



Bulletin épidémiologique Santé animale - alimentation

Novembre 2012/numéro 53

Spécial
Antibiotiques et
Antibiorésistances

Sommaire détaillé en page 2

ÉDITORIAL

Les médicaments destinés à l'Homme sont, depuis quelques années maintenant, de plus en plus souvent remis en question quant à leur efficacité, mais aussi quant à leur utilisation. Parmi eux, les antibiotiques et les anticancéreux font, dans une certaine mesure, encore exception. Les médicaments destinés aux animaux, et en particulier les antibiotiques, peuvent aussi poser question, notamment quant à leurs modes d'administration ou à leurs usages, avec le risque que les résistances sélectionnées chez des bactéries d'origine animale puissent ensuite être transmises à l'Homme. Mais nous verrons dans ce numéro que ce risque de transmission existe dans les deux sens.

À l'occasion de la Journée européenne de l'antibiorésistance de 2012 paraît ce numéro spécial du Bulletin Epidémiologique, intitulé « Antibiotiques et Antibiorésistances ». Ce numéro aborde les différents aspects de la problématique, en parallèle chez l'animal et chez l'Homme. Simultanément paraît en novembre 2012 un numéro spécial du BEH (Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire) sur le même sujet, dont nous ne saurions que trop vous recommander la lecture. (<http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire>).

La consommation des antibiotiques en médecine vétérinaire est longuement abordée dans le premier article, et celle en médecine humaine est résumée dans le second (on se reportera au BEH pour lire l'article complet). Les systèmes de surveillance chez l'animal et chez l'Homme font l'objet de plusieurs articles, ainsi que certains aspects spécifiques des résistances (notamment chez *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Staphylococcus aureus*) et de leurs transmissions Homme-animal ou animal-Homme.

Soucieux des usages, notamment en médecine vétérinaire (voir les articles sur les usages dans les principales filières d'élevage en France), et de leurs possibles conséquences sur l'émergence et la dissémination de résistances à des molécules aujourd'hui en nombre limité, les pouvoirs publics ont mis en place en médecine humaine et en médecine vétérinaire, tant au niveau national qu'au niveau européen, des « Plans Antibiotiques » qui vous sont présentés ici.

On a longtemps cru que le coût biologique de la résistance était tel pour les bactéries qui les portent que, sitôt la pression de sélection disparue, sitôt disparaissait la résistance. C'est bien loin d'être toujours le cas. Un article fait le point sur cette problématique qui doit, à terme, compter dans l'analyse de risque.

Enfin le numéro se termine en abordant dans un article de synthèse le problème crucial des échanges Homme-animal et animal-Homme des bactéries résistantes aux antibiotiques. Documenter ces événements, les analyser et peut-être un jour les modéliser est un enjeu et un challenge pour la prochaine décennie.

Pour terminer, nous voulons remercier très chaleureusement tous les auteurs, les relecteurs et les membres du Comité de rédaction dédié à ce numéro (voir en dernière page) qui, sollicités, ont accepté de contribuer à ce numéro spécial, point de départ nous l'espérons d'une réflexion, d'une surveillance et d'une évaluation continue et sérieuse du problème zoonotique majeur que constitue la résistance aux antibiotiques.

Le comité de rédaction

Le Bulletin épidémiologique est une publication conjointe de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail de la Direction générale de l'alimentation du ministère de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt

SOMMAIRE DÉTAILLÉ *TABLE OF CONTENTS*

Spécial Antibiotiques et Antibiorésistances

Page 3	La consommation des antibiotiques à usage vétérinaire en France entre 1999 et 2010 <i>Antimicrobials consumption in animals in France between 1999 and 2010</i>
Page 7	Evolution 2000-2010 de la consommation d'antibiotiques en France en médecine humaine <i>Evolution 2000-2010 of the antibiotic use in humans in France</i>
Page 8	Utilisation des antibiotiques chez les ruminants domestiques en France : résultats d'enquêtes de pratiques auprès d'éleveurs et de vétérinaires <i>Antibiotic use in domestic ruminants in France: results from surveys of practices among farmers and veterinarians</i>
Page 12	Usage des antibiotiques en filières porcine, avicole et cunicole en France – résultats d'enquêtes <i>Antibiotic usage in pig, poultry and rabbit production in France – results from end-users surveys</i>
Page 16	Le réseau Résapath de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes chez les animaux : évolution du réseau et des résistances depuis dix ans <i>RESAPATH, a network for surveillance of antibiotic resistance in pathogenic bacteria in animals in France: evolution of the network and of the resistance since 10 years</i>
Page 19	L'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance aux antibiotiques (Onerba) en France : 15 ans d'histoire <i>The French « National Network for the Epidemiology of the Resistance to Antibiotics »: 15 years of history</i>
Page 21	Réseau MedQual : surveillance de l'évolution des résistances des souches d' <i>Escherichia coli</i> isolées en ville <i>MedQual: a network to survey antibiotic resistance of Escherichia coli at the community level</i>
Page 25	Les Plans de Surveillance de l'Antibiorésistance en santé animale : le contexte européen et les évolutions récentes <i>Antimicrobial Resistance Surveillance Program in animal health: the European perspective</i>
Page 29	Les nouvelles dispositions en matière de surveillance de la résistance aux antibiotiques : « European Guidelines » <i>New European Guidelines for the surveillance of antibiotic resistance</i>
Page 30	Les plans de surveillance de la résistance aux antibiotiques de <i>Salmonella</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus</i> et <i>Campylobacter</i> mis en œuvre dans les filières animales en France <i>Monitoring plans for antimicrobial resistance of Salmonella, Escherichia coli, Enterococcus and Campylobacter implemented in animals in France</i>
Page 37	Les entérobactéries résistantes aux céphalosporines de dernières générations : de l'animal à l'Homme <i>Enterobacteria resistant to third/fourth generation cephalosporins: from animals to humans</i>
Page 40	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline (SARM) : un partage entre l'Homme et l'animal <i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): a common concern in Humans and Animals?</i>
Page 43	Le plan français d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 <i>The French national plan of alert on antibiotics 2011-2016</i>
Page 44	Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire <i>The French national plan to reduce antibiotic resistance in veterinary medicine</i>
Page 45	Coût biologique et évolution de la résistance aux antibiotiques <i>Biological cost and evolution of antibiotic resistance</i>
Page 50	Antibiorésistance : le passage animal - Homme, mythe ou réalité ? <i>The question of antibiotic resistance transfer between Animals and Humans</i>
Page 53	Un congrès international sur l'antibiorésistance <i>An international congress on antimicrobial resistance</i>
Page 54	Colloque du ministère de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt : « Évaluer la consommation d'antibiotiques à usage vétérinaire et la réduire » <i>French Ministry for Agriculture, Food Industry and Forestry seminar on the assessment and decrease of antibiotic use for vet purposes</i> Rencontres scientifiques de l'Anses. « L'antibiorésistance en santé animale » <i>ANSES's seminar on antimicrobial resistance and animal health</i>
Page 55	Publications à paraître en novembre <i>Due for publication in November</i>

La consommation des antibiotiques à usage vétérinaire en France entre 1999 et 2010

Anne Chevance (1) (anne.chevance@anses.fr), Gérard Moulin (1), Claire Chauvin (2), Emilie Gay (3)

(1) Anses, Agence nationale du médicament vétérinaire, Fougères, France

(2) Anses, Laboratoire de Ploufragan-Plouzané, France

(3) Anses, Laboratoire de Lyon, France

Résumé

En France, les laboratoires pharmaceutiques communiquent chaque année, les chiffres de ventes des médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques à l'Anses-ANMV. Les données de ventes sont ensuite exprimées en quantité de matière active vendue et en poids vif traité, plus représentatif de l'exposition des animaux aux antibiotiques. Le tonnage d'antibiotiques vendus diminue (- 23 % entre 1999 et 2010), mais cette diminution ne correspond pas à une diminution de l'exposition des animaux aux antibiotiques. De fait, l'exposition des animaux aux antibiotiques a augmenté entre 1999 et 2007, et depuis 2008 une diminution de l'exposition a été constatée. Le suivi national est un outil simple de suivi quantitatif des consommations antibiotiques qui donne une vision macroscopique de l'usage des antibiotiques des animaux de rente et de compagnie. Le suivi national est complémentaire des enquêtes en élevage ou auprès de vétérinaires permettant de mieux comprendre les modalités d'usage et les facteurs susceptibles d'influencer les consommations.

Mots clés

antibiotiques, suivi des ventes, indicateur des ventes d'antibiotiques

Abstract

Antimicrobials consumption in animals in France between 1999 and 2010

In France, the Anses-ANMV coordinates the monitoring of veterinarian antimicrobial sales based on annual reporting by marketing authorisations holders. The sales data are expressed in weight of active ingredient and in weight of animals treated, this indicator gives a better information of the exposure of animals to antimicrobials. The volume of antimicrobial sales decreases (decrease of 23 % between 1999 and 2010), but this fall in volumes does not mean that exposure to antimicrobials decreases. Actually, animal exposure increased from 1999 to 2007 and has declined since 2008. The national survey is a simple tool to monitor antimicrobial sales and gives a global view of antimicrobial use in farm and companion animals. The national survey is complementary to farm or veterinarian surveys that are essential to know use conditions and factors associated with antimicrobial consumption.

Keywords

antimicrobials, monitoring of sales, measurement units of antimicrobials exposure, survey

Le marché français du médicament vétérinaire représente le premier marché européen avec 835 millions d'euros de chiffre d'affaires en France et 1,4 milliard d'euros à l'exportation, dont 400 millions pour la seule Union européenne (SIMV, 2009). Parmi les médicaments vétérinaires, les antibiotiques constituent la classe thérapeutique la plus utilisée. Par ailleurs, l'usage des antibiotiques est susceptible d'entraîner la sélection de résistances bactériennes qui peuvent se disséminer dans l'environnement ou la chaîne alimentaire. Depuis 1999, le ministère en charge de l'agriculture a financé la mise en place par l'Anses-Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) d'un suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques, selon la ligne directrice de l'OIE sur le contrôle des quantités d'agents antimicrobiens utilisés chez les animaux dont la chair ou les produits sont destinés à la consommation humaine (Code des animaux terrestres de l'OIE 2012 – chapitre VI.8). Le suivi des ventes d'antibiotiques est basé sur les déclarations des titulaires d'AMM (autorisation de mise sur le marché) obtenues à la suite d'un accord avec le SIMV (Syndicat de l'industrie du

médicament vétérinaire et réactifs). Les chiffres recueillis auprès des titulaires d'AMM couvrent la période du 1^{er} janvier au 31 décembre de chaque année et permettent de constituer un recueil exhaustif des antibiotiques vétérinaires vendus.

L'atteinte d'un objectif de réduction de l'utilisation des antibiotiques vétérinaires doit être mesuré à l'aide de différentes unités de quantification. Il convient de distinguer des indicateurs appréciant les ventes de principes actifs et les indicateurs appréciant l'exposition des animaux aux antibiotiques.

Méthodologie

Le suivi des ventes est basé sur un questionnaire envoyé chaque année à chaque titulaire d'AMM qui dispose de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques autorisés en France. Il est demandé de déclarer le nombre d'unités vendues pour chaque présentation de chaque médicament. Ces dernières années, il a été également demandé

Titulaire d'AMM	Nom du médicament	Dossier	Codé CTIN	Descriptif du conditionnement	Forme pharmaceutique	Conditionnement	Unité de la taille du conditionnement	Espèces	Voie	Nombre d'unités vendues	Principe actif	Sel	Composition quantitative	Unité de la composition quantitative	Facteur de conversion UI/g	Quantité de principe actif en g
				Sac de 25 KG	Prémélange médicamenteux	25 000	G	Porc Volaille	Orale	3	Tylosine		20 000	UI/g	0,001	1 500

Données de l'AMM
 Informations déclarées par le laboratoire
 Calculs pour ventes globales

Figure 1. Reproduction partielle du fichier de l'enquête ANMV sur les ventes de médicaments vétérinaires

aux titulaires d'AMM de fournir, pour chaque médicament, une estimation de la part des ventes pour chaque espèce de destination. Les laboratoires recueillent des informations sur la répartition des ventes par espèce notamment *via* leurs services commerciaux.

Les chiffres recueillis couvrent la période du 1^{er} janvier au 31 décembre et constituent un recueil exhaustif des antibiotiques vétérinaires mis sur le marché chaque année. L'utilisation hors AMM de spécialités humaines ou de préparations extemporanées dans le cadre des dispositions de la cascade n'est pas prise en compte. Il en est de même pour d'éventuelles utilisations frauduleuses. L'utilisation hors AMM de spécialités vétérinaires est partiellement prise en compte.

Les chiffres de ventes pour chaque présentation sont croisés avec les données disponibles à l'ANMV (composition qualitative et quantitative, forme pharmaceutique, espèces de destination...). Des calculs sont ensuite effectués afin d'obtenir la quantité vendue en quantité pondérale de matière active pour chaque médicament (Figure 1).

Résultats

Résultats en tonnage de principes actifs

Au début du suivi en 1999, les ventes de médicaments vétérinaires étaient simplement converties en tonnes de principes actifs vendus. Cette façon d'exprimer les résultats est la plus directe et la plus courante (Encadré 1). Néanmoins, si cette expression des ventes permet de suivre l'évolution des ventes dans le temps, elle ne traduit pas précisément l'utilisation des antibiotiques car les différences de dose et de durée de traitement selon le principe actif et selon la forme pharmaceutique ne sont pas prises en compte. De même une telle approche ne prend pas en compte les variations du nombre total d'animaux présents sur le territoire national.

Sur les douze années de suivi, le tonnage d'antibiotiques vendus fluctue entre 1014 et 1383 tonnes (Chevance *et al.*, 2011), le tonnage vendu en 2010 ayant été le plus faible depuis le début du suivi. Chaque année, la part des tétracyclines dans le tonnage total est importante, en partie en raison des posologies auxquelles les molécules de cette famille sont utilisées. La diminution observée depuis 1999 du tonnage d'antibiotiques vendus en France en santé animale est essentiellement imputable à une réduction des ventes de prémélanges médicamenteux. Au début du suivi des ventes, plus de 65 % du tonnage d'antibiotiques vendus était administré sous forme d'aliments médicamenteux, alors qu'en 2010, les prémélanges médicamenteux représentent moins de la moitié du tonnage vendu.

L'évolution du tonnage d'antibiotiques vendus est à analyser au regard de l'évolution de la population animale potentiellement consommatrice d'antibiotiques. Rapportée à la population animale

recensée, la quantité pondérale de matière active permet de calculer une quantité moyenne de principe actif vendu par kilogramme de poids vif animal. Ainsi, en France, en prenant en compte la masse d'animaux potentiellement consommateurs d'antibiotiques, il a été vendu en 1999, 76,8 mg d'antibiotiques par kilogramme d'animaux produit; et 63,9 mg/kg en 2010 (avec des disparités importantes entre les espèces). Exprimées en tonnage de matière active vendue et en quantité d'antibiotiques vendus par kg d'animaux produits, les ventes d'antibiotiques en médecine vétérinaire ont diminué entre 1999 et 2010.

Les ventes de polypeptides (colistine) représentent une fraction assez faible du tonnage vendu chaque année. La comparaison des tonnages vendus par famille pourrait suggérer une utilisation peu fréquente des polypeptides. Pourtant, les enquêtes réalisées par le laboratoire Anses de Ploufragan-Plouzané en élevage de porcs, de poulets et de dindes confirment que les polypeptides (en l'occurrence la colistine) sont fréquemment utilisés en antibiothérapie animale. Compte tenu de la faible posologie d'administration des polypeptides, la quantité pondérale vendue est relativement faible mais ne reflète pas la fréquence d'utilisation.

La conversion des unités vendues en quantité pondérale de matière active est obtenue assez facilement, cependant les différences de posologies existant entre formes pharmaceutiques et principes actifs faussent l'interprétation des ventes en termes de pression thérapeutique. Les tonnages vendus ne permettent ni la comparaison de ventes entre les familles, ni la comparaison des tonnages totaux au long du suivi, dès lors que les totaux regroupent des familles différentes en proportions différentes évoluant au fil des ans. En effet comparer un tonnage d'antibiotiques vendus résultant d'une somme de familles utilisées à fortes posologies et un tonnage constitué de familles utilisées à faibles posologies n'a que peu de sens.

L'expression des ventes en quantité de matière active en unité pondérale a pourtant été pendant longtemps, et reste encore dans de nombreux pays, le mode d'expression usuel choisi pour exprimer les ventes nationales d'antibiotiques et suivre leur évolution dans le temps. Pour l'instant, le rapport sur le suivi européen des ventes d'antibiotiques (projet ESVAC) compare les ventes entre pays de l'Union européenne sur cette seule notion de tonnage d'antibiotiques vendus rapporté à la masse de la population animale (Anonyme, 2011 et 2012).

Résultats exprimés en quantité de poids vif traité

La diminution affichée par le tonnage correspond notamment à une modification des pratiques: abandon des traitements longs avec des molécules anciennes de type tétracyclines ou sulfamides et recours de plus en plus fréquents aux familles critiques pour la médecine humaine: les céphalosporines et les fluoroquinolones.

Encadré 1. Illustration du calcul de la quantité pondérale de principe actif vendu

Les informations du terrain: pour 200 porcs de 25 kg traités pendant 20 jours avec une spécialité à base de tylosine à la dose journalière de 15 mg, il y a eu l'équivalent de 1500 g de tylosine vendue.

L'enquête de l'ANMV auprès des laboratoires pharmaceutiques: pour cette utilisation, 3 sacs de prémélanges médicamenteux de 25 kg à base de tylosine (20mg/g) ont été vendus, soit 1500 g de tylosine vendue. (Figure 2).

Titulaire d'AMM	Nom du médicament	Dossier	Code CTIN	Descriptif du conditionnement	Forme pharmaceutique	Conditionnement	Unités de la famille du conditionnement	Espèces	Voie	Nombre d'unités vendues	Principe actif	Sel	Composition quantitative	Unité de la composition quantitative	Facteur de conversion UI/g	Quantité de principe actif en g
				Sac de 25 KG	Prémélange médicamenteux	25 000	G	Porc Volaille	Orale	3	Tylosine		20 000	UI/G	0,001	1 500

Données de l'AMM
 Informations déclarées par le laboratoire
 Calculs pour ventes globales

Figure 2. Extrait de fichier d'enquête ANMV correspondant à la vente de 3 sacs de 25 kg de prémélange médicamenteux à base de tylosine

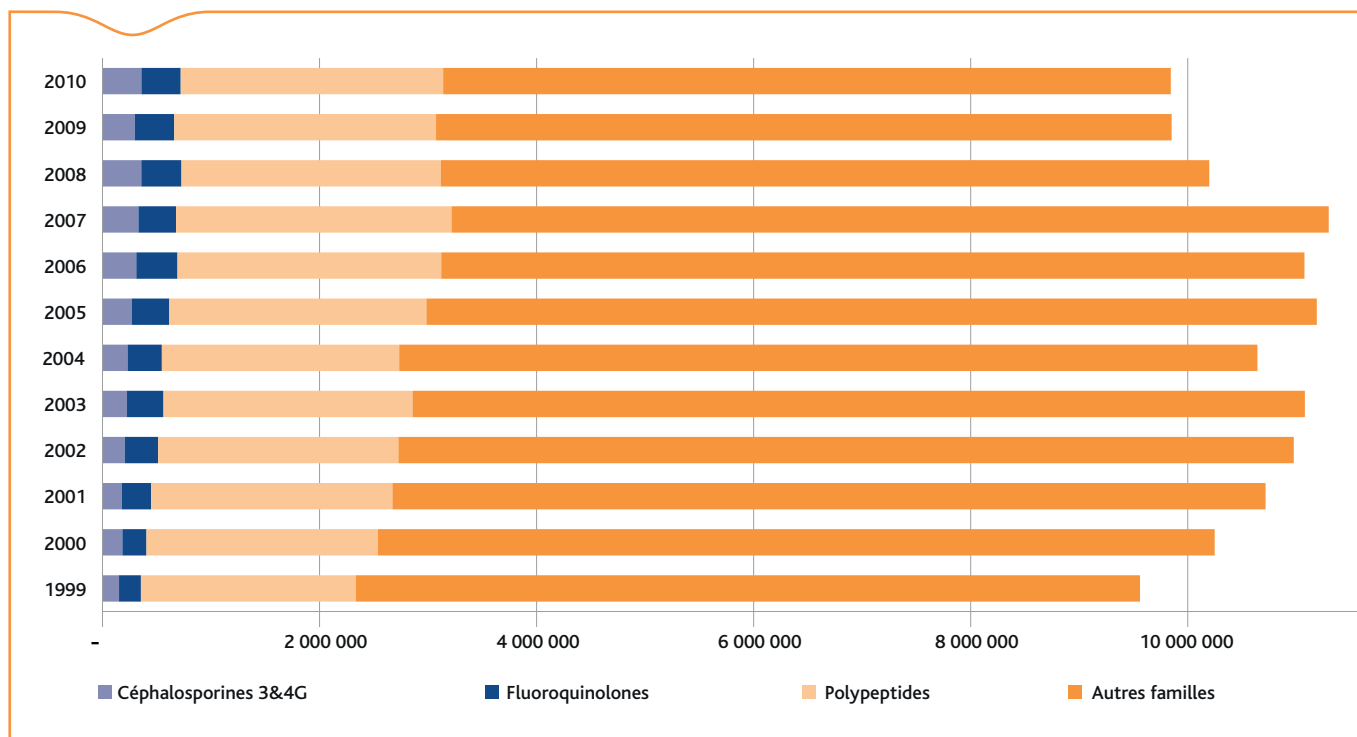


Figure 3 : Tonnages de poids vif traité total pour quelques familles d'antibiotiques (enquête Anses-ANMV, 1999 à 2010)

À partir de l'enquête sur les ventes d'antibiotiques en 2006, l'Anses-ANMV a utilisé un nouvel indicateur pour exprimer les ventes d'antibiotiques. Pour chaque spécialité antibiotique, la quantité pondérale d'antibiotiques est divisée par la quantité de principe actif nécessaire pour traiter 1 kilogramme d'animaux. La quantité de principe actif nécessaire pour traiter 1 kilogramme est obtenue en multipliant la posologie par la durée de traitement définies dans l'AMM. Le poids vif traité ainsi défini dépend des doses et durées de traitement recommandées qui peuvent différer de celles pratiquées sur le terrain. Ce tonnage de poids vif traité est en fait, la combinaison du nombre d'animaux traités et de leur poids vif au moment du traitement (Encadré 2).

En rapportant le poids vif d'animaux traités ainsi estimé à la population animale recensée, l'ANMV a défini un indicateur du niveau de l'exposition animale aux antibiotiques. Cet indicateur prend en compte la population animale, la dose et la durée du traitement et permet, sous réserve de précautions, des comparaisons des ventes d'antibiotiques entre années, entre familles et éventuellement entre pays.

Le poids estimé d'animaux traités par les antibiotiques, toutes familles confondues, a augmenté de 2,97 % entre 1999 et 2010. Entre 1999 et 2007, le poids d'animaux traités aux antibiotiques a augmenté mais depuis 2007, la tendance s'est inversée. (Figure 3)

Il est intéressant de noter qu'entre 1999 et 2010, les poids vifs traités par les prémélanges médicamenteux, et par la voie parentérale ont diminué respectivement de 37 % et de 8 % et que par ailleurs le poids des animaux traités par des poudres ou solutions orales a augmenté de 56 %. Le nombre d'animaux traités par voie intra-mammaire est facilement calculable en prenant en compte le nombre d'applicateurs à administrer pour un traitement, le nombre de traitements intra-mammaires ainsi calculé a diminué de 26 % de 1999 à 2010, parallèlement la population de vaches laitières diminuait. Ainsi en 2010, il a été vendu l'équivalent de 1,5 traitements intra-mammaires par vache laitière (contre 1,7 traitements en 1999).

Alors que les tonnages de céphalosporines de 3^e et 4^e générations et de fluoroquinolones utilisés en médecine vétérinaire semblent faibles, une expression des ventes en poids vif traité révèle une utilisation non négligeable de ces familles. Ainsi, les céphalosporines de dernières générations représentent en 2010, 13 % des traitements

administrés par voie parentérale chez les bovins, 15 % chez les carnivores domestiques et 10 % chez les porcs.

Les fluoroquinolones représentent en 2010, près de 9 % des traitements administrés par voie parentérale chez les bovins, 22 % chez les carnivores domestiques et près de 17 % chez les porcs.

Il est par ailleurs important d'analyser l'évolution des ventes d'antibiotiques au regard des variations de la population animale potentiellement consommatrice d'antibiotiques. Entre 1999 et 2010, la masse de la population animale a diminué de 8,4 % tandis que l'estimation du poids vif d'animaux traités aux antibiotiques a augmenté de 3 %. L'ANMV a défini un indicateur du niveau d'exposition qui correspond au rapport entre le poids vif d'animaux traités aux antibiotiques et la masse de la population animale, de 1999 à 2010 cet indicateur révèle une augmentation de l'exposition de 12,3 %. Exprimé sous la forme de ce cet indicateur, sur les douze années de suivi, les niveaux d'exposition aux fluoroquinolones et aux céphalosporines de dernières générations ont été multipliés, respectivement, par 2 et par 2,5.

Encadré 2. Illustration du calcul du poids vif traité

Les informations du terrain: pour 200 porcs de 25 kg traités pendant 20 jours avec une spécialité à base de tylosine à la dose journalière de 15 mg, on retrouve facilement que 5 000 kg de porcs ont été traités.

L'enquête de l'ANMV auprès des laboratoires pharmaceutiques: pour cette utilisation, 3 sacs de prémélanges médicamenteux de 25 kg à base de tylosine (20 mg/g) ont été vendus, soit 1 500 g de tylosine vendue. En divisant cette quantité pondérale par 0,3 g (correspondant à la quantité de tylosine nécessaire pour le traitement de 1 kg de porc), on retrouve bien que 5 000 kg de porcs ont été traités avec de la tylosine.

Discussion

Comparaison entre le suivi national des ventes et les enquêtes sur l'usage des antibiotiques

Les ventes exprimées en poids vif d'animaux traités par espèce permettent une comparaison entre le suivi national des ventes auprès des laboratoires pharmaceutiques et les enquêtes terrain réalisées par les laboratoires de l'Anses.

Comparaison qualitative

Dans l'enquête qualitative réalisée en 2006-2007 en filière bovine (hors veaux de boucherie et jeunes bovins), les pénicillines, aminosides, fluoroquinolones, céphalosporines et tétracyclines sont les quatre familles antibiotiques les plus prescrites par les vétérinaires (voir l'article de Gay *et al.* dans ce même numéro). En 2007, après exclusion des traitements oraux (destinés plus que majoritairement aux élevages de veaux, peu concernés par l'enquête), le suivi national indique que les familles d'antibiotiques les plus consommées chez les bovins étaient les pénicillines, puis les macrolides, aminosides, tétracyclines et céphalosporines de dernières générations. Seuls les macrolides ne se retrouvent pas parmi les familles les plus utilisées dans l'enquête, mais ils sont surtout utilisés en atelier d'engraissement de jeunes bovins, qui ont également été peu concernés par l'enquête auprès des vétérinaires.

En 2010, une enquête en filière cunicole (voir l'article de Chauvin *et al.* dans ce même numéro) indique que ce sont les tétracyclines, puis la colistine (polypeptide), les aminosides, les pleuromutilines et la bacitracine qui sont les classes d'antibiotiques les plus utilisées. Pour cette même espèce, selon le suivi national, les tétracyclines seraient les plus utilisées, puis les sulfamides, les aminosides, le triméthoprim et les pleuromutilines. Des discordances portent donc sur l'utilisation des sulfamides et triméthoprim et de la colistine, ces différences s'expliquent probablement par la démarche de modification des pratiques engagée dans la filière et qui sera probablement perçue avec un décalage par les titulaires d'AMM qui fournissent à l'ANMV l'estimation de la répartition des ventes par espèce.

Etude spécifique du suivi national selon les résultats des enquêtes

Pendant plusieurs années, l'Anses de Ploufragan-Plouzané a recueilli les consommations d'antibiotiques en élevage de volailles *via* les fiches sanitaires d'élevage (FSE), documents alors requis par la réglementation sur l'inspection sanitaire. Les FSE renseignaient l'historique sanitaire des lots de volailles abattues et certaines de leurs caractéristiques zootechniques (Chauvin *et al.*, 2005). Ce recueil exhaustif des traitements sur un échantillon représentatif de volailles a mis en évidence une augmentation de l'utilisation de l'enrofloxacin après l'arrivée de médicaments génériques. Cette même augmentation des ventes d'enrofloxacin en aviculture a été observée par le suivi national des ventes.

Les enquêtes quantitatives réalisées en élevage apportent un renseignement essentiel sur les usages: le poids au moment du traitement (Chauvin *et al.*, 2010). Compte tenu des volumes de ventes, des posologies, durées de traitements et poids des animaux au moment du traitement, il est aisé d'estimer un nombre d'animaux traités par médicament; pour obtenir une estimation de l'exposition, il suffit de rapporter ce nombre d'animaux traités à la population cible. Ainsi en 2009 et 2010, il semble que plus de 35 % des porcs charcutiers ont reçu un traitement à base de céphalosporines de dernières générations. Une meilleure connaissance du poids des animaux au traitement pour l'ensemble des médicaments vétérinaires vendus en France permettrait d'évaluer plus justement et pour toutes les familles la proportion d'animaux exposés aux antibiotiques.

L'enregistrement des ventes d'antibiotiques au niveau national constitue un outil de suivi quantitatif simple des consommations antibiotiques en médecine vétérinaire, mais seules les enquêtes en élevage ou auprès de vétérinaires permettent de mieux comprendre les modalités d'usage et les facteurs susceptibles d'influencer les

consommations (Chauvin *et al.*, 2008; Cazeau *et al.*, 2010). Les études terrain permettent aussi d'interroger les éleveurs ou les vétérinaires sur les utilisations hors AMM, sur les modifications de schéma posologique.

Conclusion

Dans les filières de production animale, des modifications des pratiques en antibiothérapie sont engagées. La diminution des tonnages d'antibiotiques vendus ces dernières années ne traduit pas une moindre exposition des animaux aux antibiotiques mais correspond, au moins en partie, à un abandon des traitements longs avec des molécules anciennes et à leur remplacement par des traitements plus courts avec des molécules plus récentes mais d'importance critique pour la médecine humaine.

Différentes actions sont menées en France en matière d'usage raisonné des antibiotiques. Il peut s'agir de démarche volontaire de la part des professionnels telle que le moratoire sur l'utilisation des céphalosporines de dernières générations chez le porc ou d'action menée par le ministère de l'agriculture telle que la mise en place d'un plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire. Ces démarches s'inscrivent dans les objectifs fixés par le gouvernement d'une réduction de 25 % de la consommation d'antibiotiques en cinq ans. Le suivi national des ventes permettra au cours des prochaines années d'évaluer l'impact des initiatives mises en place depuis fin 2010. Les enquêtes sur le terrain menées par les laboratoires Anses permettront de mieux caractériser les facteurs influençant la prescription d'antibiotiques et de mieux comprendre la modification en cours des pratiques.

Références bibliographiques

- Anonyme. 2011. Trends in the sales of veterinary antimicrobial agents in nine European countries. Reporting period: 2005-2009 (EMEA), 1-77.
- Anonyme. 2012. European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC) Data Collection Protocol (EMA), 1-18.
- Cazeau, G., Chazel, M., Jarrige, N., Sala, C., Calavas, D., Gay, E., 2010. Utilisation des antibiotiques par les éleveurs en filière bovine en France. In: 17ème journées 3R (Rencontres, recherches, ruminants), 08-09/12/2010, Paris, 10/09/2012.
- Chauvin, C., Le Bouquin-Leneuveu, S., Hardy, A., Haguët, D., Orand, J.P., Sanders, P., 2005. An original system for the continuous monitoring of antimicrobial use in poultry production in France. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 28, 515-523.
- Chauvin, C., Querrec, M., Perot, A., Guillemot, D., Sanders, P., 2008. Impact of antimicrobial drug usage measures on the identification of heavy users, patterns of usage of the different antimicrobial classes and time-trends evolution. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 31, 301-311.
- Chauvin, C., 2010. Etude des acquisitions de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques dans un échantillon d'élevages porcins naisseurs-engraisseurs année 2008 et comparaison 2008/2005, rapport Anses, p33.
- Chevanche, A., Moulin, G., 2011. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2010. Volumes et estimation de la consommation d'antibiotiques chez les animaux. Edition scientifique (ANSES ANMV), p57.
- SIMV. 2009. Extrait du Rapport du groupe de travail Industries de santé. Etats généraux de l'Industrie (SIMV), pp. 1-2.

Brève. Évolution 2000-2010 de la consommation d'antibiotiques en France en médecine humaine

Short Item. Evolution 2000-2010 of the antibiotic use in humans in France

Philippe Cavalie (philippe.cavale@ansm.sante.fr)

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Saint-Denis, France

Mots clés : consommation, antibiotiques, médecine humaine, France

Keywords: antibiotic consumption, humans, France

À la différence des autres médicaments, dont la surconsommation n'exerce d'effets négatifs chez l'Homme que sur les patients auxquels ils sont prescrits, du moins théoriquement, l'usage inapproprié des antibiotiques a des conséquences pour la collectivité toute entière, en raison du développement de la résistance bactérienne. Pour faire face à ce problème, les autorités ont développé depuis dix ans des programmes de surveillance et favorisé des actions visant à maîtriser l'usage des antibiotiques. Il en a résulté une baisse de leur consommation en ville comme à l'hôpital : -16% entre 2000 et 2010 (Figure 1). Cette baisse a cependant été plus marquée au début de la période et, depuis quelques années, une tendance à la reprise se manifeste. Une analyse détaillée des résultats révèle que la consommation française en médecine de ville, qui demeure l'une des plus élevées d'Europe, se caractérise par son hétérogénéité. Les femmes consomment davantage que les hommes et la consommation varie en fonction de l'âge. Elle progresse rapidement à partir de 65 ans et atteint des niveaux très élevés pour la population âgée de plus de 84 ans. Par ailleurs, il existe d'importantes disparités régionales : 24% d'écart entre la région qui consomme le plus (Nord-Pas de Calais) et celles qui consomment le moins (Pays de la Loire et Rhône-Alpes). En termes qualitatifs, la consommation des pénicillines demeure prédominante, mais l'usage accru de certaines molécules, qui devraient constituer un recours, est d'autant plus préoccupant que l'innovation est désormais trop faible pour faire face aux situations d'impasse thérapeutique auxquelles sont aujourd'hui parfois confrontés les médecins prescripteurs.

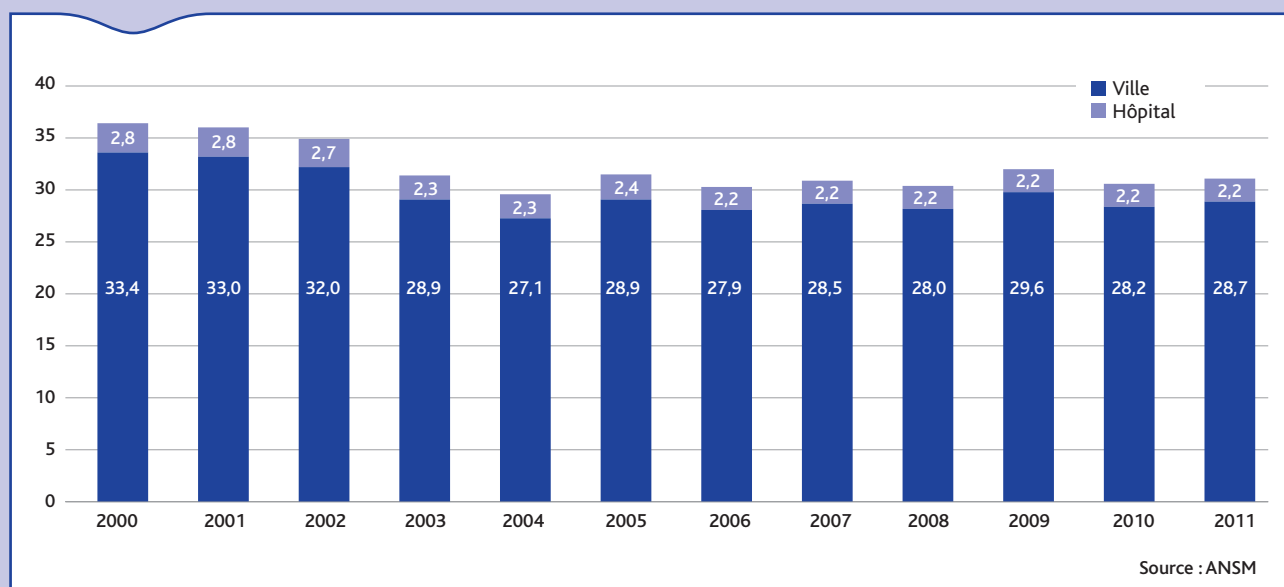


Figure 1 : Evolution de la consommation d'antibiotiques en France en nombre de DDJ/1000/j (source ANSM)

N.B. La dose définie journalière (DDJ) constitue une posologie de référence, fixée par l'OMS pour un adulte de 70 kilos dans l'indication principale de chaque molécule. Par convention, la consommation est exprimée en nombre de DDJ pour 1000 habitants et par jour.

Utilisation des antibiotiques chez les ruminants domestiques en France : résultats d'enquêtes de pratiques auprès d'éleveurs et de vétérinaires

Emilie Gay (emilie.gay@anses.fr), Géraldine Cazeau, Nathalie Jarrige, Didier Calavas
Anses, Laboratoire de Lyon, France

Résumé

Les études pharmaco-épidémiologiques permettent de compléter les données des ventes d'antibiotiques en décrivant les pratiques d'utilisation des antibiotiques en conditions d'élevage. Plusieurs enquêtes transversales ont été menées dans les filières de ruminants entre 2006 et 2012 au moyen de questionnaires portant sur les deux derniers traitements antibiotiques : auprès des vétérinaires et éleveurs bovins, des éleveurs ovins et des éleveurs et vétérinaires caprins. Des informations sur le contexte pathologique ayant motivé la prescription ou l'administration, les antibiotiques utilisés, le cadre médical de l'utilisation (interaction avec le vétérinaire, présence d'une ordonnance) et le respect de l'AMM ont été recueillies. Les molécules les plus utilisées dans les différentes filières de ruminants étaient identiques et appartenaient à des familles anciennes (pénicillines, aminosides, tétracyclines). Mais le recours aux céphalosporines de troisième et quatrième générations et aux fluoroquinolones était fréquent en filière bovine et non négligeable en filière caprine. Les utilisations d'antibiotiques hors AMM (pour l'indication d'espèce, de maladie ou pour le schéma thérapeutique) ont aussi été fréquemment évoquées.

Mots clés

Antibiorésistance, antibiotiques, usage, ruminants, utilisation hors AMM

Abstract

Antibiotic use in domestic ruminants in France: results from surveys of practices among farmers and veterinarians
Pharmacoepidemiological studies are complementary to data about antimicrobial sales by describing antibiotic use in farm conditions. Several cross-sectional surveys in ruminants were conducted between 2006 and 2012 using questionnaires about the last two antibiotic treatments: among cattle veterinarians and farmers, sheep farmers and goat farmers and veterinarians. Data about the disease linked with antibiotic use, the type of antibiotic, the medical context (interaction with a veterinarian and prescription) and the compliance to label-requirements were collected. The molecules widely used by the different animal sectors were the same and belonged to "old families" (penicillins, aminosides, tetracyclines). Nevertheless use of third and fourth generations' cephalosporines and fluoroquinolones was frequent among cattle and goat actors. Extra-label use (considering species, disease indication or therapeutic scheme) was also frequently described.

Keywords

Antimicrobial resistance, antibiotic use, ruminants, extra-label use

Dans le contexte actuel d'augmentation de l'antibiorésistance (staphylocoques résistants à la méticilline ou SARM, *Escherichia coli* à bêta-lactamase à spectre étendu ou BLSE...) (Madec *et al.*, 2011), l'accent est mis sur le bon usage des antibiotiques dans les filières animales, ainsi que sur la diminution de la consommation. C'est dans ce cadre qu'en novembre dernier la Direction générale de l'alimentation a lancé le Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire (Ministère de l'agriculture de l'alimentation de la pêche de la ruralité et de l'aménagement du territoire, 2011). Pour mieux cibler les recommandations et évaluer les effets des mesures prises, il est nécessaire de suivre l'utilisation des antibiotiques. En France, il n'existe pas de système national d'enregistrement des prescriptions ou des utilisations d'antibiotiques dans les filières animales. Par contre, l'Agence nationale du médicament vétérinaire de l'Anses produit des données annuelles sur les ventes d'antibiotiques (Chevance *et al.*, 2011). En complément de ces données, des études de pharmaco-épidémiologie sont conduites par les laboratoires de l'Anses afin de caractériser l'utilisation des antibiotiques dans les différentes productions animales en conditions réelles d'élevage (Chauvin, 2010; Chauvin *et al.*, 2007; Chauvin *et al.*, 2005). L'objectif est de décrire les pratiques en identifiant les principaux antibiotiques utilisés et les conditions de leur usage. Des enquêtes qualitatives ont ainsi été conduites dans les filières bovine, ovine, et caprine.

Matériel et méthodes

Les études mises en place étaient des enquêtes transversales sur la base du volontariat, avec un questionnaire anonyme portant sur les deux derniers traitements antibiotiques prescrits par les vétérinaires ou mis en œuvre par les éleveurs. Sauf dans le cas de la filière ovine, ces enquêtes se sont déroulées sur une année entière afin de prendre en compte les différentes maladies, certaines pouvant être saisonnières.

En filière bovine, deux volets ont été mis en place, auprès des vétérinaires et des éleveurs. Ainsi 1 200 vétérinaires ont répondu à l'enquête menée entre octobre 2006 et septembre 2007 (taux de réponse de 25 %), permettant de décrire 2 345 prescriptions (Cazeau *et al.*, 2009a, b). Parallèlement 1 487 éleveurs ont répondu à l'enquête menée entre janvier et décembre 2007 (taux de réponse de 15 %), permettant de décrire 2 341 utilisations d'antibiotiques (Cazeau *et al.*, 2011).

En filière ovine, une enquête auprès de 279 éleveurs (taux de réponse 87 %) dans le cadre d'une étude cas-témoins sur la tremblante atypique entre mai et septembre 2007 a permis de décrire 388 traitements antibiotiques (Jarrige *et al.*, 2011).

En filière caprine, comme en filière bovine, à la fois les vétérinaires et les éleveurs ont été interrogés. Ainsi 1 048 éleveurs ont répondu à l'enquête menée entre décembre 2010 et novembre 2011 (taux de réponse 14 %), permettant de décrire 1 395 traitements antibiotiques. Simultanément une cohorte d'une quarantaine de vétérinaires spécialisés en pathologie caprine a été recrutée mi-2011

Tableau 1. Distribution des principaux motifs de traitement antibiotique par les éleveurs dans les différentes filières de ruminants

Catégories de maladies	Bovins		Ovins			Caprins	
	Laitiers n=965 (%)	Viande n=416 (%)	Laitiers n= 71 (%)	Viande n= 196 (%)	Jeunes n= 96 (%)	Adultes n=1256 (%)	Jeunes n=323 (%)
Mamelle	69	11	56	35	0	40	0
Gynécologie-obstétrique	9	31	17	24	0	28	4
Digestif	1	5	3	2	18	7	26
Respiratoire	1	9	5	9	35	11	46
Locomoteur	12	26	6	10	21	2	6

pour répondre pendant un an à un questionnaire mensuel sur les deux dernières prescriptions antibiotiques ; ce volet est encore en cours.

Les données ont été enregistrées dans une base de données Access® ; l'unité statistique était le traitement antibiotique (prescription pour les vétérinaires, utilisation pour les éleveurs).

Résultats

Contexte pathologique

Dans les filières de ruminants, la grande majorité des traitements antibiotiques décrits étaient des traitements individuels. Les traitements de groupe étaient surtout destinés aux jeunes animaux : veaux de boucherie (qui ont peu été couverts par les deux volets de l'enquête en filière bovine), agneaux et chevreaux.

Les motifs de traitement ont été regroupés en grandes catégories. En production laitière bovine, ovine ou caprine, le contexte pathologique le plus fréquent motivant le recours aux antibiotiques concernait les affections de la mamelle (essentiellement traitées par l'éleveur) suivies des problèmes locomoteurs chez les bovins et des problèmes de gynécologie-obstétrique chez les caprins (Tableau 1). En production allaitante, les principaux motifs de recours aux antibiotiques étaient les troubles de la reproduction, et les problèmes locomoteurs et digestifs chez les bovins, les affections de la mamelle et les problèmes de gynécologie-obstétrique chez les ovins. Les jeunes animaux étaient principalement traités pour des problèmes respiratoires et digestifs en filière caprine, auxquels s'ajoutent les problèmes locomoteurs pour la filière ovine. Les vétérinaires en filière bovine ont prescrit majoritairement des antibiotiques pour des problèmes de gynécologie-obstétrique et pour des maladies respiratoires, et sont beaucoup moins intervenus que les éleveurs pour les problèmes locomoteurs et les affections de la mamelle (Figure 1).

Antibiotiques utilisés

En filière caprine, presque un quart des éleveurs (23 %) n'a pas eu recours aux antibiotiques pour son troupeau dans l'année écoulée ; il s'agissait d'élevages généralement de petite taille. De même, en filière ovine, 12 % des éleveurs ont déclaré ne pas avoir utilisé d'antibiotiques dans les douze mois précédant l'enquête. Pour la filière bovine cette information n'a pas été collectée.

L'unité d'observation étant le traitement antibiotique, chaque famille antibiotique s'est vue attribuer une proportion d'utilisation par rapport à l'ensemble des traitements prescrits ou mis en

œuvre. Certains traitements pouvant inclure plusieurs spécialités antibiotiques, qui elles-mêmes peuvent contenir plusieurs molécules de familles antibiotiques différentes, les totaux pouvaient donc être supérieurs à 100 %.

Les antibiotiques utilisés variaient selon le contexte pathologique, le type et le stade de production, et le fait que ce soit le vétérinaire ou l'éleveur, mais les plus utilisés, quelle que soit la filière, étaient les pénicillines (40 à 60 % des traitements), les aminosides (40 à 50 % des traitements) et les tétracyclines (14 % pour les vétérinaires en filière bovine, 30 % pour les éleveurs de bovins et d'ovins, 22 % pour les éleveurs de caprins) (Figure 2). En filière bovine, les céphalosporines et les fluoroquinolones étaient utilisées respectivement dans 19 % et 24 % des traitements, à la fois par les vétérinaires et les éleveurs, et plus fréquemment en production laitière qu'allaitante. Ces deux familles n'étaient par contre que peu employées en filière caprine (7 % pour les céphalosporines, 6 % pour les fluoroquinolones) et très rarement employées en filière ovine (moins de 1,5 %).

Cadre médical

Seuls 48 %, 27 % et 18 % des traitements effectués par les éleveurs de bovins, d'ovins et de caprins respectivement ont fait l'objet d'une interaction avec le vétérinaire. Si dans 88 % et 86 % des cas le traitement par l'éleveur de bovins et de caprins respectivement a fait l'objet d'une ordonnance, cette proportion n'était que de 50 % pour les éleveurs ovins.

Respect de l'AMM

En filière bovine, à part quelques cas anecdotiques, tous les antibiotiques employés avaient une AMM pour les bovins. L'utilisation pour une indication pathologique autre que celles mentionnées dans l'AMM représentait 13 % des prescriptions vétérinaires et 7 % des traitements par les éleveurs. Par contre dans les filières ovine et caprine, l'arsenal thérapeutique étant restreint, l'utilisation d'antibiotiques sans AMM pour l'espèce concernée était plus fréquente (16 % chez les ovins, 43 % chez les caprins), et celle hors AMM pour l'indication thérapeutique était chez les ovins du même ordre (8 %) que celle observée dans la filière bovine, et plus faible chez les caprins (4 %).

L'analyse des posologies (combinaison de la dose, la fréquence et la durée d'administration) prescrites par les vétérinaires en filière bovine indiquait que 53 % des prescriptions étaient conformes aux indications de l'AMM, 31 % étaient sur-dosées, et 16 % sous-dosées.

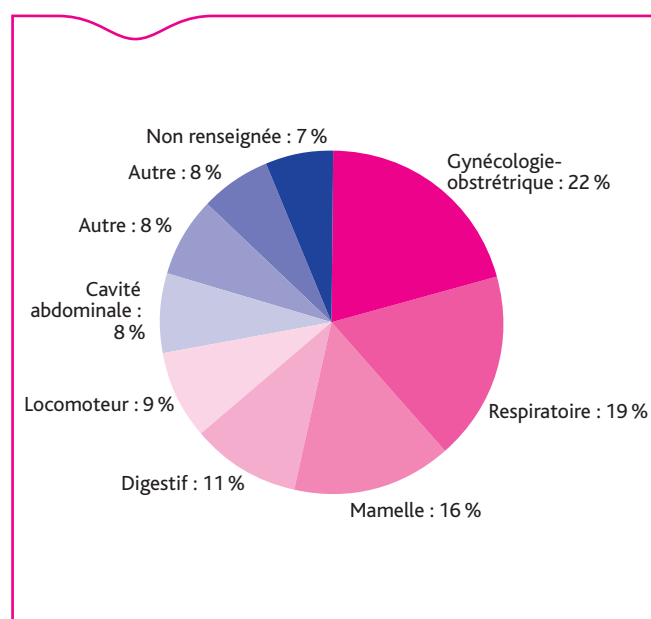


Figure 1. Contexte pathologique de prescription d'antibiotiques par les vétérinaires en filière bovine (n=2 345)

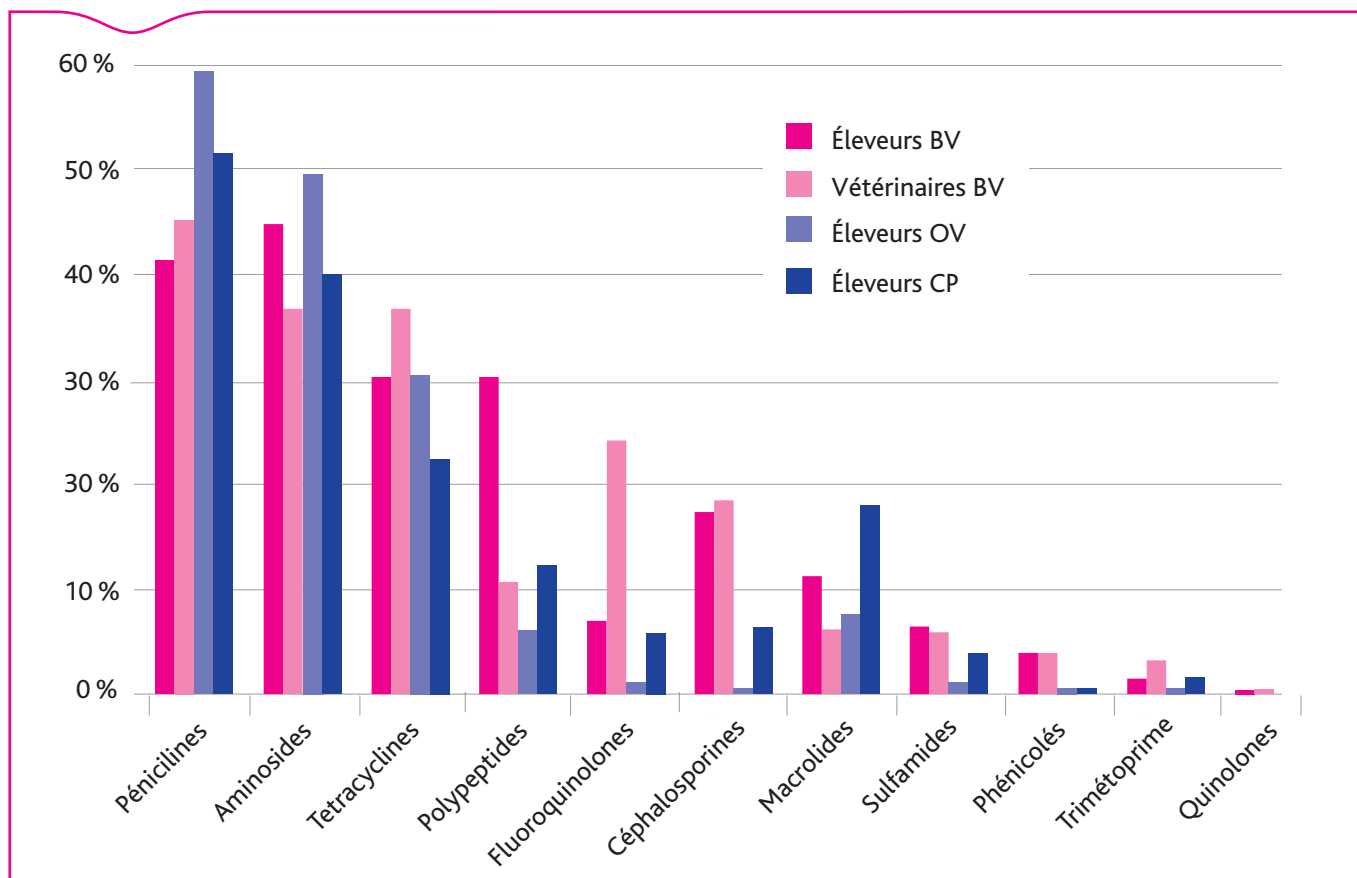


Figure 2. Familles antibiotiques utilisées dans les différentes filières de ruminants (proportion de traitements comportant au moins un principe actif de la famille d'antibiotiques)

Certaines molécules étaient davantage concernées que d'autres : les molécules anciennes avaient moins de posologies conformes (davantage de sous-dosage pour les combinaisons pénicilline-aminoside et pénicilline-polypeptide, davantage de sur-dosage pour les pénicillines seules et les tétracyclines seules) que les molécules récentes (moins de sous-dosage pour les céphalosporines et les fluoroquinolones).

Discussion

Le mode d'étude, basé sur le volontariat, et les taux de réponse qui en découlent, ne permettent pas de garantir une représentativité parfaite des résultats. Cependant, la population répondante a systématiquement été comparée à la population interrogée. Les écarts n'étaient pas importants. Seuls les petits élevages qui ne sont pas les plus contributeurs à la filière étaient sous-représentés, et ces petits élevages ne semblaient pas avoir des pratiques davantage ou moins conformes que les plus grands élevages. Le protocole de l'enquête centré sur les deux dernières utilisations d'antibiotiques dans les élevages ne permettait pas de rendre compte, pour chaque éleveur, de l'ensemble des antibiotiques et des quantités utilisées sur l'année. Il s'agit d'une approche qualitative qui donne une estimation des principaux produits utilisés. Si les résultats pour la filière caprine sont très récents, les enquêtes dans les filières bovines et ovines datent de 2006 et 2007. Depuis, l'arsenal thérapeutique a évolué : si aucune nouvelle molécule n'a été mise sur le marché pour les ruminants, l'offre en formules dites « longue action » s'est élargie et l'usage de ces formes a probablement beaucoup augmenté. De plus, il est probable que les pratiques de traitement aient évolué aussi, et une actualisation des informations recueillies dans ces deux filières serait nécessaire.

En matière de consommation d'antibiotiques, les volumes de ventes annuelles montrent que des disparités quantitatives existent entre

les différentes filières de ruminants. La filière bovine est celle qui a le poids le plus important de par le nombre d'animaux et leur poids, et au vu des quantités utilisées (29 % du poids vif d'animaux traités) (Chevance *et al.*, 2011). A l'inverse, les petits ruminants sont de plus petites filières peu consommatrices (5 % du poids vif d'animaux traités pour l'ensemble des deux filières) (Chevance *et al.*, 2011). Cependant il est à noter que les molécules les plus utilisées dans les différentes filières de ruminants sont identiques et appartiennent à des familles anciennes (pénicillines, aminosides, tétracyclines). Mais le recours aux céphalosporines de troisième et quatrième générations (retrouvé essentiellement en production laitière où ces molécules se distinguent par leur temps d'attente réduit) et aux fluoroquinolones (le plus souvent pour les jeunes animaux) est fréquent en filière bovine et non négligeable en filière caprine.

Par ailleurs, les utilisations d'antibiotiques hors AMM (pour l'indication d'espèce, de maladie ou pour le schéma thérapeutique) ont aussi été fréquemment évoquées. L'usage hors AMM des antibiotiques est prévu par le principe de la cascade dès lors qu'il n'existe pas d'antibiotique ayant une AMM pour l'espèce et/ou la maladie (article L5143-4 du code de la santé publique). Ceci pourrait expliquer un usage hors AMM plus fréquemment rencontré en filière ovine et caprine pour lesquelles les spécialités ayant une AMM sont moins nombreuses.

Enfin, les enquêtes montrent que le recours au vétérinaire n'est pas la règle. Depuis avril 2007, le décret « prescription délivrance », donne la possibilité aux vétérinaires de prescrire sans avoir vu l'animal malade, mais sous réserve d'avoir réalisé dans l'élevage un bilan sanitaire et d'avoir mis en place avec l'éleveur un protocole de soins. Les pratiques mises en évidence dans cette enquête ne semblent pas toutes relever de ce cadre (beaucoup datent d'avant le décret), et l'approvisionnement hors circuit vétérinaire et/ou la réutilisation de « fond de flacons » n'est pas à exclure.

Conclusion

Dans l'objectif d'une diminution de la résistance aux antibiotiques en santé animale, il est important de ne pas viser uniquement une réduction quantitative de la consommation d'antibiotiques, mais aussi d'améliorer qualitativement leur utilisation. En cela, les résultats de ces enquêtes ouvrent plusieurs pistes. Le cadre médical de l'utilisation des antibiotiques indique que le vétérinaire ne peut être considéré comme le seul intervenant dans l'utilisation des antibiotiques dans les élevages. Les éleveurs doivent être intégrés à part entière dans cette démarche d'amélioration.

Il pourrait aussi être envisagé que l'utilisation des antibiotiques critiques tels que les fluoroquinolones et les céphalosporines des dernières générations soit davantage restreinte à un cadre faisant intervenir le vétérinaire. Cependant cela ne résoudra pas entièrement le problème car il ne faut pas négliger le phénomène des résistances croisées (résistance à un antibiotique auquel le pathogène n'a pas été exposé résultant d'une résistance conjointe envers un autre antibiotique utilisé) (Madec *et al.*, 2011). Enfin, si utiliser un antibiotique destiné à une autre espèce ou pour une indication pathologique hors AMM peut s'avérer nécessaire pour des filières dont l'arsenal thérapeutique ne répond pas à tous les besoins (ovins ou caprins), cela ne devrait se justifier que de manière exceptionnelle pour les bovins. De même, il convient de limiter les posologies non conformes qui peuvent favoriser la sélection de résistances sans toutefois garantir un bénéfice thérapeutique.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier les éleveurs et vétérinaires ayant participé aux différentes études, Jean-Luc Vinard pour la conception de la base de données et de l'interface de saisie, Myriam Chazel et Carole Sala pour leurs réflexions sur les projets et leurs résultats, et Christelle Philippon pour la saisie.

Références bibliographiques

- Cazeau, G., Botrel, M.-A., Sala, C., Chazel, M., Jarrige, N., Calavas, D., 2009a, Contexte des prescriptions antibiotiques en filière bovine. Résultats de l'enquête Afssa-SNGTV. Bulletin des GTV 49, 55-59.
- Cazeau, G., Botrel, M.-A., Sala, C., Chazel, M., Jarrige, N., Calavas, D., 2009b, Motivations des prescriptions antibiotiques et adéquation usage-recommandations en filière bovine: résultats de l'enquête Afssa-SNGTV. Bulletin des GTV 49, 61-65.
- Cazeau, G., Sala, C., Jarrige, N., Chazel, M., Calavas, D., Gay, E., 2011, Traitements antibiotiques en filière bovine: résultats d'une enquête auprès des éleveurs. Bulletin des GTV 58, 117-122.
- Chauvin, C., 2010. Étude des acquisitions de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques dans un échantillon d'élevages porcins naisseurs-engraisseurs. Année 2008 et comparaison 2008/2005 (Ploufragan-Plouzané, France, Anses), p. 33.
- Chauvin, C., Clement, C., Bruneau, M., Pommeret, D., 2007, Time-patterns of antibiotic exposure in poultry production--a Markov chains exploratory study of nature and consequences. *Prev Vet Med* 80, 230-240.
- Chauvin, C., Le Bouquin-Leneveu, S., Hardy, A., Haguët, D., Orand, J.-P., Sanders, C., 2005, An original system for the continuous monitoring of antimicrobial use in poultry production in France. *J Vet Pharmacol Ther* 28, 515-523.
- Chevance, A., Moulin, G., Chauvin, C., 2011. Suivi des ventes des médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2009 (Fougères, Anses-ANMV et Ploufragan, France, Anses), p. 44.
- Jarrige, N., Calavas, D., Gay, E., 2011, Enquête épidémiologique sur les pratiques antibiotiques dans les élevages ovins. Bulletin des GTV 60, 113-117.
- Madec, J.-Y., Chazel, M., Haenni, M., Gay, E., 2011, Tendances de l'évolution des résistances aux antibiotiques des agents pathogènes bovins. *Point Vétérinaire* 42, 136-140.
- Ministère de l'agriculture de l'alimentation de la pêche de la ruralité et de l'aménagement du territoire 2011. Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire (Paris, France), p. 28.

Usage des antibiotiques en filières porcine, avicole et cunicole en France – résultats d'enquêtes

Claire Chauvin (claire.chauvin@anses.fr) (1), Sophie Le Bouquin (1), Pascal Sanders (2)

(1) Anses, Laboratoire de Ploufragan-Plouzané, France

(2) Anses, Laboratoire de Fougères, France

Résumé

Les enquêtes conduites par l'Anses au cours des dernières années ont permis de décrire et quantifier l'utilisation des antibiotiques au sein d'échantillons d'élevages de porcs, volailles et lapins. D'importantes différences ont été observées entre filières dans la nature des familles antibiotiques majeures employées, la structure des populations et la part relative des forts utilisateurs dans les usages totaux. Mais il a été observé de manière constante une grande variabilité des usages entre élevages. Celle-ci a pu être statistiquement associée à certaines caractéristiques des élevages (relatives à la biosécurité, aux règles d'hygiène et de zootechnie ou à la perception individuelle des antibiotiques). Les évolutions perçues au cours de la répétition des enquêtes ont montré que la réactualisation régulière des estimations est importante pour que les filières et les élevages disposent de références leur permettant de juger de leurs usages et de déterminer les évolutions souhaitées.

Mots clés

Pharmaco-épidémiologie, antimicrobiens, enquêtes, indicateurs

Abstract

Antibiotic usage in pig, poultry and rabbit production in France – results from end-users surveys

Pharmaco-epidemiological studies carried out these last years by Anses allowed a quantitative and qualitative description of antimicrobial usage from pig, poultry and rabbit farm samples. Differences between species were noticeable among the relative importance of the different antimicrobial classes, the population structure (i.e. the contribution of 'important' antimicrobial users to the total antimicrobial usage). But a wide variation of quantities used was always observed between farms. Level of antimicrobial use could be related to some farm characteristics such as good hygienic practices, biosecurity rules, and farmer's perception of antimicrobials. Renewal of these studies seems to be important to get accurate estimates of antimicrobial usages and their trends in relation to measures adopted by professionals for a containment of antimicrobial usage and resistance.

Keywords

Pharmaco-epidemiology, antimicrobials, survey, indicators

L'étude de l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire repose en France sur la complémentarité de deux dispositifs, avec d'une part un suivi annuel des ventes nationales de médicaments vétérinaires (cf. article Cheavance *et al.* dans ce même numéro) et d'autre part des études spécifiques ponctuelles réalisées auprès des praticiens vétérinaires et/ou d'éleveurs. Ces études ont pour objectif principal l'acquisition de données descriptives détaillées permettant de dresser un état des lieux des pratiques d'utilisation des antibiotiques au sein d'une filière de production. Elles ont ainsi permis depuis une dizaine d'années dans les productions aviaires, porcines et cunicoles, outre l'acquisition de connaissances méthodologiques sur la mesure de l'usage des antibiotiques :

- de déterminer l'importance relative des différentes familles antibiotiques et voies d'administration et de comparer les résultats obtenus à ceux des données nationales de vente,
- de caractériser la variabilité quantitative des utilisations entre élevages ou lots d'animaux au sein des filières,
- de rechercher les caractéristiques pouvant être associées à un usage plus ou moins important des antibiotiques,
- d'observer l'évolution des pratiques en cas de reconduction de la collecte de données.

Une synthèse des principaux résultats obtenus illustrant ces différents aspects est ci-après présentée.

Encadré 1. Indicateurs

L'appréhension de l'usage des antibiotiques peut se faire au travers de la mesure chiffrée de plusieurs indicateurs : le coût représenté, le nombre de traitements effectués, le nombre de jours d'administration d'antibiotiques, la quantité de poids vif traitée, le poids correspondant de matière active utilisé. Tous ces indicateurs ne sont pas équivalents et à chacun correspond une mesure qui, selon les modalités d'étude, sera issue d'observations directes ou d'estimations. Elle sera exprimée dans une unité particulière correspondante (Euros, traitements recensés ou leur estimation en ACD (pour Animal Course Dose ou dose pour un traitement), jours d'administration recensés ou leur estimation en ADD (pour Animal Daily Dose ou dose journalière), kg de principe actif). Ces différentes mesures, lorsqu'elles sont effectuées dans des lots, bandes ou élevages, sont à rapporter à un dénominateur permettant de les comparer entre elles (le nombre d'animaux présents, élevés ou produits, de jours d'élevage, etc.). Différents pourcentages, rapports, index et ratios peuvent ainsi être obtenus. Ils sont fréquemment corrélés entre eux, mais non équivalents : le coût dépend par exemple de la molécule, de la forme galénique et non du seul nombre de traitements et de la masse corporelle traitée ; à nombre de traitements équivalent, la quantité de poids vif traitée peut différer nettement selon l'âge et donc le poids des animaux. Il n'existe pas à ce jour de consensus sur les numérateurs et dénominateurs devant être utilisés dans les enquêtes pharmaco-épidémiologiques ou les outils de suivi de l'usage des antibiotiques, et une grande diversité de modalités d'expression est recensée dans la littérature. Chacune d'entre elles peut présenter des avantages et répondre à une problématique plus spécifique (mesure de l'impact économique, estimation de la pression de sélection sur les écosystèmes bactériens, caractérisation d'une situation sanitaire, etc.). Le recours à des mesures multiples et complémentaires a été privilégié dans les enquêtes jusqu'ici conduites en élevages.

Matériel et méthodes

Collecte des données

Les données ont été recueillies principalement au travers d'enquêtes en élevages (Chauvin *et al.*, 2005; 2010; 2011). Elles avaient pour unité d'observation le lot d'animaux de même âge (lots de volailles, bandes de lapins) ou l'atelier d'élevage (de porcs, de lapins). Les populations sources, dans lesquelles les unités d'observation ont été tirées au sort, étaient constituées de l'ensemble des élevages identifiés dits rationnels ou organisés du territoire national (lapins) ou des régions du Grand-Ouest (porcs, volailles), le bassin de production principal des espèces concernées. Les tirages au sort des élevages ou lots concernés étaient effectués au sein de listing existants (bases de gestion technico-économique (GTE), élevages enregistrés comme fournisseurs d'abattoirs). Les tailles d'échantillons ont été définies selon les capacités matérielles et logistiques du laboratoire, tout en s'assurant d'un minimum de puissance statistique ou de précision relative, soit de 80 à 150 unités en moyenne par enquête. L'ensemble des filières porcines, avicoles et cunicoles a été étudié par le biais d'enquêtes successives conduites au cours des dix dernières années. Leur répétition a permis de suivre l'évolution des pratiques au sein d'une filière. Il est à noter que les taux de participation à ces enquêtes étaient élevés (81 % en élevages de lapins, 90 % en élevages de dindes).

Le recueil des données reposait principalement sur une collecte conjointe de données :

- quantitatives et qualitatives sur les antibiotiques utilisés, obtenues par dépouillement des achats de la période écoulée (factures, bons de livraison), consultation des documents d'élevage (fiches de bandes, registre d'élevage) et interrogation des éleveurs,
- relatives à l'élevage et/ou le lot par le biais d'un questionnaire portant sur la structure de l'atelier, les caractéristiques des animaux, le mode de conduite zootechnique, les pratiques d'élevage, etc.

Analyse des données

Les informations relatives aux quantités d'antibiotiques (usuellement saisies sous forme de nombre de présentations commerciales acquises) ont été converties en différents indicateurs d'utilisation des antibiotiques (Encadré 1) et rapportées à la taille ou à la production de l'élevage ou du lot correspondant (capacité d'élevage en nombre de places ou de m², nombre d'animaux ou quantité de poids vif d'animaux présents, élevés ou abattus).

La variabilité de l'usage a ainsi pu être étudiée entre unités d'observation au sein de l'échantillon, afin d'identifier d'éventuels forts ou faibles utilisateurs et de déterminer leur importance relative. Les facteurs associés à cette variabilité et aux usages mesurés ont été recherchés parmi les caractéristiques recueillies sur les élevages par des outils statistiques usuels (études de corrélation, régressions linéaires ou logistiques).

L'analyse des données a aussi été conduite à l'échelle de l'échantillon, en tant que représentation extrapolable à la filière étudiée, afin de déterminer les parts relatives des différentes familles antibiotiques

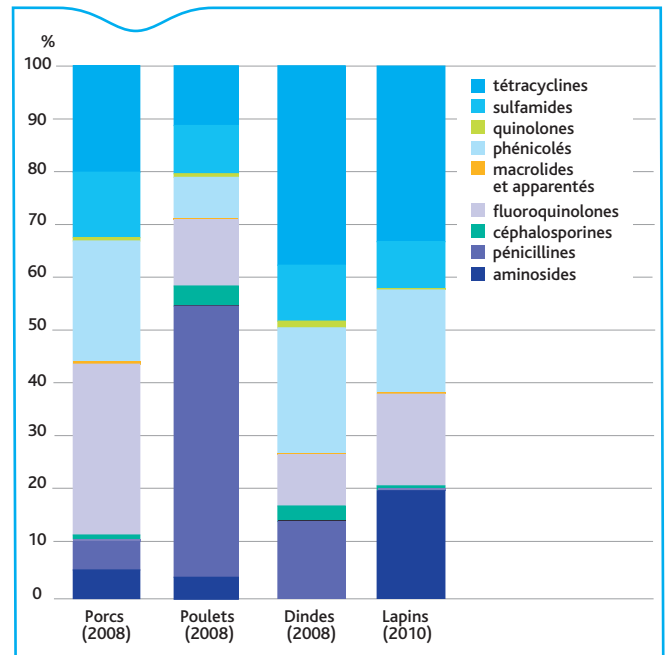


Figure 1. Part relative des différentes familles antibiotiques dans l'usage total, exprimé en quantité de poids vif traité, mesuré dans les différentes espèces étudiées (année de mesure au sein d'un échantillon d'élevages indiquée entre parenthèses)

ou voies d'administration au sein des usages et de comparer les résultats obtenus aux estimations issues du suivi national des ventes (voir l'article de Chevance *et al.* dans ce même numéro).

Résultats

Nature des usages

Dans les productions organisées que sont les élevages cunicoles, aviaires et porcins, la voie orale est la voie d'administration privilégiée compte-tenu de la taille fréquemment élevée des groupes d'animaux à traiter. La voie parentérale n'est qu'exceptionnellement rencontrée en élevages de volailles (moins de 1 % des lots) et représente une part très mineure des usages en productions porcine et cunicole (moins de 10 % du total de la masse corporelle traitée), principalement utilisée dans le cadre de traitements du cheptel reproducteur ou de traitements individuels.

L'importance relative des différentes familles antibiotiques varie quant à elle fortement selon l'espèce considérée (Figure 1). Ainsi, tandis que les bêta-lactamines sont les plus utilisées en production de poulet de chair, elles ne sont jamais administrées aux lapins (en raison de leur toxicité). Les céphalosporines et fluoroquinolones représentent quant à elles une faible proportion de la masse corporelle totale recevant des antibiotiques, quelle que soit l'espèce.

Encadré 2. Filière porcine

La collecte de données mise en œuvre en élevages de porcs en 2006 et 2009 a été renouvelée en 2011 à l'initiative de l'Interprofession nationale porcine (INAPORC). Dans le cadre de cette étude financée par INAPORC, l'Institut technique du porc (IFIP) a été chargé de collecter les données d'acquisition et d'usage antibiotique dans un panel de plus de 170 élevages de porcs tirés au sort sur le territoire national. Ce travail s'est effectué en collaboration avec l'Anses et un groupe de travail professionnel. Ce panel permettra d'affiner les premiers résultats obtenus en élevages naisseurs-engraisseurs dans le Grand-Ouest et de dresser l'état des lieux national des usages antibiotiques en élevages de porcs. Ce « point zéro » est d'autant plus important que de premières mesures ont été prises par les professionnels de la filière (restriction volontaire d'usage des céphalosporines de troisième et quatrième générations) et qu'une réduction d'usage est attendue dans le cadre du plan national.

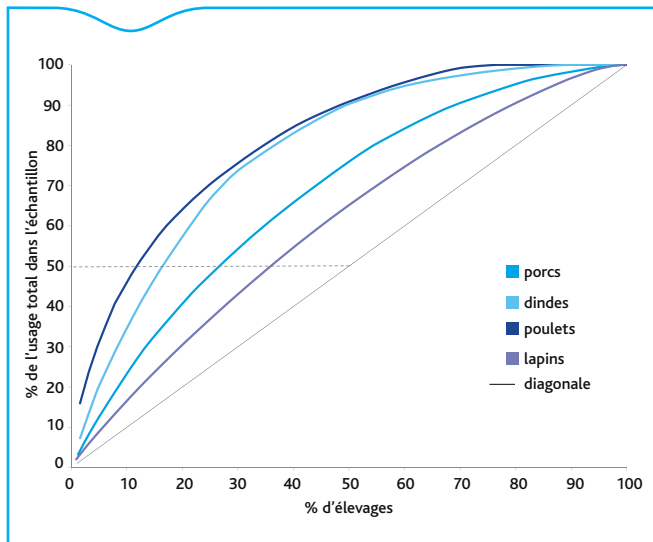


Figure 2. Courbes de Lorentz des différents échantillons d'élevages étudiés – ces courbes représentent l'importance cumulée des élevages classés du plus utilisateur au moins utilisateur (axe X) dans les usages totaux de la population (dont le cumul est représenté sur l'axe Y). La diagonale représente une population dans laquelle tous les élevages ont des usages quantitativement strictement équivalents ; plus la courbe d'une population s'en écarte et se rapproche de l'angle supérieur gauche, plus une part importante des usages est imputable à une sous-population restreinte d'élevages forts utilisateurs

Variabilité des quantités utilisées

L'analyse des résultats individuels a dénoté, dans toutes les productions, une importante variabilité des quantités d'antibiotiques utilisées avec des lots ou élevages 'forts' ou 'faibles' utilisateurs. La distribution des lots d'animaux ou des élevages selon leurs usages varie toutefois fortement selon les productions : si les distributions étaient dissymétriques en productions aviaires et porcines (beaucoup de faibles utilisateurs et peu de forts utilisateurs) la distribution était normale en production cunicole avec une majorité d'élevages présentant des usages 'moyens'. Les forts utilisateurs n'ont ainsi pas la même importance et le même poids dans l'ensemble des usages de l'échantillon selon les productions (Figure 2). Si le quart des élevages les plus 'utilisateurs' représentent respectivement 67, 70 et 48 % des usages totaux en productions de dindes, poulets et porcs, ils ne représentent que 37 % des usages totaux en production cunicole. Ainsi la moitié des usages est imputable à une fraction allant d'un peu plus de 10 % des lots (poulets) à plus d'un tiers des ateliers (lapins). Dans le premier cas, une identification de la sous-population des forts utilisateurs et une action ciblée de réduction de leurs usages pourra avoir un impact sur l'usage mesuré dans la filière ; dans le dernier cas, une action auprès du plus large nombre d'élevages semble plus adaptée.

La stabilité du statut des unités d'étude (lots ou ateliers) au regard de leur usage des antibiotiques a pu être étudiée à l'occasion de la

répétition des mesures. Si l'appartenance aux groupes des forts ou faibles utilisateurs est variable dans le temps pour un même élevage (Chauvin *et al.*, 2005; Chauvin, 2010), une corrélation significative est mesurée entre les quantités qui ont pu être relevées et comparées entre 2005 et 2008 dans 66 élevages de porcs ainsi qu'entre 2009 et 2010 au sein de 91 élevages de lapins. Au sein des élevages de dindes (Chauvin *et al.*, 2005) il a pu être observé que les lots successifs se ressemblaient significativement et particulièrement ceux classés 'faibles' utilisateurs.

Facteurs pouvant influencer les usages

Cette influence de l'élevage sur les usages d'antibiotiques trouve vraisemblablement son explication parmi les caractéristiques intrinsèques de l'élevage (bâtiment, implantation géographique), les pratiques de l'éleveur, etc., communes à tous les lots. La recherche des facteurs associés au niveau d'usage des antibiotiques a permis d'identifier quelques unes de ces caractéristiques, comme étant statistiquement associées à un usage plus ou moins important des antibiotiques. Les résultats montrent que les mesures de biosécurité et la maîtrise des affections majeures sont essentielles à la réduction des usages. Ainsi en élevages de porcs (Chauvin, 2010) la surcharge des bâtiments d'élevage et le mélange des bandes, tout comme le non respect des mesures de biosécurité usuelles (port d'une tenue spécifique) en élevage de dindes (Chauvin *et al.*, 2005), étaient associés à un usage accru. Les élevages cunicoles affectés par des infections colibacillaires présentaient des usages plus importants (Chauvin *et al.*, 2011). L'initiative des éleveurs relativement à l'action thérapeutique était significativement associée à un usage accru en élevages de dindes et de lapins, ce qui peut signer un éleveur potentiellement interventionniste ou expérimenté face à une situation sanitaire fréquemment délicate. La part de la variabilité des usages expliquée par les paramètres identifiés lors des enquêtes reste toutefois modeste (inférieure à 50 % en élevages de lapins par exemple). Ceci est vraisemblablement imputable à la puissance statistique limitée des études et à l'exploitation d'outils d'enquêtes non spécifiques, en l'absence d'hypothèses fortes pouvant être explorées plus avant. Ainsi d'autres facteurs humains (telle que la sensibilité individuelle des éleveurs au stress par exemple) ou économiques sont aussi susceptibles d'influencer les usages antibiotiques (Chauvin *et al.*, 2010).

Évolution des usages

La reconduction des enquêtes ou la collecte continue des données ont permis d'observer quelques évolutions des usages, potentiellement liées à une modification des pratiques parfois volontaire ou à une modification du contexte sanitaire. Ainsi, en production cunicole, les estimations réalisées en 2009 et 2010 permettent de suggérer l'amorce d'une réduction des usages (de 10 % environ), particulièrement de la forme prémélanges médicamenteux pour des suppléments alimentaires et des sulfamides. En production porcine, une diminution comparable (de 10 %) des quantités utilisées était perceptible entre les années 2005 et 2008 (Chauvin, 2010). La reconduction des collectes de données au sein de ces filières (Encadrés 2 et 3) devrait permettre de juger du maintien de ces tendances et de l'efficacité de mesures spécifiques adoptées par ces filières.

Encadré 3. Filière cunicole

À l'issue du premier état des lieux réalisé en production cunicole à la demande conjointe de l'interprofession et de l'ANMV (Chauvin *et al.*, 2011) en 2010 et 2011, un dispositif de suivi des utilisations d'antibiotiques est en cours de mise en œuvre au sein de la filière. Il est basé sur un calcul d'index d'usage d'antibiotique (IFTA ; Fortun-Lamothe *et al.*, 2011) à l'échelle des bandes de lapins en croissance et de lapines dans tous les élevages volontaires et une centralisation par l'Institut technique de l'aviiculture (ITAVI). Ce dispositif s'inscrit dans la démarche globale de la filière cunicole de bonne maîtrise sanitaire et de bon usage des traitements médicamenteux (Charte interprofessionnelle) et permettra de juger de l'impact des mesures adoptées et des efforts engagés en cohérence avec le plan national de lutte contre l'antibiorésistance.

Discussion

Les enquêtes en élevage sont une source utile d'informations détaillées tant quantitatives que qualitatives, qui permettent de documenter la nature des usages, leur variabilité et les facteurs associés. Ces études lorsqu'elles requièrent une collecte de données spécifique en élevage demandent toutefois beaucoup de temps et d'investissements humains et ne peuvent donc être conduites que sur un échantillon limité d'élevages et une période de temps déterminée. Même lorsque les élevages sont sélectionnés par tirage au sort, la représentativité des résultats peut ainsi être restreinte à une zone géographique particulière (le Grand-Ouest géographiquement accessible) ou une typologie d'élevages précise (tels que les élevages de porcs naisseurs-engraisseurs). La collecte en élevage, fréquemment rétrospective, ne permet pas de disposer d'une réactivité importante face aux changements perçus. L'identification de ceux-ci au sein d'élevages régulièrement interrogés peut témoigner d'un effet induit par l'enquête elle-même, mais elle permet aussi de conforter les actions initiées dans les filières ou de dessiner leur contour en permettant l'identification des caractéristiques principales des usages (voies majeures d'administration, variabilité et facteurs associés). Disposer de références quantitatives sur les usages dans les différentes productions animales a aussi un rôle majeur pour aider celles-ci à se situer et permet particulièrement aux éleveurs de comparer leurs propres usages aux données moyennes de leur filière. Les comparaisons internationales sont en revanche délicates, en l'absence pour l'heure de référentiel méthodologique. Plusieurs schémas d'études et modes d'expression des données coexistent en effet en Europe et dans le monde.

Conclusion

La nature des enquêtes en élevages sur l'usage des antibiotiques – à la fois riches en enseignements détaillés mais numériquement, géographiquement et temporellement limitées – les rend étroitement complémentaires des données nationales de vente recueillies par l'ANMV. Au cours de ces dernières années, les différentes études mises en œuvre ont permis l'acquisition de connaissances tant méthodologiques (sur les modalités de collecte, d'analyse et d'expression des données) que descriptives et analytiques sur les quantités des différents antibiotiques utilisées en élevage, leur variabilité et facteurs associés. Récemment les filières porcine et cunicole se sont dotées d'outils leur permettant de réaliser une collecte d'informations actualisées dont les enseignements leur seront utiles pour un suivi et une maîtrise de leurs usages.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier les éleveurs, les vétérinaires, les personnels des structures techniques et professionnelles et le personnel de l'Anses qui ont participé aux différentes enquêtes et permis leur réalisation.

Références bibliographiques

- Chauvin, C., Bouvarel, I., Beloeil, P.A., Orand, J.P., Guillemot, D., Sanders, P., 2005, A pharmacoepidemiological analysis of factors associated with antimicrobial consumption level in turkey broiler flocks. *Vet Res* 36, 1325.
- Chauvin, C., 2010, Étude des acquisitions de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques dans un échantillon d'élevages porcins naisseurs-engraisseurs. Année 2008 et comparaison 2008/2005 (Ploufragan-Plouzané, France, Anses), p. 33.
- Chauvin, C., Madec, F., Sanders P., 2010, Etude de l'usage des antibiotiques en aviculture – approche pharmaco-épidémiologique. *Bulletin épidémiologique* 37, 5-6.
- Chauvin, C., Croisier, A., Tazani, F., Balaine, L., Eono, F., Salaun-Huneau, A., Le Bouquin, S., 2011, Utilisation des antibiotiques en filière cunicole: Enquête en élevages 2009-2010. *Journées de la Recherche cunicole*. 22-23 novembre 2011, Le Mans.
- Fortun-Lamothe, L., Courtadon, H., Croisier, A., Gidenne, T., Combes, S., Le Bouquin, S., Chauvin, C., 2011, L'index de fréquence des traitements par les antibiotiques (IFTA): un indicateur de durabilité des ateliers d'élevage. *Journées de la Recherche cunicole*. 22-23 novembre 2011, Le Mans.

Le réseau Résapath de **surveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes chez les animaux** : évolution du réseau et des résistances depuis dix ans

Jean-Yves Madec (1) (jean-yves.madec@anses.fr), Eric Jouy (2), Marisa Haenni (1), Didier Calavas (1), Emilie Gay (1)

(1) Anses, Laboratoire de Lyon, France

(2) Anses, Laboratoire de Ploufragan-Plouzané, France

Résumé

Cet article décrit les évolutions ayant conduit le réseau Résapath (www.resapath.anses.fr) à acquérir aujourd'hui un positionnement central sur les enjeux liés à la résistance aux antibiotiques des principales bactéries pathogènes des animaux. Il présente également les principales tendances épidémiologiques dégagées en matière d'antibiorésistance chez l'animal, y compris au travers de l'expertise moléculaire adossée à la collecte de données.

Mots clés

Antibiorésistance, réseau d'épidémiosurveillance, bactéries animales, évolution

Abstract

RESAPATH, a network for surveillance of antibiotic resistance in pathogenic bacteria in animals in France: evolution of the network and of the resistance since 10 years

This paper reports on the evolution and the current central role of the Resapath network in the surveillance of antimicrobial resistance in diseased animals in France (www.resapath.anses.fr). The main trends in resistance observed in France are discussed as well, together with recent knowledge gathered from molecular data on the collected resistant isolates.

Keywords

Antimicrobial resistance, surveillance network, animal pathogens, evolution

Chez l'Homme comme chez l'animal, l'exposition aux antibiotiques constitue un facteur majeur de sélection de bactéries résistantes. A l'instar de la médecine humaine, le suivi de l'évolution de l'antibiorésistance chez l'animal permet de mieux identifier les familles d'antibiotiques sur lesquelles le prescripteur doit porter une attention particulière dans le cadre de leur utilisation raisonnée. Un tel suivi apporte également une contribution essentielle aux démarches d'analyse de risque (par exemple l'autosaisine Anses en cours sur le sujet (<http://www.anses.fr/ET/PPN8117.htm?pageid=452&newsid=601>) et de mises en place de mesures réglementaires, comme le plan national de réduction des risques d'antibiorésistance chez l'animal « EcoAntibio2017 » (http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_ABR-171111-2_cle0118ea.pdf). L'objectif de cet article est de présenter les évolutions ayant conduit le réseau Résapath à acquérir aujourd'hui un positionnement central sur ces enjeux, ainsi que les principales tendances épidémiologiques dégagées en matière d'antibiorésistance chez l'animal, y compris au travers de l'expertise moléculaire adossée à la collecte de données.

Un renforcement de ses compétences, de son périmètre et de sa gouvernance

Le réseau de surveillance de l'antibiorésistance chez les bactéries pathogènes des animaux (Résapath) a été créé en 1982 sous le nom de Resabo (bo pour bovins). En 2001, il s'est étendu aux filières porcine et avicole, puis à un nombre de plus en plus important d'espèces animales, et notamment en 2007 aux ovins et aux caprins, aux carnivores domestiques, aux équins et aux animaux de parcs zoologiques. Des marges de progrès subsistent encore pour certaines espèces animales, qu'elles soient fortement exposées aux antibiotiques (poissons d'élevage et fluoroquinolones, abeilles et tétracyclines) ou *a priori* plutôt épargnées (faune sauvage, par exemple). Ce réseau, de type événementiel (remontée spontanée par les laboratoires de données issues de la pratique vétérinaire, cf. infra) et basé sur le volontariat de ses participants, est aujourd'hui structuré autour de soixante-trois laboratoires d'analyse et collecte les données d'antibiogrammes de bactéries provenant de quatre-vingt-quatorze départements de France métropolitaine.

Ces dernières sont isolées de prélèvements d'animaux malades soignés par les vétérinaires praticiens dans le cadre de leur activité de clientèle. Sous la gouvernance de l'Anses, le Résapath est co-animé par les laboratoires de Lyon et de Ploufragan-Plouzané et bénéficie de l'expertise de vétérinaires praticiens et de directeurs de laboratoires d'analyses vétérinaires constituant son comité de pilotage. En 2011, plus de 25 000 antibiogrammes individuels non agrégés (données exprimées en diamètres) ont été transmis (voie informatique ou voie papier) et enregistrés à l'Anses (base de données interne), positionnant ce réseau à un rang de couverture proche de celui des plus grands réseaux médicaux français sur ce sujet (rapport Résapath; www.resapath.anses.fr).

Un investissement majeur a été fourni depuis plusieurs années par les équipes de l'Anses Lyon et de l'Anses Ploufragan-Plouzané pour apporter aux laboratoires adhérents la meilleure compétence possible en matière de détection de l'antibiorésistance. Plusieurs dispositifs fiabilisent la qualité des données du Résapath, comme l'organisation annuelle d'Essais inter-laboratoires d'aptitude (EILA), le recueil exhaustif des commémoratifs associés aux souches isolées ou la tenue de journées de formation annuelles au cours desquelles les points méthodologiques pertinents sont abordés en détail (panels d'antibiotiques à tester, identification de phénotypes particuliers, évolution des référentiels...). La cohésion des acteurs et l'évolution de leurs compétences sont également confortées dans le cadre de l'animation d'un site internet, d'une aide technique en ligne ou de l'accueil de personnel dans les laboratoires de l'Anses à des fins de formation technique.

Il est également important de noter la double valence, microbiologique et épidémiologique, de la gouvernance du Résapath. Il s'agit là d'une évolution essentielle depuis 2004, par la complémentarité qu'elle apporte entre une expertise de laboratoire sur les bactéries et leurs mécanismes de résistance, et la mise en perspective des tendances observées et de leur sens à l'échelle des populations. Par ailleurs, la place du Résapath dans les dispositifs de surveillance épidémiologique nationaux et européens de l'antibiorésistance est singulière. Unique en Europe chez l'animal de par son mode de fonctionnement et la quantité de données récoltées, il est également le seul réseau vétérinaire membre de l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (Onerba), qui fédère par

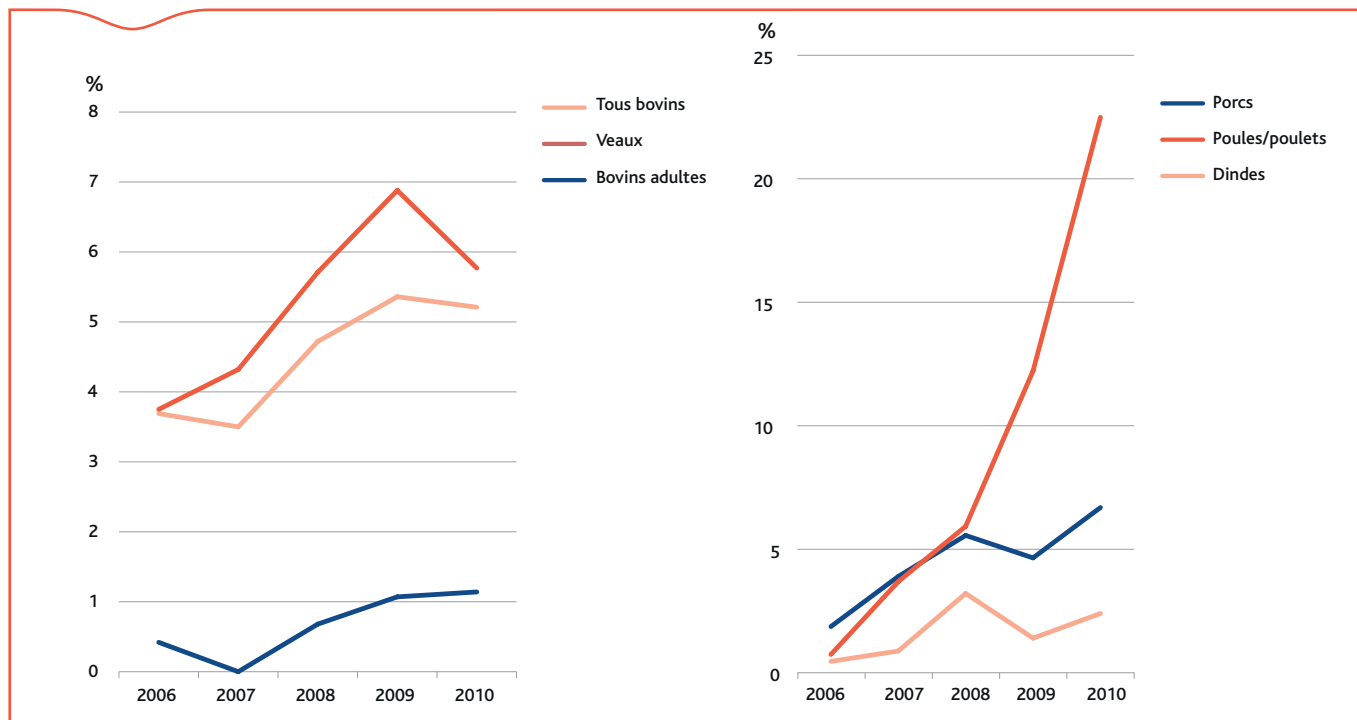


Figure 1. Evolution des proportions de souches d'*E. Coli* non sensibles au ceftiofur dans différentes filières de production en France (rapport Résapath 2010)

ailleurs seize réseaux de surveillance de la résistance bactérienne chez l'Homme, en ville et à l'hôpital. Cette intégration permet la mise en commun permanente des données humaines et animales, et en assure une vision conjointe, particulièrement importante dans un contexte où les efforts pour la réduction des niveaux de résistance doivent nécessairement être couplés.

Enfin, dans le domaine de l'antibiorésistance comme dans d'autres, l'association très étroite de l'activité d'un laboratoire de référence et du fonctionnement d'un réseau de surveillance fournit des connaissances essentielles à une meilleure compréhension des phénomènes, et donc à une analyse de risques plus pertinente. C'est dans cet objectif que sont menés, par les deux équipes de l'Anses citées précédemment, les travaux de caractérisation moléculaire des mécanismes de résistance et des clones bactériens qui les hébergent. Ce travail est tout particulièrement réalisé sur les grands enjeux en matière d'antibiorésistance en santé publique et animale (bêta-lactamases à spectre étendu chez les entérobactéries ou résistance à la méticilline chez les staphylocoques, par exemple).

Les grandes tendances de l'antibiorésistance chez les bactéries pathogènes des animaux

Le Résapath collecte annuellement plusieurs milliers d'antibiogrammes pour les quatre principaux groupes d'animaux (bovins (7 707), volaille (5 956), chiens (3 801), porcs (2 575), données 2010, rapport Résapath; www.resapath.anses.fr) et plusieurs centaines pour les autres. La bactérie principalement isolée est *Escherichia coli*. Les autres bactéries pathogènes incluent le groupe des pasteurelles (*Pasteurella*, *Mannheimia*...), les staphylocoques et les streptocoques. Résumer les tendances observées au cours des dix dernières années reste évidemment difficile en raison de la multiplicité des données collectées et des variables possibles pour les exploiter, incluant non seulement la diversité des espèces animales, mais également la diversité des types de production pour une espèce animale donnée, et même la diversité des stades de production pour une filière zootechnique donnée. On pourra néanmoins retenir, chez toutes les espèces animales, l'augmentation régulière des niveaux de résistance aux céphalosporines vétérinaires de troisième (C3G) ou de quatrième (C4G) générations (ceftiofur,

cefquinome, céfovécine) chez l'espèce *Escherichia coli* (Figure 1). Cette augmentation est particulièrement marquante dans la filière poules/poulets, où la proportion de souches résistantes est passée de 7 % en 2008 à 22 % en 2010 (rapport Résapath; www.resapath.anses.fr). La multirésistance de ces souches est aussi préoccupante puisqu'elle soulève la question de leur co-sélection possible par d'anciens antibiotiques, les plus fréquemment prescrits, comme les tétracyclines ou les associations sulfamides/triméthoprim. Ainsi, chez les bovins, les porcs et les poules/poulets, la grande majorité des souches d'*E. coli* résistantes au ceftiofur le sont également à la tétracycline (bovins: 99 %, porcs: 77 %, poules et poulets: 94 %).

À l'inverse de la dynamique observée pour les résistances aux C3G/C4G, d'autres situations sont beaucoup plus stables. Depuis 2006, les niveaux de résistance aux fluoroquinolones, aux sulfamides ou aux tétracyclines chez les souches d'*E. coli* issues de diarrhées néo-natales bovines apparaissent constants, et respectivement de l'ordre de 25-28 % (fluoroquinolones) et de 80-85 % (sulfamides et tétracyclines). En parallèle, le genre *Salmonella*, aujourd'hui rarement responsable d'infections chez les bovins, affiche depuis plusieurs années une tendance nette à la réduction de son niveau de résistance aux antibiotiques, en cohérence avec la fin de l'épisode de dissémination massive du clone penta-résistant de *Salmonella* Typhimurium DT104 au cours des années 1990 (Mulvey *et al.*, 2006).

Les principales bactéries à tropisme respiratoire (*Pasteurella*, *Mannheimia*...) isolées chez différentes espèces animales conservent encore un très haut niveau de sensibilité aux antibiotiques. La description des premières bêta-lactamases hébergées par ces bactéries à la fin des années 1980 pouvait faire craindre une évolution comparable à celle observée aujourd'hui chez *E. coli*. Cette situation n'a pas été constatée. Leur sensibilité au florfenicol est également restée quasi-complète, malgré l'usage important de cette molécule depuis sa mise sur le marché en 1995 pour lutter contre les infections respiratoires, en élevage bovin par exemple. A ce titre, la première (et la seule à ce jour) *Pasteurella* animale française résistante au florfenicol a été décrite en 2006 dans l'espèce *Pasteurella trehalosi* à partir d'une souche isolée d'une infection respiratoire bovine, montrant la faible portée de ce cas (Kehrenberg *et al.*, 2006).

S'agissant des pathogènes à Gram positif majeurs chez l'animal (staphylocoques, streptocoques), la tendance est également très stable.

Chez le staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*), la résistance à la méticilline (SARM), indicatrice d'une résistance à l'ensemble des bêta-lactamines, est exceptionnelle dans les souches infectieuses en élevage en France et – il est intéressant de le souligner – l'un des seuls clones de SARM isolé d'une infection bovine (mammite clinique) s'est révélé être un clone épidémique humain (clone Géraldine) (Haenni *et al.*, 2011b). A l'inverse, la définition récente (2005) de l'espèce *Staphylococcus pseudintermedius*, ainsi que l'augmentation actuelle du nombre de données concernant les carnivores au sein du Résapath, permettra désormais de suivre les tendances de la résistance à la méticilline (de l'ordre de 15 % aujourd'hui) chez ce pathogène fréquent (contrairement à *S. aureus*) du chien.

Plus globalement, analyser ces tendances suppose l'accès à des données temporelles issues d'un dispositif dont les biais, lorsqu'ils existent, peuvent être considérés comme relativement stables dans le temps et l'espace. Assurément, le Résapath comporte certains biais de représentativité globale, en particulier parce que les praticiens ont souvent recours à l'antibiogramme - voire à la culture et à l'isolement bactérien - en situation d'échec thérapeutique, après un ou plusieurs traitements antibiotiques ou en cas de phénomène pathologique important au niveau d'un élevage. Le niveau de résistance des souches analysées ne reflète donc pas strictement celui de la population des bactéries pathogènes animales en général. Néanmoins, l'origine et la nature des données collectées varient très peu d'une année sur l'autre, ce qui permet une analyse de tendances cohérente. Par ailleurs, leur représentativité a pu être évaluée ponctuellement en 2010, par confrontation avec les résultats issus d'une enquête épidémiologique dédiée, et qui visait à mesurer les niveaux d'antibiorésistance des bactéries responsables de mammites en élevage laitier en région Rhône-Alpes (Botrel *et al.*, 2010). En marge des résultats de l'étude, il a été constaté que la surestimation pressentie des proportions de résistance observées par le Résapath, n'était en fait que marginale. D'autres études analogues seraient sans doute utiles pour confirmer cet aspect. Au final, ce réseau constitue une approche pragmatique fiable et pour l'analyse à très large échelle de l'antibiorésistance animale, face aux difficultés méthodologiques et financières qu'il y aurait à acquérir des données de qualité épidémiologique réellement supérieure.

Évolutions moléculaires des résistances : quels enseignements ?

S'agissant de la résistance aux C3G/C4G chez les entérobactéries, ce sont les données moléculaires qui montrent que le principal mécanisme en cause est la production de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) de type CTX-M (Meunier *et al.*, 2006), et que les gènes responsables sont localisés sur des structures génétiques mobiles (plasmides), parfois identiques chez différentes espèces bactériennes (*Salmonella*, *E. coli*) ou chez la même bactérie (*E. coli*) au sein de différentes filières animales (Madec *et al.*, 2008; Madec *et al.*, 2011). A l'inverse, c'est sur le chromosome que se situe le gène *mecA* conférant la résistance à la méticilline chez *S. aureus* ou *S. pseudintermedius* (cassette chromosomique SCC*mec*) (Haenni *et al.*, 2011a; Haenni *et al.*, 2011b). Ces différences de supports génétiques des gènes de résistance (plasmidique ou chromosomique) permettent de fonder des hypothèses également différentes sur des voies privilégiées de diffusion de la résistance chez l'animal (Dahmen *et al.*, 2012; Haenni *et al.*, 2012c; Sakwinska *et al.*, 2011).

L'analyse moléculaire est aussi essentielle dans la compréhension de la multirésistance des bactéries et de sa dynamique d'évolution. En effet, la multirésistance s'explique souvent par le fait que plusieurs gènes de résistance sont portés par le même support génétique, mais les conclusions à tirer en matière de diffusion de la résistance (clonale ou non) sont à nouveau différentes selon que ce support est plasmidique (comme pour la plupart des BLSE) ou chromosomique (élément SCC*mec* chez *S. aureus* ou penta-résistance de *Salmonella Typhimurium* portée par l'ilôt *Salmonella* Genomic Island 1 (SGI1), par exemple).

Les résultats des travaux de caractérisation moléculaire effectués à partir des données du Résapath contribuent aussi de façon majeure au débat sur la transmission de l'antibiorésistance entre l'Homme et l'animal. Les clones sont-ils les mêmes ? Les plasmides sont-ils les mêmes ? Les gènes sont-ils les mêmes ? Autant de questions qu'il faut documenter pour contribuer à la réponse.

Ce sont ces travaux qui ont conduit au constat que les clones de SARM responsables d'infections sévères chez le chien collectées par le Résapath sont très largement des clones communautaires ou hospitaliers humains (Haenni *et al.*, 2012b). Ou à celui que des plasmides BLSE identiques sont retrouvés chez des souches d'*E. coli* différentes de l'Homme et des bovins (Madec *et al.*, 2012). De façon intéressante, un clone de *Klebsiella pneumoniae* producteur de BLSE et responsable d'une infection nosocomiale au sein d'un hôpital vétérinaire s'est avéré hautement similaire, au plan moléculaire, à un clone très connu chez l'Homme (Haenni *et al.*, 2012a). Egalement, les premières souches de SARM bovines hébergeant le nouveau variant *mecC* décrit en 2011 chez l'Homme et les bovins en Europe du Nord, ont été identifiées pendant la même année dans le cadre de la surveillance du Résapath (Laurent *et al.*, 2012).

Par ailleurs, très récemment, des souches d'*E. coli* et de *Salmonella* productrices de carbapénémases (VIM-1) ont été identifiées en portage chez le porc en Allemagne (Fischer *et al.*, 2012), posant la question de la dissémination possible, chez l'animal, de bactéries résistantes à des antibiotiques d'usage strictement hospitalier. La caractérisation moléculaire de carbapénémases chez des entérobactéries animales est, à l'évidence, un enjeu pour l'avenir. Dans l'hypothèse de la détection phénotypique d'une résistance aux carbapénèmes chez l'animal par le réseau Résapath, la caractérisation moléculaire des bactéries correspondantes serait entreprise dans l'objectif de fournir les enseignements nécessaires à l'analyse d'un tel risque.

Conclusion

Les trente années d'existence du réseau Résapath illustrent l'ancrage historique d'un dispositif consolidé au cours du temps, et devenu désormais central à l'heure d'une prise en charge politique forte de la question de l'antibiorésistance animale. Les évolutions de ce réseau résultent d'un travail collaboratif fort de ses acteurs (laboratoires de l'Anses et laboratoires adhérents) dans un souci constant de rigueur méthodologique et scientifique, ainsi que d'entretien d'une dynamique collective. Au cœur de la mesure n° 11 (inciter les laboratoires réalisant des antibiogrammes à utiliser des méthodes validées dédiées à la médecine vétérinaire et à développer des réseaux entre eux) du Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance chez l'animal (Plan DGAL), le réseau Résapath sera à l'évidence amené à poursuivre ces évolutions, dans l'objectif de fournir le meilleur état des lieux de l'antibiorésistance chez l'animal, et donc de contribuer le plus efficacement possible aux choix stratégiques futurs en matière d'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire. Il jouera également un rôle fondamental dans la production de nouvelles données moléculaires sur les mécanismes de résistance présents chez les bactéries animales, et qui, par confrontation avec ceux identifiés chez l'Homme, permettront de mieux comprendre la réalité ou l'ampleur du lien animal-Homme sur cette problématique.

Remerciements

Les auteurs remercient vivement Pierre Châtre, Karine Forest, Véronique Métayer, Cécile Ponsin, Estelle Saras (unité Antibiorésistance et virulence bactériennes, Anses Lyon), Géraldine Cazeau, Nathalie Jarrige, Christelle Philippon, Jean-Luc Vinard (unité Epidémiologie, Anses Lyon), Odile Balan, Isabelle Kempf, Laëtitia Le Devendec (unité Mycoplasmodologie-Bactériologie, Anses Ploufragan-Plouzané), Claire Chauvin (unité Epidémiologie et bien-être du porc, Anses Ploufragan-Plouzané), ainsi que les membres du comité de pilotage et l'ensemble des laboratoires adhérents du Résapath (liste disponible sur www.resapath.anses.fr)

Références bibliographiques

- Botrel, M.A., Haenni, M., Morignat, E., Sulpice, P., Madec, J.Y., Calavas, D., 2010, Distribution and antimicrobial resistance of clinical and subclinical mastitis pathogens in dairy cows in Rhone-Alpes, France. *Foodborne Pathog Dis* 7, 479-487.
- Dahmen, S., Haenni, M., Madec, J.Y., 2012, Inc11/ST3 plasmids contribute to the dissemination of the *bla*_{CTX-M-1} gene in *Escherichia coli* from several animal species in France. *J. Antimicrob. Chemother.* In press.
- Fischer, J., Rodriguez, I., Schmogger, S., Friese, A., Roesler, U., Helmuth, R., Guerra, B., 2012, *Escherichia coli* producing VIM-1 carbapenemase isolated on a pig farm. *J. Antimicrob. Chemother* 67, 1793-1795.
- Haenni, M., Chatre, P., Boisset, S., Carricajo, A., Bes, M., Laurent, F., Madec, J.Y., 2011a, Staphylococcal nasal carriage in calves: multiresistant *Staphylococcus sciuri* and immune evasion cluster (IEC) genes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398. *J. Antimicrob. Chemother* 66, 1927-1928.
- Haenni, M., Galofaro, L., Ponsin, C., Bes, M., Laurent, F., Madec, J.Y., 2011b, Staphylococcal bovine mastitis in France: enterotoxins, resistance and the human Geraldine methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone. *J. Antimicrob. Chemother* 66, 216-218.
- Haenni, M., Ponsin, C., Metayer, V., Medaille, C., Madec, J.Y., 2012a, Veterinary hospital-acquired infections in pets with a ciprofloxacin-resistant CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* ST15 clone. *J. Antimicrob. Chemother* 67, 770-771.
- Haenni, M., Saras, E., Chatre, P., Medaille, C., Bes, M., Madec, J.Y., Laurent, F., 2012b, A USA300 variant and other human-related methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains infecting cats and dogs in France. *J. Antimicrob. Chemother* 67, 326-329.
- Haenni, M., Saras, E., Métayer, V., Doublet, B., Cloeckaert, A., Madec, J.Y., 2012c, Spread of *bla*_{TEM-52} gene is mainly ensured by Inc11/ST36 plasmids in *Escherichia coli* isolated from cattle in France. *J. Antimicrob. Chemother.* 67, 2774-2776.
- Kehrenberg, C., Meunier, D., Targant, H., Cloeckaert, A., Schwarz, S., Madec, J.-Y., 2006, Plasmid-mediated florfenicol resistance in *Pasteurella trehalosi*. *J. Antimicrob. Chemother* 58, 13-17.
- Laurent, F., Chardon, H., Haenni, M., Bes, M., Reverdy, M.E., Madec, J.Y., Lagier, E., Vandenesch, F., Tristan, A., 2012, MRSA harboring *mecA* Variant Gene *mecC*, France. *Emerg Infect Dis* 18, 1465-1467.
- Madec, J.Y., Lazizzera, C., Chatre, P., Meunier, D., Martin, S., Lepage, G., Menard, M.F., Lebreton, P., Rambaud, T., 2008, Prevalence of fecal carriage of acquired expanded-spectrum cephalosporin resistance in Enterobacteriaceae strains from cattle in France. *J. Clin. Microbiol.* 46, 1566-1567.
- Madec, J.Y., Doublet, B., Ponsin, C., Cloeckaert, A., Haenni, M., 2011, Extended-spectrum beta-lactamase *bla*_{CTX-M-1} gene carried on an Inc11 plasmid in multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 in cattle in France. *J. Antimicrob. Chemother* 66, 942-944.
- Madec, J.Y., Poirel, L., Saras, E., Gourguechon, A., Girlich, D., Nordmann, P., Haenni, M., 2012, Non-ST131 *Escherichia coli* from cattle harbouring human-like *bla*_{CTX-M-15}-carrying plasmids. *J. Antimicrob. Chemother* 67, 578-581.
- Meunier, D., Jouy, E., Lazizzera, C., Kobisch, M., Madec, J.Y., 2006, CTX-M-1- and CTX-M-15-type beta-lactamases in clinical *Escherichia coli* isolates recovered from food-producing animals in France. *Int J. Antimicrob. Agents* 28, 402-407.
- Mulvey, M.R., Boyd, D.A., Olson, A.B., Doublet, B., Cloeckaert, A., 2006, The genetics of *Salmonella* genomic island 1. *Microbes and Infection* 8, 1915-1922.
- Sakwinska, O., Morisset, D., Madec, J.Y., Waldvogel, A., Moreillon, P., Haenni, M., 2011, Link between genotype and antimicrobial resistance in bovine mastitis-related *Staphylococcus aureus* strains, determined by comparing Swiss and Frenand French isolates from the Rhone valley. *Appl Environ Microbiol* 77, 3428-3432.

Brève. L'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance aux antibiotiques (Onerba) en France : 15 ans d'histoire

Short Item. The French « National Network for the Epidemiology of the Resistance to Antibiotics »: 15 years of history

Marie-Hélène Nicolas-Chanoine (mhncanoine@gmail.com)
Hôpital Beaujon, Clichy, France

Mots clés: réseau, surveillance, France, résistance aux antibiotiques
Keywords: Network, surveillance, France, antibiotic resistance

L'Onerba est une association 1901 créée en 1997 à l'initiative du Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie, un an après la publication du texte de l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (Andem) qui portait sur le bon usage des antibiotiques à l'hôpital et recommandait la création de tels observatoires. C'est aussi en 1997 qu'est né l'European study group for antimicrobial resistance surveillance (ESGARS), suite à la conférence de Vérone organisée par l'OMS.

L'Onerba a défini dans ses statuts les tâches qu'il se proposait d'assumer:

1) Rassembler les informations disponibles concernant l'évolution des résistances bactériennes aux antibiotiques en France chez l'Homme et l'animal, les analyser, et les comparer à celles obtenues dans les pays étrangers.

Pour ce faire l'Onerba a proposé en 1997 aux réseaux déjà existants de se fédérer dans l'Onerba, sur la base d'une charte stipulant que « Chacun des réseaux fédérés dans l'Onerba a une identité et des objectifs qui lui sont propres qui lui ont permis d'élaborer au fil du temps un mode d'organisation grâce auquel il a pérennisé ses activités de surveillance. Ce sont ces activités de surveillance qui lui permettent de contribuer au fonctionnement de l'Onerba en mettant à la disposition de la communauté son expérience et les informations dont il dispose ».

Onze réseaux avaient rejoint l'Onerba en 1997, ils sont au nombre de quinze en 2012 (Encadré).

2) Agir et conseiller pour améliorer la qualité des informations et les conditions de leur recueil. Ce point constituait l'apport spécifique de l'Onerba aux réseaux existants fédérés dans l'Onerba.

Pour ce faire, l'Onerba s'est doté d'un conseil scientifique (CS) rassemblant un représentant de chaque réseau et travaillant ensemble environ six fois par an. Le premier rôle du CS a été d'élaborer des recommandations méthodologiques (guide publié en 2001) pour l'analyse des données et d'organiser des séances de formations pour l'appropriation des recommandations. Chaque année, quatre types de données sont recueillis selon la méthodologie commune:

- type 1: analyse des populations bactériennes selon le niveau de sensibilité, au sein des principales espèces (distributions des CMI, diamètres),
- type 2: statistiques globales de résistance pour les principales espèces bactériennes (pourcentage de résistance dans l'espèce),
- type 3: résistance bactérienne dans les infections documentées (statistiques et facteurs de risque),
- type 4: prévalence, incidence et caractéristiques des bactéries multirésistantes.

3) Mettre en place des études destinées à recueillir des informations non disponibles. Une grande originalité de l'Onerba est de mobiliser les réseaux fédérés en son sein pour faire des études trans-réseaux avec les réseaux volontaires.

Ainsi, les études suivantes ont été menées :

2006 : Enquête trans-réseaux sur les entérocoques résistants aux glycopeptides : particulièrement appropriée pour les laboratoires des hôpitaux,

2006 : Enquête trans-réseaux sur les entérobactéries productrices de BLSE chez les patients ambulatoires : particulièrement appropriée pour les laboratoires de ville,

2007 : Enquête trans-réseaux sur la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux lactamines,

2008 : Enquête trans-réseaux sur les SARM producteurs de toxines PVL ou TSST1,

2009 : Enquête trans-réseaux sur les entérobactéries productrices de céphalosporinases plasmidiques,

2009-2011 : Surveillance de la prescription des antibiotiques (SPA), en collaboration avec la Société de pathologie infectieuse de langue française : 2009 ou SPA1, 2010 ou SPA2, 2011 ou SPA-Carb .

4) Fournir, à leur demande, aux autorités sanitaires, sociétés savantes et professionnels de la santé, les informations concernant l'évolution des résistances bactériennes aux antibiotiques.

Pour ce faire, deux types de supports d'information ont été élaborés, le site Web : (www.onerba.org), et le rapport annuel du CS. Ce dernier est livré chaque année à l'ANSM, qui en finance depuis 2002 la publication ainsi que les frais engagés pour les six réunions annuelles du CS. Par ailleurs, les données françaises qui figurent dans le rapport annuel du réseau européen (Ears-net : www.ecdc.europa.eu) sont fournies depuis la création de ce réseau en 2001 par l'Onerba. Enfin, dans le dernier « plan antibiotique 2011-2016 », l'Onerba est mentionné comme partenaire pour l'accomplissement de ce plan.

5) Participer directement ou indirectement à toute action de formation entrant dans le cadre de l'objet défini ci-dessus, notamment par le biais de présentations et de publications.

Depuis 2004, une session Onerba se tient chaque année à la Réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse (RICAI) et aux Journées nationales d'infectiologie (JNI). Depuis 2011, l'Onerba organise une Formation médicale continue (FMC).

Concernant les publications, elles portent principalement sur les études trans-réseaux :

- Enquête trans-réseaux 2006 - Nationwide survey of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the French community setting. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009, 63: 1205-14.
- Enquête trans-réseaux 2007- Nationwide investigation of extended-spectrum beta-lactamases, metallo-beta-lactamases, and extended-spectrum oxacillinases produced by ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains in France. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010, 54: 3512-5.
- Enquête trans-réseaux 2008 - Panton-valentine leukocidin-positive and toxic shock syndrome toxin 1-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a French multicenter prospective study in 2008. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011, 55: 1734-9.
- Enquête trans-réseaux 2009 - Point prevalence survey of antibiotic use in French hospitals in 2009. *J. Antimicrob. Chemother.* 2012, 67: 1020-6.

Conclusion

En conclusion, L'Onerba existe et produit chaque année depuis quinze ans un panel de données fiables et absolument uniques en France au regard de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries d'origine humaine (tant acquises en ville qu'à l'hôpital) et d'origine animale. Via la collecte de ses données annuelles l'Onerba porte à la connaissance de tous (médecins, vétérinaires, agences de santé et administratifs) les grandes tendances mais aussi les émergences touchant à la résistance aux antibiotiques. La dynamique de l'Onerba se caractérise aussi par sa capacité à proposer et mener des études ponctuelles trans-réseaux qui sont une source de re-narcissisation de cette entité exceptionnelle qu'est l'Onerba.

Encadré. Réseaux de microbiologistes humains et vétérinaires

1997 : 11 réseaux

- 2 réseaux de laboratoires de ville : AFORCOPI-BIO (créé en 1986) ; EPIVILLE (créé en 1990)
- 4 réseaux de laboratoires hospitaliers : REUSSIR-France (réseau basé sur la technologie SIRSCAN) (créé en 1996), Collège de bactériologie-virologie-hygiène des Hôpitaux généraux (COL-BVH) (créé en 1989), Réseau des hôpitaux des armées (créé en 1995), Réseau du groupe des microbiologistes d'Ile-de-France (réseau régional d'hôpitaux généraux d'Ile-de-France créé en 1986)
- 4 réseaux de laboratoires hospitaliers spécialisés dans les infections nosocomiales et rattachés aux C-CLIN-Est, Paris-Nord et Sud-Ouest
- 1 réseau de microbiologistes vétérinaires: réseau vétérinaire RESABO (créé en 1982, devenu Résapath en 1999)

2012 : 15 réseaux

Les 11 réseaux de 1997 + Réseau AZAY résistance, CHU (créé en 2001), réseau des bactériologistes du Nord-Pas de Calais, réseau MedQual (Labo de ville) et réseau des hygiénistes du Centre

Tableau 1. *Escherichia coli* : évolution de la résistance (R+, %) aux antibiotiques, réseau MedQual (2004-2011)

Antibiotique	2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010		2011	
	n	R+,%	n	R+,%	n	R+,%	n	R+,%	n	R+,%	n	R+,%	n	R+,%	n	R+,%
Amoxicilline ou ampicilline	17199	39,3	16974	40,7	16970	46,3	17424	44,8	35442	43,1	39827	43,9	56440	43,6	53947	43,7
Amoxicilline + clavulanate	17210	22,72	16962	20,5	16970	19,1	17424	24,2	35601	27,9	38239	27,5	54433	28,0	51740	36,0
Cotrimoxazole	1637	14,42	16468	14,5	16028	16,6	16050	17,4	34153	18,6	36463	18,3	50823	18,3	53146	19,3
Nitro-furantoïne	1668	1,8	16411	3,4	16743	3,9	17004	3,9	32920	4,3	36992	4,2	44511	1,4	48429	1,3
Ac. Nalidixique	14955	11,08							31110	14,8	34562	15,8	52427	15,7	48422	16,1
Ciprofloxacine	15019	5,51	14407	6	15936	7,3	16725	8,1	34944	9,4	39837	10,3	49951	9,9	52027	9,8
Cefixime	1451	3,24			8862	2,4	6926	2,5	23730	3,5	28677	4,1	40501	3,7	35368	3,7
C3G (Ceftazidime, Cefotaxime et Ceftriaxone)			13743	2,4	8482	0,8	10608	1,3	34962	2,1	39840	3,0	46557	3,0	53964	3,7

Le réseau de surveillance MedQual collecte ainsi tous les antibiogrammes des souches, isolées en routine dans les prélèvements à visée diagnostique. Les biologistes participants envoient chaque mois les antibiogrammes anonymisés et les données socio-démographiques (âge, sexe, date et type de prélèvement, type d'hébergement). Dans chaque laboratoire, la sensibilité est testée par des méthodes de diffusion ou par utilisation des systèmes VITEK 2 ou API (bioMérieux, France). Les résultats sont interprétés comme "sensible" (S), "intermédiaire" (I) ou "résistant" (R) selon les recommandations du Comité Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CASFM, 2011). Chaque laboratoire vérifie la provenance de l'échantillon, seules les souches provenant de la ville sont recueillies par MedQual, celles provenant des établissements de soins (hôpitaux publics ou privés) sont exclues. Des comparaisons statistiques ont été effectuées en utilisant le test du Chi-deux. Cet article présente les données recueillies entre 2004 et 2011 pour *E. coli* dans le cadre de cette surveillance.

Résultats

Évolution de la résistance aux antibiotiques pour *Escherichia coli* de 2004 à 2011

Sur la période étudiée de 2004 à 2011, 254223 souches d'*Escherichia coli* ont été recueillies. Toutes les souches étudiées proviennent d'infections communautaires, aucune ne provient des établissements

de soins publics ou privés. *Escherichia coli* est isolé principalement dans les prélèvements urinaires (98,7 %). Les femmes sont majoritairement touchées (85,3 %). Plus de la moitié des patients ont un âge compris entre 15 et 65 ans (54,5 %), 39,5 % ont plus de 65 ans, 6 % ont moins de 15 ans.

Pour chaque antibiotique, le Tableau 1 indique le nombre de souches étudiées et les taux de résistance sont calculés en cumulant les souches résistantes et les souches intermédiaires.

Le taux de résistance à l'amoxicilline augmente progressivement et significativement au cours de ces huit années, de 39,3 % en 2004 à 43,7 % en 2011 ($P < 0,001$). De plus, on observe une augmentation de la résistance à l'amoxicilline-acide clavulanique durant cette période de 22,7 % en 2004 à 36,0 % en 2011 ($P < 0,001$). La résistance à la nitrofurantoïne a diminué pendant cette période: 1,8 % en 2004 et 1,3 % en 2011 ($P < 0,001$). Pour la résistance au cotrimoxazole, les taux de résistance augmentent pendant la période étudiée de 14,4 % en 2004 à 19,3 % en 2011 ($P < 0,001$) (Figure 2).

Les céphalosporines de troisième génération (cefotaxime, ceftazidime et ceftriaxone) sont les antibiotiques les plus actifs, avec seulement 2,4 % et 3,7 % de résistance respectivement en 2005 et 2011 ($P < 0,001$). La cefixime est la moins active, mais durant la période étudiée, la résistance semble stable: 3,2 % en 2004 et 3,7 % en 2011.

La résistance à l'acide nalidixique a augmenté progressivement, passant de 11,1 % en 2004 à 16,1 % en 2011 ($P < 0,001$). La résistance à

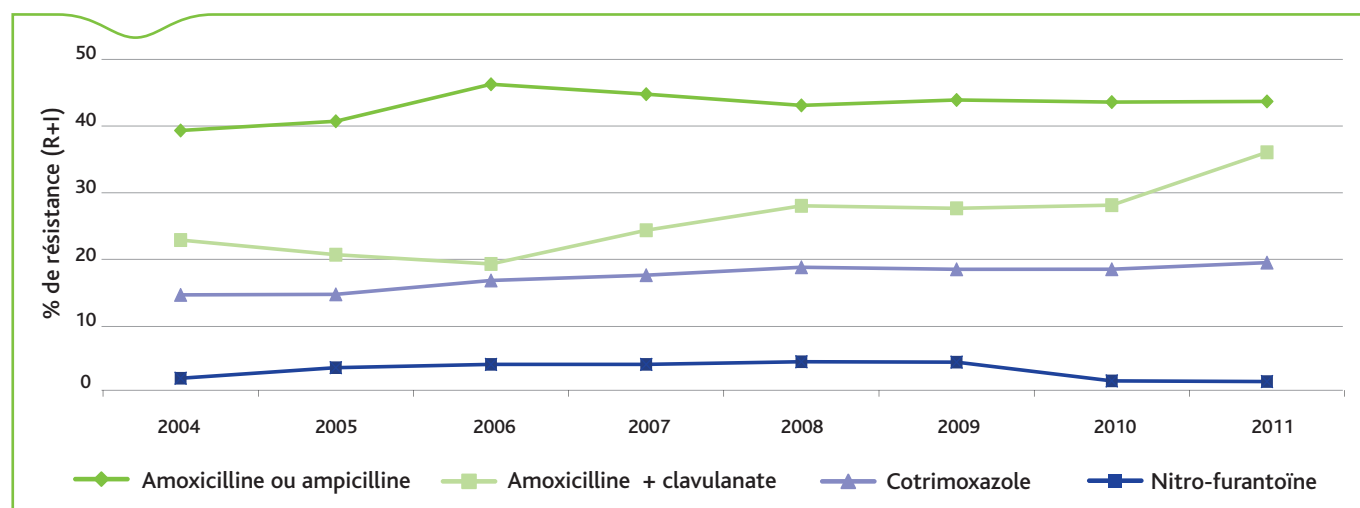


Figure 2. Evolution de la résistance (%) aux antibiotiques des souches d'*Escherichia coli* de 2004 à 2011 (réseau MedQual)

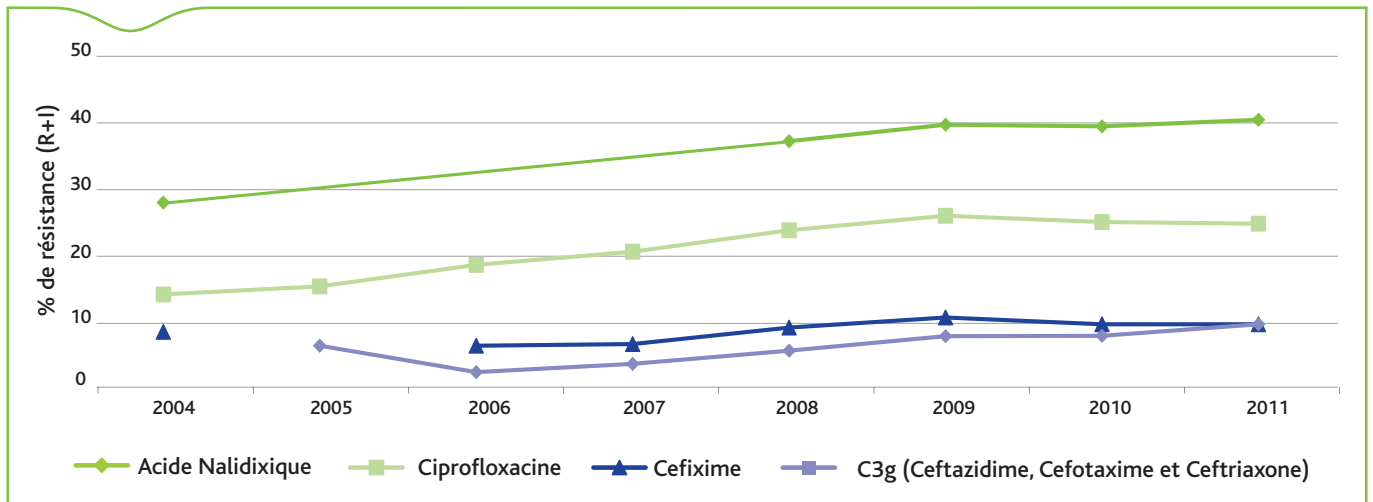


Figure 3. Evolution de la résistance (%) aux quinolones et céphalosporines des souches d'*Escherichia coli* de 2004 à 2011 (réseau MedQual)

la ciprofloxacine semble être stable en 2004 et 2005, respectivement 5,5 % et 5,0 %, puis elle augmente, passant de 7,3 % en 2006 à 9,8 % en 2011 ($P < 0,001$) (Figure 3).

Concernant la colistine, cet antibiotique est peu testé mais aucune résistance n'est observée. Depuis 2010, les antibiotiques de la famille des carbapénèmes sont suivis et aucune résistance n'est observée à l'imipénème et la résistance à l'ertapénème était de 0,4 % en 2011. La résistance à la gentamicine (famille des aminosides) est stable sur les deux dernières années et est égale à 3,8 %.

Résistance aux quinolones selon le sexe et la tranche d'âge des patients

En 2011, la résistance aux quinolones était plus élevée chez les bactéries isolées des hommes que des femmes, quelle que soit la tranche d'âge (Figure 4). Pour les femmes, toutes classes d'âge confondues, les taux de résistance des *E. coli* à l'acide nalidixique et à la ciprofloxacine étaient de 15,2 % et de 9,1 % respectivement.

Chez les hommes, toutes classes d'âge confondues, ces résistances à l'acide nalidixique et à la ciprofloxacine étaient de 19,9 % et 13,5 % respectivement.

Pour les *E. coli* isolées des femmes comme des hommes, la résistance aux quinolones augmente avec l'âge. Chez les isolats des femmes, la résistance à l'acide nalidixique était de 6,9 % pour les moins de 15 ans, 11,4 % pour les personnes âgées de 15 à 65 ans et de 22,1 % pour les plus de 65 ans. Pour la ciprofloxacine, la résistance était de 2 % chez les *E. coli* isolées des femmes de moins de 15 ans, de 6 % chez celles âgées de 15 à 65 ans et de 14,6 % chez celles âgées de plus de 65 ans.

Concernant l'acide nalidixique, la résistance est de 7 %, 16,9 % et 25 % respectivement chez les *E. coli* des hommes âgés de moins de 15 ans, âgés de 15 à 65 ans et pour ceux âgés de plus de 65 ans. Chez les isolats des hommes, la résistance des *E. coli* à la ciprofloxacine était de 2,7 % chez les moins de 15 ans, de 10,9 % chez ceux âgés de 15 à 65 ans et de 17,9 % pour ceux de plus de 65 ans.

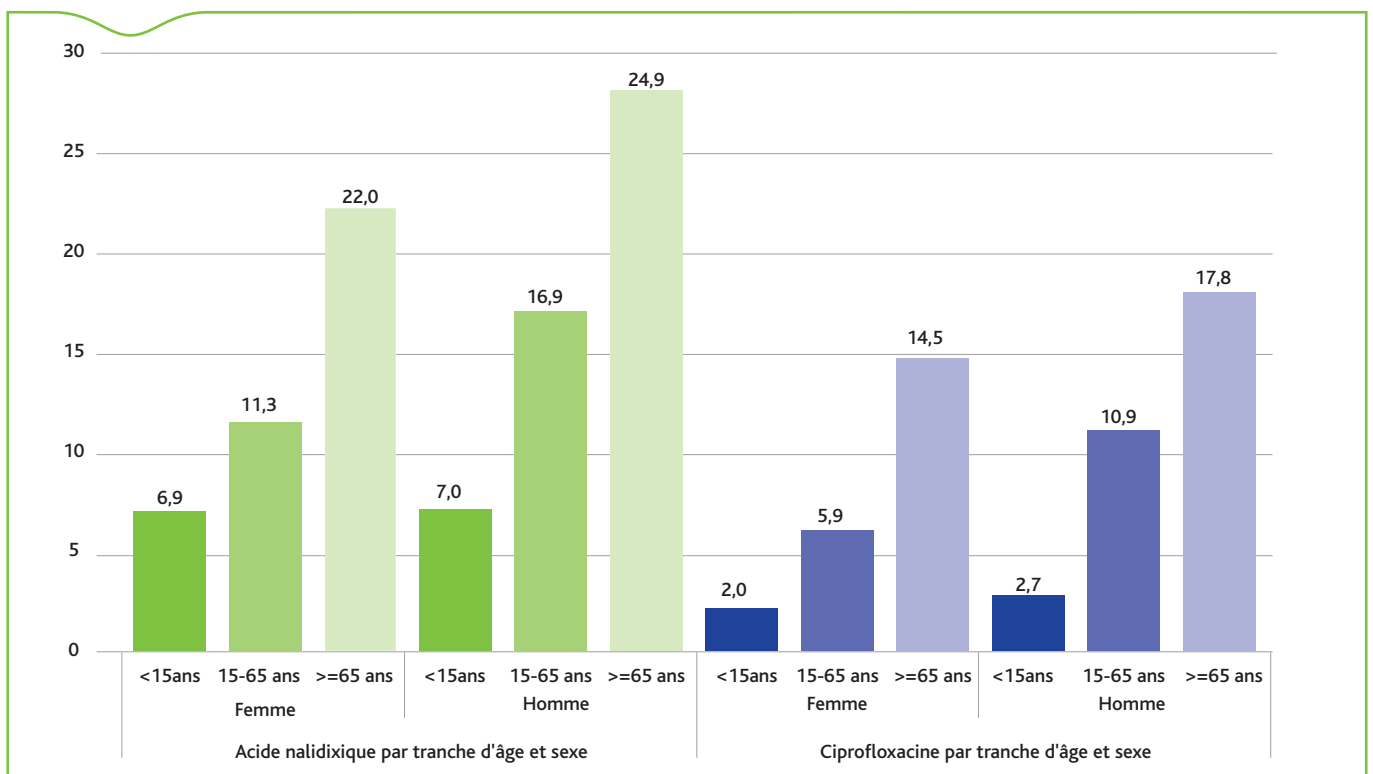


Figure 4. Résistance (I+R, %) aux quinolones en 2011 des souches d'*Escherichia coli* selon le sexe et les tranches d'âge

Surveillance des bactéries multirésistantes (BMR)

Cette surveillance de routine des résistances aux antibiotiques permet également de suivre en milieu communautaire des profils de résistance bien particuliers. Depuis quelques années, une augmentation des souches d'entérobactéries possédant une bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) est observée (Courpon-Claudinon A *et al.*, 2011; Arpin C *et al.*, 2009). Ce phénomène préoccupant rendant les souches résistantes aux bêta-lactamines est de plus en plus souvent diagnostiqué chez des patients en ambulatoire ou lors de leur entrée à l'hôpital. Dans ces situations, les antibiotiques de la classe des carbapénèmes sont le traitement de choix. Cependant, un usage abusif des carbapénèmes en milieu hospitalier ferait courir le risque de sélection de germes producteurs de carbapénémases rendant inefficace cette précieuse classe d'antibiotiques.

Dans cette étude des résultats du réseau MedQual, on observe une nette progression des souches d'*E. coli* produisant une BLSE depuis 2008: 0,8 % en 2008, 1,1 % en 2009, 1,7 % en 2010 et 2,4 % en 2011.

Les données européennes montrent clairement que la sensibilité d'*E. coli* aux antibiotiques à large spectre a diminué de manière constante au cours des dix dernières années dans de nombreux pays (www.ecdc.europa.eu). Cette surveillance confirme le caractère préoccupant de l'évolution de la résistance d'*E. coli* aux fluoroquinolones et l'émergence de souches d'*E. coli* productrices de BLSE dans le milieu communautaire. La connaissance de l'épidémiologie locale est donc essentielle à l'élaboration de recommandations pour un bon usage des antibiotiques. Les fluoroquinolones, au regard de ces données, ne devraient plus être prescrites dans les infections urinaires en ville. Le recours à certaines molécules comme les furanes ou la fosfomycine devrait être privilégié. Poursuivre cette surveillance dans la durée est essentiel pour adapter les stratégies thérapeutiques à l'évolution des résistances de ces bactéries fréquentes à des antibiotiques couramment utilisés.

Les biologistes participants à ce recueil de données pour le réseau MedQual reçoivent chaque trimestre, un bilan des données collectées par MedQual: ces résultats sont également disponibles sur le site internet de medqual (www.medqual.fr). Outre l'appui technique et scientifique mis à disposition des biologistes du réseau, des formations leur sont proposées chaque année pour l'amélioration de la qualité des prélèvements et des cultures bactériologiques. Cette participation au réseau valorise l'activité bactériologique de routine des biologistes participants et améliore la sensibilisation des professionnels de santé à la résistance bactérienne et la coopération entre biologistes et médecins généralistes.

De plus, afin de faire connaître aux médecins généralistes les résistances bactériennes sur le territoire régional, le Centre MedQual collabore avec les Caisses primaires d'assurance maladie (CPAM) de la région qui souhaitent sensibiliser les médecins généralistes au bon usage des Antibiotiques lors de visites annuelles réalisées par les Délégués de l'assurance maladie (DAM). MedQual s'est donc engagé à former les DAM à l'épidémiologie bactérienne régionale et à élaborer des supports de communication sur les données actualisées de résistances bactériennes en ville, ainsi que des outils

pratiques de prise en charge des infections à bactéries résistantes. Ces campagnes de sensibilisation se sont déroulées en 2011 et se poursuivent en 2012.

MedQual est un des réseaux de surveillance de l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (Onerba) pour l'Ouest de la France. Cette participation permet notamment la confrontation des données de ville avec celles plus nombreuses obtenues en milieu hospitalier.

E. coli est essentiellement retrouvée dans les prélèvements urinaires, principale activité bactériologique des laboratoires de biologie médicale. La surveillance mise en place avec le réseau de biologistes MedQual permet d'assurer un suivi des résistances aux antibiotiques des deux principales bactéries impliquées dans les infections communautaires, en particulier *E. coli*. L'augmentation de la résistance aux quinolones chez cette bactérie nous incite à renforcer la surveillance de cette espèce dans l'Ouest de la France et de promouvoir des bonnes pratiques en antibiothérapie en milieu communautaire.

Remerciements

Nos remerciements vont à tous les biologistes participants au réseau MedQual.

Références bibliographiques

- Arpin C, Quentin C, Grobost F, Cambau E, Robert J, Dubois V, Coulange L, André C; Scientific Committee of ONERBA. Nationwide survey of extended-spectrum (beta)-lactamase-producing Enterobacteriaceae in the French community setting. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009; 63 (6): 1205-14.
- CASFM: Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie - Recommandations 2011- Edition de janvier 2011.
- Courpon-Claudinon A, Lefort A, Panhard X, Clermont O, Dornic Q, Fantin B, Mentré F, Wolff M, Denamur E, Branger C; COLIBAFI Group. Bacteraemia caused by third-generation cephalosporin-resistant *Escherichia coli* in France: prevalence, molecular epidemiology and clinical features. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17 (4): 557-65.
- de Mouy D, Fabre R, Cavallo JD, Arzouni JP, Baynat M, Bicart-See A, Berges JL, Bouilloux JP, Galinier JL, Garrabé E, Gontier P, Grillet N, Lepargneur JP, Naepels I, Payro G; le réseau AFORCOPI-BIO. Community-acquired urinary tract infections in 15 to 65 years old female patients in France. Susceptibility of *E. coli* according to history: AFORCOPI-BIO network 2003. *Med Mal Infect.* 2007; 37 (9): 594-8.
- Neuzillet Y, Naber KG, Schito G, Gualco L, Botto H. French results of the ARESC study: clinical aspects and epidemiology of antimicrobial resistance in female patients with cystitis. Implications for empiric therapy. *Med Mal Infect.* 2012; 42 (2): 66-75.
- Quentin C, Arpin C, Dubois V, André C, Lagrange I, Fischer I, Brochet JP, Grobost F, Jullin J, Dutilh B, Larrivet G, Noury P. Antibiotic resistance rates and phenotypes among isolates of Enterobacteriaceae in French extra-hospital practice. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23 (3): 185-93.
- Thibaut S., Caillon J., Huart C., Grandjean G., Lombrail P., Potel G., Ballereau F. and Microbiology laboratories of the Pays de la Loire Region. Susceptibility to the main antibiotics of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* strains isolated in community in France (MedQual, 2004-2007). *Médecine et maladies infectieuses* 2010; 40: 74-80.

Les Plans de Surveillance de l'Antibiorésistance en santé animale : le contexte européen et les évolutions récentes

Pascal Sanders (1) (pascal.sanders@anses.fr), Sophie A. Granier (2), Alexandre Blanc-Gonnet (3), Julien Santolini (4)

(1) Anses, Laboratoire de Fougères, France

(2) Anses, Laboratoire de sécurité des aliments, Maisons-Alfort, France

(3) Direction générale de l'alimentation, Bureau des intrants et de la santé publique en élevage, Paris, France

(4) Direction générale de l'alimentation, Bureau des zoonoses et de la microbiologie alimentaires, Paris, France

Résumé

Afin de contribuer à préserver l'efficacité des traitements antibiotiques pour l'Homme, l'Union européenne a mis en place dès 2003 un programme de surveillance de l'antibiorésistance dans le cadre de sa politique de lutte contre les zoonoses. Cette politique repose sur de précédentes initiatives scientifiques, nationales ou internationales, ayant vu le jour progressivement dès la mise en évidence dans les années 1960 du risque pour la santé publique de l'apparition de bactéries résistantes suite à des usages non thérapeutiques d'antibiotiques. A partir de 2007, l'Autorité européenne de sécurité alimentaire (EFSA) a produit plusieurs documents permettant d'harmoniser les méthodes d'échantillonnage, de détermination des phénotypes de résistance, de collecte et d'analyse des données au niveau européen. Les espèces bactériennes principalement surveillées sont celles responsables de zoonoses (*Campylobacter* et *Salmonella*), mais la surveillance s'est aussi étendue à des bactéries dites indicatrices comme *Escherichia coli* et les entérocoques. Fort de cette expérience, le dispositif semble maintenant se diriger vers une plus grande précision des données épidémiologiques collectées et une augmentation du nombre de couples espèce bactérienne-espèce animale surveillés afin de mieux évaluer le risque pour la population de contracter des bactéries résistantes aux antibiotiques *via* son alimentation.

Mots clés

Antibiorésistance, surveillance, Europe, bactéries zoonotiques, bactéries commensales

Abstract

Antimicrobial Resistance Surveillance Program in animal health: the European perspective

In order to contribute to controlling the risk to human of lost efficacy of antibiotics, the European Union launched in 2003 a surveillance program of antimicrobial resistance through its zoonosis control policy. This policy was in fact derived from several past initiatives from the scientific community started when the risk to public health of non therapeutic use of antimicrobial was evidenced. From 2007, the European Food Safety Authority (EFSA) has published several documents allowing Member States to harmonize methods for sampling, as well as susceptibility testing, data collection and analysis. Campylobacter and Salmonella were the major bacterial species monitored, but surveillance of indicator bacteria such as E. coli and Enterococci was also launched. After several year of existence, the program seems now to move toward a better accuracy of the epidemiological data collected and an increased number of bacterial - animal species combinations to be tested. This program evolution aims at a better evaluation of the risk for the population to acquire resistant bacteria through food.

Keywords

Antimicrobial resistance, surveillance, Europe, zoonotic bacteria, commensal bacteria

La résistance aux antibiotiques des bactéries pathogènes pour l'Homme est un risque pour la santé publique car elle réduit l'efficacité des antibiotiques utilisés en première intention et complique la prise en charge du patient. Pour des sujets sous traitement antibiotique, elle conduit à un sur-risque d'infections d'origine alimentaire par des souches résistantes. Le développement de la résistance chez les bactéries des animaux pouvant conduire à des infections d'origine alimentaire (*Salmonella*, *Campylobacter*) ou opportunistes (*E. coli*, *Enterococcus sp.*, *Staphylococcus aureus*) est à surveiller dans le contexte d'une approche de santé publique globale. Pour maîtriser ce risque de santé publique, l'Union européenne a mis en place un programme de surveillance dans le cadre de sa politique de lutte contre les zoonoses. Nous rappellerons ici les prémisses de cette surveillance et le contexte de sa mise en place, les outils fonctionnels disponibles aujourd'hui et leur évolution probable au cours des prochaines années afin de s'adapter au défi que représentent l'émergence et la diffusion de nouveaux phénotypes de résistance.

Les prémisses d'une surveillance européenne

Le développement de la résistance aux antibiotiques est un risque associé à l'usage des antibiotiques chez l'Homme et l'animal. Dès les années 1950, l'utilisation des antibiotiques comme médicament s'est développé de manière parallèle pour soigner les hommes et les animaux. En 1946, l'utilisation des reliquats de cuve de fermentation servant à la

production d'antibiotiques comme apport en alimentation animale a contribué à un usage des antibiotiques comme facteurs de croissance. Cet effet zootechnique était associé à la présence d'antibiotiques et rapidement l'utilisation des antibiotiques pour améliorer la croissance s'est développée largement en production animale. Dès les années 1960, le débat scientifique sur cet usage s'est développé avec l'amélioration des connaissances scientifiques sur la nature de la résistance aux antibiotiques, des supports génétiques et de leur capacité pour certains à se disséminer au sein des espèces bactériennes formant les microbiotes. En Europe, le débat sur l'usage des antibiotiques comme facteurs de croissance a abouti à des restrictions d'usage dès 1970 après la mise en évidence de résistances aux tétracyclines, aux bêta-lactamines et aux sulfamides chez des salmonelles de veau (Swann, 1969). A la suite de ce rapport, les classes d'antibiotiques pouvant être utilisées que facteurs de croissance ont été précisées dans le cadre réglementaire européen. Dès 1978, l'OMS a commencé à définir les principes de base des réseaux de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries (World Health Organisation, 1978). La réglementation européenne sur les médicaments vétérinaires était mise en place à partir de 1981.

En 1995, l'entrée de la Suède et de la Finlande dans l'Union européenne a relancé le débat sur l'utilisation des antibiotiques en tant que facteurs de croissance car la Suède avait prohibé cet usage dès 1986. Durant les cinq années suivantes, de nombreuses réunions scientifiques ont été organisées en Europe par des organisations internationales, européennes et nationales. L'OMS a par exemple organisé deux réunions sur l'impact médical de l'utilisation des antibiotiques chez les animaux

(1997) et sur l'utilisation des fluoroquinolones en production animale et son impact potentiel sur la santé humaine (1998). En 1998, dans le cadre d'une initiative scandinave, une réunion sur la résistance aux antibiotiques et ses conséquences sur la santé humaine concluait que la contribution majeure au développement de la résistance chez les bactéries pathogènes pour l'Homme était l'usage thérapeutique et que sa maîtrise nécessitait une approche globale et commune à la médecine humaine et vétérinaire. Ces principes soulignaient l'importance de la surveillance de l'utilisation des antibiotiques et de la surveillance de la résistance chez les bactéries (Anonymous, 1999) et établissait les principes d'action. Après l'arrêt de l'avoparcine en 1997, de la bacitracine-zinc, de la virginiamycine et de la spiramycine en 1999, le conseil des ministres de l'agriculture décidait de l'arrêt d'utilisation à partir de janvier 2006 des antibiotiques comme facteurs de croissance. Le Conseil européen reconnaissait que le risque de développement de dissémination des bactéries résistantes aux antibiotiques nécessitait une stratégie coordonnée au niveau communautaire et international avec une évaluation des nouvelles molécules intégrant une analyse de risque, le développement d'un recueil de données et une analyse de l'usage des antibiotiques, l'établissement de politiques et le développement de programme de surveillance de la résistance dans tous les réservoirs (Homme, animal, flore, environnement).

Afin de recenser les programmes nationaux existants, d'évaluer les problèmes méthodologiques et de proposer les modalités de construction d'un programme de surveillance européen de la résistance en santé animale, une action concertée européenne (Antibiotic Resistance in Bacteria of Animal Origin, ARBAO) a été financée par la DG Recherche. Cette action concertée, pilotée par la France, a permis d'organiser une réunion à l'Institut Pasteur pour partager l'état de l'art et proposer des recommandations de surveillance des bactéries pathogènes vétérinaires isolés dans le cadre du diagnostic et des bactéries zoonotiques et indicatrices issues de programmes de surveillance (Gnanou and Sanders, 2000), l'identification des espèces bactériennes et les antibiogrammes et leur interprétation devant être standardisés. En parallèle, des travaux ont été menés dans le cadre de l'OIE pour reprendre sous forme de guides techniques les recommandations et les intégrer dans le Code sanitaire pour les animaux terrestre. Une seconde action concertée, ARBAO-II, pilotée par le Danemark a été ensuite mise en place pour évaluer les modalités de standardisation de la surveillance européenne *via* des essais inter-laboratoires d'aptitude au sein d'un réseau de laboratoires. Durant cette période, plusieurs Etats membres dont la France, ont mis en place des programmes nationaux de surveillance de la résistance chez les bactéries d'origine animale basés sur les recommandations d'ARBAO (Caprioli *et al.*, 2000).

La construction d'une surveillance européenne

La directive 2003/99/CE sur la surveillance des zoonoses et des agents zoonotiques oblige les Etats membres à la mise en place d'une surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les agents zoonotiques (*Salmonella* et *Campylobacter*) et recommande de la développer chez d'autres agents bactériens si elle représente un risque pour la santé publique ou fournit des indications sur son évolution chez des espèces bactériennes dites indicatrices que sont *E. coli* et *Enterococcus sp.* La décision 2007/407/CE précise les modalités d'une surveillance harmonisée et les modalités de présentations des fréquences de résistance aux antibiotiques pour les salmonelles isolées chez les volailles et les porcs prélevés dans le cadre des programmes nationaux de contrôle. L'article 9 de la directive 2003/99/CE précise que les Etats membres ont à évaluer et à rapporter les évolutions et les sources de la résistance aux antibiotiques. Le système de surveillance doit idéalement permettre la mesure des proportions de résistance et l'évaluation de leur évolution dans le temps ainsi que l'identification de l'émergence de résistances ou de profils de résistance particuliers.

Le principe de cette surveillance est d'obtenir des Etats membres de tester des souches de *Salmonella* et de *Campylobacter* isolées selon

Tableau 1. Liste des antibiotiques, valeurs seuils prises en compte pour l'interprétation de la sensibilité et domaines de concentrations à tester par espèce bactérienne pour la surveillance européenne (European Food Safety Authority, 2007, 2008)

Espèce bactérienne	Antibiotique	Valeurs seuils (mg/L) R >*	Domaine de concentrations à tester
<i>Salmonella sp</i>	Céfotaxime	0,5	0,06 – 8
	Acide nalidixique	16	2 – 256
	Ciprofloxacine	0,06	0,008 – 8
	Ampicilline		
	Tétracycline	8	0,5 – 64
	Chloramphénicol	16	2 – 256
	Gentamicine	2	0,25 – 32
	Streptomycine	32	2 – 256
	Triméthoprim	2	0,25 – 32
	Sulfamides	256	8 – 1024
<i>Campylobacter jejuni</i>	Erythromycine	4	0,5 – 64
	Ciprofloxacine	1	0,06 – 8
	Tétracycline	2	0,125 – 16
	Streptomycine	2	0,5 – 32
<i>Campylobacter coli</i>	Erythromycine	16	0,5 – 64
	Ciprofloxacine	1	0,06 – 8
	Tétracycline	2	0,125 – 16
	Streptomycine	4	0,5 – 32
<i>E. coli</i>	Céfotaxime	0,25	0,016 – 2
	Acide nalidixique	16	1 – 128
	Ciprofloxacine	0,03	0,004 – 4
	Ampicilline	8	1 – 128
	Tétracycline	8	1 – 128
	Chloramphénicol	16	2 – 256
	Gentamicine	2	0,12 – 16
	Streptomycine	16	2 – 256
	Triméthoprim	2	0,12 – 16
	Sulfamides	256	8 – 1024
<i>Enterococcus faecium et faecalis</i>	Streptomycine	512 (<i>E. faecalis</i>) 128 (<i>E. faecium</i>)	8 – 1024
	Gentamicine	32	4 – 512
	Chloramphénicol	32	4 – 512
	Ampicilline	4	0,25 – 32
	Vancomycine	4	1 – 128
	Erythromycine	4	0,5 – 64
	Quinopristine/ Dalfopristine	1 (<i>E. faecium</i>)	0,25 – 32
	Tétracycline	2	0,5 – 64
Linézolide	4	0,5 – 64	

* Les bactéries se multipliant au dessus de la valeur sont résistantes

Tableau 2. Couverture de la surveillance de la résistance aux antibiotiques par les Etats membres chez les animaux et les viandes pour *Salmonella enteritidis*, *Campylobacter sp.*, *E. coli* et *Enterococcus sp*

	<i>Salmonella sp</i>				<i>Campylobacter coli</i>			<i>Campylobacter jejuni</i>			<i>E. coli</i>			<i>Enterococcus faecium</i>			<i>Enterococcus faecalis</i>		
	Poulet poule	Bovin	Porc	Dinde	Poulet	Porc	Bovin	Poulet	Porc	Bovin	Poulet	Porc	Bovin	Poulet	Porc	Bovin	Poulet	Porc	Bovin
Allemagne	C	C	C	C			C			C	C	C	C						
Autriche	C			C	C			C			C		C	C	C		C	C	C
Belgique	C		C		C	C			C										
Chypre	D, C			C															
Danemark	C	C	C	C		C		C		C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Espagne	D		C	D, C	C	C	C	C											
Estonie	C	C	C	C						C		C	C		C	C		C	C
Finlande		C						C				C			C			C	
France	C			C	C			C			C	C		C	C		C	C	
Grèce		C	C																
Hongrie	D	D	D	D	C	C	C	C	C		D	D	D						
Irlande	C	C	C	C	C					C									
Italie	C		C																
Lituanie	C	C	C																
Pays-Bas	C	C			C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C		C	C	
Pologne	C	C	C	C	C	C	C			C									
Portugal	C				C					C									
Royaume-Uni	C		C	C															
Roumanie	D	D	D	D															
Slovaquie	C		C	C				C		C									
Slovénie	C																		
Suède	C	C	C					C			C			C			C		

C : Méthode par dilution, D Méthode par diffusion

des modalités comparables dans les aliments et chez des sujets sains des principales espèces animales productrices de denrées alimentaires. Les fréquences de résistance observées sont comparées aux taux de résistance cliniques de souches bactériennes responsables de zoonoses isolées chez l'Homme (salmonelloses et campylobactérioses) dans le cadre de la décision 2119/98/CE. Les Etats membres peuvent également collecter de manière volontaire des données de surveillance de la résistance aux antibiotiques pour des bactéries indicatrices (*E. coli* et *Enterococcus faecium* et *faecalis*).

A partir de 2007, l'EFSA a édité plusieurs rapports et lignes directrices pour la surveillance harmonisée de la résistance aux antibiotiques chez *Salmonella*, *Campylobacter* et les bactéries commensales *E. coli* et *Enterococcus* isolées des animaux producteurs de denrées alimentaires (European Food Safety Authority, 2007, 2008) et réalise une analyse conjointe avec l'ECDC (European Center for Disease Prevention and Control) à partir des données de 2009 (Control, 2011).

Dans ces recommandations, une valeur cible de 170 souches par espèce bactérienne et par espèce animale est définie comme objectif de surveillance. Ce nombre minimum de 170 a été établi pour des raisons statistiques afin de pouvoir détecter une émergence rapide (de <0,1% à 5% sur 1 an, ou de 2% par an) ou des évolutions de taux de résistance (15% sur un an pour un taux de 50%, 5% par an) et avoir une précision de mesure jugée suffisante (50% ± 8%). Les recommandations précisent que cette valeur cible ne sera pas atteignable pour toutes les populations étudiées dans tous les Etats membres.

Les isolats de salmonelles doivent être identifiés au niveau du sérovar et il est également recommandé de déterminer les lysotypes pour *S. Enteritidis* et *S. Typhimurium*. Les *Campylobacters* doivent être identifiés au niveau de l'espèce et la surveillance est limitée à *C. jejuni* et *C. coli* qui sont les deux espèces causant le plus d'infection chez

l'Homme. L'identification d'espèce est également à réaliser pour les entérocoques, pour lesquels la surveillance se focalise sur *E. faecium* et *E. faecalis*.

Les phénotypes de résistance sont à déterminer pour une liste prédéfinie d'antibiotiques et selon des méthodes standardisées (Tableau 1), la méthode de détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI) étant préconisée. Les analyses sont effectuées dans le cadre d'un réseau de laboratoires nationaux de référence, animé et évalué par le laboratoire de référence de l'Union européenne pour l'antibiorésistance (Technological University of Denmark, <http://www.crl-ar.eu/>).

La catégorisation des souches en sensibles ou résistantes s'effectue sur la base des valeurs seuils épidémiologiques qui sont définies par EU-CAST (www.eucast.org). Ces valeurs seuils séparent les populations de souches dites sauvages de celles pouvant avoir un phénotype de résistance. Dans le cas où il n'y a pas de valeur seuil définie par EU-CAST, la valeur seuil est définie par le laboratoire de référence de l'Union européenne, par exemple pour les sulfamides et les entérobactéries.

Les résultats de cette surveillance sont transmis par les Etats membres vers l'EFSA, évalués et analysés et présentés sous forme de rapport annuel. Depuis 2010, les données sur la résistance aux antimicrobiens des bactéries zoonotiques présentes chez les animaux et dans les denrées alimentaires ne sont plus publiées par l'intermédiaire du rapport général sur la surveillance des zoonoses en Europe, mais font l'objet d'un rapport individuel couvrant l'ensemble des données collectées depuis 2004 (European Food Safety Authority, 2010). A partir des données de surveillance 2010, ce rapport est édité en collaboration avec le centre européen de contrôle et de prévention des maladies (ECDC) et comporte les données humaines concernant les bactéries zoonotiques (European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control, 2011).

Tableau 3. Liste des combinaisons espèces bactériennes - type de prélèvements à surveiller selon les récentes recommandations de l'EFSA (European Food Safety Authority, 2012b)

Espèce bactérienne	<i>Salmonella</i>	<i>Campylobacter</i>	<i>E. coli</i> commensaux	Enterococci commensaux
Populations animales				
Surveillance annuelle				
Poules pondeuses	Elevage			
Poulets	Elevage	Abattoir	Abattoir	Abattoir
Dindes	Elevage			
Porcs	Abattoir	Abattoir	Abattoir	Abattoir
Veaux de moins de 1 an	Abattoir		Abattoir	Abattoir
Surveillance annuelle si la production excède 10 000 tonnes par an				
Dindes		Abattoir	Abattoir	Abattoir
Ovins	Abattoir		Abattoir	
Caprins	Abattoir		Abattoir	
Surveillance à réaliser sur un rythme triennal				
Poules pondeuses			Elevage	Elevage
Reproducteurs oeufs	Elevage		Elevage	Elevage
Reproducteurs viande	Elevage		Elevage	Elevage
Dindes	Elevage		Elevage	Elevage
Vaches laitières	Abattoir		Abattoir	Abattoir
Jeunes bovins de 1 à 2 ans	Abattoir		Abattoir	Abattoir
Aliments				
Surveillance annuelle				
Poulets	Atelier de découpe ou distribution	Atelier de découpe ou distribution	Atelier de découpe ou distribution	Atelier de découpe ou distribution
Dindes	Atelier de découpe ou distribution			
Porcs	Atelier de découpe ou distribution		Atelier de découpe ou distribution	Atelier de découpe ou distribution
Bovins	Atelier de découpe ou distribution		Atelier de découpe ou distribution	Atelier de découpe ou distribution
Surveillance annuelle si la consommation dépasse 10 000 tonnes par an				
Veaux	Atelier de découpe ou distribution		Atelier de découpe ou distribution	Atelier de découpe ou distribution
Dindes		Atelier de découpe ou distribution	Atelier de découpe ou distribution	Atelier de découpe ou distribution
Canards	Atelier de découpe ou distribution		Atelier de découpe ou distribution	Atelier de découpe ou distribution
Oies	Atelier de découpe ou distribution		Atelier de découpe ou distribution	Atelier de découpe ou distribution
Ovins			Atelier de découpe ou distribution	Atelier de découpe ou distribution
Caprins			Atelier de découpe ou distribution	Atelier de découpe ou distribution

L'évolution de la surveillance européenne dans les prochaines années

L'EFSA a été mandaté par la Commission européenne pour faire évoluer le dispositif de surveillance à partir de 2013, sur la base de l'expérience acquise afin de renforcer le dispositif de surveillance mis en place chez les animaux et de permettre la comparaison avec la surveillance existant pour l'Homme (European Food Safety Authority, 2012b). Il a été noté que la surveillance dite obligatoire (*Salmonella* et *Campylobacter* pour les volailles et le porc) a été déployée par la plupart des Etats membres et que l'harmonisation en terme de méthodes et d'interprétation des résultats par les Etats membres a progressé. Cependant, la surveillance des bactéries indicatrices n'a pas progressé de manière significative et reste limitée aux Etats membres pionniers dans ce domaine (Tableau 2).

Du fait que la prévalence de *Salmonella* est très faible dans de nombreux Etats membres en raison des succès obtenus en matière de contrôle de cette bactérie dans la filière avicole, l'EFSA a proposé de rendre obligatoire la surveillance des bactéries indicatrices chez les animaux et les viandes dérivés pour les principales espèces animales. Le choix des espèces animales pour lesquelles cette surveillance est à réaliser sera fonction du niveau de production (seuil de 10 000 tonnes) dans le pays pour tenir compte de l'exposition potentielle des consommateurs. Pour les différentes espèces, le plan d'échantillonnage devra être organisé de manière à tenir compte des différentes modalités de production pouvant conduire à des fréquences d'utilisation très différentes des antibiotiques. L'élaboration du programme de surveillance de la résistance aux antibiotiques devra aussi tenir compte de l'existence des autres programmes comme le plan de contrôle des salmonelles afin d'optimiser les ressources consacrées à l'échantillonnage et à l'isolement des bactéries (Tableau 3).

De nouvelles molécules sont aussi ajoutées à la liste des antibiotiques à tester comme par exemple la colistine et la ceftazidime chez *Salmonella* et *E. coli*. Un plan de surveillance spécifique pour les *E. coli* indicateurs producteurs de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) est recommandé allant jusqu'à la caractérisation moléculaire des mécanismes de résistances aux bêta-lactamines à large spectre. Enfin, la question spécifique de la surveillance de la résistance des *Staphylococcus aureus* résistants à la métilicine (SARM) qui a fait l'objet d'une enquête communautaire en 2008 en production porcine (Authority, 2009) sera adressée dans un prochain rapport EFSA à paraître au second semestre 2012.

D'autre part, le retour d'expérience de l'édition de rapports annuels comparant les données d'un Etat membre à l'autre a montré les limites du mode de transmission des données par les Etats membres. En effet, les données rendues sous formes de tableaux agrégés de distribution de CMI sont peu performantes pour établir des tendances spatio-temporelles de l'évolution des résistances au sein de l'Union européenne. Ainsi, une étude pilote a été mise en place en 2011 par l'EFSA et douze Etats membres volontaires pour rendre des données épidémiologiques détaillées sur l'ensemble des isolats testés via un protocole de transmission XML en lieu et place de données agrégées. A l'avenir, l'EFSA souhaite promouvoir ce type de collecte de données permettant une analyse plus poussée pour en particulier suivre l'émergence de phénotypes multirésistants particulièrement pertinents pour la santé publique (European Food Safety Authority, 2012a).

Conclusion

Dans une optique de sécurité sanitaire, la construction d'un programme plan de surveillance actif s'est basée sur l'expérience de quelques Etats membres pionniers dans ce type de suivi. Pour les salmonelles, ce programme de surveillance se base sur les plans de contrôle existants et permet de suivre l'évolution de la résistance chez principaux sérotypes impliquées dans les infections humaines. Pour les autres espèces bactériennes, le choix du prélèvement à l'abattoir et d'isolement de souches représentatives de la flore dominante permet une surveillance au plus proche des animaux exposés aux antibiotiques et des contaminants

bactériens pouvant contaminer les viandes. Les procédures suivies sont un compromis entre les exigences techniques, la standardisation des méthodes et des règles d'interprétation pour surveiller simultanément le développement de la résistance à plusieurs classes d'antibiotiques. Cet outil de surveillance a montré sa capacité à suivre l'effet de politique de restriction d'usage des antibiotiques (arrêt des facteurs de croissance et réduction des taux de résistance à la vancomycine pour *Enterococcus*) comme à observer l'apparition de nouveaux phénotypes de résistance tels que l'émergence d'*E. coli* résistants aux céphalosporines en production avicole. Ses futurs développements semblent se diriger à la fois vers une amélioration des données recueillies ainsi qu'une augmentation du nombre de couples espèce bactérienne-espèce animale surveillés à divers étages de la production afin d'évaluer l'exposition de la population, via son alimentation, aux bactéries résistantes aux antibiotiques.

Références bibliographiques

Anonymous, 1997. The medical impact of antimicrobial use in food animals. Berlin, Germany, 13-17 October 1997. In Report of a WHO Meeting. http://whqlibdoc.who.int/hq/1997/WHO EMC_ZOO_97.4.pdf

Anonymous, 1998. Use of quinolones in food animals and potential impact on human health. Geneva, Switzerland, 2-5 June 1998. In Report and proceedings of a WHO meeting (WHO). [http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO EMC_ZDI_98.12_\(p1-p130\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO EMC_ZDI_98.12_(p1-p130).pdf)

Anonymous, 1999. Council Resolution of 8 June 1999 on antibiotic resistance 'A strategy against the microbial threat'. Official Journal CE 195, 1-3. http://europa.eu/legislation_summaries/public_health/threats_to_health/c11561_en.htm

Caprioli, A., Busani, L., Martel, J.L., Helmuth, R., 2000. Monitoring of antibiotic resistance in bacteria of animal origin: epidemiological and microbiological methodologies. *Int J. Antimicrob. Agents* 14, 295-301.

European Food Safety Authority, 2009. Analysis of the baseline survey on the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in holdings with breeding pigs, in the EU, 2008, Part A: MRSA prevalence estimates; on request from the European Commission. *EFSA Journal* 7, 82 pp. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1376.pdf>

European Food Safety Authority & ECDC, 2011. The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator

bacteria from humans, animals and food in the European Union in 2009. *EFSA Journal* 9, 321 pp. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2598.pdf>

European Food Safety Authority, 2007. Report of the Task Force of Zoonoses Data Collection including a proposal for a harmonized monitoring scheme of antimicrobial resistance in *Salmonella* in fowl (*Gallus gallus*), turkeys, and pigs and *Campylobacter jejuni* and *C. coli* in broilers. *EFSA Journal* 96, 1-46. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/96r.pdf>

European Food Safety Authority, 2008. Report from the Task Force on Zoonoses Data Collection including guidance for harmonized monitoring and reporting of antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* and *Enterococcus spp.* from food animals. *EFSA Journal* 141, 1-44. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/141r.pdf>

European Food Safety Authority, 2010. Antimicrobial resistance in zoonotic agents from animals and food in the European Union in 2004-2007. *EFSA Journal* 8, 1309. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1309.pdf>

European Food Safety Authority, 2012a. Technical specifications for the analysis and reporting of data on antimicrobial resistance (AMR) in the European Union Summary Report. *EFSA Journal* 10, 2587. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2587.pdf>

European Food Safety Authority, 2012b. Technical specifications on the harmonised monitoring and reporting of antimicrobial resistance in *Salmonella*, *Campylobacter* and indicator *Escherichia coli* and *Enterococcus spp.* bacteria transmitted through food. *EFSA Journal* 10, 2742. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2742.pdf>

European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control, 2011. The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in the European Union in 2009. *EFSA Journal* 9, 2154 [2321 pp]. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2154.pdf>

Gnanou, J.C., Sanders, P., 2000. Antibiotic resistance in bacteria of animal origin: Recommendations for a standardised surveillance in Europe. Resistance aux antibiotiques chez les bactéries d'origine animale : Recommandations pour une surveillance harmonisée en Europe, *Médecine et Maladies Infectieuses*, 30, Suppl. 3, s164s-s172.

Swann, M. 1969. Report of the Joint Committee on the Use of Antibiotics in Animal Husbandry and Veterinary Medicine. (London, UK Her Majesty's Stationary Office).

World Health Organisation, 1978. Surveillance for the Prevention and Control of Health Hazards Due to Antibiotic-Resistant Drugs WHO Tech. Rep. Ser. 624, 60pp.

Brève. Les nouvelles dispositions en matière de surveillance de la résistance aux antibiotiques : « European Guidelines »

Short Item. New European Guidelines for the surveillance of antibiotic resistance

Pascal Sanders (pascal.sanders@anses.fr)
Anses, Laboratoire de Fougères, France

Mots clés : surveillance, Europe, antibiorésistance

Keywords: surveillance, Europe, antibiotic resistance

L'EFSA (European Food Safety Authority) vient de faire évoluer les spécifications techniques de la surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les animaux et les productions animales.

Jusqu'à aujourd'hui et encore actuellement, la surveillance de la résistance est obligatoire pour *Salmonella* et *Campylobacter* pour les volailles et le porc et seulement optionnelle pour ces deux bactéries pour les autres espèces. Elle est aussi optionnelle pour les espèces bactériennes indicatrices *E. coli* et *Enterococcus*, dans toutes les espèces animales. Le dispositif de surveillance pour *Salmonella* est basé sur les plans de contrôle en élevage (poulets, poules pondeuses, dindes, porcs, veaux).

Les nouvelles spécifications (EFSA, 2012) proposent de faire évoluer le dispositif en rendant obligatoire la surveillance de *Campylobacter*, *E. coli* et *Enterococcus* chez les principales espèces productrices de denrées alimentaires : poulet, porc, veau. Pour les autres espèces animales (dinde, ovins et caprins), la mise en œuvre de plans de surveillance serait conditionnée au tonnage de denrées produites dans l'Etat membre considéré, avec un seuil de 10 000 tonnes. Enfin, la périodicité des plans de surveillance serait fixée à trois ans pour les animaux non consommés (poules pondeuses) ou ceux chez qui on retrouve une faible prévalence de bactéries résistantes (jeunes bovins de 1 à 2 ans, vaches laitières, reproducteurs). La méthode de détermination de la concentration minimale inhibitrice serait standardisée en termes (1) d'antibiotiques à tester, avec l'ajout de la ceftazidime, de la colistine et du méropénème, (2) de définition des domaines de mesure et (3) des critères de catégorisation (utilisation des seuils épidémiologiques). La caractérisation des phénotypes de résistance aux bêtalactamines (bêta-lactamases à spectre étendue vs AmpC) est également décrite dans la proposition de l'EFSA. Enfin, le dispositif de collecte des données évoluerait d'un recueil de données agrégées vers une remontée des résultats pour chaque souche collectée et analysée.

Références bibliographiques

European Food Safety Authority, 2012. Technical specifications on the harmonised monitoring and reporting of antimicrobial resistance in *Salmonella*, *Campylobacter* and indicator *Escherichia coli* and *Enterococcus spp.* bacteria transmitted through food. *The EFSA Journal* 10, 2742.

Les plans de surveillance de la résistance aux antibiotiques de *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Enterococcus* et *Campylobacter* mis en œuvre dans les filières animales en France

Alexandre Blanc-Gonnet (alexandre.blanc-gonnet@agriculture.gouv.fr)

Direction générale de l'alimentation, Bureau des intrants et de la santé publique en élevage, Paris, France

Résumé

Depuis 1999, la Direction générale de l'alimentation (DGAL) du ministère en charge de l'agriculture et l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) surveillent la résistance aux antibiotiques, dans les denrées animales et d'origine animale. Chez les animaux de rente, cette surveillance concerne, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Escherichia coli*, et les entérocoques et répond des exigences de la réglementation européenne. Ces plans de surveillance peuvent être mis en œuvre aux stades de l'abattoir, de l'atelier de découpe, de la distribution ou de l'élevage, pour les volailles, les porcs ou les bovins. Un réseau de laboratoires (comprenant des laboratoires départementaux et de l'Anses) réalise les analyses et détermine les profils de résistance des souches de bactéries isolées. Les résultats des dernières années sont présentés pour les céphalosporines de 3^e et 4^e générations, les fluoroquinolones et les macrolides. Beaucoup de données ont été recueillies grâce à cette organisation, mais il serait utile d'harmoniser les systèmes de surveillance au niveau européen. Enfin, le dispositif français sera amélioré avec la mise en œuvre de plusieurs mesures du plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire.

Mots clés

Surveillance, antibiorésistance, animaux de rente, *Salmonella*, *Campylobacter*, abattoir

Abstract

Monitoring plans for antimicrobial resistance of *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Enterococcus* and *Campylobacter* implemented in animals in France

Since 1999, the General directorate for food of the French ministry responsible for agriculture and the French agency for food, environmental and occupational health and safety (ANSES) have monitored antimicrobial resistance, in food of animal origin. For food producing animals, this monitoring includes: *Salmonella*, *Campylobacter*, *Escherichia coli* and enterococci, and addresses requirements of the European regulation. These monitoring plans may be implemented at the slaughterhouse, the cutting plant, the marketing or the farm levels for poultry, pigs, or cattle. A laboratory network (including departmental and ANSES laboratories) carries out the analyses and determines the antimicrobial resistance profile of the isolated bacteria strains. Last years findings are presented for 3rd and 4th generation cephalosporins, fluoroquinolones and macrolides resistance. Much data have been collected thanks to this organization but it would be useful to harmonize surveillance systems at the European level. Finally, the French monitoring system will be improved by the implementation of several measures of the national action plan for the reduction of the risks of antibiotic resistance in veterinary medicine.

Keywords

Monitoring, antimicrobial resistance, farm animals, *Salmonella*, *Campylobacter*, slaughterhouse

Dans les années 1990, l'utilisation de certains antibiotiques comme additifs en alimentation animale a été examinée et évaluée par des comités scientifiques européens, en raison de la possibilité de développement chez l'animal de bactéries présentant des gènes de résistance, possiblement transférables par voie alimentaire à des bactéries de la flore gastro-intestinale humaine. Ces comités ont recommandé à la Commission européenne et aux Etats membres l'organisation de programmes de surveillance de la sensibilité aux additifs antibiotiques chez les entérocoques présents chez les porcs et les poulets de chair. En outre, l'utilisation des antibiotiques en alimentation animale, hors prescription et administration sous forme d'aliment médicamenteux, a été interdite dans l'Union européenne en 2006.

De plus, les réflexions conduites au niveau international (Organisation mondiale de la santé – OMS, Organisation mondiale de la santé animale - OIE), communautaire et national sur les actions à entreprendre concernant les problèmes de résistances, s'accordent sur la nécessité de mettre en place des systèmes de suivi de l'antibiorésistance, notamment sur les bactéries isolées sur des animaux sains destinés à la consommation humaine. Les résultats de ce suivi peuvent être utilisés pour évaluer l'exposition des consommateurs à des bactéries résistantes et apprécier l'impact des pratiques d'utilisation des antibiotiques en élevage sur la résistance des bactéries de portage chez les animaux.

Ainsi, depuis 1999, la Direction générale de l'alimentation (DGAL) du ministère en charge de l'agriculture et l'Agence nationale de sécurité

Encadré. Définitions

Plan de surveillance (Vigier, 2008) : un plan de surveillance a pour objectif principal l'évaluation globale de l'exposition du consommateur à un risque. Il est toujours basé sur un échantillonnage réalisé de manière aléatoire au sein d'une population ou d'une sous-population identifiée.

Echantillon (d'après Note de service DGAL/SDPRAT/N2011- 8253) : entité composée d'une ou plusieurs unités, prélevée(s) par l'inspecteur à un instant « t » sur un lot ou un individu et destinée(s) à être utilisée(s) pour la recherche d'un ou plusieurs analytes et qui sert de base à la décision concernant le lot ou l'individu.

Tableau 1. Taille des échantillons du plan de surveillance de la sensibilité d'*E. coli*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* (bactéries sentinelles), *Salmonella* et *Campylobacter* (bactéries zoonotiques) de 1999 à 2012 pour différentes matrices animales et d'origine animale

	Caeca de poulets de chair	Peau de cou de poulets de chair	Matières fécales de porcs	Matières fécales de bovins	Cæcum de lapins	Viande de poulet de chair	Viande de dinde	Viande de porc
1999	200 (a, b, c, d)							
2000	200 (a, b, c, d)		300 (a, b, c, d)					
2001	200 (a, b, c, d)		300 (a, b, c, d)					
2002	200 (a, b, c, d)		300 (a, b, c, d)	600 (a, b, c, d)				
2003	204 (a, b, c, d)		200 (a, b, c, d)	600 (a, b, c, d)				
2004	204 (b, c, d)	204 (b, c, d)	200 (b, c, d)	600 (a, b, c, d)				
2005	204 (b, c, d)	204 (b, c, d)	200 (b, c, d)	334 (a, b, c, d)				
2006	204 (b, c, d)	204 (b, c, d)	200 (b, c, d)	375 (a, b, c, d)		200 (c)	200 (c)	200 (c)
2007	204 (b, c, d)	204 (b, c, d)	200 (b, c, d)	300 (a, b, c)		300 (c)	200 (c)	500 (c)
2008	396 (a)	36 (a, b) *	200 (b, c, d)			200 (c)	200 (c)	200 (c)
2009	204 (b, c, d, e)	204 (b)	200 (b, c, d, e)					
2010	204 (b, c, d, e)		200 (b, c, d, e)					
2011	204 (b, c, d, e)		200 (b, c, d, e)					
2012	204 (b, c, d, e)		200 (b, c, d, e)	504** (b, c)	200 (c, d, e)			

- (a) surveillance de *Salmonella*
 (b) surveillance de *Campylobacter*
 (c) surveillance d'*E. coli*
 (d) surveillance d'*Enterococcus faecium*
 (e) surveillance d'*Enterococcus faecalis*

* en 2008, le plan de surveillance a été modifié afin de mettre en œuvre une étude communautaire d'estimation de la prévalence et la résistance antimicrobienne de la prévalence de *Campylobacter spp.* et de *Salmonella spp.* dans les carcasses de poulets de chair. 36 lots au total ont été prélevés (11 paires de caeca et 1 carcasse de poulet par lot).

** le plan bovins de 2012 porte exclusivement sur les veaux de boucherie.

sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses, anciennement Agence française de sécurité sanitaire des aliments – Afssa) effectuent conjointement la surveillance de la résistance aux antibiotiques, dans les denrées animales et d'origine animale. Cette surveillance comporte trois dispositifs :

- les plans de surveillance (**Encadré**) et les contrôles en élevage mis en place par la DGAL :
 - concernant la surveillance de la sensibilité aux antibiotiques de certaines bactéries sentinelles et zoonotiques chez les animaux de rente, essentiellement *Escherichia coli* (*E. coli*), *Enterococcus faecium*, *Salmonella*, *Enterococcus faecalis* et *Campylobacter*, conformément aux exigences des textes européens (directive 2003/99/CE) ;
 - concernant la surveillance de la contamination par *Salmonella* des viandes et produits à base de viande ;
 - concernant le contrôle de la contamination par *Salmonella* des élevages.
 - le réseau « *Salmonella* », animé par le Laboratoire de sécurité des aliments de l'Anses à Maisons-Alfort, qui met en œuvre la surveillance des salmonelles, et de la résistance aux antibiotiques des salmonelles sur toutes les matrices non humaines ;
 - le réseau « Résapath » animé par les laboratoires de l'Anses de Lyon et de Ploufragan-Plouzané (cf. article dans ce même numéro).
- Le présent article présente le premier dispositif évoqué.

Méthode et synthèse du fonctionnement

Stratégie d'échantillonnage

Plans de surveillance concernant la surveillance de la sensibilité d'*E. coli*, de *Salmonella*, de *Campylobacter* et des entérocoques

Chaque année, la DGAL organise des plans de surveillance concernant la surveillance de la sensibilité d'*E. coli*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* (bactéries sentinelles), *Salmonella* et *Campylobacter* (bactéries zoonotiques) dans différentes matrices animales et d'origine animale. Ils sont présentés par année avec indication du nombre et de la nature des échantillons collectés, dans le **Tableau 1**.

Les échantillons de cæca (poulets ou lapins), de peau de cou de poulets ou de matières fécales (porcins, bovins) sont prélevés au stade de l'abattoir. Les échantillons de viande sont prélevés en atelier de découpe ou, à défaut, en fin de chaîne d'abattage.

En 2012, trois notes de services (NS) ont été publiées pour la programmation des plans en abattoir : NS DGAL/SDSPA/N2012-8005 (porcs et volailles), NS DGAL/SDSPA/N2012-8020 (veaux), NS DGAL/SDSPA/N2012-8025 (lapins). Les abattoirs contribuant à la majeure partie de la production française par filière sont ciblés et les Directions départementales en charge de la protection des populations (DDecPP) prélèvent les échantillons et les acheminent ou

Tableau 2. Années au cours desquelles certains agents zoonotiques isolés dans les populations animales mentionnées sont sélectionnés en vue de subir des tests de résistance aux antimicrobiens

Année	Tous les sérovars de <i>Salmonella</i>			
	Poules pondeuses	Poulets de chair	Dindes	Porcs de boucherie
2007			X(*)	X(**)
2008	X			
2009	X	X		
2010	X	X	X	
2011	X	X	X	X
2012	X	X	X	X

(*) Isolats provenant d'échantillons prélevés en 2007 et stockés conformément aux dispositions de la décision 2006/662/CE.

(**) Isolats provenant d'échantillons prélevés en 2007 et stockés conformément aux dispositions de la décision 2006/668/CE.

les font acheminer au laboratoire d'analyses. Il est demandé en outre aux préleveurs de recueillir des commémoratifs détaillés, notamment l'identité des animaux abattus et les traitements qu'ils ont reçus au cours de leur vie.

En complément des plans de surveillance de la sensibilité aux antibiotiques des bactéries sentinelles et zoonotiques cités ci-dessus, des plans de surveillance (à l'abattoir, au stade de la fabrication ou au stade de la distribution) et des contrôles obligatoires (en élevage) de la contamination par *Salmonella* sont prévus. Les profils d'antibiorésistance des souches de Salmonelles isolées dans ce cadre sont analysés. Ces dispositifs sont décrits dans les paragraphes suivants.

Surveillance de la sensibilité des Salmonelles isolées dans le cadre de plans de surveillance de la contamination des viandes

La sensibilité des souches de salmonelles isolées lors des plans de surveillance en microbiologie mis en place par la DGAL, à l'abattage ou à la distribution (Danan *et al.*, 2001) est examinée. En 2012, ces plans concernent les viandes fraîches de bovins à la distribution – NS DGAL/SDSSA/N2011-8289).

Depuis 2004, les plans réalisés sont les suivants :

- 2004 :
 - peaux de cou de poulet de chair « standard », de poulet de chair « plein air », et de dinde - 250 échantillons prélevés en abattoir par espèce;
 - prélèvement de surface de carcasses de bovins, de porcs ou d'ovins – 675 échantillons prélevés en abattoir;
- 2005 : prélèvement de surface de carcasses de porcs – 525 échantillons prélevés en abattoir;
- 2006 :
 - prélèvement de surface de carcasses d'ovins – 650 échantillons prélevés en abattoir;
 - produits contenant des viandes hachées de volaille et certaines viandes de volaille séparées mécaniquement – 200 échantillons prélevés au stade de la fabrication;
- 2007 : pas de surveillance de la contamination des viandes par *Salmonella*
- 2008 :
 - préparations de viande et produits à base de viande de porc crus réfrigérés – 100 échantillons prélevés au stade de la distribution;

- préparations de viande et produits à base de viande de volaille, avec ou sans porc, crus réfrigérés - 100 échantillons prélevés au stade de la distribution;
- 2009 : viandes fraîches de poulet – 187 échantillons prélevés au stade de la distribution;
- 2010 :
 - viandes fraîches de poulet – 330 échantillons prélevés au stade de la distribution;
 - viandes fraîches de dinde – 330 échantillons prélevés au stade de la distribution;
 - viandes fraîches de porc – 330 échantillons prélevés au stade de la distribution;
 - viandes de volaille séparées mécaniquement – 200 échantillons prélevés au stade de la fabrication;
 - peaux de cou de poulet de chair - 350 échantillons prélevés en abattoir;
 - peaux de cou de dinde - 150 échantillons prélevés en abattoir
- 2011 :
 - préparations de viande et produits à base de viande de porc crus réfrigérés – 100 échantillons prélevés au stade de la fabrication;
 - préparations de viande et produits à base de viande de volaille, avec ou sans porc, crus réfrigérés - 100 échantillons prélevés au stade de la fabrication;
 - viandes hachées de bœuf surgelées – 1980 échantillons prélevés au stade de la fabrication;
- 2012 : viandes fraîches de bovins – 502 échantillons prélevés au stade de la distribution

Comme pour les plans de surveillance de la sensibilité aux antibiotiques, les DDecPP prélèvent et font acheminer les échantillons. Dans le cas des plans effectués au stade de la distribution, les échantillons sont répartis entre différents types d'enseigne : hypermarchés, supermarchés, « hard discount », commerces de détail.

Surveillance de la sensibilité des Salmonella isolées dans le cadre du contrôle de la contamination des élevages

Les souches de salmonelles isolées en élevage, dans le cadre des contrôles obligatoires exigés par le règlement (CE) 2160/2006, sont transmises au laboratoire de l'Anses à Maisons-Alfort (Danan *et al.*, 2001) pour examen de la sensibilité de ces souches aux antibiotiques. Parmi ces souches, conformément aux recommandations de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), le nombre de souches à tester est d'au moins 170 souches/an/filière. Si le nombre total de souches isolées dans le cadre des programmes de contrôle est supérieur à 170, un panel représentatif de souches peut être sélectionné aléatoirement.

La décision 2007/407/CE précise les filières devant faire l'objet de cette surveillance selon le calendrier présenté dans le [Tableau 2](#).

Analyses

Plans concernant la surveillance de la sensibilité d'*E. coli*, *Campylobacter* et entérocoques mis en place en 2012

Dans les filières porc, volaille et lapin, un réseau de dix laboratoires agréés réalise les analyses suivantes :

- recherche par isolement direct de *Campylobacter* dans les cæca de volailles et les fèces de porcs;
- isolement sélectif d'entérocoques, sans nécessité d'identification précise des souches (*Enterococcus faecium* et *faecalis*);
- isolement et identification de souches d'*E. coli*.

Les souches isolées et identifiées ainsi que les matières cæcales et fécales (pour recherche de sous-populations bactériennes résistantes) sont ensuite transmises au laboratoire de l'Anses -

Tableau 3. Proportion de souches d'*E. coli* résistantes aux céphalosporines et aux fluoroquinolones, isolées en abattoir et en atelier de découpe, de 2006 à 2009 (Nb = nombre de souches isolées, - : absence de résultat)

Année	Antibiotiques	Poulet de chair (abattoir)		Porcs (abattoir)		Bovins (abattoir)		Viande de poulet de chair (découpe)		Viande de dinde (découpe)		Viande de porc (découpe)	
		Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%
2006	Céfotaxime	101	2	126	1	103	1	208	-	138	-	112	-
	Ciprofloxacine		21		3		7		4		7		1
2007	Céfotaxime	146	6	137	1	118	1	240	3	137	2	102	1
	Ciprofloxacine		28		3		17		3		4		3
2008	Céfotaxime	189	3	155	1	-	-	151	3	155	2	100	4
	Ciprofloxacine		35		6	-	5		10		3		
2009	Céfotaxime	201	4	158	3	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ciprofloxacine		27		3	-	-	-	-	-	-	-	-

Fougères qui prend en charge des analyses en lien avec le laboratoire de l'Anses - Poufragan :

- PCR sélective pour les entérocoques ;
- détermination de l'espèce pour *Campylobacter* (*C. jejuni* ou *C. coli*) ;
- profil d'antibiorésistance (concentrations minimales inhibitrices - CMI) par la méthode de dilution en milieu liquide à l'aide de microplaques du commerce selon le référentiel M31-A3 du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute (Kempf, *et al.*, 2012).

Dans la filière veaux de boucherie, l'ensemble des prélèvements fécaux à l'abattoir est analysé par le laboratoire de l'Anses - Lyon :

- isolement et identification des souches commensales d'*Escherichia coli* de la flore dominante, et détermination de leur profil complet d'antibiorésistance (méthode: isolement sur gélose, identification par galerie API et détermination du profil d'antibiorésistance par antibiogramme) ;
- isolement, identification et caractérisation moléculaire des souches d'*Escherichia coli* résistantes aux céphalosporines de dernière génération collectées à partir de milieux sélectifs (méthode: isolement sur gélose, identification par galerie API, détermination du profil d'antibiorésistance par antibiogramme et caractérisation moléculaire par PCR) ;
- isolement, identification, détermination du profil d'antibiorésistance et caractérisation moléculaire des souches de *Campylobacter* de la flore fécale dominante (méthode: isolement sur gélose, identification par galerie API et détermination du profil d'antibiorésistance par epsilometer tests).

Sensibilité des salmonelles isolées lors des plans de surveillance de la contamination microbiologique et des contrôles en élevage

En 2012, pour ce qui concerne le plan de surveillance de la contamination des viandes fraîches de bovins par des salmonelles, les échantillons sont transmis par les DDecPP au laboratoire de l'Anses de Ploufragan pour recherche et dénombrement. Les analyses sont mises en œuvre selon la méthode de référence normalisée NF EN ISO 6579 « Microbiologie des aliments - Méthode horizontale pour la recherche des *Salmonella* spp ». Les méthodes utilisées sont :

- pour la détection, la méthode de référence normalisée,
- pour le dénombrement, uniquement en cas de présence de *Salmonella* spp, la méthode développée par l'Anses-Laboratoire de Ploufragan par Fravallo *et al.* (2003) basée sur la miniaturisation de la technique NPP (nombre le plus probable), qui fait l'objet d'un projet de spécification technique ISO,

- l'identification du sérovar est réalisée en suivant la classification du schéma Kaufmann.

Les souches de salmonelles mises en évidence grâce aux plans de surveillance de la contamination des viandes et suite aux contrôles en élevage, sont transmises par les laboratoires agréés vers le laboratoire de l'Anses – Maisons-Alfort. La sensibilité aux antibiotiques des souches est mesurée par la détermination des CMI de 13 antibiotiques par microdilution en milieu liquide selon la méthode Sensititre® (Trek Diagnostic Systems, West Sussex, Royaume-Uni) (Danan *et al.*, 2001).

Tendances des résultats recueillis

Les résultats des plans de surveillance sont régulièrement publiés dans les rapports FARM (Programme français de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries d'origine animale) de l'Anses (Anses, 2010) et dans les rapports publiés chaque année par l'EFSA (EFSA, 2010, 2011, 2012).

Les tendances relatives à la quantification de certains phénotypes de résistance comme les résistances aux céphalosporines de dernières générations (céfotaxime), aux fluoroquinolones (ciprofloxacine) et aux macrolides (érythromycine), qui sont des molécules requérant une attention particulière (classées antibiotiques d'importance critique par l'OMS et l'OIE) sont résumées dans cette partie.

Tendances observées pour les souches d'*E. coli* (EFSA, 2010, 2011, 2012 et Anses, 2009, 2010)

E. coli est une bactérie Gram négatif, naturellement résistante aux macrolides. La résistance des souches n'a donc pas été testée vis à vis de cette famille d'antibiotiques.

En 2006, les plans de surveillance ont mis en évidence l'émergence d'*E. coli* résistantes aux céphalosporines de troisième et quatrième générations. Ainsi, 2 % des 101 souches chez les poulets de chair, 1 % des 126 souches isolées chez les porcs et 1 % des 103 souches isolées chez les bovins présentent une résistance au céfotaxime. Cette émergence est également observée sur les souches isolées à partir de viandes prélevées en atelier de découpe. Bien que préoccupant, ce taux est resté relativement stable en 2009 avec 4 % de résistance parmi les 201 souches isolées chez les poulets de chair et 3 % des 158 souches isolées chez les porcs.

En ce qui concerne la résistance aux fluoroquinolones, si elle reste faible chez les *E. coli* isolées chez les porcins (3 % de 126 souches en 2006, 3 % de 158 souches en 2010), elle est élevée (21 % de 101 souches en 2007, 27 % de 201 souches en 2009) dans les souches avicoles.

Le Tableau 3 présente les résultats obtenus de 2006 à 2009.

Tableau 4. Proportion de souches d'*Enterococcus faecium* résistantes à l'érythromycine et à la ciprofloxacine, isolées en abattoir, de 2006 à 2009 (- : absence de résultat)

Année	Poulets de chair			Porcs		Bovins	
	Nombre de souches	Proportion de souches résistantes à l'érythromycine (en %)	Proportion de souches résistantes à la ciprofloxacine (en %)	Nombre de souches	Proportion de souches résistantes à l'érythromycine (en %)	Nombre de souches	Proportion de souches résistantes à l'érythromycine (en %)
2006	97	68	-	92	55	76	33
2007	132	55	-	55	46	92	58
2008	110	55	1	48	27	-	-
2009	190	51	-	73	53	-	-

Tableau 5. Proportion de souches d'*Enterococcus faecalis* résistantes à l'érythromycine, isolées en abattoir, de 2006 à 2009, (- : absence de résultat)

Année	Poulets de chair		Porcs	
	Nombre de souches	Proportion de souches résistantes à l'érythromycine (en %)	Nombre de souches	Proportion de souches résistantes à l'érythromycine (en %)
2006	-	-	-	-
2007	-	-	-	-
2008	100	69	-	-
2009	85	58	16	6

Tableau 6. Proportion de souches de *Campylobacter jejuni*, résistantes à l'érythromycine et à la ciprofloxacine, isolées chez les poulets de chair en abattoir de 2007 à 2010

Année	Nombre de souches	Proportion de souches résistantes à l'érythromycine (en %)	Proportion de souches résistantes à la ciprofloxacine (en %)
2007	56	0	30
2008	88	2	39
2009	32	0	28
2010	49	0	51

Tendances observées pour les souches d'entérocoques (EFSA, 2010, 2011, 2012 et Anses 2010)

Les entérocoques sont naturellement résistants aux céphalosporines. La résistance des souches n'a donc pas été testée vis à vis de cette famille d'antibiotiques.

Les niveaux de résistance d'*Enterococcus faecium* à l'érythromycine sont élevés chez les volailles comme chez les porcs durant la période considérée. Pour ce qui concerne *Enterococcus faecalis*, si ces niveaux sont élevés en 2008 et 2009 chez les volailles mais plutôt faibles chez les porcs en 2008, la comparaison avec les résultats des années futures permettra d'observer une éventuelle évolution. Quant à la résistance à la ciprofloxacine, les données sont actuellement trop peu nombreuses pour observer une tendance (Tableaux 4 et 5).

Tendances observées pour les souches de *Campylobacter* (Kempf, et al., 2012 et Efsa, 2012) (Tableaux 6 et 7)

La sensibilité des *Campylobacter* est naturellement diminuée face aux céphalosporines. Celles-ci n'ont pas été considérées comme antibiotiques d'intérêt pour la détermination de leur profil de résistance.

La résistance des souches de *Campylobacter* aux fluoroquinolones a atteint des niveaux inquiétants en 2010 chez les volailles (51 % pour *C. jejuni* et 66 % pour *C. coli*) et chez les porcins en 2009 (34 % pour *C. coli*). La résistance aux macrolides reste faible chez les poulets de chair, mais est assez élevée chez le porc.

Il convient de noter en outre que chez les bovins, les plans mis en œuvre de 2002 à 2006 ont montré une augmentation sévère de ces résistances de 30 % à 71 % (Kempf, et al., 2012). Ces niveaux très préoccupants posent la question de l'usage des fluoroquinolones dans ces productions.

Tendances observées pour les souches de *Salmonella* (Danan et al., 2001, et Efsa, 2010, 2011, 2012) (Tableau 8)

Les *Salmonelles* sont des bactéries à gram négatif naturellement résistantes aux macrolides. Entre 2008 et 2010, les niveaux de résistances des souches de *Salmonelles* isolées en élevage chez les poulets de chair ou les poules pondeuses sont relativement bas (entre 0 % et 1 % pour les céphalosporines de dernières générations, 3 et 4 % pour les fluoroquinolones). Malgré cela, des pourcentages pouvant atteindre 6 % de résistance aux céphalosporines de dernières générations en 2008 pour *Salmonella* Typhimurium et 7 % de résistance aux fluoroquinolones pour *Salmonella* Enteritidis en 2008 et *Salmonella* Typhimurium en 2010 ne doivent pas être négligés. Les résultats de 2010 dans la filière dinde sont plus inquiétants : si la résistance aux céphalosporines de dernières générations reste très faible à 0,6 %, celle aux fluoroquinolones est élevée avec 23 % de souches résistantes.

Discussion

Les plans de surveillance permettent le recueil d'une importante quantité de données utiles aussi bien pour l'évaluation que pour la conception de politiques publiques visant à répondre aux problèmes posés par l'existence et l'émergence de résistances bactériennes aux antibiotiques.

Toutefois, l'absence d'harmonisation au niveau européen, concernant la plupart des dispositifs de surveillance entre les différents Etats membres, rend délicate certaines comparaisons et l'adoption d'une politique européenne concrète de lutte contre l'antibiorésistance.

La Commission européenne a bien identifié ce problème. Elle entend y apporter des solutions, comme cela est précisé dans l'action n° 10 de son plan d'action publié en novembre 2011 (Commission européenne, 2011).

Tableau 7. Proportion de souches de *Campylobacter coli*, résistantes à l'érythromycine et à la cyprofloxacin, isolées chez les poulets de chair et chez les porcs en abattoir, de 2007 à 2010, (- : absence de résultat)

Année	Poulets de chair			Porcs		
	Nombre de souches	Proportion de souches résistantes à l'érythromycine (en %)	Proportion de souches résistantes à la ciprofloxacine (en %)	Nombre de souches	Proportion de souches résistantes à l'érythromycine (en %)	Proportion de souches résistantes à la ciprofloxacine (en %)
2007	76	13	55	77	33	35
2008	85	9	62	86	37	37
2009	81	16	73	76	45	34
2010	59	10	66	-	-	-

Tableau 8. Proportion de souches de *Salmonella spp.*, *Salmonella Enteritidis* et *Salmonella Typhimurium* isolées chez les poulets de chair ou les poules pondeuses, les dindes et les porcs en élevage, de 2008 à 2010, (- : absence de résultat)

Année		Poulets de chair ou poules pondeuses			Dindes			Porcs		
		Nb	Céfotaxime %	Ciprofloxacine %	Nb	Céfotaxime %	Ciprofloxacine %	Nb	Céfotaxime %	Ciprofloxacine %
2008	<i>Salmonella spp.</i>	334	1	4	-	-	-	183	1	0
	<i>Salmonella enteritidis</i>	73	0	7	-	-	-	-	-	-
	<i>Salmonella Typhimurium</i>	36	6	3	-	-	-	-	-	-
2009	<i>Salmonella spp.</i>	360	1	3	-	-	-	-	-	-
	<i>Salmonella enteritidis</i>	65	0	2	-	-	-	-	-	-
	<i>Salmonella Typhimurium</i>	28	4	4	-	-	-	-	-	-
2010	<i>Salmonella spp.</i>	323	0	3	168	1	23	-	-	-
	<i>Salmonella enteritidis</i>	36	0	0	-	-	-	-	-	-
	<i>Salmonella Typhimurium</i>	30	0	7	-	-	-	-	-	-

Perspectives

Les plans de surveillance de l'antibiorésistance chez les bactéries sentinelles et zoonotiques dans les denrées et produits d'origine animale participe à l'avancement de la mesure 36 du Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire, présenté le 17 novembre 2011, (Maaprat, 2011) intitulée « Renforcer le suivi de l'antibiorésistance ». Ainsi le recueil, pour une ou plusieurs espèces et denrées d'origine animale, de données de résistance, permettra d'examiner leurs évolutions dans les filières concernées et d'évaluer l'efficacité des mesures adoptées, visant à la réduction de consommation des antibiotiques. Les plans relatifs aux porcs et aux volailles abattus ainsi que les plans Salmonelles sur pièces de découpe devraient être reconduits en 2013. Les plans programmés chez les lapins et les bovins auront permis le recueil de suffisamment de données pour une exploitation immédiate, et il ne sera probablement pas nécessaire de les renouveler dès 2013.

Enfin la mise en œuvre d'un plan de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries contaminant des denrées animales ou d'origine animale échangées et importées est envisagée par la DGAL pour 2013 ou 2014 et répondrait à la mesure 40 du plan national, intitulée « Renforcer le programme de surveillance des animaux, des aliments pour animaux et des denrées échangées ou importées dans l'Union européenne ». Les combinaisons denrées - micro-organismes recherchés - résistance mesurée seront déterminées au cours d'échanges entre la DGAL et les structures associées à la mise en œuvre de cette action (Anses et professionnels agricoles notamment).

En conclusion, les plans de surveillance constituent un outil précieux pour la DGAL, mais aussi plus largement pour les autorités européennes, l'ensemble des acteurs des filières de production et de la communauté scientifique travaillant sur l'antibiorésistance, permettant d'obtenir une vision de la répartition et de l'évolution des phénomènes de résistances au sein des filières.

En complément des données ainsi rassemblées, les résultats des enquêtes de pharmaco-épidémiologie réalisées par le LNR antibiorésistance et le suivi des ventes d'antibiotiques publié chaque année par l'Agence nationale du médicament vétérinaire de l'Anses sont d'autres éléments permettant d'avoir une vision plus complète de la problématique de l'antibiorésistance.

Références bibliographiques

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, 2010. Rapport FARM 2007-2008 - Programme français de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries d'origine animale. Maisons-Alfort: Anses. 104p. Disponible à :

<http://www.anses.fr/Documents/SANT-Ra-FARM2008.pdf>

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, 2010. Rapport FARM 2005-2006 - Programme français de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries d'origine animale. Maisons-Alfort: Anses. 93p. Disponible à :

<http://www.anses.fr/Documents/SANT-Ra-FARM2006.pdf>

Danan C, Granier S, Bohnert M, Piquet C, Lalande F, Frémy S, Chémaly M, Santolini J, Giuliani L, Blanc-Gonnet A, Sanders P, Brisabois A, 2011. Surveillance active de la résistance aux antibiotiques des *Salmonella* isolées de la filière « poulet de chair » à différentes étapes de la chaîne alimentaire (données 2008-2009). *Bulletin épidémiologique santé animale - alimentation*. 44, 13-17

Commission européenne, 2011. Plan d'action pour combattre les menaces croissantes de la résistance aux antimicrobiens. Communication de la Commission au Parlement Européen et au Conseil. Bruxelles: Commission européenne. 19 p. Disponible à :

http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/docs/communication_amr_2011_748_fr.pdf

European food safety authority, 2012. The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2010, EFSA Journal 2012, 10(3):2598. 233 p. Disponible à :

<http://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/2598.htm>

European food safety authority, 2011. The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from animals and food in 2009, EFSA Journal 2011, 9(7):2154. 321 p. Disponible à :

<http://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/2154.htm>

European food safety authority, 2010. The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from animals and food in 2008, EFSA Journal 2010, 8(7):1658. 261 p. Disponible à :

<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1658.htm>

European food safety authority, 2010. The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from animals and food in 2004-2007, EFSA Journal 2010, 8(4):1309. 306 pp. Disponible à :

<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1309.htm>

Kempf I, Mourand G, Châtre P, Haenni M, Santolini J, Madec J-Y, 2012. Antibiorésistance de *Campylobacter* dans différentes filières animales (avicole, bovine, porcine) en France: principales tendances. *Bulletin épidémiologique santé animale – alimentation*. 50, 17-19

Ministère de l'agriculture, de l'alimentation, de la pêche, de la ruralité et de l'aménagement du territoire, 2011. Plan national de réduction

des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire, Paris: Maaprat. Disponible à :

http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_ABR-171111.pdf

Vigier, V., 2008. Outils de gestion des risques: les plans de surveillance et de contrôle de la direction générale de l'alimentation. Bull. Acad. Vét. France. 161, 279 - 285

Textes réglementaires

DIRECTIVE 2003/99/CE DU PARLEMENT EUROPEEN ET DU CONSEIL du 17 novembre 2003 sur la surveillance des zoonoses et des agents zoonotiques, modifiant la décision 90/424/CEE du Conseil et abrogeant la directive 92/117/CEE du Conseil

REGLEMENT (CE) N° 2160/2003 DU PARLEMENT EUROPEEN ET DU CONSEIL du 17 novembre 2003 sur le contrôle des salmonelles et d'autres agents zoonotiques spécifiques présents dans la chaîne alimentaire

DÉCISION 2007/407/CE DE LA COMMISSION du 12 juin 2007 concernant une harmonisation de la surveillance de la résistance antimicrobienne des salmonelles chez les volailles et les porcs

Circulaires

Note de service DGAL/SDPRAT/N2011-8253 du 30/11/2011 relatives aux dispositions générales relatives aux plans de surveillance et aux plans de contrôle de la contamination des denrées animales, végétales et d'origine animale ainsi que des produits destinés à l'alimentation animale pour l'année 2012.

Note de service DGAL/SDSPA/N2012-8005 du 4/01/2012 relative au plan de surveillance de la résistance aux antibiotiques de certaines bactéries sentinelles et zoonotiques chez les volailles et les porcins pour l'année 2012

Note de service DGAL/SDSPA/N2012-8020 du 19/01/2012 relative au plan de surveillance de la résistance aux antibiotiques de certaines bactéries sentinelles et zoonotiques chez les veaux à l'abattoir – 2012

Note de service DGAL/SDSPA/N2012-8025 du 30/01/2012 relative au plan de surveillance de la résistance aux antibiotiques de certaines bactéries sentinelles chez les lapins à l'abattoir pour l'année 2012

Note de service DGAL/SDSSA/N2011-8289 du 28/12/2011 relative au plan de surveillance de la contamination par *Campylobacter* des viandes fraîches de porc et par *Campylobacter* et *Salmonella* des viandes fraîches bovines au stade de la distribution - 2012.

Les entérobactéries résistantes aux céphalosporines de dernières générations : de l'animal à l'Homme

Jean-Yves Madec (1) (jean-yves.madec@anses.fr), Marisa Haenni (1), Eric Jouy (2), Sophie Granier (3), François-Xavier Weill (4), Simon Le Hello (4)

(1) Anses, Laboratoire de Lyon, France

(2) Anses, Laboratoire de Ploufragan-Plouzané, France

(3) Anses, Laboratoire de sécurité des aliments, Maisons-Alfort, France

(4) Institut Pasteur, Unité des bactéries pathogènes entériques, Centre national de référence des *Escherichia coli*, *Shigella* et *Salmonella*, Paris, France.

Résumé

Cet article a pour but de présenter un état des lieux rapide sur les entérobactéries animales résistantes aux C3G/C4G, et d'en discuter les conséquences pour l'Homme.

Mots clés

Antibiorésistance, C3G/C4G, entérobactéries, animal

Abstract

Enterobacteria resistant to third/fourth generation cephalosporins: from animals to humans

This paper aims at presenting a short overview on resistance to third/fourth generation cephalosporins in enterobacteriaceae in animals, and to discuss possible issues for public health.

Keywords

Antimicrobial resistance, third/fourth generation cephalosporins, enterobacteriaceae, animals

L'expansion de la résistance des entérobactéries aux céphalosporines de troisième et quatrième générations (C3G/C4G) constitue probablement l'un des faits les plus marquants des deux dernières décennies en matière d'antibiorésistance humaine et animale. Cette résistance est principalement assurée par la production de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) et - dans une moindre mesure en Europe - de céphalosporinases plasmidiques (AmpC). Ces enzymes confèrent une résistance élevée à la plupart des bêta-lactamines thérapeutiques (à l'exception notable des carbapénèmes chez l'Homme), et leurs gènes, principalement localisés sur des plasmides, diffusent très facilement entre bactéries. Ces bactéries s'échangent également entre espèces animales, conduisant au constat d'un réservoir animal commun, malgré la diversité des filières et des systèmes de production. La sélection de ces gènes est sans doute très largement à mettre en regard avec l'usage des C3G/C4G en médecine humaine et vétérinaire, même si leur co-sélection par d'autres antibiotiques (tétracyclines ou sulfamides chez l'animal) est probablement aussi une réalité. Cet article a pour but de présenter un état des lieux rapide sur les entérobactéries animales résistantes aux C3G/C4G, et d'en discuter les conséquences pour l'Homme.

Une tendance à la hausse au sein du réservoir animal

Chez l'animal, en Europe, la production d'enzymes de type BLSE ou AmpC a été décrite chez la plupart des entérobactéries d'importance clinique (*Escherichia coli*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Klebsiella*,...). Néanmoins, c'est chez *E. coli* que les BLSE ont été le plus fréquemment décrites, et de très loin. En France, les premières souches d'*E. coli* animales productrices de BLSE ont été isolées à partir de 2003 dans les trois principales filières de production (porcs, volaille, bovins) (Meunier *et al.*, 2006). Elles ont été identifiées dans le cadre de l'activité du réseau Résapath, qui assure depuis 1982 la surveillance de l'antibiorésistance chez les bactéries pathogènes des animaux en France (voir l'article consacré au Résapath dans ce numéro). Depuis lors, les taux de prévalence des résistances aux C3G/C4G (ceftiofur et cefquinome) sont en constante augmentation chez cette bactérie. Ils affichent néanmoins des niveaux très variables selon les types de pathologies et les espèces animales, les plus élevés étant retrouvés dans les colibacilloses du jeune (diarrhées néo-natales du veau, par exemple). L'augmentation de ces résistances est également majeure dans la filière poules/poulets, où la proportion de souches résistantes est passée de 7 % en 2008 à 22 % en 2010 (voir le rapport Résapath;

www.resapath.anses.fr). De façon générale, aucune espèce animale n'est épargnée, y compris les animaux de compagnie chez lesquels la céfrovécine (C3G) est la molécule thérapeutique la plus concernée.

En l'état des connaissances, la résistance aux C3G/C4G chez l'animal apparaît plus occasionnelle chez les entérobactéries autres que *E. coli*. Elle a été décrite à plusieurs reprises en France chez *Salmonella*, au cours d'épisodes de toxi-infections alimentaires (voir ci-dessous), mais cette bactérie ne semble pas constituer un réservoir majeur de ces gènes. De façon assez surprenante, alors que le clone de *Salmonella enterica* sérotype Typhimurium de lysotype DT104 hébergeant l'îlot génomique *Salmonella* Genomic Island 1 (SGI1) a largement diffusé chez les bovins depuis les années 1990, la première souche de ce sérotype productrice de BLSE en France n'a été décrite que très récemment dans cette espèce animale (Madec *et al.*, 2011). Plus globalement, les données cumulées du réseau Résapath et du réseau *Salmonella* confirment cette très faible proportion de souches de *Salmonella* d'origine animale ou environnementale résistantes aux C3G/C4G. Des infections à *K. pneumoniae* productrices de BLSE ont également été rapportées chez des chiens associés à une structure de soin vétérinaire en France (Haenni *et al.*, 2012a).

Principaux enseignements issus des données moléculaires

A l'image de la situation observée chez l'Homme, l'analyse moléculaire montre, au sein des BLSE, une prédominance des gènes des groupes CTX-M par rapport à ceux des groupes TEM ou SHV. Le gène *bla*_{CTX-M-1} est majoritairement identifié dans les souches isolées de toutes les filières animales. Le gène *bla*_{CTX-M-15}, fréquent dans les souches d'origine humaine, est rarement identifié dans celles d'origine animale, à l'exception des souches bovines chez lesquelles il représente, en France (Valat *et al.*, 2012a; Valat *et al.*, 2012b) comme dans d'autres pays où des BLSE bovines ont été caractérisées (Royaume-Uni, par exemple), environ 15 % des gènes du groupe CTX-M-1. Sa description chez des souches de chiens a été aussi rapportée en Allemagne chez *E. coli* et en France chez *K. pneumoniae*.

Ces gènes ont essentiellement un support plasmidique, et il est intéressant de constater que certains plasmides BLSE (le plasmide CTX-M-1/Incl1/ST3, par exemple) sont retrouvés chez des bactéries provenant d'individus sans lien épidémiologique et appartenant à une multitude d'espèces animales (chien, chat, vache, cheval, chèvre, poule,...) (Dahmen *et al.*, 2012). De la même façon, alors que le gène *bla*_{TEM-52} est très rare chez les bovins, il est quasi-exclusivement retrouvé sur le même plasmide

Incl1/ST36 chez des souches issues de bovins et collectées entre 2006 et 2010 dans des régions françaises très distantes (Haenni *et al.*, 2012b). Le succès apparent de tels plasmides pose la question de leur aptitude à diffuser plus efficacement que d'autres au sein du monde animal, à la faveur de la pression de sélection par les C3G/C4G. Ces résultats pourraient aussi s'expliquer par une prévalence naturellement élevée de certains types et sous-types de plasmides au sein de la population animale de *E. coli* (Incl1/ST3, par exemple), qui pourraient constituer de fait un réservoir d'accueil privilégié de gènes BLSE.

S'agissant de la transmission à l'Homme, les données scientifiques plaident davantage pour l'existence de deux réservoirs bactériens distincts, Homme et animal. Ceci est surtout vrai lorsqu'on considère la bactérie *E. coli*, pour laquelle on observe que les clones producteurs de BLSE chez l'animal sont très largement différents de ceux trouvés chez l'Homme. En particulier, le clone de *E. coli* O25:H4-B2/ST131 est rarement décrit chez l'animal, alors que des plasmides BLSE identiques (tels que ceux porteurs du gène *bla_{CTX-M-15}*) ont été décrits chez l'Homme et les bovins (Madec *et al.*, 2012). Ce sont donc davantage les plasmides - plutôt que les populations bactériennes - qui sont retrouvés identiques entre l'Homme et l'animal (Incl1/ST3, par exemple) (Clockaert *et al.*, 2010). La situation est singulièrement différente pour *Salmonella*, qui, lorsqu'elle est à la fois productrice d'une enzyme BLSE et responsable d'infection alimentaire, constitue un exemple de transmission directe de ces gènes entre l'animal et l'Homme. Le chapitre suivant reprend ainsi certains exemples majeurs de salmonelloses humaines liées à des souches résistantes aux C3G/C4G, et dont l'origine animale a été confirmée.

Exemples d'épidémies humaines à *Salmonella* résistantes aux C3G/C4G d'origine animale en France

La majorité des cas de salmonelloses humaines est associée à la consommation d'aliments d'origine animale contaminés (crus, peu cuits ou recontaminés après cuisson), tels que viandes, œufs et produits laitiers. Avant 1990, les souches de *Salmonella* isolées sur

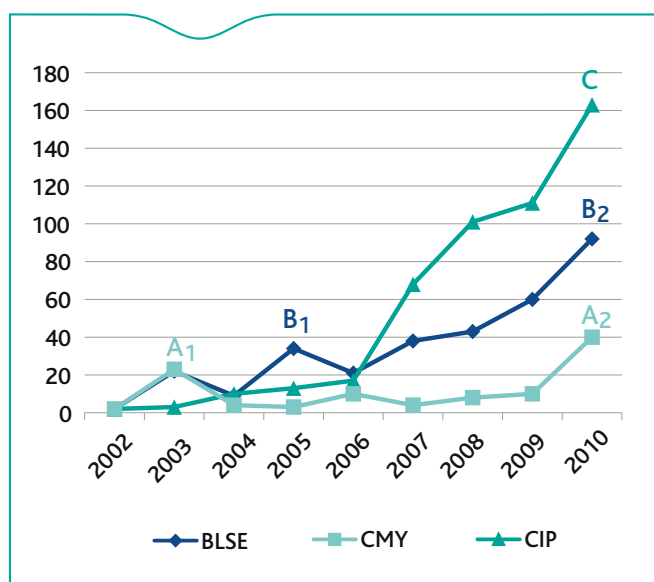


Figure 1. Nombre de souches de *Salmonella* résistantes aux C3G/C4G et/ou à la ciprofloxacine reportées annuellement en France, données CNR 2002-2010

BLSE : souche productrice de β -lactamase à spectre étendu. CMY : souche productrice de céphalosporinase de type CMY. CIP : souche résistante à haut-niveau à la ciprofloxacine (CMI \geq 4 mg/L).

Des épidémies humaines marquantes d'origine animale sont exposées dans cet article : A1 et A2 : épidémies à *Salmonella* exprimant une enzyme de type CMY, B1 et B2 : épidémies à *Salmonella* exprimant une BLSE, C : épidémies à *Salmonella* ayant un haut niveau de résistance à la ciprofloxacine.

des cas cliniques humains présentaient peu ou pas de résistances aux antibiotiques. La situation a pris un tournant important avec l'épidémie mondiale, d'abord chez l'animal, puis chez l'Homme, causée par *S. enterica* sérotype Typhimurium DT104 penta-résistante aux antibiotiques (Threlfall, 2000). Depuis, les études menées par le Centre national de référence des *Salmonella* (CNR *Salmonella*) montrent une évolution rapide et inquiétante des souches résistantes aux antibiotiques, tant par leur nombre que par leur spectre, en particulier étendu aux C3G/C4G depuis 2002 (Figure 1).

Quelques exemples d'épidémies humaines à *Salmonella* résistante aux C3G/C4G d'origine animale peuvent être rappelés.

***S. enterica* Newport chez les chevaux et les bovins (Figure 1, A1) :** depuis 2000, des souches produisant la céphalosporinase plasmidique CMY-2 sont détectées dans ce sérotype. Ces souches sont apparues durant la dernière décennie chez les bovins aux États-Unis, et une analyse rétrospective a permis d'individualiser en 2000 un foyer de cas groupés dans la région parisienne. En 2003, une épidémie liée à la consommation de viande de cheval insuffisamment cuite a été détectée dans le Nord de la France (Egorova *et al.*, 2008). Entre 2005 et 2010, treize nouvelles souches ont été confirmées comme productrices de CMY-2. En 2011, aucune *S. enterica* Newport résistante aux C3G/C4G n'a été isolée.

***S. enterica* Virchow productrice de BLSE chez les poulets (Figure 1, B1) :** à partir de 2003, des souches résistantes aux C3G/C4G ont été détectées chez le sérotype Virchow. L'analyse moléculaire des souches isolées entre 2003 et 2005 a permis d'identifier les enzymes CTX-M-2 (prévalence de 2 % en 2003, de 6,5 % en 2004 et de 1 % en 2005), CTX-M-9 (prévalence de 1 % en 2003), TEM-52 (prévalence de 1 % en 2005) et SHV-12 (prévalence de 1 % en 2005). Les souches produisant CTX-M-9 et CTX-M-2 ont été retrouvées, respectivement, chez des poulets en France et en Belgique pendant cette période (Weill *et al.*, 2004; Bertrand *et al.*, 2006). Malgré des mesures sanitaires importantes, des cas sporadiques ont été retrouvés chez l'Homme pour chacune de ces BLSE entre 2007 et 2010. En 2011, aucune souche résistante aux C3G/C4G n'a été isolée.

***S. enterica* sérotype Typhimurium produisant simultanément une BLSE (CTX-M-1) et une céphalosporinase plasmidique (CMY-2) (Figure 1, A2, B2) :** en mars/avril 2010, une quarantaine de cas de salmonelloses à *S. enterica* sérotype Typhimurium multirésistante aux antibiotiques, notamment par production des enzymes CTX-M-1 et CMY-2, a été noté par le CNR *Salmonella*. Il a été établi que la souche identifiée dans cette épidémie nationale présentait le même profil d'antibiorésistance et moléculaire (PFGE) que celui identifié par la fiche d'étonnement émise par l'Anses en février 2010 chez des souches isolées de chevaux et de fromages contaminés en Normandie. Le retrait-rappel des lots de fromages incriminés ainsi que la pasteurisation des lots suivants a permis de stopper l'épidémie humaine. Cette souche a également été retrouvée en amont dans une clinique vétérinaire équine et dans différents haras de la région normande, suggérant que le réservoir est possiblement d'origine équine. Toutefois, la transmission aux bovins n'a pas été démontrée lors de l'enquête épidémiologique. Une hypothèse de transmission entre chevaux et bovins est qu'ils aient pu partager les mêmes prés, lieux de convalescence des chevaux après intervention chirurgicale (Granier *et al.*, 2010).

***S. enterica* sérotype Kentucky résistante à la ciprofloxacine chez les poulets (Figure 1, C) :** depuis 2002, nous assistons à l'émergence de souches hautement résistantes à la ciprofloxacine (CipR) au sein du sérotype Kentucky lié au clone X1-ST198. La première souche de sérotype Kentucky CipR avait été isolée en décembre 2002 en France chez un touriste français qui avait souffert d'une gastroentérite au cours d'une croisière sur le Nil (Weill *et al.*, 2006). Depuis, un nombre croissant de ces souches a été isolé lors de salmonelloses en lien avec des voyages en Egypte ou en Afrique de l'Est (2000-2005), puis étendues à l'Afrique du Nord (Maroc principalement) et l'Afrique de l'Ouest (2006-2009), au Moyen Orient et au continent indien

(depuis 2010). Une collaboration internationale a révélé l'émergence, à l'échelon européen, de ce clone et la similarité des souches humaines CipR avec des souches aviaires (poulets et dindes), aquacoles (fruits de mer) et environnementales (épices) de pays d'Afrique. Le suivi de ce clone par le CNR *Salmonella* indique que cette souche s'est installée en Europe (élevage de dindes en Pologne). Enfin, des souches CipR d'importation (bassin méditerranéen) présentant une résistance additionnelle aux C3G/C4G (CTX-M-1, CTX-M-15 et CMY-2) et à l'imipénème (carbapénémases VIM-2 et OXA-48) ont été isolées entre 2009 et 2011 au CNR *Salmonella* (Le Hello *et al.*, 2011).

Conclusion

Les entérobactéries résistantes aux C3G/C4G ont probablement émergé chez l'animal au cours des années 1990, avant d'être de plus en plus régulièrement décrites à partir des années 2000. Elles semblent désormais constituer un réservoir croissant d'enzymes de type BLSE, en particulier chez *E. coli*. Même si les clones de *E. coli* impliqués dans les infections humaines et animales sont principalement différents, plusieurs plasmides BLSE communs ont été décrits, qui semblent avoir un fort succès épidémiologique. Ces plasmides pourraient constituer - plutôt que les bactéries elles-mêmes - le véritable lien entre les deux réservoirs, en diffusant au sein des clones résidants d'un hôte infecté ou colonisé (l'Homme, par exemple) à partir de bactéries transitoires provenant d'un autre hôte (l'animal, par exemple). Il sera important de déterminer à l'avenir si la dissémination des enzymes BLSE repose réellement sur un nombre limité de plasmides ou si ces résultats ne reflètent que notre connaissance encore partielle de la situation moléculaire. En parallèle, la résistance, même occasionnelle, aux C3G/C4G chez *Salmonella* reste un enjeu majeur de santé publique. Ce point est d'autant plus vrai que le traitement des salmonelloses humaines sévères n'est principalement fondé que sur deux antibiotiques (C3G et fluoroquinolones), et un seul chez l'enfant (C3G). Au final, il est clair qu'une diminution de l'usage des C3G/C4G chez l'animal constitue l'un des leviers importants pour réduire la prévalence de ces enzymes chez les entérobactéries animales, à l'image des résultats obtenus au Canada suite au retrait, puis à la ré-introduction partielle, du ceftiofur en filière volaille (Dutil *et al.*, 2010).

Références bibliographiques

Bertrand, S., Weill, F.-X., Cloeckaert, A., Vrints, M., Mairiaux, E., Praud, K., Dierick, K., Wildemaue, C., Godard, C., Butaye, P., Imberechts, H., Grimont, P.A., Collard, J.M., 2006, Clonal emergence of extended-spectrum beta-lactamase (CTX-M-2)-producing *Salmonella enterica* serovar Virchow isolates with reduced susceptibilities to ciprofloxacin among poultry and humans in Belgium and France (2000 to 2003). *J. Clin. Microbiol.* 44, 2897-2903.

Cloeckaert, A., Praud, K., Lefevre, M., Doublet, B., Pardos, M., Granier, S.A., Brisabois, A., Weill, F.-X., 2010, Inc1 plasmid carrying extended-spectrum- β -lactamase gene *bla*_{CTX-M-1} in *Salmonella enterica* isolates from poultry and humans in France, 2003 to 2008. *Antimicrob. Agents Chemother* 54, 4484-4486.

Dahmen, D., Haenni, M., Madec, J.Y., 2012, Inc1/ST3 plasmids contribute to the dissemination of the *bla*_{CTX-M-1} gene in *Escherichia coli* from several animal species in France. *J. Antimicrob. Chemother* in press.

Dutil, L., Irwin, R., Finley, R., Ng, L.K., Avery, B., Boerlin, P., Bourgault, A.M., Cole, L., Daignault, D., Desruisseau, A., Demczuk, W., Hoang, L., Horsman, G.B., Ismail, J., Jamieson, F., Maki, A., Pacagnella, A., Pillai, D.R., 2010, Ceftiofur resistance in *Salmonella enterica* serovar Heidelberg from chicken meat and humans, Canada. *Emerg Infect Dis* 16, 48-54.

Egorova, S., Timinouni, M., Demartin, M., Granier, S.A., Whichard, J.M., Sangal, V., Fabre, L., Delaune, A., Pardos, M., Millemann, Y., Espie, E., Achtman, M., Grimont, P.A., Weill, F.-X., 2008, Ceftriaxone-resistant *Salmonella enterica* serotype Newport, France. *Emerg Infect Dis* 14, 954-957.

Granier S.A., Maillard K., Tapprest J. (2010). Détection d'une

contamination par *Salmonella* de sérotype Typhimurium multi-résistante dans les filières bovine et équine en Normandie. *Bulletin épidémiologique*, Afssa, 37: 15.

Haenni, M., Ponsin, C., Métayer, V., Medaille, C., Madec, J.Y., 2012a, Veterinary hospital-acquired infections in pets with a ciprofloxacin-resistant CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* ST15 clone. *J. Antimicrob. Chemother* 67, 770-771.

Haenni, M., Saras, E., Métayer, V., Doublet, B., Cloeckaert, A., Madec, J.Y., 2012b, Spread of *bla*_{TEM-52} gene is mainly ensured by Inc1/ST36 plasmids in *Escherichia coli* isolated from cattle in France. *J. Antimicrob. Chemother* 67, 2774-2776.

Le Hello, S., Hendriksen, R.S., Doublet, B., Fisher, I., Nielsen, E.M., Whichard, J.M., Bouchrif, B., Fashae, K., Granier, S.A., Jourdan-Da Silva, N., Cloeckaert, A., Threlfall, E.J., Angulo, F.J., Aarestrup, F.M., Wain, J., Weill, F.-X., 2011, International spread of an epidemic population of *Salmonella enterica* serotype Kentucky ST198 resistant to ciprofloxacin. *J. Infect Dis* 204, 675-684.

Madec, J.-Y., Poirel, L., Saras, E., Gourguechon, A., Girlich, D., Nordmann, P., Haenni, M., 2012, Non-ST131 *Escherichia coli* from cattle harbouring human-like *bla*_{CTX-M-15}-carrying plasmids. *J. Antimicrob. Chemother* 67, 578-581.

Madec, J.Y., Doublet, B., Ponsin, C., Cloeckaert, A., Haenni, M., 2011, Extended-spectrum beta-lactamase *bla*_{CTX-M-1} gene carried on an Inc1 plasmid in multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 in cattle in France. *J. Antimicrob. Chemother* 66, 942-944.

Meunier, D., Jouy, E., Lazizzera, C., Kobisch, M., Madec, J.Y., 2006, CTX-M-1- and CTX-M-15-type beta-lactamases in clinical *Escherichia coli* isolates recovered from food-producing animals in France. *Int J. Antimicrob. Agents* 28, 402-407.

Threlfall, E.J., 2000, Epidemic *Salmonella* Typhimurium DT 104- a truly international multiresistant clone. *J. Antimicrob. Chemother* 46, 7-10.

Valat, C., Auvray, F., Forest, K., Métayer, V., Gay, E., Peytavin de Garam, C., Madec, J.-Y., Haenni, M., 2012a, Phylogenetic grouping and virulence potential of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-producing *Escherichia coli* in cattle. *Appl Environ Microbiol* 78(13), 4677-4682.

Valat, C., Haenni, M., Saras, E., Auvray, F., Forest, K., Oswald, E., Madec, J.Y., 2012b, CTX-M-15 extended-spectrum beta-lactamase in a shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolate of serotype O111:H8. *Appl Environ Microbiol* 78, 1308-1309.

Weill, F.-X., Lailler, R., Praud, K., Kérouanton, A., Fabre, L., Brisabois, A., Grimont, P.A.D., Cloeckaert, A., 2004, Emergence of extended-spectrum - β -lactamase (CTX-M-9)-producing multiresistant strains of *Salmonella enterica* serotype Virchow in poultry and humans in France. *J. Clin. Microbiol* 42, 5767-5773.

Weill, F.-X., Bertrand, S., Guesnier, F., Baucheron, S., Grimont, P.A.D., Cloeckaert, A., 2006, Ciprofloxacin-resistant *Salmonella* Kentucky in Travelers. *Emerg Infect Dis* 12, 1611-1612.

Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM) : un partage entre l'Homme et l'animal ?

Haenni Marisa (1) (marisa.haenni@anses.fr), Eric Jouy (2), Jean-Yves Madec (1), Frédéric Laurent (3)

(1) Anses Laboratoire de Lyon, France

(2) Anses Laboratoire de Ploufragan-Plouzané, France

(3) Centre national de référence des Staphylocoques, Inserm U851, Hospices Civils de Lyon, Université de Lyon, France

Résumé

La large dissémination des *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) en milieu hospitalier et dans la communauté constitue un problème majeur de santé publique. L'apparition chez l'Homme de souches issues du porc (CC398), ainsi que la découverte récente d'un nouveau variant du gène *mecA* chez les bovins notamment, prouve que ces pathogènes n'ont pas de stricte spécificité d'hôte. Cet article a pour but d'illustrer les exemples majeurs d'échanges de SARM entre l'Homme et l'animal.

Mots clés

SARM, ST398, *mecC*, animal

Abstract

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a common concern in Humans and Animals?

The worldwide dissemination of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) both in hospitals and the community is a major public health concern. The emergence in humans of strains colonizing pigs (CC398), as well as the recent description of a new mecA variant, proves that these pathogens do not display strict host specificity. The aim of this article is to present the major examples of MRSA transfer between humans and animals.

Keywords

MRSA, ST398, *mecC*, animal

Les staphylocoques dorés, ou *Staphylococcus aureus*, sont des bactéries commensales pouvant devenir des pathogènes opportunistes majeurs de l'Homme et des mammifères, à l'origine d'une grande variété d'infections suppuratives et toxiques. La prévalence de ces infections, communautaires ou nosocomiales, constitue un problème majeur de santé publique en raison de la virulence de ces bactéries, de leur résistance aux antibiotiques et de leur pouvoir épidémique.

Résistance à la méticilline : 50 ans d'évolution chez l'Homme

Les bêta-lactamines constituent le traitement de première intention des infections staphylococciques et la résistance à ces molécules a évolué par vagues successives au gré de l'acquisition de mécanismes de résistance spécifiques. Dès les années 1950, la résistance à la pénicilline G par production de pénicillinases plasmidiques est apparue rapidement dans les hôpitaux avant de diffuser largement dans la communauté (>90% de résistance à l'hôpital en 2012, >80% en ville). L'introduction de la méticilline et de ses dérivés, bêta-lactamines non dégradées par les pénicillinases, a marqué le début de la deuxième vague de résistance. Dès 1960, les premières souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline (SARM) ont émergé en Angleterre, avant de se répandre de façon épidémique puis endémique dans les hôpitaux à partir des années 1970 (Otter and French, 2010). Cette résistance à la méticilline est conférée par l'acquisition d'une cassette chromosomique SCC_{mec} portant le gène *mecA*, qui code une protéine membranaire additionnelle (PLP2a) dont l'affinité pour les bêta-lactamines est très faible, entraînant une résistance croisée à toutes les molécules de cette famille. Au final, un petit nombre de clones de SARM multirésistants, dénommés "Hospital-Acquired" SARM (HA-SARM), a diffusé très largement de manière épidémique dans les hôpitaux, à l'échelle nationale, continentale, voire mondiale (Otter and French, 2010). Ces clones nosocomiaux ne sont que rarement isolés hors de l'hôpital.

Depuis la fin des années 90, de nouveaux clones de SARM, dits «Community-Acquired» (CA-SARM), ont émergé sans lien avec les clones HA-SARM, et ont diffusé dans la communauté. Un ou des clones de CA-SARM ont diffusé de manière indépendante et plus spécifique sur chaque continent (Europe, Amérique du Nord et Asie/

Océanie) (Otter and French, 2010). On peut notamment citer le clone USA300 aux USA, ou le clone ST80 en Europe. Certains d'entre eux sont hautement épidémiques et portent des facteurs de virulence, notamment des gènes codant des toxines (toxine de Panton Valentine (PVL) ou toxine du choc toxique staphylococcique (TSST-1)) à l'origine d'infections cutanées suppuratives et/ou nécrosantes sévères.

Enfin, depuis le milieu des années 2000, la dernière vague de résistance à laquelle nous sommes confrontés est celle de SARM isolés chez l'animal appelés "Livestock-Associated" (LA-SARM) (Graveland *et al.*, 2010).

Le complexe clonal CC398 : un SARM à large spectre d'hôte

Le complexe clonal (CC) le plus emblématique des LA-SARM est le CC398. Décrit pour la première fois en France au début des années 2000 chez un éleveur de porcs (Armand-Lefevre *et al.*, 2005), il a ensuite été détecté en Europe et plus largement en Amérique de Nord ou en Chine. Ces souches sont principalement associées à une colonisation asymptomatique, parfois massive, des élevages porcins, mais de nombreuses études ont décrit leur dissémination dans toutes les filières de production, dans la filière équine et chez les animaux de compagnie, démontrant clairement que les animaux constituent le réservoir de ces souches (Cuny *et al.*, 2010).

L'importance de ce clone en tant que pathogène humain a été démontrée en 2004, aux Pays-Bas, par une étude dont les conclusions ont mis en évidence que les souches SARM CC398 étaient à l'origine d'infections humaines (Voss *et al.*, 2005). Depuis, le nombre de publications rapportant des cas d'infections humaines, parfois très sévères, n'a cessé de croître et les souches appartenant à ce clone représentent aujourd'hui plus de 20 % des cas de SARM en pathologie humaine aux Pays-Bas et de près de 30 % au Danemark (van Loo *et al.*, 2007). Ces chiffres témoignent de la capacité de ce clone à diffuser rapidement et largement dans la population humaine. Par ailleurs, plusieurs études ont clairement établi que ces infections survenaient plus fréquemment dans les populations professionnellement exposées. Il a ainsi été montré que la fréquence du portage de SARM CC398

est 760 fois plus élevée chez les producteurs de porcs que dans la population hollandaise (Voss *et al.*, 2005). De même, les vétérinaires et le personnel des abattoirs présentent également un risque d'être colonisés, voire infectés, en raison de leur exposition professionnelle aux animaux de production. D'autres études ont montré que même l'entourage des professionnels exposés présente un risque de colonisation et d'infection, témoignant ainsi de l'existence d'une transmission interhumaine (Voss *et al.*, 2005). Cependant, de façon assez rassurante, il a été démontré que cette colonisation est très transitoire (Graveland *et al.*, 2010).

Au delà même de la diffusion dans la communauté, plusieurs publications rapportent l'introduction de ce clone en milieu hospitalier avec apparition de cas d'infections nosocomiales et même de véritables bouffées épidémiques dans certains hôpitaux (Wulf *et al.*, 2008). Néanmoins, aux Pays-Bas, il a été montré que la transmission interhumaine des SARM CC398 était moins efficace que celle observée pour les HA-SARM. Enfin, si le clone CC398 semble très adapté à ses hôtes animaux, notamment le porc, certaines souches ont acquis par transfert horizontal certains facteurs de virulence humains majeurs, comme en témoigne l'isolement de souches porteuses par exemple du gène de la toxine de Panton Valentine (PVL) ou de la toxine du choc toxique staphylococcique (TSST-1) ou de certaines entérotoxines. Cette capacité d'acquisition rapide de traits adaptatifs et de virulence, classiquement décrit chez *S. aureus*, renforce l'inquiétude en termes de santé publique liée à l'émergence de telles souches et à leur capacité de diffusion rapide chez l'Homme.

SARM et filières animales : enquêtes européennes et paysage animal actuel

En 2008, à la suite des descriptions de cas humains reliés à des souches de SARM ST398 d'origine porcine, une vaste étude de prévalence de la contamination des élevages de porcs a été conduite en Europe. Il s'agissait de rechercher, avec un protocole commun à tous les États membres et dans une même période de temps, la présence de SARM au sein d'un échantillon représentatif du cheptel porcin de chaque pays de l'Union européenne participant à cette enquête (n = 24). Les exploitations visées étaient celles hébergeant des porcs reproducteurs, aux étapes de reproduction (sélection et multiplication, n = 1368) et de production (n = 3012), et les prélèvements consistaient en des chiffonnettes de poussières sédimentées. Les résultats (Efsa, www.efsa.europa.eu) concluent à des taux de prévalence d'élevages positifs très différents selon les pays, très élevés pour certains (supérieurs à 40 % pour l'Allemagne et l'Espagne) et bien moindres pour d'autres, dont la France (moins de 3 % d'élevages positifs; étude sur 342 élevages représentatifs de la production nationale, situés dans 66 départements). Cette étude a également montré un lien positif, pour un pays donné, entre la prévalence d'élevages de sélection/multiplication positifs et la prévalence d'élevages de production positifs, suggérant ainsi une transmission verticale du SARM.

Précédemment à cette étude européenne, à l'initiative de l'Anses et de la Direction générale de l'alimentation, deux autres enquêtes ont également été conduites en 2007 afin d'évaluer le portage nasal de SARM chez les porcs en France. La première, menée sur 165 lots de 10 porcs dans 21 abattoirs, a montré que 29 % des lots de porcs testés étaient positifs et que les souches de SARM appartenaient majoritairement au complexe clonal CC398. La seconde enquête, menée sur 37 lots de 10 porcs testés en élevage puis à l'abattoir, a montré que seulement 5 % des lots étaient positifs au niveau de l'élevage, mais que 38 % l'étaient au niveau de l'abattoir (Jouy *et al.*, 2009). Ces résultats, également corroborés par d'autres études européennes, plaident en faveur d'une transmission des souches de SARM entre animaux, probablement lors de certaines étapes de regroupement favorisant les contacts entre porcs, comme le transport par exemple.

L'ensemble de ces données confirme donc bien le portage classiquement décrit chez le porc du SARM CC398, malgré une différence de prévalence importante entre pays et entre contextes d'étude (élevage vs abattoir). Depuis, de nombreuses autres études ont montré la présence du complexe clonal CC398 dans d'autres filières, comme chez les veaux, dans le cas de mammites bovines, ou chez des animaux de compagnie sans lien direct avec le milieu rural (Haenni *et al.*, 2011).

Quel que soit l'animal hôte, les SARM CC398 présentent presque systématiquement une résistance associée à la tétracycline conférée par le gène *tetM*. À l'inverse des souches d'origine humaine, les souches d'origine animale sont généralement dépourvues des gènes faisant partie du « immune evasion cluster », portés par un prophage intégré dans le génome et qui jouent un rôle important dans la virulence chez l'Homme (Haenni *et al.*, 2011). Ces deux particularités constituent donc des marqueurs d'hôte assez fiables. Par ailleurs, une étude récente a montré que des souches du clone CC398 ne présentant pas de résistance à la méticilline ont un potentiel pathogène chez l'Homme, et que les SARM qui colonisent aujourd'hui les animaux auraient évolué à partir de ces souches par acquisition de la résistance à la méticilline et à la tétracycline (Price *et al.*, 2012).

mecC, le futur de l'épidémiologie du SARM Homme-Animal ?

En 2011, de nouveaux clones de SARM multisensibles vis-à-vis des autres familles d'antibiotiques (phénotype peu fréquent chez les SARM) ont été décrits pour la première fois dans des prélèvements de mammites bovines et chez l'Homme au Royaume-Uni et au Danemark (Garcia-Alvarez *et al.*, 2011). Ces souches portent un nouveau variant du gène *mecA* présentant moins de 70 % d'homologie avec le gène *mecA* classiquement décrit. Compte tenu de cette faible homologie, ce variant peut être considéré comme porteur d'un véritable nouveau mécanisme de résistance. Initialement dénommé *mecALGA251* du nom de la première souche identifiée (*S. aureus* LGA251), il portera finalement le nom de *mecC* (International World Group for SCC*mec* Cassette (IWG-SCC*mec*)).

Les travaux conduits parallèlement par Garcia-Alvarez *et al.* et Shore *et al.* (Garcia-Alvarez *et al.*, 2011; Shore *et al.*, 2011) sur les premières souches identifiées ont permis de montrer que ce gène *mecC* est porté par une cassette SCC*mec* Type XI, différente de toutes les cassettes SCC*mec* décrites à ce jour. À l'instar du gène *mecA* qui code une PLP2a, le gène *mecC* code une PLP2c possédant elle aussi une faible affinité pour l'ensemble des bêta-lactamines. Cependant, cette résistance s'avère phénotypiquement difficile à détecter en raison d'augmentations très variables des concentrations minimales inhibitrices d'une bêta-lactamine à l'autre, ce qui entraîne une mauvaise détection de certaines des souches par les automates d'analyses classiquement utilisés en routine. Par ailleurs, les techniques de PCR ciblant le gène *mecA*, qui sont fréquemment utilisées pour confirmer la nature SARM des souches, ne permettent pas l'amplification du gène *mecC*. Par conséquent, certaines souches phénotypiquement résistantes à la méticilline et porteuses du gène *mecC* peuvent au final, sur la base d'une PCR *mecA* négative, être considérées à tort comme sensibles à la méticilline. Il s'avère donc absolument nécessaire d'observer avec attention toutes les souches résistantes à la méticilline et, le cas échéant, d'intégrer à l'analyse de routine une PCR permettant de détecter le gène *mecC*.

La caractérisation moléculaire des souches a permis de montrer que les souches portant la cassette SCC*mec* Type XI et le gène *mecC* appartenaient à différents isolats présentant au moins trois fonds génétiques différents (CC425, CC130, CC1943) et provenant d'au moins trois zones géographiques différentes. Ces résultats suggèrent à la fois des transferts horizontaux de la cassette à plusieurs occasions, un large

"spectre d'hôtes" de cette cassette, et une probable dissémination géographique large de ce nouveau mécanisme de résistance. La description récente, lors de communications orales ou de posters dans plusieurs congrès européens, de souches humaines ou animales portant le gène *mecC* en France, Allemagne, Suède, Suisse ou Portugal semble confirmer ces éléments.

En France, les sept premières souches humaines ont été identifiées en mai 2011 sur la base de criblage des collections disponibles au CNRS des staphylocoques et dans divers laboratoires hospitaliers français. Par ailleurs, deux souches animales ont été détectées par l'Anses Lyon, dans deux exploitations de Meurthe-et-Moselle (Laurent *et al.*, 2012). Toutes ces souches appartiennent au complexe clonal CC130, qui est également majoritaire parmi les souches initialement décrites en Grande-Bretagne et au Danemark. La caractérisation moléculaire par puce à ADN des souches de ces deux pays ainsi que des souches françaises montre que certaines d'entre elles peuvent porter des gènes codant des entérotoxines ou la toxine de choc staphylococcique (TSST-1), qui sont des facteurs de virulence connus de *S. aureus* (Laurent *et al.*, 2011).

Aujourd'hui, l'hypothèse d'une origine bovine des souches de SARM présentant le gène *mecC* est retenue, car les souches bovines et humaines sont co-localisées géographiquement, et bon nombre des souches humaines appartiennent à des clones exclusivement décrits jusqu'ici chez l'animal. La découverte de ces souches SARM portant un variant du gène *mecA* ouvre donc un champ d'études en tout point analogue, en matière de santé publique, à celui ouvert il y a une décennie par l'émergence du clone SARM CC398. L'apparition du clone CC398, sa dissémination rapide chez l'animal et son implication en pathologie humaine sont emblématiques des nouvelles questions qui se posent concernant les clones de SARM d'origine animale portant le gène *mecC*, et qui méritent d'être investiguées dans un futur proche. En effet, les données épidémiologiques concernant ces souches sont encore très fragmentaires, tant dans la population humaine qu'animale, et leur caractérisation moléculaire, leur spécificité d'hôte ainsi que leur potentiel pathogénique et épidémique restent à explorer.

Références bibliographiques

Armand-Lefevre, L., Ruimy, R., Andremont, A., 2005, Clonal comparison of *Staphylococcus aureus* isolates from healthy pig farmers, human controls, and pigs. *Emerg. Infect. Dis.* 11, 711-714.

Cuny, C., Friedrich, A., Kozytska, S., Leyer, F., Nübel, U., Ohlsen, K., Strommenger, B., Walther, B., Wieler, L., Witte, W., 2010, Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in different animal species. *Int J Med Microbiol* 300, 109-117.

Garcia-Alvarez, L., Holden, M.T., Lindsay, H., Webb, C.R., Brown, D.F., Curran, M.D., Walpole, E., Brooks, K., Pickard, D.J., Teale, C., Parkhill, J., Bentley, S.D.,

Edwards, G.F., Girvan, E.K., Kearns, A.M., Pichon, B., Hill, R.L., Larsen, A.R., Skov, R.L., Peacock, S.J., Maskell, D.J., Holmes, M.A., 2011, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 11, 595-603.

Graveland, H., Wagenaar, J.A., Heesterbeek, H., Mevius, D., van Duijkeren, E., Heederik, D., 2010, Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in veal calf farming: human MRSA carriage related with animal antimicrobial usage and farm hygiene. *PLoS One* 5, e10990.

Haenni, M., Chatre, P., Boisset, S., Carricajo, A., Bes, M., Laurent, F., Madec, J.Y., 2011, Staphylococcal nasal carriage in calves: multiresistant *Staphylococcus sciuri* and immune evasion cluster (IEC) genes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398. *J. Antimicrob. Chemother* 66, 1927-1928.

Jouy, E., Granier, S.A., Ruimy, R., Felix, B., Le Roux, A., Pecorella, E., Tocqueville, V., Kempf, I., Sanders, P., Andremont, A., Brisabois, A., Chauvin, C., 2009, Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in French slaughtered pigs. ASM-ESCMID Conference on Methicillin-resistant Staphylococci in Animals. September 22 - 25, London.

Laurent, F., Chardon, H., Haenni, M., Bes, M., Reverdy, M.-E., Madec, J.-Y., Lagier, E., Vandenesch, F., Tristan, A., 2012, New European methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* harboring *mecA*-variant gene: human and animal isolates in France. *Emerg Infect Dis*, 18, 1465-1467.

Laurent, F., Larsen, A.R., Tristan, A., Bes, M., Decusser, J.-W., Poirier, A.-S., H., C., Haenni, M., Doucet-Populaire, F., Reverdy, M.-E., Skov, R., Vandenesch, F., 2011, Nouveau variant du gène *mecA*: détection, identification, confirmation et caractérisation moléculaire en routine. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, Paris, 2011.

Otter, J.A., French, G.L., 2010, Molecular epidemiology of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Lancet Infect Dis* 10, 227-239.

Price, L.B., Stegger, M., Hasman, H., Aziz, M., Larsen, J., Andersen, P.S., Pearson, T., Waters, A.E., Foster, J.T., Schupp, J., Gillece, J., Driebe, E., Liu, C.M., Springer, B., Zdovc, I., Battisti, A., Franco, A., Zmudzki, J., Schwarz, S., Butaye, P., Jouy, E., Pomba, C., Porrero, M.C., Ruimy, R., Smith, T.C., Robinson, D.A., Weese, J.S., Arriola, C.S., Yu, F., Laurent, F., Keim, P., Skov, R., Aarestrup, F.M., 2012, *Staphylococcus aureus* CC398: host adaptation and emergence of methicillin resistance in livestock. *MBio* 3.

Shore, A.C., Deasy, E.C., Slickers, P., Brennan, G., O'Connell, B., Monecke, S., Ehrlich, R., Coleman, D.C., 2011, Detection of staphylococcal cassette chromosome *mec* type XI carrying highly divergent *mecA*, *mecI*, *mecR1*, *blaZ*, and *ccr* genes in human clinical isolates of clonal complex 130 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 55, 3765-3773.

van Loo, I., Huijsdens, X., Tiemersma, E., de Neeling, A., van de Sande-Bruinsma, N., Beaujean, D., Voss, A., Kluytmans, J., 2007, Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of animal origin in humans. *Emerg Infect Dis* 13, 1834-1839.

Voss, A., Loeffen, F., Bakker, J., Klaassen, C., Wulf, M., 2005, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerg Infect Dis* 11, 1965-1966.

Wulf, M.W., Markestein, A., van der Linden, F.T., Voss, A., Klaassen, C., Verduin, C.M., 2008, First outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in a Dutch hospital, June 2007. *Euro Surveill* 13.

Brève. Le plan français d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 Short Item. The French national plan of alert on antibiotics 2011-2016

Jean-Michel Azanowsky (jean-michel.azanowsky@sante.gouv.fr)
Direction générale de la santé, Paris, France

Mots clés : plan national, antibiotiques, France

Keywords: national plan, antibiotics, France

L'antibiorésistance est aujourd'hui un problème mondial de santé publique humaine : la sur-utilisation des antibiotiques a entraîné l'apparition de bactéries parfois totalement résistantes aux antibiotiques avec un risque d'impasse thérapeutique chez l'Homme. Dans les années 2000, la France était le premier pays européen consommateur d'antibiotiques et un des premiers en termes de résistances bactériennes.

Le plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques

Le ministère chargé de la santé a élaboré dès 2002 un plan spécifique, renouvelé de 2007 à 2010, qui a notamment permis de mettre en place :

- des outils pour le calcul des consommations d'antibiotiques, (<http://www.sante-sports.gouv.fr/outils-de-calcul-des-consommations-d-antibiotiques-actualisation-novembre-2009.html>),
- des actions de sensibilisation des élèves de neuf à seize ans sur les risques infectieux grâce à l'outil « e-Bug » (2009), (<http://www.inpes.sante.fr/professionnels-education/ebug.asp>),
- le site du Plan antibiotiques pour les professionnels de santé, (<http://www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr/>),
- des guides et documents pour les professionnels de la petite enfance (2006 et 2008),
- des campagnes de communication de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts), en 2002 « Les antibiotiques, c'est pas automatique », puis en 2010 « Les antibiotiques, utilisés à tort, ils deviendront moins forts », complétées par la mise à disposition des médecins à partir de 2002 de tests d'orientation diagnostique de l'angine.

Un plan 2011-2016 d'alerte

La France est désormais au troisième rang en Europe pour la consommation d'antibiotiques, mais se situe toujours à 30 % au dessus de la moyenne européenne et parmi les pays les plus consommateurs (Figure 1). Le niveau de certaines résistances ont baissé (pneumocoque et staphylocoque doré résistant à la méticilline -SARM), mais d'autres augmentent, et de nouvelles résistances émergent.

Face à cette situation, le « Plan national d'alerte sur les antibiotiques » 2011-2016, (<http://www.sante.gouv.fr/plan-national-d-alerte-sur-les-antibiotiques-2011-2016.html>) poursuit les actions des plans précédents et s'appuie sur des annonces majeures :

- un objectif de réduction des prescriptions d'antibiotiques de 25 % sur cinq ans, sans priver un patient d'un traitement nécessaire,
- un réseau dédié, pour que le prescripteur puisse disposer s'il le souhaite d'un accompagnement à l'antibiothérapie,
- l'amélioration des liens entre les domaines humain et vétérinaire par de réflexions coordonnées sur la lutte contre l'antibiorésistance,
- le développement de la recherche (résistance, pistes thérapeutiques et diagnostiques).

Les actions du plan seront portées par la Direction générale de la santé et déclinées par ses partenaires institutionnels, par les sociétés savantes et par les professionnels de santé. Elles bénéficieront du relais des Agences régionales de santé, pilote régional pour la mise en œuvre des plans de santé publique.

Enfin, il faut souligner l'importance de la Journée européenne de sensibilisation au bon usage des antibiotiques qui se tient chaque 18 novembre, à l'initiative de l'European Center for Disease Prevention and Control (ECDC), à laquelle la France participe depuis 2008.

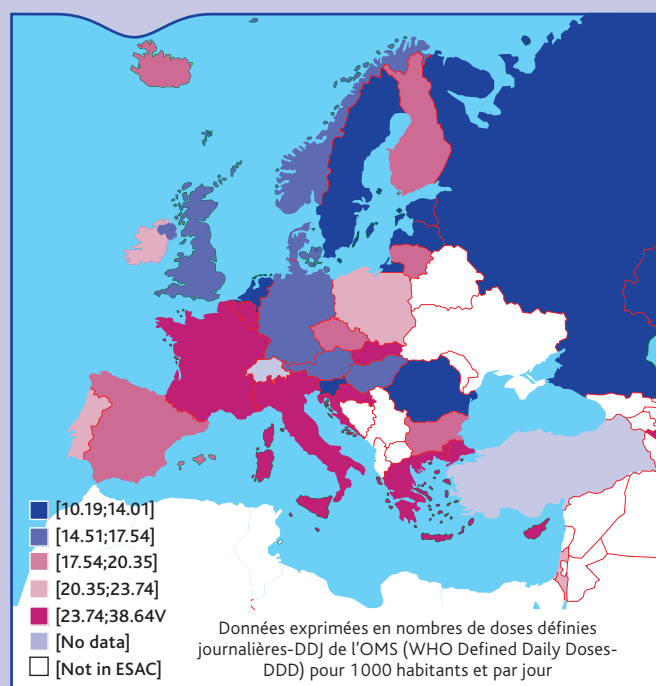


Figure 1. Carte des consommations d'antibiotiques chez l'Homme en Europe, données 2009, source ESAC-net <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/esac-net/pages/index.aspx>

Brève. Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire *Short Item. The French national plan to reduce antibiotic resistance in veterinary medicine*

Alexandre Blanc-Gonnet (alexandre.blanc-gonnet@agriculture.gouv.fr)

Direction générale de l'alimentation, Bureau des intrants et de la santé publique en élevage, Paris, France

Mots clés : plan national, antibiotiques, animal, France

Keywords : national plan, antibiotics, animals, France.

Le 17 novembre 2011, le ministère en charge de l'agriculture a présenté son plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire⁽¹⁾. Ce plan, d'une durée de cinq ans, a été préparé sur la base d'une large concertation, dans le cadre d'un comité réunissant des représentants des professionnels agricoles, des vétérinaires, des pharmaciens et des pouvoirs publics (ministères et agences).

Un double objectif a été fixé :

- diminuer la contribution des antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire à la résistance bactérienne ;
- préserver sur le long terme les moyens thérapeutiques.

Ce plan vise une réduction de 25 % de l'usage en cinq ans en développant les alternatives permettant de préserver la santé animale tout en évitant de recourir aux antibiotiques.

Les actions proposées s'articulent autour de 40 mesures regroupées selon cinq axes. La mise en œuvre des mesures proposées évoluera également en fonction des conclusions de l'autosaisine de l'Anses sur le sujet de la résistance aux antibiotiques.

L'axe I est intitulé « *Promouvoir les bonnes pratiques et sensibiliser les acteurs aux risques liés à l'antibiorésistance et à la nécessité de préserver l'efficacité des antibiotiques* ». Il est dédié à la formation et la sensibilisation des éleveurs, intervenants en élevage, vétérinaires et du grand public, pour les animaux de compagnie.

L'axe II, dont le titre est « *Développer les alternatives permettant d'éviter les recours aux antibiotiques* », porte essentiellement sur deux types d'alternatives et d'initiatives. Premièrement, sont envisagés les aspects sanitaires et zootechniques dont l'amélioration en élevage permettrait de diminuer l'utilisation des antibiotiques. Deuxièmement, sont prises en compte les initiatives dans le domaine de la recherche fondamentale et médicale.

L'axe III, « *Renforcer l'encadrement et réduire les pratiques à risque* » rassemble plusieurs mesures d'ordre réglementaire et portant sur les contrôles. Ainsi les pouvoirs publics français seront force de proposition lors de la prochaine révision de la législation européenne relative au médicament vétérinaire. Au niveau national, une liste de molécules dites « critiques » et des règles de prescription appropriées pour ces substances seront publiées. La mesure n° 29, relative à la révision de l'encadrement des pratiques commerciales liées à la vente des antibiotiques vétérinaires, fait d'ores et déjà l'objet d'échanges entre les ministères concernés et les parties prenantes et aboutira à une refonte du modèle économique existant.

L'axe IV s'intitule « *Conforter le dispositif de suivi de la consommation des antibiotiques, et de l'antibiorésistance* ». Le suivi annuel des ventes d'antibiotiques, mis en place depuis 1999, sera étendu pour permettre une meilleure exploitation des données, notamment en ce qui concerne les aliments médicamenteux. Le suivi de l'antibiorésistance sera également renforcé.

Enfin l'axe V vise à « *promouvoir les approches européennes et les initiatives internationales* ». Son objectif est de partager les approches françaises aux niveaux européen et international mais également de renforcer la surveillance des animaux et des produits importés en France, en ce qui concerne la présence de bactéries résistantes aux antibiotiques.

L'ensemble de cette démarche s'inscrit dans les orientations prises par la FAO, l'OMS, et l'OIE ainsi que celles définies par les résolutions du Parlement européen et les recommandations de la Commission européenne de 2011.

(1) http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_ABR-171111.pdf

Coût biologique et évolution de la résistance aux antibiotiques

Isabelle Kempf (isabelle.kempf@anses.fr), Eric Jouy
Anses, Laboratoire de Ploufragan-Plouzané, France

Résumé

La résistance aux antibiotiques chez les bactéries initialement sensibles est liée à la présence de mutations chromosomiques ou à l'acquisition de gènes de résistance, souvent portés par des éléments génétiques mobiles, qui permettent à la bactérie de survivre voire de se multiplier malgré la présence d'un antimicrobien particulier. Ces modifications du patrimoine génétique s'accompagnent souvent d'un coût biologique pour la bactérie, qui peut se traduire par une moindre croissance *in vitro* ou des capacités de colonisation, de transmission ou un pouvoir pathogène réduit. Mais les bactéries développent fréquemment des mutations compensatoires ou des stratégies qui leur permettent de réduire ce fardeau et de retrouver leur compétitivité. Cette capacité d'adaptation, ainsi que d'autres phénomènes de sélection croisée ou de co-sélection, doivent nous faire redouter la persistance des bactéries résistantes même après l'abandon de l'utilisation de certains antibiotiques et nous inciter à un usage raisonné des antibiotiques.

Mots clés

Antibiorésistance, coût biologique, compensation

Abstract

Biological cost and evolution of antibiotic resistance

Antimicrobial resistance in originally susceptible bacteria is due to chromosomal mutations or acquisition of resistance genes, often borne by mobile genetic elements, which enable the bacteria to survive or even to multiply in the presence of an antimicrobial. These modifications of the genetic luggage often impose a biological cost for the bacteria, including reduced *in vitro* growth rate, colonization, transmission or virulence. But bacteria frequently develop compensatory mutations or strategies to reduce this burden and recover their fitness. This capacity of adaptation, as well as other phenomena such as cross resistance or co-selection, suggests that resistant bacteria may persist after the ban of certain antimicrobials, highlighting the need for a responsible use of antimicrobials.

Keywords

Antimicrobial resistance, biological cost, compensation

L'impact d'un antibiotique sur une population bactérienne sensible se traduit par la mort ou l'arrêt de certains métabolismes pour la majeure partie des bactéries. Mais une infime proportion de bactéries peut parfois survivre du fait de mutations aléatoires bénéfiques en présence de l'antibiotique ou encore grâce à l'acquisition de gènes de résistance libres dans le milieu ou plus souvent portés par des plasmides, phages, transposons. Ces modifications du patrimoine génétique bactérien sont alors favorables puisqu'elles permettent aux bactéries de persister, voire de continuer à se multiplier malgré la présence de l'antibiotique. Ces altérations génétiques surviennent le plus souvent dans les gènes cibles des antibiotiques tels que des gènes responsables de fonctions basiques comme la synthèse de protéines (macrolides, tétracyclines, chloramphénicol...), la construction de la paroi (pénicillines, céphalosporines...), la composition membranaire (colistine), certaines voies métaboliques (triméthoprime, sulfamides...) ou encore la réplication de l'ADN (fluoroquinolones). Des gènes supplémentaires apportés par des éléments génétiques mobiles peuvent également permettre à la bactérie de synthétiser des enzymes capables de dégrader les antibiotiques (bêta-lactamases, enzymes d'inactivation des aminosides...), de protéger certaines cibles (méthylases, gènes *qnr* de protection des gyrases ou gènes *tet* de protection du ribosome) ou permettant de nouvelles voies métaboliques (opéron *vanA*), ou encore la synthèse de protéines de substitution (gène *mecA*...). Ces modifications génétiques peuvent constituer un fardeau, appelé coût biologique, pour la cellule du fait d'une synthèse supplémentaire de protéines *a priori* non essentielles (par exemple protéines nécessaires à la réplication du plasmide ou autres gènes codés par le plasmide) en absence d'antimicrobiens. La levée de la pression de sélection antibiotique devrait donc permettre aux bactéries sensibles de coloniser à nouveau la niche écologique au détriment des bactéries mutantes ou ayant acquis un plasmide, *a priori* moins compétitives. Néanmoins, d'autres paramètres peuvent interférer avec cette évolution qui semble la plus logique.

Les bactéries résistantes persistent-elles quand la pression de sélection d'un antibiotique est suspendue ?

Pour évaluer *in vitro* la stabilité d'une résistance acquise, des cultures successives en série d'une souche résistante peuvent être effectuées dans un milieu sans antibiotique. La sensibilité de la souche est analysée aux différents passages. Parfois la résistance n'est pas stable et un phénotype sensible est retrouvé après quelques subcultures. Mais le retour à la sensibilité n'est pas toujours le phénomène le plus fréquent : ainsi, parmi 81 lignées indépendantes d'une souche de *Salmonella Typhimurium* résistante à la streptomycine par mutation chromosomique, cultivées en l'absence d'antibiotique, seulement quatre lignées montrent une réversion et un retour vers la sensibilité (Andersson and Hughes, 2010). Par ailleurs, le plasmide pB1000 codant pour une bêta-lactamase persiste chez *Haemophilus influenzae* après plus de 60 générations dans un milieu sans antibiotique (Millan *et al.*, 2010).

In vivo, van Boven *et al.* montrent que des souches de *Campylobacter jejuni* résistantes aux fluoroquinolones persistent en grand nombre pendant plusieurs semaines chez des poulets placés en cages individuelles et non soumis à une pression antibiotique (van Boven *et al.*, 2003). Dans la nature, les phénomènes sont généralement plus complexes puisque les animaux peuvent être ré-infectés à partir de leurs congénères (traités ou non) ou de l'environnement. Par exemple, des souches d'*E. coli* résistantes au triméthoprime et à la streptomycine peuvent persister pendant plusieurs semaines dans un élevage de poulets en l'absence de pression de sélection (Chaslus-Dancla *et al.*, 1987). Inversement, l'administration de fluoroquinolones à des truies entraîne une sélection de souches d'*E. coli* commensaux résistants, mais deux mois après l'arrêt du traitement, la sensibilité des souches est restaurée (Belloc *et al.*, 2005).

Il est aussi instructif d'observer, à une plus large échelle, l'évolution de la résistance après l'arrêt de l'utilisation de certains antibiotiques.

En Europe, la suspension de l'avoparcine comme facteur de croissance chez les volailles ou chez les porcs a été suivie d'une forte réduction du taux de résistance des entérocoques aux glycopeptides mais le réservoir de gènes de résistance *vanA* n'a pas disparu (Kempf *et al.*, 2008). Aux Etats-Unis, trois ans après l'interdiction d'utilisation des fluoroquinolones en aviculture, la proportion de souches de *Campylobacter jejuni* résistantes à la ciprofloxacine dans les produits de découpe de poulet restait toujours stable, aux alentours de 15 %⁽¹⁾.

Au travers des exemples présentés ci-dessus, il est évident que l'arrêt de l'utilisation des antibiotiques ne signifie pas nécessairement la disparition de la résistance. Différents phénomènes peuvent jouer un rôle : ainsi, lorsqu'un plasmide comprend des gènes de résistance pour différentes familles d'antibiotiques ou d'autres antimicrobiens (métaux, anticoccidiens...), l'utilisation d'un de ces inhibiteurs contribue à co-sélectionner des bactéries multi-résistantes (Dheilly *et al.*, 2012; Hasman *et al.*, 2006; Nilsson *et al.*, 2012). Différentes familles d'antibiotiques peuvent également devenir inactives du fait de la présence d'un seul et même gène de résistance (résistance croisée). Ainsi, dans le cas du gène *cfr* qui code pour la résistance vis-à-vis des phénicolés, lincosamides, oxazolidinones, pleuromutilines, streptogramines et une réduction de sensibilité pour certains macrolides, l'utilisation d'un antibiotique appartenant à une de ces familles permettra de perpétuer la sélection vis-à-vis des autres familles (sélection croisée). Mais en dehors de ces situations, il peut arriver que la résistance persiste chez l'animal ou dans une population, simplement parce qu'elle n'est pas défavorable pour la bactérie qui la porte. Des études visant à comparer, dans des conditions contrôlées, la compétitivité (« fitness ») de souches sensibles et de leurs mutants résistants permettent de mieux comprendre l'impact de la résistance sur différentes caractéristiques bactériennes, pour tenter de prévoir l'évolution de la résistance dans la population bactérienne.

La notion de coût biologique et son analyse *in vitro*

Quand la pression de sélection liée à un antibiotique a disparu, les modifications du bagage génétique de la bactérie ayant conduit à une résistance à l'antibiotique peuvent entraîner pour la bactérie un coût biologique, c'est à dire une réduction de sa compétitivité, et donc de sa « fitness ». En effet, les mutations provoquent des modifications des molécules essentielles à la bactérie et l'acquisition de gènes de résistance suppose qu'une partie du métabolisme de la bactérie soit détournée au profit du portage ou de la multiplication de l'élément génétique supplémentaire (plasmides, transposons, intégrons...). L'analyse du coût biologique *in vitro* consiste souvent à évaluer cette réduction de compétitivité en absence de l'antibiotique en comparant d'abord la croissance d'une souche sensible à celle de son (ses) mutant(s) isogénique(s) résistant(s). Ainsi les taux de croissance de souches d'*E. coli* uropathogènes, résistantes à la fosfomycine sont diminués de 10 à 25 % en comparaison des souches sensibles isogéniques (Andersson and Hughes, 2010). Selon Giraud *et al.* (2003) des mutants de *S. Typhimurium* résistants aux fluoroquinolones ont un temps de génération 1,4 à 2 fois plus long que la souche parentale sensible et ils forment des colonies de taille réduite. Une souche de *S. aureus* rendue résistante à la méticilline par transformation à l'aide de la cassette *SCCmec* de type I, a un temps de génération de 40 ±1 minutes comparé à 29 ±1 minutes pour la souche sensible (Ender *et al.*, 2004). A contrario, certains mutants d'*Enterococcus faecium* résistants à la rifampicine ont des taux de croissance supérieurs à ceux des souches parentales (Enne *et al.*, 2004).

Pour mettre en évidence de faibles différences de croissance entre une souche sensible et son mutant résistant, il est possible de les co-cultiver avec une concentration identique au départ, puis d'effectuer des subcultures. Périodiquement, le titre total de la culture est déterminé sur milieu sans antibiotique et celui des bactéries résistantes est obtenu sur milieux sélectifs. Le nombre des

bactéries sensibles est déduit par différence. Ainsi, pour les différents mutants d'*Enterococcus faecium* résistants à la rifampicine, le coût par génération est estimé entre +2,5 % et -10 %, les doubles mutants présentant le coût le plus élevé (Enne *et al.*, 2004). Pour *Chlamydia psittacci*, les mutations en position 1 191 ou 1 193 dans l'ARNr 16S, responsables de la résistance à la spectinomycine, entraînent un coût élevé et en co-culture la souche sensible surpasse rapidement les mutants résistants. Inversement une mutation en position 1 192 ne modifie pas fortement la compétitivité de la souche (Binet and Maurelli, 2005). Des compétitions entre souches sensibles et souches ayant acquis des gènes de résistance ont également été réalisées. Ainsi la co-culture en milieu sans antibiotique d'une souche de *S. aureus* ayant ou non le gène *mecA* de résistance à la méticilline aboutit à la disparition de la souche résistante en quelques jours (Ender *et al.*, 2004). Enfin, les travaux rapportés par Michon *et al.* (2011), montrent que l'introduction du gène *qnrA3* (qui confère une faible niveau de résistance aux fluoroquinolones) au sein de petits plasmides d'*E. coli* améliore leur croissance. Les auteurs suggèrent que la régulation des liaisons protéines-ADN exercée par le gène *qnrA3* constituerait un avantage sélectif pour les bactéries ayant acquis ce gène, ce qui aurait contribué initialement à leur émergence. Toutefois le gène *qnrA3* porté sur un large plasmide conjugatif induit un coût biologique retardant la croissance de la souche qui le porte et donc vraisemblablement sa dissémination.

Il est également possible d'évaluer *in vitro* l'impact d'une résistance sur certaines propriétés bactériennes indispensables à leur pouvoir pathogène (production de biofilms ou de protéases par exemples) ou à la capacité de transmission directe ou indirecte (survie dans l'eau, dans l'environnement ou résistance au choc thermique). Ainsi, la résistance aux fluoroquinolones ou aux macrolides chez *Campylobacter jejuni* ou *Campylobacter coli* réduit fortement la persistance sur matrice alimentaire lorsque les souches sont en compétition avec leurs mutants respectifs (Zeitouni and Kempf, 2011; Zeitouni *et al.*, 2012). Chez *Salmonella Typhimurium*, la présence du gène *ampC*, responsable de la production de la bêta-lactamase *AmpC*, s'accompagne d'une réduction des capacités d'invasion cellulaire et de réplication intra-cellulaire (Morosini *et al.*, 2000).

Le coût biologique de la résistance : observations *in vivo*

Le coût biologique peut également être analysé *in vivo*, soit sur des modèles expérimentaux, soit chez l'hôte normal de la bactérie. Ainsi, lors de co-inoculations chez la souris avec des souches sensibles de *Salmonella Typhimurium* et leurs mutants résistants à la streptomycine, la rifampicine ou l'acide nalidixique, les titres des mutants isogéniques dans la rate ou le foie sont très inférieurs à ceux de la souche sensible (Andersson and Hughes, 2010). De même, dans un modèle d'infection urinaire chez la souris, des mutants d'*E. coli* résistants à la norfloxacine ont une compétitivité nettement diminuée (Lindgren *et al.*, 2005). Par contre, la résistance à la colistine chez *Salmonella enterica*, conséquence de mutations dans les gènes *pmrA* et *pmrB* induisant des modifications du core du LPS et du lipide A de la paroi, n'affecte pas sa croissance chez la souris (Sun *et al.*, 2009). Enfin, des mutations du répresseur transcriptionnel de la pompe d'efflux MtrC-MtrD-MtrE de *Neisseria gonorrhoeae* permettent à cette bactérie d'expulser plus efficacement les macrolides et la pénicilline, mais peut-être aussi certains peptides antimicrobiens effecteurs de l'immunité innée, ce qui expliquerait l'augmentation de la survie et de l'infectiosité du mutant résistant (Warner *et al.*, 2008).

La résistance de *Campylobacter* aux fluoroquinolones est un problème important de santé publique. Plusieurs auteurs ont analysé le coût biologique de cette résistance aux fluoroquinolones. Lors de compétition *in vivo* chez le poulet, les mutants résistants porteurs de la mutation la plus fréquente Thr86Ile dans le gène *gyrA* présentent des titres inférieurs à ceux de la souche sauvage. Néanmoins, pour

(1) (<http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/SafetyHealth/AntimicrobialResistance/NationalAntimicrobialResistanceMonitoringSystem/UCM253270.pdf>)

C. coli, si le mutant résistant est inoculé avant la souche sensible, il persiste à des titres similaires à ceux de la souche sensible (Zeitouni and Kempf, 2011). De plus, il a été décrit que certains mutants de *C. jejuni* résistants aux fluoroquinolones présentent une meilleure compétitivité que la souche sauvage isogénique, ce qui conduit à l'exclusion de la souche sensible après quelques jours chez le poulet (Luo *et al.*, 2007). En ce qui concerne la résistance aux macrolides chez *C. coli*, un mutant à haut niveau de résistance, du fait de la présence de la mutation A2075G dans les trois copies du gène codant l'ARN23S, présente des niveaux d'implantation chez le poulet et de diffusion entre animaux tout à fait comparables à ceux de la souche sauvage. Mais pour *C. jejuni*, le mutant résistant aux macrolides voit ses capacités de colonisation et de diffusion fortement diminuées (Zeitouni *et al.*, 2012).

Compensation du coût biologique : mise en évidence, mécanismes et conséquences

Quand l'acquisition d'une résistance est obtenue d'emblée sans coût biologique, voire dans certains cas, avec un avantage sur la souche sauvage, il semble logique qu'à l'arrêt de la pression sélective, les mutants résistants soient maintenus dans la population microbienne. Mais, quand la résistance induit initialement une perte de compétitivité, il est rare qu'une réversion de la mutation survienne, et le coût biologique causé par la résistance peut parfois être atténué lors de passages successifs *in vitro* ou *in vivo*, dans un environnement sans antibiotique. Ainsi, chez des mutants de *Pseudomonas aeruginosa* résistants aux quinolones cultivés *in vitro*, des mutations compensatoires apparaissent avec une fréquence élevée et permettent de restaurer la compétitivité (Andersson and Hughes, 2010). Pour des mutants de *S. aureus* résistants à la rifampicine, la compétitivité d'un mutant présentant la substitution H481N dans la sous unité β de l'ARN polymérase est de 80 %, mais une seconde mutation dans le même gène (S529L) permet d'atteindre une compétitivité de 99 % tout en augmentant le niveau de résistance (O'Neill *et al.*, 2006). Enfin, nous avons montré qu'un mutant de *Campylobacter jejuni* résistant aux macrolides sélectionné *in vitro* possède une faible compétitivité lorsqu'il est inoculé au poulet. Cette même souche, ré-isolée après quelques jours de présence chez l'animal, présente alors des capacités de colonisation du poulet similaires à celles de la souche sauvage sensible (Zeitouni *et al.*, 2012).

Les mutations compensatoires qui permettent de diminuer le coût biologique d'une résistance peuvent se révéler différentes selon l'environnement dans lequel s'opère l'évolution : ainsi, chez *Salmonella Typhimurium* présentant une résistance à la streptomycine liée à une mutation dans le gène *rpsL*, l'adaptation *in vitro* conduit à des mutations compensatoires dans d'autres gènes (*rpsD* ou *rpsE*), alors que les mutants obtenus après évolution chez la souris présentent une mutation compensatoire dans le même gène initial *rpsL* (Andersson and Hughes, 2010). Inversement pour *Salmonella Typhimurium* résistant à l'acide fusidique, l'adaptation amène préférentiellement des mutations intragéniques *in vitro*, mais souvent une vraie réversion chez la souris (Andersson and Hughes, 2010). Différents mécanismes peuvent être mis en œuvre par les bactéries pour réduire le coût biologique d'une résistance. Ainsi, chez *Salmonella Typhimurium*, la résistance à la mupirocine liée à des mutations dans le gène de l'isoleucyl-tRNA synthétase (*ileS*) peut être compensée soit par des mutations intragéniques, soit par une augmentation du nombre de copies du gène *ileS*, les deux phénomènes entraînant une amélioration de la cinétique d'aminocyclation de l'isoleucine et donc de la synthèse des protéines (Andersson and Hughes, 2010). Enfin une évolution remarquable est décrite dans le cadre de la résistance à l'isoniazide des souches de *Mycobacterium tuberculosis* : la résistance est liée à une mutation dans le gène *katG* qui aboutit à la perte de l'activité catalase et à l'absence de virulence des souches. Toutefois la majorité des isolats

résistants portant cette mutation contiennent également une mutation au niveau du promoteur du gène *ahpC*, conduisant à une élévation de la production de l'alkylhydroxyperoxydase-réductase, ce qui compense la perte de la catalase et restaure la virulence (Andersson and Hughes, 2010).

Dans le cas des résistances amenées par des éléments génétiques mobiles (EGM), des modifications adaptatives de la relation bactérie – plasmide, par exemple, peuvent survenir pour réduire le coût du portage de l'élément génétique supplémentaire (Bouma and Lenski, 1988). C'est par exemple le cas de la régulation fine de l'expression du gène plasmidique de résistance vis-à-vis de la tétracycline porté par le transposon Tn10 (Lenski *et al.*, 1994). Le mode inductible permet de réduire le coût de cette résistance en absence de sélection ; toutefois lors de la transition absence-présence de tétracycline, les souches inductibles sont défavorisées par rapport aux souches présentant une expression constitutive, du fait du délai nécessaire pour l'induction de la résistance. Chez *E. coli*, certaines cellules peuvent empêcher l'expression des gènes de résistance portés par un plasmide qu'elles hébergent : cette « réduction au silence » est réversible et, si le plasmide est transmis à une autre bactérie, les gènes pourront être de nouveau exprimés (Enne *et al.*, 2006). Il a été montré que, chez *Salmonella Typhimurium*, la production de céphalosporinases de type AmpC résultant de la présence du seul gène *blaCMY-7* s'accompagne d'une réduction de la croissance de la souche et de sa capacité d'invasion cellulaire, mais ces propriétés sont restaurées par certaines fonctions du plasmide porteur de *blaCMY-7* indiquant ainsi l'aptitude de *Salmonella* à conserver sa virulence tout en acquérant une résistance inquiétante (Hossain *et al.*, 2004). Plus récemment, l'analyse du transcriptome du plasmide IncA/C, responsable de la diffusion de nombreuses résistances chez *E. coli* et *Salmonella* aux USA, indique que certains gènes plasmidiques sont différemment transcrits en présence ou en absence d'antibiotiques : en milieu sans antibiotique, la plupart des gènes de base du plasmide sont inactifs, y compris ceux codant pour le transfert. Toutefois, le système toxine-antitoxine (responsable de la mort des cellules bactériennes ayant perdu leur plasmide), ainsi que les gènes de résistance aux florfenicol, céphalosporines et aminosides sont fortement transcrits. En présence de florfenicol, le gène *floR* et de nombreux gènes chromosomiques sont sur-exprimés. Tous ces systèmes de régulation de l'expression permettent à la bactérie de réduire le coût du portage des EGM.

Mais parfois l'adaptation peut s'orienter vers la réduction ou la perte de la résistance, voire vers l'hypersensibilité. Ainsi, pour des résistances aux macrolides ou au linézolide, les mutations touchant les gènes d'ARNr, qui sont présents en multiples copies chez une même bactérie, peuvent être éliminées après conversion génique (échange) entre les copies sensibles et les copies résistantes du gène (Andersson and Hughes, 2010). Par ailleurs, McCallum *et al.* décrivent un mutant de *S. aureus* résistant aux glycopeptides ayant une croissance ralentie, une paroi bactérienne épaissie, une augmentation de l'hémolyse et une répression de certains gènes de virulence. Chez la souris, ce mutant est éliminé dans trois cas sur sept. Lorsqu'il persiste, il récupère en partie les caractéristiques de la souche sauvage mais devient hypersensible à la teicoplanine, suggérant ainsi que la résistance à ce glycopeptide constitue un fardeau pour *S. aureus*, et est contre-sélectionnée *in vivo* (McCallum *et al.*, 2006). Enfin pour *Salmonella*, la compensation permettant de réduire le coût de la résistance à l'acide fusidique s'accompagne parfois d'une augmentation de la sensibilité vis-à-vis d'autres classes d'antibiotiques (Macvanin and Hughes, 2005).

Coût biologique, compensation et autres éléments affectant l'évolution de la résistance

La notion de coût biologique doit être prise en compte pour éclairer l'évolution d'une résistance. Dans bien des cas, une fois les mutations compensatoires acquises, le retour vers la sensibilité est peu probable. En effet, la souche adaptée, résistante, devient

plus compétitive que la même souche adaptée révertante. Ainsi les mutations compensatoires empêchent le retour vers la sensibilité comme le suggère la persistance de la résistance d'*E. coli vis-à-vis* de la streptomycine dans certaines lignées ayant plus de 10 000 générations *in vitro* dans un milieu sans antibiotique (Schrag *et al.*, 1997).

Dans le cas d'EGM, un gène de résistance conférant un coût biologique élevé mais pour lequel des mutations compensatoires seraient facilement sélectionnées, sera probablement maintenu dans une population bactérienne (Martinez, 2012). Toutefois, si les mutations compensatoires surviennent sur le chromosome et non sur l'EGM, la diffusion du déterminant de résistance sera compromise, car elle entraînera un coût biologique chez chaque nouvel hôte. Inversement la probabilité de diffusion sera accrue si les mutations compensatoires sont situées sur l'EGM. De plus, la présence d'autres éléments sur l'EGM, tels que des gènes de résistance aux métaux, ou des gènes codant pour des sidérophores, des toxines, des bactériocines, ou d'autres gènes non identifiés (Khachatryan *et al.*, 2006) peut se révéler avantageuse dans certains environnements et participer à la co-sélection de la résistance en absence d'antibiotiques.

La taille ou l'évolution des populations bactériennes sont également des éléments importants à considérer. Les expérimentations et la modélisation suggèrent que, dans une population bactérienne soumise à des goulots d'étranglement (expérience de passages en série *in vitro* ou lors de transmission d'hôte à hôte par exemple), ou située dans certains compartiments tissulaires, des mutants de moindre compétitivité peuvent dominer si leur taux d'apparition est plus élevé que celui de révertants sensibles de compétitivité optimale (Andersson and Hughes, 2010; Levin *et al.*, 2000). Mais au sein d'une large population, les mutants les plus compétitifs seront sélectionnés. Ce phénomène pourrait peut-être parfois expliquer les phénomènes de sélection clonale chez certains pathogènes, pour lesquels on assiste parfois au remplacement d'un clone épidémique par un autre présentant d'autres caractères de résistance. Il est alors à craindre que l'absence de coût ou la réduction du coût biologique d'une résistance puissent être telles qu'une fois établie dans une population, cette résistance soit maintenue pendant très longtemps après l'arrêt de l'utilisation de l'antibiotique (Bean *et al.*, 2009; Johnsen *et al.*, 2002).

La notion de coût biologique de la résistance permet de mieux comprendre, voire de tenter de prévoir, certaines observations cliniques au niveau individuel ou populationnel. Par exemple, un modèle mathématique prenant en compte la fréquence de mutation d'*E. coli vis-à-vis* de la fosfomycine, la vitesse de croissance du mutant et les variations de la quantité d'urine présente dans la vessie permet d'expliquer la rareté de l'émergence de souches résistantes dans les infections urinaires à *E. coli* (Andersson and Hughes, 2010). A l'échelle populationnelle, il est fréquent d'observer que les souches cliniques résistantes les plus fréquentes sont celles qui portent les mutations dont le coût paraît le plus faible, qu'il s'agisse, par exemple de *S. aureus* (O'Neill *et al.*, 2006) ou encore de *M. tuberculosis* (Comas *et al.*, 2012). De même, le coût de la mutation A2058G entraînant la résistance aux macrolides est lié à la nature des bases constituant la paire 2057-2611 de l'ARN23S. Ce coût est insignifiant pour les mycobactéries et la mutation A2058 est fréquemment retrouvée chez ces agents pathogènes, mais il est substantiel pour *Helicobacter pylori*, chez lequel une autre mutation, A2059, prédomine (Pfister *et al.*, 2005).

Enfin, la notion de coût biologique est aussi prise en compte pour expliquer l'évolution passée de certaines résistances, comme par exemple, le déclin de la première épidémie de *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM), dans les années 1970 au Danemark. Une modélisation mathématique confirme que le coût biologique supporté par ces SARM a pu conduire à leur disparition dans un laps de temps identique à ce qui a été observé (Nielsen *et al.*, 2012). Enfin, les estimations de compétitivité de deux mutants de *Streptococcus pneumoniae* résistants à l'azithromycine permettent de développer

un modèle probabiliste de transmission des souches résistantes et de prévoir que les pneumocoques résistants disparaîtront cinq ans après l'arrêt de l'utilisation de cet antibiotique dans le cadre de la lutte contre le trachome chez l'Homme (Maher *et al.*, 2012).

Conclusion

Si la résistance aux antibiotiques s'accompagne souvent d'un coût biologique pour la bactérie, cette dernière développe très fréquemment des mutations ou stratégies permettant de réduire ce fardeau et de retrouver sa compétitivité. L'évolution de la résistance dans une population dépendra donc très fortement de l'utilisation des antibiotiques et de la vitesse d'émergence de mutants résistants, mais des facteurs externes (utilisation ou présence d'autres antimicrobiens, métaux, biocides...) ou propres à la bactérie (coût biologique et possibilités de compensation de ce coût, présence d'autres gènes avantageux sur un élément génétique mobile) sont des éléments primordiaux pour la stabilisation et la persistance de la résistance. Ces phénomènes doivent nous convaincre que l'arrêt de l'utilisation de certains antibiotiques, surtout s'il est tardif, ne signifie pas toujours la disparition des souches résistantes. En conséquence, il est indispensable de promouvoir au plus vite une politique d'utilisation raisonnée des antibiotiques.

Références bibliographiques

- Andersson, D.I., Hughes, D., 2010, Antibiotic resistance and its cost: Is it possible to reverse resistance? *Nature Reviews Microbiology* 8, 260-271.
- Bean, D.C., Livermore, D.M., Hall, L.M.C., 2009, Plasmids imparting sulfonamide resistance in *Escherichia coli*: Implications for persistence. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 53, 1088-1093.
- Belloc, C., Lam, D.N., Pellerin, J.L., Beaudou, F., Laval, A., 2005, Effect of quinolone treatment on selection and persistence of quinolone-resistant *Escherichia coli* in swine faecal flora. *J. Appl. Microbiol.* 99, 954-959.
- Binet, R., Maurelli, A.T., 2005, Fitness cost due to mutations in the 16S rRNA associated with spectinomycin resistance in *Chlamydia psittaci* 6BC. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 49, 4455-4464.
- Bouma, J.E., Lenski, R.E., 1988, Evolution of a bacteria/plasmid association. *Nature* 335, 351-352.
- Chaslus-Dancla, E., Gerbaud, G., Lagorce, M., Lafont, J.P., Courvalin, P., 1987, Persistence of an antibiotic resistance plasmid in intestinal *Escherichia coli* of chickens in the absence of selective pressure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 31, 784-788.
- Comas, I., Borrell, S., Roetzer, A., Rose, G., Malla, B., Kato-Maeda, M., Galagan, J., Niemann, S., Gagneux, S., 2012, Whole-genome sequencing of rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains identifies compensatory mutations in RNA polymerase genes. *Nature Genetics* 44, 106-110.
- Dheilly, A., Le Devendec, L., Mourand, G., Boudier, A., Jouy, E., Kempf, I., 2012, Resistance gene transfer during treatments for experimental avian colibacillosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 56, 189-196.
- Ender, M., McCallum, N., Adhikari, R., Berger-Bächi, B., 2004, Fitness cost of SCCmec and methicillin resistance levels in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 48, 2295-2297.
- Enne, V.I., Delsol, A.A., Roe, J.M., Bennett, P.M., 2004, Rifampicin resistance and its fitness cost in *Enterococcus faecium*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 53, 203-207.
- Enne, V.I., Delsol, A.A., Roe, J.M., Bennett, P.M., 2006, Evidence of antibiotic resistance gene silencing in *Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 50, 3003-3010.
- Giraud, E., Cloeckaert, A., Baucheron, S., Mouline, C., Chaslus-Dancla, E., 2003, Fitness cost of fluoroquinolone resistance in *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium*. *Journal of Medical Microbiology* 52, 697-703.
- Hasman, H., Kempf, I., Chidaine, B., Cariolet, R., Ersboll, A.K., Houe, H., Hansen, H.C.B., Aarestrup, F.M., 2006, Copper resistance in *Enterococcus faecium*, mediated by the *tcrB* gene, is selected by supplementation of pig feed with copper sulfate. *Applied and Environmental Microbiology* 72, 5784-5789.
- Hossain, A., Reisbig, M.D., Hanson, N.D., 2004, Plasmid-encoded functions compensate for the biological cost of AmpC overexpression in a clinical isolate of *Salmonella typhimurium*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 53, 964-970.
- Johnsen, P.J., Simonsen, G.S., Olsvik, Å., Midtvedt, T., Sundsfjord, A., 2002, Stability, persistence, and evolution of plasmid-encoded VanA glycopeptide resistance in enterococci in the absence of antibiotic selection *in vitro* and

- in gnotobiotic mice. *Microbial Drug Resistance* 8, 161-170.
- Kempf, I., Hellard, G., Perrin-Guyomard, A., Gicquel-Bruneau, M., Sanders, P., Leclercq, R., 2008, Prevalence of high-level vancomycin-resistant enterococci in French broilers and pigs. *Int J. Antimicrob. Agents* 32, 463-464.
- Khachatryan, A.R., Besser, T.E., Hancock, D.D., Call, D.R., 2006, Use of a nonmedicated dietary supplement correlates with increased prevalence of streptomycin-sulfa-tetracycline-resistant *Escherichia coli* on a dairy farm. *Applied and Environmental Microbiology* 72, 4583-4588.
- Lenski, R.E., Souza, V., Duong, L.P., Phan, Q.G., Nguyen, T.N.M., Bertrand, K.P., 1994, Epistatic effects of promoter and repressor functions of the Tn10 tetracycline-resistance operon on the fitness of *Escherichia coli*. *Molecular Ecology* 3, 127-135.
- Levin, B.R., Perrot, V., Walker, N., 2000, Compensatory mutations, antibiotic resistance and the population genetics of adaptive evolution in bacteria. *Genetics* 154, 985-997.
- Lindgren, P.K., Marcusson, L.L., Sandvang, D., Frimodt-Moller, N., Hughes, D., 2005, Biological cost of single and multiple norfloxacin resistance mutations in *Escherichia coli* implicated in urinary tract infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 49, 2343-2351.
- Luo, N., Zhang, Q., Naidan, L., Sonia, P., Orhan, S., 2007, Enhanced *in vivo* fitness of fluoroquinolone-resistant *Campylobacter jejuni* in the absence of antibiotic selection pressure. *Proceedings National Academy of Sciences USA* 102 (3), 541-546
- Macvanin, M., Hughes, D., 2005, Hyper-susceptibility of a fusidic acid-resistant mutant of *Salmonella* to different classes of antibiotics. *FEMS Microbiology Letters* 247, 215-220.
- Maher, M.C., Alemayehu, W., Lakew, T., Gaynor, B.D., Haug, S., Cevallos, V., Keenan, J.D., Lietman, T.M., Porco, T.C., 2012, The fitness cost of antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*: Insight from the field. *PLoS ONE* 7.
- Martinez, J.L., 2012, Bottlenecks in the Transferability of Antibiotic Resistance from Natural Ecosystems to Human Bacterial Pathogens. *Frontiers in Microbiology | Antimicrobials, Resistance and Chemotherapy* 2, 1-5.
- McCallum, N., Karauzum, H., Getzmann, R., Bischoff, M., Majcherzyk, P., Berger-Bachi, B., Landmann, R., 2006, *In vivo* survival of teicoplanin-resistant *Staphylococcus aureus* and fitness cost of teicoplanin resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 50, 2352-2360.
- Michon, A., Allou, N., Chau, F., Podglajen, I., Fantin, B., Cambau, E., 2011, Plasmidic qnrA3 enhances *Escherichia coli* fitness in absence of antibiotic exposure. *PLoS ONE* 6.
- Millan, A.S., Garcia-Cobos, S., Escudero, J.A., Hidalgo, L., Gutierrez, B., Carrilero, L., Campos, J., Gonzalez-Zorn, B., 2010, *Haemophilus influenzae* clinical isolates with plasmid pB1000 bearing *bla* ROB-1: Fitness cost and interspecies dissemination. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 54, 1506-1511.
- Morosini, M.I., Ayala, J.A., Baquero, F., Martinez, J.L., Blazquez, J., 2000, Biological cost of AmpC production for *Salmonella enterica* serotype typhimurium. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 44, 3137-3143.
- Nielsen, K.L., Pedersen, T.M., Udekwi, K.I., Petersen, A., Skov, R.L., Hansen, L.H., Hughes, D., Frimodt-Moller, N., 2012, Fitness cost: a bacteriological explanation for the demise of the first international methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemic. *J. Antimicrob. Chemother* 67, 1325-1332.
- Nilsson, O., Greko, C., Bengtsson, B., Englund, S., 2012, Genetic diversity among VRE isolates from Swedish broilers with the coincidental finding of transferrable decreased susceptibility to narasin. *Journal of Applied Microbiology* 112, 716-722.
- O'Neill, A.J., Huovinen, T., Fishwick, C.W.G., Chopra, I., 2006, Molecular genetic and structural modeling studies of *Staphylococcus aureus* RNA polymerase and the fitness of rifampin resistance genotypes in relation to clinical prevalence. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 50, 298-309.
- Pfister, P., Corti, N., Hobbie, S., Bruell, C., Zarivach, R., Yonath, A., Bottger, E.C., 2005, 23S rRNA base pair 2057-2611 determines ketolide susceptibility and fitness cost of the macrolide resistance mutation 2058A-G. *Proceedings National Academy of Sciences USA* 102, 5180-5185.
- Schrag, S.J., Perrot, V., Levin, B.R., 1997, Adaptation to the fitness costs of antibiotic resistance in *Escherichia coli*. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 264, 1287-1291.
- Sun, S., Negrea, A., Rhen, M., Andersson, D.I., 2009, Genetic analysis of colistin resistance in *Salmonella enterica serovar typhimurium*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 53, 2298-2305.
- van Boven, M., Veldman, K.T., de Jong, M.C., Mevius, D.J., 2003, Rapid selection of quinolone resistance in *Campylobacter jejuni* but not in *Escherichia coli* in individually housed broilers. *J. Antimicrob. Chemother* 52, 719-723.
- Warner, D.M., Shafer, W.M., Jerse, A.E., 2008, Clinically relevant mutations that cause derepression of the *Neisseria gonorrhoeae* MtrC-MtrD-MtrE Efflux pump system confer different levels of antimicrobial resistance and *in vivo* fitness. *Molecular Microbiology* 70, 462-478.
- Zeitouni, S., Collin, O., Andraud, M., Ermel, G., Kempf, I., 2012, Fitness of macrolide resistant *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni*. *Microbial Drug Resistance* 18, 101-108.
- Zeitouni, S., Kempf, I., 2011, Fitness cost of fluoroquinolone resistance in *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni*. *Microbial Drug Resistance* 17, 171-179.

Antibiorésistance : le passage animal - Homme, mythe ou réalité ?

Jean-Yves Madec (jean-yves.madec@anses.fr), Emilie Gay
Anses, Laboratoire de Lyon, France

Résumé

Les risques de passage de l'antibiorésistance entre l'animal et l'Homme sont à l'origine des politiques publiques de réduction de l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire en France. Cet article propose un éclairage sur les éléments scientifiques permettant de documenter la réalité de cette transmission.

Mots clés

Transmission animal-Homme, antibiorésistance

Abstract

The question of antibiotic resistance transfer between Animals and Humans

The public health impact of antibiotic use in animals is responsible for the current control measures set up in veterinary medicine in France. This article questions the scientific relevance of the transfer of antimicrobial resistance between animals and humans.

Keywords

Antimicrobial resistance, animal-human transfer

Le sujet du passage de l'antibiorésistance entre le monde animal et l'Homme est régulièrement objet de débat. Il est toujours traité avec passion et une inquiétude légitime, parfois avec des positions dogmatiques, voire partisans, et la plupart du temps sans véritable validité épidémiologique (en particulier sans valider les critères permettant d'établir une inférence causale). Ceci dit, il est souvent difficile de concilier le pas de temps, les conditions de mise en œuvre et le coût d'une enquête épidémiologique pour documenter des rapports de causalité. De ce fait, les microbiologistes décrivent l'état des lieux des connaissances moléculaires et sont souvent appelés à les transcrire eux-mêmes en dynamique de transmission. C'est en comparant les clones et les gènes provenant en général de collections obtenues « au fil de l'eau » qu'ils posent des hypothèses sur le passage de l'antibiorésistance entre l'Homme et l'animal, c'est rarement en menant des enquêtes ou en remettant en cause leurs échantillonnages. La question du passage est sans aucun doute centrale, puisqu'elle est l'un des fondements des politiques publiques, en particulier depuis les années 1990 où l'interdiction de l'usage de l'avoparcine animale est venue répondre au risque de prévalence accrue des entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) chez l'Homme. Pour autant, les démarches de moindre et de meilleur usage des antibiotiques doivent être mises en place chez l'Homme et chez l'animal, à peu près indépendamment de la réponse à cette question. Cette dernière apparaît en tous cas complexe car elle ne se résume pas à la résistance aux seuls antibiotiques critiques, et que bon nombre des paramètres de la diffusion de l'antibiorésistance à l'échelle des populations ne sont pas connus. A l'évidence, elle mérite d'être posée. S'il est difficile de dresser un panorama synthétique, en particulier en raison du faible nombre d'études à large échelle et épidémiologiquement valides sur cette question, celle-ci peut néanmoins être adressée au travers de quelques exemples.

Des exemples de transmissions animal – Homme documentés

L'un des exemples les plus connus concerne les toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) d'origine bactérienne. Certains aliments, d'origine animale ou végétale, bruts ou transformés, consommés crus et/ou mal cuits, constituent un facteur de risque de contamination humaine par des bactéries comme *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Campylobacter* ou *Salmonella*. Lorsque la bactérie en cause présente la particularité d'être résistante aux antibiotiques, le passage animal-Homme de l'antibiorésistance est clair. Un article de ce numéro reprend des cas de salmonelloses humaines d'origine animale avérée,

avec un éclairage particulier sur la résistance aux céphalosporines de dernières générations liée à la production de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) ou de céphalosporinases plasmidiques (AmpC). La mise en œuvre d'une enquête épidémiologique autour de la survenue des cas de TIAC est alors déterminante pour confirmer ou infirmer cette causalité. Notons cependant que ces enquêtes visent avant tout à comprendre le contexte épidémiologique d'un événement de santé publique - i.e. identifier l'aliment source de la contamination -, et non pas à documenter en premier lieu un enjeu d'antibiorésistance. Ainsi, la crise sanitaire récente liée à la contamination humaine par la bactérie *E. coli* de sérotype O104: H4 a presque passé sous silence le fait que certaines souches produisaient une BLSE de type CTX-M-15 (Brzuszkiewicz *et al.*, 2011). Au final, en dehors de tels exemples où la transmission de l'antibiorésistance est un corollaire de l'épisode sanitaire, il existe encore bien peu de situations dans lesquelles une investigation épidémiologique dédiée aura visé à explorer l'hypothèse d'un passage animal-Homme de l'antibiorésistance.

Le cas du staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*) résistant à la méticilline (SARM) dit d'origine porcine, et appartenant au complexe clonal CC398, est à cet égard également instructif. Ce clone a été mis en lumière lorsqu'il a été associé à des cas d'infections staphylococciques graves chez des éleveurs de porcs aux Pays-Bas en 2006, comme cela est également décrit dans un autre article de ce numéro. Le recul actuel sur ce dossier permet d'être clair, il s'agissait d'une exposition professionnelle des éleveurs à un clone de *S. aureus* très prévalent dans la flore du porc sain. Mais force est de constater que les scientifiques ont bénéficié d'un contexte épidémiologique très favorable pour poser cette hypothèse, puis établir cette causalité. La prévalence quasi-nulle des infections à SARM dans les hôpitaux néerlandais a permis de repérer l'augmentation, faible mais anormale, du nombre global de ces infections, qui s'est avérée liée aux quelques cas supplémentaires de patients infectés par le clone CC398. Des enquêtes menées par la suite ont identifié que ces patients étaient des éleveurs de porcs. Ce passage animal-Homme serait peut être passé inaperçu dans les hôpitaux français, où la proportion de souches de SARM dans l'espèce *S. aureus* est considérablement plus élevée (de l'ordre de 25 %). Certes aujourd'hui, aux Pays-Bas, environ 20 % des infections hospitalières à SARM sont dues à ce clone CC398, mais sur un nombre total d'infections hospitalières à SARM encore très faible. En 2012, la présence du clone CC398 dans les hôpitaux français est également considérée comme marginale. Il y aura donc bien eu un passage animal-Homme de ce clone, mais sa portée épidémiologique semble assez réduite.

Au final, il faut sans doute retenir que certaines situations de contact étroit entre le monde animal et l'Homme constituent des voies de passage privilégiées de l'antibiorésistance (voie alimentaire, exposition professionnelle). Elles doivent être prises en compte avec le plus grand sérieux, mais, à ce stade des connaissances, elles ne semblent pas représenter un flux massif de bactéries résistantes du réservoir animal vers le réservoir humain.

Le passage Homme-animal de l'antibiorésistance : la réciprocité existe

Entre l'Homme et l'animal, la balle n'est historiquement pas au centre sur le sujet de l'antibiorésistance, et les discours peinent encore aujourd'hui à trouver l'équilibre. C'est à la faveur d'investigations moléculaires, la plupart du temps indépendantes d'enjeux sanitaires, que l'on constate que l'antibiorésistance est également transmissible de l'Homme à l'animal. Il faut donc s'intéresser plus spécifiquement à la question pour avoir la réponse.

En France, la prévalence des mammites de la vache laitière dues à des souches de SARM est extrêmement faible (Botrel *et al.*, 2010). Sur un épisode pathologique particulier dans une exploitation laitière, c'est l'analyse moléculaire de l'une de ces souches qui a montré qu'il s'agissait d'un clone bien connu en médecine humaine en France, le clone Géraldine (Haenni *et al.*, 2011). C'est également l'enquête épidémiologique qui a révélé le statut immunodéprimé de l'éleveur et ses nombreux séjours à l'hôpital, confortant l'hypothèse du passage Homme-animal.

De même, chez le chien, les infections à staphylocoques à coagulase positive sont principalement dues à l'espèce *S. pseudintermedius*, tandis que *S. aureus* reste un pathogène peu fréquent. Entre 2006 et 2010, parmi 1250 souches infectieuses de staphylocoques à coagulase positive analysées par les laboratoires du réseau *Résapath* (voir l'article correspondant dans ce numéro), 23 ont été identifiées comme étant des SARM, chez seize chiens et sept chats n'ayant aucun lien épidémiologique entre eux. A l'exception de trois souches, la totalité des autres souches de SARM appartenait à des clones « humains », communautaires ou associés à l'hôpital. Seize SARM, soit sept sur dix, appartenaient au clone Lyon, qui est le clone majoritairement impliqué dans les infections humaines hospitalières en France. De façon surprenante, le clone communautaire humain USA300 (endémique aux Etats-Unis, mais rare en France) a aussi été isolé chez un chien souffrant d'une complication post-opératoire suite à une chirurgie orthopédique. L'enquête épidémiologique révéla que durant la période entourant la chirurgie, le vétérinaire accueillait sa sœur chez lui, en convalescence après une péritonite aiguë ayant nécessité une longue hospitalisation près de New York, où elle habitait. Le vétérinaire traitant, les propriétaires du chien (et le chien lui-même) n'étaient, quant à eux, jamais sortis de leur environnement géographique proche. L'hypothèse d'une transmission du clone USA300 au vétérinaire par sa sœur encore colonisée, puis au chien au cours du geste opératoire, semble donc très probable (Haenni *et al.*, 2012). Au final, nos animaux de compagnie sont à la fois victimes et réservoirs de SARM dont l'origine est la plus souvent humaine.

Encore une fois, et à l'instar des exemples inverses, il n'y a pas lieu de tirer d'autres conclusions que le constat de passages occasionnels de l'antibiorésistance de l'Homme à l'animal, à la faveur de contacts plus ou moins directs entre ces deux hôtes.

Entre diversité moléculaire de la résistance et causalité : faire converger les approches microbiologique et épidémiologique

Cette convergence est souhaitable si l'on veut aborder avec rigueur la question du passage animal-Homme ou Homme-animal. En effet, les microbiologistes documentent avec une grande précision

les caractéristiques moléculaires des bactéries résistantes qu'ils étudient. Il est plus rare qu'ils le fassent dans des études planifiées permettant d'envisager la question d'une quelconque causalité.

Pour autant, les données de la microbiologie semblent bien montrer qu'il existe des lignées bactériennes plutôt propres à l'Homme ou plutôt propres à certaines espèces animales. Comme pour d'autres bactéries, le typage moléculaire par Multi Locus Sequence Typing (MLST) chez *E. coli* permet d'identifier de nombreux groupes clonaux. Parmi ceux producteurs de BLSE, des clones à distribution mondiale ont été identifiés chez l'Homme, notamment le clone ST131, qui héberge très fréquemment l'enzyme CTX-M-15 (Nicolas-Chanoine *et al.*, 2008). Ce clone ST131 constitue aussi la population dominante d'*E. coli* d'environ 10 % des sujets sains de la région parisienne, suggérant que l'Homme pourrait en être le réservoir principal (Leflon-Guibout *et al.*, 2008). Chez les bovins en France, sur un échantillon de 204 souches d'*E. coli* productrices de BLSE, aucune d'entre elles n'appartient au clone ST131 (Valat *et al.*, 2012). En revanche, ce clone ST131 producteur de l'enzyme CTX-M-15 a été identifié chez des animaux de compagnie (Ewers *et al.*, 2010).

Il est connu qu'il existe une certaine spécificité d'hôte chez la bactérie *E. coli*, c'est-à-dire que bon nombre de souches sont plus particulièrement adaptées à coloniser telle espèce animale plutôt que telle autre. Il n'est donc pas surprenant que l'Homme et les bovins ne partagent pas les mêmes clones d'*E. coli*. Il est alors tentant de considérer que la présence du clone ST131/CTX-M-15 chez un chien traduit un passage Homme-animal de l'antibiorésistance. Cela est probable, et est souvent rapporté comme tel. Néanmoins, que sait-on de la prévalence du clone ST131 dans la microflore normale du chien, et comment affirmer que le clone ST131 est un strict marqueur de la microflore humaine ? D'autres clones, comme le clone ST10, producteur ou non de BLSE, ont été identifiés dans divers types de prélèvements d'origine humaine ou animale, suggérant un partage de ces clones entre l'Homme et les animaux (Leverstein-van Hall *et al.*, 2011 ; Overdevest *et al.*, 2011). Le typage moléculaire (MLST) de souches d'*Enterococcus faecium* résistantes à l'ampicilline (ERA) illustre encore cette question (de Regt *et al.*, 2012). La parenté clonale observée entre des clones hospitaliers et communautaires d'ERA n'est pas un argument suffisant en faveur d'une transmission croisée entre ces populations. A l'évidence, la forte prévalence des souches d'ERA chez certains animaux de compagnie (chiens, chats) reflète davantage la sélection par l'amoxicilline de leurs propres clones d'*E. faecium*, et cette population bactérienne ne constitue pas le réservoir des clones hospitaliers. Il existe certes un lien phylogénétique entre les clones d'ERA hospitaliers, communautaires et animaux, mais qui doit être compris à l'échelle du temps de l'évolution bactérienne, et non pas nécessairement interprétée comme la démonstration d'une transmission directe Homme-animal. Au final, les données moléculaires de la microbiologie ne suffisent généralement pas à identifier une causalité, qui requiert également la contribution d'une approche épidémiologique.

Le même raisonnement s'applique aux plasmides de résistance. Une étude récente en France montre que, bien que les clones d'*E. coli* isolés de bovins malades ne soient pas de type ST131, ils peuvent héberger le gène *bla*_{CTX-M-15} porté par des plasmides IncFII trouvés chez l'Homme (Madec *et al.*, 2012). Egalement, le même plasmide IncN porteur du gène *bla*_{CTX-M-1} a été décrit chez des souches d'*E. coli* humaines et porcines au Danemark (Moodley and Guardabassi, 2009). Enfin, le plasmide IncI1/ST3 porteur du gène *bla*_{CTX-M-1} est trouvé chez des souches non clonales d'*E. coli* issues d'animaux différents (poule, vache, chien, chat, chèvre, cheval), ainsi que chez des souches de *Salmonella*, y compris humaines (Clockaert *et al.*, 2010 ; Dahmen *et al.*, 2012). Là encore, plusieurs hypothèses peuvent expliquer ces faits, dont celle d'une diffusion du même plasmide au sein des populations animales, et entre l'animal et l'Homme (ou vice-versa). Il est néanmoins tout aussi plausible que le succès de ces plasmides

ne soit pas relié à une dynamique de diffusion de la résistance, mais à d'autres conditions de nature écologique ou évolutive, qui pourraient expliquer leur persistance au sein des populations d'Entérobactéries, qu'elles soient humaines ou animales.

Le bénéfice d'une approche conjointe entre bactériologistes et épidémiologistes semble donc naturel, et particulièrement pour répondre au type de question posée dans cet article. La représentativité d'un échantillonnage est indispensable au calcul d'une prévalence, et *a fortiori* à la comparaison pertinente de plusieurs prévalences (chez l'Homme et chez l'animal, par exemple). Etablir une association statistique entre deux variables (antibiorésistance chez l'Homme et contact avec une population animale, par exemple) requiert ensuite des schémas d'étude adaptés, de type cohorte (exposés/non exposés) ou cas/témoins. Et encore ne permettent-ils le plus souvent que de démontrer un lien statistique, sans préjuger d'une causalité directe. Rarement démontrée, la relation causale directe nécessite un contrôle supérieur des paramètres du lien statistique, que l'on peut atteindre par exemple par la voie expérimentale (essais cliniques, enquêtes épidémiologiques contrôlées,...).

Conclusion

La question du passage animal-Homme ou Homme-animal de bactéries résistantes ou d'éléments génétiques porteurs de gènes de résistance trouve sans doute davantage de réponses au fur et à mesure de l'accumulation des connaissances en microbiologie moléculaire. Il était courant d'entendre par le passé que les BLSE animales contribuaient à nourrir le réservoir des BLSE humaines. Il est moins courant de l'entendre aujourd'hui, dès lors que les données moléculaires les plus récentes montrent qu'il s'agit le plus souvent de clones ou de gènes diffusés. Le monde microbien étant indivisible, et les communautés animales et humaines en perpétuelle interaction, il est attendu que les points de contact entre individus soient autant de voies possibles de passage de l'antibiorésistance. En l'état actuel des connaissances, les passerelles semblent toutefois limitées et/ou sont souvent maîtrisées par ailleurs (hygiène, cuisson des aliments,...). Par contre, la résistance aux antibiotiques étant une conséquence inexorable de l'usage de ces molécules, peut-être que la question du passage animal-Homme ou Homme-animal de l'antibiorésistance se posera de façon plus cruciale dans quelques années, si en l'absence de réduction drastique des prescriptions, chaque réservoir - humain et animal (et en incluant le réservoir environnemental) - s'enrichit encore davantage de bactéries résistantes. Dans tous les cas, il sera important d'évaluer si le passage de l'antibiorésistance d'un réservoir à l'autre reste, comme c'est majoritairement le cas aujourd'hui, une diffusion sans véritable lendemain à l'échelle des populations bactériennes et des individus. Ou si le temps aura su créer les conditions écologiques d'une véritable implantation chez l'Homme de l'antibiorésistance animale, ou réciproquement.

Références bibliographiques

- Botrel, M.A., Haenni, M., Morignat, E., Sulpice, P., Madec, J.Y., Calavas, D., 2010, Distribution and antimicrobial resistance of clinical and subclinical mastitis pathogens in dairy cows in Rhone-Alpes, France. *Foodborne Pathog. Dis.* 7, 479-487.
- Brzuszkiewicz, E., Thurmer, A., Schuldes, J., Leimbach, A., Liesegang, H., Meyer, F.D., Boelter, J., Petersen, H., Gottschalk, G., Daniel, R., 2011, Genome sequence analyses of two isolates from the recent *Escherichia coli* outbreak in Germany reveal the emergence of a new pathotype: Enterotoxigenic-Haemorrhagic *Escherichia coli* (EAHEC). *Arch Microbiol* 193, 883-891.
- Clockaert, A., Praud, K., Lefevre, M., Doublet, B., Pardos, M., Granier, S.A., Brisabois, A., Weill, F.X., 2010, Inc11 plasmid carrying extended-spectrum beta-lactamase gene *bla*_{CTX-M-1} in *Salmonella enterica* isolates from poultry and humans in France, 2003 to 2008. *Antimicrob. Agents Chemother* 54, 4484-4486.
- Dahmen, D., Haenni, M., Madec, J.Y., 2012, Inc11/ST3 plasmids contribute to the dissemination of the *bla*_{CTX-M-1} gene in *Escherichia coli* from several animal species in France. *J. Antimicrob. Chemother* in press.
- de Regt, M.J.A., van Schaik, W., van Luit-Asbroek, M., Dekker, H.A.T., van Duijkeren, E., Koning, C.J.M., Bonten, M.J.M., Willems, R.J.L., 2012, Hospital and community ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* are evolutionarily closely linked but have diversified through niche adaptation. *PLoS One* 7, e30319.
- Ewers, C., Grobbel, M., Stamm, I., Kopp, P.A., Diehl, I., Semmler, T., Fruth, A., Beutlich, J., Guerra, B., Wieler, L.H., Guenther, S., 2010, Emergence of human pandemic O25: H4-ST131 CTX-M-15 extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* among companion animals. *J. Antimicrob. Chemother* 65, 651-660.
- Haenni, M., Galofaro, L., Ponsin, C., Bes, M., Laurent, F., Madec, J.Y., 2011, Staphylococcal bovine mastitis in France: enterotoxins, resistance and the human Geraldine methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone. *J. Antimicrob. Chemother* 66, 216-218.
- Haenni, M., Saras, E., Chatre, P., Medaille, C., Bes, M., Madec, J.Y., Laurent, F., 2012, A USA300 variant and other human-related methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains infecting cats and dogs in France. *J. Antimicrob. Chemother* 67, 326-329.
- Leflon-Guibout, V., Blanco, J., Amaqdouf, K., Mora, A., Guize, L., Nicolas-Chanoine, M.H., 2008, Absence of CTX-M enzymes but high prevalence of clones, including clone ST131, among fecal *Escherichia coli* isolates from healthy subjects living in the area of Paris, France. *J Clin Microbiol* 46, 3900-3905.
- Leverstein-van Hall, M.A., Dierikx, C.M., Cohen Stuart, J., Voets, G.M., van den Munckhof, M.P., van Essen-Zandbergen, A., Platteel, T., Fluit, A.C., van de Sande-Bruinsma, N., Scharinga, J., Bonten, M.J., Mevius, D.J., 2011, Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains. *Clin Microbiol Infect* 17, 873-880.
- Madec, J.-Y., Poirel, L., Saras, E., Gourguechon, A., Girlich, D., Nordmann, P., Haenni, M., 2012, Non-ST131 *Escherichia coli* from cattle harbouring human-like *bla*_{CTX-M-15}-carrying plasmids. *J. Antimicrob. Chemother* 67, 578-581.
- Moodley, A., Guardabassi, L., 2009, Transmission of IncN plasmids carrying *bla*_{CTX-M-1} between commensal *Escherichia coli* in pigs and farm workers. *Antimicrob. Agents Chemother* 53, 1709-1711.
- Nicolas-Chanoine, M.H., Blanco, J., Leflon-Guibout, V., Demarty, R., Alonso, M.P., Canica, M.M., Park, Y.J., Lavigne, J.P., Pitout, J., Johnson, J.R., 2008, Intercontinental emergence of *Escherichia coli* clone O25: H4-ST131 producing CTX-M-15. *J. Antimicrob. Chemother* 61, 273-281.
- Overvest, I., Willemsen, I., Rijnsburger, M., Eustace, A., Xu, L., Hawkey, P., Heck, M., Savelkoul, P., Vandenbroucke-Grauls, C., van der Zwaluw, K., Huijsdens, X., Kluytmans, J., 2011, Extended-spectrum beta-lactamase genes of *Escherichia coli* in chicken meat and humans, The Netherlands. *Emerg Infect Dis* 17, 1216-1222.
- Valat, C., Auvray, F., Forest, K., Métayer, V., Gay, E., Peytavin de Garam, C., Madec, J.-Y., Haenni, M., 2012a, Phylogenetic grouping and virulence potential of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-producing *Escherichia coli* in cattle. *Appl Environ Microbiol* 78, 4677-4682.

3rd ASM Conference on Antimicrobial Resistance in Zoonotic Bacteria and Foodborne Pathogens in Animals, Humans and the Environment



Du 26 au 29 juin dernier, s'est tenue, à Aix-en-Provence, la troisième conférence de l'American Society of Microbiology (ASM) sur l'antibiorésistance chez l'animal, chez l'Homme et dans l'environnement. Organisé par Jean-Yves Madec (Anses Lyon), cet événement international, soutenu par l'Anses, et en partenariat avec l'OMS et l'OIE, a réuni 250 spécialistes de 40 nationalités différentes de tous les continents. Le programme a permis d'explorer les questions des voies d'exposition de l'Homme et des animaux aux antibiotiques et aux bactéries résistantes, de l'importance des systèmes de surveillance de l'antibiorésistance dans le monde ou de la nature des mécanismes moléculaires de l'antibiorésistance communs entre l'Homme et l'animal. La nécessité d'une approche inter-disciplinaire de l'antibiorésistance a été particulièrement mise en lumière. Plusieurs résultats saillants ont été présentés, comme le lien très probable entre l'augmentation significative de l'usage des fluoroquinolones en filière volaille et l'introduction des spécialités génériques de ces molécules sur le marché vétérinaire français.

Encadré. Colloque du ministère de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt: « Évaluer la consommation d'antibiotiques à usage vétérinaire et la réduire ».

Box. *French Ministry for Agriculture, Food Industry and Forestry seminar on the assessment and decrease of antibiotic use for vet purposes*



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



« Évaluer la consommation d'antibiotiques à usage vétérinaire et la réduire »

Colloque organisé par le ministère de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt dans le cadre de la journée européenne de sensibilisation à l'usage des antibiotiques

Mercredi 14 novembre 2012 – salle Gambetta – 78 rue de Varenne – Paris

La lutte contre les risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire est en enjeu de santé publique mondiale. En novembre 2011, le ministère en charge de l'agriculture a lancé un plan visant à réduire l'usage des antibiotiques de 25 % en 5 ans et à préserver de manière durable l'efficacité de l'arsenal thérapeutique.

Un colloque intitulé « Évaluer la consommation d'antibiotiques à usage vétérinaire et la réduire » est organisé par le ministère de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt le mercredi 14 novembre 2012 dans le cadre de la journée européenne de sensibilisation à l'usage des antibiotiques.

Encadré. Rencontres scientifiques de l'Anses. « L'antibiorésistance en santé animale »

Box. *ANSES's seminar on antimicrobial resistance and animal health*



Chaque année, à l'occasion de la journée européenne sur l'antibiorésistance, l'Anses consacre une journée à la réflexion et à la prospective sur la résistance aux antibiotiques et à ses implications en santé animale et humaine. Elle mobilise les acteurs de la santé animale, qu'ils soient scientifiques, décideurs ou professionnels de terrain, autour de cette problématique, afin d'explorer de nouvelles actions pour une meilleure utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire.

Cette année encore, cette journée sera l'occasion de donner la parole aux chercheurs de l'Anses impliqués dans cette thématique. La matinée sera ainsi consacrée à la présentation des travaux de l'Agence sur la surveillance des consommations d'antibiotiques et des bactéries résistantes. Elle se clôturera par une présentation de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), qui fera un point sur les travaux européens en cours dans le domaine. L'après-midi sera consacrée à la présentation des travaux de recherche de l'Agence, de l'Inra et d'autres équipes européennes.

Cette journée se tiendra le lundi 19 novembre 2012 au siège de l'Anses, à Maisons-Alfort.

Publications à paraître en novembre *Due for publication in November*

Résapath

Réseau d'épidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales

Avec cette édition sur les données 2011, le réseau Resapath fête trente années de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales. Riche de ses 63 laboratoires adhérents, le Résapath est également membre de l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA)- qui fédère plusieurs réseaux de surveillance de l'antibiorésistance humaine- lui assurant ainsi une vision conjointe des données chez l'Homme et l'animal. Grâce à la compétence et l'activité quotidienne de ses partenaires (vétérinaires prescripteurs et laboratoires d'analyses), le Résapath constitue un dispositif essentiel pour la surveillance de l'antibiorésistance animale et est un interlocuteur privilégié des acteurs de médecine humaine dans ce domaine.



Pharmacovigilance vétérinaire

Le système français de pharmacovigilance et les principaux événements 2011 en matière d'effets indésirables

L'objectif de la pharmacovigilance est de pouvoir détecter le plus rapidement possible tout signal émergent, qu'il s'agisse d'un effet indésirable inattendu, ou bien attendu mais dont la fréquence ou la gravité est inattendue, et de prendre ensuite les mesures adéquates de gestion du risque, pouvant aller de l'ajout d'une précaution d'emploi au retrait de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). La surveillance des effets des médicaments vétérinaires est réalisée grâce au système de pharmacovigilance vétérinaire qui est pleinement opérationnel depuis 2002. Ce rapport décrit le système français de pharmacovigilance et les principaux événements 2011 en matière d'effets indésirables.

Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2011

L'Agence nationale du médicament vétérinaire, au sein de l'Anses, a initié un suivi des ventes d'antimicrobiens vétérinaires dès 1999. Ce suivi est basé sur les déclarations des titulaires d'autorisations de mise sur le marché (AMM) obtenues à la suite d'un accord avec le SIMV (Syndicat de l'industrie du médicament vétérinaire et réactifs). Tous les antibiotiques vendus en France sont recensés dans le cadre de ce suivi. Les données de ventes d'antibiotiques sont croisées avec d'autres sources d'informations telles que les déclarations de chiffres d'affaire des laboratoires pharmaceutiques commercialisant des médicaments vétérinaires et des données d'enquêtes épidémiologiques sur les consommations d'antibiotiques. Cette nouvelle édition concerne le suivi des ventes d'antibiotiques vétérinaires pour l'année 2011 et inclut une étude comparative des résultats des années précédentes.



Directeur de publication: Marc Mortureux
Directeur associé: Patrick Dehaumont
Comité de rédaction: Sandrine Baron, Didier Boisseleau,
Anne Brisabois, Françoise Gauchard, Pascal Hendriks,
Paul Martin, François Moutou
Rédactrice en chef adjointe: Clara Marcé
Secrétaire de rédaction: Catherine Delorme

Responsable d'édition: Fabrice Coutureau
Assistante d'édition: Céline Leterq
Webmaster du site du BE : Lucie Lelyon
Anses - www.anses.fr
27-31 avenue du général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
Courriel: bulletin.epidemie@anses.fr

Conception et réalisation: Parimage
Photographies: Anses, Christophe Lepetit, Fotolia
Impression: Bialec
65 boulevard d'Austrasie - 54000 Nancy
Tirage: 5 000 exemplaires
Dépôt légal à parution/ISSN 1630-8018

 **IMPRIM'VERT®**

 **PEFC** 10-31-1745

Numéro coordonné par: Alexandre Blanc-Gonnet (1), Didier Calvas (2), Claire Chauvin (3), Bruno Coignard (4), Sophie Granier (5), Jean-Yves Madec (2), Paul Martin (2), Pascal Sanders (6)

- (1) Direction générale de l'alimentation, Bureau des intrants et de la santé publique en élevage, Paris, France
- (2) Anses, Laboratoire de Lyon, France
- (3) Anses, Laboratoire de Ploufragan-Plouzané, France
- (4) Institut de veille sanitaire (InVS), Saint-Maurice, France
- (5) Anses, Laboratoire de sécurité des aliments de Maisons-Alfort, France
- (6) Anses, Laboratoire de Fougères, France

