Contrôle de la publicité**

Un contrôle sur l'application stricte de la réglementation, voire un renforcement de cette dernière, devrait permettre une meilleure utilisation des médicaments vétérinaires.

## **2. Recueil des données**

### **2.1. Généralisation de l'exploitation du registre d'élevage**

Le registre d'élevage, prévu par la réglementation, doit permettre l'accès à toutes les données relatives à l'usage des antibiotiques pour l'ensemble des élevages d'animaux de production. L'exploitation de cet outil devrait améliorer la connaissance des quantités et des modes d'utilisation des médicaments vétérinaires par espèce animale.

### **2.2. Amélioration des autres sources d'acquisition des données**

Le suivi des ventes d'antibiotiques, en précisant les espèces concernées et en étendant les études par sondages à d'autres espèces (bovins, lapins, chiens, poissons, animaux de compagnie), sont des outils qu'il conviendrait de développer afin de pouvoir non seulement mieux évaluer les quantités utilisées, mais également disposer de données sur l'évolution des utilisations dans le temps. Ce suivi devrait être officialisé par une approche réglementaire, rendant obligatoires les déclarations des ventes des médicaments contenant des antibiotiques.

### **2.3. Mise en place d'un système national centralisé**

L'ensemble des données obtenues par les moyens cités précédemment devrait faire l'objet d'une exploitation centralisée afin de garantir l'objectivité et la pérennité d'un fichier internationalement reconnu.

### **2.4. Amélioration du système de suivi de l'utilisation des anticoccidiens**

Les anticoccidiens, et notamment ceux présentant une activité antibiotique, devraient faire l'objet d'un suivi identique à celui préconisé pour les autres molécules à activité antimicrobienne; l'introduction des données dans le système centralisé de surveillance serait une mesure tout à fait justifiée.

## **3. Observance**

### **3.1. Formation des acteurs professionnels**

Il apparaît fondamental d'inciter les acteurs professionnels (vétérinaires, éleveurs) à se former notamment sur les modes d'utilisation des antibiotiques et les risques encourus lors de mauvaises pratiques (arrêts prématurés, automédication...).

La sensibilisation du vétérinaire doit commencer dès sa formation dans les Ecoles Nationales Vétérinaires, quelle que soit l'activité à laquelle il se destine.

En exercice, il doit entretenir ses connaissances dans le cadre de la formation continue et, parfois, de la spécialisation. Il conviendrait d'évaluer l'impact d'une bonne connaissance de la filière par le vétérinaire intervenant dans l'élevage sur les quantités d'antibiotiques prescrites.

L'éleveur doit recevoir une formation appropriée, pour le sensibiliser aux risques inhérents aux initiatives intempestives en matière d'antibiothérapie. Il est important de lui faire prendre conscience des conséquences de la présence de résidus, qui entraîneront des saisies voire des poursuites judiciaires si sa responsabilité est établie. Dans tous les cas, la présence de résidus altère l'image de toute une filière avec des conséquences qui vont bien au-delà de la saisie isolée d'un lot d'animaux. L'éleveur est souvent moins conscient des conséquences d'une utilisation abusive et irraisonnée des antibiotiques sur l'émergence de bactéries résistantes. Des formations doivent donc être organisées, à l'initiative des vétérinaires.

La mise en place de « chartes de qualité » qui définissent un cadre strict d'utilisation des médicaments avec en particulier l'interdiction d'utiliser des antibiotiques pendant une période définie avant l'abattage a contribué à la prise de conscience de l'importance de leur usage raisonné.

Entre vétérinaires et éleveurs, les techniciens sont chargés de faire appliquer les mesures définies par les vétérinaires. Apportant un œil extérieur sur l'élevage, leur rôle est important car ils peuvent dépister les dérives de l'état sanitaire avant l'éleveur en particulier en cas d'infections chroniques. Ils doivent recevoir une formation appropriée sur le bon usage des antibiotiques et doivent être encadrés strictement dans le cadre des organisations qui les emploient.

### **3.2. Elaboration de guides d'usage**

L'élaboration et la validation des recommandations d'utilisation des antibiotiques devraient faire l'objet d'une concertation avec les Autorités compétentes. La validation et la mise en pratique, dans les élevages, des mesures préconisées dans ces guides devraient être suivies par un organisme certifié.

### **3.3. Utilisation des antibiotiques**

Des conditionnements des produits, adaptés aux posologies, devraient être privilégiés afin d'éviter le stockage intempestif de ceux-ci sur l'exploitation et ainsi d'éviter les tentatives d'automédication.

Il apparaît également nécessaire d'identifier et éviter les usages inappropriés des antibiotiques, tels que :

- l'utilisation dans le cadre d'infections virales ;
- le recours à l'utilisation de nouvelles générations d'antibiotiques sans une prise en compte des alternatives existantes ;
- la réduction des concentrations des agents zoonotiques chez l'animal, afin d'en réduire les probabilités de détection ;
- les usages zootechniques (facteurs de croissance, maîtrise de la flore intestinale).

## **4. Les alternatives à l'utilisation des antibiotiques**

L'information, notamment au travers des guides spécialisés, et la formation des opérateurs, devront préciser que certaines maladies ou dysfonctionnements, observés ou prévisibles dans un élevage, peuvent parfois être solutionnés par la mise en place de méthodes alternatives autres que l'utilisation des antibiotiques.

Des efforts doivent être menés au niveau de la recherche pour améliorer l'efficacité de ces méthodes alternatives à l'utilisation d'antibiotiques.

## **5. Conditions d'hygiène**

Par ailleurs, il serait utile d'évaluer les conséquences de l'assainissement des élevages de sélection en remplaçant les troupeaux contaminés par des troupeaux sains sur les consommations d'antibiotiques dans les élevages de production.

## VII. Bibliographie

- Afssa (2002). Rapport intermédiaire : utilisation des antibiotiques chez l'animal et résistance aux antibiotiques chez les bactéries d'origine animale. Programme français 1999 - 2000.
- Afssa/ANMV (2004). Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2002.
- Anonymous (1999). Opinion of the scientific committee on antimicrobial resistance - consumer policy and consumer health protection, European Commission - Directorate general XXIV.
- Anonymous (2003). Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the netherlands in 2002.
- Anonymous (2005). Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo, WHO - Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
- Anthony, F., J. Acar, *et al.* (2001). « Antimicrobial resistance: responsible and prudent use of antimicrobial agents in veterinary medicine. » *Rev Sci Tech* 20(3): 829-39.
- Bair (2003). Measuring antimicrobial use in beef production in Ontario, Canada. 10th symposium ISVEE, Vina del Mare Chile.
- Bezoen, A., van Haren, W., Hanekamp J.C. (1999). Human Health and Antibiotic Growth Promoters (AGPs): Reassessing the Risk. Heidelberg Appeal Nederland studies.  
<http://www.stichting-han.nl/english/studies.html>
- Cariolet, R., J. Callarec, *et al.* (2000). Validation et gestion d'unités protégées en élevage porcin. Journées de la recherche porcine en France.
- Chauvin, C., P. A. Beloeil, *et al.* (2002). « A survey of group-level antibiotic prescriptions in pig production in France. » *Prev Vet Med* 55(2): 109-20.
- Chauvin, C., I. Bouvarel, *et al.* (2005). « A pharmaco-epidemiological analysis of factors associated with antimicrobial consumption level in turkey broiler flocks. » *Vet Res* 36(2): 199-211.
- Chauvin, C., F. Madec, *et al.* (2001). « The crucial question of standardisation when measuring drug consumption. » *Vet Res* 32(6): 533-43.
- Dahlin, A., A. Eriksson, *et al.* (2001). « The ATCvet classification system for veterinary medicinal products. » *J Vet Pharmacol Ther* 24(2): 141-142.
- Dunlop, R. H., S. A. McEwen, *et al.* (1998). « Individual and group antimicrobial usage rates on 34 farrow-to-finish swine farms in Ontario, Canada. » *Prev Vet Med* 34: 247-264.
- Giadinis, N., G. Koptopoulos, *et al.* (2000). « Selenium and vitamin E effect on antibody production of sheep vaccinated against enzootic abortion (*Chlamydia psittaci*). » *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 23(2): 129-37.
- Heuer, O. E., V. F. Jensen, *et al.* (2005). « Antimicrobial drug consumption in companion animals. » *Emerg Infect Dis* 11(2): 344-5.
- Jensen, V. F., E. Jacobsen, *et al.* (2004). « Veterinary antimicrobial-usage statistics based on standardized measures of dosage. » *Prev Vet Med* 64(2-4):201-215.
- Le Grand, A. and M. Kobisch (1996). « [Comparison of the use of a vaccine and sequential antibiotic treatment in a herd infected with *Mycoplasma hyopneumoniae*]. » *Vet Res* 27(3): 241-53.
- Maala, C., M. C. Cosico, *et al.* (2004). Field efficacy of enterisol SC54 in two philippines herds. 18th IPVS Congress, Hambourg.
- Madec, F. (1994). « Utility of obtaining descriptors prior to ecopathological studies. » *Vet Res* 25(2-3): 92-7.
- Maillard, R. (2002). « Antibiothérapie respiratoire. » *La Dépêche Vétérinaire* 80 (Suppl) : 15-17.

- Markestad, A. and G. K. (1997). « Reduction of antibacterial drug use in Norwegian Fish farming due to vaccination. » *Dev Biol Stand* 90(365-369).
- McKellar, Q. (2001). Pharmacokinetic and dosage regimen of antimicrobials. *Compte-rendus des actualités en buiatrie*, Paris, Société Française de Buiatrie.
- Mellon, M., C. Benbrook, *et al.* (2001). *Hogging it: estimates of antimicrobial abuse in Livestock*. Cambridge, Union of concerned scientists.
- Mudd, A. J., K. Lawrence, *et al.* (1998). « Study of Sweden's model on antimicrobial use shows usage increased since 1986 ban. » *Feedstuffs* 70(44): 18.
- Nicholls, T., J. Acar, *et al.* (2003). Antimicrobial resistance: monitoring the quantities of antimicrobials used in animal husbandry. OIE international standards on antimicrobial resistance. OIE. Paris: 109-117.
- Nurmi, E. and M. Rantala (1973). « New aspects of *Salmonella* infection in broiler production. » *Nature* 241 (5386) : 210-1.
- Pedersen, B. K., T. Jensen, *et al.* (2000). Production in pigs raised in the same pen from narrow to finish or from weaning to finish. 16th IPVS Congress, Melbourne, Australie.
- Raymond, J. C. and G. Blanc (1998). « Estimation of the consumption of medicinal subsatnces in the new marine fish farmng in France. » *Bull Fr Pêche Piscic* 349 : 229-233.
- Schwarz, S. and E. Chaslus-Dancla (2001). « Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance. » *Vet Res* 32(3-4): 201-25.
- Schwarz, S., C. Kehrenberg, *et al.* (2001). « Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and food animal production. » *Int J Antimicrob Agents* 17(6): 431-7.
- Stege, H., F. Bager, *et al.* (2003). « VETSTAT-the Danish system for surveillance of the veterinary use of drugs for production animals. » *Prev Vet Med* 57: 105-115.
- Stoffel, B., K. Kramer, *et al.* (1996). « Murine thymocyte proliferation, maturation and emigration in response to selenium. » *Arzneimittelforschung* 46(8): 829-31.



## Section 2 : impact de l'usage des antibiotiques sur la resistance bacterienne chez l'animal

---

I. Définitions de la résistance bactérienne aux antibiotiques .....	44
1. Rappels de pharmacologie.....	44
1.1. Pharmacocinétique .....	44
1.2. Pharmacodynamie .....	46
1.3. Approche pharmacocinétique-pharmacodynamique pk/pd .....	48
2. Les mécanismes microbiologiques de la résistance .....	49
2.1. Définitions de la résistance .....	49
2.2. Mécanismes bactériens de la résistance .....	51
3. Ecologie microbienne.....	52
3.1. Fenêtre de sélection .....	53
3.2. Compartiment de sélection .....	53
4. Mesure de la résistance .....	55
4.1. Méthodologie de l'antibiogramme .....	55
4.2. Méthodologie moléculaire.....	57
4.3. Méthodologie épidémiologique .....	58
4.4. Les indicateurs de la résistance.....	60
II. Suivi de la résistance aux antibiotiques en filière de production animale.....	61
1. Dispositif de surveillance de la résistance bactérienne chez l'animal en France.....	62
1.1. Surveillance des pathogènes vétérinaires.....	62
1.2. Surveillance de la flore commensale.....	64
1.3. Surveillance des bactéries zoonotiques .....	66
1.4. Analyse des programmes de surveillance.....	70
2. Harmonisation des données.....	71
2.1. Harmonisation nationale .....	71
2.2. Harmonisation au niveau européen.....	71
III. Analyse de l'impact de l'usage des antibiotiques sur la résistance bactérienne chez l'animal .....	75
1. Etude de l'émergence de la résistance .....	75
2. Etude de la sélection et la diffusion de la résistance.....	76
2.1. Etude de l'impact sur les bactéries responsables de zoonose .....	76
2.2. Etude de l'impact sur les bactéries de la flore commensale intestinale .....	78
2.3. Etude de l'impact sur les bactéries pathogènes vétérinaires.....	82
3. Effet d'un arrêt de l'usage d'un antibiotique.....	83
4. Limites et perspectives des travaux épidémiologiques .....	84
4.1. Biais de sélection .....	84
4.2. Biais de classement.....	86
4.3. Biais de confusion .....	86
4.4. Valeur quant à l'inférence biologique.....	87
5. Conséquences indésirables.....	88
5.1. Santé animale .....	88
5.2. Consommation d'antibiotiques.....	89
5.3. Influence sur les plasmides de résistance aux antibiotiques .....	90
IV. Impact environnemental.....	90
1. Modalités d'évaluation du risque .....	90
2. Devenir des antibiotiques dans l'environnement.....	90
3. Devenir des bactéries et des gènes de résistance dans l'environnement .....	92
4. Résidus de traitements et flore intestinale humaine.....	92
V. Résumé et recommandations.....	95
VI. Bibliographie .....	102

Les antibiotiques sont utilisés essentiellement en tant que médicaments vétérinaires pour la prévention, le traitement et le contrôle de maladies animales d'étiologie bactérienne. Quelques molécules sont ou ont été utilisées comme additifs à l'alimentation animale pour leur effet comme facteurs de croissance. Certaines molécules ayant une activité coccidiostatique ont également un effet antibiotique. Pour étudier l'effet de ces traitements antibiotiques chez l'animal sur la résistance aux antibiotiques chez les bactéries, il faut d'abord rappeler la définition de la résistance. Les antibiotiques partagent avec les médicaments antiparasitaires, la particularité que leurs cibles thérapeutiques ne sont pas des processus biologiques du sujet traité mais des cibles (bactéries ou parasites pathogènes) présentes chez ce sujet. La sensibilité de ces cibles, et a contrario, leur résistance à l'antibiotique, se définit vis-à-vis des concentrations en antibiotique ayant un effet sur leur développement au sein du sujet. En plus de ces cibles thérapeutiques, le traitement antibiotique peut avoir un effet sur la flore bactérienne, non pathogène, dite flore commensale, hébergée par ce sujet traité au niveau du tube digestif, sur des muqueuses ou sur la peau. En perturbant le développement des populations bactériennes sensibles, sans affecter les populations bactériennes résistantes, les traitements antibiotiques vont modifier leurs proportions relatives chez les sujets traités. Une partie des quantités d'antibiotiques administrées, ainsi qu'une partie des bactéries hébergées par les animaux sera rejetée dans l'environnement ou se retrouvera sur ou dans les produits alimentaires issus de ces animaux. Ces différents phénomènes décrivent l'impact des antibiotiques sur la résistance.

L'évaluation de ces phénomènes, l'étude de la relation entre les usages et la résistance aux antibiotiques supposent de disposer de données recueillies via des études épidémiologiques et des systèmes de surveillance pour compléter les informations issues des études bactériologiques et pharmacologiques.

Le présent chapitre a pour objet de définir la notion de résistance aux antibiotiques et les modalités de mesure de cette résistance chez les bactéries. Les modalités de surveillance épidémiologique de la résistance seront discutées selon leurs objectifs et en fonction de la pertinence des indicateurs utilisés. Les travaux, réalisés chez les animaux producteurs de denrées alimentaires, sur l'impact des traitements antibiotiques sur le développement de la résistance seront présentés et discutés d'un point de vue épidémiologique en terme de causalité. Enfin, l'impact des traitements antibiotiques sur le transfert dans l'environnement d'antibiotiques et de bactéries résistantes sera analysé ainsi que les modalités d'analyse de risque associé aux résidus d'antibiotiques.

## **I. Définitions de la résistance bactérienne aux antibiotiques**

### **1. Rappels de pharmacologie**

En fonction des maladies, les bactéries pathogènes sont localisées dans différents sites d'infection (arbre respiratoire, tube digestif, méninges, etc.). L'accès à ce site d'action par l'antibiotique dépend de ses propriétés pharmacocinétiques, de la voie d'administration et de la formulation médicamenteuse. Le devenir d'un antibiotique chez un sujet traité est décrit par sa pharmacocinétique.

L'effet d'un antibiotique sur une bactérie dépend de son mécanisme d'action, et de la concentration atteinte entraînant un effet sur la croissance et/ou la mortalité bactérienne. L'effet d'un antibiotique sur une bactérie est décrit par sa pharmacodynamie.

#### **1.1. Pharmacocinétique**

La pharmacocinétique décrit les quatre phases du devenir d'une molécule dans un organisme qui sont l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion. La distribution, le métabolisme et l'excrétion d'une molécule dépendent de ses propriétés physico-chimiques et de son interaction avec l'organisme.

##### **Absorption et biodisponibilité**

L'absorption d'une molécule, c'est-à-dire son passage du site d'administration à la circulation sanguine est fonction à la fois des propriétés de la molécule et des modalités d'administration notamment de la voie (orale, parentérale) et de la formulation du médicament. La biodisponibilité d'un antibiotique, c'est-à-dire la fraction absorbée qui atteint la circulation générale et la vitesse d'absorption, dépend également des conditions de l'administration. Ainsi pour la voie orale, le médicament pourra être administré par l'eau de boisson, par l'alimentation, par l'utilisation de formes pharmaceutiques comme les comprimés, gélules, etc. Des facteurs tels que la qualité de l'eau, la composition de l'aliment, la période par rapport au repas peuvent influencer la biodisponibilité du principe actif.

## Distribution

A la suite de l'administration d'un médicament contenant un antibiotique, les concentrations varient dans le temps et dans les différents compartiments de l'organisme.

Les concentrations atteintes dans différents compartiments de l'organisme qui sont des sites d'action potentielle de l'antibiotique varient au cours du temps et sont différentes à un temps donné. Cependant les concentrations au sein des organes internes de l'animal exprimées sous forme de concentrations tissulaires atteignent au cours du temps un état d'équilibre avec la concentration sanguine exprimée sous forme de concentration plasmatique ou sérique. Pour le pharmacocinéticien, les concentrations plasmatiques (libres) sont le meilleur critère de substitution de la pharmacocinétique de la molécule au niveau de la biophase c'est-à-dire du site d'action de l'antibiotique. Cela exige qu'il n'existe pas de barrière spécialisée entre le sang et la biophase (comme la barrière hémato-encéphalique) ou encore de barrière pathologiques (débris, tissus nécrosés...). Cette valeur prédictive des concentrations plasmatiques est liée au fait qu'une majorité d'infections sont dues à des bactéries pathogènes à localisation extracellulaire. Toutefois, la structure des organes avec leur compartiment extravasculaire, les compartiments extracellulaire et intra-cellulaire et au sein de la cellule, les sous structures cellulaires, créent des gradients de concentration expliquant que les concentrations totales dans un tissu peuvent être très différentes des concentrations plasmatiques. Il importe de remarquer que les concentrations tissulaires totales obtenues sur un broyat d'un tissu ne peuvent pas être utilisées pour prédire les concentrations au niveau de la bactérie. En revanche, il est généralement accepté que les concentrations actives au niveau de bactéries extracellulaires sont similaires à celles des concentrations libres des liquides extracellulaires et du plasma.

## Métabolisme

Les substances actives peuvent être métabolisées par différents organes. Si toutes les cellules de l'organisme possèdent une capacité métabolique de base, certains organes ont une capacité métabolique importante (foie, rein, poumon). La transformation d'une molécule par le métabolisme dépend de la structure de la molécule et des voies métaboliques exprimées chez l'animal. Certaines molécules sont rapidement dégradées en métabolites inactifs au plan de l'activité antimicrobienne tandis que d'autres sont peu métabolisées ou que le métabolisme conduit à des métabolites actifs au plan microbiologique. Si chez les mammifères, les voies métaboliques de base sont similaires, leur importance dans le métabolisme diffère d'une espèce à l'autre. Chez les autres vertébrés, des processus métaboliques comparables existent. Chez les poissons, les processus d'élimination dépendent des conditions de température.

## Excrétion

Les concentrations dans un certain nombre de sécrétions ou excréta de l'organisme (bile, urine, lait, salive, mucus pulmonaire, sécrétion intestinale, sueur, etc.) varient au cours du temps en fonction des modalités d'excrétion passive ou active de la molécule et de ses métabolites. L'étude de la cinétique plasmatique d'une molécule après administration intraveineuse et la mesure des quantités émises sous forme de substance parentale et de métabolites, estimée sur la base des concentrations moyennes mesurées sur des quantités d'excréta collectés au cours du temps, permet de mesurer la clairance totale et la part relative de la clairance métabolique et de la contribution des principaux organes d'élimination.

La capacité d'élimination d'un principe actif, est exprimée par la clairance totale (ou clairance plasmatique) qui est la somme des différentes clairances (clairance métabolique du foie, clairance d'excrétion biliaire, clairance d'excrétion rénale...). Ces clairances peuvent présenter de grandes variabilités interspécifiques. La concentration plasmatique moyenne ( $C_{moy}$  à l'état d'équilibre d'un médicament au cours d'un traitement est reliée à la dose d'entretien (D) par l'équation suivante qui prend en compte l'ensemble des paramètres pharmacocinétiques (F = biodisponibilité, Cl = Clairance plasmatique).

$$C_{moy} = \frac{F \cdot D}{Cl}$$

Compte tenu de la complexité des étapes impliquées dans la pharmacocinétique d'un antibiotique, les concentrations mesurées à un instant t chez différents animaux traités à la même dose, avec le même médicament, par la même voie d'administration, ont une variabilité importante qui s'accroît avec le temps.

## Paramètres pharmacocinétiques

Les courbes de concentrations au cours du temps sont analysées par des méthodes mathématiques permettant de calculer les valeurs de paramètres pharmacocinétiques résumant les propriétés des molécules et des formulations étudiées. Les principaux paramètres classiquement utilisés sont résumés dans le tableau 10.

### A retenir

La pharmacocinétique d'une molécule se résume en 4 phases concomitantes (absorption, distribution, métabolisme, excrétion). Les concentrations plasmatiques (ou sériques) représentent la meilleure information prédictive de l'exposition des bactéries présentes au sein des tissus. Ces concentrations varient en fonction de l'espace (site d'action) et du temps. Les antibiotiques ont des comportements pharmacocinétiques différents selon les espèces animales et une variabilité importante entre sujets d'une même espèce. La pharmacocinétique d'un antibiotique est très influencée par la voie d'administration et la formulation du médicament le contenant.

Une même dose de médicament ne signifie pas les mêmes concentrations au sein des différentes espèces animales du fait de ces multiples facteurs de variation.

La concentration totale en antibiotique mesurée dans un tissu est un mauvais estimateur de la concentration active en antibiotique au site d'action (biophase). La concentration plasmatique ou sérique est le meilleur indicateur disponible mais n'est pas le reflet de la concentration locale dans les émonctoires (urine, fèces) et les sécrétions (lait).

## 1.2. Pharmacodynamie

### Mode d'action

La cible pharmacologique d'un antibiotique est la bactérie pathogène. Les différentes classes d'antibiotiques ont des mécanismes d'action différents et le plus souvent plusieurs effets sur une bactérie. Les cibles d'action des antibiotiques sont variées : ribosomes, paroi bactérienne, topoisomérases, etc. avec comme conséquences l'inhibition de la synthèse protéique, l'inhibition de la synthèse de la paroi, l'altération de la structure des acides nucléiques. Ces mécanismes d'action font entrer en jeu des interactions entre antibiotique et cible d'action, avec par exemple fixation de l'antibiotique sur une cible bien déterminée. L'action de l'antibiotique sur une espèce bactérienne dépend donc de la présence de la cible au sein de la cellule bactérienne ou de la capacité d'accès à cette cible.

D'un point de vue pharmacodynamique, les antibiotiques ont un effet, variant selon la concentration, allant du ralentissement de la croissance bactérienne (effet sub-inhibiteur), à l'inhibition de la croissance (effet bactériostatique) à la mort de la bactérie (effet bactéricide) (figure 8).

Les effets des antibiotiques sur une population bactérienne peuvent être étudiés *in vitro* par différents tests dits statiques ou dynamiques (tableau 11).

Les principaux tests statiques déterminent l'état de la population bactérienne après un temps d'exposition à une concentration d'antibiotique. On peut ainsi déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour une souche donnée. La CMI est la première concentration en antibiotique pour laquelle aucune croissance bactérienne n'est observée. La concentration ayant réduit la population d'un facteur 1000 est définie comme la concentration minimale bactéricide (CMB).

Ces valeurs de CMI et CMB sont dépendantes des conditions de culture de la bactérie notamment du milieu de culture, de la température d'incubation et de l'atmosphère de l'enceinte de culture. Les conditions de détermination d'une CMI doivent donc être standardisées pour assurer la comparabilité des résultats entre laboratoires. Les méthodes sont optimisées pour déterminer l'action de l'antibiotique sur une bactérie en croissance. En effet, la plupart des antibiotiques ne sont actifs que sur des bactéries en répllication car leurs cibles d'action sont des étapes des processus de synthèse protéique, de synthèse des membranes ou de la paroi, de synthèse de l'ADN. Très peu d'antibiotiques sont actifs sur des bactéries en non croissance.

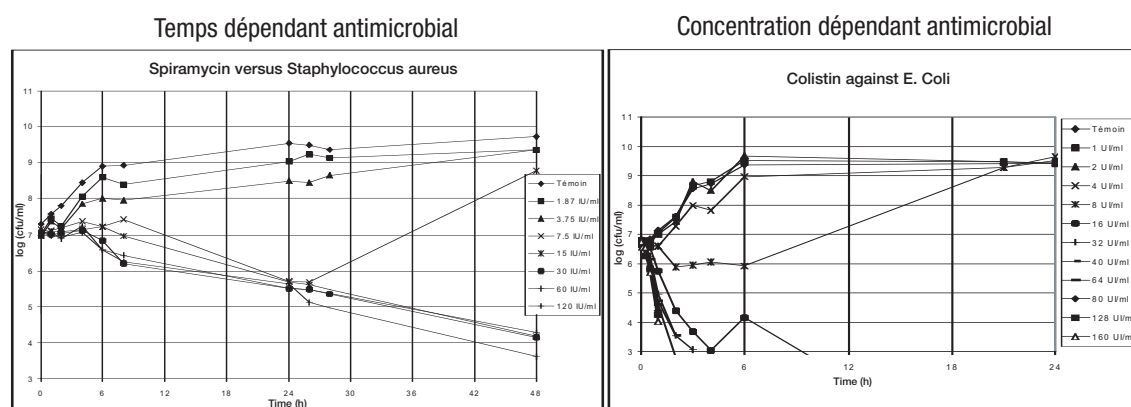
Récemment, des tests de détermination de l'effet des concentrations sur la sélection de mutants résistants aux antibiotiques ont été proposés (Allen *et al.*, 2003). Ces tests déterminent la concentration prévenant l'apparition de mutants.

Les tests dynamiques déterminent l'évolution au cours du temps de la population bactérienne par des techniques de dénombrement. On peut ainsi étudier la cinétique de bactéricidie ou l'effet post antibiotique qui détermine le temps nécessaire à la recroissance après exposition à une concentration d'antibiotiques suivie de son retrait de l'antibiotique. Ces tests peuvent être réalisés avec des concentrations statiques en antibiotique ou des concentrations variables reproduisant la cinétique plasmatique. De nombreux modèles de tests *in vitro* sont décrits dans la littérature et ils sont utilisés durant les phases de développement pré-clinique de l'antibiotique.

**Tableau 10 : Principaux paramètres pharmacocinétiques.**

Nom	Acronyme	Unité	Définition
Aire sous la courbe	ASC AUC	$\mu\text{g.h.ml}^{-1}$	Surface sous-tendue par la courbe des concentrations en fonction du temps
Temps de demi-vie plasmatique	$T_{1/2}$	h	Temps nécessaire à la division par 2 des concentrations plasmatiques dans la phase terminale
Clairance plasmatique	Cl	$\text{ml.h}^{-1}$	Constante de proportionnalité entre le taux d'élimination d'une molécule et ses concentrations plasmatiques
Concentration maximale	Cmax	$\mu\text{g.ml}^{-1}$	Concentration maximale observée de molécule dans le plasma
Temps d'obtention de Cmax	Tmax	h	Temps d'obtention de la concentration maximale
Concentration minimale	Cmin	$\mu\text{g.ml}^{-1}$	Concentration minimale obtenue avant l'administration suivante
Concentration à l'équilibre	Ceq Css	$\mu\text{g.ml}^{-1}$ $\mu\text{g.ml}^{-1}$	Concentration plasmatique moyenne à l'état d'équilibre c'est-à-dire lorsque les quantités de médicament administrées sur l'intervalle de dosage compensent les quantités éliminées
Fraction biodisponible	F		Fraction de la dose atteignant la circulation sanguine systémique (artérielle)

**Figure 8 : Courbes de bactéricidie (taille de la population exprimée en unités formant colonies (UFC) en fonction du temps) obtenues avec différentes concentrations en antibiotique pour un antibiotique temps-dépendant (spiramycine contre *Staphylococcus aureus* (Renard et al., 1993) et un antibiotique concentration dépendant (Colistine contre *Escherichia coli* (Renard et al., 1996).**



**Tableau 11 : Paramètres pharmacodynamiques.**

Nom	Acronyme	Unité	Définition
Concentration minimale inhibitrice	CMI	$\mu\text{g/ml}$	Première concentration en antibiotique sans croissance visible de la population bactérienne
Concentration minimale bactéricide	CMB	$\mu\text{g/ml}$	Première concentration en antibiotique permettant une réduction d'un facteur 1000 de l'inoculum
Concentration prévenant l'apparition de mutant	CPM	$\mu\text{g/ml}$	Première concentration en antibiotique sans apparition de mutants résistants au sein d'un inoculum
Effet post-antibiotique ( <i>in vitro</i> )	EPA	H	Différence de temps nécessaire à l'obtention d'une recroissance d'un log par rapport à un témoin sans antibiotique

### Relation concentration-effet

La relation entre la concentration en antibiotique et l'effet sur une population bactérienne peut être définie par un modèle simplifiée de croissance et mort bactérienne (Zhi *et al.*, 1988).

$$\frac{dB}{dt} = (g - \frac{E_{\max} \cdot C^n}{EC_{50}^n + C^n}) \cdot B$$

Où  $g$  est la vitesse de croissance ( $h^{-1}$ ),  $E_{\max}$ , la vitesse maximale de décroissance obtenue avec l'antibiotique ( $h^{-1}$ ),  $EC_{50}$  la concentration en antibiotique permettant d'atteindre 50 % de la vitesse maximale,  $n$  un facteur de sigmoïdité de la courbe de réponse en fonction de la concentration,  $B$  est le nombre de bactéries par unité de volume (cfu/ml) et  $dB$  sa variation par intervalle de temps  $dt$ .

A partir de cette équation, la concentration minimale inhibitrice théorique (Austin, 1998) peut être calculée par la formule suivante :

$$C_{mic} = C_{50} \cdot \left( \frac{g}{E_{\max} - g} \right)^{1/n}$$

La plupart des effets antibiotiques précédemment décrits peuvent être modélisés par cette équation, les paramètres  $g$ ,  $E_{\max}$  et  $n$  variant en fonction du mode d'action.

Pour les antibiotiques dits concentration-dépendants, l'amplitude de la courbe de réponse permet un accroissement de l'effet avec l'augmentation de la concentration. Ceci se traduit par des concentrations minimales bactéricides éloignées de la CMI. Ces antibiotiques se caractérisent par une valeur d' $E_{\max}$  plus importante que la croissance maximale  $g$  et par une valeur d'indice de sigmoïdité inférieure à 1.

Pour les antibiotiques dits temps-dépendants, l'augmentation de la concentration ne permet pas un accroissement de l'effet bactéricide. Ceci se traduit par une valeur de CMB proche de la valeur de CMI. On peut distinguer cependant le cas des antibiotiques bactéricides ayant un  $E_{\max}$  très supérieur à la vitesse de croissance, des antibiotiques dits bactériostatiques ayant un  $E_{\max}$  de l'ordre de 2 fois la vitesse de croissance.

Dans certains cas, l'effet de l'antibiotique sur certaines souches est uniquement de stopper la croissance bactérienne sans induire de mortalité à fortes concentrations, on parle dans ce cas de bactéries tolérantes. Celles-ci ne seront pas facilement détectées par les tests statiques classiques mais uniquement par l'analyse des mesures de CMB ou les cinétiques de bactéricidie.

La relation entre l'effet d'un antibiotique et la concentration suit une relation non linéaire dont les paramètres sont différents selon les antibiotiques. Deux antibiotiques différents, ayant pour un germe donné, une CMI identique peuvent donc avoir des effets pharmacodynamiques très différents à des concentrations sub- et supra-inhibitrices. Lorsque l'on compare les paramètres pharmacodynamiques d'un antibiotique sur différentes souches d'une espèce bactérienne ayant les mêmes CMI, on peut également observer des profils pharmacodynamiques différents.

### 1.3. Approche pharmacocinetique-pharmacodynamique pk/pd

L'utilisation de paramètres, dits PK/PD pour décrire, prédire et comprendre les relations entre le déroulement d'un traitement et son efficacité au plan clinique et bactériologique, s'est développée depuis une vingtaine d'année (Schentag *et al.*, 1985). La mesure de l'efficacité d'un traitement antibiotique ne se mesure pas uniquement par la guérison clinique mais également par l'élimination de la bactérie du site d'infection. En effet, si l'élimination de la bactérie n'est pas obtenue à la fin du traitement, une population plus résistante peut devenir prédominante (Dagan *et al.*, 2001) créant un risque de rechute chez le sujet traité mais aussi un risque de dissémination de souches résistantes vers d'autres sujets. En fonction des maladies provoquées par des bactéries, il est important de déterminer si le succès clinique est seul suffisant, ou s'il est nécessaire de définir des critères de cures bactériologiques.

La relation entre les traitements antibiotiques et l'élimination des bactéries peut être étudié par différents types de modèles *in vitro*, *ex vivo* et *in vivo* sur des animaux de laboratoire. Ces modèles sont utilisés pour étudier la relation entre des paramètres pharmacocinétiques (AUC,  $C_{\max}$ ) ou des paramètres PK/PD et les résultats cliniques et bactériologiques. La limite principale des modèles *in vitro* ou de certains modèles *in vivo* est qu'ils ne tiennent pas compte de la réponse du système immunitaire (pour de nombreux essais *in vivo* menés sur les rongeurs, le système immunitaire est invalidé pour mieux mettre en évidence l'action propre de l'antibiotique).

Les principaux paramètres PK/PD utilisés sont le temps de maintien d'une concentration supérieure à la CMI ( $T > CMI$ ), le rapport de la concentration maximale par rapport à la CMI ( $C_{max}/CMI$ ) et le rapport de l'aire sous la courbe par la CMI ( $AUC/CMI$ ) ou l'aire sous la courbe au dessus de la CMI ( $AUIC$ ).

Les études réalisées avec les bêta-lactamines dans les modèles animaux expérimentaux ont montré que le maintien d'une concentration supérieure à la CMI pendant plus de 40 % des intervalles de dosage permettait une cure bactériologique dans 85 à 100 % des cas (Craig, 1998). Pour les fluoroquinolones des rapports  $AUC/CMI$  inférieurs à 30 h sont associés à une mortalité de plus de 50 % tandis que des valeurs supérieures à 100 h ne sont pas associées à de la mortalité (Craig, 1998). Chez l'homme, pour la ciprofloxacine administrée par voie intraveineuse, des valeurs d' $AUC/CMI$  supérieures à 125 h correspondent à une amélioration clinique satisfaisante chez des sujets sévèrement malades (Forrest *et al.*, 1993).

Pour les aminoglycosides, le rapport  $AUC/CMI$  sur 24 h est un bon prédicteur dans les modèles expérimentaux (Craig, 1998) tandis que la réponse clinique est corrélée au ratio  $C_{max}/CMI$  dans les essais cliniques (Moore *et al.*, 1984) avec plus de 90 % de guérison dès que le rapport est de 8 à 10. Pour cette classe d'antibiotiques, où une résistance adaptative, phénotypique et réversible, s'installe (Daikos *et al.*, 1991), le maintien d'une concentration élevée n'est pas recommandée. De plus, l'utilisation d'une administration quotidienne réduit le risque de néphrotoxicité et d'oto-toxicité.

L'étude de la relation entre les paramètres PK/PD et le développement de la résistance ont fait l'objet de nombreux travaux avec les fluoroquinolones. Cette voie de recherche a étudié la relation entre la probabilité d'émergence de mutants résistants au site de l'infection. De fortes valeurs du ratio  $C_{max}/CMI$  ou d' $AUIC$  réduisent le risque de sélection de mutants résistants. Cependant des valeurs moyennes, prédictives d'une bonne efficacité sur les souches sensibles peuvent accroître le risque de mutants résistants selon les travaux expérimentaux de Firsov (Firsov *et al.*, 2003).

Chez l'homme, l'intérêt de cette approche a été vérifiée dans le cadre des infections respiratoires. Cependant, la nature du germe infectieux doit être prise en compte puisque les résultats diffèrent selon la nature de la bactérie et des mécanismes de résistance (Thomas *et al.*, 1998). En effet, cette relation n'est pas démontrée pour le traitement par les bêta-lactamines d'espèces bactériennes capables de produire des bêta-lactamases de type I.

En médecine humaine, les résultats obtenus avec ce type d'approche méthodologique sont dus à la possibilité de réaliser une individualisation des posologies au chevet du patient (Schentag *et al.*, 1985) et peuvent être utiles dans l'élaboration de politique d'utilisation à l'hôpital. Récemment, l'utilisation de ces approches a été proposée pour établir les concentrations critiques en se basant sur la connaissance des variations individuelles en termes de pharmacocinétique et de la distribution des CMI des germes visés (Ambrose *et al.*, 2000).

L'utilisation de la démarche PK/PD a également fait l'objet de travaux en médecine vétérinaire à l'aide de modèles expérimentaux chez l'animal de destination (Renard *et al.*, 1996; Aliabadi *et al.*, 2003; Greko *et al.*, 2003), ou durant une infection expérimentale (Renard *et al.*, 1996). L'élaboration de concentrations critiques, ayant une valeur en termes d'efficacité thérapeutique a été proposée pour tenir compte de la variabilité des expositions individuelles en thérapeutique vétérinaire (Toutain, 2003).

## 2. Les mécanismes microbiologiques de la résistance

### 2.1. Définitions de la résistance

La résistance aux antibiotiques peut être définie selon différents points de vue.

- Pour le clinicien, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si le traitement n'est pas efficace.
- Pour le pharmacologue, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si les concentrations atteintes au site d'action, sont inférieures à la concentration minimale inhibitrice.
- Pour le microbiologiste, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si elle dispose d'un mécanisme de résistance augmentant la valeur de la concentration minimale inhibitrice.
- Pour l'épidémiologiste, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si elle a une concentration minimale inhibitrice significativement différente de celles de la population normale.

Afin de classer les bactéries en catégories sensible, intermédiaire ou résistante, des seuils critiques, « breakpoints », sont déterminés par des groupes d'experts sur la base des informations cliniques, pharmacologiques, microbiologiques et épidémiologiques. Ces seuils critiques sont donnés pour des méthodes standardisées de détermination de la concentration minimale inhibitrice (concentration critique)

ou de mesure de diamètres d'inhibition par une méthode de diffusion (diamètre critique). En France, ces seuils critiques sont définis périodiquement par le comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) ; ils sont définis par des approches comparables dans d'autres pays tels que les travaux du National Committee for Clinical and Laboratory Standards (NCCLS<sup>(12)</sup>) aux Etats-Unis, le Deutsche Institut für Normung (DIN) en Allemagne. Les valeurs de ces seuils peuvent varier d'une norme à l'autre, selon l'expertise réalisée. En Europe, un travail de standardisation est en cours sous l'égide de l'EUCAST (European Union Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing).

Les définitions du CA-SFM (2004) sont les suivantes pour les trois catégories cliniques retenues pour l'interprétation des tests de sensibilité *in vitro* : Sensible (« S »), Résistant (« R ») et Intermédiaire (« I »).

Les souches catégorisées « S » sont celles pour lesquelles la probabilité de succès thérapeutique est forte dans le cas d'un traitement par voie systémique avec la posologie recommandée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Les souches catégorisées R sont celles pour lesquelles il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique quels que soient le type de traitement et la dose d'antibiotique utilisée.

Les souches catégorisées « I » sont celles pour lesquelles le succès thérapeutique est imprévisible. Ces souches forment un ensemble hétérogène pour lequel les résultats obtenus *in vitro* ne sont pas prédictifs d'un succès thérapeutique. En effet, ces souches :

- peuvent présenter un mécanisme de résistance dont l'expression *in vitro* est faible, avec pour conséquence leur classement dans la catégorie « S ». Cependant, *in vivo*, une partie de ces souches apparaît résistante au traitement ;
- peuvent présenter un mécanisme de résistance dont l'expression n'est pas suffisante pour justifier un classement dans la catégorie « R », et suffisamment faible pour espérer un effet thérapeutique dans certaines conditions d'utilisation (fortes concentrations locales ou posologies accrues) définies pour le produit approuvé par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps).

Une espèce bactérienne sera définie comme naturellement résistante lorsque les valeurs de CMI mesurées dans un ensemble de souches sont supérieures aux concentrations sanguines normalement atteintes chez l'homme.

Une espèce bactérienne sera définie comme sensible si les valeurs de CMI mesurées chez la majorité des souches sont inférieures aux concentrations sanguines atteintes chez l'homme pendant un traitement.

La notion de résistance est donc relative à la technique utilisée et aux modalités d'interprétation. Ceci explique la variation des valeurs critiques en fonction des référentiels nationaux (National Committee of Clinical Laboratory Standards, NCCLS, Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie, CA-SFM, British society of antimicrobial chemotherapy, BASC, Deutsches Institut für Normung, DIN) (Gnanou *et al.*, 2000). En médecine humaine, une démarche d'harmonisation européenne est en cours sous la responsabilité de l'ESCMID (European society of clinical microbiology and infectious diseases).

On applique également les définitions suivantes pour les différentes espèces bactériennes en fonction de leur sensibilité à l'antibiotique :

- espèce habituellement sensible : espèce appartenant au spectre naturel de l'antibiotique et pour laquelle, la résistance acquise concerne moins de 10 % des souches isolées en clinique ;
- espèce inconstamment sensible : espèce pour laquelle la résistance acquise dépasse 10 % des souches isolées en clinique ;
- espèce résistante : espèce pour laquelle plus de 50 % des souches sont résistantes à l'antibiotique ou à la famille de l'antibiotique.

Dans la ligne directrice de rédaction du résumé des caractéristiques du produit, l'agence européenne d'évaluation du médicament et les agences nationales se basent sur les informations décrivant la sensibilité des espèces bactériennes pour chaque antibiotique et utilisent les définitions suivantes.

La catégorie sensible inclut les espèces bactériennes naturellement sensibles avec leur pourcentage de résistance acquise à cet antibiotique.

---

(12) Nommé désormais Clinical Laboratory Standard Institut (CLSI).

La catégorie « modérément sensible » inclut les espèces bactériennes qui présentent une sensibilité intermédiaire à l'antibiotique (ex : entérocoque et pénicilline G) ;

La catégorie résistante inclut les espèces bactériennes naturellement résistantes et celles chez lesquelles le taux de résistance est élevé (ex : *S. aureus* et *Moraxella catarrhalis* et pénicilline G) (Cornaglia *et al.*, 2004).

#### A retenir

La définition de la résistance aux antibiotiques est fonction de différents points de vue (clinicien, pharmacologue, bactériologiste, épidémiologiste). La classification des bactéries en sensible, intermédiaire ou résistante évolue en fonction de l'acquisition des connaissances et doit être comprise selon le contexte de son utilisation pour des raisons de diagnostics, de définition des conditions d'utilisation des médicaments ou de surveillance épidémiologique. Deux notions de la résistance acquise sont aujourd'hui définies. La première concerne le phénotype de résistance acquise mise en évidence au laboratoire par rapport à la population des souches sauvages sensibles. Elle se définit par rapport à une valeur seuil « Breakpoint » épidémiologique. La seconde est celle définie d'un point de vue clinique et pharmacologique comme une concentration minimale inhibitrice ne permettant pas d'atteindre chez la majorité des patients, des valeurs seuils de critères pharmacologiques prédisant le succès clinique et bactériologique. Les travaux menés dans ce domaine en médecine vétérinaire sont rares.

## 2.2. Mécanismes bactériens de la résistance

Les mécanismes de résistance sont variés, mais on peut les classer en trois catégories principales (tableau 12).

**Tableau 12 : Mécanismes de résistance aux antibiotiques.**

Catégories	Mécanismes	Familles concernées
Inaccessibilité à la cible « blindage »	Système actif d'efflux hors de la cellule	Tétracyclines, macrolides, phénicolés, quinolones, bêta-lactamines
	Diminution de la perméabilité	Phénicolés, tétracyclines
Inactivation	Inactivation enzymatique de l'antibiotique	bêta-lactamases, estérases (macrolides), phosphorylases (aminosides, macrolides), acétyltransférases (chloramphénicol)
Esquive ou camouflage	Modification /protection de la cible (par mutation ou voie enzymatique) Court circuit de voie métabolique utilisée	Triméthoprim-sulfamides, tétracyclines, macrolides, bêta-lactamines, fluoroquinolones ...

### Résistance naturelle

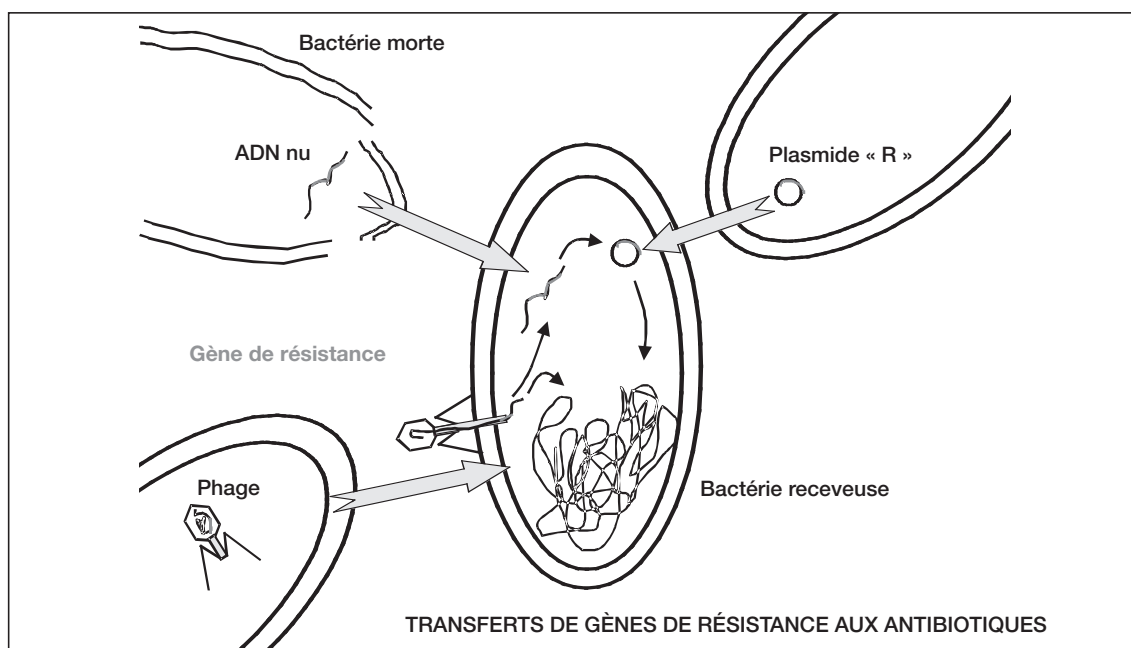
Pour chaque classe d'antibiotique, il existe des espèces bactériennes sur lesquelles l'antibiotique est inactif par défaut de cible ou d'accès à la cible. On parle d'espèces bactériennes naturellement résistantes et de mécanismes de résistance intrinsèques. Ceci peut être dû à l'absence de la cible (comme l'absence de paroi chez les mycoplasmes les rendant insensibles aux bêta-lactamines) ou encore à l'absence de pénétration de l'antibiotique (rôle de la membrane externe par exemple chez les bactéries Gram négatifs avec la vancomycine).

### Résistance acquise

Les bactéries peuvent également acquérir la résistance à un antibiotique. Cette acquisition peut être liée à une (des) mutation(s) modifiant la cible de l'antibiotique, ou un schéma métabolique (Chopra, 2003). Cette acquisition peut être la conséquence d'un transfert horizontal, y compris entre espèces éloignées phylogéniquement. Les gènes de résistance aux antibiotiques chez les micro-organismes producteurs (et par lesquels ils résistent à leurs propres produits) sont généralement localisés sur le chromosome. Le transfert de ces gènes sera rendu plus efficace après leur intégration sur des éléments mobiles tels que plasmides, transposons, intégrons (Rowemagnus, 2001) ou encore sur des phages. Ces mécanismes de résistance peuvent alors diffuser très rapidement dans une population (Licht, 1999).

Les mécanismes de transfert (figure 9) correspondent à des mécanismes bien connus : transformation (à partir d'ADN nu, notamment dans l'écosystème du sol), conjugaison (à partir de plasmides), transduction (à partir de phages).

**Figure 9 : Mécanismes de transferts des gènes de résistance.**



Un gène peut coder pour un mécanisme de résistance aux antibiotiques. On parle de **résistance croisée** quand la résistance conférée par ce seul gène de résistance concerne plusieurs molécules appartenant à la même famille ou à des familles différentes. Par exemple, la résistance à la méticilline des staphylocoques due à la production d'une nouvelle protéine liant les pénicillines (PLP2a) est une résistance croisée envers toutes les molécules appartenant à la famille des bêta-lactamines. Un autre exemple est la résistance due à un système d'efflux qui va conférer une résistance croisée entre des molécules antibiotiques de différentes familles, toutes substrats pour la pompe d'efflux.

Quand plusieurs gènes de résistance à différentes molécules ou familles d'antibiotiques s'associent au sein d'une structure génétique tel qu'un transposon, un plasmide ou un intégron, on parle alors de **co-résistance** aux antibiotiques. Quand ces résistances sont transférables, elles sont généralement transférées en bloc.

L'utilisation d'un des antibiotiques pour lequel la bactérie est résistante sélectionnera en même temps, les autres gènes de résistance. Ce phénomène est appelé **co-sélection**. Les gènes associés dans ces structures peuvent concerner la résistance aux antibiotiques mais aussi d'autres mécanismes tels que la résistance aux métaux lourds ou l'adaptation à certains milieux particuliers. Des conditions, autres que les traitements antibiotiques peuvent être, dès lors, sélectionnantes (Petkewich, 2002) dans certains environnements tels que les sols pollués ou les rivières.

### 3. Ecologie microbienne

La compréhension des mécanismes de sélection, puis de transmission de la résistance aux antibiotiques est basée sur une approche écologique qui tient compte des capacités d'adaptation des souches bactériennes à des variations de leur environnement proche, de la richesse et de la diversité des populations bactériennes dans différents types d'environnements (animaux, lisiers, litières, sols, eaux, etc.), des modalités d'échanges de gènes entre ces populations bactériennes et la survie des différentes espèces bactériennes dans les différents environnements rencontrés. On distingue les notions de fenêtres et de compartiment de sélection.

### 3.1. Fenêtre de sélection

Lorsque des souches présentes dans un même milieu contenant un antibiotique ont des sensibilités différentes, un domaine de concentrations va favoriser la multiplication d'une souche par rapport à une autre (Lipsitch *et al.*, 1997).

Il faut tenir compte à la fois de l'avantage donné en termes de croissance positive ou pour la phase de décroissance en termes de différence de vitesse de réduction des populations. La largeur de cette fenêtre de sélection par rapport à la différence des CMI des deux souches est plus ou moins large en fonction de l'indice de sigmoïdité et de l'amplitude de l'effet bactéricide.

Si les concentrations varient au cours du temps, la période pendant laquelle les concentrations locales sont contenues dans le domaine de concentrations sélectionnantes délimite une fenêtre de sélection.

Compte tenu des variations pharmacocinétiques, la taille des fenêtres de sélection varie entre les sites d'action. Du fait de la variabilité individuelle, les fenêtres de sélection varient également entre les animaux et sont fonction des bactéries présentes dans les différents sites d'action.

Au cours d'un traitement, les souches d'espèces bactériennes naturellement résistantes ou de sensibilité réduite à l'antibiotique seront favorisées par rapport à des souches sensibles durant les fenêtres de sélection existant dans différents sites d'action. Ce phénomène contribuera à l'enrichissement de l'écosystème par des bactéries résistantes. Si la résistance apparaît par mutation, les souches mutantes, résistantes à l'antibiotique, pré-existantes avant traitement, au sein de la population bactérienne, seront favorisées. De même, les bactéries ayant une résistance acquise transférable, seront favorisées et dans certains cas, le taux de transfert vers les bactéries sensibles sera augmenté.

La capacité d'enrichissement au cours d'une fenêtre de sélection dans un environnement donné est donc également fonction des populations initiales sensibles et résistantes et du mode d'acquisition de la résistance. Dans le cas d'une acquisition par mutation, le nombre de mutants résistants apparaissant au cours de la fenêtre est fonction de la taille de la population sensible présente. Dans le cas d'acquisition par transfert d'éléments génétiques, l'accroissement du nombre de bactéries résistantes est fonction de la taille initiale des populations de souches donneuses et réceptrices et du mécanisme de transfert (transformation, conjugaison). Ce taux de transfert est fonction des conditions de viabilité des souches, de leur capacité à recevoir et donner et dans de nombreux cas est influencé par la densité bactérienne et la présence d'antibiotique.

Ces phénomènes de sélection contribuent à l'émergence de bactéries résistantes au sein de populations d'animaux traités mais également dans leur environnement proche (litière, etc.) et dans les lisiers émis par ces animaux qui contiendront l'antibiotique et ses métabolites actifs.

### 3.2. Compartiment de sélection

Les flores intestinales de l'homme et des animaux sont un environnement privilégié en termes de compartiment de sélection et d'amplification des bactéries résistantes et des gènes de résistance. D'autres flores présentes sur les sujets traités sont également exposées au traitement antibiotique.

Lors de leur utilisation, les antibiotiques pourront contaminer l'environnement (poussière, eau d'abreuvement) et après traitement se retrouveront dans les excréments des animaux puis dans l'environnement (sols, eaux). Ils pourront également contaminer les denrées alimentaires sous forme de résidus.

#### Flore intestinale

Chez l'homme, la flore intestinale avec ses  $10^{14}$  micro-organismes forme un écosystème complexe dont la composition varie en fonction de la localisation dans le tube digestif et en fonction de l'individu. L'estomac, le duodénum et l'intestin grêle proximal contiennent peu de bactéries ( $10^3$ - $10^4$  bactéries/ml) pour la plupart des lactobacilles et des streptocoques. Le colon abrite la densité microbienne la plus forte avec  $10^9$ - $10^{11}$  bactéries/ml et une majorité de bactéries anaérobies strictes, composées de 400 à 500 espèces différentes (Khan *et al.*, 2001). A côté de cette flore résidente, il peut exister chez certains individus, ou chez un même individu mais de façon inconstante, une flore dite allochtone ou transitoire, qui sauf circonstances pathologiques, ne s'implante pas dans le tube digestif. Les différentes techniques d'étude de la flore intestinale telles que la microbiologie classique, la biologie moléculaire, les modèles animaux à flore contrôlée ou les modèles *in vitro*, ont permis de mieux comprendre l'écosystème bactérien, ses interactions avec l'hôte et son rôle.

Chez les animaux, l'anatomie du tube digestif et les flores intestinales qui y résident, sont variables d'une espèce animale à l'autre et comme chez l'homme, varient en fonction des stades physiologiques et de l'alimentation. La flore intestinale est un des principaux compartiments où les phénomènes de sélection de bactéries résistantes peuvent se dérouler.

La flore établit des relations multiples avec l'hôte, créant un équilibre dynamique dont la stabilité est maintenue par des interactions partiellement connues. L'acidité gastrique, le péristaltisme intestinal, le système immunitaire participent à cette stabilité. Mais cet écosystème est constamment sollicité par le milieu extérieur, qu'il s'agisse de bactéries exogènes ou de substances alimentaires. Pour se défendre de ces agressions, les bactéries de la flore intestinale assurent un rôle de barrière en s'opposant à l'implantation et à la multiplication des micro-organismes d'origine exogène. Cette résistance à la colonisation est principalement assurée par la flore anaérobie. L'effet drastique de cette barrière provoque une élimination rapide d'une souche exogène tandis qu'un effet permissif permet à une souche exogène de se maintenir, parfois très longtemps, mais à un niveau de population tel qu'elle ne peut s'y développer. Les mécanismes de résistance à la colonisation sont encore mal connus mais font probablement intervenir une compétition entre les micro-organismes pour des substrats tels que les constituants alimentaires ou les mucines, des sites d'adhésion sur la muqueuse intestinale ou encore la production de substances inhibitrices comme les bactériocines ou d'autres impliquées dans les phénomènes de « quorum sensing » (Sperandio *et al.*, 2003). Cet équilibre peut être perturbé par les antibiotiques, le stress, les opérations chirurgicales ou encore par un défaut du système immunitaire.

Dans le cas d'une antibiothérapie, la fraction de la dose administrée qui est excrétée sous forme active par voie biliaire ou sécrétée par la muqueuse intestinale, à laquelle s'ajoute en cas d'administration orale la fraction non absorbée, peut suffire à altérer l'équilibre écologique microbien de la flore intestinale. Les effets observés chez l'hôte peuvent être alors (Corpet, 1993; Cerniglia *et al.*, 1999; Khan *et al.*, 2001) :

- i) l'élimination des bactéries sensibles aux concentrations actives de l'antibiotique ;
- ii) la sélection et la prolifération de bactéries résistantes au sein de la flore endogène ;
- iii) la colonisation du tractus digestif par des micro-organismes exogènes résistants, en particulier ceux apportés par l'alimentation ;
- iv) la translocation bactérienne (passage de bactéries de la lumière intestinale aux ganglions mésentériques et éventuellement à d'autres organes). Ces micro-organismes peuvent être responsables d'infections graves.

Chez l'homme, les colites pseudomembraneuses, liées au développement de *Clostridium difficile* producteur de toxines, sont l'illustration de l'effet des antibiotiques sur la flore intestinale. La prise d'antibiotiques est un facteur de risque de survenue d'une infection à salmonelles (Dore *et al.*, 2004). De même chez le lapin, des colites consécutives à l'utilisation de clindamycine ont été décrites et résultent de la production de iota-toxines par *Clostridium spiroforme* (Borriello *et al.*, 1983; Paddenbergh *et al.*, 1998). Inversement Collier *et al.* (Collier *et al.*, 2003) montrent que l'administration de tylosine permet de réduire les bactéries mucolytiques et la colonisation par *Clostridium perfringens* chez le poussin, entraînant ainsi une diminution des lésions d'entérite nécrotique.

Plusieurs facteurs interviennent sur l'intensité des modifications de l'écosystème intestinal au cours d'un traitement antibiotique donné, notamment la concentration d'antibiotique qui atteint la lumière intestinale, l'activité intrinsèque de la molécule sur les bactéries qui composent l'écosystème, de sa fixation à des composants du bol alimentaire (protéines, cellulose,...) et son inactivation éventuelle dans le contenu intestinal. En effet, les concentrations d'antibiotiques présentes dans la lumière intestinale sont notablement différentes des concentrations sériques qui servent à définir la sensibilité ou la résistance des souches bactériennes d'un point de vue thérapeutique, ce qui donne lieu à l'observation d'effets apparemment paradoxaux de certains antibiotiques sur l'écosystème intestinal. Par exemple, chez le jeune enfant, l'érythromycine administrée per os entraîne l'élimination des populations d'entérobactéries car les concentrations atteintes dans la lumière intestinale dépassent largement les concentrations minimales inhibitrices pour ces bactéries (Butel *et al.*, 1986).

Lorsque le traitement antibiotique a permis la sélection ou le développement de bactéries résistantes, le transfert et la dissémination du gène de résistance à l'antibiotique considéré augmente. Ces échanges peuvent survenir entre souches résidentes de la flore intestinale, de façon spontanée, même en l'absence de l'antibiotique, entre espèces identiques, différentes, voire éloignées. Par exemple, certains gènes de résistance sont présents à la fois chez des Gram+ et des Gram- appartenant au même écosystème intestinal. Les gènes *tetM* et *ermB* ont pour hôte originel les cocci Gram+ et sont pourtant retrouvés chez des Gram- appartenant au tube digestif. L'amplification du nombre de copies d'un gène de résistance porté par une

bactérie commensale peut être considérable puisque ce gène peut être transféré verticalement (à la descendance) ou horizontalement (aux autres lignées bactériennes).

En conclusion, l'écosystème intestinal, avec le système immunitaire, participe aux défenses de l'hôte contre les agressions microbiennes. Les antibiotiques sont une cause majeure de perturbation de cet équilibre qui peut devenir alors une voie d'entrée à des bactéries potentiellement pathogènes. La flore intestinale étant un réservoir important de gènes de résistance, contrôler l'utilisation des antibiotiques est nécessaire pour prévenir la dissémination de ces gènes.

#### **Autres flores commensales**

Sur les animaux et l'homme, les autres flores commensales sont la flore cutanée, la flore oro-pharyngée, la flore vaginale, etc. Ces flores bactériennes sont moins denses que la flore intestinale et ont été moins étudiées du point de vue des conditions de sélection de la résistance aux antibiotiques. Mais les mécanismes généraux de sélection et d'amplification de la résistance y sont comparables à ceux mis en œuvre dans la flore intestinale.

La capacité de résidence des bactéries pathogènes au sein de ces flores est importante à connaître pour évaluer les risques de sélection et de transfert de gènes de résistance par rapport aux bactéries pathogènes.

## **4. Mesure de la résistance**

### **4.1. Méthodologie de l'antibiogramme**

#### **Définitions**

L'antibiogramme est conçu pour prédire la sensibilité des bactéries aux antibiotiques en termes d'efficacité clinique. Il permet de catégoriser une souche pathogène en catégories cliniques sensible (S), intermédiaire (I) ou résistante (R) et non en classes thérapeutiques comme « modérément sensible ». L'antibiogramme sert également à la surveillance épidémiologique de la résistance bactérienne, et peut orienter l'identification bactérienne par la mise en évidence de résistances naturelles.

#### **Méthodes**

L'antibiogramme a pour but de déterminer la sensibilité d'une souche bactérienne vis-à-vis de divers antibiotiques. Différentes techniques sont utilisées pour apprécier cette valeur.

#### **Méthodes de dilution**

Les méthodes de dilution sont effectuées en milieu liquide ou en milieu solide. Elles consistent à mettre un inoculum bactérien standardisé au contact de concentrations croissantes d'antibiotiques selon une progression géométrique de raison 2.

En milieu liquide, l'inoculum bactérien est distribué dans une série de tubes (méthode de macro-dilution) ou de cupules (méthode de micro-dilution) contenant l'antibiotique. Après incubation, la concentration minimale inhibitrice (CMI) est indiquée par le tube ou la cupule qui contient la plus faible concentration d'antibiotique où aucune croissance n'est visible.

La méthode de dilution en milieu gélosé est la méthode de référence pour la mesure de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques et elle est habituellement utilisée pour évaluer l'activité d'un anti-infectieux donné sur une ou plusieurs souches bactériennes.

Cette méthode est réalisée en incorporant l'antibiotique dans un milieu gélosé. La surface de la gélose estensemencée avec un inoculum des souches à étudier. Après incubation, la CMI de chaque souche est déterminée par l'inhibition de la croissance sur le milieu contenant la plus faible concentration d'antibiotique.

#### **Méthode de diffusion**

La méthode de diffusion en milieu gélosé consiste à évaluer simultanément l'activité inhibitrice de plusieurs anti-infectieux représentatifs des principales familles d'antibiotiques sur une souche bactérienne en mesurant les diamètres d'inhibition autour de disques chargés en antibiotique.

Lorsque l'on dépose à la surface de la gélose, un disque de papier buvard imprégné d'un anti-infectieux, celui-ci diffuse au sein de la gélose en créant un gradient de concentration décroissant au fur et à mesure que l'on s'éloigne du disque. Si, avant de déposer le disque, on aensemencé en nappe la surface d'un milieu gélosé avec une culture bactérienne pure sensible à cet anti-infectieux, après incubation, la culture est inhibée autour du disque. La zone d'inhibition est circulaire et centrée sur le disque. Le diamètre suit une loi inverse à la valeur de la CMI.

A la limite des zones d'inhibition, il existe dans la gélose des concentrations d'antibiotiques égales aux CMI. La méthode de diffusion ne permet pas de chiffrer directement ces valeurs. Il existe cependant une relation entre les diamètres des zones d'inhibition et les log base 2 des CMI mesurées par les techniques de dilution. Ces relations appelées droites de concordance ou de régression sont établies dans les conditions standard pour chaque type de disque dont la charge en anti-infectieux est parfaitement définie.

#### **Autres méthodes**

Technique en milieu gélosé : le Etest®

Le Etest® (AES) permet de déterminer la CMI grâce à l'utilisation de bandelettes imprégnées d'un gradient exponentiel continu de l'antibiotique à tester. Le Etest® associe les caractéristiques des méthodes de diffusion et de dilution en milieu solide. Les bandelettes sont appliquées sur la surface d'un milieu gélosé préalablement ensemencé avec un inoculum de la souche à étudier. Après incubation, l'inhibition de la croissance se traduit par une ellipse d'inhibition dont les points d'intersection avec la bandelette définissent la CMI. Une échelle de lecture, imprimée sur la bandelette, permet une interprétation rapide.

#### **Antibiogramme automatisé**

Ce terme est utilisé pour désigner les appareils effectuant la lecture et l'interprétation des tests faits manuellement. Ces appareils fonctionnent selon deux grands principes :

- ils miment les tests conventionnels d'étude de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques ;
- ils comparent la croissance d'un témoin à celle observée en présence d'une ou plusieurs concentrations d'antibiotiques.

Les systèmes étudient la croissance bactérienne soit en présence d'une seule concentration d'antibiotique (concentration permettant de discriminer les bactéries sensibles des bactéries résistantes) soit en effectuant une analyse cinétique de la croissance (exemples : système ATBExpression (Biomérieux), Vitek 2 (Biomérieux), Phoenix (Becton Dickinson).

#### **Standardisation**

La fiabilité des résultats est influencée par de nombreux paramètres qui doivent être contrôlés. Les recommandations techniques sont émises par différents comités d'experts, en France par le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM).

Les laboratoires doivent organiser un contrôle de qualité interne et participer à des contrôles de qualité externe.

#### **Expression des résultats**

Les laboratoires disposent généralement des diamètres ou des concentrations minimales inhibitrices qui sont les données brutes de l'antibiogramme. Ces données sont interprétées par rapport aux seuils critiques pour chaque antibiotique.

Si le diamètre mesuré est inférieur au diamètre critique inférieur ou si la concentration obtenue est supérieure à la concentration critique supérieure, la souche est résistante.

Si le diamètre mesuré est supérieur ou égal au diamètre correspondant au seuil critique supérieur ou si la concentration obtenue est inférieure ou égale à la concentration critique inférieure, la souche est sensible.

Si le diamètre est compris entre les deux valeurs, la souche est considérée comme intermédiaire.

Ces règles d'interprétation ne sont applicables que si les recommandations suivies sont celles du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM).

Cependant cette catégorisation n'est pas suffisante et il convient de réaliser une lecture interprétative qui permet de détecter les phénotypes et mécanismes de résistance connus ou nouveaux (communiqué du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie<sup>(13)</sup>). La réponse ainsi interprétée, en ce qui concerne les mécanismes de résistance, sera ensuite confrontée aux données cliniques et aux données pharmacologiques.

Cette lecture interprétative nécessite quelques règles notamment pour la disposition des disques imprégnés d'antibiotique les uns par rapport aux autres.

(13) <http://www.sfm.asso.fr/nouv/general.php?pa=2>

C'est le cas dans le cadre de la recherche de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE). Ces bêta-lactamases sont des pénicillines qui inactivent toutes les bêta-lactamines (à l'exception des céphamycines et des carbapénèmes) ; elles sont inhibées par l'acide clavulanique. Leur recherche repose donc sur la mise en évidence d'une synergie entre une céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération (ceftazidime) ou l'aztréonam et l'inhibiteur de bêta-lactamase, l'acide clavulanique. Le test consiste à placer un disque contenant l'association amoxicilline/acide clavulanique à 3 cm des disques des bêta-lactamines désignées ci-dessus et à observer la synergie éventuelle qui confirme la production de BLSE. Dans le cas de la détection d'une BLSE et de mise en évidence d'une synergie, il est nécessaire d'interpréter « I », tout résultat « S » obtenu pour le céfotaxime, le ceftriaxone, la ceftazidime, le céfépime, l'aztréonam et pour le ceftiofur et la cefquinome dans le cas d'un antibiogramme réalisé en médecine vétérinaire.

## 4.2. Méthodologie moléculaire

### Détection de gènes de résistance

La résistance aux antibiotiques peut être due à une absence de la cible de l'antibiotique, à l'acquisition de gènes de résistance ou alors à la modification génétique de gènes du métabolisme, régulant la perméabilité ou l'efflux. Différents outils moléculaires sont actuellement utilisés pour la détection et la caractérisation des gènes et des mutations impliqués dans la résistance aux antibiotiques. Ces gènes de résistance aux antibiotiques sont situés soit sur des structures auto-répliquatives autonomes (de type plasmides), soit sur le chromosome. Ils peuvent être intégrés dans des éléments génétiques mobiles (de type transposon, intégroon, îlot génomique).

La méthode de choix, utilisée à la fois pour la détection des gènes de résistance et pour la mise en évidence de mutations est la PCR (Polymerase Chain Reaction).

La PCR est utilisée pour mettre en évidence un gène responsable d'un phénotype de résistance mais également pour estimer la prévalence des gènes de résistance dans une population bactérienne. Cette technique peut permettre ainsi d'identifier une résistance « unique » mais également l'organisation de gènes par rapport à d'autres gènes. Ce type d'approche a été utilisé pour déterminer l'organisation, au niveau du locus de multirésistance, des gènes conférant la pentarésistance chez *Salmonella* Typhimurium de lysotype DT104 (Arcangeli *et al.*, 1999a). La PCR peut être combinée à une restriction enzymatique dans le cadre de la détection de mutations conférant une résistance aux antibiotiques. En effet, il se peut que de telles mutations puissent créer ou modifier les sites de reconnaissance des endonucléases. La détection de mutations est également réalisée en utilisant des oligonucléotides spécifiques. Une Mismatch Amplification Mutation Assay PCR (MAMA PCR) est ainsi utilisée pour la détection de la mutation dans le gène *gyrA* conférant la résistance aux quinolones chez *C. coli* et *C. jejuni* (Zirnshtein *et al.*, 1999; Zirnshtein *et al.*, 2000).

La localisation génétique des gènes sur des structures mobiles ou sur le chromosome peut être étudiée par PCR. Grâce à la présence de séquences conservées au niveau des intégroons, la présence de gènes de résistance sur ces structures peut être confirmée (Levesque *et al.*, 1995). De même, la détection de transposons est réalisée grâce à cette technique.

L'hybridation ADN-ADN est également utilisée pour la détection de gènes de résistance. Cette technique plus lourde à mettre en place que la PCR permet grâce à des sondes internes de confirmer la présence de gènes, ou l'organisation de gènes.

### Epidémiologie moléculaire

Les méthodes moléculaires se sont beaucoup développées ces dernières années notamment pour l'investigation épidémiologique et la comparaison de souches bactériennes. Ces méthodes permettent également d'apprécier la diffusion d'un clone au sein d'une population donnée ou bien de mettre en évidence des transferts horizontaux de gènes et sont donc bien adaptées au suivi de la diffusion de gènes de résistance portés sur des structures mobiles telles que les plasmides ou intégroons par exemple. De nombreuses méthodes ont été décrites, certaines sont basées uniquement sur l'analyse de plasmides, d'autres s'intéressent à l'ensemble du génome bactérien que ce soit spécifiquement pour l'identification de certaines régions de l'ADN chromosomique ou de façon plus générale pour l'analyse de fragments représentatifs de l'ensemble du génome. Le pouvoir de discrimination des souches est variable selon les méthodes et l'espèce bactérienne analysées.

Schématiquement, les méthodes reposent sur deux grands principes :

- soit l'amplification par PCR de séquences données telles que Random Amplified DNA polymorphism (RAPD), Repetitive Element Polymorphism (REP-PCR), IS-PCR ;

- soit la restriction de l'ADN bactérien suivie ou non d'une hybridation de certains fragments, c'est le cas de la ribotypie qui met en évidence les ADN codant pour les ARNs ribosomiaux, de toutes les technique de type RFLP suivie d'une révélation de fragments ciblés, ou de l'électrophorèse en champ pulsé après macrorestriction de l'ADN (PFGE). Certaines méthodes font appel à la combinaison des deux principes, c'est le cas de l'AFLP (Amplified Fragment Length Polymorphism), d'autres plus récentes encore utilisent la méthode de séquençage sur de régions définies, c'est le cas de la technique MLST (Multi Locus Sequence Typing).

Ces différentes techniques sont parfaitement adaptées à l'investigation épidémiologique et les critères de choix tiennent compte de leur performance en termes de pouvoir de discrimination, de reproductibilité, de standardisation et de facilité de mise en œuvre au laboratoire. Ces méthodes moléculaires permettent à la fois de caractériser les gènes de résistance et d'analyser le génome bactérien. La combinaison de ces deux applications permet de différencier la diffusion horizontale de résistance aux antibiotiques de celle impliquant une dissémination clonale. Dans la plupart des cas, la diffusion horizontale d'un ou de plusieurs gènes de résistance plasmidiques ou chromosomiques est marquée par la présence de profils moléculaires ou génotypes différents des isolats testés portant le support de résistance. C'est le cas, par exemple, de la résistance au florfenicol de type plasmidique chez *E. coli*. Au contraire, lors d'une diffusion clonale de la résistance, les profils moléculaires des souches hébergeant cette résistance sont identiques, c'est ce qui a été observé, en 1998, par Ridley et Threlfall (Ridley *et al.*, 1998a) dans le cas de la penta-résistance de type ACSSuT codée par un cluster de gènes chromosomiques chez *S. Typhimurium* de lysotype DT104, néanmoins, d'autres travaux ont pu mettre en évidence la présence de cette structure pour d'autres lysotypes et même d'autres sérotypes chez *Salmonella*, laissant ainsi supposer qu'il existe également un transfert horizontal de ces gènes. Les méthodes moléculaires ont pu ainsi mettre en évidence l'implication des intégrons, dans les transferts horizontaux de cluster de gènes et par conséquent dans la diffusion de souches multi-résistantes. D'autres méthodes moléculaires sont actuellement en cours de développement, elles font appel à la technologie de PCR en temps réel permettant la détection rapide et sensible de gènes de résistance, ou à la technologie de puces à ADN qui permet la mise en évidence simultanément de mutations et de nombreuses séquences génomiques, en particulier celles codant pour les résistances à différentes familles d'antibiotiques.

### 4.3. Méthodologie épidémiologique

Au plan épidémiologique, on distingue la surveillance, des études ciblées ponctuelles (enquêtes).

#### Programme de surveillance

La surveillance consiste en un recueil et une analyse systématique et durable de données, faisant l'objet d'un retour vers ceux qui les ont générées, utilisées pour la planification, la mise en place et le suivi de politique de santé publique.

La surveillance de la résistance est une activité primordiale d'un programme de lutte contre le développement de la résistance et le succès d'une surveillance européenne dépend de l'efficacité des programmes nationaux de référence et de la pertinence de ces systèmes en termes de techniques microbiologiques utilisées.

Quatre types d'informations peuvent être générés qui sont destinés à différentes catégories d'acteurs impliqués dans l'utilisation des antibiotiques (tableau 13).

**Tableau 13 : Types d'information sur la résistance bactérienne (Allouch et al., 2001).**

Type	Objet	Utilisation
1	Analyse des populations bactériennes selon le niveau de sensibilité, au sein des différentes espèces	Etablissement des valeurs critiques permettant a classification des bactéries en « sensible » ou « résistante ».
2	Statistiques globales de résistance par espèce bactérienne	Aide à l'établissement du spectre d'activité, des indications
3	Résistance bactérienne dans les infections documentées : épidémiologie et facteurs de risque	Profils de probabilité d'activité des antibiotiques Aide à la prescription médicale courante
4	Prévalence, incidence et caractéristiques des bactéries multirésistantes	Détection de nouvelles épidémies Décisions sanitaires Politique d'antibiothérapie

### Enquêtes ciblées

A côté des réseaux d'épidémiologie-surveillance généralement centrés sur une bactérie pathogène (animal ou zoonotique) ou un réservoir potentiel de gènes d'intérêt (« indicateur ») (Aarestrup, 1998), il importe de compléter le recueil d'information par des enquêtes épidémiologiques ponctuelles.

Ces dernières peuvent être conduites de façon rétrospective. Elles peuvent avoir pour objectif de repérer un facteur associé à l'émergence de la contamination par une bactérie présentant un phénotype de résistance nouveau (Ward *et al.*, 2002; Gupta *et al.*, 2003a). Il s'agit d'enquêtes de type cas-témoins ou de cohorte. D'autres études peuvent être menées au sein de collections de souches pour y rechercher (toujours rétrospectivement) des génotypes d'intérêt émergents (Faldynova *et al.*, 2003; Gado *et al.*, 2003).

Des enquêtes épidémiologiques prospectives peuvent également être faites dans le but de surveiller l'évolution de l'antibiorésistance de bactéries d'intérêt dans un contexte hospitalier (Chiappini *et al.*, 2002), dans un contexte de santé animale (Arcangioli *et al.*, 2000) ou encore afin de contrôler les effets de l'interdiction d'un additif sur l'évolution des profils d'antibiorésistance d'une population bactérienne, avec des résultats parfois contrastés (exemple des VRE, entérocoques résistants à la vancomycine et de l'interdiction de l'avoparcine en Europe) (Kruse *et al.*, 1999; van den Bogaard *et al.*, 2000; Aarestrup *et al.*, 2001a; Borgen *et al.*, 2001). Elles doivent aussi être envisagées dans le but d'abonder une analyse (quantitative) des risques (Salisbury, 2002), en générant des données représentatives d'une population donnée, en repérant et en hiérarchisant des facteurs de risque associés.

### Echantillonnage

Les modalités de recueil d'échantillons dans une population définie nécessitent un cadre méthodologique pour estimer l'indicateur de la résistance dans la population ciblée et permettre des analyses statistiques (Davison, 2000). Le nombre d'échantillons requis dépend des objectifs de l'étude, de la population visée et de la puissance statistique demandée. La taille de l'échantillon est limitée par des contraintes pratiques liées au coût du recueil et de l'analyse. Par exemple, pour estimer la proportion (prévalence) de bovins porteurs d'*E. coli* résistant dans un élevage de 200 animaux avec un intervalle de confiance à 95 %, de  $\pm 5$  %, l'étude de 132 animaux choisis aléatoirement sera nécessaire si la prévalence attendue est de 50 %. Cette estimation est basée sur un test parfait ayant 100 % de sensibilité et 100 % de spécificité et si la population ciblée au niveau de l'animal ou de la bactérie est homogène en ce qui concerne la résistance.

Plusieurs niveaux d'études peuvent être pris en compte dans le cas de la résistance aux antibiotiques :

- Gène de résistance
- Colonie bactérienne
- Bactérie viable (ex : isolat sur milieu de culture)
- Densité de l'inoculum
- Echantillon (ex : fèces)
- Animal individuel
- Groupe d'animaux (ex : classes d'âge)
- Population animale

La connaissance de la variabilité *a priori* de la résistance à chaque niveau et entre eux est nécessaire pour développer des stratégies de prélèvements appropriées.

D'un point de vue théorique, on peut donc analyser la mesure de la résistance du point de vue de l'espèce bactérienne, de l'hôte ou de la population animale. Les paramètres clés sont la moyenne et la distribution du nombre (b) de bactéries testées par sujet et le nombre et la proportion (p) de bactéries résistantes dans chaque sujet. Il n'est pas possible de relier directement la proportion (P) d'hôte portant des bactéries résistantes à la proportion de bactéries résistantes sans connaître ces 4 composantes. De plus, il n'est pas possible de comparer directement les résultats d'études pour lesquels un ou plus de ces composants diffèrent. Ceci signifie qu'il n'est pas possible de comparer directement les résultats de deux études ayant différents nombres de bactéries testées par sujet et que des différences de prévalence de la résistance aux antibiotiques chez les sujets peuvent résulter de différences (non mesurées) dans la distribution statistique des nombres de bactéries testées par sujet.

Si P est la proportion de sujet pour lequel une résistance à un antibiotiques est détectée, la relation entre P, p et b, s'écrit dans le cas le plus simple correspondant à un nombre de souches testées par hôte b égal, et une proportion p égale chez chaque sujet, de la manière suivante :

$$P = 1 - (1 - p)^b$$

P est aussi sensible à une variation de b qu'à une variation de p. On ne peut donc pas relier p à P sans connaître b qui est dépendant de la taille de la population bactérienne chez chaque hôte, de la méthode de prélèvement et de la méthode d'isolement.

Plus généralement, si pour un sujet  $i$  dans un échantillon de  $N$  sujets,  $b_i$  bactéries sont testées et que la proportion  $p_i$  de résistance varie d'un sujet à l'autre, alors on obtient

$$P = \frac{1}{N} \left[ \sum_{i=1}^N (1 - (1 - p_i)^{b_i}) \right]$$

$P$  est donc dépendant des valeurs de  $p_i$  et  $b_i$ . Une hétérogénéité dans les valeurs de  $p_i$  ou de  $b_i$  influence la relation entre  $P$  et les taux individuels  $p_i$ .

La proportion  $p_i$  au niveau de chaque individu est le rapport de la taille de la population de bactéries résistantes par la population totale. La mesure de ce rapport au sein des sous populations bactériennes d'une flore complexe dépend donc de la taille de ces populations au sein de l'inoculum analysé par les méthodes bactériologiques plus ou moins sélectives.

Au niveau général, la relation entre  $p$  (taux de résistance) et  $P$  (prévalence chez l'hôte) est simplifiée si une seule souche, isolée de manière aléatoire du prélèvement issu d'un animal lui-même choisi au hasard au sein de lots différents, est testée du point de vue de la résistance aux antibiotiques.

### Méthodes microbiologiques

Le choix des méthodes microbiologiques dépend des objectifs du programme de surveillance ou du type d'étude et influence donc les résultats. Pour un échantillon donné obtenu sur un animal, il est possible d'isoler aléatoirement une ou quelques souches en utilisant un milieu sélectif ou non de l'espèce bactérienne visée. Il est également possible d'isoler les bactéries résistantes à un antibiotique donné en utilisant un ou plusieurs milieux sélectifs contenant différentes concentrations de l'antibiotique. Les performances en termes d'isolement sont alors dépendantes de la taille de l'inoculum utilisé sur chaque boîte, du type de milieu sélectif et de la taille des populations bactériennes. Enfin pour des bactéries ayant des densités très faibles au sein de la flore étudiée, la procédure d'isolement peut inclure une étape d'enrichissement comme dans le cas de la recherche de salmonelles (Nolan *et al.*, 1995).

Pour des isolats cliniques, on suppose en général que l'on a une diffusion clonale et que l'antibiogramme vaut pour les souches individuelles (Andrews, 2001a; Andrews, 2001b). Cependant pour les flores commensales, il n'y a pas de recommandations sur les méthodes appropriées pour mesurer quantitativement la résistance dans ces populations. Au sein d'un échantillon, l'abondance en souches résistantes peut s'exprimer sous forme de nombre de bactéries par unité de poids (Linton *et al.*, 1978) ou sous forme de proportion (pourcentage) de bactéries résistantes (Langlois *et al.*, 1983; Dunlop *et al.*, 1998b). Dans ces études, l'estimation de la résistance dépend d'une mesure sur des isolats provenant de population contenant des millions de bactéries. Récemment, des méthodes d'analyse de la distribution de la résistance à un antibiotique donné au sein de la population d'*E. coli* ont été proposées (Humphry, 2002).

## 4.4. Les indicateurs de la résistance

Plusieurs types d'indicateurs de la résistance sont donc utilisables pour exprimer les résultats de programme de surveillance ou ceux issus d'études épidémiologiques.

Pour les programmes de surveillance, il est recommandé de recueillir les données brutes (CMI, diamètres d'inhibition) pour chaque souche bactérienne récoltée, conjointement à des informations épidémiologiques et/ou cliniques.

Les résultats sont rapportés sous forme d'histogrammes de distribution de la sensibilité des souches à un antibiotique donnée. Ce type de données permet d'identifier et de décrire les sous-populations de souches selon leur niveau de sensibilité au sein des principales espèces bactériennes. Ces données sont utiles pour définir les valeurs critiques qui délimitent les catégories cliniques (S, I, R).

Pour les principales espèces bactériennes, les résultats interprétés, reportés sous la forme du nombre de souches résistantes par le nombre total de souches testées, sont des **taux de résistance** à un (des) antibiotique(s) donné(s). Ce taux de résistance est exprimé sous forme d'un **pourcentage**, en fonction de paramètres pertinents disponibles et dépendants des informations recueillies lors de l'échantillonnage. Il est possible d'analyser le taux de résistance en fonction de l'espèce animale d'origine, du moment de l'échantillonnage (diagnostic, surveillance à l'abattoir), du type d'élevage (si l'information est recueillie), de l'état de santé des animaux (maladie, sain), du site d'isolement (caecal, fécal, pulmonaire, etc.).

Dans le cas d'infections documentées, il s'agit d'exprimer les résultats selon l'origine du prélèvement en fonction de paramètres cliniques et épidémiologiques connus pour être des facteurs de risque de résistance

(ex : antécédents d'antibiothérapie, rechute), pour les principales catégories d'infections. Pour les bactéries pathogènes vétérinaires, ces données peuvent servir à l'établissement du spectre d'activité de la molécule et de ses indications thérapeutiques (résumé des caractéristiques du produit) et sont utilisés dans le cadre de l'enregistrement des médicaments et de l'aide à la prescription. Si les lieux et moments de recueil sont standardisés entre pays avec des méthodes microbiologiques équivalentes, ces informations peuvent servir de base à un programme de surveillance international.

Les modalités de prélèvement influent donc sur la nature de la population échantillonnée et donc sur le taux de résistance mesuré dans l'espèce bactérienne. Ainsi, par exemple, le taux de résistance à un antibiotique chez *E. coli* dépend du statut clinique de l'animal (sain, malade), du site de prélèvement (fécal, urinaire, pulmonaire), de l'âge de l'animal, etc.

Lorsqu'il est possible de mesurer au sein de la population le nombre de sujets porteurs de bactéries résistantes, il est possible de mesurer la **prévalence** de la résistance qui s'exprime sous forme d'un ratio égal au nombre de sujets positifs (porteur de la bactérie résistante) par rapport au nombre d'animaux testés. Cette prévalence peut être calculée pour des individus ou pour des groupes d'animaux tels que les lots abattus ou les élevages. La prévalence est alors exprimée sous la forme du ratio égal au nombre de groupes positifs par rapport au nombre de groupes testés.

Les résultats en termes de prévalence dépendent de la densité de la population bactérienne résistante chez chaque sujet testé, c'est-à-dire de la proportion de souches résistantes au sein d'une population bactérienne donnée dans un échantillon et de la capacité de détection de la méthode d'analyse utilisée.

La modification du taux de résistance peut être du fait de la diffusion d'un clone résistant remplaçant une fraction de la population sensible ou d'un changement dans la pression de sélection entraînant un accroissement de la population résistante. La détection de ce changement peut être obtenue par l'analyse des séries chronologiques.

#### **A retenir**

Plusieurs types d'indicateurs de la résistance sont utilisables pour exprimer les résultats de programme de surveillance ou ceux issus d'études épidémiologiques. Pour les principales espèces bactériennes, les résultats interprétés, reportés sous la forme du nombre de souches résistantes par le nombre total de souches testées, sont des **taux de résistance** à un (des) antibiotique(s) donné(s). Lorsqu'il est possible de mesurer au sein de la population le nombre de sujets porteurs de bactéries résistantes, il est possible de mesurer la **prévalence de la résistance** qui s'exprime sous forme d'un ratio égal au nombre de sujets positifs (porteur de la bactérie résistante) par rapport au nombre de sujets testés.

## **II. Suivi de la résistance aux antibiotiques en filière de production animale**

Face à l'augmentation du pourcentage de résistance chez des bactéries pathogènes, aussi bien en médecine humaine que vétérinaire, la mise en place de programmes de surveillance est indispensable. La surveillance de la résistance aux antibiotiques chez l'animal a pour principaux enjeux de détecter l'émergence, et d'apprécier une éventuelle diffusion, de bactéries pathogènes pour l'homme (ou l'animal), qui auraient acquis un gène de résistance à des antibiotiques utilisés en médecine humaine (ou animale), donc susceptibles d'être à l'origine d'échec thérapeutique, voire de mortalité.

Aussi, la mise en place d'un système de surveillance, au sein d'un dispositif national de sécurité sanitaire, peut avoir différents niveaux d'objectifs :

- documenter le taux de résistance pour différentes espèces bactériennes isolées à différents niveaux (animaux malades et sains, produits alimentaires, homme) ;
- détecter des nouveaux événements à l'origine d'une alerte (par exemple émergence d'une résistance bactérienne susceptible de représenter un danger pour la santé publique ou animale), soit pour en étudier les causes, soit dans un objectif de prévention des risques ce qui nécessite, outre de s'assurer de la qualité du système de surveillance, de s'assurer de la capacité des organismes nationaux compétents à réagir en temps voulu ;
- surveiller un ensemble de données afin de caractériser des tendances; ainsi, le dispositif de surveillance doit-il permettre de collecter des données de qualité, comparables dans le temps et l'espace ;

- le système de surveillance peut également avoir la capacité d'étudier les changements de prévalence de multirésistance (détection de clones multirésistants) par l'analyse régulière de la distribution des phénotypes de résistance en fonction du temps par l'exploitation des bases de données.

La mise en place de programmes de surveillance peut être fondée sur plusieurs types d'approches permettant le recueil de différents indicateurs mesurés à différents niveaux de population animale (animaux, bandes ou lots, élevage, groupement, type de production, région, pays) et dans différents secteurs de la chaîne de production alimentaire (alimentation animale, animaux, élevage, environnement, arrivée abattoir, environnement abattoir, atelier de transformation, produit brut, produit à la vente).

Chez l'animal, les isoléments proviennent, soit d'animaux malades dans le cadre d'un diagnostic bactériologique vétérinaire, soit d'animaux sains (prélèvement à la ferme ou à l'abattoir).

Les indicateurs mesurés dans un programme de surveillance de la résistance aux antibiotiques peuvent être :

- le taux de résistance aux antibiotiques dans une population bactérienne ;
- la prévalence de la résistance aux antibiotiques dans une population animale.

## 1. Dispositif de surveillance de la résistance bactérienne chez l'animal en France

Au plan national, la résistance aux antibiotiques chez les bactéries d'origine animale est surveillée par trois programmes.

- Le réseau de laboratoires « Resapath » (Réseau de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes), animé par l'Afssa (laboratoires de Ploufragan et Lyon) et financé par une convention avec le Ministère de l'agriculture, et de la pêche, collecte les données sur la résistance aux antibiotiques chez des bactéries isolées d'animaux (bovins, porcins et volailles) malades dans le cadre du diagnostic bactériologique vétérinaire.
- Les plans de surveillance annuels, mis en place par la Direction générale de l'alimentation (DGA) permettent la récolte, à l'abattoir, des fèces ou caeca d'animaux sains, desquels sont isolées des souches d'*E. coli*, d'*Enterococcus faecium* et de *Campylobacter* sp. Quelques isolats de salmonelles ont aussi été obtenus dans les trois filières (bovine, porcine et aviaire).
- Le réseau de laboratoires « *Salmonella* », animé par l'Afssa (laboratoire LERQAP<sup>(14)</sup> de Maisons-Alfort) permet de recueillir des souches de salmonelles d'origine non humaine, envoyées pour sérotypage, pour les soumettre à un antibiogramme.

Les trois programmes sont décrits ci-dessous et sont analysés selon le principe d'une grille d'analyse commune afin de juger de leur adéquation par rapport à leurs objectifs initiaux et de proposer des modalités d'évolution en fonction des objectifs définis de santé publique et animale.

Les résultats détaillés de la surveillance nationale annuelle de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries d'origine animale, par filière et par espèce bactérienne, font l'objet de rapports annuels des travaux de l'Afssa.

### 1.1. Surveillance des pathogènes vétérinaires

Les données recueillies par un tel système sont utiles :

- aux vétérinaires praticiens pour les informer de l'existence de souches pathogènes résistantes à leurs traitements de première ou seconde intention ;
- aux épidémiologistes pour analyser l'évolution du taux de résistance selon les espèces bactériennes, l'espèce animale et le type de pathologie, et détecter l'émergence de nouveaux phénotypes de résistance.

En France, la surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries pathogènes des bovins est assurée depuis plus de vingt ans (Martel *et al.*, 1993) et a été étendue aux filières avicole et porcine, en 2001, pour donner naissance à un réseau unique : le Resapath.

Une quarantaine de laboratoires de diagnostic vétérinaire, publics et privés, ont adhéré volontairement au réseau après signature d'une charte définissant les règles de fonctionnement du réseau. Les laboratoires de l'Afssa (Ploufragan et Lyon) recueillent les données, organisent la diffusion d'informations et proposent des essais d'aptitude pour la réalisation des antibiogrammes.

(14) Laboratoire d'étude et de recherche sur la qualité des aliments et des procédés.

Le Resapath est géré par un comité de pilotage composé de 5 partenaires : la DGAI, l'Afssa, la Société nationale des groupements techniques vétérinaires (SNGTV), un représentant de laboratoires d'analyses privés et un représentant de laboratoires d'analyses publics.

Le Resapath fait partie de l'ONERBA (Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques) qui fédère en France, les réseaux de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez l'homme et l'animal.

Les comités techniques spécialisés ont défini d'une part les espèces bactériennes à surveiller pour chaque espèce animale et d'autre part les antibiotiques à prendre en compte pour chacune d'elle (tableaux 14, 15 et 16). Les antibiotiques ont été définis en fonction de leur intérêt thérapeutique et/ou épidémiologique.

Les laboratoires d'analyses vétérinaires volontaires choisissent, selon leur localisation géographique ou leurs activités, le site de l'Afssa auquel ils communiquent les résultats d'antibiogrammes effectués. Les données sont communiquées anonymées à l'Afssa.

Chaque laboratoire choisit la ou les filière(s) animale(s) pour laquelle (ou lesquelles) il souhaite adresser ses résultats d'antibiogrammes, accompagnés de renseignements concernant les souches analysées. Les commémoratifs demandés sont les suivants :

- les références d'enregistrement ;
- la date et le lieu de prélèvement (département ou code postal) ;
- la nature du prélèvement ;
- l'espèce animale ;
- l'âge de l'animal ;
- le type d'élevage ;
- la pathologie observée ;
- le(s) traitement(s) antibiotique(s) administré(s).

Les fiches cliniques ne permettent pas toujours, cependant, de distinguer les cas cliniques primaires n'ayant pas été précédemment traités, de ceux correspondant à des rechutes. Cette source d'information doit donc être utilisée avec précaution car elle relève d'un biais d'échantillonnage (les prélèvements ou les animaux pouvant être soumis à ce diagnostic bactériologique à la suite d'échecs thérapeutiques).

Ainsi, la surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries pathogènes vétérinaires est fondée sur l'analyse des résultats d'antibiogrammes réalisés au cours d'un diagnostic. Les résultats sont exprimés en pourcentage de résistance pour les principaux pathogènes vétérinaires.

Les informations recueillies sont destinées aux praticiens et aux autorités compétentes en matière d'AMM des médicaments vétérinaires.

**Tableau 14 : Liste des bactéries suivies par le Resapath en fonction des filières animales.**

Filière	Bactéries
Bovine	<i>Escherichia coli</i> pathogènes (K99, autres <i>E. coli</i> ) <i>Salmonella enterica</i> subsp <i>enterica</i> pathogènes <i>Mannheimia haemolytica</i> , <i>Pasteurella multocida</i> , autres Pasteurelles, <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Streptococcus dysgalactiae</i> et <i>Streptococcus uberis</i> , <i>Staphylococcus</i> à coagulase positive, <i>Staphylococcus</i> à coagulase négative
Porcine	<i>Escherichia coli</i> pathogènes (K88, 078:K80, 0141:K85, 09, autres <i>E. coli</i> ) <i>Salmonella enterica</i> subsp <i>enterica</i> pathogènes <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> , <i>Pasteurella multocida</i> <i>Streptococcus suis</i> <i>Staphylococcus hyicus</i> , <i>Staphylococcus</i> à coagulase positive, <i>Staphylococcus</i> à coagulase négative
Avicole	<i>Escherichia coli</i> pathogènes (078:K80, 01:K1, 02:K1, autres <i>E. coli</i> ) <i>Salmonella enterica</i> subsp <i>enterica</i> pathogènes <i>Pasteurella multocida</i>

On peut ainsi noter que depuis 1992, en France, la majorité de staphylocoques coagulase positive isolés à partir de mammites chez les vaches laitières est restée sensible à l'oxacilline. Après l'interdiction du chloramphénicol comme antibiotique chez les animaux producteurs de denrées alimentaires en application du règlement LMR, il n'a pas été observé de réduction rapide du pourcentage de résistance à cet antibiotique chez les principaux germes pathogènes des bovins.

Depuis 1993, la majorité des souches de *E. coli* isolées en filière bovine est sensible aux céphalosporines. Dès 2002, on a constaté un décalage, au sein de la population, des diamètres d'inhibition des souches sensibles vers la catégorie résistante. En 2003, l'émergence de souches résistantes dans les trois filières surveillées par le Resapath a été confirmée et des gènes de résistances aux bêta-lactamines et aux céphalosporines ont été mis en évidence par PCR chez ces souches (Meunier *et al.*, 2005).

## 1.2. Surveillance de la flore commensale

La surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries présentes au sein de la flore intestinale des animaux est complémentaire de la surveillance des bactéries pathogènes. Elle est considérée comme un indicateur épidémiologique pertinent de suivi de la politique d'usage (Franklin *et al.*, 2001).

En France, la surveillance de la flore commensale a été initiée en 1999 pour la filière poulet de chair et a été étendue aux filières porcine et bovine, respectivement en 2000 et 2002.

La surveillance de la résistance bactérienne des bactéries de la flore commensale est suivie en France dans le cadre d'un plan de surveillance mis en place par la DGAI, en collaboration avec l'Afssa.

**Tableau 15 : Antibiotiques suivis par le Resapath en filière bovine.**

Antibiotique	Salmonelle <i>E. coli</i> digestif	Pasteurelle	<i>E. coli</i> <sup>1</sup>	Staphylocoques <sup>1</sup>	Streptocoques <sup>1</sup>
Pénicilline G				X	
Ampicilline	X	X	X		X
Amoxicilline + ac. clavulanique	X	X	X		
Oxacilline					X
Céfalotine			X		
Céfopérazone			X		
Céfuroxime			X		
Ceftiofur	X	X			
Cefquinome	X	X	X		
Streptomycine	X	X	X		
Kanamycine	X		X	X	
Gentamicine	X	X	X	X	
Apramycine	X*			X	
Spectinomycine	X	X			
Florfénicol	X	X		(X)	(X)
Chloramphénicol	(X)	(X)			
Tétracycline	X	X	X	X	X
Erythromycine		X		X	X
Spiramycine				X	
Lincomycine				X	X
Tilmicosine		X			
Bacitracine				X	
Colistine	X		X		
Triméthoprim + Sulfamides	X	X	X		
Acide nalidixique	X	X	(X)		
Enrofloxacin	X	X			
Marbofloxacin	X	X	(X)		
Danofloxacin	X	X			
O129		(X)			

( ) Option, sans transmission au demandeur, intérêt épidémiologique.

\* Option, avec transmission au demandeur.

1 : contamination du lait.

Le programme actuel a pour objectif de fournir une évaluation annuelle du taux de résistance chez des bactéries commensales des animaux (*Escherichia coli* et *Enterococcus faecium*) au sein des 3 principales filières de production (poulet de chair, porc, bovin). Une stratification est également réalisée en fonction du type de production (filière aviaire : standard, label ou export ; filière bovine : veau, bovin de boucherie, vaches de réforme).

Fondés sur un tirage aléatoire national, les résultats sont obtenus selon les principes des recommandations internationales. Une souche, par animal prélevé, est isolée à partir d'un milieu de culture adapté et chaque animal provient d'un lot différent. Le nombre d'échantillons de fèces et caeca collectés par espèce animale à l'abattoir est de 200 environ pour analyser 100 souches indépendantes par espèce bactérienne. Les antibiotiques testés pour chaque genre bactérien sont présentés au tableau 17.

**Tableau 16 : Liste minimale d'antibiotiques testés par le Resapath en filières avicole et porcine.**

Bactéries à Gram +		Bactéries à Gram -				
<i>Streptococcus Suis</i>	<i>Staphylococcus hyicus</i>	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	<i>E. coli</i> et Salmonelles Porc    Volaille		<i>Pasteurella multocida</i> Porc    Volaille	
Amoxicilline Quinolone 1 <sup>re</sup> G Enrofloxacin Sulfamide + TMP						
Pénicilline G Lincomycine Gentamicine		Amoxicilline+Clav Florfénicol				
Ceftiofur Tétracycline	Ceftiofur Tétracycline Oxacilline	Ceftiofur Tétracycline Tylosine	Néomycine Colistine	Gentamicine Colistine	Ceftiofur Tétracycline Tylosine	Ceftiofur Tétracycline

**Tableau 17 : Antibiotiques testés dans le cadre du plan de surveillance en France.**

Antibiotiques	<i>Campylobacter</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. faecium</i>
Acide nalidixique	X	X	
Amoxicilline			
Amoxicilline+acide clavunamique			
Ampicilline	X	X	X
Apramycine		X	
Avilamycine			X
Céfalotine			
Céfixime			
Céfoxitine			
Ceftazidime			
Chloramphénicol		X	X
Ciprofloxacine	X	X	
Erythromycine	X		X
Florfenicol		X	
Gentamicine	X	X	X
Kanamycine			
Néomycine		X	
Streptomycine		X	X
Tétracycline	X	X	X
Triméthoprime		X	
Vancomycine			X
Virginiamycine			X

L'isolement est réalisé par des laboratoires vétérinaires départementaux, pour les prélèvements des filières aviaire et porcine, avant transmission des souches aux laboratoires de l'Afssa pour la réalisation de la mesure des concentrations minimales inhibitrices. Ce processus d'analyse introduit un délai de réalisation du fait du regroupement des souches. Cette organisation ne permet donc pas un processus d'alerte rapide en cas de détection d'une souche particulière.

Les prélèvements sont répartis aléatoirement sur les abattoirs des principales régions de production. Cependant, ils ne sont pas répartis de manière uniforme sur l'année, car dépendant de l'activité des services vétérinaires. La saisonnalité n'est donc pas prise en compte et peut être une source de biais dans l'analyse des variations temporelles qui sont aujourd'hui limitée à l'année.

Les informations géographiques ne sont pas prises en compte dans l'analyse des données. Cependant, il a été possible en production avicole d'analyser le lien entre utilisation et résistance aux antibiotiques, grâce au recueil des fiches de lot correspondant à la majorité des prélèvements. En production avicole, il est donc envisageable de renforcer le programme pour assurer un suivi en continu du lien entre utilisation et résistance. Ce type d'analyse est uniquement descriptive mais elle pourrait être effectuée par des techniques statistiques adaptées dès lors qu'une série temporelle suffisante est obtenue (Lopez-Lozano *et al.*, 2000; Monnet *et al.*, 2001).

Les résultats obtenus pour *E. coli* et *E. faecium* indiquent que les pourcentage de résistance à un antibiotique diffèrent selon les espèces animales chez lesquelles les souches ont été prélevées.

Les résultats obtenus entre 1999 et 2003 chez *E. coli* démontrent :

- une réduction significative du taux de résistance à l'apramycine en filière aviaire et porcine ;
- une réduction du taux de résistance au chloramphénicol et au triméthoprim en filière aviaire ;
- une réduction du taux de résistance à la streptomycine en filière porcine.

Ceux obtenus sur la même période chez *Enterococcus faecium* démontrent une réduction du taux de résistance au chloramphénicol et aux streptogramines en filière aviaire.

Chez les souches d'*Enterococcus faecium* isolés du porc, les taux de résistance les plus élevés sont ceux observés avec la tétracycline, l'érythromycine, la streptomycine et les streptogramines avec une augmentation menée en parallèle entre 2001 et 2002 suivie d'une réduction en 2003. Sur les 4 ans de suivi, le pourcentage de résistance à la vancomycine, inférieur à 10 %, a augmenté de 3,3 % en 2000 à 8,5 % en 2003.

### 1.3. Surveillance des bactéries zoonotiques

Les bactéries zoonotiques sont transmises à l'homme par les aliments qu'il consomme et sont responsables de toxi-infections alimentaires. Elles peuvent être également transmises par contact avec les animaux, ou indirectement par d'autres voies. La prévalence élevée et les conséquences de ces infections sur la santé humaine justifient leur surveillance en amont de la chaîne alimentaire. L'objectif de la surveillance de la résistance aux antibiotiques des bactéries zoonotiques est de fournir des données permettant l'analyse des tendances évolutives en termes de résistance des souches aux antibiotiques et en particulier de mettre en évidence l'émergence de souches multirésistantes ou présentant de nouveaux phénotypes de résistance. Cette surveillance au niveau des animaux et de l'alimentation est comparée aux résultats issus de la surveillance des infections chez l'homme. L'analyse épidémiologique de ces données permet d'analyser le poids relatif des différentes sources de contamination, d'analyser les incidents épidémiques et de prévenir certaines infections humaines par la mise en œuvre de processus d'alerte.

En France, deux principaux genres bactériens zoonotiques font l'objet de surveillance pour leur caractère de résistance aux antibiotiques : *Campylobacter* et *Salmonella*.

#### ***Campylobacter***

Les infections à *Campylobacter* constituent la première cause d'infections bactériennes intestinales dans le monde et leur incidence est en augmentation dans la plupart des pays qui en font la surveillance. Les cas sporadiques sont la principale forme d'expression des infections à *Campylobacter* (Friedman *et al.*, 2000). Cependant, les cas sporadiques pourraient correspondre à des épidémies communautaires ou cas groupés non détectés par des systèmes de surveillance insuffisamment performants (absence de système de surveillance et d'alerte, diversité des techniques de laboratoires utilisées en routine et insuffisance du diagnostic d'espèce et de type pour relier les cas entre eux).

En France, 2 études d'incidence menées en Charente Maritime en 1996 (Charlet, 1996) et dans la Mayenne entre 1998 et 2000 ont montré une incidence de 27 et 38 pour 100 000 respectivement. Une extrapolation réalisée pour la France indique un nombre de cas confirmés de 15 995 à 21 650 dont 3247 à 4395 seraient hospitalisés et 16 à 22 décéderaient (InVS, 2003). Les données obtenues à partir des statistiques sur les voyageurs suédois ont confirmé une incidence de 33,5 cas pour 100 000 (Ekdahl *et al.*, 2004).

La mise en place d'une surveillance basée sur les laboratoires de ville en France a confirmé l'importance de ce pathogène dans les laboratoires qui effectuent sa recherche.

L'infection à *Campylobacter* est une zoonose et la transmission principale semble se faire par ingestion soit d'aliments contaminés dans la chaîne de production principalement la volaille (contamination des carcasses lors de l'éviscération) et consommés insuffisamment cuits, soit indirectement par la consommation d'aliments mangés crus comme certains légumes contaminés au foyer par les précédents. Pour ce qui concerne les volailles, la contamination se retrouve au niveau des produits finis, du fait de la contamination des carcasses lors de l'éviscération à l'abattoir (Afssa, 2004). Il faut aussi noter qu'une part non négligeable des poulets consommés en France (25 %) en 2003 est importée et échappe au système de surveillance mis en place dans la filière volaille.

Les *Campylobacter* sont peu pathogènes pour l'animal et de nombreux animaux sont porteurs de *Campylobacter*. Les réservoirs sont les animaux domestiques (volaille, bovins, porcins, ovins et caprins), les animaux de compagnie (chiens, chats) et les animaux sauvages (oiseaux, rongeurs). Si le contact avec des animaux domestiques ou de compagnie a été retrouvé comme facteur de risque des infections à *Campylobacter* chez l'homme dans certaines études, le lien épidémiologique avec les animaux sauvages est en revanche difficile à établir. Cependant les animaux sauvages sont à l'origine d'une contamination environnementale, notamment de l'eau (Friedman *et al.*, 2000). Les voyages à l'étranger (pays en voie de développement), le contact avec de la viande crue dans le cadre d'une activité professionnelle, les activités aquatiques sont également des facteurs de risque d'acquisition des infections à *Campylobacter*.

En France, la surveillance de la résistance aux antibiotiques chez *Campylobacter*, est réalisée dans le cadre du plan de surveillance décrit ci-dessus pour les bactéries de la flore commensale.

Cette surveillance a concerné la filière avicole dès 1999 puis la filière porcine en 2000 et la filière bovine à partir de 2002. Elle a porté sur deux espèces de *Campylobacter* : *C. coli* et *C. jejuni*. Les modalités de cette surveillance ont suivi celles du plan de surveillance des bactéries sentinelles.

Les prélèvements effectués au niveau des abattoirs selon des plans d'échantillonnage représentatifs des productions françaises ont permis d'isoler plusieurs centaines de souches puis d'en analyser la sensibilité vis-à-vis des principales familles d'antibiotiques (pénicillines, macrolides, tétracyclines, quinolones et aminosides) selon une méthode de dilution en milieu gélosé. Les résultats montrent que les souches de *Campylobacter jejuni* isolées de volailles sont fréquemment résistantes aux tétracyclines, inconstamment sensibles aux fluoroquinolones et à l'ampicilline, habituellement sensibles aux macrolides et toujours sensibles à la gentamicine.

### **Salmonella**

Les salmonelles non typhiques constituent la majorité des bactéries du genre *Salmonella* et demeurent les principales responsables de gastro-entérites d'origine infectieuse dans le monde. Le réservoir majoritaire de ces salmonelles est le règne animal et s'étend à toutes les espèces (mammifères, oiseaux, reptiles, insectes...), pour lesquelles les salmonelles vont se multiplier au niveau du tube digestif de l'hôte animal.

De nombreux travaux apportent la preuve de la transmission de souches de salmonelles à partir de produits alimentaires d'origine animale responsables de toxi-infections alimentaires. D'après les données européennes compilées (Anonymous, 2003b), les produits alimentaires associés à des salmonelloses sont (données 2000) :

- |   |        |
|---|--------|
| - les œufs et les ovoproduits           | 67,6 % |
| - les produits carnés                   | 8,6 %  |
| - les produits isolés de volaille       | 4,3 %  |
| - les produits de la mer et coquillages | 3,6 %  |

Il s'agit le plus souvent d'aliments crus ou peu cuits dont les caractéristiques physico-chimiques permettent la multiplication des salmonelles.

La contamination humaine peut également être liée à une transmission directe à partir de l'élevage, la diffusion se faisant soit directement par portage chez l'animal sain ou le plus souvent à partir de l'environnement proche de l'élevage.

Lorsque l'animal infecté développe une salmonellose clinique, celui-ci sera écarté de toute la chaîne de transformation et dans ce cas, la transmission par voie alimentaire est peu probable. Cependant, l'animal infecté est susceptible de contaminer l'environnement d'élevage et même d'autres animaux proches, si bien que la transmission de *Salmonella* à l'homme est encore possible soit par contact direct avec l'animal infecté, soit de façon indirecte par l'environnement proche de l'animal infecté.

Les sérotypes les plus fréquemment impliqués dans les toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) sont (année 2000) (Anonymous, 2003b) :

- Enteritidis 70,5 %
- Typhimurium 20,1 %
- Virchow 1,4 %
- Heidelberg 0,7 %
- Hadar 1,4 %

Cette infection peut s'exprimer sous différentes formes cliniques en fonction d'une part du sérotype et de la souche à l'origine de l'infection et d'autre part de la réceptivité de l'hôte.

Compte tenu de la gravité des infections salmonelliques, de leur impact en santé publique et surtout de l'importance du réservoir animal permettant la diffusion à de nombreuses espèces, il est apparu depuis longtemps indispensable d'exercer une surveillance épidémiologique aussi bien des salmonelles d'origine humaine que de celles isolées chez l'animal, dans les aliments et dans l'environnement.

Si depuis quelques années, l'incidence des infections à *Salmonella* semble en diminution dans les pays développés, une augmentation de la résistance aux antibiotiques est constatée, en particulier pour certains sérotypes qui semblent pouvoir acquérir plus facilement que d'autres de multiples résistances. Ceci a justifié pleinement la mise en place d'une surveillance de l'évolution de la sensibilité des souches d'origine non humaine collectées à partir de réseaux spécifiques coordonnés par l'Afssa.

Les données relatives à la résistance aux antibiotiques des salmonelles d'origine non humaine sont obtenues, soit dans le cadre du Resapath (dans le cas d'une pathologie animale), soit dans le cadre du réseau « *Salmonella* ».

Le nombre le plus important de souches collectées est obtenu à partir du réseau « *Salmonella* », dont l'objectif premier est de suivre les tendances évolutives et spatio-temporelles des sérotypes de *Salmonella* d'origine non humaine isolées de différents secteurs :

- secteur « Santé et production animale » qui comprend les souches isolées de prélèvements effectués sur l'animal et à partir de son environnement d'élevage immédiat ;
- secteur « Hygiène des aliments » qui comprend les souches isolées de l'alimentation humaine ou animale et celles provenant de l'environnement des ateliers de transformation et des abattoirs ;
- secteur « Ecosystème naturel » qui regroupe toutes les souches issues du milieu naturel.

Les souches reçues dans le cadre du réseau « *Salmonella* » sont accompagnées de renseignements épidémiologiques, en particulier l'origine et la nature du prélèvement (espèce animale, nature de l'aliment, l'origine géographique) et l'étude de leur sensibilité aux antibiotiques est réalisée selon la technique d'antibiogramme par diffusion en milieu gélosé Mueller Hinton selon les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM). Les souches sont testées vis-à-vis d'un panel d'antibiotiques représentatifs des principales familles d'antibiotiques. La lecture des antibiogrammes s'effectue de façon automatisée, depuis 1997, permettant une bonne standardisation des résultats et l'intégration de ces résultats dans une base de données permet la réalisation de requête spécifique. Ces résultats sont exprimés sous forme de diamètres d'inhibition sur la base des critères du CA-SFM, à partir desquels sont déduits les résultats interprétés permettant une classification clinique en souches résistantes (« R »), intermédiaires (« I ») ou sensibles (« S »). Seize antibiotiques sont testés systématiquement (tableau 18) et seize autres antibiotiques sont testés sur les souches présentant une résistance aux céphalosporines de troisième génération ou aux fluoroquinolones ou les souches présentant un profil de penta-résistance de type ASCTSu (résistance à l'ampicilline, la streptomycine, le chloramphénicol, la tétracycline et les sulfamides).

Les souches collectées par l'Afssa sont adressées par les laboratoires vétérinaires ou agroalimentaires participant au réseau ; environ 150 laboratoires adhérents envoient régulièrement, de façon volontaire, au total 5000 à 10000 souches selon les années pour sérotypage depuis 1997. Les souches sont ensuite dédoublonnées pour l'étude de l'antibiorésistance ; lorsque plusieurs souches de même sérotype isolées

d'un prélèvement de même nature et de même origine et issues d'un même colis sont collectées, une seule souche est testée afin d'éviter une surestimation de certaines catégories de prélèvements et d'apprécier au mieux les tendances et évolutions de la résistance aux antibiotiques. Ce dédoublement est réalisé en dynamique et une procédure de vérification de l'existence de doublons résiduels est en cours de développement.

**Tableau 18 : Liste des antibiotiques testés systématiquement pour la surveillance des salmonelles d'origine non humaine.**

Famille d'antibiotique	Antibiotiques testés (charge, diamètres critiques selon le CA-SFM (mm))
bêta-lactamines	Ampicilline (10 µg, 19-14) Amoxicilline + acide clavulanique (20µg + 10µg, 21-14)
Céphalosporines	Céfalotine (30 µg, 18-12) Céfotaxime (30 µg, 21-15) Ceftazidime (30 µg, 21-15)
Aminoglycosides	Streptomycine (10UI, 15-13) Gentamicine (10UI, 16-14) Kanamycine (30UI, 17-15)
Phénicolés	Chloramphénicol (30 µg, 23-19)
Tétracyclines	Tétracycline (30UI, 19-17)
Sulfamides	Sulfaméthoxazole-triméthoprim (23.75 µg+1.25 µg, 16-10) Sulfamides (200 µg, 17-12)
Quinolones	Acide nalidixique (30 µg, 20-15) Ofloxacin (5 µg, 22-16) Enrofloxacin (5 µg, 22-17)
Pomoxine	Colistine (50 µg, 15)

La surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les salmonelles d'origine non humaine est une activité provenant d'une démarche volontaire. Elle permet le suivi depuis plus d'une décennie de l'évolution du taux de résistance pour les principaux sérotypes et les principales sources d'isolement non humaines de salmonelles.

Les résultats présentés dans le tableau 19 montrent l'évolution et la distribution de la résistance à chaque antibiotique en fonction de la filière animale d'origine dans le secteur « Santé et production animales » de 2001 à 2003. Durant cette période, il est observé une diminution de la fréquence de souches résistantes aux aminopénicillines, à la streptomycine, au chloramphénicol et aux sulfamides dans les filières bovine et porcine, ainsi que l'absence de résistance aux céphalosporines et aux fluoroquinolones en 2003. Dans la filière bovine, on observe une diminution très importante de la résistance à la tétracycline alors que dans la filière porcine, des souches résistantes à la gentamicine apparaissent depuis 2002. Dans la filière « volaille », des souches résistantes à la céfalotine ont été identifiées parmi lesquelles des souches de sérotype Virchow sont apparues résistantes au céfotaxime par production de CTX-M. C'est dans cette filière que les fréquences de résistance à l'acide nalidixique sont les plus élevées et quelques souches résistantes aux fluoroquinolones ont été identifiées.

Si la tendance évolutive s'oriente dans l'ensemble pour les trois filières d'origine animale vers une diminution de la fréquence de résistance des souches à certains antibiotiques, c'est dans la filière porcine qu'on identifie la fréquence la plus faible de souches multisensibles et aucune souche sensible à l'ensemble des antibiotiques testés n'a été observée en 2003.

Le grand nombre de sérotypes, de type de sources d'isolement, et la liste des antibiotiques testés rend les analyses de données complexes. Le développement d'outils de gestion de base de données a permis ces dernières années une exploitation multi-critères des résultats et la mise en place de la détection de phénotypes d'intérêt ainsi que la recherche rétrospective de souches de phénotype de résistance spécifique. Ces données, couplées à des informations d'épidémiologie moléculaire peuvent être utilisées dans le cas d'enquête épidémiologique. L'utilisation de panels d'antibiotiques comparables en surveillance médicale humaine et non humaine permet des comparaisons de données à des fins d'épidémiologie (Weill *et al.*, 2003).

**Tableau 19 : Fréquences de résistance (Souches classées R) de *Salmonella* spp. à chaque antibiotique en fonction de la filière animale d'origine dans le secteur « santé et production animale » en France entre 2001 et 2003 (Source Réseau « *Salmonella* », Afssa-Lerqap).**

	Bovins			Porcins			Volaille		
Année	2001	2002	2003	2001	2002	2003	2001	2002	2003
n	174	307	199	34	50	28	1990	1776	1492
Ampicilline	27,6	15,0	12,1	26,5	30,0	14,3	23,3	21,6	18,4
Amoxicilline + ac. Clavulanique	4,0	3,9	0,0	2,9	2,0	0,0	0,8	1,2	0,6
Céfalotine	0,0	1,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,9	1,1	1,5
Céfotaxime	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
Ceftazidime	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Streptomycine	34,5	30,3	29,6	61,8	44,0	53,6	23,2	30,6	40,5
Gentamicine	0,0	1,0	0,0	0,0	2,0	3,6	1,2	1,0	0,4
Kanamycine	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,9	1,4	1,2
Chloramphénicol	28,2	16,3	12,6	17,6	28,0	14,3	6,9	7,5	5,4
Tétracycline	42,5	24,1	16,6	73,5	68,0	78,6	38,9	29,4	30,0
Sulfaméthoxazole-triméthoprim	1,1	0,7	0,5	8,8	10,0	17,9	15,6	14,5	11,9
Sulfamides	36,8	19,5	22,1	58,8	44,0	50,0	21,3	19,1	15,0
Acide nalidixique	5,2	3,3	1,0	0,0	2,0	0,0	18,0	16,4	13,9
Ofloxacin	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,1
Enrofloxacin	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,3	0,3
Multisensible	23,0	29,0	23,1	5,9	6,0	0,0	25,2	21,0	13,3

#### 1.4. Analyse des programmes de surveillance

Une étude analytique des trois programmes de surveillance peut être réalisée en se référant à la publication de Cornaglia *et al.* (Cornaglia *et al.*, 2004) (tableaux 20, 21 et 22). Cinq objectifs principaux des systèmes de surveillance ont été distingués dans cette publication :

- suivi des tendances de la résistance aux antibiotiques ;
- évolution de l'incidence d'un mécanisme particulier de résistance ;
- évolution de l'incidence d'un clone particulier ;
- évolution de l'incidence des infections liées à une résistance aux antibiotiques ;
- détection de l'émergence de micro-organismes inhabituels potentiellement importants en termes de résistance (alerte).

Les trois tableaux comparatifs ci-dessous permettent de faire un état des lieux et d'identifier certains points faibles. Le système actuel permet de collecter une information sous forme de taux de résistance pour différentes espèces bactériennes collectées dans différentes espèces animales productrices de denrées alimentaires. Cependant, la collecte des informations, l'analyse des données et la communication auprès des acteurs des filières, devraient être améliorées pour permettre de suivre l'évolution d'indicateurs tels que la prévalence des bactéries résistantes, leur incidence et, pour les bactéries pathogènes vétérinaires, les conséquences en termes de santé animale.

Les recommandations pour l'évolution du système national de surveillance sont détaillées dans le chapitre recommandations de cette section.

#### A retenir

Le dispositif national de surveillance bénéficie d'une expérience de plusieurs années dans le cadre de la surveillance des salmonelles et des bactéries pathogènes des bovins. Grâce au soutien du Ministère de l'Agriculture, cette surveillance a été renforcée ces 5 dernières années par la mise en place de plans de surveillance au niveau de l'abattoir pour les bactéries de la flore intestinale (*E. coli*, *Enterococcus*, *Campylobacter*) et par l'extension de la surveillance des bactéries pathogènes vétérinaires des filières porcines et avicoles. Il est le fruit d'une bonne collaboration avec les services vétérinaires, les laboratoires d'analyse vétérinaire privés et publics, les organismes de recherches, l'ONERBA et est en relation avec un programme de surveillance européen (ARBAO). Cependant, ces réseaux ne couvrent pas l'ensemble des filières de productions, ni les animaux de compagnie. L'information sur les taux de résistance pour les bactéries présentes dans les aliments n'est obtenue de manière régulière que pour les salmonelles et on ne dispose que d'informations parcellaires pour les autres bactéries.

Enfin, les données recueillies sont des taux de résistance par espèce bactérienne et non des taux de prévalence des bactéries résistantes chez les animaux ou leurs produits et donc ne reflètent pas directement le risque d'exposition du consommateur, ni le risque pour la santé publique.

## 2. Harmonisation des données

### 2.1. Harmonisation nationale

La comparaison des résultats obtenus par différents laboratoires suppose de vérifier les résultats fournis et d'organiser des contrôles d'aptitude réguliers destinés à harmoniser les résultats.

Cette harmonisation a été réalisée dans le cadre du fonctionnement du Resapath. Ce réseau étant un réseau multicentrique, il s'est avéré nécessaire de s'assurer que tous les résultats d'antibiogrammes étaient comparables entre eux, quels que soient les laboratoires où ils ont été réalisés.

La cohérence des antibiogrammes est vérifiée par l'organisation régulière d'essais inter-laboratoire d'aptitude et la participation de l'Afssa à des essais d'aptitude européens dont l'Afssa est co-responsable dans le cadre de l'action concertée ARBAO-II.

Les objectifs d'un Essai Inter-Laboratoires (EIL) sont, d'une part, de faire un état des lieux des techniques utilisées par les laboratoires adhérant au réseau et, d'autre part, de valider les résultats d'antibiogrammes réalisés en routine par les laboratoires. En effet, le traitement des données d'antibiogrammes adressées au réseau ne devrait pas prendre en compte celles issues d'un laboratoire qui aurait obtenu des résultats statistiquement différents des autres participants lors de l'EIL.

### 2.2. Harmonisation au niveau européen

Le Danemark a mis en place dès 1995 un plan annuel de surveillance complémentaire de la surveillance de la résistance chez les bactéries pathogènes de l'homme, des animaux et les bactéries zoonotiques. Les résultats de cette surveillance ont été publiés dès 1997. Après revue des programmes de surveillance existants (Gnanou *et al.*, 2000), des recommandations ont été élaborées visant à l'harmonisation de la mise en place de ces recommandations dans le cadre d'une action concertée européenne (Caprioli *et al.*, 2000). Ces recommandations ont été reprises par un groupe d'experts de l'OIE (Franklin *et al.*, 2001).

**Tableau 20 : Objectifs et caractéristiques des différents réseaux nationaux.**

Type de surveillance	Sous-type	Resapath	Plan de surveillance	Réseau « <i>Salmonella</i> »
Décrire et quantifier les tendances	Décrire et quantifier les phénotypes de résistance vis à vis de critères épidémiologiques	Oui : analyse nationale et annuelle	Oui : tirage aléatoire des prélèvements et des souches, mais variation dans le planning annuel	Oui : envoi volontaire massif ; représentativité +/- bonne : tendances/filières/type de prélèvement
	Décrire et quantifier les résistances vis à vis de critères cliniques	Oui : mais pas d'informations sur les conséquences cliniques	Non pertinent : prélèvements sur animaux sains	Non : pas d'informations précises ; pourrait être fait si les questionnaires étaient mieux renseignés
Evolution de l'incidence d'un mécanisme particulier de résistance		Oui	Oui : actuellement au niveau global, mais risque de biais liés au recueil des souches et à la répartition par type de production	Oui : exemple phénotype penta-R (ASCTSu) chez <i>S. Typhimurium</i>
Evolution de clones résistants particuliers	Phénotype du clone	Oui	Oui : analyse de profil de résistance possible	Oui
	Génotype du clone	Non : étude spécifique	Non : nécessite la mise en place d'études particulières ; souches disponibles pour la recherche	Non : étude spécifique
Evolution des infections antibio-résistantes		Non : mais réalisable techniquement	Non pertinent	Non
Système d'alerte	Mise en place de système d'alerte	Oui : la réactivité dépend de la transmission de l'information du laboratoire à la tête de réseau	Non	Evènements qualifiés d'alerte (résistance aux céphalosporines de troisième génération, fluoroquinolones, pentarésistance chez <i>Salmonella</i> non typhimurium)

**Tableau 21 : Nature des informations collectées par les différents réseaux nationaux.**

Description de l'information	Critère	Resapath	Plan de surveillance	Réseau « <i>Salmonella</i> »
Information sur les laboratoires	Identification individuelle	Oui	Oui : information sur performance en termes d'isolement	Oui : feuille de renseignements
Information sur les sujets	Fiche de description du sujet	Oui	Oui	Oui : feuille de renseignements
	Type d'élevage, production	Oui : données anonymées	Oui : en production avicole, possibilité d'associer à l'usage des antibiotiques sur les lots via la fiche de lots	Non : information pourrait être plus précise si les questionnaires étaient mieux renseignés ; information sur localisation géographique des élevages détenue par le laboratoire fournisseur
	Information sur dates	Oui	Oui : pour des raisons organisationnelles, le recueil n'est pas stratifié au niveau mensuel ou trimestriel d'où un risque de biais	Oui : date de réception des souches, mais la date de prélèvement n'est pas systématiquement renseignée
	Information sur souches	Oui	Oui	Oui : sérotype, génotype (éventuellement) (lysotype)
	Thésaurus clinique	Oui	Non pertinent	Non
Indicateurs, dénominateurs et stratification		Non : pas d'information sur la fréquence de recours aux laboratoires par les praticiens	Stratification par classe d'âge (bovin), type de production (volaille)	Stratification des données au niveau des filières de production animale
Activité laboratoire	Nombre de praticiens	Non	Non	Non : les laboratoires participant disposent d'informations sur le nombre d'échantillons soumis à analyse pour recherche de salmonelles, mais cette information de nature confidentielle (client) n'est pas transmise
	Population couverte	Non	Oui : mais non exploité	Non
	Nombre d'échantillons analysés	Non : pas d'information sur l'activité des laboratoires	Oui : mais non exploité	Non : pas d'information sur l'activité des laboratoires
Activité élevage	Taille de l'élevage	Oui	Oui : mais non exploité	Non
	Type d'élevage	Oui	Oui : exploité pour volaille	Non : information pourrait être plus précise si questionnaires étaient mieux renseignés.
	Taille de bandes	Non	Oui : mais non exploité	Non

**Tableau 21 (suite) : Nature des informations collectées par les différents réseaux nationaux.**

Description de l'information	Critère	Resapath	Plan de surveillance	Réseau « <i>Salmonella</i> »
Données	Prise en compte des doublons	Oui	Non : tirage d'1 animal/bande	Non : élimination prospective des échantillons identiques avant la réalisation de l'antibiogramme et en rétrospectif au niveau de la base de données
	Justification de la prise en compte des doublons	Oui		
	Définition des dupliqués	Oui	Non	Oui : isolat de même date, même laboratoire, même sérotype, même origine épidémiologique
	Type de données collectées	Diamètres d'inhibition : essai d'aptitude et vérification des phénotypes rares	Quantitative CMI : nombre de souches/CMI	Diamètres d'inhibition + RIS
	Mode de stockage de données	Base de données sous Access	Base de données sous Excell et données brutes archivées sur papier	Fichier OSIRIS puis transfert dans base de données sous Access
	Fréquence de l'analyse des données	Annuelle	Annuelle : le processus de recueil et la taille des équipes entraînent un traitement séquentiel des souches recueillies et un délai long d'obtention de l'information	Annuelle + événements identifiés ponctuellement et qualifiés « d'alertes » (résistance aux céphalosporines de troisième génération, résistance aux fluoroquinolones, pentarésistance chez <i>Salmonella</i> non Typhimurium..)
	Nombre minimum de souches pour rapporter les résultats	10	100 : peut être inférieur à 100 si prévalence faible	Non défini : environ 3000 à 4000 isolats (dédoublonnés rétrospectivement) sont testés annuellement ; Résultats de surveillance rendus si nombre de souches supérieur à 10
	Influence des informations cliniques sur la fréquence d'analyse	Non	Non	Non
	Analyse des variations saisonnières	Non	Non : problème de reproductibilité du plan de prélèvement	Non
	Présentation des résultats	Papier	Rapport	Publication, rapport
	Fréquence des rapports	Annuelle + lettres d'information	Annuelle	Annuelle
	Mode de diffusion des rapports	Courrier	Limité : services ministériels, Afssa	National + LCR
	Informations incluses dans les rapports	Détaillées	Origine des souches, méthodologie, résultats et analyses	Détails par secteurs, filières et sérotypes
	Mode de comparaison de données de différentes sources	Oui	Oui	Oui

**Tableau 21 (suite) : Nature des informations collectées par les différents réseaux nationaux.**

Description de l'information	Critère	Resapath	Plan de surveillance	Réseau « <i>Salmonella</i> »
Présentation des résultats	R/I/S	Oui	Oui : + multi résistance	Oui
	Quantitatif	Diamètre	CMI	Diamètres, CMI (si besoin)
	Tableau	Oui	Oui	Oui
	Graphique	Oui	Oui : histogramme de distribution des CMI	Oui
Format de rapport	Papier	Oui : site Afssa.fr	Oui	Oui
	Internet		Possible : format pdf	Non

**Tableau 22 : Modalités de gestion des différents programmes de surveillance nationaux.**

Critère	Resapath	Plan de surveillance	Réseau « <i>Salmonella</i> »
Comité de pilotage	Oui	Oui	Oui : comité pour collecte des souches
Plan de diffusion de rapports	Oui	Non	Non
Plan d'information alerte	En cours de discussion	Non	En cours de discussion
Plan d'intervention	En cours de discussion	Non	Non
Transfert d'information pour la mise à jour du résumé des caractéristiques du produit	Oui vers ANMV	Oui vers l'ANMV	Non
Transfert d'information pour la définition des indications thérapeutiques	Non	Non	Non
Etablissement de recommandations d'usage et de bon usage	Non	Non : juste des tendances dans l'évolution de la résistance pour chaque antibiotique	Ponctuelle dans les cas « d'alerte »

A la suite de recommandations concernant la surveillance de la résistance, un programme européen ARBAO (Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin) a été mis en place en 1997 et s'est déroulé jusqu'en 2001. Ce projet a abouti à un ensemble de recommandations concernant les programmes européens de surveillance de la résistance chez l'animal (Caprioli *et al.*, 2000). Le projet ARBAO-II a débuté en 2002 avec pour principaux objectifs l'harmonisation des résultats d'antibiogramme, la mise en place d'un réseau de laboratoires nationaux vétérinaires de référence et d'un site pour la saisie de données de qualité égale. Dans le cadre de l'harmonisation des résultats, quatre séries d'essais inter-laboratoires (EIL) concernant les techniques de réalisation d'antibiogrammes pour salmonelles, staphylocoques/streptocoques, pasteurelles et *Campylobacter* ont été organisées au cours des années 2003 et 2004. Vingt laboratoires nationaux des états-membres ont participé à ces EIL (ARBAO II)<sup>(15)</sup>.

En tant que coordinateurs du Resapath, ainsi que du programme de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries sentinelles et du réseau « *Salmonella* », les laboratoires de l'Afssa – sites de Ploufragan, Lyon, Fougères et Maisons-Alfort - ont participé à ces EIL. L'Afssa (Lyon et Ploufragan) a également organisé un EIL pour pasteurelles et *Actinobacillus*.

L'objectif de ces essais est de savoir si les techniques et les référentiels utilisés par les différents pays participants produisent des résultats comparables.

Les animateurs d'ARBAO II ont pris récemment contact avec les responsables de la standardisation européenne EUCAST pour établir des valeurs critiques pour les bactéries d'origine animale via un sous groupe de travail informel, VET-CAST.

(15) <http://www.dfvf.dk>

Les modalités de réalisation des plans de surveillance suivent les recommandations de l'action concertée européenne ARBAO (Caprioli *et al.*, 2000). La récolte des souches via un échantillonnage aléatoire des animaux à l'abattoir est comparable à celle réalisée par les programmes nationaux de surveillance danois, suédois, norvégiens, néerlandais, anglais et espagnol. L'action concertée ARBAO II s'est fixée comme objectifs d'organiser des essais inter-laboratoires concernant les antibiogrammes réalisés et a entrepris de collecter les données issues des surveillances nationales.

Les recommandations européennes élaborées dans le cadre de la directive zoonose se sont inspirées des recommandations d'ARBAO II et des recommandations internationales (Franklin *et al.*, 2001). A terme, un laboratoire communautaire européen devrait être désigné par la Commission Européenne sur proposition des états-membres. L'expérience acquise par les animateurs des actions ARBAO sera alors mise à profit pour le développement d'une surveillance pérenne européenne.

### **III. Analyse de l'impact de l'usage des antibiotiques sur la résistance bactérienne chez l'animal**

La résistance bactérienne aux antibiotiques se retrouve dans différents réservoirs, environnemental, humain et animal.

L'expertise scientifique du rôle des antibiotiques dans la constitution d'un réservoir de résistance chez l'animal, doit pouvoir conduire à des recommandations éclairées sur l'usage des antibiotiques, dans un contexte de santé animale et publique. Cette expertise repose sur un certain nombre de travaux et de publications dont la qualité doit être analysée avec une rigueur à la hauteur des enjeux sanitaires et économiques associés.

L'analyse ci-dessous concerne les études publiées portant sur la résistance aux antibiotiques étudiée sur des populations animales dans le secteur de l'élevage.

#### **1. Etude de l'émergence de la résistance**

L'émergence de la résistance aux antibiotiques peut avoir plusieurs définitions en fonction du phénomène étudié :

- au niveau de la bactérie, l'émergence peut être due à l'acquisition d'un nouveau mécanisme de résistance par une bactérie naturellement sensible à un antibiotique ;
- au niveau d'une population, l'émergence peut être caractérisée par l'apparition d'un nouveau mécanisme de résistance à un antibiotique au sein d'une population bactérienne inconstamment sensible à cet antibiotique, ou à l'augmentation de la prévalence de la résistance au sein d'une population faiblement résistante à un antibiotique donné.

La probabilité de mise en évidence d'un nouveau phénotype ou mécanisme au sein d'une population dépend de la taille de l'échantillon de la population étudiée. Cependant, l'utilisation de milieux de culture contenant un antibiotique permet de mettre en évidence, au sein d'une flore complexe, des bactéries résistantes à cet antibiotique même si elles sont présentes en faible proportion. La capacité de détection dépend du nombre de souches collectées et analysées ainsi que de la vigilance de l'équipe en charge de l'analyse des souches pour reporter l'émergence du phénomène.

La probabilité de détecter un événement rare dépend de sa fréquence au sein de la population.

Compte tenu des outils d'observation disponibles, il est aujourd'hui difficile de dater l'émergence d'une résistance dans une espèce bactérienne ou une population. L'utilisation de la littérature scientifique pour résoudre ce problème, même de façon qualitative, peut avoir de l'intérêt. Néanmoins, la hiérarchie chronologique des dates de publication de l'émergence d'un nouveau mécanisme de résistance ne reflète pas nécessairement la chronologie de l'émergence. On peut aussi souligner que les résultats relatifs à une émergence peuvent faire l'objet d'un biais de « notoriété » (études de la résistance ciblées à un temps donné sur des molécules nouvellement mises sur le marché), sauf si la résistance est directement liée à des nouvelles molécules antibiotiques d'origine synthétique, pour lesquelles aucune résistance naturelle n'est possible.

## 2. Etude de la sélection et de la diffusion de la résistance

La relation entre l'usage des antibiotiques chez l'animal et la résistance aux antibiotiques chez des bactéries isolées chez l'animal peut être appréciée par trois types d'approche :

- une approche descriptive : description conjointe de l'usage des antibiotiques et des taux de résistance en fonction de paramètres tels que le temps, la filière animale, le type d'élevage, les modalités d'usage (ces paramètres n'étant pas indépendants) ;
- une approche expérimentale : mise en oeuvre d'essais cliniques ne visant pas à connaître la relation entre exposition et résistance dans la population réelle, mais uniquement à vérifier une hypothèse par un protocole expérimental *ad hoc* et dont la mise en oeuvre se fait dans des conditions éloignées de la réalité; les résultats ne peuvent donc être extrapolés qu'avec une extrême précaution (ce type d'étude est en particulier conduit dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un additif antibiotique à l'alimentation animale ou d'un médicament vétérinaire) ;
- une approche étiologique : quantification de la relation entre usage d'antibiotiques et risque de colonisation des animaux par des bactéries résistantes à ces molécules, en conditions réelles; ces études épidémiologiques doivent pouvoir démontrer le lien de cause à effet selon les critères de Hill, dont la chronologie (la cause doit précéder l'effet), l'effet dose ou durée, la force d'association, et la réversibilité.

### 2.1. Etude de l'impact sur les bactéries responsables de zoonose

Les travaux présentés ci-dessous portent essentiellement sur *Campylobacter* et *Salmonella*.

#### **Campylobacter**

##### **- Etudes descriptives**

Les études descriptives portant sur la résistance des *Campylobacter* permettent de comparer l'évolution de taux de résistance à divers antibiotiques avec leurs modalités d'usage, principalement en filières aviaire et porcine.

Ainsi, un lien temporel est suggéré par de nombreux auteurs entre la mise sur le marché de quinolones en élevage, et chez l'homme, et l'augmentation observée ultérieurement de la résistance, à cette famille d'antibiotiques, de souches de *Campylobacter* isolées chez l'animal et l'homme (Endtz *et al.*, 1991; Zhang *et al.*, 2003). Cette augmentation a été observée en filière aviaire, par comparaison des taux de résistance au début des années 1990 et au début des années 2000, en Allemagne (Luber *et al.*, 2003) et en France (Desmonts *et al.*, 2003). Les travaux de surveillance danois (programme DANMAP) ont décrit une augmentation du taux de résistance à l'acide nalidixique, pour les *Campylobacter jejuni* isolés en filière aviaire de 1996 à 2001, passant de 0 % à 8 % ; à l'inverse, chez le porc, les taux de résistance observés chez *Campylobacter coli* ont diminué de 17 % à 5 %, de 1998 à 2001, coïncidant avec la période suivant le retrait d'une formule orale composée de fluoroquinolone (DANMAP, 2001; DANMAP, 2003).

De même, des taux plus élevés de résistance aux macrolides chez des souches de *C. coli* isolées de porcs sont attribués, par plusieurs auteurs, à l'utilisation importante de macrolides, en tant que facteur de croissance et de médicaments vétérinaires, dans la filière porcine (Van Looveren *et al.*, 2001; van Boven *et al.*, 2003); (Aarestrup *et al.*, 1997; Aarestrup *et al.*, 1998c) ; les mêmes observations sont issues des plans de surveillance français (données non publiées).

Des associations du même type, entre les taux de résistance observés et les usages selon les filières, sont également rapportées pour la streptomycine (Aarestrup *et al.*, 1997; Aarestrup *et al.*, 1998b; Pezzotti *et al.*, 2003) et les quinolones (Aarestrup *et al.*, 1998b).

Des différences de fréquences de sensibilité des *Campylobacter* isolés de mêmes espèces animales, selon les pays, pourraient résulter, au moins dans certains cas, de différences d'utilisation des antibiotiques (tableau 23). Les comparaisons sont cependant relativement difficiles à réaliser en l'absence de système de surveillance des usages, harmonisés d'un pays à l'autre.

**Tableau 23 : Pourcentage de résistance des souches de *Campylobacter jejuni* isolées de poulets selon les pays.**

Pays	Erythromycine	Tetracycline	Enrofloxacin (E) ou ciprofloxacin (C)	Référence
Danemark	0	4	0 (E)	(Aarestrup <i>et al.</i> , 1997)
Espagne	0	31,8	98,7 (C)	(Saenz <i>et al.</i> , 2000)
France	0,3	57	17 (E)	(Avrain <i>et al.</i> , 2003)
Irlande du Nord	0,4	13	2,9 (C)	(Oza <i>et al.</i> , 2003)
Taiwan	17	83	92 (C)	(Li <i>et al.</i> , 1998)

Dans une même filière, des études descriptives ont également rapporté des différences selon le type de production. Par exemple, en filière aviaire, les *C. coli* sont trouvés moins souvent résistants chez les poules pondeuses par rapport aux volailles de chair (Van Looveren *et al.*, 2001), ce qui pourrait être lié à une moindre utilisation d'antibiotiques chez les pondeuses. Cette association n'est pas toujours observée. En effet, par exemple, en filière bovine, Sato *et al.* (Sato *et al.*, 2004) rapportent des niveaux de résistance semblables entre des souches isolées de vaches d'élevages conventionnels ou issues de l'agriculture « biologique ». Par ailleurs, Piddock *et al.* n'observent pas de relation entre la sensibilité de souches isolées d'élevages de vaches laitières et les traitements administrés aux animaux (Piddock *et al.*, 2000).

#### **- Etudes expérimentales**

L'émergence et la persistance de souches de *Campylobacter* résistantes aux fluoroquinolones par un traitement à l'enrofloxacin à dose thérapeutique, a été démontrée expérimentalement pour *C. coli* chez le porc (Delsol *et al.*, 2004b) et pour *C. jejuni* chez le poulet (van Boven *et al.*, 2003, McDermott *et al.* 2002). L'effet du traitement n'a pas été démontré sur le taux de résistance des colibacilles (van Boven *et al.*, 2003). Ces expériences démontrent que, dans les conditions expérimentales, l'exposition aux fluoroquinolones est responsable d'une émergence rapide de la résistance des *Campylobacter* vis-à-vis de ces antibiotiques ; cette résistance peut persister après l'arrêt de l'exposition.

#### **- Etudes étiologiques**

Une étude récente a démontré l'association entre l'usage thérapeutique de fluoroquinolones en filière aviaire et l'augmentation du taux de résistance à cet antibiotique des *Campylobacter* isolés de fèces (Griggs *et al.*, 2005; Humphrey *et al.*, 2005). Une mutation sur le gène *gyrA*, identifiée pour la majorité des souches résistantes, correspondrait au mécanisme à l'origine de la persistance des souches résistantes.

L'effet des antibiotiques sur la résistance, selon les types de production (label, standard ou export), a été étudié en France en filière aviaire dans le cadre d'une étude de cohorte (Avrain *et al.*, 2003). Les facteurs de croissance (bacitracine zinc, spiramycine, virginiamycine, et phosphate de tylosine) autorisés en France jusqu'au 30 juin 1999, étaient utilisés uniquement en production standard, et exceptionnellement en production destinée à l'export. Les résultats de cette étude suggèrent des associations entre les usages et les taux de résistance observés chez les animaux ; ainsi, ont été rapportées, en filière standard, une association entre l'usage d'avilamycine et une augmentation de la résistance à la tétracycline, et toutes filières confondues, l'usage d'oxytétracycline et de doxycycline avec une augmentation significative des taux de résistance à la tétracycline.

### **Salmonella**

#### **- Etudes descriptives**

Les principaux travaux descriptifs portant sur *Salmonella* permettent de distinguer les effets d'un traitement à dose thérapeutique, d'une administration à dose sub-thérapeutique.

##### **Usage thérapeutique**

En France, en filière bovine, l'étude de la résistance à l'apramycine (médicament exclusivement vétérinaire) et à la gentamicine chez *Salmonella enterica* sérotype Typhimurium, isolée chez le veau, a montré la rapidité de la diffusion de ce type de résistance (par production de l'aminoglycoside acetyltransferase AAC(3)IV) au sein des élevages, une fois celle-ci apparue quatre ans après l'autorisation de mise sur le marché de l'apramycine (Chaslus-Dancla *et al.*, 2000). L'hypothèse émise par les auteurs de cette étude, en l'absence de données sur les consommations d'antibiotiques, porte sur les conséquences d'un usage important d'une nouvelle molécule par les vétérinaires, lorsqu'elle est autorisée.

Les travaux danois, en revanche, indiquent que les taux de résistance des *Salmonella* à l'apramycine restent bas en filières porcine et bovine, voire nuls en filière aviaire, dans les conditions de leurs études (Aarestrup *et al.*, 1998b).

Ces mêmes travaux danois n'ont pas mis en évidence d'augmentation significative des taux de résistance chez *Salmonella* à l'égard de différentes familles d'antibiotiques utilisées en médecine vétérinaire (colistine, différents aminosides, quinolones, triméthoprim). Des différences ont été mises en évidence, en revanche, selon les filières animales à l'égard de la streptomycine, des sulfamides, et de la tétracycline, avec des taux de résistance toujours plus élevés en filière porcine.

##### **Usage sub-thérapeutique**

Aux Etats-Unis, l'exposition au carbadox, en tant que facteur de croissance, a été comparée aux taux de résistance chez *Salmonella* isolée du porc. Edrington *et al.* (Edrington *et al.*, 2001) concluent sur ce type d'observation, que l'usage à dose sub-thérapeutique de cet antibiotique n'augmente pas la prévalence des *Salmonella* résistantes. Les travaux danois des années 1995-1996 aboutissent aux mêmes conclusions (Aarestrup *et al.*, 1998c).

### **- Etudes expérimentales**

Plusieurs études expérimentales ont été réalisées, chez le porc, pour définir l'impact des modalités d'usage des antibiotiques sur la résistance de *S. Typhimurium*, préalablement inoculée. Les résultats apparaissent variables selon les modalités d'étude.

Une corrélation positive entre les concentrations en chlortétracycline et le nombre de *S. Typhimurium* multirésistantes, de type DT104, excrétées a été démontrée, suggérant la responsabilité des traitements antibiotiques, administrés à des doses thérapeutiques, dans la diffusion de ces micro-organismes responsables de zoonose (Delsol *et al.*, 2003; Delsol *et al.*, 2004a). Quelques travaux concernant l'effet d'un traitement à l'enrofloxacin sur la résistance des salmonelles, indiquent qu'une administration par voie orale, dans les conditions recommandées lors d'un usage thérapeutique vétérinaire, entraîne une augmentation de la fréquence de salmonelles résistantes aux quinolones (Wiuiff *et al.*, 2003; Delsol *et al.*, 2004a). Chez la dinde, l'étude de l'impact de la dose d'un traitement antibiotique sur l'émergence et la diffusion de la résistance de salmonelles a été développée pour la chlortétracycline (Nivas *et al.*, 1976). L'administration de cet antibiotique a généré l'apparition de résistance à de multiples antibiotiques ; dans cette étude, l'effet dose n'a pas été clairement démontré sur cette émergence ; en revanche les doses thérapeutiques ont été associées à une réduction plus importante de l'excrétion des salmonelles.

Des différences d'impact peuvent être observées selon la voie d'administration. Un traitement par voie intramusculaire exerce une pression de sélection moindre sur les bactéries du tube digestif par rapport à une administration orale. Cette différence d'exposition, est un argument permettant d'expliquer des taux de résistance plus faibles aux fluoroquinolones chez des salmonelles isolées de porc recevant un traitement intramusculaire à l'enrofloxacin, par rapport à un traitement oral (Wiuiff *et al.*, 2003). Dans cette étude, l'augmentation des doses du traitement intramusculaire s'est accompagnée d'une réduction plus rapide de l'excrétion des salmonelles ainsi que du taux de résistance aux fluoroquinolones.

Alors que l'impact d'un traitement antibiotique sur la résistance de salmonelles artificiellement inoculées a été démontré chez le porc, avec différents traitements antibiotiques administrés par voie orale (Ebner *et al.*, 2000), Mathew *et al.* (Mathew *et al.*, 2001) n'ont pas mis en évidence cet effet, quelles que soient les caractéristiques du traitement (administration orale d'une dose maximale constante d'apramycine, concentration croissante, expositions répétées ponctuelles à dose maximale ou alternance avec d'autres antibiotiques).

### **- Etudes étiologiques**

L'association entre l'exposition à l'apramycine à des doses sub-thérapeutiques et la résistance des salmonelles à divers antibiotiques de la famille des aminosides utilisés notamment en médecine humaine, a été étudiée par l'équipe de Edrington, dans le cadre d'une étude de cohorte chez le porc (Edrington *et al.*, 2001). Les résultats de cette étude ne mettent pas en évidence d'effet de cette exposition sur le taux de résistance des salmonelles à l'égard des aminosides testés, par rapport à des animaux non exposés. Les auteurs s'étonnent de ce résultat et mettent en avant le faible nombre d'animaux testés, compte tenu d'études similaires ayant démontré une corrélation positive entre l'exposition à l'apramycine et la résistance chez *E. coli* (Mathew *et al.*, 1998); cependant, ces résultats corroborent les résultats descriptifs des études danoises, citées plus haut.

## **2.2. Etude de l'impact sur les bactéries de la flore commensale intestinale**

L'effet des antibiotiques sur la flore intestinale commensale des animaux traités a porté principalement sur la flore coliforme et le genre *Enterococcus* (*E. faecalis* et *E. faecium*).

### **Flore coliforme**

#### **- Etudes descriptives**

Les études descriptives portant sur la résistance de la flore coliforme permettent de comparer l'évolution de taux de résistance de cette population bactérienne aux modalités d'usage des antibiotiques, dans les filières de production bovine, aviaire et porcine.

L'émergence de la résistance dans la flore coliforme, liée à l'usage des antibiotiques vétérinaires, peut être illustrée par les travaux de Chaslus-Dancla *et al.* (Chaslus-Dancla *et al.*, 1986a) relatifs à la résistance détectée à l'apramycine et la gentamicine de souches d'*E. coli* isolées en filière bovine, lors de deux épidémies de salmonellose.

Les taux de résistance aux antibiotiques chez *E. coli* sont dépendants des filières animales, suggérant un lien avec les modalités d'usage (voie d'administration, dose, âge des animaux, etc.). Chez le porc, les taux de résistance à divers antibiotiques observés chez *E. coli* isolés de la flore intestinale, sont associés à la fréquence d'exposition aux antibiotiques reçus durant les 6 premières semaines de vie (Sunde *et al.*, 1998).

En production de dindes, des comparaisons de l'exposition à la gentamicine et des taux de résistance associés, chez *E. coli*, ne démontrent pas d'impact des usages sub-thérapeutiques de cet antibiotique ; en revanche, certaines pratiques d'exposition des œufs et de jeunes poulets, à doses thérapeutiques, pourraient être à l'origine de taux de résistance plus élevés lors des premières semaines de vie des animaux (Dubel *et al.*, 1982).

Selon la voie d'administration, on constate des différences sur la résistance de souches d'*E. coli* à l'enrofloxacin, autorisée sous forme orale pour une utilisation chez la volaille dans plusieurs pays européens alors qu'aucune formulation orale n'est disponible pour les porcs ou les bovins (plusieurs molécules de la famille des fluoroquinolones sont autorisées sous forme injectable chez les bovins, le nombre de molécules autorisées est plus faible pour les porcins). Ainsi, au Pays-Bas, par exemple, les taux de résistance à la ciprofloxacine sont plus élevés pour des souches d'*E. coli* isolées de dindes, par rapport à celles du porc (Nijsten *et al.*, 1994).

En France, plus récemment, les variations dans les taux de résistance chez *E. coli* ont été étudiées en fonction du mode de production et des règles d'utilisation des antibiotiques. Une étude menée par les instituts techniques de l'élevage fournit quelques informations sur les différences existant entre le type d'élevage (élevage « bio » et élevage conventionnel fort utilisateur d'antibiotiques), et les taux de résistance aux antibiotiques chez des souches d'*E. coli* isolées de la flore intestinale de veaux, porcs ou dindes (tableau 24).

Les résultats obtenus sur quelques élevages ne sont pas représentatifs de la situation d'une filière de production, mais illustrent que les fréquences de résistance observées dans les 3 élevages conventionnels de l'étude sont plus élevées pour les représentants des familles d'antibiotiques les plus couramment utilisés et depuis le plus longtemps (amoxicilline, streptomycine, tétracycline, sulfamides, triméthoprim et acide oxolinique). A noter que, pour le porc, les taux de résistance sont plus faibles pour l'amoxicilline et l'acide oxolinique. Chez la dinde, le taux de résistance pour la spectinomycine est nul. Ces différences s'expliquent par l'autorisation de mise sur le marché, ou non, de formulation de ces antibiotiques dans les différentes filières de production.

Les taux de résistance pour les familles plus anciennes (tétracycline, sulfamides, amoxicilline, triméthoprim) sont également élevés en élevage « Bio ». Ceci pourrait s'expliquer par la diffusion des souches résistantes dans les différents environnements et le fait que plusieurs années peuvent être nécessaire pour réduire la fréquence de résistance à un antibiotique, même en absence de pression de sélection.

De plus, la plupart des études décrivant l'usage d'antibiotiques sur la résistance de la flore coliforme des animaux mettent en avant, dans leur conclusion, l'effet de facteurs écologiques sur l'apparition et la diffusion de populations bactériennes résistantes.

**Tableau 24 : Taux de résistance aux antibiotiques chez *Escherichia coli* isolés soit d'un élevage « agriculture biologique » soit d'un élevage conventionnel fort consommateur d'antibiotiques dans 3 filières de production (Bertrand *et al.*, 2002).**

	Dinde		Porc		Veau	
	Bio (n=2N40)	Conv (n=240)	Bio (n=240)	Conv (n=240)	Bio (n=240)	Conv (n=240)
Amoxicilline	22 %	64 %	7 %	3 %	47 %	99 %
Amoxicilline + Acide Clavulanique	0 %	7 %	0 %	0 %	16 %	18 %
Céfélexine	0 %	2 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Néomycine	8 %	2 %	1 %	0 %	42 %	75 %
Gentamicine	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	27 %
Apramycine	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	16 %
Spectinomycine	0 %	0 %	13 %	37 %	8 %	12 %
Streptomycine	29 %	63 %	41 %	72 %	57 %	94 %
Tétracycline	51 %	100 %	69 %	96 %	49 %	99 %
Chloramphénicol	2 %	42 %	9 %	1 %	17 %	77 %
Sulfamides	24 %	75 %	25 %	47 %	55 %	98 %
Triméthoprim	24 %	70 %	9 %	37 %	13 %	53 %
Acide oxolinique	6 %	65 %	0 %	1 %	2 %	90 %
Fluméquine	3 %	62 %	0 %	0 %	2 %	75 %
Enrofloxacin	0 %	14 %	0 %	0 %	0 %	48 %

Bio : production labellisée « Biologique », Conv : production conventionnelle.

Une des premières études dans ce domaine démontre, chez le poulet, que la résistance à la tétracycline de la population coliforme augmente durant la durée du traitement ; pendant la même période, la population coliforme de la flore intestinale de l'éleveur et de sa famille proche augmente également, suggérant le transfert des souches résistantes de l'animal à l'homme (Levy *et al.*, 1976). De même, l'introduction de la nourseothricine, un agent antimicrobien de la famille des streptothricines, comme additif à l'alimentation animale chez le porc a entraîné la sélection de la résistance à la streptothricine chez des bactéries coliformes de la flore intestinale du porc. Des bactéries résistantes à la streptothricine ont été également retrouvées dans la flore intestinale des personnels travaillant dans les porcheries, et en moins de deux ans, chez les familles de ces personnels ainsi que dans la population vivant dans les communautés proches (Hummel *et al.*, 1986). Ces exemples seraient en faveur d'une diffusion des bactéries susceptible de se faire entre animaux d'un même élevage.

#### **- Etudes expérimentales**

Les travaux de Delsol (Delsol *et al.*, 2003; Delsol *et al.*, 2004a) démontrent expérimentalement l'acquisition de mécanismes de résistance par la flore coliforme, en comparant les concentrations minimales inhibitrices (CMI) à l'égard de chlortétracycline pour des souches de porcs traités à cet antibiotique, par rapport à des souches isolées d'animaux non traités.

Les effets des modalités d'administration des antibiotiques, sur l'acquisition de résistances par *E. coli*, ont été démontrés expérimentalement dans plusieurs espèces animales.

Chez le porc, Mathew *et al.* (Mathew *et al.*, 2002) démontrent qu'entre différentes conditions d'administrations d'antibiotiques, celles correspondant à une exposition orale à l'apramycine, répétée, ponctuelle, à dose maximale, conduit à des taux de résistance les moins importants.

Chez le poulet, un traitement par voie orale aux quinolones conduit à la disparition de *E. coli* et n'induit donc pas de résistance dans cette population (van Boven *et al.*, 2003),

Chez le bovin, (Stabler *et al.*, 1982) la résistance de la flore coliforme augmente suite à un traitement à la tétracycline ; cette augmentation est différente selon que le traitement est donné à dose sub-thérapeutique ou thérapeutique. Dans le premier cas, l'augmentation s'inscrit dans le temps, dans le second, elle se manifeste deux jours après le traitement et ne persiste pas après l'arrêt.

Des paramètres d'écologie microbienne sont également mis en avant, dans ce type d'étude, pour expliquer l'impact des antibiotiques sur la résistance bactérienne. Ainsi, un suivi de la flore intestinale de porc permet de mettre en évidence que l'augmentation des taux de résistance des *E. coli*, lors d'un traitement par voie générale avec une fluoroquinolone, est liée à l'élimination de la population d'*E. coli* sensible aux quinolones, favorisant la colonisation des animaux par une population d'*E. coli* résistante (Wiuiff *et al.*, 2003). La contamination des animaux par l'environnement a également été mise en avant dans une étude expérimentale ayant démontré une augmentation du taux de résistance des *E. coli* à la tétracycline, chez le porcelet n'ayant pas reçu d'antibiotique, lors des manipulations des animaux au moment du sevrage (Hinton *et al.*, 1985). Chez le poulet, Hinton *et al.* (Hinton *et al.*, 1986) mettent en avant l'équilibre de flore variant avec l'âge des individus, pour expliquer une augmentation des taux de résistance à la tétracycline, à la fois chez des animaux exposés à l'oxytétracycline et chez des animaux non exposés, sans toutefois avoir d'effet sur le nombre total de *E. coli*.

#### **- Etudes étiologiques**

Une des premières études épidémiologiques dans ce domaine a mis en évidence, dans le cadre d'une étude transversale, une association entre le taux de résistance des bactéries entériques à Gram négatif, avec la pression de sélection dans différentes filières de production animale (Siegel *et al.*, 1974), avec des taux de résistance les plus élevés chez des souches d'*E. coli* isolées de porcs. Plusieurs études épidémiologiques récentes, dans cette filière, ont confirmé l'impact des antibiotiques sur l'acquisition de résistances chez *E. coli*.

Les travaux français de Belloc *et al.* (Belloc *et al.*, 2000) sont démonstratifs de la pression de sélection exercée par la fluméquine. Ils vérifient la chronologie des événements ainsi que la réversibilité de l'effet de l'antibiotique, avec une disparition des souches résistantes deux mois après l'arrêt du traitement.

L'impact des modalités d'usage des antibiotiques a été approfondi dans le cadre d'une étude de cohorte (Dunlop *et al.*, 1998b). Une des conclusions de cette étude est la mise en évidence d'un risque plus important de sélection de souches résistantes d'*E. coli* lorsque les antibiotiques sont dispensés à dose sub-thérapeutique dans la nourriture, par rapport à des traitements individuels.

Par ailleurs, les effets observés chez *E. coli* varient selon la nature de l'antibiotique et l'âge des animaux (Mathew *et al.*, 2001).

## Enterococcus

### - Etudes descriptives

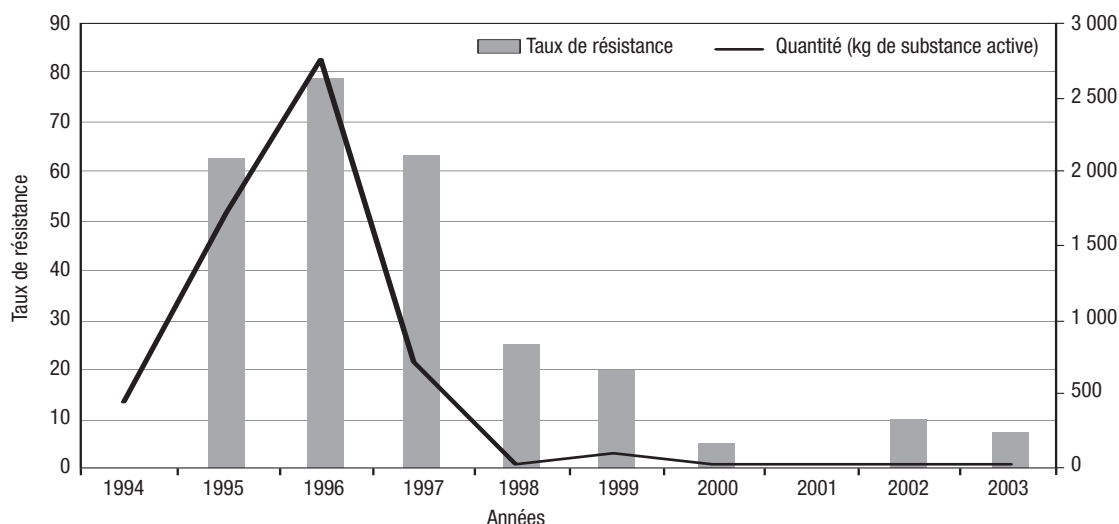
Le programme DANMAP a identifié les entérocoques comme la population bactérienne intestinale qui présentait les taux de résistance les plus élevés, par rapport aux autres bactéries visées par ces plans de surveillance (Aarestrup *et al.*, 1998c).

Les résultats de cette surveillance permettent de corrélérer des différences de taux de résistance avec des pratiques différentes selon les filières animales.

Ainsi, les taux de résistance rapportés pour *E. faecium* vis-à-vis de l'avilamycine, utilisé en filière aviaire (figure 10), étaient de près de 80 % dans cette filière, contre 2 % en filière porcine et 0 % en filière bovine en 1996 ; de même, les taux de résistance chez cette espèce bactérienne à l'égard de la bacitracine (utilisé en filières aviaire et porcine, et interdit depuis 1998 en Europe) étaient de 31 % et 41 % respectivement en filières porcine et aviaire, contre 8 % en filière bovine. Les résultats français de surveillance conduisent aux mêmes observations (Afssa-b, 2002).

Les travaux de surveillance descriptive ont également permis de mettre en évidence des différences de taux de résistance, selon les pays européens. Ainsi, dans une étude portant sur la résistance de *E. faecium* en filière porcine, Aarestrup *et al.* (Aarestrup *et al.*, 2002a) ont mis en évidence des taux de résistance, à divers antibiotiques utilisés en tant que facteurs de croissance ou à titre thérapeutique, plus élevés en Espagne et au Danemark par rapport à la Suède. Cette différence serait corrélée aux pratiques d'usages des antibiotiques selon les pays.

**Figure 10 : Variation des niveaux de résistance chez *Enterococcus faecium* isolés des fèces de volaille au Danemark en fonction des quantités d'avilamycine consommées (d'après source DANMAP).**



### - Etudes expérimentales

Les principaux travaux expérimentaux dans ce domaine consistent à étudier les effets d'antibiotiques, utilisés comme facteurs de croissance.

Concernant la tylosine, des études chez le porc, ont démontré qu'une exposition par voie alimentaire à des doses comparables à un usage vétérinaire (aliment supplémenté avec 30 µg/g de tylosine), est responsable d'une augmentation immédiate du taux de résistance aux macrolides des entérocoques intestinaux (Aarestrup *et al.*, 1998a). Les mêmes types de résultats ont été obtenus sur des entérocoques et des staphylocoques d'origine nasale ou isolés de la peau de porcs (Christie *et al.*, 1983).

Les conclusions de travaux réalisés chez le poulet traité à la tylosine à des doses plus fortes (550 mg/l d'eau de boisson), sont en revanche nuancées (Hinton *et al.*, 1986; Kaukas *et al.*, 1987). En effet, dans ces expériences, il est constaté une augmentation du taux d'entérocoques résistants à la tylosine à la fois chez les animaux traités et non traités. D'autres facteurs ont été mis en avant dans cette étude, telle que la variation, en fonction de l'âge des animaux, de la composition en espèces d'entérocoques communément résistantes à la tylosine. Dans la même espèce animale, la sélection de l'espèce la plus résistante dans la flore intestinale lors d'un traitement à la tylosine (par exemple *E. faecium* par rapport à *E. gallinarum*), est illustrée par les travaux de Kaukas *et al.* (Kaukas *et al.*, 1988).

Concernant l'avoparcine, glycopeptide utilisé jusqu'en 1997 en Europe comme facteur de croissance principalement en filières aviaire et porcine, des études expérimentales chez le poulet ont démontré un effet sélectif de l'administration de cet antibiotique sur *E. faecium* porteur du gène de résistance vanA (Robredo *et al.*, 1999).

Des travaux américains portant sur l'effet de la virginiamycine, facteur de croissance autorisé aux Etats-unis, font apparaître l'émergence de résistance à différentes familles d'antibiotiques (ampicilline, ciprofloxacine, tétracycline) chez *E. faecium* isolés de poulets ou de porcs traités. L'analyse moléculaire des souches suggère une dissémination possible entre les animaux (Donabedian *et al.*, 2003).

#### **- Etudes étiologiques**

Quelques travaux épidémiologiques apportent une démonstration de l'impact de l'usage des facteurs de croissance antibiotiques sur l'acquisition de résistance des entérocoques en filière de production animale.

L'association épidémiologique entre la consommation d'avoparcine en filière aviaire et porcine, et le taux de résistance des *E. faecium* à la vancomycine a été démontrée par une étude de cohorte rétrospective au Danemark (Bager *et al.*, 1997). Les risques relatifs étaient de 2,9 (1,4-5,9) et 3,3 (0,9-12,3) respectivement en filières aviaire et porcine. En outre, cette étude démontre la non réversibilité du phénomène, compte tenu de la persistance de souches résistantes dans des élevages non exposés depuis plusieurs mois. De même, une étude de cohorte, réalisée aux Etats-Unis (Welton *et al.*, 1998), sur les effets d'une exposition de dindes à la virginiamycine, à des doses sub-thérapeutiques, rapporte une augmentation de la résistance à l'égard de l'association quinupristine/dalfopristine, associée avec l'âge des animaux ; les auteurs suggèrent une corrélation positive avec le temps d'exposition à l'antibiotique.

La relation épidémiologique entre l'utilisation de l'avilamycine dans un lot de poulet et la résistance à l'avilamycine chez la souche d'*Enterococcus faecium* isolée aléatoirement de ce lot, a été analysée à l'aide des données recueillies sur la consommation d'antibiotiques dans le cadre du programme de surveillance français. Une étude cas-témoin a démontré (Chauvin *et al.*, 2005b) que le risque relatif de sélectionner une souche résistante à l'avilamycine sur un lot ayant reçu l'antibiotique est de 2,3 avec un intervalle de confiance de 1,2 à 4,3 ( $p < 0,01$ ). La plupart des critères pour considérer que l'association statistique est valide selon les postulats de Hill sont atteints dans cette étude. Une association forte a été observée entre la consommation d'avilamycine sur les lots et le portage de souches d'*E. faecium* résistantes à l'avilamycine. L'association est plausible au plan biologique et est compatible avec la séquence des événements. Le dernier critère qui est la relation dose-effet et notamment la relation entre la durée d'exposition du lot avec la probabilité d'isoler une souche résistante n'a pas été vérifié. Cette vérification suppose une taille d'échantillons plus importante. Cette étude est compatible avec différentes études danoises (Aarestrup, 1998; Aarestrup *et al.*, 2000a).

### **2.3. Etude de l'impact sur les bactéries pathogènes vétérinaires**

La revue de la littérature publiée indique que de nombreuses études concernent les effets des antibiotiques sur les bactéries d'origine animale, mais qu'en revanche peu d'entre elles traitent des effets sur les bactéries pathogènes vétérinaires.

#### **- Etudes descriptives**

La résistance bactérienne peut être appréciée pour des bactéries pathogènes animales, isolées de cas cliniques.

Dans le cadre du programme DANMAP, relatifs aux impacts des antibiotiques utilisés comme facteurs de croissance, ou comme médicaments vétérinaires, Aarestrup *et al.* (Aarestrup *et al.*, 1998c) concluent que les taux de résistance les plus élevés peuvent être observés chez les entérocoques et les *E. coli* pathogènes (Aarestrup *et al.*, 1998b). Les taux de résistance observés chez les staphylocoques pathogènes se sont révélés moins élevés. Cette différence pourrait être due à une moindre exposition aux antibiotiques dispensés par voie orale, de ces bactéries présentes sur la peau des animaux.

Pour ce qui concerne les *E. coli* pathogènes, les taux de résistance les plus élevés sont généralement observés en filière porcine, par rapport à la filière bovine, sauf vis à vis des bêta-lactamines et de la gentamicine (Aarestrup *et al.*, 1998b). Les taux de résistance à l'ampicilline obtenus pour cette population bactérienne étaient de 80 % chez le veau, contre 19 % chez le porc. Les auteurs attribuent cette différence au fait que les veaux de moins de 2 mois représentent une population à risque pour les diarrhées à *E. coli* et sont donc plus fréquemment exposés au traitement antibiotique. Pour la gentamicine, des différences similaires ont été obtenues, alors que cet antibiotique n'est autorisé que pour la diarrhée du porcelet au Danemark. Cette observation conduit les auteurs à supposer un éventuel mésusage de la gentamicine chez le veau (Aarestrup *et al.*, 1998b).

En France, pour la filière bovine, les résultats de surveillance de la résistance des bactéries pathogènes d'origine animale permettent de disposer d'informations sur une période supérieure à une dizaine d'année et ont permis l'étude de l'émergence de nouveaux phénotypes de résistance et de leur évolution au cours du temps (cf. §1.1 de cette section).

#### **- Etudes expérimentales**

Les expériences de Allen *et al.* (Allen *et al.*, 1992) consistent à étudier l'effet de traitement antibiotique chez le veau atteint d'infection respiratoire. Les résultats démontrent une résistance à la pénicilline, l'ampicilline et aux tétracyclines, en relation avec le traitement, chez des souches de *Mannheimia haemolytica* isolées d'animaux malades. Ce résultat n'est pas obtenu pour *Pasteurella multocida*.

#### **- Etudes étiologiques**

L'association entre l'usage des antibiotiques et la sensibilité de *S. aureus*, pathogène majeur des infections intramammaires, a été démontrée en élevage de vaches laitières (Tikofsky *et al.*, 2003). Dans cette étude, les taux de résistance de *S. aureus* étaient significativement supérieurs à plusieurs antibiotiques (ampicilline, tétracycline et pénicilline) en élevage conventionnel par rapport à des élevages de type « bio », considérés comme groupe témoin du fait d'une pression de sélection nulle.

### **3. Effet d'un arrêt de l'usage d'un antibiotique**

Ce chapitre illustre les conséquences de l'arrêt de l'usage de certaines molécules antibiotiques sur la résistance bactérienne selon les espèces animales.

Les interdictions émises quant à l'utilisation de facteurs de croissance constituent à ce titre des situations privilégiées pour étudier cet impact. Ainsi, les études publiées peuvent faire référence à l'arrêt de l'utilisation au Danemark, de l'avoparcine (en 1995), de la virginiamycine (en 1998) et de tous les autres facteurs de croissance antibiotiques (volontairement, depuis début 1999) (Aarestrup *et al.*, 2001b), ou encore aux interdictions de la Communauté européenne depuis 1997 pour l'avoparcine et 1999 pour la virginiamycine, la bacitracine zinc, la spiramycine et le phosphate de tylosine. L'avenir devrait constituer également une période de transition présentant le même type d'intérêt, avec la suppression définitive, en Europe, de tous les antibiotiques utilisés comme facteurs de croissance fin 2005.

#### **Le lien de cause à effet n'est pas toujours immédiat et/ou direct.**

L'arrêt des usages des antibiotiques ne s'accompagne pas toujours d'une réduction immédiate de la résistance bactérienne.

Dans les années 1980, Langlois *et al.* (Langlois *et al.*, 1983) avaient mis en évidence, dans des élevages de truies, qu'un arrêt de l'utilisation des antibiotiques ne s'accompagnait pas d'une réduction significative du taux de résistance, et ce, jusqu'à 126 mois après l'arrêt.

Dans le cadre de la surveillance des programmes danois, la baisse initiale de la résistance à la **virginiamycine**, chez le porc (8 % en 1999), a suivi l'arrêt de l'utilisation de cet additif, mais en 2000 un clone d'*E. faecium* résistant à la tétracycline, à la pénicilline, à l'érythromycine, à la virginiamycine a diffusé et entraîné une hausse du pourcentage de souches résistantes aux streptogramines (24 % en 2000) ; pour des raisons inconnues, ce clone n'a pas persisté les années suivantes.

Chez le poulet, (Emborg *et al.*, 2004), la probabilité d'isoler une souche résistante à la **virginiamycine** reste élevée dans des élevages de poulets, plus d'un an après la dernière prise de cet antibiotique. Ce dernier phénomène serait associé à l'émergence de souches ayant une résistance croisée entre les bêta-lactamines et la virginiamycine, sélectionnée par l'usage thérapeutique de bêta-lactamines (Emborg *et al.*, 2004). Cette observation a également été faite dans le cadre des travaux de surveillance danois : la réduction de la prévalence de la résistance à la virginiamycine a suivi, l'arrêt d'utilisation des streptogramines comme additifs alimentaires, mais depuis 1999, le taux de souches résistantes reste relativement élevé (28-25 % en 2002 ou 2003) du fait de phénomènes de co-sélection des souches par une utilisation importante des pénicillines.

En 1998, les taux de résistance à la **vancomycine** observés au Danemark, restent élevés chez *E. faecium* isolés de poulets et de porcs, malgré l'interdiction d'utiliser l'avoparcine (Aarestrup *et al.*, 1998c). A cette époque, les auteurs avaient émis comme biais possible, l'interprétation des résultats exprimés sous la forme de taux de résistance ; ils suggéraient d'une part que la prévalence (nombre d'animaux porteurs de la résistance) avait dû être réduite plusieurs mois après l'interdiction de l'avoparcine et d'autre part que le taux de colonisation d'*E. faecium* résistant à la vancomycine avait été réduit chez les animaux porteurs. L'évolution de la surveillance de cette résistance au cours des années suivantes s'est traduite par une baisse du taux

de résistance chez le poulet, passant de 72,7 %, en 1995, à 5,8 %, en 2000 (Aarestrup *et al.*, 2001b). Cette évolution a été plus lente chez les souches isolées de la flore intestinale du porc ; ceci est probablement lié à des phénomènes de co-sélection par d'autres antibiotiques (macrolides) ou par des additifs alimentaires (cuivre) pour lesquels les gènes de résistance sont portés sur le même plasmide (Hasman *et al.*, 2002); outre les phénomènes de co-résistance, la résistance aux glycopeptides est observée en filières aviaire et porcine jusqu'à 6 ans après l'interdiction de l'avoparcine (Aarestrup *et al.*, 2001b).

Ces dernières observations sont concordantes avec les résultats des travaux allemands qui démontrent une réduction de la prévalence de la résistance à la vancomycine en filière aviaire, suite à l'interdiction d'utiliser l'avoparcine (Klare *et al.*, 1999). Le même phénomène est observé chez le poulet à l'égard d'autres facteurs de croissance (Aarestrup *et al.*, 2001b) ou dans la viande de poulet destinée à la consommation humaine (Emborg *et al.*, 2003). Emborg *et al.* (Emborg *et al.*, 2004) ont démontré par ailleurs que la probabilité d'isoler des entérocoques résistants à 3 facteurs de croissance (avilamycine, erythromycine, virginiamycine) diminuait avec le temps séparant l'analyse microbiologique de la dernière utilisation de l'antibiotique.

#### **Les conséquences de l'interdiction des facteurs de croissance peuvent également être opposées à celles attendues.**

En France, les travaux de Desmonts *et al.* (Desmonts *et al.*, 2004) démontrent une augmentation des taux de résistance de *C. coli* en filière aviaire, entre 1992-1996 et 2001-2002, notamment vis à vis des quinolones, de la tétracycline et des macrolides. Outre les biais relatifs à l'étude elle-même (échantillonnage, période de prélèvement proche de la date de l'interdiction), les auteurs attirent l'attention sur de possibles augmentations des usages des antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire (dont les tétracyclines, les macrolides et les fluoroquinolones) consécutifs à l'arrêt des facteurs de croissance.

De même, l'arrêt de la tylosine, comme additif, n'a pas été suivi d'une réduction significative des entérocoques résistants aux glycopeptides, chez le porc, du fait d'une utilisation maintenue de cette molécule en tant que médicament vétérinaire. Cette utilisation s'explique par l'augmentation de l'incidence des entérites chez le porc dues à *Lawsonia intracellularis* et *Brachyspira hyodysenteriae* nécessitant la mise en place de traitements à l'engraissement.

Les données françaises de surveillance obtenues depuis une vingtaine d'années ont permis d'évaluer les conséquences en filière bovine du retrait du chloramphénicol au niveau de la résistance des *E. coli*. En 1994, le chloramphénicol a été retiré du marché. Son analogue fluoré, le florfenicol, a été mis sur le marché à partir de 1995. L'étude de la résistance au chloramphénicol et au florfenicol, de 1982 à 2002, et des gènes responsables de ces résistances, montre que le retrait du chloramphénicol a eu peu de conséquences sur la résistance des *E. coli* d'origine bovine vis-à-vis de cet antibiotique. Le pourcentage de souches résistantes a diminué mais la population résistante reste cependant majoritaire. Ces résultats pourraient être dus à des résistances croisées entre le chloramphénicol et le florfenicol (Schwarz *et al.*, 2004).

Ces différents exemples soulignent le fait qu'il n'est pas toujours aisé de prédire l'évolution d'un taux de résistance après l'arrêt d'utilisation d'une famille d'antibiotiques.

De nombreux phénomènes (coût biologique de la résistance, co-sélection par d'autres antibiotiques ou d'autres anti-infectieux, caractère épidémique ou non de certains clones ou gènes de résistance, report de consommation d'antibiotiques vers d'autres familles...) peuvent influencer l'évolution de la résistance. Il est également important de souligner que la suppression de l'usage des antibiotiques ne s'accompagne pas toujours de la disparition immédiate des résistances associées.

## **4. Limites et perspectives des travaux épidémiologiques**

Aucune étude étiologique n'est exempte de biais. Ils constituent des sources de variabilité et d'erreurs en épidémiologie qu'il importe d'analyser, de prendre en compte ou d'éviter pour ceux qui peuvent l'être, lors de l'interprétation des résultats.

### **4.1. Biais de sélection**

Les biais de sélection portent sur les différences entre l'échantillon analysé et la population source. Ils conduisent à une vision déformée de la population source et/ou de la population cible indépendamment de la précision des mesures (Bouyer *et al.*, 1995).

Les biais de sélection peuvent également concerner la constitution des groupes tests et témoins qui doivent être comparables.

### **Etudes descriptives**

Les études descriptives répondent à deux enjeux différents :

- le premier est un enjeu qui porte sur les élevages (connaître et suivre la dynamique de la résistance bactérienne au sein de ces populations avec la perspective de pouvoir évaluer l'impact des actions visant à maîtriser le phénomène) ;
- le deuxième enjeu porte sur une quantification au plus près du consommateur, ceci dans une perspective sanitaire.

Bien qu'il soit vraisemblable que le second dépende du premier, il est frappant d'observer que les études descriptives sont peu explicites sur ce sujet et ne précisent pas toujours dans quelle perspective elles se situent.

Le biais de sélection concerne ici principalement la représentativité de l'échantillon, élément déterminant des possibilités d'extrapolation des résultats à la population source qui correspond à la population sur laquelle porte l'objectif du travail. Les études descriptives reposent en majorité sur le programme DANMAP. Elles fonctionnent avec un échantillonnage aléatoire des carcasses de porcs, poulets et bovins en abattoir ainsi qu'avec un échantillon d'antibiogrammes provenant de laboratoires d'analyses vétérinaires correspondant à des prélèvements réalisés en élevage par les vétérinaires de terrain en cas de pathologie ou d'échec thérapeutique. On peut identifier 2 biais importants :

- d'une part, le prélèvement en abattoir conduit à n'échantillonner que les animaux sains (sous-estimation du risque) ;
- d'autre part, l'échantillonnage de prélèvements envoyés aux laboratoires conduit à ne considérer que les animaux atteints de maladies graves et probablement d'échecs thérapeutiques. De plus, les petits abattoirs sont souvent exclus de l'échantillon.

L'échantillonnage de produits animaux dans les points de vente au détail conduit au même type de biais que les abattoirs (Klare *et al.*, 1999).

### **Essais cliniques**

Les biais de sélection ne portent pas ici sur une déformation possible de l'image de la population source (puisque'il ne s'agit pas d'extrapoler les résultats à la réalité), mais sur la constitution des groupes contrôles et des groupes tests.

S'il existe des différences systématiques entre les groupes, les résultats peuvent être affectés. D'où l'importance d'un choix aléatoire des individus affectés à chacun des groupes dans l'ensemble des individus recrutés pour l'essai, ce qui permet d'assurer l'égalité des contextes entre les individus. Parmi les travaux examinés, si tous les essais cliniques sont contrôlés (présence d'un groupe contrôle), tous ne comportent pas de tirage au sort (essais contrôlé randomisé).

### **Etudes étiologiques**

La population source est, comme souvent dans les études étiologiques, mal définie dans nombre des travaux. Dans les faits, il s'agit, suivant les travaux, des animaux issus d'élevages dits conventionnels ou intensifs (notamment en filières porcine et aviaire) ou des animaux issus d'élevages n'utilisant pas d'antibiotiques, dont les élevages biologiques.

On retrouve souvent dans ces études étiologiques un recrutement d'élevages industriels qui ne reflète qu'une partie de l'élevage des différents pays. Des biais peuvent porter sur le choix des élevages tests et témoins dans des régions différentes ou le choix d'espèces différentes entre les groupes tests et témoins (Siegel *et al.*, 1974). Ils peuvent également porter sur un échantillonnage différentiel selon les groupes d'animaux étudiés où l'échantillonnage est plus important pour les animaux exposés aux antibiotiques thérapeutiques par rapport aux autres groupes d'animaux (Gellin *et al.*, 1989).

Le problème du biais de sélection est difficile à analyser en raison d'une part de la mauvaise définition des populations source, et d'autre part de l'absence d'explication concernant les modalités de choix des éléments de l'échantillon, élevages ou animaux.

### **Etudes interventionnelles**

On retrouve ici les mêmes problématiques que dans les études étiologiques. Deux travaux sont illustratifs de ce type de biais.

Dans l'étude de Langlois *et al.* (Langlois *et al.*, 1978b), les troupeaux considérés ont des statuts sanitaires différents. L'un d'eux est un troupeau dit « pathogen free » donc indemne d'un certain nombre de maladies.

De plus, les races sont différentes. Il s'agit ici d'un biais de sélection portant sur la comparabilité des groupes test et témoins. La portée des résultats en est amoindrie.

Les travaux d'Emborg *et al.* (Emborg *et al.*, 2003) portant sur la résistance dans les carcasses et les produits carnés de poulet au Danemark ont inclus des produits animaux d'origine non danoise, mais aucune carcasse non danoise. On a donc ici un biais dans le recrutement des échantillons qui peut conduire à une surestimation du risque pour les produits animaux, les facteurs de croissance étant encore utilisés dans la plupart des pays.

On constate ici que le choix des élevages sondés est rarement motivé et concerne la plupart du temps un type d'élevage bien spécifique ou une région géographique restreinte, le côté « pratique » semblant l'emporter sur la rigueur. De plus, le choix des groupes témoins n'est pas toujours approprié. L'étude d'Avrain *et al.* (Avrain *et al.*, 2003) fait ici figure d'exception avec les études issues du programme DANMAP, l'échantillon étant représentatif de l'ensemble des élevages du fait de l'obligation d'abattre les animaux en abattoir ; mais ces travaux souffrent d'un biais venant du fait que seuls les animaux sains sont abattus en abattoirs.

#### **4.2. Biais de classement**

Les biais de classement portent sur la mesure de l'exposition ou de la résistance. Un biais de classement conduit à une erreur de classement des individus portant sur l'exposition aux antibiotiques (variable explicative) ou la résistance bactérienne (variable expliquée), indépendamment de la représentativité de l'échantillon.

Les biais de classement peuvent être différentiels ou non. Un biais différentiel, est un biais qui atteint préférentiellement l'une des modalités de la variable considérée (les exposés plutôt que les non exposés ou les résistants plutôt que les sensibles) (Bouyer *et al.*, 1995).

##### **Etudes descriptives**

Les principaux biais de classement des études descriptives portent à la fois sur la mesure d'exposition, dans la mesure où les quantités d'antibiotiques consommés par filière ne sont pas connues, et sur la résistance des bactéries, du fait de la participation de différents laboratoires d'analyse pouvant générer des résultats différents.

##### **Etudes cliniques**

Le problème principal de ce type d'étude est la rigueur de l'isolement des animaux tests et témoins et de leur nourriture, afin d'écarter toute contamination interindividuelle des animaux par des bactéries résistantes ou toute contamination de l'aliment blanc par l'aliment supplémenté en antibiotique. De plus, dans la plupart des études concernant les facteurs de croissance, les animaux reçoivent l'aliment supplémenté à volonté, ce qui ne permet aucun contrôle des quantités ingérées. Enfin, le stress lié au transport des animaux peut être cité (Langlois *et al.*, 1978; Dawson *et al.*, 1983; Dawson *et al.*, 1984) comme un biais susceptible d'augmenter la valeur de la résistance.

##### **Etudes étiologiques et interventionnelles**

Comme dans les études cliniques, pour tous les travaux avec aliment supplémenté en antibiotique fourni à volonté, la quantité ingérée étant non mesurée, il est impossible de connaître la dose d'exposition.

En liaison avec le caractère rétrospectif du recueil des données concernant l'exposition aux antibiotiques, des biais d'information sont constatés, relatifs à la qualité des données d'utilisation des antibiotiques dans les exploitations (Aarestrup *et al.*, 2000a) ou à des différences entre les traitements achetés et effectivement utilisés (Bager *et al.*, 1997; Dunlop *et al.*, 1998b).

De plus, certaines études présentent un traitement différent entre échantillons lié à la participation de plusieurs laboratoires d'analyse, à un changement de méthode de calcul (Linton *et al.*, 1988) ou de détection de la résistance, et certains sont même liés au statut d'exposition de l'échantillon, créant ainsi un biais différentiel.

#### **4.3. Biais de confusion**

Un biais de confusion correspond à l'influence d'un tiers facteur sur l'association entre exposition et résistance qui empêche d'avoir accès à la relation propre et conduit à une sous ou une sur-évaluation de cette relation (Bouyer *et al.*, 1995).

Les biais de confusion sont les seuls biais dont on peut analyser l'effet sur la relation entre exposition et résistance. Certains des articles prennent en compte dans leur analyse un certain nombre de biais au travers de la modélisation (régression logistique, analyse de variance, modèle mixte,...).

Parmi les biais qui persistent sans être analysés, deux se retrouvent quel que soit le type d'étude :

- 1 - l'hygiène des exploitations : une exploitation qui maîtrise au mieux l'hygiène risque d'être moins consommatrice d'antibiotiques et de limiter les phénomènes de contamination inter-individuelle ou inter-bandes par des bactéries résistantes (notamment par le système de vide sanitaire entre deux bandes d'animaux) ;
- 2 - les phénomènes d'équilibre de populations bactériennes qui peuvent agir comme des biais de confusion : certaines espèces de bactéries sont plus fréquemment porteuses de résistance, or certains antibiotiques agissent sur l'équilibre des populations bactériennes indépendamment de leur niveau de résistance (sélection d'*E. faecium* au dépend d'*E. faecalis* et *gallinarum* par exemple). Ils sélectionnent ainsi indirectement les résistances portées de façon privilégiée par l'espèce bactérienne qu'ils favorisent.

#### 4.4. Valeur quant à l'inférence biologique

##### Association entre usage et résistance bactérienne

Les études cliniques permettent de mettre en évidence une relation forte entre l'exposition et la résistance bactérienne, que l'usage correspondent à une posologie thérapeutique (Allen *et al.*, 1992; DePaola *et al.*, 1995), ou à une posologie correspondant à un additif facteur de croissance (Welch *et al.*, 1979; Christie *et al.*, 1983; Robredo *et al.*, 1999; Donabedian *et al.*, 2003; Langford *et al.*, 2003). Cette relation est également démontrée par des études épidémiologiques portant sur les deux types d'usages, facteurs de croissance (Aarestrup *et al.*, 2000a) (Siegel *et al.*, 1974; Bager *et al.*, 1997) et/ou usages thérapeutiques (Linton *et al.*, 1988; Gellin *et al.*, 1989; Tikofsky *et al.*, 2003).

Les études portant sur l'effet des doses thérapeutiques démontrent un effet significatif de l'exposition sur l'augmentation de la résistance des populations bactérienne à la molécule administrée, qu'il s'agisse de cyclines (Stabler *et al.*, 1982; Hinton *et al.*, 1986; DePaola *et al.*, 1995), de macrolides (Hinton *et al.*, 1986 ; Kaukas *et al.*, 1987), de pénicillines (Allen *et al.*, 1992), de quinolones (McDermott *et al.*, 2002; Humphrey *et al.*, 2005) ou d'aminosides (Chaslus-Dancla *et al.*, 2000). Si cette association se traduit, par exemple, par des taux de résistance généralement plus élevés dans des élevages conventionnels par rapport à des élevages biologiques moins exposés aux antibiotiques, il est intéressant de noter que Tikofsky (Tikofsky *et al.*, 2003) observe un taux de résistance de *S. aureus* à l'érythromycine (antibiotique important en thérapeutique humaine) similaire entre ces deux types d'élevage. Ce résultat pourrait être lié à la persistance dans les élevages biologiques d'un effet résiduel des antibiotiques administrés avant la certification (en cohérence avec l'hypothèse d'un effet à long terme des facteurs de croissance) effet qui peut être entretenu par une exposition aux antibiotiques autorisés une à deux fois par an et par animal en agriculture biologique.

Les études concernant les facteurs de croissance portent majoritairement sur les entérocoques ou sur un ensemble de bactéries entériques (coliformes, Gram -, ...) et les antibiotiques d'exposition sont la tylosine, l'avoparcine, l'avilamycine, la virginiamycine, la tétracycline, la bacitracine et l'olaquinox, molécules qui sont toutes interdites en Europe depuis au moins 5 ans, à l'exception de l'avilamycine. L'étude de Linton *et al.* (Linton *et al.*, 1988) apporte un argument particulièrement fort sur la force d'association entre l'usage d'antibiotique et la résistance, en démontrant une relation chronologique entre l'introduction chez le porc d'un nouveau facteur de croissance, l'olaquinox, et l'émergence de la résistance associée.

Quant aux résistances multiples, certains auteurs constatent une sélection des résistances multiples plus particulièrement par des doses thérapeutiques (Gellin *et al.*, 1989); d'autres, inversement, estiment que les agents thérapeutiques antibiotiques ne sélectionnent pas de résistances multiples (Kaukas *et al.*, 1987).

##### Réversibilité

Des arguments forts en faveur de la causalité de la relation entre l'usage et la résistance bactérienne relèvent de la réversibilité des effets ; ce qui revient à étudier si un retrait de l'exposition aux antibiotiques est associé à une diminution de la résistance, même si celle-ci n'est que partielle.

Trois types d'études disponibles permettent d'étudier le caractère réversible de l'effet des antibiotiques sur la résistance bactérienne :

- les études portant sur l'arrêt d'un antibiotique facteur de croissance ;
- les études portant sur l'arrêt de l'ensemble des facteurs de croissance (situation du Danemark) ;
- les études portant sur l'arrêt de tout ou partie des antibiotiques pour un troupeau expérimental.

Peu d'études expérimentales ont été mises en œuvre pour l'étude de la réversibilité d'un traitement antibiotique. Les travaux de De Paola ont démontré dans ce domaine, chez le poisson chat, une réversibilité de la résistance bactérienne à un traitement à doses thérapeutiques par une tétracycline (DePaola *et al.*, 1995). L'étude de Robredo *et al.*, sur des poulets exposés à l'avoparcine en tant qu'additif (Robredo *et al.*, 1999), évoque un effet transitoire de cet antibiotique sur la résistance aux glycopeptides lié à la prolifération de souches sensibles en l'absence de pression sélective.

Pour ce qui relève des études réalisées dans un contexte d'interdiction d'usage des facteurs de croissance, les résultats sont généralement en faveur d'une diminution de la résistance bactérienne observée chez l'animal suite à l'arrêt de ces antibiotiques (Pantosti *et al.*, 1999; Boerlin *et al.*, 2001; Emborg *et al.*, 2004), voire à une probabilité moindre d'isoler des bactéries résistantes sur les aliments d'origine animale (Emborg *et al.*, 2003). La diminution peut être rapide (macrolides et lincosamides suite à l'arrêt de la tylosine (Boerlin *et al.*, 2001) ou beaucoup plus lente (résistance à la tétracycline suite à l'arrêt total des antibiotiques : (Langlois *et al.*, 1978b);(Langlois *et al.*, 1983). Cependant, cette relation n'a pas été observée par l'équipe de Kruse, en élevage de poulets, un an et demi après l'interdiction de l'avoparcine (Kruse *et al.*, 1999).

L'aspect transitoire de cet effet réversible est variable, avec un délai de retour « à la normale » de plusieurs semaines (DePaola *et al.*, 1995; McDermott *et al.*, 2002), à quelques jours (Kaukas *et al.*, 1987). Les résistances semblent cependant ne jamais disparaître complètement, que ce soit en termes de taux de résistance ou de taux de prévalence (Langlois *et al.*, 1978b; Bager *et al.*, 1999; Kruse *et al.*, 1999; Boerlin *et al.*, 2001; Emborg *et al.*, 2003; Emborg *et al.*, 2004). Les raisons principales évoquées à cette observation sont liées à des phénomènes de co-sélection, à l'hygiène avec la possibilité de contamination par l'environnement et à des « piqûres de rappel » thérapeutiques, quand l'antibiotique supprimé est un facteur de croissance dont l'utilisation thérapeutique reste autorisée.

L'argument de la réversibilité est d'autant plus fort que plusieurs de ces études raisonnent en prévalence (Klare *et al.*, 1999; Pantosti *et al.*, 1999; Emborg *et al.*, 2004).

Il importe de souligner cependant que les mécanismes impliqués ont une importance dans le caractère réversible, ou non, des la résistance des souches, même après la suppression de la pression de sélection. Ceci est par exemple illustré par la persistance de souches de *Campylobacter* résistantes aux fluoroquinolones, générée par une mutation du gène *gyrA* (Zhang *et al.*, 2003).

### **Effet dose**

En ce qui concerne la mise en évidence d'un effet dose, les travaux de Langford démontrent un effet proportionnel entre la dose d'antibiotiques contenue dans le lait administré par voie orale à de jeunes veaux et le caractère résistant de la flore bactérienne intestinale (Langford *et al.*, 2003). En revanche concernant les études portant sur la hiérarchisation des effets respectifs des doses thérapeutiques et subthérapeutiques sur la résistance, les résultats peuvent diverger : les facteurs de croissance peuvent être associés à un effet supérieur sur la résistance par rapport aux agents thérapeutiques (Gellin *et al.*, 1989); inversement l'effet des agents thérapeutiques a été estimé supérieur à celui des facteurs de croissance par Dawson *et al.* (Dawson *et al.*, 1984). Cette opposition peut être expliquée notamment par certains biais d'exposition ou de classement cités précédemment. Le faible nombre des animaux observés (d'où une perte de puissance des analyses statistiques) et le mauvais isolement des animaux (possibilité de contamination croisée des individus par des bactéries résistantes) peuvent également expliquer ces divergences.

### **Modification des équilibres microbiologiques**

L'association entre l'usage des antibiotiques et la résistance bactérienne doit également prendre en considération des équilibres écologiques de microflore. Ainsi, par exemple, l'étude de Kaukas (Kaukas *et al.*, 1987) évoque le biais lié aux modifications des populations bactériennes qui permet de comprendre pourquoi une exposition à l'ampicilline semble avoir un effet contradictoire en diminuant la résistance à la tylosine ; ceci serait dû à la suppression des *E. faecium* par l'ampicilline, principales bactéries porteuses de résistance à la tylosine parmi les entérocoques.

## **5. Conséquences indésirables**

### **5.1. Santé animale**

Les antibiotiques utilisés comme facteurs de croissance, ont également un effet sur la barrière intestinale et le contrôle de populations bactériennes notamment anaérobies de la flore intestinale des animaux. Dans plusieurs pays, l'arrêt d'utilisation a été suivi du développement de maladies intestinales chez le porc et la volaille.

En Suède, la différence en termes de productivité, observée chez le porc après l'arrêt des facteurs de croissance, n'a pas été totalement annulée plus de 15 ans après (Wierup, 2001). Au Danemark, une morbidité et une mortalité accrues ont été enregistrées chez le porc du fait d'infections intestinales avec un accroissement des diarrhées chez les porcs à l'engrais et le développement d'infections chroniques à *Lawsonia intracellularis*. Ces maladies ont entraîné une réduction de la vitesse de croissance et une augmentation de la mortalité a été enregistrée. Au Royaume-Uni, un accroissement du syndrome dermatite-néphrite et du syndrome d'amaigrissement du porcelet a été observé entre 1999 et 2000 (Directorate., 2002). Chez les poulets, une augmentation des entérites nécrotiques à clostridies a été observée au Danemark dès 1998 (DANMAP, 1998; Tornee, 2002) et en France avec un doublement de la prévalence en 1999 (Afssa-a, 2002). Des problèmes au niveau des pattes et de la peau des volailles ont été également rapportés en augmentation depuis la fin des années 1990 au Danemark (Petersen, 2002) .

Cependant, d'un point de vue épidémiologique, il est difficile de séparer les maladies qui seraient en rapport avec le retrait des additifs avec le développement naturel de maladies infectieuses d'origine virale sans rapport avec ce retrait ou des changements de pratiques zootechniques (retrait des farines animales, changements alimentaires...).

#### **A retenir**

Le bilan des études publiées portant sur l'impact de l'usage des antibiotiques sur la résistance bactérienne chez l'animal, indique que la majorité des résultats sont issus d'études descriptives. De nombreux travaux sont issus des plans de surveillance descriptifs danois, démarrés en 1995 ; ce programme est le premier à étudier systématiquement la résistance aux antibiotiques utilisés à la fois comme facteurs de croissance et comme additifs, parallèlement à ceux utilisés comme médicaments vétérinaires (il a été associé depuis 2002 à une surveillance équivalente chez l'homme).

Quant au peu d'études étiologiques et interventionnelles, il est fait le constat d'une relative faiblesse méthodologique des travaux en ce qui concerne les aspects épidémiologiques. En effet, il est dommage que peu de ces travaux utilisent des mesures de risque et d'association rigoureuses (taux de prévalence et risque relatif pour les études de cohorte) et que peu de travaux étiologiques soient des études de cohorte prospective, qui est le protocole le plus puissant pour évaluer l'association entre un facteur de risque et une maladie (ici la résistance). Quant aux biais, ils sont certes inévitables dans les études épidémiologiques qui sont des études de terrain dans lesquelles on ne peut maîtriser tous les paramètres, mais il est possible et nécessaire de prévoir et prévenir les biais qui peuvent l'être.

S'il existe un faisceau de preuves au sens de Hill, qui tend à confirmer la nature causale de l'association entre exposition aux antibiotiques et résistance chez l'animal, l'association considérée dans la grande majorité des travaux est exprimée en taux de résistance et non en taux de prévalence. Il est donc difficile de conclure sur les risques pour l'homme quand on considère que la progression de la résistance dans les populations est le résultat de l'interaction entre l'exposition aux antibiotiques et la transmission inter-individuelle des bactéries résistantes.

Il importe également de souligner le caractère multifactoriel du phénomène d'acquisition et de diffusion de la résistance aux antibiotiques dans des populations bactériennes chez les animaux d'élevage ; parmi les nombreux facteurs, les modalités d'usage des antibiotiques spécifiques des filières animales, des types de production, des pays, les caractéristiques écologiques de la microflore des animaux, les mécanismes de résistances croisées, et les facteurs environnementaux (maîtrise de l'hygiène notamment) ont un rôle déterminant.

## **5.2. Consommation d'antibiotiques**

L'accroissement de l'usage d'antibiotiques après l'arrêt des facteurs de croissance a été observé dans tous les pays ayant un suivi de la consommation des antibiotiques. Au Royaume Uni (Directorate., 2002), la quantité totale d'antibiotiques utilisés comme médicaments vétérinaires est passée de 383 à 437 tonnes entre 1999, date de l'arrêt et 2000. Cette augmentation est due à un accroissement de l'utilisation des tétracyclines (+36 t), des sulfamides et du triméthoprim ( +12 t) et des macrolides (+12 t).

Au Danemark, la quantité d'antibiotiques utilisée comme médicament vétérinaire a doublé entre 1996 (DANMAP, 1997) et 2001 (DANMAP, 2002). Les antibiotiques ayant subi une augmentation sont ceux principalement utilisés chez le porc, les tétracyclines (de 13 à 28 t), les macrolides et lincosamides de 7,6 à 14,3 tonnes et les aminoglycosides de (7 à 12 t). Cette augmentation a eu lieu malgré les efforts réalisés pour s'adapter à l'arrêt des facteurs de croissance. Elle est due au développement de nouveaux syndromes pathologiques en production porcine et est également imputable au développement du syndrome d'amaigrissement du porcelet de son cortège de complications.

Le même phénomène d'augmentation de la consommation d'antibiotiques à titre thérapeutique avait été observé en Suède après l'arrêt des facteurs de croissance (Wierup, 2001).

Les données françaises montrent également une augmentation de l'utilisation des macrolides pour maîtriser les nouveaux syndromes pathologiques en élevage porcin.

### 5.3. Influence sur les plasmides de résistance aux antibiotiques

Le flavophospholipol (bambermycin, ou moenomycin) est un antibiotique glycolipidique phosphoré utilisé comme facteur de croissance et qui n'est apparenté à aucune famille antibiotique utilisée en médecine vétérinaire et humaine. Cette molécule inhibe la synthèse du peptidoglycane mais aucune résistance croisée n'existe avec la famille des bêta-lactamines. Un effet d'« élimination des plasmides » chez *Escherichia coli* et d'autres membres de la famille des entérobactéries a été décrit pour cette molécule (Brana *et al.*, 1974; Crawford, 1984). L'effet est une inhibition sélective de la croissance bactérienne de cellules hébergeant certains plasmides. La CMI du flavophospholipol chez *E. coli* est normalement supérieure à 64 µg/ml mais pour certaines souches hébergeant des plasmides, la CMI est comprise entre 0,125 et 5 µg/ml (Mitsuhashi *et al.*, 1970). Cette effet inhibiteur existe vis-à-vis de certaines souches porteuses de plasmides R, mais pas sur d'autres (Sokol *et al.*, 1973; George *et al.*, 1984). *In vitro*, le flavophospholipol réduit la fréquence de transfert de certains plasmides R (Lebek, 1971). Dans un modèle souris, Corpet a démontré une réduction significative du nombre de *E. coli* résistants à la tétracycline chez les animaux recevant du flavophospholipol (Corpet, 1984). Chez des études chez le porc et le veau, portant sur des nombres limités d'animaux recevant des aliments supplémentés en flavophospholipol, une diminution de la fréquence de la résistance à l'ampicilline, aux tétracyclines, à la streptomycine et aux sulfamides est observée chez les *E. coli* fécaux (Dealy *et al.*, 1976; Dealy *et al.*, 1977). Chez le porc, une réduction significative de la prévalence et du portage de *E. coli* résistants a été observée (van den Bogaard *et al.*, 2002b) chez le groupe recevant du flavophospholipol comme additif par rapport au groupe témoin non traité et au groupe supplémenté avec de l'avoparcine. Aucun effet n'a été observé dans ce groupe en ce qui concerne la prévalence de la résistance chez les entérocoques tandis que le taux de résistance à la vancomycine augmentait significativement chez le groupe recevant de l'avoparcine (van den Bogaard *et al.*, 2002b).

## IV. Impact environnemental

### 1. Modalités d'évaluation du risque

Dès le début des années 80, les risques potentiels pour l'environnement, associés à l'utilisation des médicaments vétérinaires ont fait l'objet d'une réflexion au niveau de l'Union européenne par l'Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments. Dans la ligne directrice EMEA/055/96-final, le Comité Permanent des Médicaments Vétérinaires a défini les règles d'évaluation du risque environnemental pour les médicaments chimiques. Cette ligne directrice établit une évaluation en plusieurs phases. La phase 1 évalue le potentiel de libération dans l'environnement à l'aide du calcul des concentrations prédites dans l'environnement (« Predicted Environmental Concentration » PEC), réalisé à partir des caractéristiques physico-chimiques de la molécule et de ses principaux métabolites et des modalités d'utilisation des fumiers dans le pire scénario. En fonction des valeurs de PEC calculées, la seconde phase est réalisée ou non. La phase 2 est répartie en 2 étapes. L'étape A évalue plus précisément le devenir potentiel de la substance et ses effets à court terme sur l'environnement, à l'aide de différents modèles reconnus et standardisés. En cas d'effets démontrés dans l'étape A, l'étape B étudie les effets à moyen et long terme de la substance sur différentes cibles des compartiments terrestres ou aquatiques. Au cours de ces évaluations, l'effet des molécules sur l'activité de la flore bactérienne du sol est étudié. Les effets mesurés à court terme concernent l'activité métabolique de la flore microbienne du sol (méthanogenèse, fixation de l'azote). Cette évaluation du risque est requise pour toutes les nouvelles molécules, utilisées comme médicaments vétérinaires mais n'a pas été réalisée pour les molécules, les plus anciennes, c'est-à-dire celles autorisées avant la mise en vigueur de ces règlements en 1996.

### 2. Devenir des antibiotiques dans l'environnement

Quelques publications existent sur le devenir des antibiotiques dans l'environnement. L'usage des antibiotiques chez les animaux (Lindsey *et al.*, 2001; Campagnolo *et al.*, 2002), notamment en aquaculture, permet leur introduction dans l'environnement. Les antibiotiques excrétés, par les animaux se retrouvent dans la litière, le fumier ou le lisier, ainsi que dans les poussières présentes dans l'élevage. Ces antibiotiques

seront ensuite retrouvés dans les bassins de rétention des élevages. L'activité microbienne dégradera en partie les molécules antibiotiques en molécule de plus petite taille jusqu'à la minéralisation tandis qu'une partie des molécules sera adsorbée sur les solides. L'efficacité de cette dégradation n'est toutefois pas parfaitement connue pour tous les antibiotiques.

Runsey *et al.* (1977) (Runsey *et al.*, 1977) ont étudié le devenir de la chlortétracycline utilisée comme additif à l'alimentation animale chez des bovins. L'antibiotique a été recherché dans le fumier frais, après stockage, dans les eaux de ruissellement, dans le fumier épandu sur les pâtures et dans les sols des prés fertilisés avec le fumier. 17 % de la dose administrée aux animaux sont retrouvés dans le fumier frais et 11 % dans le fumier après un stockage de 12 semaines. Aga *et al.* (Aga *et al.*, 2003) ont analysé les lisiers provenant de fosses de stockage d'élevage de porc et le fumier de bovins pour la présence de résidus de tétracyclines en utilisant une technique ELISA. Les résultats varient d'antibiotique non détecté (Limite de détection = 0,5 µg/kg) à une concentration de 200 µg/g. La dégradation des tétracyclines dans les sols sur lesquels les lisiers ont été épandus, a également été étudiée par méthode ELISA et des concentrations détectables sont retrouvées pendant 28 jours. L'analyse des extraits par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse a mis en évidence des concentrations plus faibles que par ELISA, indiquant la présence de molécules de tétracyclines dégradées ou de structures proches. De Liguoro *et al.* (De Liguoro *et al.*, 2003) ont étudié le devenir dans le temps de l'oxytétracycline et de la tylosine dans les fèces, la litière et les fumiers ainsi que dans les sols des champs sur lesquels les fumiers sont épandus comme engrais et dans les eaux de ruissellement. Cinquante veaux Simmental ont été traités pendant 5 jours avec 60 mg/Kg/jour d'oxytétracycline. Après une période de 15 jours, les animaux ont reçu pendant 5 jours de la tylosine à la dose de 20 mg/kg/jour. La tylosine est dégradée rapidement et n'est plus détectée dans les fumiers, 45 jours après l'arrêt du traitement et aucune trace de tylosine n'est retrouvée dans les sols et les eaux environnantes (limite de détection= 10 µg/L). La demi-vie de l'oxytétracycline dans les fumiers est de 30 jours et la molécule reste détectable dans le fumier après 5 mois. Hamscher *et al.* (2002) (Hamscher *et al.*, 2002) ont étudié la distribution et la persistance des tétracyclines et de la tylosine dans des terrains fertilisés avec un engrais liquide. La première fois, l'engrais contenait 4,0 mg/Kg de tétracycline et 0,1 mg/Kg de chlortétracycline. Un engrais ayant des concentrations similaires a été appliqué un an plus tard. Des prélèvements de sol ont été réalisés à 4 niveaux, 1 et 7 mois après le premier traitement et 1 mois après le second. Au 3<sup>e</sup> prélèvement, les concentrations de tétracycline les plus fortes retrouvées ont été de 86,2 µg/Kg (entre 0 et 10 cm), 198,7 µg/Kg (entre 10 et 20 cm), et 171,7 µg/Kg (entre 20 et 30 cm) et de 4,6 à 7,3 µg/Kg de chlortétracycline ont été mesurées dans les 4 niveaux démontrant une persistance et une accumulation des tétracyclines dans le sol. L'oxytétracycline et la tylosine n'ont pas été détectées dans tous les échantillons étudiés.

Campagnolo *et al.* (2002) (Campagnolo *et al.*, 2002) ont analysé des échantillons provenant de fosses à lisier d'élevage porcin et les eaux de surface et en profondeur de sites proches d'élevage intensif de porcs ou de volailles. Des résidus de différentes classes d'antibiotiques ont été retrouvés dans les fosses de stockage des lisiers. Schlusener *et al.* (2003) (Schlusener *et al.*, 2003) ont développé des méthodes sensibles d'analyse des macrolides, des antibiotiques ionophores et de la tiamuline dans les fumiers. Les concentrations maximales retrouvées dans les échantillons de fumiers récoltés deux mois après utilisation de ces molécules sur les animaux sont de 43 µg/kg pour la tiamuline et de 11 µg/kg pour la salinomycine. Ingerslev et Halling-Sorensen (2001) (Ingerslev *et al.*, 2001) ont étudié la biodégradabilité de l'olaquinox, du métronidazole et de la tylosine, dans les sols fertilisés avec de l'engrais. Aucune de ces substances ne persiste dans les études de biodégradation. Les temps de demi-vie de la phase initiale de dégradation sont de 3,3-8,1 jours pour la tylosine, 5,8-8,8 jours pour l'olaquinox, et 13,1-26,9 jours pour le métronidazole. Loke *et al.* (Loke *et al.*, 2000) ont étudié la stabilité de la tylosine A (composant majoritaire de la tylosine) dans les engrais stockés sous conditions méthanogènes. Le temps de demi-vie est de moins de 2 jours. Ces auteurs n'ont pas pu étudier la dégradation de la tylosine A dans des conditions aérobiques et anaérobiques du fait de problème d'adsorption et de dégradation chimique.

Haller *et al.* (2002) (Haller *et al.*, 2002) ont analysé six prélèvements d'échantillons de fumiers provenant de fermes où des aliments médicamenteux étaient utilisés et ont trouvé des concentrations totales en sulfamides allant jusqu'à 20 mg/Kg de fumiers.

Les usages chez l'homme contribuent également à leur introduction dans l'environnement. Dans une étude des effluents d'hôpitaux, la ciprofloxacine a été retrouvée à des concentrations de l'ordre de 3 à 87 µg/L. Hirsch *et al.* (Hirsch *et al.*, 1999) ont analysé les eaux provenant de station d'épuration et des eaux de surface pour 18 antibiotiques de plusieurs familles (macrolides, sulfamides, pénicillines, tétracyclines). Bien que les pénicillines (sensibles à l'hydrolyse) et les tétracyclines qui précipitent en présence de calcium ou de cations, ne soient pas retrouvées, les autres molécules sont détectées à des concentrations de l'ordre du µg/L. En utilisant un bryophyte, comme bio-indicateur de la présence des antibiotiques dans l'eau, Delepee *et al.*

(Delepee *et al.*, 2004) ont étudié la bioaccumulation de l'oxytétracycline, de l'acide oxolinique et de la fluméquine sur un cours d'eau mettant en évidence les différents apports en antibiotique en aval des zones d'élevage, des fermes aquacoles et des villes présentes sur ce cours d'eau.

Les antibiotiques, utilisés dans un élevage, notamment via les aliments médicamenteux, peuvent être retrouvés dans la poussière présente dans les bâtiments où ils persistent sur de longues périodes (Hamscher *et al.*, 2002).

#### **A retenir**

Une fraction des antibiotiques administrés comme médicaments, chez l'homme et chez l'animal se retrouvent sous forme active dans les excréta qui seront ensuite traités et recyclés sous forme de fertilisants. Les antibiotiques seront plus ou moins rapidement dégradés et adsorbés au niveau des sols. Un certain nombre d'entre eux pourront persister dans l'environnement et se retrouver au niveau des eaux de surface et dans les rivières à des concentrations faibles mais détectables par les outils analytiques modernes.

### **3. Devenir des bactéries et des gènes de résistance dans l'environnement**

De nombreuses bactéries de la flore intestinale de l'homme et des animaux sont retrouvées dans l'environnement au niveau du sol et des eaux de surface. Leur présence signe une contamination fécale. Ces bactéries seront retrouvées au niveau des effluents d'élevage tout comme au niveau des effluents de stations d'épuration (Kuhn *et al.*, 2003). Elles pourront être mises en évidence dans les rivières et les ressources en eau potable mettant en évidence la dissémination aisée des bactéries via l'environnement.

Des gènes de résistance aux tétracyclines provenant vraisemblablement de bactéries issues d'élevages de porcs sont mis en évidence dans des bactéries du sol, des eaux de ruissellement et d'eaux profondes et soulignent que ces gènes de résistance sélectionnés dans l'intestin des animaux peuvent être transmis aux bactéries de l'environnement, la sélection directement dans l'environnement de bactéries résistantes du fait des tétracyclines excrétées dans l'environnement jouant sans doute un rôle négligeable (Chee-Sanford *et al.*, 2001; Aminov *et al.*, 2002). Koenraad *et al.* (Koenraad *et al.*, 1995) observent une résistance plus fréquente des souches de *Campylobacter* des effluents provenant d'un abattoir de volailles, comparés aux autres effluents et Bischoff et Jacob (Bischoff *et al.*, 1996) montrent que des *Campylobacter* résistants à la streptothricine peuvent être isolés des lisiers de porcs ou de bovins ou des eaux de stations d'épuration.

### **4. Résidus de traitements et flore intestinale humaine**

#### **Modalités d'évaluation du risque**

Les résidus d'antibiotiques présents dans les denrées animales représentent un danger dont les risques associés (toxicologiques, microbiologiques) sont évalués durant la procédure de fixation des limites maximales de résidus (Cerniglia *et al.*, 1999). La capacité à perturber la flore intestinale humaine est un des risques pris en compte.

La flore intestinale joue un rôle important dans le maintien et la protection de la santé d'individus. Cette flore fournit des fonctions importantes à l'hôte telles que ;

- la digestion des aliments et la libération de composés endogènes et exogènes ;
- la production de substances qui seront ensuite absorbées ;
- la protection contre l'invasion et la colonisation par des micro-organismes pathogènes.

Des antibiotiques ingérés peuvent potentiellement changer l'écologie de la flore intestinale. Ils peuvent atteindre la flore intestinale de la partie extrême du tractus intestinal en raison d'une absorption incomplète ou après absorption si ils sont excrétés via la bile ou sécrétés par la muqueuse intestinale.

La barrière vis-à-vis de la colonisation est une fonction importante de la flore intestinale normale qui limite la colonisation de l'intestin par des micro organismes exogènes, aussi bien que la croissance trop rapide d'une flore indigène potentiellement pathogène. A doses thérapeutiques, la capacité de quelques antibiotiques à perturber cette barrière est bien établie et connue pour avoir des conséquences en santé animale et humaine.

L'évaluation de leur effet potentiel sur la flore intestinale humaine est basée sur l'évaluation de l'effet sur les bactéries, de la possibilité d'atteindre celles-ci et de l'effet possible des résidus microbiologiquement actifs au niveau du site de résidence des bactéries dans le tube digestif.

L'effet de l'antibiotique sur la flore intestinale est étudié en analysant les concentrations minimales inhibitrices des principaux genres présents dans la flore intestinale (*E. coli* et *Bacteroides* sp., *Bifidobacterium* sp., *Clostridium* sp., *Enterococcus* sp., *Eubacterium* sp., *Fusobacterium* sp., *Lactobacillus* sp., *Peptostreptococcus/Peptococcus* sp.).

La capacité à exposer la flore intestinale est évaluée à l'aide des connaissances pharmacocinétiques acquises sur la substance.

L'activité des résidus est évaluée en étudiant la perte d'activité microbiologique, à l'aide des études d'inactivation *in vitro* de la substance incubée en présence de fèces ou les résultats d'études *in vivo* évaluant l'activité microbiologique de la substance dans les fèces ou le contenu intestinal obtenu chez des animaux traités.

L'effet sur la flore intestinale peut donc être apprécié par des études réalisées *in vitro* avec différents modèles telles que la détermination des CMI, l'étude sur des masses fécales, des cultures de flore complexe en mode semi-continu ou continu, ou l'étude en incubateur ou lors d'études *in vivo* avec des animaux ayant une flore humaine associée.

La flore de barrière sera mise à l'épreuve à l'aide d'une bactérie pathogène résistante à l'antibiotique testé (*Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. ou *Clostridium* spp.). La cinétique d'élimination de la bactérie pathogène chez les animaux traités avec des doses croissantes d'antibiotiques sera comparée avec celles d'animaux non traités et à celle d'un indicateur de transit intestinal. La rupture de la flore de barrière se caractérisera par une vitesse d'élimination plus lente ou l'installation de la bactérie pathogène au sein de la flore intestinale des animaux.

L'effet sur la résistance aux antibiotiques sera défini comme l'augmentation des populations de bactéries du tube digestif qui ne sont pas sensibles à l'antibiotique testé ou à d'autres antibiotiques. Cet effet peut être dû à l'acquisition de gènes de résistance par des bactéries initialement sensibles ou par une augmentation relative de la proportion des micro-organismes ayant une sensibilité diminuée ou une résistance naturelle ou acquise à l'antibiotique par rapport à la population totale.

La durée d'exposition nécessaire au développement de la résistance dépend de l'antibiotique, de la nature des mécanismes de résistance et de leur support génétique (transferts horizontaux de gènes de résistance ou mutation). Compte tenu de ces phénomènes, les études réalisées avec des cultures pures ne sont pas appropriées. La détermination des CMI ne peut donc pas être un indicateur du développement potentiel de la résistance aux antibiotiques, ni les études en passage répété.

Sur la base de ces études, il est possible de calculer une dose journalière admissible microbiologique.

## **Plan de surveillance et de contrôle**

### **Principes généraux**

Seules les molécules inscrites dans les annexes I, II ou III du règlement 2377/90 (règlement adopté par les Etats Membres sur proposition de la Commission Européenne) peuvent être utilisées comme constituants d'un médicament vétérinaire. Cette proposition s'effectue après évaluation scientifique par l'agence européenne d'évaluation des médicaments. Les médicaments contenant ces molécules sont soumis à une évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité selon des procédures nationales ou européennes. Le cadre réglementaire national d'utilisation des médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché assure le contrôle de la prescription par le vétérinaire. Lors de la prescription du médicament, le vétérinaire devra sur l'ordonnance préciser à l'éleveur les conditions d'administration et le temps d'attente. L'éleveur doit les respecter et conserver cette ordonnance.

Afin de s'assurer du respect de cette réglementation et mettre en évidence d'éventuels problèmes après la mise sur le marché, les états membres ont la responsabilité de mettre en œuvre un plan de contrôle destiné à surveiller et contrôler la présence de résidus de médicaments vétérinaires dans les denrées alimentaires. Les plans de contrôles annuels sont établis conformément à la directive 96/23/CE qui définit le nombre minimum de prélèvements à effectuer par production animale.

Les plans de contrôle permettent la recherche des substances interdites d'usage chez les animaux producteurs de denrées alimentaires (Groupe A), dont les antibiotiques classés en annexe IV du règlement 2377/90 (chloramphénicol, nitrofuranes, dapsons) et la vérification du respect des limites maximales de résidus et des limitations d'utilisation dans certaines productions animales (Groupe B).

Le programme de contrôle 2003 prévoyait plus de 10000 prélèvements pour la recherche de chloramphénicol, plus de 600 pour les nitrofuranes, plus de 6800 pour la recherche des résidus d'antibiotiques par la méthode microbiologique, près de 4000 pour la recherche des tétracyclines, plus de 6800 pour les sulfamides, 1200 pour les quinolones et 150 pour la streptomycine dans le miel.

Les services vétérinaires effectuent ces contrôles dans le cadre des plans de contrôle dits orientés, réalisés sur la base de suspicion ou dans le cadre de contrôles renforcés. Ce ne sont pas des plans dits de surveillance basés sur un échantillonnage aléatoire et les résultats de ces plans sont biaisés car destinés à rechercher les productions positives.

#### Méthodes analytiques

Les plans de contrôle des résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires d'origine animale s'effectuent en deux étapes avec la recherche d'un effet antibiotique par une méthode de dépistage (microbiologique, immunologique ou physico-chimique) et la confirmation de la présence de l'antibiotique par une méthode physico-chimique (chromatographie liquide couplée à la détection UV, fluorimétrie ou la spectrométrie de masse). Pour les plans spécifiques de familles d'antibiotiques (sulfamides, quinolones, tétracyclines), des méthodes physico-chimiques sont directement mises en œuvre pour le dépistage et la confirmation.

La méthode microbiologique permet de couvrir plusieurs classes d'antibiotiques simultanément. Développée avant la mise en place des limites maximales de résidus, elle permet de détecter la présence d'antibiotiques à des concentrations inférieures, proches ou supérieures aux LMR tandis que pour la méthode de confirmation la concentration la plus basse validée pour confirmer la présence d'un antibiotique est inférieure à la LMR. Pour améliorer la performance de la détection, des méthodes plus spécifiques de famille d'antibiotiques sont utilisées ou en cours de développement.

Le tableau 25 résume les pourcentages de prélèvements positifs obtenus dans le cadre du plan de contrôle orienté. Ces plans sont destinés à détecter d'éventuelles non conformités et les prélèvements sont orientés sur la base d'éléments de suspicion amenant les services vétérinaires à faire le prélèvement (signes de maladies infectieuses récentes, enregistrement de traitements récents). De ce fait, les résultats obtenus lors de ces contrôles ne sont pas extrapolables à la production nationale. La mise en évidence de résultats non conformes est généralement suivie de contrôles renforcés et d'enquêtes afin de déterminer l'origine des résidus et de mettre en place des mesures adaptées. Le dépassement ponctuel de la limite maximale de résidus ne fait pas courir de risque au consommateur compte tenu de la fréquence faible de ces dépassements et de la marge de sécurité par rapport à la dose journalière admissible.

**Tableau 25 : Résultats du plan des résidus chimiques 2002 – Contrôle orienté (Note de service DGAL/SDSPA/N2004-8104 du 29 mars 2004. Bilan des plans de contrôle 2002 des résidus chimiques dans les denrées d'origine animale produites au niveau national).**

Espèces	Antibiotiques		Sulfamides		Tétracyclines		Quinolones	
	Nb	% +	Nb	% +	Nb	% +	Nb	% +
Bovins	2753	1,1	668	0	656	0.3	-	-
Porcs	2830	1	1084	0.1	1069	0.3	-	-
Ovins	742	2,2	259	0.4	252	0.8	-	-
Equins	178	1,1	-	-	-	-	-	-
Poulets de chair	628	0,5	321	0	310	0	299	0
Poules de réforme	37	0	20	0	20	0	-	-
Dindes	495	0	238	0	253	0.4	237	0
Autres	164	1	82	1	82	0	84	0
Lapins	183	0	186	0	191	3.1	188	0
Gibiers	40	2,5	40	0	45	0	45	0
Salmonidés	125	0	-	-	-	-	124	2.4
Lait de bovin	740	0	748	0	-	-	-	-
Lait d'ovin	20	0	21	0	-	-	-	-
Lait de caprin	63	1,6	62	0	-	-	-	-
Oeufs	-	-	277	0	-	-	-	-
Miel			105	1	113	18		

Nb : Nombre de prélèvements.

%+ : Pourcentage de prélèvements positifs par rapport au règlement LMR (2377/90).

- : Non planifié.

Les pourcentages de positifs les plus élevés sont observés sur des espèces mineures (Ovins, Caprins, Lapins, Gibiers, Poissons, Abeilles). Ce résultat est lié à un problème de disponibilité des médicaments et de moindre connaissance des comportements pharmacocinétiques des antibiotiques dans ces espèces et leurs productions. La mise en évidence de résidus dans le miel est liée à l'utilisation de méthodes analytiques performantes permettant de mettre en évidence des antibiotiques autorisés ayant des limites maximales de résidus pour les autres productions sans qu'une limite maximale de résidus n'ait été proposée pour cette denrée.

#### **A retenir**

Les résidus d'antibiotiques présents dans les denrées animales représentent un danger dont les risques associés (toxicologiques, microbiologiques) sont évalués durant la procédure de fixation des limites maximales de résidus. Des antibiotiques ingérés peuvent potentiellement changer l'écologie de la flore intestinale. L'évaluation de leur effet potentiel sur la flore intestinale humaine est basée sur l'évaluation de l'effet sur les bactéries, de la possibilité d'atteindre celles-ci et de l'effet possible des résidus microbiologiquement actifs au niveau du site de résidence des bactéries dans le tube digestif. L'effet sur la résistance aux antibiotiques sera défini comme l'augmentation des populations de bactéries du tube digestif qui ne sont pas sensibles à l'antibiotique testé ou à d'autres antibiotiques. Sur la base de ces études microbiologiques, il est possible de calculer une dose journalière admissible.

## **V. Résumé et recommandations**

L'efficacité clinique d'un traitement antibiotique est le résultat d'une interaction entre le principe actif, le sujet traité et la bactérie visée. Chaque traitement individuel a un effet sur les populations de bactéries présentes chez le sujet traité qu'elles soient pathogènes ou commensales. Compte tenu des interactions entre les sujets traités et leur environnement, chaque traitement antibiotique a également un effet écologique au sein des groupes d'animaux et de leurs écosystèmes.

La définition de la résistance aux antibiotiques est fonction de différents points de vue (clinicien, pharmacologue, bactériologiste). La classification des bactéries en sensible, intermédiaire ou résistante évolue en fonction de l'acquisition des connaissances et doit être comprise selon le contexte de son utilisation pour des raisons de diagnostic, de définition des conditions d'utilisation des médicaments ou de surveillance épidémiologique. Deux notions de la résistance acquise sont aujourd'hui définies. La première concerne le phénotype de résistance acquise mis en évidence au laboratoire par rapport à la population des souches sauvages sensibles. Elle se définit par rapport à une valeur seuil « Breakpoint » épidémiologique. La seconde est celle définie d'un point de vue clinique et pharmacologique comme une concentration minimale inhibitrice ne permettant pas d'atteindre chez la majorité des patients, des valeurs seuils de critères pharmacologiques prédisant le succès clinique et bactériologique. Les travaux menés dans ce domaine en médecine vétérinaire sont rares.

La distinction entre les notions de taux de résistance dans une espèce bactérienne, de prévalence des bactéries résistantes au sein des populations animales et d'incidence de la résistance est fondamentale dans la mise en place de programmes d'études ou de surveillance tout comme dans l'analyse des résultats pour la prise de décision en matière de gestion de risque. Pour cette raison, les principales recommandations en matière d'études et de programmes de surveillance sont de définir leurs objectifs, les modalités d'échantillonnage, les indicateurs, les modalités pratiques de réalisation en tenant compte des risques de biais introduits par les méthodes d'isolement, d'identification bactérienne et de détermination de la sensibilité aux antibiotiques et de recueillir ces données sous forme quantitative (CMI, diamètres d'inhibition) plutôt que qualitative.

Le dispositif national de surveillance bénéficie d'une expérience de plusieurs années dans le cadre de la surveillance des salmonelles et des bactéries pathogènes des bovins. Grâce au soutien du Ministère de l'Agriculture, cette surveillance a été renforcée ces 5 dernières années par la mise en place de plans de surveillance au niveau de l'abattoir pour les bactéries de la flore intestinale (*E. coli*, *Enterococcus*, *Campylobacter*) et par l'extension de la surveillance des bactéries pathogènes vétérinaires aux filières porcines et avicoles. Il est le fruit d'une bonne collaboration avec les services vétérinaires, les laboratoires d'analyses vétérinaires privés et publics, les organismes de recherches et l'ONERBA et est en relation avec un programme de surveillance européen (ARBAO). Cependant, ces réseaux ne couvrent pas l'ensemble des filières de productions, ni les animaux de compagnie. L'information sur les taux de résistance pour les bactéries présentes dans les aliments n'est obtenue de manière régulière que pour les salmonelles et on ne dispose que d'informations parcellaires pour les autres bactéries.

Enfin, les données recueillies sont des taux de résistance par espèce bactérienne mais ne sont pas des taux de prévalence des bactéries résistantes chez les animaux ou leurs produits et donc ne reflètent pas directement le risque d'exposition du consommateur, ni le risque pour la santé publique.

La relation entre l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire et la présence de bactéries résistantes chez les animaux a fait l'objet de différents types d'études qui ont démontré l'impact des traitements antibiotiques sur le taux de résistance dans l'espèce bactérienne étudiée ou la probabilité d'isoler des souches résistantes au sein d'espèces bactériennes commensales intestinales (*E. coli*, *Enterococcus* sp, *Campylobacter* sp.). S'il existe un faisceau de preuves au sens de Hill, qui tend à confirmer la nature causale de l'association entre exposition aux antibiotiques et résistance chez l'animal l'association considérée dans la grande majorité des travaux est exprimée en taux de résistance et non en taux de prévalence. Il est donc difficile de conclure sur les risques pour l'homme quand on considère que la progression de la résistance dans les populations est le résultat de l'interaction entre l'exposition aux antibiotiques et la transmission interindividuelle des bactéries résistantes.

Chez les animaux traités, le mécanisme principal est la réduction de la taille de population bactérienne sensible par rapport à la taille de la population bactérienne résistante. Les capacités de survie et de dissémination des souches sensibles et résistantes entre les animaux et dans l'environnement jouent dans la dynamique de développement ou de réduction de la fréquence de la résistance. Le développement de la résistance aux antibiotiques chez *Salmonella enterica* fait également l'objet d'une surveillance qui montre des variabilités dans la dynamique de l'évolution de la résistance en fonction des clones bactériens. Ces études montrent qu'il y a un lien de causalité entre l'usage des antibiotiques et la résistance aux antibiotiques. Cependant, l'analyse des données montre également l'importance de la prise en compte des supports génétiques dans l'analyse de ces résultats et l'existence d'autres facteurs de risques associés à l'hygiène et aux modalités de production.

En médecine vétérinaire, l'amélioration de l'utilisation des antibiotiques et la réduction de l'impact sur la résistance aux antibiotiques nécessitent de travailler dans deux directions.

La première est d'améliorer le processus d'établissement des posologies d'antibiotiques et de leurs indications thérapeutiques en tenant compte à la fois de leur efficacité thérapeutique et de leurs effets sur la sélection de la résistance en intégrant les connaissances acquises en pharmacologie et en épidémiologie de la résistance.

La seconde consiste dans le développement des études et enquêtes épidémiologiques autour du contexte d'utilisation des antibiotiques afin d'accroître la prise en compte des informations épidémiologiques sur les maladies animales, dont la résistance aux antibiotiques, par les praticiens vétérinaires. Dans le cadre des bonnes pratiques d'élevage et des bonnes pratiques cliniques, il s'agira de favoriser le développement des réseaux de surveillance mis en œuvre par les praticiens et les éleveurs, en partenariat avec les laboratoires de diagnostic, afin d'obtenir une gestion locale de la résistance aux antibiotiques.

Ceci suppose de développer les outils de communication autour des réseaux existants vers les cliniciens et de favoriser la mise en œuvre de démarche locale de surveillance, utile à l'analyse des prises de décision thérapeutique et de leurs effets cliniques et sanitaires.

En santé publique, l'amélioration de la connaissance nécessite de mieux mesurer la prévalence des bactéries résistantes en fonction des produits alimentaires, d'étudier la relation épidémiologique avec les modes de production et de transformation des animaux afin d'identifier les principaux risques pour les consommateurs et de définir les politiques d'action les plus adaptées pour réduire ces risques.

## **Recommandations**

### **1. Définition des seuils d'interprétation de la résistance**

L'harmonisation des « breakpoints » vétérinaires (seuils d'interprétation S/I/R) et des méthodes de détection de la résistance bactérienne est une priorité afin de rendre les données comparables; elle fait l'objet de lignes directrices définies par l'OIE et devrait faire l'objet de recommandations techniques internationales comme base de la réglementation européenne dans ce domaine (directive zoonose). Un travail d'harmonisation technique est en cours de réalisation aux niveaux européen (programme ARBAO II) et national. Au niveau national, l'Afssa anime un groupe de travail vétérinaire dans le cadre du CA-SFM. La définition de valeurs seuils « breakpoints » épidémiologiques est en cours, au niveau international, via EUCAST et les travaux du CLSI (ex NCCLS). En collaboration avec EUCAST, un programme de collecte de données sous forme de CMI a été mis en place via ARBAO II afin d'établir des distributions de CMI rassemblées dans le programme VETCAST démarré en novembre 2004. Les données à l'origine de la

définition des concentrations minimales inhibitrices devraient être mises à jour régulièrement, en fonction des situations épidémiologiques rencontrées concernant les espèces pathogènes pour l'homme et pour les animaux.

Cependant, chez l'animal, la diversité des situations cliniques pour lesquelles un traitement antibiotique est requis, suppose la définition de seuils critiques à visée thérapeutique. Ces seuils critiques, déterminés sur la base des connaissances pharmacologiques et cliniques pour un triplet (antibiotique, bactérie, animal) doivent guider le vétérinaire et être associés à une lecture interprétative de l'antibiogramme par le praticien. Cette démarche scientifique est débutante en médecine vétérinaire. Un important travail d'élaboration de cette démarche à visée thérapeutique doit se faire dans un cadre international, en associant les sociétés savantes, les représentants de laboratoires de diagnostic, les firmes pharmaceutiques et les agences d'enregistrement du médicament vétérinaire. A terme, cette démarche aura un impact sur l'utilisation des antibiotiques et contribuera à un bon usage.

L'établissement de règles d'interprétation de l'antibiogramme adaptées à la médecine vétérinaire, est nécessaire pour améliorer l'utilisation de l'antibiogramme dans le choix raisonné des antibiotiques par les prescripteurs. La formation des laboratoires à la réalisation des antibiogrammes et leurs lectures interprétatives repose sur le cadre classique de l'organisation des réseaux de laboratoires et de formation continue par un (des) laboratoire(s) de référence. La formation initiale et continue des vétérinaires intègre cette compétence.

## **2. Définition de l'indicateur de la résistance pour la surveillance**

Définir l'indicateur de la résistance et sa signification reste un point clé. Ce n'est pas le taux de résistance à un antibiotique pour une espèce bactérienne donnée qui conditionne le risque de passage à l'homme, mais plutôt la prévalence (nombre d'animaux porteurs de la résistance par rapport au nombre total d'animaux étudiés) ou l'incidence (variation dans le temps de la prévalence) ou la virulence (nombre de sujets infectés/nombre de sujets exposés) et leur combinaison.

Pour ce raisonnement, le danger est bien la bactérie résistante. En effet, l'exposition de l'homme à des bactéries résistantes est d'autant plus importante que les bactéries se trouvent présentes dans son environnement. Par exemple, le risque sanitaire pour l'homme, lié aux bactéries résistantes présentes dans les aliments, pourrait être considéré comme faible si la contamination de l'aliment (ou autre vecteur de transmission) par cette bactérie est faible (taux de prévalence faible), alors même que la résistance est communément détectée chez cette bactérie (taux de résistance élevé) et que le risque d'infection est faible (faible charge bactérienne, faible virulence pour l'homme)... A l'inverse, le risque pour l'homme pourrait être considéré comme élevé dans le cas d'une bactérie résistante classiquement isolée d'un aliment (taux de prévalence élevé), bien que la proportion bactérienne porteuse de la résistance soit faible (taux de résistance faible). Dans ces exemples, seules les bactéries résistantes sont considérées ; il faudrait également considérer le potentiel de transmission de gènes de résistance d'une bactérie à faible taux de prévalence vers une bactérie à fort taux de prévalence et inversement.

Ceci pose également la question des indicateurs utilisés, du dispositif de surveillance, de sa comparabilité entre les pays et de sa stabilité sur le temps.

Selon les triplets bactérie/antibiotique/animal, il convient de définir l'objectif de la surveillance, de définir l'indicateur approprié à cet objectif (prévalence dans une population animale spécifiée) et de le mettre en œuvre en s'assurant de sa stabilité dans le temps.

## **3. Définition des dispositifs de surveillance**

La comparaison des différents systèmes de surveillance nationaux, selon la grille analytique tirée de la publication de Cornaglia *et al.* (Cornaglia *et al.*, 2004), permet de dégager certaines recommandations quant à leur évolution selon les objectifs à atteindre et la nature des informations recueillies (Annexes 12 et 13).

Il convient d'apprécier la résistance au regard des diverses sources d'information (plan de surveillance, études ponctuelles...) et des risques d'exposition et de développement de pathologie associée à chaque type de bactéries.

Ainsi, l'évolution de la résistance chez les entérocoques et les *E. coli* est considérée comme un bon indicateur de l'effet de l'utilisation des antibiotiques chez les animaux sur la sélection de la résistance mais n'est pas associée à un risque infectieux immédiat chez l'homme. Cependant, l'analyse épidémiologique plus détaillée des *E. coli* est recommandée pour identifier si certains clones ne peuvent pas être en partie responsable d'infections chez l'homme. De même, on peut s'inquiéter de la dissémination de gènes de résistance, de facteurs de virulence pour l'homme, décrits à l'hôpital, dans la communauté et/ou chez les animaux. La collaboration étroite entre les deux types de surveillance, existant au niveau national, doit donc être encouragée et renforcée.

Dans le cas des *Campylobacter*, l'infection humaine est fonction de nombreux facteurs et est considérée comme polyclonale avec différentes modalités d'expositions des consommateurs dont la contamination via les aliments. La comparaison des souches isolées des surveillances épidémiologiques en médecine humaine et vétérinaire a pour objectif d'identifier si certains clones peuvent être de nature épidémique et de préconiser des modalités de meilleur contrôle de ces infections.

Pour les salmonelles, la diffusion des souches est de type clonal avec la possibilité d'incidents épidémiques associés à la contamination d'aliments. Le sérotype le plus fréquemment isolé est *Salmonella* Enteritidis qui présente une fréquence faible de résistance aux antibiotiques, mais certains clones de quelques sérotypes (ex Typhimurium) et lysotypes (ex : DT104) présentent une capacité à intégrer dans leur génotype une résistance multiple aux antibiotiques. Cette résistance multiple, associée à des facteurs de virulence, peut compliquer l'issue d'infections humaines dues à ces souches. Dans ce cas, les données issues des programmes de surveillance humain et vétérinaire ont pour objectifs de déclencher des alertes précoces et de réduire le risque de diffusion clonale de ces souches. Le développement des outils de fouille des données (data mining) et de modélisation est recommandé pour détecter et alerter les gestionnaires de risques, pour proposer des plans d'action de réduction des risques et évaluer les effets des plans mis en œuvre.

Sur la base de l'analyse des différents systèmes de surveillance, des recommandations par système et pour l'ensemble des systèmes existants sont proposées :

Pour le Resapath, ce réseau doit évoluer pour améliorer la surveillance spatio-temporelle de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries pathogènes vétérinaires. Les conséquences de cette résistance en terme d'efficacité clinique de médicaments vétérinaires devront être évaluées en développant les relations entre les vétérinaires praticiens et les laboratoires de diagnostic afin de construire des bases de données d'information associant données bactériologiques et cliniques. Le réseau doit se structurer pour étudier l'évolution de l'incidence des infections à bactéries résistantes au sein des élevages. Les partenaires du réseau Resapath, en collaboration avec les représentants des vétérinaires praticiens devraient discuter les pathologies sur lesquelles les mesures de prévalence et d'incidence des bactéries résistantes seraient pertinentes. Une surveillance active de la résistance aux antibiotiques, centrée soit sur les praticiens, soit sur les élevages pourrait être organisée selon le principe de filière de soins. Des études de faisabilité sont à promouvoir dans les différentes espèces animales. Les outils de la surveillance (fiches commémoratives, bases de données, outils de requêtes) seraient alors adaptés pour cette surveillance active. Les outils de traitement d'information seraient également améliorés pour communiquer les résultats de cette surveillance active vers les praticiens concernés.

Dans le cadre des plans de surveillance de la résistance chez les bactéries de la flore intestinale, le planning des plans de prélèvement doit être adapté pour permettre un suivi temporel (mensuel, trimestriel) destiné à la prise en compte de la saisonnalité et des variations de conditions d'élevage (alimentation, conditions zootechniques). Ce programme devrait être étendu à d'autres types de production. Un suivi de l'incidence de mécanisme de résistance particulier au sein des différents types de production est envisageable mais suppose d'accroître le nombre de prélèvements et de souches recueillies par production. Des techniques d'isolement de certains phénotypes de résistance peuvent être introduites mais ceci suppose des étapes de choix de méthodes, de standardisation et de mise en place adéquate au sein des laboratoires de routine. Leurs compétences en termes de techniques d'isolement doivent être vérifiées par des essais d'aptitude pour s'assurer de la cohérence du plan de surveillance. Auparavant, il est nécessaire d'étudier l'imputabilité des espèces commensales et zoonotiques aux cas d'infections humaines, ou de définir les gènes de résistance présentant un risque important pour la santé humaine du fait de transfert éventuel à des bactéries zoonotiques humaines (par exemple les gènes de résistance aux céphalosporine de troisième génération (C3G) de *E. coli* constituant un réservoir pour *Salmonella*), pour déterminer les objectifs de surveillance de l'incidence au sein des différents types de production. La capacité d'analyser la relation entre utilisation et résistance, réalisée dans le cadre du plan de surveillance chez le poulet de chair doit continuer. Les outils méthodologiques doivent être utilisés pour des études similaires chez les autres espèces animales. La réussite de telles approches nécessite un bon recueil des informations concernant la thérapeutique en élevage (fiches de lots, registres d'élevage). Ce recueil d'informations doit être promu par les différents intervenants en élevage sur la base de la réglementation existante.

Pour le réseau « *Salmonella* », le développement des outils de gestion de données et des méthodes épidémiologiques d'analyse des données doit se poursuivre afin de développer la possibilité d'une analyse spatio-temporelle. Au sein du réseau, la discussion doit porter sur la possibilité de mesurer le taux de prévalence des salmonelles selon les différents types de prélèvements analysés ainsi que le recueil d'information sur les périodes d'isolement et leur origine.

Pour les trois types de surveillance, les travaux de recherches sur les méthodes épidémiologiques d'exploitation des données doivent être encouragés et se poursuivre tout comme le support du développement de systèmes de recueil d'informations sur les usages permettant une exploitation épidémiologique de type spatio-temporel via la connexion à des bases de données géographiques.

D'un point de vue épidémiologique, des indicateurs plus pertinents doivent être mis en place pour des triplés (bactérie, antibiotique, animal) nécessitant une investigation plus fine compte tenu d'une estimation du risque. Il s'agit aussi de disposer d'outils d'analyse des données (Analyse de série temporelle, fouille de données « Data mining ») permettant de détecter des phénomènes nouveaux ou des évolutions dans le temps et d'évaluer l'importance de ces phénomènes en termes de santé publique et de santé animale. A ce titre des travaux en statistique sur les bases de données existantes sont à développer pour optimiser le dispositif actuel.

Afin d'améliorer la réactivité des systèmes d'alerte des différents types de surveillance, il est donc indispensable de définir des profils d'alerte pour lesquels une vigilance particulière est nécessaire.

D'un point de vue d'épidémiologie moléculaire, tout l'intérêt de la confirmation des phénotypes émergents par le partenariat entre équipes de surveillance et équipes spécialisées a été démontré. La mise en place d'outils de biologie moléculaire adaptés à certains indicateurs est à soutenir pour mieux évaluer les risques et comprendre les évolutions génétiques des populations bactériennes. De plus, des procédures de partenariat pré-établi sur la base des profils d'intérêt contribuera à la réactivité du dispositif de surveillance.

Sur la base des données actuelles, les couples (salmonelles, quinolones), (salmonelles, céphalosporines), (*Campylobacter*, macrolide) (*Campylobacter*, quinolone) sont le plus souvent cités au niveau international. Mais d'autres couples (*E. coli*, céphalosporine) peuvent s'avérer pertinents. Compte tenu de la diversité des productions animales, il est important d'améliorer la surveillance en affinant le choix des espèces et sous espèces bactériennes au regard des espèces animales.

#### **4. Proposer des moyens d'optimiser la sensibilité du dispositif de surveillance, son exploitation et sa réactivité**

Un certain nombre de recommandations peut être formulé pour améliorer la réactivité et la capacité de vigilance des systèmes de surveillance nationaux, selon la nature des informations recueillies.

Le réseau de surveillance Resapath est basé sur les antibiogrammes réalisés dans le cadre du diagnostic vétérinaire. L'information du personnel des laboratoires de diagnostic sur la vigilance et la réactivité à mettre en œuvre lors d'un phénotype de résistance particulier peut être renforcée. Il s'agit de définir des profils types (résistance rare, phénotype de résistance d'intérêt, multi-résistance) sur lesquels une vérification de l'antibiogramme doit être réalisée pour éviter les erreurs de diagnostic (identification bactérienne, antibiogramme). Si le phénotype est confirmé, l'envoi rapide de la souche aux laboratoires de tête du réseau doit être assuré et la confirmation réalisée dans les meilleurs délais. Un délai court de réalisation de ces étapes peut entraîner la mise en place d'une recherche complémentaire d'informations auprès du vétérinaire prescripteur.

La surveillance de la résistance aux antibiotiques chez « *Salmonella* » dépend de l'envoi de souches au laboratoire de l'Afssa où sont réalisés les antibiogrammes. La mise en place de protocoles d'antibiogrammes adaptés à la détection phénotypique de certains mécanismes de résistance, et la mise en place de profil d'alerte, contribuent à la vigilance. Un protocole d'informations et d'alerte a été élaboré au sein de l'Afssa et permet la diffusion de l'information vers les partenaires scientifiques et les autorités de contrôle. La mise en place, pour certains phénotypes, d'un protocole d'action permettant une investigation sur le terrain serait souhaitable pour identifier les facteurs de risque associés à l'émergence de certains phénotypes.

La surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries indicatrices et *Campylobacter* est organisée via un plan de prélèvements en abattoir et isollements des souches par un réseau de laboratoires de routine, avant envoi pour identification précise et réalisation des antibiogrammes aux laboratoires de l'Afssa. Compte tenu des différentes étapes du programme de surveillance, le dispositif a une faible réactivité lors de mise en évidence de phénotypes de résistance d'intérêt. La réactivité ne pourrait être améliorée que par un regroupement des différentes étapes analytiques (isolement, identification, antibiogramme) dans un nombre limité de laboratoires de routine avec une analyse en continu des souches prélevées favorisant, sur des profils types, la possibilité d'investigation complémentaire. Ceci suppose donc une réflexion sur les objectifs épidémiologiques du réseau en termes d'analyses spatio-temporelles de la résistance.

#### **5. Développer des études et/ou des programmes de surveillance de la résistance dans les produits alimentaires**

Le dispositif de surveillance doit également évoluer pour atteindre les objectifs définis dans la directive zoonose. Sur la base de l'expérience acquise, des études épidémiologiques prospectives doivent être mises en place parallèlement au programme de surveillance pour mesurer l'incidence en élevage et dans les productions alimentaires de couples bactérie/antibiotique jugés importants du point de vue santé humaine.

Excepté le programme de surveillance des salmonelles, peu de données françaises ont été générées sur la présence de bactéries résistantes dans les aliments et les indicateurs utilisés (taux de résistance) sont insuffisants. Il est recommandé d'accumuler des informations sur des contaminations bactériennes résistantes à des antibiotiques identifiées comme pouvant présenter un risque potentiel pour l'homme. Cette surveillance est compliquée par la diversité des produits alimentaires et suppose donc de cibler les aliments à surveiller ainsi que les couples (bactéries, antibiotiques) dont la prévalence et la densité sur les aliments seraient à documenter.

Par exemple, la mise en place du dispositif de vigilance sur les salmonelles et *E. coli* résistantes aux céphalosporines de troisième génération détectées dans le secteur agroalimentaire pourrait être élargie à d'autres bactéries résistantes à des antibiotiques identifiés comme « critiques » pour la santé humaine ou animale. L'accumulation d'informations recueillies par de tels dispositifs pourrait constituer une aide à la décision, au cas où la situation épidémiologique se révélerait modifiée (modifications pouvant être liées à une modification des usages des antibiotiques, des conditions d'élevage, à l'évolution des échanges de produits alimentaires au niveau international, au flux de bactéries entre les différents écosystèmes homme-environnement-animal...).

#### **6. Identifier les utilisations d'antibiotiques à surveiller plus spécifiquement/usages en médecine humaine et animale et les résistances associées**

L'étude des relations entre les données d'usage et les données de résistance est à développer, dans un contexte d'appréciation des risques d'émergence et de diffusion de la résistance et d'identification des points d'action pour une réduction du risque.

Lors de la mise en place des études d'association entre usage et résistance, il importe de définir clairement les objectifs et d'adapter les outils en fonction de ces objectifs. Afin d'exploiter convenablement les résultats et de comparer différentes études, les auteurs doivent utiliser des définitions précises et être rigoureux dans l'expression de leurs résultats. En effet, l'analyse méthodologique des études publiées portant sur la relation entre exposition aux antibiotiques en élevage et résistance chez l'animal révèle certaines faiblesses. Ces études nécessiteraient d'être complétées par des études plus rigoureuses d'un point de vue épidémiologique (par exemple, de type étude de cohorte) basées sur de véritables estimations du risque à définir (prévalence, taux d'incidence, conséquences thérapeutiques...) et tenant compte des biais inhérents à ce type d'étude. De plus, l'harmonisation des études épidémiologiques (notamment au regard de la surveillance) est à recommander afin de conforter des études permettant la comparaison des données inter-pays.

#### **7. Associer surveillance de la résistance et de l'usage des antibiotiques**

Des outils d'analyse de liens basés sur le recueil régulier de données en matière d'utilisation des antibiotiques et des taux de résistance ont été développés ces dernières années en médecine humaine. De tels outils nécessitent un recueil régulier d'informations dans des environnements identiques. Dans un premier temps, le programme national de surveillance a été basé sur un recueil annuel permettant de mettre en relation consommation nationale et niveaux de résistance. Ce programme est purement descriptif et les données ne peuvent être utilisées que dans une approche écologique globale avec une comparaison des résultats entre états-membres. Cette comparaison est difficile en médecine vétérinaire compte tenu de la diversité intra-européenne de modalités de production animale. L'analyse de séries temporelles suppose de disposer de séries parallèles comprenant plusieurs dizaines de temps de contrôle et portant sur des échantillons importants. La taille de ces échantillons est à définir en fonction des variations anticipées que l'on souhaite détecter. L'atteinte d'un tel objectif suppose donc de renforcer la capacité de surveillance en matière d'utilisation des antibiotiques et de développement de la résistance, sur une base trimestrielle ou mensuelle. Un tel programme pourrait être envisagé en production avicole pour laquelle on dispose d'un recueil mensuel de données d'utilisation sur un échantillon suffisant d'élevages et pour lesquels il faudrait obtenir des informations sur les antibiogrammes. Des études de faisabilité doivent être menées dans les autres filières de production animale.

Par ailleurs, il est nécessaire de développer les aspects cinétiques de l'antibiorésistance au sein des populations bactériennes : Après l'arrêt d'un traitement antibiotique, l'évolution des sous-populations sensibles et résistantes au sein des flores commensales est peu étudiée, notamment les facteurs influant sur sa dynamique. Ils peuvent faire l'objet d'études destinées à faciliter la restauration rapide d'une flore majoritairement sensible.

#### **8. Définir les conditions de surveillance générant des données utiles à l'analyse de risque pour la santé humaine**

L'analyse des données de surveillance d'origines humaine et non-humaine pourrait faire l'objet de recherches à des fins de construction de modèles d'analyse quantitative du risque pour servir d'aide à la décision en matière de gestion des risques.

## **9. Améliorer les voies de communication des données en matière de sensibilité et de résistance des souches et l'utilisation de ces données par les prescripteurs**

La communication des informations sur la résistance aux antibiotiques au sein du réseau et à destination des praticiens favorise l'utilisation raisonnée de ces médicaments. Les laboratoires vétérinaires de diagnostic ont une relation privilégiée avec les vétérinaires prescripteurs et sont un relais en termes d'informations sur la résistance aux antibiotiques. Cette voie d'information contribue au renforcement de la vigilance des praticiens en termes d'utilisation des antibiotiques (Chaslus-Dancla *et al.*, 2000).

La mise en évidence par un laboratoire de phénotypes particuliers doit être vérifiée par les animateurs du réseau avant information sur l'émergence d'un nouveau phénomène. Cette vérification s'effectue en partenariat avec des laboratoires de recherches spécialisés (INRA, équipes hospitalo-universitaires, centres de référence). La réactivité scientifique est bonne, compte tenu des résultats récents dans ce domaine. De plus, les équipes de recherches plus spécialisées sur des mécanismes de résistance particuliers assurent une veille scientifique ciblée (Baucheron *et al.*, 2004 ; Doublet *et al.*, 2004b ; Kehrenberg *et al.*, 2004 ; Olliver *et al.*, 2004 ; Doublet *et al.*, 2005a).

L'évolution du dispositif peut permettre une meilleure prise en compte des variations géographiques et temporelles des taux de résistance afin d'utiliser l'ensemble des informations collectées comme aide à la décision thérapeutique et système de détection d'émergence de résistance. La combinaison des informations sur l'utilisation des antibiotiques en élevage, les taux de résistance chez les principaux pathogènes et l'efficacité thérapeutique supposerait de construire une démarche d'enregistrement régulière des taux de résistance, des modalités de traitement au sein des élevages et de leur effet. Cette surveillance permettrait alors de documenter et d'analyser les facteurs associés à la résistance aux antibiotiques et de mieux analyser les risques pour la santé animale. A terme, le dispositif de surveillance, s'il intégrait des outils de modélisation des risques en fonction de la situation épidémiologique locale et des connaissances épidémiologiques générales, contribuerait à une meilleure utilisation. Aujourd'hui dans le monde, un tel dispositif n'existe pas à notre connaissance en médecine vétérinaire mais il permettrait d'étudier l'effet de la résistance aux antibiotiques sur la santé animale. Ces outils, d'aide à la prescription, existant actuellement dans le secteur hospitalier pourraient être adaptés au contexte de l'élevage.

## **10. Intervention sur les pratiques vétérinaires et les approches zootechniques**

Les praticiens vétérinaires devraient développer des règles d'intervention plus strictes d'utilisation des antibiotiques à titre préventif. L'efficacité de leurs pratiques de prévention doit être analysée dans les conditions actuelles de l'élevage.

En tenant compte des modalités de gestion de troupeau, le recours à la prescription d'antibiotique à titre préventif doit être analysé par rapport à l'usage à titre curatif ou à titre métagylactique (analyse du rapport risque/efficacité des différents types d'interventions) en fonction du contexte épidémiologique propre à chaque pathologie.

La réduction du nombre de prescriptions à visée curative, passe par un meilleur diagnostic (actuellement fondé sur les analyses microbiologiques, les autopsies, les études sérologiques ..) et la réduction de l'utilisation des antibiotiques pour prévenir des sur-infections bactériennes après infection virale.

La réduction de l'usage des antibiotiques à titre préventif suppose la promotion des moyens zootechniques ou des vaccinations ayant un effet sur la réduction de l'incidence et de la transmission des infections bactériennes et le développement de la recherche dans ce domaine.

Les mesures de biosécurité destinées à réduire l'exposition des animaux vis-à-vis d'agents pathogènes peuvent conduire à des modalités d'élevage (claustration, séparation des classes d'animaux) qui doivent être comprises par les consommateurs comme des mesures de sécurité sanitaire. Associées à une bonne conduite d'élevage, elles peuvent contribuer à la réduction de l'utilisation des antibiotiques.

La définition de programmes d'intervention destinés à réduire l'utilisation des antibiotiques en élevage devrait être réalisée sur la base d'études épidémiologiques prospectives. Ces études destinées à analyser les bénéfices et les risques de tels programmes par rapport à une situation existante ou à une situation de référence, contribueraient à l'accroissement de nos connaissances sur le sujet. L'expérience d'arrêt des facteurs de croissance, combinée à une surveillance de la résistance et des usages a montré un certain nombre d'effets sur la santé des animaux, la consommation d'antibiotiques et la résistance aux antibiotiques mais ne permet pas d'identifier les modes d'élevage les plus favorables. Des programmes d'études d'intervention (formation, outils de gestion épidémiologique, guide d'utilisation, conférence de consensus, etc.) sont à développer afin d'expérimenter différentes approches selon les systèmes d'élevage et inciter à la mise en place d'intervention qui ont un effet bénéfique à la fois pour la santé animale et la sécurité des consommateurs. La mise en place de telles études permettrait de développer des bases de connaissances

utiles pour la diffusion de ces démarches aux niveaux national, européen et international. Ces connaissances seront utiles à la formation des prescripteurs et des éleveurs et contribueront à créer un cercle vertueux en termes d'utilisation des antibiotiques en élevage.

L'intégration des modalités d'usage des antibiotiques et autres médicaments vétérinaires dans les cahiers des charges des programmes de certification d'élevages contribue à une réduction de l'utilisation. Cette démarche doit être soutenue par l'ensemble des professionnels de l'industrie agro-alimentaire et les consommateurs.

La surveillance épidémiologique des maladies d'origine bactérienne doit être soutenue au niveau national car elle est nécessaire dans la mise en évidence précoce de nouveaux syndromes pathologiques d'origine bactérienne et dans la mesure de l'impact des changements techniques dans les élevages sur le développement de ces syndromes. La mise en place de collaboration entre les professionnels de l'élevage, les vétérinaires, les organismes de recherches, les agences d'évaluation et les firmes pharmaceutiques doit être soutenue pour l'évaluation rapide de l'efficacité de traitements, l'identification de facteurs de risques et la détermination de démarches zootechniques destinées à limiter ces infections. Des travaux de recherches sur les modalités d'intervention basées sur la prévention vaccinale et/ou la modulation des défenses immunitaires via le recours à des additifs alimentaires doivent être soutenus précocement par les pouvoirs publics. Le suivi et l'évaluation de ces travaux doivent être réalisés selon le principe d'un rapport bénéfices/risques favorable vis-à-vis de la santé des animaux et de la protection des consommateurs et de l'environnement.

La formation des vétérinaires en matière de santé publique et de gestion sanitaire des troupeaux doit se poursuivre dans le sens de ces démarches. De même, la formation des éleveurs doit comprendre une présentation des risques associés à l'utilisation des antibiotiques afin de développer un dialogue responsable avec le prescripteur.

## VI. Bibliographie

- Aarestrup, F. M. (1998). « Association between decreased susceptibility to a new antibiotic for treatment of human disease, everninomycin (sch 27899), and resistance to an antibiotic used for growth promotion in animals, avilamycin. » *Microb Drug Resist* 4(2): 137-141.
- Aarestrup, F. M., F. Bager, *et al.* (2000). « Association between the use of avilamycin for growth promotion and the occurrence of resistance among *Enterococcus faecium* from broilers: epidemiological study and changes over time. » *Microb Drug Resist* 6(1): 71-5.
- Aarestrup, F. M., F. Bager, *et al.* (1998). « Resistance to antimicrobial agents used for animal therapy in pathogenic-, zoonotic- and indicator bacteria isolated from different food animals in Denmark: a baseline study for the Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring Programme (DANMAP). » *Apmis* 106(8): 745-70.
- Aarestrup, F. M., F. Bager, *et al.* (1998). « Surveillance of antimicrobial resistance in bacteria isolated from food animals to antimicrobial growth promoters and related therapeutic agents in Denmark. » *Apmis* 106(6): 606-22.
- Aarestrup, F. M. and B. Carstensen (1998). « Effect of tylosin used as a growth promoter on the occurrence of macrolide-resistant enterococci and staphylococci in pigs. » *Microb Drug Resist* 4(4): 307-12.
- Aarestrup, F. M. and J. Engberg (2001). « Antimicrobial resistance of thermophilic *Campylobacter*. » *Vet Res* 32(3-4): 311-21.
- Aarestrup, F. M. and L. B. Jensen (2002). « Trends in antimicrobial susceptibility in relation to antimicrobial usage and presence of resistance genes in *Staphylococcus hyicus* isolated from exudative epidermitis in pigs. » *Vet Microbiol* 89(1): 83-94.
- Aarestrup, F. M., E. M. Nielsen, *et al.* (1997). « Antimicrobial susceptibility patterns of thermophilic *Campylobacter* spp. from humans, pigs, cattle, and broilers in Denmark. » *Antimicrob Agents Chemother* 41(10): 2244-50.

- Aarestrup, F. M., A. M. Seyfarth, *et al.* (2001). « Effect of abolishment of the use of antimicrobial agents for growth promotion on occurrence of antimicrobial resistance in fecal enterococci from food animals in Denmark. » *Antimicrob Agents Chemother* 45(7): 2054-9.
- Afssa (2004). Appréciation des risques alimentaires liés aux *Campylobacters*. Application au couple poulet/*Campylobacter jejuni*.
- Afssa-a (2002). Rapport sur le botulisme d'origine aviaire et bovine. p :1-82.
- Afssa-b (2002). Rapport intermédiaire : utilisation des antibiotiques chez l'animal et résistance aux antibiotiques chez les bactéries d'origine animale. Programme français 1999 - 2000.
- Aga, D. S., R. Goldfish, *et al.* (2003). « Application of ELISA in determining the fate of tetracyclines in land-applied livestock wastes. » *Analyst* 128(6): 658-62.
- Aliabadi, F. S., M. F. Landoni, *et al.* (2003). « Pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD), and PK-PD integration of danofloxacin in sheep biological fluids. » *Antimicrob Agents Chemother* 47(2): 626-35.
- Allen, J. P., G. W. Kaatz, *et al.* (2003). « Activities of mutant prevention concentration-targeted moxifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* in an *in vitro* pharmacodynamic model. » *Antimicrob Agents Chemother* 47(8): 2606-2614.
- Allen, J. W., L. Viel, *et al.* (1992). « Changes in the bacterial flora of the upper and lower respiratory tracts and bronchoalveolar lavage differential cell counts in feedlot calves treated for respiratory diseases. » *Can J Vet Res* 56(3): 177-83.
- Allouch, P., O. Bellon, *et al.* (2001). Recommandations méthodologiques pour la surveillance de la résistance aux antibiotiques dans les laboratoires de microbiologie., ONERBA.
- Ambrose, P. G. and D. M. Grasela (2000). « The use of Monte Carlo simulation to examine pharmacodynamic variance of drugs: fluoroquinolone pharmacodynamics against *Streptococcus pneumoniae*. » *Diagn Microbiol Infect Dis* 38(3): 151-7.
- Aminov, R. I., J. C. Chee-Sanford, *et al.* (2002). « Development, validation, and application of PCR primers for detection of tetracycline efflux genes of gram-negative bacteria. » *Appl Environ Microbiol* 68(4): 1786-93.
- Andrews, J. M. (2001). « BSAC standardized disc susceptibility testing method. » *J Antimicrob Chemother* 48 Suppl 1: 43-57.
- Andrews, J. M. (2001). « The development of the BSAC standardized method of disc diffusion testing. » *J Antimicrob Chemother* 48 Suppl 1: 29-42.
- Anonymous (2003). WHO surveillance programme for control of foodborne infections and intoxications in Europe - 8th report 1999-2000, OMS.
- Arcangioli, M. A., S. Leroy-Setrin, *et al.* (1999). « A new chloramphenicol and florfenicol resistance gene flanked by two integron structures in *Salmonella* typhimurium DT104. » *FEMS Microbiol Lett* 174(2): 327-32.
- Arcangioli, M. A., S. Leroy-Setrin, *et al.* (2000). « Evolution of chloramphenicol resistance, with emergence of cross-resistance to florfenicol, in bovine *Salmonella* Typhimurium strains implicates definitive phage type (DT) 104. » *J Med Microbiol* 49(1): 103-10.
- Austin, D. J. (1998). « The dynamics of drug action on the within host population growth infectious agents: melding pharmacokinetics with pathogen population dynamics. » *J Theor Biol* 194(3): 313-339.
- Avrain, L., F. Humbert, *et al.* (2003). « Antimicrobial resistance in *Campylobacter* from broilers: association with production type and antimicrobial use. » *Vet Microbiol* 96(3): 267-76.
- Bager, F., F. M. Aarestrup, *et al.* (1999). « Glycopeptide resistance in *Enterococcus faecium* from broilers and pigs following discontinued use of avoparcin. » *Microb Drug Resist* 5(1): 53-6.
- Bager, F., M. Madsen, *et al.* (1997). « Avoparcin used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on Danish poultry and pig farms. » *Prev Vet Med* 31(1-2): 95-112.

- Baucheron, S., E. Chaslus-Dancla, et al. (2004). « Role of TolC and parC mutation in high-level fluoroquinolone resistance in *Salmonella enterica* serotype Typhimurium DT204. » J Antimicrob Chemother 53(4): 657-9.
- Belloc, C., G. Scimia, et al. (2000). « Effet de l'administration de fluméquine par voie orale sur le profil d'antibiorésistance des *Escherichia coli* de la flore fécale du porc. » Journées Rech. porcine en France 32: 39-44.
- Bertrand, G., I. Bouvarel, et al. (2002). Sampling considerations for herd-level measurement of faecal *Escherichia coli* antimicrobial resistance in different types of calves, pigs and turkeys production. 48<sup>e</sup> International Congress of Meat and Science Technology, Rome.
- Bischoff, K. and J. Jacob (1996). « [The sat4 streptothricin acetyltransferase gene of *Campylobacter coli*: its distribution in the environment and use as epidemiological marker]. » Zentralbl Hyg Umweltmed 198(3): 241-57.
- Boerlin, P., A. Wissing, et al. (2001). « Antimicrobial growth promoter ban and resistance to macrolides and vancomycin in enterococci from pigs. » J Clin Microbiol 39(11): 4193-5.
- Borgen, K., M. Sorum, et al. (2001). « VanA-type vancomycin-resistant enterococci (VRE) remain prevalent in poultry carcasses 3 years after avoparcin was banned. » Int J Food Microbiol 64(1-2): 89-94.
- Borriello, S. P. and R. J. Carman (1983). « Association of iota-like toxin and *Clostridium spiroforme* with both spontaneous and antibiotic-associated diarrhea and colitis in rabbits. » J Clin Microbiol 17(3): 414-8.
- Bouyer, J., D. Hémon, et al. (1995). Epidémiologie, Principes et méthodes quantitatives. Paris, Inserm. 498 p.
- Brana, H., J. Hubacek, et al. (1974). « The effect of actinomycin D and flavomycin on *Escherichia coli* R+ strains. » Folia Microbiol 18: 257-259.
- Butel, M. J. and Y. Boussougant (1986). « [Effect of erythromycin on the fecal flora of infants less than 1-year old]. » Pathol Biol (Paris) 34(5 Pt 2): 591-5.
- Campagnolo, E. R., K. R. Johnson, et al. (2002). « Antimicrobial residues in animal waste and water resources proximal to large-scale swine and poultry feeding operations. » Sci Total Environ 299(1-3): 89-95.
- Caprioli, A., L. Busani, et al. (2000). « Monitoring of antibiotic resistance in bacteria of animal origin: epidemiological and microbiological methodologies. » Int J Antimicrob Agents 14(4): 295-301.
- Cerniglia, C. E. and S. Kotarski (1999). « Evaluation of veterinary drug residues in food for their potential to affect human intestinal microflora. » Regul Toxicol Pharmacol 29(3): 238-61.
- Charlet, F. (1996). Les gastro-entérites à *Campylobacter* en Charente Maritime, Direction départementale de l'action sanitaire et sociale.
- Chaslus-Dancla, E., J. P. Lafont, et al. (2000). « Spread of resistance from food animals to man: the French experience. » Acta Vet Scand Suppl 93: 53-60; discussion 60-1.
- Chaslus-Dancla, E., J. L. Martel, et al. (1986). « Emergence of aminoglycoside 3-N-acetyltransferase IV in *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium* isolated from animals in France. » Antimicrob Agents Chemother 29(2): 239-43.
- Chauvin, C., M. Gicquel-Bruneau, et al. (2005). « Use of avilamycin for growth promotion and avilamycin-resistance among *Enterococcus faecium* from broilers in a matched case-control study in France. » Prev Vet Med 70(3-4):155-163.
- Chee-Sanford, J. C., R. I. Aminov, et al. (2001). « Occurrence and diversity of tetracycline resistance genes in lagoons and groundwater underlying two swine production facilities. » Appl Environ Microbiol 67(4): 1494-502.
- Chiappini, E., L. Galli, et al. (2002). « Results of a 5-year prospective surveillance study of antibiotic resistance among *Salmonella enterica* isolates and ceftriaxone therapy among children hospitalized for acute diarrhea. » Clin Ther 24(10): 1585-94.

- Chopra, I. O., A.J; Miller, K. (2003). « The role of mutators in the emergence of antibiotic-resistant bacteria. » *Drug Resist Updat* 6(3): 137-145.
- Christie, P. J., J. N. Davidson, et al. (1983). « Effects of tylosin feeding on the antibiotic resistance of selected gram-positive bacteria in pigs. » *Am J Vet Res* 44(1): 126-8.
- Collier, C. T., J. D. van der Klis, et al. (2003). « Effects of tylosin on bacterial mucolysis, *Clostridium perfringens* colonization, and intestinal barrier function in a chick model of necrotic enteritis. » *Antimicrob Agents Chemother* 47(10): 3311-7.
- Cornaglia, G., A. Lonnroth, et al. (2004). « Report from the European Conference on the Role of Research in Combating Antibiotic Resistance, 2003. » *Clin Microbiol Infect* 10(5): 473-97.
- Corpet, D. E. (1984). « The effect of bambamycin, carbadox, chlortetracycline and olaquinox on antibiotic resistance in intestinal coliforms: a new animal model. » *Ann Microbiol (Paris)* 135A(2): 329-39.
- Corpet, D. E. (1993). « An evaluation of methods to assess the effect of antimicrobial residues on the human gut flora. » *Vet Microbiol* 35(3-4): 199-212.
- Craig, W. A. (1998). « Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. » *Clin Infect Dis* 26(1): 1-10; quiz 11-2.
- Crawford, L. (1984). *Bambamycins. Antibiotics, sulphonamides and public health*. T. Jukes, D. HL and C. LM. Boca Raton, Fla, CRC Press. 1: 351-354.
- Dagan, R., K. P. Klugman, et al. (2001). « Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. » *J Antimicrob Chemother* 47(2): 129-40.
- Daikos, G. L., V. T. Lolans, et al. (1991). « First-exposure adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics *in vivo* with meaning for optimal clinical use. » *Antimicrob Agents Chemother* 35(1): 117-23.
- DANMAP (1997). DANMAP 97 - Consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. F. BAGER. Copenhagen, Danish Zoonosis Center.
- DANMAP (1998). DANMAP 98 - Consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. F. BAGER. Copenhagen, Danish Zoonosis Center.
- DANMAP (2001). DANMAP 2001 - Consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. Copenhagen, Danish Zoonosis Center.
- DANMAP (2002). DANMAP 2002 - Consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. H. EMBORG. Copenhagen, Danish Zoonosis Center.
- DANMAP (2003). DANMAP 2003 - Consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. Copenhagen, Danish Zoonosis Center.
- Davison, H. C. L., J.C; Woolhouse, M.E. (2000). « What is antibiotic resistance and how can we measure it? » *Trends. Microbiol.* 8(12): 554-559.
- Dawson, K. A., B. E. Langlois, et al. (1983). « Multiple antibiotic resistance in fecal, cecal and colonic coliforms from pigs fed therapeutic and subtherapeutic concentrations of chlortetracycline. » *J Anim Sci* 57(5): 1225-34.
- Dawson, K. A., B. E. Langlois, et al. (1984). « Antibiotic resistance in anaerobic and coliform bacteria from the intestinal tract of swine fed therapeutic and subtherapeutic concentrations of chlortetracycline. » *J Anim Sci* 58(1): 123-31.
- De Liguoro, M., V. Cibir, et al. (2003). « Use of oxytetracycline and tylosin in intensive calf farming: evaluation of transfer to manure and soil. » *Chemosphere* 52(1): 203-12.

- Dealy, J. and M. W. Moeller (1976). « Influence of bambermycins on *Salmonella* infection and antibiotic resistance in swine. » J Anim Sci 42(5): 1331-6.
- Dealy, J. and M. W. Moeller (1977). « Effect of bambermycins on *Escherichia coli* and antibiotic resistance in calves. » J Anim Sci 45(6): 1239-42.
- Delepee, R., H. Pouliquen, et al. (2004). « The bryophyte *Fontinalis antipyretica* Hedw. bioaccumulates oxytetracycline, flumequine and oxolinic acid in the freshwater environment. » Sci Total Environ 322(1-3): 243-53.
- Delsol, A. A., M. Anjum, et al. (2003). « The effect of chlortetracycline treatment and its subsequent withdrawal on multi-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 and commensal *Escherichia coli* in the pig. » J Appl Microbiol 95(6): 1226-1234.
- Delsol, A. A., J. Sunderland, et al. (2004). « Emergence of fluoroquinolone resistance in the native *Campylobacter coli* population of pigs exposed to enrofloxacin. » J Antimicrob Chemother 53(5): 872-4.
- Delsol, A. A., M. J. Woodward, et al. (2004). « Effect of a 5 day enrofloxacin treatment on *Salmonella enterica* serotype Typhimurium DT104 in the pig. » J Antimicrob Chemother 53(2): 396-398.
- DePaola, A., J. T. Peeler, et al. (1995). « Effect of oxytetracycline-medicated feed on antibiotic resistance of gram-negative bacteria in catfish ponds. » Appl Environ Microbiol 61(6): 2335-40.
- Desmonts, M. H., F. Dufour-Gesbert, et al. (2004). « Antimicrobial resistance in *Campylobacter* strains isolated from French broilers before and after antimicrobial growth promoter bans. » J Antimicrob Chemother 54(6): 1025-30.
- Desmonts, M. H., I. Lebeau, et al. (2003). Antimicrobial susceptibility of *Campylobacter* isolated from chickens in France between 1992 and 2002. CHRO.
- Directorate., V. M. (2002). Sales of antimicrobial products used as veterinary medicines, growth promoters and coccidiostats in the UK in 2000., Veterinary Medicines Directorate.
- Donabedian, S. M., L. A. Thal, et al. (2003). « Molecular characterization of gentamicin-resistant Enterococci in the United States: evidence of spread from animals to humans through food. » J Clin Microbiol 41(3): 1109-13.
- Dore, K., J. Buxton, et al. (2004). « Risk factors for *Salmonella* typhimurium DT104 and non-DT104 infection: a Canadian multi-provincial case-control study. » Epidemiol Infect 132(3): 485-93.
- Doublet, B., D. Boyd, et al. (2005). « The *Salmonella* genomic island 1 is an integrative mobilizable element. » Mol Microbiol 55(6): 1911-24.
- Doublet, B., P. Butaye, et al. (2004). «*Salmonella* genomic island 1 multidrug resistance gene clusters in *Salmonella enterica* serovar Agona isolated in Belgium in 1992 to 2002.» Antimicrob Agents Chemother 48(7): 2510-7.
- Dubel, J. R., D. L. Zink, et al. (1982). « Bacterial antibiotic resistance: frequency of gentamicin-resistant strains of *Escherichia coli* in the fecal microflora of commercial turkeys. » Am J Vet Res 43(10): 1786-9.
- Dunlop, R. H., S. A. McEwen, et al. (1998). « Measurement of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* in pig feces with a hydrophobic grid membrane filter interpreter system. » Appl Environ Microbiol 64(1): 366-9.
- Ebner, P. and A. G. Mathew (2000). « Effects of antibiotic regimens on the fecal shedding patterns of pigs infected with *Salmonella* Typhimurium. » J Food Prot 63(6): 709-714.
- Edrington, T. S., R. B. Harvey, et al. (2001). « Evaluation of subtherapeutic use of the antibiotics apramycin and carbadox on the prevalence of antimicrobial-resistant *Salmonella* infection in swine. » J Food Prot 64(12): 2067-70.
- Ekdahl, K. and J. Giesecke (2004). « Travellers returning to Sweden as sentinels for comparative disease incidence in other European countries, *Campylobacter* and giardia infection as examples. » Euro Surveill 9(9).

- Emborg, H. D., J. S. Andersen, et al. (2003). « Relations between the occurrence of resistance to antimicrobial growth promoters among *Enterococcus faecium* isolated from broilers and broiler meat. » Int J Food Microbiol 84(3): 273-84.
- Emborg, H. D., J. S. Andersen, et al. (2004). « Relations between the consumption of antimicrobial growth promoters and the occurrence of resistance among *Enterococcus faecium* isolated from broilers. » Epidemiol Infect 132(1): 95-105.
- Endtz, H. P., G. J. Ruijs, et al. (1991). « Quinolone resistance in *Campylobacter* isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine. » J Antimicrob Chemother 27(2): 199-208.
- Faldynova, M., M. Pravcova, et al. (2003). « Evolution of antibiotic resistance in *Salmonella enterica* serovar typhimurium strains isolated in the Czech Republic between 1984 and 2002. » Antimicrob Agents Chemother 47(6): 2002-5.
- Firsov, A. A., S. N. Vostrov, et al. (2003). « *In vitro* pharmacodynamic evaluation of the mutant selection window hypothesis using four fluoroquinolones against *Staphylococcus aureus*. » Antimicrob Agents Chemother 47(5): 1604-13.
- Forrest, A., D. E. Nix, et al. (1993). « Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. » Antimicrob Agents Chemother 37(5): 1073-81.
- Franklin, A., J. Acar, et al. (2001). « Antimicrobial resistance: harmonisation of national antimicrobial resistance monitoring and surveillance programmes in animals and in animal-derived food. » Rev Sci Tech 20(3): 859-70.
- Friedman, C. R., J. Neimann, et al. (2000). Epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections in the United States and other industrialized nations. *Campylobacter*. I. Nachamkin and M. J. Blaser. Washington DC, ASM press: 121-138.
- Gado, I., J. Paszti, et al. (2003). « Integron content of *Salmonella enterica* serotype Typhimurium strains isolated in Hungary in the years 1997-1999. » Acta Vet. Hung. 51: 121-135.
- Gellin, G., B. E. Langlois, et al. (1989). « Antibiotic resistance of gram-negative enteric bacteria from pigs in three herds with different histories of antibiotic exposure. » Appl Environ Microbiol 55(9): 2287-92.
- George, B. and D. Fagerberg (1984). « Effect of bambermucins, *in vitro*, on plasmid-mediated antimicrobial resistance. » Am J Vet Res 43(299-303).
- Gnanou, J. C. and P. Sanders (2000). « Antibiotic resistance in bacteria of animal origin: methods in use to monitor resistance in EU countries. » Int J Antimicrob Agents 15(4): 311-22.
- Greko, C., M. Finn, et al. (2003). « Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of danofloxacin against *Mannheimia haemolytica* in a tissue-cage model in calves. » J Antimicrob Chemother 52(2): 253-7.
- Griggs, D. J., M. M. Johnson, et al. (2005). « Incidence and mechanism of ciprofloxacin resistance in *Campylobacter* spp. isolated from commercial poultry flocks in the United Kingdom before, during, and after fluoroquinolone treatment. » Antimicrob Agents Chemother 49(2): 699-707.
- Gupta, A., J. Fontana, et al. (2003). « Emergence of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype Newport infections resistant to expanded-spectrum cephalosporins in the United States. » J Infect Dis 188(11): 1707-16.
- Haller, M. Y., S. R. Muller, et al. (2002). « Quantification of veterinary antibiotics (sulfonamides and trimethoprim) in animal manure by liquid chromatography-mass spectrometry. » J Chromatogr A 952(1-2): 111-20.
- Hamscher, G., S. Sczesny, et al. (2002). « Determination of persistent tetracycline residues in soil fertilized with liquid manure by high-performance liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometry. » Anal Chem 74(7): 1509-18.
- Hasman, H. and F. M. Aarestrup (2002). « *tcfB*, a gene conferring transferable copper resistance in *Enterococcus faecium*: occurrence, transferability, and linkage to macrolide and glycopeptide resistance. » Antimicrob Agents Chemother 46(5): 1410-6.

- Hinton, M., D. J. Hampson, et al. (1985). « The effects of oxytetracycline on the intestinal *Escherichia coli* flora of newly weaned pigs. » J Hyg (Lond) 95(1): 77-85.
- Hinton, M., A. Kaukas, et al. (1986). « Preliminary observations on the influence of antibiotics on the ecology of *Escherichia coli* and the enterococci in the faecal flora of healthy young chickens. » J Antimicrob Chemother 18 Suppl C: 165-73.
- Hirsch, R., T. Ternes, et al. (1999). « Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. » Sci Total Environ 225(1-2): 109-18.
- Hummel, R., H. Tschape, et al. (1986). « Spread of plasmid-mediated nourseothricin resistance due to antibiotic use in animal husbandry. » J Basic Microbiol 26(8): 461-6.
- Humphrey, T. J., F. Jorgensen, et al. (2005). « Prevalence and subtypes of ciprofloxacin-resistant *Campylobacter* spp. in commercial poultry flocks before, during, and after treatment with fluoroquinolones. » Antimicrob Agents Chemother 49(2): 690-8.
- Humphry, R. W. B., D.; Fenlon, D.; Horgan, G.; Low, J.C; Gunn, G.J. (2002). « The quantitative measurement of antimicrobial resistance in *escherichia coli* at the meta-population level (meta-population analysis). » Lett Appl Microbiol 35(4): 326-330.
- Ingerslev, F. and B. Halling-Sorensen (2001). « Biodegradability of metronidazole, olaquinox, and tylosin and formation of tylosin degradation products in aerobic soil—manure slurries. » Ecotoxicol Environ Saf 48(3): 311-20.
- InVS (2003). Morbidité et mortalité due aux maladies infectieuses d'origine alimentaire en France.
- Kaukas, A., M. Hinton, et al. (1987). « The effect of ampicillin and tylosin on the faecal enterococci of healthy young chickens. » J Appl Bacteriol 62(5): 441-7.
- Kaukas, A., M. Hinton, et al. (1988). « The effect of growth-promoting antibiotics on the faecal enterococci of healthy young chickens. » J Appl Bacteriol 64(1): 57-64.
- Kehrenberg, C., K. K. Ojo, et al. (2004). « Nucleotide sequence and organization of the multiresistance plasmid pSCFS1 from *Staphylococcus sciuri*. » J Antimicrob Chemother 54(5): 936-9.
- Khan, A. A., M. S. Nawaz, et al. (2001). « Identification of predominant human and animal anaerobic intestinal bacterial species by terminal restriction fragment patterns (TRFPs): a rapid, PCR-based method. » Mol Cell Probes 15(6): 349-55.
- Klare, I., D. Badstubner, et al. (1999). « Decreased incidence of VanA-type vancomycin-resistant enterococci isolated from poultry meat and from fecal samples of humans in the community after discontinuation of avoparcin usage in animal husbandry. » Microb Drug Resist 5(1): 45-52.
- Koenraad, P. M., W. F. Jacobs-Reitsma, et al. (1995). « Antibiotic susceptibility of *Campylobacter* isolates from sewage and poultry abattoir drain water. » Epidemiol Infect 115(3): 475-83.
- Kruse, H., B. K. Johansen, et al. (1999). « The use of avoparcin as a growth promoter and the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus* species in Norwegian poultry and swine production. » Microb Drug Resist 5(2): 135-9.
- Kuhn, I., A. Iversen, et al. (2003). « Comparison of enterococcal populations in animals, humans, and the environment—a European study. » Int J Food Microbiol 88(2-3): 133-45.
- Langford, F. M., D. M. Weary, et al. (2003). « Antibiotic resistance in gut bacteria from dairy calves: a dose response to the level of antibiotics fed in milk. » J Dairy Sci 86(12): 3963-6.
- Langlois, B. E., G. L. Cromwell, et al. (1978). « Influence of type of antibiotic and length of antibiotic feeding period on performance and persistence of antibiotic resistant enteric bacteria in growing-finishing swine. » J Anim Sci 46(5): 1383-96.
- Langlois, B. E., G. L. Cromwell, et al. (1978b). « Influence of chlortetracycline in swine feed on reproductive performance and on incidence and persistence of antibiotic resistant enteric bacteria. » J Anim Sci 46(5): 1369-82.

- Langlois, B. E., G. L. Cromwell, *et al.* (1983). « Antibiotic resistance of fecal coliforms after long-term withdrawal of therapeutic and subtherapeutic antibiotic use in a swine herd. » *Appl Environ Microbiol* 46(6): 1433-4.
- Lebek, G. (1971). « Die wirkung von flavomycin auf episomal resistente. » *Keime. Zentbl. Vet. Med. reihe B* 19: 532-539.
- Levesque, C., L. Piche, *et al.* (1995). « PCR mapping of integrons reveals several novel combinations of resistance genes. » *Antimicrob Agents Chemother* 39(1): 185-91.
- Levy, S. B., G. B. FitzGerald, *et al.* (1976). « Spread of antibiotic-resistant plasmids from chicken to chicken and from chicken to man. » *Nature* 260(5546): 40-2.
- Li, C. C., C. H. Chiu, *et al.* (1998). « Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter jejuni* and coli by using E-test in Taiwan. » *Scand J Infect Dis.A* 30(1): 39-42.
- Licht, T. R. C., B.B.; Krogfelt, K.A; Molin, S. (1999). « Plasmid transfer in the animal intestine and other dynamic bacterial populations: the role of community structure and environment. » *Microbiology* 145 (9)(9): 2615-2622.
- Lindsey, M. E., T. M. Meyer, *et al.* (2001). « Analysis of trace levels of sulfonamide and tetracycline antimicrobials in groundwater and surface water using solid-phase extraction and liquid chromatography/mass spectrometry. » *Anal Chem* 73(19): 4640-6.
- Linton, A. H., B. Handley, *et al.* (1978). « Fluctuations in *Escherichia coli* O-serotypes in pigs throughout life in the presence and absence of antibiotic treatment. » *J Appl Bacteriol* 44(2): 285-98.
- Linton, A. H., A. J. Hedges, *et al.* (1988). « Monitoring for the development of antimicrobial resistance during the use of olaquinox as a feed additive on commercial pig farms. » *J Appl Bacteriol* 64(4): 311-27.
- Lipsitch, M. and B. R. Levin (1997). « The within-host population dynamics of antibacterial chemotherapy: conditions for the evolution of resistance. » *Ciba Found Symp* 207: 112-27; discussion 127-30.
- Loke, M. L., F. Ingerslev, *et al.* (2000). « Stability of Tylosin A in manure containing test systems determined by high performance liquid chromatography. » *Chemosphere* 40(7): 759-65.
- Lopez-Lozano, J. M., D. L. Monnet, *et al.* (2000). « Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis. » *Int J Antimicrob Agents* 14(1): 21-31.
- Lubber, P., J. Wagner, *et al.* (2003). « Antimicrobial resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* strains isolated in 1991 and 2001-2002 from poultry and humans in Berlin, Germany. » *Antimicrob Agents Chemother* 47(12): 3825-30.
- Martel, J. L. and M. Coudert (1993). « Bacterial resistance monitoring in animals: the French national experiences of surveillance schemes. » *Vet Microbiol* 35(3-4): 321-38.
- Mathew, A. G., M. A. Beckmann, *et al.* (2001). « A comparison of antibiotic resistance in bacteria isolated from swine herds in which antibiotics were used or excluded. » *Journal of Swine Health and Production* 9(3): 125-129.
- Mathew, A. G., F. Jackson, *et al.* (2002). « Effect of antibiotic regimens on resistance of *Escherichia coli* and *Salmonella* serovar Typhimurium in swine. » *Journal of Swine Health and Production* 10(1): 7-13.
- Mathew, A. G., W. G. Upchurch, *et al.* (1998). « Incidence of antibiotic resistance in fecal *Escherichia coli* isolated from commercial swine farms. » *J Anim Sci* 76: 429-434.
- McDermott, P. F., S. M. Bodeis, *et al.* (2002). « Ciprofloxacin resistance in *Campylobacter jejuni* evolves rapidly in chickens treated with fluoroquinolones. » *J Infect Dis* 185(6): 837-40.
- Meunier, D., E. Jouy, *et al.* (2005). Dissemination of extended-spectrum and AmpC-type lactamases in *Escherichia coli* isolated from cattle, swine and poultry in France. First symposium on Antimicrobial Resistance in Animals and the Environment, Lyon.
- Mitsuhashi, S., S. Iyobe, *et al.* (1970). « [Preferential inhibition of the growth of *Escherichia coli* strains carrying episomes.]. » *J Antibiot (Tokyo)* 23(7): 319-23.

- Monnet, D. L., J. M. Lopez-Lozano, *et al.* (2001). « Making sense of antimicrobial use and resistance surveillance data: application of ARIMA and transfer function models. » *Clin Microbiol Infect* 7 Suppl 5: 29-36.
- Moore, R. D., C. R. Smith, *et al.* (1984). « Association of aminoglycoside plasma levels with therapeutic outcome in gram-negative pneumonia. » *Am J Med* 77(4): 657-62.
- Nijsten, R., N. London, *et al.* (1994). « Resistance in faecal *Escherichia coli* isolated from pigfarmers and abattoir workers. » *Epidemiol Infect* 113(1): 45-52.
- Nivas, S. C., M. D. York, *et al.* (1976). « Effects of levels of chlortetracycline in the diet of turkey poulters artificially-infected with *Salmonella* Typhimurium. » *Poultry science* 55: 2176-2189.
- Nolan, L. K., C. W. Giddings, *et al.* (1995). « Detection and characterization of *Salmonella* typhimurium from a dairy herd in North Dakota. » *Vet Res Commun* 19(1): 3-8.
- Olliver, A., M. Valle, *et al.* (2004). « Role of an *acrR* mutation in multidrug resistance of *in vitro*-selected fluoroquinolone-resistant mutants of *Salmonella* enterica serovar Typhimurium. » *FEMS Microbiol Lett* 238(1): 267-72.
- Oza, A. N., J. P. McKenna, *et al.* (2003). « Antimicrobial susceptibility of *Campylobacter* spp. isolated from broiler chickens in Northern Ireland. » *J Antimicrob Chemother* 52(2): 220-223.
- Paddenberg, R., A. Weber, *et al.* (1998). « Mycoplasma nucleases able to induce internucleosomal DNA degradation in cultured cells possess many characteristics of eukaryotic apoptotic nucleases. » *Cell Death Differ* 5(6): 517-528.
- Pantosti, A., M. Del Grosso, *et al.* (1999). « Decrease of vancomycin-resistant enterococci in poultry meat after avoparcin ban. » *Lancet* 354(9180): 741-2.
- Petersen, J. S. (2002). Animal welfare and health as affected by management procedures in commercial broiler flocks. Beyond Growth Promoters in Food Animal Production, Foulum, Denmark.
- Petkewich, R. (2002). « Mercury pollution may contribute to antibiotic resistance. » *Environmental Science & Technology* 36(15): 310A-311A.
- Pezzotti, G., A. Serafin, *et al.* (2003). « Occurrence and resistance to antibiotics of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in animals and meat in northeastern Italy. » *Int J Food Microbiol.* 82(3): 281-287.
- Piddock, L. J., V. Ricci, *et al.* (2000). « Activity of antibiotics used in human medicine for *Campylobacter jejuni* isolated from farm animals and their environment in Lancashire, UK. » *J Antimicrob Chemother* 46(2): 303-6.
- Renard, L., M. Gicquel, *et al.* (1996). « [Bactericidal effect of colistin on *Escherichia coli*. Model and simulation or the pharmacokinetic-pharmacodynamic relation for prediction of efficacy in veterinary antibiotic therapy]. » *Vet Res* 27(1): 23-32.
- Renard, L., P. Sanders, *et al.* (1993). « [Modeling of the bactericidal effect of spiramycin. Choice of a pharmacodynamic model]. » *Vet Res* 24(1): 33-45.
- Ridley, A. and E. J. Threlfall (1998). « Molecular epidemiology of antibiotic resistance genes in multiresistant epidemic *Salmonella* typhimurium DT 104. » *Microb Drug Resist* 4(2): 113-8.
- Robredo, B., K. V. Singh, *et al.* (1999). « From *vanA* Enterococcus hirae to *vanA* Enterococcus faecium: a study of feed supplementation with avoparcin and tylosin in young chickens. » *Antimicrob Agents Chemother* 43(5): 1137-43.
- Rowemagnus, D. A. M., D. (2001). « Integrons: natural tools for bacterial genome evolution. » *Curr Opin Microbiol* 4(5): 565-569.
- Runsey, T. S., R. W. Miller, *et al.* (1977). « Residue content of beef feedlot manure after feeding diethylstilbestrol, chlortetracycline and Ronnel and the use of stirofos to reduce population of fly larvae in feedlot manure. » *Arch Environ Contam Toxicol* 6(2-3): 203-12.

- Saenz, Y., M. Zarazaga, *et al.* (2000). « Antibiotic resistance in *Campylobacter* strains isolated from animals: Foods, and humans in Spain in 1997-1998. » *Antimicrob Agents Chemother* 44(2): 267-271.
- Salisbury, J. G. N., T.J.; Lammerding, A.M.; Turnidge, J; Numm, M.J. (2002). « A risk analysis framework for the long-term management of antibiotic resistance in food-producing animals. » *Int J Antimicrob Agents* 20(3): 153-164.
- Sato, K., P. C. Bartlett, *et al.* (2004). « Comparison of prevalence and antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter* spp. isolates from organic and conventional dairy herds in Wisconsin. » *Appl Environ Microbiol* 70(3): 1442-1447.
- Schentag, J. J., D. J. Swanson, *et al.* (1985). « Dual individualization: antibiotic dosage calculation from the integration of in-vitro pharmacodynamics and in-vivo pharmacokinetics. » *J Antimicrob Chemother* 15 Suppl A: 47-57.
- Schlusener, M. P., K. Bester, *et al.* (2003). « Determination of antibiotics such as macrolides, ionophores and tiamulin in liquid manure by HPLC-MS/MS. » *Anal Bioanal Chem* 375(7): 942-7.
- Schwarz, S., C. Kehrenberg, *et al.* (2004). « Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol. » *FEMS Microbiol Rev* 28(5): 519-42.
- Siegel, D., W. G. Huber, *et al.* (1974). « Continuous non-therapeutic use of antibacterial drugs in feed and drug resistance of the gram-negative enteric flora of food-producing animals. » *Antimicrob Agents Chemother* 6(6): 697-701.
- Sokol, A., V. Kremery, *et al.* (1973). « The influence of flavomycin on the elimination of R factors of *Escherichia coli* *in vitro*. » *Folia Microbiol* 18: 176-179.
- Sperandio, V., A. G. Torres, *et al.* (2003). « Bacteria-host communication: the language of hormones. » *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(15): 8951-6.
- Stabler, S. L., D. J. Fagerberg, *et al.* (1982). « Effects of oral and injectable tetracyclines on bacterial drug resistance in feedlot cattle .» *Am J Vet Res* 43(10): 1763-6.
- Sunde, M., K. Fossum, *et al.* (1998). « Antibiotic resistance in *Escherichia coli* of the normal intestinal flora of swine. » *Microb Drug Resist* 4(4): 289-99.
- Thomas, J. K., A. Forrest, *et al.* (1998). « Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. » *Antimicrob Agents Chemother* 42(3): 521-7.
- Tikofsky, L. L., J. W. Barlow, *et al.* (2003). « A comparison of antimicrobial susceptibility patterns for *Staphylococcus aureus* in organic and conventional dairy herds. » *Microb Drug Resist* 9 Suppl 1: S39-45.
- Tornee, N. (2002). Consequences of terminating AGP use for broiler health and usage of antimicrobials for therapy and prophylaxis. Abstracts of the International Invitational Symposium: Beyond Antibiotic Growth Promoters in Food Animal Production, Foulum, Denmark.
- Toutain, P. L. (2003). « Antibiotic treatment of animals—a different approach to rational dosing. » *Vet J* 165(2): 98-100.
- Van Boven, M., K. T. Veldman, *et al.* (2003). « Rapid selection of quinolone resistance in *Campylobacter jejuni* but not in *Escherichia coli* in individually housed broilers. » *J Antimicrob Chemother* 52(4): 719-23.
- Van den Bogaard, A. E., N. Bruinsma, *et al.* (2000). « The effect of banning avoparcin on VRE carriage in The Netherlands. » *J Antimicrob Chemother* 46(1): 146-8.
- Van den Bogaard, A. E., M. Hazen, *et al.* (2002). « Effects of flavophospholipol on resistance in fecal *Escherichia coli* and enterococci of fattening pigs. » *Antimicrob Agents Chemother* 46(1): 110-8.
- Van Looveren, M., G. Daube, *et al.* (2001). « Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter* strains isolated from food animals in Belgium. » *J Antimicrob Chemother.* 48(2): 235-40.
- Ward, B., R. Andrews, *et al.* (2002). « The use of sequential studies in a salmonellosis outbreak linked to continental custard cakes. » *Epidemiol Infect* 129(2): 287-93.

- Weill, F., E. Espié, et al. (2003). « Epidémie de salmonellose à *Salmonella* enterica sérotype Newport multirésistante aux antibiotiques, liée à la viande de cheval importée. » BEH: 158-159.
- Welch, B. and C. W. Forsberg (1979). « Chlortetracycline and sulfonamide resistance of fecal bacteria in swine receiving medicated feed. » Can J Microbiol 25(6): 789-92.
- Welton, L. A., L. A. Thal, et al. (1998). « Antimicrobial resistance in enterococci isolated from Turkey flocks fed virginiamycin. » Antimicrob Agents Chemother 42(3): 705-8.
- Wierup, M. (2001). « The Swedish experience of the 1986 year ban of antimicrobial growth promoters, with special reference to animal health, disease prevention, productivity, and usage of antimicrobials. » Microb Drug Resist 7(2): 183-90.
- Wiuff, C., J. Lykkesfeldt, et al. (2003). « The effects of oral and intramuscular administration and dose escalation of enrofloxacin on the selection of quinolone resistance among *Salmonella* and coliforms in pigs. » Res Vet Sci 75(3): 185-93.
- Zhang, Q., J. Lin, et al. (2003). « Fluoroquinolone-resistant *Campylobacter* in animal reservoirs: dynamics of development, resistance mechanisms and ecological fitness. » Anim Health Res Rev 4(2): 63-71.
- Zhi, J. G., C. H. Nightingale, et al. (1988). « Microbial pharmacodynamics of piperacillin in neutropenic mice of systematic infection due to *Pseudomonas aeruginosa*. » J Pharmacokinet Biopharm 16(4): 355-75.
- Zirnstein, G., L. Helsel, et al. (2000). « Characterization of gyrA mutations associated with fluoroquinolone resistance in *Campylobacter coli* by DNA sequence analysis and MAMA PCR. » FEMS Microbiol Lett 190(1): 1-7.
- Zirnstein, G., Y. Li, et al. (1999). « Ciprofloxacin resistance in *Campylobacter jejuni* isolates: detection of gyrA resistance mutations by mismatch amplification mutation assay PCR and DNA sequence analysis. » J Clin Microbiol 37(10): 3276-80.

## Section 3 : Diffusion de la résistance à l'homme et conséquences pour la sante publique

---

I. Y a-t-il des conséquences de la résistance bactérienne aux antibiotiques en termes de Santé Publique ? .....	114
1. Les infections nosocomiales à entérocoques et à entérobactéries.....	114
2. Les infections zoonotiques .....	115
II. A-t-on la preuve que des gènes de résistance ont été acquis par les bactéries humaines à partir de bactéries animales ? .....	116
1. Flux de gènes chez les bactéries à Gram-positif .....	117
1.1. Gènes de résistance aux bêta-lactamines.....	117
1.2. Gènes de résistance aux macrolides.....	119
1.3. Gènes de résistance aux streptogramines.....	121
1.4. Gènes de résistance aux aminosides.....	122
1.5. Gènes de résistance aux tétracyclines .....	123
1.6. Résistance aux glycopeptides.....	123
1.7. Résistance aux quinolones, à la rifampicine .....	125
1.8. Résistance à l'évérimicine.....	125
2. Flux de gènes chez les bactéries à Gram-négatif .....	126
2.1. Multirésistance.....	127
2.2. Résistance au florfénicol non associée à SGI1.....	128
2.3. Résistance aux céphalosporines de troisième génération (C3G) .....	129
2.4. Résistance à l'apramycine .....	131
2.5. Résistance aux bêta-lactamines chez <i>Pasteurella</i> / <i>Haemophilus</i> .....	131
2.6. Cas particulier des <i>Campylobacter</i> .....	132
III. Dispose-t-on d'études épidémiologiques démonstratives de la transmission de bactéries résistantes de l'animal à l'homme ? .....	133
1. Exemple de <i>Campylobacter</i> .....	133
1.1. Résistance des <i>Campylobacter</i> isolés chez l'homme, l'aliment et l'animal.....	133
1.2. Transmission à l'Homme de <i>Campylobacter</i> résistant aux antibiotiques .....	134
2. Exemple de <i>Salmonella</i> .....	135
2.1 Résistance des salmonelles isolées chez l'homme, l'aliment et l'animal .....	136
2.2 Transmission à l'Homme de <i>Salmonella</i> résistantes aux antibiotiques .....	138
3. Exemple d' <i>Escherichia coli</i> O 157 .....	139
4. Exemple des entérocoques résistants à la vancomycine .....	139
IV. Faut-il définir, pour l'homme ou pour l'animal, des antibiotiques « critiques » ?.....	140
V. Résumé et recommandations.....	141
VI. Bibliographie .....	143

Il n'y a pas d'étanchéité absolue entre les divers mondes bactériens et les bactéries, d'origine animale ou humaine, ne sauraient faire exception. Ainsi, la question de la plausibilité biologique du transfert de bactéries résistantes ou de gènes de résistance de bactéries d'origine animale à celles d'origine humaine, et réciproquement, est d'emblée résolue.

Cependant, d'un point de vue de Santé Publique, la question qui apparaît la plus importante porte sur la réalité et la quantification de ces flux ainsi que sur la mesure des conséquences que cela peut avoir pour la santé humaine. A ce titre, il est nécessaire de privilégier les aspects portant sur :

- 1 - les résistances transférables puisque le degré de risque de transmission à d'autres espèces bactériennes est sans doute supérieur ;
- 2 - la transmission de bactéries déjà porteuses de mécanismes de résistances.

C'est sur cette question que cette partie du travail a porté en séparant les 3 aspects suivants : conséquences pour la santé humaine, flux de mécanismes de résistance et flux de bactéries résistantes.

## **I. Y a-t-il des conséquences de la résistance bactérienne aux antibiotiques en termes de Santé Publique ?**

La mesure des conséquences, en termes de morbidité et de mortalité, de la résistance acquise des bactéries aux antibiotiques pose deux types de problèmes de nature différente.

Tout d'abord, les enjeux de cette évaluation sont extrêmement importants puisque indispensables pour argumenter les recommandations susceptibles d'être prises en compte lors des décisions sanitaires. En effet, décider de mettre en œuvre les actions sanitaires visant à maîtriser cette progression nécessite de situer le problème dans une hiérarchie de priorités de santé publique. A ce titre, mesurer la mortalité et la morbidité attribuables à la résistance constitue un élément indispensable à cette analyse (Desenclos *et al.*, 2004).

Ensuite, les difficultés méthodologiques et instrumentales de cette évaluation ne doivent pas être négligées ; elles sont importantes, pas insurmontables. Elles sont principalement liées :

- à l'absence de sources d'information permettant de mettre facilement en œuvre des travaux épidémiologiques visant à quantifier les conséquences de la résistance bactérienne lors des infections bactériennes communautaires graves (Annexe 14),
- au fait que le risque d'infection nosocomiale à bactérie résistante est en lui-même accru chez les malades dont l'état de santé préalable à la survenue de l'infection est associé à un risque de mortalité accru.

### **1. Les infections nosocomiales à entérocoques et à entérobactéries**

Il a été estimé que près de 35 % des infections nosocomiales sont associées à des bactéries multirésistantes (BMR) aux antibiotiques. Certains travaux ont permis de documenter un surcroît de létalité des infections bactériennes nosocomiales lorsque la bactérie était résistante aux antibiotiques.

Ce point est illustré par la résistance à la vancomycine des entérocoques (tableau 26) (Noskin *et al.*, 1995; Shay *et al.*, 1995; Edmond *et al.*, 1996; Papanicolaou *et al.*, 1996; Quale *et al.*, 1996; Stroud *et al.*, 1996; Lautenbach *et al.*, 1997; Mainous *et al.*, 1997; Lucas *et al.*, 1998; Newell *et al.*, 1998; Gleason *et al.*, 1999; Krediet *et al.*, 1999; Lautenbach *et al.*, 1999; Orloff *et al.*, 1999; Bhavnani *et al.*, 2000; Garbutt *et al.*, 2000; Harthug *et al.*, 2000; Kapur *et al.*, 2000; Frohloff, 2001; Vergis *et al.*, 2001; Lodise *et al.*, 2002; Joels *et al.*, 2003). Malheureusement, ces travaux sont peu utilisables dans le contexte français puisque ces bactéries représentent moins de 6 % des bactériémies nosocomiales en France et sont dans notre pays plus rarement résistantes aux glycopeptides que dans d'autres pays européens et qu'en Amérique du nord.

Concernant les infections nosocomiales associées à un bacille à Gram-négatif (près de 40 % des bactériémies nosocomiales en France), peu d'études documentent de façon rigoureuse les conséquences de la résistance de ces bactéries aux antibiotiques. Néanmoins les quelques travaux réalisés sur cette question suggèrent (i) que la résistance accroît le caractère péjoratif du pronostic de l'infection (Lautenbach *et al.*, 2001), voire en augmente la létalité (Kim *et al.*, 2002) et (ii) que le pronostic est influencé par la rapidité de mise en œuvre du traitement approprié à la sensibilité de la bactérie associée à l'infection (Cisneros *et al.*, 1996; Krcmery *et al.*, 1998; Harbarth *et al.*, 1999; Lee *et al.*, 1999; Vanhems *et al.*, 2000; Astagneau *et al.*, 2001; Lautenbach *et al.*, 2001; Menashe *et al.*, 2001; Petros *et al.*, 2001; Kim *et al.*, 2002; Tsay *et al.*, 2002; Kim *et al.*, 2003; Raymond *et al.*, 2003).

**Tableau 26 : Mortalité associée à la résistance à la vancomycine lors des infections à entérocoque.**

	Patients	Critères de jugement	Odd Ratio	Variables d'ajustement
(Vergis <i>et al.</i> , 2001)	Bactériémie (n=398)	Mortalité à J14	2,1 (p=0,02) <sup>2</sup>	Cancer hémato., APACHE II
(Garbutt <i>et al.</i> , 2000)	Bactériémie (n=69)	Mortalité à l'hôpital	2,1 (p=0,2) 11,74 (p=0,4) <sup>2</sup>	APACHE II, OFSI Score
(Bhavnani <i>et al.</i> , 2000)	Bactériémie(n=300)	Mortalité à J30	3,3 (p<0,05) <sup>2</sup>	APACHE II
(Lautenbach <i>et al.</i> , 1999)	Bactériémie (n=260)	Mortalité à J30	2,7(p=0,001) <sup>1</sup> (p=0,2) <sup>2</sup>	Âge
(Lucas <i>et al.</i> , 1998)	Bactériémie (n=194)	Mortalité à l'hôpital	2,1 (p=0,06) <sup>2</sup>	APACHE II
(Mainous <i>et al.</i> , 1997)	Bactériémie (n=41)	Mortalité à J14	1,3 (p=0,6) <sup>1</sup>	
(Stroud <i>et al.</i> , 1996)	Bactériémie (n=145)	Mortalité à l'hôpital	NS	APACHE II, co-morbidité, âge, sexe
(Shay <i>et al.</i> , 1995)	Bactériémie (n=92)	Mortalité à l'hôpital	3,3 (p=0,1) <sup>2</sup>	APACHE II, sexe

1 : analyse univariée.

2 : analyse multivariée.

Enfin, concernant *Pseudomonas aeruginosa*, il a été observé que le caractère péjoratif du pronostic était accru lorsque l'apparition d'une nouvelle résistance survenait pendant le traitement antibiotique, alors que rien ne semblait modifié de ce point de vue lorsque la résistance était connue avant la mise en œuvre de la stratégie thérapeutique (Carmeli *et al.*, 1999; Harris *et al.*, 1999).

## 2. Les infections zoonotiques

Les diarrhées bactériennes zoonotiques de gravité faible ou modérée ne sont habituellement pas justiciables d'une antibiothérapie. Néanmoins, chez les personnes âgées, les patients bactériémiques ou les malades à risque de complications tels que les immunodéprimés ou les personnes ayant une pathologie chronique sous-jacente ou les femmes enceintes, l'antibiothérapie peut avoir un bénéfice clinique. Dans ces situations, la résistance aux antibiotiques des bactéries responsables de l'infection peut conduire à des échecs thérapeutiques.

Cela a été documenté pour les infections à *Campylobacter jejuni* pour lesquelles il a été observé que la résistance aux quinolones était associée à une augmentation de la durée de la symptomatologie diarrhéique (Smith *et al.*, 1999; Nelson *et al.*, 2004) ainsi qu'à un risque accru d'hospitalisation (Barza *et al.*, 2002) et très récemment une augmentation de la mortalité (Helms *et al.*, 2005).

Concernant les salmonelles non typhiques, la transmission de l'animal à l'Homme de souches résistantes a été documentée depuis déjà près de 20 ans (Holmberg *et al.*, 1984). Il a été observé que la résistance est associée à un risque accru de bactériémie, de difficultés thérapeutiques, d'hospitalisation, une durée d'hospitalisation plus longue (Lee *et al.*, 1994; Angulo *et al.*, 2000; Martin *et al.*, 2004; Varma *et al.*, 2005). L'analyse rétrospective de 28 épidémies à *Salmonella* investiguées par le CDC a permis de conclure que la résistance était associée à une plus grande fréquence d'hospitalisation et à un risque de décès plus élevé que lors des épidémies à *Salmonella* sensibles (Holmberg *et al.*, 1987). Ces conclusions ainsi que des durées d'hospitalisation plus longues ont été confirmées lors d'autres travaux (Lee *et al.*, 1994). Enfin, une étude récente réalisée au Danemark, sur 3000 infections à *Salmonella* Typhimurium microbiologiquement confirmées, ajustée sur l'âge, le sexe, la zone géographique et la co-morbidité a permis de conclure que (i) les infections à *Salmonella* Typhimurium étaient associées à une mortalité accrue et que (ii) la multirésistance, quand elle inclut la résistance aux quinolones était un facteur d'augmentation de cette mortalité (Helms *et al.*, 2002). Ces travaux sont particulièrement importants parce que quasiment les seuls crédibles d'un point de vue de la méthode épidémiologique. En effet, les auteurs ont travaillé sur de larges bases de données en utilisant une technique de data-linkage et se sont attachés à prendre en compte la co-morbidité de façon extrêmement rigoureuse. La seule réserve méthodologique potentielle tient à la robustesse de l'adéquation de l'index de comorbidité prédictif de la morbidité en fonction de l'âge des patients ou en fonction du niveau de co-morbidité.

### A retenir

L'impact sur la santé humaine et notamment sur la létalité, de la résistance à la vancomycine lors des infections nosocomiales liées aux entérocoques, doit être considéré comme suffisamment documenté. Mais concernant spécifiquement la France, ce phénomène reste actuellement plutôt mineur.

Les conséquences de la résistance aux antibiotiques lors des infections à *S. aureus* et lors des infections à bactérie à Gram-négatif restent controversées. Néanmoins, plusieurs travaux rendent vraisemblable l'hypothèse d'une augmentation des durées d'hospitalisations et de la létalité liées à ces infections. Il est évident que sur ces questions la dynamique de recherche épidémiologique est insuffisante en France.

Concernant les infections zoonotiques (infections à *Salmonella* et à *Campylobacter*), les travaux publiés, sont susceptibles à la fois de remettre en cause les "dogmes" concernant la prescription des antibiotiques lors des diarrhées bactériennes, notamment chez les personnes les plus fragiles, et constituent un des arguments actuellement les plus solides pour incriminer l'usage des antibiotiques chez l'animal comme étant susceptible d'avoir un impact sur la mortalité. Néanmoins, l'extrapolation à la France de résultats issus du Danemark (pour la plupart d'entre eux) est nécessairement hasardeuse et il est en France actuellement impossible de quantifier raisonnablement et de suivre sur le temps, les conséquences de la résistance aux antibiotiques chez ces pathogènes. Pour autant, rien n'interdit d'un point de vue technique qu'en France soient mis en œuvre des travaux comparables à ceux du Danemark, en s'appuyant notamment sur les CNR *Salmonella* et *Campylobacter* et sur les autres bases de données sanitaires françaises. Il est indispensable de mettre en œuvre de tels travaux. A défaut de s'engager sur cette voie, nous risquerions dans le futur d'être surpris par la publication d'autres travaux épidémiologiques étrangers venant confirmer ceux de l'équipe de K. Molbak, sans pouvoir amener de réponse spécifique à la population française.

## II. A-t-on la preuve que des gènes de résistance ont été acquis par les bactéries humaines à partir de bactéries animales ?

La résistance aux antibiotiques peut-être inhérente à une espèce ou un genre bactérien (résistance naturelle ou intrinsèque). Par contre, la résistance peut être acquise par certaines souches chez une espèce habituellement sensible à l'antibiotique considéré. Cette acquisition peut-être liée à une mutation d'un gène déjà présent chez la bactérie ou à l'acquisition d'un nouvel ADN porté par un élément mobile, plasmide ou transposon. Le risque de transfert de gènes de résistance de bactéries vivantes (ou même mortes) présentes chez l'animal ou dans l'alimentation, à des bactéries pathogènes de l'homme est lié en partie aux bases génétiques de la résistance.

La résistance intrinsèque et la résistance par mutation sont supposées présenter un risque minimum de dissémination de gènes, alors que les résistances acquises portées par des éléments génétiques mobiles sont considérées comme ayant un fort potentiel de dissémination. Cependant, la notion de chromosome stable et fixé, que l'on opposerait à un compartiment de gènes mobiles, n'est pas le reflet de ce que l'analyse des génomes bactériens séquencés nous a appris. La plasticité des chromosomes bactériens est en effet étonnante. Par exemple, l'analyse du génome de *Enterococcus faecalis* V583 résistant à la vancomycine, récemment séquencé (Paulsen *et al.*, 2003), nous montre que le chromosome de cette souche est constitué pour plus d'un quart d'ADN étranger, dont un grand nombre de plasmides intégrés et de gènes de résistance.

En d'autres termes, les résistances portées par des éléments mobiles peuvent intégrer le génome d'une espèce bactérienne qui en était dépourvu auparavant, s'y stabiliser et contribuer ainsi à l'adaptation de cette espèce à son environnement. Ainsi, l'échange d'ADN entre bactéries, même éloignées sur le plan génétique, grâce à la conjugaison plasmidique, la transposition et la transformation est un phénomène naturel qui fait partie probablement des mécanismes d'évolution du vivant.

Il faut aussi considérer que n'importe quel gène responsable de résistance intrinsèque ou muté peut plus facilement disséminer (c'est-à-dire être transféré à d'autres bactéries) quand il est encadré sur le chromosome par des séquences d'insertions qui le « mobilisent ». Il peut aussi être exporté par un bactériophage ou un plasmide auto-transférable intégré dans le chromosome. Un exemple bien connu de gènes plasmidiques ayant une origine chromosomique est celui de certains gènes plasmidiques de résistance aux antibiotiques qui ont pour origine les micro-organismes producteurs d'antibiotiques (présents dans le sol). Ces gènes permettent la survie des micro-organismes qui produisent les antibiotiques. Historiquement, ces gènes sont considérés aujourd'hui comme la source principale des gènes de résistance plasmidiques disséminés chez les bactéries pathogènes.

Les paragraphes ci-dessous présentent un bilan des principaux gènes de résistance caractérisés chez des bactéries isolées en médecine humaine ou en élevage qui ont été décrits sur des supports mobiles pouvant être impliqués dans la diffusion de gènes de résistance entre l'animal et l'homme. Seuls ont été considérés les gènes susceptibles de conférer une résistance à l'égard des antibiotiques utilisés en thérapeutique humaine et les couples gènes de résistance/antibiotiques pour lesquels on disposait de suffisamment d'information.

## 1. Flux de gènes chez les bactéries à Gram-positif

### 1.1. Gènes de résistance aux bêta-lactamines

Les gènes de résistance aux bêta-lactamines détectés chez les staphylocoques et les entérocoques isolés chez l'homme et les animaux sont présentés dans les tableaux 27 et 28.

La résistance aux bêta-lactamines chez les bactéries à Gram-positif est due soit à la production de pénicillinase inactivant les pénicillines et codée par les gènes de classe *blaZ*, soit à la présence de PLP (Protéines-liant la-Pénicilline cibles des bêta-lactamines) d'affinité réduite pour ces antibiotiques.

La résistance aux pénicillines par production de pénicillinase a d'abord été rapportée chez les souches de staphylocoques d'origine humaine. Elle est apparue peu après les premières utilisations de pénicilline G chez l'homme dans les années 1940 et cette émergence a été clairement reliée à l'utilisation humaine de l'antibiotique. La fréquence des souches productrices de pénicillinase, au départ nulle, est devenue élevée en quelques années pour se stabiliser à 70-85 %, chiffre toujours observé actuellement. Cette fréquence élevée est liée à la dissémination de grands plasmides portant le gène *blaZ* se propageant dans différents clones de *Staphylococcus aureus*. Par la suite, des souches d'origine animale se sont avérées aussi produire des pénicillinases, quoique moins fréquemment que les souches humaines. Il a été montré que des gènes *blaZ* quasi-identiques par leur séquence étaient détectés chez les souches humaines et animales (Yazdankhah *et al.*, 2000; Aarestrup *et al.*, 2002a).

L'histoire de *blaZ* a connu un rebondissement en 1983 puisque ce gène a été alors détecté pour la première fois chez une souche de *E. faecalis* productrice de pénicillinase (Murray *et al.*, 1983). La chronologie de l'émergence chez l'entérocoque et l'identité de la séquence du gène *blaZ* codant pour cette pénicillinase avec celle de *S. aureus* suggèrent fortement une origine de la résistance chez les staphylocoques. D'autres souches de *E. faecalis* et une souche de *E. faecium* productrices de pénicillinase ont été décrites depuis mais n'ont que peu disséminé, restant confinées à quelques hôpitaux des USA, d'Argentine et du Liban sans jamais être rapportées en Europe. Aucune souche animale n'a été rapportée, mais cette résistance est difficile à déceler et elle peut être sous-estimée. Dans le cas du gène *blaZ*, il n'y a aucun argument pour suggérer une origine du gène chez une souche d'origine animale. Il s'agit plutôt d'une propagation à l'échelon mondial de plasmides portant le gène *blaZ*, très vraisemblablement présents initialement chez des souches sélectionnées par la pénicilline G chez l'homme.

La résistance aux bêta-lactamines par modification des PLP. Les PLP (protéines liant la pénicilline) sont des enzymes membranaires impliquées dans la synthèse de la paroi bactérienne et sont les cibles des bêta-lactamines. Une modification des PLP peut entraîner une résistance qui est alors croisée entre l'ensemble des bêta-lactamines. Cette résistance existe chez les staphylocoques, les entérocoques et certains streptocoques (dont le pneumocoque) mais est sous-tendue par des mécanismes différents, ce qui nécessite d'examiner chacun de ces genres bactériens.

La résistance à la méticilline des staphylocoques est due à la présence du gène *mecA* chez les souches d'origine humaine aussi bien chez les staphylocoques à coagulase-négative que chez *S. aureus*. Ce gène code pour une nouvelle PLP, dite PLP2a, additionnelle, de faible affinité pour les bêta-lactamines et permet la synthèse de la paroi en présence de ces antibiotiques qui inhibent les autres PLP. La résistance concerne essentiellement les *S. aureus* acquis en milieu hospitalier (en moyenne 20-30 % des souches isolées en hôpital en France). Ces souches sont souvent multirésistantes à d'autres antibiotiques, en particulier aux quinolones et constituent un problème majeur de Santé Publique. En dehors des hôpitaux, elles sont plus rarement isolées, bien que des souches communautaires méticillino-résistantes soient rapportées depuis peu en France et dans plusieurs pays (Vandenesch *et al.*, 2003).

Le gène *mecA* serait d'origine extrinsèque à *S. aureus* puisqu'il semble provenir d'un homologue présent constamment chez *Staphylococcus sciuri* mais peu ou pas exprimé chez cette espèce (Wu *et al.*, 1996; Couto *et al.*, 2003). Cette espèce est très répandue dans l'environnement puisqu'elle a été retrouvée sur la peau de divers animaux de fermes, de marsupiaux, de rongeurs, d'oiseaux, de mammifères marins et plus

rarement chez l'homme et les animaux de compagnie (Kloos *et al.*, 1997). Cependant, cette acquisition ne serait pas récente, les séquences des gènes *mec* de *S. aureus* et de *S. sciuri* n'étant identiques qu'à 79,5 %. Elle ne rend en tout cas pas compte de la grande fréquence des *S. aureus* méticillino-résistants en milieu hospitalier dont la dissémination est attribuée à des phénomènes épidémiques intra-hospitaliers contrôlables essentiellement par des mesures d'hygiène et de maîtrise de consommation d'antibiotiques (Lelievre *et al.*, 1999).

La situation chez l'homme contraste avec la situation chez les animaux de ferme où les staphylocoques résistants à la méticilline sont peu fréquemment isolés. En France, parmi 144 souches de staphylocoques à coagulase positive isolées en filière bovine, aucune n'était résistante à l'oxacilline (Afssa-b, 2002). Dans d'autres pays, les taux de résistance apparaissent aussi très bas. Aucun staphylocoque n'est porteur du gène *mecA* parmi ceux isolés de volaille, porc et bovins en Hongrie en 2001 (Kaszanyitzky *et al.*, 2003). En Belgique, aucun staphylocoque *mecA*+ parmi ceux isolés de mammite de vache laitière (Devriese *et al.*, 2002). En Italie, 8 souches de *S. aureus* sur 24 isolées chez le mouton étaient résistantes à l'oxacilline mais ne possédaient pas le gène *mecA* (Corrente *et al.*, 2003). Par contre, des souches *mecA*+ sont décrites en Extrême-Orient : 15 souches parmi 421 *S. aureus* isolés en 2001-2003 de bovins, porc et poulet en Corée contenaient le gène *mecA* (Lee, 2003) et des souches de *S. sciuri mecA*+ ont été isolées chez le cheval et le poulet sains au Japon (Kawano *et al.*, 1996; Yasuda *et al.*, 2002).

Il est à signaler que des cas isolés d'infection à *S. aureus mecA*+ ont été rapportés chez des animaux de compagnie (Gortel *et al.*, 1999; van Duijkeren *et al.*, 2003).

La diffusion du gène *mecA* semble limitée à la famille des *Staphylococcaceae* puisqu'il n'a jamais été rapporté dans d'autres familles.

En conclusion, l'acquisition et la dissémination du gène *mecA* chez les souches de *S. aureus* humaines en milieu hospitalier ou plus récemment dans la communauté (Vandenesch *et al.*, 2004) n'apparaissent pas avoir pour origine les animaux.

**La résistance aux pénicillines chez les entérocoques.** La résistance acquise aux pénicillines a été rapportée chez *Enterococcus faecium* et d'autres espèces rarement isolées chez l'homme, *Enterococcus hirae* et *Enterococcus raffinosus* (Fontana *et al.*, 1996).

Beaucoup de souches de *E. faecium* isolées chez l'homme sont résistantes aux pénicillines (Fontana *et al.*, 1996). Elles hyperproduisent une PLP5 de faible affinité pour les pénicillines et des mutations de cette PLP5 augmentent encore les niveaux de résistance (Sifaoui *et al.*, 2001). Cette résistance est en principe non transférable. Cependant, il a été décrit chez une souche de *E. faecium* isolée chez l'homme aux USA un transposon portant le gène de résistance *vanB* et un gène *pbp5* codant pour cette PLP de faible affinité (Carias *et al.*, 1998). Plusieurs souches d'origine humaine ont été trouvées porteuses de ce transposon aux Etats-Unis (Hanrahan *et al.*, 2000). Par ailleurs, des auteurs belges (Raze *et al.*, 1998) ont montré chez une souche de *E. hirae* isolée chez le porc qu'un gène *pbp3r*, différent du précédent, codant pour une PLP de faible affinité était présent sur un plasmide où il co-résidait avec des gènes de résistance aux macrolides et aux aminosides. Du fait de l'identité de ce gène avec le gène *pbp3r* de *E. faecium*, ces auteurs ont émis l'hypothèse que le gène *pbp3r* aurait été transféré du chromosome de *E. faecium* et inséré dans un plasmide de *E. hirae*. Il n'a pas été rapporté d'autre souche d'origine humaine ou animale avec une telle résistance. Il n'y a donc pas d'argument pour un transfert de l'animal à l'homme et réciproquement.

**La résistance aux pénicillines chez les streptocoques oraux et les pneumocoques.** Alors que les streptocoques du groupe A (*Streptococcus pyogenes*) et les streptocoques du groupe B (*Streptococcus agalactiae*) qui sont des pathogènes importants en médecine humaine n'ont pas de résistance acquise aux pénicillines, les streptocoques commensaux de la flore buccale humaine et les pneumocoques présentent fréquemment une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines (plus de 50 % des souches pour le pneumocoque en France). Le mécanisme de la résistance est une modification des PLP de ces bactéries qui se présentent alors sous forme de PLP « mosaïques ». Ces PLP mosaïques résultent de recombinaison entre les PLP de la bactérie et des PLP résistantes codées par de l'ADN acquis par transformation probablement. Il a été montré que les PLP mosaïques de pneumocoques résultaient d'acquisition d'ADN de streptocoques oraux eux-mêmes résistants aux bêta-lactamines. La haute prévalence de pneumocoques de sensibilité diminuée aux pénicillines chez l'homme est actuellement essentiellement expliquée par la dissémination de clones résistants (McGee *et al.*, 2001).

Chez les animaux, il n'est pas rapporté de streptocoques de sensibilité diminuée. Cependant les streptocoques commensaux des animaux ont été peu étudiés. Globalement, il n'y a pas d'arguments pour une origine de la résistance aux pénicillines des streptocoques chez les bactéries animales.

En conclusion, pour la résistance aux bêta-lactamines, quel que soit son mécanisme, il n'existe pas d'argument pour une origine des déterminants génétiques de la résistance chez les souches d'origine animale.

**Tableau 27 : Gènes de résistance transférables aux bêta-lactamines chez les staphylocoques.**

Résistance à	Mécanisme	Gène de résistance	Résistance des staphylocoques isolés chez l'homme (Référence)	Résistance des staphylocoques isolés chez les animaux (Animal et référence)
Pénicillines	Modification enzymatique	<i>blaZ</i>	(Novick <i>et al.</i> , 1979)	<i>S. hyicus</i> de porc (Aarestrup <i>et al.</i> , 2002a) staphylocoques bovins (Yazdankhah <i>et al.</i> , 2000)
Méticilline et autres bêta-lactamines	Modification de cible	<i>mecA</i>	(Matsushashi <i>et al.</i> , 1986)	Exceptionnel (Afssa-b, 2002; Devriese <i>et al.</i> , 2002; Yasuda <i>et al.</i> , 2002; Corrente <i>et al.</i> , 2003; Kaszanyitzky <i>et al.</i> , 2003; Lee, 2003)

**Tableau 28 : Gènes de résistance transférables aux bêta-lactamines chez les entérocoques.**

Résistance à	Mécanisme	Gène de résistance	Résistance de souches isolées chez l'homme		Résistance de souches isolées chez les animaux	
			Espèce bactérienne	Référence	Espèce bactérienne	Référence (Animal)
Pénicilline G	Pénicillinase	<i>blaZ</i>	<i>E. faecalis</i> (rare chez <i>E. faecium</i> )	(Murray <i>et al.</i> , 1983)	Non rapporté	Non rapporté
Bêta-lactamines	Modification de cible	<i>pbp5</i>	<i>E. faecium</i>	(Carias <i>et al.</i> , 1998; Hanrahan <i>et al.</i> , 2000)	Non rapporté	Non rapporté
		<i>pbp3</i>	Non rapporté	Non rapporté	<i>E. hirae</i>	(Razeet <i>al.</i> , 1998) (Porc)

## 1.2. Gènes de résistance aux macrolides

Les gènes de résistance aux macrolides détectés chez les staphylocoques, les entérocoques et les streptocoques isolés chez l'homme et les animaux sont présentés dans les tableaux 29 et 30.

La résistance aux macrolides est essentiellement liée à la modification du ribosome, cible de ces antibiotiques par des méthylases. Ces enzymes sont codées par des gènes plasmidiques ou transposables dénommés *erm* et distinguées en plusieurs familles selon leur degré d'identité. Chez les bactéries isolées chez l'homme, les principaux gènes en cause appartiennent aux classes *erm(A)* (et sa sous-famille *erm(TR)*), *erm(B)* et *erm(C)* (Leclercq, 2002). Ces gènes ont été rapportés chez des souches humaines de staphylocoques, streptocoques et entérocoques. Il n'existe pas de spécificité de genre ou d'espèce bactérienne mais plutôt une distribution préférentielle des classes de gènes *erm* chez certains genres, *erm(A)* et *erm(C)* chez les staphylocoques (Lina *et al.*, 1999), et *erm(B)* et *erm(TR)* chez les streptocoques et entérocoques (Leclercq, 2002).

La résistance peut aussi être due à la présence des gènes *msr(A)* chez les staphylocoques et *mef(A)* chez les streptocoques et entérocoques qui codent probablement pour des pompes d'efflux actif de l'antibiotique. Ce type de résistance est en France nettement moins fréquent que le précédent (Bingen *et al.*, 2004) ; (Decousser *et al.*, 2004). Chez les pneumocoques dans le sous-continent nord-américain, il est le plus fréquent (Brown *et al.*, 2004).

Les gènes *erm* sont aussi très fréquents chez les animaux d'élevage et leurs produits. Les publications sont nombreuses et ne peuvent être toutes détaillées. A titre d'exemple, on peut signaler que des staphylocoques dorés ou à coagulase-négative hébergeant *erm(A)*, *erm(B)*, *erm(C)* ont été isolés des amygdales et des

cavités nasales de porcelets n'ayant pas reçu de macrolides en Belgique et au Danemark (Martel *et al.*, 2003a), de volailles et litières de volaille aux USA (Khan *et al.*, 2000a; Khan *et al.*, 2002), *erm*(B) chez des lactobacilles isolés de saucisses (Gevers *et al.*, 2003). D'une façon générale, *erm*(B) et *erm*(C) apparaissent plus fréquents que *erm*(A) chez les staphylocoques animaux. Le gène *msr*(A) a aussi été isolé de staphylocoques de volailles aux USA (Khan *et al.*, 2000a) et de divers animaux au Royaume-Uni (Eady *et al.*, 1993) et le gène *mef*(A) d'entérocoques isolés de caeca de pigeons en Belgique et de poulets en France (Petsaris *et al.*, 2005) et de streptocoques de la flore naso-pharyngée des porcelets (Martel *et al.*, 2003a). Quand ils ont été étudiés, les plasmides de résistance apparaissaient différents par plusieurs caractéristiques de ceux isolés chez les souches humaines (Khan *et al.*, 2000b). Dans une étude comparative de staphylocoques isolés chez l'homme et les animaux au Royaume-Uni, Eady *et al.* (Eady *et al.*, 1993) ont montré que *erm*(B) est trouvé exclusivement chez des isolats animaux de *Staphylococcus intermedius*, *S. xylosus* et *S. hyicus*, mais pas chez les staphylocoques à coagulase-négative d'origine humaine. Une étude française très récente (Perrin-Guyomard *et al.*, 2005) a montré que parmi les bactéries présentes dans le lait pasteurisé et résistantes à l'érythromycine, seulement deux souches de staphylocoques à coagulase-négative sur 28 étudiées portaient un gène connu de résistance à l'érythromycine, en l'occurrence *erm*(C).

Le gène *erm*(B) est très répandu chez les streptocoques et entérocoques d'origine animale. Les publications sont trop nombreuses pour être toutes citées. Chez un entérocoque isolé de saucisse, le plasmide de résistance portant *erm*(B) était en grande partie apparenté à pIP501, plasmide d'entérocoque rapporté chez l'homme (Teuber *et al.*, 2003). Chez les entérocoques, il a été aussi montré des échanges ou une origine commune de gène *erm*(B), associés au gène de résistance aux glycopeptides *vanA*, entre souches humaines et animales (Aarestrup *et al.*, 2000b). La résistance à l'érythromycine due à *erm*(B) est également fréquente chez les souches pathogènes pour les animaux : parmi 87 *Streptococcus suis* isolés chez des porcs malades en Belgique, 71 % étaient résistants aux macrolides et portaient ce gène (Martel *et al.*, 2001). La séquence d'un fragment de ce gène chez 8 souches s'est montrée complètement identique à celle du gène *erm*(B) de pneumocoques et de streptocoques du groupe A humains. *erm*(C) a été aussi détecté chez *S. suis* de porcs norvégiens (Wasteson *et al.*, 1994).

Enfin, les gènes d'efflux ont été rapportés chez les bactéries des animaux et de leurs produits : *msr*(A) chez des staphylocoques isolés de viande et de saucisses (Perreten *et al.*, 1998) et le gène *mef*(A) chez des entérocoques (*Enterococcus columbae* et *E. faecium*) isolés chez la volaille et le poulet (Kimpe *et al.*, 2004; Petsaris *et al.*, 2005).

Au total, les gènes *erm* et également dans une moindre mesure les gènes responsables d'efflux actif des macrolides sont largement partagés par les souches de staphylocoques, streptocoques et entérocoques de l'homme et des animaux mais la proportion relative des différentes classes apparaît différente. Bien qu'il n'ait pas été rapporté, bien au contraire, d'identité entre les plasmides de staphylocoques isolés chez les souches d'animaux d'élevage et humaines, le transfert *in vitro*, notamment conjugatif, des gènes *erm*(A) et *erm*(C) entre souches de staphylocoques isolées de volailles et souches humaines a été montré (Khan *et al.*, 2000a). Pour les entérocoques isolés chez l'homme, les animaux et des aliments, il a été montré que des plasmides portant *erm*(B) sont en partie identiques par leur séquence (Teuber *et al.*, 2003), ce qui indique l'existence d'échanges actifs via ces vecteurs entre bactéries animales et humaines.

**Tableau 29 : Gènes transférables de résistance aux macrolides présents chez les staphylocoques isolés chez l'homme et les animaux.**

Résistance à	Mécanisme	Gène de résistance	Résistance des staphylocoques isolés chez l'homme (Référence)	Résistance des staphylocoques isolés chez les animaux (Animal et référence)
Erythromycine	Modification de cible	<i>erm</i> (A), <i>erm</i> (B), <i>erm</i> (C)	(Lina <i>et al.</i> , 1999)	Divers animaux (Eady <i>et al.</i> , 1993; Khan <i>et al.</i> , 2000b; Khan <i>et al.</i> , 2002; Martel <i>et al.</i> , 2003b)
	Efflux	<i>msr</i> (A)	(Lina <i>et al.</i> , 1999)	Divers animaux dont volaille. (Eady <i>et al.</i> , 1993; Perreten <i>et al.</i> , 1998; Khan <i>et al.</i> , 2000b) (aliments)
		<i>mef</i> (A)	(Luna <i>et al.</i> , 2002) (exceptionnel)	

**Tableau 30 : Gènes transférables de résistance aux macrolides présents chez les streptocoques et entérocoques isolés chez l'homme et l'animal.**

Résistance à	Mécanisme	Gène de résistance	Résistance chez les souches isolées chez l'homme		Résistance chez les souches isolées chez l'animal	
			Espèce bactérienne	Référence	Espèce bactérienne	Référence (Animal, aliment)
Erythromycine	Modification de cible	<i>erm(A)</i> [ <i>erm(TR)</i> ] <i>erm(B)</i> , <i>erm(C)</i>	Divers entérocoques et streptocoques	(Leclercq, 2002) (revue)	Divers entérocoques et streptocoques	(Martel <i>et al.</i> , 2001 ; Martel <i>et al.</i> , 2003b) (porc) ; (Teuber <i>et al.</i> , 2003) (saucisse) ; (Khan <i>et al.</i> , 2002) (litière volaille)
	Efflux	<i>mef(A)</i>	Streptocoques, entérocoques	(Leclercq, 2002) (revue)	Entérocoques	(Petsaris <i>et al.</i> , 2005) (poulet) ; (Kimpe <i>et al.</i> , 2004) (pigeon)

### 1.3. Gènes de résistance aux streptogramines

Les streptogramines sont constituées d'une association de deux facteurs, A (virginiamycine M, pristinamycine II, dalfopristine) et B (virginiamycine S, pristinamycine S, quinupristine). Les gènes de résistance aux deux facteurs A et B des streptogramines sont montrés dans le tableau 31.

Chez l'homme, en France, la pristinamycine et de façon marginale, la quinupristine-dalfopristine (dérivé injectable) sont utilisées alors que chez les animaux, seule la virginiamycine a été utilisée comme facteur de croissance et arrêtée en Europe en 2000. Pour les staphylocoques, la résistance aux streptogramines a été beaucoup plus étudiée chez les bactéries humaines que chez celles des animaux. Cette résistance est due à des associations d'enzymes, en particulier des enzymes qui inactivent les deux facteurs qui composent les streptogramines (gènes *vat* et *vgb*) et à un efflux actif (gènes *vga*) du facteur A des streptogramines (tableau 31). La première description de staphylocoque doré résistant aux streptogramines par inactivation du facteur M de la virginiamycine a été faite par des vétérinaires belges (De Meester *et al.*, 1976) suivie de peu par des observations de souches en médecine humaine (Dublanche *et al.*, 1977). Chez l'homme, la résistance est rare, inférieure à 1 % pour les souches de staphylocoques dorés méticillino-sensibles et entre 5 et 10 % pour les souches méticillino-résistantes (Leclercq *et al.*, 2003). Elle semble également peu fréquente chez les souches animales et les gènes de résistance sont mal connus. Parmi 467 *S. hyicus* isolés de dermatites du porc au Danemark, seuls 4 étaient résistants aux streptogramines et aucun gène connu de résistance n'a pu être détecté chez ces souches (Aarestrup *et al.*, 2002a).

La résistance aux streptogramines a été également étudiée chez les entérocoques humains du fait de la commercialisation de la streptogramine injectable quinupristine-dalfopristine destinée notamment au traitement des infections à *E. faecium* multirésistants à la vancomycine et aux autres antibiotiques. L'utilisation de la virginiamycine aux USA et en Europe jusqu'en 2000 comme promoteur de croissance a incité, dans une démarche similaire à celle concernant le rôle de l'avoparcine dans la transmission de l'animal à l'homme d'entérocoques résistants à la vancomycine, à étudier les entérocoques animaux résistants aux streptogramines. Un certain nombre de données sont donc disponibles. Quelles sont-elles ?

Le gène *vat(D)* (*ex-satA*) a été initialement décelé chez une souche de *E. faecium* isolée chez un patient hospitalisé en France (Rende-Fournier *et al.*, 1993). Ce gène a ensuite été trouvé chez des souches d'origine animale (Hammerun *et al.*, 1998; Werner *et al.*, 2000). Le gène *vat(E)* (anciennement *satG*) a été initialement décelé chez une souche de *E. faecium* isolée de litière d'animaux en Allemagne (Werner *et al.*, 1999) et ensuite des souches isolées de carcasses, d'animaux et d'humains aussi bien en milieu extra-hospitalier qu'en hôpital (Aarestrup *et al.*, 2000c; Soltani *et al.*, 2000 ; Werner *et al.*, 2000; Petsaris *et al.*, 2005). En Europe, *vat(E)* apparaît plus fréquent que *vat(D)*, aussi bien chez l'homme que chez les animaux. Aux Etats-Unis, seul *vat(E)* a été décelé chez des souches de *E. faecium* de poulets, de dindes, et chez une souche de *E. faecalis* d'origine animale et également, une fois, chez un humain (Donabedian *et al.*, 2001; Perri *et al.*, 2002; Simjee *et al.*, 2002).

En conclusion, comme précédemment pour les macrolides, les données disponibles indiquent l'existence d'échanges actifs de gènes de résistance aux streptogramines entre bactéries animales et humaines. Cependant, l'origine animale, humaine ou mixte de ces transferts de résistance n'est pas identifiée.

**Tableau 31 : Gènes conférant la résistance aux streptogramines rapportés chez les souches d'origine animale ou humaine (ces gènes sont souvent associés dans les souches résistantes) (modifié d'après Hershberger et al., 2004).**

Facteur de streptogramine	Genre ou espèce	Gène de résistance	Mécanisme de résistance
Streptogramine A (pristinamycine II, dalfopristine, virginiamycine M)	<i>Staphylococcus</i>	<i>vga(A), vga(B)</i>	Pompe d'efflux *
	<i>Enterococcus faecium</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus</i>	<i>vat(A), vat(B), vat(C)**</i> <i>vat(D), vat(E)</i> <i>vat(E)</i> <i>msr(A), msr(B)</i>	Acétyltransférase Acétyltransférase Acétyltransférase Pompe d'efflux *
Streptogramine B (pristinamycine I, quinupristine, virginiamycine S)	<i>Enterococcus</i>	<i>vgb(A), vgb(B) **</i> <i>erm(A), erm(B), erm(C)</i> <i>msr(C)</i>	Lyase Méthylase ribosomale Pompe d'efflux *

\* Mécanisme probable de résistance.

\*\* *vat(A)* et *vgb(A)* ont été rarement décelés chez *E. faecium*.

#### 1.4. Gènes de résistance aux aminosides

Les infections sévères à staphylocoques, entérocoques ou streptocoques chez l'homme sont traitées par des associations d'antibiotiques inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne (pénicillines ou vancomycine) et d'aminosides, en particulier la gentamicine, du fait de la synergie d'action bactéricide de ces associations.

Les enzymes de résistance aux aminosides décrites chez les bactéries à Gram-positif, appartiennent à trois classes, phosphotransférases, les nucléotidyltransférases et les acétyltransférases. Chacune de ces enzymes a un profil de substrat particulier et confère un phénotype de résistance spécifique pour certains aminosides.

Trois gènes sont principalement responsables de résistance aux aminosides utilisés pour le traitement d'infections, *aphA-3*, *aadA'* et *aph(2'')-Ie-aac(6')-Ia*. Ces gènes sont distribués avec des fréquences différentes chez les streptocoques, entérocoques et staphylocoques isolés chez l'homme. L'identité presque complète de leur séquence quel que soit l'hôte indique qu'ils circulent entre ces genres bactériens.

Ces gènes sont également présents chez les souches de staphylocoques d'origine animale (Schwarz et al., 1996; Lange et al., 2003; Goni et al., 2004) et peuvent être portés par des transposons du même type que ceux retrouvés chez l'homme (*Tn4001*) (Lange et al., 2003). Si ceci indique une circulation des gènes de résistance et des transposons qui les portent, nous n'avons pas d'indication sur le sens de circulation de ces déterminants génétiques.

Chez les entérocoques, outre les gènes mentionnés ci-dessus, d'autres circulent responsables de résistance à la gentamicine, *aph(2'')-Ib*, *aph(2'')-Ic* et *aph(2'')-Id*. Ces gènes sont répandus chez les souches animales et sont rarement décelés chez les souches d'entérocoques isolées chez l'homme (Chow et al., 1997; Tsai et al., 1998; Khao et al., 2000; Donabedian et al., 2003). Cependant le gène *aph(2'')-Ie-aac(6')-Ia* présent également chez les staphylocoques résistants à la gentamicine est le plus répandu. Il est responsable en France des 12 à 15 % de résistance de haut niveau à la gentamicine rencontrées chez les souches d'origine humaine (Pangon et al., 1999; Jones et al., 2003). Ce gène est aussi présent aux USA chez des entérocoques isolés de viandes (poulet, porc, dinde) et de selles de l'homme. Il apparaît difficile de distinguer la circulation de gènes de la circulation de souches. En effet, l'étude de souches nord-américaines isolées de nourriture (porc) et chez l'homme a montré une grande diversité génétique des souches. Cependant, une souche humaine et 18 souches porcines de *E. faecalis* isolées dans le Michigan qui avaient le gène *aph(2'')-Ie-aac(6')-Ia* avaient des profils de restriction en champ pulsé similaires et 2 *E. faecalis* de l'Oregon (1 humain

et 1 de poulet) avaient des profils identiques (Donabedian *et al.*, 2003), ce qui suggère des échanges de bactéries sans indiquer l'origine de la résistance.

Il faut noter que en France, seule 1 sur 81 souches de *E. faecium* isolées de bovins était résistante de haut niveau à la gentamicine en 2002 et moins de 1 % des souches isolées chez le poulet et le porc (Afssa-b, 2002).

### 1.5. Gènes de résistance aux tétracyclines

Les résistances aux tétracyclines sont dues aux gènes *tet* qui codent soit pour des protéines de protection du ribosome (cible des tétracyclines) [chez les staphylocoques, surtout les gènes *tet*(M) et chez d'autres espèces les gènes *tet*(O), *tet*(S), *tet*(W) etc.], soit pour des pompes d'efflux [gènes *tet*(K) et *tet*(L)]. Les souches humaines et animales se partagent ces gènes ; en France, *tet*(M) apparaît le plus fréquent chez les souches de *S. aureus* humaines suivies par *tet*(K) et *tet*(L) (Bismuth *et al.*, 1990). Le transposon Tn916 portant le gène *tet*(M) est particulièrement répandu chez les entérocoques isolés chez l'homme et de fromages (Bentorcha *et al.*, 1992). Chez les animaux, ces gènes sont ubiquitaires : en particulier, *tet*(K) et *tet*(L) ont été rapportés chez des souches de *S. hyicus* responsables d'épidermites chez le porc (Aarestrup *et al.*, 2002a), *tet*(K) chez des souches de rongeurs (Hauschild *et al.*, 2003) et isolées de fromages (Perreten *et al.*, 1998) et *tet*(M) chez la volaille au Danemark (Aarestrup *et al.*, 2000b). Chez les entérocoques isolés chez les animaux, y compris les poissons d'élevage, ce gène est aussi répandu (Aarestrup *et al.*, 2000b; Petersen *et al.*, 2003 ; Petsaris *et al.*, 2005). Dans une collection de 187 entérocoques isolés de fromages européens essentiellement italiens, grecs et irlandais (Huys *et al.*, 2004) les gènes de résistance aux tétracyclines présents étaient *tet*(M) (n = 43), *tet*(L) (n = 16) et *tet*(S) (n = 1) et une association de *tet*(M) and *tet*(L) chez 15 souches. Toutes les souches contenant *tet*(M) avaient un transposon de type Tn916. Il faut aussi mentionner la présence de lactobacilles contenant le gène *tet*(M) dans les saucisses, après le processus de fermentation (Gevers *et al.*, 2003).

### 1.6. Résistance aux glycopeptides

Deux glycopeptides sont utilisés chez l'homme, la vancomycine et la teicoplanine, essentiellement dans les cas de multirésistance aux antibiotiques ou d'intolérance. C'est l'émergence de la résistance aux glycopeptides chez les entérocoques qui a donné une dimension publique à la question de la transmission des résistances des bactéries animales aux bactéries humaines et a conduit à l'arrêt en Europe de l'utilisation de l'avoparcine comme facteur de croissance en 1997. Initialement, l'émergence chez l'homme en 1986 de souches de *E. faecium* résistantes non seulement à la vancomycine mais aussi aux autres antibiotiques, ne laissant plus de possibilités thérapeutiques, a été un événement majeur. La constatation que cette résistance était plasmidique et facilement transférable *in vitro* à d'autres espèces bactériennes, y compris *S. aureus*, a fait anticiper une dissémination de cette résistance à d'autres espèces bactériennes plus pathogènes (Leclercq *et al.*, 1988; Leclercq *et al.*, 1989; Noble *et al.*, 1992). Cette prédiction s'est vérifiée par l'isolement en clinique d'autres espèces ayant acquis les gènes d'entérocoques, *Cellulomonas turbata*, *Arcanobacterium hemolyticum*, *Bacillus circulans* et *Streptococcus bovis* (Power *et al.*, 1995; Fontana *et al.*, 1996; Poyart *et al.*, 1997). Plus récemment, 3 cas de staphylocoques dorés ayant acquis les gènes de résistance de l'entérocoque et isolés en clinique ont été rapportés des USA (Chang *et al.*, 2003; Clark *et al.*, 2005).

Les controverses sur la possibilité de transmission de gènes et de souches résistantes à la vancomycine de l'animal à l'homme sont nées de l'observation d'isollements des souches d'entérocoques résistantes à la vancomycine de selles de personnes porteuses saines, d'animaux de la ferme et de l'environnement par des auteurs anglais (Bates *et al.*, 1994) puis allemands, danois et hollandais (Klare *et al.*, 1993). Le rôle sélectionnant de l'avoparcine, un glycopeptide utilisé comme promoteur de croissance a alors été discuté.

La résistance acquise aux glycopeptides existe aussi chez les staphylocoques mais son mécanisme différent (à part les 3 souches de staphylocoques mentionnées plus haut) fait présenter ci-dessous séparément les deux problèmes.

#### Gènes de résistance aux glycopeptides chez les entérocoques

La résistance acquise aux glycopeptides a émergé surtout chez *E. faecium*, mais aussi chez plusieurs autres espèces d'entérocoques, dont *E. faecalis*. La résistance aux glycopeptides est liée à la synthèse par la bactérie de précurseurs de paroi d'affinité très réduite pour les glycopeptides (avoparcine, teicoplanine et vancomycine). Cette néo-synthèse est possible grâce à la coopération de plusieurs gènes portés par des plasmides ou des transposons. Plusieurs opérons ont été ainsi caractérisés qui sont responsables de la synthèse de précurseurs de la paroi se terminant en D-lactate (opérons *vanA*, *vanB*, *vanD*) ou en D-sérine (*vanE*, *vanG*) au lieu de précurseurs de forte affinité pour les glycopeptides se terminant en D-alanine. Cette résistance est rare en France où son incidence est inférieure à 1 % (Pangon *et al.*, 1999) à part des épisodes

d'épidémies (Garnier *et al.*, 2004b). Cependant, des épidémies dues à des souches résistantes à la vancomycine ont été rapportées aux Etats-Unis et au Royaume-Uni. Aux Etats-Unis, 17 à 25 % des entérocoques sont résistants aux glycopeptides. Il faut signaler que l'avoparcine n'a jamais été utilisée dans ce pays. Les souches appartiennent surtout à l'espèce *E. faecium*, sont souvent co-résistantes aux pénicillines et sont fréquemment de type *vanA* et parfois de type *vanB*. Les autres types sont rarement rencontrés. Le type *vanA* confère une résistance inductible croisée entre vancomycine, teicoplanine et avoparcine alors que le type *vanB* ne confère une résistance qu'à la vancomycine et non à l'avoparcine et à la teicoplanine qui ne sont pas inducteurs de la résistance. Des mutants constitutifs *vanB* résistants aux 3 glycopeptides peuvent cependant être isolés. Il est important de différencier ces types acquis de résistance de la résistance naturelle à la vancomycine (*vanC*) identifiée chez les souches de *E. gallinarum* et *E. casseliflavus* rarement isolées chez l'homme et peu pathogènes.

Le caractère transférable de la résistance aux glycopeptides des entérocoques à d'autres bactéries à Gram-positif comme les *Listeria*, les streptocoques et surtout *S. aureus* a été démontré *in vitro* (Leclercq *et al.*, 1988; Noble *et al.*, 1992). Plus récemment, trois souches de *S. aureus* ayant acquis une résistance plasmidique de type *vanA* ont été rapportées aux Etats-Unis (Weigel *et al.*, 2003; Tenover *et al.*, 2004; Whitener *et al.*, 2004). Parmi 556 échantillons fécaux prélevés en 1996 de veaux aux Pays-Bas, 4 souches de *Streptococcus gallolyticus* (*ex-bovis* I et IIa) résistantes à la vancomycine et contenant les gènes *vanA* ou *vanB* ont été isolées (Mevius *et al.*, 1998).

L'échange de bactéries résistantes entre animaux et humains a été documenté sur la base de comparaison de profils de restriction des ADN totaux d'entérocoques analysés par électrophorèse en champ pulsé (van den Bogaard *et al.*, 2002a; Manson *et al.*, 2003). Les limites de ces comparaisons sont les limites de la méthode qui analyse seulement une vingtaine ou une trentaine de fragment de restriction et montre plus l'absence de différence que l'identité. Plus convaincantes sont les études traçant les gènes de résistance au niveau moléculaire. Ainsi, des études génotypiques du transposon Tn1546 portant *vanA* ont montré l'existence de variants du gène *vanX* faisant partie de ce transposon avec une mutation G chez les souches de volaille et T chez les souches de porc, G et T chez les souches humaines (Jensen, 1998). Des génotypes *vanA* ont donc été trouvés identiques chez l'homme, le porc et le poulet (Aarestrup *et al.*, 2000b). Le même type de résultats a été obtenu au Royaume-Uni (Woodford *et al.*, 1998). Par contre, en Corée, les types sont différents entre souches humaines (35 souches) et de la volaille (20 souches) (Yu *et al.*, 2003). Récemment, les génotypes de souches d'entérocoques de type *vanA* isolées chez des patients japonais (8 souches) et de poulets importés de France et de Thaïlande ont été comparés. Les souches de poulets thaïlandais et celles de 3 patients portaient les mêmes mutations dans le gène *vanS* (Ozawa *et al.*, 2002). Van den Bogaard *et al.* (2002) ont recherché des entérocoques de type *vanA* chez des poulets ayant reçu ou non des promoteurs de croissance et chez les fermiers éleveurs de volaille. Des souches indistinguables par leur type électrophorétique en champ pulsé ont été trouvées chez les fermiers et les poulets de 2 fermes. Plus récemment en France, les structures du transposon Tn1546 conférant la résistance à la vancomycine ont été trouvées identiques chez 5 souches d'entérocoques humains et 6 souches de viande de porc, alors que les souches étaient différentes par l'analyse de leur ADN en champ pulsé, suggérant une origine commune des gènes de résistance (Garnier *et al.*, 2004a).

Au total, des éléments transposables *vanA* semblables (Tn1546-like) ont été trouvés chez des souches animales et humaines ayant le même génotype de restriction mais aussi chez des souches de génotypes de restriction différents suggérant que la dissémination de transposon était plus fréquente que la dissémination de souches.

L'appréciation quantitative des échanges de gènes entre bactéries est plus difficile à établir. Souvent la simple notion de la quantité de bactéries résistantes dans un milieu donné n'est pas connue. Pour les entérocoques résistants à la vancomycine isolés de caeca de poulets en France, cette fréquence apparaît basse comme le montre l'étude de surveillance de l'Afssa chez le poulet en 1999: dans 620 échantillons de caeca de poulets (620 bandes différentes) prélevés dans 10 abattoirs français, moins de la moitié (295) contenait des *E. faecium* et 16 de ces isolats étaient résistants à la vancomycine (5,4 %) ; cependant ces souches étaient multirésistantes aux antibiotiques (érythromycine, kanamycine, avilamycine, tétracyclines) (Sanders *et al.*, 2002; Petsaris *et al.*, 2005).

#### Résistance aux glycopeptides chez les staphylocoques

La résistance aux glycopeptides a été d'abord rapportée en 1987 pour la teicoplanine chez des souches de *Staphylococcus haemolyticus* (espèce principalement trouvée chez l'homme) (Arioli *et al.*, 1987). Les souches restaient sensibles à la vancomycine mais à la limite (CMI=4 mg/L). Par la suite, une souche de *S. haemolyticus* intermédiaire à la vancomycine et résistante à la teicoplanine a été isolée chez un patient lors d'un traitement prolongé par la vancomycine (Schwalbe *et al.*, 1987). Depuis, de telles résistances ont été rapportées chez d'autres espèces de staphylocoques à coagulase négative en particulier *S. epidermidis*

et chez *S. aureus*. Les souches de *S. aureus* ainsi caractérisées ont été dénommées VISA ou GISA (Vancomycin ou Glycopeptide Intermediate *S. aureus*) (Hiramatsu *et al.*, 1997). Ces souches sont exceptionnelles en France (Anonymous, 2004a). Par contre, des souches de *S. aureus* isolées chez l'homme au Japon intermédiaires ou résistantes à la teicoplanine, sensibles « limite » à la vancomycine et présentant des sous-populations bactériennes intermédiaires à la vancomycine ont été décrites en 1996 et apparaissent un peu moins rares en France (Hiramatsu *et al.*, 1997). Du fait de cette caractéristique, ces souches ont été dénommées hétéro-VISA (Hetero Vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus*). De telles souches ont été rapportées comme épidémiques dans certains hôpitaux français. Ces souches se recrutent essentiellement chez les *S. aureus* méticillino-résistants et leur fréquence est estimée parmi ce groupe de souches à 2 % (Anonymous, 2004a). Cependant elles peuvent représenter jusqu'à 20 % des isollements de *S. aureus* dans certains hôpitaux en période épidémique. Le mécanisme de ces résistances n'est pas complètement éclairci, il s'agit vraisemblablement de mutants qui hyperproduisent la cible des glycopeptides, un précurseur de la paroi bactérienne. La vancomycine serait ainsi « consommée » par ce leurre. Cette résistance n'est donc pas transférable et sa dissémination est due à des épidémies de souches bactériennes et non de gènes de résistance.

Comme mentionné plus haut, bien différentes sont les trois souches de *S. aureus* isolées aux USA résistantes à la vancomycine et à la teicoplanine avec des CMI élevées. Ces souches contiennent l'opéron *vanA* porté par un transposon de type Tn1546 présent sur un plasmide. Cette observation est survenue dans un contexte où plus de 20 % des entérocoques isolés chez l'homme sont résistants à la vancomycine, alors que la résistance est exceptionnelle chez l'animal. Dans un des cas, la souche de staphylocoque coexistait dans un ulcère de jambe avec un entérocoque résistant aux glycopeptides et possédant l'opéron *vanA* initialement détecté chez les entérocoques résistants à la vancomycine. Le transfert de la résistance s'est donc probablement produit *in vivo*. Deux conditions au moins semblent avoir été nécessaires pour le transfert de la résistance, l'existence d'une population importante d'entérocoques résistants à la vancomycine, ce qui est le cas dans un certain nombre d'hôpitaux des USA et une co-colonisation d'une surface cutanée ou muqueuse par un entérocoque résistant et un staphylocoque sensible à la vancomycine. Le danger présenté par ce type de souches est grand, mais aucun autre isolement n'a été rapporté ni des USA ni d'autres pays.

Il n'a pas été rapporté de souches de staphylocoques intermédiaires ou résistantes aux glycopeptides chez les animaux. Cette affirmation doit être nuancée par la notion que la détection de la résistance aux glycopeptides est délicate à effectuer par les tests standards d'antibiogrammes, ce qui empêche toute conclusion ferme pour les staphylocoques isolés chez les animaux.

Cependant, les caractéristiques épidémiologiques de l'émergence de la résistance à la vancomycine chez *S. aureus*, en particulier les circonstances d'émergence des premières souches en milieu hospitalier après administration prolongée de glycopeptide, rendent peu vraisemblable une origine de la résistance chez les souches animales.

### 1.7. Résistance aux quinolones, à la rifampicine

Chez les bactéries à Gram-positif, ces résistances sont dues à des mutations au niveau ribosomal et ne sont pas transférables par conjugaison.

### 1.8. Résistance à l'évérimicine

L'avilamycine est un antibiotique oligosaccharidique utilisé comme facteur de croissance chez l'animal. L'évérimicine appartient également à cette famille et son développement à usage thérapeutique chez l'homme avait été entrepris dans les années 1990 puis abandonné pour raison de toxicité. Les résistances aux évérimicines ont été rapportées chez les entérocoques de portage fécal d'origine animale ou rarement humaine (Aarestrup *et al.*, 2002b), alors qu'aucune souche pathogène humaine de bactérie à Gram positif résistante aux évérimicines n'a été décrite chez l'homme. Ces résistances sont croisées entre évérimicine et avilamycine et sont dues soit à des mutations ribosomales soit à l'acquisition d'un gène *emtA* codant pour une méthyltransférase ribosomale (Mann *et al.*, 2001; Kofoed *et al.*, 2002). Le gène *emtA* a été trouvé en situation plasmidique chez des entérocoques animaux ou humains, indiquant encore une fois un échange des souches ou des gènes entre les animaux et l'homme. Les souches résistantes restent globalement peu fréquentes au Danemark chez les entérocoques de poulets et de porcs. Cependant, la résistance apparaît être plus particulièrement présente chez les souches d'entérocoques d'origine animale résistantes à la vancomycine : parmi 16 *E. faecium* résistants aux glycopeptides, 13 étaient résistants à l'avilamycine (Petsaris *et al.*, 2005). De même, 63 % et 12,4 % des *E. faecium* résistants aux glycopeptides isolés en Nouvelle Zélande et au Japon, respectivement, de caecae de poulets sont résistants à l'avilamycine. Ces chiffres sont à mettre en perspective avec la faible fréquence d'entérocoques vancomycine-résistants isolés de caecae de poulets mentionnée plus haut.

## 2. Flux de gènes chez les bactéries à Gram-négatif

Les tableaux 32, 33 et 34 présentent un bilan des principaux gènes de résistance caractérisés chez des souches de *Salmonella*, *E. Coli*, *Pasteurella/Haemophilus* isolées en médecine humaine ou en élevage qui ont été décrits sur des supports mobiles pouvant être impliqués dans la diffusion de résistance entre l'animal et l'homme.

**Tableau 32 : Gènes transférables de résistance présents chez *Salmonella* isolées chez l'homme et l'animal.**

Résistance à	Mécanisme	Résistance chez les souches isolées chez l'homme		Résistance chez les souches isolées chez l'animal	
		Gène de résistance	Principales références	Gène de résistance	Animal principales références
Penta-résistance Ap, Cm/fl, Tc, Sm/Sp, Su	Modification enzymatique Efflux Efflux Modification enzymatique Substitution cible	<i>bla<sub>pse</sub>-1</i> <i>floR</i> <i>tetG</i> <i>aadA2</i> <i>sul1</i>	(Casin et al., 1999b; Tauxe, 1999b)	<i>bla<sub>pse</sub>-1</i> <i>floR</i> <i>tetG</i> <i>aadA2</i> <i>sul1</i>	(Hancock et al., 2000b) - bovin (Ridley et al., 1998b; Arcangioli et al., 1999b; Briggs et al., 1999b; Boyd et al., 2001b; Boyd et al., 2002b) - porcs (Sandvang et al., 1998b)
Florfenicol non associé à SGI1	Efflux	<i>floR</i>	(Doublet et al., 2004c)	<i>floR</i>	- bovin, (Doublet et al., 2004c) - dinde (Meunier et al., 2003b)
C3G	Modification enzymatique	<i>bla<sub>CMY</sub>-2, -4, -7</i>	(Koeck et al., 1997b; Fey et al., 2000b; Winokur et al., 2000b; Winokur et al., 2001b; Carattoli et al., 2002b; Philippon et al., 2002b; Gupta et al., 2003b; Miriagou et al., 2004b)	<i>bla<sub>CMY</sub>-2</i>	(Allen et al., 2002b) - porc, bovin (Winokur et al., 2000b) - porc (Aarestrup et al., 2004b) - volaille (Zhao et al., 2001b; Zhao et al., 2003b) - (Rankin et al., 2002b)
		<i>bla<sub>CTX-M</sub>-2, -3, -5, -6, -9</i>	((Tzouveleakis et al., 2000b; Paterson, 2001b; Bonnet, 2004b; Weill et al., 2004c)	<i>bla<sub>CTX-M</sub>-9</i>	(Weill et al., 2004c) <i>travaux en cours</i>
		<i>bla<sub>CTX-M</sub>-14</i>	(Romero et al., 2004b)		
Apramycine	Modification enzymatique	AAC(3)IV	(Chaslus-Dancla et al., 1989b; Salauze et al., 1990b; Chaslus-Dancla et al., 1991b; Pohl et al., 1993b)	AAC(3)IV	- bovin (Chaslus-Dancla et al., 1986b; Threlfall et al., 1986b; Wray et al., 1986b; Chaslus-Dancla et al., 1989b; Chaslus-Dancla et al., 1991b; Low et al., 1997b)

**Tableau 33 : Gènes transférables de résistance présents chez *E. coli* isolés chez l'homme et chez l'animal.**

Résistance à	Mécanisme	Résistance chez les souches isolées chez l'homme		Résistance chez les souches isolées chez l'animal	
		Gène de résistance	Principales références	Gène de résistance	Animal principales références
C3G	Modification enzymatique	<i>bla<sub>CMY</sub>-1, -2, -4, -11,</i>	(Philippon et al., 2002a)	<i>bla<sub>CMY</sub>-2</i>	(Brinas et al., 2003; Liebana et al., 2004)
		<i>bla<sub>CTX-M</sub>-2, -3, -12, -15,</i> <i>bla<sub>CTX-M</sub>-14</i>	(Eckert et al., 2004)	<i>bla<sub>CTX-M</sub>-2</i> <i>bla<sub>CTX-M</sub>-14</i>	- Bovin, (Shiraki et al., 2004) - Volaille (Brinas et al., 2003)
		?		<i>floR</i>	- Bovin (Doublet et al., 2002) - porc, (Blickwede et al., 2004)
Apramycine	Modification enzymatique	AAC(3)IV	(Chaslus-Dancla et al., 1991a; Johnson et al., 1995; Miller et al., 1997)	AAC(3)IV	- bovin, (Chaslus-Dancla et al., 1986a)

**Tableau 34 : Gènes transférables de résistance présents chez *Pasteurella*/*Haemophilus* isolés chez l'homme et chez l'animal.**

Résistance à	Mécanisme	Résistance chez les souches isolées chez l'homme		Résistance chez les souches isolées chez l'animal	
		Gène de résistance	Principale référence	Gène de résistance	Animal principale référence
bêta-lactamines	Inactivation enzymatique	Rob-1	(Rubin et al., 1981)	Rob-1	- Bovin, (Livrelli et al., 1988)

## 2.1. Multirésistance

Les bactéries du genre *Salmonella* ne présentent pas de résistance naturelle aux antibiotiques, néanmoins l'acquisition d'une ou plusieurs résistances s'est effectuée progressivement lorsque les traitements antibiotiques ont été largement utilisés, et des souches multirésistantes ont été décrites à partir des années 80. Les *Salmonella* Typhimurium de lysotype DT104 (Definitive Type 104) résistantes à cinq familles d'antibiotiques (pentarésistance : bêta-lactamines, chloramphénicol-florfénicol, streptomycine-spectinomycine, tétracyclines et sulfamides) ont été isolées pour la première fois en Grande-Bretagne, en 1984, chez l'homme puis chez les bovins (Threlfall et al., 1994). Quelques souches ont également une résistance plasmidique à l'apramycine et au triméthoprim.

Les souches pentarésistantes de ce lysotype ont été fréquemment isolées au milieu des années 90, en filière bovine, associées à une pathologie, mais également en filières avicole, porcine et ovine, dans de nombreux pays (Hancock et al., 2000a). En filière bovine, en France, une étude rétrospective (1985-1995) a montré leur présence dès 1989 et leur prédominance en élevage laitier entre 1991-1995 (Arcangioli et al., 1999a; Arcangioli et al., 2000).

Parallèlement, de telles souches ont été isolées à l'hôpital, associées à une pathologie sévère (alerte de l'OMS, 1997).

D'autre part, des travaux ont comparé des populations de souches du sérotype Typhimurium d'origine humaine et animale par électrophorèse en champs pulsés après macro-restriction de l'ADN génomique (technique PFGE) et ont montré une diversité de profils moléculaires parmi lesquels certains étaient communs aux souches des deux origines (Lailler et al., 2002).

### - Organisation et origine des gènes de résistance du locus. Mobilité.

L'ensemble des gènes conférant la pentarésistance sont regroupés sur le chromosome dans un même locus. Ce locus de 13 kb comporte à ses extrémités deux intégrons qui encadrent les gènes de résistance aux tétracyclines et au chloramphénicol-florfénicol. Le premier intégron porte le gène *aadA2* conférant la résistance aux aminosides streptomycine-spectinomycine, le deuxième intégron porte le gène *bla<sub>PSE-1</sub>* (ou *carb-2*) qui confère la résistance aux β-lactamines et le gène *sulI* de résistance aux sulfamides. Ce locus fait lui-même partie d'un élément de 43 kb d'origine exogène, l'îlot génomique SGI1 (*Salmonella* Genomic Island 1) (Cloeckaert et al., 2001).

Le gène *aadA2* a été décrit initialement chez *Pseudomonas aeruginosa*, et il est difficile d'émettre une hypothèse sur les conditions de sa sélection initiale. Le gène *bla<sub>PSE-1</sub>* a été initialement décrit chez *Pseudomonas aeruginosa* en 1979 et confère la résistance à la carbénicilline, antibiotique non disponible en médecine vétérinaire. La bactérie dans laquelle il a été initialement isolé, et le type de résistance particulier à une molécule exclusivement hospitalière permettent d'émettre l'hypothèse de la sélection initiale de ce gène à l'hôpital. La résistance au chloramphénicol-florfénicol est due au gène *floR* (ou *flo<sub>st</sub>*). Ce gène a été pour la première fois décrit en 1993 chez un pathogène des poissons, *Pasteurella piscicida* (ensuite renommé *Photobacterium damsela*) au Japon où le florfénicol était utilisé en pisciculture (Kim et al., 1996). Il était présent sur un plasmide. Les déterminants de résistance aux tétracyclines TetG ont été également décrits chez un pathogène de poissons, *Vibrio anguillarum* au Japon (Zhao et al., 1992), puis chez *Pseudomonas aeruginosa* (Schnabel et al., 1999). L'hypothèse d'une sélection initiale de la résistance aux phénicolés et aux tétracyclines en aquaculture en Asie peut être avancée. Toutefois, un variant de *floR* (95% identité nucléotidique) a été décrit sur le plasmide R55 isolé de *K. pneumoniae* isolé à l'hôpital dans les années 70, avant l'introduction du florfénicol en médecine vétérinaire (Meunier et al., 2003a). L'hypothèse d'un réservoir humain antérieur est difficile à poser étant donné l'absence de suivi de la résistance aux phénicolés chez l'homme.

L'analyse génomique de souches de *S. Typhimurium* DT104 pentarésistantes isolées dans les différents pays aussi bien chez l'animal que chez l'homme montre qu'elles sont très proches. S'il est admis que l'épidémie mondiale est due à une diffusion clonale, la question est posée de la diffusion des gènes de résistance présents dans SGI1. En effet, l'îlot génomique SGI1 initialement décrit chez *S. Typhimurium* DT104, a été par la suite caractérisé chez *S. Typhimurium* DT120, et d'autres sérotypes, *S. Agona*, *S. Paratyphi B*, et *S. Albany*. L'intégration de cet îlot est, dans toutes les souches étudiées, au même site chromosomique, ce qui permet de conclure à un transfert horizontal. Des variants du locus de multirésistance ont également été décrits chez différents sérotypes de *Salmonella*.

En conclusion, on a assisté depuis le milieu des années 80 à une épidémie mondiale à *Salmonella* Typhimurium DT104 aussi bien chez l'animal que chez l'homme due à la diffusion d'un clone pentarésistant dont la particularité est que tous les gènes de résistance sont regroupés sur le chromosome dans un îlot génomique. Si l'origine et le mode de construction de l'îlot génomique SGI1 sont largement spéculatifs, en revanche l'élevage a pu jouer un rôle à deux niveaux, dans la multiplication et diffusion de souches pentarésistantes, et dans la diffusion de l'îlot génomique :

1. **la multiplication et la diffusion de souches pentarésistantes.** Cette multiplication peut être particulièrement importante lors de certains cas cliniques tels que la salmonellose chez les bovins laitiers. La diffusion de ces souches a pu également se faire en dehors de cas cliniques, un grand nombre d'animaux comme la volaille étant des porteurs sains. La contamination humaine principalement par la voie alimentaire a été documentée (Hancock *et al.*, 2000a). Cette épidémie est en régression dans les élevages ;
2. **la diffusion de l'îlot génomique SGI1 par transfert horizontal.** L'îlot génomique SGI1 peut être actuellement caractérisé comme un intégron complexe. L'hypothèse de transfert horizontal entre *Salmonella* était posée sur la base de sa mise en évidence chez différents sérotypes (Cloeckaert *et al.*, 2000; Boyd *et al.*, 2001a; Cloeckaert *et al.*, 2001; Boyd *et al.*, 2002a; Meunier *et al.*, 2002; Doublet *et al.*, 2003). La démonstration expérimentale du transfert horizontal entre *Salmonella* vient d'être réalisée (Doublet *et al.*, 2005a). L'importance de ce phénomène ne peut encore être évaluée. Il semble que ce soit actuellement un phénomène émergent dans le monde aussi bien chez les souches d'origine animale qu'humaine (Mulvey *et al.*, 2004);(Threlfall *et al.*, 2005) Il semble actuellement limité aux *Salmonella* où on assiste à une diffusion clonale de souches ayant acquis SGI1. Cette diffusion de SGI1, si elle devait avoir, dans l'avenir, une plus grande ampleur, pourrait présenter un autre risque pour la santé publique puisque l'hypothèse est posée de la présence de gènes liés à la virulence au sein de cet îlot génomique. Aucun gène de virulence connu n'est présent dans cet îlot, d'éventuels nouveaux gènes de virulence n'ont pas encore été caractérisés.

## 2.2. Résistance au florfénicol non associée à SGI1

Le florfénicol est un antibiotique à usage exclusivement vétérinaire. En France, il a été introduit en 1995, pour le traitement des infections respiratoires bovines dues principalement aux *Pasteurella*, *Haemophilus* et *Mannheimia*. Il a obtenu, en 2000, une AMM européenne pour le traitement d'infections respiratoires en filière porcine. En aquaculture, il est utilisé depuis 1990 au Japon, et a actuellement, en France une utilisation légale hors AMM pour le traitement des furunculoses dues à *Aeromonas salmonicida*.

Le mécanisme de résistance au florfénicol décrit est l'expression d'une pompe d'efflux spécifique, codée par le gène *floR*. Il a été démontré que le gène *floR* était présent sur le chromosome ou sur des plasmides et fait partie d'un nouveau transposon (Doublet *et al.*, 2005b). Dès son introduction en France, la surveillance de la résistance des bactéries cibles de l'AMM et des *Salmonella* a été entreprise en filière bovine dans le cadre de Resapath. Du fait de la spécificité de l'utilisation vétérinaire et du mécanisme de résistance impliqué, la résistance au florfénicol n'est pas surveillée en médecine humaine. Le risque pour la santé publique tient principalement dans les phénomènes de co-sélection de gènes de résistance à d'autres familles d'antibiotiques puisque les phénicolés n'ont plus d'utilisation majeurs en médecine humaine. Ces phénomènes de co-sélection peuvent se produire quand plusieurs gènes de résistance sont présents sur un même plasmide.

### Résistance chez *Salmonella*

Hormis sa présence dans SGI1, sur le chromosome de souches épidémiques de *S. Typhimurium* DT104, le gène *floR* est peu fréquemment rencontré. Le gène *floR* a été mis en évidence dans une souche de *S. Newport* isolée de dinde en France, en 1990, et sur le plasmide R55 de *Klebsiella pneumoniae* isolée dans les années 70 (Meunier *et al.*, 2003a). La présence de ce gène dans une souche d'origine humaine pose la question d'un éventuel réservoir qui n'a pas fait l'objet d'étude, l'antibiotique n'étant pas utilisé en médecine humaine.

Le gène *floR* a été récemment caractérisé sur des plasmides de souches épidémiques de *S. Newport* aux USA (1996-1999) d'origine humaine et de 2 *S. Typhimurium* DT208 d'origine animale. L'étude complémentaire a indiqué que le gène *floR* est présent sur des plasmides transférables portant également le gène *bla<sub>CMY-2</sub>*

conférant la résistance aux céphalosporines de troisième génération (C3G) (Doublet *et al.*, 2004a). La présence simultanée de ces deux gènes sur un même plasmide pose la question d'une possible co-sélection actuellement peu documentée.

#### Résistance chez *E. coli*

En médecine vétérinaire, cette résistance a été caractérisée chez les bovins en France et en Allemagne (Doublet *et al.*, 2002). Il a été démontré que le gène *floR* était présent sur le chromosome ou sur des plasmides et fait partie d'un nouveau transposon. Ce nouveau transposon est également présent sur les plasmides portant le gène *bla<sub>CMY-2</sub>* mis en évidence chez les *Salmonella* Newport résistantes aux C3G que nous avons précédemment évoquées. La mise en évidence de cette nouvelle structure permet d'émettre l'hypothèse d'une diffusion ultérieure chez *E. coli* et *Salmonella* de ce type de résistance. Nous retrouvons le problème précédemment évoqué de la co-sélection.

### **2.3. Résistance aux céphalosporines de troisième génération (C3G)**

En médecine vétérinaire, les molécules les plus récemment introduites sont le cefquinome et le ceftiofur, qui sont administrés en pommade intra-mammaire (cefquinome) ou en préparations injectables (cefquinome et ceftiofur) dont la principale indication est le traitement des infections respiratoires. L'introduction de ces nouvelles molécules a fait craindre de voir émerger et diffuser des mécanismes de résistance aux C3G en élevage, parmi des bactéries zoonotiques dont les *Salmonella*. Plusieurs signalements récents ont été rapportés concernant la mise en évidence de souches de salmonelles Virchow résistantes aux céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération : une alerte européenne a été signalée début 2003 au Danemark après l'isolement d'une souche de *Salmonella* Virchow C3G résistante, isolée de caille importée de France. Nous n'avons pas eu connaissance du mécanisme de résistance lié à cette résistance.

Le problème de santé publique est dû à l'utilisation de molécules proches en médecine humaine (ceftriaxone) particulièrement dans le cas de traitement de salmonelloses chez les enfants pour lesquels les fluoroquinolones ne peuvent être utilisées.

Après l'introduction de céphalosporines à large spectre, de nouvelles enzymes d'inactivation sont apparues. Ceux qui présentent un réel risque pour la santé publique appartiennent à deux classes : la classe C, avec principalement les enzymes de type CMY, CMY-2 étant le plus fréquemment rencontrées, et la classe A avec principalement les enzymes de type CTX-M.

#### Résistance aux céphalosporines de troisième génération chez *Salmonella*

##### **- Résistance due aux enzymes de type CMY (AmpC)**

Ce mécanisme confère un faible niveau de résistance au ceftriaxone, et une insensibilité à l'acide clavulanique. Il est porté par des plasmides transférables. Chez l'homme, les gènes *bla<sub>CMY-2</sub>*, *bla<sub>CMY-4</sub>* et *bla<sub>CMY-7</sub>* ont été décrits chez *Salmonella*. Le gène *bla<sub>CMY-2</sub>* est de description récente chez les *Salmonella* d'origine animale.

Initialement la résistance est apparue chez *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, and *Pseudomonas aeruginosa* qui pouvaient après mutation surexprimer leur  $\beta$ -lactamase chromosomique. Après l'utilisation des C3G, cette résistance a été caractérisée sur des plasmides de bactéries dépourvues ou exprimant peu leur  $\beta$ -lactamase chromosomique AmpC comme *E. coli*, *Salmonella*, *Klebsiella* (Philippon *et al.*, 2002a).

En médecine humaine, en 2000, les données issues du réseau européen de surveillance Enter-net de la résistance aux antibiotiques de *Salmonella enterica* estiment à 0,6% la prévalence de la résistance aux céphalosporines à large spectre (Threlfall *et al.*, 2003).

Plusieurs études rapportent la présence du gène de type *bla<sub>CMY</sub>* dans des souches isolées chez l'homme. Ainsi, 15 souches sporadiques isolées aux USA incluant des *S. Typhimurium*, Thompson et Newport (Carattoli *et al.*, 2002a), une souche isolée d'un cas clinique pour lequel l'hypothèse d'une origine animale a été avancée (Fey *et al.*, 2000a) qui portait le gène *bla<sub>CMY-2</sub>* ; une souche de *S. Wien* isolée à l'hôpital hébergeant *bla<sub>CMY-4</sub>* (Armand-Lefevre *et al.*, 2003).

Aux USA, la présence de *bla<sub>CMY-2</sub>* dans des souches impliquées dans une épidémie récente de *S. Newport* a fait l'objet de nombreux articles. De telles souches étaient isolées à l'hôpital ou d'animaux (Zhao *et al.*, 2001a; Rankin *et al.*, 2002a; Gupta *et al.*, 2003a; Zhao *et al.*, 2003a). La caractérisation de CMY chez *S. Newport* isolées d'hommes (16) de bovins (27), porcs (7), et volailles (3) montre que le gène est présent sur des plasmides transférables à *E. coli* et certaines souches d'origine humaine et animale avaient des profils électrophorétiques identiques (Zhao *et al.*, 2001a). L'étude complémentaire portant sur 3 *S. Newport* et 4 *S. Typhimurium* isolées aux USA résistantes au ceftiofur montre que les gènes de résistance au ceftiofur et

au florfénicol sont présents sur un même plasmide (Doublet *et al.*, 2004a), posant le problème déjà évoqué d'une possible co-sélection.

Dans ces souches, le gène *bla*<sub>CMY-2</sub> est présent sur des plasmides transférables, et les études apportent des arguments en faveur d'une diffusion de souches et/ou de plasmides. Ces transferts peuvent se faire entre genres différents. Ainsi, *bla*<sub>CMY-2</sub> a été mis en évidence sur des plasmides chez des *E. coli* d'origines animale et humaine. Si les souches étaient elles-mêmes différentes, deux types de plasmides étudiés présentaient de fortes similarités avec des plasmides décrits chez *Salmonella* et porteurs de *bla*<sub>CMY-2</sub> (Winokur *et al.*, 2001a).

La question se pose de la fréquence de cette résistance en élevage. Si on considère les études Nord-Américaines, il semble que cette fréquence soit faible. Ainsi, sur 158 souches d'origine animale étudiées, *bla*<sub>CMY-2</sub> a été identifié dans 8 souches de *Salmonella* de différents sérotypes (Winokur *et al.*, 2000a). Sur une collection canadienne de 8426 souches isolées en élevage de rente, 5 souches ont montré une sensibilité réduite au ceftriaxone et 3 souches une résistance. Le gène *bla*<sub>CMY-2</sub> a été mis en évidence sur des plasmides.

Si on considère les données françaises, l'émergence de la résistance de *Salmonella* (alerte de l'Afssa, 2003) et *E. coli* aux C3G (Branger *et al.*, 2005) est récente. Une épidémie de *S. Newport* productrice de CMY-2 a été signalée en France qui avait comme origine de la viande de cheval importée (Anonymous, 2003c).

L'émergence de la résistance aux C3G constitue un important problème de santé publique. Des enzymes de type CMY ont été caractérisées en médecine humaine et vétérinaire. Les gènes impliqués sont généralement présents sur des plasmides transférables et des études ponctuelles apportent des arguments en faveur d'une possible diffusion. En Amérique du Nord, une épidémie à *S. Newport* a favorisé la diffusion de cette résistance. En Europe, en médecine humaine la prévalence de cette résistance semble faible. En médecine vétérinaire, en Europe et plus particulièrement en France, les souches présentant ces phénotypes de résistance sont d'isolement récent et encore rares et géographiquement limitées. Le mode (volume et voie d'administration) du ceftiofur pourrait expliquer cette situation.

#### - Résistance due aux enzymes de type CTX-M (*AmpA*)

Ce mécanisme confère un haut niveau de résistance au ceftriaxone et une sensibilité à l'acide clavulanique. Plusieurs types d'enzymes ont émergé depuis la fin des années 80 : CTX-M, PER, TLA, SFO, BES. La famille de CTX-M comprend 40 enzymes qui sont les plus fréquemment rencontrées et ont vu une très large diffusion depuis 1995 (Tzouveleakis *et al.*, 2000a; Paterson, 2001a). Les gènes impliqués sont généralement présents sur des plasmides (Bonnet, 2004a). La mise en évidence simultanée d'enzymes CTX-M dans des souches d'infections nosocomiales ou isolées de la communauté d'origines géographiques variées permet de penser qu'elles ont pour origine des gènes chromosomiques de bactéries de l'environnement (Bonnet, 2004a).

En médecine humaine, chez des *Salmonella* isolées dans des zones géographiques différentes, plusieurs enzymes ont été caractérisées comme CTX-M-5 et CTX-M-6 en Grèce (Gazouli *et al.*, 1998); CTX-M-5 chez *S. Typhimurium* à Riga (Bradford *et al.*, 1998) ; CTX-M-9 chez *S. Virchow* en Espagne (Bonnet, 2004a) et en France (Weill *et al.*, 2004b); CTX-M-3 chez *S. Mbandaka* en Pologne (Gierczynski *et al.*, 2003) ; CTX-M-2 chez *S. Infantis* en Argentine (Di Conza *et al.*, 2002) et chez *S. Virchow* en France et en Belgique (travaux en cours) ; CTX-M-14 chez *S. Enteritidis* (Romero *et al.*, 2004a).

Actuellement cette résistance est très rarement observée parmi les souches de *Salmonella* isolées en élevage. Toutefois, la surveillance effectuée par le réseau « *Salmonella* » a permis en 2003 la mise en évidence de souches de *Salmonella* Virchow d'origine animale isolées de volaille et d'environnement d'élevage résistantes au cefotaxime. L'étude de ces souches a montré que celles-ci produisaient une bêta-lactamase de spectre étendu de type CTX-M 9. De même, le CNR des *Salmonella* a isolé en 2004 une souche humaine de type CTX-M9. La caractérisation des souches d'origine animale et de la souche humaine productrice de BLSE de type CTX-M 9 a permis de montrer que l'ensemble de ces souches présentaient des profils de macrorestriction proches (91% de similarité) laissant supposer que celles ci sont fortement liées (Weill *et al.*, 2004b).

Quelques travaux concernent des souches épidémiques de *Salmonella* Virchow productrices de CTX-M-2 d'origine animale et isolées de volailles en Belgique depuis 2001, et quelques souches de *S. Rissen* et *S. Montevideo* (Cloeckaert, communication personnelle). Ces isollements récents témoignent de l'émergence de ce type de résistance chez *Salmonella* en élevage, particulièrement chez *S. Virchow*.

La résistance due aux enzymes de type CMY et CTX-M est apparue à la fin des années 80 en médecine humaine chez *Salmonella* et a vu au milieu des années 90 une large diffusion. En médecine vétérinaire, l'émergence de ce type de résistance est récente et le nombre de souches encore peu important. La surveillance de ce phénotype de résistance via les réseaux de surveillance en élevage a été renforcée.

### Résistance aux céphalosporines de troisième génération chez *E. coli*

#### **- Résistance due aux enzymes de type CMY.**

En médecine humaine, plusieurs enzymes d'inactivation des C3G ont été décrites chez *E. coli* dont CMY-1, CMY-2, CMY-4, et CMY-11. Bien que le nombre de publications présentant ce type de résistance soit en augmentation, l'importance du phénomène chez *E. coli* est mal connue.

En médecine vétérinaire, CMY-2 a été caractérisée dans des souches de volailles et de porc (Brinas *et al.*, 2003; Liebana *et al.*, 2004).

#### **- Résistance due aux enzymes de type CTX-M.**

Plusieurs enzymes de type CTX-M ont été décrits dans des *E. coli* humains dont CTX-M-2, -3, -12, -14, -15 (Eckert *et al.*, 2004) et peuvent être associés à des infections nosocomiales (Kassis-Chikhani *et al.*, 2004). CTX-M-2 a été mis en évidence dans des souches bovines (Shiraki *et al.*, 2004), et CTX-M-14 chez des *E. coli* isolés de poulets sains (Brinas *et al.*, 2003).

Il semble que la fréquence de ces gènes de résistance chez *E. coli* soit faible, bien que difficile à estimer. Le risque pour la santé publique est difficile à apprécier. On peut se poser la question de la diffusion de souches entre l'animal et l'homme. Bien que certains groupes phylogéniques de *E. coli* soient retrouvés plus fréquemment chez l'homme (type B2) ou chez l'animal (type B1), il est admis qu'il n'y a pas d'étanchéité absolue (E. Denamur, communication personnelle) et l'importance du flux ne semble pas largement documentée sauf dans des cas ponctuels. Le risque pour la santé publique réside sans doute plus dans le flux de gènes. Comme nous l'avons vu précédemment avec les *Salmonella*, les gènes de résistance sont généralement présents sur des plasmides transférables entre *E. coli* et *Salmonella* (Winokur *et al.*, 2001a).

## **2.4. Résistance à l'apramycine**

L'apramycine est un antibiotique de la famille des aminosides, à usage exclusivement vétérinaire avec des AMM pour les bovins et les porcs. Il est administré par voie orale. En 1985 a émergé un unique mécanisme de résistance à l'apramycine, l'inactivation par l'aminoglycoside 3-N acétyltransférase de type IV (AAC(3)IV). Ce mécanisme confère également une résistance à la nétilmicine et une résistance de faible niveau à la gentamicine. Le support de cette résistance est généralement plasmidique.

### Résistance chez *Salmonella*

La fréquence de souches de *Salmonella* résistantes à l'apramycine isolées chez l'animal est faible (Chaslus-Dancla *et al.*, 1986a; Wray *et al.*, 1986a; Chaslus-Dancla *et al.*, 1989a; Low *et al.*, 1997a). Quelques souches ont été isolées chez l'homme dont des *Salmonella* Typhimurium DT104. L'étude de plasmides présents dans des souches animales et humaines a montré une forte parenté génétique (Threlfall *et al.*, 1986a; Salauze *et al.*, 1990a; Chaslus-Dancla *et al.*, 1991a; Pohl *et al.*, 1993a).

Il semble que la diffusion de la résistance à l'apramycine a été peu importante chez les *Salmonella* isolées en élevage et rare chez l'homme. Il y a toutefois un biais, cette résistance n'étant pas surveillée en routine en médecine humaine. Les études de plasmides confortent l'hypothèse d'une diffusion de plasmides entre les souches animales et humaines dont l'importance semble limitée. La résistance associée à la gentamicine qui est à faible niveau ne semble pas poser actuellement un problème de santé publique.

### Résistance chez *E. coli*

Cette résistance a été décrite chez des souches humaines (Chaslus-Dancla *et al.*, 1991a) ;(Johnson *et al.*, 1995) et en élevage (Chaslus-Dancla *et al.*, 1986a). Les fréquences observées à l'hôpital dans une étude internationale sont difficiles à interpréter du fait de l'interférence avec l'utilisation, à l'époque, de nétilmicine (Miller *et al.*, 1997). Cette résistance est généralement portée par des plasmides. De fortes parentés génétiques entre des plasmides illustrent la possibilité de diffusion de gènes de résistance. Comme nous l'avons vu chez les *Salmonella*, l'unique mécanisme de résistance conférant un faible niveau de résistance à la gentamicine ne semble pas poser un problème de santé publique.

## **2.5. Résistance aux bêta-lactamines chez *Pasteurella*/*Haemophilus***

Le problème de l'émergence en élevage et de la diffusion ultérieure à l'homme de gènes de résistance aux  $\beta$ -lactamines de *Pasteurella* a été, en son temps, soulevé avec l'apparition d'un mécanisme de résistance impliquant l'enzyme ROB-1. On peut faire un rapide rappel historique. La première souche humaine de *Haemophilus influenzae* productrice de ROB-1 est décrite en 1981. Les premières souches de *Pasteurella aerogenes* et *multocida* d'origine animale présentant ce type de mécanisme ont été isolées en 1973 et 1987 (Livrelli *et al.*, 1988). Quelques souches de *H. pleuropneumoniae* (appelé maintenant *Actinobacillus pleuropneumoniae*) de porcs productrices de ROB-1 ont été isolées en 1982. La question d'un réservoir en

élevage était posée. Cette hypothèse d'une origine initiale animale a pu être avancée sur la base des dates d'isolement. Toutefois, un faible nombre de souches ont été étudiées.

La fréquence élevée, actuellement observée, de souches de *H. influenzae* résistantes aux bêta-lactamines pourrait être mise en relation avec une utilisation importante de cefaclor, dans une étude aux USA (Galan *et al.*, 2003). La différence de fréquence de 10% aux USA contre 0 % au Japon pourrait être due à des différences de traitement entre les deux pays (Hasegawa *et al.*, 2003). Il semble que l'implication de l'élevage dans cette résistance soit plutôt historique et qu'actuellement le problème soit principalement lié à une pression de sélection à l'hôpital.

## 2.6. Cas particulier des *Campylobacter*

Chez *Campylobacter*, les résistances aux principaux antibiotiques utilisés en médecine humaine, macrolides et quinolones, sont essentiellement chromosomiques et leur diffusion n'implique pas de transfert de gène. Pour les autres antibiotiques, des flux de gènes ont été décrits.

Les tétracyclines peuvent être utilisées dans le cas d'infections entériques à *Campylobacter* résistants aux autres antibiotiques. Les gènes de résistance caractérisés sont principalement *tet(O)*, gènes fréquemment rencontrés chez les bactéries à Gram-positif et présents sur des plasmides. Le gène *tet(O)* peut être transféré entre *Campylobacter*, mais les essais de transfert à *E. coli* ont été infructueux, ce qui plaide en faveur d'une spécificité propre à *Campylobacter* et aux bactéries à Gram-positif (Gibreel *et al.*, 2004). Le gène *tet(O)* n'a jamais été retrouvé chez des souches cliniques de *E. coli*.

Il a été caractérisé récemment chez *Campylobacter* des intégrons qui portent des gènes codant des enzymes d'inactivation des aminosides : les gènes *AphaA-3* conférant la résistance à la kanamycine (Gibreel *et al.*, 2004) portés par des plasmides qui ne sont transférables qu'entre *Campylobacter*, et les gènes *aadA2*, conférant la résistance à la streptomycine/spectinomycine, portés par un intégron de type I (O'Halloran *et al.*, 2004). Bien que des intégrons de type I portant *aadA2* soient fréquemment rencontrés chez *Salmonella* et *E. coli* isolés chez l'homme et l'animal, aucune piste n'illustre un transfert entre *Campylobacter*, *Salmonella* et *E. coli*.

### A retenir

Pour évaluer le flux de gènes entre les populations bactériennes humaines et animales, il faut des outils appropriés et suffisamment précis. Lorsqu'on s'adresse à des bactéries zoonotiques comme *Salmonella*, il faudrait pouvoir faire la part du flux de gènes et du flux bactérien. Quand on s'adresse à des bactéries aussi ubiquitaires que *E. coli* ou les entérocoques, il faudrait des marqueurs suffisamment précis pour reconnaître leur écosystème 'd'origine' humain ou animal. La situation est rendue plus complexe encore puisque ces genres bactériens cohabitent dans le même écosystème intestinal où des échanges peuvent se produire. De quels outils disposons-nous ? Nous pouvons faire le point à partir de données bibliographiques sur la présence de gènes d'intérêt dans les deux communautés bactériennes, et l'étude de leurs supports génétiques. Nous pouvons faire une étude comparée des fréquences décrites dans ces deux communautés ou comparer les dates d'isolement, étant toutefois bien conscients des nombreux biais parmi lesquels, la taille des populations à comparer, la méthodologie utilisée, l'information sur les isolats, sans parler du dynamisme et des moyens des équipes responsables de ces études. En fait, nous disposons de peu d'outils pertinents et nous voyons que les données disponibles sont en général de type qualitatif et non quantitatif. La seule certitude est que les bactéries d'origine animale et les bactéries d'origine humaine partagent un même pool de résistance. Le travail fait sur les entérocoques résistants à la vancomycine et d'autres bactéries indique que l'on peut trouver des souches isolées chez l'homme et chez l'animal non distinguables et que certains gènes de résistance qui ont pu être « tracés » sont également non distinguables. Il serait d'ailleurs bien étonnant qu'il n'y ait pas d'échanges entre les différents mondes bactériens. Par contre, la quantification du flux de gènes n'est pas évaluée.

Parmi les gènes possiblement impliqués dans un flux entre l'animal et l'homme, la situation rencontrée chez *Salmonella* est à l'évidence à surveiller principalement sur deux fronts : la résistance aux C3G et la multirésistance portée par l'îlot génomique SGI1. En ce qui concerne la résistance aux C3G, les gènes impliqués sont encore rarement mis en évidence dans les souches animales et sont d'isolement très récent, ce qui est particulièrement le cas en France. Les épidémies à *Salmonella* sont bien évidemment des circonstances favorables à une diffusion rapide de nouveaux gènes de résistance et parfois dans des zones géographiques étendues et éloignées ; ce qui a été récemment le cas aux USA avec *S. Newport* véhiculant *bla<sub>CMY-2</sub>*. Les *E. coli* commensaux peuvent jouer un rôle dans la constitution de réservoirs inapparents. La diffusion de SGI1, si elle devait prendre de l'ampleur pourrait poser problème surtout si des gènes de virulence y sont présents.

### III. Dispose t-on d'études épidémiologiques démonstratives de la transmission de bactéries résistantes de l'animal à l'homme ?

Les voies de transmission possibles de bactéries résistantes de l'animal à l'Homme sont, soit directes par contact, soit indirectes *via* l'alimentation.

La transmission par contact pourrait constituer une question non négligeable notamment au regard des risques professionnels (éleveurs, vétérinaires...). Malgré la publication de travaux récents (Aubry-Damon *et al.*, 2004), rien n'atteste actuellement de l'origine animale d'un risque professionnel d'infection ou de colonisation par des bactéries résistantes.

#### 1. Exemple de *Campylobacter*

Comme vu dans la section 2, l'incidence des infections à *Campylobacter* est en augmentation dans la plupart des pays qui en font la surveillance. Dans la plupart des cas, les infections à *Campylobacter* ne nécessitent pas de traitement antibiotique. Ce traitement est cependant nécessaire pour les infections systémiques ou pour les infections entériques sévères ou trainantes. Les macrolides sont les antibiotiques recommandés pour les infections entériques. Pour les infections systémiques, l'association de gentamicine à un autre antibiotique est conseillée. Il peut s'agir d'amoxicilline, de fluoroquinolones, voire d'amoxicilline-acide clavulanique en fonction de la sensibilité.

Ce paragraphe n'aborde pas le cas des *Campylobacter* résistants aux macrolides compte tenu des faibles taux de résistance observés, tant chez l'homme que chez l'animal.

Le risque pour la santé publique de résistances présentes chez *Campylobacter*, isolés chez les animaux, semble être principalement dû à la diffusion de souches résistantes aux quinolones à la suite de mutations chromosomiques et non pas au flux de gènes. Pour les quinolones, le gène *gyrA*, codant pour les ADN gyrases, est concerné, leur conférant un haut niveau de résistance.

##### 1.1. Résistance des *Campylobacter* isolés chez l'homme, l'aliment et l'animal

*C. jejuni/coli* est sensible à la plupart des familles d'antibiotiques. Toutefois une résistance peut être acquise vis-à-vis de certaines familles : macrolides, aminosides, bêta-lactamines, tétracyclines et quinolones.

La détermination de la résistance des *Campylobacter* aux antibiotiques est habituellement réalisée par la méthode de diffusion en agar. Des recommandations ont été publiées récemment par le NCCLS (M13-A2, Vol 22 N06 p20-21,27,65) et le CA-SFM.

Les concentrations critiques ont été déterminées essentiellement par analogie à d'autres bactéries, ce qui peut introduire un biais. De même les données publiées dans le passé n'utilisaient pas de méthode standardisée.

Des méthodes moléculaires sont en développement pour les macrolides (Vacher *et al.*, 2005) et les fluoroquinolones.

L'identification des *Campylobacter* au niveau de l'espèce bénéficie également des progrès de la biologie moléculaire, notamment des PCR en temps réel qui peuvent être utilisées pour identifier *C. jejuni*, *C. coli* et *C. fetus*, les méthodes phénotypiques pouvant conduire parfois à des résultats erronés du fait de l'existence de *C. jejuni* hippurate + et de *Campylobacters* thermophiles devenus résistants aux quinolones (Menard *et al.*, 2005).

Chez l'Homme, la résistance aux antibiotiques des *Campylobacter* est restée relativement stable durant ces 15 dernières années en France sauf pour les quinolones. La résistance aux quinolones de première génération (acide nalidixique) et aux fluoroquinolones (ciprofloxacine, enrofloxacin), pour les souches isolées en pathologie humaine, est passée de moins de 5 % en 1988, à 25 % en 2000 pour *C. jejuni*, et de moins de 5 % à 40 % pour *C. coli*. Toutefois depuis 1998, elle semble stabilisée voire en diminution (Mégraud *et al.*, 2004).

Par ailleurs, les *Campylobacters* isolés à partir de volailles dans les années 1990, début de l'utilisation des fluoroquinolones en médecine vétérinaire, étaient majoritairement sensibles aux fluoroquinolones. La mise en évidence de l'émergence de *Campylobacter* résistants aux fluoroquinolones dans la flore intestinale des animaux, notamment chez la volaille parallèlement à l'augmentation de ce type de résistance chez les *Campylobacter* isolés d'infections humaines (Endtz *et al.*, 1991) a contribué au développement des études dans ce domaine (Piddock, 1995; Piddock, 1995a).

Les situations épidémiologiques varient en Europe selon les pays. Ainsi les niveaux de résistance aux fluoroquinolones chez les *Campylobacter* isolés chez les animaux et l'homme sont très élevés en Espagne (Saenz *et al.*, 2000) tandis qu'en Suède, la résistance qui reste modérée chez les souches isolées des animaux, s'est plus rapidement développée chez l'homme que chez l'animal et est en relation avec la contamination par des *Campylobacter* lors de voyages à l'étranger. Les causes de l'augmentation de cette résistance observée ne sont pas formellement établies. Deux hypothèses non exclusives, et non exhaustives, sont avancées :

- l'augmentation des prescriptions de fluoroquinolones en médecine humaine, notamment en traitement ambulatoire, et ce depuis le début des années 1990 ;
- l'utilisation à visée thérapeutique dans les élevages animaux, notamment aviaires, de fluoroquinolones (comme l'enrofloxacin), très proche de la ciprofloxacine utilisée chez l'homme, également depuis le début des années 1990.

Le tableau 35 présente les résultats de 2 systèmes de surveillance parallèles, l'un chez l'homme et l'autre chez la volaille.

**Tableau 35 : Pourcentage de résistance aux antibiotiques des souches de *Campylobacter jejuni* et *Campylobacter coli* isolées chez le poulet et l'homme en 2002 en France.**

	<i>C. jejuni</i>		<i>C. coli</i>	
	Poulet N= 358	Homme N= 680	Poulet N= 128	Homme N= 162
Macrolides	3	1,2	17	7,5
Gentamicine	0	0	0	0
Tétracyclines	68	21	84	38,9
Ampicilline	29	26,1	28	20,1
Acide Nalidixique	37	22,1	44	38,3
Ciprofloxacine	32	22,1	41	38,3

Le système de surveillance chez l'homme est basé sur l'envoi de souches isolées dans un contexte pathologique au CNR par un réseau de plus de 300 laboratoires d'analyse médicale répartis sur le territoire national.

Le système de surveillance en filière volaille correspond à une surveillance active menée par l'Afssa/DGAI sur des prélèvements aléatoires dans des abattoirs représentatifs de la production française (cf section 2).

Bien que la comparaison des pourcentages de résistance n'ait pas une grande valeur pour démontrer la transmission inter-espèce, elle donne un état des lieux de la situation. Globalement les fréquences de résistance sont proches. Une exception concerne les tétracyclines mais pour cet antibiotique, ce n'est pas la même molécule qui a été testée (Doxycycline chez l'homme). Les autres différences sont limitées et pourraient s'expliquer par le fait que la méthode utilisée était la méthode des disques pour les souches humaines, alors qu'une détermination des CMI par la méthode de dilution en gélose a été réalisée pour les souches de volaille.

## 1.2. Transmission à l'Homme de *Campylobacter* résistant aux antibiotiques

L'amélioration des connaissances sur l'épidémiologie des *Campylobacter*, rendue possible par l'amélioration des techniques de détection, d'identification et de typage moléculaire, a permis d'acquérir de nombreuses informations sur les voies de transmission et les moyens de contrôle et de réévaluer les sources de contamination notamment animale (Hanninen *et al.*, 2000).

Trois études cas-témoin ont comparé les facteurs de risque pour les cas d'infection à *C. jejuni* résistants aux fluoroquinolones par rapport à des témoins infectés par des souches sensibles.

Dans la première étude menée en Angleterre, en dehors des infections acquises à l'étranger [OR : 5,2, IC95% 4,5-5,2], la consommation de viande froide précuite était le principal facteur de risque [OR : 2,1, IC95% 1,4-3,1] (collaborators, 2002).

Dans la seconde étude conduite aux Etats Unis, là encore le principal facteur de risque était l'acquisition de l'infection lors d'un voyage à l'étranger [OR : 7,6 ; IC95% 4,3-13,4] mais quand les cas ayant acquis leur infection au pays ont été comparés à des témoins sains, leur consommation de poulet hors de la maison était 10 fois plus fréquente [IC95% 1,3-78] (Kassenborg *et al.*, 2004).

La troisième étude réalisée au Danemark a retrouvé un risque augmenté lié aux voyages à l'étranger [OR : 16,8 IC95% 3,4-82,2], mais également lié à la consommation de volaille autre que le poulet [OR : 19,1 IC95% 2,1-167,3] et aux activités balnéaires [OR : 5 IC95% 1,1-21,9]. Curieusement, la consommation de poulet frais était associée à un risque diminué d'infections à souches résistantes. Les auteurs expliquent ceci par le fait que les poulets danois ne véhiculent pas de souche résistante aux quinolones du fait des restrictions imposées sur ces antibiotiques (Engberg *et al.*, 2004).

En France, bien que les quantités totales de fluoroquinolones en dehors de l'hôpital soient les plus importantes, la pression de sélection, due à l'usage de ces molécules devant être rapporté à la population exposée (environ 60 millions d'habitants), reste plutôt faible (Guillemot *et al.*, 2004; Goossens *et al.*, 2005) et le portage sain de *Campylobacter* est limité. Pour rappel, le tonnage de fluoroquinolones vendu en France, de 1999 à 2002, en médecine humaine (usage systémique) et vétérinaire est présenté dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 36 : Tonnage de fluoroquinolones vendu en France de 1999 à 2002.**

1999			2000			2001			2002		
Officine	hôpital	animal	Officine	hôpital	animal	Officine	hôpital	animal	Officine	hôpital	animal
27,65	4,41	3,29	30,40	4,42	3,69	30,97	5,16	4,06	29,48	4,59	4,14

Le fait que les cas secondaires d'infection à *C. jejuni* sont très rares, comme cela a été noté dans les épidémies, signifie que la transmission interhumaine est limitée. Cette observation n'est pas en faveur d'une sélection de la résistance chez l'homme mais plutôt d'une acquisition à partir d'une source alimentaire comme la volaille.

De plus, la comparaison du taux de résistance aux quinolones des *C. jejuni* isolés chez l'homme en 2002 en fonction de l'âge par le réseau de surveillance communautaire (une fois exclus les cas acquis à l'étranger) ne montre pas de différence significative entre les enfants de moins de 10 ans (pour lesquels ces quinolones sont proscrites) et les adolescents et adultes éventuellement traités par ces antibiotiques : 20 % contre 23,1 % (p : 0,35). Le résultat a été obtenu sur 279 souches d'enfants et 346 souches d'adolescents et adultes.

Une étude australienne menée entre 1999 et 2001, époque où l'enrofloxacin n'était pas autorisée en médecine vétérinaire a montré qu'aucun des 144 isolats provenant de patients n'ayant pas séjourné à l'étranger, n'était résistant aux quinolones. Précisons que la volaille importée en Australie doit être cuite (Unicomb *et al.*, 2003).

Des arguments en faveur de la sélection de souches résistantes chez l'homme existent cependant. Il a été montré dans l'étude de Smith *et al.* que chez les malades qui avaient reçu des fluoroquinolones avant le prélèvement de selles, des souches résistantes avaient pu être sélectionnées, mais ces cas ne représentaient pas plus de 15% de l'ensemble (Smith *et al.*, 1999).

Dans l'étude d'Engberg *et al.*, deux souches isolées à une semaine d'intervalle chez le même malade (la seconde 3 jours après le début d'un traitement aux quinolones), avaient le même profil moléculaire ; la seconde était résistante aux quinolones et la mutation habituelle sur *gyrA* était retrouvée (Engberg *et al.*, 2004).

## 2. Exemple de *Salmonella*

L'incidence des *Salmonella* dans les pays développés est en diminution depuis quelques années, mais de plus en plus de souches résistantes aux antibiotiques utilisés en médecine humaine et vétérinaire sont identifiées (Weill *et al.*, 2004). L'émergence de résistance chez *Salmonella* a d'abord été observée chez *Salmonella* Typhi lors du traitement de fièvres typhoïdes, c'est ainsi qu'on a pu décrire l'existence de souches résistantes à l'ampicilline et au chloramphénicol entraînant ainsi un problème majeur de santé publique, qui n'est plus aujourd'hui d'actualité dans les pays développés du fait de la diminution très importante des cas d'infection à *S. Typhi* au profit des infections de type gastro-entérite dont les responsables sont les salmonelles non typhiques.

Pour ce type d'infection, les quinolones représentent le traitement antibiotique de première intention. L'émergence des salmonelles résistantes aux quinolones, apparue dans le secteur vétérinaire suite à leur utilisation en médecine vétérinaire depuis la fin des années 1980, pose un problème de santé publique.

Cette résistance peut être due à des mutations chromosomiques dans les gènes codant pour l'ADN gyrase, à un phénomène d'efflux et/ou une diminution de la perméabilité membranaire. Si la contribution de ces différents mécanismes n'est pas aussi bien définie que pour *E. coli*, leur interaction permet néanmoins à la bactérie d'acquies des niveaux élevés de résistance, et la diffusion de cette résistance peut être due à la propagation des clones résistants (Cloeckaert *et al.*, 2001). Cependant, par comparaison avec *Campylobacter*, cette situation est plus rare.

L'évolution de la résistance des salmonelles impose de disposer de systèmes actifs de surveillance de la résistance aussi bien en clinique humaine que dans les domaines vétérinaire ou alimentaire. Ces systèmes permettraient de mieux surveiller la diffusion des souches résistantes, celles-ci pouvant, lors d'infections graves chez l'homme ou l'animal, déboucher sur des échecs thérapeutiques.

## **2.1 Résistance des salmonelles isolées chez l'homme, l'aliment et l'animal**

La surveillance de la résistance aux antibiotiques des salmonelles repose en France sur deux systèmes complémentaires (Weill *et al.*, 2004a) :

- le centre national de référence des salmonelles assurant la surveillance des souches principalement d'origine humaine de façon rétrospective à partir d'un échantillon représentatif des principaux sérovars isolés dans l'année,
- les réseaux de l'Afssa assurant une surveillance prospective des souches d'origine animale, alimentaire ou de l'environnement, principalement reçues dans le cadre du réseau « *Salmonella* ».

Le tableau 37 représente des exemples de données obtenues en 2002 à travers ces systèmes de surveillance.

Il existe des différences importantes des taux de résistance en fonction des sérotypes étudiés et de l'origine des souches. Néanmoins ces résultats doivent être interprétés avec prudence, puisqu'ils correspondent à des taux de résistance de souches volontairement adressées au CNR et à l'Afssa et, par conséquent, ne sont pas représentatifs de la situation réelle en France.

Parmi les principaux sérotypes impliqués dans les toxi-infections alimentaires, on peut souligner d'après les données publiées les tendances suivantes :

### **Sérovar Enteritidis**

Les souches d'origine alimentaire ont des valeurs de fréquences de résistance aux antibiotiques globalement plus élevées que les souches isolées en santé animale (animaux et environnement d'élevage). Il existe notamment des différences marquées :

- pour la résistance à l'acide nalidixique : 4,4 % en santé animale, 11 % pour les souches humaines et 27,8 % pour les souches isolées des aliments ;
- pour la résistance aux sulfamides, aux triméthopime/sulfaméthoxazole et à la streptomycine : 6,3 % en hygiène des aliments, 1,2 % en santé animale et aucune souche d'origine humaine résistante ;
- pour la résistance à la tétracycline : 16,5 % en hygiène des aliments, 4,4 % en santé animale et 3 % pour les souches d'origine humaine.

Les produits alimentaires à partir desquels des souches du sérovar Enteritidis ont été isolées sont principalement les viandes à base de volaille (30% des souches isolées en hygiène des aliments), les œufs et produits dérivés ( 27%). Dix pour cent des souches ont également été isolées dans l'environnement des ateliers de transformation des produits destinés à l'alimentation humaine (Inventaire des *Salmonella*).

### **Sérovar Typhimurium**

Les fréquences de résistance des souches d'origine humaine, isolées en santé animale et en hygiène des aliments sont globalement similaires pour certaines molécules antibiotiques telles que la streptomycine, les sulfamides, le triméthopime/sulfaméthoxazole, le chloramphénicol et la tétracycline. On observe par contre une résistance à l'amoxicilline des souches d'origine humaine plus élevée (65 %) que celle d'origine non humaine (43,5 % et 46,7 %). On observe également, en 2002, l'apparition de souches humaines résistantes à la ceftriaxone alors qu'aucune souche d'origine non humaine ne présente de résistance aux C3G en 2002.

Quelques souches humaines ont présenté une résistance à la ciprofloxacine (0,3 %) et parallèlement quelques souches d'origine non humaine ont présenté une résistance à l'enrofloxacine (0,4 %).

Les produits alimentaires à partir desquels des souches du sérovar Typhimurium ont été isolées sont principalement en 2002, les viandes à base de volaille (28 % des souches d'origine alimentaire), les produits de charcuterie (14 %), les viandes d'origine bovine (12 %) et d'origine porcine (11 %). Des souches ont également été isolées d'environnement d'atelier de transformation (Inventaire des *Salmonella*).

Chez l'homme, *S. Typhimurium* présente un taux de multirésistance stable depuis 1994 du fait de l'implantation du clone DT104 ayant intégré au niveau chromosomique, les gènes conférant la pentarésistance de type ASCTSu. Depuis 2000, une diminution de la fréquence de ce phénotype est observée pour les souches de sérotype *Typhimurium* d'origine non humaine ainsi que parmi les autres sérovars présentant ce phénotype (tableau 38).

**Tableau 37 : Taux de résistance aux antibiotiques des principaux sérotypes détectés dans les foyers de salmonelloses humaines chez l'homme, l'animal et dans les produits alimentaires (France, 2002) (d'après Weill et al.(Weill et al., 2004a) et données du réseau « *Salmonella* », Afssa-Lerqap.**

	Enteritidis			Typhimurium			Hadar		
	H	SA	HA	H	SA	HA	H	SA	HA
N =	99	160	79	320	260	240	79	44	51
Amoxicilline / Ampicilline	6	3,7	5,1	65	43,5	46,7	52	61,4	66,7
Ceftriaxone / Ceftazidime	0	0	0	0,3	0	0	0	0	0
Streptomycine	0	1,2	6,3	64,5	60	58,7	92,5	95,4	92,2
Gentamicine	0	0	1,3	0,3	1,5	0,4	0	2,3	0
Acide nalidixique	11	4,4	27,8	4	21,9	9,2	80	47,7	66,7
Ciprofloxacine	0	-	-	0,3	-	-	0	-	-
Enrofloxacin	-	0	0	-	0,4	0,4	-	0	2
Sulfamides	0	1,2	6,3	49,4	46,1	54,6	1,3	2,3	0
Triméthoprim/Sulfaméthoxazole	-	1,2	6,3	7,1	6,5	7,9	6,5	0	0
Chloramphénicol	0	0	2,5	36,2	36,9	36,7	0	0	0
Tétracycline	3	4,4	16,5	55	53,1	59,6	91	93,2	90,2

H : Homme, SA : Santé animale, HA : Hygiène des aliments.

**Tableau 38 : Evolution de la fréquence du phénotype de penta-résistance ASCTSu, chez différents sérotypes de *Salmonella* d'origine non humaine (source Réseau « *Salmonella* », Afssa-Lerqap).**

	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Typhimurium	46,3	50,7	47,9	40,5 (192/474)*	34,9 (188/540)	24,5 (119/482)
Saint Paul	42,9	44	62,7	38,8 (57/147)	39,4 (50/128)	30,6 (24/76)
Newport	20,1	33,3	17,7	22,3 (21/94)	11,1 (8/72)	0 (0/282)
Bredeney	15,8	25,9	34	15,1 (11/73)	6,3 (4/64)	9,4 (3/31)

\*nombre de souches pentarésistantes ASCTSu/nombre de souches du serotype.

### Sérovar Hadar

Certaines fréquences de résistance sont élevées et identiques dans les trois secteurs, c'est le cas de la résistance à la streptomycine et à la tétracycline. Par contre, la résistance à l'acide nalidixique est plus élevée pour les souches d'origine humaine que pour les souches isolées des aliments, dont la résistance est elle-même plus élevée que pour celles isolées en santé animale. Le réseau a également identifié des souches de ce sérotype, d'origine alimentaire, résistantes aux quinolones. Les données globalisées du réseau de surveillance des *Salmonella* montrent une augmentation du taux de résistance des souches de sérovar Hadar à l'enrofloxacin passant de 1,9 % en 2001 et 2002 à 6,3 % en 2003 ; les souches résistantes sont principalement isolées de la filière volaille mais une souche a été isolée de charcuterie.

Les données de surveillance des salmonelles non humaines permettent de stratifier les données de résistance selon le type de produit alimentaire (tableau 39).

**Tableau 39 : Fréquence de résistance des *Salmonella* isolées des produits les plus fréquemment impliqués dans les TIAC – Années 2002-2003.**

	Oeuf / Ovoproduits	Produits carnés bœuf	Produits carnés volaille	Produits de la mer	Produits laitier
N =	37	73	271	34	179
Ampicilline	8,1	2,6	24,0	20,6	12,8
Amoxicilline + acide clavulanique	0	0	1,1	2,9	2,8
Céfalotine	0	0	4,1	2,9	0
Céfotaxime	0	0	0,7	0	0
Ceftazidime	0	0	0	0	0
Enrofloxacin	0	0	1,1	0	0
Acide nalidixique	18,9	2,6	27,3	17,6	1,1
Sulfamides	5,4	15,8	20,3	11,8	16,8
Triméthoprim/Sulfaméthoxazole	0	5,3	15,1	2,9	1,1
Streptomycine	5,4	36,8	55,4	23,5	43,0
Gentamicine	0	0	1,5	0	0
Tétracycline	10,8	23,7	33,9	17,6	23,5
Chloramphénicol	5,4	2,6	4,8	8,8	11,2

Des variations importantes de taux de résistance sont obtenues en fonction de l'origine des produits alimentaires.

Ces informations permettent en particulier d'identifier l'émergence de souches résistantes aux C3G, avec la mise en évidence de production de bêta-lactamase de type CTX-M9. Cette résistance a été observée en particulier chez *S. Virchow* en 2003.

En conclusion, s'il a pu être mis en évidence pour *Salmonella* des fréquences de résistance similaires à certains antibiotiques dans chacun des trois secteurs considérés : Humain, Santé Animale et Hygiène des Aliments, ces fréquences de résistance sont loin d'être systématiquement identiques pour les trois sérovars étudiés. On ne peut donc pas conclure actuellement, sur la base des données disponibles de cette surveillance, qu'il existe de façon générale un transfert de souches portant des résistances identiques entre les trois secteurs. Néanmoins un certain nombre d'études ponctuelles apportent un éclairage sur les possibilités de transfert de la résistance entre les deux populations humaine et animale.

## 2.2 Transmission à l'Homme de *Salmonella* résistantes aux antibiotiques

Les salmonelles résistantes aux antibiotiques sont apparues chez l'homme et l'animal de façon concomitante et de nombreux phénotypes de résistance sont partagés entre les deux origines de souches avec des variations selon le sérotype et l'espèce animale. Dès lors, l'hypothèse du transfert de résistance se base très largement sur les études épidémiologiques et les investigations de cas groupés ou de foyers épidémiques (Anderson, 1968; Linton, 1986).

C'est ainsi que dans les années 80, une augmentation parallèle de la résistance a été observée en Angleterre et d'autres pays parmi les isolats de *S. Typhimurium* d'origine bovine, aviaire ou humaine avec le même profil de multirésistance comprenant notamment la résistance à la furazolidone, un antibiotique non utilisé en santé animale et vétérinaire (Threlfall *et al.*, 1993).

Une des premières démonstrations de l'émergence et de la diffusion clonale probable de salmonelles résistantes aux fluoroquinolones, entre l'animal et l'homme, a été publiée par Heisig *et al.* (Heisig *et al.*, 1995). Dans cette étude des souches de *S. Typhimurium* variant Copenhague de mêmes caractéristiques phénotypiques et génomiques, ont été isolées chez l'homme et en filière bovine. Plus récemment, quelques souches de *Salmonella* résistantes aux fluoroquinolones (en particulier chez *S. Typhimurium* et *S. Hadar*) sont apparues et ont été reliées à l'utilisation de l'enrofloxacin en médecine vétérinaire. La caractérisation moléculaire des souches a été utilisée lors de l'investigation de cas humains d'infection à *S. Choleraesuis* résistant aux fluoroquinolones, et a permis d'identifier l'origine porcine de l'infection ainsi que l'élevage dans lequel l'utilisation de fluoroquinolones avait eu lieu (Chiu *et al.*, 2002).

Dans une autre étude anglaise plus récente, l'investigation d'une épidémie à *Salmonella* Typhimurium DT104 résistantes à l'acide nalidixique a permis d'identifier l'origine de l'élevage bovin laitier où les fluoroquinolones avaient été utilisées dans le mois précédant l'épisode épidémique (Walker *et al.*, 2000).

L'utilisation de la ciprofloxacine en médecine humaine peut également être à l'origine de sélection de mutants résistants (Howard *et al.*, 1990; Ouabdesselam *et al.*, 1996).

Néanmoins, certains auteurs considèrent que le transfert de souches de *Salmonella* résistantes, de l'animal vers l'homme est quantitativement plus important que le développement de la résistance lors d'un traitement thérapeutique ce qui revient à considérer que la diffusion de la résistance est un phénomène quantitativement plus important que la sélection de souches résistantes (Heisig *et al.*, 1993 ; Lontie *et al.*, 1994).

La transmission à l'homme, de souches résistantes, par la chaîne alimentaire n'est pas évidente à démontrer. Certaines études mettent en avant l'exposition par voie alimentaire comme une étude réalisée aux Etats-Unis ayant démontré que des malades infectés à *S. Newport* résistant à la tétracycline avaient consommé des hamburgers réalisés avec de la viande de bœuf provenant d'animaux hébergeant une souche de *S. Newport* résistante à la tétracycline (Holmberg *et al.*, 1984). Une épidémie de salmonellose à *S. Newport* véhiculant le gène de résistance *bla<sub>CMY-2</sub>*, liée à une consommation de viande de cheval, est également survenue en France (Espié *et al.*, 2003). D'autres en revanche, mettent en avant que la transmission par contact direct de l'homme avec l'animal est plus efficace que l'exposition par voie alimentaire. Ceci a été démontré dans le cadre d'une investigation épidémiologique d'une augmentation importante de cas de *S. Typhimurium* DT104 en Angleterre dont l'origine n'était pas liée à la consommation d'un aliment contaminé mais en relation avec le contact d'un animal malade (Wall, 1995).

### 3. Exemple d'*Escherichia coli* O 157

Le réservoir principal de ces bactéries est l'animal d'élevage et il existe donc une possibilité de transfert de bactéries pathogènes par la chaîne alimentaire ou même directement par contact avec les animaux principalement d'origine bovine.

Peu de travaux ont été réalisés sur la résistance aux antibiotiques des *E. coli* O 157 car le traitement antibiotique peut potentialiser l'action des toxines entraînant alors un risque supplémentaire de syndrome hémolytique urémique (SHU). Néanmoins, une étude française a été réalisée par l'Afssa-Lyon sur 94 souches d'*E. coli* O157 provenant de prélèvements d'environnement d'abattoir et d'origine bovine (Tardy *et al.*, 2000). Les résultats ont montré globalement une bonne sensibilité des souches productrices, ou non, de shiga-toxines (ST+ et ST-) à l'ensemble des molécules suivantes : ampicilline, association amoxicilline/acide clavulanique, céfalotine, céfoperazone, céfuroxime, céfquinome, streptomycine, kanamycine, gentamicine, colistine, association trimetoprim-sulfaméthoxazole, acide nalidixique, marbofloxacine, ciprofloxacine, chloramphénicol et florfenicol. Seulement deux souches ont présenté un haut niveau résistance à la fois à la tétracycline et au trimetoprim-sulfaméthoxazole.

Aux Etats-Unis (Schroeder *et al.*, 2002), la sensibilité à différents antibiotiques a été étudiée pour 361 souches de *E. coli* O157 isolées, entre 1985 et 2000, à partir de sources diverses : humains (131 souches), bovins (133 souches), porcins (70 souches), différents aliments (27 souches). 220 souches (61 %) du sérotype O157 étaient sensibles à tous les antibiotiques étudiés, mais 99 (27 %) étaient résistantes à la tétracycline, 93 (26 %) au sulfaméthoxazole, 61 (17 %) à la céfalotine et 17 (24 %) à l'ampicilline. Le pourcentage de souches antibiorésistantes était plus important pour les souches O157 isolées chez le porc avec plus de 70 % de ces dernières résistantes au sulfaméthoxazole ou à la tétracycline. Cependant, seules 210 (58 %) des souches du sérotype O157 étudiées possédaient les gènes *stx* ; la résistance de ces dernières aux antibiotiques est faible avec 21 souches (10 % des STEC) résistantes au sulfaméthoxazole et 19 (9 %) à la tétracycline. De même, 191 (53 %) des souches étudiées appartenaient au sérotype O157:H7, elles étaient toutes sensibles aux céphalosporines, à l'acide nalidixique et à la gentamicine et seules 19 souches (10 % des *E. coli* O157 :H7) étaient résistantes au sulfaméthoxazole et 16 (8 %) à la tétracycline.

Pour l'instant, la résistance aux antibiotiques des *E. coli* O157 et autres *E. coli* productrices de shiga-toxine, bien que peu étudiée, n'apparaît pas un problème de santé publique du fait des faibles fréquences de résistance de ce groupe de bactéries.

### 4. Exemple des entérocoques résistants à la vancomycine

L'Europe et les Etats-Unis ont un historique différent en ce qui concerne l'utilisation des promoteurs de croissance antibiotiques chez l'animal de boucherie. Il est donc intéressant de relever les conséquences de ces utilisations différentes.

L'exemple qui a été le plus discuté est celui de l'avoparcine, glycopeptide structurellement proche de la vancomycine et de la teicoplanine. Cet antibiotique n'a jamais été utilisé aux Etats-Unis alors qu'il l'a été en Europe depuis le début des années 1970 jusqu'à son interdiction il y a moins de 10 ans.

Aux Etats-Unis, la prévalence de la résistance aux glycopeptides chez les entérocoques isolés d'abord en unité de soins intensifs puis en dehors de ces unités a rapidement augmenté depuis 1990 pour se situer actuellement à près de 25% (Anonymous, 2004b). Ces entérocoques résistants sont trouvés dans les établissements hospitaliers en portage fécal et comme cause d'infections nosocomiales. Une petite poignée d'études les a recherchés en dehors des établissements hospitaliers mais ne les pas trouvés, au moins initialement, dans les flores fécales de volontaires sains et d'animaux (Thal *et al.*, 1995; Coque *et al.*, 1996; Silverman *et al.*, 1998; Welton *et al.*, 1998). Il ne semble donc pas que les entérocoques résistants aux glycopeptides soient répandus dans la communauté aux USA, alors qu'ils sont répandus dans les hôpitaux, se disséminant souvent de façon clonale. Il faut cependant remarquer que les études dans la communauté sont peu nombreuses et portent sur de petits effectifs. L'hypothèse couramment admise maintenant est que la situation américaine résulte d'épidémies hospitalières liées à la diffusion de souches sélectionnées par des antibiotiques utilisés dans ces hôpitaux, tels que la vancomycine et d'autres antibiotiques (céphalosporines, antibiotiques anti-anaérobies) sélectionnant les entérocoques multirésistants.

En Europe, la situation épidémiologique est radicalement différente, puisque les entérocoques résistants aux glycopeptides n'ont que peu disséminé dans les établissements hospitaliers (à part certains hôpitaux de certains pays comme le Royaume-Uni) et essentiellement dans certains services à risque. Par contre, les entérocoques résistants ont été isolés facilement des selles de volontaires sains avec des proportions de souches résistantes qui vont de quelques pour cent à plus de 20 %, y compris en France (Bates, 1997; Boisivon *et al.*, 1997; Guérin *et al.*, 1998). Il a été d'autre part bien montré que les entérocoques résistants aux glycopeptides sont aussi isolés des flores fécales d'animaux de boucherie (Bates, 1997) et il est généralement estimé que la présence de ces entérocoques résulte de l'utilisation de l'avoparcine, sans qu'il y ait de preuve définitive. Cependant, comme mentionné plus haut, la question du sens de transfert unidirectionnel ou bidirectionnel des souches (animal/homme), qui est par ailleurs difficilement dissociable de la question du transfert de gènes, n'est pas définitivement tranchée.

Il pourrait paraître paradoxal que malgré l'utilisation importante d'avoparcine, il n'y ait pas eu, somme toute, de problème majeur en Santé Publique en Europe avec les entérocoques résistants aux glycopeptides alors que les Etats-Unis, non consommateurs d'avoparcine, sont confrontés à un problème majeur. Ceci signifie simplement que bien d'autres facteurs sont à prendre en compte dans la survenue d'épidémies, dont la consommation d'antibiotiques chez l'homme et les mesures d'hygiène.

#### **IV. Faut-il définir, pour l'homme ou pour l'animal, des antibiotiques « critiques » ?**

Réserver à l'usage humain un certain nombre de produits ou de classes antibiotiques nécessiterait de postuler que ces antibiotiques se verraient pour ainsi dire « protégés », après avoir été considérés comme « critiques » du fait de leur activité antibactérienne et de leur nécessité en thérapeutique humaine.

La pertinence de ce concept et son application concrète font actuellement l'objet de débats dans des instances internationales et d'affirmations et de propositions pour le moins contradictoires.

Il n'y a pas d'étanchéité parfaite entre le monde animal et le monde humain et les travaux les plus récents argumentent assez clairement le fait que pour certains pathogènes (*Salmonella* Typhimurium, *Campylobacter*) l'usage de certains antibiotiques dans le monde animal a un impact sur la santé humaine. Néanmoins, pour de nombreux autres pathogènes, c'est l'usage humain des antibiotiques qui reste surdéterminant de la promotion de la résistance des bactéries à ces molécules, chez l'Homme.

La définition d'antibiotiques « critiques », à réserver à l'usage humain se heurterait actuellement à nombre d'inconnues, de difficultés ou d'incohérences qui risqueraient de rendre d'emblée caduque ou inopérante son application pratique. Il faut souligner que des besoins thérapeutiques réels existent aussi dans le monde animal. Dès lors définir des antibiotiques « critiques » pour l'Homme conduirait implicitement ou explicitement à l'identification d'antibiotiques « critiques » pour la santé animale. L'existence de co-résistance imposerait de ne pas faire de choix parmi les molécules d'une même classe et l'existence croissante de résistances associées (multirésistance) conduirait aujourd'hui à considérer comme critique quasiment l'ensemble des

classes d'antibiotiques compte tenu du nombre limité d'antibiotiques disponibles. Enfin l'efficacité d'une telle approche reste peu documentée, compte tenu des possibilités d'émergence de multirésistance dans le monde humain et de cosélection dans le monde animal

Si demain, une classe d'antibiotique vraiment nouvelle, c'est-à-dire dont les mécanismes de résistance puissent être considérés comme complètement indépendants de ceux déjà existant, venait à être mise à disposition de la thérapeutique humaine, peut-être que la question de définir des antibiotiques « critiques » se poserait en des termes différents.

## V. Résumé et recommandations

### Diffusion des gènes de résistance entre l'animal et l'Homme

Les bactéries isolées chez les animaux (lors d'une infection ou en situation de colonisation) et les bactéries isolées chez l'Homme (lors d'une infection ou en situation de colonisation) partagent les mêmes mécanismes de résistance. Ceci est un argument extrêmement solide de l'absence d'étanchéité entre le monde animal et les populations humaines. A cet égard, les travaux portant sur les entérocoques résistants à la vancomycine et d'autres bactéries indiquent que l'on peut trouver des souches isolées chez l'homme et chez l'animal non distinguables et que certains gènes de résistance qui ont pu être « tracés » sont également non distinguables.

Mais, :

- 1 - rien n'indique que ces flux de gènes de résistance soient unidirectionnels, il est donc nécessaire de considérer *a priori* que ces flux s'opèrent dans les deux sens, de l'animal vers l'homme et de l'homme vers les animaux ;
- 2 - ces flux de gènes sont donc vraisemblablement à l'origine de l'émergence dans un des deux mondes (humain ou animal) de nouveaux mécanismes de résistance issus de l'autre. Il faut souligner que l'existence de ces flux de gènes, quelles qu'en soient les modalités (via l'environnement, via la transmission directe ou via l'alimentation), pose le problème de l'avantage écologique des souches qui en sont porteuses en relation avec l'action de sélection due à l'exposition aux antibiotiques. En d'autres termes, un mécanisme de résistance peu prévalent dans la population au sein de laquelle il a émergé (ou au sein de laquelle il existe à l'état naturel) peut devenir très prévalent en étant introduit dans une nouvelle population exposée à l'antibiotique correspondant ;
- 3 - la quantification de ces flux de gènes n'est pas réalisée. L'utilisation de la littérature scientifique pour résoudre ce problème, même de façon qualitative, peut avoir de l'intérêt. Néanmoins, la hiérarchie chronologique des dates de publication de l'émergence d'un nouveau mécanisme de résistance ne reflète pas nécessairement la chronologie de l'émergence. Réaliser une telle quantification, nécessiterait de disposer d'outils de surveillance très sensibles (tant dans le monde animal que dans le monde humain) portant sur les mécanismes de résistance et non exclusivement sur les phénotypes de sensibilité. Dès lors, il pourrait être possible prospectivement de quantifier la vitesse d'émergence d'un mécanisme de résistance dans un des deux mondes après qu'il ait émergé dans l'autre<sup>(16)</sup>.

De plus, évaluer le flux de gènes entre les populations bactériennes humaines et animales, nécessiterait de développer des outils biologiques appropriés et suffisamment précis, permettant :

- 1 - de pouvoir faire la part du flux de gènes et du flux bactérien ;
- 2 - reconnaître l'écosystème « d'origine », humain ou animal, de la bactérie ou du mécanisme de résistance. A ce titre il faut noter que le problème est rendu encore plus complexe puisque les genres bactériens d'intérêt (par exemple entérobactéries) cohabitent dans le même écosystème intestinal où des échanges peuvent se produire.

Ceci reste actuellement de l'ordre de la recherche qu'il est indispensable de promouvoir.

Néanmoins, il pourrait être envisagé dans un premier temps de promouvoir une surveillance des mécanismes de résistance, liée à la surveillance du phénotype de résistance, chez l'homme et chez l'animal.

Parmi les gènes possiblement impliqués dans un flux entre l'animal et l'homme, la situation rencontrée chez *Salmonella* est à l'évidence à surveiller principalement sur deux fronts : la résistance aux C3G et la multirésistance portée par l'îlot génomique SGI1.

(16) Nous ne faisons pas ici référence à l'utilisation de la théorie de « l'horloge moléculaire » qui reste en débat.

En ce qui concerne la résistance aux C3G, les gènes impliqués sont encore rarement mis en évidence dans les souches animales et sont d'isolement très récent, ce qui est particulièrement le cas en France. Les épidémies à *Salmonella* sont bien évidemment des circonstances favorables à une diffusion rapide de nouveaux gènes de résistance et parfois dans des zones géographiques étendues et éloignées. Ce qui a été récemment le cas aux USA avec *S. Newport* véhiculant *bla<sub>CMY-2</sub>*. Les *E. coli* commensaux peuvent jouer un rôle dans la constitution de réservoirs inapparents.

La diffusion de SGI1, si elle devait prendre de l'ampleur, pourrait poser problème surtout si des gènes de virulence y sont présents.

#### **Diffusion des bactéries résistantes entre l'animal et l'Homme**

La diffusion de l'animal à l'Homme de bactéries résistantes aux antibiotiques est non seulement possible mais de nombreux arguments attestent de sa réalité pour certains pathogènes. Il s'agit tant des *Campylobacter* que des *Salmonella* non typhi dont il a pu être observé que certaines souches résistantes avaient été impliquées dans des phénomènes épidémiques. Bien que l'origine alimentaire des infections à ces bactéries résistantes ne soit pas exclusive, plusieurs études attestent de la réalité de ce mode de transmission.

Concernant les entérocoques, si l'influence sur la flore digestive individuelle de l'ingestion alimentaire d'entérocoques résistants à la vancomycine peut être considérée comme expérimentalement démontrée, rien n'indique que la présence de cette bactérie dans l'alimentation soit suffisante pour que la transmission soit réelle. Des travaux de recherche portant sur ce point notamment dans l'alimentation des personnes à risque d'infection à cette bactérie devraient être mis en œuvre.

Mieux suivre la diffusion des souches résistantes entre l'animal et l'Homme ne peut se faire sans un renforcement d'une surveillance coordonnée chez l'Homme et chez l'animal, tant du point de vue des méthodes biologiques, des méthodes épidémiologiques, que pour optimiser la réactivité des alertes éventuelles.

#### **Conséquences pour la santé humaine**

L'impact sur la santé humaine et notamment sur la létalité, de la résistance à la vancomycine lors des infections nosocomiales liées aux entérocoques, doit être considéré comme suffisamment documenté. Mais concernant spécifiquement la France, ce phénomène reste actuellement plutôt mineur.

Les conséquences de la résistance aux antibiotiques lors des infections à *S. aureus* et lors des infections à bactéries à Gram négatif restent controversées. Néanmoins, plusieurs travaux rendent vraisemblable l'hypothèse d'une augmentation des durées d'hospitalisations et de la létalité liées à ces infections. Il est évident que sur ces questions la dynamique de recherche épidémiologique est insuffisante en France et qu'il manque une évaluation et un suivi du « *burden of diseases* » (« fardeau de la maladie ») lié à la résistance aux antibiotiques.

Concernant plus spécifiquement les infections zoonotiques (notamment les infections à *Salmonella* et à *Campylobacter*), les travaux publiés, sont susceptibles à la fois de remettre en cause les "dogmes" concernant la prescription des antibiotiques lors des diarrhées bactériennes, notamment chez les personnes les plus fragiles, et constituent un des arguments actuellement les plus solides pour incriminer l'usage des antibiotiques chez l'animal comme étant susceptible d'avoir un impact sur la santé humaine. Néanmoins, l'extrapolation à la France de résultats issus du Danemark (pour la plupart d'entre eux) ou des Etats-Unis, est nécessairement hasardeuse et il est en France actuellement impossible de quantifier raisonnablement et de suivre sur le temps, les conséquences de la résistance aux antibiotiques chez ces pathogènes.

Il est indispensable de mettre en œuvre de telles évaluations. A défaut de s'engager sur cette voie, nous risquerions de rester dans une situation que l'on peut qualifier du « syndrome du lampadaire » ; c'est-à-dire où l'absence d'éclairage de ces conséquences peut conduire dans un premier temps à éviter d'y porter une attention, mais aussi au risque de découvrir avec retard son importance.

Il faut souligner que d'un point de vue technique rien n'interdit qu'en France soient mis en œuvre des travaux comparables à ceux du Danemark, en s'appuyant notamment sur les Centres Nationaux de Référence et sur les autres bases de données sanitaires.

#### **Modélisation mathématique et analyse quantitative des risques**

Jusqu'à ces dernières années, les principaux obstacles à la construction de ces modèles étaient relatifs à la faiblesse (voire l'absence) de données fiables concernant l'exposition des populations aux antibiotiques chez l'animal et chez l'Homme ainsi qu'à la faiblesse des données de surveillance de la résistance

bactérienne concernant les pathogènes zoonotiques. Si les systèmes d'informations concernant la résistance bactérienne aux antibiotiques et l'usage des antibiotiques, ne sont pas encore optimaux, ils ont fait l'objet durant ces dernières années d'améliorations importantes permettant de disposer d'informations interprétables et utilisables pour la décision (Annexe 16). Les progrès récents dans ces deux domaines rendent réaliste la perspective de développer une analyse quantitative des risques crédible, puisqu'il devient à la fois possible :

- 1 - de confronter la formalisation mathématique aux données ;
- 2 - d'estimer les paramètres à partir des informations disponibles.

La construction et la validation de modèles d'exposition humaine tenant compte des différences de comportement en termes d'exposition humaine selon les espèces bactériennes doivent être développées. Ceci permettrait :

- 1 - d'évaluer les principales sources de contributions aux déclenchements de maladies chez l'homme et la contribution de la sélection/amplification de la résistance aux antibiotiques dans le réservoir animal au développement de la résistance chez l'homme ;
- 2 - d'anticiper ce qu'il est possible d'attendre de l'optimisation de l'usage des antibiotiques dans le monde animal et chez l'Homme, pour minimiser les risques sanitaires liés à la résistance bactérienne.

## VI. Bibliographie

- Aarestrup, F. M., L. Y. Agers, *et al.* (2000). «Antimicrobial susceptibility and presence of resistance genes in staphylococci from poultry.» *Vet Microbiol* 74(4): 353-64.
- Aarestrup, F. M., Y. Agerso, *et al.* (2000). «Comparison of antimicrobial resistance phenotypes and resistance genes in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* from humans in the community, broilers, and pigs in Denmark.» *Diagn Microbiol Infect Dis* 37(2): 127-37.
- Aarestrup, F. M., H. Hasman, *et al.* (2004). «International spread of bla(CMY-2)-mediated cephalosporin resistance in a multiresistant *Salmonella* enterica serovar Heidelberg isolate stemming from the importation of a boar by Denmark from Canada.» *Antimicrob Agents Chemother* 48(5): 1916-7.
- Aarestrup, F. M. and L. B. Jensen (2002). «Trends in antimicrobial susceptibility in relation to antimicrobial usage and presence of resistance genes in *Staphylococcus hyicus* isolated from exudative epidermitis in pigs.» *Vet Microbiol* 89(1): 83-94.
- Aarestrup, F. M. and P. M. McNicholas (2002). «Incidence of high-level evernimicin resistance in *Enterococcus faecium* among food animals and humans.» *Antimicrob Agents Chemother* 46(9): 3088-90.
- Afssa-b (2002). Rapport intermédiaire : utilisation des antibiotiques chez l'animal et résistance aux antibiotiques chez les bactéries d'origine animale. Programme français 1999 - 2000.
- Allen, K. J. and C. Poppe (2002). «Occurrence and characterization of resistance to extended-spectrum cephalosporins mediated by beta-lactamase CMY-2 in *Salmonella* isolated from food-producing animals in Canada.» *Can J Vet Res* 66(3): 137-44.
- Anderson, E. S. (1968). «Drug resistance in *Salmonella* typhimurium and its implications.» *Br Med J* 3(614): 333-9.
- Angulo, F. J., K. R. Johnson, *et al.* (2000). «Origins and consequences of antimicrobial-resistant nontyphoidal *Salmonella*: implications for the use of fluoroquinolones in food animals.» *Microb Drug Resist* 6(1): 77-83.
- Anonymous (2003). Epidémie de salmonellose à *Salmonella* Newport multirésistante due à la consommation de viande de cheval, mai -juin 2003, Institut de veille sanitaire - France.
- Anonymous (2004). National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004., *Am J Infect Control*, Centers for Disease Control and prevention. 32: 470-85.
- Anonymous (2004). *Staphylococcus aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides (GISA) dans les hôpitaux en France (2000-2001), Institut de veille sanitaire: 35.

- Arcangioli, M. A., S. Leroy-Setrin, *et al.* (1999). «A new chloramphenicol and florfenicol resistance gene flanked by two integron structures in *Salmonella* typhimurium DT104.» FEMS Microbiol Lett 174(2): 327-32.
- Arcangioli, M. A., S. Leroy-Setrin, *et al.* (2000). «Evolution of chloramphenicol resistance, with emergence of cross-resistance to florfenicol, in bovine *Salmonella* Typhimurium strains implicates definitive phage type (DT) 104.» J Med Microbiol 49(1): 103-10.
- Arioli, V. and R. Pallanza (1987). «Teicoplanin-resistant coagulase-negative staphylococci.» Lancet 1(8523): 39.
- Armand-Lefevre, L., V. Leflon-Guibout, *et al.* (2003). «Imipenem resistance in *Salmonella* enterica serovar Wien related to porin loss and CMY-4 beta-lactamase production.» Antimicrob Agents Chemother 47(3): 1165-8.
- Astagneau, P., C. Rioux, *et al.* (2001). «Morbidity and mortality associated with surgical site infections: results from the 1997-1999 INCISO surveillance.» J Hosp Infect 48(4): 267-74.
- Aubry-Damon, H., K. Grenet, *et al.* (2004). «Antimicrobial resistance in commensal flora of pig farmers.» Emerg Infect Dis 10(5): 873-9.
- Barza, M. and K. Travers (2002). «Excess infections due to antimicrobial resistance: the «Attributable Fraction.»» Clin Infect Dis 34 Suppl 3: S126-30.
- Bates, J. (1997). «Epidemiology of vancomycin-resistant enterococci in the community and the relevance of farm animals to human infection.» J Hosp Infect 37: 89-101.
- Bates, J., J. Z. Jordens, *et al.* (1994). «Farm animals as a putative reservoir for vancomycin-resistant enterococcal infection in man.» J Antimicrob Chemother 34: 507-514.
- Bentorcha, F., D. Clermont, *et al.* (1992). «Natural occurrence of structures in oral streptococci and enterococci with DNA homology to Tn916.» Antimicrob Agents Chemother 36(1): 59-63.
- Bhavnani, S. M., J. A. Drake, *et al.* (2000). «A nationwide, multicenter, case-control study comparing risk factors, treatment, and outcome for vancomycin-resistant and -susceptible enterococcal bacteremia.» Diagn Microbiol Infect Dis 36(3): 145-58.
- Bingen, E., P. Bidet, *et al.* (2004). «Emergence of macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* strains in French children.» Antimicrob Agents Chemother 48(9): 3559-62.
- Bismuth, R., R. Zilhao, *et al.* (1990). «Gene heterogeneity for tetracycline resistance in *Staphylococcus* spp.» Antimicrob Agents Chemother 34(8): 1611-4.
- Blickwede, M. and S. Schwarz (2004). «Molecular analysis of florfenicol-resistant *Escherichia coli* isolates from pigs.» J Antimicrob Chemother 53(1): 58-64.
- Boisivon, A., M. Thibault, *et al.* (1997). «Colonization by vancomycin-resistant enterococci of the intestinal tract of patients in intensive care units from French general hospitals.» Clin Microbiol Infect 3(2): 175-179.
- Bonnet, R. (2004). «Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M enzymes.» Antimicrob Agents Chemother 48(1): 1-14.
- Boyd, D., A. Cloeckert, *et al.* (2002). «Characterization of variant *Salmonella* genomic island 1 multidrug resistance regions from serovars Typhimurium DT104 and Agona.» Antimicrob Agents Chemother 46(6): 1714-22.
- Boyd, D., G. A. Peters, *et al.* (2001). «Complete nucleotide sequence of a 43-kilobase genomic island associated with the multidrug resistance region of *Salmonella* enterica serovar Typhimurium DT104 and its identification in phage type DT120 and serovar Agona.» J Bacteriol 183(19): 5725-32.
- Bradford, P. A., Y. Yang, *et al.* (1998). «CTX-M-5, a novel cefotaxime-hydrolyzing beta-lactamase from an outbreak of *Salmonella* typhimurium in Latvia.» Antimicrob Agents Chemother 42(8): 1980-4.
- Branger, C., O. Zamfir, *et al.* (2005). «Genetic background of *Escherichia coli* and extended-spectrum beta-lactamase type.» Emerg Infect Dis 11(1): 54-61.

- Briggs, C. E. and P. M. Fratamico (1999). «Molecular characterization of an antibiotic resistance gene cluster of *Salmonella* typhimurium DT104.» Antimicrob Agents Chemother 43(4): 846-9.
- Brinas, L., M. A. Moreno, *et al.* (2003). «Detection of CMY-2, CTX-M-14, and SHV-12 beta-lactamases in *Escherichia coli* fecal-sample isolates from healthy chickens.» Antimicrob Agents Chemother 47(6): 2056-8.
- Brown, S. D., D. J. Farrell, *et al.* (2004). «Prevalence and molecular analysis of macrolide and fluoroquinolone resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* collected during the 2000-2001 PROTEKT US Study.» J Clin Microbiol 42(11): 4980-7.
- Carattoli, A., F. Tosini, *et al.* (2002). «Characterization of plasmids carrying CMY-2 from expanded-spectrum cephalosporin-resistant *Salmonella* strains isolated in the United States between 1996 and 1998.» Antimicrob Agents Chemother 46(5): 1269-72.
- Carias, L. L., S. D. Rudin, *et al.* (1998). «Genetic linkage and cotransfer of a novel, vanB-containing transposon (Tn5382) and a low-affinity penicillin-binding protein 5 gene in a clinical vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolate.» J Bacteriol 180(17): 4426-34.
- Carmeli, Y., N. Troillet, *et al.* (1999). «Health and economic outcomes of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*.» Arch Intern Med 159(10): 1127-32.
- Casin, I., J. Breuil, *et al.* (1999). «Multidrug-resistant human and animal *Salmonella* typhimurium isolates in France belong predominantly to a DT104 clone with the chromosome- and integron-encoded beta-lactamase PSE-1.» J Infect Dis 179(5): 1173-82.
- Chang, S., D. M. Sievert, *et al.* (2003). «Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene.» N Engl J Med 348(14): 1342-7.
- Chaslus-Dancla, E., Y. Glupczynski, *et al.* (1989). «Detection of apramycin resistant Enterobacteriaceae in hospital isolates.» FEMS Microbiol Lett 52(3): 261-5.
- Chaslus-Dancla, E., J. L. Martel, *et al.* (1986). «Emergence of aminoglycoside 3-N-acetyltransferase IV in *Escherichia coli* and *Salmonella* typhimurium isolated from animals in France.» Antimicrob Agents Chemother 29(2): 239-43.
- Chaslus-Dancla, E., P. Pohl, *et al.* (1991). «High genetic homology between plasmids of human and animal origins conferring resistance to the aminoglycosides gentamicin and apramycin.» Antimicrob Agents Chemother 35(3): 590-3.
- Chiu, C. H., T. L. Wu, *et al.* (2002). «The emergence in Taiwan of fluoroquinolone resistance in *Salmonella* enterica serotype choleraesuis.» N Engl J Med. 346(6): 413-419.
- Chow, J. W., M. J. Zervos, *et al.* (1997). «A novel gentamicin resistance gene in *Enterococcus*.» Antimicrob Agents Chemother 41(3): 511-4.
- Cisneros, J. M., M. J. Reyes, *et al.* (1996). «Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical findings, and prognostic features.» Clin Infect Dis 22(6): 1026-32.
- Clark, N. C., L. M. Weigel, *et al.* (2005). «Comparison of Tn1546-Like Elements in Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates from Michigan and Pennsylvania.» Antimicrob Agents Chemother 49(1): 470-2.
- Cloeckaert, A. and S. Schwarz (2001). «Molecular characterization, spread and evolution of multidrug resistance in *Salmonella* enterica typhimurium DT104.» Vet Res 32(3-4): 301-10.
- Cloeckaert, A., K. Sidi Boumedine, *et al.* (2000). «Occurrence of a *Salmonella* enterica serovar typhimurium DT104-like antibiotic resistance gene cluster including the floR gene in *S. enterica* serovar agona.» Antimicrob Agents Chemother 44(5): 1359-61.
- Collaborators, C. s. s. (2002). «Ciprofloxacin resistance in *Campylobacter jejuni* : case-case analysis as a tool for elucidating risks at home and abroad.» J Antimicrob Chemother 50: 561-568.
- Coque, T. M., J. F. Tomayko, *et al.* (1996). «Vancomycin-resistant enterococci from nosocomial, community, and animal sources in the United States.» Antimicrob Agents Chemother 40(11): 2605-9.

- Corrente, M., G. Greco, *et al.* (2003). «Methicillin resistance in staphylococci isolated from subclinical mastitis in sheep.» *New Microbiol* 26(1): 39-45.
- Couto, I., S. W. Wu, *et al.* (2003). «Development of methicillin resistance in clinical isolates of *Staphylococcus sciuri* by transcriptional activation of the *mecA* homologue native to *S.*» *J Bacteriol* 185(2): 645-53.
- De Meester, C. and J. Rondelet (1976). «Microbial acetylation of M factor of virginiamycin.» *J Antibiot (Tokyo)* 29(12): 1297-305.
- Decousser, J. W., P. Ovetchkine, *et al.* (2004). «Multicentre study of the molecular epidemiology, serotypes and antimicrobial susceptibility patterns of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolated from children in the Ile de France area.» *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 23(1): 27-33.
- Desenclos, J. C. and D. Guillemot (2004). «Consequences of bacterial resistance to antimicrobial agents.» *Emerg Infect Dis* 10(4): 759-60.
- Devriese, L. A., M. Baele, *et al.* (2002). «Identification and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus chromogenes* isolates from intramammary infections of dairy cows.» *Vet Microbiol* 87(2): 175-82.
- Di Conza, J., J. A. Ayala, *et al.* (2002). «Novel class 1 integron (InS21) carrying blaCTX-M-2 in *Salmonella enterica* serovar infantis.» *Antimicrob Agents Chemother* 46(7): 2257-61.
- Donabedian, S. M., M. B. Perri, *et al.* (2001). «Quinupristin-dalfopristin resistance in *Enterococcus faecium* isolated from humans, farm animals and retail food (abstract C2-1872).» 139.
- Donabedian, S. M., L. A. Thal, *et al.* (2003). «Molecular characterization of gentamicin-resistant *Enterococci* in the United States: evidence of spread from animals to humans through food.» *J Clin Microbiol* 41(3): 1109-13.
- Doublet, B., D. Boyd, *et al.* (2005). «The *Salmonella* genomic island 1 is an integrative mobilizable element.» *Mol Microbiol* 55(6): 1911-24.
- Doublet, B., A. Carattoli, *et al.* (2004). «Plasmid-mediated florfenicol and ceftriaxone resistance encoded by the floR and bla(CMY-2) genes in *Salmonella enterica* serovars Typhimurium and Newport isolated in the United States.» *FEMS Microbiol Lett* 233(2): 301-5.
- Doublet, B., R. Lailier, *et al.* (2003). «Variant *Salmonella* genomic island 1 antibiotic resistance gene cluster in *Salmonella enterica* serovar Albany.» *Emerg Infect Dis* 9(5): 585-91.
- Doublet, B., S. Schwarz, *et al.* (2005). «The florfenicol resistance gene floR is part of a novel transposon.» *Antimicrob Agents Chemother* in press.
- Doublet, B., S. Schwarz, *et al.* (2002). «Molecular analysis of chromosomally florfenicol-resistant *Escherichia coli* isolates from France and Germany.» *J Antimicrob Chemother* 49(1): 49-54.
- Dublanchet, A., C. J. Soussy, *et al.* (1977). «[Resistance to streptogramin antibiotics in «*Staphylococcus aureus*» (author's transl)].» *Ann Microbiol (Paris)* 128A(3): 277-87.
- Eady, E. A., J. I. Ross, *et al.* (1993). «Distribution of genes encoding erythromycin ribosomal methylases and an erythromycin efflux pump in epidemiologically distinct groups of staphylococci.» *J Antimicrob Chemother* 31(2): 211-7.
- Eckert, C., V. Gautier, *et al.* (2004). «Dissemination of CTX-M-type beta-lactamases among clinical isolates of Enterobacteriaceae in Paris, France.» *Antimicrob Agents Chemother* 48(4): 1249-55.
- Edmond, M. B., J. F. Ober, *et al.* (1996). «Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: natural history and attributable mortality.» *Clin Infect Dis* 23(6): 1234-9.
- Endtz, H. P., G. J. Ruijs, *et al.* (1991). «Quinolone resistance in *Campylobacter* isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine.» *J Antimicrob Chemother* 27(2): 199-208.
- Engberg, J., J. Neimann, *et al.* (2004). «Quinolone-resistant *Campylobacter* infections: risk factors and clinical consequences.» *Emerg Infect Dis* 10(6): 1056-63.

- Espié, E. and F. X. Weill (2003). « Outbreak of multidrug-resistant *Salmonella* Newport due to the consumption of horse meat in France.» *Eurosurveillance* weekly July (7)( 27).
- Fey, P. D., T. J. Safraneck, *et al.* (2000). «Ceftriaxone-resistant *Salmonella* infection acquired by a child from cattle.» *N Engl J Med* 342(17): 1242-9.
- Fontana, R., M. Ligozzi, *et al.* (1996). «Intrinsic penicillin resistance in enterococci.» *Microb Drug Resist* 2(2): 209-13.
- Frohloff, G. (2001). «Why is transmission of vancomycin-resistant enterococci on the increase?» *Prog Transplant* 11(1): 17-22.
- Galan, J. C., M. I. Morosini, *et al.* (2003). «Haemophilus influenzae bla(ROB-1) mutations in hypermutagenic deltaampC Escherichia coli conferring resistance to cefotaxime and beta-lactamase inhibitors and increased susceptibility to cefaclor.» *Antimicrob Agents Chemother* 47(8): 2551-7.
- Garbutt, J. M., M. Ventrapragada, *et al.* (2000). «Association between resistance to vancomycin and death in cases of *Enterococcus faecium* bacteremia.» *Clin Infect Dis* 30(3): 466-72.
- Garnier, F., A. Ducancelle, *et al.* (2004). «High incidence of vancomycin resistance in *Enterococcus faecalis* strains in a French hospital.» *Int J Antimicrob Agents* 23(5): 529-30.
- Garnier, F., K. Gambarotto, *et al.* (2004). «Molecular study of vancomycin-resistant enterococci isolated from humans and from food in a cattle-rearing area of France.» *J Antimicrob Chemother* 54(1): 236-9.
- Gazouli, M., E. Tzelepi, *et al.* (1998). «Two novel plasmid-mediated cefotaxime-hydrolyzing beta-lactamases (CTX-M-5 and CTX-M-6) from *Salmonella* Typhimurium.» *FEMS Microbiol Lett* 165: 289-93.
- Gevers, D., M. Danielsen, *et al.* (2003). «Molecular characterization of tet(M) genes in Lactobacillus isolates from different types of fermented dry sausage.» *Appl Environ Microbiol* 69(2): 1270-5.
- Gibreel, A., O. Skold, *et al.* (2004). «Characterization of plasmid-mediated aphA-3 kanamycin resistance in *Campylobacter jejuni*.» *Microb Drug Resist* 10: 98-105.
- Gierczynski, R., J. Szych, *et al.* (2003). «The molecular characterisation of the extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing strain of *Salmonella* enterica serovar Mbandaka isolated in Poland.» *Acta Microbiol Pol* 52(2): 183-90.
- Gleason, T. G., T. D. Crabtree, *et al.* (1999). «Prediction of poorer prognosis by infection with antibiotic-resistant gram-positive cocci than by infection with antibiotic-sensitive strains.» *Arch Surg* 134(10): 1033-40.
- Goni, P., Y. Vergara, *et al.* (2004). «Antibiotic resistance and epidemiological typing of *Staphylococcus aureus* strains from ovine and rabbit mastitis.» *Int J Antimicrob Agents* 23(3): 268-72.
- Goossens, H., M. Ferech, *et al.* (2005). «Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study.» *Lancet* 365(9459): 579-87.
- Gortel, K., K. L. Campbell, *et al.* (1999). «Methicillin resistance among staphylococci isolated from dogs.» *Am J Vet Res* 60(12): 1526-30.
- Guerin, F., J. D. Perrier-Gros-Claude, *et al.* (1998). «[Vancomycin resistant enterococcus in France. High prevalence in a young ambulatory care patient population].» *Presse Med* 27(28): 1427-9.
- Guillemot, D., P. Maugendre, *et al.* (2004). «Consommation des antibiotiques en France.» *BEH* 32-33: 144-7.
- Gupta, A., J. Fontana, *et al.* (2003). «Emergence of multidrug-resistant *Salmonella* enterica serotype Newport infections resistant to expanded-spectrum cephalosporins in the United States.» *J Infect Dis* 188(11): 1707-16.
- Hammerun, A. M., L. B. Jensen, *et al.* (1998). «Detection of the SatA gene and transferability of virginiamycin resistance in *Enterococcus faecium* from food-animals.» *FEMS Microbiol Lett* 168: 145-151.
- Hancock, D., T. Besser, *et al.* (2000). The global epidemiology of multidrug-resistant *Salmonella* enterica serovar Typhimurium DT104. *Emerging Diseases of animals*. C. Brown and C. Bolin. Washington D.C., ASM press: 217-243.

- Hanninen, M. L., P. Perko-Makela, *et al.* (2000). «A three-year study of *Campylobacter jejuni* genotypes in humans with domestically acquired infections and in chicken samples from the Helsinki area.» J Clin Microbiol 38: 1998-2000.
- Hanrahan, J., C. Høyen, *et al.* (2000). «Geographic distribution of a large mobile element that transfers ampicillin and vancomycin resistance between *Enterococcus faecium* strains.» Antimicrob Agents Chemother 44(5): 1349-51.
- Harbarth, S., P. Rohner, *et al.* (1999). «Impact and pattern of gram-negative bacteraemia during 6 y at a large university hospital.» Scand J Infect Dis 31(2): 163-8.
- Harris, A., C. Torres-Viera, *et al.* (1999). «Epidemiology and clinical outcomes of patients with multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*.» Clin Infect Dis 28(5): 1128-33.
- Harthug, S., G. E. Eide, *et al.* (2000). «Nosocomial outbreak of ampicillin resistant *Enterococcus faecium*: risk factors for infection and fatal outcome.» J Hosp Infect 45(2): 135-44.
- Hasegawa, K., K. Yamamoto, *et al.* (2003). «Diversity of ampicillin-resistance genes in *Haemophilus influenzae* in Japan and the United States.» Microb Drug Resist 9(1): 39-46.
- Hauschild, T., C. Kehrenberg, *et al.* (2003). «Tetracycline resistance in staphylococci from free-living rodents and insectivores.» J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health 50(9): 443-6.
- Heisig, P., E. Graser, *et al.* (1993). «Fluoroquinolone resistance in *Salmonella* Typhimurium.» Proc 18 th international congress of chemotherapy, Stockholm, Abstract N° 424.
- Heisig, P., B. Kratz, *et al.* (1995). «Identification of DNA gyrase A mutations in ciprofloxacin-resistant isolates of *Salmonella* typhimurium from men and cattle in Germany.» Microb Drug Resist 1(3): 211-8.
- Helms, M., J. Simonsen, *et al.* (2005). «Adverse health events associated with antimicrobial drug resistance in *Campylobacter* species: a registry-based cohort study.» J Infect Dis 191(7): 1050-5.
- Helms, M., P. Vastrup, *et al.* (2002). «Excess mortality associated with antimicrobial drug-resistant *Salmonella* typhimurium.» Emerg Infect Dis 8(5): 490-5.
- Hershberger, E., S. Donabedian, *et al.* (2004). «Quinupristin-dalfopristin resistance in gram-positive bacteria: mechanism of resistance and epidemiology.» Clin Infect Dis 38(1): 92-8.
- Hiramatsu, K., N. Aritaka, *et al.* (1997). «Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin.» Lancet 350(9092): 1670-3.
- Holmberg, S. D., S. L. Solomon, *et al.* (1987). «Health and economic impacts of antimicrobial resistance.» Rev Infect Dis 9(6): 1065-78.
- Holmberg, S. D., J. G. Wells, *et al.* (1984). «Animal-to-man transmission of antimicrobial-resistant *Salmonella*: investigations of U.S. outbreaks, 1971-1983.» Science 225(4664): 833-5.
- Howard, A. J., T. D. Joseph, *et al.* (1990). «The emergence of ciprofloxacin resistance in *Salmonella* typhimurium.» J Antimicrob Chemother 26(2): 296-8.
- Huys, G., K. D'Haene, *et al.* (2004). «Prevalence and molecular characterization of tetracycline resistance in *Enterococcus* isolates from food.» Appl Environ Microbiol 70(3): 1555-62.
- Jensen, L. B. (1998). «Differences in the occurrence of two base pair variants of Tn1546 from vancomycin-resistant enterococci from humans, pigs, and poultry.» Antimicrob Agents Chemother 42(9): 2463-4.
- Joels, C. S., B. D. Matthews, *et al.* (2003). «Clinical characteristics and outcomes of surgical patients with vancomycin-resistant enterococcal infections.» Am Surg 69(6): 514-9.
- Johnson, A. P., M. Malde, *et al.* (1995). «Urinary isolates of apramycin-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from Dublin.» Epidemiol Infect 114(1): 105-12.
- Jones, M. E., J. A. Karlowsky, *et al.* (2003). «Epidemiology and antibiotic susceptibility of bacteria causing skin and soft tissue infections in the USA and Europe: a guide to appropriate antimicrobial therapy.» Int J Antimicrob Agents 22(4): 406-19.

- Kapur, D., D. Dorsky, *et al.* (2000). «Incidence and outcome of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia following autologous peripheral blood stem cell transplantation.» *Bone Marrow Transplant* 25(2): 147-52.
- Kassenborg, H. D., K. E. Smith, *et al.* (2004). «Fluoroquinolone-resistant *Campylobacter* infections: eating poultry outside of the home and foreign travel are risk factors.» *Clin Infect Dis* 38 Suppl 3: S279-84.
- Kassis-Chikhani, N., S. Vimont, *et al.* (2004). «CTX-M beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in long-term care facilities, France.» *Emerg Infect Dis* 10(9): 1697-8.
- Kaszanyitzky, E. J., S. Janosi, *et al.* (2003). «Antibiotic resistance of staphylococci from humans, food and different animal species according to data of the Hungarian resistance monitoring system in 2001.» *Acta Vet Hung* 51(4): 451-64.
- Kawano, J., A. Shimizu, *et al.* (1996). «Isolation of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci from chickens.» *J Clin Microbiol* 34(9): 2072-7.
- Khan, A. A., M. S. Nawaz, *et al.* (2002). «Detection and characterization of erythromycin-resistant methylase genes in Gram-positive bacteria isolated from poultry litter.» *Appl Microbiol Biotechnol* 59(2-3): 377-81.
- Khan, S. A., M. S. Nawaz, *et al.* (2000). «Transfer of erythromycin resistance from poultry to human clinical strains of *Staphylococcus aureus*.» *J Clin Microbiol* 38(5): 1832-8.
- Khan, S. A., M. S. Nawaz, *et al.* (2000). «Characterization of erythromycin-resistant methylase genes from multiple antibiotic resistant *Staphylococcus* spp isolated from milk samples of lactating cows.» *Am J Vet Res* 61(9): 1128-32.
- Khao, S. J., I. You, *et al.* (2000). «Detection of the high level aminoglycoside resistance gene aph(2<sup>+</sup>)-Ib in *Enterococcus faecium*.» *Antimicrob Agents Chemother* 44: 2876-2879.
- Kim, B. N., J. H. Woo, *et al.* (2003). «Resistance to extended-spectrum cephalosporins and mortality in patients with *Citrobacter freundii* bacteremia.» *Infection* 31(4): 202-7.
- Kim, E. and T. Aoki (1996). «Sequence analysis of the florfenicol resistance gene encoded in the transferable R-plasmid of a fish pathogen, *Pasteurella piscicida*.» *Microbiol Immunol* 40(9): 665-9.
- Kim, Y. K., H. Pai, *et al.* (2002). «Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome.» *Antimicrob Agents Chemother* 46(5): 1481-91.
- Kimpe, A., A. Decostere, *et al.* (2004). «Presence and mechanism of macrolide-lincosamide resistance in *Enterococcus columbae* strains belonging to the intestinal flora of pigeons.» *Avian Pathol* 33(3): 310-3.
- Klare, I., H. Heier, *et al.* (1993). «Environmental strains of *Enterococcus faecium* with inducible high-level resistance to glycopeptides.» *FEMS Microbiol Lett* 106(1): 23-9.
- Kloos, W. E., D. N. Ballard, *et al.* (1997). «Ribotype delineation and description of *Staphylococcus sciuri* subspecies and their potential as reservoirs of methicillin resistance and staphylolytic enzyme genes.» *Int J Syst Bacteriol* 47(2): 313-23.
- Koeck, J. L., G. Arlet, *et al.* (1997). «A plasmid-mediated CMY-2 beta-lactamase from an Algerian clinical isolate of *Salmonella* senftenberg.» *FEMS Microbiol Lett* 152(2): 255-60.
- Kofoed, C. B. and B. Vester (2002). «Interaction of avilamycin with ribosomes and resistance caused by mutations in 23S rRNA.» *Antimicrob Agents Chemother* 46(11): 3339-42.
- Krcmery, V., Jr., S. Spanik, *et al.* (1998). «Bacteremia due to multiresistant gram-negative bacilli in neutropenic cancer patients: a case controlled study.» *J Chemother* 10(4): 320-5.
- Krediet, T. G., M. E. Jones, *et al.* (1999). «Clinical outcome of cephalothin versus vancomycin therapy in the treatment of coagulase-negative staphylococcal septicemia in neonates: relation to methicillin resistance and mec A gene carriage of blood isolates.» *Pediatrics* 103(3): E29.
- Lailier, R., F. Grimont, *et al.* (2002). «Subtyping of *Salmonella* typhimurium by pulsed-field gel electrophoresis and comparisons with phage types and resistance types.» *Pathol Biol (Paris)* 50(6): 361-8.

- Lange, C. C., C. Werckenthin, *et al.* (2003). «Molecular analysis of the plasmid-borne *aacA/aphD* resistance gene region of coagulase-negative staphylococci from chickens.» *J Antimicrob Chemother* 51(6): 1397-401.
- Lautenbach, E., W. B. Bilker, *et al.* (1999). «Enterococcal bacteremia: risk factors for vancomycin resistance and predictors of mortality.» *Infect Control Hosp Epidemiol* 20(5): 318-23.
- Lautenbach, E. and P. J. Brennan (1997). «Vancomycin resistance and mortality associated with enterococcal bacteremia.» *Clin Infect Dis* 24(3): 530-1.
- Lautenbach, E., J. B. Patel, *et al.* (2001). «Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes.» *Clin Infect Dis* 32(8): 1162-71.
- Leclercq, R. (2002). «Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications.» *Clin Infect Dis* 34(4): 482-92.
- Leclercq, R., E. Derlot, *et al.* (1988). «Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*.» *N Engl J Med* 319(3): 157-61.
- Leclercq, R., E. Derlot, *et al.* (1989). «Transferable vancomycin and teicoplanin resistance in *Enterococcus faecium*.» *Antimicrob Agents Chemother* 33(1): 10-5.
- Leclercq, R., C. J. Soussy, *et al.* (2003). «*In vitro* activity of the pristinamycin against the isolated staphylococci in the french hospitals in 1999-2000.» *Pathol Biol (Paris)* 51(7): 400-4.
- Lee, J. H. (2003). «Methicillin (Oxacillin)-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from major food animals and their potential transmission to humans.» *Appl Environ Microbiol* 69(11): 6489-94.
- Lee, L. A., N. D. Puhr, *et al.* (1994). «Increase in antimicrobial-resistant *Salmonella* infections in the United States, 1989-1990.» *J Infect Dis* 170(1): 128-34.
- Lee, S. C., C. P. Fung, *et al.* (1999). «Nosocomial infections with ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and outcome.» *Infect Control Hosp Epidemiol* 20(3): 205-7.
- Lelievre, H., G. Lina, *et al.* (1999). «Emergence and spread in French hospitals of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with increasing susceptibility to gentamicin and other antibiotics.» *J Clin Microbiol* 37(11): 3452-7.
- Liebana, E., M. Gibbs, *et al.* (2004). «Characterization of beta-lactamases responsible for resistance to extended-spectrum cephalosporins in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* strains from food-producing animals in the United Kingdom.» *Microb Drug Resist* 10(1): 1-9.
- Lina, G., A. Quaglia, *et al.* (1999). «Distribution of genes encoding resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramins among staphylococci.» *Antimicrob Agents Chemother* 43(5): 1062-6.
- Linton, A. H. (1986). «Flow of resistance genes in the environment and from animals to man.» *J Antimicrob Chemother* 18 Suppl C: 189-97.
- Livrelli, V. O., A. Darfeuille-Richaud, *et al.* (1988). «Genetic determinant of the ROB-1 beta-lactamase in bovine and porcine *Pasteurella* strains.» *Antimicrob Agents Chemother* 32(8): 1282-4.
- Lodise, T. P., P. S. McKinnon, *et al.* (2002). «Clinical outcomes for patients with bacteremia caused by vancomycin-resistant enterococcus in a level 1 trauma center.» *Clin Infect Dis* 34(7): 922-9.
- Lontie, M., J. Verhaegen, *et al.* (1994). «*Salmonella* Typhimurium serovar Copenhagen highly resistant to quinolone. *J Antimicrobiol* 34:845-6.
- Low, J. C., M. Angus, *et al.* (1997). «Antimicrobial resistance of *Salmonella enterica* typhimurium DT104 isolates and investigation of strains with transferable apramycin resistance.» *Epidemiol Infect* 118(2): 97-103.
- Lucas, G. M., N. Lechtzin, *et al.* (1998). «Vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bacteremia: comparison of clinical features and outcomes.» *Clin Infect Dis* 26(5): 1127-33.

- Luna, V. A., M. Heiken, *et al.* (2002). «Distribution of *mef(A)* in gram-positive bacteria from healthy Portuguese children.» *Antimicrob Agents Chemother* 46(8): 2513-7.
- Mainous, M. R., P. A. Lipsett, *et al.* (1997). «Enterococcal bacteremia in the surgical intensive care unit. Does vancomycin resistance affect mortality? The Johns Hopkins SICU Study Group.» *Arch Surg* 132(1): 76-81.
- Mann, P. A., L. Xiong, *et al.* (2001). «EmtA, a rRNA methyltransferase conferring high-level evernimicin resistance.» *Mol Microbiol* 41(6): 1349-56.
- Manson, J. M., S. Keis, *et al.* (2003). «A clonal lineage of VanA-type *Enterococcus faecalis* predominates in vancomycin-resistant Enterococci isolated in New Zealand.» *Antimicrob Agents Chemother* 47(1): 204-10.
- Martel, A., M. Baele, *et al.* (2001). «Prevalence and mechanism of resistance against macrolides and lincosamides in *Streptococcus suis* isolates.» *Vet Microbiol* 83(3): 287-97.
- Martel, A., L. A. Devriese, *et al.* (2003). «Presence of macrolide resistance genes in streptococci and enterococci isolated from pigs and pork carcasses.» *Int J Food Microbiol* 84(1): 27-32.
- Martel, A., V. Meulenaere, *et al.* (2003). «Macrolide and lincosamide resistance in the gram-positive nasal and tonsillar flora of pigs.» *Microb Drug Resist* 9(3): 293-7.
- Martin, L. J., M. Fyfe, *et al.* (2004). «Increased burden of illness associated with antimicrobial-resistant *Salmonella* enterica serotype typhimurium infections.» *J Infect Dis* 189(3): 377-84.
- Matsushashi, M., M. D. Song, *et al.* (1986). «Molecular cloning of the gene of a penicillin-binding protein supposed to cause high resistance to beta-lactam antibiotics in *Staphylococcus aureus*.» *J Bacteriol* 167(3): 975-80.
- McGee, L., L. McDougal, *et al.* (2001). «Nomenclature of major antimicrobial-resistant clones of *Streptococcus pneumoniae* defined by the pneumococcal molecular epidemiology network.» *J Clin Microbiol* 39(7): 2565-71.
- Mégraud, F. and V. Prouzet-Mauleon (2004). «Evolution de la résistance des *Campylobacters* aux antibiotiques en France (1986-2002).» *BEH* 32-33.
- Menard, A., F. Datchet, *et al.* (2005). «Development of a real-time fluorescence resonance energy transfer PCR to identify the main pathogenic *Campylobacter* spp.» *Clin Microbiol Infect* 11(4): 281-7.
- Menashe, G., A. Borer, *et al.* (2001). «Clinical significance and impact on mortality of extended-spectrum beta lactamase-producing Enterobacteriaceae isolates in nosocomial bacteremia.» *Scand J Infect Dis* 33(3): 188-93.
- Meunier, D., S. Baucheron, *et al.* (2003). «Florfenicol resistance in *Salmonella* enterica serovar Newport mediated by a plasmid related to R55 from *Klebsiella pneumoniae*.» *J Antimicrob Chemother* 51(4): 1007-9.
- Meunier, D., D. Boyd, *et al.* (2002). «*Salmonella* enterica serotype Typhimurium DT 104 antibiotic resistance genomic island I in serotype paratyphi B.» *Emerg Infect Dis* 8(4): 430-3.
- Mevius, D., L. Devriese, *et al.* (1998). «Isolation of glycopeptide resistant *Streptococcus gallolyticus* strains with *vanA*, *vanB*, and both *vanA* and *vanB* genotypes from faecal samples of veal calves in The Netherlands.» *J Antimicrob Chemother* 42(2): 275-6.
- Miller, G. H., F. J. Sabatelli, *et al.* (1997). «The most frequent aminoglycoside resistance mechanisms—changes with time and geographic area: a reflection of aminoglycoside usage patterns? Aminoglycoside Resistance Study Groups.» *Clin Infect Dis* 24 Suppl 1: S46-62.
- Miriagou, V., P. T. Tassios, *et al.* (2004). «Expanded-spectrum cephalosporin resistance in non-typhoid *Salmonella*.» *Int J Antimicrob Agents* 23(6): 547-55.
- Mulvey, M. R., D. Boyd, *et al.* (2004). «Emergence of multidrug-resistant *Salmonella* Paratyphi B dT+, Canada.» *Emerg Infect Dis* 10(7): 1307-10.
- Murray, B. E. and B. Mederski-Samaroj (1983). «Transferable beta-lactamase. A new mechanism for *in vitro* penicillin resistance in *Streptococcus faecalis*.» *J Clin Invest* 72(3): 1168-71.

- Nelson, J. M., K. E. Smith, *et al.* (2004). «Prolonged diarrhea due to ciprofloxacin-resistant *Campylobacter* infection.» *J Infect Dis* 190(6): 1150-7.
- Newell, K. A., J. M. Millis, *et al.* (1998). «Incidence and outcome of infection by vancomycin-resistant *Enterococcus* following orthotopic liver transplantation.» *Transplantation* 65(3): 439-42.
- Noble, W. C., Z. Virani, *et al.* (1992). «Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*.» *FEMS Microbiol Lett* 72(2): 195-8.
- Noskin, G. A., L. R. Peterson, *et al.* (1995). «*Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* bacteremia: acquisition and outcome.» *Clin Infect Dis* 20(2): 296-301.
- Novick, R. P., E. Murphy, *et al.* (1979). «Penicillinase plasmids of *Staphylococcus aureus*: restriction-deletion maps.» *Plasmid* 2(1): 109-29.
- O'Halloran, F., B. Lucey, *et al.* (2004). «Molecular characterization of class 1 integrons from Irish thermophilic *Campylobacter* spp.» *J Antimicrob Chemother* 53(6): 952-7.
- Orloff, S. L., A. M. Busch, *et al.* (1999). «Vancomycin-resistant *Enterococcus* in liver transplant patients.» *Am J Surg* 177(5): 418-22.
- Ouabdesselam, S., J. Tankovic, *et al.* (1996). «Quinolone resistance mutations in the *gyrA* gene of clinical isolates of *Salmonella*.» *Microb Drug Resist* 2(3): 299-302.
- Ozawa, Y., K. Tanimoto, *et al.* (2002). «Vancomycin-resistant enterococci in humans and imported chickens in Japan.» *Appl Environ Microbiol* 68(12): 6457-61.
- Pagon, B., P. Pina, *et al.* (1999). «Antimicrobial susceptibility of 471 enterococcal strains responsible for infections at 101 French hospitals. College de Bacteriologie, Virologie, Hygiene des Hopitaux.» *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 18(11): 836-8.
- Papanicolaou, G. A., B. R. Meyers, *et al.* (1996). «Nosocomial infections with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in liver transplant recipients: risk factors for acquisition and mortality.» *Clin Infect Dis* 23(4): 760-6.
- Paterson, D. L. (2001). «Extended-spectrum beta-lactamases: the European experience.» *Curr Opin Infect Dis* 14(6): 697-701.
- Paulsen, I. T., L. Banerjee, *et al.* (2003). «Role of mobile DNA in the evolution of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*.» *Science* 299(5615): 2071-4.
- Perreten, V., N. Giampa, *et al.* (1998). «Antibiotic resistance genes in coagulase-negative staphylococci isolated from food.» *Syst Appl Microbiol* 21(1): 113-20.
- Perri, M. B., S. Donabedian, *et al.* (2002). «A unique human isolate with the gene conferring vat(E) mediated quinupristin-dalfopristin resistance in enterococci.» 100.
- Perrin-Guyomard, A., C. Soumet, *et al.* (2005). «Susceptibility of Bacteria Isolated from Pasteurized Milk and Characterization of Macrolide-Lincosamide-Streptogramin Resistance Genes.» *J Food Prot.*
- Petersen, A. and A. Dalsgaard (2003). «species composition and antimicrobial resistance genes of *Enterococcus* spp. isolated from integrated and traditional fish farms in Thailand.» *Environ Microbiol* 5: 395-402.
- Petros, A. J., M. O'Connell, *et al.* (2001). «Systemic antibiotics fail to clear multidrug-resistant *Klebsiella* from a pediatric ICU.» *Chest* 119(3): 862-6.
- Petsaris, O., F. Miszczak, *et al.* (2005). «Combined antimicrobial resistance in *Enterococcus faecium* isolated from chickens.» *Appl Environ Microbiol* 71(5): 2796-2799.
- Philippon, A., G. Arlet, *et al.* (2002). «Plasmid-determined AmpC-type beta-lactamases.» *Antimicrob Agents Chemother* 46(1): 1-11.
- Piddock, L. J. (1995). «Mechanisms of resistance to fluoroquinolones: state-of-the-art 1992-1994.» *Drugs* 49 Suppl 2: 29-35.

- Piddock, L. J. (1995). «Quinolone resistance and *Campylobacter* spp.» J Antimicrob Chemother 36(6): 891-8.
- Pohl, P., Y. Glupczynski, *et al.* (1993). «Replicon typing characterization of plasmids encoding resistance to gentamicin and apramycin in *Escherichia coli* and *Salmonella* typhimurium isolated from human and animal sources in Belgium.» Epidemiol Infect 111(2): 229-38.
- Power, E. G., Y. H. Abdulla, *et al.* (1995). «vanA genes in vancomycin-resistant clinical isolates of *Oerskovia turbata* and *Arcanobacterium* (*Corynebacterium*) *haemolyticum*.» J Antimicrob Chemother 36(4): 595-606.
- Poyart, C., C. Pierre, *et al.* (1997). «Emergence of vancomycin resistance in the genus *Streptococcus*: characterization of a vanB transferable determinant in *Streptococcus bovis*.» Antimicrob Agents Chemother 41(1): 24-9.
- Quale, J., D. Landman, *et al.* (1996). «Experience with a hospital-wide outbreak of vancomycin-resistant enterococci.» Am J Infect Control 24(5): 372-9.
- Rankin, S. C., H. Aceto, *et al.* (2002). «Molecular characterization of cephalosporin-resistant *Salmonella* enterica serotype Newport isolates from animals in Pennsylvania.» J Clin Microbiol 40(12): 4679-84.
- Raymond, D. P., S. J. Pelletier, *et al.* (2003). «Impact of antibiotic-resistant Gram-negative bacilli infections on outcome in hospitalized patients.» Crit Care Med 31(4): 1035-41.
- Raze, D., O. Dardenne, *et al.* (1998). «The gene encoding the low-affinity penicillin-binding protein 3r in *Enterococcus hirae* S185R is borne on a plasmid carrying other antibiotic resistance determinants.» Antimicrob Agents Chemother 42(3): 534-9.
- Rende-Fournier, R., R. Leclercq, *et al.* (1993). «Identification of the satA gene encoding a streptogramin A acetyltransferase in *Enterococcus faecium* BM4145.» Antimicrob Agents Chemother 37(10): 2119-25.
- Ridley, A. and E. J. Threlfall (1998). «Molecular epidemiology of antibiotic resistance genes in multiresistant epidemic *Salmonella* typhimurium DT 104.» Microb Drug Resist 4(2): 113-8.
- Romero, L., L. Lopez, *et al.* (2004). «Characterization of the first CTX-M-14-producing *Salmonella* enterica serotype Enteritidis isolate.» J Antimicrob Chemother 53(6): 1113-4.
- Rubin, L. G., A. A. Medeiros, *et al.* (1981). «Ampicillin treatment failure of apparently beta-lactamase-negative *Haemophilus influenzae* type b meningitis due to novel beta-lactamase.» Lancet 2(8254): 1008-10.
- Saenz, Y., M. Zarazaga, *et al.* (2000). «Antibiotic resistance in *Campylobacter* strains isolated from animals: Foods, and humans in Spain in 1997-1998.» Antimicrob Agents Chemother 44(2): 267-271.
- Salauze, D., I. Ota, *et al.* (1990). «Aminoglycoside acetyltransferase 3-IV (aacC4) and hygromycin B 4-I phosphotransferase (hphB) in bacteria isolated from human and animal sources.» Antimicrob Agents Chemother 34(10): 1915-20.
- Sanders, P., F. Humbert, *et al.* (2002). Abstr. Int. Conf. Antimicrob. Agents Vet. Med.: 122.
- Sandvang, D., F. M. Aarestrup, *et al.* (1998). «Characterisation of integrons and antibiotic resistance genes in Danish multiresistant *Salmonella* enterica Typhimurium DT104.» FEMS Microbiol Lett 160(1): 37-41.
- Schnabel, E. L. and A. L. Jones (1999). «Distribution of tetracycline resistance genes and transposons among phylloplane bacteria in Michigan apple orchards.» Appl Environ Microbiol 65(11): 4898-907.
- Schroeder, C. M., C. Zhao, *et al.* (2002). «Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* O157 isolated from humans, cattle, swine, and food.» Appl Environ Microbiol 68(2): 576-81.
- Schwalbe, R. S., J. T. Stapleton, *et al.* (1987). «Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci.» N Engl J Med 316(15): 927-31.
- Schwarz, S., P. D. Gregory, *et al.* (1996). «A novel plasmid from *Staphylococcus epidermidis* specifying resistance to kanamycin, neomycin and tetracycline.» J Med Microbiol 45(1): 57-63.
- Shay, D. K., S. A. Maloney, *et al.* (1995). «Epidemiology and mortality risk of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections.» J Infect Dis 172(4): 993-1000.

- Shiraki, Y., N. Shibata, *et al.* (2004). «*Escherichia coli* producing CTX-M-2 beta-lactamase in cattle, Japan.» *Emerg Infect Dis* 10(1): 69-75.
- Sifaoui, F., M. Arthur, *et al.* (2001). «Role of penicillin-binding protein 5 in expression of ampicillin resistance and peptidoglycan structure in *Enterococcus faecium*.» *Antimicrob Agents Chemother* 45(9): 2594-7.
- Silverman, J., L. A. Thal, *et al.* (1998). «Epidemiologic evaluation of antimicrobial resistance in community-acquired enterococci.» *J Clin Microbiol* 36(3): 830-2.
- Simjee, S., D. G. White, *et al.* (2002). «Characterization of Tn1546 in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolated from canine urinary tract infections: evidence of gene exchange between human and animal enterococci.» *J Clin Microbiol* 40(12): 4659-65.
- Smith, K. E., J. M. Besser, *et al.* (1999). «Quinolone-resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992-1998. Investigation Team.» *N Engl J Med* 340(20): 1525-32.
- Soltani, M., D. Beighton, *et al.* (2000). «Mechanisms of resistance to quinupristin-dalfopristin among isolates of *Enterococcus faecium* from animals, raw meat, and hospital patients in Western Europe.» *Antimicrob Agents Chemother* 44(2): 433-6.
- Stroud, L., J. Edwards, *et al.* (1996). «Risk factors for mortality associated with enterococcal bloodstream infections.» *Infect Control Hosp Epidemiol* 17(9): 576-80.
- Tardy, F., B. Andral, *et al.* (2000). Antimicrobial susceptibility status of O157 and O157:H7 strains isolated from bovine slaughtering. « Comparison with *E. coli* isolated from sick bovine. A preliminary study ». è. R. I. d. C. Anti-infectieuse. Paris.
- Tauxe, R. (1999). *Salmonella* Enteritidis and *Salmonella* Typhimurium DT104: successful subtypes in the modern world. *Emerging infections*. S. M.W., C. W.A. and H. J.M. Washington D.C., ASM press. 3: 37-53.
- Tenover, F. C., L. M. Weigel, *et al.* (2004). «Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from a patient in Pennsylvania.» *Antimicrob Agents Chemother* 48(1): 275-80.
- Teuber, M., F. Schwarz, *et al.* (2003). «Molecular structure and evolution of the conjugative multiresistance plasmid pRE25 of *Enterococcus faecalis* isolated from a raw-fermented sausage.» *Int J Food Microbiol* 88(2-3): 325-9.
- Thal, L. A., J. W. Chow, *et al.* (1995). «Characterization of antimicrobial resistance in enterococci of animal origin.» *Antimicrob Agents Chemother* 39(9): 2112-5.
- Threlfall, E. J., I. S. Fisher, *et al.* (2003). «Antimicrobial drug resistance in isolates of *Salmonella enterica* from cases of salmonellosis in humans in Europe in 2000: results of international multi-centre surveillance.» *Euro Surveill* 8(2): 41-5.
- Threlfall, E. J., J. A. Frost, *et al.* (1994). «Epidemic in cattle and humans of *Salmonella typhimurium* DT 104 with chromosomally integrated multiple drug resistance.» *Vet Rec* 134(22): 577.
- Threlfall, E. J., B. Levent, *et al.* (2005). «Multidrug-resistant *Salmonella java*.» *Emerg Infect Dis* 11(1): 170-171.
- Threlfall, E. J., B. Rowe, *et al.* (1986). «Characterization of plasmids conferring resistance to gentamicin and apramycin in strains of *Salmonella typhimurium* phage type 204c isolated in Britain.» *J Hyg (Lond)* 97(3): 419-26.
- Threlfall, E. J., B. Rowe, *et al.* (1993). «A comparison of multiple drug resistance in *Salmonellas* from humans and food animals in England and Wales, 1981 and 1990.» *Epidemiol Infect* 111(2): 189-97.
- Tsai, S. F., M. J. Zervos, *et al.* (1998). «A new high-level gentamicin resistance gene, aph(2'')-Id, in *Enterococcus* spp.» *Antimicrob Agents Chemother* 42(5): 1229-32.
- Tsay, R. W., L. K. Siu, *et al.* (2002). «Characteristics of bacteremia between community-acquired and nosocomial *Klebsiella pneumoniae* infection: risk factor for mortality and the impact of capsular serotypes as a herald for community-acquired infection.» *Arch Intern Med* 162(9): 1021-7.
- Tzouvelekis, L. S., E. Tzelepi, *et al.* (2000). «CTX-M-type beta-lactamases: an emerging group of extended-spectrum enzymes.» *Int J Antimicrob Agents* 14(2): 137-42.

- Unicom, L., J. Ferguson, *et al.* (2003). «Fluoroquinolone resistance in *Campylobacter* absent from isolates, Australia.» *Emerg Infect Dis* 9(11): 1482-3.
- Vacher, S., A. Menard, *et al.* (2005). «Detection of Mutations Associated with Macrolide Resistance in Thermophilic *Campylobacter* spp. by Real-Time PCR.» *Microb Drug Resist* 11(1): 40-7.
- Van den Bogaard, A. E., R. Willems, *et al.* (2002). «Antibiotic resistance of faecal enterococci in poultry, poultry farmers and poultry slaughterers.» *J Antimicrob Chemother* 49(3): 497-505.
- Van Duijkeren, E., A. T. Box, *et al.* (2003). «[Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in a dog in the Netherlands].» *Tijdschr Diergeneesk* 128(10): 314-5.
- Vandenesch, F. and J. Etienne (2004). «How to prevent transmission of MRSA in the open community?» *Euro Surveill* 9(11).
- Vandenesch, F., T. Naimi, *et al.* (2003). «Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence.» *Emerg Infect Dis* 9(8): 978-84.
- Vanhems, P., A. Lepape, *et al.* (2000). «Nosocomial pulmonary infection by antimicrobial-resistant bacteria of patients hospitalized in intensive care units: risk factors and survival.» *J Hosp Infect* 45(2): 98-106.
- Varma, J. K., K. Molbak, *et al.* (2005). «Antimicrobial-resistant nontyphoidal *Salmonella* is associated with excess bloodstream infections and hospitalizations.» *J Infect Dis* 191(4): 554-61.
- Vergis, E. N., M. K. Hayden, *et al.* (2001). «Determinants of vancomycin resistance and mortality rates in enterococcal bacteremia. a prospective multicenter study.» *Ann Intern Med* 135(7): 484-92.
- Walker, R. A., A. J. Lawson, *et al.* (2000). «Decreased susceptibility to ciprofloxacin in outbreak-associated multiresistant *Salmonella* Typhimurium DT 104.» *Veterinary Record* 147: 395-396.
- Wasteson, Y., S. Hoie, *et al.* (1994). «Characterization of antibiotic resistance in *Streptococcus suis*.» *Vet Microbiol* 41(1-2): 41-9.
- Weigel, L. M., D. B. Clewell, *et al.* (2003). «Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of *Staphylococcus aureus*.» *Science* 302(5650): 1569-71.
- Weill, F. X., R. Lailler, *et al.* (2004). «Tendances récentes de la résistance aux antibiotiques des *Salmonella* d'origines animale et humaine.» *BEH* 32-33.
- Weill, F. X., R. Lailler, *et al.* (2004). «Emergence of extended-spectrum-beta-lactamase (CTX-M-9)-producing multiresistant strains of *Salmonella* enterica serotype Virchow in poultry and humans in France.» *J Clin Microbiol* 42(12): 5767-73.
- Welton, L. A., L. A. Thal, *et al.* (1998). «Antimicrobial resistance in enterococci isolated from Turkey flocks fed virginiamycin.» *Antimicrob Agents Chemother* 42(3): 705-8.
- Werner, G., I. Klare, *et al.* (2000). «Quinupristin/dalfopristin-resistant enterococci of the satA (vatD) and satG (vatE) genotypes from different ecological origins in Germany.» *Microb Drug Resist* 6(1): 37-47.
- Werner, G. and W. Witte (1999). «Characterization of a new enterococcal gene, satG, encoding a putative acetyltransferase conferring resistance to Streptogramin A compounds.» *Antimicrob Agents Chemother* 43(7): 1813-4.
- Whitener, C. J., S. Y. Park, *et al.* (2004). «Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the absence of vancomycin exposure.» *Clin Infect Dis* 38(8): 1049-55.
- Winokur, P. L., A. Brueggemann, *et al.* (2000). «Animal and human multidrug-resistant, cephalosporin-resistant *Salmonella* isolates expressing a plasmid-mediated CMY-2 AmpC beta-lactamase.» *Antimicrob Agents Chemother* 44(10): 2777-83.
- Winokur, P. L., D. L. Vonstein, *et al.* (2001). «Evidence for transfer of CMY-2 AmpC beta-lactamase plasmids between *Escherichia coli* and *Salmonella* isolates from food animals and humans.» *Antimicrob Agents Chemother* 45(10): 2716-22.
- Woodford, N., A. M. Adebiyi, *et al.* (1998). «Diversity of VanA glycopeptide resistance elements in enterococci from humans and nonhuman sources.» *Antimicrob Agents Chemother* 42(3): 502-8.

- Wray, C., R. W. Hedges, *et al.* (1986). «Apramycin and gentamicin resistance in *Escherichia coli* and *Salmonellas* isolated from farm animals.» *J Hyg (Lond)* 97(3): 445-56.
- Wu, S., C. Piscitelli, *et al.* (1996). «Tracking the evolutionary origin of the methicillin resistance gene: cloning and sequencing of a homologue of *mecA* from a methicillin susceptible strain of *Staphylococcus sciuri*.» *Microb Drug Resist* 2(4): 435-41.
- Yasuda, R., J. Kawano, *et al.* (2002). «Distribution of *mecA*-harboring staphylococci in healthy mares.» *J Vet Med Sci* 64(9): 821-7.
- Yazdankhah, S. P., H. Sorum, *et al.* (2000). «Comparison of genes involved in penicillin resistance in staphylococci of bovine origin.» *Microb Drug Resist* 6(1): 29-36.
- Yu, H. S., S. Y. Seol, *et al.* (2003). «Diversity of *tn1546*-like elements in vancomycin-resistant enterococci isolated from humans and poultry in Korea.» *J Clin Microbiol* 41(6): 2641-3.
- Zhao, J. and T. Aoki (1992). «Nucleotide sequence analysis of the class G tetracycline resistance determinant from *Vibrio anguillarum*.» *Microbiol Immunol* 36(10): 1051-60.
- Zhao, S., S. Qaiyumi, *et al.* (2003). «Characterization of *Salmonella enterica* serotype newport isolated from humans and food animals.» *J Clin Microbiol* 41(12): 5366-71.
- Zhao, S., D. G. White, *et al.* (2001). «Identification and expression of cephamycinase *bla*(CMY) genes in *Escherichia coli* and *Salmonella* isolates from food animals and ground meat.» *Antimicrob Agents Chemother* 45(12): 3647-50.

## Conclusion générale

---

La résistance aux antibiotiques est un phénomène naturel. Elle peut se développer ou se transmettre à travers différentes modalités de pression de sélection, tels que l'usage des antibiotiques chez l'homme, chez les animaux, chez les plantes. Les relations entre les différents facteurs ayant un effet sur le développement de la résistance (bactéries, mécanismes de résistance, antibiotiques, animaux, homme, environnement) sont complexes.

L'efficacité clinique d'un traitement antibiotique est le résultat d'une interaction entre le principe actif, le sujet traité et la bactérie visée. Chaque traitement individuel a un effet sur les populations de bactéries présentes chez le sujet traité qu'elles soient pathogènes ou commensales. Compte tenu des interactions entre les sujets traités et leur environnement, chaque traitement antibiotique a également un effet écologique au sein des populations d'animaux et de leurs écosystèmes. Il est donc nécessaire de faire la distinction entre l'impact de l'usage des antibiotiques sur les individus pour lesquels l'antibiotique a été prescrit et l'impact populationnel de l'exposition aux antibiotiques.

L'analyse des conséquences de l'exposition aux antibiotiques des populations humaines ou animales sur la résistance bactérienne à ces molécules, nécessite de faire une distinction entre les conséquences portant sur :

- l'émergence d'un nouveau mécanisme de résistance dans une espèce bactérienne qui en était dépourvue auparavant ;
- l'émergence d'une bactérie résistante dans une population humaine ou animale qui en était dépourvue auparavant ;
- la diffusion d'une bactérie résistante dans ces populations.

La résistance aux antibiotiques peut être inhérente à une espèce ou un genre bactérien (résistance naturelle ou intrinsèque). Par ailleurs, la résistance peut être acquise par certaines souches chez une espèce habituellement sensible à l'antibiotique considéré. Cette acquisition peut-être liée à une mutation d'un gène déjà présent chez la bactérie ou à l'acquisition d'un nouvel ADN porté par un élément mobile, plasmide ou transposon. Le risque de transfert de gènes de résistance de bactéries vivantes (ou même mortes) présentes chez l'animal ou dans l'alimentation, à des bactéries pathogènes de l'homme est lié en partie aux bases génétiques de la résistance.

La résistance intrinsèque et la résistance par mutation sont supposées présenter un risque minimum de dissémination de gènes alors que les résistances acquises portées par des éléments génétiques mobiles sont considérées comme ayant un fort potentiel de dissémination. Cependant, la notion de chromosome stable et fixé que l'on opposerait à un compartiment de gènes mobiles n'est pas le reflet de ce que l'analyse des génomes bactériens séquencés nous a appris. La plasticité des chromosomes bactériens est en effet étonnante. Par exemple, l'analyse du génome d'*Enterococcus faecalis* V583, récemment séquencé (Paulsen et al., 2003), nous montre que le chromosome de cette souche est constitué pour plus d'un quart d'ADN étranger, dont un grand nombre de plasmides intégrés et de gènes de résistance. En d'autres termes, les résistances portées par des éléments mobiles peuvent intégrer le génome d'une espèce bactérienne qui en était dépourvu auparavant, s'y stabiliser et contribuer ainsi à l'adaptation de cette espèce à son environnement. De même, seule une partie du chromosome d'*E. coli* est « d'origine ». Ainsi, l'échange d'ADN entre bactéries, même éloignées sur le plan génétique, grâce à des mécanismes comme la conjugaison, la transduction, la transformation ou la transposition, est un phénomène naturel qui fait partie probablement des mécanismes d'évolution du vivant.

Il faut aussi considérer que n'importe quel gène responsable de résistance intrinsèque ou muté peut plus facilement disséminer (c'est-à-dire être transféré à d'autres bactéries) quand il est encadré sur le chromosome par des séquences d'insertions qui le « mobilisent ». Il peut aussi être exporté par un bactériophage ou un plasmide auto-transférable intégré dans le chromosome. Un exemple bien connu de gènes plasmidiques ayant une origine chromosomique est celui de certains gènes plasmidiques de résistance aux antibiotiques qui ont pour origine les micro-organismes producteurs d'antibiotiques (présents dans le sol). Ces gènes permettent la survie des micro-organismes qui produisent les antibiotiques. Historiquement intrinsèques, ces gènes sont considérés aujourd'hui comme la source principale des gènes de résistance plasmidiques disséminés chez les bactéries pathogènes.

Il n'y a donc pas d'étanchéité absolue entre les divers mondes bactériens et les bactéries d'origine animale ou humaine ne sauraient faire exception. Ainsi, la question de la plausibilité biologique du transfert de gènes de résistance de bactéries d'origine animale à celles d'origine humaine, et réciproquement, est d'emblée résolue.

Cependant, d'un point de vue de Santé Publique, la question qui apparaît la plus importante est celle liée aux :

- résistances transférables puisque le degré de risque est sans doute supérieur ;
- transmissions de bactéries déjà porteuses de mécanismes de résistances.

La progression de la résistance bactérienne aux antibiotiques au sein d'une population est issue de l'interaction entre plusieurs facteurs : les facteurs d'exposition aux antibiotiques des individus de la population, les facteurs conditionnant la possibilité de transmission des bactéries résistantes parmi les individus (contacts inter-individuels directs ou indirects), l'aptitude intrinsèque de la bactérie résistante à se transmettre lors d'un contact entre 2 individus (épidémicité intrinsèque de la bactérie) et la probabilité d'émergence d'un nouveau mécanisme de résistance au sein d'une espèce qui en était auparavant dépourvue. A ce cadre, se rajoute un niveau de complexité supplémentaire dès lors que le couplage des écosystèmes populationnels entre eux est rendu possible par le flux bactérien ou le flux de mécanismes de résistance (dans les 2 sens) entre ces écosystèmes par une étanchéité incomplète. Ceci est le cas entre les animaux d'élevage et les populations humaines (en établissement de soins ou non)

Par ailleurs, selon le type d'écosystème populationnel, les relations hôte-bactérie peuvent être de nature radicalement différente. Par exemple, les salmonelles sont des bactéries dont la colonisation asymptomatique est très répandue chez certains animaux d'élevage, alors que chez l'Homme la présence de la bactérie est quasi systématiquement symptomatique. Dès lors, maîtriser les risques pour la santé humaine de la résistance bactérienne impose de considérer que ce qui est observé (ou établi) pour un trio « pathogène, mécanisme de résistance, antibiotique » ne peut être extrapolé à un autre.

## Usages des antibiotiques

L'impact potentiel et éventuellement différentiel des antibiotiques sur l'émergence et sur la diffusion des bactéries résistantes aux antibiotiques et des mécanismes de résistance reste actuellement insuffisamment documenté lors de la soumission de ces molécules pour une autorisation de mise sur le marché auprès des agences d'enregistrement.

Il faut souligner les progrès majeurs de la France dans le domaine de la surveillance de l'usage des antibiotiques dans le monde animal depuis ces dernières années. Néanmoins, cette surveillance reste macroscopique (données de ventes globales) et ne permet :

- ni d'évaluer les pratiques de prescription et de délivrance des antibiotiques à usage vétérinaire ;
- ni de disposer d'informations sur la base d'unités d'informations permettant d'obtenir une typologie en fonction par exemple des types d'élevage et des motifs d'utilisation et de suivre cette typologie sur le temps ;
- ni de garantir une indépendance optimale vis-à-vis des industriels du médicament vétérinaire.

## Impact de l'usage des antibiotiques sur la résistance chez l'animal

La définition de la résistance aux antibiotiques reste actuellement phénotypique et est fonction de différents points de vue (clinicien, pharmacologue, bactériologiste).

La distinction entre les notions de taux de résistance dans une espèce bactérienne, de prévalence des bactéries résistantes au sein des populations animales et d'incidence de la résistance reste actuellement insuffisamment développée dans la mise en place de programmes d'études ou de surveillance tout comme dans l'analyse des résultats pour la prise de décision en matière de gestion de risque. Le dispositif national de surveillance bénéficie d'une expérience de plusieurs années dans le cadre de la surveillance des salmonelles et des bactéries pathogènes des bovins. Grâce au soutien du Ministère de l'Agriculture, cette surveillance a été renforcée ces 5 dernières années par la mise en place de plans de surveillance au niveau de l'abattoir pour les bactéries de la flore intestinale (*E. coli*, *Enterococcus*, *Campylobacter*) et par l'extension de la surveillance des bactéries pathogènes vétérinaires aux filières porcines et avicoles. Le dispositif mis en place est le fruit d'une bonne collaboration avec les services vétérinaires, les laboratoires d'analyse vétérinaire privés et publics, les organismes de recherches et l'ONERBA et est en relation avec un programme de surveillance européen (ARBAO). Cependant, ces réseaux ne couvrent pas l'ensemble des filières de productions, ni les animaux de compagnie. L'information sur les taux de résistance pour les bactéries

présentes dans les aliments n'est obtenue de manière régulière que pour les salmonelles et on ne dispose que d'informations parcellaires pour les autres bactéries transmises par l'alimentation. Enfin, les données recueillies sont des taux de résistance par espèce bactérienne mais ne sont pas des taux de prévalence des bactéries résistantes chez les animaux ou leurs produits et donc ne reflètent pas directement l'exposition du consommateur, ni le risque pour la santé publique.

La relation entre l'usage des antibiotiques en élevage et la présence de bactéries résistantes chez les animaux a fait l'objet de différents types d'études dont les résultats tendent à démontrer l'impact des traitements antibiotiques sur les taux de résistance dans l'espèce bactérienne considérée ou la probabilité d'isoler des souches résistantes au sein d'espèces bactériennes commensales intestinales (*E. coli*, *Enterococcus* sp., *Campylobacter* sp.). S'il existe un faisceau de preuves, au sens de Hill, qui tend à confirmer la nature causale de l'association entre exposition aux antibiotiques et résistance chez l'animal, dans la grande majorité des travaux :

- les méthodes épidémiologiques utilisées restent souvent discutables ;
- les résultats sont exprimés en fréquence de résistance parmi les bactéries (taux de résistance) et non en fréquence de colonisation par des bactéries résistantes, ce qui rend difficile d'ancrer sur ces données l'analyse des risques pour l'homme.

## **Diffusion de la résistance à l'Homme et conséquences pour la santé publique**

### **Diffusion des gènes de résistance entre l'animal et l'Homme**

Les bactéries isolées chez les animaux (lors d'une infection ou en situation de colonisation) et les bactéries isolées chez l'Homme (lors d'une infection ou en situation de colonisation) partagent les mêmes mécanismes de résistance. Ceci est un argument extrêmement solide de l'absence d'étanchéité entre le monde animal et les populations humaines. A cet égard, les travaux portant sur les entérocoques résistants à la vancomycine et d'autres bactéries indiquent que l'on peut trouver des souches isolées chez l'homme et chez l'animal non distinguables et que certains gènes de résistance qui ont pu être « tracés » sont également non distinguables.

Mais :

- rien n'indique que ces flux de gènes de résistance soient unidirectionnels, il est donc nécessaire de considérer *a priori* que ces flux s'opèrent dans les deux sens entre les animaux et l'Homme ;
- ces flux de gènes sont donc vraisemblablement à l'origine de l'émergence dans un des deux mondes (humain ou animal) de nouveaux mécanismes de résistance issus de l'autre. Il faut souligner que l'existence de ces flux de gènes, quel qu'en soient les modalités (via l'environnement, via la transmission directe ou via l'alimentation) pose le problème de l'avantage écologique des souches qui en sont porteuses en relation avec l'action de sélection due à l'exposition aux antibiotiques. En d'autres termes, un mécanisme de résistance peu prévalent dans la population au sein de laquelle il a émergé (ou au sein de laquelle il existe à l'état naturel) peu devenir très prévalent en étant introduit dans une nouvelle population exposée à l'antibiotique correspondant ;
- la quantification de ces flux de gènes n'est actuellement peu ou pas réalisée. L'utilisation de la littérature scientifique pour résoudre ce problème même de façon qualitative reste vaine, puisque la hiérarchie chronologique des dates de publication de l'émergence d'un nouveau mécanisme de résistance ne reflète pas nécessairement la chronologie de l'émergence. Réaliser une telle quantification, nécessiterait de disposer d'outils de surveillance très sensibles (tant dans le monde animal que dans le monde humain) portant sur les mécanismes de résistance et non exclusivement sur les phénotype de sensibilité. Dès lors, il pourrait être possible prospectivement de quantifier la vitesse d'émergence d'un mécanisme de résistance dans un des deux mondes après qu'il ait émergé dans l'autre<sup>(17)</sup>.

De plus, évaluer le flux de gènes entre les populations bactériennes humaines et animales, nécessiterait de développer des outils biologiques appropriés et suffisamment précis, permettant :

- de pouvoir faire la part du flux de gènes et du flux bactérien ;
- de reconnaître l'écosystème « d'origine » humain ou animal de la bactérie ou du mécanisme de résistance. A ce titre il faut noter que le problème est rendu encore plus complexe puisque les genres bactériens d'intérêt (par exemple entérobactéries) cohabitent dans le même écosystème intestinal où des échanges peuvent se produire.

Ceci reste actuellement de l'ordre de la recherche qu'il est indispensable de promouvoir.

---

(17) Nous ne faisons pas ici référence à l'utilisation de la théorie de « l'horloge moléculaire » qui reste en débat.

### **Diffusion des bactéries résistantes entre l'animal et l'Homme**

La diffusion de l'animal à l'Homme de bactéries résistantes aux antibiotiques est non seulement possible mais de nombreux arguments attestent de sa réalité pour certains pathogènes. Il s'agit tant des *Campylobacter* que des *Salmonella* non typhiques dont il a pu être observé que certaines souches résistantes avaient été impliquées dans des phénomènes épidémiques. Bien que l'origine alimentaire des infections à ces bactéries résistantes ne soient pas exclusives, plusieurs études attestent de la réalité de ce mode de transmission.

Concernant les entérocoques, si l'influence sur la flore digestive individuelle de l'ingestion alimentaire d'entérocoques résistants à la vancomycine peut être considérée comme expérimentalement démontrée, rien n'indique que la présence de cette bactérie dans l'alimentation soient suffisante pour que la transmission soit réelle. Des travaux de recherche portant sur ce point notamment dans l'alimentation des personnes à risque d'infection à cette bactérie devraient être mis en œuvre.

### **Conséquences pour la santé humaine**

Il est évident que, sur ces questions, la dynamique de recherche épidémiologique est insuffisante en France et qu'il manque une évaluation et un suivi du « burden of diseases » (« fardeau de la maladie ») lié à la résistance aux antibiotiques.

Concernant plus spécifiquement les infections zoonotiques (notamment les infections à *Salmonella* et à *Campylobacter*), plusieurs travaux récemment publiés ou en cours de publication suggèrent que la résistance accroît la morbidité et la mortalité. Néanmoins, l'extrapolation à la France de résultats issus du Danemark (pour la plupart d'entre eux) ou des Etats Unis, est nécessairement hasardeuse et il est en France actuellement impossible de quantifier raisonnablement et de suivre sur le temps, les conséquences sanitaires de la résistance aux antibiotiques chez ces pathogènes.

### **Modélisation mathématique et analyse quantitative des risques**

Jusqu'à ces dernières années, les principaux obstacles à la construction de ces modèles étaient relatifs à la faiblesse (voire l'absence) de données fiables concernant l'exposition des populations aux antibiotiques chez l'animal et chez l'Homme ainsi qu'à la faiblesse des données de surveillance de la résistance bactérienne concernant les pathogènes zoonotiques. Si les systèmes d'informations concernant la résistance bactérienne aux antibiotiques et l'usage des antibiotiques, ne sont pas encore optimaux, ils ont fait l'objet durant ces dernières années d'améliorations importantes permettant de disposer d'informations interprétables et utilisables pour la décision. Les progrès récents dans ces deux domaines rendent réaliste la perspective de développer une analyse quantitative des risques crédible, puisqu'il devient à la fois possible :

- de confronter la formalisation mathématique aux données ;
- d'estimer les paramètres à partir des informations disponibles.

### Usages des antibiotiques

#### Mise sur le marché, prescription et délivrance des médicaments vétérinaires

Une approche pharmacocinétique/pharmacodynamique (« PK/PD ») pour la réalisation des essais pré-cliniques permet d'aider à la détermination des schémas posologiques adaptés (dose, intervalle d'administration) réduisant le risque d'émergence de la résistance. Une meilleure appréciation de la relation entre le traitement des animaux et l'efficacité des traitements et leur impact sur la sélection de la résistance aux antibiotiques nécessiterait de coupler aux études pré-cliniques et cliniques un recueil de données pharmacologiques et bactériologiques selon des méthodes scientifiquement acceptables ; mais aussi la mise en œuvre de suivi en population de cet usage et de son impact sur l'émergence et la diffusion de la résistance bactérienne dans les élevages.

#### Suivi de l'usage

Une surveillance optimale de l'usage des antibiotiques (tant du point de vue quantitatif que qualitatif) dans les élevages constitue un élément essentiel d'une politique de maîtrise du risque pour la santé humaine de l'usage de ces molécules dans le monde animal et d'évaluation des mesures mises en œuvre pour l'amélioration de l'usage de ces molécules.

Le dispositif de surveillance de l'usage des antibiotiques en élevage doit s'appuyer sur la synthèse de données issues d'au moins deux sources indépendantes. Par exemple :

- le suivi global des ventes d'antibiotiques destinés à l'usage vétérinaire. A ce titre, le système existant piloté par l'ANMV est développé en collaboration avec des laboratoires commercialisant des médicaments et encadré par une convention avec la Direction générale de l'alimentation. L'absence d'indépendance vis-à-vis des industriels est un problème qu'il faudrait résoudre dans le futur ;
- le suivi de l'utilisation à partir d'informations recueillies au sein des élevages ; actuellement, cette approche reste ponctuelle. Elle a pu être mise en œuvre dans le cadre d'enquêtes ad hoc, mais n'est pas développée pour permettre de fournir un système d'information stable sur le temps, qui seul fournirait des données utilisables pour les analyses de tendance. Les données d'usage n'ont pu être utilisées au niveau national que pour la filière aviaire, pour laquelle la réglementation impose la transmission d'informations sur le traitement reçu par les lots abattus. L'amélioration de la transmission de ces informations dans les autres filières d'élevage est à développer dans ce sens.

Il conviendrait de :

- faire évoluer le dispositif du recueil des ventes, en rendant obligatoire les déclarations et disposer d'un outil permettant de s'affranchir du volontariat des industriels.  
Le dispositif de l'Afssaps fondé sur les déclarations issues des taxes a fait ses preuves comme en témoigne la contribution de la France à la surveillance européenne des antimicrobiens (ESAC). Elle pourrait être prise comme référence pour l'amélioration du système de suivi de l'usage des antibiotiques dans le monde animal ;
- étendre le recueil des usages des antibiotiques au sein des élevages dans les autres filières animales et organiser la centralisation de l'information. A ce titre, une réflexion pourrait être menée sur la mise en place d'un système sentinelle permettant d'avoir des données stables sur le temps, susceptibles de générer des indicateurs des usages dans les élevages. La généralisation du registre d'élevage pour l'ensemble des élevages d'animaux de rente permettrait l'accès à toutes les données relatives à ceux-ci, et notamment de connaître, par espèces animales, les quantités et les modes d'utilisation des médicaments vétérinaires ;
- assurer la transparence des pratiques d'utilisation des antibiotiques dans le monde animal, par exemple par la publication régulière des usages des antibiotiques utilisés en médecine humaine conjointement aux usages vétérinaires (cf. publication des rapports annuels du DANMAP). A ce titre, il devrait être envisagé à terme d'établir et de rendre publiques les données issues du suivi de l'usage des antibiotiques et de la résistance bactérienne dans le monde animal et dans le monde humain ;

- analyser et suivre les pratiques afin de maîtriser la pression de sélection en faveur des souches résistantes dans le monde animal. A cet égard, l'expérience de l'usage communautaire des antibiotiques en France est intéressante. C'est à partir de l'analyse des pratiques qu'il a pu être établi que plus de 50 % des prescriptions d'antibiotiques ne répondaient pas aux recommandations thérapeutiques (infections respiratoires virales) et que les enfants étaient plus de 4 fois plus exposés aux antibiotiques que les adultes. Dès lors, les objectifs des programmes de santé publique ont pu être définis. Ils se sont centrés sur les enfants et sur les infections virales. Cette analyse des pratiques (caractériser les pratiques en élevage et identifier les situations qui nécessitent, ou non, un usage d'antibiotique) est encore embryonnaire dans le monde animal. Ne pas la renforcer conduirait au risque de ne pouvoir exprimer des objectifs réalistes et de ce fait de rendre vaine toute tentative de maîtrise du risque lié à la résistance bactérienne.

### **Information, formation des utilisateurs des antibiotiques et intervention sur les pratiques d'utilisation**

Il apparaît nécessaire que l'information concernant les antibiotiques soit mieux contrôlée au regard de la réglementation actuelle et que les acteurs professionnels (vétérinaires, éleveurs) soient incités à se former de façon continue notamment sur les modes d'utilisation des antibiotiques et les risques encourus lors de mauvaises pratiques (arrêts prématurés, automédication...). Enfin, il serait nécessaire de disposer et de mettre à jour des recommandations validées sur l'utilisation animale des antibiotiques. Au delà de leur fonction d'information et de formation des utilisateurs, ces recommandations permettraient une base à partir de laquelle les pratiques pourraient être évaluées.

Par ailleurs, il serait nécessaire d'améliorer la mise à disposition des données en matière de sensibilité et de résistance des souches et l'utilisation de ces données auprès des prescripteurs et des utilisateurs. La communication des informations sur la résistance aux antibiotiques au sein du réseau et à destination des praticiens favorise l'utilisation raisonnée de ces médicaments. Les laboratoires vétérinaires de diagnostic ont une relation privilégiée avec les vétérinaires prescripteurs et sont un relais en termes d'informations sur la résistance aux antibiotiques. Cette voie d'information contribue au renforcement de la vigilance des praticiens en termes d'utilisation des antibiotiques.

Enfin, des interventions sur les pratiques vétérinaires et les approches zootechniques devraient être mises en œuvre et évaluées. En effet :

- La réduction du nombre de prescriptions passe par un meilleur diagnostic (actuellement fondé sur les analyses microbiologiques, les autopsies, les études sérologiques ..) et la réduction de l'utilisation des antibiotiques pour prévenir des infections bactériennes après infection virale. Le recours à la prescription d'antibiotique à titre préventif doit également être analysé par rapport à l'usage à titre curatif ou métaphylactique (analyse du rapport coût/bénéfice des différents types d'intervention) ;
- La réduction de l'usage des antibiotiques à titre préventif suppose la promotion des moyens zootechniques ayant un effet sur la réduction des infections bactériennes notamment exprimées cliniquement, et le développement de la recherche dans ce domaine ;
- Les praticiens vétérinaires devraient développer des règles d'intervention plus strictes d'utilisation des antibiotiques à titre préventif, étudier l'utilité de leurs pratiques dans les conditions actuelles et continuer la promotion des démarches éco-pathologiques destinées à identifier les facteurs de risques d'apparition des infections. A ce titre, la surveillance épidémiologique des pathologies d'origine bactérienne doit être soutenue au niveau national car elle est nécessaire dans la mise en évidence précoce de nouveaux syndromes pathologiques d'origine bactérienne, et dans la mesure de l'impact des changements techniques dans les élevages sur le développement de ces syndromes. La mise en place de collaborations entre les professionnels de l'élevage, les vétérinaires, les organismes de recherches, les agences d'évaluation et les firmes pharmaceutiques doit être soutenue pour l'évaluation rapide de l'efficacité de traitements, l'identification de facteurs de risques et la détermination de démarches zootechniques destinées à limiter ces infections. Des voies d'intervention basées sur la prévention vaccinale et/ou la modulation des défenses immunitaires et des interventions via les additifs alimentaires doivent être soutenues précocement par les pouvoirs publics qui doivent en assurer le suivi en cohérence avec le principe d'analyse des bénéfices et risques orientés en faveur de la santé des animaux, de la protection des consommateurs et de l'environnement ;
- La formation des vétérinaires en matière de santé publique et de gestion sanitaire des troupeaux doit se poursuivre dans le sens de ces démarches. De même, la formation des éleveurs doit comprendre une présentation des risques associés à l'utilisation des antibiotiques afin de développer un dialogue responsable avec le prescripteur.
- L'intégration des modalités d'usage des antibiotiques et autres médicaments vétérinaires dans les cahiers des charges des programmes de certification d'élevages contribuent à une réduction de l'utilisation. Cette démarche doit être soutenue par l'ensemble des professionnels de l'industrie agro-alimentaire et les consommateurs.

- Les mesures de biosécurité destinées à réduire l'exposition des animaux vis-à-vis d'agents pathogènes peuvent conduire à des modalités d'élevage (claustration, séparation des classes d'animaux) qui doivent être comprises par les consommateurs comme des mesures de sécurité sanitaire.

La définition de programmes d'intervention destinés à réduire l'utilisation des antibiotiques en élevage devrait être réalisée sur la base d'études épidémiologiques prospectives. Ces études destinées à analyser les bénéfices et les risques de tels programmes par rapport à une situation existante ou à une situation de référence, contribueraient à l'accroissement de nos connaissances sur le sujet. L'expérience d'arrêt des facteurs de croissance, combinée à une surveillance de la résistance et des usages a montré un certain nombre d'effets sur la santé des animaux et sur la résistance aux antibiotiques mais ne permet pas d'identifier les modes d'élevage les plus favorables. Des programmes d'études d'intervention (formation, outils de gestion épidémiologique, guide d'utilisation, conférence de consensus, etc....) sont à développer afin d'expérimenter différentes approches selon les systèmes d'élevage et inciter la mise en place d'intervention qui ont un effet bénéfique à la fois pour la santé animale et la sécurité des consommateurs. La mise en place de telles études permettrait de développer des bases de connaissances utiles pour la diffusion de ces démarches au niveau national, européen et international. Ces connaissances seront utiles à la formation des prescripteurs et des éleveurs et contribueront à créer un cercle vertueux en termes d'utilisation des antibiotiques en élevage.

## **Impact de l'usage des antibiotiques sur la résistance chez l'animal**

### **Surveillance de la résistance chez l'animal**

Les recommandations concernant la surveillance doivent se comprendre dans une perspective d'amélioration des deux principales dimensions nécessaires à un tel système : la sensibilité de l'alerte (*capacité de détecter un phénomène émergent*), la stabilité du suivi (indispensable à l'analyse sur le temps). Ce sont ces deux dimensions qu'il convient d'optimiser.

Les informations sur la résistance bactérienne aux antibiotiques des pathogènes proviennent principalement des sources suivantes :

- surveillance de bactéries intestinales vétérinaires (sentinelles et zoonotiques), mise en œuvre par l'Afssa en collaboration avec les laboratoires vétérinaires publics et privés, dans le cadre d'un plan de surveillance de la Direction générale de l'alimentation ;
- surveillance des pathogènes vétérinaires mise en œuvre par l'Afssa, en collaboration avec des laboratoires volontaires publics et privés, dans le cadre d'une convention avec la Direction générale de l'alimentation
- surveillance des *Salmonella* dans différents écosystèmes, pilotée par l'Afssa avec la collaboration de laboratoires volontaires publics et privés ;
- surveillance de bactéries d'origine humaine, coordonnée par l'InVS et mise en œuvre par les centres nationaux de référence ;
- surveillance systématique des produits alimentaires dans le cadre des contrôles lors d'échanges commerciaux.

L'émergence de la résistance (qu'il s'agisse de l'acquisition de nouveaux mécanismes de résistance ou de l'apparition de souches résistantes au sein des populations qui en étaient auparavant exemptes) est un phénomène dont le moment de survenue est imprévisible. De ce fait, il est vain d'imaginer un système d'alerte infaillible. Néanmoins, l'usage des antibiotiques étant le principal moteur de la sélection des souches résistantes, il pourrait être envisagé de mettre en œuvre un système d'alerte actif, s'appuyant sur des investigations de terrain orientées par la cartographie de l'usage des antibiotiques en élevage. Ceci aurait l'avantage de concentrer les moyens sur les zones à plus fort risque d'émergence et de diffusion des souches résistantes.

Actuellement, la surveillance repose sur une dynamique de volontariat des laboratoires de microbiologie animale. Ceci est de nature à limiter la sensibilité de l'alerte et la stabilité du système d'information sur le temps. Il est nécessaire de faire évoluer cette surveillance, en accord avec la réglementation européenne . C'est-à-dire de rendre obligatoire la participation aux réseaux de surveillance, de tous les laboratoires et systématiser la centralisation de l'analyse phénotypique des souches, notamment pour les salmonelles et les *Campylobacters*.

D'un point de vue méthodologique, les données de surveillance sont actuellement exprimées en taux de résistance dans l'espèce. Cet indicateur fait donc référence à un dénombrement des souches résistantes rapporté au nombre de souches dont la sensibilité aux antibiotiques a été étudiée. Il apparaît nécessaire de

faire évoluer (au moins pour certains pathogènes tels que les salmonelles) la méthode vers une quantification de la densité de colonisation (ou d'infection) par les souches résistantes, c'est-à-dire dénombrer les individus porteurs de bactéries résistantes rapporté au nombre d'individus susceptibles de l'être (nombre d'animaux dans la filière par exemple) ;

- privilégier la surveillance de la résistance bactérienne sur la multirésistance et sur les mécanismes de résistance. A ce titre, les outils actuels, ou en cours de développement, de biologie moléculaire pourraient permettre une plus grande automatisation et standardisation des procédures d'identification de tels mécanismes (développement de puces) ;
- rendre plus fonctionnels et systématiques les interactions entre les organismes impliqués dans cette surveillance, dans le secteur humain et vétérinaire ; les données de ces deux secteurs devraient faire l'objet d'une confrontation permanente et réactive (parmi les différents interlocuteurs identifiés aujourd'hui : l'Afssa, les CNR, l'InVS et le réseau ONERBA) ;
- développer les aspects cinétiques de l'antibiorésistance au sein des populations bactériennes : après l'arrêt d'un traitement antibiotique, l'évolution des sous-populations sensibles et résistantes au sein des flores commensales est peu étudiée, notamment les facteurs influant sur sa dynamique. Ils peuvent faire l'objet d'études destinées à faciliter la restauration rapide d'une flore majoritairement sensible.

### **Combiner surveillance de la résistance et de l'usage des antibiotiques**

Des outils d'analyse de lien basés sur la recueil régulier de données en matière d'utilisation des antibiotiques et des taux de résistance ont été développés ces dernières années en médecine humaine. De tels outils nécessitent un recueil régulier d'informations dans des environnements identiques. Dans un premier temps, le programme national de surveillance a été basé sur un recueil annuel, permettant de mettre en relation consommation nationale et niveaux de résistance. Ce programme est purement descriptif et les données ne peuvent être utilisées que dans une approche écologique globale avec une comparaison des résultats entre états-membres. Cette comparaison est difficile en médecine vétérinaire compte tenu de la diversité intra-européenne de modalités de production animale. L'analyse de séries temporelles suppose de disposer de séries parallèles comprenant plusieurs dizaines de temps de contrôle et ayant analysé simultanément des échantillons importants. La taille de ces échantillons est à définir en fonction des variations anticipées que l'on souhaite détecter. L'atteinte d'un tel objectif suppose donc de renforcer la capacité de surveillance en matière d'utilisation des antibiotiques et de développement de la résistance, soit sur une base trimestrielle ou mensuelle. Un tel programme pourrait être envisagé en production avicole pour lequel on dispose d'un recueil mensuel de données d'utilisation sur un échantillon suffisant d'élevages et pour lesquels il faudrait obtenir des informations sur les antibiogrammes. Des études de faisabilité doivent être menées dans les autres filières de production animale.

### **Développer des études et/ou les programmes de surveillance de la résistance dans les produits alimentaires**

Le dispositif de surveillance doit également évoluer pour atteindre les objectifs définis dans la directive zoonose. Sur la base de l'expérience acquise, des études épidémiologiques prospectives doivent être mises en place parallèlement au programme de surveillance pour mesurer l'incidence en élevage et dans les productions alimentaires de couples bactérie/antibiotique jugés importants du point de vue santé humaine.

Excepté le programme de surveillance des salmonelles, peu de données françaises ont été générées sur la présence de bactéries résistantes dans les aliments et les indicateurs utilisés (taux de résistance) sont insuffisants. Il est recommandé d'accumuler des informations sur des contaminations bactériennes résistantes à des antibiotiques identifiées comme pouvant présenter un risque potentiel pour l'homme en se donnant les moyens de mesurer spécifiquement la résistance dans les denrées importées. Cette surveillance est compliquée par la diversité des produits alimentaires et suppose donc de cibler les aliments à surveiller ainsi que les couples (bactéries, antibiotiques) dont la prévalence et la densité dans les aliments seraient à documenter. Par exemple, du fait de l'importance de la consommation de poulets importés (25 %), les plans de surveillance de l'antibiorésistance devraient inclure ces produits notamment pour les *campylobacters*. Par ailleurs, la mise en place du dispositif de vigilance sur les salmonelles et *E. coli* résistantes aux céphalosporines de troisième génération détectées dans le secteur agroalimentaire pourrait être élargi à d'autres bactéries résistantes susceptibles d'avoir un impact sur la santé humaine ou animale. L'accumulation d'informations recueillies par de tels dispositifs pourrait constituer une aide à la décision, en cas où la situation épidémiologique se révélerait modifiée (modifications pouvant être liées à une modification des usages des antibiotiques, des conditions d'élevage, à l'évolution des échanges de produits alimentaires au niveau international, au flux de bactéries entre les différents écosystèmes homme-environnement-animal...).

### **Identifier les utilisations d'antibiotiques à surveiller plus spécifiquement/usages en médecine humaine et animale, les résistances associées**

L'étude des relations entre les données d'usage et les données de résistance est à développer, dans un contexte d'appréciation des risques d'émergence et de diffusion de la résistance et d'identification des points d'action pour une réduction du risque.

Lors de la mise en place des études d'association entre usage et résistance, il importe de définir clairement les objectifs et d'adapter les outils en fonction de ces objectifs. Afin d'exploiter convenablement les résultats et de comparer différentes études, les auteurs doivent utiliser des définitions précises et être rigoureux dans l'expression de leurs résultats. En effet, l'analyse méthodologique des études publiées portant sur la relation entre exposition aux antibiotiques en élevage et résistance chez l'animal révèle certaines faiblesses. Ces études nécessiteraient d'être complétées par des études plus rigoureuses d'un point de vue épidémiologique (par exemple, de type étude de cohorte) basées sur de véritables estimations du risque à définir (prévalence, taux d'incidence, conséquence thérapeutiques...) et tenant compte des biais inhérents à ce type d'étude. De plus, l'harmonisation des études épidémiologiques (notamment au regard de la surveillance) est à recommander afin de conforter des études permettant la comparaison des données inter-pays.

### **Au total**

D'un point de vue épidémiologique, des indicateurs plus pertinents doivent être mis en place pour des triplés (bactérie, antibiotique, animal) nécessitant une investigation plus fine compte tenu d'une estimation du risque. Il s'agit aussi de disposer d'outils d'analyse des données (Analyse de série temporelle, fouille de données « Data mining ») permettant de détecter des phénomènes nouveaux ou des évolutions dans le temps et d'évaluer l'importance de ces phénomènes en termes de santé publique et de santé animale. A ce titre, des travaux en statistique sur les bases de données existantes sont à développer pour optimiser le dispositif actuel.

Par ailleurs, il est d'ores et déjà nécessaire d'envisager une évolution du dispositif vers une surveillance des mécanismes de résistance et non plus exclusivement des phénotypes. Ceci doit s'entendre ici encore dans une perspective de confrontation avec les données humaines. Idéalement, la surveillance devrait s'appuyer sur le suivi d'une matrice de corrélation entre les mécanismes de résistance retrouvés chez l'animal et retrouvés chez l'Homme.

Il pourrait être envisagé dans un premier temps de promouvoir une surveillance des mécanismes de résistance chez l'homme et chez l'animal portant sur les gènes possiblement impliqués dans un flux entre l'animal et l'homme. A ce titre, la situation rencontrée chez *Salmonella* est à l'évidence à surveiller principalement sur deux fronts : la résistance aux C3G et la multirésistance portée par l'îlot génomique SGI1. En ce qui concerne la résistance aux C3G, les gènes impliqués sont encore rarement mis en évidence dans les souches animales et sont d'isolement très récent, ce qui est particulièrement le cas en France. Les épidémies à *Salmonella* sont bien évidemment des circonstances favorables à une diffusion rapide de nouveaux gènes de résistance et parfois dans des zones géographiques étendues et éloignées. Ce qui a été récemment le cas aux USA avec *S. Newport* véhiculant *bla<sub>CMY-2</sub>*. Les *E. coli* commensaux peuvent jouer un rôle dans la constitution de réservoirs inapparents. La diffusion de SGI1, si elle devait prendre de l'ampleur pourrait poser problème surtout si des gènes de virulence y sont présents.

Mieux suivre la diffusion des souches résistantes entre l'animal et l'Homme ne peut se faire sans un renforcement d'une surveillance coordonnée chez l'Homme et chez l'animal, tant du point de vue des méthodes biologiques, des méthodes épidémiologiques que pour optimiser la réactivité des alertes éventuelles. Sur la base des données actuelles, les couples (salmonelles, quinolones), (salmonelles, céphalosporines), (*Campylobacter*, macrolide) (*Campylobacter*, quinolone) sont le plus souvent cités au niveau international. Il est important d'améliorer la surveillance en affinant le choix des espèces et sous espèces bactériennes au regard des espèces animales.

L'évolution du dispositif doit tendre vers une meilleure prise en compte des variations géographiques et temporelles des indicateurs de résistance afin de pouvoir combiner les informations collectées comme :

- aide à la décision thérapeutique ;
- système de détection d'émergence de résistance, c'est-à-dire que la réactivité du système doit être optimisée ;
- orienter les investigations ciblées sur les zones où les risques d'émergence de la résistance peuvent être considérés comme maximaux au regard des conditions d'utilisation des antibiotiques et des modalités d'élevage.

A ce titre, il est indispensable de promouvoir les conditions de surveillance générant des données utiles à l'analyse et à la prédiction des risques pour la santé humaine. L'analyse des données de surveillance d'origine humaine et non-humaine devrait faire l'objet de recherches à des fins de construction de modèles d'analyse quantitative du risque pour servir d'aide à la décision en matière de gestion des risques. Ici encore, la nécessité s'impose de rapprocher les données de surveillances issues de l'Homme et issues de l'animal. A terme, le dispositif de surveillance, doit intégrer des outils de modélisation des risques en fonction de la situation épidémiologique locale et des connaissances épidémiologiques générales ; outils susceptibles d'être mis à la disposition des utilisateurs (par exemple par l'intermédiaire d'applications informatiques intégrant la scénarisation des risques et des aides à la prescription) pour l'optimisation continue de l'usage de ces molécules.

### **Diffusion de la résistance à l'Homme et conséquences pour la santé publique**

#### ***Conséquences pour l'Homme de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries zoonotiques ou ubiquitaires***

Dans un contexte de décalage croissant entre la progression de la résistance bactérienne vers la multirésistance et les faibles perspectives de nouvelles classes d'antibiotiques, l'analyse des conséquences de résistance bactérienne aux antibiotiques doit faire l'objet d'un effort significatif. Malgré les difficultés méthodologiques liées notamment à la prise en compte de la co-morbidité et à la définition des individus témoins, des approches de cohortes ou des approches utilisant le croisement de bases de données doivent être envisagées. La faisabilité de mise en œuvre de tels programmes doit être étudiée. Il est indispensable de mettre en œuvre de tels travaux. A défaut de s'engager sur cette voie, nous risquerions de rester dans une situation que l'on peut qualifier du « syndrome du lampadaire » ; c'est-à-dire une situation où l'absence d'éclairage de ces conséquences peut éviter d'y porter attention mais conduire au risque, dans le futur, de découvrir avec retard son importance. Il faut souligner que d'un point de vue technique rien n'interdit qu'en France soit mis en œuvre des travaux comparables à ceux du Danemark, en s'appuyant notamment sur les Centre Nationaux de Référence et sur les autres bases de données sanitaires.

#### ***Modélisation mathématique et analyse quantitative des risques***

Par ailleurs, envisager la maîtrise des usages des antibiotiques ne peut se concevoir que sous le double éclairage de l'analyse des bénéfices et des risques, face aux enjeux de santé publique et animale, ainsi qu'aux enjeux économiques. Cette expertise est actuellement quasi inexistante, elle doit être rapidement promue.

Enfin, il apparaît indispensable de se donner les moyens d'anticiper ce que la modification de l'usage des antibiotiques (qualitative et quantitative) dans le monde animal peut avoir comme influence sur le risque lié à la résistance bactérienne aux antibiotiques en médecine humaine, en prenant en compte l'usage humain de ces molécules. A cet égard, les approches de modélisations mathématiques doivent être promues pour établir les scénarios les moins improbables ; il s'agira également de valider et de confronter les résultats de ces études aux données de surveillance. La construction et la validation de modèles d'exposition humaine tenant compte des différences de comportement en termes d'exposition humaine selon les espèces bactériennes doivent être développées. Ceci permettrait :

- d'évaluer les principales sources de contribution aux déclenchements de pathologie chez l'homme et la contribution de la sélection/amplification de la résistance aux antibiotiques dans le réservoir animal au développement de la résistance chez l'homme ;
- d'anticiper ce qu'il est possible d'attendre de l'optimisation de l'usage des antibiotiques dans le monde animal et chez l'Homme, pour minimiser les risques sanitaires liés à la résistance bactérienne.

Enfin, il est indispensable que ces actions portant sur l'alerte, la surveillance et l'anticipation des risques liées à la résistance bactérienne soient coordonnées, que cette coordination puisse être durable sur le temps et que les actions qui portent sur l'usage des antibiotiques ne soient pas dissociées de celles qui portent sur la résistance bactérienne.

## ANNEXE 1 : Production nationale, importation et exportation des aliments d'origine animale

Les dispositions législatives détaillées de l'UE dans le domaine vétérinaire établissent les conditions qui doivent être appliquées par les États membres aux importations d'animaux vivants et de produits d'origine animale en provenance de pays tiers (Directive 97/78/CE, Directive 91/446/CE). Ces dispositions imposent une série de prescriptions en matière de santé et de contrôle, afin d'assurer que les animaux et les produits importés répondent à des normes au moins équivalentes à celles requises pour la production dans les États membres et le commerce intracommunautaire (Règlement 178/2002). Dans quelques domaines, où il n'y a pas d'harmonisation législative, les pays tiers devraient, conformément aux indications contenues dans les annexes aux présentes orientations, prendre contact avec les autorités des États membres afin d'obtenir des informations sur les conditions d'importation nationales.

En outre, pour les produits d'origine animale destinés à la consommation humaine, les autorités nationales doivent garantir que les établissements de transformation proposés à l'agrément répondent aux exigences communautaires.

Les États membres de l'Union européenne peuvent mettre en place un contrôle des importations pour vérifier leur conformité avec la réglementation Européenne. La fréquence de ce contrôle est proportionnée en fonction des dangers. En cas de mises en évidence de lots non conformes aux exigences réglementaires, la procédure d'alerte rapide permet d'informer la commission européenne et les autres États-membres et des mesures de gestion sont mises en place.

### Références de base

- Règlement (CE) No 178/2002 du Parlement européen et du Conseil du 28 janvier 2002. JOCE du 1 février 2002 - L 31/1.
- Règlement (CE) No 1642/2003 du Parlement européen et du Conseil du 22 juillet 2003. JOCE du 29 septembre 2003 - L 245/4.
- Directive 97/78/CE du 18 Décembre 1997. JOCE du 30 janvier 1998 - L 24/9.
- Directive 96/43/CE du 26 juin 1996. JOCE du 1 juillet 1996 - L 162/1.

### Production nationale, exportation et importation de poissons d'élevage en France en 2003 (source : compilation Ofimer à partir de données statistiques de la Direction des pêches maritimes et de l'aquaculture, et de la direction générale des douanes).

	Ventes des exploitations métropolitaines <sup>a</sup> (t)	Importation (t eq poids vif)	Exportation (t eq poids vif)	Consommation (=Production+import-export)
Salmonidés	42 104	13 0237	21 831	150 501
Pisciculture marine	6 133	5 880	3 495	8 518
Pisciculture continentale	9 255	12 209	2 580	18 884

<sup>a</sup> : Les données de ventes et de production sont assimilées et considérées destinées en totalité à la consommation humaine.  
t eq poids vif : tonne équivalent poids vif.

**Production nationale, exportation et importation de viandes de différentes espèces en France en 2003 (source : Agreste, 2004).**

Espèce	Production indigène brute (1000 tec)	Production utilisable (1000 tec)	Importation Dont UE (1000 tec)	Exportation (1000 tec)	Utilisation intérieure = consommation humaine brute (1000 tec)	Taux d'approvisionnement viandes en %	part maximale <sup>a</sup> des importations dans la consommation humaine en %
Bovins	1621	1632	273 253	303	1670	98	16
Porcins	2329	2339	487 469	587	2240	104	22
Ovins	124,5	129,2	139 98,7	10	258,2	50	54
Caprins	6,8	7,3	1,3 0,7	2,4	5,8	119	22
Equidés	3,1	8	26,7 6,7	7,7	27	30	99
Poulets	1001	965	186 168	435	722	134	26
Dindes	632	632	20 18	268	391	161	5
Pintades	48	43	0	3	41	104	0
Canards	241	240	11 4	47	204	118	5

<sup>a</sup> : Cette estimation est basée sur une hypothèse d'affectation des importations à la seule consommation humaine (sans usage en alimentation animale).  
Tec : tonne équivalent carcasse.

- **La production indigène brute (Pib)** permet de mieux traduire les disponibilités réelles par espèce, en tenant compte des échanges extérieurs d'animaux vivants. La production indigène brute se définit de la manière suivante :

Pib = abattage totaux + exportations en vif – importations en vif

Ou

Pib = production nette + solde du commerce extérieur des animaux vivants.

- **La production utilisable** correspond aux abattage faits sur le territoire.

- **La consommation humaine brute** correspond à la consommation indigène brute (Cib) à l'exception des abats pour lesquels il est nécessaire de retrancher la partie estimée destinée à l'alimentation animale :

Cib= abattage totaux + importations de viande – exportation de viande – (stock fin-stock début).

- **Taux d'approvisionnement** = Pib/Cib

## ANNEXE 2 : Contrôle de la publicité des médicaments à usage humain

On entend par publicité pour les médicaments à usage humain toute forme d'information, y compris le démarchage, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de ces médicaments. La publicité sur les médicaments est soumise à différentes dispositions du code de la santé publique, qui précise notamment qu'elle ne doit pas être trompeuse ni porter atteinte à la protection de la santé publique. Elle doit présenter le médicament ou produit de façon objective et favoriser son bon usage. Elle doit respecter les dispositions de l'autorisation de mise sur le marché.

La publicité auprès du public pour un médicament n'est admise qu'à la condition que ce médicament ne soit pas soumis à prescription médicale, qu'il ne soit pas remboursable par les régimes obligatoires d'assurance maladie et que l'autorisation de mise sur le marché ou l'enregistrement ne comporte pas de restrictions en matière de publicité auprès du public en raison d'un risque possible pour la santé publique.

La publicité destinée aux professionnels de santé est soumise à un contrôle *a posteriori*.

Le contrôle mené par l'Afssaps sur la publicité doit répondre à des objectifs réglementaires, de bon usage du médicament et d'objectivité. Ceci se traduit par la vérification d'une mise en conformité avec les exigences requises par le Code de la Santé Publique relatif à la Publicité, avec le libellé d'AMM, les avis et recommandations officiels (avis de la Commission de Transparence, référentiels officiels), voire des conférences de consensus.

Les recommandations officielles sur la publicité, comportant notamment une section spécifique aux anti-infectieux, de même que la charte pour la communication sur internet des entreprises pharmaceutiques, sont disponibles sur le site de l'Afssaps, [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr), à la rubrique « documentation et publications », « autres documents ».

Une commission chargée du contrôle de la publicité et de la diffusion des recommandations sur le bon usage des médicaments émet un avis pour interdire ou rectifier la publicité auprès des professionnels de santé, en cas de manquement aux dispositions réglementaires (contrôle *a posteriori*). Elle émet aussi un avis sur les publicités (octroi, suspension ou retrait de visas) pour les médicaments et les produits présentés comme bénéfiques pour la santé et destinés au grand public. Des mesures dissuasives à l'encontre du laboratoire pharmaceutique sont prévues par la réglementation. Il peut s'agir de mise en demeure de la firme de modifier sa publicité dans un délai généralement de 1 mois, voire d'une interdiction. Les interdictions sont publiées au Journal Officiel et peuvent faire l'objet de sanctions financières émises par le CEPS à l'encontre de la firme concernée.

La réglementation de la publicité est issue de la transposition d'une directive européenne et on peut donc dire que les bases réglementaires sont superposables d'un pays européen à l'autre. Cependant les modalités d'application pratiques des textes demeurent de compétence nationale.

De part les contrôles effectués en matière de publicité des médicaments à destination des professionnels de santé et du grand public et notamment pour les antibiotiques, la promotion du médicament anti-infectieux en France apparaît relativement bien encadrée.

### **ANNEXE 3 : Réglementation de la publicité des médicaments vétérinaires**

#### **ARTICLE R.5146-42 – Décret n°77-635 du 10 juin 1977**

Est interdite toute publicité faite, sous quelque forme que ce soit, pour des médicaments vétérinaires dont la mise sur le marché n'a pas été autorisée.

#### **ARTICLE R.5146-43 – Modifié par le décret n°99-553 du 2 juillet 1999**

La publicité en faveur des médicaments vétérinaires n'est autorisée auprès des personnes physiques ou morales habilitées à distribuer les médicaments vétérinaires par les articles L. 5143-2 et L. 5143-6, que pour les médicaments vétérinaires qu'elles sont autorisées à prescrire ou à délivrer.

#### **ARTICLE R.5146-44 – Décret n°77-635 du 10 juin 1977**

La publicité en faveur des médicaments vétérinaires auprès du public est autorisée. Toutefois, elle est interdite pour les médicaments qui doivent être prescrits sur ordonnance en application de l'article L. 5143-5.

La publicité ne doit jamais faire apparaître la consultation vétérinaire comme superflue, ni être assortie de promesses ou d'avantages de quelque nature que ce soit, ni utiliser des attestations ou des expertises.

#### **ARTICLE R.5146-45 – Modifié par le décret n° 99-553 du 2 juillet 1999**

Toute publicité en faveur de médicaments vétérinaires doit comporter au moins les renseignements :

- 1, Le nom du médicament ;
  - 2, Le nom et l'adresse du responsable de la mise sur le marché et, lorsque celui-ci ne fabrique pas le médicament, le nom et l'adresse du fabricant ;
  - 3, La composition quantitative en principes actifs ;
  - 4, Le classement de la spécialité au regard du régime des substances vénéneuses ;
  - 5, Le numéro et la date de l'autorisation de mise sur le marché ;
  - 6, Les indications thérapeutiques, contre-indications et effets secondaires figurant à la décision d'autorisation de mise sur le marché ;
  - 7, Toutes indications utiles sur la posologie selon les espèces animales auxquelles le médicament est destiné ;
  - 8, Eventuellement, l'indication du temps d'attente ;
  - 9, Les mentions imposées par la décision d'autorisation de mise sur le marché,
- Lorsqu'une notice est jointe au conditionnement d'un médicament vétérinaire, elle ne doit concerner que ce médicament."

Les textes et documents publicitaires doivent obligatoirement faire l'objet d'un dépôt auprès du directeur général de l'agence française de sécurité sanitaire des aliments , par envoi recommandé, préalablement à leur diffusion.

#### **ARTICLE R.5146-46 – Modifié par le décret n° 99-553 du 2 juillet 1999**

Est subordonnée à une autorisation préalable du directeur général de l'agence française de sécurité sanitaire des aliments la publicité sous quelque forme que ce soit en faveur des médicaments présentés comme favorisant le diagnostic, la prévention ou le traitement des maladies contagieuses énumérées à l'article L. 223-2 du code rural ou dans les textes pris en application de l'article L. 223-3 du même code,

#### **ARTICLE R.5146-47 – Modifié par le décret n°2003-263 du 20 mars 2003**

Il est interdit au fabricant, au responsable de la mise sur le marché et au distributeur de médicaments vétérinaires de remettre directement ou indirectement aux utilisateurs et aux personnes habilitées à prescrire ou à délivrer des médicaments des primes, des objets ou produits quelconques ou de consentir des avantages matériels directs ou indirects autres que les conditions tarifaires autorisées.

Toutefois, sont autorisés les dons destinés à encourager la recherche et l'enseignement au profit d'établissements publics ou de fondations reconnues d'utilité publique, sous réserve de déclaration préalable au préfet du département dans lequel ces institutions ont leur siège.

#### **ARTICLE R.5146-48 – Modifié par le décret n°2003-263 du 20 mars 2003**

Les fabricants, les responsables de mise sur le marché les grossistes ou les dépositaires ne peuvent délivrer d'échantillons qu'aux seuls docteurs vétérinaires qui en ont fait la demande écrite.

## ANNEXE 4 : Classification des additifs à l'alimentation animale

---

### Antibiotiques

---

Flavophospholipol\*  
Salinomycine-sodium\*  
Monensin sodium\*  
Avilamycine\*

---

### Coccidiostatiques

---

Robenidine  
Lasalocide-sodium\*  
maduramycine\*  
Diclazuril  
Nicarbazine  
Halofuginone  
Monensin-sodium\*  
Narasin\* + nicarbazine  
Salinomycine sodium\*  
Narasin\*

---

\* additif à activité antibiotique sur les bactérie à Gram+

## ANNEXE 5 : Classification des désinfectants

Familles	Molécules (exemples)
Acides	Acides lactique, citrique, propionique ...
Alcools	Ethanol, isopropanol
Aldéhydes	Glutaraldéhyde, formaldéhyde, glyoxal
Anilides	Triclocarban
Composés chlorés	Hypochlorite de sodium, chloramine T, dichloroisocyanurate, dioxyde de chlore
Composés iodés	Iode, iodophore
Chlorophénolés	Chloroxylénol
Dérivés métaux lourds	Argent, mercure
Peroxydes	Peroxyde d'hydrogène, ozone, acide peracétique
Biguanides	Chlorhexidine, polyhexaméthylènebiguanide, alexidine
Bisphénols	Triclosan, hexachlorophène
Diamidine	Propamidine, dibromopropamidine
Phénols simples	Phénol, crésols
Ammonium quaternaire	Cétrimide, chlorure de benzalkonium, chlorure de didécyldiméthylammonium ...
Amphotères	Alkylaminoalkylglycine
Alkylamines	

**ANNEXE 6 : Tableau par principe actif, pour toutes les voies d'administration autorisées, des antibiotiques ayant une AMM en thérapeutique humaine / thérapeutique vétérinaire et commercialisés au moins une fois entre 1999 et 2003**

	Antibiotique ayant une AMM chez l'homme			Antibiotique ayant une AMM chez l'animal			
	Voie d'administration			Voie d'administration			
	orale	inj,	loc,	orale	inj,	mam,	ext,
<b>Bêta-lactamines</b>							
<b>Pénicillines</b>							
<i>Pénicillines sensibles aux pénicillinases</i>							
Pénicilline G							
Bénéthaminepénicilline-benzylpénicilline sodique		X					
Benzathinebenzylpénicilline		X			X		
Benzylpénicilline potassique		X <sup>ac</sup>				X	
Benzylpénicilline procaine					X	X	X
Benzylpénicilline sodique		X			X		
Pénéthacilline iodhydrate					X		
Pénicilline V							
Phénoxyéthylpénicilline	X						
<i>Pénicillines résistantes aux pénicillinases</i>							
Pénicillines M							
Cloxacilline	X	X			X	X	
Dicloxacilline						X	
Nafcilline						X	
Oxacilline	X	X				X	
<i>Pénicillines à spectre élargi</i>							
Pénicillines A							
Amoxicilline	X	X		X	X	X	X
Amoxicilline + acide clavulanique	X	X		X	X	X	
Ampicilline	X	X		X	X	X	X
Ampicilline + sulbactam		X					
Bacampicilline	X						
Pivampicilline	X						
Pivmécillinam	X						
<i>Pénicillines anti-pyocyaniques</i>							
carboxypénicillines							
Ticarilline		X					
Ticarilline + acide clavulanique		X					
ureidopénicillines							
Mezlocilline		X					
Pipéracilline		X					
Pipéracilline + tazobactam		X					
<b>Céphalosporines</b>							
<i>Céphalosporines de première génération</i>							
Céfaclor	X						
Céfadroxil	X						
Céfalexine	X			X	X	X	
Cefalonium						X	

## ANNEXE 6 (suite)

	Antibiotique ayant une AMM chez l'homme			Antibiotique ayant une AMM chez l'animal			
	Voie d'administration			Voie d'administration			
	orale	inj,	loc,	orale	inj,	mam,	ext,
Céfalogtine		X					
Céfapirine		X				X	X
Céfatrizine	X						
Céfazoline		X				X	
Céfradine	X						
<i>Céphalosporines de deuxième génération</i>							
Céfamandole		X					
Céfoxitine		X					
Céfuroxime		X				X	
Céfuroxime axétil	X						
<i>Céphalosporines de troisième génération</i>							
Céfépime		X					
Céfixime	X				X	X	
Céfopérazone		X				X	
Céfotaxime		X					
Céfotétan		X					
Céfotiam hexétil	X						
Cefpirome		X					
Cefpodoxime proxétil	X						
Cefquinome					X	X	
Cefsulodine		X					
Ceftazidime		X					
Ceftiofur					X	X	
Ceftizoxime		X <sup>ac</sup>					
Ceftriaxone		X					
<b>Autres</b>							
<i>Carbapénèmes</i>							
Imipénème-cilastatine		X					
Méropénème		X					
<i>Monobactames</i>							
Aztréonam		X					
<b>Cyclines</b>							
Chlortétracycline			X		X		X
Déméclocycline	X						
Doxycycline	X	X <sup>ac</sup>	X		X		X
Lymécycline	X						
Métacycline / méthylénecycline	X						
Minocycline	X		X				
Oxytétracycline	X <sup>ac</sup>	X	X	X	X		X
Tétracycline	X		X	X	X	X	X
<b>Aminosides</b>							
Amikacine		X					
Apramycine				X	X		
Dibékacine		X <sup>ac</sup>					

## ANNEXE 6 (suite)

	Antibiotique ayant une AMM chez l'homme			Antibiotique ayant une AMM chez l'animal			
	Voie d'administration			Voie d'administration			
	orale	inj,	loc,	orale	inj,	mam,	ext,
Dihydrostreptomycine sulfate				X	X	X	X
Framycétine			X	X		X	X
Gentamicine		X	X	X	X	X	X
Isépamicine		X					
Kanamycine			X		X		X
Micronomicine			X				
Néomycine	X <sup>ac</sup>		X	X	X	X	X
Nétilmicine		X					
Spectinomycine		X		X	X		
Streptomycine		X					
Tobramycine		X	X				
<b>Macrolides et apparentés</b>							
<i>Macrolides</i>							
Azithromycine	X						
Clarithromycine	X						
Dirithromycine	X						
Érythromycine	X	X	X	X	X	X	
Josamycine	X			X			
Midécamycine	X						
Roxithromycine	X						
Spiramycine	X	X		X	X	X	
Tilmicosine				X	X		
Tylosine				X	X		
<i>Lincosamides</i>							
Clindamycine	X	X	X	X			
Lincomycine	X	X		X	X	X	
Pirlimycine					X		
<i>Pleuromutilines</i>							
Tiamuline				X	X		
Valnémuline				X			
<i>Ketolides</i>							
Télithromycine	X						
<i>Synergistines/Streptogramines</i>							
Pristinamycine	X						
Quinupristine + dalfopristine		X					
<b>Quinolones</b>							
<i>Quinolones de première génération</i>							
Acide nalidixique	X						
Acide oxolinique	X <sup>ac</sup>			X			
Acide pipémidique	X						
Fluméquine	X			X	X		
Rosoxacine	X <sup>ac</sup>						
<i>Quinolones de deuxième génération - Fluoroquinolones</i>							
Ciprofloxacine	X	X	X				

## ANNEXE 6 (suite)

	Antibiotique ayant une AMM chez l'homme			Antibiotique ayant une AMM chez l'animal			
	Voie d'administration			Voie d'administration			
	orale	inj,	loc,	orale	inj,	mam,	ext,
Danofloxacin					X		
Difloxacin				X	X		
Enoxacin	X						
Enrofloxacin				X	X		
Ibafloxacin				X			
Lévofloxacin	X	X					
Loméfloxacin	X						
Marbofloxacin				X	X		X
Moxifloxacin	X						
Norfloxacine	X		X				
Ofloxacin	X	X	X				
Orbifloxacin				X			
Péfloxacin	X	X					
Sparfloxacin	X <sup>ac</sup>						
<b>Phénicolés</b>							
Chloramphénicol			X	X			X
Florfenicol				X	X		
Thiamphénicol	X	X					X
<b>Furanes</b>							
Furaltadone				X			
Furazolidone				X			
Nifuroxazide	X						
Nifurzide	X						
Nitrofurantoïne	X			X			
Nitrofurazone							X
Nitroxoline	X						
<b>Polymyxines</b>							
Colistiméthate		X	X		X		
Colistine	X			X	X	X	X
Polymyxine B			X				X
<b>Triméthoprimes</b>							
Baquioprim				X			
Triméthoprime	X <sup>ac</sup>			X	X		X
<b>Sulfamides</b>							
Phtalylsulfathiazol				X			
Sulfacétamide			X				X
Sulfadiazine	X		X	X	X		
Sulfadiméthoxine				X	X		
Sulfadimidine				X	X		
Sulfadoxine					X		
Sulfafurazole	X						
Sulfaguandine	X			X			
Sulfamérazine				X			
Sulfaméthizol	X						

## ANNEXE 6 (suite)

	Antibiotique ayant une AMM chez l'homme			Antibiotique ayant une AMM chez l'animal			
	Voie d'administration			Voie d'administration			
	orale	inj,	loc,	orale	inj,	mam,	ext,
Sulfaméthoxazole + triméthoprim	X	X		X			
Sulfaméthoxypyridazine				X	X		X
Sulfanilamide							X
Sulfapyridine							X
Sulfaquinoxaline				X			
<b>Divers antibactériens</b>							
<i>Antibiotiques glycopeptidiques</i>							
Teicoplanine		X					
Vancomycine	X <sup>ac</sup>	X					
<i>Imidazoles</i>							
Dimétridazole				X			
Métronidazole	X	X	X				
Ornidazole	X	X					
Secnidazole	X						
Tinidazole	X						
<i>Anti-tuberculeux</i>							
Ethambutol	X	X					
Isoniazide	X	X					
Pyrazinamide	X						
Rifabutine	X						
Rifampicine	X	X					
Rifamycine	X		X				
Rifamyxine						X	
<i>Autres</i>							
Acide fusidique / fusidate	X	X	X				X
Bacitracine			X	X		X	
Clofazimine	X						
Clofoctol *	X <sup>b</sup>						
Dapsone	X						
Fosfomycine	X	X					
Fumagilline				X			
Fusafungine *			X				
Gramicidine *			X				
Novobiocine						X	
Mupirocine			X				
Oxazolidinones (linézolide)	X	X					
Thiostrepton							X
Tyrothricine			X				X

<sup>b</sup> : voie rectale.

\* molécules en cours de réévaluation (retraits/abrogations en cours de discussion)

<sup>ac</sup> : arrêt de commercialisation en 2004.

# **ANNEXE 7 : Sources d'information relatives à l'utilisation des antibiotiques.**

Source	Etape	Acteurs	Localisation	Modalités de collecte	Remarque	Informations									
						pays	échelle élevage			AB	quantité	posologie	durée	animaux	motif
									animal						
Registres de ventes	Fabrication	Industries	-	Transmission infos, enregistrement informatique		X					X	X			
Registres de ventes	Distribution	Grossistes, centrales d'achat		Transmission infos, enregistrement informatique		X					X	X			
Ordonnances	Prescription	Vétérinaires prescripteurs	Elevages, vétérinaires, fabricants d'aliments médicamenteux	Consultation sur place, interrogation des acteurs, enregistrement informatique				X	X	X	X	X	X	X	X
Factures	Délivrance	Avant-droit	Elevages et fournisseurs	Consultation sur place, enregistrement informatique	Indications de dates peu fiables, handicap de la multiplicité des fournisseurs /élevage		X	(X)			X	X			
Bons de livraison – compositions	Délivrance	Fabricants d'aliments	Elevages et fournisseurs	Consultation sur place, enregistrement informatique	Limité aux cas d'utilisation d'aliments médicamenteux			X	X	X	X	X	X		
Registres d'élevage	Administration	Eleveurs, vétérinaires	Elevages	Consultation sur place, enregistrement informatique				X	X	X	X	X	X	X	X
Fiches sanitaires d'élevage	Administration	Eleveurs	Elevages et abattoirs	Consultation sur place, transmission ou enregistrement informatique	N'existe qu'en élevage de volailles de chair uniquement			X	X	X			X	X	X
Dosages (dans le sang, le lait ou les déjections)	Administration	Eleveurs	Elevages ou abattoirs	Prélèvements en élevage ou abattoir	L'information ne porte que sur les usages des jours précédents			X	X	X				X	

## ANNEXE 8 : Exemples de systèmes nationaux de surveillance de l'utilisation des antibiotiques.

Pays	Données collectées						Modalités de recueil				Publications	Références
	Date de mise en œuvre	Médi-cament	Additif	Type	Espèce	Extension	Organisme responsable	Interlocuteurs	Données transmises	Rythme de collecte		
<b>Angleterre</b>	1993	X	X	quantités (kg)	Toutes	Nationale	Vétérinary Medicine Directorate	Industries pharmaceutiques	Ventes	annuel	rapport annuel	(Anonyme, 2003)
<b>Danemark</b>	1996	X	X	quantités (kg, DDD)	Toutes	Nationale	Danish Medicine Agency	Vétérinaires, pharmacies, fabricants d'aliments	Prescriptions, délivrances (enregistrement informatique)	Continu (VetStat)	rapport annuel (DANIMAP)	(Stege et al., 2003; DANIMAP, 2003)
<b>France</b>	1999		X	quantités (kg)	Toutes	Nationale	Direction générale de l'alimentation	Fabricants d'aliments (SNIA)	Quantités incorporées	annuel	rapport annuel	
<b>France</b>	1999	X		quantités (kg)	Toutes	Nationale	ANMV-Afssa	Industries pharmaceutiques (SIMV)	Ventes	annuel	rapport annuel	
<b>Kenya</b>	1995	X		quantités (kg)	Animaux de production	Nationale	Ministère de la santé			inconnu	-	(Mitema et al. 2001)
<b>Norvège</b>	1995		X	quantités (kg)	Toutes	Nationale	Norwegian agricultural inspection service			annuel	rapport annuel (NORM/NORM-VET)	(NORM-VET, 2003)
<b>Norvège</b>	1995	X		quantités (kg)	Toutes	Nationale		Industries pharmaceutiques, grossistes, fabricants d'aliments	Ventes	annuel	rapport annuel (NORM/NORM-VET)	(NORM-VET, 2003)
<b>Norvège</b>	1989	X		quantités (kg)	Pisicoles	Nationale	Directorate of fisheries	Vétérinaires, pharmacies, fabricants d'aliments	Prescriptions	Continu par enregistrement informatique		(Bangen et al. 1994)
<b>Pays-Bas</b>	1998	X		quantités (kg, DDD)	Toutes	Nationale	VANTURES (veterinary antibiotic usage and resistance surveillance working group)	Industries pharmaceutiques	Ventes	annuel	rapport annuel (MARAN)	(MARAN, 2003)
<b>Suède</b>	1980	X	X	quantités (kg)	Toutes	Nationale	National Corporation of Swedish pharmacies	Industries pharmaceutiques	Ventes	annuel (depuis 1988)	rapport annuel (SVARM)	(Björnerot et al. 1996; SVARM, 2003)

## Bibliographie

- Anonymous (2003). Sales of Antimicrobial Products Authorised for Use as Veterinary Medicines, Growth Promoters, Coccidiostats and Antiprotozoals in the UK in 2001.
- Bangen, M., K. Grave, et al. (1994). « Description and evaluation of a new surveillance programme for drug use in fish farming in Norway. » *Aquaculture* **119**: 109-118.
- Björnerot, L., A. Franklin, et al. (1996). « Usage of antibacterial and antiparasitic drugs in animals in Sweden between 1988 and 1993. » *Veterinary record* **139**: 282-286.
- DANMAP (2002). DANMAP 2002 - Consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. H. EMBORG. Copenhagen, Danish Zoonosis Center.
- MARAN (2003). Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2002.
- Mellon, M., C. Benbrook, et al. (2001). Hogging it: estimates of antimicrobial abuse in Livestock. Cambridge, Union of concerned scientists.
- Mitema, E. S., G. M. Kikui, et al. (2001). « An assessment of antimicrobial consumption in food producing animals in Kenya. » *J. vet. Pharmacol. therap.* **24**: 385-390.
- NORM-VET (2003). Consumption of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. 2002. Tromsø/Oslo, Norway.
- Stege, H., F. Bager, et al. (2003). « VETSTAT-the Danish system for surveillance of the veterinary use of drugs for production animals. » *Prev Vet Med* **57**: 105-115.
- SVARM (2003). Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring - 2002. Uppsala, Sweden, National Veterinary Institute.

## ANNEXE 9 : Unités de mesure des consommations d'antibiotiques.

Type	Symbole	Nom	Définition	Avantages	Inconvénients	Remarques	Référence
Unité pondérale	Mg, g, Kg, t	Milligramme gramme kilogramme tonne	Quantité de matière active mesurée par son poids selon les étalons internationaux	Permet d'exprimer aisément toutes les quantités, quels que soient les antibiotiques considérés, espèces cibles, régions ou pays, années...	Ne reflète pas la pression thérapeutique correspondante en raison des différences de posologies existant entre principes actifs	Unité internationale de référence pour l'heure utilisée dans la publication des résultats de surveillance de l'utilisation des antibiotiques	
Unité active	UI	unité internationale	Unité de mesure de l'activité d'une matière active	Permet de quantifier un principe actif par rapport à son activité, notamment lorsque le degré de pureté de la substance varie	N'est utilisée que pour quelques antibiotiques	Des coefficients de conversion des UI en unité pondérale (mg) ont été établis	
Unité monétaire	€, \$, £...	euros dollars livres...	Montant représenté par la quantité d'antibiotiques échangée	Reflet commercial ou comptable de l'usage des antibiotiques pour les industries et éleveurs	Ne permet pas de juger de la pression thérapeutique en raison de grandes disparités de prix entre antibiotiques, présentations et espèces animales. Sensible aux fluctuations monétaires (dans le temps et entre pays)	Entre dans la composition du poste « dépenses de santé » dans les charges variables de production, fréquemment mesuré en élevage	
Unité commerciale		Unité	Nombre de présentations commerciales d'une spécialité antibiotique (définies par leur composition, dénomination, présentation)	Permet la description et le recensement des transactions commerciales (du fabricant à l'acheteur). Aisément transcrite en quantité pondérale de matière active à partir des compositions des spécialités antibiotiques	Ne permet pas de quantifier l'intensité d'utilisation des antibiotiques (grande disparité des présentations commerciales), Unité sensible aux modifications des présentations	Unité de référence de la déclaration annuelle des ventes nationales d'antibiotiques dans de nombreux pays	
Unité thérapeutique	DDD	defined daily dose ou dose journalière définie	En médecine humaine : Quantité pondérale d'un antibiotique, nécessaire à une journée de traitement d'un patient adulte (70kg) pour son indication majeure et en dose d'entretien, (définie pour chaque antibiotique par comité d'experts au WHO Collaborating center for Drug statistics methodology).	Reflète l'activité thérapeutique des antibiotiques. Permet de s'affranchir des différences de prix, de posologie, Autorise alors les comparaisons dans le temps entre pays...	Doit être définie pour chaque espèce et chaque antibiotique, Nécessite la définition de posologies et poids de référence, Utilisable que lorsque l'espèce utilisatrice est connue (pas le cas des plans nationaux de surveillance des ventes)	<b>Aucune harmonisation internationale en médecine vétérinaire, Des DDD définies pour</b> - les bovins laitiers (Norvège) - les porcs (Danemark et France) - les volailles (Norvège et France)	(Grave, 1999; Grave, 2004) (DANMAP, 2003)

## ANNEXE 9 (suite)

Type	Symbole	Nom	Définition	Avantages	Inconvénients	Remarques	Référence
Unité thérapeutique	ADD	Animal defined daily dose	Quantité de principe actif <b>recommandée</b> pour une journée de traitement (en milligrammes par kilogramme de poids vif ou animal cible)	Reflète l'usage des antibiotiques, permet d'appréhender les différences de pratiques entre pays ou régions	Doit être définie pour chaque espèce et chaque antibiotique. Constitue une alternative nationale aux DDD lorsque celles-ci ne sont pas validées ou diffèrent des pratiques nationales	<b>Des ADD définies dans plusieurs pays (parfois publiées antérieurement sous l'appellation DDD nationales)</b> . toutes espèces (Danemark) . les bovins laitiers (Norvège) . les volailles (Norvège et France)	(Jensen et al., 2004)  (Chauvin et al., 2005)
Unité thérapeutique	PDD	prescribed daily dose ou dose journalière prescrite	Quantité de principe actif <b>prescrite</b> pour une journée de traitement (en milligrammes par kilogramme de poids vif ou animal cible).	Reflète l'usage des antibiotiques, permet d'appréhender les différences de pratiques entre pays ou régions	Doit être définie pour chaque espèce et chaque antibiotique. Nécessite le recueil des posologies pratiquées auprès des praticiens prescripteurs	Définies pour 4 antibiotiques dans l'espèce porcine en France	(Chauvin et al., 2002)
Unité thérapeutique		potency unit ou tetracycline unit	Unité de mesure de la pression thérapeutique représentée par une quantité pondérale composée de divers antibiotiques. Le poids de chaque famille antibiotique est corrigé par un coefficient représentant le rapport de son activité au standard tétracycline.	Permet de s'affranchir des différentiels de posologie indépendamment des espèces animales considérées.	Coefficients difficiles à déterminer de manière « globale » et pour tous les antibiotiques	Appliquée au suivi dans le temps des ventes nationales d'antibiotiques, lorsqu'il y a modification de l'usage relatif des différentes familles antibiotiques	(Mudd et al., 1998 ; Mudd et al., 1999)

## Bibliographie

- Chauvin, C., P. A. Beloeil, et al. (2002). « A survey of group-level antibiotic prescriptions in pig production in France. » *Prev Vet Med* **55**(2): 109-20.
- Chauvin, C., F. Madec, et al. (2001). « The crucial question of standardisation when measuring drug consumption. » *Vet Res* **32**(6): 533-43.
- DANMAP (2002). DANMAP 2002 - Consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. H. EMBORG. Copenhagen, Danish Zoonosis Center.
- Grave, K., C. Greko, et al. (1999). « The usage of veterinary antibacterial drugs for mastitis in cattle in Norway and Sweden during 1990-1997. » *Preventive Veterinary Medicine* **42**(1): 45-55.
- Grave, K., M. Kaldhusdal, et al. (2004). « What has happened in Norway after the ban of avoparcin? Consumption of antimicrobials by poultry. » *Preventive Veterinary Medicine* **62**: 59-72.
- Jensen, V. F., E. Jacobsen, et al. (2004). « Veterinary antimicrobial-usage statistics based on standardized measures of dosage. » *Preventive Veterinary Medicine*.
- Mudd, A. J., K. Lawrence, et al. (1998). « Study of Sweden's model on antimicrobial use shows usage increased since 1986 ban. » *Feedstuffs* **70**(44): 18.
- Mudd, A. J., K. Lawrence, et al. (1999). « Animal usage of antimicrobials in Sweden 1986-1996; kg active substance or potency? » *The Pig Journal* **43**: 165-169.

**ANNEXE 10 : Modalités de calcul de la masse corporelle des espèces animales potentiellement consommatrices d'antibiotiques.**

Espèces et stades de production considérés	Poids moyen considéré (en kg)	Masse corporelle calculée (en kg)			
		1999	2000	2001	2002
chiens	15	121500000	121500000	132000000	131700000
chats	4	34800000	36000000	37600000	38680000
oiseaux	0,1	710000	700000	810000	800000
petits mammifères	0,5	900000	1000000	2450000	1160000
chevaux de sport	450	121230000	156732300	154485000	155295000
chevaux lourds	850	67745000	59644500	63580000	64005000
ânes baudets	350	5250000	10551100	10990000	10675000
autruches	120	1200000	1200000	1200000	1200000
faisans	1,5	21000000	21000000	21000000	21000000
perdrix	0,4	2000000	2000000	2000000	2000000
pigeons	3	2796950	2914600	2679300	2796950
cailles	1,5	25460750	23310000	27611500	25460750
lièvres	450	360000	360000	360000	360000
lapins (gibier d'élevage)	850	15000	15000	15000	15000
cerf	*	500000	500000	500000	500000
daim	*	170000	170000	170000	170000
canards col vert	1	1000000	1000000	1000000	1000000
truite	*	46160000	47500000	47500000	42900000
carpe	*	6000000	6000000	6000000	6000000
saumon	*				5000000
bar	*	3150000	3600000	3000000	3500000
daurade	*	1000000	1400000	1700000	1500000
turbot	*	900000	1000000	700000	750000
chèvres	50	53750000	57800000	62100000	60400000
brebis laitières	60	77820000	82782360	79500000	78540000
brebis race à viande	80	412560000	415988640	392160000	382480000
agnelles saillies	45	42165000	41265000	40500000	41490000
agnelles non saillies	20	6960000	6580000	6540000	6480000
agneaux	15	76813740	76813740	80779860	76860000
autres ovins	45	79695000	76005000	80505000	80280000
vaches laitières	650	2875600000	2699450000	2726750000	2683200000
vaches allaitantes	750	3053250000	3160500000	3219750000	3071250000
génisses laitières 1 à 2 ans	350	472796100	496300000	501550000	488600000
génisses laitières + 2 ans	500	475577000	487000000	504500000	504500000
génisses allaitantes 1 à 2 ans	450	441372150	469800000	488250000	454050000
génisses allaitantes + 2 ans	550	498300000	518650000	520300000	526350000
autres femelles 1 à 2 ans	400	157200000	121200000	161600000	153200000
autres femelles + 2 ans	500	147000000	159000000	160000000	201000000
mâles castrés 1 à 2 ans	450	136772100	141750000	141750000	167400000
mâles castrés + 2 ans	700	191143400	198100000	198100000	219800000
mâles non castrés	650	631515300	596700000	718534700	589230850
bovins de moins de 1 an	200	1033922200	1141200000	1122512400	1098898200
veaux boucherie	150	170568000	155946900	165888000	167733000

## ANNEXE 10 (suite)

Espèces et stades de production considérés	Poids moyen considéré (en kg)	Masse corporelle calculée (en kg)			
		1999	2000	2001	2002
lapins	4	169776000	165688000	164740000	161656000
poulets de chair	1,2	982171200	932602800	989774400	874408800
dindonnax	10	1055810000	1138630000	1123820000	986240000
canetons	4	278936000	293624000	317496000	317004000
pintadeaux	1,4	45813600	48662600	51784600	43500800
pondeuses	2	79124000	79630000	79822000	82888000
oies	8	3848000	4880000	4936000	5672000
verrats	400	8800000	8800000	9200000	8400000
réformes	300	59400000	59400000	72900000	67500000
truies	300	308700000	363062400	410700000	404700000
porcs charcutiers	105	2754979500	2635758195	2692156740	2724855000
<b>masse totale (en kg)</b>		<b>17245985990</b>	<b>17340667135</b>	<b>17806250500</b>	<b>17245034350</b>

\* : la masse totale élevée a été directement utilisée.

### Sources de données de l'annexe 10 :

- OFIVAL Cahier de statistiques, <http://www.ofival.fr/statistiques/stats40/Ovins,PDF>
- Agreste conjoncture aviculture 2000 <http://www.agreste.agriculture.gouv.fr/default.asp?rub=conjspe>
- Agreste recensement agricole 2000 CD-rom
- Agreste résultats nationaux recensement agricole 2000
- enquête FACCO / SOFRES [www.facco.fr/pdf/FACCO\\_MAGAZINE\\_30,pdf](http://www.facco.fr/pdf/FACCO_MAGAZINE_30,pdf)
- [http://www.fdma51.fr/pratique/chiffres/7\\_agreste/1999/27\\_99,pdf](http://www.fdma51.fr/pratique/chiffres/7_agreste/1999/27_99,pdf)
- OFIVAL Cahier de statistiques, <http://www.ofival.fr/statistiques/stats40/BOVINS,PDF>
- OFIVAL Cahier de statistiques, <http://www.ofival.fr/statistiques/stats40/equins,PDF>
- OFIVAL Cahier de statistiques, <http://www.ofival.fr/statistiques/stats40/Ovins,PDF>
- OFIVAL Cahier de statistiques, <http://www.ofival.fr/statistiques/stats40/PORCINS,PDF>
- OFIVAL Cahier de statistiques, <http://www.ofival.fr/statistiques/stats40/VOLAILLE,PDF>
- Rapport d'information sur l'identification des chiens et des chats, leur commercialisation et l'approvisionnement des centres d'expérimentation : [http://www.assemblee-nationale.fr/rap-info/i3457,asp#P290\\_23376](http://www.assemblee-nationale.fr/rap-info/i3457,asp#P290_23376)

## ANNEXE 11 : Etat des lieux de l'utilisation des antibiotiques thérapeutiques dans les différentes filières de production animale

Sources : Consultation des représentants des comités spécialisés des Groupements Techniques Vétérinaires, de la Société Française de Buatrie et de l'Association Française des Vétérinaires pour Animaux de Compagnie.

Les informations présentées en annexe 11, relatives aux usages des antibiotiques dans les différentes espèces animales ne résultent pas du travail d'expertise du groupe de l'Afssa ; elles tendent à rendre compte des pratiques, telles que décrites par les organisations professionnelles ; elles ne constituent pas des recommandations d'usage. Dans la mesure où elles ont été rédigées par des rédacteurs différents, intervenant dans des filières dont les préoccupations ne sont pas superposables, elles ne présentent pas toujours un caractère homogène.

### 1. Bovins

#### Les veaux nouveau-nés

Les entérites néonatales, essentiellement dues à *Escherichia coli*, sont très fréquentes, en particulier en élevage allaitant. Elles sont contrôlées, dans les cas bénins par l'administration, par voie orale, de colistine et/ou d'une association amoxicilline-acide clavulanique. Dans les cas graves, les quinolones (fluoroquinolones) et parfois les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération sont utilisées.

Les omphalites concernent environ 10 % des animaux, en particulier en stabulation libre. Elles sont traitées par l'injection d'une association pénicilline-streptomycine, d'amoxicilline, de tétracyclines à longue action ou, plus rarement, de l'association triméthoprim-sulfamides.

Les arthrites sont devenues très rares et sont peu soignées car les échecs sont très nombreux. On utilise des préparations injectables de l'association lincomycine-spectinomycine, de tylosine, de fluoroquinolones et de florfenicol.

#### Les jeunes bovins

Ce sont les infections respiratoires qui dominent, consécutives à l'infection par *Mannheimia haemolytica* avec ou sans *Mycoplasma bovis*. Elles sont traitées prioritairement par l'injection de quinolones ou de macrolides, associée le cas échéant à des injections de tétracyclines à longue action, ou dans des cas plus graves de florfenicol (surtout chez le veau de boucherie) ou de lincospectine.

#### Les veaux de boucherie

Au-delà de l'âge de 21 jours, les infections respiratoires demeurent dominantes ; cependant des cas d'entérites sont également rencontrés dans la période précédente. Tous les veaux sont traités, au moment de leur arrivée dans l'élevage, soit par voie orale par un antibiotique actif sur les bactéries à Gram négatif, soit par voie parentérale par le florfenicol, en particulier.

#### Les vaches allaitantes

Ces animaux ne subissent presque jamais de traitements par des antibiotiques. Quelques cas occasionnels de pathologie du pied peuvent cependant être rencontrés, en particulier des panaris, encore largement traités par des tétracyclines ou par l'association sulfamides-triméthoprim ou encore par des injections de céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération.

Les salmonelloses cliniques sont devenues rares et sont considérées comme occasionnelles. Elles sont contrôlées par l'administration orale de colistine et des injections de fluoroquinolones en cas de manifestations cliniques graves. Les complications infectieuses du post-partum sont comme chez la vache laitière justiciables d'un traitement antibiotique (tétracyclines ou *bêta-lactamines*).

#### Les vaches laitières

La spécificité thérapeutique concerne essentiellement les mammites. On peut considérer que l'on réalise en moyenne un traitement antibiotique en cours de lactation par vache présente, sachant que toutes les vaches ne sont pas traitées car plusieurs traitements peuvent être appliqués sur le même individu. Les antibiotiques sont surtout administrés par la voie intramammaire avec, par ordre de fréquence, l'association tétracycline-néomycine-bacitracine qui représente 60 % des ventes, puis l'association amoxicilline-acide clavulanique, les céphalosporines et enfin diverses *bêta-lactamines*.

Pendant la période de lactation, on utilise aussi, de façon plus limitée, des traitements injectables, essentiellement des macrolides mais aussi des fluoroquinolones et des céphalosporines.

Par ailleurs, la presque-totalité des vaches reçoit, au tarissement, un traitement en vue d'éliminer les infections potentiellement présentes à ce moment et de prévenir les nouvelles infections pouvant se manifester en début de la période sèche. Les molécules utilisées par voie intramammaire, sont les céphalosporines, puis la cloxacilline et autres pénicillines. Par voie parentérale, les macrolides sont également

utilisées sur des animaux présentant une infection mammaire au moment du tarissement. Des outils de communication et d'intervention en élevage ont été développés par les vétérinaires praticiens avec l'aide de leur structure technique, la Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires (SNGTV) afin d'encadrer et adapter l'utilisation des antibiotiques destinés à la lutte contre les infections mammaires.

Les métrites sont maintenant bien maîtrisées du fait de l'amélioration des techniques d'élevage et de l'aide apportée par l'utilisation de traitements hormonaux (prostaglandines) ; Ces dernières permettent d'obtenir une bonne vidange utérine, finalement beaucoup plus efficace que l'usage d'antibiotiques sur la prévention des infections génitales; ceci a beaucoup réduit leur usage qui est finalement limité à sont alors utilisés principalement par la voie locale (essentiellement des *bêta-lactamines*).

Les panaris et autres pathologies infectieuses du pied sont moins rares qu'en élevage allaitant, tout en ne concernant que moins de 10 % des animaux. On utilise là aussi les tétracyclines, très efficaces pour le contrôle des dermatites interdigitées, l'association sulfamides- triméthoprim et les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération qui ont l'avantage d'avoir un temps d'attente nul pour le lait.

## 2. Ovins

Chez les petits ruminants, les modalités de traitement sont comparables à celles utilisées pour les bovins, mais beaucoup de produits n'ont pas d'AMM et sont utilisés dans le cadre de la cascade. Le coût des médicaments est un facteur de choix important.

### Les agneaux en engraissement

Les pneumonies constituent la dominante pathologique après la mise en lot des agneaux. Les animaux sont traités systématiquement à l'arrivée, à l'aide d'un aliment médicamenteux généralement supplémenté en tétracycline et triméthoprim-sulfamides. Les cas se déclarant par la suite sont traités individuellement par voie la parentérale par du florfenicol ou des fluoroquinolones, hors AMM, dans le cadre de la cascade.

Les arthrites concernent environ 5 % des sujets. Elles font l'objet d'un traitement curatif injectable, avec des traitements comme l'oxytétracycline longue action, associé à un anti-inflammatoire non-stéroïdien. Dans les élevages sévèrement affectés, l'administration d'un aliment médicamenteux à base de tétracyclines permet de contrôler l'infection. Les entérotaxémies concernent environ 5 % des élevages. Elles sont souvent en relation avec des erreurs alimentaires. Elles se rencontrent surtout lors d'utilisation d'aliments performants, trop riches en énergie et pauvres en cellulose qui sont à l'origine d'une acidose chronique, ou alors à l'occasion d'erreurs alimentaires manifestes (changements d'aliments sans transition, aliments très déséquilibrés). Le parasitisme (coccidiose, ténia ou petite douve) peut aussi être impliqué dans l'étiologie. Les formes cliniques sont occasionnelles ; dans ce cas, tout l'effectif menacé reçoit une injection de pénicilline retard à titre de « prévention en milieu infecté », associé à une correction de l'alimentation et, le cas échéant, à un traitement antiparasitaire.

### Les troupeaux naisseurs et les brebis allaitantes

En période néo-natale, des diarrhées sont constatées sur 5 % des troupeaux. Elles sont dues à *Escherichia coli*, dans 20 % des cas environ, souvent associés à des Cryptosporidies dont l'incidence est en forte croissance. Les colibacilles sont contrôlés avec les mêmes traitements que pour les bovins avec quelques nuances, du fait de l'existence de souches particulières :

- le syndrome « agneaux mous », dû à des souches paralysantes, répond particulièrement bien au florfenicol, en administration systématique sur les lots à risque à l'âge de 8 à 10 jours ;
- le syndrome « watery mouth », dû à d'autres souches d'*E. coli*, est très contagieux. Il nécessite un traitement des malades, sous forme d'injections d'une association ampicilline-colistine et, dans les cas les plus graves, le traitement systématique, à la naissance, par une injection de florfenicol.

Le contrôle des cryptosporidioses est difficile. L'halofuginone est utilisé dans la prévention et le traitement des cryptosporidiose des nouveaux nés ; le décoquinat est utilisé chez les mères, les 30 derniers jours de gestation, en prévention.

Les avortements concernent environ 2 % des troupeaux. Par ordre de fréquence, ils sont dus :

- à la chlamydiose, contrôlée par des injections d'oxytétracycline répétées tous les 15 jours ;
- à *Salmonella Abortus-ovis* ; ils sont alors contrôlés par des injections systématiques de fluoroquinolones, dans le cadre d'une prévention en milieu infecté ;
- à la fièvre Q, plus rare, et contrôlée selon les mêmes modalités que la chlamydiose ;
- à la toxoplasmose, plus difficile à contrôler, nécessitant l'usage d'un aliment médicamenteux à base de sulfadiazine, administré à raison de 75 mg par kg de poids vif pendant 7 jours.

La listériose est une maladie classique en élevage ovin. Elle concerne les adultes et les sujets à l'engraissement. L'alimentation à base d'ensilage ou de haylage est le principal facteur de risque. Les probiotiques lactiques se montrent efficaces en prévention. Les malades peuvent guérir dans 40 à 60 % des cas avec des injections d'amoxicilline associée à l'acide clavulanique à forte dose pendant 8 jours.

Les mammites sont très importantes dans les zones laitières, mais les élevages à viande ne sont pas concernés. Les traitements intramammaires sont très peu utilisés sauf au moment du tarissement où le quart des brebis est traité (Cefazoline® -seule AMM ovine-). Sinon, on utilise des bêta lactamines, avec ou sans cortisone. En Aveyron, le traitement concerne 3 à 5 % des animaux dans des troupeaux dont la taille moyenne est de 350 brebis. Les animaux traités sont ensuite réformés.

Les dermatoses du pis sont également fréquentes, mais avec moitié moins de cas que les mammites (2 % des troupeaux environ). Cependant, dans les élevages atteints, tous les animaux sont traités par pulvérisation des trayons, après chaque traite, par de la chlorhexidine. Les cas graves sont traités par voie parentérale avec des céphalosporines ou du florfenicol.

Le piétin fait surtout l'objet de mesures sanitaires et de soins locaux, mais des injections systématiques d'associations à large spectre peuvent être nécessaires (pénicilline-streptomycine ou macrolide).

### 3. Porcins

#### Les truies

Les motifs de traitement concernent essentiellement les cystites et dans une moindre mesure les métrites. Les truies sont traitées en cours de gestation, à la mise-bas ou au moment de la saillie. On peut considérer que toutes les truies d'un élevage sont traitées en moyenne une fois par an, par voie orale, et que 20 % d'entre elles reçoivent un traitement injectable curatif au cours de chaque cycle, essentiellement par la voie parentérale, exceptionnellement par la voie orale.

Les antibiotiques les plus couramment utilisés sont les sulfamides-triméthoprim, les tétracyclines, l'amoxicilline, les quinolones et le ceftiofur.

#### Les porcelets en maternité

Les traitements sont toujours individuels, soit sous une forme injectable, soit sous une forme de « pâte orale ».

La prévention des arthrites est considérée comme nécessaire sur environ 10 % des portées. Elle est réalisée par l'injection de pénicilline G, d'amoxicilline ou de céphalosporines.

Les entérites néonatales font l'objet d'un traitement sur 5 à 10 % des porcelets. Elles sont dues soit à des colibacilloses et, dans ce cas, on utilise les quinolones, ou l'association amoxicilline-colistine, ou ampicilline-colistine, soit à des infections par des Clostridies, le traitement faisant alors appel à des macrolides ou apparentés (tiamuline, lincospectine).

#### Les porcelets au sevrage

L'adaptation des animaux nécessite un traitement systématique pour contrôler les diarrhées colibacillaires. Environ 80 % des élevages sont concernés. Les porcelets reçoivent un aliment médicamenteux pendant les 15 jours de distribution de l'aliment de 1<sup>er</sup> âge ; les antibiotiques utilisés sont l'association colistine-macrolide, ou colistine – tétracycline, ou l'association triméthoprim-sulfamides. La présence de macrolides ou de tétracyclines permet de contrôler en même temps l'infection par *Lawsonia intracellularis* (iléite).

Dans 15 à 20 % des élevages, le traitement comprend de l'amoxicilline afin de contrôler les infections par *Streptococcus suis*. Tous les porcelets sont traités pour empêcher l'expression ultérieure des septicémies et des méningites.

Dans quelques cas particuliers, un traitement ponctuel, par des macrolides, est nécessaire en cours de post-sevrage, dans l'eau de boisson ou en distribution courte dans l'aliment, pour contrôler des épisodes aigus d'iléite.

Dans 5 % des cas, le contrôle des infections respiratoires qui débutent en post-sevrage nécessite l'utilisation de traitements injectables, par de l'amoxicilline, des céphalosporines, du florfenicol, une association pénicilline-streptomycine ou, parfois, d'une fluoroquinolone.

#### Les porcs en engraissement

Dans 5 % des élevages, on retrouve, comme en post-sevrage, la nécessité de contrôler les infections respiratoires par l'utilisation de traitements injectables (tétracyclines ou amoxicilline à longue action, association pénicilline-streptomycine, florfenicol, parfois fluoroquinolone). Le nombre de porcs concerné par élevage est inférieur à 5 %.

Les élevages affectés par *Actinobacillus pleuropneumoniae*, de façon chronique, nécessitent des injections plus fréquentes, avec les mêmes antibiotiques que précédemment. Environ 5 à 10 % des élevages sont concernés, avec de grosses variations régionales. En cas d'épisode aigu, l'ensemble des porcs d'une même salle est traité par voie orale, avec une tétracycline ou de l'amoxicilline ou des sulfamides-triméthoprim.

## 4. Caprins

Dans cette espèce, très peu de médicaments font l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché et les choix thérapeutiques sont faits dans la plupart des cas dans le contexte de la cascade.

### Les jeunes chevreux

Chez les jeunes chevreux, les infections digestives, le plus souvent dues à des colibacilles, sont prédominantes et sont à l'origine de diarrhées et du syndrome « chevreau mou ». Presque tous les élevages sont concernés, avec une prévalence et une gravité très variable. On utilise alors, par la voie orale, des tétracyclines, de la colistine ou des sulfamides et, dans les cas graves, des quinolones. A l'arrivée en engraissement, les animaux font l'objet d'un traitement systématique par voie orale par de la colistine ou un aminoside.

### Les chevreux en engraissement

Au-delà de l'âge de 21 jours, les infections respiratoires constituent la dominante pathologique. Les pasteurelloses sont le plus souvent impliquées et constituent la première cause de mortalité, qu'il s'agisse de chevreux en engraissement ou de futurs reproducteurs. Elles sont contrôlées avec des *bêta-lactamines* (amoxicilline).

Les mycoplasmoses concernent environ un élevage sur 4 dans lesquels 5 à 10 % des animaux sont affectés. Elles provoquent non seulement des pneumonies, mais aussi des arthrites qui sont relativement faciles à gérer par des injections de macrolides sur les animaux malades.

La listériose est de plus en plus rare. Elle est contrôlée par des injections de florfenicol ou d'ampicilline au coup par coup sur les malades, associées à un changement alimentaire et/ou à l'administration de probiotiques. L'antibiothérapie est efficace, mais nécessite une intervention précoce et longue.

### Les chèvres en lactation

Les diarrhées à Clostridies constituent la première cause de mortalité en début de la période de lactation. Elles sont contrôlées par des mesures diététiques (modifications de la ration) et la vaccination, mais il est parfois nécessaire d'appliquer, au préalable, un traitement antibiotique avec des *bêta-lactamines* ou des sulfamides.

Les infections respiratoires à *Pasteurella (multocida A2* le plus souvent) et *Mycoplasma (agalactiae, capricolum, mycoides, putrefaciens)* sont beaucoup moins fréquentes que chez les jeunes. Elles sont contrôlées par des traitements individuels. Certains cas nécessitent une intervention sur l'ensemble du troupeau : on utilise alors le ceftiofur, dans le cadre de la « cascade », impliquant un délai d'attente de 7 jours. Les avortements sont surtout dus à la fièvre Q qui peut être contrôlée par des injections systématiques de tétracyclines, sous une forme retard pendant la période de tarissement. Il est possible aussi de remplacer le traitement par la vaccination.

Les mammites sont fréquentes et sont dues prioritairement à des Staphylocoques à coagulase négative et à *Corynebacterium pseudotuberculosis*. Les traitements sont pratiqués au moment du tarissement, sur toutes les chèvres dont les taux cellulaires détectés dans le lait sont trop élevés ; le taux cellulaire étant considéré comme un marqueur très fiable de l'état d'inflammation mammaire. La cloxacilline et la spiramycine sont largement utilisées. Ces mammites peuvent aussi être occasionnées par des mycoplasmes et par *Staphylococcus aureus*, qui ne représente cependant que 2 % des infections mammaires. Dans ce cas, les traitements injectables sont préférables, y compris pendant la période de lactation. On utilise surtout des macrolides, et la tylosine en particulier.

Les uvéites sont fréquentes et sont dues à des mycoplasmes ou des *Moraxella*. Elles sont traitées uniquement par des préparations locales, en général intramammaires, donnant de très bons résultats, en particulier celles qui associent un antibiotique (tétracycline, néomycine et/ou amoxicilline) et un anti-inflammatoire stéroïdien (prednisolone).

## 5. Volailles

### Les poulets de chair

Sauf cas exceptionnel, on ne traite pas le poulet de chair car sa durée de vie courte ne le justifie pas. Par contre, les anticoccidiens sont utilisés : sulfamides si la forme clinique est précoce, sinon amprolium dont le délai d'attente est plus court (8 jours). Le toltrazuril est peu utilisé en raison de son coût et de son délai d'attente.

Les maladies respiratoires sont rares, elles sont traitées à l'aide de macrolides et/ou de tétracyclines.

L'entérite nécrosante parfois rencontrée est contrôlée par les macrolides.

La fréquence des traitements peut être estimée à 1 bande sur 20 pour la coccidiose et 1 bande sur 50 pour les anti-infectieux.

### **Les poules pondeuses d'œufs de consommation**

Au cours de la période de ponte, les poules ne reçoivent, en principe, aucun traitement, sauf pour maîtriser les complications bactériennes consécutives à des infections virales ou en cas d'entérites. Les tétracyclines sont utilisées dans le premier cas : environ 10 % des élevages sont concernés et reçoivent un traitement d'une durée de 1 à 2 semaines. Les entérites sont contrôlées par de la colistine, mais cette éventualité est encore plus rare. Quel que soit le traitement choisi, il doit avoir un délai d'attente nul pour la commercialisation des œufs, ce qui est le cas des tétracyclines comme de la colistine.

### **Les pintades**

Le syndrome entérite-frilosité est l'affection la plus fréquente. Il survient vers 10-25 jours ou 6-7 semaines et il est contrôlé par l'utilisation d'oxytétracycline ou de néomycine.

### **Les palmipèdes**

Chez le canard mulard, on rencontre des pasteurellose ponctuelles, traitées par ordre de fréquence décroissante avec des tétracyclines, de l'amoxicilline, des quinolones.

Chez le canard de Barbarie on rencontre plus régulièrement *E. coli* et *Riemerella spp.*, en surinfection à des attaques de réovirose. Les traitements de première intention sont à base d'oxytétracycline ou de l'association triméthoprim-sulfamides. En seconde intention, après une analyse des résultats de l'antibiogramme, des quinolones ou du florfenicol sont parfois utilisés.

### **Les dindes**

L'élevage de la dinde est très difficile depuis l'arrêt du nifursol et des farines de viandes dans l'alimentation, ce qui se traduit par l'apparition d'entérites dès l'âge de 8-10 jours (ITAVI, 2005). Ces dernières sont contrôlées grâce à l'utilisation, souvent répétée, de tétracyclines et/ou de macrolides.

Les problèmes respiratoires surviennent à partir de l'âge de 8 semaines et parfois avant. En première intention, ils sont contrôlés par les sulfamides, l'oxytétracycline ou la colistine. En cas d'échec, le traitement est ajusté en fonction des résultats de l'antibiogramme. Si l'on soupçonne cliniquement une salmonellose ou si on constate de la mortalité au moment du démarrage des animaux, un traitement des jeunes sujets avec de l'enrofloxacin ou de l'amoxicilline peut s'avérer nécessaire.

A l'heure actuelle, on peut considérer que les traitements par antibiotiques concernent un lot sur 2 au cours du démarrage. De plus, 1 lot sur 5 est traité pour des troubles respiratoires avec de grosses différences selon les régions et la densité des élevages : les infections virales augmentent fortement la nécessité de traitement par des antibiotiques.

## **6. Cuniculture**

Les traitements réalisés sont presque toujours collectifs du fait de la conduite en bande d'animaux très proches génétiquement, souvent au même stade physiologique, voire d'âge identique, élevés dans les mêmes locaux, nourris avec le même aliment et donc soumis à la même pression infectieuse. L'aliment médicamenteux est utilisé préférentiellement pour les traitements de fond ; des traitements sont également administrés dans l'eau de boisson notamment en cas d'urgence (épisode aigu de mortalité). La voie parentérale est essentiellement réservée aux reproducteurs.

### **En maternité**

30 à 40 % des aliments sont supplémentés pendant les premiers 21 jours de la lactation : ces suppléments visent à contrôler les pathologies respiratoires qui sont les plus fréquentes sur les femelles. Les molécules vis à vis desquelles les pathogènes sont le plus couramment sensibles, sont : l'oxytétracycline et les associations sulfamides et triméthoprim (intéressantes car ayant aussi un effet anticoccidien).

En cas d'épisode morbide aigu sur les mères, le schéma d'administration classique est une injection, renouvelée 48 ou 72 heures plus tard, lors de la mise bas ou de l'insémination qui sont les deux périodes de plus forte sensibilité des femelles, éventuellement sur 1 ou 2 bandes successives en cas de gros problème. Les antibiotiques utilisés tiennent compte de la pathologie rencontrées, des analyses bactériologiques et de l'efficacité des molécules utilisées. Contre les épisodes aigus de pasteurelloses, les injections d'oxytétracycline sont les plus courantes ; lorsqu'il s'agit de colibacillose, on utilise d'avantage de fluoroquinolones, d'aminosides ou de colistine.

### **En engraissement**

50 % des aliments sont supplémentés, essentiellement en tiamuline pour le contrôle de l'entérocolite. Le traitement est appliqué pendant une durée variable selon le comportement des animaux, réduite au minimum nécessaire et accompagnée de mesures zootechniques adaptées telles que le rationnement. Lorsque la maladie n'est pas contrôlée par la tiamuline, sous couvert de constat d'échec, on peut utiliser la bacitracine dans l'eau de boisson, en respectant les règles définies par l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU).

Les colibacilloses à *E. coli* « attachant-effacants » concernent moins de 10 % des élevages. On traite selon les résultats bactériologiques obtenus et dans le cadre de la cascade de prescription, avec de la colistine, de la néomycine ou de l'enrofloxacin dans l'eau de boisson (durée moyenne du traitement : 5 jours).

Les pasteurelloses chroniques observées en maternité peuvent dans certains cas (moins de 10 %) provoquer des symptômes respiratoires et/ou des abcès en fin d'engraissement. Le traitement antibiotique est administré dans l'eau de boisson. Là encore en fonction de l'antibiogramme réalisé et du respect de la cascade, l'oxytétracycline, les sulfamides ou la doxycycline sont les molécules couramment utilisées.

## 7. Pisciculture

Les productions aquacoles françaises sont très diversifiées, se répartissant entre la conchyliculture et la pisciculture, continentale et marine d'autre part. Dans cette seconde catégorie, les antibiotiques utilisés dans le tableau ci-dessous font l'objet, pour certains d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et sont administrés aux poissons, sur prescription vétérinaire, principalement sous la forme d'un aliment médicamenteux. Le florfenicol peut être considéré comme un cas particulier ; en effet, cette molécule efficace contre les flavobactérioses septicémiques ou cutanées, bénéficie d'une AMM dans de nombreux pays producteurs de saumons ; en France, elle est également parfois utilisée pour traiter les jeunes alevins de salmonidés infectés. L'utilisation d'amoxicilline demeure relativement rare et se limite à une prescription dans le cas de résistance de bactéries incriminées aux antibiotiques ayant une AMM. Enfin, l'érythromycine semble efficace contre *Lactococcus garviae*, responsable d'une pathologie d'apparition récente en France.

Concernant les quantités employées, il est difficile d'en apprécier les tonnages actuellement. Une étude réalisée en 1998 en pisciculture marine française, estimait que l'usage annuel des 4 substances antibactériennes sous AMM et du florfenicol était de 1 500 kg ; cette quantité était surtout marquée par l'utilisation prépondérante d'oxytétracycline (Raymond et Blanc, 1998)<sup>(18)</sup> ; une seconde étude (Pasco, 1994), basée sur les quantités de différents médicaments produits et utilisés en France en pisciculture marine et continentale, aboutit à un chiffre annuel de 11 687 kg de substances actives, dont 2 200 kg de chloramphénicol aujourd'hui interdit. Cette utilisation ne couvre pas l'usage des antiparasitaires. Pourtant les parasites causent probablement la majorité des troubles pathologiques observés en élevage (70 % selon, Raymond et Blanc, 1998)<sup>(19)</sup>.

### Principaux antibiotiques utilisés en aquaculture, en France.

Antibiotique	Voie d'administration	AMM poisson	Indications
Acide oxolinique	Aliments médicamenteux	670 719.5 du 20/10/97 pour les truites	Bactérioses à germe sensible : <i>Yersinia ruckeri</i> , <i>Aeromonas salmonicida</i> , <i>Vibrio anguillarum</i> ...
Fluméquine	Aliments médicamenteux	673 945.6 du 20/10/97 pour saumons et truites	<i>Id. supra</i>
Triméthoprime-sulfadiazine	Aliments médicamenteux	672 378.0 du 06/08/92 pour les poissons	<i>Id. supra</i>
Oxytétracycline	Aliments médicamenteux	672 921.6 du 30/06/92 pour les poissons	<i>Id. supra</i> + entérite non spécifique à <i>Arthromitus</i> + flavobactériose à <i>F. psychrophilum</i>
	Balnéation	-	Flavobactériose cutanée à <i>F. psychrophilum</i> chez les alevins
Florfenicol	Aliments médicamenteux	-	Flavobactériose septicémique ou cutanée à <i>F. psychrophilum</i> chez les alevins et les truitelles,
Amoxicilline	Aliments médicamenteux	-	Bactérioses à germe sensibles, quand résistance aux antibiotiques à AMM,
Érythromycine	Aliments médicamenteux	-	Streptococcose d'eau chaude à <i>Lactococcus garviae</i> , réinfectation à <i>R. salmoninarum</i>

(18) Raymond J.C., Blanc G. 1998. Estimation of the consumption of medicinal substances in the new marine fish farming in France. Bull. Fr. Pêche Piscic., 349, 229-233.

(19) Raymond J.C., Blanc G. 1998. Estimation of the consumption of medicinal substances in the new marine fish farming in France. Bull. Fr. Pêche Piscic., 349, 229-233.

## 8. Animaux de compagnie

Les motifs d'utilisation sont tout d'abord le traitement d'infections bactériennes (évaluées à environ 20-25 % des consultations, certains traitements étant de longue durée comme par exemple le traitement de pyodermites ou d'otites externes) et, plus fréquemment, le traitement antibiotique de couverture des affections virales (traitement lors de gastroentérite hémorragique, herpesvirose, calicivirose, PIF...) mycosiques, ou encore en couverture des opérations chirurgicales.

### Fréquence de traitement - Antibiotiques utilisés

#### *Antibio-prévention*

La molécule la plus utilisée en prévention (autre que lors des affections virales) est la céfalexine, avec une utilisation essentiellement en couverture des opérations chirurgicales.

#### *Thérapeutique*

La famille d'antibiotique la plus utilisée et la plus prescrite est la famille des bêtalactamines (amoxicilline, céfalexine). Les quinolones (marbofloxacin, enrofloxacin, flumequin, ibafloxacin...) sont utilisées de plus en plus fréquemment, supplantant progressivement les sulfamides. En marge de ces deux grandes classes, une tétracycline (doxycycline) et une lincosamide (clindamycine) ont aussi la faveur des prescripteurs.

Les traitements locaux sont justifiés et très fréquemment utilisés (peau-oreilles-yeux).

Les données nationales de ventes précédemment présentées, indiquaient que pour les médicaments destinés uniquement aux animaux de compagnie, les principales familles utilisées sont les sulfamides suivis des céphalosporines et bêta-lactamines, viennent ensuite les macrolides et les tétracyclines.

### Critères du choix

Le choix repose rarement sur une recherche bactériologique assortie d'un antibiogramme, sauf lors de maladie subaiguë ou chronique. Les antibiotiques à large spectre sont ainsi souvent utilisés en première intention.

Les molécules le plus utilisées le sont donc car leur spectre est large, leurs distribution et élimination sont compatibles avec la maladie, leur toxicité limitée, etc. Ainsi, doxycycline ou quinolones sont prescrites pour les affections respiratoires, les bêtalactamines pour la peau, le métronidazole pour le tube digestif, les quinolones lors de méningites....

### Utilisation de spécialités humaines

La galénique des spécialités vétérinaires a considérablement évolué : à chaque espèce peut correspondre une forme appropriée facilitant grandement l'observance du traitement.

Mais, notamment pour des raisons de coût, pour les chiens de grande taille ou les traitements longs par exemple, et bien que la cascade l'interdise, les spécialités humaines sont également prescrites. Les molécules utilisées sont des molécules disponibles également en médecine vétérinaire, généralement sous des formes galéniques plus appropriées au poids des animaux ou à la voie d'administration souhaitée : céfalexine, amoxicilline, amoxicilline + clavulanate, sulfaméthoxazole + triméthoprime, métronidazole...

**ANNEXE 12 : Recommandations d'évolution des systèmes de surveillance nationaux selon leurs objectifs (d'après Cornaglia *et al.*, 2004)\***

Type de surveillance	Sous-type	Recommandations		
		Resapath	Plan de surveillance	Réseau « <i>Salmonella</i> »
Décrire et quantifier les tendances	Décrire et quantifier les phénotypes de résistance vis à vis de critères épidémiologiques	Développer surveillance spatio-temporelle	Mettre en place un planning de prélèvements permettant un suivi temporel (mensuel, trimestriel) permettant la prise en compte de la saisonnalité mais également des conditions d'élevage (alimentation, conditions zootechniques...)	
	Décrire et quantifier les résistances vis-à-vis de critères cliniques	Développer le lien laboratoire-vétérinaire sur l'efficacité clinique	Prendre en compte d'autres types de production	
Evolution de l'incidence d'un mécanisme particulier de résistance			Suivre l'incidence par type de production en augmentant le nombre de souches recueillies	
Evolution de l'incidence de clones résistants particuliers	Phénotype du clone			
	Génotype du clone			
Evolution de l'incidence des infections antibio-résistantes		Développer	Etudier l'imputabilité des espèces commensales aux infections humaines	
Système d'alerte	Mettre en place un système d'alerte		Définir un profil d'alerte et améliorer la réactivité du système en l'ensemble des étapes sur un ou quelques laboratoires d'analyse de routine	Définir et développer

\* Cornaglia, G. Lonnroth, A., Struelens, M. (2004) Report from the European Conference on the Role of Research in Combating Antibiotic Resistance, 2003 Clin Microbiol Infect. 10(5): 473-97.

**ANNEXE 13 : Recommandations d'évolution des systèmes de surveillance nationaux selon la nature des informations recueillies (d'après Cornaglia et al., 2004)**

Description de l'information	Critère	Recommandations		
		Resapath	Plan de surveillance	Réseau « <i>Salmonella</i> »
Information sur les laboratoires	Identification individuelle		Organiser des essais inter-laboratoires	
Information sur les sujets	Fiche de description du sujet			
	Type d'élevage, production		Promouvoir l'analyse de la relation utilisation/résistance chez les différentes espèces animales, comme cela est étudié en production avicole	
	Information sur dates		Organiser un recueil en continu sur l'année	Faire apparaître date de prélèvement
	Information sur souches		Possibilité d'études génotypiques	
	Thésaurus clinique			
Indicateurs, dénominateurs et stratification		Discuter avec les praticiens (filiale de soin)		
Activité laboratoire	Nombre de praticiens			
	Population couverte		Développer des méthodes épidémiologiques d'exploitation	
	Nombre d'échantillons analysés	Discuter avec les partenaires du réseau		
Activité élevage	Taille de l'élevage	Développer d'une surveillance orientée (praticien et/ou élevage)	Développer la connexion de cette surveillance avec les bases de données géographiques	
	Type d'élevage			
	Taille de bandes			

## ANNEXE 13 (suite)

Description de l'information	Critère	Recommandations		
		Resapath	Plan de surveillance	Réseau « <i>Salmonella</i> »
Données	Prise en compte des doublons			
	Justification de la prise en compte des doublons			Utiliser une base de données dédoublonnée pour effectuer les calculs de taux de résistance
	Définition des dupliqués			
	Type de données collectées		Développer des outils de gestion de base de données pour améliorer leur exploitation	
	Mode de stockage de données	Faire évoluer les bases de données	Développer des outils d'analyse spatio-temporelle et évoluer vers une étude de l'association utilisation-résistance ou utilisation/présence (au dessus d'un certain seuil)-absence	
	Fréquence de l'analyse des données		Recueillir en continu des souches et les analyser afin de permettre la mise en place d'un système d'alerte. Un tel dispositif suppose une révision de l'organisation du dispositif	
	Nombre d'isolats minimum pour rapport		Capacité de détection limitée	
	Influence des informations cliniques sur la fréquence d'analyse ?			
	Analyse des variations saisonnières ?			
	Présentation des résultats			
	Fréquence des rapports			Faire un rapport annuel
	Mode de diffusion des rapports			
	Informations incluses dans les rapports			
	Mode de comparaison de données de différentes sources			
Présentation des résultats	R/I/S			
	Quantitatif			
	Tableau			
	Graphique			
Format de rapport	Papier		Mettre en ligne des données	
	Internet			

\* Cornaglia, G. Lonnroth, A., Struelens, M. (2004) Report from the European Conference on the Role of Research in Combating Antibiotic Resistance, 2003 Clin Microbiol Infect. 10(5): 473-97.

## ANNEXE 14 : Résistance aux antibiotiques des bactéries responsables d'infections communautaires non zoonotiques

La résistance aux antibiotiques des bactéries responsables des infections communautaires, non acquises à l'hôpital, (non zoonotiques) est devenue au fil des ans un problème majeur de santé publique, tant au niveau national qu'international. La mise en place de réseaux de surveillance permet de recueillir des données fiables susceptibles de justifier et d'élaborer la mise en place de mesures correctrices.

Dans le domaine des infections broncho-pulmonaires et ORL de l'enfant et de l'adulte, *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque) et *Haemophilus influenzae* occupent le devant de la scène.

Le pneumocoque a, au cours de la décennie écoulée, évolué vers ce qui pourrait être considéré comme une bactérie « nouvelle ». En effet selon l'âge du patient et les pathologies, la résistance du pneumocoque à la pénicilline (et partiellement à d'autres  $\beta$ -lactamines) a connu une évolution rapide, avec plus de 50 % des souches concernées. Cette évolution a été observée surtout pour les souches isolées chez l'enfant au niveau des voies respiratoires supérieures et les souches responsables d'otite moyenne aiguë.

L'émergence de cette résistance est originale car résulte de la modification du génome du pneumocoque par acquisition de fragments de génomes étrangers correspondant aux gènes codant pour les protéines de liaison à la pénicilline (PLP). Cette acquisition de la résistance se fait au niveau des muqueuses oropharyngées de l'enfant (ou de l'adulte) par un mécanisme de transfert génétique (la transformation) à partir de brins d'ADN appartenant à des streptocoques présents au niveau de ces mêmes muqueuses.

Le pouvoir de sélection des antibiotiques et la vie en communauté des nourrissons et des jeunes enfants (garderies, crèches) favorisent la dissémination des souches résistantes profitant de la pression de sélection exercée par de multiples prescriptions d'antibiotiques.

Ce phénomène de diffusion de souches résistantes n'est pas limité au seul milieu familial et à l'environnement proche de l'enfant et des souches résistantes parties d'un pays d'Europe ont pu être retrouvées, disséminées sur plusieurs continents.

La maîtrise de l'évolution de la résistance implique une réduction de la pression de sélection exercée par les antibiotiques corrigée par un bon usage des antibiotiques. Elle peut aussi être partiellement trouvée dans l'utilisation de vaccin conférant une protection contre les pneumocoques les plus fréquents (et les plus résistants) chez l'enfant.

Chez *H. influenzae*, la résistance aux  $\beta$ -lactamines s'est manifestée dès les années 1980 par la production d'une  $\beta$ -lactamase après acquisition du gène codant pour cette enzyme. Il s'agit de la transmission de plasmide de résistance entre souches de la même espèce ou entre souches d'espèces différentes. Au cours des années 1980-1990, l'évolution de la résistance a été progressive mais constante avec au début des années 1990 plus de 50 % des souches capsulées de type b (responsables de méningites) productrices de  $\beta$ -lactamase et résistantes aux amino-pénicillines. La possibilité d'utiliser, pour le traitement des méningites, des céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération conservant leur activité en présence de  $\beta$ -lactamase a minimisé l'importance du problème en terme de santé publique. L'introduction au début des années 1990 de la vaccination et le succès de la démarche vaccinale a permis de réduire encore l'impact de cette résistance acquise.

La résistance des souches non capsulées a suivi, un peu en retrait, l'évolution observée pour les souches capsulées de type b. Ces souches non capsulées sont celles responsables des infections ORL (otites) de l'enfant et de l'adulte (sinusites) et des infections broncho-pulmonaires. Le problème demeure entier en ce début de XXI<sup>e</sup> siècle. A ce jour, cette espèce bactérienne se tient à l'écart de la production de  $\beta$ -lactamase à spectre étendu (BLSE). Par contre, la résistance d'*H. influenzae* par modification de cible (encore !) est en évolution depuis quelques années. Le gène de la principale PLP a subi une ou plusieurs mutations modifiant la protéine enzymatique qui conserve son activité métabolique mais voit son affinité pour les  $\beta$ -lactamines diminuée. Il en résulte une moindre sensibilité aux  $\beta$ -lactamines sans conséquences cliniques réelles. Cette situation pour l'instant peu inquiétante dans notre pays l'est déjà devenue dans d'autres pays comme le Japon où ce mécanisme de résistance confère à certaines souches une résistance à haut niveau qui concerne aussi les  $\beta$ -lactamines les plus actives.

## ANNEXE 15 : Relation entre résistance aux antibiotiques et virulence

La possibilité d'une relation entre la résistance aux antibiotiques et la virulence est une question ancienne et récurrente pour laquelle il n'y a pas de réponse unique et simple. La question posée peut être envisagée à différents niveaux : est-ce que certains mécanismes peuvent être communs à la résistance aux antibiotiques et à la virulence des souches, et est-ce que des gènes de résistance aux antibiotiques et des gènes impliqués dans la virulence peuvent être simultanément présents sur des structures génétiques stables et éventuellement transmissibles. A ces deux niveaux, la pression de sélection par les antibiotiques pourrait favoriser la sélection de souches virulentes.

Sur le premier point, on peut prendre l'exemple de bactéries résistantes aux quinolones. Il a été démontré chez *E. coli* et *Salmonella* qu'un des mécanismes impliqués est l'efflux actif d'antibiotiques. Les pompes d'efflux impliquées, par exemple le système *acrAB-tolC*, ont une faible spécificité et sont capables d'exporter différentes molécules autres que des antibiotiques tels que les sels biliaires. La surexpression de telles pompes chez les bactéries résistantes à ces antibiotiques exportés confère également la résistance aux sels biliaires. Cette propriété favorise la colonisation du tube digestif par les bactéries résistantes.

Au delà de cette relation directe, des relations indirectes et variées existent, par exemple, au niveau des régulations bactériennes, du quorum-sensing.

Sur le second point, on peut s'interroger sur la présence de gènes de résistance aux antibiotiques dans les îlots de pathogénicité (PAI) décrits chez différentes espèces bactériennes, ou sur la présence de gènes liés à la virulence dans des éléments chromosomiques mobiles porteurs de gènes de résistance aux antibiotiques tels que les constins (conjugative, self-transmissible, integrating) décrits chez *Vibrio cholerae* ou le SGI1 de *Salmonella* (cf. texte rapport). Le seul exemple confirmé est celui du PAI de *Shigella flexneri* qui comporte un locus de multirésistance à l'ampicilline, streptomycine, chloramphénicol et tétracyclines, mais également un système de transport de fer impliqué dans la virulence.

Les plasmides qui sont les principaux vecteurs de dissémination de gènes de résistance peuvent également véhiculer des gènes impliqués dans la virulence. On peut ainsi citer la présence sur des plasmides de résistance de gènes codant la synthèse de bactériocines chez *Citrobacter*, de sidérophores chez *E. coli*, de cytotoxines chez *Vibrio cholerae* et *E. coli*, ou de facteurs d'adhésion chez *E. coli*.

## ANNEXE 16 : Modélisation mathématique et analyse quantitative des risques

L'utilisation de la modélisation informatique et mathématique dans l'évolution des dynamiques épidémiques et du risque infectieux dans les populations est devenue, ces dernières années, une approche de plus en plus nécessaire et prise en compte dans les décisions de santé publique (notamment dans sa dimension permettant de proposer des analyses quantitatives des risques voire des conséquences économiques), qu'il s'agisse de prises de décision nationales ou plus locales (Ghani *et al.*, 2000; Boelle *et al.*, 2003). Les modèles de quantification des différents risques de transmission de la résistance tout au long de la chaîne alimentaire sont utiles pour identifier l'importance relative de facteurs de transmission à l'homme et peuvent contribuer à l'optimisation des stratégies de maîtrise du risque.

La modélisation a aussi largement favorisé une meilleure compréhension de la dynamique populationnelle de l'évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques (Austin *et al.*, 1999 ; Lipsitch *et al.*, 2000; Temime *et al.*, 2003 ; Temime *et al.*, 2004). Ces travaux ont montré que la dynamique observée était multifactorielle : l'exposition aux antibiotiques des individus, la transmission des bactéries résistantes parmi les individus (contacts interindividuels directs ou indirects), l'épidémicité intrinsèque de la bactérie, et la probabilité d'émergence d'un nouveau mécanisme de résistance au sein d'une espèce auparavant sensible, en sont des exemples. Ce qui est observé dans un écosystème « pathogène, mécanisme de résistance, antibiotique, population » ne peut alors pas être directement extrapolé dans un autre écosystème.

Mais, au-delà de la simple compréhension du phénomène, un des intérêts majeurs du développement de modèles incluant les spécificités « pathogène, mécanisme de résistance, antibiotique, population » et intégrant les différents niveaux de complexité du phénomène (génétique, bactérien, clinique et populationnel), réside dans les possibilités de prédictions réalistes de la dynamique du risque infectieux lié aux bactéries résistantes. Ainsi, alors que de nouveaux concepts antibiotiques pourraient apparaître dans les années à venir (Cassell *et al.*, 2001; Powers, 2003), la mise au point d'outils susceptibles de contribuer à maîtriser l'émergence et la diffusion de la résistance devrait constituer un enjeu majeur des possibilités de développement durable de ces médicaments candidats.

Des schémas conceptuels de voie de transmission et d'exposition de l'homme ont été proposés (Werner *et al.*, 1998; Witte, 1998). Ils permettent une représentation globale des phénomènes dans une discussion générale mais ne sont pas adaptés dans le développement de modèles d'évaluation de risque quantitative.

Pour les salmonelles, le Danish Zoonosis Centre a proposé récemment un modèle stochastique qui estime le nombre de cas de salmonelloses attribuables pour les principales sources d'aliments (Hald *et al.*, 2004). Le principe est de comparer les salmonelles isolées dans les cas humains à celles isolées dans les productions animales et les espèces animales. En effet, certains sérotypes de salmonelles sont spécifiques d'une espèce animale tandis que d'autres sont communs à plusieurs espèces. Les espèces spécifiques servent de point d'ancrage dans le modèle pour l'analyse des sérotypes provenant de plusieurs sources. L'hypothèse centrale du modèle est que les types spécifiques à une espèce animale sont transmis via les produits de cette espèce. La distribution des types de salmonelles provenant de différentes espèces animales est ajustée sur la distribution des espèces spécifiques. La connaissance détaillée de la prévalence des salmonelles dans les espèces animales et les produits animaux est un pré-requis à ce type de démarche. L'approche stochastique permet de considérer l'incertitude sur l'estimation des différents paramètres et permet une analyse de la capacité des différents types de salmonelles selon les sources alimentaires à provoquer des cas humains.

Jusqu'à ces dernières années, les principaux obstacles à la construction de ces modèles étaient relatifs à la faiblesse (voire l'absence) de données fiables concernant l'exposition de populations aux antibiotiques chez l'animal et chez l'Homme ainsi que la faiblesse des données de surveillance de la résistance bactérienne concernant les pathogènes zoonotiques. Si les systèmes d'informations concernant la résistance bactérienne aux antibiotiques et l'usage des antibiotiques, ne sont pas encore optimaux, ils ont fait l'objet durant ces dernières années d'améliorations importantes permettant de disposer d'informations interprétables et utilisables pour la décision. Les progrès récents dans ces deux domaines rendent réaliste la perspective de développer une analyse quantitative des risques crédible, puisqu'il devient à la fois possible :

- 1 - de confronter la formalisation mathématique aux données ;
- 2 - d'estimer les paramètres à partir des informations disponibles.

La construction et la validation de modèles de diffusion humaine de la résistance bactérienne, tenant compte des différences de comportement en termes d'exposition humaine selon les espèces bactériennes permettraient :

- 1 - d'anticiper ce qu'il est possible d'attendre de l'optimisation de l'usage des antibiotiques dans le monde animal et chez l'Homme, pour minimiser les risques sanitaires liés à la résistance bactérienne ;
- 2 - voire de proposer des outils informatiques destinés aux professionnels, afin d'optimiser les stratégies d'usage collectif des antibiotiques dans les élevages dans une perspective de maîtrise du risque lié à la résistance bactérienne.

Il est indispensable de promouvoir le développement de tels travaux.

## Bibliographie

- Austin, D. J. and R. M. Anderson (1999). « Studies of antibiotic resistance within the patient, hospitals and the community using simple mathematical models. » *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **354**(1384): 721-38.
- Boelle, P. Y., G. Thomas, *et al.* (2003). « Modelling the epidemic of variant Creutzfeldt-Jakob disease in the UK based on age characteristics: updated, detailed analysis. » *Stat Methods Med Res* **12**(3): 221-33.
- Cassell, G. H. and J. Mekalanos (2001). « Development of antimicrobial agents in the era of new and reemerging infectious diseases and increasing antibiotic resistance. » *Jama* **285**(5): 601-5.
- Ghani, A. C., N. M. Ferguson, *et al.* (2000). « Predicted vCJD mortality in Great Britain. » *Nature* **406**(6796): 583-4.
- Hald, T., D. Vose, *et al.* (2004). « A Bayesian approach to quantify the contribution of animal-food sources to human salmonellosis. » *Risk Anal* **24**(1): 255-69.
- Lipsitch, M., C. T. Bergstrom, *et al.* (2000). « The epidemiology of antibiotic resistance in hospitals: paradoxes and prescriptions. » *Proc Natl Acad Sci U S A* **97**(4): 1938-43.
- Powers, J. H. (2003). « Development of drugs for antimicrobial-resistant pathogens. » *Curr Opin Infect Dis* **16**: 547-551.

- Temime, L., P. Y. Boelle, *et al.* (2003). « Bacterial resistance to penicillin G by decreased affinity of penicillin-binding proteins: a mathematical model. » *Emerg Infect Dis* **9**(4): 411-7.
- Temime, L., D. Guillemot, *et al.* (2004). « Short- and long-term effects of pneumococcal conjugate vaccination of children on penicillin resistance. » *Antimicrob Agents Chemother* **48**(6): 2206-13.
- Werner, G., I. Klare, *et al.* (1998). « Association between quinupristin/dalfopristin resistance in glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* and the use of additives in animal feed. » *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **17**(6): 401-2.
- Witte, W. (1998). « Medical consequences of antibiotic use in agriculture. » *Science* **279**(5353): 996-7.

## ANNEXE 17 : Réponses du groupe de travail aux commentaires reçus lors de la consultation extérieure en novembre 2005.

Une consultation nationale auprès des principaux représentants d'organismes professionnels de la médecine vétérinaire et humaine (cf liste p 4) a été organisée en novembre 2005 sur le projet de rapport du groupe de travail. L'ensemble des commentaires reçus a été pris en compte. Quelques uns ont conduit à de légères modifications du rapport. Cette annexe reprend les principaux commentaires ayant appelé une réponse du groupe de travail, sans modification du rapport.

### Commentaires sur la section 1 : « Usage des antibiotiques chez l'animal ».

Origine du commentaire	Commentaire	Réponse du groupe de travail
Centre national de référence de la résistance aux antibiotiques (CNR antibiotiques)	Indicateurs de consommation d'antibiotiques en milieu animal. Les raisons pour lesquelles un indicateur animal global de consommation est beaucoup plus difficile à trouver qu'un indicateur global humain (DDD/1000 habitants/an) sont très bien expliquées. Mon sentiment est qu'il faut certainement poursuivre cette recherche avec nos partenaires européens mais qu'il faut insister sur l'intérêt de suivre également, et peut-être d'abord et avant tout, la consommation globale d'antibiotiques en tonnes/an. En effet, si les indicateurs spécialisés par espèce sont extrêmement utiles pour analyser la structure de la consommation et déterminer les points spécifiques où faire porter les efforts pour la réduction de l'usage, c'est en revanche la consommation globale qui a le plus sens d'un point de vue écologique et c'est sa diminution qui a le plus de chances d'améliorer à la baisse l'évolution de la résistance. Ceci est incontournable en raison des multiples phénomènes de résistance croisée au sein des familles d'antibiotiques et de co-résistance entre ces familles.	La mesure du tonnage global est réalisée depuis 1999 et ce suivi sera poursuivi. L'interprétation par espèce est difficile, cependant les données obtenues pour chaque famille d'antibiotique permettent d'avoir des données intéressantes sur l'évolution des consommations.
	On apprend d'ailleurs avec intérêt dans le rapport que la consommation animale est en France environ deux fois supérieure en tonnage à la consommation humaine, alors que les chiffres européens fournis à la conférence de Copenhague en 1997 indiquaient un équivalence presque parfaite des consommations humaines et animales. Il serait intéressant de discuter ce point dans le rapport en suggérant que deux hypothèses explicatives sont possibles : soit une modification à la hausse très rapide des consommations animales en Europe, soit une très grande surconsommation française par rapport aux autres pays européens. Cette dernière hypothèse peut apparaître comme la plus probable étant donné les surconsommations nationales en médecine humaines, tant en ville qu'à l'hôpital par rapport, à nos partenaires européens.	Compte tenu de la méthode peu précise pour récolter les données d'usage, les comparaisons semblent inappropriées.  Les données présentées par l'industrie à Copenhague sont discutables. La méthodologie de recueil n'a pas été divulguée. Il ne semble pas approprié d'établir une comparaison avec ses données et d'en tirer des conséquences.

## ANNEXE 17 (suite) - Commentaires sur la section 1 : « Usage des antibiotiques chez l'animal ».

Origine du commentaire	Commentaire	Réponse du groupe de travail
Syndicat de l'industrie du médicament vétérinaire (SIMV)	<p>Certaines affirmations doivent être relevées. Elles concernent :</p> <p><b>Une défiance des auteurs vi-à-vis des différents acteurs de l'antibiothérapie chez l'animal.</b></p> <p><b>Défiance vi-à-vis des éléments fournis par l'industrie (repris plusieurs fois et notamment dans les recommandations générales).</b></p> <p><b>Défiance vis-à-vis des prescripteurs et distributeurs</b></p> <p><b>Certaines affirmations procèdent d'une méconnaissance de la réglementation européenne et française et notamment des lignes directrices actuelles qui s'appliquent au médicament vétérinaire.</b></p>	<p>Sur l'impression de « défiance » : pas de modification du rapport. Le rapport ne met pas en doute l'honnêteté des acteurs.</p> <p>Compte tenu des enjeux et tout comme en médecine humaine, l'indépendance ou la confrontation de différentes sources concernant la surveillance reste la moins mauvaise garantie de la crédibilité des informations produite.</p>
	<p>Il est affirmé que le mécanisme de résistance est insuffisamment documenté dans les dossiers d'enregistrement. Il existe des Lignes Directrices européennes dans ce domaine et les industriels sont tenus de les respecter totalement dans le cadre des dossiers de demandes d'AMM.</p>	<p>Le groupe de travail peut toujours estimer, que même en suivant les lignes directrices, les aspects relatifs à la résistance sont insuffisamment documentés.</p>
SIMV	<p><b>Certaines affirmations mériteraient d'être modulées ou atténuées</b></p> <p>- Le rapport envisage d'emblée la diminution de l'usage des antibiotiques en élevage en préconisant la suppression quasi-totale des antibiotiques à usage préventif et en diminuant ceux à usage curatif. La voie orale, voie d'administration majeure dans les élevages, est présentée comme ayant de nombreux inconvénients. (cf recommandations générales)</p> <p>Tout programme mis en place avec cette approche de réduction de l'utilisation des antibiotiques sans perspective de bénéfice sera mal appliqué et donc conduira à l'échec. Par contre une démarche justifiée par un usage raisonné, prudent et judicieux avec une perspective de retombée économique sur l'élevage aura plus de chance d'être suivi et appliqué.</p> <p>En aucun point du rapport, il n'est fait mention des denrées en provenance de pays tiers (partie non négligeable des denrées consommées en France) pour lesquelles aucune donnée concernant l'usage des antibiotiques en élevage n'est disponible ou accessible. Comment peut-on faire une évaluation du risque à ce niveau ?</p>	<p>Le rapport n'envisage pas « d'emblée la diminution de l'usage des antibiotiques en élevage en préconisant la suppression quasi-totale des antibiotiques à usage préventif et en diminuant ceux à usage curatif .... ».</p> <p>La priorité du groupe de travail a été centrée sur l'impact sur la santé humaine. L'approche du groupe de travail repose donc sur le fait que la dimension économique fait partie de la gestion du risque et non de l'évaluation. Le groupe de travail a cherché à mettre en avant les moyens d'améliorer cette évaluation.</p> <p>L'annexe 1 mentionne des données d'importation et d'exportation selon les filières. Il n'y a pas de réponse actuellement sur l'évaluation du risque lié à la résistance transmise par les denrées alimentaires importées. Les recommandations ont été complétées dans ce sens.</p>

## ANNEXE 17 (suite) - Commentaires sur la section 1 : « Usage des antibiotiques chez l'animal ».

Origine du commentaire	Commentaire	Réponse du groupe de travail
Union fédérale des consommateurs – Que choisir (UFC-Que choisir)	Nous nous étonnons de la forte proportion (25 %) de délivrances de médicaments vétérinaires assurées par les groupements de producteurs : - Les conditions, les qualifications, les usages dans ce cadre ne sont pas précisés ; - Même remarque au sujet des pharmaciens (8,5 %) des cas.	Dans l'état des connaissances actuelles, il n'existe pas d'études d'utilisation (délivrance par les divers ayant droit, prescription dans le cadre de la cascade); cette pratique est encadrée sur le plan réglementaire. Le rapport répond à la question sur les groupements de producteurs: « Dans certaines conditions précises, les groupements de producteurs agréés peuvent aussi délivrer des médicaments vétérinaires, si ceux-ci ne sont pas soumis à prescription ou pour ceux soumis à prescription s'ils sont inscrits sur une liste positive et utilisés dans le cadre d'un plan de prévention (programme sanitaire d'élevage). « L'acquisition, la détention et la délivrance de ces médicaments doivent être faites sous le contrôle d'un vétérinaire ou d'un pharmacien participant effectivement à la direction technique du groupement (article L. 5143-8 du CSP » <sup>(20)</sup> . Le fait que les médicaments soient délivrés par les groupements de producteurs ou les pharmaciens n'a pas de conséquence sur la santé publique et les risques de résistance à partir du moment où toute utilisation fait l'objet d'une prescription vétérinaire. Ce qui doit être strictement encadré et surveillé, c'est donc l'existence de ces prescriptions et leur réévaluation périodique, qui sera garantie par la visite régulière qui est maintenant réglementairement définie.
UFC-Que choisir	Les cas des prescriptions assurées dans le cas des « cascades » nous semblent très peu clairs : les modalités, les objectifs recherchés, l'ampleur de ces pratiques, les opérateurs impliqués et leurs qualifications, l'enregistrement de ces pratiques, les assurances sur la qualité de ces pratiques ne sont pas renseignées.	L'article L5143-4 concerne les usages dispensés dans le cadre de la cascade. La cascade étant réglementairement encadrée, il n'est pas nécessaire de reprendre les textes en détail : la cascade est nécessaire car elle pallie le déficit en médicaments disponibles pour de nombreuses affections, en particulier pour les espèces mineures.
UFC-Que choisir	Les cas de métaphylaxie et d'antibioprévention sont évoqués : ces traitements de groupe devraient faire l'objet d'encadrement plus strict que ce qui semble être le cas actuellement. De plus, peu de données sont portées à notre connaissance : fréquence, type d'animaux, nom des médicaments, type de traitement, existence de guide de bonnes pratiques ...	L'annexe 11 apporte des éléments à ce sujet. La métaphylaxie et l'antibioprévention sont bien contrôlés par la prescription : il s'agit dans la plupart des cas de la prévention des signes cliniques sur des sujets infectés et non d'une antibioprévention arbitraire. Dans tous les cas, la prescription est précédée par un diagnostic initial. Ce qui est plus difficile c'est de faire ensuite cesser le traitement car il existe de nombreux cas où l'arrêt du traitement a été suivi d'une réapparition des signes cliniques. Concernant les détails, il est impossible de les donner : ce n'est pas un rapport mais une vraie bibliothèque qu'il faudrait rédiger !...
UFC-Que choisir	Les auteurs mentionnent que les productions françaises labellisées et biologiques limitent l'usage des antibiotiques, cependant, les modalités et les conséquences (positives ou négatives) de ces limitations ne sont pas détaillées, ni les applications potentielles aux autres types de culture dans le cas d'incidences positives.	Quelques données sont référencées dans le rapport. Il ne serait cependant pas scientifiquement rigoureux de s'appuyer sur leurs résultats pour développer une synthèse compte tenu de la rareté des études.
UFC-Que choisir	Les guides de bonnes pratiques sont « nombreux », néanmoins, le rapport n'apporte aucune information sur leurs qualités, les bénéfices et leurs inconvénients éventuels ne sont pas passés en revue. Il aurait été intéressant de les analyser et de les synthétiser tout en regardant leur usage en France.	Le groupe de travail s'est centré sur l'analyse de risque. Evaluer les guides d'usage demanderait un travail spécifique du ressort des gestionnaires.

(20) Arrêté du 5 septembre 2003 fixant la liste des médicaments vétérinaires prévue au deuxième alinéa de l'article L. 5143-6 du code de la santé publique.

## ANNEXE 17 (suite) - Commentaires sur la section 1 : « Usage des antibiotiques chez l'animal ».

Origine du commentaire	Commentaire	Réponse du groupe de travail
UFC-Que choisir	Les alternatives à l'usage des antibiotiques sont envisagées. Nous voudrions connaître quelles suites à ces alternatives sont envisagées, si les alternatives sont appliquées en France, leur impact sur l'antibiorésistance.	Le groupe de travail a choisi de ne pas développer les alternatives aux antibiotiques. Néanmoins, les moyens qui peuvent être développés sont à la fois de nature zootechnique, alimentaire et médicale : <ul style="list-style-type: none"> <li>• zootechniques : amélioration de l'état sanitaire des reproducteurs.</li> <li>• alimentaires, telle que l'optimisation du contrôle des pathologies digestives par une modification de la formule alimentaire,</li> <li>• moyens médicaux : <ul style="list-style-type: none"> <li>- développement de nouveaux vaccins destinés à la prévention des colibacilloses, des spirochètes digestifs, des infections à <i>Lawsonia intracellularis</i>, des <i>campylobacters</i> ou des salmonelles</li> <li>- utilisation des acidifiants, probiotiques.</li> </ul> </li> </ul>
UFC-Que choisir	La retranscription sur le registre d'élevage est obligatoire. Nous voudrions connaître si cet arrêté du 5 juin 2000 est appliqué, quelles sont les modalités de contrôle par les services officiels et si ces indications sont exploitées.	Une recommandation concerne l'importance du registre d'élevage ; les modalités de contrôle relèvent des actions de gestion et non d'évaluation.
UFC-Que choisir	Nous nous interrogeons sur les usages illégaux, sur les importations des antibiotiques (via notamment l'utilisation d'internet) et sur les prescriptions faites par des vétérinaires étrangers.	Par nature les usages illégaux sont plus difficilement identifiables et quantifiables.
UFC-Que choisir	Il serait intéressant de croiser en détail les types d'antibiotiques en consommations animale et humaine, de connaître l'usage des antibiotiques les plus cruciaux en médecine humaine en médecine vétérinaire.	Cette remarque rejoint le débat actuel international sur la définition des antibiotiques critiques faisant l'objet d'un encart. L'annexe 6 apporte des éléments de comparaison entre les antibiotiques ayant une AMM vétérinaire et chez l'homme.
UFC-Que choisir	Nous nous interrogeons sur l'usage des coccidiostatiques.	Le suivi des ventes des coccidiostatiques est piloté par la DGAI ; les derniers résultats, de 2004, ont été communiqués en nov. 2005 et ne sont pas inclus dans le rapport d'expertise.
UFC-Que choisir	Nous nous interrogeons sur la validité de la notion de masse corporelle totale potentiellement traitée en médecine vétérinaire connaissant les lacunes dans le recueil des données de consommation d'antibiotiques.	Le problème auquel cette question fait référence porte sur la disponibilité d'un dénominateur permettant de faire des comparaisons d'usage d'antibiotiques en fonction des différentes espèces animales, voir même avec l'homme. Il n'est pas d'indicateur parfait, mais la prise en compte de la masse corporelle pour effectuer cette comparaison ne semble pas déraisonnable.
UFC-Que choisir	L'automédication est signalée sans qu'aucune donnée chiffrée ne soit mise en avant.	Il n'y a pas de données disponibles, d'où l'intérêt d'exploiter le registre d'élevage. L'automédication est à proscrire, bien entendu, ce qui ne peut être obtenu que si le registre d'élevage est bien tenu, ce qui doit être vérifié par des contrôles et assorti de sanctions en cas d'infractions. Les sanctions doivent concerner les éleveurs pour les sensibiliser (c'est le seul moyen) et non exclusivement les vétérinaires. A ce jour, les moyens d'évaluation de cette pratique sont insuffisants. C'est la raison pour laquelle cette pratique est évoquée dans le rapport ainsi que la nécessité de la contrôler. Parmi les moyens de contrôle : <ul style="list-style-type: none"> <li>- la mise en place stricte du registre d'élevage ;</li> <li>- la nécessité de faire des contrôles en élevage et sur les carcasses avec des méthodes de recherche des résidus qui soient plus sensibles et des contrôles plus fréquents.</li> </ul>
UFC-Que choisir	Les vétérinaires peuvent être prescripteurs et délivrer les médicaments : cette situation n'encourage-t-elle pas la surconsommation d'antibiotiques ?	Le groupe de travail tient à souligner les conflits d'intérêt possibles et la nécessité d'une clarification en termes d'une meilleure indépendance. Le fait que les vétérinaires soient prescripteurs et aient la possibilité de délivrer les médicaments est un sujet très sensible : il a été discuté au sein du groupe de travail. Cette question relève de la gestion des risques ; le groupe de travail s'est centré sur l'évaluation des risques. Il faut néanmoins souligner qu'en médecine humaine, le fait que les médicaments soient délivrés par les pharmaciens ne constitue en aucun cas une garantie d'un usage optimal, comme en témoigne l'exemple de la France pur l'usage communautaire des antibiotiques.

## ANNEXE 17 (suite) - Commentaires sur la section 1 : « Usage des antibiotiques chez l'animal ».

Origine du commentaire	Commentaire	Réponse du groupe de travail
UFC-Que choisir	Les traitements précoces et préventifs, évoqués devraient être plus clairement explicités notamment leurs modalités, leurs bonnes pratiques et leurs mises en place.	Expliciter plus parait difficile ; tout traitement est adapté à une situation particulière. Des informations sont présentées dans l'annexe 11.
UFC-Que choisir	Une comparaison sommaire des chiffres de production animale mis au regard de la consommation d'antibiotique ferait apparaître de grosses différences entre ce qui se pratique en France par rapport aux productions et consommations du Danemark. Il semble indispensable de chercher à élucider ces différences. Dans le cas où cette analyse confirmerait un fort différentiel entre le Danemark et la France dans l'utilisation des antibiotiques, cela devrait se traduire par de fortes recommandations dans le rapport de l'Afssa.	Les comparaisons nécessiteraient que les modalités de recueil de l'information et les méthodes d'analyse soient au mieux standardisées dans les deux pays. La comparaison avec les données danoises est intéressante pour sa valeur indicative, mais il ne faut pas en faire une règle car les conditions de l'élevage sont très différentes : - la production est très centralisée, entre les mains d'une seule organisation ce qui n'est pas le cas en France : les recommandations sont plus faciles à faire suivre et l'absence de concurrence évite les pratiques démagogiques ; - les chiffres qui sont donnés ne reflètent pas forcément la réalité ; - le Danemark, comme d'autres pays, a vu sa consommation d'antibiotiques augmenter après l'arrêt des facteurs de croissance.
UFC-Que choisir	En résumé, pour répondre aux recommandations, il faut insister sur les points suivants : - Appuyer les procédures pharmacocinétiques/ pharmacodynamiques - Les procédures « cascades » sont-elles à bannir ? à limiter sûrement, à encadrer aussi, - Insister sur les registres d'élevage, d'application obligatoire, - Appuyer sur l'élaboration des guides de bonnes pratiques, Limiter le recours à l'utilisation des nouvelles générations d'antibiotiques, - Les usages zootechniques (facteurs de croissance, maîtrise de la flore intestinale) devraient être interdits ou tout au moins très fortement limités, - Les alternatives devraient clairement mises en avant, notamment la bonne hygiène en élevage, - Chercher l'excellence par comparaison avec les meilleures pratiques étrangères (Danemark), - Une analyse des pratiques d'élevage est à faire, afin de les améliorer - Analyser plus finement les utilisations des antibiotiques par filière (notamment porcine, bovine et avicole) à l'instar du travail présenté dans le rapport intermédiaire « Utilisation des antibiotiques chez l'animal et résistance aux antibiotiques chez les bactéries d'origine animale. », 2000, - Au delà du contrôle des résidus d'antibiotiques, nous nous interrogeons sur les contrôles d'antibiorésistance faits sur les produits d'importation ; il serait intéressant d'avoir une image plus précise de l'antibiorésistance portée par les aliments importés. - Il serait intéressant d'avoir, d'avoir par filière animale, des graphiques rappelant sur plusieurs années les tonnages d'antibiotiques à usages thérapeutique curatif, métaphylaxique, en antibioprévention et comme promoteur de croissance, en médecine vétérinaire, ceci en comparaison des tonnages de production par filière.	Il faut distinguer les propositions entrant dans la gestion du risque de celles permettant d'améliorer l'évaluation. Le groupe de travail s'est centré sur l'évaluation ; les recommandations portent donc sur l'amélioration de l'évaluation. A ce titre, effectivement, les recommandations porteront sur l'extension de l'utilisation des registres d'élevage, l'extension du recueil sur les filières actuellement non concernées et sur les denrées alimentaires importées. L'idée de disposer par filière animale de données historiques de l'usage des antibiotiques en fonction de leur indication est excellente ; néanmoins, il est impossible de réinventer l'histoire. C'est pour cela qu'une des recommandations majeure du groupe est de se donner les moyens pour que le futur de la surveillance de la résistance aux antibiotiques permette, à terme, de réaliser de tels graphiques. Les procédures PK-PD sont prises en compte dans les dossiers d'AMM. Ensuite, leur application est entre les mains de la prescription des vétérinaires qui font leurs choix thérapeutiques et posologiques en fonction de ces données. - La procédure de la cascade est indispensable pour pallier le manque de médicaments dans certaines espèces. Rien n'indique qu'il soit actuellement nécessaire de la limiter ou de modifier les textes réglementaires qui en délimitent le cadre. Il pourrait être envisagé d'évaluer l'application de cette réglementation. - Les usages zootechniques sont totalement terminés depuis le 31 décembre 2005. Les alternatives sont développées : elles peuvent être encore étoffées : - Bonnes pratiques zootechniques en élevage : respect des normes de densité, de conduite d'élevage, conduite en bandes d'animaux du même âge permettant de vider totalement les locaux et de les désinfecter avant l'entrée de la bande suivante, amélioration de la biosécurité des élevages qui permet d'éviter l'entrée de nouveaux contaminants, - Amélioration sanitaire des élevages en haut des pyramides génétiques : cette mesure est extrêmement efficace. Elle a largement été appliquée au Danemark en élevage porcin ce qui est peut-être l'une des explications à la situation favorable de ce pays, - Développement de vaccins chaque fois que c'est possible et utilisation pertinente de ces derniers : cette mesure est extrêmement efficace comme on a pu le voir par exemple avec la vaccination contre la mycoplasmosse du porc qui a considérablement réduite les traitements anti-infectieux, - Les alternatives aux facteurs de croissance ne peuvent pas revendiquer d'effet sur la santé : leur rôle étant purement zootechnique, ils sortent du cadre de ce rapport.

## ANNEXE 17 (suite) - Commentaires sur la section 1 : « Usage des antibiotiques chez l'animal ».

Origine du commentaire	Commentaire	Réponse du groupe de travail
Syndicat national des vétérinaires libéraux (SNVL)	Les conclusion du rapport Tellier, rédigé à la demande du madame la Directrice générale de l'alimentation, mais non encore publié, démontrent que la délivrance des médicaments curatifs, dont nombre de spécialités antibiotiques représente près de 40 % de l'activité pharmaceutique des groupements de producteurs que le code de la santé publique restreint pourtant à une pharmacopée préventive compatible avec une fonction d'organisation de la production.	Hors sujet du groupe de travail. La délivrance des antibiotiques par les groupements de producteurs n'est pas un problème dès lors que la prescription vétérinaire est rigoureusement assurée par un vétérinaire qui connaît effectivement les élevages : le registre d'élevage où sont rassemblés les rapports de visite doit pouvoir en témoigner.
SNVL	Ainsi la fonction équivoque de l'aliment médicamenteux contenant des substances antibactériennes, se substitue parfois aux additifs qui sont désormais interdits et qui avaient pour fonction d'optimiser les résultats zootechniques. Ainsi, l'usage accru de médicaments injectables, dits de longue action introduit un biais statistique dans la mesure où les tonnages d'antibiotiques moindres aboutissent à un contact entre les populations bactériennes et les antibiotiques au moins aussi prolongé qu'avec des spécialités nécessitant des injections récurrentes. Ainsi, la fonction trouble du portage et du colisage massifs des médicaments contenant des substances antimicrobiennes n'est pas sans incidence sur un usage incontrôlé et abusif de ces spécialités.	Il est peu vraisemblable que les aliments médicamenteux puissent se substituer aux facteurs de croissance. En effet, les contraintes réglementaires encadrent leur prescription et leur préparation constituent des garanties raisonnables. Les doses thérapeutiques, donc les taux d'incorporation, sont beaucoup plus élevées que des doses utilisées en facteurs de croissance et les durée d'administration sont beaucoup plus courte (5 à 15 jours au maximum) ce qui limite le risque de sélection de bactéries résistantes. Par ailleurs, la fabrication en usine impose une standardisation et des contrôles des processus qui conduisent à une meilleure garanties des taux d'incorporation. Les préparations injectables à longue action qui facilitent l'observance des traitements constituent une avancée en matière de gestion de la résistance. Le colisage n'est pas un facteur de risque pour une utilisation exagérée dès lors que la prescription par un vétérinaire qui connaît l'élevage est respectée : à notre époque, avec l'augmentation de la taille des troupeaux, il est impossible à l'éleveur de se déplacer chaque fois qu'il a besoin d'un traitement. On peut souligner que le colisage doit être limité à des zones géographiques raisonnables.
SNVL	p. 43 La prescription dans le cadre des programmes sanitaires d'élevage, ne nécessite actuellement qu'une connaissance très relative de l'élevage puisque les commissions régionales de la pharmacie émettent généralement un avis favorable au PSE dès lors qu'une visite annuelle serait prévue alors que la liste positive recèle des substances antibactériennes.	Le problème de la liste positive est un problème réglementaire en cours d'examen.
Association mondiale vétérinaire d'aviculture (AMVA)	Nécessité de mieux souligner la mise en place, dans les filières avicoles, de mesures pilotes destinées à mieux suivre l'utilisation des antibiotiques: fiche d'élevage adressée à l'abattoir avant l'abattage et permettant aux services vétérinaires de connaître les traitements reçus, intervention du vétérinaire comme conseil dans le cadre des "démarches-qualités" visant à maîtriser d'abord l'apparition des troubles par le contrôle de l'environnement zootechnique de l'animal. Ces démarches de qualité intègrent souvent une utilisation raisonnée des antibiotiques. L'évolution actuelle des démarches qualité vers un format HACCP pourrait conduire à l'avenir vers une amélioration des possibilités d'auto contrôle dans ces domaines.	Les guides d'usage sont présentés ; évaluer les guides d'usage demanderait un travail spécifique du ressort des gestionnaires.

## ANNEXE 17 (suite) - Commentaires sur la section 1 : « Usage des antibiotiques chez l'animal ».

Origine du commentaire	Commentaire	Réponse du groupe de travail
AMVA	<b>Nécessité d'inclure les produits importés dans les plans de surveillance de l'antibiorésistance</b> : des données seraient souhaitables dans le rapport - ou des précisions quant à la possibilité d'obtenir de telles données par les systèmes de surveillance actuellement en place - quant à la nature et la fréquence des antibiorésistances rencontrées chez les bactéries isolées des produits avicoles importés. Les possibilités et pratiques thérapeutiques susceptibles d'être mises en œuvre dans certains pays tiers sont en effet très différentes de celles autorisées par les exigences européennes. L'introduction de telles données dans le rapport permettrait aussi de donner au consommateur à l'origine de la saisine une image (positive) du niveau relatif de ce qui est fait en France.	L'annexe 1 mentionne des données d'importation et d'exportation selon les filières. Il n'y a pas de réponse actuellement sur l'évaluation du risque lié à la résistance transmise par les denrées alimentaires importées. Les recommandations ont été complétées dans ce sens.
AMVA	<b>Nécessité d'envisager dans des aspects plus pratiques liés à la distribution des antibiotiques</b> . Il est clair que la disponibilité à bas prix de certaines molécules le cas échéant importées ne peut qu'encourager une plus large utilisation, favorisant ainsi l'émergence de résistance. Dans l'optique de préciser cette question, une présentation du décret sur la prescription en médecine vétérinaire serait intéressante.	La prescription est détaillée dans le rapport. Il ne faut pas oublier que les antibiotiques restent sur prescription vétérinaires et donc le prix du médicament n'influe pas sur sa consommation. Le vétérinaire reste garant d'une bonne utilisation.

## Commentaires sur la section 2 : « Impact de l'usage des antibiotiques sur la résistance chez l'animal ».

Origine du commentaire	Commentaire	Réponse du groupe de travail
CNR antibiotiques	La lecture du rapport laisse l'impression qu'il est impossible de trancher sur l'importance respective des transferts dans le sens animal-homme et de ceux dans le sens homme-animal. Les données publiées ne permettent en effet pas de trancher sur ce point et il est peu probable que cette question pourra recevoir une réponse définitive dans l'avenir pour de nombreuses raisons méthodologiques, d'ailleurs fort bien explicitées dans le texte du rapport. Il me semble néanmoins que deux remarques pourraient être ajoutées qui justifient de focaliser l'action sur le contrôle des échanges dans le sens animal-homme. D'abord c'est in fine la santé humaine qui nous préoccupe avant tout. Ensuite les occasions de contacts des hommes avec les produits des animaux qui ont été traités par des antibiotiques sont infiniment plus nombreuses, notamment par les produits alimentaires, que les occasions de contact des animaux avec les produits d'humains ayant été traités par ces médicaments. Cette disparité évidente doit forcément influencer l'intensité des flux de transfert dans un sens par rapport à l'autre. Enfin, notre propre travail (Aubry-Damon H. et al. Emerg. Infect. Dis. 2004) cité dans le rapport et son complément moléculaire (Armand-Lefevre et al. Emerg. Infect. Dis. 2005, non cité) démontrent clairement, au moins pour l'espèce <i>Staphylococcus aureus</i> , l'importance de transfert animal homme et sa direction.	S'il existe beaucoup d'occasions de contact des humains avec les produits d'animaux traités par les antibiotiques, les opportunités de contacts des animaux avec les produits d'humains ou les produits d'animaux traités par les antibiotiques sont également nombreuses (via l'environnement, les eaux, champs d'épandage etc...) et il est difficile d'affirmer que la balance penche d'un côté (ou de l'autre) en l'absence de données réellement solides et vu la complexité des voies de circulation des bactéries. L'exception étant les <i>campylobacters</i> et les salmonelles, mais ceci est bien exposé dans les paragraphes correspondants. Par ailleurs, au cours de la discussion sur l'article ayant fait l'objet d'une auto-saisine de l'AFSSA, les conclusions de transfert dans le sens animal/homme n'étaient pas apparues si claires que mentionnées.

**ANNEXE 17 (suite) - Commentaires sur la section 2 : « Impact de l'usage des antibiotiques sur la résistance chez l'animal ».**

Origine du commentaire	Commentaire	Réponse du groupe de travail
UFC-que choisir	<p>Il serait souhaitable de comparer les données françaises (tableau 19) avec celles recueillies par d'autres organismes comme par exemple celles citées dans les rapports danois Danmap, où les résistances relevées sont apparemment nettement plus faibles qu'en France.</p> <p>Cette comparaison faite dans le tableau 23 souligne que la situation de l'antibiorésistance portée par <i>Campylobacter</i> en France est l'une des pires et bien loin de la situation danoise. Là aussi comment expliquer ces différences ? Il est clairement fait mention de liens démontrés entre traitement par antibiotiques et apparition d'antibiorésistance, de la rapidité de la diffusion des antibiorésistances.</p>	<p>Essayer d'établir des corrélations entre les pratiques d'usages et les taux de résistance observés entre les différentes filières ne paraît pas envisageable compte tenu des limites identifiées à propos des systèmes de surveillance. Le rapport préconise l'amélioration de ces systèmes d'information. Cela devrait permettre dans le futur d'établir de telles corrélations.</p> <p>Tant du point de vue de la surveillance de la consommation que de la résistance, il serait idéal de pouvoir faire des comparaisons internationales ; néanmoins les dispositifs d'informations sont actuellement beaucoup trop hétérogènes pour que ces comparaisons puissent être rigoureusement interprétées. Tendre à homogénéiser ces systèmes de surveillance est bien entendu une ambition qu'il faut garder à l'esprit ; néanmoins il apparaît dans un premier temps indispensable de privilégier l'amélioration du dispositif pour la France ; c'est avant tout des informations obtenues d'un outils stable qui permettront d'enregistrer des tendances évolutives ayant du sens.</p>
UFC-que choisir	<p>Nous constatons que les élevages en agriculture « biologique » font apparaître une moindre prévalence d'antibiorésistance. Les modalités de ce mode d'élevage permettent clairement de diminuer l'antibiorésistance. Nous souhaiterions connaître les enseignements que le groupe de travail compte en tirer.</p>	<p>Ce type d'étude reste ponctuel ; en généraliser la portée serait hasardeux. Il paraît clair en revanche que la surveillance de la résistance dans les élevages doit prendre en compte dans le futur les modalités d'élevage.</p>
UFC-que choisir	<p>Les effets des traitements sont importants dans l'apparition de l'antibiorésistance : les traitements thérapeutiques induisent moins d'antibiorésistance que ceux dits sub-thérapeutiques. Quelles recommandations le groupe de travail en tire-t-il ?</p>	<p>Rien n'indique qu'il y ait une différence qui ne soit pas reliée avec le clivage thérapeutique/sub-thérapeutique puisque l'impact de l'exposition aux AB est multifactoriel. A ce titre, le nombre d'animaux exposés par unité de temps est probablement un des déterminants majeur ; c'est bien pour cela qu'une des recommandations du rapport porte sur les méthodologie de suivi des antibiotiques.</p>
UFC-que choisir	<p>Nous notons que la réversibilité de l'antibiorésistance est constatée lors de l'arrêt d'utilisation des antibiotiques.</p>	<p>Cette affirmation ne peut être généralisée (cf « A retenir » section 2).</p>
UFC-que choisir	<p>Le rapport insiste plusieurs fois sur les facteurs d'hygiène et autres facteurs environnementaux, quelles recommandations pratiques et opérationnelles peuvent-elles en découler ?</p>	<p>Cette remarque concerne les aspects de gestion.</p>

**ANNEXE 17 (suite) - Commentaires sur la section 3 : « Diffusion de la résistance à l'Homme et conséquences pour la santé publique ».**

Origine du commentaire	Commentaire	Réponse du groupe de travail
CNR antibiotiques	<p>Logique de la lutte contre la résistance bactérienne</p> <p>Comme indiqué dans le rapport, il est extrêmement difficile de démontrer que les infections dues à des bactéries résistantes sont plus graves que celles dues à des bactéries sensibles, la principale raison en étant que ce ne sont généralement pas les mêmes patients qui sont infectés avec les unes et avec les autres. Multiplier les études pour démontrer ce point n'est peut-être pas judicieux car les études risquent d'avoir des résultats qui ne vont pas dans le sens d'une plus grande gravité des infections dues à des bactéries résistantes. Il y a à cela une raison simple qui est que tant que nous disposons d'un antibiotique efficace dans une situation donnée le traitement peut généralement être assuré dans des conditions à peu près satisfaisantes.</p> <p>La vraie raison pour laquelle il faut combattre avec acharnement et détermination la résistance bactérienne est que nous ne disposons plus de nouveaux antibiotiques et qu'il est fort peu probable que cela change fondamentalement dans un avenir prévisible. Le risque réel qui est devant nous est celui de la pan-résistance qui rendraient les infections dues à de telles bactéries complètement intraitables. C'est en raison de ce risque majeur, et chaque jour un peu plus proche, comme cela est largement souligné dans le rapport, qu'il faut à mon sens poursuivre l'action de lutte contre la résistance bactérienne c'est-à-dire contre l'usage des antibiotiques dans tous les cas où ils ne sont pas utiles et/ou indispensables.</p>	<p>Des travaux mesurent les conséquences de la résistance aux antibiotiques sur la mortalité. Multiplier ces études serait de nature à fournir des données susceptibles de renforcer la mobilisation en santé publique sur ces questions.</p>



## Liste des abréviations

---

**ADI** : Acceptable Daily Intake  
**Afssa** : Agence française de sécurité sanitaire des aliments  
**Afssaps** : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé  
**AGP** : Antibiotic growth promoters (voir ARF)  
**AMM** : Autorisation de mise sur le marché  
**ANMV** : Agence nationale du médicament vétérinaire  
**ARBAO** : Antibiotic resistance in bacteria of animal origin  
**ARF** : Antibiotiques régulateurs de flore  
**ATC** : Anatomical Therapeutic Chemical Classification  
**ATU** : Autorisation temporaire d'utilisation  
**BASC** : British society of antimicrobial chemotherapy,  
**CA-SFM** : Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie  
**CMI** : Concentration minimale inhibitrice  
**C3G** : Céphalosporine de troisième génération  
**DANMAP** : Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme  
**DDD** : Defined daily dose  
**DGAI** : Direction générale de l'alimentation  
**DIN** : Deutsches Institut für Normung  
**EIL** : Essai inter-laboratoires  
**ESAC** : European surveillance of antibiotic consumption  
**ECSMID** : European society of clinical microbiology and infectious diseases  
**EUCAST** : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing  
**LMR** : Limite maximale de résidu  
**NCCLS** : National Committee of Clinical Laboratory Standards  
**OIE** : Office international des epizooties  
**OMA** : otites moyennes aiguës  
**OMS** : Organisation mondiale de la santé  
**ONERBA** : Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques  
**PCR** : Polymerase chain reaction  
**PDD** : Prescribed daily dose  
**Résapath** : Réseau de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes (France)  
**RCP** : Résumé des caractéristiques du produit  
**SIMV** : Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire et Réactifs  
**SNGTV** : Société nationale des groupements vétérinaires  
**VETCAST**  
**VICH** : the International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products.

## Remerciements

---

Mme Mireille Chaton-Schaffner et M. Louis Egron (SIMV), auditionnés le 5 juillet 2004, sur la question des usages des antibiotiques chez les espèces animales.

Mlle Julie David (Ingénieur INA-PG) dont l'analyse méthodologique des études épidémiologiques portant sur la relation entre l'exposition aux antibiotiques et la résistance bactérienne en élevage a été exploitée dans ce rapport.

M. le Pr Eric Denamur (PUPH, Paris 7), auditionné le 1 juillet 2004 sur la question de la probabilité de transmission de gènes de résistance par *E. coli* entre l'animal et l'homme.

M. Philippe Maugendre (Afssaps), pour avoir fait bénéficier le groupe de ses compétences dans le domaine de la surveillance des usages des antibiotiques en médecine humaine.

M. Philippe Paquette (Ofimer), pour les données relatives aux produits de la pêche.

Mme Arlot et Vol (IRSA) pour les données relatives au poids de la population française.

Les représentants des Groupements Techniques Vétérinaires, de la Société Française de Buiatrie et de l'Association Française des Vétérinaires pour Animaux de Compagnie, pour les informations communiquées sur les usages des antibiotiques dans les différentes filières animales.

L'ensemble des relecteurs pour leur commentaires critiques et constructifs.

**Additif** (directive 96/51/CE modifiant la directive 70/524/CEE): substances ou préparations qui sont utilisées dans l'alimentation animale afin :

- d'influer favorablement les caractéristiques des matières premières pour aliments des animaux ou des aliments composés pour animaux ou des produits animaux

ou

- de satisfaire des besoins nutritionnels des animaux ou d'améliorer la production animale notamment en influençant la flore gastro-intestinale ou la digestibilité des aliments pour animaux

ou

- d'apporter dans l'alimentation des éléments favorables pour atteindre des objectifs nutritionnels particuliers ou pour répondre aux besoins nutritionnels spécifiques momentanés des animaux

ou

- de prévenir ou de réduire les nuisances provoquées par les déjections animales ou d'améliorer l'environnement des animaux.

**Aliments médicamenteux** (directive 2001/82/CE): tout mélange de médicament(s) vétérinaire(s) et d'aliment(s) préparé préalablement à sa mise sur le marché et destiné à être administré aux animaux sans transformation, en raison des propriétés curatives ou préventives ou des autres propriétés du médicament visées au point « médicament vétérinaire ».

**Aliment supplémenté** (Manuel pratique. Maladies des bovins, Institut de l'élevage, 2000, Ed. France agricole) : aliment contenant sans qu'il soit fait mention de propriétés curatives ou préventives, certaines substances de la pharmacopée fixées par arrêté ministériel.

**Animaux producteurs de denrées alimentaires** : animaux dont la destination est la production de denrées consommées par l'homme (viande, œufs, lait).

**Animal de reproduction ou d'élevage** (Code sanitaire pour les animaux, OIE, 2004, [http://www.oie.int/fr/normes/mcode/F\\_00003.htm](http://www.oie.int/fr/normes/mcode/F_00003.htm)) : désigne tout animal, domestiqué ou élevé en captivité, qui n'est pas destiné à être abattu dans un bref délai.

**Antibioprévention ou antibioprophylaxie** : (proposition du groupe) administration d'un antibiotique avant la contamination potentielle, afin de prévenir celle-ci dans une situation de risque avéré (exposition à un agent infectieux, immunodépression, acte chirurgical).

**Bande** (d'après le dictionnaire des termes vétérinaires et zootechniques, Ed. Vigot, 1975) : Pour les volailles, effectif d'animaux constitué dès l'éclosion et conservé sans modification pendant toute la vie économique des sujets.

Pour les porcs : effectif d'animaux de même âge constitué dès la naissance (porcs à l'engrais) ou au même stade physiologique (truies reproductrices).

**Cascade** : possibilité d'utiliser les médicaments hors AMM dans des conditions définies par l'article L5143-4 du Code de la Santé Publique, grâce à une ordonnance du 11 avril 2001, transposant les dispositions de la directive 81/851 CEE.

**Coccidiostatiques** (Dictionnaire des termes vétérinaires et zootechniques, Ed. Vigot, 1975) : produit chimiothérapeutique qui est introduit dans la ration, à petite dose, pendant toute la période sensible, pour inhiber la reproduction des coccidies (protozoaires intracellulaires nucléés, parasites des cellules épithéliales de l'intestin) au stade de la schizogonie et éviter ainsi la maladie clinique tout en provoquant cependant l'apparition d'une immunité d'infection.

**Critères de Hill** : Les études épidémiologiques (descriptives ou analytiques) sont des études d'observation : elles ne permettent d'obtenir qu'une présomption de causalité, le niveau de présomption causale dépendant de l'association d'un certain nombre de critères. Des critères de présomption causale ont été proposés par Bradford Hill. L'analyse de ces critères permet de caractériser l'association entre un facteur de risque et une maladie en terme de niveau de preuve. Ces critères incluent : la « force de l'association » entre l'exposition au facteur de risque et le risque de maladie, « l'existence d'une relation dose-effet » entre le niveau d'exposition au facteur de risque et le risque de maladie, l'absence d'ambiguïté sur la séquence « exposition-maladie ». La « constance des résultats » des différentes études, la « plausibilité de l'hypothèse », la « cohérence des résultats », et la « spécificité de l'association » complètent ces critères.

**Histomonostatique** (d'après le Dictionnaire des termes vétérinaires et zootechniques, Ed. Vigot, 1975) : produit chimiothérapeutique qui est introduit à petite dose, pendant toute la période sensible, pour inhiber la reproduction des Histomonas (protozoaires intracellulaires nucléés, parasites des cellules épithéliales de l'intestin) au stade de la schizogonie et éviter ainsi la maladie clinique tout en provoquant cependant l'apparition d'une immunité d'infection

**Incidence** : le taux d'incidence est égal au nombre de nouveaux cas par unité de temps divisé par la taille de la population.

*Note : dans le contexte de ce rapport le terme « cas » désigne les animaux porteurs d'une résistance.*

**Inférence** (Dictionnaire de l'Académie française) : Opération consistant à établir qu'une proposition est vraie par le seul fait de sa liaison avec une ou plusieurs propositions dont la vérité a été établie précédemment.

**LMR** : teneur maximale en résidu acceptable dans les denrées alimentaires issues d'animaux traités.

**Médicament vétérinaire** (directive 2001/82/CE): substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales.

Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques chez l'animal est également considérée comme médicament vétérinaire.

**Métaphylaxie** (d'après Manuel pratique - Maladies des bovins, Institut de l'élevage, 2000, Ed. France agricole): traitement anti-infectieux collectif (curatif ou préventif) par antibiothérapie.

**Odd Ratio** : (cf. définition de Risque relatif).

**Pharmacologie** : Etude de l'origine, de la nature, des propriétés et des actions des médicaments et de leurs effets sur les organismes vivants. La pharmacocinétique est une des composantes de la pharmacologie qui décrit la disposition des médicaments dans l'organisme, elle précise de façon qualitative et quantitative les processus d'absorption, de distribution, de métabolisation et d'élimination du principe actif.

La pharmacocinétique envisage l'action de l'organisme sur le médicament, alors que la pharmacodynamie s'intéresse à l'action du médicament sur l'organisme ou le parasite. Celle-ci vise à quantifier les effets d'un médicament sur l'organisme et de les relier à la dose administrée ou aux paramètres pharmacocinétiques.

**Prévalence** (Bouyer, Épidémiologie, Principes et méthodes quantitatives, INSERM, 1995) : proportion de malades présents dans la population à un instant donné.

*Note : dans le contexte de ce rapport le terme « malades » désigne les animaux porteurs d'une résistance.*

**Prophylaxie** (Manuel pratique - Maladies des bovins, Institut de l'élevage, 2000, Ed. France agricole) : ensemble de moyens visant à éviter ou limiter l'apparition ou l'extension d'une maladie. Ces moyens sont généralement mis en œuvre de façon concertée par les éleveurs d'une même région ou d'un même pays, avec l'appui des autorités administratives. On distingue prophylaxie médicale qui fait appel à des produits biologiques (test sur l'animal ou au laboratoire, vaccins, antiparasitaires...) et la prophylaxie sanitaire, basée sur des mesures d'hygiène (désinfection, quarantaine, abattage des animaux contaminés...) ou zootechnique (répartition des animaux, alimentation). Pour certaines maladies, la loi rend la prophylaxie obligatoire. Le terme prophylaxie implique une notion de résultat plus forte que celle de prévention.

**Résidus** (directive 86/469/CE) : « Résidus de substances ayant une action pharmacologique ainsi que de leurs produits de transformation (métabolites) qui subsistent dans la viande ou autres denrées alimentaires provenant de l'animal auquel le médicament en cause a été administré et susceptibles de nuire à la santé humaine ».

**Risque relatif** : facteur par lequel le risque de maladie est multiplié en présence d'exposition  $RR = R_{\text{exposé}} / R_{\text{non exposé}}$  où  $R_{\text{non exposé}}$  et  $R_{\text{exposé}}$  sont les risques de maladie chez des sujets respectivement non exposés et exposés au facteur de risque. L'odd ratio est le rapport de la quantité  $R/1-R$  calculée chez les exposés à sa valeur chez les non exposés.

*Note : dans le contexte de ce rapport le terme « maladie » représente le portage d'une résistance.*

**Temps d'attente** : Temps qui s'écoule entre la dernière administration d'un médicament à l'animal et le moment où les teneurs de résidus dans les tissus ou dans les productions (lait, œuf) deviennent inférieures aux LMR.

**Zoonose** (Code sanitaire pour les animaux, OIE, 2004, [http://www.oie.int/fr/normes/mcode/F\\_00003.htm](http://www.oie.int/fr/normes/mcode/F_00003.htm)) : désigne toute maladie ou infection naturellement transmissible des animaux à l'homme.

## Liste des annexes

---

ANNEXE 1 : Production nationale, importation et exportation des aliments d'origine animale .....	167
ANNEXE 2 : Contrôle de la publicité des médicaments à usage humain .....	169
ANNEXE 3 : Réglementation de la publicité des médicaments vétérinaires .....	170
ANNEXE 4 : Classification des additifs à l'alimentation animale .....	171
ANNEXE 5 : Classification des désinfectants .....	171
ANNEXE 6 : Tableau par principe actif des antibiotiques ayant une AMM en thérapeutique humaine / thérapeutique vétérinaire... ..	172
ANNEXE 7 : Sources d'information relatives à l'utilisation des antibiotiques.....	177
ANNEXE 8 : Exemples de systèmes nationaux de surveillance de l'utilisation des antibiotiques .....	178
ANNEXE 9 : Unités de mesure des consommations d'antibiotiques .....	180
ANNEXE 10 : Modalités de calcul de la masse corporelle des espèces animales potentiellement consommatrices d'antibiotiques .....	182
ANNEXE 11 : Etat des lieux de l'utilisation des antibiotiques thérapeutiques dans les différentes filières de production animale .....	184
ANNEXE 12 : Recommandations d'évolution des systèmes de surveillance nationaux selon leurs objectifs .....	191
ANNEXE 13 : Recommandations d'évolution des systèmes de surveillance nationaux selon la nature des informations recueillies .....	192
ANNEXE 14 : Résistance aux antibiotiques des bactéries responsables d'infections communautaires non zoonotiques.....	194
ANNEXE 15 : Relation entre résistance aux antibiotiques et virulence .....	195
ANNEXE 16 : Modélisation mathématique et analyse quantitative des risques.....	195
ANNEXE 17 : Réponses du groupe de travail aux commentaires reçus lors de la consultation extérieure en novembre 2005.....	197

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Additifs antibiotiques autorisés aux Etats-Unis.....	15
Tableau 2 : Exemples de guide d'usage de l'antibiothérapie.....	17
Tableau 3 : Anti-infectieux dont l'usage est interdit pour le traitement des animaux dont les productions sont destinées à la consommation humaine.....	19
Tableau 4 : Familles et sous-familles des antibiotiques ayant une AMM en thérapeutique humaine/thérapeutique animale pour toutes les voies d'administration autorisées et commercialisées au moins une fois entre 1999 et 2003 (janvier 2004) .....	21
Tableau 5 : Tonnage d'antibiotiques vendu en France, de 1999 à 2002, en médecine vétérinaire (Source ANMV) .....	29
Tableau 6 : Tonnage d'antibiotiques vendu en France, de 1999 à 2002, en médecine humaine pour un usage systémique (Source Afssaps).....	29
Tableau 7 : Tonnages d'antibiotiques vendus en 2002, en médecine humaine et vétérinaire, et part relative des deux populations dans le tonnage de chaque famille d'antibiotiques (Sources Afssaps, ANMV) .....	30
Tableau 8 : Masse corporelle, exprimée en kilogrammes, des populations totales, humaines et animales, potentiellement traitées par des antibiotiques, de 1999 à 2002.....	30
Tableau 9 : Ventes annuelles d'antibiotiques, de 1999 à 2002, rapportées à la masse corporelle de la population humaine ou animale considérée, exprimées en milligramme de principe actif par kilogramme de masse corporelle (Sources Afssaps, ANMV).....	30
Tableau 10 : Principaux paramètres pharmacocinétiques.....	47
Tableau 11 : Paramètres pharmacodynamiques .....	47
Tableau 12 : Mécanismes de résistance aux antibiotiques .....	51
Tableau 13 : Types d'information sur la résistance bactérienne.....	58
Tableau 14 : Liste des bactéries suivies par le Resapath en fonction des filières animales.....	63
Tableau 15 : Antibiotiques suivis par le Resapath en filière bovine .....	64
Tableau 16 : Liste minimale d'antibiotiques testés par le Resapath en filières avicole et porcine .....	65
Tableau 17 : Antibiotiques testés dans le cadre du plan de surveillance en France .....	65
Tableau 18 : Liste des antibiotiques testés systématiquement pour la surveillance des salmonelles d'origine non humaine .....	69
Tableau 19 : Fréquences de résistance (Souches classées R) de Salmonella spp. à chaque antibiotique en fonction de la filière animale d'origine dans le secteur « santé et production animale » en France entre 2001 et 2003 (Source Réseau « Salmonella », Afssa-Lerqap).....	70
Tableau 20 : Objectifs et caractéristiques des différents réseaux nationaux.....	71
Tableau 21 : Nature des informations collectées par les différents réseaux nationaux .....	72
Tableau 22 : Modalités de gestion des différents programmes de surveillance nationaux .....	74
Tableau 23 : Pourcentage de résistance des souches de Campylobacter jejuni isolées de poulets selon les pays .....	76

Tableau 24 : Taux de résistance aux antibiotiques chez <i>Escherichia coli</i> isolés soit d'un élevage « agriculture biologique » soit d'un élevage conventionnel fort consommateur d'antibiotiques dans 3 filières de production (Bertrand et al., 2002).....	79
Tableau 25 : Résultats du plan des résidus chimiques 2002 – Contrôle orienté. (Note de service DGAL/SDSPA/N2004-8104 du 29 mars 2004. Bilan des plans de contrôle 2002 des résidus chimiques dans les denrées d'origine animale produites au niveau national.).....	94
Tableau 26 : Mortalité associée à la résistance à la vancomycine lors des infections à entérocoque ....	115
Tableau 27 : Gènes de résistance transférables aux bêta-lactamines chez les staphylocoques .....	119
Tableau 28 : Gènes de résistance transférables aux bêta-lactamines chez les entérocoques.....	119
Tableau 29 : Gènes transférables de résistance aux macrolides présents chez les staphylocoques isolés chez l'homme et les animaux.....	120
Tableau 30 : Gènes transférables de résistance aux macrolides présents chez les streptocoques et entérocoques isolés chez l'homme et l'animal.....	121
Tableau 31 : Gènes conférant la résistance aux streptogramines rapportés chez les souches d'origine animale ou humaine (ces gènes sont souvent associés dans les souches résistantes) (modifié d'après (Hershberger et al., 2004) .....	122
Tableau 32 : Gènes transférables de résistance présents chez <i>Salmonella</i> isolées chez l'homme et l'animal.....	126
Tableau 33 : Gènes transférables de résistance présents chez <i>E. coli</i> isolés chez l'homme et chez l'animal .....	126
Tableau 34 : Gènes transférables de résistance présents chez <i>Pasteurella</i> / <i>Haemophilus</i> isolés chez l'homme et chez l'animal .....	127
Tableau 35 : Pourcentage de résistance aux antibiotiques des souches de <i>Campylobacter jejuni</i> et <i>Campylobacter coli</i> isolées chez le poulet et l'homme en 2002 en France.....	134
Tableau 36 : Tonnage de fluoroquinolones vendu en France de 1999 à 2002.....	135
Tableau 37 : Taux de résistance aux antibiotiques des principaux sérotypes détectés dans les foyers de salmonelloses humaines chez l'homme, l'animal et dans les produits alimentaires (France, 2002) (d'après Weill et al.(Weill et al., 2004a) et données du réseau « Salmonella », Afssa-Lerqap .....	137
Tableau 38 : Evolution de la fréquence du phénotype de penta-résistance ASCTSu, chez différents sérotypes de <i>Salmonella</i> d'origine non humaine (source Réseau « Salmonella », Afssa-Lerqap) .....	137
Tableau 39 : Fréquence de résistance des <i>Salmonella</i> isolées des produits les plus fréquemment impliqués dans les TIAC – Années 2002-2003.....	138

## Liste des figures

---

Figure 1 : Evolution des ventes, exprimées en tonnage, de 1999 à 2002 des différentes familles d'antibiotiques utilisées en médecine vétérinaire (source Afssa/ANMV).....	28
Figure 2 : Evolution des ventes, exprimées en tonnage, de 1999 à 2002 des différentes familles d'antibiotiques utilisées en médecine humaine (source Afsaps).....	28
Figure 3 : Parts des médicaments humains et vétérinaires dans les ventes des familles d'antibiotiques en 2002.....	31
Figure 4 : Part relative du tonnage total des différentes familles d'antibiotiques, des médicaments humains et vétérinaires dans les ventes enregistrées en 2002.....	31
Figure 5 : Evolution de l'usage vétérinaire des différentes familles d'antibiotiques, exprimées en milligramme de principe actif par kilogramme de masse corporelle animale, de 1999 à 2002.....	33
Figure 6 : Evolution de l'usage chez l'homme des différentes familles d'antibiotiques, exprimées en milligramme de principe actif par kilogramme de masse corporelle, de 1999 à 2002.....	33
Figure 7 : Ventes de spécialités antibiotiques en tonnage en 2002 par familles et selon les animaux destinataires : animaux de compagnie seuls (axe de droite), animaux de production seuls et animaux de compagnie et de production (axe de gauche).....	34
Figure 8 : Courbes de bactéricidie (taille de la population exprimée en unités formant colonies (UFC) en fonction du temps) obtenues avec différentes concentrations en antibiotique pour un antibiotique temps-dépendant (spiramycine contre <i>Staphylococcus aureus</i> (Renard et al., 1993) et un antibiotique concentration dépendant (Colistine contre <i>Escherichia coli</i> (Renard et al., 1996).....	47
Figure 9 : Mécanismes de transferts des gènes de résistance .....	52
Figure 10 : Variation des niveaux de résistance chez <i>Enterococcus faecium</i> isolés des fèces de volaille au Danemark en fonction des quantités d'avilamycine consommées (d'après source DANMAP).....	81