

APPORT DU RESAPATH POUR LA CARACTERISATION PHENOTYPIQUE DES RESISTANCES DES BACTERIES RESPONSABLES DE MAMMITES CHEZ LES VACHES LAITIERES EN FRANCE

Clémence Bourély ^{1,2,3}, Géraldine Cazeau ², Nathalie Jarrige ², Didier Calavas ², Christelle Philippon ², Jean-Luc Vinard ², Jean-Yves Madec ⁴, Agnès Leblond ³, Marisa Haenni ⁴, Émilie Gay^{2*}

*Auteur correspondant : emilie.gay@anses.fr

¹ École nationale des services vétérinaires, VetAgro Sup, Marcy l'Étoile, France

² Université de Lyon, Anses, Laboratoire de Lyon, Unité Épidémiologie et appui à la surveillance, Lyon, France

³ Inra, VetAgro Sup, UMR Epia, Epidémiologie des maladies animales et zoonotiques, Université de Lyon, Marcy L'Etoile, France

⁴ Université de Lyon, Anses, Laboratoire de Lyon, Unité Antibiorésistance et virulence bactériennes, Lyon, France

Résumé

Les mammites sont les infections bactériennes les plus fréquentes chez les vaches laitières. Leur prévention comme leur traitement passent souvent par l'utilisation d'antibiotiques, ce qui peut favoriser le développement de résistances. L'objectif de cette étude était d'estimer les niveaux et tendances des résistances aux antibiotiques des trois principales bactéries responsables de mammites en France (*Streptococcus uberis*, *Escherichia coli* et les staphylocoques à coagulase positive). Les données collectées entre 2006 et 2016 par le Réseau de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales (Résapath) ont été analysées. Les tendances ont été investiguées par des modèles non linéaires (modèles additifs généralisés). Sur la période étudiée, quelle que soit la bactérie considérée, les niveaux de résistance étaient le plus souvent inférieurs à 25 %. Pour *S. uberis*, tous les niveaux de résistance étaient en augmentation au cours de la seconde moitié de la période d'étude. Chez les staphylocoques, toutes les tendances des résistances étaient stationnaires ou décroissantes, excepté la résistance à la céfoxitine qui a augmenté entre 2014 et 2016. Pour seulement deux combinaisons bactérie-antibiotique, le niveau de résistance a augmenté de façon continue de 2006 à 2016 : la résistance à la tétracycline chez *S. uberis* (atteignant 20,4 % en décembre 2016) et la résistance aux céphalosporines de troisième génération (C3G) chez *E. coli* (atteignant 2,4 % en décembre 2016). Cette dernière augmentation est particulièrement préoccupante car les C3G constituent l'une des dernières alternatives

thérapeutiques pour lutter contre certaines maladies infectieuses graves chez l'Homme et sont qualifiés d'antibiotiques critiques par l'EMA.

Mots clés : antibiorésistance, mammite, série temporelle, vache laitière, Résapath

Abstract

Antimicrobial resistance trends in pathogens isolated from mastitis in dairy cattle

In dairy cattle, mastitis is the most frequent bacterial disease and the routine use of antibiotics for treatment and prevention can drive antimicrobial resistance (AMR). The aim of our study was to estimate the levels and trends of AMR of the three main bacteria isolated from dairy cows with mastitis in France: *Streptococcus uberis*, *Escherichia coli* and coagulase positive staphylococci (CoPS). Data collected between 2006 and 2016 by the French surveillance network for AMR in pathogenic bacteria of animal origin (RESAPATH) were analyzed. Trends were investigated by non-linear analysis (generalized additive models). Over the studied period, regardless to the bacteria, the levels of resistance were mostly below 25 %. For *S. uberis*, significant increasing AMR trends were demonstrated for all antibiotics during the second half of the studied period. For CoS, all resistance trends were stationary or decreasing over the period, except for ceftiofur resistance which increased from 2014 to 2016. For only two combinations bacteria-antibiotic the resistance levels showed continuous increase from 2006 to 2016: tetracycline resistance in *S. uberis* isolates, which reached 20.4% in December 2016, and third-generation cephalosporins (3GC) resistance in *E. coli* isolates, which reached 2.4% at the end of the period. This last increase is particularly concerning because 3GC is one of the latest therapeutic alternatives to fight severe infectious diseases in humans and is classified as critical by EMA.

Keywords: Antimicrobial Resistance, Mastitis, Time-series, Dairy Cattle, RESAPATH

Les mammites, inflammations de la glande mammaire, sont les infections bactériennes les plus fréquentes chez les vaches laitières et les antibiotiques sont une composante importante de leur traitement et de leur contrôle. En France (Guérin-Faublée et al., 2003; Botrel et al., 2010), comme dans d'autres pays européens, américains ou africains, *Streptococcus uberis*, *Escherichia coli* et les staphylocoques à coagulase positive (CoPS) sont les agents pathogènes responsables de mammites cliniques les plus fréquents (Tenhagen et al., 2006; Bradley et al., 2007; Ericsson et al., 2009; Kateete et al., 2013). Pour les mammites subcliniques, *E. coli* est moins prévalent que les CoPS, les staphylocoques à coagulase négative (CoNS) ou les streptocoques (Botrel et al., 2010; Persson et al., 2011). Ces différentes bactéries peuvent constituer un réservoir de gènes de résistance et jouer un rôle dans leur propagation vers d'autres bactéries pathogènes ou commensales en élevage (Aarestrup, 2015).

Considérant que l'usage des antibiotiques peut être un facteur favorisant le développement des résistances (Aarestrup, 2015), ces dernières doivent être surveillées au cours du temps pour guider l'usage raisonné des antibiotiques (Thomas et al., 2015). Ces dernières décennies, des

centaines de publications ont décrit les niveaux de résistance des agents pathogènes responsables de mammites bovines (Barlow, 2011), mettant en évidence des différences entre régions et cheptels, reflétant vraisemblablement des pratiques d'usage d'antibiotiques diverses (Erskine et al., 2002; Makovec et Ruegg, 2003; Pitkälä et al., 2004; Osterås et al., 2006; Tenhagen et al., 2006; Botrel et al., 2010; Idriss et al., 2014). Mais la plupart de ces études étaient basées sur des populations animales limitées à la fois en taille et en localisation, restreignant la portée et la généralisation des résultats obtenus. La résistance chez les bactéries responsables de mammites bovines n'a jamais été étudiée en Europe à une large échelle et sur une longue période (au moins quatre années consécutives). Pourtant, l'estimation des tendances est essentielle pour détecter les émergences, guider la prescription prudente des antibiotiques et ainsi préserver l'efficacité de l'arsenal thérapeutique. L'objectif de notre étude était d'estimer les niveaux et tendances des résistances des principaux agents pathogènes responsables de mammites chez les vaches laitières en France entre 2006 et 2016.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Cette étude rétrospective a été réalisée à partir des données du Réseau de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales, le Résapath (Anses, 2016). Depuis 1982, ce réseau collecte les résultats des antibiogrammes réalisés par ses laboratoires adhérents (74 membres en 2015 sur 112 laboratoires en France) (Boireau et al., 2018). Ces antibiogrammes sont demandés par des vétérinaires dans le cadre de leur activité de soin et sont réalisés selon la méthode de diffusion en milieu gélosé, conformément aux recommandations du Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM). Les diamètres des zones d'inhibition sont communiqués à l'Anses et compilés dans une base de données. Pour cette étude, les données concernant les trois bactéries les plus fréquemment isolées de mammites bovines de 2006 à 2016, à savoir *S. uberis*, *E. coli* et CoPS, ont été extraites. Pour les staphylocoques, les données ne permettant pas de distinguer strictement les espèces, nous avons donc effectué les analyses sur le regroupement CoPS. Les variables extraites incluaient l'espèce bactérienne, la date de prélèvement et le diamètre d'inhibition pour chaque antibiotique testé. Pour les trois bactéries considérées, nous avons sélectionné les antibiotiques pertinents en médecine vétérinaire et humaine (Tableau 1). Seules les résistances acquises (nouvelles pour un taxon bactérien donné) ont été investiguées dans cette étude.

Tableau 1. Antibiotiques sélectionnés et classes d'antibiotique associées

Espèce bactérienne	Classe d'antibiotiques	Antibiotique
<i>Streptococcus uberis</i>	Pénicillines	Oxacilline
	Aminosides	Gentamicine
	Fluoroquinolones	Enrofloxacin
	Tétracyclines	Tétracycline
	Inhibiteurs de la synthèse du folate	Sulfamides-triméthoprim
	Macrolides	Erythromycine
	Lincosamides	Lincomycine
<i>Escherichia coli</i>	Pénicillines	Amoxicilline
	Céphalosporines	Ceftiofur
	Aminosides	Gentamicine
	Fluoroquinolones	Enrofloxacin
	Tétracyclines	Tétracycline
	Inhibiteurs de la synthèse du folate	Sulfamides-triméthoprim
Staphylocoque à coagulase-positif	Pénicillines	Pénicilline G
	Céphalosporines	Céfoxitine
	Aminosides	Gentamicine
	Fluoroquinolones	Marbofloxacin
	Tétracyclines	Tétracycline
	Inhibiteurs de la synthèse du folate	Sulfamides-triméthoprim
	Macrolides	Erythromycine
Lincosamides	Lincomycine	

A défaut de seuils épidémiologiques disponibles en santé animale pour catégoriser les isolats suivant leur profil de résistance, les souches ont été classées comme sensibles (S), intermédiaires (I) ou résistantes (R), conformément aux seuils cliniques recommandés par la section vétérinaire du CA-SFM (CA-SFM, 2017). D'un point de vue épidémiologique, l'événement d'intérêt est la non-sensibilité de l'agent pathogène à l'antibiotique testé, ce qui indique que la bactérie isolée n'est plus une souche sauvage. Par conséquent, les isolats intermédiaires ont été regroupés avec les isolats résistants. L'indicateur de la résistance a été défini, pour chaque combinaison bactérie-antibiotique, comme la proportion du nombre d'isolats résistants par rapport au nombre total d'isolats testés. Cet indicateur est exprimé en pourcentage (%). Pour l'analyse des séries temporelles, nous avons utilisé des modèles additifs généralisés (GAM) pour capturer la tendance et la saisonnalité. Nous avons utilisé un pas de temps bimensuel pour avoir au moins 25 antibiogrammes à chaque pas de temps (Barlow, 2011). Les modèles GAM ont été structurés et les analyses ont été effectuées comme décrit dans Boireau et al (2018). Une valeur de $p \leq 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. Si les variations de tendance n'étaient pas significatives, la tendance était considérée comme stationnaire.

RÉSULTATS

Au total, 27 888 antibiogrammes collectés entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2016 ont été analysés. Plus précisément, 49,7 % des antibiogrammes concernaient *S. uberis*, 25,4 % des *E. coli* et 24,9 % des CoPS. D'après les analyses graphiques, aucun cycle saisonnier n'était identifiable dans les séries temporelles brutes des pathogènes étudiés, ce qui a été confirmé par les modèles.

Pour *S. uberis*, tous les niveaux de résistance étaient en augmentation au cours de la seconde moitié de la période d'étude (Figure 1). La résistance à la tétracycline a augmenté linéairement passant de 15,7 % (Intervalle de confiance à 95 % [14,2 ; 17,2]) en janvier 2006 à 20,4 % [18,7 ; 22,1] en décembre 2016. En revanche, les tendances étaient non linéaires pour les autres antibiotiques testés. Le niveau de résistance à l'oxacilline était inférieur à 5 % sur toute la période : il a diminué de 2006 à 2010 puis a augmenté rapidement, passant de 0,7 % [0,4 ; 1,0] en mai 2010 à 4,5 % [3,1; 5,9] en juillet 2014 avant de diminuer en 2015 et 2016. La résistance à la gentamicine est également restée faible sur la période. Le niveau de résistance aux sulfamides-triméthoprime a fluctué autour de 6 % entre 2006 et 2012, puis a augmenté en janvier 2012 pour atteindre 16 % [11,0 ; 21,0] en décembre 2016. Le niveau de résistance à l'érythromycine a peu varié au cours de la période. Enfin, la résistance à l'enrofloxacin a légèrement diminué au cours de la première moitié de la période d'étude, puis a fortement augmenté pour atteindre 41,8 % [36,4 ; 47,2] en juillet 2015, avant de diminuer à nouveau.

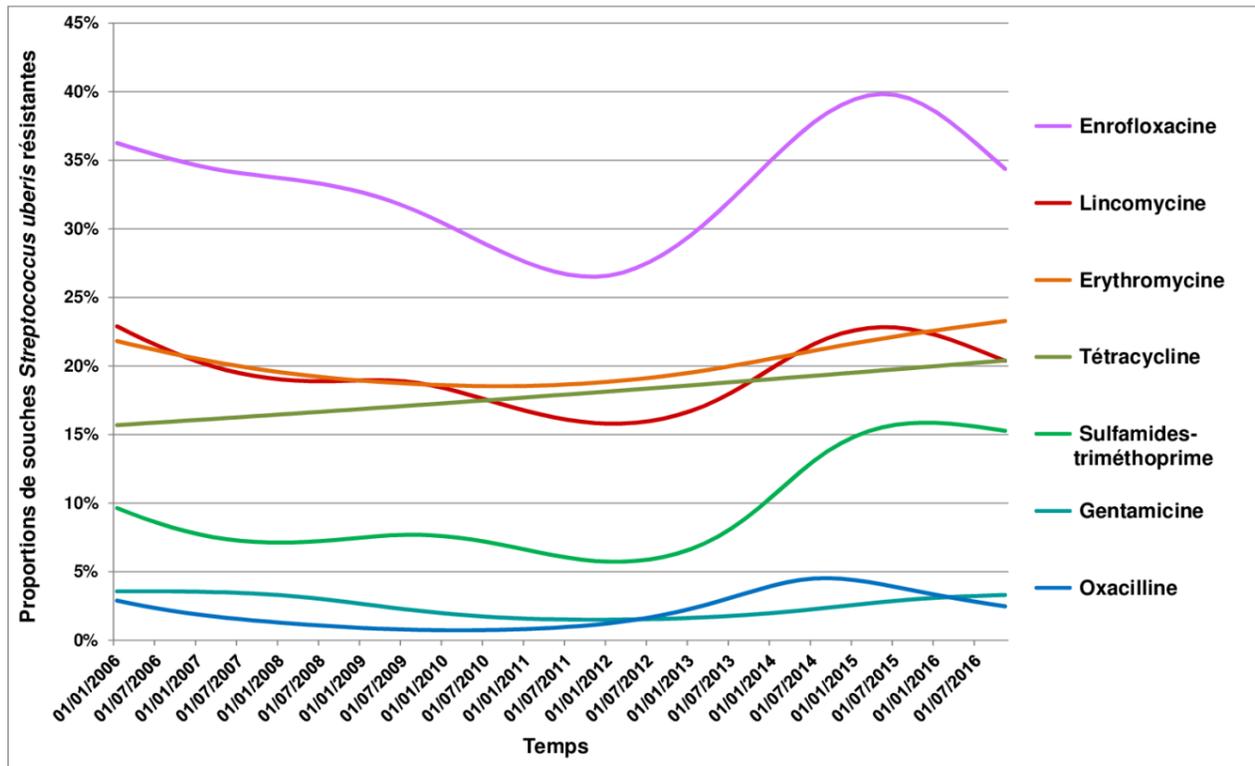


Figure 1. Tendances de la résistance des souches *S. uberis* isolées de mammites bovines en France de 2006 à 2016

Pour *E. coli*, seules les tendances des résistances au ceftiofur et à la tétracycline n'étaient pas stationnaires sur la période. La résistance au ceftiofur est passée de 0,4 % [0,0 ; 0,7] en janvier 2006 à 2,4 % [1,5 ; 3,4] en décembre 2016 (Figure 2). La résistance à la tétracycline a présenté de fortes fluctuations, passant de 19,5 % [11,9 ; 27,2] en janvier 2006 jusqu'à un maximum de 42,4 % [37,0 ; 47,8] en juillet 2009, avant de chuter à 15,7 % [13,2 ; 18,2] en mai 2012 et de légèrement augmenter par la suite pour atteindre 20,6 % [16,1; 25,0] en décembre 2016.

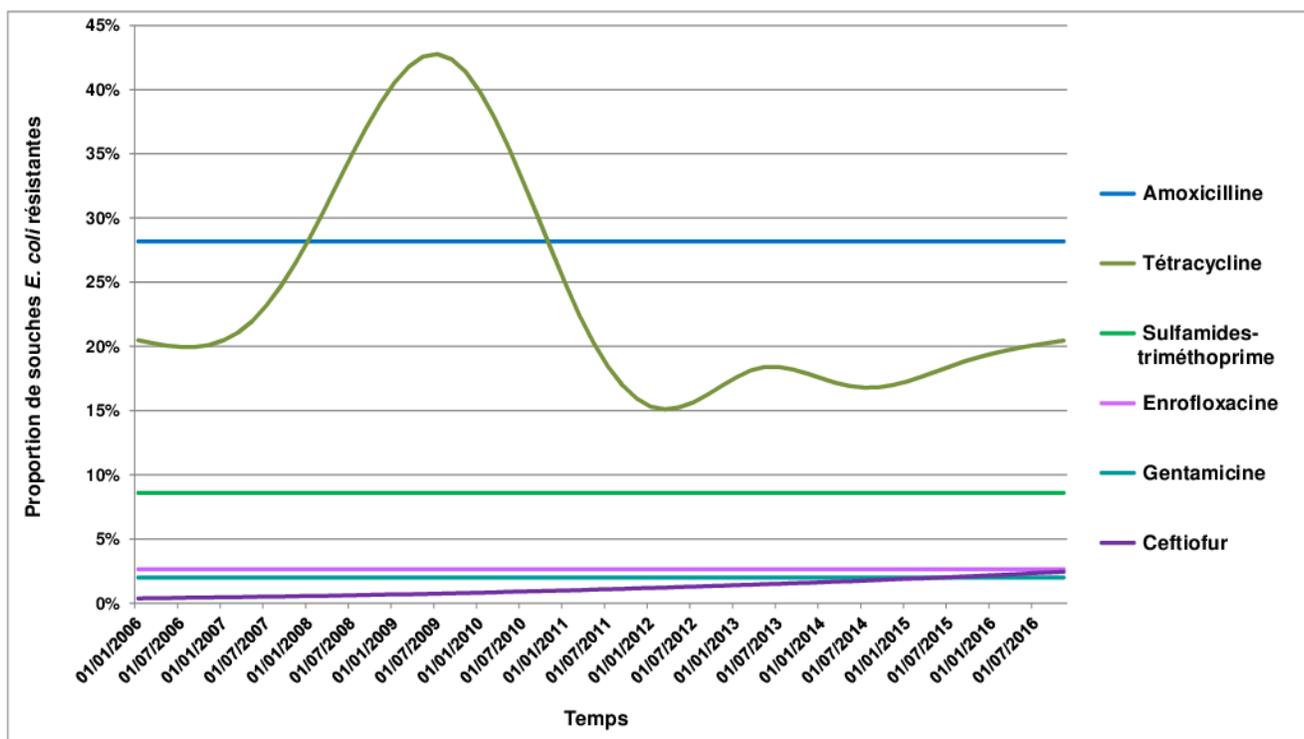


Figure 2. Tendances de la résistance des souches *E. coli* isolées de mammites bovines en France de 2006 à 2016

Pour les CoPS, les tendances des résistances à la marbofloxacin, à la tétracycline, à l'érythromycine et à la gentamicine étaient stationnaires de 2006 à 2016. En revanche, la résistance aux sulfamides-triméthoprime a diminué linéairement sur la période, passant de 2,1 % [1,2 ; 3,1] en janvier 2006 à 0,8 % [0,4 ; 1,2] en décembre 2016. La résistance à la lincomycine a diminué également linéairement, passant de 5,8 % [4,8 ; 6,8] en janvier 2006 à 3,5 % [2,9 ; 4,0] en décembre 2016. La résistance à la pénicilline, d'abord stable, a chuté en septembre 2008 à 39,1 % [36,6 ; 41,7] puis à 23,4 % [19,9 ; 26,9] en décembre 2016. Enfin, le niveau de résistance à la céfoxitine a d'abord diminué, passant de 27,6 % [13,4 ; 41,9] en janvier 2006 à 4,7 % [3,4 ; 6,1] en septembre 2014, puis a augmenté, atteignant 10,3 % [5,8 ; 14,8] en décembre 2016.

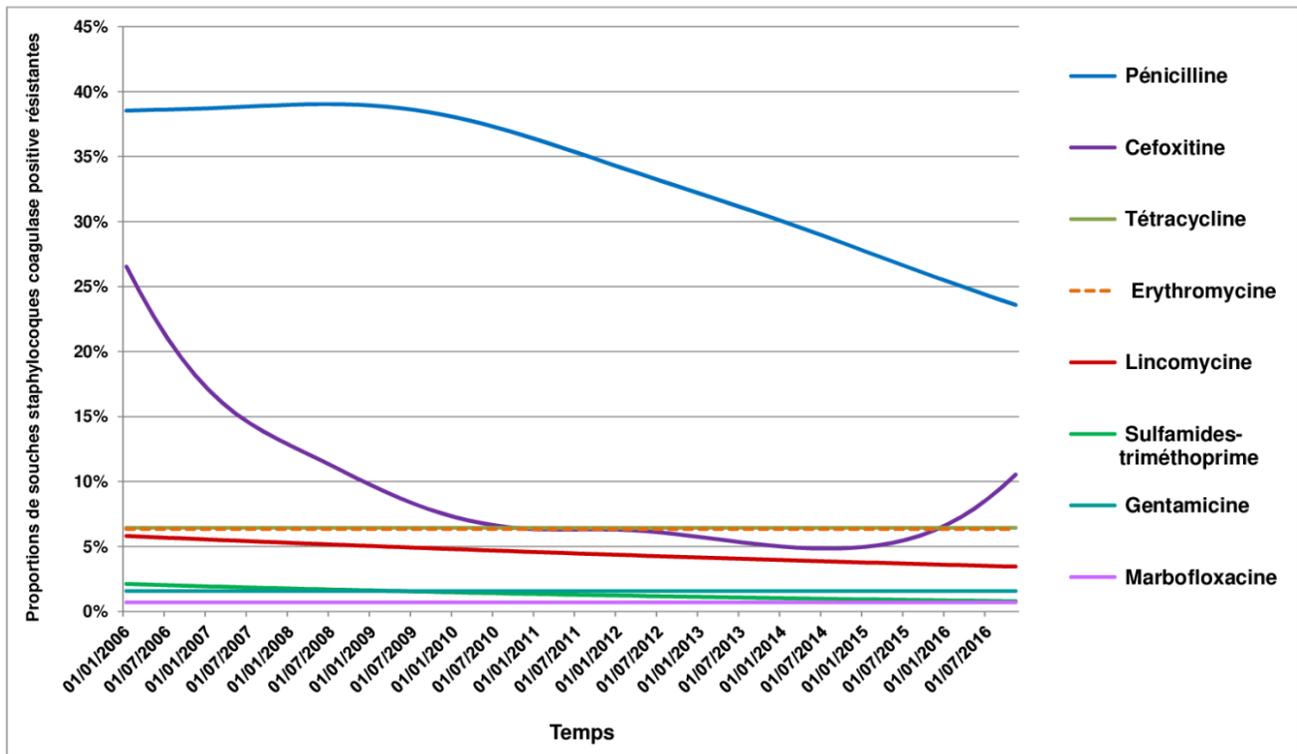


Figure 3. Tendances de la résistance des souches de staphylocoques à coagulase positive isolées de mammmites bovines en France de 2006 à 2016

DISCUSSION

À notre connaissance, il s'agit de la première étude décrivant les tendances des résistances des agents pathogènes responsables de mammmites bovines à l'aide d'analyses de séries chronologiques non linéaires. Cependant, nos résultats méritent d'être nuancés. Comme l'isolement bactérien et l'antibiogramme ne sont pas des analyses systématiques en médecine vétérinaire (Bourély et al., 2018), il y a possiblement un biais de sélection dans les données collectées par le Résapath qui pourrait conduire à fournir un reflet imparfait de la situation épidémiologique. Cependant, considérant ces biais constants dans le temps dans le cadre du Résapath, les tendances de la résistance peuvent être interprétées. Par ailleurs, les données collectées ne nous renseignaient pas sur la nature clinique des mammmites (mammite clinique *versus* mammite subclinique) à l'origine de l'antibiogramme. *E. coli* est un agent pathogène environnemental fortement associé à des mammmites cliniques sévères. Mais pour *S. uberis* et les CoPS, le distinguo entre les deux types de mammmites est difficilement approchable d'emblée, même si nous supposons que la grande majorité des bactéries ont été isolées dans des contextes de mammmites cliniques en raison de la concordance entre la distribution des agents pathogènes recueillis dans notre étude et la distribution des agents pathogènes isolés de mammmites cliniques en France dans une étude antérieure (Botrel et al., 2010).

Dans notre étude, les niveaux de résistance de *S. uberis* vis-à-vis de l'enrofloxacinine étaient plus élevés que ceux précédemment rapportés dans d'autres pays européens sur la période 2006-2009 (Tenhagen et al., 2006; Persson et al., 2011). Cependant, nous avons très probablement surestimé ces niveaux car nous avons regroupé les isolats intermédiaires et résistants. En raison de leur résistance intrinsèque aux quinolones, les streptocoques peuvent apparaître phénotypiquement intermédiaires par la méthode de diffusion en milieu gélosé, malgré l'absence de résistance acquise. Récemment, une étude européenne réalisée sur 282 isolats de *S. uberis* provenant de bovins laitiers atteints de mammites cliniques a révélé des résultats similaires aux nôtres en 2014 pour la résistance à l'érythromycine (20 %), mais une résistance supérieure à la tétracycline (28,7 %)(Thomas et al., 2015).

Pour les CoPS, les niveaux de résistance estimés dans notre étude sont en accord avec des résultats régionaux français antérieurs (Botrel et al., 2010), à l'exception d'une résistance plus élevée à la pénicilline G (14,1 % en 2007-2008). Toutefois, des travaux plus récents mentionnent des niveaux de résistance similaires aux nôtres (Thomas et al., 2015). Alors que la plupart des tendances des résistances chez les CoPS étaient stationnaires, la résistance à la pénicilline, aux sulfamides-triméthoprimine et à la céfoxitine (marqueurs de la résistance à la méthicilline) variaient au cours de la période d'étude. Nous pouvons supposer que les changements de résistance observés sont liés à un changement de souches de *S. aureus* au cours de la période (Sakwinska et al., 2011). En raison de l'absence d'identification bactérienne précise pour les CoPS et du manque d'investigations génétiques additionnelles (par exemple, détection spécifique du gène *mecA* par PCR), notre étude surestime vraisemblablement la proportion réelle de souches *S. aureus* résistantes à la méthicilline (SARM). Toutefois, considérant le biais constant dans le temps, la tendance observée garde son sens. Ces analyses mériteraient d'être complétées par des études incluant des méthodes moléculaires de caractérisation des souches.

Pour *E. coli*, en comparaison avec une précédente étude régionale française (Botrel et al., 2010 ; données de 2007-2008 en Rhône-Alpes), nous avons observé systématiquement des niveaux de résistance plus élevés pour l'amoxicilline, la tétracycline et la gentamicine. Ces différences peuvent être dues à l'échantillonnage spatial, ce qui suggère de potentielles variations d'usage des antibiotiques ou de pratiques d'élevage entre les régions françaises. Par ailleurs, des études antérieures basées sur la méthode de diffusion en milieu gélosé rapportent des niveaux de résistance au ceftiofur (C3G) très faibles ou nuls dans les souches *E. coli* isolées de mammites dans des pays européens et en France (Hendriksen et al., 2008; Bengtsson et al., 2009; Botrel et al., 2010; Idriss et al., 2014). Même si l'amplitude est limitée et que les niveaux de résistance les plus élevés ne dépassent pas 2,4 %, l'augmentation de la résistance aux C3G chez les souches *E. coli* isolées de mammites chez les vaches laitières est particulièrement préoccupante car les C3G ont été classées comme antibiotiques d'importance critique (Collignon et al., 2009), c'est-à-dire de derniers recours pour certaines infections sévères chez l'Homme. Dans d'autres secteurs de production animale, les porcs et les volailles, les tendances de la résistance aux C3G étaient en net déclin en

France depuis 2010 et les niveaux de résistance pour ces productions étaient inférieurs à 10 % en 2015 (Boireau et al., 2018; Bourély et al., 2018), notamment en raison de la mise en place d'un moratoire en filière porcine en 2011. Chez les bovins (tous secteurs d'élevage confondus), Boireau et al. (2018) ont également signalé des niveaux de résistance faibles avec une tendance croissante de 2002 à 2014, suivie d'une stabilisation. Pourtant, nos résultats démontrent que la résistance aux C3G chez les souches *E. coli* isolées de mammites de vaches laitières a augmenté de façon continue de 2006 à 2016. La dynamique de la résistance aux C3G observée dans notre étude souligne l'importance de stratifier les analyses par secteurs de production et / ou par pathologie pour affiner la caractérisation des tendances.

D'après les déclarations de vente d'antibiotiques, les pénicillines, les céphalosporines (première et deuxième générations), les aminosides, les polymyxines et les tétracyclines sont les classes d'antibiotiques les plus utilisées en France pour les injections intra-mammaires (Anses-ANMV, 2016). Parmi les 29 spécialités d'antibiotiques disponibles en France en 2016 pour les administrations intra-mammaires chez les bovins, 11 combinaient deux antibiotiques de classes différentes, quinze contenaient des pénicillines, huit des aminosides, six des céphalosporines de premières générations et trois des céphalosporines de dernières générations (céfopérazone et cefquinome). Nous avons caractérisé les tendances des résistances pour toutes les classes d'antibiotiques présentes dans ces spécialités, excepté pour les ansamycines (une spécialité disponible), car cette classe n'est pas systématiquement testée par les laboratoires vétérinaires, et pour les polymyxines (deux spécialités avec colistine) car la méthode de diffusion en milieu gélosé utilisée par les laboratoires du Résapath ne permet pas de distinguer clairement les isolats sensibles et résistants du fait d'une mauvaise diffusion des polypeptides dans la gélose (Humphries, 2015). Notons que les ventes de céphalosporines de dernières générations pour administration intra-mammaire ont augmenté de 20,3 % entre 2007 et 2011 puis ont diminué de 79,5 % entre 2013 et 2016, en raison de nouvelles réglementations limitant leur utilisation en médecine vétérinaire et d'une sensibilisation accrue des professionnels sur la nécessité d'un usage raisonné de ces molécules (Anses-ANMV, 2017). Pour autant, on constate une tendance à l'augmentation constante de la résistance au ceftiofur (C3G). On peut supposer que l'utilisation de céphalosporines de dernières générations ces dix dernières années, quel que soit le contexte pathologique, a probablement contribué à augmenter la prévalence des *E. coli* résistantes aux C3G dans l'environnement et / ou a sélectionné des bactéries résistantes, conduisant plus fréquemment à des mammites dues à des *E. coli* résistantes aux C3G.

CONCLUSION

Par l'étude des séries chronologiques, nous avons pu caractériser les niveaux et tendances des résistances aux antibiotiques des principaux pathogènes responsables de mammites bovines en France de 2006 à 2016. Ces résultats peuvent guider les vétérinaires dans le choix du traitement empirique initial le plus approprié. En sus, ils peuvent également permettre de compléter les guides de bonnes pratiques (SNGTV, 2014) qui orientent la stratégie thérapeutique dans un contexte clinique et épidémiologique donné. Ces travaux illustrent également l'utilité des

dispositifs de surveillance tels que le Résapath pour guider les pratiques thérapeutiques, suivre les niveaux de résistance et détecter des émergences. Enfin, nos résultats sont essentiels pour l'évaluation des mesures mises en place et la conception de stratégies de lutte pour limiter l'antibiorésistance.

Remerciements

Les auteurs remercient vivement tous les laboratoires d'analyses vétérinaires adhérents au Résapath pour la transmission régulière de données et leur engagement dans le réseau.

Références bibliographiques

- Aarestrup F. M., 2015. The livestock reservoir for antimicrobial resistance: A personal view on changing patterns of risks, effects of interventions and the way forward. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 370 (1670): 20140085. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0085>.
- Anses. 2016. Résapath Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales - Bilan 2015. <https://www.anses.fr/fr/system/files/LABO-Ra-Resapath2015.pdf>.
- Anses-ANMV. 2016. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2015. Rapport annuel. <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Antibiotiques2015.pdf>
- Anses. 2017. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2016. Rapport annuel. <https://www.anses.fr/en/system/files/ANMV-Ra-Antibiotiques2016.pdf>
- Barlow J. 2011. Mastitis therapy and antimicrobial susceptibility: A multispecies review with a focus on antibiotic treatment of mastitis in dairy cattle. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 16, 383-407. <https://doi.org/10.1007/s10911-011-9235-z>.
- Bengtsson B., Unnerstad H.E., Ekman T., Artursson K., Nilsson-Ost M., Waller K.-P., 2009. Antimicrobial susceptibility of udder pathogens from cases of acute clinical mastitis in dairy cows. *Vet Microbiol.* 136: 142-49. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.10.024>.
- Boireau C., Jarrige N., Cazeau G., Jouy É., Haenni M., Philippon C., Calavas D., Madec J.-Y., Leblond A., Gay E., 2018. Représentativité et couverture du résapath, le réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales. *Bull. Épidémiologique Santé Anim. Aliment.* 80:10-14.
- Boireau C., Morignat É., Cazeau G., Jarrige N., Jouy É., Haenni M., Madec J.-Y., Leblond A., Gay É., 2018. Antimicrobial resistance trends in *Escherichia coli* isolated from diseased food-

producing animals in France: A 14-year period time-series study. *Zoonoses Public Health* 65:86–94. doi:10.1111/zph.12412.

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 Rhône-Alpes, France. *Foodborne Pathog. Dis.* 7:479–487. doi:10.1089/fpd.2009.0425.

Bourély C., Chauvin C., Jouy É., Cazeau G., Jarrige N., Leblond A., et Gay É., 2018. Comparative epidemiology of *E. coli* resistance to third-generation cephalosporins in diseased food-producing animals. *Vet Microbiol* 223: 72-78. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2018.07.025>.

Bourély C., Fortané N., Calavas D., Leblond A., Gay É., 2018. Why do veterinarians ask for antimicrobial susceptibility testing? A qualitative study exploring determinants and evaluating the impact of antibiotic reduction policy. *Prev Vet Med.* 159: 123-34. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2018.09.009>.

Bradley A. J., Leach K. A., Breen J. E., Green L. E., Green M. J., 2007. Survey of the Incidence and Aetiology of Mastitis on Dairy Farms in England and Wales. *Vet Rec.* 160: 253-57.

CA-SFM. 2017. Recommandations 2017 du comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie, Groupe de Travail Antibiogramme Vétérinaire. http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM_VET2017.pdf

Collignon P., Powers J.H., Chiller T.M., Aidara-Kane A., Aarestrup F.M., 2009. World Health Organization ranking of antimicrobials according to their importance in human medicine: A critical step for developing risk management strategies for the use of antimicrobials in food production animals. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 49:132–141. doi:10.1086/599374.

Ericsson U.H., Lindberg A., Persson Waller K., Ekman T., Artursson K., Nilsson-Ost M., and Bengtsson B., 2009. Microbial aetiology of acute clinical mastitis and agent-specific risk factors. *Vet. Microbiol.* 137:90–97. doi:10.1016/j.vetmic.2008.12.005.

Erskine R.J., Walker R.D., Bolin C.A., Bartlett P.C., White D.G., 2002. Trends in antibacterial susceptibility of mastitis pathogens during a seven-year period. *J. Dairy Sci.* 85:1111–1118. doi:10.3168/jds.S0022-0302(02)74172-6

Guérin-Faubleé V., Carret G., Houffschmitt P., 2003. In vitro activity of 10 antimicrobial agents against bacteria isolated from cows with clinical mastitis. *Vet Record.* 152: 466-71.

Hendriksen R.S., Mevius D.J., Schroeter A., Teale C., Meunier D., Butaye P., Franco A., Utinane A., Amado A., Moreno M., Greko C., Stärk K., Berghold C., Myllyniemi A.-L., Wasyl D., Sunde M., and Aarestrup F.M., 2008. Prevalence of antimicrobial resistance among bacterial pathogens isolated from cattle in different European countries: 2002–2004. *Acta Vet. Scand.* 50:28. doi:10.1186/1751-0147-50-28.

- Humphries R.M., 2015. Susceptibility testing of the polymyxins: Where are we now? *Pharmacotherapy* 35: 22-27. <https://doi.org/10.1002/phar.1505>.
- Idriss S.E., Foltys V., Tancin V., Kirchnerova K., Tancinova D., Zaujec K., 2014. Mastitis pathogens and their resistance against antimicrobial agents in dairy cows in nitra, Slovakia. *Slovak J Anim Sci.* 33-38.
- Kateete, D.P., Kabugo U., Baluku H., Nyakarahuka L., Kyobe S., Okee M., Najjuka C.F., Joloba M.L., 2013. Prevalence and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria from milkmen and cows with clinical mastitis in and around Kampala, Uganda. *PloS One.* 8:e63413. doi:10.1371/journal.pone.0063413.
- Makovec J.A., Ruegg P.L., 2003. Antimicrobial resistance of bacteria isolated from dairy cow milk samples submitted for bacterial culture: 8,905 samples (1994-2001). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 222:1582-1589.
- Osterås, O., Sølverød L., Reksen O., 2006. Milk culture results in a large Norwegian survey--effects of season, parity, days in milk, resistance, and clustering. *J. Dairy Sci.* 89:1010-1023. doi:10.3168/jds.S0022-0302(06)72167-1.
- Persson Y., Nyman A.-K.J., Grönlund-Andersson U., 2011. Etiology and antimicrobial susceptibility of udder pathogens from cases of subclinical mastitis in dairy cows in Sweden. *Acta Vet. Scand.* 53:36. doi:10.1186/1751-0147-53-36.
- Pitkälä A., Haveri M., Pyörälä S., Myllys V., Honkanen-Buzalski T., 2004. Bovine mastitis in Finland 2001--prevalence, distribution of bacteria, and antimicrobial resistance. *J. Dairy Sci.* 87:2433-2441. doi:10.3168/jds.S0022-0302(04)73366-4.
- Sakwinska O., Giddey M., Moreillon M., Morisset D., Waldvogel A., Moreillon P., 2011. *Staphylococcus aureus* host range and human-bovine host shift. *Appl. Environ. Microbiol.* 77:5908-5915. doi:10.1128/AEM.00238-11.
- SNGTV. 2014. Recommandations de bonnes pratiques d'utilisation des antibiotiques en filière bovine.
- Tenhagen B.-A., Köster G., Wallmann J., Heuwieser W., 2006. Prevalence of mastitis pathogens and their resistance against antimicrobial agents in dairy cows in Brandenburg, Germany. *J. Dairy Sci.* 89:2542-2551. doi:10.3168/jds.S0022-0302(06)72330-X.
- Thomas V., de Jong A., Moyaert H., Simjee S., El Garch F., Morrissey I., Marion H., Vallé M., 2015. Antimicrobial susceptibility monitoring of mastitis pathogens isolated from acute cases of clinical mastitis in dairy cows across Europe: VetPath results. *Int. J. Antimicrob. Agents* 46:13-20. doi:10.1016/j.ijantimicag.2015.03.013.