



# Utilisation des antibiotiques en élevage et enjeux de santé publique

Pascal Sanders, Alain Bousquet-Mélou, C Chauvin, Pierre-Louis Toutain

► **To cite this version:**

Pascal Sanders, Alain Bousquet-Mélou, C Chauvin, Pierre-Louis Toutain. Utilisation des antibiotiques en élevage et enjeux de santé publique. INRA Productions animales, 2011, 24 (2), pp.199-204. <hal-00939567>

**HAL Id: hal-00939567**

**<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00939567>**

Submitted on 12 Jun 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Utilisation des antibiotiques en élevage et enjeux de santé publique

P. SANDERS<sup>1</sup>, A. BOUSQUET-MELOU<sup>2,3,4</sup>, C. CHAUVIN<sup>5</sup>, P.-L. TOUTAIN<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Anses, Laboratoire de Fougères, F-35302 Fougères, France

<sup>2</sup>INRA, UMR1331 Toxalim, 180 chemin de Tournefeuille,  
F-31027, Toulouse, France

<sup>3</sup>Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, 23 Chemin des Capelles, F-31076 Toulouse, France

<sup>4</sup>Université de Toulouse, F-31042 Toulouse, France

<sup>5</sup>Anses, Laboratoire de Ploufragan, Plouzané, F-22440 Ploufragan, France

Courriel : Pascal.Sanders@anses.fr

Les antibiotiques sont des médicaments particuliers car ils agissent sur les bactéries présentes chez le sujet traité. Les utiliser conduit à réduire globalement leur efficacité dans le temps du fait de la capacité d'adaptation des bactéries. La réduction de leur utilisation passe par la diminution des prescriptions à mauvais escient et par le développement d'une prescription vétérinaire raisonnée. Comprendre les mécanismes de résistance aux antibiotiques, les surveiller, communiquer sur une réduction des usages, doivent nous permettre de continuer à les utiliser demain lorsqu'ils sont nécessaires pour sauver des vies.

Aujourd'hui, dans l'Union Européenne, les antibiotiques ne sont utilisés chez les animaux qu'en tant que médicaments vétérinaires, soumis à prescription vétérinaire. Plus aucune molécule antibiotique n'est utilisée en production animale comme promoteurs de croissance. Seuls les antibiotiques ionophores (Monensin, Narasin, Salinomycine, Lasalocid A) sont autorisés, comme coccidiostatiques, en tant qu'additifs à l'alimentation animale (Afssa 2006). L'utilisation des antibiotiques en tant que médicaments chez l'Homme et l'animal est relativement récente dans l'histoire contemporaine (70 ans) et est considérée comme un des progrès majeurs de la médecine car elle a permis de réduire de manière spectaculaire la morbidité et la mortalité de nombreuses maladies infectieuses d'étiologie bactérienne. Les antibiotiques sont cependant des médicaments très particuliers du fait de la diversité de leurs cibles (les bactéries) et de la capacité évolutive de ces dernières vers la résistance, avec pour conséquence une perte d'efficacité thérapeutique. Après un âge d'or de découverte de nouvelles familles d'antibiotiques, de la seconde guerre mondiale aux années 80, le rythme de développement de nouvelles familles d'antibiotiques par les compagnies pharmaceutiques s'est réduit et presque tari à la fin des années 90, pour de multiples raisons, à la fois scientifiques et écono-

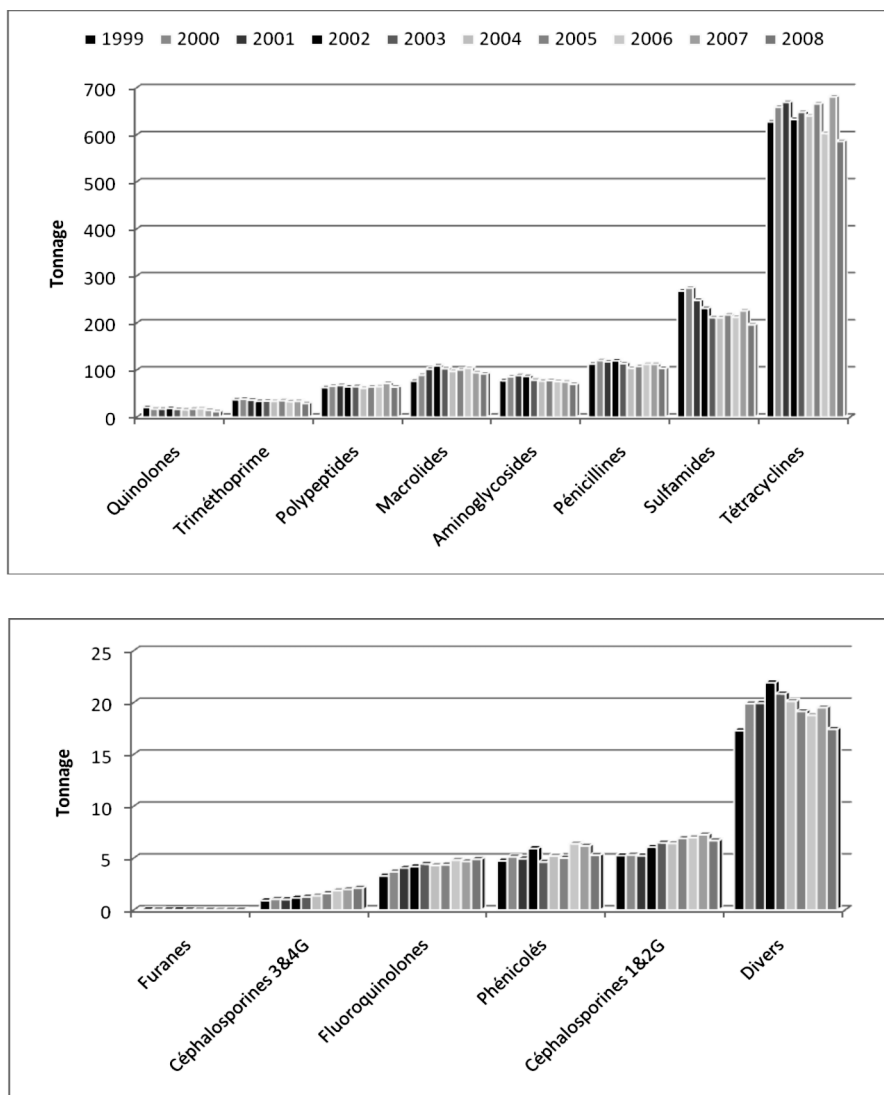
miques. Dans le même temps, le développement de la résistance aux antibiotiques qui étaient initialement perçue comme un problème limité à l'hôpital est devenu un problème en médecine de ville avec le développement de la résistance aux bêta-lactamines chez le pneumocoque. Ce développement de la résistance aux antibiotiques dans différents contextes médicaux a fait prendre conscience aux médecins d'un risque global de pertes d'efficacité de cet arsenal thérapeutique essentiel pour l'Homme. Il a également fait prendre conscience au monde médical qu'il partageait cet arsenal thérapeutique essentiel avec la médecine vétérinaire (Gould 2009), avec dans certains pays comme les USA des usages phytosanitaires (pratique interdite en Europe) voire des usages industriels comme pour la production d'éthanol à partir du maïs.

Cet article a pour objectifs de passer en revue, les connaissances acquises ces dernières années en matière d'utilisation des antibiotiques en élevage, de présenter les enjeux de santé animale et de santé publique associés au développement de la résistance aux antibiotiques et des modalités de maîtrise de ce risque en productions animales. Il ne traitera pas des risques associés à la présence de résidus de médicaments vétérinaires dans les denrées alimentaires ou de leur présence dans l'environnement.

## 1 / Evaluation de l'usage

Depuis l'arrêt dans l'Union Européenne, de l'utilisation des antibiotiques en tant que facteur de croissance administré sous forme d'additifs à l'alimentation animale, les antibiotiques ne peuvent être administrés qu'avec un statut de médicaments vétérinaires et à ce titre ils sont soumis à des règles de prescription par les vétérinaires. Ces médicaments vétérinaires sont évalués dans le cadre de la procédure d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du point de vue de leur qualité, de leur sécurité et de leur efficacité thérapeutique. Ils sont administrés par voie orale, par voie parentérale ou par voie locale. Depuis 1999, l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire, (ANMV) au sein de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire Alimentation Environnement Travail (Anses, ex Afssa), collecte les données de vente de l'industrie pharmaceutique *via* une procédure qui lui permet de recueillir le nombre d'unités vendues annuellement par forme pharmaceutique. Ces données sont croisées avec les données de l'AMM (quantités de principes actifs par unité, formes galéniques, voie d'administration, espèces cibles, posologie autorisée) pour estimer les quantités de principes actifs utilisés chaque année, de les attribuer aux différentes espèces animales et d'estimer l'exposition exercée (Moulin *et al* 2008).

**Figure 1.** Quantité d'antibiotiques vendus annuellement en France comme médicament vétérinaire.



Ce travail a été complété par différentes études de pharmaco-épidémiologie réalisées dans différentes productions animales françaises pour déterminer les modalités d'usage des antibiotiques. Ces études réalisées soit au niveau des prescripteurs vétérinaires ou des élevages ont permis de décrire de manière qualitative et quantitative, la fréquence des utilisations en termes d'indications thérapeutiques, d'âges des animaux traités et de rechercher des marqueurs ou facteurs de risque contribuant à ces usages.

Sur les dix dernières années, le tonnage global d'antibiotiques utilisés annuellement en France est relativement stable avec une quantité totale de l'ordre de 1300 tonnes. Près de la moitié de ce tonnage d'antibiotiques est due à l'utilisation des tétracyclines (figure 1). Les principales classes consommées sont ensuite les sulfami-

des, les macrolides et les bêta-lactamines. Ce tonnage est le double du tonnage consommé chez l'Homme (Moulin *et al* 2008). L'analyse de la consommation sous forme de tonnes n'est cependant pas suffisante pour évaluer la pression de sélection générée par l'usage. En effet, on ne peut pas comparer de façon pertinente des tonnages d'antibiotiques peu puissants comme le sont les tétracyclines dont les posologies vont de 20 à 50 mg/kg avec des tonnages d'antibiotiques puissants comme le sont les céphalosporines comme le ceftiofur (dose de 1 mg/kg). Il est également nécessaire pour réaliser ces comparaisons de tenir compte des effectifs en matière de production animale. Un indicateur basé sur la posologie des antibiotiques, dénommé «*Animal Daily Dose*» permettrait d'estimer le nombre de sujets traités ou la quantité de poids vif traités par jour. Malheureusement, ces indicateurs,

inspirés des outils mis en place en médecine, sont des estimateurs imparfaits en médecine vétérinaire compte tenu de la diversité des espèces animales, des catégories d'animaux et de leurs vitesses de croissance pondérale rapide pour certaines d'entre elles (Porcs, Volailles). L'analyse des données doit également tenir compte des épizooties par exemple de gripes d'étiologie virale qui peuvent entraîner indirectement un accroissement des prescriptions d'antibiotiques. Sur la dernière décennie, les données ANMV montrent un doublement de la fréquence d'utilisation des fluoroquinolones et des céphalosporines (Chevance *et al* 2009), familles jugées d'importance critique pour la santé humaine et la santé animale lors des consultations internationales (Collignon *et al* 2009).

Pour mieux comprendre l'usage des antibiotiques dans la pratique quotidienne, plusieurs niveaux d'investigations sont possibles. Les vétérinaires peuvent être interrogés dans leur pratique quotidienne. Des enquêtes postales ont permis de recueillir des informations sur leur dernière prescription d'antibiotiques. Ces données analysées permettent de vérifier si les prescriptions sont conformes aux recommandations de l'AMM. Par exemple, une étude sur les prescriptions d'antibiotiques chez le porc a montré que les doses prescrites étaient conformes aux préconisations de l'AMM mais que les durées de prescription variaient de façon très importante de 3 jours à 21 jours (Chauvin *et al* 2005a).

Les études conduites en élevages permettent quant à elles d'explorer la variabilité des usages d'antibiotiques entre exploitations et de rechercher les paramètres qui lui sont associés. Ceux-ci peuvent être liés à la structure de l'élevage, aux pratiques zootechniques et sanitaires ainsi qu'à des facteurs humains. Chez la dinde, les plus fortes utilisations d'antibiotiques exprimées en dose quotidienne étaient associées à la mise en place de traitement antibiotiques à titre prophylactique et pour satisfaire la résolution de demandes techniques (problème de litière humide). L'administration de flore de compétition et le respect des règles de biosécurité à l'entrée dans les bâtiments étaient associés à une plus faible utilisation des antibiotiques (Chauvin *et al* 2005b).

D'autres paramètres de nature économique et réglementaire peuvent aussi influencer les usages. Ainsi l'introduction sur le marché des formulations génériques d'enrofloxacin pour la volaille a été suivie d'une augmentation des ventes de ces produits. (Chevance *et al* 2009)

## 2 / Surveillance de la résistance aux antibiotiques et enjeux de santé publique

La résistance clinique d'une bactérie à un antibiotique se définit par rapport à la gamme de concentrations atteintes en cours de traitement au niveau du site infectieux. Une espèce bactérienne est dite sensible si les Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) de la majorité des souches sont inférieures ou égales aux concentrations moyennes atteintes par l'antibiotique en cours de traitement. L'espèce est dite naturellement résistante à cet antibiotique si ces CMI sont supérieures à ces concentrations actives pour quasiment toutes les souches isolées de l'espèce. Sur la base des informations épidémiologiques, pharmacologiques et cliniques, des concentrations seuils sont fixées par des comités d'experts ; en France, il s'agit du comité de l'antibiogramme de la Société française de Microbiologie. D'un point de vue épidémiologique pour une espèce naturellement sensible, il est également possible de distinguer les souches sensibles des souches non sensibles en fixant une valeur seuil qui distinguent les deux populations bactériennes. Cette approche épidémiologique promue au niveau Européen (EUCAST) contribue à la surveillance internationale de la résistance en faisant abstraction des différences entre pays en matière de concentrations seuils (Kahlmeter *et al* 2006).

La sensibilité des bactéries aux antibiotiques est déterminée principalement par deux techniques :

- la mesure de la concentration minimale inhibitrice qui consiste à mesurer la première concentration qui inhibe la croissance d'une souche bactérienne en inoculant des milieux liquides ou solides contenant des concentrations croissantes en antibiotiques (méthode par dilution) ;

- la mesure d'un diamètre d'inhibition autour d'un disque contenant une quantité connue d'antibiotiques obtenue sur une gélose inoculée avec la souche étudiée (méthode par diffusion). Cette méthode est celle couramment pratiquée par les laboratoires de diagnostic pour réaliser l'antibiogramme des bactéries pathogènes animales pour guider les vétérinaires dans leur prescription.

L'antibiogramme de la souche est déterminé par l'une ou l'autre méthode en comparant les résultats obtenus pour chaque antibiotique testé aux valeurs seuils. Dans tous les cas, il doit être pratiqué en respectant des normes techniques et interprétés selon les recom-

mandations des comités d'experts par du personnel qualifié.

La résistance aux antibiotiques chez les bactéries isolées des animaux est aujourd'hui surveillée selon trois modalités opérationnelles que sont le réseau de laboratoire «Resapath» (Réseau de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes), les plans de surveillance à l'abattoir et la surveillance des salmonelles. Chacune de ces modalités répond à des enjeux particuliers de santé publique.

Le réseau de laboratoires «Resapath», animé par les laboratoires de Ploufragan et Lyon, collecte les données sur la résistance aux antibiotiques chez des bactéries isolées d'animaux malades dans le cadre du diagnostic bactériologique vétérinaire réalisés par la cinquantaine de laboratoires publics et privés membres du réseau. Les données (plus de 20 000 antibiogrammes) issues de ces 60 laboratoires de diagnostic, membres du réseau, sont analysées et rapportées aux membres du réseau et communiquées sous forme de rapports et *via* un site internet [www.resapath.anses.fr](http://www.resapath.anses.fr). L'analyse de ces données met en évidence des niveaux de résistance très différents en fonction de l'espèce animale, de l'espèce bactérienne et du statut de l'animal (jeune, adulte). Chez les bovins, les souches d'*E. coli* responsables de pathologie digestive chez le veau sont plus fréquemment résistantes que celles isolées chez l'adulte dans le cas d'infections respiratoires ou de mammites. Cette hétérogénéité des taux de résistance existe entre espèces animales et type de production. De ce fait, il est important de développer une surveillance épidémiologique régulière dans les différentes filières de production mais également au niveau des élevages pour donner une information épidémiologique de qualité aux vétérinaires pour les guider dans leur prescription. L'enjeu en santé animale est de maintenir l'efficacité des antibiotiques en évitant des prescriptions d'antibiotiques inutiles ou inefficaces et d'éviter le développement de souches pathogènes multi-résistantes aux antibiotiques.

Depuis 1999, les plans de surveillance annuels mis en place par la Direction générale de l'alimentation, en collaboration avec les laboratoires de Fougères, de Lyon et de Ploufragan, permettent la récolte, à l'abattoir, des fèces ou caeca d'animaux sains, desquels sont isolées des souches de bactéries sentinelles (*E. coli*, *Enterococcus faecium*) ou responsables de zoonoses (*Campylobacter* sp) dans les filières bovine, porcine et aviaire. Ces plans s'inscrivent aujourd'hui dans le cadre de la directive Zoonoses. Les CMI de ces souches sont

déterminées vis-à-vis d'un panel d'antibiotiques défini au niveau européen. Les données issues de ce plan sont ensuite collectées et analysées au niveau européen par l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (AESA). Les souches sont analysées par des méthodes standardisées de détermination des concentrations minimales inhibitrices et les interprétations sont basées sur les valeurs seuils selon le référentiel établi par l'AESA sur la base des recommandations de l'EU-CAST. Les laboratoires de l'Anses ont été désignés Laboratoire National de Référence pour cette surveillance et sont animés par un laboratoire de référence de l'Union Européenne (*Danish Technical University*, [www.crl-ar.eu](http://www.crl-ar.eu)) qui organise annuellement des essais de contrôle qualité externe (Aarestrup *et al* 2008). Le premier enjeu de santé publique est de connaître les taux de résistance aux antibiotiques chez *Campylobacter jejuni* et *coli*, bactéries pouvant être responsable d'infections chez l'Homme. Dans des cas graves, un traitement antibiotique à l'aide de fluoroquinolones ou de macrolides est nécessaire. Le second enjeu de santé publique est d'évaluer le risque de transmission de bactéries résistantes ou de gènes de résistance du réservoir animal à l'Homme *via* la chaîne alimentaire, par contact avec les animaux ou *via* l'environnement. La connaissance des taux de résistance aux antibiotiques chez *Escherichia coli* et *Enterococcus faecium* et *faecalis*, bactéries de la flore intestinale des animaux peut être complétée par la connaissance de leurs supports génétiques. La surveillance à l'abattoir permet une évaluation de l'effet des politiques d'usage des antibiotiques chez l'animal sur les taux de résistance et contribue à l'analyse de risque.

Les salmonelles peuvent être responsables de toxi-infections alimentaires plus ou moins graves nécessitant, en cas d'infections généralisées, un traitement antibiotique. Objet de programme de réduction de leur prévalence en élevage aviaire, la connaissance de leur taux de résistance aux antibiotiques est important dans la démarche d'analyse de risque pour ces bactéries zoonotiques sont un enjeu prioritaire de santé publique en production animale notamment en aviculture. La résistance aux antibiotiques des salmonelles isolées d'animaux, de produits animaux ou de leur environnement est surveillée par l'Anses Maisons-Alfort (ex Afssa-Lerqap), selon deux modalités dépendant du contexte du prélèvement.

La première approche s'appuie sur le Réseau *Salmonella*, réseau d'épidémiologie-surveillance animé par l'Anses Maisons-Alfort depuis 1997 (Brisabois

et al 1997). Un antibiogramme par diffusion en gélose est réalisé sur une partie des souches collectées par le réseau. L'interprétation est basée sur les recommandations du CA-SFM. Cette surveillance alimente une base de données sur les salmonelles isolées de tous secteurs de la chaîne agro-alimentaire. Il s'agit d'une surveillance passive, reposant sur le volontariat de laboratoires d'analyses, 139 laboratoires privés et publics en 2008, transmettant à l'AFSSA des souches de *Salmonella* accompagnées d'informations épidémiologiques caractérisant le prélèvement. Cette surveillance qualitative s'attache principalement à détecter des résistances d'intérêt pour la santé publique.

La deuxième modalité de surveillance repose sur un système de surveillance active, mis en place depuis 2008 en collaboration avec le LNR *Salmonella* (Anses-Ploufragan) et les services de contrôles. Il s'agit de la surveillance de souches isolées dans le cadre des programmes officiels de maîtrise de *Salmonella* en élevage ou issues des enquêtes de prévalence communautaires ou des plans de surveillance nationaux relatifs à certaines denrées alimentaires. La sensibilité aux antibiotiques est testée par la mesure des concentrations minimales inhibitrices, selon une méthode harmonisée à l'échelle européenne. Ces données quantitatives sont analysées selon les recommandations de l'AESA à qui elles sont transmises annuellement.

En complément à ces trois dispositifs, des études de prévalence peuvent également être mises en place pour étudier plus particulièrement une espèce bactérienne et un profil de résistance particulier. C'est le cas par exemple des études menées sur la présence de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) en production porcine dans le cadre d'un programme de surveillance européen (EFSA 2009, EFSA 2010).

### 3 / Relation entre l'usage des antibiotiques et la résistance

De nombreux travaux ont démontré que tout traitement antibiotique crée une pression de sélection favorable au développement des bactéries résistantes. Cette pression de sélection s'exerce essentiellement sur les bactéries présentes dans le tube digestif qui sont en très grand nombre dans la partie terminale de l'intestin. L'acquisition de la résistance par une bactérie se fait soit par mutation du génome bactérien soit par acquisition de gènes de résistance à partir de souches déjà résistantes. Pendant

**Tableau 1.** Processus d'émergence et de dissémination de la résistance aux antibiotiques.

<b>Gènes</b>	Mutation Acquisition	Émergence
<b>Bactérie</b>	Adaptation	Sélection
<b>Animal</b>	Traitement individuel	
<b>Population animale</b>	Traitement Groupe	Diffusion
<b>Animal-Homme</b>	Contact Produits alimentaires	Transmission
<b>Environnement</b>	Fumiers, Lisiers, Boues, Aérosols de poussières Eau, sol	Dissémination

un traitement antibiotique, les bactéries résistantes seront favorisées par rapport aux bactéries sensibles. La durée d'exposition (le nombre de jours de traitement) est un facteur favorable à cette sélection. Les bactéries résistantes pourront être disséminées à partir des animaux porteurs vers d'autres animaux, vers l'environnement ou vers l'Homme via les aliments.

En couplant les données issues du recueil des usages et de la surveillance de la résistance, des études pharmaco-épidémiologiques permettent également de mesurer l'effet des usages et des pratiques sur l'évolution de la résistance. Ces études pharmaco-épidémiologiques peuvent également analyser les facteurs de risques associés à la prescription d'antibiotiques.

Des études plus ciblées, combinant des approches pharmacocinétiques (étude du devenir de l'antibiotique chez l'animal) et pharmacodynamiques (étude de l'effet de l'antibiotique sur les bactéries) caractérisent les modalités de sélection des bactéries résistantes et analysent les facteurs individuels et collectifs contribuant à cette sélection (Toutain et Lees 2004). Elles s'inscrivent dans une perspective de meilleure compréhension des processus de sélection des souches résistantes en cours de traitement et de recherche de schéma posologique réduisant ces phénomènes de sélection (Ferran et al 2011).

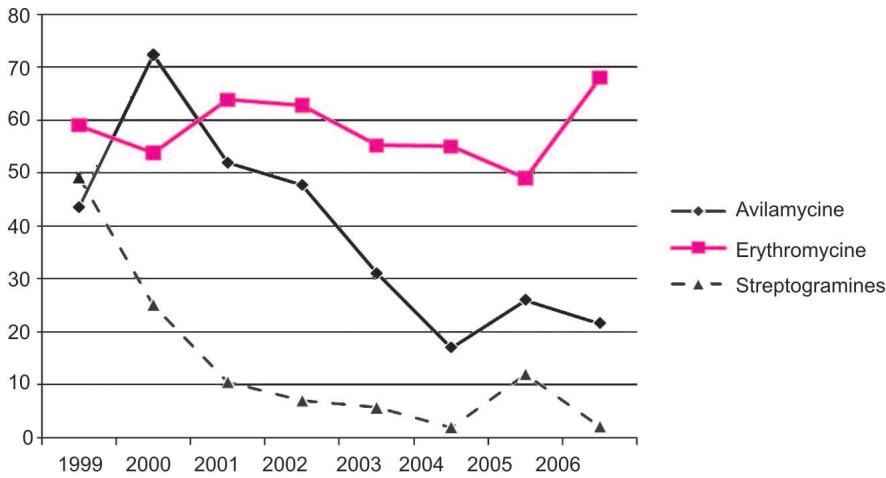
L'ensemble des outils de recherches mis en œuvre va donc permettre de comprendre et décrire les phénomènes du niveau moléculaire (gènes de résistance) au niveau global (tableau 1).

A la suite de l'arrêt de l'utilisation des antibiotiques comme additifs à l'alimentation animale (facteurs de croissance), l'effet de cette politique a pu être mesuré sur le taux de résistance des souches d'*Enterococcus faecium*, isolées à l'abattoir, des fèces de porc ou de caeca de poulet (figure 2). Une réduction de la résistance aux streptogramines a été observée après le retrait de la virginiamycine fin 1998 et on observe une réduction de la résistance à l'avilamycine à partir de 2001 du fait de l'anticipation par les producteurs de son arrêt d'utilisation programmée pour 2005 (Chauvin et al 2005). Malgré l'arrêt d'utilisation, en 1998 de 2 macrolides (spiramycine et phosphate de tylosine), la résistance à l'érythromycine (marqueur pour cette classe) n'a pas évolué vers la réduction car ces molécules continuent d'être utilisées comme médicament vétérinaire (figure 1).

L'enseignement retiré de ces études est que la réduction d'un taux de résistance nécessite plusieurs années après l'arrêt de l'utilisation quelle que soit la production animale. La réduction de ce taux de résistance ne signifie pas la disparition de souches résistantes au sein des élevages. En effet, des isolats résistants sont encore ponctuellement observés et la présence de souches résistantes résidentes peut être mise en évidence avec l'utilisation de milieux sélectifs ce qui signifie que des souches résistantes continuent à résider dans les élevages ou leur environnement.

Les données collectées au niveau français en aviculture ont permis d'étudier plus en détail la relation existant entre l'usage d'un antibiotique dans un élevage et la probabilité d'isoler une

**Figure 2.** Evolution du pourcentage de résistance des souches d'*Enterococcus faecium* isolées de caeca de poulet après arrêt d'utilisation de facteurs de croissance de la famille des streptogramines (Spiramycine, Tylosine, Virginiamycine, 1998) et de l'avilamycine (2005).



souche résistante à cet antibiotique dans le même élevage (Chauvin *et al* 2007). L'usage d'un antibiotique dans un élevage sur un lot d'animaux est effectivement un facteur de risque d'isoler une souche résistante au même antibiotique (Chauvin *et al* 2005). L'étude met en évidence que cet usage est aussi un facteur de risque d'isoler des souches résistantes à d'autres familles d'antibiotiques. Ce phénomène est associé au fait qu'une souche bactérienne peut portée des gènes de résistance à différentes familles d'antibiotiques (multi-résistance). L'usage d'un antibiotique cosélectionnera la résistance aux autres familles d'antibiotiques, contribuant à enrichir progressivement la population bactérienne de souches multi-résistantes. Quel que soit l'antibiotique utilisé, il contribue globalement à la sélection de souches résistantes.

Les dispositifs de surveillance nationaux ont également contribué à détecter l'apparition récente de nouveaux phénotypes de résistance, les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE). Les bêta-lactamases à spectre étendu sont des mécanismes de résistance codés par différents gènes de résistance qui confèrent une résistance aux bêta-lactamines et à des céphalosporines. Ce type de résistance touche les familles de médicaments les plus importantes pour la santé humaine représentant en tonnage plus de 50% des traitements prescrits en France (Moulin *et al* 2008). Leur apparition a été observée d'abord chez les isolats cliniques d'*E. coli* recueillis par le réseau «Resapath» (Meunier *et al* 2006) puis peu après par les dispositifs

de surveillance à l'abattoir. Les taux de résistance chez *E. coli* augmentent très rapidement en production avicole, puisque ce type de résistance n'était pas observé avant 2005 et représentait plus de 4% des souches isolées des caecae de poulets de chair prélevés aléatoirement à l'abattoir en 2007. Il faut noter que les céphalosporines ne sont pas autorisées chez la volaille et que le phénomène observé signe un usage hors AMM sous la responsabilité des vétérinaires. L'organisation pyramidale de la production avicole, contribue très probablement à une amplification rapide de la dissémination à partir du haut de la pyramide. Les risques associés à l'émergence de ce nouveau phénotype de résistance sont les suivants :

- pour la santé animale, la perte d'efficacité clinique lors de colibacilloses chez les animaux et la possibilité d'avoir des souches multirésistantes impossibles à traiter ;

- pour la santé publique, la diffusion des gènes de résistance vers l'Homme soit par contact avec les animaux soit *via* l'alimentation. En effet, une grande partie des *E. coli* présents dans la flore intestinale humaine sont liés à notre alimentation (Corpet 1987). Certaines de ces souches pourraient être responsables d'infections urinaires (Jakobsen *et al* 2009) ou transmettre leur gène de résistance à des souches d'entérobactéries (*E. coli*, *Salmonella* sp., *Proteus* sp., *Klebsiella* sp.) plus virulentes et pathogènes pour l'Homme (Weill *et al* 2004).

Ces dernières années, les études menées dans l'Union Européenne ont

montré la présence de souches de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline chez l'animal notamment chez le porc qui contaminent les personnes travaillant au contact des animaux (éleveur, vétérinaire, personnel d'abattoir). Chez le porc notamment, le portage de souches appartenant à un groupe clonal particulier a été mis en évidence, d'abord aux Pays-Bas puis dans de nombreux pays européens ce qui a conduit à une enquête de prévalence dans l'Union Européenne (EFSA 2009, EFSA 2010). Cette étude montre des prévalences très différentes entre les Etats membres reflétant la capacité rapide de dissémination probablement *via* les échanges commerciaux des animaux. La présence de ces souches chez l'Homme est un facteur de risque pour le porteur. En effet, un porteur de staphylocoques, phénomène naturel, a un risque accru d'infection par rapport à un sujet non porteur. Ces souches ont un génotype de résistance aux antibiotiques les rendant plus difficile à traiter en cas d'infection. Le risque potentiel de santé publique est que ces souches acquièrent des facteurs de virulence les rendant plus pathogènes pour l'Homme (Wulf *et al* 2008) ou pour les animaux.

## Conclusion

Le développement de la résistance aux antibiotiques est un problème global qui doit nécessiter des actions de recherche, de surveillance, d'éducation destinées à développer un usage prudent de cette classe thérapeutique essentielle pour les médecins et les vétérinaires. L'usage de ces médicaments vétérinaires doit s'effectuer dans un contexte de maîtrise des infections bactériennes en élevage et suppose une prescription basée sur un diagnostic vétérinaire prenant en compte les évolutions locales en matière de résistance aux antibiotiques. Il suppose un dialogue continu entre le prescripteur, le propriétaire des animaux, le laboratoire de diagnostic permettant de mettre en place une stratégie d'utilisation adaptée aux besoins sanitaires de l'élevage après un passage en revue de l'ensemble des options de contrôle des infections (vaccination, biosécurité, pratiques zootechniques, etc.) assurant la meilleure prévention. L'antibiothérapie ne doit être qu'une solution au cas par cas de contrôle d'un épisode infectieux et en aucun cas, un palliatif systématique à des défauts techniques.

## Références

- Aarestrup F., Battisti A., Bengtsson B., Piriz Duran S., Emborg H.D., Kahlmeter G., Mevius D., Regula G., Sanders P., Teale C., Wasyl D., De Smet K., Torren Edo J., Tüll P., Deluyker H., Mäkelä P., Bronzwaer S., 2008. Harmonised monitoring of antimicrobial resistance in *Salmonella* and *Campylobacter* isolates from food animals in the European Union. *Clin. Microbiol. Infect.*, 14, 522-533.
- AFSSA, 2006. Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine. Rapport Afssa, 214p.
- Brisabois A., Cazin I., Breuil J., Collatz E., 1997. Surveillance of antibiotic resistance in *Salmonella*. *Euro. Surveill.*, 2, 19-20.
- Chauvin C., Bouvarel I., Beloeil P.A., Orand J.P., Guillemot D., Sanders P., 2005a. A pharmaco-epidemiological analysis of factors associated with antimicrobial consumption level in turkey broiler flocks. *Vet. Res.*, 36, 199-211.
- Chauvin C., Gicquel-Bruneau M., Perrin-Guyomard A., Humbert F., Salvat G., Guillemot D., Sanders P., 2005b. Use of avilamycin for growth promotion and avilamycin-resistance among *Enterococcus faecium* from broilers in a matched case-control study in France. *Prev. Vet. Med.*, 70, 155-163.
- 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.
- Chevance A., Moulin G., Chauvin C., 2009. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2008. Rapport AFSSA-ANMV 2009. [www.anmv.anses.fr](http://www.anmv.anses.fr)
- 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.*, 49, 132-141.
- Corpet D.E., 1987. Antibiotic residues and drug resistance in human intestinal flora. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 31, 587-593.
- EFSA, 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. *EFSA J.*, 7, 1376.
- EFSA, 2010. Analysis of the baseline survey on the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in holdings with breeding pigs, in the EU, 2008. Part B: factors associated with MRSA contamination of holdings. *EFSA J.*, 8, 1597.
- Ferran A.A., Toutain P.L., Bousquet-Mélou A., 2011. Impact of early versus later fluoroquinolone treatment on the clinical microbiological and resistance outcomes in a mouse-ling model of *Pasteurella multocida* infection. *Vet. Microbiol.*, 148, 292-297.
- Gould I.M., 2009. Antibiotic resistance: the perfect storm. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 34, S2-S5.
- Jakobsen L., Kurbasic A., Skjöt-Rasmussen L., Ejrnæs K., Porsbo L.J., Pedersen K., Jensen L.B., Emborg H.D., Agersø Y., Olsen K.E., Aarestrup F.M., Frimodt-Møller N., Hammerum A.M., 2010. *Escherichia coli* isolates from broiler chicken meat, broiler chickens, pork, and pigs share phylogroups and antimicrobial resistance with community-dwelling humans and patients with urinary tract infection. *Foodborne Pathog. Dis.*, 7, 537-547.
- Kahlmeter, G., Brown D.F., Goldstein F.W., MacGowan A.P., Mouton J.W., Odenholt I., Rodloff A., Soussy C.J., Steinbakk M., Soriano F., Stetsiouk O., 2006. European committee on antimicrobial susceptibility testing (euca) technical notes on antimicrobial susceptibility testing. *Clin. Microbiol. Infect.*, 12, 501-503.
- 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.
- Moulin G., Cavalié P., Pellanne I., Chevance A., Laval A., Millemann Y., Colin P., Chauvin C., 2008. A comparison of antimicrobial usage in human and veterinary medicine in France from 1999 to 2005. *J. Antimicrob. Chemother.*, 62, 617-625.
- Toutain P.L., Lees P., 2004. Integration and modelling of pharmacokinetic and pharmacodynamic data to optimize dosage regimens in veterinary medicine. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 27, 467-477.
- Weill F. X., Lailler R., Praud K., Kerouanton A., Fabre L., Brisabois A., Grimont P. A., Cloeckaert A., 2004. Emergence of extended-spectrum-beta-lactamase (CTX-M-9)-producing multiresistant strains of *Salmonella enterica* serotype Virchow in poultry and humans in France. *J. Clin. Microbiol.*, 42, 5767-5773.
- Wulf M., Voss A., 2008. MRSA in livestock animals. An epidemic waiting to happen? *Clin. Microbiol. Infect.*, 14, 519-521.

## Résumé

Les antibiotiques, sous forme de médicaments vétérinaires, doivent être utilisés dans le cadre du traitement de maladie animale d'étiologie bactérienne. Leur usage à bon escient est de la responsabilité du vétérinaire qui doit se donner les moyens d'un choix raisonné basé sur ses connaissances épidémiologiques, sur son sens du diagnostic et sur les examens complémentaires notamment bactériologique. Utiliser les antibiotiques conduit à créer une pression de sélection pour des bactéries résistantes pathogènes ou commensales. Des dispositifs de surveillance épidémiologique de la résistance aux antibiotiques et de l'usage des antibiotiques ont été mis en place en France pour évaluer la nature et l'ampleur des usages et les taux de résistance aux principaux antibiotiques. Ces données sont complétées par l'étude des gènes et des mécanismes de résistance, de la pharmacologie des antibiotiques et de la pharmacologie des phénomènes de résistance c'est-à-dire l'étude de la relation entre l'usage des antibiotiques et les mesures préventives associées aux phénomènes d'émergence et de diffusion des gènes de résistance et des bactéries de résistance.

## Abstract

### *Use of antibiotics in farming and stakes in public health*

Antibiotics used as veterinary drugs must be prescribed for treatment of animal disease of bacterial origin. Veterinary practitioners are responsible for the prudent use of antibiotics and they must base their prescription on medical evidence combining epidemiological knowledge, laboratory results and professional experience. Any use of antibiotics creates a selective pressure favorable for any resistant bacteria (pathogenic or commensal). Several epidemiological systems have been built to monitor antibiotic resistance and antibiotic usage in France in order to assess the type of usage and their frequency as well as the level of resistance in main bacterial species. This data collection is being completed by research activities on the genes and mechanisms of resistance, on antibiotic pharmacology and also on the pharmaco-epidemiology study of the relationship between antibiotic use, prevention of disease and emergence and dissemination of resistance.

SANDERS P., BOUSQUET-MELOU A., CHAUVIN C., TOUTAIN P.-L., 2011. Utilisation des antibiotiques en élevage et enjeux de santé publique. *INRA Prod. Anim.*, 24, 199-204.