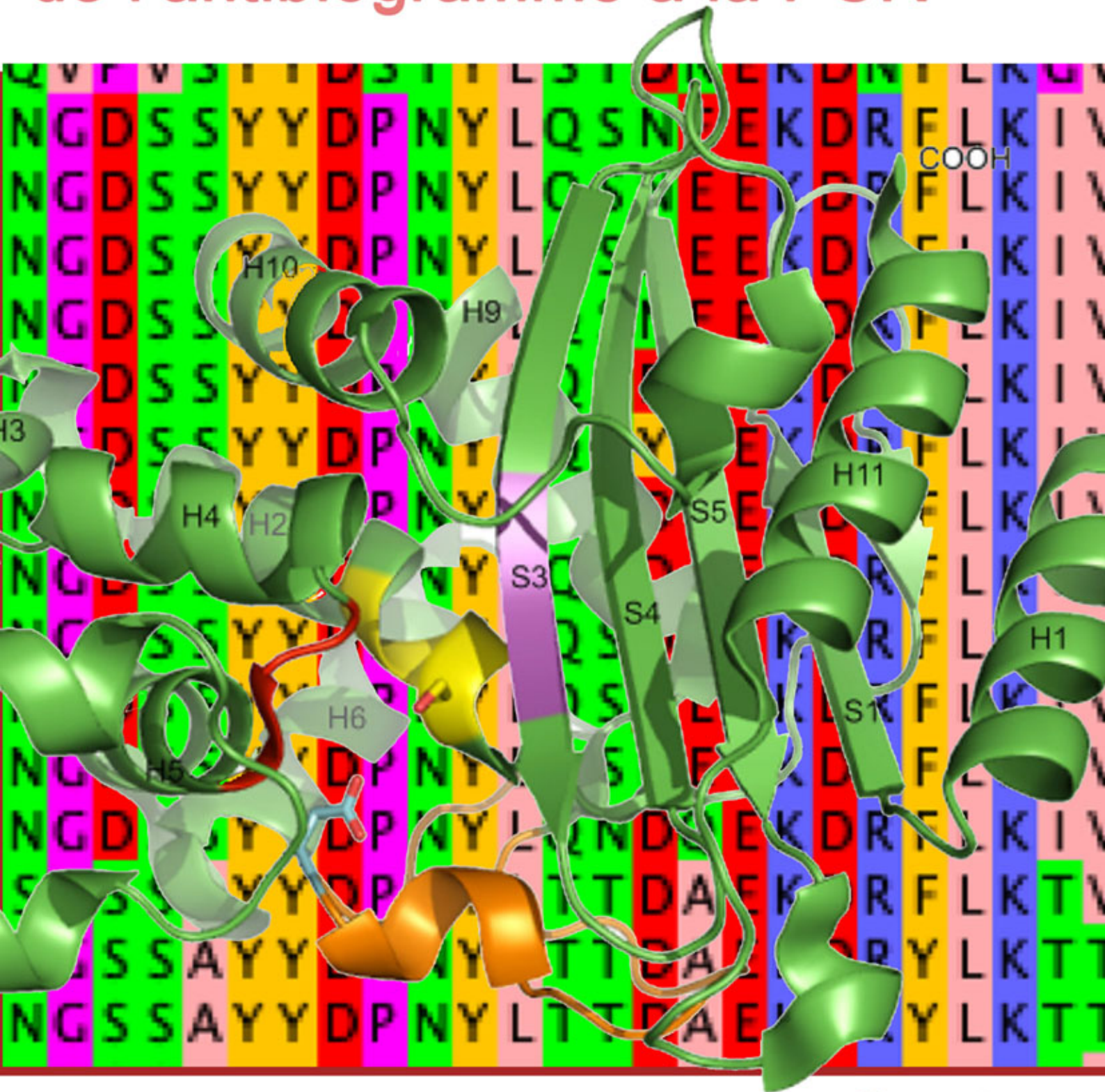


# ANTIBIORÉSISTANCE

## de l'antibiogramme à la PCR



Numéro spécial 2023

**Bulletin de**

**l'Académie Vétérinaire de France**



## AVANT PROPOS

*L'Académie vétérinaire de France a toujours été très impliquée dans le domaine de l'antibiorésistance chez les animaux. Un groupe de travail, composé de quatre membres actifs, intégré à la Commission « Une seule santé » de l'AVF, a pour objectif de contribuer à la diffusion et à la vulgarisation des données scientifiques et épidémiologiques sur l'antibiorésistance.*

*L'activité du groupe « Antibiorésistance » de l'AVF se manifeste à travers l'organisation régulière de séances dédiées à cette thématique propre, ou bien à travers la contribution à des séances sur des thèmes transversaux (exemple : Une seule santé), voire encore lors de séances de communications libres. Le groupe « Antibiorésistance » de l'AVF est également pleinement investi, depuis plus de 10 ans, dans un groupe à l'origine émanant de quatre académies (Agriculture, Médecine, Pharmacie et Vétérinaire), puis de sept académies (Agriculture, Médecine, Pharmacie, Vétérinaire, Chirurgie, Chirurgie dentaire, Sciences). Ce groupe hepta-académique organise tous les deux ans un colloque de très grande qualité scientifique dédié à la thématique.*

*Ce numéro spécial du Bulletin de l'AVF reprend une trentaine de ses publications consacrées à l'antibiorésistance. Ces articles, publiés depuis une vingtaine d'années, couvrent l'essentiel des thèmes inhérents tant aux mécanismes de l'antibiorésistance qu'à sa surveillance, selon une approche « Une seule santé », qu'au bon usage des antibiotiques en médecine vétérinaire, ainsi qu'aux méthodes de lutte contre l'antibiorésistance et leurs résultats sur le terrain.*

*Nous vous souhaitons une lecture attentive et enrichissante !*

*Pour le groupe « Antibiorésistance » de l'AVF,*

*Bertrand RIDREMONT  
Alain PHILIPPON*

## INTRODUCTION À L'ANTIBIORÉSISTANCE

*Par Alain PHILIPPON*

La résistance aux antibiotiques est apparue dès la découverte du premier antibiotique, la pénicilline G. En effet, Howard Florey, Ernest Chain et Norman Heatley de l'Université d'Oxford ont identifié la première enzyme inactivatrice, dénommée à tort pénicillinase, produite par *Escherichia coli* lors de leurs travaux de purification de la pénicilline G (Abraham & Chain, 1940). Outre cette résistance naturelle associée aux antibiotiques à spectre étroit, l'émergence continue de nouveaux mécanismes de résistance (résistance acquise) a suivi de près celles de l'introduction en médecine de l'antibiotique adéquat, telles celle de la méticillino-résistance chez le staphylocoque doré (1961) après l'introduction de la méticilline en 1959, ou encore celle de la résistance à l'ampicilline en 1963 avec l'identification de la bêta-lactamase TEM<sup>1</sup>, alors même que cette aminopénicilline avait été introduite en 1961. Ainsi, la découverte de la résistance acquise quelques années après la prescription de l'antibiotique adéquat n'avait surtout alerté dans les années 70 que les bactériologistes, d'autant que l'industrie pharmaceutique était prolifique en nouvelles molécules. La résistance aux antibiotiques ne devait plus s'arrêter et constituait par la suite, une réelle menace pour la santé humaine avec l'absence de nouveaux antibiotiques amenant les instances internationale, européenne et nationale à réagir. D'ici 2050, si rien n'est fait, elle pourrait causer 10 millions de morts annuels, plus que le cancer, et plonger 28 millions de personnes dans la pauvreté. Ainsi, le Centre européen de contrôle et de prévention des maladies (ECDC) a institué, dès 2008, une journée en novembre du bon usage des antibiotiques. En 2011, l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) ont mis en place trois domaines d'action prioritaires, dont l'antibiorésistance. En septembre 2016, les chefs d'État réunis lors de la 71<sup>ème</sup> Assemblée générale des Nations Unies se sont engagés à adopter une approche coordonnée pour s'attaquer aux causes avec, pour corollaire, la semaine mondiale de l'OMS. L'approche « Une seule santé » ou « *One Health* » considère que la santé humaine, celle animale et celle des écosystèmes sont interconnectées et forment donc, un tout.

---

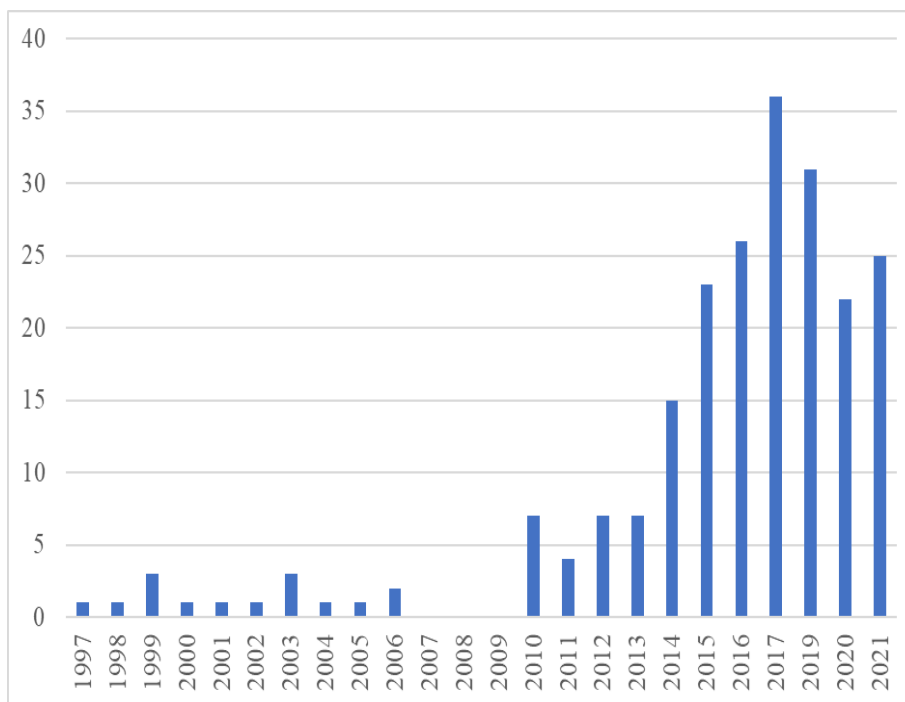
<sup>1</sup> Le terme générique TEM est bien connu des bactériologistes. Il signifie TEMONIERA en référence au premier malade, grec, avec une infection urinaire à *Escherichia coli* résistant à l'ampicilline en 1963 alors que l'ampicilline avait été introduite en 1961.

Je viens d'évoquer l'émergence en 1963 de la résistance enzymatique (TEM-1) aux aminopénicillines. Or de récents travaux de génomique chez les *Salmonella* démontrent que le gène *bla*TEM existait dès 1959 en France et sa diffusion plasmidique aurait été favorisée par l'introduction des pénicillines à spectre étroit prescrites dans les années 50 (Tran-Dien *et al.* 2018). Au plan national, comme l'avait dit le réanimateur Benoit Schlemmer devant notre Assemblée en novembre 2011 : « *jusqu'à la fin des années 1980, les découvertes des industriels avaient autorisé les praticiens à ignorer, ou presque, l'essor des résistances bactériennes aux antibiotiques* ». Il convient de rappeler l'action novatrice du milieu médical français par la mise en œuvre d'actions concertées visant à promouvoir la surveillance des résistances et des consommations par le 1<sup>er</sup> Plan national d'actions pour préserver l'efficacité des antibiotiques dès 2002 ([https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_National.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_National.pdf)). N'oublions pas qu'en 2012, le premier plan EcoAntibio a été lancé par notre ministère.

Plus récemment, Agnès Buzyn, Ministre des solidarités et de la santé, et Stéphane Travert, Ministre de l'agriculture et de l'alimentation, avaient salué son excellent bilan : « *Les objectifs chiffrés de réduction de l'usage des antibiotiques ont été non seulement atteints mais largement surpassés* ». Ainsi, l'antibiorésistance est-il devenu un sujet majeur dans le monde entier. Ce terme qui se substitue à celui de résistance aux antibiotiques recueille plus de 410 000 liens sur *Google* et se développe en termes de publications depuis 2012 ; il ne faudrait pas constater un relâchement (Figure 1). Enfin, notre compagnie s'est fortement impliquée dans cette thématique, il y a plus de 20 ans en particulier, en organisant des séances thématiques ou en suscitant des communications et il convenait d'en rappeler certains écrits, mais aussi de présenter les excellents résultats de notre profession en termes d'évolution de la consommation d'antibiotiques, de surveillance de la résistance chez l'animal en bonne santé ou malade à l'occasion de ce numéro spécial.

Que leurs auteurs en soient vivement remerciés.





**Figure 1 :** Antibiorésistance : évolution du nombre de publications de 1997 à 2021 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>).

## RÉFÉRENCES

Abraham EP & Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature*. 1940; 46: 837.

Tran-Dien A, Le Hello S, Bouchier C, Weill FX. Early transmissible ampicillin resistance in zoonotic *Salmonella enterica* serotype *Typhimurium* in the late 1950s: a retrospective, whole-genome sequencing study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:207-214.

## SOMMAIRE

### Les mécanismes

- Courvalin P. La résistance des bactéries aux antibiotiques : combinaisons de mécanismes biochimiques et génétiques. .... 7
- Aires J. Les systèmes d'efflux actifs bactériens : caractérisation et modélisation pour quelles perspectives ? ..... 13
- Philippon A & Arlet G. Gène chromosomique bactérien spécifique d'espèce ou la fin du mythe ! Exemples de  $\beta$ -lactamases. .... 19
- Philippon A, Arlet G, Iorga B. Bêta-lactamases BLSE de type CTX-M. .... 27

### En médecine vétérinaire

- Sanders P. L'antibiorésistance en médecine vétérinaire : enjeux de santé publique et de santé animale. .... 37
- Madec J-Y & Haenni M. Les staphylocoques dorés résistants à la méticilline (SARM) chez les animaux en France : prévalence et résistances associées. .... 44
- Armand-Lefèvre L, Ruimy R., Philippon A, Andreumont A. L'histoire de *Staphylococcus aureus* ST398 : un paradigme médical du 21<sup>ème</sup> siècle. .... 50
- Acar J. *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) d'origine animale et le danger pour l'homme. Conclusions. .... 58
- Weill F-X. Salmonelles non-typhiques d'origine animale et résistance aux antibiotiques. .... 59
- Haenni M, Lupo A, Madec J-Y. Résistance aux carbapénèmes chez les animaux en l'absence d'usage. .... 73

### La surveillance

- Ferrando R. Compte rendu de la thèse de doctorat ès sciences de Martel JL « Écopathologie des Enterobacteriaceae du veau : importance de l'antibiorésistance ». .... 78
- Chazel M, Buret Y, Meunier D, Calavas D. Le RESSAB, réseau d'épidémiosurveillance des salmonelloses bovines : fonctionnement et résultats. .... 79
- Jouy É, Meunier D, Martel J-L, Kobisch M, Coudert M, Sanders P. Méthodologie du réseau national de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les principales bactéries pathogènes des animaux de rente (RESAPATH). .... 84

Madec J-Y. État des lieux de la résistance aux antibiotiques chez l'animal en France : faits marquants et tendances : le bon usage des antibiotiques. ....	92
Lacroute H. Place de la colibacillose chez le jeune veau et antibiorésistance dans l'Allier (2011-2013). ....	98
Madec J-Y & Rousselot J-F. Zoonoses bactériennes canines, antibiothérapie et antibiorésistance en médecine canine. ....	108

## **Du bon usage**

Schlemmer B. Maîtrise des résistances bactériennes et bon usage des antibiotiques en santé humaine. En avons-nous fait assez ? : le bon usage des antibiotiques. ....	114
Sialelli J-N. L'usage des antibiotiques dans la filière porcine .....	118
Guaguère E. Référentiel d'utilisation des antibiotiques pour une prescription raisonnée en dermatologie. ....	122
Académie d'Agriculture, Académie Nationale de Médecine, Académie Nationale de Pharmacie et Académie Vétérinaire de France. La résistance aux antibiotiques : une impasse thérapeutique ? Implications nationales et internationales (2012-2013). Avis, recommandations .....	128
Ridremont B. Les vaccins vétérinaires dans la lutte contre l'antibiorésistance. ....	134

## **La réduction**

Debaere O. Ecoantibio : premier plan de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire (2012- 2016).....	140
---	-----

## **Les résultats**

Urban D, Chevance A, Bouchard D, Foures F. Surveillance de l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire en France et en Europe. ....	144
---	-----

## **La conclusion**

Pimenta M, Lacotte Y, Ploy M-C. Antibiorésistance et « Une Seule Santé » en pratique : le point de vue du bactériologiste. ....	150
Lacotte Y & Ploy M-C. Antibiorésistance à l'échelle « Une seule santé » : stratégies, enjeux et opportunités.....	153

# LA RÉSISTANCE DES BACTÉRIES AUX ANTIBIOTIQUES : COMBINAISONS DE MÉCANISMES BIOCHIMIQUES ET GÉNÉTIQUES

## *BACTERIAL ANTIBIOTIC RESISTANCE : COMBINATIONS OF BIOCHEMICAL AND GENETIC MECHANISMS*

Par Patrice COURVALIN<sup>(1)</sup>  
(communication présentée le 4 octobre 2007)

### RÉSUMÉ

L'utilisation, souvent abusive, des antibiotiques favorise l'évolution des bactéries vers la résistance entraînant fréquemment des échecs thérapeutiques. La résistance bactérienne peut être intrinsèque ou acquise. La résistance intrinsèque est spécifique d'espèce ou de genre et définit le spectre d'activité de l'antibiotique. La résistance acquise est présente seulement dans certaines souches de l'espèce ou du genre. Elle est le résultat de mutations dans un gène localisé dans le chromosome de la bactérie ou dans un plasmide ou celui de l'acquisition d'informations génétiques, principalement par conjugaison ou transformation.

**Mots-clés :** antibiotique, bactérie, conjugaison, intégron, mutation, plasmide, résistance, transposon.

### SUMMARY

*The use of antibiotics, often excessive, promotes the development of bacterial resistance, frequently resulting in therapeutic failure. Bacterial resistance can be intrinsic or acquired. Intrinsic resistance is species or genus specific and define the spectrum of activity of the antibiotic. Acquired resistance is only present in certain strains of the species or genus. It is due either to a mutation in a gene located in the host chromosome or in a plasmid, or to the acquisition of genetic information by a bacterium, mainly by conjugation or transformation.*

**Key words:** antibiotic, bacteria, conjugation, integron, mutation, plasmid, resistance, transposon.

(1) Unité des Agents Antibactériens, Institut Pasteur, 25-28 rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15, France. E-mail : pcourval@pasteur.fr



En réponse à la pression de sélection antibiotique, les bactéries ont développé, tant sur le plan biochimique que génétique, de nombreux mécanismes conférant la résistance à la bactérie hôte, ainsi que sa capacité de transmission à d'autres bactéries. Ces microorganismes combinent notamment des mécanismes à large spectre de substrats, qui leur permettent de résister simultanément à diverses classes d'antibiotiques et de devenir ainsi multirésistants.

Les nombreux antibiotiques utilisés en médecine humaine, vétérinaire ou vis-à-vis des bactéries phytopathogènes peuvent être regroupés en classes. Ceux appartenant à la même classe ont des structures chimiques apparentées. Ils ont donc, en général, la même cible dans la cellule et par là le même mode d'action. Ils sont donc soumis aux mêmes mécanismes de résistance. L'étude de la résistance et le raisonnement en ce qui a trait aux mécanismes biochimiques doivent donc se faire en termes de classes et non de molécules isolées.

## TYPES DE RÉSISTANCE

Il existe deux grands types de résistance aux antibiotiques, la résistance intrinsèque et la résistance acquise. La résistance intrinsèque (ou naturelle ou insensibilité) est présente chez toutes les bactéries de la même espèce ou du même genre bactérien. Elle délimite le spectre d'action des antibiotiques. Par exemple, la présence d'une membrane externe chez les bacilles à Gram négatif entraîne la résistance à diverses classes de molécules par imperméabilité (glycopeptides, macrolides, lincosamides, streptogramines, etc.).

A l'inverse, la résistance acquise n'est présente que chez certaines souches de la même espèce ou du même genre ; dans certains cas, elle peut concerner la grande majorité de ces souches comme, par exemple, la production de pénicillinase chez le staphylocoque qui intéresse plus de 90 % des souches.

Sur le plan biochimique, les bactéries ont développé quatre grands mécanismes d'acquisition de la résistance (**figure 1**) : i) la modification de la cible, qui entraîne une perte d'affinité de l'antibiotique pour cette dernière ; ii) la production d'une enzyme qui va détoxifier l'antibiotique ; iii) l'imperméabilité, notamment par diminution du diamètre des porines (pores au niveau de la membrane externe) chez les bacilles à Gram négatif et iv) l'efflux des antibiotiques à l'extérieur de la cellule par des pompes énergie dépendantes. Le motif commun à ces différents mécanismes de résistance est d'empêcher l'interaction de l'antibiotique avec sa cible.

Sur le plan génétique, la résistance peut être acquise par deux voies totalement distinctes. Soit des mutations dans le génome, on parlera alors de transmission verticale à la descendance, soit l'acquisition d'information génétique étrangère, en provenance d'autres bactéries, par transfert horizontal.

## BIOCHIMIE DE LA RÉSISTANCE

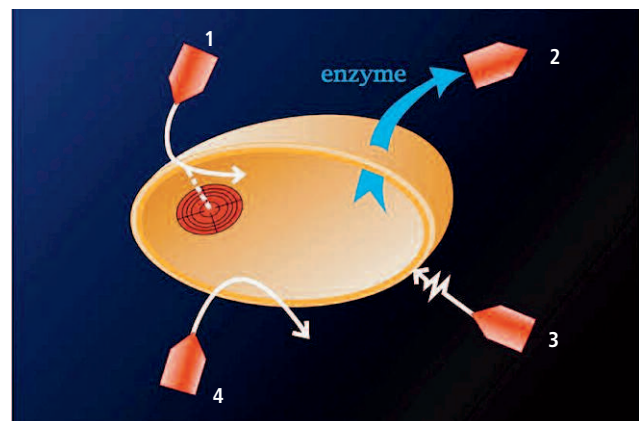
### Résistance croisée

La résistance croisée correspond à la résistance à tous les membres d'une classe d'antibiotiques due à un seul mécanisme de résistance. La résistance est de niveau variable selon les antibiotiques, en général d'autant plus faible que la molécule est plus active. Un mécanisme de résistance n'a donc pas de valeur absolue ; il amplifie le niveau d'antibiotique que peut tolérer la bactérie hôte. Ce niveau sera d'autant plus élevé que l'espèce bactérienne est moins sensible au départ. C'est ainsi que le même déterminant de la résistance confèrera à *Pseudomonas aeruginosa*, qui est naturellement peu sensible, un niveau de résistance très supérieur à celui chez *Neisseria meningitidis* qui est extrêmement sensible.

Parmi les nombreux cas de résistance croisée, on peut citer les mutations dans les topoisomères de type II, gyrase et topoisomérase IV, conférant la résistance aux fluoroquinolones (**tableau 1**) ou la résistance aux 4-6-desoxystreptamines par méthylation de l'ARN 16S (Galimand *et al.* 2005). La conséquence majeure de la résistance croisée est la sélection croisée : n'importe quel antibiotique de la classe peut sélectionner des bactéries résistantes à tous les autres membres.

### Co-résistance

Dans la co-résistance, plusieurs mécanismes de résistance sont associés chez la même bactérie, parfois stabilisés par intégration dans le chromosome. Chacun confère (par résistance croisée) la résistance à une classe d'antibiotiques, ce qui entraîne *in fine* un large phénotype résistant de la bactérie hôte. Là encore, la conséquence de cette organisation génétique est la co-sélection. Dans ce cas, une classe d'antibiotiques à laquelle la bactérie est résistante pourra sélectionner la résistance à des classes d'antibiotiques non reliées. Ceci est par exemple le cas chez les pneumocoques (**tableau 2**).



**Figure 1 :** Principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques. 1- modification de la cible, qui entraîne une perte d'affinité de l'antibiotique pour cette dernière ; 2- production d'une enzyme qui va détoxifier l'antibiotique ; 3- imperméabilité, notamment par diminution du diamètre des porines chez les bacilles à Gram négatif ; 4- efflux des antibiotiques à l'extérieur de la cellule par des pompes énergie dépendantes.

Mutation <sup>(a)</sup>			Concentration minimale inhibitrice (CMI, mg/L) de <sup>(b)</sup>						
GyrA	ParC	ParE	CIP	OfI	Lev	Spa	Gre	Mox	Gat
-	-	-	1	1	1	0,25	0,25	0,25	0,25
Ser83-Phe	-	-	2	4	4	4	2	2	1
Ser83-Tyr	-	-	2	4	4	4	2	2	1
-	Asp83-His	-	8	4	4	0,5	0,5	0,5	0,5
-	Ser79-Phe	-	8	8	4	0,5	1	1	0,5
-	-	Asp435-Asn	8	8	4	0,25	0,5	0,5	0,5
Ser83-Phe	Asp83-His	-	32	32	16	16	16	4	4
Ser83-Tyr	Asp83-His	-	32	32	16	16	16	4	4
Ser83-Tyr	Ser79-Phe	-	16	32	16	8	8	4	4
Ser83-Phe	Ser79-Phe	-	32	32	16	16	16	8	4
Ser83-Phe	-	Asp435-Asn	16	64	32	8	8	8	8
Ser83-Phe	Asp83-His	Asp435-Asn	64	64	32	16	16	8	8

**Tableau 1 :** Sensibilité de transformants de *S. pneumoniae* aux fluoroquinolones.

(a) GyrA, gyrase sous-unité A ; ParC, ParE, topoisomérase IV sous-unité C et E, respectivement.

(b) Cip, ciprofloxacine ; Gat, gatifloxacine ; Gre, grépafloraxine ; Lev, levofloxacine ; OfI, ofloxacine ; Spa, sparfloxacine. Par exemple, l'association des trois mutations (dernière ligne) confère la plus forte résistance aux fluoroquinolones appréciée par la concentration minimale d'antibiotique (exprimée en mg/L) qui inhibe la croissance visible de la bactérie.

En France, parmi les isolats cliniques de pneumocoques, 46 % des souches sont sensibles à la pénicilline G, alors que 54 % sont résistantes à cet antibiotique (Goldstein 1999). Si l'on compare la résistance de ces deux groupes de bactéries aux autres classes d'antibiotiques, au vu des résultats présentés dans les deux premières lignes du **tableau 2**, on note que les souches résistantes sont beaucoup plus fréquemment résistantes à ces autres classes. Si maintenant on ne s'intéresse qu'aux souches résistantes à la pénicilline G (c'est-à-dire qu'on les considère 100 %), on s'aperçoit que la résistance aux autres classes est alors extrêmement élevée (voir les résultats dans les colonnes correspondant aux quatre dernières lignes du **tableau 2**) : par exemple, l'administration de l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim®, l'antibiotique le plus utilisé au monde, notamment chez les malades atteints de SIDA), a 88 % de chance de co-sélectionner une souche de pneumocoque résistante à la pénicilline G, bien que ces molécules aient des modes d'action totalement distincts et soient l'objet de mécanismes de résistance différents.

Un autre exemple de système de co-résistance est fourni par les intégrons. Les bacilles à Gram négatif ont développé un système très élégant et efficace de capture et d'expression de gènes de résistance (très exactement ce que tentent d'obtenir les expériences de clonage de gènes au laboratoire) : les intégrons. De petits fragments d'ADN bicaténaires circulaires qui ne contiennent qu'un gène de résistance (et ne peuvent donc répliquer de manière autonome), flottent dans le cytoplasme des bactéries (cassette R, **figure 2**). Ils peuvent s'intégrer de façon réversible et spécifique de site, grâce à l'activité d'une intégrase (Int), en aval d'un promoteur fort P<sub>C</sub>, par recombinaison entre les séquences attC et attI, respectivement les sites d'attachement des cassettes et de l'intégron. Ceci permet l'expression du

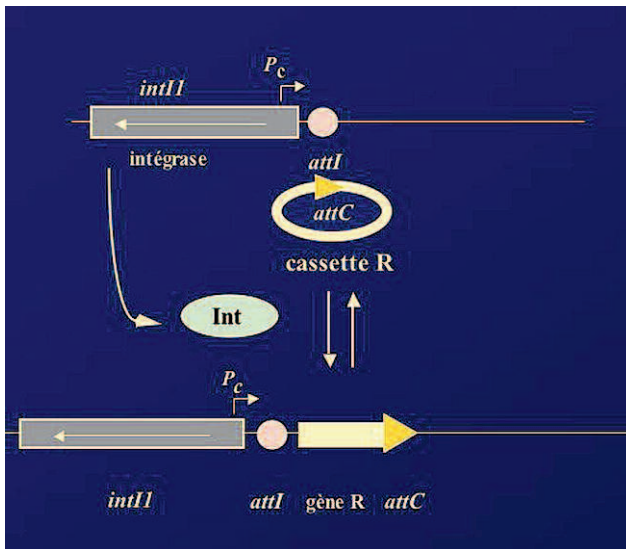
gène de résistance (**figure 2**). En présence d'antibiotique, les bactéries ayant intégré un gène conférant la résistance à cette molécule seront sélectionnées. Par contre, en l'absence d'antibiotique, les bactéries qui n'avaient pas intégré le gène et donc ne l'expriment pas, ne dépensent pas (ou très peu) d'énergie pour une résistance inutile. Leur « fitness » ou degré de compétition dans un environnement sans antibiotique sera donc analogue à celui des bactéries sensibles. L'acquisition de la résistance par une bactérie correspond au gain d'une fonction. Ceci implique un coût biologique pour la bactérie, qui se traduit par une baisse de fitness, c'est-à-dire de compétitivité par rapport à la souche parentale sensible en l'absence d'antibiotique dans le milieu environnant. Pour être écologiquement compétitive et donc respecter au mieux le principe de parcimonie (c'est-à-dire dimi-

S. pneumoniae (%)	Résistant à (%)				
	PenG <sup>(a)</sup>	Em	Cm	Tc	Tp-Su
PenS (46 %)	0	20	14	15	10
PenI + R (54 %)	100	80	38	51	66
EmR	82	100			
CmR	77		100		
TcR	80			100	
Tp-SuR	88				100

**Tableau 2 :** Résistance aux antibiotiques chez *S. pneumoniae* en France (Goldstein 1999).

(a) Cm, chloramphénicol ; Em, érythromycine ; PenG, pénicilline G ; Su, sulfamides ; Tc, tétracyclines ; Tp-Su, triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim®).

R et S, respectivement souches résistantes et sensibles : par exemple, PenS : souche de *Pneumonia* sensible à la pénicilline G, PenI + R : souche intermédiaire résistante à la pénicilline G à 54 %, EmR : souche résistante à l'érythromicine à 100 % etc. Explications dans le texte.



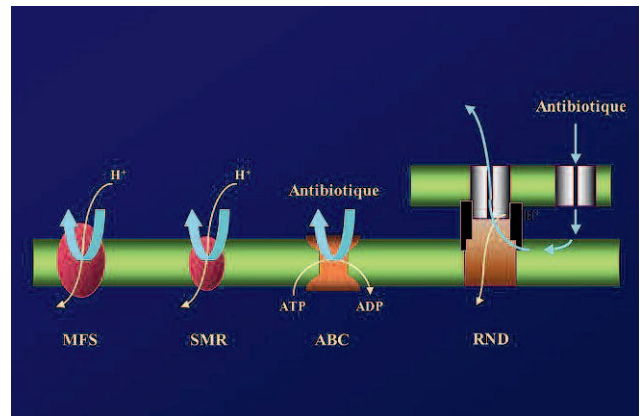
**Figure 2 :** Structure d'un intégron et intégration d'une cassette attC, site d'attachement des cassettes ; attI, site d'attachement de l'intégron ; intI1, gène de l'intégrase ; Int, intégrase ; Pc, promoteur des cassettes ; R, résistance. Explications dans le texte.

nuer l'énergie qu'elles dépensent pour devenir résistantes), les bactéries ont dû développer des approches diverses. Une des plus efficaces et des plus répandues est l'induction de la résistance, qui fait que la résistance n'est exprimée que lorsque la bactérie est en contact avec l'antibiotique, lequel se comporte alors comme un inducteur de l'expression de la résistance à lui-même, c'est-à-dire lorsque la résistance est requise.

### Résistance croisée étendue

Ce type de résistance est dû à la présence d'un seul mécanisme de résistance (il s'agit donc bien d'une résistance croisée), mais qui a la capacité de conférer la résistance à plusieurs classes d'antibiotiques, d'où l'adjectif « étendue ». Là encore, la conséquence en est la sélection croisée étendue, c'est-à-dire que, comme dans la co-sélection mais pour une différente organisation biochimique et génétique, une classe d'antibiotiques peut sélectionner des bactéries résistantes à d'autres classes de molécules.

Ceci est par exemple le cas de la résistance par surexpression de pompes d'efflux qui peuvent avoir des profils de substrats très étendus. Les pompes, qui sont des protéines membranaires, sont regroupées en super-familles qui tirent leur énergie soit de la force proton-motrice, soit de l'hydrolyse de l'ATP (figure 3). Chez les bactéries à Gram négatif, les pompes de type RND (*resistance-nodulation and cell division*) peuvent exporter un nombre élevé de molécules à activité antibiotique, de structures très différentes, mais également des biocides comme le triclosan. Ceci explique que l'utilisation de ces détergents peut sélectionner, à la suite d'un seul événement mutationnel dans un gène de régulation, des bactéries d'emblée multirésistantes. En effet, ces pompes, qui doivent être considérées comme les reins de la bactérie, exportent les produits toxiques pour la cellule, principalement ceux provenant du catabolisme et les gènes de structure



**Figure 3 :** Familles de pompes d'efflux. La famille ABC (pour ATP Binding Cassette) rassemble des transporteurs primaires qui hydrolysent l'ATP. Les familles RND (pour Resistance Nodulation and cell Division), MSF (pour Major Facilitation Superfamily) et SMR (pour Small Multidrug Resistance) correspondent à des transporteurs secondaires utilisant le gradient de protons ( $H^+$ ) comme source d'énergie. La figure montre les trois composantes du transporteur RND : une protéine de transport dans la membrane, une protéine dans le périplasma formant un canal et reliant les deux membranes et une protéine dans la membrane externe de type porine, expulsant le substrat.

correspondants sont faiblement exprimés. Leur expression est régulée, de façon positive ou négative, et une mutation dans un des gènes de régulation (répresseur, activateur, système à deux composantes) entraînera la surexpression de la pompe et la résistance aux divers substrats. Ainsi donc, le plus petit événement génétique concevable, une mutation ponctuelle, peut entraîner la résistance à un nombre élevé de classes d'antibiotiques en une seule étape.

### Résistance additive

Si la recherche pharmaceutique a découvert peu de nouvelles classes d'antibiotiques au cours des dernières décennies (en fait uniquement les oxazolidinones au cours des quarante dernières années), elle a amélioré l'activité des molécules, leurs propriétés pharmacocinétiques et diminué leur toxicité. Par ailleurs, la tendance en thérapeutique des maladies infectieuses est aux traitements plus courts à des posologies plus élevées, notamment pour diminuer la sélection de bactéries résistantes. C'est pourquoi, en cas de prescription, notamment par voie locale, les bactéries doivent faire face à un bouleversement transitoire mais brutal et important de leur environnement. Ceci est par exemple la situation après prescription par voie orale d'antibiotiques ne franchissant pas la barrière digestive, comme les glycopeptides ou les macrolides et apparentés. Pour faire face, les bactéries associent fréquemment deux gènes conférant la résistance à la même classe d'antibiotiques par des mécanismes différents. Dans le cas, par exemple, de *Staphylococcus aureus* vis-à-vis des tétracyclines (tableau 3), ces bactéries combinent la résistance par efflux [tet (K)] avec celle par protection de la cible [tet (M)] et le niveau du phénotype résultant est très précisément l'addition de ceux des deux phénotypes de résistance isolés.

### Résistance coopérative

Dans d'autres systèmes de résistance, la combinaison de deux mécanismes différents de résistance à la même classe d'antibiotiques peut aboutir à une résistance plus élevée que celle due à la simple superposition des deux composants de l'association, comme pour l'érythromycine chez *Escherichia coli* (tableau 4). Des bactéries de cette espèce, isolées du tube digestif de malades recevant de l'érythromycine par voie orale, hébergent soit le gène *ereB* conférant la résistance par hydrolyse de la molécule, soit le gène *ermB* qui dirige la synthèse d'une méthylase de l'ARN 23S, qui modifie le site de fixation de l'antibiotique sur sa cible, soit les deux gènes. La combinaison des deux mécanismes est synergique et confère de très hauts niveaux de résistance à l'érythromycine, qui sont nécessaires, compte tenu des très fortes concentrations de l'antibiotique dans le tube digestif des patients (Andremont *et al.* 1986; Arthur & Courvalin, 1986).

### GÉNÉTIQUE DE LA RÉSISTANCE

Les gènes de résistance sont transitoirement utiles aux bactéries et il est donc logique qu'ils soient transférables et fréquemment portés par des éléments génétiques mobiles, le raisonnement devant s'appliquer au niveau de la population bactérienne et non de la bactérie isolée.

#### Facilitation du transfert de la résistance

Certains transposons ont une structure modulaire telle qu'un antibiotique auquel ils confèrent la résistance, peut stimuler spécifiquement leur transfert de bactérie à bactérie. Les transposons conjugatifs, qui sont des éléments génétiques mobiles très répandus chez les cocci à Gram positif (entérocoques, streptocoques y compris les pneumocoques), contiennent le gène *tet* (M) qui, comme nous l'avons vu, confère la résistance à la tétracycline. Ce déterminant de résistance est présent soit seul, soit, comme dans le cas de Tn1545, associé à d'autres gènes de résistance aux macrolides et aux aminosides (Courvalin & Carlier, 1987). L'exposition de bactéries hébergeant Tn1545 à de faibles concentrations de tétracycline aboutit à une augmentation de 10 à 100 fois de la fréquence du transfert de l'élément et ceci, tant *in vitro* qu'*in vivo* dans le tube digestif de souris gnotobiotiques (Doucet-Populaire *et al.* 1991). Ceci souligne, s'il en était besoin, les effets délétères de la supplémentation par les antibiotiques de l'alimentation animale. En effet ces pratiques, non seulement sélectionnent, dans le tube digestif des animaux, des bactéries résistantes à l'antibiotique utilisé qui peuvent ensuite coloniser l'homme, mais permettent également la dissémination de la résistance pas seulement à celui-ci mais aussi à d'autres classes de molécules. Ces pratiques, qui ont été bannies en Europe en l'an 2000 mais qui perdurent dans d'autres régions du monde, sont d'autant plus regrettables que le transfert de gènes de résistance de bactéries animales à bactéries humaines a été également démontré dans le tube digestif des souris, y compris en l'absence d'antibiotique (Moubareck *et al.* 2003).

### Induction de la transformation chez *Streptococcus pneumoniae*

La transformation naturelle est la capacité qu'ont les bactéries qui appartiennent à certaines espèces (*S. pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*, *Neisseria spp.*) et qui sont en état de compétence d'incorporer de l'ADN nu de l'environnement (Maynard Smith *et al.* 1991). Il a été montré récemment que de faibles concentrations de certains aminosides ou fluoroquinolones (ces dernières molécules sont très utilisées dans le monde animal notamment chez les volailles et les poissons d'élevage) peuvent induire de façon très efficace l'état de compétence chez *S. pneumoniae* sans tuer les bactéries (Prudhomme *et al.* 2006). Il apparaît donc que le stress induit par les antibiotiques augmente le taux d'échange génétique y compris celui des gènes conférant la résistance.

Gène	S. aureus	
	Tétracycline	Minocycline
Aucun	1	0,4
<i>tet</i> (K)	115	0,8
<i>tet</i> (M)	91	10,4
<i>tet</i> (K) + <i>tet</i> (M)	210	12,8

Tableau 3 : Moyenne géométrique des CMI<sub>s</sub> (mg/L) des tétracyclines contre *S. aureus* hébergeant différents gènes *tet*

Gène	Erythromycine	Pristinamycine
Aucun	4	2
<i>ereB</i>	128	2
<i>ermB</i>	16	2
<i>ereB</i> + <i>ermB</i>	1024	2

Tableau 4 : CMI<sub>s</sub> (mg/L) de l'érythromycine contre *E. coli* hébergeant divers gènes de résistance.

### CONCLUSION

Comme nous venons de le voir, il existe une multiplicité de mécanismes biochimiques et de systèmes génétiques permettant aux bactéries d'échapper à l'activité des antibiotiques. Cette diversité, combinée à l'utilisation extensive et fréquemment abusive des antibiotiques, rend compte de l'évolution vers la résistance des bactéries observée, principalement, au cours des dernières décennies. Cependant, l'étude de cette résistance a permis d'intéressantes découvertes, tant au niveau de l'organisation de l'information génétique des procaryotes (transposons, conjugatifs, intégrons) que du contrôle de son expression (Depardieu *et al.* 2007).



## BIBLIOGRAPHIE

- Andremont, A., Gerbaud, G., Courvalin, P. 1986. Plasmid-mediated high-level resistance to erythromycin in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 29: 515 – 518.
- Arthur, M. & Courvalin, P. 1986. Contribution of two different mechanisms to erythromycin resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 30: 694 – 700.
- Courvalin, P. & Carlier, C. 1987. Tn1545: A conjugative shuttle transposon. *Mol Gen Genet.* 206: 259 – 264.
- Depardieu, F., Podglajen, I., Leclercq, R., Collatz, E., Courvalin, P. 2007. Modes and modulations of antibiotic resistance gene expression. *Clin Microbiol Rev.* 20: 79 – 114.
- Doucet-Populaire, F., Trieu-Cuot, P., Dosbaa, I., Andremont, A., Courvalin, P. 1991. Inducible transfer of conjugative transposon Tn1545 from *Enterococcus faecalis* to *Listeria monocytogenes* in the digestive tract of gnotobiotic mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 35: 185 – 187.
- Galimand, M., Sabtcheva, S., Courvalin, P., Lambert, T. 2005. Worldwide disseminated *armA* aminoglycoside resistance methylase gene is borne by composite transposon Tn1548. *Antimicrob Agents Chemother.* 49: 2949 – 2953.
- Goldstein, F.W. 1999. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: selection by both  $\beta$ -lactam and non  $\beta$ -lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 44: 141 – 144.
- Maynard Smith, J., Dowson, C.G., Spratt, B.G. 1991. Localized sex in bacteria. *Nature* 349: 29 – 31.
- Moubareck, C., Bourgeois, N., Courvalin, P., Doucet-Populaire, F. 2003. Multiple antibiotic resistance gene transfer from animal to human enterococci in the digestive tract of gnotobiotic mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 47: 2993 – 2996.
- Prudhomme, M., Attaiech, L., Sanchez, G., Martin, B., Claverys, J.-P. 2006. Antibiotic stress induces genetic transformability in the human pathogen *Streptococcus pneumoniae*. *Science.* 313: 89 – 92.

# LES SYSTÈMES D'EFFLUX ACTIFS BACTÉRIENS : CARACTÉRISATION ET MODÉLISATION POUR QUELLES PERSPECTIVES ?

## *BACTERIA EFFLUX PUMPS: CHARACTERIZATION AND MOLECULAR MODELISATION FOR WHICH PERSPECTIVES?*

Par Julio AIRES<sup>1</sup>

(Communication présentée le 6 octobre 2011)

### **RÉSUMÉ**

Depuis la découverte et l'utilisation des antibiotiques, l'antibiothérapie a permis le traitement d'un grand nombre d'infections bactériennes, voire parasitaires et d'améliorer l'espérance de vie humaine. Néanmoins, l'utilisation des antibiotiques a conduit inexorablement au développement progressif de résistances bactériennes. Parmi les stratégies développées par les bactéries pour s'affranchir de l'action souvent létale des antibiotiques, l'imperméabilité de la paroi et en particulier les phénomènes d'efflux actifs des antibiotiques participent à l'émergence de résistances. Les pompes à efflux sont des protéines bactériennes ubiquitaires qui reconnaissent de façon primaire des substrats physiologiques. L'activité de transport opportuniste des antibiotiques par ces systèmes, en association avec d'autres mécanismes de résistance, est responsable de la sélection de souches multi-résistantes de haut niveau à l'origine d'impasses thérapeutiques. Les données récoltées par la caractérisation et la modélisation moléculaire du fonctionnement des pompes à efflux bactériennes, permettent actuellement de définir des stratégies qui pourront conduire au développement de nouvelles molécules capables d'inhiber ces systèmes. En attendant, des méthodes applicables en routine dans les laboratoires hospitaliers doivent être proposées pour détecter les pompes à efflux et limiter ainsi les phénomènes de résistance de haut niveau, redoutés en thérapeutique.

**Mots-clés :** pompes à efflux, bactéries, résistance aux antibiotiques, clinique, inhibiteurs de pompes à efflux.

### **SUMMARY**

*Since their discovery, antibiotic have cured a large number of bacterial infections and improved human life expectancy. However, the use of antibiotics has also led inexorably to the progressive development of bacterial resistance. Among the strategies developed by bacteria to overcome the action of antibiotics, impermeability of the wall and especially active efflux of antibiotics contributed to the emergence of resistance. Efflux pumps are ubiquitous bacterial proteins that recognize in the first place physiological substrates. However, opportunistic antibiotic transport activity by these systems, combined with other resistance mechanisms are responsible for the selection of strains highly resistant to multiple antibiotics, resulting in therapeutic failures. Research data provided by the characterization and molecular modelization of bacterial efflux pumps has been used to define strategies which may lead to the development of new molecules able to inhibit these systems. Meanwhile, new methods for the routine detection of efflux pumps by hospital laboratories are needed to limit the development of high-level multidrug resistance.*

**Keywords:** efflux pumps, bacteria, antibiotic resistance, clinics, efflux pumps inhibitors.

(1) Université Paris Descartes, EA4065, Laboratoire de Microbiologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, 4 avenue de l'observatoire, 75006 Paris.

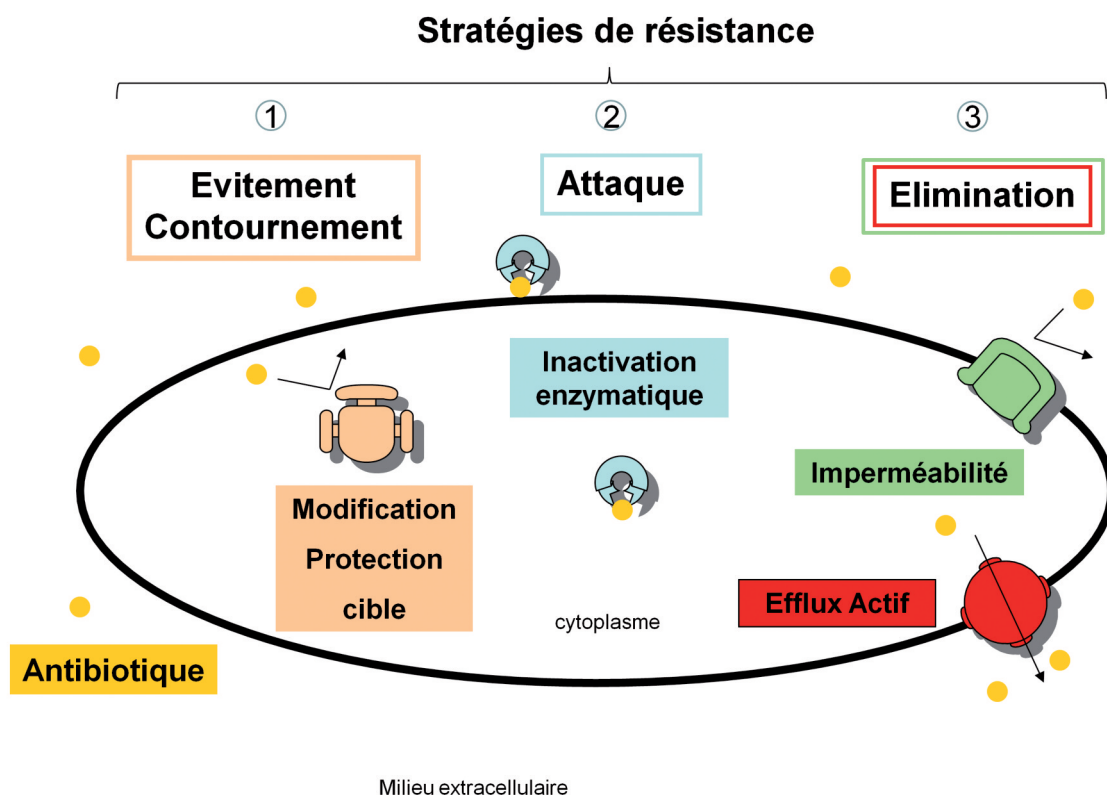
## INTRODUCTION

Fleming, Florey et Chain reçoivent le prix Nobel de Physiologie-Médecine pour « la découverte de la pénicilline et ses effets curatifs de nombreuses maladies infectieuses » en 1945. L'isolement des premiers antibiotiques dans les années 1940 à partir de cultures de microorganismes a conduit au développement d'un certain nombre de molécules issues de la modification chimique des substances naturelles connues (molécules « hémi-synthétiques ») ou entièrement issues de la synthèse chimique (« agents antibactériens »). Aujourd'hui la tuberculose, la pneumonie, la diphtérie, la syphilis ou encore le tétanos contre lesquelles il n'existait aucun remède il y a 60 ans, peuvent désormais être traités grâce aux antibiotiques. Si l'avènement de l'antibiothérapie permet de lutter contre un certain nombre de maladies infectieuses, l'utilisation des antibiotiques s'est accompagnée de l'émergence de bactéries résistantes. Ces résistances peuvent être le résultat de mutations spontanées avec activation ou modification de déterminants génétiques existants ou la conséquence de l'acquisition de gènes situés sur des éléments génétiques mobiles (plasmide, transposon par exemple). Elles peuvent avoir un spectre étroit, limité à un ou quelques antibiotiques de structure voisine, mais on observe depuis plusieurs années l'émergence de résistances croisées à des molécules de structures et de modes d'actions différents.

Les bactéries ont développé différentes stratégies pour s'affranchir de l'action létale des antibiotiques qui s'appuient sur trois types de mécanismes de résistance (*figure 1*) :

- 1) la modification de la cible des antibiotiques (mutation de l'ADN gyrase et de la topo-isomérase IV entraînant l'inefficacité des fluoroquinolones, ou encore altération de la cible ribosomale des macrolides ou des tétracyclines) ;
- 2) la production d'enzymes inactivatrices des antibiotiques (bêta-lactamases, aminosides phosphotransférase, aminosides adényltransférase, aminosides acétyltransférase) ;
- 3) l'imperméabilité de la paroi bactérienne. Ce dernier mécanisme contribue à diminuer la concentration d'antibiotique en contact avec la cible : ce phénomène peut avoir lieu par modification des composants de la paroi (porines) qui réduisent la vitesse de diffusion des antibiotiques et/ou par leur expulsion de manière active vers le milieu extracellulaire *via* des transporteurs membranaires appelés pompes d'efflux.

Cette communication se limitera aux perspectives apportées en thérapeutique par la caractérisation et la modélisation moléculaire des pompes à efflux (pour plus de détail sur les différents aspects des systèmes d'efflux bactériens, j'invite les lecteurs à consulter parmi les nombreuses excellentes revues sur le sujet celles de Li & Nikaido, 2004 et Li & Nikaido, 2009).



**Figure 1** : Principaux mécanismes de résistance bactérienne vis-à-vis des antibiotiques.

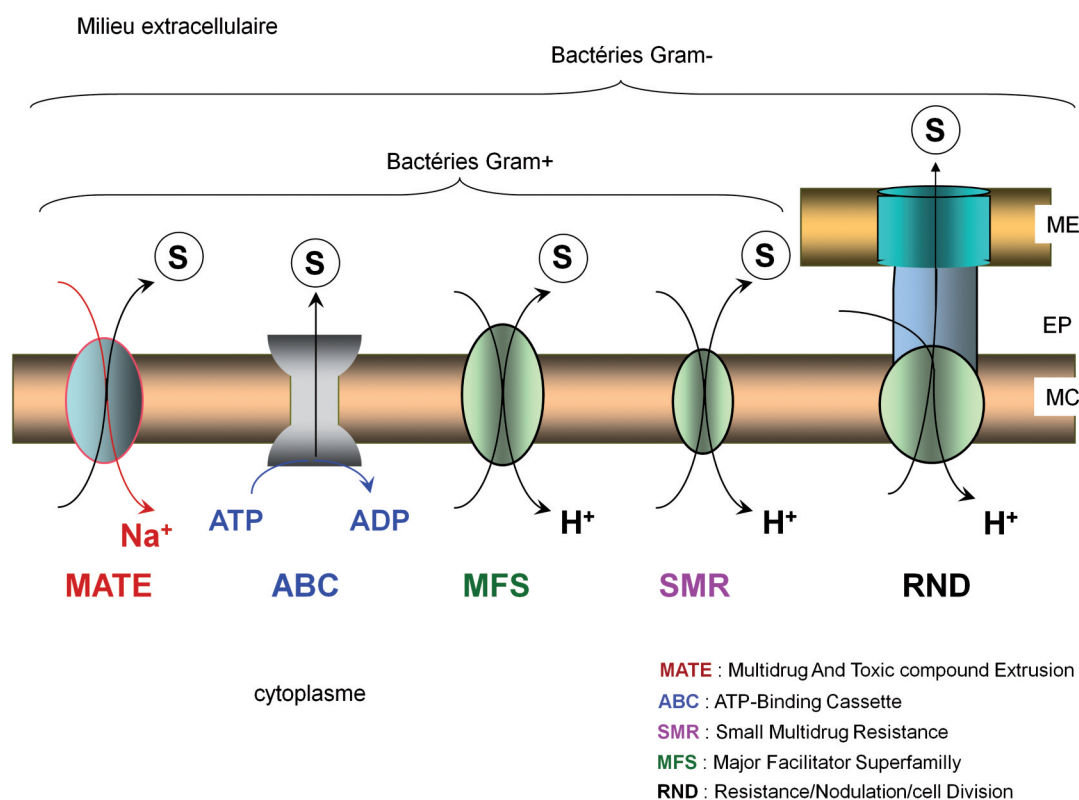
## POMPES À EFFLUX BACTÉRIENNES

Si les premières pompes d'efflux ont été décrites comme des transporteurs d'ion spécifique conférant à *Escherichia coli* une résistance vis-à-vis de la tétracycline (Levy & McMurry, 1978), d'autres transporteurs ont été décrits, qui sont capables de prendre en charge des composés de structures très différentes (Li & Nikaido, 2004 ; Li & Nikaido, 2009). Ces systèmes se révèlent être ubiquitaires et sont largement représentés dans le monde bactérien : on les retrouve chez les bactéries non cultivables, pathogènes ou non pathogènes, de l'environnement. D'un point de vue physiologique, les bactéries utilisent les pompes à efflux comme mécanismes de défense et de détoxification vis-à-vis des composés toxiques de l'environnement (métaux lourds, sels biliaries, solvants organiques, antiseptiques, ...). On considère que les pompes à efflux participent également à l'élimination des métabolites endogènes ou à la sécrétion de produits cellulaires (toxines, bactériocines, facteurs de virulence, ...) (Li & Nikaido, 2004 ; Li & Nikaido, 2009).

Les différents transporteurs membranaires ont pu être classés en se basant sur des données fonctionnelles et phylogénétiques (<http://www.tcdb.org/>). Les transporteurs bactériens de type pompe à efflux capables de transporter les antibiotiques les plus importants sont regroupés dans deux superfamilles : celle des ABC (*ATP-binding-cassette*) transporteurs (transporteurs primaires) et celle des transporteurs utilisant le potentiel électrochimique membranaire [transporteurs secondaires de la famille des SMR (*Small*

*Multidrug Resistance*), MFS (*Major Facilitator Superfamily*), RND (*Resistance/Nodulation/cell Division*), MATE (*Multidrug And Toxic compound Extrusion*)] (**figure 2**). On distingue ainsi les pompes à efflux utilisant leur énergie soit par la dissipation d'un gradient de protons (SMR, MFS, RND) ou d'ions  $\text{Na}^+$  (MATE), soit par hydrolyse de l'ATP (ABC) (**figure 2**).

La topologie des pompes à efflux (c'est-à-dire la façon dont la ou les protéine(s) se dispose(nt) au travers de la membrane) est différente selon les bactéries considérées (**figure 2**). Les pompes d'efflux présentes chez les bactéries à Gram positif ne sont constituées que de transporteurs localisés dans la membrane cytoplasmique, directement responsables de l'efflux vers l'espace sous-jacent au peptidoglycane, à partir duquel les molécules peuvent diffuser vers l'extérieur. Chez les bactéries à Gram négatif, du fait de la compartimentation de la paroi, on trouve des systèmes d'efflux mettant en jeu des complexes protéiques tripartites (systèmes appartenant à la famille des RND). En effet, la paroi des bactéries à Gram négatif est constituée de deux membranes (la membrane cytoplasmique et la membrane externe entourant le peptidoglycane) qui délimitent un compartiment intermédiaire appelé l'espace périplasmique. Cette organisation particulière implique que le transporteur localisé sur la membrane cytoplasmique soit associé à une protéine située au niveau de la membrane externe par l'intermédiaire d'une protéine de liaison. Ces trois protéines s'assemblent pour former un canal traversant l'espace périplasmique et les deux membranes (**figure 2**).



**Figure 2** : Représentation schématisée des cinq familles de pompes à efflux bactériennes. ME, membrane externe ; EP, espace périplasmique ; MC, membrane cytoplasmique ; S, substrat.



## CARACTÉRISATION ET MODÉLISATION

Les transporteurs sont des protéines dont la structure est variable mais qui contiennent toutes des segments transmembranaires (de 4 à 14). Les alignements de séquences primaires et secondaires des transporteurs suggèrent l'existence de protéines codées par des gènes ancestraux (Borges-Walmsley *et al.* 2003). D'un point de vue génétique, les gènes codant les transporteurs sont organisés en opérons. Ils sont le plus souvent sous l'influence d'un régulateur local, global, ou d'un système à deux composantes. Tout dysfonctionnement du régulateur peut conduire à une surexpression du système d'efflux qui se traduit par une augmentation du niveau de résistance bactérienne, évalué par la détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice ou CMI (mg/L). Certains transporteurs sont naturellement exprimés et apportent à la bactérie un niveau basal de résistance (**tableau 1**), d'autres sont inductibles (Li & Nikaido, 2004 ; Li & Nikaido, 2009).

Si certains transporteurs ne reconnaissent qu'une ou deux classes ou familles d'antibiotiques, la plupart d'entre eux sont capables d'expulser des antibiotiques appartenant à des classes

Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI, mg/L)			
Phénotype de résistance (mutation)	Souche sauvage	Souche surexprimant pompe à efflux RND MexAB-OprM	Souche surexprimant pompe à efflux RND MexAB-OprM + 20 mg/L IPE
Absence de mutation	0,25	2	0.03
gyrA (Thr83->Ile)	2	8	0.5
gyrA (Thr83->Ile)			
parC(Ser87->Leu)	4	32	2
gyrA (Thr83->Ile)			
gyrA (Asp87->Tyr)	16	128	8
parC(Ser87->Leu)			

**Tableau 1** : *Pseudomonas aeruginosa* et résistance aux fluoroquinolones (lévofloxacine) : impacts in vitro (CMI) après sélection de mutants résistants (*gyrA*, *parC*) en présence ou non d'un inhibiteur de pompes d'efflux (IPE). *gyrA* : gène codant l'ADN gyrase A cible des fluoroquinolones, *parC* : gène codant la topo-isomérase IV, cible des fluoroquinolones.

très différentes mais également des métaux lourds, des sels biliaires, des solvants organiques, certains antiseptiques comme les ammoniums quaternaires, des colorants (pour une liste complète des substrats transportés par les différentes familles de transporteurs bactériens, voir les revues de Li & Nikaido, 2004 et Li & Nikaido, 2009).

Un certain nombre de stratégies ont été mises en œuvre afin d'obtenir des informations structurales, fonctionnelles et biochimiques sur les pompes à efflux. Parmi les approches utilisées pour caractériser les pompes à efflux, on peut citer l'étude de protéines chimériques (Elkins *et al.* 2002), l'utilisation des techniques de mutagenèse dirigée (Aires *et al.* 2001) ou encore les expériences de reconstitution *in vitro* (Aires & Nikaido, 2005), qui ont permis de mieux comprendre d'un point de vue fondamental l'organisation et le fonctionnement des efflux. Plus récemment, la cristallographie a permis d'obtenir des structures 3D des transporteurs représentant les différentes familles d'efflux (excepté pour la famille MATE) (Li & Nikaido, 2009). Les structures cristallines de fortes résolutions ont montré des systèmes organisés en homodimères ou en homotrimères (RND). Dans le cas du système RND tripartite, spécifique des bactéries Gram négatif, les trois composantes protéiques ont été cristallisées, permettant ainsi de proposer un modèle d'assemblage (Li & Nikaido, 2009). De la même manière, les structures cristallographiques de certains transporteurs en présence de différents ligands (Yu *et al.* 2005), analogues d'antibiotiques pour la plupart, ont permis de mettre en évidence les régions d'interaction moléculaire et de proposer un trajet d'efflux des substrats au sein du transporteur (Li & Nikaido, 2009). L'accumulation des informations obtenues par la cristallographie permet de proposer des modèles de l'accès, de la reconnaissance et de l'expulsion des substrats (Seeger *et al.* 2008).

## IMPACT DE L'EFFLUX ACTIF SUR LA RÉSISTANCE CLINIQUE AUX ANTIBIOTIQUES

Les transporteurs reconnaissent de façon primaire des substrats physiologiques et leur activité de transport des antibiotiques est le plus souvent opportuniste. À l'origine de résistances de bas niveau, les pompes d'efflux chez les bactéries posaient peu de problèmes en antibiothérapie. C'est la raison pour laquelle leur présence dans les parois bactériennes a longtemps été négligée et leur impact en clinique peu étudié. Cependant, la co-expression de plusieurs pompes à efflux peut entraîner une multi-résistance ou une résistance de haut niveau lorsque les transporteurs reconnaissent un même antibiotique. Associé à d'autres mécanismes de résistance, l'efflux actif est responsable de la sélection de souches multi-résistantes de haut niveau à l'origine d'impasses thérapeutiques (**figure 3**). C'est par exemple le cas de la synergie entre l'efflux et des mutations dans les gènes codant des topo-isomérases (comme l'ADN gyrase A et/ou la topo-isomérase IV) dans la résistance aux fluoroquinolones (**tableau 1, figure 3**) : l'exportation des fluoroquinolones favorise la sélection de mutants par exposition à des concen-

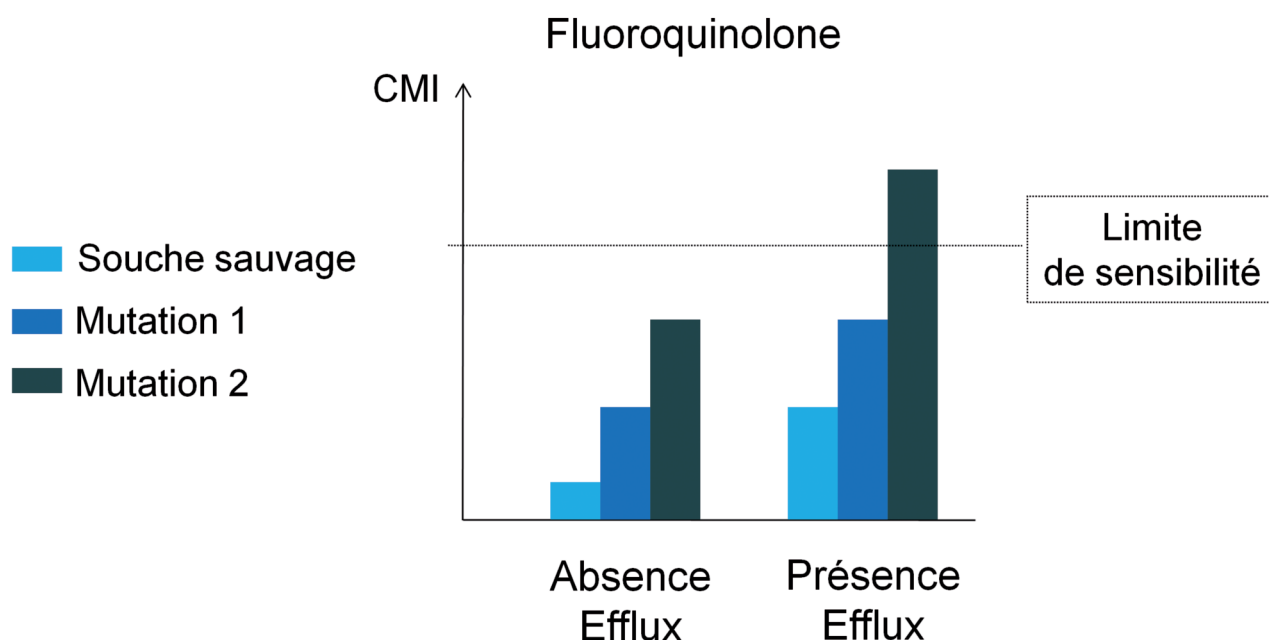
trations insuffisantes de l'antibiotique (Lomovskya *et al.* 2001). On peut également citer comme exemple la résistance de *Pseudomona aeruginosa* aux bêta-lactamines, qui résulte le plus souvent de la combinaison d'une faible perméabilité membranaire, de la présence et de la surexpression du transporteur MexAB-OprM et de l'activité d'une bêta-lactamase de type céphalosporinase ou AmpC (Lomovskya *et al.* 1999). Il faut rappeler que les gènes encodant les pompes à efflux sont parfois situés sur des éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons) potentiellement transférables, et posent le problème de la dissémination épidémique ou mondiale de la résistance.

### QUELLES PERSPECTIVES EN THÉRAPEUTIQUE ?

Aujourd'hui, notamment grâce aux études de « relation structure-activité » et à l'obtention des structures 3D des transporteurs, nous avons approfondi nos connaissances sur le fonctionnement moléculaire des pompes à efflux bactériennes. Cela permet d'envisager des stratégies dans le but de rendre inefficace l'action des pompes à efflux en tant que mécanisme de résistance aux antibiotiques. L'idée repose sur la réduction ou la suppression des phénomènes d'efflux des antibiotiques. Dans cet objectif, les différentes voies de recherche sont : le développement de nouvelles molécules qui ne sont pas exportées par les systèmes d'efflux, le développement d'inhibiteurs des pompes à efflux (IPE) sur le modèle des inhibiteurs calciques (vérapamile) ou celui des antagonistes de la calmoduline (fluphénazine). La première approche repose sur la modification chimique d'antibiotiques connus afin de diminuer leur affinité et donc leur élimination par les pompes, ou d'augmenter leur vitesse de pénétration afin de saturer l'ac-

tion d'efflux. Cette approche peut s'avérer efficace pour une molécule mais pas pour une classe d'anti-infectieux. Le développement d'IPE est la voie de recherche actuellement privilégiée. En particulier la co-administration d'un antibiotique avec un IPE a prouvé son efficacité par le passé avec l'association de l'amoxicilline et d'un inhibiteur de bêta-lactamases comme l'acide clavulanique. L'utilisation d'IPE a pour objectifs de diminuer le niveau de résistance naturelle, de retrouver le niveau de sensibilité naturelle chez les mutants d'efflux et de diminuer la fréquence d'apparition de mutants à haut niveau de résistance à l'origine d'impasses thérapeutiques. Il existe des IPEs déjà connus et utilisables *in vitro* (vérapamile, réserpine, certains anticancéreux) mais leur utilisation *in vivo* est souvent remise en cause par leur pharmacocinétique inadaptée ou leur toxicité. La découverte de nouvelles molécules IPE passe par le criblage de banques de produits naturels ou synthétiques. Cependant, l'activité *in vivo* et *in vitro* de certains IPE a été étudiée sur un certain nombre de souches bactériennes dont le mécanisme moléculaire de résistance était caractérisé : les IPE ne sont pas actifs sur tous les systèmes d'efflux et/ou ne présentent pas la même activité vis-à-vis des antibiotiques (Li & Nikaido, 2009). Par conséquent, compte tenu du nombre et de la diversité des pompes à efflux décrites pour une même espèce bactérienne, l'inhibition d'un seul type de transporteurs présente un intérêt limité. En terme de perspectives thérapeutiques, le déficit va consister à développer un IPE actif sur :

- 1) des pompes similaires présentes chez différentes espèces bactériennes,
- 2) des pompes différentes ayant des substrats équivalents ou
- 3) des pompes différentes ayant des substrats différents.



**Figure 3 :** Résistance aux fluoroquinolones : impact *in vitro* des pompes à efflux (CMI, concentration minimale inhibitrice, mg/L) après sélection de mutants résistants.

## CONCLUSION

L'antibiothérapie a permis le traitement d'un grand nombre d'infections bactériennes et d'améliorer l'espérance de vie humaine. Néanmoins, l'utilisation des antibiotiques a conduit inexorablement au développement progressif de résistance bactérienne. Si les premiers systèmes d'efflux actifs bactériens ont été décrits il y a une trentaine d'années, c'est de nos jours, qu'associés à d'autres mécanismes spécifiques comme l'inactivation enzymatique ou la modification d'affinité de la cible, ils jouent pleinement leur rôle dans la sélection de souches multi-résis-

tantes de haut niveau à l'origine d'impasses thérapeutiques. Les données récoltées par la caractérisation et la modélisation moléculaire du fonctionnement des pompes à efflux bactériennes, permettent actuellement de définir des stratégies qui pourront conduire au développement de nouvelles molécules capables d'inhiber ces systèmes. En attendant, des méthodes applicables en routine dans les laboratoires hospitaliers doivent être proposées pour la détection des pompes à efflux et limiter ainsi les phénomènes de résistance de haut niveau, redoutés en thérapeutique.

## BIBLIOGRAPHIE

- Aires, J.R., Péchère, J.C., Van Delden, C., Köhler, T. 2002. Amino acid residues essential for function of the MexF efflux pump protein of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 46: 2169-2173.
- Aires, J.R. & Nikaido, H. 2005. Aminoglycosides are captured from both periplasm and cytoplasm by AcrD multidrug efflux transporter of *Escherichia coli*. *J Bacteriol.* 187: 1923-1929.
- Borges-Walmsley, M.I., McKeegan, K.S., Walmsley, A.R. 2003. Structure and function of efflux pumps that confer resistance to drugs. *Biochem J.* 376: 313-338.
- Elkins, C.A. & Nikaido, H. 2002. Substrate specificity of the RND-type multidrug efflux pumps AcrB and AcrD of *Escherichia coli* is determined predominantly by two large periplasmic loops. *J Bacteriol.* 184: 6490-6498.
- Levy S.B. & McMurry L. 1978. Plasmid-determined tetracycline resistance involves new transport systems for tetracycline. *Nature* 276: 90-92.
- Li, X.Z. & Nikaido, H. 2004. Efflux-mediated drug resistance in bacteria. *Drugs* 64: 159-204.
- Li, X.Z. & Nikaido, H. 2009. Efflux-mediated drug resistance in bacteria- An update. *Drugs* 69: 1555-1623.
- Lomovskaya, O., Lee, A., Hoshino, K., Ishida, H., Mistry, A., Warren, M.S., Boyer, E., Chamberland, S., Lee, V.J. 1999. Use of a genetic approach to evaluate the consequences of inhibition of efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 43: 1340-1346.
- Lomovskaya, O., Warren, M., Lee, A., Galazzo, J., Fronko, R., Lee, M., Blais, J., Cho, D., Chamberland S., Renau, T., et al. 2001. Identification and characterization of inhibitors of multidrug resistance efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*: novel agents for combination therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 45: 105-116.
- Seeger, M.A., von Ballmoos, C., Eicher, T., Brandstätter, L., Verrey, F., Diederichs, K., Pos, K.M. 2008. Engineered disulfide bonds support the functional rotation mechanism of multidrug efflux pump AcrB. *Nat Struct Mol Biol.* 15: 199-205.
- Yu, E.W., Aires, J.R., McDermott, G., Nikaido, H. 2005. A periplasmic drug-binding site of the AcrB multidrug efflux pump : a crystallographic and site directed mutagenesis study. *J Bacteriol.* 187:6804-6815.

# **Gène chromosomique bactérien spécifique d'espèce ou la fin du mythe ! Exemples de $\beta$ -lactamases**

par Alain PHILIPPON\* et Guillaume ARLET\*\*

## INTRODUCTION

Le monde bactérien ne cessa jamais de nous étonner, en particulier par sa diversité mais aussi par son pouvoir d'évolution. Au plan génétique, les bactéries ont toujours montré diverses particularités qui étonne encore les généticiens mais aussi les pathologistes par les formidables moyens d'adaptation qui leur sont donnés pour survivre dans un environnement qui leur est a priori défavorable.

De part le passé, plusieurs prix Nobel de Médecine et de Physiologie ont ainsi couronné des chercheurs qui ont su révéler ces étonnantes propriétés du monde bactérien pour "s'adapter". Prix attribué en 1958 à J. LEDERBERG pour la découverte du transfert de gènes chromosomiques suivis d'une recombinaison légitime dans la même espèce bactérienne liée au phénomène dit de sexualité bactérienne, distinction attribuée en 1983 à B. McCLINTOCK pour la découverte des gènes mobiles, dénommés éléments transposables ou transposons, Prix Nobel attribué en 1978 à W. ARBER, en particulier pour la découverte des enzymes impliquées dans la coupure spécifique des gènes, baptisées endonucléases ou enzymes de restriction.

\* Service de Bactériologie - CHU Cochin - Université Paris V - 27, rue du Faubourg Saint-Jacques - 75679 Paris Cedex 14.

\*\* Service de Bactériologie - Hôpital Tenon - 10, rue de la Chine - 75 Paris Cedex 18 - France - Tél. : 01 58 41 15 60 - E-mail : alain.philippon@cch.ap-hop-paris.fr



Les progrès récents, en particulier ceux de l'informatique et de l'automatisation du séquençage du matériel génétique a permis de générer de nouvelles connaissances sur des gènes inconnus ou encore permis de décrypter des génomes entiers de bactéries. Ainsi en 2002, 70 génomes bactériens sont accessibles aux chercheurs et leur analyse permet de découvrir de nouvelles spécificités ou aptitudes.

La résistance des bactéries aux antibiotiques constitue compte tenu de son ampleur actuelle et ce, quel que soit le pays, une préoccupation importante qui amène à concevoir de nouvelles solutions pour tenter d'enrayer ce phénomène mais aussi pour établir au niveau planétaire, l'incidence de ce phénomène au moyen d'observatoires permettant d'évaluer de manière précise, la fréquence respective de la résistance par espèce bactérienne pour telle ou telle famille d'antibiotiques. C'est ainsi qu'en Europe, il existe un organisme dénommé "Eurosurveillance" auquel nous avons la possibilité de nous raccorder via Internet pour accéder à des informations épidémiologiques. Par ailleurs, il existe en France, l'ONERBA ou Observatoire National de l'Étude de la Résistance des Bactéries aux Antibiotiques dont les données sont consultables à distance (<http://www.onerba.fr>).

## NOUVEL ASPECT GÉNÉTIQUE DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

**L'un des nouveaux aspects de cette résistance** acquise aux antibiotiques est celui du transfert d'un gène chromosomique, spécifique d'une espèce bactérienne donnée, alors rencontré dans d'autres espèces permettant d'évoquer d'une part, une non-spécificité du génome bactérien et d'autre part, les fantastiques possibilités d'évolution liées à cet aspect de mobilisation de gènes.

C'est ainsi que les gènes codant pour des enzymes d'inactivation, les  $\beta$ -lactamases, ont pour substrats, la principale famille d'antibiotiques, dénommée  $\beta$ -lactamine comprenant divers sous-groupes dont les pénicillines, les céphalosporines, ou encore les carbapémènes.

Ces enzymes sont très différentes, au moins 250  $\beta$ -lactamases sont, à l'heure actuelle, individualisées et subdivisées en quatre classes : A, B, C, D avec diverses sous-classes [1, 5].

**Les  $\beta$ -lactamases de la classe C** sont des enzymes chromosomiques, présentant les mêmes motifs en acides aminés aux mêmes positions mais spécifiques d'espèce comme l'illustre la figure 1 avec le dendrogramme construit à partir de leurs séquences en acides aminés [12]. Leur expression phénotypique (antibiogramme) en particulier lors d'une hyperproduction, liée le plus souvent à une modification génétique (mutation) au niveau d'un gène appelé *ampD* est différente selon l'espèce considérée d'où l'existence d'antibiogrammes spécifiques donnant un intérêt taxonomique à l'antibiogramme.

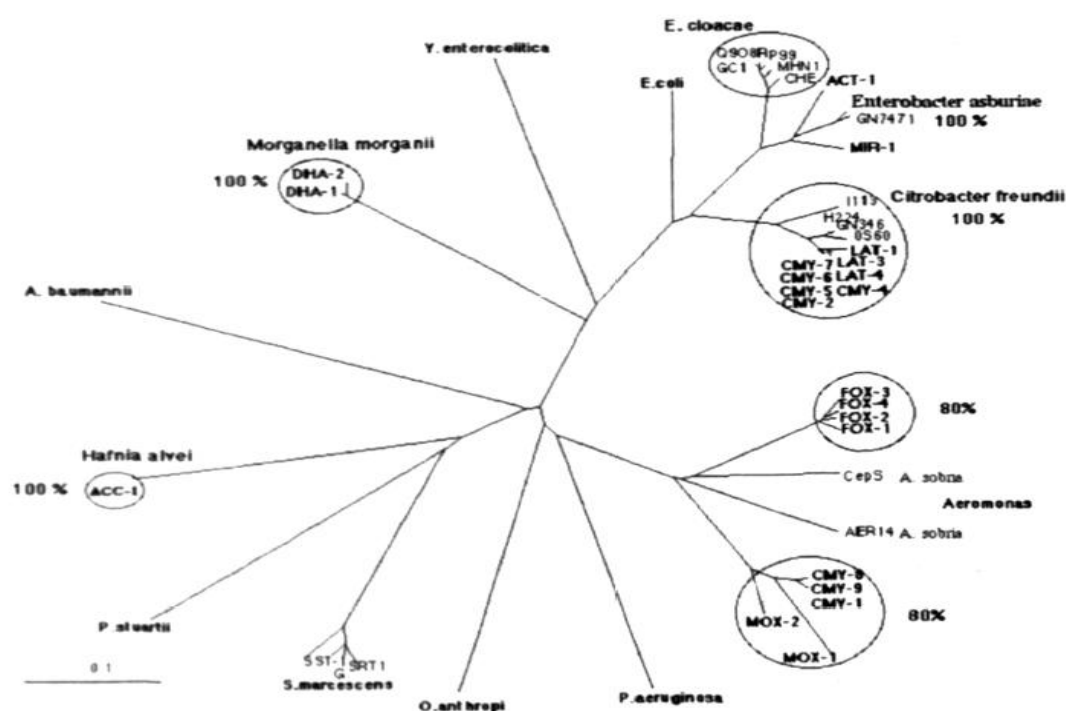


Figure 1.

Étude comparative des séquences en acides aminés des  $\beta$ -lactamases chromosomiques et plasmidiques (3 lettres en caractères gras tel ACC-1, DHA-1, MIR-1, CMY-1). Les pourcentages d'identité du gène chromosomique et celui plasmidique est indiqué (de 80 à 100 %).

La figure 1 rapporte la découverte de diverses  $\beta$ -lactamases plasmidiques, transférables par conjugaison et découvertes chez des espèces bactériennes ne possédant pas naturellement ce type de gène en position chromosomique. En quelques années, nous avons pu observer la découverte de ce phénomène d'émergence de ces gènes dans de nombreux pays qu'ils soient industrialisés ou en cours de développement [12].

Si la séquence désoxyribonucléotidique de ces gènes de résistance transférable a pu être déterminée, certains étaient apparus tout à fait nouveaux comme celui codant pour la  $\beta$ -lactamase ACC-1 (Ambler Class C) découverte en Allemagne en 1997 dans des souches de *Klebsiella pneumoniae* [4], pour celles dénommées MIR-1 (Miriam hospital) et ACT-1 (*AmpC* type) découvertes aux USA dans des souches de *K. pneumoniae* en 1987, ou encore DHA-1 (Dharan Hospital) dans une souche de *Salmonella* découverte au Moyen-Orient en 1995 (in 12).

Par la suite, des études basées sur des techniques d'hybridation moléculaire, de clonage de gènes et enfin de séquençage ont été conduites au sein de diverses espèces d'entérobactéries qui nous ont permis de retrouver progéniteur de la  $\beta$ -lactamase DHA-1, une autre espèce d'entérobactérie, peu rencontrée chez l'homme, *Morganella morganii*, naturellement productrice de ce type d'enzyme (avec 100 % d'identité) [2] (figure 1).

La  $\beta$ -lactamase plasmidique ou transférable ACC-1, initialement découverte en Allemagne, est apparue en France quelques années après, dans des souches de *K. pneumoniae* chez des malades hospitalisés dans un service de réanimation d'un grand hôpital parisien [10]. Le phénotype particulier de résistance généré tel la sensibilité à la céfoxitine a permis de suspecter un progéniteur probable, à savoir une espèce d'entérobactérie d'isolement rare en pathologie humaine, *Hafnia alvei*. La forte homologie génétique entre ces deux enzymes a confirmé leur filiation (> 98 % d'identité [6]) (figure 1).

Une autre étude très récente nous a permis d'exclure l'origine, initialement suspectée, des gènes codant pour les  $\beta$ -lactamases MIR-1 et ACT-1 à savoir l'espèce *Enterobacter cloacae* (in 12). Le réel progéniteur du gène *bla<sub>MIR-1</sub>* est, en fait une autre entérobactérie, exceptionnellement isolée chez l'homme et l'animal, *Enterobacter asburiae* [13]. Cette espèce ce montre, par ailleurs, un phénotype de résistance naturel de type *AmpC* ou céphalosporinase.

Ces résultats de recherche des progéniteurs de gènes de  $\beta$ -lactamases illustrent clairement la mobilisation de gènes chromosomiques de  $\beta$ -lactamases *AmpC* à partir d'espèces d'isolement rare en pathologie humaine ou animale, rencontrées préférentiellement dans l'environnement.

Un autre exemple très récent illustre cette notion de germe environnemental pourvoyeur de gène de résistance comme celui des  $\beta$ -lactamases de type FOX (FOX-1 à FOX-5, résistance à la céfoxitine) [8], le progéniteur récemment identifié est une bactérie rare, *Aeromonas caviae* (T. FOSSE, communication personnelle).

Il apparaît donc que nous ayons maintenant les moyens méthodologiques grâce aux techniques de clonage et de séquençage d'individualiser les mêmes gènes dans des localisations différentes et de suivre leur trajet comme celui des  $\beta$ -lactamases de type *AmpC*.

**Les  $\beta$ -lactamases de la classe A** sont des enzymes soit chromosomiques, spécifiques d'espèce (*bla<sub>OXY</sub>* chez *K. oxytoca*) soit plasmidiques (*bla<sub>TEM</sub>*).

La possible mobilisation de gènes chromosomiques *bla* à partir de germes de l'environnement a été attestée par la découverte récente que l'un des progéniteurs des gènes *bla<sub>CTX-M</sub>* est une espèce d'entérobactérie peu connue, *Kluyvera ascorbata* [6].

Voici la genèse de cette découverte: les  $\beta$ -lactamases dénommées CTX-M pour céfotaximases constituent un nouveau groupe d'enzymes plasmidiques ou transférables émergentes dont l'origine était jusqu'alors inconnue. Elles ont été identifiées au cours des dernières années, chez différentes espèces d'entérobactéries, en particulier *Salmonella enterica* et *K. pneumoniae* et ce dans plusieurs pays comme l'Argentine, la Grèce, la Lituanie et

plus récemment divers pays européens comme l'Espagne et la France [14]. Ces enzymes entrent dans le groupe des  $\beta$ -lactamases à spectre élargi ou étendu (BLSE), responsables d'une résistance importante vis-à-vis de diverses  $\beta$ -lactamines dont les céphalosporines de troisième génération tel le céfotaxime, la ceftriaxone [11]. La première découverte date d'une dizaine d'années en Argentine (CTX-M-1). D'autres enzymes sont venues s'ajouter à ce groupe (CTX-M-1 à CTX-M-15), Toho-1, Toho-2 ou encore UOE-1, UOE-2 [15].

Dans le cadre du clonage et séquençage de "nouvelles  $\beta$ -lactamases" produites par des espèces d'entérobactéries inhabituelles, car isolées dans l'environnement présentant des phénotypes de résistance inhabituels de type BLSE, nous avons pu établir une importante identité en acides aminés (< 98 %) entre certaines  $\beta$ -lactamases plasmidiques de type CTX-M comme CTX-M-5 (100 %) et la  $\beta$ -lactamase chromosomique de *Kluyvera ascorbata* [8] (figure 2).

Un premier exemple de mobilisation de  $\beta$ -lactamases de la classe A a déjà été rapporté au Japon dans une souche d'*Enterobacter cloacæ* isolée chez un malade hébergeant une  $\beta$ -lactamase transférable, identique à celle produite naturellement par une entérobactérie rarement isolée en pratique médicale, dénommée *Serratia fonticola* [9].

## PERSPECTIVES

Chez les bacilles à Gram-négatif de type entérobactérie, plusieurs exemples de mobilisation de gènes chromosomiques sont maintenant clairement identifiés avec des  $\beta$ -lactamases appartenant à la classe C (céphalosporinases) ou A (pénicillinases). D'autres exemples similaires devraient être individualisés dans les années à venir, en raison de la grande diversité de ce type d'enzymes caractérisées encore récemment dans de nouvelles espèces.

Cependant diverses inconnues persistent. En effet, il convient en premier lieu de mieux comprendre les aspects génétiques de la mobilisation du gène elle-même.

À l'heure actuelle, il a pu être mis en évidence un élément génétique particulier transférable en amont du gène de structure *bla* que l'on appelle *ISEcpl* [14] aussi bien pour les  $\beta$ -lactamases de la classe C que celles de la classe A comme l'illustre la figure 2 ci-dessous.

Enfin la grande inconnue réside dans l'identification de l'écosystème où a lieu le transfert du gène entre l'espèce donatrice, *K. ascorbata* par exemple et celle réceptrice, *Salmonella Typhimurium*. Est-ce dans l'environnement, à savoir le sol, l'eau ? Survient-il dans les denrées alimentaires ou encore dans le tube digestif de l'animal, voire de l'homme ?

L'élucidation de cette énigme permettra d'envisager des solutions pour réduire ou limiter les effets néfastes de tels transferts de gènes.

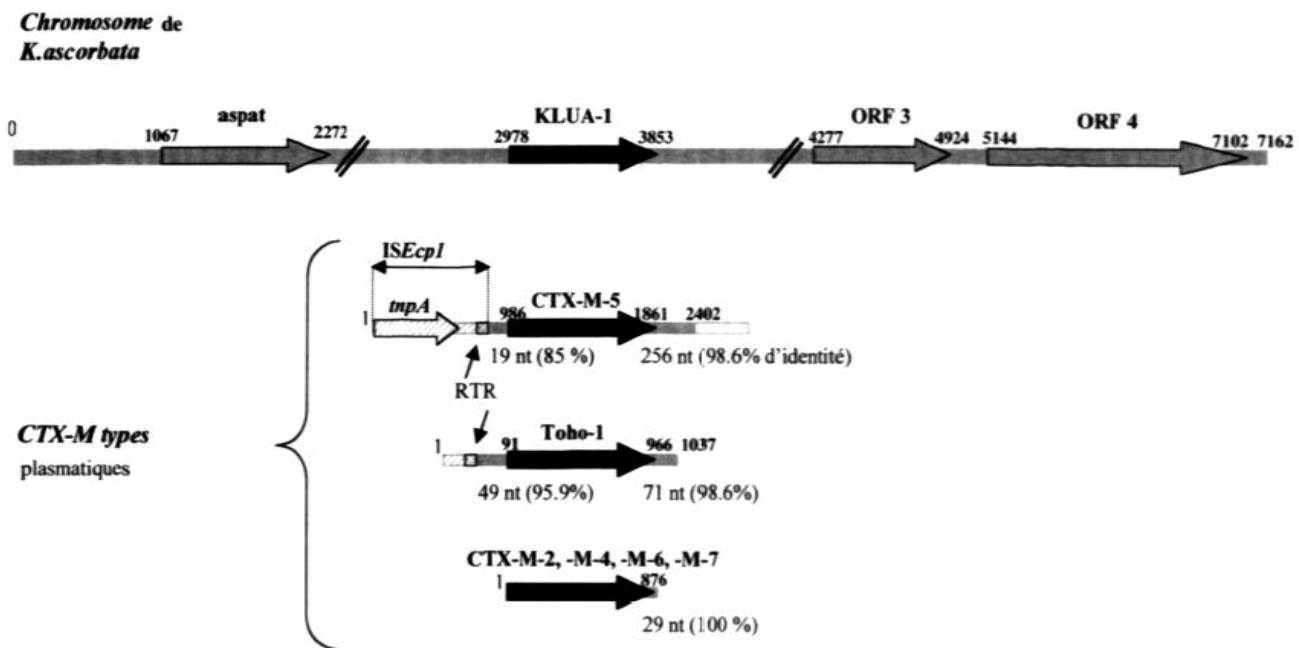


Figure 2.

Environnement génétique du gène codant pour la  $\beta$ -lactamase chromosomique de *Kluyvera ascorbata* (KLUA-1) et de ceux codant pour des enzymes plasmidiques : CTX-M-2, CTX-M-4, CTX-M-5, CTX-M-6, CTX-M-7 et Toho-1) (in 7).

Néanmoins, il apparaît que la première chose à retenir de cet aspect génétique de la résistance aux antibiotiques est que lorsqu'il y a pression de sélection par les antibiotiques, il y a obligatoirement adaptation soit d'une espèce bactérienne peu connue, voire inconnue qui va émerger (germe opportuniste) soit d'une espèce bactérienne qui va acquérir par quel moyen que ce soit, des gènes de résistance lui permettant de survivre aux conditions défavorables de l'environnement.

Il conviendra donc de limiter tout abus d'utilisation des antibiotiques aussi bien chez l'homme que chez l'animal. Une telle limitation devra certainement prendre en compte la "pollution" possible au niveau de l'environnement, car les antibiotiques peuvent être éliminés par l'organisme vivant, peu ou non biotransformé et exercé son pouvoir de sélection dans des écosystèmes peu évoqués jusqu'alors. La tâche est ardue. Un récent rapport établi à la demande de l'ancien Secrétaire d'État, maintenant Ministre de la Santé, B. KOUCHNER a essayé d'évaluer nos habitudes de prescription d'antibiotiques en France en médecine humaine. Si nous étions les champions en terme de prescription de neuroleptiques, cette singularité n'en est plus unique lorsque l'on évoque celle des antibiotiques... L'avenir devrait montrer l'engagement de tous pour un meilleur usage de cette classe médicamenteuse, d'autant que les découvertes de nouvelles molécules sont devenues rares, alors que de nouvelles solutions génétiques sont mises à jour chez les bactéries pour encore mieux s'adapter à leur environnement.

## REMERCIEMENTS

Les résultats de ce travail sont liés à un financement pluriannuel du Ministère de la Recherche et de la Technique dans le cadre du Réseau Français "β-lactamases : de la clinique à la recherche".

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] AMBLER (R.P.). – The structure of β-lactamases. *Philos. Trans. R. Soc. London Ser. B* 1980; 289: 321-331.
- [2] BARNAUD (G.), ARLET (G.), GAILLOT (O.), LAGRANGE (Ph.), PHILIPPON (A.). – *Salmonella enteritidis*: AmpC plasmid-mediated inducible β-lactamase (DHA-1) with an ampR gene from *Morganella morganii*. *Antimicrob. Agents Chemother* 1998; 42: 2352-2358.
- [3] BRADFORD (P.A.), YANG (Y.), SAHM (D.), GROPE (I.), GARDOVSKA (D.), STORCH (G.). – CTX-M-5, a novel cefotaxime-hydrolyzing β-lactamase from an outbreak of *Salmonella typhimurium* in Latvia. *Antimicrob. Agents Chemother* 1998; 42: 1980-1984.
- [4] BAUERNFEIND (A.), SCHNEIDER (I.), JUNGWIRTH (R.), SAHLY (H.), ULLMANN (U.). – A novel type of AmpC β-lactamase, ACC-1, produced by a *Klebsiella pneumoniae* strain causing nosocomial pneumonia. *Antimicrob. Agents Chemother* 1999; 43: 1924-1931.
- [5] BUSH (K.). – A classification of β-lactamases: Groups 1, 2a, 2b and 2b'. *Antimicrob. Agents Chemother* 1989; 33: 264-270.
- [6] FARMER (J.J.3rd), FANNING (G.R.), HUNTLEY-CARTER (G.P.), HOLMES (B.), HICKMAN (F.W.), RICHARD (C.), BRENNER (D.J.). – *Kluyvera*, a new (redefined) genus in the family *Enterobacteriaceae*: identification of *Kluyvera ascorbata* sp. nov. and *Kluyvera cryocrescens* sp. nov. in clinical specimens. *J. Clin. Microbiol* 1981; 13: 919-933.
- [7] HUMENIUK (C.), ARLET (G.), GAUTHIER (V.), GRIMONT (P.), LABIA (R.), PHILIPPON (A.). – β-lactamases of *Kluyvera ascorbata*, probable progenitors of some plasmid-encoded CTX-M types. *Antimicrob. Agents Chemother* 46: 3045-3049.
- [8] MARCHESE (A.), ARLET (G.), SCHITO (G.C.), LAGRANGE (P.H.), PHILIPPON (A.). – Characterization of FOX-3, an AmpC-type plasmid-mediated β-lactamase from an Italian isolate of *Klebsiella oxytoca*. *Antimicrob. Agents Chemother* 1998; 42: 464-467.
- [9] MATSUMOTO (Y.), INOUE (M.). – Characterization of SFO-1, a plasmid-mediated inducible class A β-lactamase from *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob. Agents Chemother* 1999; 43: 307-313.
- [10] NADJAR (D.M.), ROUVEAU (M.), VERDET (C.), DONAY (L.), HERRMANN (J.), LAGRANGE (P.H.), PHILIPPON (A.), ARLET (G.). – Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing transferable AmpC-type β-lactamase (ACC-1) originating from *Hafnia alvei*. *FEMS Microbiol. Lett* 2000; 187: 35-40.
- [11] PHILIPPON (A.), LABIA (M.R.), JACOBY (G.A.). – Extended-spectrum β-lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother* 1989; 33: 1131-1136.
- [12] PHILIPPON (A.), ARLET (G.), JACOBY (G.A.). – Plasmid-determined AmpC-type β-lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother* 2002; 46: 1-11.



- [13] ROTTMAN (D.), BENZERARA (Y.), HANAU-BEROT (B.), BIZET (C.), PHILIPPON (A.), ARLET (G.). – Chromosomal *AmpC* genes in *Enterobacter* species other than *Enterobacter cloacae* and filiation of the ACT-1 plasmid-encoded cephalosporinase to *Enterobacter asburiae*. FEMS Microbiol. Letters 2002; 210: 87-92.
- [14] STAPLETON (P.D.), SHANNON (K.P.), FRENCH (G.L.). – Carbapenem resistance in *Escherichia coli* associated with plasmid-determined CMY-4  $\beta$ -lactamase production and loss of an outer membrane protein. Antimicrob. Agents Chemother 1999; 43: 1206-1210.
- [15] TZOUVELEKIS (L.S.), TZELEPI (E.), TASSIOS (P.T.), LEGAKIS (N.J.). – CTX-M-type  $\beta$ -lactamases: an emerging group of extended-spectrum enzymes. Int. J. Antimicrob. Agents 2000; 14: 137-142.
-

# BÊTA-LACTAMASES BLSE DE TYPE CTX-M

## BETA-LACTAMASES ESBL AND CTX-M-types

Par Alain PHILIPPON<sup>1</sup>, Guillaume ARLET<sup>2</sup>, Bogdan I. IORGA<sup>3</sup>

(Manuscrit soumis le 30 juillet 2022, accepté le 18 octobre 2022)

### RÉSUMÉ

Dans les années 1980, la prescription des premières céphalosporines de troisième génération (C3G) en médecine humaine a provoqué la sélection de mutants ou variants de pénicillinases de type TEM ou SHV dénommées : « Bêta-Lactamases à Spectre Elargi/Étendu » ou BLSE. Dans les années 1990 ont émergé de nouvelles enzymes ou CéfoTaXimases-München (CTX-M), transférables, inactivant les C3G, certaines étant devenues pandémiques. Elles sont maintenant retrouvées dans les trois écosystèmes (homme, animal, environnement) et leur grande diffusivité est liée à l'insertion du gène *bla*<sub>CTX-M</sub> (plasmide, transposon, intégron, séquence d'insertion) et à son association à d'autres gènes : des gènes de résistance par exemple aux fluoroquinolones et/ou aminoglycosides, mais aussi des gènes de virulence. Ces phénomènes ont conduit à la notion de clone majoritaire, en particulier chez l'homme, comme *Escherichia coli* ST131 du groupe phylogénétique B2 et du sérotype O25b ou H4 producteur du variant CTX-M-15. Ces gènes, d'une grande diversité, retrouvés chez de nombreux animaux (volailles, bovins, ovins..., voire les coquillages et les mouches) sont issus d'entérobactéries du genre *Kluyvera* dont la taxonomie et l'habitat restent à être mieux précisés.

**Mots clés :** bêta-lactamase, BLSE, CTX-M, diversité, phylogénie, diffusion, homme, animal, environnement

### ABSTRACT

*The prescription in the 80s of the first third generation cephalosporins (3GC) in human medicine selected mutants or variants of penicillinases of the TEM or SHV type denominated: "Beta-Lactamases with Extended/Extended Spectrum" or ESBL. Subsequently, in the 90s, emerged new enzymes called CefoTaXimases-München (CTX-M), inactivating TGC and transferable, some being pandemic. Such a success, because they are found in the three ecosystems (human, animal, environment) is related to their good diffusibility linked on the one hand to the insertion of the *bla*<sub>CTX-M</sub> gene (plasmid, transposon, integron, insertion sequence) and on the other hand to its association with other resistance genes such as fluoroquinolones and/or aminoglycosides, but also those of virulence, leading to the notion of majority clone, in particular in humans such as *Escherichia coli* ST131 of phylogenetic group B2 and serotype O25b: H4 producer of the variant CTX-M-15. These genes of great diversity widespread in animals, even in bivalves and flies, are derived from Enterobacterales and the genus *Kluyvera* whose taxonomy and habitat remain to be better specified.*

**Keywords:** beta-lactamase, ESBL, CTX-M, diversity, phylogeny, widespread, human, animal, environment

1. Faculté de Médecine. Université de Paris Cité.

Courriel : [fephillips66@gmail.com](mailto:fephillips66@gmail.com)

2. Sorbonne Université, U1135, CIMI-Paris, Paris, France.

3. Université Paris-Saclay, CNRS, Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette, France.

## INTRODUCTION

Dans le contexte du paradigme : « Une Seule Santé », émerge actuellement le thème de l'antibiorésistance et en particulier, celui relatif au principal mécanisme de résistance acquise ou naturelle chez certaines espèces bactériennes, à savoir les BLSE (« ESBL » pour les anglo-saxons) de type CTX-M (Bonnet 2004 ; Cantón *et al.* 2012 ; Doi *et al.* 2017 ; Castanheira *et al.* 2021). La principale famille d'antibiotiques, les bêta-lactamines, comprend plusieurs classes : les dérivés de la pénicilline (pénicillines à spectre étroit, pénicillines anti-staphylococciques, aminopénicillines, carboxypénicillines, uréidopénicillines, amidino-pénicillines), les céphalosporines de première génération (C1G), les céphamycines, les céphalosporines de deuxième, troisième et quatrième générations (C2G, C3G, C4G), les monobactames (aztréonam) ou encore les carbapénèmes.... Une telle diversité de molécules reflète les efforts et le succès de la recherche pharmaceutique pour tenter de contrer la multiplicité des mécanismes de résistance enzymatique caractérisant les bêta-lactamases. À ce jour, plus de 7 500 de ces enzymes appartenant à quatre classes moléculaires (A, B, C, D) sont répertoriées dans la *Beta-Lactamase DataBase* (BLDB, <http://bldb.eu>) (Naas *et al.* 2017).

C'est une longue histoire que celle des BLSE ou « ESBL », dont une première étape importante est l'isolement des premières

souches dans les années 1985, en Europe d'abord en Allemagne et surtout en France (Clermont-Ferrand Paris), de bêta-lactamases responsables de la résistance aux C3G dénommées *extended-spectrum cephalosporins*, incluant à l'époque, le céfotaxime (CTX) et la ceftazidime (CAZ) (Bauerfeind & Horl 1987 ; Sirot *et al.* 1987).

Chez l'homme, les bêta-lactamases d'alors dominantes (types TEM et SHV) qui diffusaient au sein des bacilles à Gram-négatif, car transférables, étaient dénommées « pénicillinases » ou *broad-spectrum beta-lactamases*. Cette nouvelle étape de la résistance aux C3G par évolution moléculaire, à savoir une ou plusieurs mutations ponctuelles des gènes codant les types TEM ou SHV, a nécessité de proposer un terme pour ces enzymes modifiées, beaucoup mieux adaptées grâce à une affinité augmentée pour leurs substrats, les bêta-lactamines : elles ont d'abord été appelées céfotaximases ou ceftazidimases, pour retenir *in fine* le terme de *Extended-Spectrum Beta-lactamases/ ESBL* ou en français, Bêta-Lactamases à Spectre Élargi ou Étendu/BLSE (Philippon *et al.* 1988 ; Philippon *et al.* 1989). Si par la suite, de nouvelles BLSE ont été identifiées dont une première céfotaximase-München (CTX-M-1) en 1989 partageant seulement 36,1% d'identité avec la BLSE TEM-3, la pandémie actuelle est maintenant nettement dominée par les BLSE de type CTX-M et ses 250 variants (Figure 1) (Bauernfeind *et al.* 1990 ; Naas *et al.* 2017).

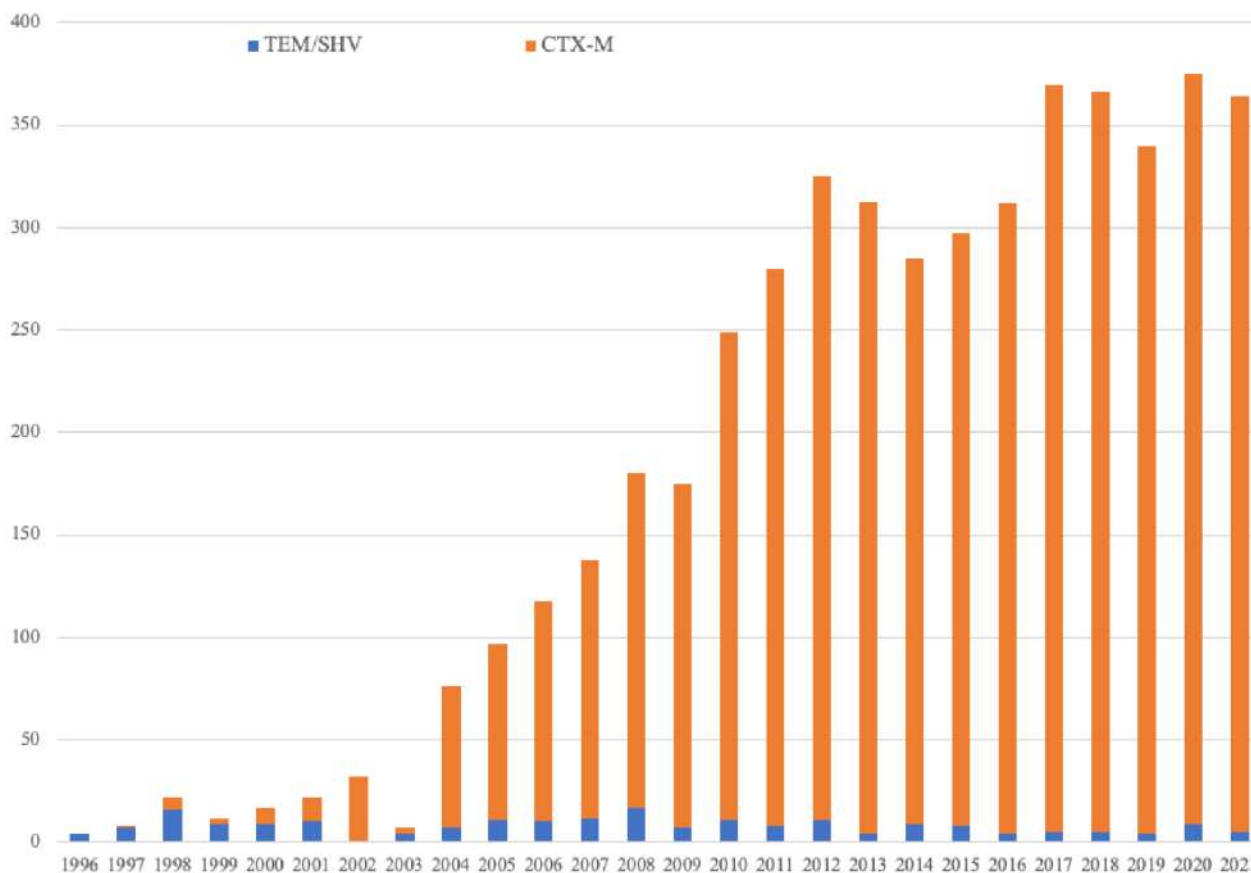


Figure 1 : Bêta-lactamases : évolution du nombre de publications selon deux groupes enzymatiques (PubMed, 16.06.2022).

## HISTORIQUE

La première étape de la résistance aux C3G a été la détection simple des premières BLSE (TEM, SHV) s'accompagnant d'un niveau de résistance faible (CMI de 1 à 2 microgramme/ml) justifiant la catégorisation clinique de sensible par la mise en évidence d'une synergie entre l'acide clavulanique (inhibiteur de bêta-lactamases de la classe moléculaire A) et une C3G, initialement céfotaxime, ceftazidime ou ceftriaxone (Figure 2) (Brun-Buisson *et al.* 1987 ; Jarlier *et al.* 1988 ; Legrand *et al.* 1999). Puis furent détectées et identifiées dans les années 1990 de nouvelles BLSE : FEC-1 (*E. coli*, Japon), CTX-M-1 (*E. coli*, Allemagne), MEN-1 (*E. coli*, France), CTX-M-2 (*Salmonella enterica*, Argentine), Toho-1 (*E. coli*, Japon) ... (Bonnet 2004). L'autre avancée, maintenant essentielle, résulte de l'approche

moléculaire avec le séquençage qui a permis leur classification avec au moins 246 variants pour les bêta-lactamases de type TEM (Naas *et al.* 2017). Par la suite, le séquençage génomique (WGS) a permis une identification non seulement de la bêta-lactamase, mais aussi des gènes de leur diffusivité (plasmide, transposon, intégron, séquence d'insertion). L'approche phylogénétique a abouti à la mise en évidence de la ou des bactérie(s) progénitrice(s). Ainsi FEC-1 et MEN-1 ont été finalement identifiées comme étant identiques à CTX-M-1 et Toho-1 à CTX-M-44 (Cantón *et al.* 2012). L'individualisation actuelle de plus de 250 variants dans la banque de données BLDB a permis la caractérisation de variants épidémiques tel le variant CTX-M-15 chez l'homme (Naas *et al.* 2017). *Kluyvera ascorbata* fut une des premières entérobactéries progénitrices identifiée (Humeniuk *et al.* 2002).

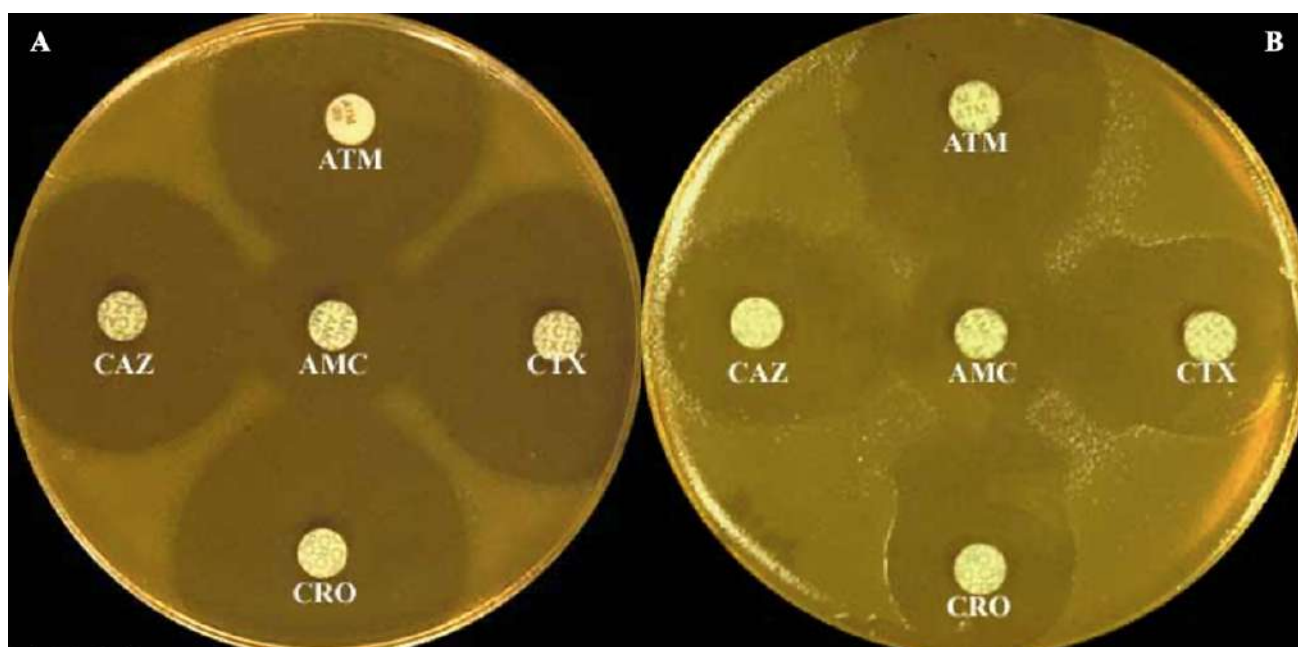


Figure 2 : BLSE chez *Escherichia coli* : Test de synergie par la méthode de diffusion ou des disques : CTX (céfotaxime), CRO (ceftriaxone), CAZ (ceftazidime), AZT (aztréonam) et AMC (amoxicilline et acide clavulanique). A/ souche sensible B/ souche productrice

## PHYLOGÉNÈSE – CLASSIFICATION

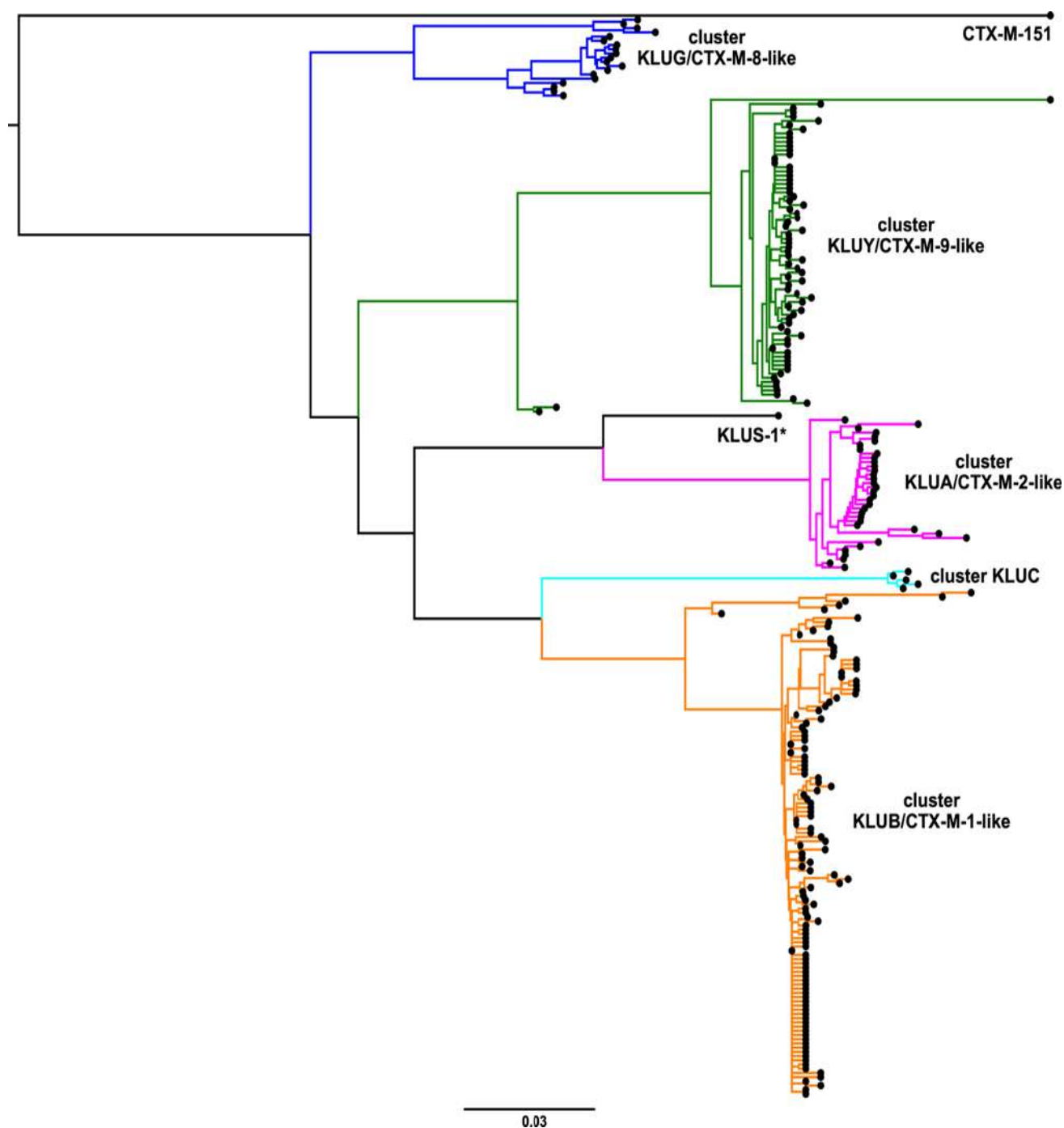
L'analyse phylogénétique des 250 variants CTX-M indique que ces enzymes se distribuent actuellement au sein d'au moins cinq clusters ou clades dont certains sont très riches, le pourcentage d'identité au sein de chaque cluster variant peu, moins de < 3% (Figure 3). Seul un variant CTX-M-151, récemment identifié, questionne d'autant que son pourcentage d'identité protéique est faible par rapport aux autres CTX-M, de l'ordre de 63,2 à 69,7% (Ghiglione *et al.* 2021). De plus, l'analyse phylogénétique montre que ces enzymes, le plus souvent transférables, car plasmidiques, sont issues d'entérobactéries du genre *Kluyvera* (KLU) telles *K. ascorbata* (cluster CTX-M-2/KLUA avec 27 variants), *K. georgiana* (cluster CTX-M-8/25/KLUG avec 14 variants) (Rodríguez *et al.* 2021). Mais de nouveaux

progrès taxonomiques restent très attendus afin de préciser les nouvelles espèces de *Kluyvera* pour les clusters CTX-M-1/KLUB (114 variants) et CTX-M-9/KLUY (66 variants). Cette incertitude de positionnement du variant CTX-M-151 est confirmée sur le phylogramme des principales bêta-lactamases chromosomiques ou non identifiées chez les entérobactéries (Figure 4). Il est intéressant de noter pour les variants CTX-M, à l'exception de CTX-M-151 et de celles de *Kluyvera*, ont plus de 67% d'identité protéique avec d'autres BLSE chromosomiques d'entérobactéries du groupe fonctionnel 2be (Bush *et al.* 1995) telles CumA (*Proteus vulgaris*), CdiA (*Citrobacter amalonaticus*), OXY (*Klebsiella oxytoca*), HugA (*Proteus penneri*), FONA (*Serratia fonticola*), GRI-1 (*Leminorella grimontii*), RAHN-1 (*Rahnella aquatilis*), RIC-1 (*Leminorella richardii*), SED-1 (*Citrobacter sedlakii*), SMO-1 (*Ewingella* spp.) (Naas *et al.* 2017).

Ce groupe d'enzymes BLSE se distingue nettement (32 à 40% d'identité) d'un groupe d'autres bêta-lactamases chromosomiques ou non d'entérobactéries, caractérisées par un spectre d'inactivation plus étroit à l'état naturel, dénommé LSBL pour *limited spectrum* en opposition à celui de ESBL pour *extended spectrum* (Philippon *et al.* 2016 ; Philippon *et al.* 2019) (Figure 4). Ces enzymes du groupe fonctionnel 2a (Bush *et al.* 1995) comprennent en particulier les bêta-lactamases chromosomiques telles CKO/MAL (*Citrobacter koseri*), GIL (*Citrobacter gillenii*), HER (*Atlantibacter hermannii*), LEN (*Klebsiella pneumoniae*), OKP-A (*Klebsiella pneumoniae*), ORN (*Raoultella ornitholytica*),

PLA (*Raoultella planticola*), RUB (*Serratia rubideae*), SHV (*Klebsiella pneumoniae*), SMO (*Ewingella* spp.) et TER (*Raoultella terrigena*).

La comparaison des 250 séquences protéiques donne un nombre moyen d'acides aminés de 291 dont 152 hautement conservés (100%), en particulier au niveau des motifs spécifiques (indiqués en gras) caractéristiques de la classe moléculaire A et de la sous-classe A1, et du groupe fonctionnel 2be : 61RxDExFxMCSTS KVMAxAAxLKxSE85, 121ELxAAxLQYSDNxAMNxxxAXx-GGP145 et 229WxVGDKTGSgxYGTNDIAVxWP251).



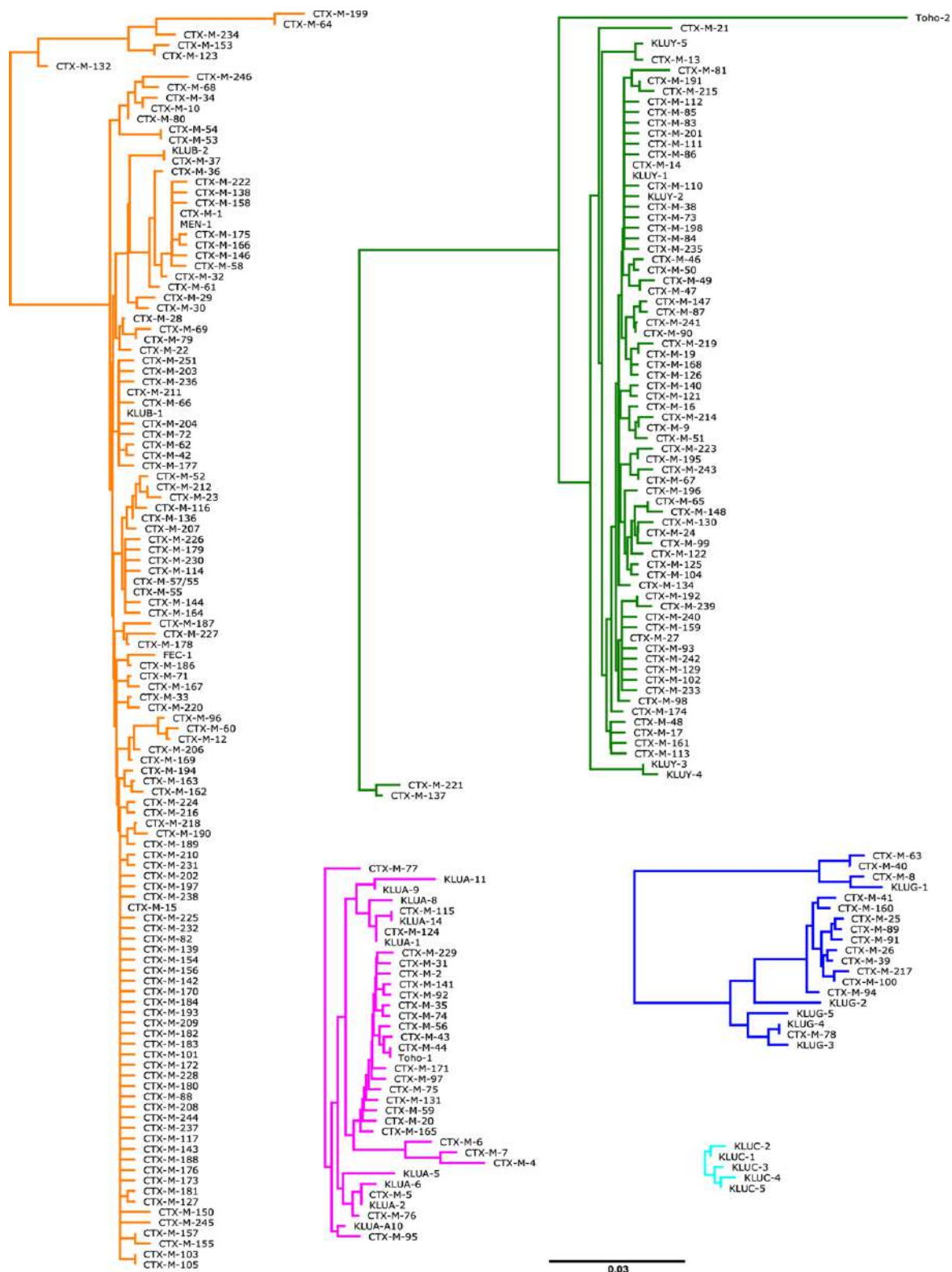


Figure 3 : Phylogramme de 250 variants CTX-M et bêta-lactamases de classe A de *Kluyvera* : KLUA (*K. ascorbata*), KLUG (*K. georgiana*), KLUC (*K. cryocrescens*), KLUS (*K. sichuanensis*), KLUB (*Kluyvera spp.*), KLUY (*Kluyvera spp.*). Les clusters KLUA, KLUB, KLUC, KLUG et KLUY sont colorés respectivement en magenta, orange, cyan, bleu et vert. Les séquences peuvent être retrouvées dans la Beta-Lactamase DataBase (BLDB, <http://blbd.eu>) (Naas et al. 2017). L'alignement multiple des séquences protéiques a été obtenu par Muscle et selon la méthode « neighbor-joining » (Madeira et al. 2022). La figure a été créée avec FigTree v1.4.3 (<http://tree.bio.ed.ac.uk/software/figtree/>).



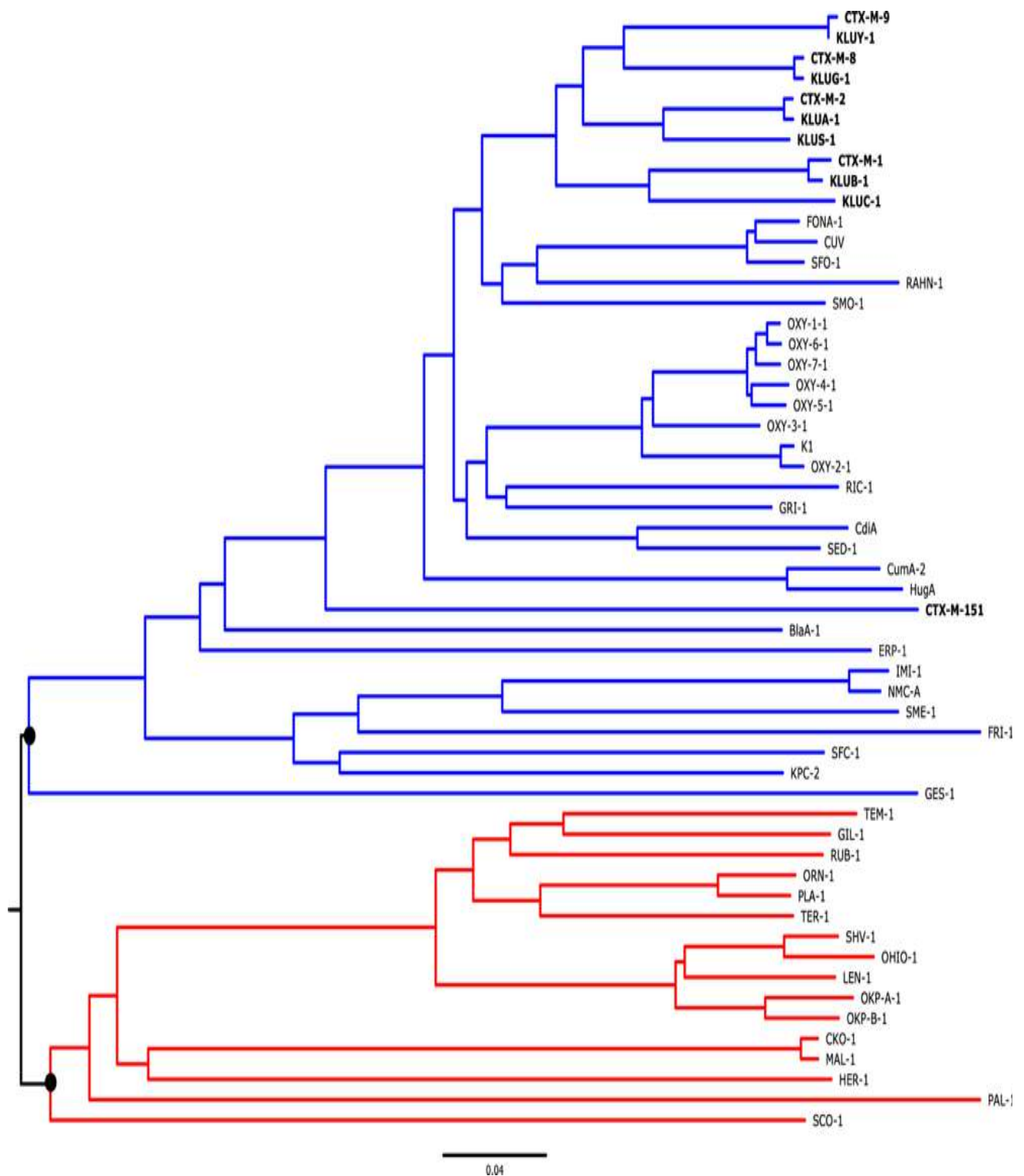


Figure 4 : Phylogramme de 55 bêta-lactamases de classe A d'entérobactéries. Les enzymes avec des profils d'hydrolyse extended (ESBL) et limited (LSBL) sont colorées respectivement en bleu et rouge. Les familles des KLU/CTX-M sont représentées avec le texte en gras. L'alignement multiple des séquences protéiques a été obtenu par Muscle et selon la méthode « neighbor-joining » (Madeira et al. 2022). La figure a été créée avec FigTree v1.4.3 (<http://tree.bio.ed.ac.uk/software/figtree/>).

## CARACTÉRISTIQUES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

### Chez l'homme

L'histoire exemplaire des BLSE CTX-M est illustrée par la diffusion pandémique au sein des entérobactéries de certains variants transférables ou plasmidiques mais aussi d'espèces bactériennes ou clones, non seulement chez l'homme, mais aussi chez l'animal et dans l'environnement (Tableau 1). Nous avons évoqué la première période de leur découverte dans les années 1990 dans plusieurs pays ou continents (Hawkey, 2008 ; Cantón *et al.* 2012 ; Zowawi *et al.* 2013 ; Doi *et al.* 2017 ; Onduru *et al.* 2018 ; Bush & Bradford, 2020). La seconde période correspond à celle de la diffusion planétaire de certains variants tels que CTX-M-3, CTX-M-9, CTX-M-14 et CTX-M-15 en milieu hospitalier dans les services de réanimation, ensuite en médecine de ville, souvent lors d'infections urinaires aiguës. Il convient de préciser l'importance de la co-résistance à plusieurs familles d'antibiotiques à large spectre telles que les aminoglycosides et les fluoroquinolones. Puis, la pandémie de certains variants s'est étendue au monde animal (Nicolas-Chanoine *et al.* 2018). L'importance de ce mécanisme de résistance enzymatique peut être illustrée par le nombre considérable d'articles indexés publiés en 30 ans (Tableau 1). Ce serait une gageure de vouloir toutes les analyser. Cependant certaines caractéristiques méritent d'être précisées telle que la diffusion mondiale d'entérobactéries productrices comme *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ou encore *Salmonella*, espèces non productrices ou faiblement productrices (*E. coli* de céphalosporinase (bêta-lactamase de classe moléculaire C) ; on retiendra aussi l'individualisation de certains clones épidémiques, en particulier chez *E. coli* ST131 clade C et plus récemment ST405 ou encore chez *Klebsiella pneumoniae* ST107 et ST347, par ailleurs multirésistants vis-à-vis des fluoroquinolones mais aussi des carbapénèmes (Nicolas-Chanoine *et al.* 2018 ; Peirano *et al.* 2020 ; Muller *et al.* 2021 ; Roy Chowdhury *et al.* 2019).

Type	Écosystèmes			Total
	Homme	Animal	Environnement	
BLSE	6 591	1 653	1 166	9 770
CTX-M	3 650	1 413	931	5 994
<i>Escherichia</i>	2 288	1 051	614	3 953
<i>Klebsiella</i>	1 265	194	229	1 688
<i>Salmonella</i>	337	229	78	644

Tableau 1 : Nombre de publications selon le type de bêta-lactamases, l'espèce bactérienne productrice et l'écosystème (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22.06.2022>).

### Chez l'animal

Si la résistance acquise aux bêta-lactamines dont les C3G, voire les C4G, fut un événement mondial en médecine humaine, l'intérêt pour les deux autres écosystèmes à savoir, l'animal et l'environnement est maintenant devenu évident et conséquent comme l'illustrent les travaux plus récents publiés

(Tableau 1) (Djeffal *et al.* 2017 ; Ma *et al.* 2017 ; Madec *et al.* 2017 ; Leon *et al.* 2018 ; Waghmare *et al.* 2018 ; Banerjee *et al.* 2019 ; Fuentes-Castillo *et al.* 2019 ; Burnett *et al.* 2021 ; Dandachi *et al.* 2021 ; Isler *et al.* 2021 ; Salgado-Caxito *et al.* 2021 ; Sfaciotte *et al.* 2021 ; Bender *et al.* 2022 ; Hayer *et al.* 2022 ; Zeng *et al.* 2022 ; Zowawi *et al.* 2022). Leur distribution affecte plus l'Asie (1 282 publications) que les autres continents, l'Europe (971), les USA (440) ou encore l'Amérique du Sud (279). Divers réservoirs animaux sont rapportés, bien évidemment les bovins, les volailles, les chevaux, les chiens et les chats, les rats mais aussi les mammifères marins, divers oiseaux dont les mouettes, voire certaines espèces sauvages dans les parcs zoologiques (Himsworth *et al.* 2016 ; Elsohaby *et al.* 2021 ; Grünzweil *et al.* 2021 ; Isler *et al.* 2021 ; Sfaciotte *et al.* 2021 ; Zeng *et al.* 2022). Les principales espèces bactériennes étudiées sont *E. coli*, *K. pneumoniae* ou encore *Salmonella* et divers sérovars tels que Infantis, Kentucky, Senftenberg, Typhimurium, ou encore Virchow ont été identifiés. De plus, divers variants CTX-M ont été identifiés : CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-3, CTX-M-8, CTX-M-9, CTX-M-14, CTX-M-15, CTX-M-55, CTX-M-65 illustrant la diversité des voies de contaminations possibles. Il est à noter la possibilité de multirésistances dont celles aux fluoroquinolones, voire aux carbapénèmes pour un variant plutôt épidémique chez l'homme, CTX-M-15 (Djeffal *et al.* 2017 ; Grünzweil *et al.* 2021).

### L'environnement

Cet écosystème comprend en particulier les chaînes de production alimentaires (aviaire, bovine, piscicole, porcine) et leurs environnements (sol, pâtures, eaux d'irrigation, fumier, lisier), avec la recherche prioritaire des CTX-M au sein des mêmes espèces de bacilles à Gram-négatif de type entérobactéries (*E. coli*, *K. pneumoniae* et *S. enterica*) (EFSA *et al.* 2021). Le nombre conséquent de publications indique tout l'intérêt actuel de bien documenter cet écosystème afin de réduire les risques de transmission à l'homme, en particulier lors de toxi-infections alimentaires dont celles à *Salmonella* étant un continuel souci au plan mondial (Tableau 1). Les mêmes caractéristiques que celles rapportées chez l'homme et l'animal, à savoir le type de variants tel CTX-M-15 majoritaire, sont également identifiées dans divers réservoirs comme les fumiers d'exploitations aviaires, de fermes bovines, porcheries, voire dans le sol, l'air ou les systèmes d'irrigation (Seni *et al.* 2018 ; EFSA *et al.* 2021). Mais à proximité de ces milieux sont aussi présents des humains dont le personnel d'abattoir. Le secteur aquatique apparaît moins concerné aussi bien en production qu'en après-production avec l'exemple des coquillages, de même que celui des mouches (Zurek & Ghosh, 2014 ; Grevskott *et al.* 2017 ; Poudel *et al.* 2019).

### Diffusivité : aspects génétiques

L'addition des bêta-lactamases BLSE de type CTX-M à celles telles TEM et SHV (LSBL) s'explique par de meilleures caractéristiques enzymatiques : une hydrolyse supérieure pour le céfotaxime et la ceftriaxone contrairement à celle de la ceftazidime et du céfépime. Des variants ou mutants mieux adaptés ont été

ensuite sélectionnés (Mathers *et al.* 2015 ; Bush & Bradford 2020 ; Castanheira *et al.* 2021). Ainsi, le variant CTX-M-15 dérive de CTX-M-3 par une mutation ponctuelle en position 240 (Asp en Gly). En outre, il convient d'indiquer le caractère transférable permettant la diffusivité au sein des bacilles à Gram-négatif, dont les entérobactéries, au moyen de certains plasmides (IncA/C, IncF, IncFIA, IncK, IncN...), voire de bactériophages, le transfert des gènes  $bla_{CTX-M}$  s'effectuant par conjugaison ou transformation et pour les bactériophages, par transduction. Ajoutons que l'analyse moléculaire de plusieurs gènes  $bla_{CTX-M}$  a caractérisé la notion de transposons, d'intégrons, de séquences d'insertion (ISEcp1, IS26, ISCR1 ou *orf513*), de même qu'un promoteur fort pour la séquence ISEcp1 (Destria *et al.* 2009 ; Castanheira *et al.* 2021) (Figure 5).

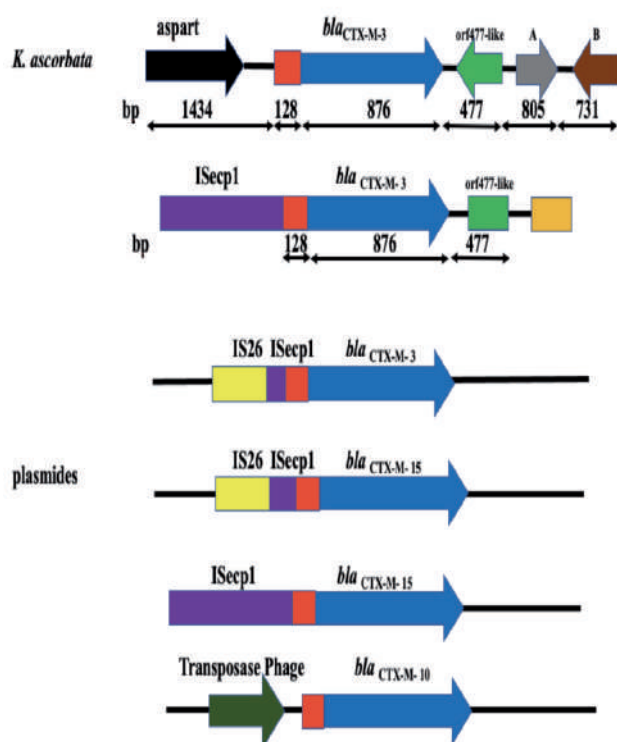


Figure 5 : Organisation génétique simplifiée autour du gène  $bla_{CTX-M}$  entre le chromosome de *Kluyvera ascorbata* et divers plasmides d'incompatibilité différente (Rodríguez *et al.* 2004 ; Diestra *et al.* 2008).

Il convient de se rappeler l'absence de résistance aux C3G à l'état naturel des souches de *Kluyvera* mais une résistance de faible niveau vis-à-vis des pénicillines, de la céfalotine ou en-

core du céfuroxime (Humeniuk *et al.* 2002). CTX-M-151 se distingue à nouveau par une organisation génétique très différente, avec en amont et en aval le facteur d'élongation GreB et l'opéron d'une L-lactodeshydrogénase (Ghiglione *et al.* 2021). Cependant lors d'épidémies hospitalières ou communautaires, d'autres facteurs associés ont été distingués : la virulence avec les adhésines, les sidérophores, les toxines, une éventuelle capsule (virotypes A à E), certains facteurs d'adhérence comme *fimH* (pour fimbriae ou pili) pour plusieurs clones dont celui majoritaire, *E. coli* ST131 du groupe phylogénétique B2 et du sérotype O25b:H4 producteur du variant CTX-M-15 (Castanheira *et al.* 2021). Enfin, n'oublions pas la possibilité de multirésistance en particulier aux fluoroquinolones associant le gène *fimH30* chez les virotypes A, B et C.

## CONCLUSIONS

En 2019, la résistance aux antibiotiques a été responsable de près de 1,3 million de morts dans le monde, soit davantage que le sida ou le paludisme. Dans le cadre d'« Une seule santé » l'antibiorésistance est devenue une thématique prioritaire, en particulier pour l'OMS avec sa semaine entière du 18 au 24 novembre de chaque année ou encore son récent programme de recherche, intitulé TRICYCLE (homme, animal, environnement) (<https://www.who.int/publications/i/item/who-integrated-global-surveillance-on-esbl-producing-e.-coli-using-a-one-health-approach>). Si peu de travaux sont à l'heure actuelle publiés, il est devenu nécessaire de préciser simultanément pour ces trois écosystèmes les caractéristiques épidémiologiques et moléculaires d'au moins un type de résistance acquise aux antibiotiques. Ainsi les BLSE CTX-M sont un excellent marqueur de la réponse à la pression de sélection antibiotique dont les C3G et C4G chez une entérobactérie intestinale sentinelle (*E. coli*). Des travaux récents tendent à démontrer l'existence d'analogies entre l'homme et le poulet et/ou le porc ainsi que leur environnement, à savoir le type de CTX-M ( $bla_{CTX-M-15}$ ,  $bla_{CTX-M-55}$ ,  $bla_{CTX-M-14}$ ,  $bla_{CTX-M-27}$ ,  $bla_{CTX-M-65}$ ) avec en amont la séquence d'insertion ISEcp1 et son promoteur fort (Ludden *et al.* 2019 ; Nguyen *et al.* 2021). En revanche, les plasmides sont différents ainsi que les souches d'*E. coli* dans les trois écosystèmes en raison de la grande diversité clonale excluant une contamination directe de l'animal ou de l'environnement à l'homme, alors que les souches d'un même réservoir montrent de fortes analogies. Si ce nombre de plus de 9 770 publications depuis 1990 est considérable, curieusement peu d'entre elles peuvent actuellement préciser l'habitat des différentes espèces de *Kluyvera* progénitrices de ces gènes de résistance ainsi que leur positionnement taxonomique plus précis.

## REMERCIEMENTS

Merci à Jean Dupouy-Camet et Jean-Paul Rousseau si efficaces dans la lecture de ce manuscrit.

## CONFLITS D'INTÉRÊTS

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt dans la rédaction de ce manuscrit qui exprime son opinion personnelle.

## BIBLIOGRAPHIE

- Banerjee A, Bardhan R, Chowdhury M, Joardar SN, Isore DP, Batabyal K *et al.* Characterization of beta-lactamase and biofilm producing *Enterobacteriaceae* isolated from organized and backyard farm ducks. *Lett Appl Microbiol.* 2019; 69: 110-115.
- Bender J, Perez A, Alvarez J. Global distribution of extended spectrum cephalosporin and carbapenem resistance and associated resistance markers in *Escherichia coli* of swine origin - a systematic review and meta-analysis. *Front Microbiol.* 2022; 13: 853810.
- Bauernfeind A & Horl G. Novel R-factor borne beta-lactamase of *Escherichia coli* conferring resistance to cephalosporins. *Infection.* 1987; 15:257-259.
- Bauernfeind A, Grimm H, Schweighart S. A new plasmidic cefotaximase in a clinical isolate of *Escherichia coli*. *Infection.* 1990; 18, 294–298.
- Bonnet R. Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48: 1-14.
- Brun-Buisson C, Legrand P, Philippon A, Montravers F, Ansquer M, Duval J. Transferable enzymatic resistance to third-generation cephalosporins during nosocomial outbreak of multiresistant *Klebsiella pneumoniae*. *Lancet.* 1987; 2: 302-306.
- Burnett E, Ishida M, de Janon S, Naushad S, Duceppe MO, Gao R *et al.* Whole-genome sequencing reveals the presence of the *bla*<sub>CTX-M-65</sub> gene in extended-spectrum beta-lactamase-producing and multi-drug-resistant clones of *Salmonella* serovar *Infantis* isolated from broiler chicken environments in the Galapagos Islands. *Antibiotics (Basel).* 2021; 10: 267.
- Bush K & Bradford PA. Epidemiology of beta-lactamase-producing pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2020; 33: e00047-19.
- Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39: 1211–1133.
- Cantón R, González-Alba JM, Galán JC. CTX-M enzymes: origin and diffusion. *Front Microbiol.* 2012; 3: 110.
- Castanheira M, Simner PJ, Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC Antimicrob Resist.* 2021; 3: dlab092.
- Dandachi I, Chabou S, Daoud Z, Rolain JM. Prevalence and emergence of extended spectrum cephalosporin-, carbapenem- and colistin-resistant gram-negative bacteria of animal origin in the Mediterranean Basin. *Front Microbiol.* 2018; 9: 2299.
- Diestra K, Juan C, Curiao T, Moyá B, Miró E, Oteo J. Characterization of plasmids encoding blaESBL and surrounding genes in Spanish clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 63: 60-66.
- Djeflal S, Bakour S, Mamache B, Elgroud R, Agabou A, Chabou S *et al.* Prevalence and clonal relationship of ESBL-producing *Salmonella* strains from humans and poultry in northeastern Algeria. *BMC Vet Res.* 2017; 13: 132.
- Doi Y, Iovleva A, Bonomo RA. The ecology of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the developed world. *J Travel Med.* 2017; 24: S44-S51.
- EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ), Koutsoumanis K, Allende A, Álvarez-Ordóñez A, Bolton D, Bover-Cid S, Chemaly M. Role played by the environment in the emergence and spread of antimicrobial resistance (AMR) through the food chain. *EFSA J.* 2021; 19: e06651.
- Elsohaby I, Samy A, Elmoslemany A, Alorabi M, Alkafafy M, Aldoweriej A *et al.* Migratory wild birds as a potential disseminator of antimicrobial-resistant bacteria around Al-Asfar Lake, Eastern Saudi Arabia. *Antibiotics (Basel).* 2021; 10: 260.
- Fuentes-Castillo D, Farfán-López M, Esposito F, Moura Q, Fernandes MR, Lopes R *et al.* Wild owls colonized by international clones of extended-spectrum beta-lactamase (CTX-M)-producing *Escherichia coli* and *Salmonella Infantis* in the Southern Cone of America. *Sci Total Environ.* 2019; 674: 554-562.
- Ghiglione B, Rodríguez MM, Brunetti F, Papp-Wallace KM, Yoshizumi A, Ishii Y *et al.* Structural and biochemical characterization of the novel CTX-M-151 extended-spectrum  $\beta$ -lactamase and its inhibition by avibactam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021; 65: e01757-20.
- Grevskott DH, Svanevik CS, Sunde M, Wester AL, Lunestad BT. Marine bivalve mollusks as possible indicators of multidrug-resistant *Escherichia coli* and other species of the *Enterobacteriaceae* family. *Front Microbiol.* 2017; 8: 24.
- Grünzweil OM, Palmer L, Cabal A, Szostak MP, Ruppitsch W, Kornschöber C *et al.* Presence of beta-lactamase-producing Enterobacterales and *Salmonella* isolates in marine mammals. *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 5905.
- Hayer SS, Casanova-Higes A, Paladino E, Elnekave E, Nault A, Johnson T *et al.* Global distribution of extended spectrum cephalosporin and carbapenem resistance and associated resistance markers in *Escherichia coli* of swine origin - a systematic review and meta-analysis. *Front Microbiol.* 2022; 13: 853810.
- Hawkey PM. Prevalence and clonality of extended-spectrum beta-lactamases in Asia. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14 Suppl 1: 159-165.
- Himsworth CG, Zabek E, Desruisseau A, Parmley EJ, Reid-Smith R, Leslie M *et al.* Avian pathogenicity genes and antibiotic resistance in *Escherichia coli* isolates from wild Norway rats (*Rattus norvegicus*) in British Columbia, Canada. *J Wild Dis.* 2016; 52: 418–21.
- Humeniuk C, Arlet G, Gautier V, Grumont P, Labia R, Philippon A. Beta-lactamases of *Kluyvera ascorbata*, probable progenitors of some plasmid-encoded CTX-M types. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46: 3045–3049.
- Isler M, Wissmann R, Morach M, Zurfliuh K, Stephan R, Nüesch-Inderbinen M. Animal petting zoos as sources of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, *Salmonella* and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae*. *Zoonoses Public Health.* 2021; 68: 79-87.
- Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A. Extended broad-spectrum beta-lactamases conferring transferable resistance to newer beta-lactam agents in *Enterobacteriaceae*: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis.* 1988; 10: 867-878.
- Legrand P, Fournier G, Buré A, Jarlier V, Nicolas MH, Decré D *et al.* Detection of extended broad-spectrum beta-lactamases in *Enterobacteriaceae* in four



French hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1989; 8: 527-529.

- Leon IM, Lawhon SD, Norman KN, Threadgill DS, Ohta N, Vinasco J. Serotype diversity and antimicrobial resistance among *Salmonella enterica* isolates from patients at an equine referral hospital. *Appl Environ Microbiol.* 2018; 84: e02829-17.

- Ludden C, Raven KE, Jamroz D, Gouliouris T, Blane B, Coll F *et al.* One Health genomic surveillance of *Escherichia coli* demonstrates distinct lineages and mobile genetic elements in isolates from humans versus livestock. *mBio.* 2019; 10: e02693.

- Ma S, Lei C, Kong L, Jiang W, Liu B, Men S *et al.* Prevalence, antimicrobial resistance, and relatedness of *Salmonella* isolated from chickens and pigs on farms, abattoirs, and markets in Sichuan province, China. *Foodborne Pathog Dis.* 2017; 14: 667-677.

- Madec JY, Haenni M, Nordmann P, Poirel L. Extended-spectrum beta-lactamase/AmpC- and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in animals: a threat for humans? *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23: 826-833.

- Madeira F, Pearce M, Tivey ARN, Basutkar P, Lee J, Edbali O *et al.* Search and sequence analysis tools services from EMBL-EBI in 2022. *Nucleic Acids Res.* 2022: gkac240.

- Mathers AJ, Peirano G, Pitout JD. The role of epidemic resistance plasmids and international high-risk clones in the spread of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Rev.* 2015; 28: 565-591.

- Muller A, Gbaguidi-Haore H, Cholley P, Hocquet D, Sauguet M, Bertrand X. Hospital-diagnosed infections with *Escherichia coli* clonal group ST131 are mostly acquired in the community. *Sci Rep.* 2021; 11: 5702.

- Naas T, Oueslati S, Bonnin RA, Dabos ML, Zavala A, Dortet L *et al.* Beta-lactamase database (BLDB) - structure and function. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2017; 32: 917-919.

- Nguyen MN, Hoang HTT, Xavier BB, Lammens C, Le HT, Hoang NTB *et al.* Prospective One Health genetic surveillance in Vietnam identifies distinct blaCTX-M-harboring *Escherichia coli* in food-chain and human-derived samples. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27:

1515.e1-1515.e8.

- Nicolas-Chanoine MH, Bertrand X, Madec JY. *Escherichia coli* ST131, an intriguing clonal group. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27: 543-574.

- Onduru OG, Mkakosya RS, Aboud S, Rumisha SF. Genetic determinants of resistance among ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in community and hospital settings in East, Central, and Southern Africa: a systematic review and meta-analysis of prevalence. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2021; 2021: 5153237.

- Peirano G, Chen J, Kesimwirth RN, Pitout JDD. Eme

tant high-risk *Klebsiella pneumoniae* clones ST307 and ST147. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64: e01148-20.

- Philippon A, Fournier G, Paul G, Vedel G, Nénot P. Détection et distribution des bêta-lactamases à spectre élargi chez les entérobactéries. *Méd. Mal. Infect.* 1988 ; 12 : 869-876.

- Philippon A, Labia R, Jacoby G. Extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989; 33: 1131-1136.

- Philippon A, Slama P, Dény P, Labia R. A structure-based classification of class A beta-lactamases, a broadly diverse family of enzymes. *Clin Microbiol Rev.* 2016; 29: 29-57.

- Philippon A, Jacquier H, Ruppé E, Labia R. Structure-based classification of class A beta-lactamases, an update. *Curr Res Transl Med.* 2019; 67: 115-122.

- Poudel A, Hathcock T, Butaye P, Kang Y, Price S, Macklin K *et al.* Multidrug-resistant *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Staphylococcus* spp. in houseflies and blowflies from farms and their environmental settings. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16: 3583.

- Rodríguez MM, Power P, Radice M, Vay C, Famiglietti A, Galleni M *et al.* Chromosome-encoded CTX-M-3 from *Kluyvera ascorbata*: a possible origin of plasmid-borne CTX-M-1-derived cefotaximases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48: 4895-4897.

- Rodríguez MM, Power P, Naas T, Gutkind G. Redefining the origin and evolution of chromosomally encoded bla<sub>CTX-M/KLU</sub> in the context of a revised taxonomy of genus *Kluyvera*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021; 65: e0242420.

- Roy Chowdhury P, McKinnon J, Liu

M, Djordjevic SP. Multidrug resistant uropathogenic *Escherichia coli* ST405 with a novel, composite IS26 transposon in a unique chromosomal location. *Front Microbiol.* 2019; 9:3212.

- Salgado-Caxito M, Benavides JA, Adell AD, Paes AC, Moreno-Switt AI. Global prevalence and molecular characterization of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* in dogs and cats - A scoping review and meta-analysis. *One Health.* 2021; 12: 100236.

- Seni J, Moremi N, Matee M, van der Meer E, De Vriesse P, Mubanga SE *et al.*

of similar clones of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in humans, animals and the environment in Tanzania: A systematic review and meta-analysis between 2005 and 2016. *Zoonoses Public Health.* 2018; 65: 1-10.

- Sfaciotte RAP, Parussolo L, Melo FD, Wildemann P, Bordignon G, Israel ND *et al.* Identification and characterization of multidrug-resistant extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria from healthy and diseased dogs and cats admitted to a veterinary hospital in Brazil. *Microb Drug Resist.* 2021; 27: 855-864.

- Sirot D, Sirot J, Labia R, Morand A, Courvalin P, Darfeuille-Michaud A *et al.* Transferable resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*: identification of CTX-1, a novel beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother.* 1987; 20:323-334.

- Waghmare RN, Paturkar AM, Vaidya VM, Zende RJ, Dubal ZN, Dwivedi A *et al.* Phenotypic and genotypic drug resistance profile of *Salmonella* serovars isolated from poultry farm and processing units located in and around Mumbai city, India. *Vet World.* 2018; 11: 1682-1688.

- Zeng Z, Yang J, Gu J, Liu Z, Hu J, Li X *et al.* Prevalence and antimicrobial susceptibility of CTX-M-type-producing *Escherichia coli* from a wildlife zoo in China. *Vet Med Sci.* 2022; 8: 1294-1299.

- Zowawi HM, Balkhy HH, Walsh TR, Paterson DL. Beta-lactamase production in key gram-negative pathogen isolates from the Arabian Peninsula. *Clin Microbiol Rev.* 2013; 26: 361-380.

- Zurek L & Ghosh A. Insects represent a link between food animal farms and the urban environment for antibiotic resistance traits. *Appl Environ Microbiol.* 2014; 80: 3562-3567.

# L'antibiorésistance en médecine vétérinaire : enjeux de santé publique et de santé animale

## *Antibiotic resistance in veterinary medicine: impact on public health and animal health*

Par Pascal SANDERS<sup>(1)</sup>

(communication présentée le 20 janvier 2005)

### RÉSUMÉ

La résistance acquise aux antibiotiques est une source d'échecs thérapeutiques en médecine humaine et vétérinaire. Longtemps considéré comme un problème hospitalier, le développement de la résistance chez des bactéries pathogènes responsables d'infection communautaire et l'apparition de bactéries multi-résistantes sont un sujet d'inquiétude majeur pour les instances sanitaires. D'un point de vue écologique, chaque utilisation d'antibiotique dans le monde entier, tant chez l'animal que chez l'homme, contribue au développement de cette résistance. Il est important de surveiller les résistances bactériennes ainsi que les modalités d'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire, pour étudier les relations entre traitement et résistance, et promouvoir un usage responsable des prescripteurs vétérinaires. Dans sa pratique quotidienne, le vétérinaire doit raisonner sa prescription d'antibiotiques en fonction de sa connaissance épidémiologique.

**Mots-clés :** résistance, antibiotique, santé publique.

### SUMMARY

*Acquired antibiotic resistance is a source of therapeutic failure in both human and veterinary medicine. Long considered as a hospital problem, the development of antibiotic resistance in pathogenic bacteria responsible for community infection and of multi-drug resistant bacteria is considered as a major issue by public health authorities. From an ecological point of view, every use of antibiotic both in animals and in man worldwide promotes such resistances. It is important to monitor bacterial resistance as well as the use of antibiotics in veterinary medicine, to study the relations between treatment and resistance and promote responsible use by veterinarian prescribers. In daily practice, veterinarians must prescribe antibiotics in a rational way, based on sound epidemiological knowledge.*

**Key words :** resistance, antibiotic, public health.

(1) AFSSA Fougères, Laboratoire d'études et de recherches sur les médicaments vétérinaires et les désinfectants, Javené, 35300 Fougères.



### • INTRODUCTION

Le développement de la résistance acquise aux antibiotiques est un défi pour les médecins et les vétérinaires (ACAR et ROSTEL, 2001). L'émergence et le développement de la résistance chez les bactéries pathogènes pour l'homme et l'animal est le résultat de plus de 50 ans d'usage de ces molécules avec une mauvaise compréhension de l'impact écologique de leur usage sur la microflore bactérienne (ACAR et ROSTEL, 2001). La capacité de certaines souches bactériennes à s'adapter à la présence d'un antibiotique a été identifiée très tôt et l'importance de la capacité de diffusion de ces mécanismes de résistance au sein des populations bactériennes a été comprise dans les années 60 (SWANN, 1969). La relation entre l'utilisation des antibiotiques et le développement de la résistance est un phénomène complexe pouvant être étudié sur le génome de la cellule bactérienne, sur les populations bactériennes, chez l'hôte (homme ou animal) et son environnement immédiat ou globalement au sein des populations animales et humaines et d'un point de vue écologique (FEKETE, 1995). Le développement de la résistance est, en général, associé à l'utilisation des antibiotiques mais d'autres facteurs sont en jeu notamment les conditions de diffusion des bactéries résistantes au sein des populations humaines et animales.

Pendant longtemps, la résistance acquise aux antibiotiques a été considérée comme un problème pour la médecine pratiquée à l'hôpital. Durant les 30 dernières années, le développement de la résistance aux antibiotiques chez le pneumocoque inquiète les médecins, tout comme l'arrivée de souches de staphylocoques dorés résistants à la méthicilline en médecine de ville (ACAR et ROSTEL, 2001). Le développement de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries responsables d'infections d'origine alimentaire (*Salmonella enterica*, *Campylobacter* sp.) est également un sujet de préoccupation (ACAR et ROSTEL, 2001). On considère que pour de nombreux agents pathogènes pour l'homme, le développement de la résistance est dû à l'usage médical des antibiotiques. Toutefois, pour les bactéries, agents étiologiques d'infections d'origine alimentaire, l'usage vétérinaire des antibiotiques est le plus souvent mis en cause. Le risque associé à la résistance aux antibiotiques chez les bactéries de la flore commensale est également étudié. La résistance aux antibiotiques chez les bactéries pathogènes pour les animaux, est moins souvent discutée mais peut être une cause d'échecs thérapeutiques chez l'animal. L'apparition de souches multi-résistantes aux antibiotiques chez des bactéries pathogènes pour l'animal peut devenir un problème de santé publique car elle contribue à l'augmentation de l'utilisation des antibiotiques de nouvelles générations.

Nous allons passer en revue les enjeux de santé publique et de santé animale associés à la résistance aux antibiotiques et les mesures prises dans le domaine vétérinaire pour mieux comprendre ces phénomènes et faire évoluer les concepts en matière d'utilisation des antibiotiques chez l'animal.

### • UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES CHEZ L'ANIMAL

#### Facteurs de croissance

Les antibiotiques, administrés à faibles doses dans l'alimentation animale ont un effet préventif sur certaines infections bactériennes et modifient la composition de la microflore intestinale entraînant une meilleure assimilation des aliments par les animaux. Ces effets protecteurs entraînent un effet zootechnique sous forme d'une augmentation de la vitesse de croissance de quelques pour cent.

Dans l'Union Européenne, très peu de molécules antibiotiques restent maintenant autorisées comme facteurs de croissance (flavosphospholipol de la famille des glycosphospholipides, avilamycine de la famille des orthosomycines, salinomycine et monensin sodium de la famille des ionophores) et cette autorisation devrait être suspendue au 1<sup>er</sup> janvier 2006. Chez les animaux, la sélection d'entérocoques résistants à la vancomycine du fait de l'utilisation de l'avoparcine comme facteur de croissance, et la sélection d'entérocoques, surtout d'*Enterococcus faecium*, résistants aux streptogramines du fait de l'utilisation de la virginiamycine, ont fait l'objet de nombreux travaux (BAGER, 1997; STOBBERINGH *et al.*, 1999; DONABEDIAN *et al.*, 2003). La possibilité de transfert de ces souches résistantes des animaux à l'homme, *via* l'alimentation a été analysée et discutée. Bien qu'il n'ait pas été mis en évidence de liens directs entre ces souches issues des animaux et les souches pathogènes responsables d'infections nosocomiales à l'hôpital, le transfert de gènes de résistance entre les différentes populations d'entérocoques ne peut pas être exclu (VAN DEN BOGGAARD *et al.*, 1997). Par souci de protection du consommateur, les instances européennes, responsables de l'autorisation de mise sur le marché des additifs à l'alimentation animale, ont considéré que le bénéfice zootechnique ne justifiait pas le maintien de cet usage compte tenu du risque potentiel pour la santé publique et la perception des consommateurs de ce risque. Cependant aux États-Unis, un grand nombre d'antibiotiques restent autorisés à faible dose comme facteurs de croissance.

#### Médicaments vétérinaires

Les antibiotiques sont la principale classe de médicaments vétérinaires. Ils sont utilisés depuis les années 50 pour le traitement des maladies infectieuses d'origine bactérienne chez les animaux producteurs de denrées alimentaires et les animaux de compagnie. Les molécules utilisées appartiennent aux mêmes familles que celles utilisées en médecine humaine. Toutefois, on distingue une utilisation importante des molécules les plus anciennes car les moins coûteuses sont le plus souvent administrées par voie orale. Ces médicaments sont utilisés pour prévenir et traiter des maladies infectieuses pouvant entraîner une morbidité importante et être associées à de la mortalité. Les affections les plus souvent traitées sont digestives et respiratoires. Pour plusieurs types de production d'élevages intégrés (volaille, porc, veau, poisson), où les animaux sont élevés en groupe dans des salles, les conditions

d'élevage amènent les vétérinaires à prescrire des traitements de groupe. Pour d'autres types de production, les traitements sont individuels. Chez les animaux de compagnie, les traitements sont le plus souvent individuels.

Trois modes d'intervention sont utilisés en médecine vétérinaire. Les traitements préventifs (prophylaxie) sont administrés à un moment de la vie de l'animal où l'apparition d'infections bactériennes est considérée comme très probable, les traitements curatifs sont administrés aux animaux malades et les traitements de contrôle (métaphylaxie) sont prescrits à des groupes d'animaux, lorsqu'une partie des individus sont malades et que l'agent pathogène suspecté est connu comme infectieux.

Selon la réglementation de l'Union Européenne, les antibiotiques, médicaments vétérinaires, sont soumis à prescription vétérinaire. La délivrance du médicament peut s'effectuer selon différentes modalités en fonction des États membres.

Les conditions d'évaluation des médicaments vétérinaires sont définies au niveau européen et s'effectuent selon trois processus : l'évaluation nationale, la reconnaissance mutuelle et l'évaluation centralisée pour les nouveaux médicaments innovants. L'agence européenne d'évaluation des médicaments a revu les types d'informations demandées aux industriels lors des essais pré-cliniques et cliniques destinés à évaluer les risques de sélection de bactéries résistantes. Désormais, la résistance aux antibiotiques fait l'objet d'une évaluation accrue par les experts sur la base des informations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et bactériologiques (TOUTAIN *et al.*, 2002). Cependant, il n'y a pas de modalités d'évaluation des risques, définies étape par étape, comme pour les résidus de médicaments vétérinaires. La réflexion sur les modalités d'évaluation continue au niveau international, ce qui crée une incertitude réglementaire pour les industriels du médicament vétérinaire souhaitant développer un nouvel antibiotique, et elle freine l'innovation dans ce domaine.

#### • SURVEILLANCE DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

L'évaluation du risque de développement de la résistance acquise aux antibiotiques, conséquence de l'utilisation des antibiotiques chez les animaux, nécessite des données en termes de prévalence des bactéries pathogènes pour l'homme et l'animal, de pourcentage de résistance par espèce bactérienne et de lien avec l'utilisation des antibiotiques. Une revue des programmes de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries d'origine animale existant dans l'union européenne avait été établie fin 2000 (GNANOU et SANDERS, 2000). Depuis, plusieurs programmes établis selon les recommandations européennes (CAPRIOLI *et al.*, 2000) et internationales (FRANKLIN *et al.*, 2001) sont venus compléter le dispositif existant. En France, le système de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries pathogènes des bovins (MARTEL et COUDERT, 1993) a été élargi aux bactéries de la volaille et du porc (JOUY *et al.*, 2002). Plusieurs états-membres (MORENO *et al.*, 2000; GOODYEAR, 2002; SANDERS *et al.*, 2002; GUERRA *et al.*, 2003) ont mis en place des programmes de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les bac-

téries commensales de la flore intestinale des animaux, telles que *E. coli* et *Enterococcus faecium*. La mise en place de programmes équivalents au niveau technique, en termes de recueil des souches (échantillonnage et techniques d'isolements), permet de disposer de données comparables au niveau international (BYWATER *et al.*, 2004). En France, ces programmes de surveillance sont coordonnés par l'Agence Française de Sécurité Sanitaires des Aliments (AFSSA), avec le soutien du Ministère de l'Agriculture.

Dans la surveillance des salmonelloses, la coopération entre les programmes de surveillance chez l'animal, dans les denrées alimentaires et chez l'homme, permet d'étudier d'un point de vue épidémiologique (BAGGESEN, SANDVANG et AARESTRUP, 2000 ; THRELFALL *et al.*, 2003) les bouffées épidémiques ainsi que l'émergence de nouveaux sérotypes dotés de profils de résistance aux antibiotiques, pouvant poser des problèmes de santé publique. Des coopérations équivalentes se développent dans le cadre de la surveillance des infections à *Campylobacter* (GUPTA *et al.*, 2004).

La mise en place des programmes de surveillance est désormais prévue au plan réglementaire dans le cadre de la directive 2003/99 sur la surveillance des zoonoses et des agents zoonotiques ; elle permettra, à l'avenir, une meilleure évaluation des risques. Les effets des politiques de lutte contre les zoonoses et d'encadrement de l'utilisation des antibiotiques seront ainsi mesurés sur les taux observés de résistance aux antibiotiques.

Afin d'assurer le bon fonctionnement de cette surveillance, des programmes d'assurance de la qualité des laboratoires participants ont été mis en place en mesurant leur aptitude dans les domaines de l'identification des bactéries et de la réalisation de l'antibiogramme. Ces programmes sont extrêmement importants pour la standardisation et l'harmonisation des données recueillies (WHITE *et al.*, 2001).

Pour les bactéries isolées chez l'homme, de nombreux programmes de surveillance dans les hôpitaux et dans la communauté existent au niveau national, européen et international. En France, ces réseaux de surveillance sont fédérés par l'observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA, [www.onerba.org](http://www.onerba.org)), qui travaille en collaboration avec l'Institut de Veille Sanitaire et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Ils contribuent au programme de surveillance européen (EARSS, [www.earss.rivm.nl](http://www.earss.rivm.nl))

#### • SURVEILLANCE DE L'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES

Le recueil d'informations sur l'utilisation des antibiotiques peut s'effectuer selon diverses modalités (NICHOLLS *et al.*, 2001). Les quantités totales consommées peuvent être obtenues au niveau national auprès des firmes pharmaceutiques ou *via* le système de distribution des médicaments. Ces données quantitatives sont à analyser avec prudence pour les médicaments vétérinaires, du fait de la diversité des espèces animales auxquelles ces antibiotiques sont destinés et des différents modes d'administration. Les modalités d'utilisation peuvent également être décrites par type de production (CHAUVIN *et*

al., 2002). Ce mode d'analyse permet de mieux comprendre les raisons de l'administration des antibiotiques aux animaux et lorsque les données peuvent être associées aux taux de résistance, il devient possible d'étudier le lien entre usage et antibiotique, et d'évaluer l'importance d'autres facteurs de risques pouvant jouer un rôle sur l'évolution du taux de résistance. Ces études pharmaco-épidémiologiques sont récentes en production animale (EMBORG *et al.*, 2003). Elles sont importantes pour analyser les différentes modalités d'action sur les pratiques zootechniques et les prises de décision qui conduisent à l'utilisation des antibiotiques, afin de préconiser des politiques d'usage adaptées à chaque type de production.

Ces dernières années, des programmes de surveillance de l'utilisation des antibiotiques ont été mis en place au niveau européen. Après une phase de développement de différentes expériences nationales dans la mise en œuvre de ces programmes, la phase de concertation est en cours pour établir des recommandations communes et des indicateurs d'usage adaptés à la médecine vétérinaire.

### • ANALYSE DE RISQUE

L'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire doit s'effectuer en respectant les principes d'un rapport bénéfice/risque en faveur de la santé publique (VOSE *et al.*, 2001). Le risque associé à la résistance aux antibiotiques d'une souche bactérienne doit être analysé conformément aux recommandations internationales, en termes d'identification du danger, d'évaluation du risque, de gestion du risque et de communication.

En matière de santé publique, les risques associés à la résistance aux antibiotiques chez une bactérie d'origine animale dépendent de son effet chez l'homme, en termes de contagiosité et de virulence. La résistance acquise aux antibiotiques peut réduire l'efficacité des traitements thérapeutiques préconisés (de première ou de seconde intention). Les effets négatifs seront alors fonction de leur fréquence d'utilisation (recommandations médicales) et des taux de succès attendus. Pour mesurer ces risques par rapport à l'utilisation des antibiotiques chez l'animal, il est nécessaire de prendre en compte les prévalences des bactéries résistantes (chez l'animal, dans les produits ou dans l'environnement) qui influent sur la fréquence d'exposition de l'homme par différentes voies (par contact avec les animaux, *via* l'alimentation, *via* l'environnement). Enfin, il faudra tenir compte de la probabilité d'avoir une dose infectante déclenchant une pathologie (VOSE *et al.*, 2001).

L'évaluation nécessite un ensemble de données concernant à la fois la santé humaine, l'hygiène alimentaire, la santé animale. Le processus d'évaluation du risque peut être réalisé sous forme d'une évaluation qualitative ou quantitative. Cette dernière est limitée par les données disponibles et les hypothèses utilisées dans le modèle.

Sous la dénomination de résistance acquise aux antibiotiques, les risques à évaluer sont très différents en fonction de l'espèce bactérienne concernée. Ainsi, chez

*Salmonella enterica*, certaines souches de sérotypes particuliers (*typhimurium*) présentent une multi-résistance aux antibiotiques. Lorsque ces souches présentent une résistance aux fluoroquinolones, les risques de mortalité et de morbidité sont accrus chez l'homme (HELMS, SIMONSEN et MOLBAK, 2004), tandis que la résistance de *Campylobacter* aux quinolones est associée à une augmentation de la durée de la diarrhée chez l'homme (ENGBERG *et al.*, 2004).

Actuellement, très peu d'études de ce type sont disponibles en médecine humaine ; elles concernent le plus souvent les salmonelles et notamment les sérotypes associés à de la multi-résistance.

À notre connaissance, l'évaluation du risque d'échecs thérapeutiques, dû à la résistance aux antibiotiques, est moins développée en médecine vétérinaire. L'étude de la relation entre l'efficacité clinique et celle, bactériologique, des traitements vétérinaires, fait aujourd'hui l'objet de réflexion en médecine vétérinaire. Une partie du débat portait jusqu'à ces dernières années sur l'absence de recommandations spécifiquement vétérinaires dans la définition de la résistance aux antibiotiques. Les bases de cette définition provenaient de la démarche médicale de fixation des seuils critiques. La mise en place par la NCLLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards<sup>(2)</sup>) de recommandations vétérinaires a fait évoluer la discussion sur les modalités pratiques vétérinaires, et des travaux sont en cours en France pour proposer des seuils critiques vétérinaires en collaboration avec le CA-SFM. (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie).

### • ENJEUX DE SANTÉ PUBLIQUE ET DE SANTÉ ANIMALE

La résistance acquise aux antibiotiques est considérée comme un risque majeur de santé publique et nécessite de prendre des mesures appropriées pour le maîtriser et si possible, le réduire.

Le principal souci est que les vétérinaires et les médecins partagent un arsenal thérapeutique limité à une dizaine de familles d'antibiotiques, dont l'extension vers de nouvelles familles sera vraisemblablement limitée dans les prochaines années. Or chaque utilisation d'antibiotique contribue globalement à réduire la susceptibilité des bactéries pathogènes et commensales. La maîtrise de ce problème est donc entre les mains des prescripteurs qui doivent faire des efforts communs d'utilisation raisonnée des antibiotiques.

La gestion du risque associé à l'utilisation des antibiotiques comme facteurs de croissance permet de discuter des enjeux de santé publique et de santé animale. La production de denrées d'origine animale est un processus économique qui suppose un profit pour le producteur. Deux considérations économiques décident de l'utilisation des antibiotiques en production animale. La première est que la plupart des maladies affectent plus des groupes d'animaux que des individus. Il est plus économique de prévenir une maladie que de la traiter. Ce type d'approche réduit les pertes dues aux

(2) La nouvelle dénomination de la NCLLS est la CLSI pour Clinical and Laboratory Standards Institute.



maladies et donc les pertes économiques qui accompagnent les infections cliniques et sub-cliniques. Le second bénéfice, issu d'une utilisation des antibiotiques à faible dose, est une meilleure conversion de l'aliment par les animaux. L'utilisation des additifs antibiotiques pendant plus de 50 ans a permis d'améliorer la production en réduisant son coût. En Europe, le risque de sélection de bactéries résistantes a été évalué dès les années 60 et sa prise en considération a contribué à n'utiliser comme facteurs de croissance que des antibiotiques à spectre étroit (actifs sur les bactéries à coloration Gram positif). Les molécules autorisées appartenaient à des familles pas ou peu utilisées en médecine humaine (orthosomycines, glycophospholipides, macrolides, streptogramines, polypeptides). La sélection de la résistance à ces antibiotiques a été mise en évidence par de nombreuses études épidémiologiques. Le fait que cette résistance concernait des familles d'antibiotiques jugées de dernier recours en médecine hospitalière a modifié la perception du risque associé à la diffusion possible des gènes de résistance *via* l'alimentation, même si aucun lien direct avec des infections humaines n'a été mis en évidence. Cependant, un risque faible théorique existait. L'image associée à des tonnages élevés d'antibiotiques utilisés en production animale, alors que des antibiotiques équivalents étaient utilisés parcimonieusement à l'hôpital, contribuait à dévaloriser l'image de sécurité sanitaire des denrées produites. Les gestionnaires de risque (producteurs, instances réglementaires, industries) ont considéré que le bénéfice associé à leur utilisation était moins important que l'effet négatif lié à la perception des consommateurs.

En matière d'utilisation des antibiotiques comme médicaments vétérinaires, le bénéfice thérapeutique attendu lors du traitement d'animaux malades est accepté par nos concitoyens. La médecine vétérinaire a cependant à développer les principes de l'analyse du rapport bénéfice/risque, lorsque les modalités d'intervention sont destinées à contrôler un groupe d'animaux chez lesquelles la maladie s'est déclarée ou destinées à la prévenir. Le traitement de groupes lors d'incidents épizootiques peut être expliqué mais la rationalisation des conditions d'intervention doit être réfléchi du point de vue de la santé de l'animal, de la qualité sanitaire des animaux et du risque de sélection de bactéries résistantes aux antibiotiques. L'enjeu est de mieux exploiter les données sanitaires des élevages et d'utiliser des stratégies d'intervention thérapeutique avec ou sans antibiotique, ayant le meilleur gain clinique et minimisant le risque de sélection de bactéries résistantes, notamment vis-à-vis de profils de bactéries résistantes jugées les plus indésirables d'un point de vue de santé publique. Ceci suppose de tenir compte de l'organisation des systèmes de production actuels et de la capacité de transmission des bactéries résistantes, dans les schémas de production tels que le schéma pyramidal des productions avicoles ou le commerce international d'animaux porteurs à fort potentiel de transmission verticale (European Food Safety Agency, 2004). Ce type de réflexion suppose d'identifier au mieux les bactéries résistantes aux antibiotiques nécessitant d'être maîtrisées, puis

d'établir les points de contrôle et les seuils d'action. La définition d'antibiotiques critiques pour la médecine humaine et la médecine vétérinaire est une étape envisagée par les comités d'experts internationaux. En médecine humaine, les antibiotiques critiques sont des produits autorisés pour le traitement d'infections graves, pour lesquelles il y a peu ou aucune alternative.

L'exploitation épidémiologique des informations concernant la résistance aux antibiotiques et les prescriptions mais également les règles d'hygiène générale, est également un outil important de maîtrise de la résistance. La mise en place d'outils adaptés à la pratique vétérinaire est un enjeu pour la profession comme pour les systèmes de production.

### • CONCLUSION

La maîtrise de la résistance acquise aux antibiotiques se raisonne de manière globale en tenant compte de l'impact de chaque utilisation d'antibiotique au niveau local. La réduction de l'utilisation des antibiotiques chez l'animal, due à l'arrêt d'utilisation des facteurs de croissance, doit se poursuivre par une réflexion de chaque prescripteur d'antibiotiques sur les raisons le conduisant à prescrire un antibiotique aux animaux de rente en élevage, ou à des animaux de compagnie. La démonstration de cet usage responsable est importante dans le maintien de notre réputation professionnelle vis-à-vis des consommateurs et des instances réglementaires. Les conditions d'accès à un arsenal antibiotique efficace suppose une démonstration collective de la profession dans le bon usage et la maîtrise de ces médicaments. Cette utilisation responsable nécessite la sensibilisation des propriétaires d'animaux aux problèmes de résistance aux antibiotiques pour réduire leur demande de prescriptions. La formation initiale et continue de la profession doit renforcer les connaissances des praticiens sur ce sujet. Le respect de la réglementation en matière de prescription et de délivrance des médicaments doit être démontrable dans la pratique quotidienne et attesté par les outils de surveillance de l'utilisation des antibiotiques. (ANTHONY *et al.*, 2001).

En l'absence de nouvelles découvertes dans le domaine des antibiotiques, ce problème de la résistance acquise doit être envisagé par une approche très globale. Ainsi de nouveaux textes législatifs instaurent par exemple, une politique de bonne utilisation des antibiotiques dans un hôpital avec la création d'un médecin référent. D'autres actions récentes sont dirigées vis-à-vis des malades eux-mêmes, ainsi le nombre de prescriptions a diminué de 18%, l'année dernière en France. Enfin des réseaux de surveillance de la résistance ont été mis en place dans divers pays, aussi bien pour des souches d'origine humaine qu'animale, et collaborent au sein de programmes de surveillance européens et internationaux. En médecine vétérinaire, des démarches adaptées aux différents types d'animaux (production intensive, animaux de compagnie, aquaculture) doivent être développées pour améliorer leur utilisation et réduire la pression de sélection et le risque de dissémination de la résistance acquise.

BIBLIOGRAPHIE

- ACAR J, ROSTEL B (2001) Antimicrobial resistance: an overview. *Rev. Sci. Tech.*, **20** (3), 797-810.
- ANTHONY F, ACAR J, FRANLIN A, GUPTA R, NICHOLLS T, TAMURA Y, THOMPSON S, THRELFALL EJ, VOSE D, Van VUUREN M, WHITE DG; Office International des Epizooties *Ad hoc* Group (2001) Antimicrobial resistance: responsible and prudent use of antimicrobial agents in veterinary medicine. *Rev. Sci. Tech.*, **20** (3), 829-839.
- BAGER F, MADSEN M, CHRISTENSEN J, AARESTRUP FM (1997) Avoparcin used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin resistant *Enterococcus faecium* on Danish poultry and pig farms. *Preventive veterinary medicine*, **31** (1/2), 95-112.
- BAGGESEN DL, SANDVANG D, AARESTRUP FM (2000) Characterization of *Salmonella enterica* serovar typhimurium DT104 isolated from Denmark and comparison with isolates from Europe and the United States. *J. Clin. Microbiol.*, **38** (4), 1581-1586.
- BYWATER R, DELUYKER H, DEROOVER E, De JONG A, MARION H, McCONVILLE M, ROWAN T, SHRYOCK T, SHUSTER D, THOMAS V, VALLE M, WALTERS J (2004) A European survey of antimicrobial susceptibility among zoonotic and commensal bacteria isolated from food-producing animal. *J. Antimicrob. Chemother.*, **54** (4), 744-754.
- CAPRIOLI A, BUSANI L MARTEL JL, HELMUTH R (2000) Monitoring of antibiotic resistance in bacteria of animal origin: epidemiological and microbiological methodologies. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **14** (4), 295-301.
- CHAUVIN C, BELOEIL PA, ORAND JP, SANDERS P, MADEC F (2002) A survey of group-level antibiotic prescriptions in pig production in France. *Prev. Vet. Med.*, **55** (2), 109-120.
- DIRECTIVE 2003/99/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN 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, 2003, L325,31-40.
- DONABEDIAN S, THAL LA, BOZIGAR P, ZERVOS T, HERSHBERGER E, ZERVOS M (2003) Antimicrobial resistance in swine and chickens fed virginiamycin for growth promotion. *Journal of Microb. Methods*, **55** (3), 739-743.
- EFSA (2004) Opinion of the BIOHAZ Panel related to the use of antimicrobials for the control of *Salmonella* in poultry. [http://www.efsa.eu.int/science/biohaz/biohaz\\_opinions/723\\_en.html](http://www.efsa.eu.int/science/biohaz/biohaz_opinions/723_en.html)
- EMBORG HD, ANDERSEN JS, SEYFARTH AM, ANDERSEN SR, BOEL J, WEGENER HC (2003) Relations between the occurrence of resistance to antimicrobial growth promoters among *Enterococcus faecium* isolated from broilers and broiler meat. *International Journal of Food Microbiology*, **84** (3), 273-284.
- ENGBERG J, NEIMANN J, NIELSEN EM, AERESTRUP FM, FUSSING V (2004) Quinolone-resistant *Campylobacter* infections: risk factors and clinical consequences. *Emerg. Infect. Dis.*, **10** (6), 1056-1063.
- FEKETE T (1995). Bacterial genetics, antibiotic usage, and public policy: the crucial interplay in emerging resistance. *Perspect Biol. Med.*, **38** (3), 363-382.
- FRANKLIN, A, ACAR J, ANTHONY F, GUPTA R, NICHOLLS T, TAMURA Y, THOMPSON S, THRELFALL EJ, VOSE D, VAN VUUREN M, WHITE DG, WEGENER HC, COSTARRICA ML; Office International des Epizooties *Ad hoc* Group (2001) Antimicrobial resistance: harmonisation of national antimicrobial resistance monitoring and surveillance programmes in animals and in animal-derived food. *Rev. Sci. Tech.*, **20** (3), 859-870.
- GNANOU JC, SANDERS P (2000) Antibiotic resistance in bacteria of animal origin: methods in use to monitor resistance in EU countries. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **15** (4), 311-322.
- GOODYEAR KL, DEFRA Antimicrobial Resistance Coordination Group (2002). Veterinary surveillance for antimicrobial resistance. *J. Antimicrob. Chemother.*, **50** (4), 612-614.
- GUERRA BJ, JUNKER E, SCHROETER A MALORNY B LEHMANN S; HELMUTH R (2003). Phenotypic and genotypic characterization of antimicrobial resistance in german *Escherichia coli* isolates from cattle, swine and poultry. *J. Antimicrob. Chemother.*, **52** (3), 489-492.
- GUPTA A, NELSON JM, BARRETT TJ, TAUXE RV, ROSSITER SP, FRIEDMAN CR, JOYCE KW, SMITH KE, JONES TF, HAWKINS MA, SHIFERAW B, BEEBE JL, VUGIA DJ, RABATSKY-EHR T, BENSON JA, ROOT TP, ANGULO FJ; NARMS Working Group (2004) Antimicrobial resistance among *Campylobacter* strains, United States, 1997-2001. *Emerg. Infect. Dis.*, **10** (6), 1102-1109.
- HELMS M, SIMONSEN J, MOLBAK K. (2004) Quinolone resistance is associated with increased risk of invasive illness or death during infection with *Salmonella* serotype typhimurium. *J. Infect. Dis.*, **190** (9), 1652-1654.
- JOUY E, MEUNIER D, MARTEL JL, KOBISCH M, COUDERT M, SANDERS P. (2002). Méthodologie du réseau national de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les principales bactéries pathogènes des animaux de rente (RESAPATH). *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, **155**, 259-266.
- MARTEL JL, COUDERT M (1993) Bacterial resistance monitoring in animals: the French national experiences of surveillance schemes. *Vet. Microbiol.*, **35** (3-4), 321-338.
- MORENO MA, DOMINGUEZ L, TESHAGER T, HERRERO IA, PORRERO MC (2000) Antibiotic resistance monitoring: the Spanish programme. The VAV Network. Red de Vigilancia de Resistencias Antibioticas en Bacterias de Origen Veterinario. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **14** (4), 285-290.
- NICHOLLS T, ACAR J, ANTHONY F, FRANKLIN A, GUPTA R, TAMURA Y, THOMPSON S, THRELFALL EJ, VOSE D, VAN VUUREN M, WHITE DG, WEGENER HC, COSTARRICA ML; Office International des Epizooties *Ad hoc* Group (2001) Antimicrobial resistance: monitoring the quantities of antimicrobials used in animal husbandry. *Rev. Sci. Tech.*, **20** (3), 841-847.
- SANDERS P, GICQUEL M, HUMBERT F, PERRIN-GUYOMARD A, SALVAT G (2002) Plan de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries indicatrices isolées de la flore intestinale des porcs et de la volaille. 1999-2001. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, **155**, 267-277.

- STOBBERINGH E, VAN DEN BOGAARD A, LONDON N, DRIESSEN C, TOP J, WILLEMS R (1999) Enterococci with glycopeptide resistance in turkeys, turkey farmers, turkey slaughterers, and (sub)urban residents in the south of The Netherlands: evidence for transmission of vancomycin resistance from animals to humans? *Antimicrob. Agents Chemother.*, **43** (9): 2215-2221.
- SWANN M (1969) *Report of the joint committee on the use of antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine*. HM Stationary Office, London.
- THRELFALL EJ, TEALE CJ, DAVIES RH, WARD LR, KINNER JA, GRAHAM A, CASSAR C, SPEED K (2003) A comparison of antimicrobial susceptibilities in nontyphoidal salmonellas from humans and food animals in England and Wales in 2000. *Microb. Drug Resist.*, **9** (2), 183-189.
- TOUTAIN PL, Del CASTILLO JR, BOUSQUET-MELOU A (2002) The pharmacokinetic-pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics. *Res. Vet. Sci.*, **73** (2), 105-114.
- VAN DEN BOGAARD AE, MERTENS P, LONDON NH, STOBBERINGH EE (1997) High prevalence of colonization with vancomycin- and pristinamycin-resistant enterococci in healthy humans and pigs in The Netherlands: is the addition of antibiotics to animal feeds to blame? *J. Antimicrob. Chemother.*, **40** (3), 454-456.
- VOSE D, ACAR J, FRANKLIN A, GUPTA R, NICHOLLS T, TAMURA Y, THOMPSON S, THRELFALL EJ, VAN VUUREN M, WHITE DG, WEGENER HC, COSTARRICA ML; Office International des Epizooties *Ad hoc* Group (2001) Antimicrobial resistance: risk analysis methodology for the potential impact on public health of antimicrobial resistant bacteria of animal origin. *Rev. Sci. Tech.*, **20** (3) 811-827.
- WHITE DG, ACAR J, FRANKLIN A, GUPTA R, NICHOLLS T, TAMURA Y, THOMPSON S, THRELFALL EJ, VOSE D, VAN VUUREN M, WEGENER HC, COSTARRICA ML; Office International des Epizooties *Ad hoc* Group (2001) Antimicrobial resistance: standardisation and harmonisation of laboratory methodologies for the detection and quantification of antimicrobial resistance. *Rev. Sci. Tech.*, **20** (3), 849-858.



# LES STAPHYLOCOQUES DORÉS RÉSISTANTS À LA MÉTICILLINE (SARM) CHEZ LES ANIMAUX EN FRANCE : PRÉVALENCE ET RÉSISTANCES ASSOCIÉES

## METICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA) AMONG ANIMALS IN FRANCE : PREVALENCE AND CO-RESISTANCE

Par Jean-Yves MADEC<sup>(1)</sup> et Marisa HAENNI<sup>(1)</sup>  
(communication présentée le 20 mai 2010)

### RÉSUMÉ

Le staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*) résistant à la méticilline (SARM) constitue un pathogène majeur en médecine humaine. Des cas récents d'infections liées à des souches d'origine porcine (clone ST398) aux Pays-Bas en 2006 ont mis en lumière le risque que pouvait constituer le SARM animal pour l'homme. Les principales données disponibles restent encore issues à ce jour de la filière porcine, et montrent une large prévalence, bien que variable d'un pays à l'autre, d'un clone colonisateur peu virulent, et principalement du groupe clonal ST398. Les infections humaines apparaissent, quant à elles, limitées aux expositions professionnelles (éleveurs de porcs). Dans les autres espèces animales, le SARM (surtout non-ST398) reste peu décrit, en France comme en Europe. Il conviendra, au cours des prochaines années, de compléter ces données pour préciser les évolutions éventuelles du pouvoir pathogène pour l'homme des SARM animaux.

**Mots-clés :** *S. aureus*, méticilline, SARM, animaux.

### SUMMARY

*Meticillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) is an important human pathogen. Recent infections in humans in the Netherlands (2006) were attributed to ST398 MRSA isolates from pigs and highlighted the potential risk for humans to get infected with MRSA strains of animal origin. Most data available at this time argue for a large prevalence, albeit variable among countries, of ST398 MRSA colonizing (but not infecting) pigs. With respect to transmission to humans, professional exposure to pigs remains the main risk factor identified so far. In Europe, data on MRSA (and mainly non-ST398 MRSA) in other animal species than pigs are still scarce. Therefore, further studies are needed for a more acute evaluation of the risk of spreading to humans.*

**Key words :** *S. aureus*, *meticillin*, *MRSA*, *animals*.

(1) Agence Nationale de Sécurité Sanitaire (Anses), Laboratoire de Lyon, Unité Antibiorésistance et Virulence bactériennes, 31 avenue Tony Garnier, 69364 Lyon Cedex 07. mel : jean-yves.madec@anses.fr

## INTRODUCTION

Le staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*) est à l'origine de pathologies graves chez l'homme. Il demeure l'une des bactéries les plus fréquemment en cause dans de nombreux types d'infections hospitalières et depuis quelques années, des souches à très fort pouvoir pathogène sont également décrites chez des patients non reliés à des structures de soins ou d'hospitalisation (clones communautaires). Initialement sensible à la quasi-totalité des antibiotiques habituellement actifs vis-à-vis des bactéries à Gram positif, *S. aureus* s'est également efficacement adapté aux introductions successives de nouvelles molécules en pratique médicale courante, et de nombreux mécanismes de résistance sous-tendent cette adaptation, telles que des mutations ponctuelles ou l'acquisition de séquences exogènes d'ADN, intégrées ou non au chromosome, de type transposon, intégrons et gènes cassette.

Dans ce contexte, la sélection puis la diffusion massive en milieu hospitalier de souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline (SARM ou MRSA), par acquisition d'une cassette de résistance appelée SCCmec portant le gène *mecA*, constitue sans doute l'un des jalons majeurs de l'histoire de l'évolution de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries infectant l'homme. De surcroît, les SARM humains d'origine hospitalière (HAMRSA pour Hospital Acquired – MRSA) et aussi, bien que dans une moindre mesure, ceux d'origine communautaire (CAMRSA pour Community Acquired - MRSA), sont très souvent résistants à de nombreuses autres familles d'antibiotiques que celle des bêta-lactamines, rendant plus complexe le choix de la meilleure option thérapeutique.

La connaissance scientifique que l'on a aujourd'hui de *S. aureus* résulte aussi grandement des progrès des outils moléculaires de caractérisation génétique bactérienne, telles que l'électrophorèse en champ pulsé (PFGE), la technique de Multi Locus Sequence Typing (MLST) ou encore celle de typage de la protéine A (*spa* typing). Toutes ces approches permettent ainsi de mieux comprendre la parenté entre telle ou telle souche de staphylocoque doré et démontrent toutes l'épidémiologie très caractéristique de ce germe qui diffuse très largement sous une forme clonale.

Les méthodes de MLST ont également permis de montrer que certains groupes clonaux étaient principalement à spécificité humaine (ST15, ST25, ST45) ou d'autres davantage à spécificité animale (ST151, ST771, ST887 chez les ruminants, par exemple). Cette spécificité d'hôte est parfois moins marquée (ST9 du porc retrouvé occasionnellement responsable d'infections chez l'homme), voire quasi inexistante (ST398, classiquement en portage chez le porc, mais facilement transmissible à l'homme par contact). Ainsi, lorsque l'on parle d'une souche de SARM, il convient de bien comprendre qu'il peut s'agir d'une souche de *S. aureus* appartenant à n'importe quel groupe clonal *a priori*, mais qui a acquis la cassette de résistance SCCmec.

## QUELLE EST LA PROBLÉMATIQUE DU SARM CHEZ LES ANIMAUX ?

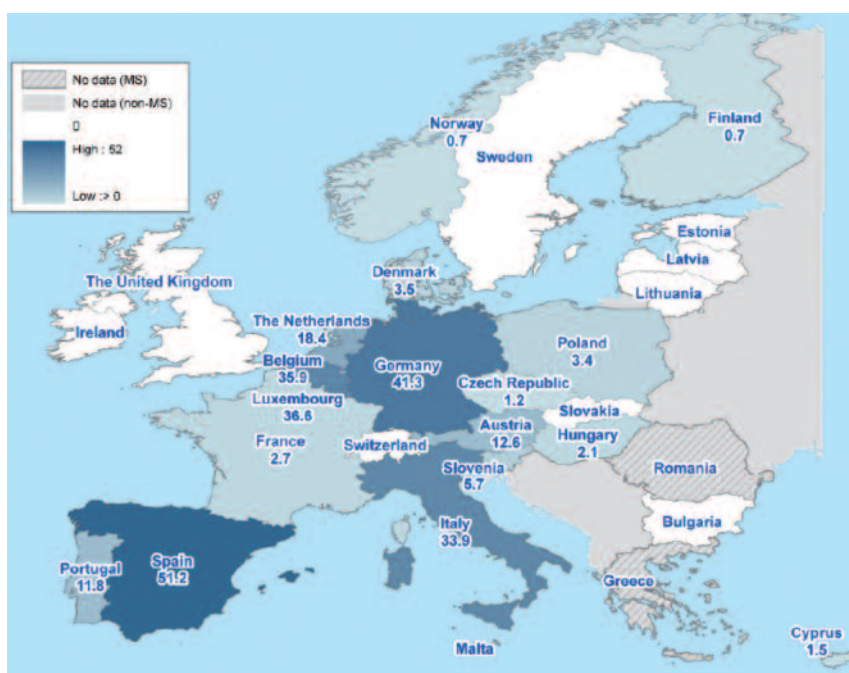
La première description d'une résistance à la méticilline chez une souche de *S. aureus* animale remonte à 1972, isolée en Belgique d'une infection mammaire bovine. Depuis, d'autres souches de SARM ont été décrites dans l'espèce bovine au Pakistan (2004), en Corée (2007), en Hongrie (2007) ou aux Pays-Bas (2008) pour les plus récentes (Cuny *et al.*, 2010).

Chez les chevaux, les premières descriptions de SARM l'ont été simultanément au Japon et aux USA (1996). Plus récemment, des cas ont été rapportés en Grande-Bretagne (2005), en Irlande (2005), en Autriche (2006) et en Allemagne (2006). Des souches de SARM ont été également décrites récemment chez la volaille en Belgique (2008, 2009), ainsi que chez le chien pour la première fois en Angleterre en 2005.

Enfin, c'est surtout chez le porc que la description de souches de SARM a fait prendre conscience à la communauté médicale humaine de l'existence de ce pathogène en filière animale. Les premières descriptions du clone ST398 de *S. aureus* chez des porcs et leurs éleveurs en portage l'ont été en 2004 par une équipe française (Armand-Lefevre *et al.*, 2005), puis c'est la description d'infections humaines par des souches porcines aux Pays-Bas (2006), qui a, à l'évidence, marqué le point de départ d'un large questionnement scientifique sur le risque de transmission à l'homme de SARM d'origine animale (Krziwanek *et al.*, 2009). Une attention toute particulière a sans doute été également portée à ce risque en raison de la très faible prévalence de SARM à l'hôpital dans ce pays (moins de 1 %), par comparaison à d'autres États membres tels que la France (environ 25 %). Cette communication vise donc à donner, à la profession vétérinaire, un premier éclairage sur la situation du SARM animal en France, tant sous l'angle de sa prévalence, et donc du risque associé de transmission à l'homme, que de son profil de résistance aux antibiotiques au sens large.

## LE SARM DU PORC, EN FRANCE ET EN EUROPE

À la suite des descriptions de cas humains reliés à des souches de SARM ST398 d'origine porcine, une vaste étude de prévalence du portage du SARM chez le porc a été conduite en Europe en 2008 ([www.efsa.europa.eu/fr/scdocs/doc/1376.pdf](http://www.efsa.europa.eu/fr/scdocs/doc/1376.pdf)). Vingt-quatre pays membres ont participé à l'étude, rassemblant 4597 élevages de porcs reproducteurs, dont 1421 de sélection/multiplication (élevage) et 3176 de production (engraissement et abattage). Le SARM était plus souvent détecté dans les exploitations de production que dans celle d'élevage. La prévalence a été estimée sur la base des résultats provenant des 24 États membres participants, à 22,8 %, la principale souche de SARM identifiée étant la lignée ST398 qui représentait 92,5 % des isolats.



**Figure 1 :** Prévalence du SARM chez le porc dans les exploitations de production (Enquête européenne entre janvier et décembre 2008). ([www.efsa.europa.eu/fr/scdocs/doc/1376.pdf](http://www.efsa.europa.eu/fr/scdocs/doc/1376.pdf)).

Pour les exploitations ayant des porcs d'élevage, 12 des 24 États membres ont isolé le SARM, portant la prévalence de ce type d'exploitations positives pour le SARM et le SARM ST398 à 14,0 % et 13,1 %, respectivement. La prévalence de ST398 variait considérablement parmi les États membres, de 0 % à 46,0 % donc très élevé pour certains (Allemagne : 43,5 %, Italie : 34,9 %, Espagne : 46 %), et bien moindre pour d'autres, dont la France (342 élevages analysés, dont 157 d'élevage et 185 de production, soit 1,9 % et 2,7 % d'élevages positifs respectivement).

Dans les exploitations de production, 16 États membres et un État non membre ont détecté le SARM, alors que huit États membres ne l'ont pas détecté. La prévalence des exploitations positives pour le SARM et le SARM ST398 était plus élevée, respectivement de 26,9 % et 25,5 et elle variait également considérablement au sein des États membres, de 0 % à 51,2 % et de 0 % à 50,2 %, respectivement (**figure 1**) ([www.efsa.europa.eu/fr/scdocs/doc/1376.pdf](http://www.efsa.europa.eu/fr/scdocs/doc/1376.pdf)).

Deux autres enquêtes de prévalence, spécifiquement françaises, ont également été conduites en 2007 et 2008, dans la filière du porc charcutier, à l'initiative de l'AFSSA et/ou de la Direction Générale de l'Alimentation (Ministère de l'Agriculture). La première, menée à partir de 165 lots de 10 porcs dans 21 abattoirs, montre entre autres que 29 % des lots sont positifs et que les souches de SARM appartiennent majoritairement au clone ST398. La seconde enquête, menée sur 37 lots de 10 porcs, testés en élevage, puis à l'abattoir, montre que seulement 5 % des lots sont positifs à l'élevage, mais que 38 % le sont à l'abattoir (Jouy *et al.*, 2008). Ces résultats, également

corroborés par d'autres études européennes, plaident en faveur d'une transmission des souches de SARM entre animaux, probablement à certaines étapes de regroupement favorisant les contacts entre porcs (transport, par exemple).

L'ensemble de ces données confirme donc bien le portage, classiquement décrit chez le porc, du clone de *S. aureus* ST398, et en particulier sous son phénotype résistant à la méticilline (SARM). Il est à noter néanmoins une différence de prévalence importante entre pays, entre filières de production au sein d'un pays (porc charcutier/porc reproducteur) et entre contextes d'étude (augmentation de la prévalence à l'abattoir). En revanche, ces souches de SARM porcins présentent quasiment certaines résistances associées, comme aux tétracyclines par exemple, mais restent globalement peu multi-résistantes (sensibilité aux fluoroquinolones), à l'exception des macrolides (résistance d'environ 50 % des souches), du moins en France (Jouy *et al.*, 2008).

Pour d'autres pays européens comme la Belgique, les Pays-Bas ou encore le Danemark, si la co-résistance aux tétracyclines est aussi observée, il convient d'y ajouter la co-résistance à d'autres familles d'antibiotiques comme les macrolides et apparentés (lincosamides), moins souvent les aminosides (kanamycine, gentamicine, tobramycine), voire le triméthoprime mais plus rarement le co-trimoxazole, association d'un sulfamide avec le triméthoprime (de Neeling *et al.*, 2007; Denis *et al.*, 2009; Guardabassi *et al.*, 2007). Divers gènes de résistance ont été identifiés tels que *tetM* et *tetK* pour les tétracyclines, *ermC* et *ermA* pour le groupe des macrolides, lincosamides et synergis-

tines (MLS) et enfin *aac(6')-aph(2'')* et *ant(4')* pour les aminosides. Par ailleurs, la séquence SCCmec montre peu de variation (type IVa ou type V) (Denis *et al.*, 2009).

D'autres publications plus récentes, notamment d'équipes allemandes, confirment la circulation de ce clone de SARM ST398 chez le porc en Europe, là encore principalement en situation de portage et très rarement associé à des infections. Une étude récente menée dans ce pays sur 54 souches de SARM ST398 porcines montre également que la résistance aux tétracyclines est constante chez tous ces isolats, et qu'environ la moitié des souches est résistante à l'association sulfamide/triméthoprim et au groupe des macrolides/lincosamides (Kadlec *et al.*, 2009). Cependant, la sensibilité des souches est habituelle pour d'autres antibiotiques tels que glycopeptides (vancomycine, teicoplanine), daptomycine, phénicolés, acide fusidique, fosfomycine, linézolide, rifampicine et tigécycline. Enfin, il convient d'indiquer que les souches ST398 de type SARM sont sensibles à tous les antibiotiques anti-staphylococciques, à l'exception des tétracyclines.

## LE SARM DANS LES AUTRES FILIÈRES ANIMALES EN FRANCE

Les données sur les SARM au sein des différentes autres filières animales en Europe, et notamment en France, sont à ce jour extrêmement fragmentaires. Elles ne concernent encore uniquement que certaines espèces animales (bovins, équins) et sont centrées soit sur des cas d'infections et non de portage (bovins), ou réciproquement (équins). Il est donc encore difficile de disposer d'une visibilité complète sur l'épidémiologie du SARM animal dans les filières autres que la filière porcine.

Chez les bovins, les mammites cliniques et sub-cliniques constituent les principales infections à staphylocoques. Pour autant, une récente étude sur la prévalence des germes responsables de mammites a montré que sur un total de 623 souches de staphylocoques isolées d'infections mammaires, près d'un tiers (208/623) sont des staphylocoques à coagulase négative. Parmi les 415 souches de *S. aureus* restantes (tous les staphylocoques à coagulase positive isolés sont des *S. aureus*), aucune d'entre elles ne présentait de résistance à la méticilline. Ces résultats soulignent donc la probable très faible prévalence de SARM responsable d'infections chez les bovins en France (Botrel *et al.* 2010). Parallèlement à de telles enquêtes ponctuelles, il existe en France un réseau d'épidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales (Résapath), qui permet de détecter la présence de SARM dans les différentes espèces. Dans la filière bovine, de telles souches restent très rares (moins de 1 %) mais, récemment, une souche SARM ST5 présentant une unique résistance associée aux tétracyclines a néanmoins été identifiée (communication personnelle). Par ailleurs, toujours dans la filière bovine, une étude en situation de portage à l'abattoir chez des veaux est également en cours

au laboratoire, dont les résultats devraient être connus dans les prochains mois.

Chez les chevaux, une étude rétrospective française récemment publiée s'est intéressée à la description de souches de *S. aureus* responsables d'infections sévères ayant conduit à la mort ou à l'euthanasie de l'animal (Haenni *et al.*, 2010). Sur un total de 59 souches de *S. aureus*, trois d'entre elles se sont révélées résistantes à la méticilline. Ces trois souches de SARM, isolées en 2003, 2004 et 2006, appartenaient toutes au groupe clonal ST8 décrit en premier lieu chez l'homme, puis découvert chez les animaux, et présentaient plusieurs résistances associées, en particulier aux tétracyclines, aux macrolides/lincosamides, à l'association sulfamides/triméthoprim et aux aminosides (kanamycine, tobramycine, gentamicine). À l'évidence, cette étude n'avait pas vocation à constituer une enquête de prévalence du SARM chez les équins, mais elle a démontré néanmoins que de telles souches circulaient sporadiquement depuis plusieurs années chez cette espèce animale en France, y compris avec un phénotype de multi-résistance. Elle a, par ailleurs, permis d'éveiller l'intérêt des chercheurs pour cette filière puisqu'elle a été le point de départ d'une étude de portage de plus large envergure, actuellement en cours de réalisation. Par ailleurs, le clone ST398 a été identifié dans plusieurs pays européens (Autriche, Belgique, Allemagne, France). Ses principales caractéristiques (*spa*-typing, séquence SCCmec, antibiotypes, gènes de résistance) sont identiques à celles connues chez le porc (Denis *et al.*, 2009; Van den Eede *et al.*, 2009; Witte *et al.*, 2007).

Chez les volailles, des souches SARM ont été rapportées dès 2003, dans divers pays dont la Corée et le Japon, mais il s'agissait de souches présentant des caractéristiques plutôt retrouvées chez des souches humaines. Plus récemment, ont été identifiées des souches du groupe ST398 en Belgique, dont la résistance aux antibiotiques était à nouveau marquée vis-à-vis des tétracyclines, plus rarement des macrolides et du triméthoprim (Nemati *et al.*, 2008; Persoons *et al.*, 2009). Cette résistance est surtout observée chez le poulet de chair plutôt que chez la poule pondeuse.

Enfin, s'agissant des animaux de compagnie, les données les plus récentes publiées montrent que *S. aureus* reste très peu impliqué dans les infections en particulier canines, laissant la place à un autre représentant des staphylocoques à coagulase positive, *S. pseudintermedius* (Perreten *et al.*, 2010). Aucune donnée n'est disponible en France sur les SARM isolés de chiens et de chats. Quelques rares cas de SARM sont rapportés en Europe, dont un SARM ST398 récemment identifié en portage chez un chien allemand, probablement transmis par son propriétaire (de profession vétérinaire), lui-même l'ayant acquis au contact de porcs (Nienhoff *et al.*, 2009). Ces données soulèvent clairement la question du sens de la transmission des SARM (homme-animal ou animal-homme?), question qui reste largement ouverte et se devra d'être documentée dans un proche avenir.



## QUELLES CONCLUSIONS A PARTIR DES DONNÉES DISPONIBLES AUJOURD'HUI SUR LE SARM ANIMAL ?

Il convient, avant toute chose, de reconnaître et de déplorer la réalité de l'existence d'infections humaines dues à des souches de SARM d'origine animale. L'exemple du SARM porcin aux Pays-Bas constitue sans doute l'un des cas les plus emblématiques de ce risque zoonotique, en tous cas celui ayant eu le plus de retombées scientifiques et politiques.

Au-delà de ce constat, l'analyse de risque doit également prendre en compte la nature des facteurs d'exposition. Et il semble clair, tant au travers des données sur le portage animal que de celles sur la faible prévalence des infections humaines à SARM de type ST398 parmi l'ensemble des infections humaines à SARM, que l'exposition professionnelle (éleveurs de porcs) constitue le principal – sinon le seul – facteur de risque de transmission croisée. Ce constat est, de plus, étayé par une étude hollandaise récente qui montre que, même chez les personnes en contact, le clone ST398 n'est qu'un colonisateur transitoire (Graveland *et al.*, 2010).

Les conclusions à tirer doivent également tenir compte du peu de données encore disponibles en France sur les niveaux de prévalence du SARM animal dans les filières autres que la filière porcine. En outre, les différences de prévalence observées chez le porc entre pays européens soulignent l'importance de disposer de données nationales dans ces autres filières. Ce travail est en cours et devrait permettre, au fil du temps, de mieux documenter le risque global du SARM animal pour l'homme. Les données préliminaires sont néanmoins en faveur d'une prévalence très faible et donc, d'un risque limité.

S'agissant des résistances associées chez les souches de SARM animales, il convient, là encore, de les analyser avec la plus grande prudence en raison du faible nombre de souches rapportées à ce jour dans la littérature, et plus particulièrement en France. Il peut sans doute être admis qu'une résistance associée aux tétracyclines est très classique, que des résistances aux macrolides/lincosamides sont décrites mais que ces souches restent encore sensibles aux fluoroquinolones. Comme on l'a vu, d'autres résistances ont également été rapportées chez certaines souches (sulfamides/triméthoprime), dont il conviendra d'affiner la représentativité. Il semble enfin que ces souches soient peu virulentes et, bien que facilement transmissibles (faible spécificité d'hôte), relativement transitoires après passage chez un nouvel hôte (S. Schwarz, comm. pers.).

À ce stade des connaissances scientifiques sur le SARM animal, il peut sans doute être conclu que celui-ci est présent chez la plupart des espèces animales, avec une prévalence la mieux connue dans l'espèce porcine. Le clone ST398 est très majoritaire, peu virulent, quasi-exclusivement colonisateur et peut présenter des résistances associées (dont celle aux tétracyclines). Enfin, le risque de transmission animal-homme semble limité aux situations de fortes expositions (contexte professionnel).

## BIBLIOGRAPHIE

- 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.
- 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.
- Cuny, C., Friedrich, A., Kozytska, S., Layer, 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.
- de Neeling, A.J., van den Broek, M.J., Spalburg, E.C., van Santen Verheuveel, M.G., Dam Deisz, W.D., Boshuizen, H.C., van de Giessen, A.W., van Duijkeren, E., Huijsdens, X.W. 2007. High prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in pigs. *Vet Microbiol.* 122: 366–372
- Denis, O., Suetens, C., Hallin, M., Ramboer, I., Cattray, B., Gordts, B., Butaye, P., Struelens, M.J. 2008. High prevalence of « livestock associated » methicillin resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in swine and pig farmers in Belgium. In abstract book of the *Proceedings of the 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (S112)*. Barcelona, Spain, 19–22 April 2008.
- 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.
- Guardabassi, L., Stegger, M., Skov, R. 2007. Retrospective detection of methicillin resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* ST398 in Danish slaughter pigs. *Vet Microbiol.* 122:384–386.
- Haenni, M., Targant, H., Forest, K., Sévin, C., Tapprest, J., Laugier, C., Madec, J.-Y. 2010. Retrospective study of necropsy-associated coagulase-positive staphylococci in horses. *J Vet Diagnos Invest.* (Sous presse).

- Jouy, E., Le Roux, A., Tocqueville, V., Granier, S.A., De Buyser, M.L., Brisabois, A., Sanders, P., Kempf, I., Kobish, M., Chauvin, C. 2008. Prévalence du portage de SARM par les porcs à l'abattoir. In *Comptes rendus du Congrès RICAI*, 4-5 décembre 2008, Paris. Abstract p.?
- Kadlec, K., Ehricht, R., Monecke, S., Steinacker, U., Kaspar, H., Mankertz, J., Schwarz, S. 2009. Diversity of antimicrobial resistance pheno- and genotypes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 from diseased swine. *J Antimicrob Chemother.* 64: 1156–1164.
- Krziwanek, K., Metz-Gercek, S., Mittermayer, H. 2009. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* ST398 from human patients, upper Austria. *Emerg Infect Dis.* 15: 766–769.
- Nemati, M., Hermans, K., Lipinska, U., Denis, O., Deplano, A., Struelens, M., Devriese, L.A., Pasmans, F., Haesebrouck, F. 2008. Antimicrobial resistance of old and recent *Staphylococcus aureus* isolates from poultry: first detection of livestock associated methicillin resistant strain ST398. *Antimicrob Agents Chemother.* 52: 3817–3819.
- Nienhoff, U., Kadlec, K., Chaberny, I.F., Verspohl, J., Gerlach, G.F., Schwarz, S., Simon, D., Nolte, I. 2009. Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains between humans and dogs: two case reports. *J Antimicrob Chemother.* 64: 660–602.
- Perreten, V., Kadlec, K., Schwarz, S., Gronlund Andersson, U., Finn, M., Greko, C., Moodley, A., Kania, S.A., Frank, L.A., Bemis, D.A. *et al.* 2010. Clonal spread of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in Europe and North America: an international multicentre study. *J Antimicrob Chemother.* 65: 1145–1154.
- Persoons, D., Van Hoorebeke, S., Hermans, K., Butaye, P., de Kruif, A., Haesebrouck, F., Dewulf, J. 2009. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in poultry. *Emerg Infect Dis.* 15: 452–453.
- Van den Eede A., Martens, A., Lipinska, U., Struelens, M., Deplano, A., Denis, O., Haesebrouck, F., Gasthuys, F., Hermans, K. 2009. High occurrence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in equine nasal samples. *Vet Microbiol.* 133: 138–144.
- Witte, W., Strommenger, B., Stanek, C., Cuny, C., 2007, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in humans and animals, Central Europe. *Emerg Infect Dis* 13, 255–258.



# L'HISTOIRE DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ST398 : UN PARADIGME MÉDICAL DU 21<sup>ÈME</sup> SIÈCLE

## STAPHYLOCOCCUS AUREUS ST 398 : A MEDICAL PARADIGM OF THE 21<sup>ST</sup> CENTURY

Par Laurence ARMAND-LEFEVRE, Raymond RUIMY, Alain PHILIPPON et Antoine ANDREMONT<sup>(1)</sup>  
(Communication présentée le 20 mai 2010)

### RÉSUMÉ

L'espèce *Staphylococcus aureus* a montré, au cours de ces dernières années, un fort pouvoir de colonisation naso-pharyngée, en particulier chez le porc. Le pourcentage de souches résistantes intrinsèques ou SAMR est variable mais le risque de colonisation est non négligeable pour les professionnels de la filière de production porcine, tels que les porchers, vétérinaires, employés d'abattoir. L'identification moléculaire par la technique de *Multi Locus Sequence Typing* (MLST) de souches initialement non typables (NT) par l'électrophorèse en champ pulsé indique la prédominance, aussi bien en Europe, en Amérique du Nord qu'en Asie, du type ST398 (ou CC398). Cette souche est encore peu résistante aux antibiotiques, à l'exception des tétracyclines, voire des macrolides et ne produit pas les facteurs de virulence rapportés habituellement chez le CA-MRSA, tels que la leucocidine de Panton-Valentine. Divers types d'infection sont maintenant rapportés chez l'homme dans plusieurs pays européens : infections cutanéomuqueuses, pulmonaires, bactériémiques et endocardites. Des spécialistes évoquent, pour ces souches d'origine animale (LA pour Livestock-Associated), l'éventualité « d'une nouvelle zoonose » malgré leur faible diffusion chez l'homme.

**Mots-clés :** *S. aureus*, ST398, portage, narine, SARM, zoonose.

### SUMMARY

The potential for nasal and pharyngeal colonization by the bacterial species, *Staphylococcus aureus*, has increased over the last decade, particularly among pigs. The frequency of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains varies, but they constitute a non-negligible risk for those involved in pig production, i.e. pig-keepers, veterinarians, and slaughterhouse workers. Molecular identification by MLST (Multi Locus Sequence Typing) of isolates originally non-typeable (NT) by Pulse Field Electrophoresis clearly showed the predominance in Europe, North America and Asia of the ST398 (CC398) type. So far, this strain does not appear to be highly resistant to antibiotics, with the exception of tetracyclines, and perhaps macrolides, nor does it produce the virulence factors generally associated with CA-MRSA, such as the Panton-Valentine leukocidin. Various types of human infection were reported in several European countries, producing skin and mucous membranes, lungs, endocardium and bacteremic infections. Some experts suggest that, despite their low risk of spreading to humans, these LA (Livestock-Associated) isolates may lead to « a new zoonosis ».

**Key words :** *S. aureus*, ST398, carriers, nostril, MRSA, zoonosis.

(1) Hôpital Bichat, laboratoire de bactériologie, 46, rue Henri Huchard, 75018 Paris, France.

## GÉNÉRALITÉS

Le staphylocoque doré ou *Staphylococcus aureus* est toujours une espèce bactérienne importante en pathologie médicale dont les cadres nosologiques ont évolué au cours du temps. Avant l'ère des antibiotiques et de leur usage intensif, les infections cutanées ou cutanéomuqueuses, telles que les panaris, furoncles, impétigo, étaient fréquentes et banales en pratique communautaire. Ces infections n'étaient pas redoutées en raison de diverses possibilités d'approche thérapeutique, liées au miracle des antibiotiques. Cependant, dans les années 1970, l'émergence continue de souches de *S. aureus* multirésistantes aux antibiotiques a commencé à poser des problèmes de choix thérapeutique, plus particulièrement en milieu hospitalier. Ainsi, la résistance acquise de cette espèce bactérienne vis-à-vis des antibiotiques s'est enrichie au fur et à mesure de leurs introductions en thérapeutique humaine. Il convient de citer les bêta-lactamines, les aminosides, les macrolides ou apparentés (synergistines, lincosamides), acide fusidique ou encore plus récemment, les fluoroquinolones. La résistance intrinsèque à la méticilline de *S. aureus*, très étudiée en France autour de l'année 1965, est aussi dénommée SARM pour *S. aureus* Résistant à la Méticilline ou encore MRSA pour Meticillino-Resistant *S. aureus*. La particularité thérapeutique de cette résistance est d'une part, la résistance croisée entre toutes les bêta-lactamines et d'autre part, la co-résistance à divers antibiotiques d'autres familles déjà évoquées ci-dessus. Si les SARM ont été, jusque dans les années 2000, une menace surtout dans les hôpitaux et certains services comme la chirurgie orthopédique, la réanimation ou encore les brûlés, elles constituent aujourd'hui un réel danger d'infections nosocomiales. Un tel contexte a justifié leur appellation d'une part, d'HA-SARM (Hospitalized-Acquired) et d'autre part, de BMR (Bactérie MultiRésistante), impliquant, au moins en France, des mesures de détection et de prévention rigoureuses à partir de 1995. Par ailleurs, la résistance de cette espèce aux antibiotiques fait maintenant l'objet d'une surveillance annuelle en France (<http://www.onerba.org/>) et en Europe (<http://www.rivm.nl/earss/>).

Plus récemment, à la fin des années 1990, une nouvelle menace est apparue avec des souches de SARM en pratique communautaire. L'émergence de ces souches CA-MRSA (Community Acquired), initialement aux USA et maintenant dans les pays industrialisés comme la France, l'Angleterre, l'Allemagne ou les Pays-Bas, fait craindre une nouvelle résurgence (Otter & French, 2010). Il convient d'indiquer que ces souches sont responsables d'infections sévères chez l'homme, telles que les infections osseuses, pulmonaires... En France, la résistance intrinsèque (SARM) de ces souches a considérablement augmenté, de moins de 2 % autour de l'année 1985 à 25 % au cours de ces dernières années. La sévérité des infections humaines a été corrélée avec la production, par ces souches, de facteurs de virulence telles que la leucocidine de Penton-Valentine (PVL), l'exfoliatine (EFT) ou encore la toxine du shock syndrome (TSS-1). Diverses enquêtes françaises indiquent que ces CA-SARM sont heureusement encore minoritaires (<http://www.onerba.org/>).

Beaucoup plus récemment, dès les années 2004, a été démontrée une relation directe entre le portage de staphylocoque doré chez l'animal, de préférence le porc, et le personnel qui était en contact, à savoir les éleveurs de porcs (Aubry-Damon *et al.* 2004).

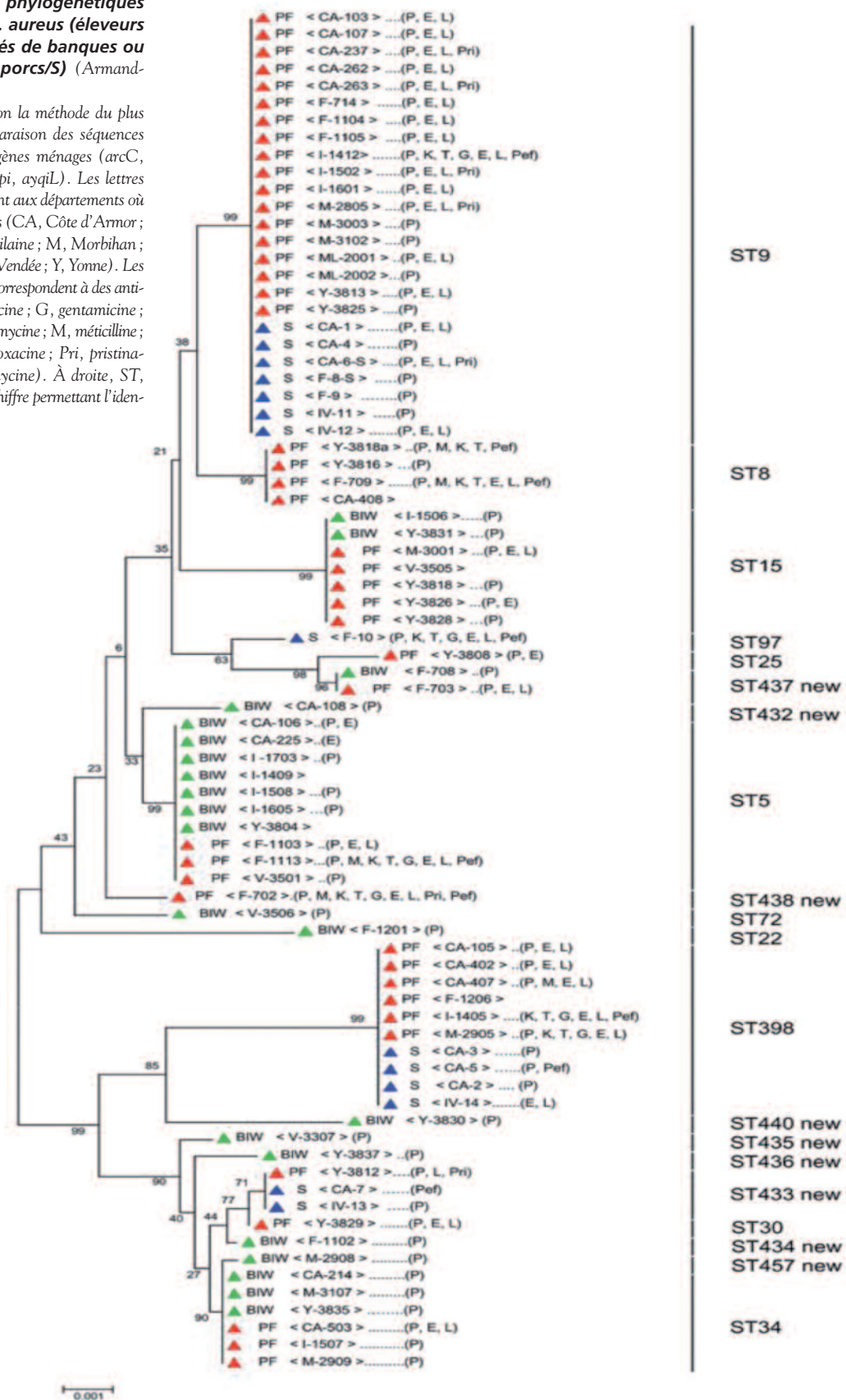
D'autres études, en particulier européennes, ont démontré cette notion de portage préférentiel chez le porc pour le SARM, plus particulièrement en Belgique ou aux Pays-Bas (van Loo *et al.* 2007; Voss *et al.* 2005; Witte *et al.* 2007). Devant cette situation, l'Autorité Européenne de Sécurité Sanitaire (EFSA) a émis, en 2009 un avis relatif au danger du SARM pour l'homme, suscitant de nouvelles enquêtes de prévalence aussi bien en Europe que dans d'autres pays comme les États-Unis, le Canada, la Chine etc... D'autres études, plus récentes, ont examiné ces souches au plan moléculaire, ainsi que le type d'infections qu'elles provoquent chez l'homme. Les premières souches ont été identifiées comme Non Typable (NT) par la technique d'électrophorèse en champ pulsé (PFGE), après digestion par l'enzyme de restriction *Sma*I. Le récent congrès organisé à Londres, en octobre 2009, conjointement par l'American Society of Microbiology (ASM) et l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), apporte de nouvelles informations sur ces souches dénommées LA-SARM (LA pour Livestock-Associated) (<http://www.asm.org/images/stories/Conferences/mrsaprogramabstractbook.pdf>).

## L'OBSERVATION INITIALE

Dans les années 2002-2003, la Mutualité Sociale Agricole (MSA) lança une enquête sur le portage sain (nez, gorge, selles) de certaines espèces bactériennes auprès de 113 de ses membres, producteurs de porcs dits industriels, et de 113 employés de banque ou d'assurances, constituant la population témoin (Aubry-Damon *et al.* 2004). Parfaitement conduite au plan statistique, elle démontra plusieurs faits importants : le portage de *S. aureus* est beaucoup plus élevé chez les éleveurs de porc que dans la population témoin (44,6 % vs 24 %,  $p < 0,01$ ). Chez les éleveurs, 10 % des souches sont de type SARM et une majorité de souches (72 %) est résistante aux macrolides. Au contraire, dans la population témoin, aucune souche n'est de type SARM et seulement 7 % des souches expriment une résistance à l'égard des macrolides. Un dernier fait, épidémiologiquement essentiel, porte sur la comparaison des souches d'origine humaine (44 souches isolées des narines des éleveurs et 21 souches isolées chez les témoins) et celles d'origine animale (14 souches isolées de porcs infectés, entre 1996-2202 dans quatre des sept départements étudiés), par la technique *Multi Locus Sequence Typing* (MLST) portant sur sept gènes ménages (<http://www.mlst.net/>) (Armand-Lefevre *et al.* 2005). Chez les 44 souches de *S. aureus* isolées des narines d'éleveurs porcins, 19 types de séquence ou ST ont été identifiés dont certains étaient déjà connus chez l'homme tels que ST5, ST15, ST34. Par contre, ST398 retrouvé chez six éleveurs n'avait été, à cette époque, rencontré qu'une fois aux Pays-Bas.

**Figure 1: Relations phylogénétiques entre souches de *S. aureus* (éleveurs de porc/PF, employés de banques ou d'assurances/BIW, porcs/S)** (Armand-Lefèvre et al. 2005).

Dendrogramme établi selon la méthode du plus proche voisin par comparaison des séquences nucléotidiques de sept gènes ménages (*arcC*, *aroE*, *glpF*, *gmk*, *pta*, *tpi*, *ayqI*). Les lettres entre < et > correspondent aux départements où des souches ont été isolées (CA, Côte d'Armor; F, Finistère; IV, Île et Vilaine; M, Morbihan; ML, Maine et Loire; V, Vendée; Y, Yonne). Les lettres entre parenthèses correspondent à des antibiotiques (E, érythromycine; G, gentamicine; K, kanamycine; L, lincomycine; M, métilcilline; P, pénicilline; Pef, péfloxacine; Pri, pristina-mycine; and T, tobramycine). À droite, ST, séquence type suivie du chiffre permettant l'identification (MLST).



Enfin les quatre souches ST 398 d'origine porcine sont identiques aux six souches d'origine humaine (**figure 1**). En définitive, nous avons conclu au risque élevé de surcolonisation de l'éleveur porcin par *S. aureus* avec un portage préférentiel de ST398, suggérant de perpétuels échanges de souches entre l'animal et l'homme.

## QUELQUES CARACTÉRISTIQUES DES SOUCHES ST398

Les premières souches de SARM ont été isolées aux Pays-Bas chez le porc dès février 2003 (Van Loo *et al.* 2007) et aussi en France à la même période chez l'homme (Armand-Lefevre *et al.* 2005). Elles ont été originellement dénommées NT. Aux Pays-Bas, la prévalence de NT-SARM, identifié comme appartenant au nouveau complexe clonal ST398, a crû de 0 % en 2002 à plus de 21 % en juillet 2006 (Van Loo *et al.* 2007). Le portage humain d'un tel clone a été statistiquement corrélé au réservoir animal (porc, bovin) et à la profession d'éleveurs et ce clone était responsable de plus de 20 % des infections rapportées chez l'homme aux Pays-Bas. L'analyse multivariée a démontré que les odds ratio (OD) pour le porc et le bovin étaient respectivement de 9,4 (intervalle de confiance de 95 % : 1,8-47,7) et 13,5 (intervalle de confiance de 95 % : 1,0-179,3). Attesté par diverses enquêtes (de Neeling *et al.* 2005; Guardabassi *et al.* 2007; Huijsdens *et al.* 2006; Weese *et al.* 2010; E. Jouy, comm. pers.), le réservoir porcin de SARM ne fait donc plus aucun doute, en particulier en Europe. Malgré de fortes variations de prévalence du SARM, on notera la prévalence plus importante dans certains pays comme les Pays-Bas. Plus de 50 % des souches sont de type SARM. Une enquête plus récente menée aux USA, en particulier dans l'Iowa et l'Illinois, principales régions américaines de production porcine, montre une prévalence de SARM de l'ordre de 49 % chez le porc, bien que variable avec l'âge, et de 45 % chez les porchers (Smith *et al.* 2009). Le typage des souches par la technique MLST montre l'existence unique de ST398, en particulier chez ce type d'éleveur, alors que les types habituels observés chez les patients dans ce pays étaient USA100, USA300 et USA400. En France, une enquête récente, conduite entre janvier et septembre 2007, donne une prévalence du portage de SARM plus faible, de l'ordre de 13 % pour un total de 264 souches examinées (E. Jouy, comm. pers.). Le typage par la technique MLST démontra à nouveau la prédominance de ST398 (81 %) par rapport à ST5, ST8 et ST1348 dont la fréquence est seulement de l'ordre de 6 %.

Si le portage nasal du ST398, dénommé encore CC398, est clairement démontré chez le porc dans divers pays européens (Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, France, Italie, Pays-Bas, Suisse, Suède) ou encore au Canada, aux USA, en Chine, voire à Singapour, diverses enquêtes ont été conduites chez d'autres réservoirs animaux comme les bovins, ovins, équins ou carnivores. Ces réservoirs apparaissent d'une importance plus limitée. Cependant, la prévalence du SARM varie beaucoup selon le pays (Morgan 2008; Cuny *et al.* 2010).

La présence des facteurs de virulence tels que PVL, EFT, ou encore TSS-1 n'est le plus souvent pas démontrée. Néanmoins, deux souches MRSA t034-ST398 PVL+, non reliées entre elles, ont été rapportées chez un malade hollandais lors d'une infection cutanée (van Belkum *et al.* 2008) ou encore chez deux enfants chinois adoptés, vivant au Danemark (Lewis *et al.* 2008). Dans ce dernier exemple, une comparaison précise de la souche MRSA t034-ST398 responsable avec deux souches danoises témoins t034-ST398 isolées chez l'homme, portant sur plusieurs caractères (type spa, type SCCmec, antibiotype, type phagique, exploration de plusieurs gènes à l'aide d'une puce), a montré, malgré de fortes homologies, son appartenance à des clones différents (Stegger *et al.* 2010).

La co-résistance aux antibiotiques des souches SARM d'origine porcine ou humaine est variable, elle est surtout rapportée vis-à-vis des seuls antibiotiques de la famille des tétracyclines, plus rarement de ceux de la famille des macrolides (van Loo *et al.* 2007; Cuny *et al.* 2009; Denis *et al.* 2009; E. Jouy, comm. pers.). Dans l'enquête conduite dans plusieurs régions d'Allemagne entre septembre 2007 et janvier 2009, 921 souches de SARM ont été isolées respectivement chez des porcs et leurs éleveurs (47 fermes), 100 % des souches étaient résistantes à l'oxytétracycline (OT). Le pourcentage de souches OT-R était de 18 % contre 30 % pour les souches OT-Erythromycine.Clindamycine-R. D'autres phénotypes de résistance (< 11% des souches) sont rapportés tant vis-à-vis du co-trimoxazole que d'un aminoside comme la gentamicine, la résistance vis-à-vis des fluoroquinolones comme la ciprofloxacine ou la moxifloxacine restant faible (< 4%) (Cuny *et al.* 2009). Quelques données concernent l'identification de plusieurs gènes de résistance tels *tetK*, *tetM*, *ermA*, *ermC* ou encore *ant4'* et *aph2-aac6'* (Witte *et al.* 2007; Denis *et al.* 2009). Enfin l'ensemble de ces souches était sensible aux antibiotiques ou agents antibactériens suivants: acide fusidique, fosfomycine, linézolide, rifampicine, glycopeptides (daptomycine, téicoplanine, vancomycine) et enfin mupirocine.

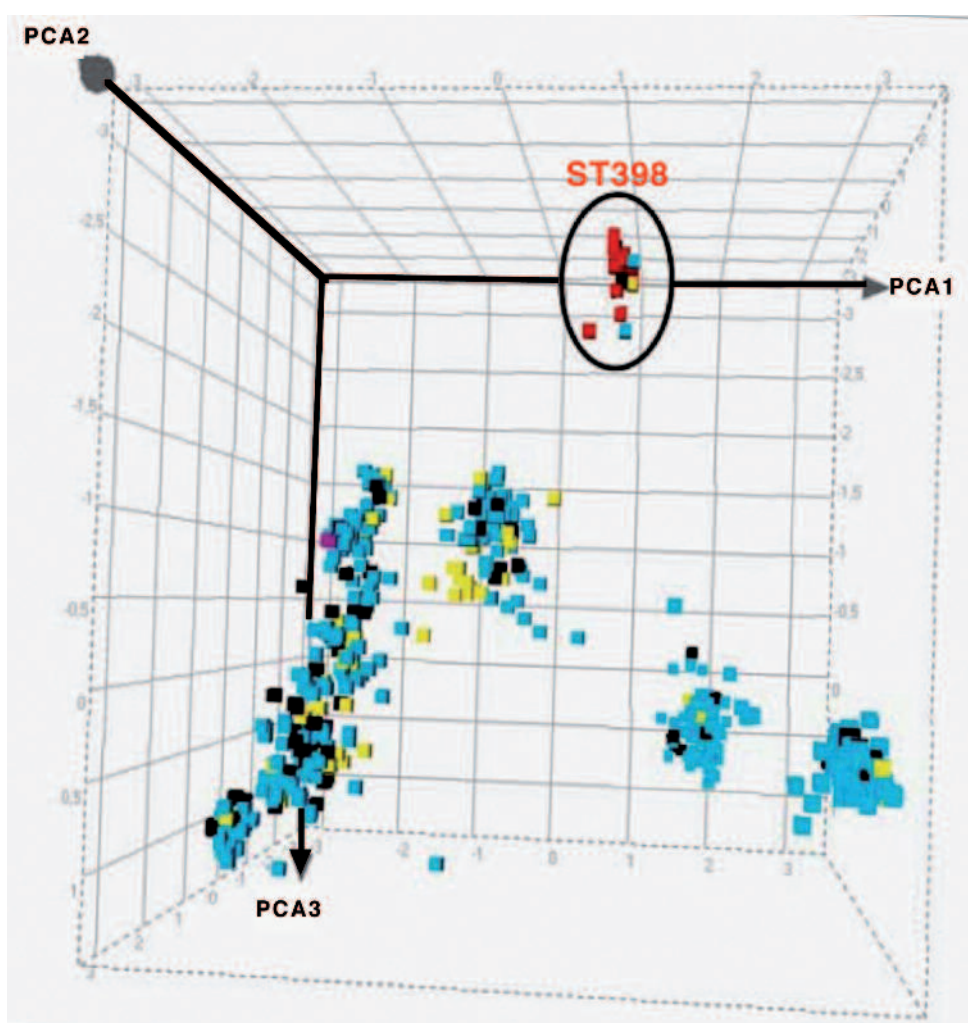
## POUVOIR PATHOGÈNE DE ST398 CHEZ L'HOMME

Le portage nasal chez l'homme a été rapporté avec des fréquences très variables, surtout chez des professionnels, c'est-à-dire les éleveurs de porc, les vétérinaires, voire les employés d'abattoir (Armand-Lefevre *et al.* 2005; van Loo *et al.* 2007; Lewis *et al.* 2008; van Belkum *et al.* 2008; Wulf *et al.* 2008b; Cuny *et al.* 2009; Denis *et al.* 2009; Krziwanek *et al.* 2009; van Cleef *et al.* 2010). La fréquence d'isolement de ST398 (SARM ou SASM) chez l'homme peut être faible, par exemple de l'ordre de 0,2 % aux Pays-Bas (van Belkum *et al.* 2008): cette étude ne montre pas de différence significative entre les souches isolées chez le porc et celles chez l'homme, que ce soit en situation de portage ou au contraire lors d'infections invasives ou locales (bactériémies, plaies ou urines infectées ou encore expectorations (**figure 2**). Un élément important concerne, semble-t-il, la faible transmission ultérieure aux autres membres de la famille, peu



en contact avec le porc. Ainsi, lors l'enquête effectuée dans plusieurs régions d'Allemagne entre septembre 2007 et janvier 2009, une fréquence de portage de SARM importante, de 86 %, a été rapportée chez le personnel exposé, alors qu'elle n'était que de 4,3 % chez les membres des familles (Cuny *et al.* 2009). La fréquence de portage nasal de SARM était élevée chez les vétérinaires, de 45 %, et seulement de 9 % parmi les membres de leurs familles. En Belgique, la fréquence de portage de SARM chez le professionnel exposé est apparue importante, en 2007, de l'ordre de 38 %, mais avec peu d'infections cutanées (0,8 %) (Denis *et al.* 2009).

Après colonisation, divers types d'infections invasives ou non sont maintenant bien identifiés chez l'enfant, l'homme adulte, la femme ou encore le vieillard dans plusieurs pays européens (Allemagne, Autriche, Belgique, Espagne, Danemark, Italie, Pays-Bas) (van Loo *et al.* 2007; Witte *et al.* 2007; Declercq *et al.* 2008; Krziwanek *et al.* 2009; Lewis *et al.* 2008; Pan *et al.* 2009; Aspiroz *et al.* 2010). Il s'agissait majoritairement d'infections cutanéomuqueuses et pulmonaires avec quelquefois des souches SASM. Néanmoins d'autres types d'infections ont été rapportées, telles qu'une mastite chez une jeune femme hospitalisée en 2004 (Huisjens *et al.* 2006), une endocardite chez une femme de 63 ans en 2006 (Ekkelenkamp *et al.* 2007) ou



**Figure 2 :** Analyse en composantes principales (PCA) de *S. aureus* par AFLP (amplified fragment length polymorphism) et spa-séquençage (van Belkum *et al.* 2008).

Analyse de 1100 souches dont ST 398 d'origine porcine (SARM, SASM), SASM en portage sain chez l'enfant ou le vieillard, SASM isolées lors d'infections invasives chez l'enfant et le vieillard hospitalisé et enfin souches d'infections invasives chez l'animal (SARM ou SAMS).

Représentation graphique de la PCA selon les trois premiers axes (PCA-1, PCA-2, PCA-3) sous la forme de cubes : bleus (829 souches de portage) ; noirs (146 souches de bactériémie) ; jaunes (77 souches animales) ; rouges (46 souches SARM ST398) et enfin roses (2 souches témoins). Les souches ST398 sont entourées d'un cercle noir.



encore une pneumonie sévère chez un nouveau-né d'un mois (Hartmeyer *et al.* 2010). Dans cette dernière observation, il s'agissait d'un cas de transmission familiale, la même souche ST398 SARM avait d'abord été isolée chez le père, un éleveur de porc âgé de 40 ans, trois semaines auparavant, en portage nasal et pharyngé, mais aussi au niveau d'un ulcère de la mal-léole gauche. La même souche a été identifiée par la suite en portage nasal chez 10 porcs, ainsi que dans plusieurs échantillons de poussière (spa type et antibiotype). Outre sa résistance intrinsèque vis-à-vis des bêta-lactamines, la souche était résistante aux tétracyclines, antibiotiques souvent utilisés en production porcine, au triméthoprime ou encore à l'érythromycine. Il convient aussi d'indiquer l'absence de production de PVL.

En France, l'identification précise des souches de *S. aureus* d'origine humaine (typage) est effectuée par le Centre National de Référence (CNR) des Staphylocoques situé à Lyon. La majorité des souches qui lui sont adressées correspondent à des infections sévères, invasives, toxémiques ou non, souvent en relation avec des souches de type CA-SARM PVL+ ([http://nte-serveur.univ-lyon1.fr/hcl2004/CNR\\_staphylocoques/](http://nte-serveur.univ-lyon1.fr/hcl2004/CNR_staphylocoques/)). Si certains types, tels que ST8, ST30 ST80, prédominent en France, pour les souches responsables d'infections communautaires graves (CA-SARM), la découverte de souches non typables (NT) reste encore anecdotique.

Comme pour les souches d'origine animale, la co-résistance des SARM aux autres antibiotiques est moindre que celle de souches appartenant aux clones humains d'origine hospitalière, mais peut varier d'un pays à l'autre (van Loo *et al.* 2007; Denis *et al.* 2009). Le **tableau 1** montre clairement la résistance des souches SARM ST398 d'origine humaine aux tétracyclines (78 %), aux macrolides et apparentés (38-46 %), la faible résistance aux fluoroquinolones comme la ciprofloxacine (3 %) et aux aminosides comme la gentamicine (6 %) ou la tobramycine (13 %) et enfin, la sensibilité à l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole (co-trimoxazole), rifampicine ou encore à la mupirocine. Le traitement des infections invasives fait le plus souvent appel et avec succès aux glycopeptides (vancomycine, teicoplanine). En revanche, les souches SARM ST398 d'isolement humain sont le plus souvent sensibles (< 10% de souches résistantes) aux divers agents antistaphylococciques habituellement prescrits, à savoir : les aminosides, les tétracyclines, les macrolides et apparentés, les fluoroquinolones ou encore le co-trimoxazole (Denis *et al.* 2009). Plus récemment, il a été remontré que la majorité des souches ST398 isolées dès 2006 reste sensible aux bêta-lactamines et aux autres antibiotiques, à l'exception des tétracyclines et des macrolides (Krziwanek *et al.* 2009; Hartmeyer *et al.* 2010).

Un dernier élément intéressant à prendre en compte est à visée épidémiologique, à cause de l'éventuelle présence du SAMR ST398 en milieu hospitalier permettant d'évoquer le terme d'in-

Agent antibactérien	Cas <sup>a</sup> (32 souches)	Témoins (72 souches)	Valeur p
Doxycycline	25 (78 %)	10 (14 %)	< 0,01
Ciprofloxacine	1 (3 %)	36 (49 %)	< 0,01
Gentamicine	2 (6 %)	12 (16 %)	0,14
Tobramycine	4 (13 %)	25 (34 %)	0,02
Erythromycine	15 (46 %)	29 (39 %)	0,35
Clindamycine	12 (38 %)	15 (20 %)	0,05
Co-trimoxazole	0	7 (10 %)	0,07
Rifampicine	0	6 (8 %)	0,11
Vancomycine	0	0	-
Mupirocine	0	5 (7 %)	0,15

<sup>a</sup> Trente deux souches de SARM ST398 ont été isolées chez des éleveurs de porc ou de bovin.

**Tableau 1 :** Étude comparée de la résistance aux agents antibactériens (%) de souches de SARM isolées chez des éleveurs de porc ou de bovin et chez des témoins aux (Pays-Bas) en 2007 (Van Loo *et al.* 2007).

fections nosocomiales dans plusieurs hôpitaux allemands ou hollandais (Witte *et al.* 2007; Wulf *et al.* 2008a; van Rijen *et al.* 2010). Dans l'observation rapportée concernant un hôpital hollandais, cinq cas d'infections ont été détectés au cours du mois de juin 2007 dans un service de chirurgie, le premier malade diabétique présentant un ulcère du pied, ainsi qu'un portage sain chez cinq membres du personnel hospitalier. Selon le principe hollandais du « detect and destroy », deux malades ont été traités avec succès par des applications de mupirocine, des lavages à la chlorehexidine et un traitement combinant le triméthoprime et la rifampicine. Les cinq membres du personnel colonisés (gorge, narine) sur 238 examinés lors de cette épidémie ont été décontaminés avec succès par l'association mupirocine et chlorehexidine. Il convient encore de préciser que l'antibiotype de cette souche était inhabituel pour une souche de SARM d'origine hospitalière, à cause d'une co-résistance isolée vis-à-vis des seules tétracyclines. De plus, aucun des malades ne vivait en milieu agricole en contact avec un réservoir animal comme le porc. Bien que l'origine de cette souche SARM ST398 n'ait pu être retrouvée, la seule suspicion a été dirigée à l'égard d'un membre du personnel soignant vivant dans une ferme où existait un élevage porcin. Mais aucun prélèvement n'a été effectué (Wulf *et al.* 2008a). Plus récemment en Allemagne, l'impact du réservoir animal (porc) a été jugé capital (70 % d'élevages hébergeant ST398) avec en corollaire, l'éventuelle diffusion de souches, en particulier dans les hôpitaux régionaux (Köck *et al.* 2009).

## CONCLUSIONS

Au total, l'analyse microbiologique et épidémiologique démontre que les souches de *S. aureus* ST398 isolées chez l'homme sont très probablement d'origine animale (porc) et ont probablement, chez cette espèce, une diffusion mondiale. Un petit nombre d'entre elles sont résistantes à la méticilline et ont pu, dans un nombre de cas limités, causer des infections humaines. La proximité des porcs et les contacts étroits avec eux, notamment dans le cadre professionnel, semble être un facteur majeur de colonisation de l'homme par ces souches. Actuellement, la transmission interhumaine a été observée mais elle apparaît peu efficace et la prévalence des souches de ST398 chez l'homme diminue très vite, dès que les contacts potentiels avec les porcs sont supprimés.

La transmission de *S. aureus* ST398 des porcs à l'homme a fait craindre la survenue d'une nouvelle zoonose dont l'ampleur et les conséquences pourraient être importantes notamment si les souches étaient multirésistantes aux antibiotiques. Ceci a justifié une réponse coordonnée et la mise en place de réseaux de surveillance européens. Actuellement, la situation apparaît toutefois comme relativement rassurante sans dissémination importante de ces souches dans la population générale. Il convient néanmoins de rester vigilants car les modifications génétiques des souches et une meilleure adaptation à l'homme sont toujours possibles, pouvant en modifier les caractéristiques épidémiologiques et celles de virulence. L'utilisation raisonnée des antibiotiques en élevage doit par ailleurs être vivement encouragée, afin de mieux maîtriser l'évolution des souches vers la résistance et préserver l'activité des antibiotiques.

## BIBLIOGRAPHIE

- Aspiroz, C., Lozano, C., Vindel, A., Lasarte, J.J., Zarazaga, M., Torres, C. 2010. Skin lesion caused by ST398 and ST1 MRSA, Spain. *Emerg Infect Dis.* 16: 157–159.
- 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.
- Aubry-Damon, H., Grenet, K., Sall-Ndiaye, P., Che, D., Cordeiro, E., Bougnoux, M.E., Rigaud, E., Le Strat, Y., Lemanissier, V., Armand-Lefevre, L., et al. 2004. Antimicrobial resistance in commensal flora of pig farmers. *Emerg Infect Dis.* 10: 873–879.
- Cuny, C., Nathaus, R., Layer, F., Strommenger, B., Altmann, D., Witte, W. 2009. Nasal colonization of humans with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) CC398 with and without exposure to pigs. *PLoS One* 4: e6800.
- Cuny, C., Friedrich, A., Kozytska, S., Layer, 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.
- de Neeling, A.J., van den Broek, M.J., Spalburg, E.C., van Santen-Verheuevel, M.G., Dam-Deisz, W.D., Boshuizen, H.C., van de Giessen, A.W., van Duijkeren, E., Huijsdens, X.W. 2007. High prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in pigs. *Vet Microbiol.* 122: 366–372.
- Declercq, P., Petre, D., Gordts, B., Voss, A. 2008. Complicated community-acquired soft tissue infection by MRSA from porcine origin. *Infection* 36: 590–592.
- Denis, O., Suetens, C., Hallin, M., Catry, B., Ramboer, I., Dispas, M., Willems, G., Gordts, B., Butaye, P., Struelens, M.J. 2009. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in swine farm personnel, Belgium. *Emerg Infect Dis.* 15: 1098–1101.
- Ekkelenkamp, M.B., Sekkat, M., Carpaij, N., Troelstra, A., Bonten, M.J. 2006. Endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* originating from pigs [in Dutch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 150: 2442–2447.
- Guardabassi, L., Stegger, M., Skov, R. 2007. Retrospective detection of methicillin resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* ST398 in Danish slaughter pigs. *Vet Microbiol.* 122: 384–386.
- Hartmeyer, G.N., Gahrn-Hansen, B., Skov, R.L., Kolmos HJ. 2010. Pig-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: family transmission and severe pneumonia in a newborn. *Scand J Infect Dis.* 42: 318–320.
- Huijsdens, X.W., van Dijke, B.J., Spalburg, E., van Santen-Verheuevel, M.G., Heck, M.E., Pluister, G.N., Voss, A., Wannet, W.J., de Neeling, A.J. 2006. Community-acquired MRSA and pig-farming. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 5:26.

- Köck, R., Harlizius, J., Bressan, N., Laerberg, R., Wieler, L.H., Witte, W., Deurenberg, R.H., Voss, A., Becker, K., Friedrich, A.W. 2009. Prevalence and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among pigs on German farms and import of livestock-related MRSA into hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 28: 1375–1382.
- Krziwanek, K., Metz-Gercek, S., Mittermayer, H. 2009. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* ST398 from human patients, upper Austria. *Emerg Infect Dis.* 15: 766–769.
- Lewis, H.C., Molbak, K., Reese, C., Aarestrup, F.M., Selchau, M., Sorum, M., Skov, R.L. 2008. Pigs as source of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 infections in humans, Denmark. *Emerg Infect Dis.* 14: 1383–1389.
- Morgan, M. 2008. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and animals: zoonosis or humanosis? *J Antimicrob Chemother.* 62: 1181–1187.
- Otter, J.A., French, G.L. 2010. Molecular epidemiology of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Lancet Infect Dis.* 10: 227–239.
- Pan, A., Battisti, A., Zoncada, A., Bernieri, F., Boldini, M., Franco, A., Giorgi, M., Iurescia, M., Lorenzotti, S., Martinotti, M., *et al.* 2009. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 infection, Italy. *Emerg Infect Dis.* 15: 845–847.
- Smith, T.C., Male, M.J., Harper, A.L., Kroeger, J.S., Tinkler, G.P., Moritz, E.D., Capuano, A.W., Herwaldt, L.A., Diekema, D.J. 2009. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strain ST398 is present in midwestern U.S. swine and swine workers. *PLoS One.* 4: e4258.
- Stegger, M., Lindsay, J.A., Sorum, M., Gould, K.A., Skov R. 2010. Genetic diversity in CC398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates of different geographical origin. *Clin Microbiol Infect.* 16: 1017–1019.
- van Belkum, A., Melles, D.C., Peeters, J.K., van Leeuwen, W.B., van Duijkeren, E., Huijsdens, X.W., Spalburg, E., de Neeling, A.J., Verbrugh, H.A. Dutch Working Party on Surveillance and Research of MRSA-SOM. 2008. Methicillin-resistant and-susceptible *Staphylococcus aureus* sequence type 398 in pigs and humans. *Emerg Infect Dis.* 14: 479–483.
- van Cleef, B.A., Broens, E.M., Voss, A., Huijsdens, X.W., Züchner, L., Van Benthem, B.H., Kluytmans, J.A., Mulders, M.N., Van De Giessen, A.W. 2010. High prevalence of nasal MRSA carriage in slaughterhouse workers in contact with live pigs in The Netherlands. *Epidemiol Infect.* 138: 756–763.
- 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.
- van Rijen, M.M., Van Keulen, P.H., Kluytmans, J.A. 2008. Increase in a Dutch hospital of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* related to animal farming. *Clin Infect Dis.* 46: 261–263.
- Voss, A., Loeffen, F., Bakker, J., Klaassen, C., Wulf, M. 2005. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerg Infect Dis.* 11: 1965–1956.
- Weese, J.S. & van Duijkeren, E. 2010. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in veterinary medicine. *Vet Microbiol.* 140: 418–429.
- Witte, W., Strommenger, B., Stanek, C., Cuny, C. 2007. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in humans and animals, Central Europe. *Emerg Infect Dis.* 13: 255–258.
- Wulf, M.W., Markestein, A., van der Linden, F.T., Voss, A., Klaassen, C., Verduin, C.M. 2008a. First outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in a Dutch hospital, June 2007. *Euro Surveill.* 13, pii: 8051.
- Wulf, M.W., Tiemersma, E., Kluytmans, J., Bogaers, D., Leenders, A.C., Jansen, M.W., Berkhout, J., Ruijters, E., Haverkate, D., Isken, M *et al.* 2008b. MRSA carriage in healthcare personnel in contact with farm animals. *J Hosp Infect.* 70: 186–190.

## CONCLUSIONS

Par Jacques ACAR<sup>(1)</sup>  
(Communication présentée le 20 mai 2010)

Les trois présentations de cette séance décrivent précisément la situation actuelle des Staphylocoques dorés résistants à la pénicilline (SARM) dans le monde animal. Les travaux présentés concernent plus particulièrement la souche désignée : ST 398 dont la dissémination apparaît préoccupante.

L'histoire, longue de 50 ans, des SARMs humains a été retracée ; leur apparition d'abord hospitalière, leur rôle parmi les infections nosocomiales, puis la propagation de ces souches parmi d'autres collectivités, jusqu'à leur implantation, plus récente, dans les communautés urbaines où elles sont responsables d'infections, quelquefois sévères. La détection des SARMs chez l'animal depuis peu, occasionne une inquiétude justifiée. La France a eu le privilège des premières infections hospitalières humaines en 1962, auxquelles s'attache le nom d'Yves Chabbert dont les travaux ont permis la détection et le suivi de ces souches.

Il revient à Antoine Andremont d'avoir isolé, en France, la souche porcine ST 398 reconnue ensuite comme épidémique dans les élevages, en particulier hollandais. Le suivi de cette souche porcine est exemplaire. Les études épidémiologiques et moléculaires ont permis la caractérisation de son potentiel épidémique et de sa pathogénicité. Le profil géographique de cette épidémie a été tracé grâce à une collaboration active de nombreux pays d'Europe et d'Amérique, instaurant une réflexion mondiale.

Les élevages de porcs en sont le principal réservoir parmi les animaux de rente. Les autres animaux sont des porteurs occasionnels. Les équins et les animaux de compagnie ont plutôt des SARMs de type humain. Les infections humaines à ST398 restent peu nombreuses et affectent les individus proches de l'élevage porcin ; il s'agit, à l'heure actuelle, d'infections par transmission de proximité. La souche ou plutôt le complexe ST 398 apparaît surtout adapté au porc chez lequel on a pu isoler à la fois des souches résistantes à la pénicilline et des souches sensibles. La France se caractérise par une prévalence très faible, de l'ordre de 2,7 % de SARM, alors qu'elle varie de 35 à 51 % pour d'autres pays européens, producteurs de porcs.

À travers les travaux importants rapportés par Frédéric Laurent, ces souches ne sont pas productrices de facteurs de virulence, en particulier la Leucocidine de Pantone et Valentine que l'on retrouve quelquefois dans les souches d'origine humaine (prévalence française selon l'ONERBA en 2004, de l'ordre de 1,7 % des souches SARM isolées en pratique de ville).

La résistance des souches porcines aux autres classes d'antibiotiques reste modeste, à l'exception des tétracyclines. Aucune transmission à l'homme par voie alimentaire n'a été rapportée. Le bilan serait aujourd'hui plutôt optimiste.

Il me faut insister sur deux conclusions importantes :

- 1- Les staphylocoques du complexe ST398 sont loin d'être seuls ou prépondérants dans le monde animal. Il y a une immense diversité de types staphylococciques et dans certaines régions nord américaines, la dissémination de SARMs est d'un autre type. Jean-Yves Madec a dit tout à l'heure qu'il y avait des SARMs « partout ». Ce mot exprime bien que la surveillance est indispensable. Il est essentiel de suivre les principaux types, leur dissémination, leur sensibilité aux antibiotiques, leur profil de virulence, et leur responsabilité dans les cas cliniques éventuels chez l'homme, pour donner l'alerte à temps;
- 2- Frédéric Laurent a dit plusieurs fois « pour l'instant ». Cela exprime bien que les bactéries évoluent constamment et qu'une observation ne vaut que par le moment où elle est faite et par son suivi. Les bactéries se multiplient, s'adaptent et évoluent. Que sera demain la virulence des ST 398 ?

Qui dit recherche et surveillance, parle déjà d'économie et de choix politique. Je n'insisterai pas sur ce problème dont nous n'avons pas à débattre aujourd'hui.

J'aimerais terminer en citant Charles Nicolle qui disait dans les leçons prononcées au Collège de France en 1931 : « Ce que nous prononçons n'est qu'une traduction maladroitement d'un aspect momentané, d'une seconde, au cadran illimité du temps... La vie n'est pas logique,... elle ne cherche que les possibilités de se transmettre. Elle en essaie autant qu'elle en rencontre... Nous ne voyons que les réussites ».

(1) Pr. Jacques Acar, Chef de Service honoraire de l'hôpital Saint-Joseph, Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie.

# SALMONELLES NON-TYPHIQUES D'ORIGINE ANIMALE ET RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

## ZOONOTIC NON-TYPHI SALMONELLA AND ANTIBIOTIC RESISTANCE

Par François-Xavier WEILL<sup>(1)</sup>  
(mémoire présenté le 3 avril 2008)

### RÉSUMÉ

Le genre *Salmonella* est divisé en deux espèces (*S. enterica* et *S. bongori*). L'espèce *S. enterica* est elle-même subdivisée en six sous-espèces. Ces différents taxons sont ensuite subdivisés en plus de 2500 sérotypes. En France, le nombre de cas confirmés de salmonellose chez l'homme entre 1995 et 1999 a été estimé entre 32000 et 43000 par an, avec 6000 à 10700 hospitalisations et 100 à 560 décès. Deux sérotypes Enteritidis et Typhimurium sont ultra-prédominants dans notre pays. Ils représentent environ 70 % de tous les isolaments de *Salmonella* chez l'homme. Parallèlement à ce qui se passe dans la plupart des pays développés, en France, le nombre d'isolats humains de salmonelles non-typhiques multirésistantes aux antibiotiques et en particulier, aux céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération et aux quinolones, n'a cessé de croître depuis ces cinq dernières années. La sélection de telles souches est souvent consécutive à l'utilisation de ces familles d'antibiotiques chez l'animal.

**Mots-clés :** *Salmonella*, résistance aux antibiotiques.

### SUMMARY

The *Salmonella* genus is divided into two species: *enterica* and *bongori*. *S. enterica* itself is subdivided into six subspecies. These different taxons represent over 2,500 serotypes. In France, the number of salmonellosis cases confirmed between 1995 and 1999 is estimated between 32 000 and 43,000 per annum, with 6,000 to 10,700 hospitalisations (and 100 to 560 deaths). Two serotypes are ultra predominant in our country: Typhimurium and Enteritidis. They represent about 70 % of all *Salmonella* strains isolated in man each year. As observed in most developed countries, the number of non-typhoidal *Salmonella* strains isolated in humans in France, multiresistant to antibiotics, and in particular to 3rd generation cephalosporins and quinolones, has been rising steadily over the past five years. The selection of such strains is often due to the use of these classes of antibiotics on animals.

**Key words :** *Salmonella*, antibiotic resistance.

(1) Docteur en médecine et en microbiologie, Directeur du Centre National de Référence des *Salmonella*, Chef du Laboratoire des Bactéries Pathogènes Entériques, Institut Pasteur, 28 rue du Docteur Roux, 75724 Paris cedex 15, France. Tél. : 33- (0) 1 45 68 83 45. Fax: 33- (0) 1 45 68 88 37.



## L'AGENT BACTÉRIEN

Le genre *Salmonella*, de la famille des Enterobacteriaceae, est divisé en deux espèces : *S. enterica*, espèce majoritaire et *S. bongori*, espèce rare (Tindall *et al.* 2005). L'espèce *S. enterica* est elle-même subdivisée en six sous-espèces dont une est prédominante, *S. enterica*. Ces taxons sont ensuite subdivisés sur la base du sérotypage (détermination de l'antigène somatique O et du ou des antigènes flagellaires H) en plus de 2500 sérotypes de *Salmonella* (Grimont & Weill, 2007).

Le réservoir des bactéries du genre *Salmonella* est principalement le tube digestif des Vertébrés. Certaines salmonelles sont strictement adaptées à l'homme (salmonelles des sérotypes Typhi, Paratyphi C et certaines populations de Paratyphi B), alors que les autres peuvent être retrouvées chez tous les Vertébrés. La contamination humaine par les salmonelles non-typhiques s'effectue essentiellement par la consommation d'aliments contaminés (œufs et préparations à base d'œufs, volailles, charcuteries, fromages au lait cru,...), consommés crus ou insuffisamment cuits.

Chez l'homme, les salmonelloses non-typhiques se manifestent sous forme de cas sporadiques, de toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) ou d'épidémies communautaires. Après une incubation de 12 à 72 heures, la maladie se manifeste par une gastro-entérite aiguë fébrile d'évolution le plus souvent spontanément favorable en 3 à 5 jours. Dans certains cas, et en particulier chez les très jeunes enfants et les personnes âgées, la déshydratation associée peut être sévère et parfois mortelle. Des formes septicémiques et/ou extradiigestives (pleuropulmonaires, ostéoarticulaires, neuroméningées, spléniques, cardiovasculaires) peuvent être observées chez des personnes immunodéprimées ou atteintes de pathologies sous-jacentes (valvulopathies, hémoglobinopathies, porteurs de matériel prothétique).

Dans les formes habituelles, la guérison est spontanée en quelques jours et seul un traitement symptomatique est préconisé. Le traitement antibiotique est donc à réserver aux patients présentant une forme sévère ou à risque de complications. Les fluoroquinolones (FQ) sont considérés comme le traitement de première intention chez l'adulte. Chez l'enfant, il est fait largement appel aux céphalosporines de troisième génération (C3G), administrées par voie parentérale, les FQ étant généralement déconseillées pour cette tranche d'âge. Les antibiotiques plus anciens, les aminopénicillines, l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole (Sxt) et beaucoup plus rarement les phénicolés peuvent être utilisés occasionnellement comme solutions alternatives.

Ces salmonelloses non-typhiques représentent une charge importante pour la santé publique et un coût considérable pour la société de nombreux pays. Aux États-Unis d'Amérique, le réseau de surveillance FoodNet a estimé ces infections pendant la période 1996-1999 à 1,4 million de cas annuels entraînant 168 000 visites chez le médecin, 15 000 hospitalisations et 400 décès (Voetsch *et al.* 2004). Le coût total des affections à salmonelles a été ainsi estimé dans ce pays en 2006 à 2,5 milliards de dollars américains (<http://www.ers.usda.gov/data/foodborneillness/>, 2007).

En France, l'estimation par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) pour la période 1995-1999 faisait état de 32000 à 43000 cas annuels confirmés entraînant de 6000 à 10700 hospitalisations avec 100 à 560 décès (InVS 2004).

## LA SENSIBILITÉ AUX ANTIBIOTIQUES

### Données internationales (à l'exception de la France)

Les souches sauvages de *Salmonella* sont naturellement sensibles à tous les antibiotiques actifs sur les entérobactéries. Les premières études crédibles sur les salmonelles non-typhiques, c'est-à-dire avec une méthodologie fiable et avec des souches représentatives, datent de la fin des années 1940 aux États-Unis. Ces études menées de 1948 à 1962 par l'ancêtre des *Centers for Disease Control* (CDC) d'Atlanta sur des souches collectées dans tout le pays ne testaient que deux antibiotiques, les cyclines et le chloramphénicol (C) (**tableau 1**) (Ramsey & Edwards, 1961; McWhorter *et al.* 1963). Les études de 1948 et 1956-1957 n'analysaient que le sérotype majoritaire, Typhimurium. En 1948, toutes les souches étaient sensibles aux cyclines mais en 1956-1957, 5 % des souches étaient devenues résistantes à la tétracycline (Te), pour atteindre 13,9 % en 1959-1960 et 38 % en 1962. En parallèle, des études de sensibilité avaient été conduites sur des souches isolées de volailles et une augmentation encore plus notable de la résistance à la Te avait été rapportée (1948, 0 %; 1956-1957, 9 %; 1959-1960, 29 %). La résistance au C était faible chez les souches humaines (de 0 % en 1948 à 1,9 % en 1959-1960) et inexistante chez les souches issues de volailles. Dès 1963, l'utilisation systématique de Te dans l'alimentation des animaux destinés à la consommation humaine était évoquée comme cause probable de l'apparition de ces souches résistantes (McWhorter *et al.* 1963).

Entre 1960 et 1966, au Royaume-Uni, Anderson (1968) constatait une augmentation alarmante de l'incidence des infections dues à *S. enterica* sérotype Typhimurium chez les troupeaux bovins. De nombreuses épidémies avaient commencé à être signalées à partir de 1964, suite au développement de l'élevage intensif de ces animaux. Les souches bactériennes appartenaient majoritairement au lysotype appelé Definitive Type (DT) 29 (73,2 % des souches de sérotype Typhimurium en 1965, alors que ce lysotype ne représentait que moins de 10 % des souches de sérotype Typhimurium en 1961). Pour combattre ces épidémies, les différentes familles d'antibiotiques (Te, pénicillines, aminosides, phénicolés, sulfamides [Su] et nitrofuranes) avaient été utilisées chez les bovins. En conséquence, les souches DT29 d'origine bovine avaient acquis graduellement des résistances à ces antibiotiques, qui étaient portées par des facteurs R (résistance à la streptomycine [S] et aux Su en 1963, puis résistances additionnelles à l'ampicilline [A], à la kanamycine [K], à la Te et aux nitrofuranes en 1965). Chez l'homme, 22 % des souches humaines de Typhimurium appartenaient à ce lysotype DT29 et étaient multirésistantes aux antibiotiques (MRA) en 1965, alors que ce lysotype était inexistant chez les

Année	Sérotype (nombre de souches)	Pourcentage de résistance à :							
		A	C	S	K	Te	Su	Sxt	Nal
1948	Typhimurium (100)	-	0	-	-	0	-	-	-
1956-1957	Typhimurium (100)	-	0	-	-	5	-	-	-
1959-1960	Tous sérotypes (308)	-	1	-	-	9,7	-	-	-
	Typhimurium (158)	-	1,9	-	-	13,9	-	-	-
1962	Tous sérotypes (329)	-	0,3	-	-	28,6	-	-	-
	Typhimurium (213)	-	0,4	-	-	38	-	-	-
1967	Tous sérotypes (400)	8	0	14,2	1,2	12,5	11,5	-	0
	Typhimurium (102)	25,5	0	34,3	2,9	31,4	26,4	-	0
1975	Tous sérotypes (754)	17,2	0,8	19,9	10,1	16,6	20,4	0,4	0,4
	Typhimurium (173)	42,8	0,6	46,8	35,8	46,2	46,2	1,2	0
1979-1980	Tous sérotypes (542)	8,7	0,7	12,6	3,7	8,7	8,3	0,2	0
	Typhimurium (239)	9,6	0,4	13	6,3	11,7	8,8	0	0
1984-1985	Tous sérotypes (485)	9	2	12,2	3,5	13	7	0,6	1,2

A, ampicilline; C, chloramphénicol; S, streptomycine; K, kanamycine; Te, tétracycline ou chlortétracycline; Sul, sulfathiazole; Sxt, sulfaméthoxazole-triméthoprimine; Nal, acide nalidixique; -, non déterminé.

**Tableau 1 :** Pourcentage de résistance à différents antibiotiques de souches humaines de salmonelles non-typhiques isolées lors d'études nationales aux États-Unis (d'après Ramsey & Edwards, 1961; McWhorter et al. 1963; Schroeder et al. 1968; Ryder et al. 1980; Riley et al. 1984; MacDonald et al. 1987).

souches humaines en 1961. Les contaminations humaines étaient liées à des contacts directs avec les bovins ou étaient indirectes par l'intermédiaire de lait cru. Anderson exposait les risques de la dissémination de ces facteurs R chez l'homme, notamment chez *S. enterica* sérotype Typhi. Il préconisait plusieurs mesures pour lutter contre l'apparition et la dissémination de souches multirésistantes chez les animaux d'élevage, dont une meilleure utilisation des antibiotiques en thérapeutique, en prophylaxie ou comme additifs alimentaires ou promoteurs de croissance chez ces animaux et une meilleure adhésion aux réglementations.

Aux États-Unis à partir de 1963, plusieurs épidémies de grande ampleur, liées à des produits commerciaux dérivés des œufs, avaient conduit le CDC à instauré une véritable surveillance microbiologique des salmonelloses non-typhiques (Cohen & Tauxe, 1986) et des études de sensibilité à de nombreux antibiotiques ont été réalisées par la suite tous les cinq ans (études de 1967, 1975, 1979-1980, 1984-1985) (**tableau 1**) (Schroeder et al. 1968; Ryder et al. 1980; Riley et al. 1984; MacDonald et al. 1987).

L'étude de 1967 (400 souches de 65 sérotypes provenant de 45 États) révélait une prévalence élevée de la multirésistance, notamment pour le sérotype majoritaire Typhimurium (Schroeder et al. 1968). Parmi les souches résistantes à plus de deux antibiotiques (n = 52), le phénotype principal de résistance

était ASSuTe (18/52 souches, 34,6 %). La présence indirecte d'un facteur R était objectivée, pour 41 des 52 souches, par des expériences de transfert vers *Escherichia coli*.

L'étude américaine de 1975 (754 souches provenant de 46 états) constatait, depuis l'étude de 1967, une augmentation significative de la résistance, principalement due au sérotype majoritaire Typhimurium (Ryder et al. 1980). Cette augmentation concernait tous les antibiotiques et particulièrement les aminopénicillines (2,2 fois) et la K (8,4 fois). Les phénicolés restaient très actifs avec moins de 1 % de souches résistantes. Par contre, pour la première fois, de rares souches résistantes au Sxt et à l'acide nalidixique (Nal) avaient été observées. Les risques, pour la santé humaine, de l'emploi d'antibiotiques dans la filière animale d'élevage étaient de nouveau rappelés. En 1975, environ la moitié des 8300 tonnes d'antibiotiques (en dehors des Su) produites aux États-Unis était destinée aux animaux, plus particulièrement comme promoteurs de croissance, c'est-à-dire à des doses subthérapeutiques dans le but de stimuler la croissance et d'améliorer le rendement.

Une étude néerlandaise révélait que les souches de sérotype Typhimurium d'origine humaine (60 % de l'ensemble des souches de *Salmonella*) ou d'origine porcine (80 % de l'ensemble des souches de *Salmonella*) étaient sensibles à la Te en 1960 mais étaient devenues résistantes à 80 % en 1974 (Van Leeuwen et al. 1979). Ces souches avaient un même lysotype, 505 et la résis-

tance à la Te était liée au plasmide pRI20. En janvier 1974, après une réglementation issue du Marché Commun Européen, les Pays-Bas adoptaient une loi interdisant l'emploi de la Te comme promoteur de croissance. En quatre ans, la résistance à cet antibiotique des souches humaines et porcines chutait de plus de 50 % (MacDonald *et al.* 1987).

En 1977, le *Central Public Health Laboratory* de Londres signalait l'apparition de deux lysotypes du sérotype Typhimurium, DT204 et DT193, responsables de nombreux cas d'infections bovines et humaines sur l'ensemble du territoire du Royaume-Uni (Threlfall *et al.* 1978). Les premières souches DT204 de profil CSSuTe furent isolées de troupeaux bovins en juin 1977, où elles étaient associées à une pathologie sévère avec un fort taux de mortalité. Cinquante-six cas humains ont été répertoriés par la suite. Cette souche avait été également isolée dans un produit alimentaire (émincé de bœuf). À partir de décembre 1977, des souches de lysotype DT193 de phénotype ACKSSuTe étaient isolées de troupeaux bovins, d'abord dans deux comtés, puis sur tout le territoire. Quarante-quatre cas humains dus à ces souches ont été identifiés de décembre 1977 à juin 1978. L'analyse plasmidique avait permis de trouver une filiation entre les souches MRA DT193 et DT204 de 1977 et une souche DT49, plus ancienne et résistante uniquement aux Su. La genèse de ces souches MRA était due à l'acquisition de plasmides de différents groupes d'incompatibilité porteurs de nouvelles résistances aux antibiotiques et modifiant le lysotype de la souche hôte.

De 1984 à 1986, sur cinq épidémies étudiées par le CDC, au moins trois étaient causées par des souches MRA (**tableau 2**) (Varma *et al.* 2005).

En 1986, une revue de la littérature, sur l'origine et les conséquences en Santé Publique de la résistance aux antibiotiques chez *Salmonella* aux États-Unis, par Cohen et Tauxe (1986), était publiée dans la revue *Science*. Les auteurs y rapportaient l'augmentation du nombre de cas des infections humaines dues à ces souches résistantes, dont l'origine était des aliments d'origine animale. Ils concluaient que l'utilisation des antibiotiques en thérapeutique humaine ne jouait pas un rôle majeur dans

l'émergence de ces souches résistantes, à la différence de leur utilisation chez les animaux destinés à l'alimentation humaine.

À la fin des années 1980, la prévalence des souches résistantes aux antibiotiques allait connaître un essor considérable avec l'émergence et la dissémination internationale rapide d'un clone de *S. enterica* sérotype Typhimurium, individualisé sur la base de la lysotypie (lysotype DT104) (Threlfall 2000). Des souches DT104 étaient connues depuis le début des années 1960 au Royaume-Uni. Les premières souches DT104 MRA dataient du début des années 1980 et étaient isolées de mouettes et d'oiseaux exotiques au Royaume-Uni. Une petite épidémie due à ces souches s'était produite en Écosse au milieu des années 1980, puis aucun isolement n'a été décrit jusqu'en 1989. A cette date et au cours des cinq années suivantes, ces souches sont devenues épidémiques dans le bétail puis chez l'homme dans tout le Royaume-Uni. Elles ont par la suite été isolées de volailles, moutons, porcs et chevaux. Ce clone a ultérieurement été identifié en Europe et en Amérique du Nord. Les souches DT104 étaient, en 1996, parmi les *Salmonella*, les plus fréquemment isolées aux États-Unis, Canada, Royaume-Uni et dans plusieurs pays européens (Glynn *et al.* 1998). En 2000-2001, le pourcentage de DT104 parmi des *S. enterica* sérotype Typhimurium était de 1 % pour l'Australie et la Nouvelle-Zélande, de 35,5 % pour l'Amérique du Nord, et de 52 % pour l'Europe de l'Est (Helms *et al.* 2005). Au sein même de l'Europe, il existait des pourcentages variables : Espagne, 18,3 % ; Scandinavie, 22,1 % ; Belgique, 27 % ; Pays-Bas, 37,2 % , Angleterre et Pays de Galles, 42,3 % , Allemagne, 44 % , Écosse, 56,3 % et Hongrie, 57,7 %.

Ce clone a été appelé « pentarésistant » car la majorité des souches était de phénotype ACSSuTe (en fait de phénotype ACSSpSuTe, [Sp, spectinomycine]). Des études sur les mécanismes de résistance ont montré que les souches de ce clone avaient intégré dans son chromosome un îlot génomique de 43 kb, le *Salmonella* Genomic Island 1 (SGI1) (Boyd *et al.* 2001). Une portion de 13 kb cet îlot porte les différents gènes impliqués dans la résistance à l'A (*bla<sub>PSSE-1</sub>*), à la S et à la Sp (*aadA2*), au C (*floR*), aux Su (*sul1*) et à la Te (*tetG*).

Année	État	Sérotype	Phénotype de résistance	Source	Nombre de cas	% d'hospitalisation
1984	Oregon	Typhimurium	STe	Bar à salades	715	12
1984	Pennsylvanie	Infantis	Sensible	Sandwich dinde/bœuf	203	<1
1985	Californie	Newport	ACSKSuTe	Viande de bœuf	298	49
1985	Missouri	Thompson	Inconnu	Viande de porc	Inconnu	Inconnu
1985	Illinois	Typhimurium	ASKSuTe	Lait	16659	22

A, ampicilline; C, chloramphénicol; S, streptomycine; K, kanamycine; Su, sulfamides; Te, tétracycline.

**Tableau 2 :** Caractéristiques des cinq épidémies à *Salmonella* non-Typhi étudiées par le CDC entre 1984 et 1985 (d'après Varma *et al.* 2005).

Année	Pays	Sérotype	Bêta-lactamase	Nature de l'épidémie	Âge	Nombre de patients
1988	Tunisie	Wien	SHV-2	N	Nouveau-nés	27
1989	Espagne	Othmarschen	TEM-27	N	Nouveau-nés	8
1990	Argentine	Inconnu	Inconnue	N et C	Enfants	75
1992	Turquie	Typhimurium	PER-1	N	Nouveau-nés	Inconnu
1994	Maroc	Typhimurium	TEM-3	N	Enfants	10
1994	Russie, Belarus	Typhimurium	CTX-M-5	N	Inconnu	34
1995	Inde	Senftenberg	SHV-5	N	2 - 43 ans	8
1996	Lettonie	Typhimurium	CTX-M-5	Inconnue	Enfants	>1000
1996	Russie	Typhimurium	CTX-M	Inconnue	Inconnu	12
1996	Hongrie	Typhimurium	CTX-M	Inconnue	Inconnu	12
1997	Tunisie	Mbandaka	TEM-4	N et C	Inconnu	27
1998	Brésil	Infantis	Inconnue	N	Nouveau-nés	>140
2000	Roumanie	Typhimurium	CMY-2	C	Nourrissons	12
2001	Tunisie	Wien	CMY-4, SHV-2a, CTX-M-3	Inconnue	Nouveau-nés	2
2002	Tunisie	Livingstone	CTX-M-27	N	Nouveau-nés	16
2004	Algérie	Senftenberg	CTX-M-3	N	Nouveau-nés	>2
2004	Royaume-Uni	Enteritidis	TEM-52	N	Inconnu	5
2004	Corée	London	CTX-M-14	N	Enfants	3

N, nosocomiale; C, communautaire.

**Tableau 3 :** Caractéristiques des principales épidémies liées à des souches de *Salmonella* résistantes aux C3G (d'après Arlet et al. 2006).

En 1997, devant l'augmentation alarmante de l'incidence de la multirésistance aux antibiotiques chez les bactéries responsables de zoonoses, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) réunissait un groupe de travail pour analyser les conséquences en santé humaine de l'utilisation des antibiotiques dans le milieu agricole (WHO 1997). Le groupe de travail concluait à l'existence d'un lien entre l'utilisation des antibiotiques et l'apparition, chez l'animal destiné à la consommation humaine, de souches de *Salmonella* résistantes à ces antibiotiques. Comme ces souches pouvaient être secondairement transmises à l'homme et ainsi obérer un traitement antibiotique pouvant être nécessaire voire vital, le groupe de travail avait émis plusieurs recommandations. Ainsi, il préconisait la plus grande prudence et l'emploi judicieux des antibiotiques chez les animaux d'élevage: il demandait qu'aucun antibiotique ne soit utilisé chez les animaux destinés à l'alimentation, sans évaluation de son utilisation par les autorités de santé et se prononçait contre l'utilisation, en tant que promoteurs de croissance, des antibiotiques appartenant aux familles utilisées en thérapeutique humaine ou bien leur conférant une résistance croisée. La mise en œuvre d'une surveillance nationale de la sensibilité aux antibiotiques des isolats d'origine humaine, animale et alimentaire était également recommandée.

Les premières souches de *Salmonella* résistantes aux C3G (C3G<sup>R</sup>) sont apparues à la fin des années 1980 et dans la pre-

mière moitié des années 1990. Cette résistance était beaucoup moins fréquente que pour les autres entérobactéries. Deux revues de la littérature consacrées à ces *Salmonella* C3G<sup>R</sup> ont été publiées en 2004 et 2006 (Miriagou et al. 2004; Arlet et al. 2006). Les premières descriptions de ces souches étaient faites à l'occasion d'épidémies survenant essentiellement dans des services de néonatalogie dans des pays en voie de développement (**tableau 3**).

Des études de prévalence réalisées dans différentes parties du monde indiquaient que le pourcentage de *Salmonella* C3G<sup>R</sup> avait augmenté de 0,1 % à 3,3 % entre 1996 et 2000 aux États-Unis, et de 0,4-0,8 % à 1,5 % entre 1999 et 2003 à Taiwan (**tableau 4**).

Chez *Salmonella*, la résistance aux bêta-lactamines les plus anciennes était due à leur production de bêta-lactamases de type TEM-1, TEM-2, SHV-1, OXA-1 (ou OXA-30) ou PSE-1 (ou CARB-2) inactivant les aminopénicillines et les céphalosporines de première, voire de deuxième génération. La résistance aux C3G est également due à la production de bêta-lactamases d'origine plasmidique. Elles appartiennent à trois grandes classes dont deux, celle des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) (classe A d'Ambler) (Bradford 2001) et celle des céphalosporinases (ou céphamycinases) (classe C d'Ambler) (Philippon et al. 2002) sont majoritaires.



Pays ou continent	Année	Prévalence (%)	N de souches testées
Europe	1997-1999	0,8*	128
Amérique Latine	1997-1999	2,4*	125
USA	1997-1999	0*	79
Océanie	1997-1999	3,4*	88
USA	1996	0,1**	1326
	1997	0,4**	1301
	1998	0,5**	1466
	1999	1,9**	1499
	2000	3,3** (<0,1)*	1378
Taiwan	1999	0,4**	543
	2000	1,5**	870
	2001	0,8**	893
	2002	1,26**	715
	1999-2003	0,8**-1,5**	681-774

\* BLSE

**Tableau 4 :** Prévalence des *Salmonella* résistantes aux C3G aux cours de différentes études internationales (d'après Arlet et al. 2006).

Au cours des années 1990, les BLSE produites par les *Salmonella* étaient principalement issues des pénicillinases classiques TEM-1, TEM-2 et SHV-1, suite à l'acquisition de mutations non-synonymes au niveau d'acides aminés importants dans la fixation et l'hydrolyse des différentes bêta-lactamines. Mais depuis les années 2000, une nouvelle famille a émergé, celle des CTX-M (Bonnet 2004).

La seconde classe prévalente est celle des céphalosporinases ou céphamycines dont trois types, CMY, DHA et ACC sont décrites dans le genre *Salmonella*. Chez *Salmonella*, le type prédominant est CMY et plus particulièrement l'enzyme CMY-2. Le gène *bla<sub>CMY-2</sub>* a été identifié aux États-Unis chez des grands plasmides de souches de sérotype Typhimurium, puis secondairement chez Newport (Carattoli et al. 2002 ; Giles et al. 2004). Les souches MRA de ce dernier sérotype produisant CMY-2 (souches appelées aux États-Unis « Newport MDR-AmpC ») ont été signalées pour la première fois par le CDC en 1998 (Dunne et al. 2000). Après 1998, ces souches ont été identifiées chez le bétail (surtout les bovins) et chez l'homme à travers tous les États-Unis. Entre 1998 et 2000, le nombre de *Salmonella* d'origine humaine, résistantes à la ceftriaxone (Cro), a été multiplié par cinq, passant de 0,5 % (8/1465 souches) à 3,2 % (44/1378 souches) (Whichard et al. 2005). Les souches « Newport MDR-AmpC » représentaient 85 % (29/34 souches) des souches résistantes à la Cro. Plusieurs études épidémiologiques et des cas cliniques avaient montré que ces souches étaient acquises aux États-Unis par consommation de

viande de bœuf insuffisamment cuite, de lait cru ou étaient associées à des contacts avec des bovins. Les auteurs américains avaient évoqué le rôle de l'utilisation thérapeutique ou prophylactique des antibiotiques pour expliquer la diffusion de ces souches chez les bovins. En particulier, l'utilisation d'une C3G d'usage vétérinaire, le ceftiofur qui avait obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) aux États-Unis en 1988 (avec pour indication principale le traitement de la maladie respiratoire bovine), aurait pu sélectionner la ou les souches portant le gène *bla<sub>CMY-2</sub>*, puis l'usage prophylactique très répandu des Te (ajoutées systématiquement dans l'alimentation animale) aurait maintenu le grand plasmide par co-sélection. En effet, le plasmide de grande taille porteur de *bla<sub>CMY-2</sub>* est également porteur des gènes *floR* (codant pour la résistance au florfénicol et au C) et *tetX* (codant la résistance à la Te) (Doublet et al. 2004 ; Welch et al. 2007).

Durant les années 1990, les quinolones et surtout les FQ ont été utilisées au cours des salmonelloses humaines et animales. En 1998, l'OMS organisait une nouvelle consultation dont l'objet était l'impact en médecine humaine de l'utilisation des quinolones chez les animaux destinés à l'alimentation humaine (WHO 1998). Cela faisait suite à l'augmentation de souches de *Salmonella* résistantes à l'acide nalidixique (Nal<sup>R</sup>) avec diminution de la sensibilité à la ciprofloxacine (Cip) et à l'apparition de souches résistantes à la cip (Cip<sup>R</sup>).

Aux États-Unis, entre 1994 et 1995, une étude nationale réalisée sur 4008 souches de *Salmonella* non-Typhi d'origine humaine mettait en évidence 21 (0,5 %) souches Nal<sup>R</sup> et une (0,02 %) Cip<sup>R</sup> (Herikstad et al. 1997). Les 21 souches se répartissaient en 13 sérotypes. Une précédente étude nationale réalisée en 1989-1990 n'avait identifié qu'une souche (0,1 %) Nal<sup>R</sup> sur les 758 testées. La prévalence des *Salmonella* Nal<sup>R</sup> avait été multipliée par cinq entre les deux études.

Entre 1996 et 2003, toujours aux États-Unis, 12252 souches humaines de salmonelles non-typhiques ont été testées par le CDC (Stevenson et al. 2007) et 203 (1,6 %) étaient Nal<sup>R</sup>. Il s'agissait majoritairement de souches des sérotypes Enteritidis (n = 63), Typhimurium (n = 20) et Virchow (n = 18). Les auteurs faisaient un parallèle avec l'autorisation, aux États-Unis, de l'utilisation de l'enrofloxacine, une FQ, chez le poulet (pour le contrôle de la mortalité associée à *E. coli*), chez la dinde (pour le contrôle de la mortalité associée à *E. coli* et à *Pasteurella multocida*) dès 1996 et chez les bovins, à partir de 1999 (Stevenson et al. 2007).

En Europe, une étude réalisée dans la Province de Gipuzkoa (Province de Saint-Sébastien) en Espagne entre 1981 et 2003 (8802 souches d'origine humaines testées) révélait une nette augmentation de la prévalence des souches de salmonelles non-typhiques Nal<sup>R</sup> à partir de 1995-1996 (tableau 5) (Marimon et al. 2004). Cette augmentation était principalement due au sérotype Enteritidis comprenant 7290 souches sur les 8802 de l'étude, soit 83 %. Les Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) 50 et les CMI 90 à la Cip de 124 souches Nal<sup>R</sup> étaient



respectivement de 0,25 et 0,5 mg/L. En 2003, cinq souches MRA isolées chez cinq patients présentaient en outre une résistance à la Cip (CMI de 16 mg/L).

En 2000, lors d'une étude de sensibilité réalisée sur 27059 souches de 10 pays Européens, 14 % d'entre elles avaient une sensibilité diminuée à la Cip (CMI de 0,25-1 mg/L) et 0,5 % avaient une CMI supérieure à 1 mg/L (Threlfall *et al.* 2003). Les pourcentages étaient très variables en fonction du sérotype, de 13 % de Nal<sup>R</sup> chez Enteritidis à 57 % chez Hadar.

Les souches Cip<sup>R</sup> sont malgré tout exceptionnelles dans le genre *Salmonella*. En dehors des études précédentes, elles ont été également décrites dans d'autres publications et concernaient des souches des sérotypes Typhimurium, Choleraesuis, Schwarzengrund isolées chez l'homme et l'animal (bovins, porcs et animaux de compagnie) dans différents pays d'Europe, d'Amérique du Nord, d'Afrique et d'Asie (Heisig *et al.* 1995; Olsen *et al.* 2001; Beaucheron *et al.* 2002, Chiu *et al.* 2002; Ling *et al.* 2003; Chiu *et al.* 2004; Hsueh *et al.* 2004; Marimon *et al.* 2004; Chu *et al.* 2005; Beaucheron *et al.* 2005; Hopkins *et al.* 2005; Izumiya *et al.* 2005; Yan *et al.* 2005).

Année	Sérotype Enteritidis		Total <i>Salmonella</i> non-Typhi	
	Résistance (%)	n	Résistance (%)	n
1981-1991	0,3	2530	0,3	3049
1992	0,4	265	0,9	331
1993	0,4	285	1,1	351
1994	1,2	161	3,8	234
1995	2,8	211	6	265
1996	10,3	223	9,2	314
1997	18,9	249	16,2	346
1998	14,3	413	13,8	516
1999	29,4	320	26	411
2000	37,5	344	32,6	426
2001	49,4	785	46,2	860
2002	33,4	799	31,8	891
2003	42,1	705	38,5	808
1981-2003	18,1	7290	16,3	8802

**Tableau 5:** Pourcentages de résistance à l'acide nalidixique chez *Salmonella enterica* sérotype Enteritidis et chez l'ensemble des *Salmonella* non-Typhi isolées entre 1981 et 2003 dans la province de Gipuzkoa, Espagne (d'après Marimon *et al.* 2004).

### Données françaises

Les premières publications décrivant des salmonelles résistantes aux antibiotiques datent du début des années 1960. Il s'agissait d'épidémies hospitalières.

En 1963, à Paris et principalement à l'hôpital Trousseau, des souches épidémiques de *S. enterica* sérotype Oranienburg MRA étaient isolées d'enfants avec des gastroentérites. Elles avaient le phénotype de résistance CSKSuTe. À partir de 1964, la résistance à l'A par production de pénicillinase s'est ajoutée aux autres résistances. Ces souches épidémiques existaient encore dans les hôpitaux parisiens en 1966. La résistance était transférable à *E. coli* K<sub>12</sub> en bloc ou de façon dissociée (Chabbert & Le Minor, 1966).

En 1963-1964, une épidémie à *S. enterica* sérotype Derby survenait dans la région lyonnaise chez 116 enfants (Chabbert & Le Minor, 1966). Les souches avaient le phénotype ACSKSuTe. La résistance à l'A était due à une production de pénicillinase. La résistance était transférable à *E. coli* K<sub>12</sub> en bloc à l'exception du C ou de façon dissociée.

En 1965, une vaste épidémie de gastroentérites a été identifiée dans les services de Pédiatrie, causée par *S. enterica* sérotype Panama (Raffi *et al.* 1970). La presque totalité des souches avaient le phénotype AKTe. Les résistances aux antibiotiques étaient codées par trois plasmides R autotransférables appartenant aux groupes d'incompatibilité: I1 (plasmide pIP112 porteur de la résistance à la K), N (plasmide pIP113 porteur de la résistance à la Te), et au groupe com 8 (plasmide R111 porteur du gène bla<sub>TEM-1</sub> codant la résistance à l'A (Chabbert *et al.* 1969; Bouanchaud & Chabbert, 1969). Du fait de l'importance de cette épidémie, le sérotype Panama est devenu par la suite, certaines années, le sérotype majoritaire en France, dépassant par son incidence Typhimurium. Ces souches MRA ont été également retrouvées dans de nombreux autres pays européens (Cherubin 1981).

À partir d'octobre 1970, la France a été le théâtre de plusieurs épidémies nosocomiales (Grenoble, Troyes, Paris, Marseille et Lyon) de gastro-entérites infantiles dues cette fois-ci au sérotype Wien (Le Minor 1972). Ce sérotype était excessivement rare auparavant avec seulement 30 souches identifiées dans le Service des Entérobactéries de l'Institut Pasteur entre 1955 et 1969 (25000 souches de *Salmonella* étudiées pendant cette période) (Cherubin 1981). Plus de 80 % des souches avaient le phénotype ACSKSuTe. Ces résistances étaient portées par des plasmides autotransférables des groupes d'incompatibilité IncF1 (portant les déterminants de la multirésistance) et IncI2 (portant la résistance à l'A) (Avril *et al.* 1977). Les épidémies, difficiles à arrêter, se sont prolongées par la suite dans les services pédiatriques. Entre 1973 et 1976, ce sérotype était devenu le deuxième en fréquence (3871 souches) après Typhimurium (9075 souches). Ces épidémies françaises faisaient suite à une large épidémie (3333 souches isolées entre 1969 et 1972) qui avait débuté en 1969 dans plusieurs services de pédiatrie algériens et dont les manifestations cliniques étaient sévères (31 %

de mortalité). Par la suite, ces souches MRA se sont disséminées à de nombreux pays européens (Cherubin 1981).

En 1975, le Centre national des *Salmonella* (CNR-Salm), Institut Pasteur, Paris signalait l'émergence d'un sérotype précédemment très rare, le sérotype Hadar (Le Minor & Le Minor, 1981). À partir de 1975, en France et en Angleterre, le nombre d'isollements de *S. enterica* sérotype Hadar n'a cessé de croître, d'abord chez les dindes (dont l'élevage industriel venait de débiter), puis chez l'homme (Rowe *et al.* 1980; Le Minor & Le Minor, 1981). Aucune mention de multirésistance n'était faite dans les deux premiers articles consacrés à ce sérotype émergent, mais ce caractère était indiqué dans les archives du CNR-Salm. La première souche MRA française (phénotype ASTe) était isolée en 1974 d'un dindonneau provenant de la région de Nantes.

En 1975, une présentation à l'Académie nationale de Médecine des données d'antibiorésistance obtenues, entre 1970 et 1975, sur 6200 souches animales (3504 d'origine aviaire et 2697 de mammifères) du laboratoire central d'Hygiène alimentaire, montrait une élévation brutale de la résistance globale à partir de 1973, passant de 9 % à 25 % (souches de mammifères) et de 27 % à 46 % (souches aviaires) (Pantaléon *et al.* 1975). Les classes d'antibiotiques testées étaient les bêta-lactamines, les aminosides, les macrolides, la Te, le C et les polypeptides. Chez les souches aviaires, de 1970 à 1975, la résistance au C est passée de 11 % à 42 %, la résistante à trois et celle à quatre classes d'antibiotiques de 0 % à 5 %. Lors de la discussion de cette présentation, les académiciens rappelaient la nécessité de la stricte application des dispositions de la réglementation de la pharmacie vétérinaire.

Au cours des années 1990, le Collège de Bactériologie, Virologie et Hygiène des Hôpitaux de France (ColBVH) (Breuil *et al.* 1996; Breuil *et al.* 1998), puis le CNR-Salm ont réalisé plusieurs

études rétrospectives de surveillance de la sensibilité aux antibiotiques des souches de *Salmonella* humaines. Le CNR-Salm effectue cette surveillance annuellement depuis le début des années 2000. Un extrait des résultats des études du CNR-Salm est montré dans les **tableaux 6 à 10**.

L'analyse de la sensibilité aux antibiotiques des souches humaines du sérotype Typhimurium (**tableau 6a**) montre des niveaux élevés de multirésistance depuis 1993. Cette multi-résistance est due à l'établissement du clone DT104 dans notre pays, au début des années 1990. Cependant depuis ces dernières années, la multirésistance associée au clone DT104 diminue; environ 60 % de souches multirésistantes appartenaient au lysotype DT104 entre 1997 et 2002, 51 % en 2003, 41 % en 2005 et 37 % en 2006 (**tableau 6b**).

Le sérotype Enteritidis, sérotype prédominant en France chez l'homme jusqu'en 2004, est resté relativement sensible pendant la période 1993-2003 (**tableau 7**). Il existe toutefois, depuis 1997, une augmentation des souches résistantes au Nal, avec une diminution de la sensibilité à la Cip (CM190 de 0,125 mg/L).

L'évolution de la résistance des souches humaines de sérotype Hadar (souvent retrouvé dans la filière avicole, notamment chez la dinde), reçues au CNR-Salm entre 1997 et 2006, est indiquée dans le **tableau 8**. Ce sérotype, dont l'incidence est passée en France de 261 souches en 1994 à 1 318 souches en 1997, avant de retomber à moins de 200 souches à partir de 2002, présente des niveaux élevés de multirésistance aux antibiotiques.

Depuis 2000, des souches résistantes aux C3G de phénotype ACroSSuCTe (ou plus rarement ACroSSpKToGSuCTe et ACroSKSuCTe) sont détectées chez le sérotype Newport avec des fréquences variables suivant les années (**tableau 10**). En 2003, une petite épidémie, suite à de la consommation de la

Antibiotique	Souches résistantes (%)						
	1993 (n = 297) (N = 1593)	1997 (n = 250) (N = 2801)	2000 (n = 320) (N = 1613)	2002 (n = 320) (N = 1756)	2003 (n = 100) (N = 1489)	2005 (n = 100) (N = 1767)	2006 (n = 100) (N = 1632)
Amoxicilline	55,2	68,4	64,3	64,5	62	60	48
Ceftriaxone/ceftazidime	0	0	0	0,3	0	1	0
Gentamicine	0,3	0,7	0,9	0,3	0	0	1
Acide nalidixique	3	3,6	10,3	4	1	8	3
Ciprofloxacine	0	0	0	0,3	0	0	0
Sulfamides	58,9	70	69,6	68	64	61	48
Triméthoprime	0	6	8,7	5,3	8	10	5
Chloramphénicol	44,1	61,2	59	57	46	42	38
Tétracycline	69,6	83,2	81,2	71	67	65	52

n : nombre de souches étudiées  
N : nombre de souches (une seule par patient) du sérotype reçues au CNR-Salm

**Tableau 6a :** Résistance aux antibiotiques du sérotype Typhimurium, CNR-Salm, 1993-2006.

Profil	Souches (%)						
	1993	1997	2000	2002	2003	2005	2006
AS[Sp]SuCTe*	34,3	54,6	50,9	48,8	43	32	32
Multi-sensibles	28,6	14,1	11,3	21,5	26	28	44
Te	11,8	13,7	9,4	3,8	10	5	5
ASSuTe	8,9	4,4	2,8	3,8	7	9	6
AS[Sp]SuCTeNal*	0	1,5	3,8	3,8	1	5	2
AS[Sp]SuCTeTmp*	2,5	1,5	2,8	3	2	4	1
S[Sp]Su*	1,1	0,5	0,9	2,2	2	0	1
ASu*	0,7	0	0,3	1,8	3	0	1
ASuTmpTe	1,1	0	0	0,3	4	3	1

[Sp] La spectinomycine n'était pas testée avant 2003  
 \* Profil de résistance souvent associé avec le clone DT104

**Tableau 6b:** Principaux profils de résistance aux antibiotiques du sérotype Typhimurium, CNR-Salm, 1993-2006.

viande de cheval insuffisamment cuite, a été détectée dans le Nord de la France (Espié *et al.* 2005). L'analyse des mécanismes moléculaires de résistance a permis d'identifier, pour toutes les souches isolées à l'exception d'une (produisant la BLSE CTX-M-1), la production de la céphalosporinase plasmidique CMY-2 (Egorova *et al.* 2008). Cette analyse rétrospective nous a permis d'individualiser, en 2000, un foyer de cas groupés dans la région parisienne. Du fait de l'absence de ces souches parmi la collection du réseau *Salmonella* de l'AFSSA Maisons-Alfort, de la fréquence élevée de ces souches aux États-Unis et de la présence de profils en électrophorèse en champ

pulsé communs avec la base de données américaine PulseNet, il a été conclu que ces souches étaient probablement importées en France par l'intermédiaire d'aliments.

Les souches de *Salmonella* C3G<sup>R</sup> sont très rares en France. Les études de sensibilité aux antibiotiques menées par le CNR-Salm de 1997 à 2006, chez les trois sérotypes majeurs Enteritidis, Typhimurium et Hadar (2957 souches testées), n'avaient mis en évidence que deux souches résistantes (<0,1%), une de sérotype Typhimurium en 2002 (TEM-52) et une de sérotype Enteritidis en 2003 (CTX-M-14). Cependant, cette résistance était plus importante chez certains sérotypes comme Virchow avec 12 souches sur 615 testées (2%) entre 1997 et 2006 (CTX-M-2, n = 9; CTX-M-9, n = 1; TEM-52, n = 1; SHV-12, n = 1) et Newport avec 53 souches sur 818 testées (6,5%) entre 1997 et 2007, qui produisaient la céphalosporinase CMY-2.

L'apparition de souches C3G<sup>R</sup> appartenant à ces sérotypes a été également observée sur le plan international et serait vraisemblablement consécutif à l'utilisation de C3G dans la filière animale (bovins pour Newport et volailles pour Virchow). À côté de ces sérotypes majeurs, le CNR-Salm détecte des sérotypes rares, producteurs de BLSE (Babelsberg, Concord, Waycross, Havana, Telelkebir), depuis 2003 (Weill *et al.* 2004c et F.X. Weill, non publiés). Le plus souvent, il s'agit de salmonelles sélectionnées par une mauvaise utilisation de C3G chez des enfants candidats à l'adoption dans leur pays d'origine (Mali et Éthiopie).

Les souches de *Salmonella* Cip<sup>R</sup> sont exceptionnelles en France. Les différentes études de sensibilité aux antibiotiques menées par le CNR-Salm, entre 1997 et 2007, sur 6455 souches appartenant aux 15 principaux sérotypes, n'avait mis en évidence que deux souches résistantes (< 0,1%). Il s'agissait d'une souche de sérotype Typhimurium isolée en 2002 et d'une souche de sérotype Virchow isolée en 2005. En dehors des études de prévalence, une dizaine d'autres souches de Typhimurium MRA, avec des CMI

Antibiotique	Souches résistantes (%)							
	1993 (n = 70) (N = 2345)	1997 (n = 380) (N = 2585)	2000 (n = 82) (N = 1992)	2002 (n = 99) (N = 2054)	2003 (n = 100) (N = 2048)	2004 (n = 100) (N = 1525)	2005 (n = 100) (N = 1475)	2006 (n = 100) (N = 1264)
Amoxicilline	0	6,8	7,3	6,1	10	3	12	4
Ceftriaxone/ceftazidime	0	0	0	0	1	0	0	0
Gentamicine	0	0,5	1,2	0	1	0	2	0
Acide nalidixique	0	2	9,7	11,1	28	14	21	22
Ciprofloxacine	0	0	0	0	0	0	0	0
Sulfamides	0	3,9	1,2	0	2	1	2	2
Triméthoprim	0	2,3	2,4	0	3	0	2	1
Chloramphénicol	0	0,7	0	0	1	0	0	0
Tétracycline	2,8	3,4	12,1	3	4	1	1	3

n : nombre de souches étudiées  
 N : nombre de souches (une seule par patient) du sérotype reçues au CNR-Salm

**Tableau 7:** Résistance aux antibiotiques du sérotype Enteritidis, CNR-Salm, 1993-2006.

Antibiotique	Souches résistantes (%)				
	1997 (n = 200) (N = 1067)	2000 (n = 80) (N = 651)	2002 (n = 79) (N = 244)	2003 (n = 40) (N = 157)	2006 (n = 40) (N = 114)
Amoxicilline	78	57,5	51,9	42,5	50
Ceftriaxone/ ceftazidime	0	0	0	0	0
Acide nalidixique	84	77,5	79,7	65	80
Ciprofloxacine	0	0	0	0	0
Sulfamides	5	1,2	1,3	0	6
Triméthoprime	3,5	2,4	6,3	2,5	6
Chloramphénicol	1	0	0	0	0
Tétracycline	88	98,7	91,1	92,5	94

n : nombre de souches étudiées  
N : nombre de souches (une seule par patient) du sérotype reçues au CNR-Salm

**Tableau 8 :** Résistance aux antibiotiques du sérotype Hadar, CNR-Salm, 1997-2006.

à la Cip supérieure à 16mg/L, ont été identifiées entre 2003 et 2005 dans des cas de gastroentérites (Casin *et al.* 2005). Ces souches étaient clonales et partageaient les mêmes mécanismes de résistance (mutations dans les gènes *gyrA*, *gyrB* et *parE*). La majorité des cas étaient des enfants ayant eu des contacts avec des reptiles (serpents, iguane) ou avec des rongeurs. Une souche

identique a été retrouvée chez un serpent porteur sain, dans une famille où un enfant avait été malade. La faible prévalence de ces souches sur le territoire national ainsi que sur le plan international pourrait être expliquée par une transmission consécutive à un contact direct ou indirect avec ces nouveaux animaux de compagnie (notamment les reptiles connus pour être des porteurs sains de *Salmonella*). Le nombre de cas pourrait devenir beaucoup plus important si une telle souche était amenée à contaminer des animaux destinés à l'alimentation humaine.

Récemment, des souches Cip<sup>R</sup> d'un sérotype jusqu'à présent peu prévalent, Kentucky ont été reçues de manière croissante au CNR-Salm (**tableau 11**). Entre 2000 et 2005, 197 souches humaines de ce sérotype avaient été analysées au CNR-Salm (sur un total de 69,759 souches de *Salmonella* sérotypées) et 17 étaient Cip<sup>R</sup> (CMI comprises entre 4 et 16 mg/L) (Weill *et al.* 2006). La première souche de sérotype Kentucky Cip<sup>R</sup> 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. Les 17 autres souches avaient été isolées à partir de 2004, lors de salmonelloses au cours ou au décours d'un voyage en Égypte ou en Afrique de l'Est. Aucune enquête alimentaire n'avait pu être réalisée et le type d'aliment responsable de la dissémination de telles souches n'avait donc pas pu être identifié. L'analyse de la littérature scientifique avait permis de trouver un travail relatant l'isolement de souches de sérotype Kentucky résistantes aux quinolones (avec des CMI à la Cip > 0,125 mg/L) chez des porcs en Éthiopie. Cette hypothèse avait été émise pour les patients contaminés en Afrique de l'Est, mais était très improbable pour les contaminations en Égypte du fait des pratiques alimentaires liées à la religion de ce pays.

Entre 2006 et 2007, le nombre de souches de sérotype Kentucky Cip<sup>R</sup> reçues au CNR-Salm est passé de 16 (sur les 54 souches annuelles de Kentucky, 29,6 %) à 72 (sur 112 souches, 64,3 %).

Antibiotique	Souches résistantes (%)							
	1997 (n = 50) (N = 501)	2000 (n = 50) (N = 239)	2001 (n = 100) (N = 227)	2002 (n = 40) (N = 126)	2003 (n = 100) (N = 157)	2004 (n = 77) (N = 122)	2005 (n = 100) (N = 114)	2006 (n = 98) (N = 101)
Amoxicilline	26	6	10	5	14	20,8	11	6,1
Ceftriaxone/ ceftazidime	0	0	0	0	3	6,5	3	1
Gentamicine	0	0	2	0	1	2,6	1	3
Acide nalidixique	24	48	54	45	35	41,6	51	32,7
Ciprofloxacine	0	0	0	0	0	0	1	0
Sulfamides	12	4	10	10	17	31,2	16	13,3
Triméthoprime	20	2,4	7	5	18	29,9	15	13,3
Chloramphénicol	6	6	2	2,5	2	5,2	0	3
Tétracycline	24	10	4	5	16	23,4	16	9,2

n : nombre de souches étudiées  
N : nombre de souches (une seule par patient) du sérotype reçues au CNR-Salm

**Tableau 9 :** Résistance aux antibiotiques du sérotype Virchow, CNR-Salm, 1997-2006.

Antibiotique	Souches résistantes (%)								
	1997 (n = 40) (N = 170)	2000 (n = 100) (N = 109)	2001 (n = 124) (N = 134)	2002 (n = 66) (N = 71)	2003 (n = 126) (N = 138)	2004 (n = 91) (N = 94)	2005 (n = 78) (N = 80)	2006 (n = 88) (N = 91)	2007 (n = 105) (N = 109)
Amoxicilline	27,5	27	9,7	1,5	19,8	8,8	3,8	10,2	10,4
Ceftriaxone/ceftazidime	0	15	4	1,5	17,5	2,2	0	8	0,9
Gentamicine	2,5	4	1,6	0	1,6	2,2	0	0	0,9
Acide nalidixique	15	23	7,3	4,5	1,6	4,4	2,6	1,1	4,7
Ciprofloxacine	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sulfamides	27,5	29	10,5	4,5	19,8	8,8	0	11,4	12,3
Triméthoprime	27,5	10	4	3	1,6	4,4	0	3,4	8,5
Chloramphénicol	25	25	9,7	1,5	15,9	8,8	0	9,1	1,8
Tétracycline	45	27	11,3	3	19	9,9	3,8	12,5	11,3

n : nombre de souches étudiées

N : nombre de souches (une seule par patient) du sérotype reçues au CNR-Salm

**Tableau 10:** Résistance aux antibiotiques du sérotype Newport, CNR-Salm, 1997-2007.

En 2007, un profil de résistance (ASSpGSuTeCip) était majoritaire (41 souches sur 72 souches Cip<sup>R</sup>, 56,9 %) et sur les 14 souches avec renseignement épidémiologique, 12 avaient été acquises au Maroc, une en Libye et une en Égypte. Une étude en cours avec l'Institut Pasteur de Casablanca a révélé la similarité des souches humaines Cip<sup>R</sup> acquises au Maroc avec des souches aviaires dans ce même pays (J.D. Perrier-Gros-Claude et F.X. Weill, non publié).

Plusieurs analyses comparatives de la résistance aux antibiotiques chez les souches animales et humaines ont été réalisées dans notre pays. Une analyse de 5086 souches humaines collectées lors des études de 1994 et 1997 du ColBVH et de 20447 souches animales (volaille 60 %, bovins 30 % et autres 10 %) de l'AFSSA-CNEVA (Maisons-Alfort) a été publiée par Breuil *et al.* (2000). L'élément le plus notable était l'émergence du sérotype Hadar entre 1994 et 1997, chez l'animal (de 3 % à 17 %) et chez l'homme (de < 0,5 % à 7 %) avec des taux de résistance à l'A et au Nal très élevés. En 1997, 72 % des souches humaines du sérotype Hadar étaient résistantes à l'A et 92 % au Nal (dont 15 % à l'ofloxacine). De 1994 à 1997, la résistance à l'A des souches animales de ce sérotype était passée de 8 % à 66 % et celle du Nal de 3 % à 72 %.

Un travail similaire mais sur une plus grande période (1993 à 2000) a été réalisé entre les données du CNR-Salm (1873 souches humaines) et celles de l'AFSSA Maisons-Alfort issues de la filière aviaire (4283 souches) (Cailhol *et al.* 2006). Cinq sérotypes avaient été étudiés (Typhimurium, Enteritidis, Hadar, Heidelberg et Virchow). L'augmentation de la résistance au Nal, entre 1993 et 2000, chez les souches aviaires, les souches isolées d'aliment d'origine aviaire et les souches humaines, était significative sur le plan statistique pour quatre de ces sérotypes majeurs (Typhimurium, Enteritidis, Hadar et Virchow.) Ainsi,

chez les souches de Typhimurium, cette résistance, pendant cette période, passait de 5,7 % à 23 % pour les souches aviaires et de 3 % à 11 % pour les souches humaines. Chez les souches d'Enteritidis, la résistance passait de 0,4 % à 15 % pour les souches aviaires et de 0 % à 9,8 % pour les souches humaines. Pour Virchow, cette résistance passait entre 1993 et 2000, de 13 % à 82 % pour les souches aviaires et de 24 % à 48 %, entre 1997 et 2000, pour les souches humaines.

La dernière étude comparative a été réalisée sur des souches de dix sérotypes, isolées en 2002 au CNR-Salm (874 souches) et à l'AFSSA Maisons-Alfort (1595 souches) (Weill *et al.* 2004d). Les pourcentages de résistance étaient globalement comparables entre les souches humaines et animales. Aucune souche animale résistante aux C3G n'avait été détectée. Une prévalence plus faible ainsi qu'une légère tendance à la diminution des souches de sérotype Typhimurium ayant un phénotype de résistance associé au clone DT104, avait été notée chez les souches animales (de 44,5 % en 2000 à 36,4 % en 2002) par rapport aux souches humaines (de 58,6 % en 2000 à 59,8 % en 2002).

Année	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Souches de Kentucky reçues	24	28	31	35	34	45	54	112
Souches CiproR (%)	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)	0 (0)	5 (14,7)	11 (24,4)	16 (30,2)	68 (64,3)

**Tableau 11:** Nombre de souches (n) de *S. enterica* sérotype Kentucky reçues au CNR-Salm entre 2000 et 2005.



## CONCLUSION

À partir des années 1950, l'émergence de souches de salmonelles non-typhiques résistantes aux différentes familles d'antibiotiques a été observée consécutivement à la commercialisation de ces différentes familles. A l'heure actuelle, le problème principal est l'isolement croissant de souches résistantes aux deux familles utilisées en première intention chez l'homme, les C3G et les FQ. Pour résister aux différentes familles d'antibiotiques, les bactéries ont acquis rapidement tout un arsenal de mécanismes de résistance parfois associés au sein d'une même souche. Les différentes études ont démontré que la sélection des souches résistantes était souvent consécutive à l'utilisation des différentes familles d'antibiotiques chez l'animal, notamment lors de leur utilisation comme promoteurs de croissance. Cette sélection, plus rarement rapportée chez l'homme, résulte de traitements

inadaptés (posologie ou durée), principalement dans les pays en voie de développement. Les données de surveillance montrent des niveaux de résistance variables suivant les pays, du fait de pratiques différentes dans la prescription antibiotique chez les animaux destinés à la consommation humaine. Cependant du fait de la globalisation des échanges commerciaux, des souches multirésistantes sont facilement disséminées à l'échelle mondiale. La surveillance de la sensibilité aux antibiotiques des salmonelles non-typhiques collectées chez l'homme, chez l'animal et dans les aliments grâce à des réseaux de laboratoires représentatifs reste primordiale en permettant de suivre l'évolution des tendances au cours du temps (et donc de pouvoir mettre en œuvre des stratégies de prévention) et de détecter des clones bactériens résistants ou des plasmides de résistance émergents et d'en déterminer la source.

## BIBLIOGRAPHIE

- Anderson, E.S. 1968. Drug resistance in *Salmonella typhimurium* and its implications. *Br Med J.* 3: 333 – 339.
- Arlet, G., Barrett, T.J., Butaye, P., Cloeckaert, A., Mulvey, M.R., White, D.G. 2006. *Salmonella* resistant to extended-spectrum cephalosporins: prevalence and epidemiology. *Microbes Infect.* 8: 1945 – 1954.
- Avril, J.L., Dabernat, H.J., Gerbaud, G.R., Horodniceanu, T., Lambert-Zechovsky, N., Le Minor, S., Mendez, B., Chabbert, Y.A. 1977. Groupes d'incompatibilité des plasmides R chez les souches de *Salmonella* épidémiques. *Ann Microbiol. (Paris)* 128: 165 – 175.
- Baucheron, S., Imberechts, H., Chaslus-Dancla, E., Cloeckaert, A. 2002. The AcrB multidrug transporter plays a major role in High-level fluoroquinolone resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium phage type 204. *Microb Drug Resist.* 8: 281 – 289.
- Baucheron, S., Chaslus-Dancla, E., Cloeckaert, A., Chiu, C.H., Butaye, P. 2005. High-level resistance to fluoroquinolones linked to mutations in *gyrA*, *parC*, and *parE* in *Salmonella enterica* serovar Schwarzengrund isolates from humans in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother.* 49: 862 – 863.
- Bertrand, S., Weill, F.X., Cloeckaert, A., Vrints, M., Praud, K., Dierick, K., Wildemaue, C., Godard, C., Butaye, P., Grimont, P.A.D., Collard, J.M. 2006. Clonal emergence of an extended-spectrum beta-lactamase producing (CTX-M-2) *Salmonella enterica* serovar Virchow isolates with a reduced susceptibility to ciprofloxacin in Belgium and France, 2000 – 2003. *J Clin Microbiol.* 44: 2897 – 2903.
- Bonnet, R. 2004. Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother.* 48: 1 – 14.
- Bouanchaud, D.H. & Chabbert, Y.A. 1969. Stable coexistence of three resistance factors (fi-) in *Salmonella panama* and *Escherichia coli* K12. *J Gen Microbiol.* 58: 107 – 113.
- Boyd, D., Peters, G.A., Cloeckaert, A., Boumedine, K.S., Chaslus-Dancla, E., Imberechts, H., Mulvey, M.R. 2001. Complete nucleotide sequence of a 43-kilobase genomic island associated with the multidrug resistance region of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 and its identification in phage type DT120 and serovar Agona. *J Bacteriol.* 183: 5725 – 5732.
- Bradford, P.A. 2001. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21<sup>st</sup> century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev.* 14: 933 – 951.
- Breuil, J., Berger, N., Dublanquet, A. et le Collège de Bactériologie, Virologie et Hygiène

- des Hôpitaux. 1996. Sensibilité aux antibiotiques des 2800 souches de salmonelles et shigelles isolées en France en 1994. *Méd Mal Infect.* 26: 420 – 425.
- Breuil, J., Armand-Levre, L., Casin, I., Dublanquet, A., Collatz, E. et le Collège de Bactériologie, Virologie et Hygiène des Hôpitaux. 1998. Surveillance de la sensibilité aux antibiotiques des salmonelles et shigelles isolées dans 77 hôpitaux français. *Bull Epid Hebd.* 51: 219 – 221.
  - Breuil J, Casin, I., Armand-Lefèvre, L, Frémy, S, Collatz, E. 2000. Antibiotic resistance in *Salmonellae* isolated from humans and animals in France: comparative data from 1994 and 1997. *J Antimicrob Chemother.* 46: 965 – 971.
  - Breuil, J., Casin, I., Hanau-Bercot, B., Dublanquet, A., Collatz, E. et le Collège de Bactériologie, Virologie et Hygiène des Hôpitaux. 2001. Troisième enquête nationale sur la sensibilité aux antibiotiques des salmonelles et shigelles: résultats de l'étude 2000 du Collège de Bactériologie, Virologie et Hygiène des Hôpitaux. *Bull Epid Hebd.* 43: 203 – 205.
  - Cailhol, J., Lailler, R., Bouvet, P., La Vieille, S., Gauchard, F., Sanders, P., Brisabois, A. 2006. Trends in antimicrobial resistance phenotypes in non-typhoid *Salmonellae* from human and poultry origins in France. *Epidemiol Infect.* 134: 171 – 178.
  - Carattoli, A., Tosini, F., Giles, W.P., Rupp, M.E., Hinrichs, S.H., Angulo, F.J., Barrett, T.J., Fey, P.D. 2002. Characterization of plasmids carrying CMY-2 from expanded-spectrum cephalosporin-resistant *Salmonella* strains isolated in the United States between 1996 and 1998. *Antimicrob Agents Chemother.* 46: 1269 – 1272.
  - Casin, I., Weill, F.X., Breuil, J., Lailler, R., Croizé, J., Darchis, J., Collatz, E. Exotic pets as possible reservoirs of ciprofloxacin-resistant *Salmonella typhimurium* infecting children. 15<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious. Copenhagen, 2 – 5 avril 2005.
  - Chabbert, Y.A. & Le Minor, L. 1966. Transmission de la résistance à plusieurs antibiotiques chez les « Entéro-bactériaceae » II-Bactériologie générale de la résistance (suite)-Rôle clinique. *Presse Méd.* 74: 2479 – 2484.
  - Chabbert, Y.A., Scavizzi, M.R., Witchitz, J.L., Gerbaud, G.R., Bouanchaud, D.H. 1972. Incompatibility groups and the classification of *fi* - resistance factors. *J Bacteriol.* 112: 666 – 675.
  - Cherubin, C.E. 1981. Antibiotic resistance of *Salmonella* in Europe and the United States. *Rev Infect Dis.* 3: 1105 – 1126.
  - Chiu, C.H., Wu, T.L., Su, L.H., Chu, C., Chia, J.H., Kuo, A.J., Chien, M.S., Lin, T.Y. 2002. The emergence in Taiwan of fluoroquinolone resistance in *Salmonella enterica* serotype choleraesuis. *N Engl J Med.* 346: 413 – 419.
  - Chiu, C.H., Su, L.H., Chu, C., Chia, J.H., Wu, T.L., Lin, T.Y., Lee, Y.S., Ou, J.T. 2004. Isolation of *Salmonella enterica* serotype choleraesuis resistant to ceftriaxone and ciprofloxacin. *The Lancet* 363: 1285 – 1286.
  - Chu, C., Su, L.H., Chu, C.H., Baucheron, S., Cloeckaert, A., Chiu, C.H. 2005. Resistance to fluoroquinolones linked to *gyrA* and *parC* mutations and overexpression of *acrAB* efflux pump in *Salmonella enterica* serotype Choleraesuis. *Microb Drug Resist.* 11: 248 – 253.
  - Cloeckaert, A., Praud, K., Doublet, B., Bertini, A., Carattoli, A., Butaye, P., Imberechts, H., Bertrand, S., Collard, J.M., Arlet, G., Weill, F.X. 2007. Dissemination of an extended-spectrum beta-lactamase *bla*TEM-52 gene-carrying IncII plasmid in various *Salmonella enterica* serovars isolated from poultry and humans in Belgium and France between 2001 and 2005. *Antimicrob Agents Chemother.* 51: 1872 – 1875.
  - Cohen, M.L. & Tauxe R.V. 1986. Drug-resistant *Salmonella* in the United States: an epidemiologic perspective. *Science.* 234: 964 – 969.
  - Doublet, B., Carattoli, A., Whichard, J.M., White, D.G., Baucheron, S., Chaslus-Dancla, E., Cloeckaert, A. 2004. Plasmid-mediated florfenicol and ceftriaxone resistance encoded by the *floR* and *bla*CMY-2 genes in *Salmonella enterica* serovars Typhimurium and Newport isolated in the United States. *FEMS Microbiol Lett.* 233: 301 – 305.
  - Dunne, E.F., Fey, P.D., Kludt, P., Reporter, R., Mostashari, F., Shillam, P., Wicklund, J., Miller, C., Holland, B., Stamey, K. et al. 2000. Emergence of domestically acquired ceftriaxone-resistant *Salmonella* infections associated with AmpC beta-lactamase. *JAMA.* 284: 3151 – 3156.
  - Egorova, S., Timinouni, M., Demartin, M., Granier, S., Whichard, J., Sangal, V., Fabre, L., Delauné, A., Pardos, M., Millemann, Y., Espié, E., Weill, F.X. 2008. Ceftriaxone-resistant *Salmonella enterica* serotype Newport in France. *Emerg Infect Dis.* 14: 954 – 957.
  - Espié, E., Valk, H., Vaillant, V., Quelquejeu, N., Le Querrec, F., Weill, F.X. 2005. An outbreak of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype Newport infections linked to the consumption of imported horse meat in France. *Epidemiol Infect.* 133: 373 – 376.
  - García Fernández, A., Cloeckaert, A., Bertini, A., Praud, K., Doublet, B., Weill, F.X., Carattoli, A. 2007. Comparative analysis of IncHI2 plasmids carrying *bla*CTX-M2 or *bla*CTX-M9 from *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* strains isolated from poultry and humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 51: 4177 – 4180.
  - Giles, W.P., Benson, A.K., Olson, M.E., Hutkins, R.W., Whichard, J.M., Winokur, P.L., Fey, P.D. 2004. DNA sequence analysis of regions surrounding *bla*CMY-2 from multiple *Salmonella* plasmid backbones. *Antimicrob Agents Chemother.* 48: 2845 – 2852.
  - Glynn, M.K., Bopp, C., Dewitt, W., Dabney, P., Mokhtar, M., Angulo, F.J. 1998. Emergence of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhimurium DT104 infections in the United States. *N Engl J Med.* 338: 1333 – 1338.
  - Grimont, P.A.D. & Weill, F.X. 2007. Antigenic formulas of the *Salmonella* serovars, 9<sup>th</sup> ed. WHO Collaborating Center for Reference and Research on *Salmonella*, Institut Pasteur, Paris, France. [http://www.pasteur.fr/sante/clrc/cadrecnr/salmoms/WKLM\\_2007.pdf](http://www.pasteur.fr/sante/clrc/cadrecnr/salmoms/WKLM_2007.pdf)
  - Heisig, P., Kratz, B., Halle, E., Graser, Y., Altwegg, M., Rabsch, W., Faber, J.P. 1995. Identification of DNA gyrase A mutations in ciprofloxacin-resistant isolates of *Salmonella* Typhimurium from men and cattle in Germany. *Microb Drug Resist.* 1: 211 – 218.
  - Helms, M., Ethelberg, S., Mølbak, K., DT104 Study Group. 2005. International *Salmonella* Typhimurium DT104 infections, 1992 – 2001. *Emerg Infect Dis.* 11: 859 – 867.
  - Herikstad, H., Hayes, P., Mokhtar, M., Fracaro, M.L., Threlfall, E.J., Angulo, F.J. 1997. Emerging quinolone-resistant *Salmonella* in the United States. *Emerg Infect Dis.* 3: 371 – 372.
  - Hopkins, K.L., Davies, R.H., Threlfall, E.J. 2005. Mechanisms of quinolone resistance in *Escherichia coli* and *Salmonella*: recent developments. *Int J Antimicrob Agents.* 25: 358 – 373.
  - Hsueh, P.R., Teng, L.J., Tseng, S.P., Chang, C.F., Wan, J.H., Yan, J.J., Lee, C.M., Chuang, Y.C., Huang, W.K., Yang, D. et al. 2004. Ciprofloxacin-resistant *Salmonella enterica* Typhimurium and Choleraesuis from pigs to humans, Taiwan. *Emerg Infect Dis.* 10: 60 – 68.
  - Institut de Veille Sanitaire. Salmonelloses non typhiques. Morbidité et mortalité dues aux maladies infectieuses d'origine alimentaire en France. Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, 2004. 92 – 105. [http://www.invs.sante.fr/publications/2004/inf\\_origine\\_alimentaire/index.html](http://www.invs.sante.fr/publications/2004/inf_origine_alimentaire/index.html)
  - Izumiya, H., Mori, K., Kurazono, T., Yamaguchi, M., Higashide, M., Konishi, N., Kai, A., Morita, K., Terajima, J., Watanabe, H. 2005. Characterization of isolates of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium displaying high-level fluoroquinolone resistance in Japan. *J Clin Microbiol.* 43: 5074 – 5079.
  - Le Minor, S. 1972. Apparition en France d'une épidémie à *Salmonella wien*. *Méd Mal Infect.* 2: 441 – 448.

- Le Minor, L. & Le Minor, S. 1981. Origine et répartition en sérotypes des souches isolées en France et reçues au Centre national des *Salmonella* de 1977 à 1979. *Rev Epidemiol Sante Publique* 29: 45 – 55.
- Ling, J.M., Chan, E.W., Lam, A.W., Cheng, A.F. 2003. Mutations in topoisomerase genes of fluoroquinolone-resistant salmonellae in Hong Kong. *Antimicrob Agents Chemother.* 47: 3567 – 3573.
- MacDonald, K.L., Cohen, M.L., Hargrett-Bean, N.T., Wells, J.G., Puh, N.D., Collin, S.F., Blake, P.A. 1987. Changes in antimicrobial resistance of *Salmonella* isolated from humans in the United States. *JAMA* 258: 1496 – 1499.
- Marimon, J.M., Gomariz, M., Zigorraga, C., Cilla, G., Perez-Trallero, E. 2004. Increasing prevalence of quinolone resistance in human nontyphoid *Salmonella enterica* isolates obtained in Spain from 1981 to 2003. *Antimicrob Agents Chemother.* 48: 3789 – 3793.
- McWhorter, A.C., Murrell, M.C., Edwards, P.R. 1963. Resistance of *Salmonellae* isolated in 1962 to chlortetracycline. *Appl Microbiol.* 11: 368 – 370.
- Miriagou, V., Tassios, P.T., Legakis, N.J., Tzouveleki, L.S. 2004. Expanded-spectrum cephalosporin resistance in non-typhoid *Salmonella*. *Int J Antimicrob Agents.* 23: 547 – 555.
- Olsen, S.J., DeBess, E.E., McGivern, T.E., Marano, N., Eby, T., Mauvais, S., Balan, V.K., Zirnstein, G., Cieslak, P.R., Angulo, F.J. 2001. A nosocomial outbreak of fluoroquinolone-resistant *Salmonella* infection. *N Engl J Med.* 344: 1572 – 1579.
- Pantaléon, J., Gledel, J., Corbion, B. 1975. Répartition et antibiorésistance de 6200 souches de *Salmonella* d'origine animale. *Bull Acad nat Méd.* 159: 748 – 752.
- Philippon, A., Arlet, G., Jacoby, G.A. 2002. Plasmid-determined Amp<sup>C</sup>-type beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 46: 1 – 11.
- Raffi, A., Véron, M., Kazmerczak, A., Colin, P., Schirrer, J. 1970. 124 cas d'infections du nourrisson à *Salmonella panama*. *Pédiatrie* 7: 721 – 733.
- Ramsey, C.H. & Edwards, P.R. 1961. Resistance of *Salmonellae* isolated in 1959 and 1960 to tetracyclines and chloramphenicol. *Appl Microbiol.* 9: 389 – 391.
- Riley, L.W., Cohen, M.L., Seals, J.E., Blaser, M.J., Birkness, K.A., Hargrett, N.T., Martin, S.M., Feldman, R.A. 1984. Importance of host factors in human salmonellosis caused by multiresistant strains of *Salmonella*. *J Infect Dis.* 149: 878 – 883.
- Rowe, B., Hall, M.L., Ward, L.R., De Sa, J.D. 1980. Epidemic spread of *Salmonella hadar* in England and Wales. *Br Med J.* 280: 1065 – 1066.
- Ryder, R.W., Blake, P.A., Murlin, A.C., Carter, G.P., Pollard, R.A., Merson, M.H., Allen, S.D., Brenner, D.J. 1980. Increase in antibiotic resistance among isolates of *Salmonella* in the United States, 1967-1975. *J Infect Dis.* 142: 485 – 491.
- Schroeder, S.A., Terry, P.M., Bennett, J.V. 1968. Antibiotic resistance and transfer factor in *Salmonella*, United States 1967. *JAMA* 205: 903 – 906.
- Stevenson, J.E., Gay, K., Barrett, T.J., Medalla, F., Chiller, T.M., Angulo, F.J. 2007. Increase in nalidixic acid resistance among non-Typhi *Salmonella enterica* isolates in the United States from 1996 to 2003. *Antimicrob Agents Chemother.* 51: 195 – 197.
- Threlfall, E.J., Ward L.R., Rowe, B. 1978. Spread of multiresistant strains of *Salmonella typhimurium* phage types 204 and 193 in Britain. *Br Med J.* 2: 997.
- Threlfall, E.J. 2000. Epidemic *Salmonella typhimurium* DT 104-a truly international multiresistant clone. *J Antimicrob Chemother.* 46: 7 – 10.
- Threlfall, E.J., Fisher, I.S., Berghold, C., Gerner-Smidt, P., Tschäpe, H., Cormican, M., Luzzi, I., Schneider, F., Wannet, W., Machado, J., Edwards, G. 2003. Antimicrobial drug resistance in isolates of *Salmonella enterica* from cases of salmonellosis in humans in Europe in 2000: results of international multi-centre surveillance. *Euro Surveill.* 8: 41 – 45.
- Tindall, B.J., Grimont, P.A.D., Garrity, G.M., Euzéby, J. 2005. Nomenclature and taxonomy of the genus *Salmonella*. *Int J Syst Evol Microbiol.* 55: 521 – 524.
- United States Department of Agriculture 2007: Foodborne Illness Cost Calculator. Disponible sur <http://www.ers.usda.gov/data/foodborneillness/>
- Van Leeuwen, W.J., Van Embden, J., Guinée, P., Kampelmacher, E.H., Manten, A., Van Schothorst, M., Voogd, C.E. 1979. Decrease of drug resistance in *Salmonella* in the Netherlands. *Antimicrob Agents Chemother.* 16: 237 – 239.
- Varma, J.K., Greene, K.D., Ovitt, J., Barrett, T.J., Medalla, F., Angulo, F.J. 2005. Hospitalization and antimicrobial resistance in *Salmonella* outbreaks, 1984-2002. *Emerg Infect Dis.* 11: 943 – 946.
- Voetsch, A.C., Van Gilder, T.J., Angulo, F.J., Farley, M.M., Shallow, S., Marcus, R., Cieslak, P.R., Deneen, V.C., Tauxe, R.V.; Emerging Infections Program FoodNet Working. 2004. FoodNet estimate of the burden of illness caused by nontyphoidal *Salmonella* infections in the United States. *Clin Infect Dis.* 38 Suppl 3: S127 – S134.
- Weill, F.X., Lailler, R., Praud, K., Kerouanton, A., Fabre, L., Brisabois, A., Grimont, P.A.D., Cloeckaert, A. 2004a. Emergence of extended-spectrum beta-lactamase (CTX-M-9)-producing multiresistant strains of *Salmonella enterica* serotype Virchow in poultry and human in France. *J Clin Microbiol.* 42: 5767 – 5773.
- Weill, F.X., Demartin, M., Fabre, L., Grimont, P.A.D. 2004b. Extended-spectrum beta-lactamase (TEM-52)-producing strains of *Salmonella enterica* of various serotypes isolated in France. *J Clin Microbiol.* 4: 3359 – 3362.
- Weill, F.X., Demartin, M., Espié, E., Rakotoarivony, I., Grimont, P.A.D. 2004c. Extended-spectrum beta-lactamase (SHV-12 like)-producing strains of *Salmonella enterica* serotypes Babelsberg and Enteritidis isolated in France among infants adopted from Mali. *J Clin Microbiol.* 42: 2432 – 2437.
- Weill, F.X., Lailler, R., Brisabois, A. 2004d. Tendances récentes de la résistance aux antibiotiques des *Salmonella* d'origines animale et humaine. *Bull Epid Hebd.* 32/33: 160 – 162.
- Weill, F.X., Bertrand, S., Guesnier, F., Grimont, P.A.D., Cloeckaert, A. 2006. Ciprofloxacin-resistant *Salmonella* Kentucky in travelers. *Emerg Infect Dis.* 12: 1611 – 1612.
- Welch, T.J., Fricke, W.F., McDermott, P.F., White, D.G., Rosso, M.L., Rasko, D.A., Mammel, M.K., Eppinger, M., Rosovitz, M.J., Wagner, D. et al. 2007. Multiple antimicrobial resistance in plague: an emerging public health risk. *PLoS ONE.* 2: e309.
- Whichard, J.M., Joyce, K., Fey, P.D., Nelson, J.M., Angulo, F.J., Barrett, T.J. 2005. Beta-lactam resistance and Enterobacteriaceae, United States. *Emerg Infect Dis.* 11: 1464 – 1466.
- World Health Organization. The Medical Impact of Antimicrobial Use in Food Animals [pdf 83kb]. Report of a WHO Meeting, Berlin, Germany, 13 – 17 October 1997, WHO/EMC/ZOO/97.4
- World Health Organization. Use of Quinolones in Food Animals and Potential Impact on Human Health [pdf 292kb]. Report of a WHO Meeting Geneva, Switzerland, 2 – 5 June 1998 WHO/EMC/ZDI/98.12
- Yan, J.J., Chiou, C.S., Lauderdale, T.L., Tsai, S.H., Wu, J.J. 2005. Cephalosporin and ciprofloxacin resistance in Taiwan. *Emerg Infect Dis.* 11: 947 – 950.

# RÉSISTANCE AUX CARBAPÉNÈMES CHEZ LES ANIMAUX EN L'ABSENCE D'USAGE

## RESISTANCE TO CARBAPENEMS IN ANIMALS IN THE ABSENCE OF USE

Par Marisa HAENNI<sup>(1)</sup>, Agnese LUPO<sup>(1)</sup>, Jean-Yves MADEC<sup>(1)</sup>

(Communication présentée le 9 Novembre 2017

Manuscrit accepté le 1<sup>er</sup> Mai 2018 )

### RÉSUMÉ

Les carbapénèmes, classe d'antibiotiques naturels ou semi-synthétiques de la famille des bêta-lactamines sont des antibiotiques de première importance en médecine humaine. Même si l'usage des carbapénèmes est interdit en médecine vétérinaire (antibiotiques critiques), des souches bactériennes résistantes à cette classe d'antibiotiques sont décrites dans le secteur animal. À partir d'exemple récents, cette communication a pour objectif de faire un point sur la situation chez l'animal domestique en France. En particulier, l'exemple de *Pseudomonas aeruginosa* dans des infections cutanées chez le chien illustre comment la résistance aux carbapénèmes est très probablement sélectionnée par l'usage des fluoroquinolones et/ou des aminosides (mécanismes d'efflux). Au final, ces éléments constituent une occasion supplémentaire de rappeler à la profession vétérinaire, l'importance de l'usage raisonné des antibiotiques en toutes circonstances.

**Mots-clés :** carbapénèmes, résistance, usage, animal.

### ABSTRACT

*Carbapenems, a class among beta-lactams are antibiotics of crucial importance in human medicine. Even though carbapenems are not authorized in veterinary medicine, various bacteria harbouring resistance to carbapenems have been reported in the animal sector. Here, based on recent examples, we provide an update on the epidemiological situation of carbapenem resistance in domestic animals in France. Notably, the case of Pseudomonas aeruginosa in the context of external otitis in dogs highlights to what extent resistance to carbapenems may have likely been selected by the use of fluoroquinolones and/or aminoglycosides. At the end, these data stress again the importance of a rational use of antibiotics at any time in veterinary medicine.*

**Key words :** carbapenems, resistance, usage, animal.

## INTRODUCTION

La résistance principalement acquise aux antibiotiques est un enjeu partagé entre les médecines humaine et vétérinaire, et l'émergence continue de souches bactériennes résistantes est classiquement mise en relation avec l'usage de ces molécules dans les différentes situations cliniques. De multiples initiatives ont été prises pour lutter contre l'antibiorésistance bactérienne, y compris à des niveaux politiques de premier plan, afin de limiter l'usage des antibiotiques dans l'ensemble des secteurs de soins. Par ailleurs, en Europe, l'usage des antibiotiques en tant que

promoteurs de croissance pour les animaux est interdit depuis plus de 10 ans (1<sup>er</sup> janvier 2006). Cette situation est loin d'être uniforme à l'échelle mondiale, il est même considéré que la majorité des États ne sont pas alignés sur cette mesure, comme le montre une enquête récente de l'Organisation Mondiale de la Santé animale (OIE). Cette situation n'est pas non plus nécessairement reliée à de faibles niveaux socio-économiques des pays concernés, puisque les États-Unis pratiquent cet usage.

(1) Unité Antibiorésistance et Virulence Bactériennes, Université de Lyon - Agence Nationale de Sécurité Sanitaire (Anses), Lyon, France



L'un des facteurs de dissémination de la résistance bactérienne aux antibiotiques réside dans la capacité des gènes de résistance à être transmis d'une bactérie à l'autre. Cette mobilité moléculaire est sous-tendue par la nature des supports des gènes de résistance (plasmide, transposon, intégron, gène cassette). En particulier, les plasmides sont des molécules circulaires d'ADN bactérien hautement diffusibles, qui hébergent de nombreux gènes de résistance et qui peuvent donc être sélectionnés par l'usage d'antibiotiques différents (Carattoli, 2013). Ces plasmides sont retrouvés très largement au sein des bactéries à Gram négatif, dont les entérobactéries, et sont très peu fréquents chez les bactéries à Gram positif. Chez l'Homme comme chez l'animal, les plasmides véhiculent des gènes de résistance à des antibiotiques d'importance majeure, comme diverses bêta-lactamines incluant les pénicillines et les céphalosporines de dernières générations (Mathers *et al.* 2015). Citons les gènes codant les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) (classe A), qui constituent l'un des mécanismes de résistance les plus préoccupants en médecine humaine et vétérinaire.

Les carbapénèmes sont également des bêta-lactamines de dernières générations très prescrites en médecine humaine, et vis-à-vis desquelles des taux de résistance élevés sont maintenant observés dans certains pays ou secteurs (Albiger *et al.* 2015). Rappelons que le premier carbapénème prescrit a été l'imipénème, introduit en Europe dans les années 1980. Ils sont, en particulier, utiles pour lutter contre les infections à bacilles à Gram négatif multirésistants et producteurs de BLSE. Ces antibiotiques revêtent donc une importance cruciale dans l'arsenal thérapeutique chez l'Homme. Pour le secteur animal en France, l'arrêté du 18 mars 2016 fixe la liste des antibiotiques d'importance critique non utilisables en médecine vétérinaire, qui comprend la classe des carbapénèmes. Également, aucune autorisation de mise sur le marché (AMM) de carbapénèmes n'existe pour l'animal. En pratique, on peut probablement considérer que cette absence d'usage s'étend hors de France, même si les dispositifs législatifs ne sont pas aussi clairs dans d'autres pays et si un usage limité des carbapénèmes ne peut être exclu. Néanmoins, il s'agit d'un élément fort laissant espérer des niveaux de résistance aux carbapénèmes faibles ou nuls chez les bactéries d'origine animale. De fait, à l'échelle mondiale, les résistances aux carbapénèmes sont rares en dehors du contexte médical.

Pour autant, des situations préoccupantes émergent, avec des descriptions récentes de bactéries résistantes aux carbapénèmes dans les secteurs animaux ou environnementaux (Madec *et al.* 2017). De telles situations sont notamment décrites dans des pays où les conditions d'hygiène, de contrôle des prescriptions et de densité de populations humaines et animales constituent des facteurs aggravants. Dans cette communication, nous détaillons quelques exemples de la situation en France dans le secteur animal, à la lumière de travaux récents décrivant l'émergence de souches résistantes aux carbapénèmes dans le cadre du dispositif de surveillance de l'antibiorésistance clinique animale (Résapath) ou d'autres études dédiées. Le message sous-jacent est la prise

de conscience du vétérinaire que de telles souches peuvent circuler chez les animaux domestiques et que, même en l'absence d'usage des carbapénèmes, une attention doit être portée par la profession sur ces situations au regard de l'importance de ces antibiotiques en santé humaine. Notamment, au travers de ces exemples, notre profession doit garder en mémoire que l'usage d'un antibiotique en médecine vétérinaire peut co-sélectionner la résistance à un antibiotique essentiel de l'arsenal médical humain.

## RÉSISTANCE AUX CARBAPÉNÈMES CHEZ L'ANIMAL DANS LE MONDE

S'agissant de la résistance aux carbapénèmes, les mécanismes moléculaires les plus préoccupants sont ceux faisant intervenir la production d'enzymes hydrolysant ces antibiotiques - les carbapénémases (Queenan & Bush, 2007). Ce type de bêta-lactamases a été identifié dès 1991 chez l'Homme au sein de plusieurs classes moléculaires (A/pénicillinases, B/métallo-enzymes, et D/oxacillinases). Cependant la classe C/céphalosporinases associée à une perte de porines peut aussi y participer. À l'image des gènes codant les BLSE, ceux responsables de la production de carbapénémases sont principalement localisés sur des plasmides et sont donc possiblement très diffusibles entre bactéries. Une revue générale de la littérature réalisée en 2017 montre que des bactéries productrices de carbapénémases sont présentes dans le secteur animal à l'échelle mondiale, même si les proportions restent sans commune mesure avec celles observées chez l'Homme (Madec *et al.* 2017).

La plupart des grandes familles ou types de carbapénémases décrites en médecine humaine ont maintenant été identifiées à partir de sources animales et/ou de produits dérivés. Notamment en Allemagne, les descriptions récurrentes sur plusieurs années, de la carbapénémase VIM-1 (pour Verona IMipénémase, classe B) diffusant dans des souches de *Escherichia coli* et de *Salmonella enterica* isolées de porcs et de volailles, constituent un point de préoccupation (Fischer *et al.* 2012; Fischer *et al.* 2013; Fischer *et al.* 2017). Très récemment, VIM-1 a également été détectée à partir d'échantillons de viande à la distribution dans ce même pays, illustrant une dissémination au sein de l'ensemble de la chaîne alimentaire (Borowiak *et al.* 2017). D'autres exemples chez les animaux de compagnie sont également rapportés, comme la détection de la carbapénémase OXA-48 (classe D) chez des chiens en Allemagne (Stolle *et al.* 2013).

La question de la dissémination de ces souches dans d'autres continents que l'Europe ou l'Amérique du Nord mérite aussi d'être considérée. À ce titre, plusieurs publications rapportent la présence de souches d'*E. coli* producteurs de carbapénémases de la famille NDM (pour New Delhi Metallo Bêta-Lactamase, classe B) (NDM-1, NDM-5) chez le porc et la volaille en Chine (Liu *et al.* 2017; Kong *et al.* 2017). Il faut noter que les données rapportées dans le monde fournissent très probablement une image sous-estimée de l'épidémiologie des carbapénémases chez l'animal, qui ne sont identifiées que lors d'enquêtes spécifiques.



D'autres exemples peuvent aussi être mentionnés en Afrique, comme la description récente de souches d'*E. coli* productrices de la carbapénémase NDM-5 à partir de bovins et de laits de vaches issues de fermes familiales en Algérie (Yaici *et al.* 2016).

Enfin, la frontière est parfois ténue entre la présence de souches productrices de carbapénémases dans le monde animal et dans son environnement. C'est par exemple le cas lors de la détection de la carbapénémase KPC-3 (pour *Klebsiella pneumoniae* carbapénémases, classe A) dans une souche d'*E. coli* isolée d'un lot de moules acheté sur un marché tunisien (Mani *et al.* 2017). Bien que la moule soit une espèce animale, ce résultat illustre avant tout la présence de ces souches dans les eaux les hébergeant, elles-mêmes probablement enrichies d'eaux usées issues d'activités humaines. Également, en Allemagne et en France, la carbapénémase VIM-1 a été retrouvée chez une salmonelle isolée d'oiseaux sauvages (Fischer *et al.* 2013; Vittecoq *et al.* 2017). À ce titre, compte-tenu des éléments décrits précédemment sur la situation allemande, on peut imaginer un cycle de dissémination de la carbapénémase VIM-1 entre plusieurs compartiments, incluant différentes espèces animales domestiques (porc, volaille), leur environnement d'élevage et la faune sauvage. Un autre exemple notable provient d'Australie, où des souches d'*E. coli* productrices de la carbapénémase IMP4 (pour IMiPénémase, classe B) ont été isolées à la fois de chats (Abraham *et al.* 2016) et d'oiseaux sauvages (mouettes) (Dolejska *et al.* 2016). Cette description prend tout son sens lorsqu'on considère qu'IMP4 est une carbapénémase dont la distribution chez l'Homme est très largement centrée sur l'Australie. Là encore, un cycle de dissémination probable inclut l'Homme, le chat et les oiseaux vivant aux alentours.

Au final, même si l'usage des carbapénèmes n'est très probablement pas la raison de la sélection des bactéries résistantes aux carbapénèmes dans le secteur animal, d'autres facteurs peuvent jouer un rôle, comme la dissémination à partir du secteur hospitalier (effluents, personnel médical, patients colonisés, ...) ou la sélection par d'autres antibiotiques (y compris vétérinaires) dont les gènes de résistance sont co-localisés sur le même plasmide.

## DÉTECTION DE RÉSISTANCE AUX CARBAPÉNÈMES PAR EXPRESSION DE CARBAPÉNÉMASES CHEZ L'ANIMAL EN FRANCE

En médecine humaine, la carbapénémase la plus fréquemment identifiée actuellement en France est celle dénommée OXA-48. À l'échelle mondiale, la zone d'endémie d'entérobactéries productrices d'OXA-48 est centrée sur la région du Maghreb (Algérie, Maroc, Tunisie), étendue au pourtour du bassin Méditerranéen (Turquie, Grèce, ...) (Carrër *et al.* 2010; Ktari *et al.* 2011; Voulgari *et al.* 2013). En France, les prévalences d'OXA-48 chez l'Homme sont bien moindres qu'en Tunisie ou en Grèce, mais les hypothèses expliquant leur émergence en France incluent les mouvements importants de populations entre ces

pays, dans le cadre de séjours touristiques ou de liens familiaux.

Chez l'animal, la première carbapénémase a été détectée en France en 2016, et il s'agissait également d'OXA-48 (Melo *et al.* 2017). En effet, une étude collaborative entre l'Anses Lyon et l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort (ENVA) a été menée dans le cadre du plan EcoAntibio 1, visant à estimer la prévalence de portage chez le chien et le chat, d'entérobactéries productrices d'enzymes conférant la résistance aux céphalosporines de dernières générations (en pratique, productrices de BLSE) et aux carbapénèmes.

Entre janvier et juillet 2015, 227 écouvillons rectaux de chats et 166 de chiens ont été prélevés lors de consultation de routine (rappels vaccinaux essentiellement). Six souches d'*E. coli* ont été isolées, dont l'une (de chien) produisait la carbapénémase OXA-48.

À ce stade, l'interprétation de ces résultats doit être mesurée. Le principal enseignement reste celui de la rareté de l'évènement, cette enzyme ayant de surcroît été recherchée à partir d'un milieu sélectionnant spécifiquement la résistance aux carbapénèmes. Ce chien avait été hospitalisé dans les 12 mois précédant l'écouvillonnage, et le propriétaire avait également été hospitalisé pour une courte durée en France, n'avait pas de contacts fréquents avec des établissements de soins et n'avait pas voyagé hors d'Europe. Au final, la cause de sa présence chez cet animal reste inconnue. On peut néanmoins imaginer qu'en cas d'infection de ce chien, son traitement par une bêta-lactamine vétérinaire (amoxicilline, céphalexine, céfovécine, ...) aurait pu sélectionner la souche productrice d'OXA-48 et conduire à sa dissémination plus large, même en l'absence d'usage de carbapénèmes.

Un deuxième exemple intéressant est l'identification de souches d'*Acinetobacter baumannii* producteurs de la carbapénémase OXA-23 chez des chiens et des chats (Lupo *et al.* 2016). *A. baumannii* est une bactérie environnementale responsable d'infections opportunistes nosocomiales chez l'Homme et son niveau de résistance aux carbapénèmes est un point de préoccupation majeur. Dans le cadre du réseau Résapath, 41 isolats d'*A. baumannii* cliniques ont été collectés. Sept souches multi-résistantes isolées d'urine de chats (n=5) et de chiens (n=2) ont présenté une résistance élevée aux carbapénèmes. Ces souches, collectées entre 2013 et 2015, proviennent d'animaux non reliés épidémiologiquement (propriétaires différents) et résidants dans cinq départements. Étonnamment, les sept souches montrent une similitude génétique très élevée (>98.8%) et appartiennent toutes au même Séquence Type (ST) 25. Parmi ces sept animaux, trois étaient soignés dans la même clinique, ce qui suggère une infection nosocomiale locale.

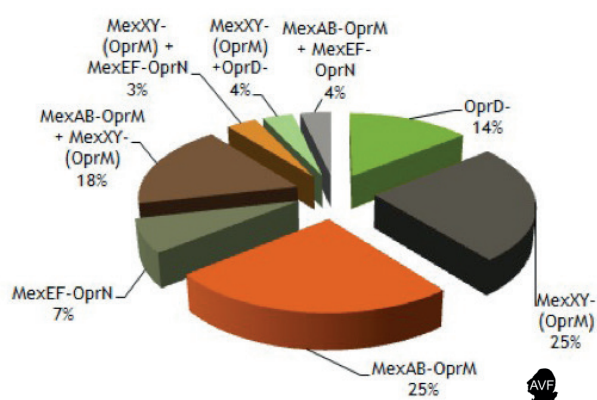
Au final, ces deux exemples récents montrent que la présence, et donc possiblement la diffusion, de souches productrices de carbapénémases chez nos animaux peut être identifiée même en l'absence d'usage de ces molécules. Quand bien même ces souches auraient été transmises par l'Homme - ce qui n'est en rien démontré ici -, leur présence dans le secteur animal ouvre la porte à une dissémination plus large lors d'un traitement du chien ou du chat par des bêta-lactamines ou par d'autres antibiotiques auxquels la bactérie est résistante.

## RÉSISTANCE NON ENZYMATIQUE AUX CARBAPÉNÈMES CHEZ *P. AERUGINOSA*

*P. aeruginosa* est une espèce bactérienne dont l'habitat est environnemental et qui est fréquemment incriminée en clinique humaine, notamment dans certaines infections (brûlés, mucoviscidose, ...)(Kerr *et al.* 2009). Chez l'animal, peu d'infections à *P. aeruginosa* sont rapportées, telles que certains cas de mammites bovines, mais un autre exemple est bien connu des vétérinaires canins, *P. aeruginosa* étant souvent retrouvé dans des prélèvements d'otites externes du chien (Mekic *et al.* 2011). Chez ce dernier, *P. aeruginosa* n'est la plupart du temps pas la cause primaire de la maladie, mais sa présence dans les prélèvements cliniques résulte plutôt d'une sélection secondaire de cette bactérie colonisatrice de la peau, notamment suite à une antibiothérapie mal conduite.

En effet, *P. aeruginosa* présente la particularité d'être naturellement multi-résistant à de nombreux antibiotiques (amoxicilline, céphalosporines de 1ère et 2ème générations, plusieurs céphalosporines de 3ème génération, kanamycine, sulfamides, chloramphénicol, enrofloxacin, spectinomycine, néomycine, ...). L'usage mal raisonné d'antibiotiques peut donc conduire à la sélection de cette espèce bactérienne, qu'il devient ensuite très difficile d'éliminer. Dans le cadre du Résapath, entre 2009 et 2014, nous avons identifié 30 souches de *P. aeruginosa* isolées d'otites externes canines et présentant une sensibilité diminuée à l'imipénème, l'un des carbapénèmes de choix dans le traitement des infections humaines. Cette observation a suscité notre attention, en particulier en raison de l'absence d'usage des carbapénèmes en médecine vétérinaire.

Dans une étude conjointe avec le Centre National de Référence (CNR) des *P. aeruginosa* en médecine humaine, nous avons exploré les mécanismes moléculaires responsables de ce phénotype de résistance (Haenni *et al.* 2017). Les résultats montrent en particulier une surreprésentation de la proportion des souches résistantes par mécanismes d'efflux, par rapport à ce qui est observé chez l'Homme (**figure 1**). En effet, d'autres mécanismes classiquement observés chez les souches humaines de *P. aeruginosa* résistantes aux carbapénèmes (mutation de la porine OprD/D2, carbapénémases), n'ont pas été identifiés chez ces souches isolées de chiens.



**Figure 1 :** Distribution des mécanismes responsables de la résistance aux carbapénèmes chez des souches de *Pseudomonas aeruginosa* de chiens, montrant la sur-représentation de ceux touchant les pompes d'efflux (MexAB-OprM, MexXY-OprM, MexEF-OprN).

La même pompe d'efflux permet l'excrétion de nombreux composés hors de la bactérie, notamment celle d'antibiotiques de diverses familles, dont les carbapénèmes, les fluoroquinolones et les aminosides. Notre hypothèse est que la surexpression des pompes d'efflux (MexAB-OprM, MexXY-OprM, ...) reflète l'usage de la marbofloxacin et de la gentamicine, substrats de ces pompes, et qui sont deux antibiotiques très utilisés dans le traitement des otites externes du chien (**figure 2**). En d'autres termes, l'usage de fluoroquinolones et d'aminosides peut sélectionner un même mécanisme conférant une sensibilité diminuée à l'imipénème chez des souches de *P. aeruginosa* d'origine animale. De telles souches peuvent ensuite être transmises à l'Homme (propriétaire du chien, par exemple), ce qui peut constituer une situation à risque selon son niveau d'immuno-compétence (enfant, personne âgée, ...) ou sa maladie (mucoviscidose, ...).

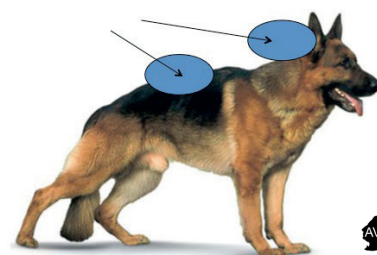
## CONCLUSIONS

L'émergence de souches bactériennes résistantes aux carbapénèmes chez l'animal est un point de préoccupation pour la médecine humaine car ces descriptions démontrent que le périmètre de dissémination de ces bactéries n'est pas limité à l'Homme et qu'un cycle d'amplification dans le secteur animal, puis de recontamination humaine, est possible. La marge de manœuvre du vétérinaire est certes faible compte-tenu du fait que les carbapénèmes (antibiotiques critiques) ne font pas partie de son arsenal thérapeutique. Pour autant, ces exemples rappellent l'importance d'un usage raisonné des antibiotiques en toutes circonstances puisque la co-sélection de plasmides porteurs de gènes mobiles (transposon, intégron, gène cassette) codant des carbapénémases par des antibiotiques vétérinaires est plausible. Également, la sélection de la résistance aux carbapénèmes chez des souches de *P. aeruginosa* isolées d'otites externes du chien peut être en grande partie évitée en respectant les recommandations en vigueur en dermatologie canine, qui préconisent le nettoyage du conduit auditif plutôt que l'usage premier d'antibiotiques.

Usage d'aminosides et/ou de fluoroquinolones

Mutation(s) des gènes codant les pompes MexAB-OprM / MexXY-OprM

Émergence de *Pseudomonas aeruginosa* résistants aux carbapénèmes (colonisateur cutané)



**Figure 2**

**Figure 2 :** Hypothèse permettant d'expliquer l'émergence de la résistance aux carbapénèmes chez des souches de *Pseudomonas aeruginosa* de chiens, par sélection croisée lors de l'usage d'aminosides et/ou de fluoroquinolones.

## REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient l'ensemble des laboratoires du Résapath ainsi que les partenaires des études exposées dans cet article, et notamment l'ENVA (Christine Médaille, CHUVA ; Henri-Jean Boulouis, laboratoire de microbiologie, Marine Boisson, étudiante en thèse vétérinaire) et le Centre National de Référence (CNR) Résistance aux antibiotiques (Katy Jeannot, Patrick Plésiat). Les auteurs remercient également l'ensemble de l'unité « Antibiorésistance et virulence bactériennes » de l'Anses Lyon. Les travaux exposés ont été réalisés pour partie grâce à un financement du plan EcoAntibio 1 du Ministère de l'Agriculture, et pour partie grâce à un financement propre de l'Anses.

## BIBLIOGRAPHIE

- Abraham S, O'Dea M, Trott DJ, Abraham RJ, Hughes D, Pang S *et al.* Isolation and plasmid characterization of carbapenemase (IMP-4) producing *Salmonella enterica* Typhimurium from cats. *Sci Rep.* 2016; 6:35527.
- Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae; European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill.* 2015; 20:12 Nov.
- Borowiak M, Szabo I, Baumann B, Junker E, Hammerl JA, Kaesbohrer A *et al.* VIM-1-producing *Salmonella Infantis* isolated from swine and minced pork meat in Germany. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72:2131-3.
- Carattoli A. Plasmids and the spread of resistance. *Int J Med Microbiol.* 2013; 303:298-304.
- Carrër A, Poirel L, Yilmaz M, Akan OA, Feriha C, Cuzon G *et al.* Spread of OXA-48-encoding plasmid in Turkey and beyond. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54:1369-73.
- Dolejska M, Masarikova M, Dobiasova H, Jamborova I, Karpiskova R, Havlicek M *et al.* High prevalence of *Salmonella* and IMP-4-producing Enterobacteriaceae in the silver gull on Five Islands, Australia. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71:63-70.
- Fischer J, Rodriguez I, Schmoger S, Friese A, Roesler U, Helmuth R *et al.* *Escherichia coli* producing VIM-1 carbapenemase isolated on a pig farm. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67:1793-5.
- Fischer J, Rodriguez I, Schmoger S, Friese A, Roesler U, Helmuth R *et al.* *Salmonella enterica* subsp. *enterica* producing VIM-1 carbapenemase isolated from livestock farms. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68:478-80.
- Fischer J, Schmoger S, Jahn S, Helmuth R, Guerra B. NDM-1 carbapenemase-producing *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Corvallis isolated from a wild bird in Germany. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68:2954-6.
- Fischer J, San Jose M, Roschanski N, Schmoger S, Baumann B, Irrgang A *et al.* Spread and persistence of VIM-1 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in three German swine farms in 2011 and 2012. *Vet Microbiol.* 2017; 200:118-23.
- Haenni M, Bour M, Châtre P, Madec JY, Plésiat P, Jeannot K. Resistance of animal strains of *Pseudomonas aeruginosa* to carbapenems. *Front Microbiol.* 2017;8:1847.
- Kerr KG, Snelling AM. *Pseudomonas aeruginosa*: a formidable and everpresent adversary. *J Hosp Infect.* 2009; 73:338-44.
- Ktari S, Mnif B, Louati F, Rekik S, Mezghani S, Mahjoubi F *et al.* Spread of *Klebsiella pneumoniae* isolates producing OXA-48 beta-lactamase in a Tunisian university hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66:1644-6.
- Kong LH, Lei CW, Ma SZ, Jiang W, Liu BH, Wang YX *et al.* Various sequence types of *Escherichia coli* isolates coharboring blaNDM-5 and mcr-1 genes from a commercial swine farm in China. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61: pii: e02167-16.
- Liu X, Thungrat K, Boothe DM. Occurrence of OXA-48 carbapenemase and other -lactamase genes in ESBL-producing multidrug resistant *Escherichia coli* from dogs and cats in the United States, 2009-2013. *Frontiers in Microbiology* 2016; 7:1757.
- Liu BT, Song FJ, Zou M, Zhang QD, Shan H. High incidence of *Escherichia coli* strains coharboring mcr-1 and blaNDM from chickens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61: pii: e02347-16.
- Lupo A, Châtre P, Ponsin C, Saras E, Boulouis HJ, Keck N *et al.* Clonal spread of *Acinetobacter baumannii* sequence type 25 carrying blaOXA-23 in companion animals in France. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 61: pii: e01881-16
- Madec JY, Haenni M, Nordmann P, Poirel L. Extended-spectrum beta-lactamase/AmpC- and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in animals: a threat for humans? *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23:826-33.
- Mani Y, Mansour W, Mammeri H, Denamur E, Saras E, Boujaafar N *et al.* KPC-3-producing ST167 *Escherichia coli* from mussels bought at a retail market in Tunisia. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72:2403-4.
- Mathers AJ, Peirano G, Pitout JD. The role of epidemic resistance plasmids and international high-risk clones in the spread of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev.* 2015; 28:565-91.
- Mekic S, Matanovic K, Seol B. Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from dogs with otitis externa. *Vet Rec.* 2011; 169:125.
- Melo LC, Boisson MN, Saras E, Médaille C, Boulouis HJ, Madec JY *et al.* OXA-48 producing ST372 *Escherichia coli* in a French dog. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72:1256-8.
- Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2007; 20:440-58.
- Stolle I, Prenger-Berninghoff E, Stamm I, Scheufen S, Hassdenteufel E, Guenther S *et al.* Emergence of OXA-48 carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in dogs. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68:2802-8.
- Vittecoq M, Laurens C, Brazier L, Durand P, Elguero E, Arnal A *et al.* VIM-1 carbapenemase-producing *Escherichia coli* in gulls from southern France. *Ecol Evol.* 2017:1224-32.
- Voulgari E, Zarkotou O, Ranellou K, Karageorgopoulos DE, Vrioni G, Mamali V *et al.* Outbreak of OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece involving an ST11 clone. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68:84-8.
- Yaici L, Haenni M, Saras E, Boudehouche W, Touati A, Madec JY. blaNDM-5 carrying IncX3 plasmid in *Escherichia coli* ST1284 isolated from raw milk collected in a dairy farm in Algeria. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71:2671-2.

# **Ecopathologie des *Enterobacteriaceae* du veau : importance de l'antibiorésistance**

par Jean-Louis MARTEL

Thèse de Doctorat ès sciences d'Etat, Lyon, 1986

277 pages

---

M. R. FERRANDO. — Ce travail comprend trois parties. La première, uniquement basée sur une importante bibliographie, examine les rapports entre la réceptivité du veau nouveau-né et sa physiologie. Il était essentiel de faire la revue de cette question. Dans la seconde, l'auteur recherche les caractéristiques des entérobactéries expliquant leur pouvoir agressif vis-à-vis du veau.

La troisième envisage, à la lumière de nombreux examens, l'évolution de l'écopathologie du tube digestif du veau en liaison avec l'augmentation de la consommation d'antibiotiques en thérapeutique. Cette étude porte sur une période de dix ans. Elle fait apparaître l'importance du rôle pathogène d'*Escherichia coli* et la recrudescence des Salmonelloses chez les veaux.

Le nouveau-né a, par l'intermédiaire de sa mère, un premier contact avec l'environnement qui joue un rôle important. Son hygiène demeure donc primordiale. On ne doit pas lui substituer l'antibiothérapie. En raison de la réceptivité du jeune veau il suffit de faibles quantités d'entérobactéries pathogènes pour l'infecter et entraîner chez lui des troubles pathologiques. On se trouve alors devant un processus d'amplification de la pollution du milieu.

L'antibiorésistance des entérobactéries pathogènes en élevage bovin a été étudiée en détail par l'auteur. Il propose la création d'un réseau permanent pour en surveiller l'épidémiologie et son devenir. Il montre l'importance des résistances des entérobactéries pathogènes aux  $\beta$ -lactamines, aux aminoglycosides, au chloramphénicol, aux tétracyclines, aux sulfamides, aux macrolides. Il convient de noter qu'aucun des antibiotiques cités, mis à part la Spiramycine, n'est utilisé comme facteur de croissance et qu'aux doses où dans ce cas la Spiramycine est employée d'autres études montrent qu'elle n'entraîne pas d'antibiorésistance. L'au-



# Le RESSAB, réseau d'épidémiosurveillance des salmonelloses bovines : fonctionnement et résultats

## *RESSAB, epidemiosurveillance network for bovine salmonellosis: operation and results*

Par Myriam CHAZEL<sup>(1)</sup>, Yves BURET<sup>(2)</sup>, Danièle MEUNIER et Didier CALAVAS<sup>(1)</sup>  
(communication présentée le 12 mai 2005)

### RÉSUMÉ

Le RESSAB, réseau d'épidémiosurveillance clinique des diarrhées à salmonelles des bovins adultes a permis, depuis sa création fin 1996, de collecter de nombreuses informations sur la clinique des animaux atteints, l'extension de la maladie dans les troupeaux concernés, la contamination des laits ou du lisier en élevage laitier et celle des veaux en élevage allaitant ou encore sur la distribution des sérovars et la résistance acquise aux antibiotiques.

L'incidence annuelle de cette maladie est d'environ un troupeau pour 1000 et apparaît être stable depuis 2000.

Cette maladie ne doit pas être sous-estimée d'autant que le tableau clinique ne permet pas de faire un diagnostic de certitude et que les conséquences hygiéniques sont importantes.

**Mots-clés :** bovin, salmonelle, diarrhée, réseau d'épidémiosurveillance.

### SUMMARY

*RESSAB is a clinical epidemiosurveillance network for salmonellosis diarrhoea in adult cattle. Since its creation at the end of 1996, the network has collected a large amount of data on the clinical features of the disease, its extension in affected herds, the contamination of milk or liquid manure in dairy farms, and the contamination of suckling beef calves, or on serovar distribution and antimicrobial resistance.*

*The annual incidence of this disease is approximately one herd per thousand and seems to be stable since 2000.*

*However this disease should not be underestimated because its clinical features are not specific enough to make a positive diagnosis and because it has a major impact on public health.*

**Key words :** bovine, salmonella, diarrhoea, epidemiosurveillance network.

(1) AFSSA Lyon, Unité Épidémiologie, 31 avenue Tony Garnier, 69364 LYON Cedex 07.

(2) SNGTV, 5 rue Mouffle, 75011 PARIS.

(3) AFSSA Lyon, Unité Bactériologie bovine et sécurité des viandes, 31 avenue Tony GARNIER, 69364 LYON Cedex 07.



Les salmonelles représentent un problème tant en santé animale qu'en santé publique. En 1996, suite à la constatation par les vétérinaires de terrain d'une recrudescence des cas de salmonelloses cliniques bovines, le RESSAB, pour Réseau d'Epidémiosurveillance des SALmonelloses Bovines, a été créé pour surveiller cette pathologie infectieuse.

La salmonellose clinique bovine étant une maladie non réglementée, les vétérinaires praticiens participant au RESSAB sont volontaires (75 vétérinaires vigies en 2003 répartis dans les départements du Doubs, de la Loire Atlantique, de la Manche, de la Mayenne, de la Nièvre, de l'Orne, de la Saône et Loire et de la Sarthe). Ce réseau est fondé sur la surveillance clinique, par les vétérinaires vigies, de l'ensemble de la population des bovins adultes de leur clientèle.

### • OBJECTIFS DU RÉSEAU

Le RESSAB s'attache à surveiller :

- l'évolution de l'incidence des cas de salmonellose clinique des bovins adultes en élevage, avec l'identification des sérovars en cause,
- et la résistance aux antibiotiques des sérovars identifiés.

Depuis 2000, d'autres objectifs ont été ajoutés aux précédents, à savoir la détermination de l'importance de la diffusion des salmonelles dans le milieu ambiant, dans le lait de la vache malade et dans le lait de tank pour les troupeaux laitiers, ainsi que la surveillance de la contamination des veaux de mères malades dans les élevages de bovins allaitants.

### • PROTOCOLE

Un cheptel est déclaré suspect lorsque, lors d'une consultation, **un (ou plusieurs bovins) de plus de 24 mois est observé atteint de diarrhée accompagnée d'hyperthermie et/ou d'abattement**. Des données cliniques et épidémiologiques sont collectées concernant l'animal et son troupeau. En parallèle, différents prélèvements sont réalisés : fèces (pour le diagnostic de confirmation), lait individuel de l'animal malade et lait de tank (intérêt de santé publique), fèces du veau de la vache malade (pour connaître la diffusion de salmonelles de la mère au veau en élevage de bovins allaitants) et lisier de l'exploitation (intérêt environnemental).

Les laboratoires vétérinaires départementaux effectuent une recherche de salmonelles selon les normes (REF) sur ces divers prélèvements, ainsi qu'un sérotypage et un antibiogramme en cas de mise en évidence de salmonelles<sup>(4)</sup>.

Si les analyses bactériologiques révèlent la présence d'une salmonelle dans les fèces du bovin malade, le vétérinaire vigie effectue une seconde visite, 15 à 30 jours après la première ; il collecte des données épidémiologiques sur le devenir de l'animal, la morbidité et la mortalité au sein de l'élevage, et réalise des prélèvements identiques à ceux de la première visite.

L'AFSSA centralise, saisit, traite et diffuse toutes les informations épidémiologiques et les résultats de la recherche bactériologique. Elle étudie, en outre, l'antibiorésistance des souches de salmonelles isolées dans le cadre du RESSAB. Ces études permettent de surveiller l'évolution de l'antibiorésistance des souches de terrain et d'identifier tout nouveau profil de résistance et son éventuel mécanisme.

### • ORGANISATION INSTITUTIONNELLE ET FONCTIONNELLE

Au niveau national, le RESSAB est sous la responsabilité d'un comité de pilotage composé des membres fondateurs : la SNGTV<sup>(5)</sup>, l'AFSSA<sup>(6)</sup> et la FNGDSB<sup>(7)</sup>, et de membres associés : l'ADILVA<sup>(8)</sup>, la DGAI<sup>(9)</sup>, l'ENVA<sup>(10)</sup> et l'InVS<sup>(11)</sup> (figure 1).

Leurs rôles sont les suivants :

- la SNGTV anime le comité national, assure son secrétariat et représente les GTV<sup>(12)</sup> et les vétérinaires vigies ;
- l'AFSSA centralise les données, assure l'animation scientifique du RESSAB (saisie et traitement des données, étude de l'antibiorésistance des souches isolées, transmises par les LVD<sup>(13)</sup>) ;
- la FNGDSB assure la représentation des GDS<sup>(14)</sup> départementaux membres du RESSAB et des éleveurs ;
- l'ADILVA assure la représentation des LVD membres du RESSAB ;
- la DGAI représente l'administration qui finance ce réseau depuis 2000 ;
- l'ENVA et l'InVS apportent leur soutien scientifique.

Chaque département participant au RESSAB possède un comité départemental de pilotage constitué du GTV, du GDS, et du LVD et animé par le GDS.

### • INDICATEURS DE FONCTIONNEMENT

Des indicateurs de fonctionnement ont été mis en place en 2003, afin de suivre l'état de réalisation des étapes jugées indispensables pour que le réseau fonctionne (HENDRICKX et DUFOUR, 2004). Ceci permet de s'assurer de la crédibilité des résultats fournis aux acteurs du RESSAB, comme à l'extérieur.

(4) L'antibiogramme est réalisé par la méthode de diffusion en milieu gélosé conformément aux recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CASFM, 2005) (antibiotiques testés par les LVD : amoxicilline ou ampicilline, association amoxicilline/clavulanate, céfalexine, ceftiofur, cefquinome, streptomycine, spectinomycine, néomycine ou kanamycine, gentamicine ou apramycine, chloramphénicol ou thiamphénicol, florfenicol, tétracycline ou oxytétracycline, colistine ou polymyxine B, triméthoprim, fluméquine, enrofloxacin).

(5) SNGTV : Société Nationale des Groupements des Techniques Vétérinaires.

(6) AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments.

(7) FNGDSB : Fédération Nationale des Groupements de Défense Sanitaire du Bétail.

(8) ADILVA : Association des Directeurs de Laboratoires Vétérinaires d'Analyses.

(9) DGAI : Direction Générale de l'Alimentation du Ministère de l'Agriculture.

(10) ENVA : Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.

(11) InVS : Institut de Veille Sanitaire.

(12) GTV : Groupement des Techniques Vétérinaires.

(13) LVD : Laboratoire Vétérinaire Départemental.

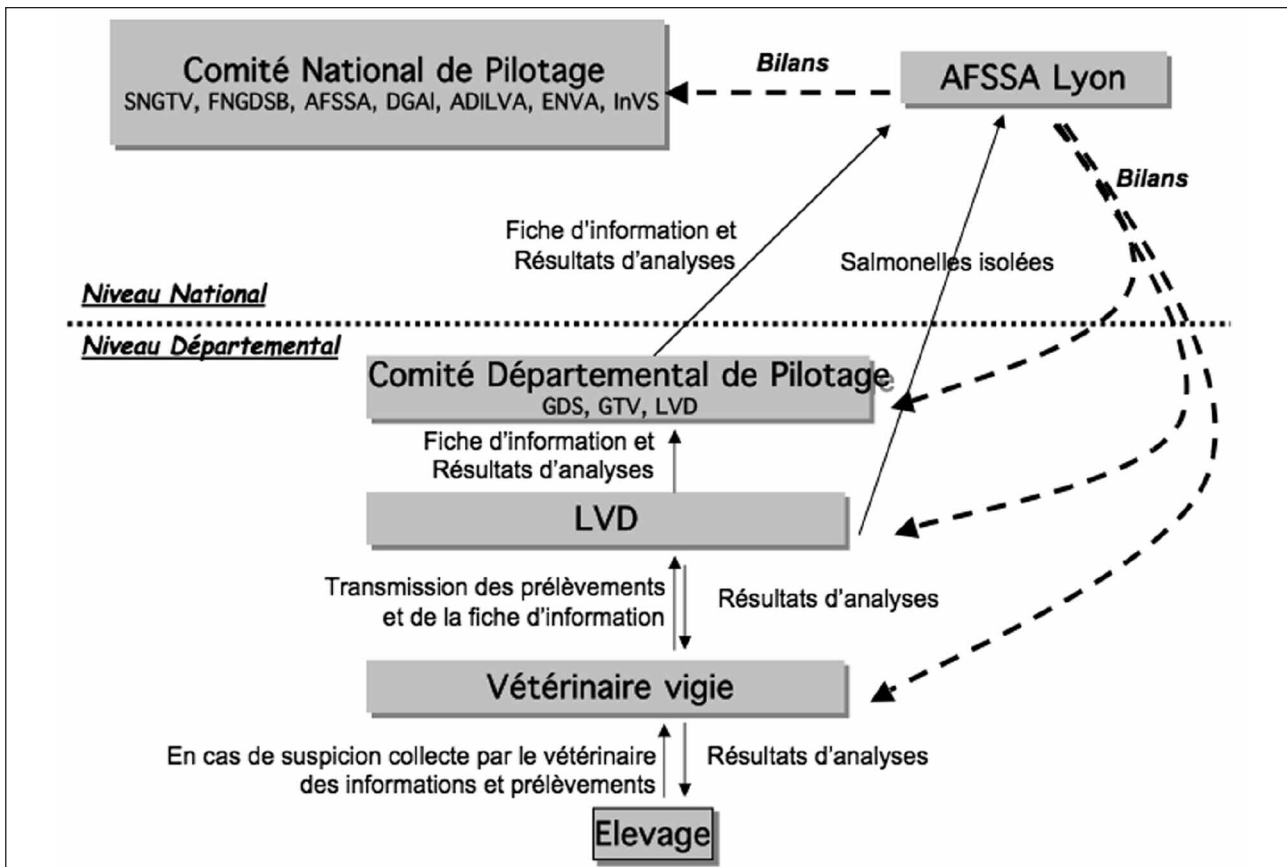


Figure 1 : Organisation du réseau RESSAB.

Il s'agit d'un nombre restreint d'indicateurs retenus par un groupe de travail constitué de l'ensemble des partenaires de terrain du réseau (GDS, GTV, LVD, vétérinaires vigies), et sélectionnés pour leur pertinence et leur cohérence.

Ces indicateurs recouvrent l'ensemble des composantes du réseau, que ce soit le produit (protocole, prélèvements, analyses...), l'organisation (transmission des données...) ou la socialisation des acteurs (information, formation...). Une valeur attendue est fixée pour chacun d'entre eux (ex : 80 % des fiches RESSAB doivent être correctement remplies à leur arrivée à l'AFSSA, 100 % des secondes visites doivent être effectuées).

Leur rendu semestriel est présenté sous la forme d'un tableau de bord permettant le suivi facile et fonctionnel du fonctionnement du RESSAB.

• LES RESULTATS

**Evolution de l'incidence annuelle des salmonelloses cliniques du RESSAB**

A la création du réseau en 1996, l'incidence de la salmonellose clinique bovine était de 5,6 cheptels pour 1000 surveillés (avec un intervalle de confiance IC à 95 %, compris entre 4,6 et 6,7 pour mille). Elle diminue régulièrement jusqu'en 1999, pour se stabiliser autour de 1 cheptel pour 1000 surveillés (IC à 95 % de 0,5 à 1,6). Cette incidence actuelle correspond sans doute au « bruit de fond » des formes cliniques digestives de salmonellose (Figure 2).

**Sérotypes isolés et antibiorésistance**

Les salmonelloses cliniques observées sont majoritairement dues à *Salmonella enterica* sérovar Typhimurium (Figure 3).

Les souches de *S. Typhimurium* isolées présentent majoritairement (13/17 en 2003 et 12/12 en 2004) un profil d'antibiorésistance correspondant à la pentarésistance du lysotype DT 104 (résistance à l'association ampicilline/amoxicilline, streptomycine/spectinomycine, chloramphénicol/florfenicol, tétracyclines, sulfamides)(MEUNIER *et al.*, 2002).

Parmi les 13 *Salmonella* isolées en 2003, une souche de *S. Typhimurium* possède également une résistance additionnelle au triméthoprime, récemment décrite en Belgique chez *S. sérovar Agona* et due à un gène (*dfrA10*) situé sur le locus

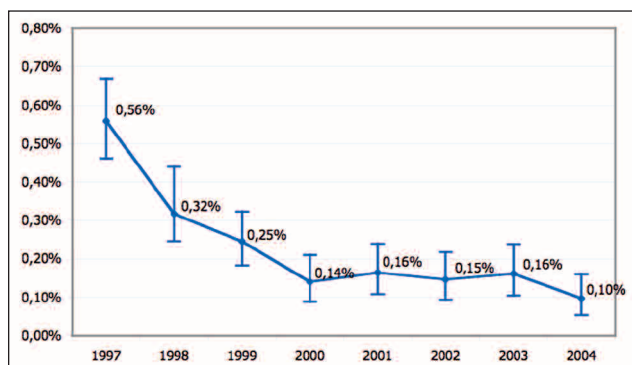
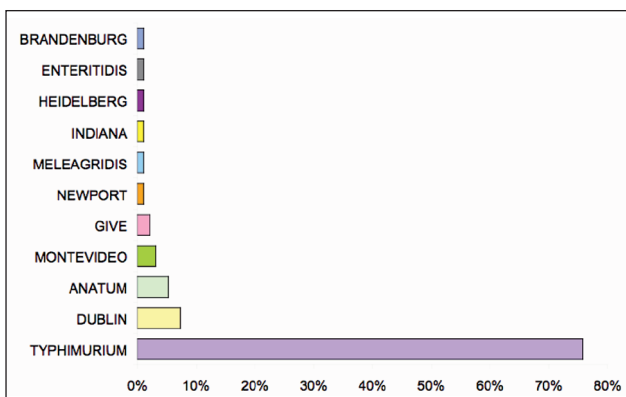


Figure 2 : Evolution de l'incidence annuelle (et intervalles de confiance) des salmonelloses cliniques digestives du RESSAB depuis 1997 (en proportion du nombre de cheptels suivis).



**Figure 3 :** Distribution des sérovars de *S. enterica* isolées à partir des fèces de bovins malades, au cours des cinq dernières années (du 1<sup>er</sup> janvier 2000 au 31 décembre 2004).

de multirésistance, en fait dans un intégron complexe de classe I (DOUBLET *et al.*, 2004).

D'autre part, une majorité des souches de *S. Typhimurium* isolées au premier semestre 2004 (7/8), présentaient une baisse de sensibilité à l'association amoxicilline/acide clavulanique, dont une souche résistante à cette association, et l'ensemble de ces salmonelles isolées au second semestre 2004 (4/4) étaient résistantes à cette association. Des études complémentaires sont en cours pour identifier le ou les mécanisme(s) de résistance, probablement de nature enzymatique ( $\beta$ -lactamase), et notamment pour préciser si le gène *pse-1*, codant pour une  $\beta$ -lactamase de type carbénicillinase habituellement associé à la pentarésistance du lysotype DT104, est aussi impliqué dans ces nouveaux cas.

Enfin, au premier semestre 2004, trois souches ont également présenté une résistance additionnelle à l'acide nalidixique ou fluméquine (quinolones de 1<sup>re</sup> génération). Jusqu'à présent, une telle résistance n'avait été rapportée qu'une fois par le RESSAB entre 1998 et 2002 (1/24). Compte tenu des éventuels mécanismes de résistance impliqués (mutations de divers gènes *gyrA*, *gyrB*, *parC* ou *parE*), cette émergence peut être la première étape avant celle de la résistance acquise aux fluoroquinolones (résistance jamais observée à ce jour par le RESSAB).

Nous n'avons pas non plus observé, à ce jour, de résistance aux céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération.

### Présence et persistance des salmonelles dans les différents prélèvements réalisés sur les cas de salmonellose clinique bovine du réseau

#### *Persistance dans les selles du bovin malade :*

Deux bovins sur cinq (29/68) sont encore excréteurs de salmonelles lors de la seconde visite (soit 15 à 30 jours après la suspicion clinique). Il faut noter que ce résultat peut

être sous-estimé d'une part, en raison de l'excrétion intermittente qui peut entraîner des prélèvements faussement négatifs et d'autre part, du fait de la constatation, lors de la mise en place du nouveau protocole en 2000/2001, de résultats négatifs provenant de prélèvements tardifs, réalisés au delà du délai de 15 à 30 jours.

#### *Contamination du lait :*

Un lait individuel de vache malade sur six (6/36) et un lait de tank sur trois (11/34) ont été trouvés positifs lors de la première visite dans l'élevage où un cas de salmonellose avait été confirmé. Cependant, il est à noter que le faible nombre de prélèvements effectués pour cette analyse rend peu précis ce résultat.

Lors de la seconde visite, un lait de tank sur dix (4/40) a été retrouvé positif, alors que tous les laits individuels étaient négatifs (24/24).

#### *Contamination du lisier :*

Les analyses réalisées sur le lisier ne concernent que les élevages laitiers puisque aucun prélèvement de lisier n'a pu être effectué en élevage de bovins allaitants. Parmi ces lisiers, 7/10 sont positifs en salmonelles en première visite (26/36), contre 6/10 en seconde visite (20/33).

#### *Contamination des fèces de veaux :*

Les fèces de veaux de vaches malades sont positives dans sept cas sur dix en première visite (12/17) et dans près d'un quart des cas, en seconde visite (3/13). Comme pour les fèces de bovins, le faible nombre d'analyses disponibles rend peu précis ce résultat, qui est par ailleurs vraisemblablement sous-estimé pour les mêmes raisons que celles avancées plus haut pour les fèces de bovin adulte.

Les isolations de salmonelles lors d'un épisode clinique de salmonellose ont des conséquences pratiques directes pour le praticien et l'éleveur :

- sur le plan épidémiologique, le vétérinaire doit recommander l'isolement de l'animal malade, cet isolement devant être prolongé au delà de la guérison clinique en raison de l'excrétion prolongée ;
- sur le plan hygiénique, selon l'arrêté ministériel du 18 mars 1994 :
  - le lait du bovin malade doit être écarté de la collecte, conformément aux dispositions réglementaires ;
  - l'hygiène de la traite doit être particulièrement respectée dans un élevage où se déclare un cas de salmonellose clinique ;
  - une attention toute particulière doit être portée dans les élevages producteurs de lait cru.

• **CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES**

L'incidence clinique des salmonelloses digestives a nettement diminué depuis 1996 pour se stabiliser autour d'un cheptel sur 1000 surveillés par an. Ces cas cliniques sont majoritairement dus à *Salmonella* Typhimurium présentant pour la plupart le profil du lysotype DT104, c'est-à-dire une multirésistance acquise à plusieurs antibiotiques de familles différentes.

Les observations du réseau mettent en évidence l'importance de la gestion tant épidémiologique qu'hygiénique, lors de la déclaration d'un cas de salmonellose clinique dans un élevage.

La surveillance actuelle étant dédiée aux manifestations diarrhéiques de la salmonellose bovine, le réseau étudie, à l'heure actuelle, la possibilité d'étendre cette surveillance aux avortements, notamment dus aux salmonelles.

**BIBLIOGRAPHIE**

- CA-SFM. (2005) Communiqué du Comité d'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie, <http://www.sfm.asso.fr/nouv/general.php?pa=2>.
- DOUBLET B, BUTAYE P, IMBE-RECHTS H, BOYD D, MULVEY MR, CHASLUS-DANCLA E, CLOECKAERT A. (2004) Salmonella genomic island 1 multidrug resistance gene clusters in

- Salmonella enterica* serovar Agona isolated in Belgium in 1992 to 2002. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, **48**, 2510-2517.
- HENDRICKX P, DUFOUR B (2004) Méthode d'élaboration des indicateurs de performance des réseaux de surveillance épidémiologique des maladies animales. *Epidémiologie et santé animale*, **46**, 71-85.

- MEUNIER D, BAUCHERON S, CLOECKAERT A, CHASLUS-DANCLA E, MARTEL JL (2002) Mécanismes de résistance aux antibiotiques des salmonelles suivies à travers le RESSAB. *Bulletin des Groupements techniques vétérinaires*, n° **16**, 36-40.

# Méthodologie du réseau national de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les principales bactéries pathogènes des animaux de rente (RESAPATH)

par Éric JOUY<sup>1</sup>, Danièle MEUNIER<sup>2</sup>, Jean-Louis MARTEL<sup>2</sup>,  
Marylène KOBISCH<sup>1</sup>, Michel COUDERT<sup>2</sup>, Pascal SANDERS<sup>3</sup>

## RÉSUMÉ

Face à l'augmentation de la prévalence des bactéries pathogènes résistantes aux antibiotiques, aussi bien en médecine humaine que vétérinaire, la mise en place de réseaux qui permettent de suivre cette évolution est indispensable. En France, la surveillance chez les bovins est assurée depuis vingt ans et a été étendue aux filières avicole et porcine en 2001 pour donner un réseau unique: le RESAPATH. Les résultats des antibiogrammes réalisés dans les laboratoires d'analyses vétérinaires publics et privés sont ainsi récoltés par les sites de Lyon et Ploufragan de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA). La synthèse de ces données permet la détection de nouveaux phénotypes de résistance ainsi qu'une meilleure orientation thérapeutique en élevage. Le RESAPATH participe également à l'harmonisation des techniques de mesure de la résistance *in vitro* aux antibiotiques pour les bactéries d'origine animale.

**Mots-clés:** Antibiorésistance - Antibiogramme - Réseau - Bactéries vétérinaires.

<sup>1</sup> AFSSA - Site de Ploufragan - Unité Mycoplasmologie-Bactériologie - BP 53 - 22440 Ploufragan.

<sup>2</sup> AFSSA - Site de Lyon - Unité Bactériologie-Antibiorésistance - BP 7033 - 69342 Lyon Cedex 07.

<sup>3</sup> AFSSA - Site de Fougères - Unité Contaminants médicamenteux - La Haute Marche - Javené - 35133 Fougères Cedex.



## SUMMARY

## METHODOLOGY OF THE NATIONAL ANTIBIOTIC RESISTANCE MONITORING NETWORK FOR VETERINARY PATHOGENIC BACTERIA ISOLATED FROM FOOD-PRODUCING ANIMALS (RESAPATH)

Faced with the increase in the prevalence of antibiotic-resistant pathogenic bacteria, in human and veterinary medicine, the setting up of networks which follow this evolution is essential. In France, the resistance monitoring of bovine pathogens, which has been existing since twenty years, was extended to poultry and pig productions in 2001 to give a single network: RESAPATH. Antibiotic susceptibility data are collected in public and private veterinary diagnostic laboratories by the French Agency for Food Safety (AFSSA) in the laboratories of Lyon and Ploufragan. The analysis of these data allow the detection of new resistance phenotypes and a better therapeutic indication in veterinary medicine. The RESAPATH also takes part in the standardisation of the *in vitro* antimicrobial susceptibility tests for bacteria of animal origin.

**Key-words:** Antibiotic resistance - Susceptibility test - Network - Veterinary bacteria.

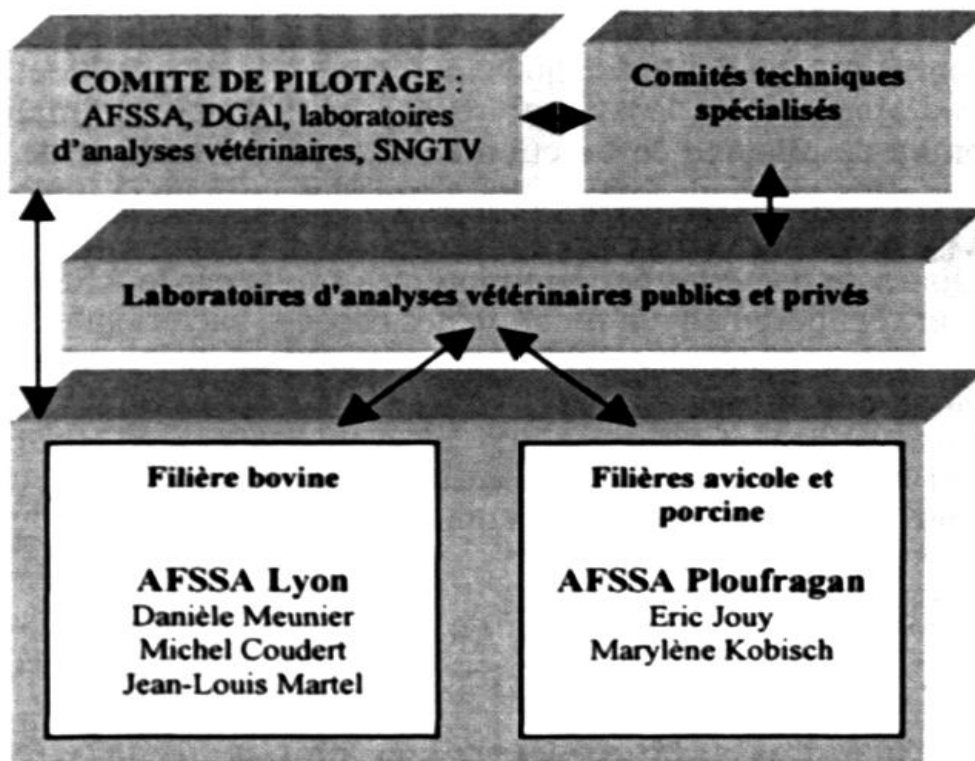
## INTRODUCTION

En médecine humaine, l'émergence de bactéries résistantes aux traitements antibiotiques a été observée dès 1947 avec l'apparition des premières souches de staphylocoques résistantes à la pénicilline G. Depuis, le phénomène s'est généralisé à toutes les bactéries, pour toutes les classes d'antibiotiques et dans tous les pays. Les causes de cette amplification de l'antibiorésistance sont diverses : pression de sélection en milieu hospitalier, traitements antibiotiques inappropriés, ralentissement de la mise au point de nouvelles molécules [ACAR et COURVALIN (1998), O'BRIEN (2000), ROUVEIX (2001)]. Afin de suivre l'évolution de cette antibiorésistance et donc de mettre en place une politique d'usage des anti-infectieux plus raisonné et mieux ciblé, des réseaux de surveillance ont vu le jour dans de nombreux pays, à la fois en médecine humaine et vétérinaire [AARESTRUP et al. (1998), MORENO et al. (2000), O'BRIEN (2000), SAHM et TENOVER (1997), STELLING et O'BRIEN (1997), WRAY et GNANOU (2000)]. Chez l'animal, outre les échecs thérapeutiques en élevage, l'antibiorésistance peut entraîner des risques pour l'homme par la transmission, *via* l'alimentation ou l'environnement, de gènes de résistance et de bactéries zoonotiques résistantes aux traitements antibiotiques humains [SANDERS (2001), VAN DEN BOGAARD (2000)]. En France, dans le domaine vétérinaire, la surveillance est assurée depuis 20 ans pour les bactéries pathogènes isolées des bovins

[MARTEL et al. (2000)] et a été étendue en 2001 aux filières avicole et porcine avec la naissance d'un réseau unique de suivi de la résistance aux antibiotiques chez les principales bactéries pathogènes isolées chez les animaux de rente : le RESAPATH. Ce réseau s'inscrit dans un programme plus vaste de surveillance de l'antibiorésistance chez les bactéries d'origine animale mis en place en France par la Direction Générale de l'Alimentation et l'AFSSA [SANDERS (2001)].

## STRUCTURE ET FONCTIONNEMENT DU RESAPATH

La structure du RESAPATH est présentée dans la figure 1. Le comité de pilotage se réunit annuellement afin de suivre le fonctionnement du réseau et de valider les résultats obtenus. Il est composé des représentants de l'AFSSA, de la DGAL, des laboratoires d'analyses vétérinaires publics et privés, de la Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires (SNGTV) et des vétérinaires praticiens de chacune des trois filières. Il peut créer des comités spécialisés en fonction des sujets ou difficultés d'ordre technique rencontrés par le réseau. Les laboratoires d'analyses adhérant au RESAPATH communiquent leurs résultats d'antibiogrammes à l'AFSSA - Site de Lyon pour la filière bovine et à l'AFSSA - Site de Ploufragan pour les filières avicole et porcine.



*Figure 1.*  
Structure du RESAPATH.

## DONNÉES RECUEILLIES PAR LE RESAPATH

Elles peuvent être divisées en deux catégories, d'une part les commémoratifs, c'est-à-dire tous les renseignements qui accompagnent les prélèvements analysés dans les laboratoires (espèce animale, type d'élevage, date et localisation géographique du prélèvement, type de prélèvement, pathologie ou symptôme observé) et, d'autre part, les résultats d'antibiogrammes exprimés sous forme de diamètres de zones d'inhibition. Ces derniers sont obtenus sur des milieux gélosés sur lesquels se développe un tapis bactérien en présence de disques imprégnés d'antibiotiques [FEILLOU et MARTEL (1996), CA-SFM (2002)]. Le laboratoire ayant préalablement isolé et identifié l'espèce bactérienne susceptible d'être responsable de la pathologie observée chez l'animal.

Les bactéries suivies par le RESAPATH sont celles qui sont majoritairement rencontrées dans les pathologies des animaux de rente : *Escherichia coli*, *Salmonella enterica* subsp *enterica*, *Pasteurella multocida* et autres *Pasteurellaceae*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*.

En fonction de l'espèce animale, des espèces et sérovars bactériens sont plus spécifiquement surveillés :

- Bovins : *E. coli* K99, *Streptococcus uberis*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus agalactiae*, *Mannheimia haemolytica*.
- Porcs : *E. coli* K88, *Streptococcus suis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis*.
- Volailles : *E. coli* O78 K80, *E. coli* O1 K1, *E. coli* O2 K1.

Concernant le choix des disques imprégnés d'anti-infectieux à intégrer dans les antibiogrammes, le laboratoire dispose de listes minimales validées par le comité de pilotage en fonction de l'espèce animale et de l'étiologie bactérienne. Ces molécules ont été choisies suivant leur(s) intérêt(s) thérapeutique ou (et) épidémiologique.

Ces listes de bactéries et d'antibiotiques suivis par le RESAPATH sont mises à jour régulièrement en fonction des espèces bactériennes émergentes et des nouvelles molécules mises sur le marché. Ainsi, chez la dinde, *Ornithobacterium rhinotracheale* est de plus en plus souvent isolé dans des cas d'aérosacculites et de pneumonies [VAN EMPEL et HAFEZ (1999), EUZEBY (1999)]. L'ajout de cette bactérie dans la liste du RESAPATH sera donc discuté lors d'une réunion du comité de pilotage.

## DIFFUSION DES RÉSULTATS

Les résultats issus du RESAPATH sont diffusés sous deux formes. Il y a, d'une part, un bulletin semestriel qui comprend des données techniques et bibliographiques destinées aux membres du réseau. D'autre part, les

résultats épidémiologiques sont publiés au niveau national et international après avis du comité de pilotage.

Une première synthèse réalisée sur les commémoratifs montre que *E. coli* est la bactérie la plus fréquemment isolée, quelle que soit l'espèce animale (figure 2 et tableau I).

Concernant les pathologies en filière bovine (figure 2), ce sont celles d'origine digestive qui donnent le plus souvent lieu à la réalisation d'antibiogrammes (55 %). Pour la filière porcine, le recoupement des données des tableaux II et III montre qu'il y a trois pathologies majoritaires qui ont chacune une prévalence équivalente (environ 25 %) : respiratoire, digestive et urinaire. Chez les volailles, où les animaux sont difficilement observables de façon individuelle, c'est l'augmentation anormale de la mortalité qui est souvent le premier symptôme mesurable (tableau II).

Pour cette filière, il y a donc un fort pourcentage de renseignements manquants au niveau de la pathologie (53 %).

Les données épidémiologiques actuelles sur la résistance aux antibiotiques seront soumises à la prochaine réunion du comité de pilotage avant leur diffusion. Ces données seront également confrontées aux résultats d'un essai inter-laboratoires concernant l'identification des bactéries et la réalisation des antibiogrammes.

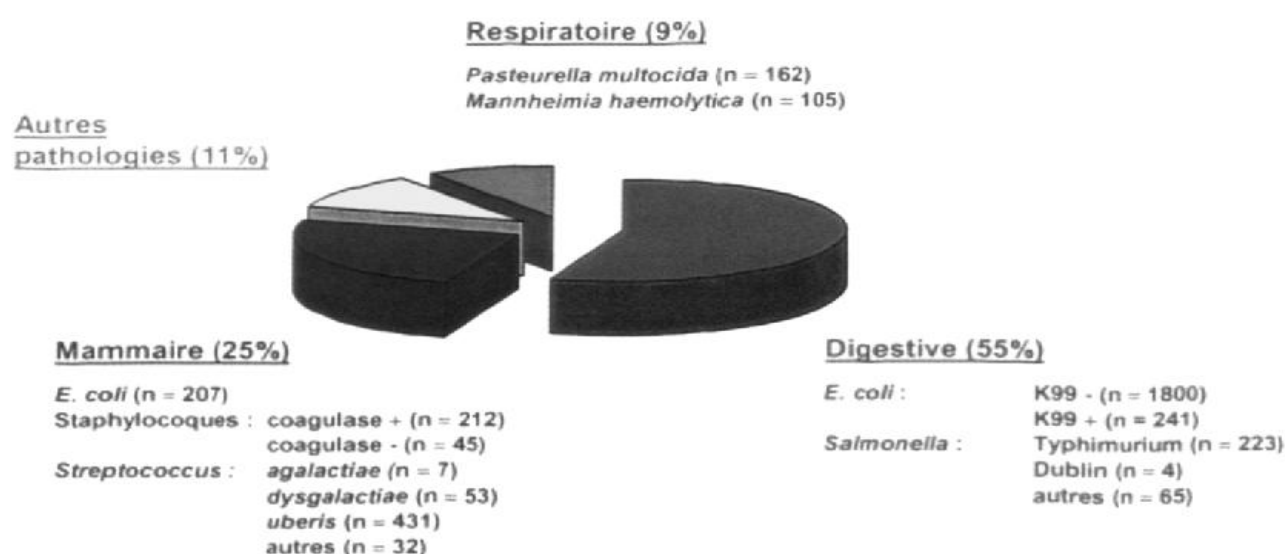


Figure 2.

Synthèse des pathologies et des étiologies bactériennes pour la filière bovine (données 1999/2000).

**Tableau I.**  
Répartition des bactéries isolées dans les filières porcine et avicole  
entre juillet 2001 et juin 2002.

Filière avicole 1 875 antibiogrammes		Filière porcine 1 574 antibiogrammes	
Bactérie	%	Bactérie	%
<i>E. coli</i> NT <sup>(1)</sup>	44,6	<i>E. coli</i> NT <sup>(1)</sup>	52,4
<i>E. coli</i> O78 K80	20,1	<i>Pasteurella multocida</i>	14,9
<i>E. coli</i> O2 K1 <sup>(1)</sup>	14,1	<i>Streptococcus suis</i>	9,1
<i>Staphylococcus</i>	5,2	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	6,0
<i>Salmonella</i>	4,9	<i>E. coli</i> K88	5,3
<i>Pasteurella multocida</i>	4,6	<i>Staphylococcus</i>	5,0
<i>Ornithobacterium rhinotracheale</i>	3,7	<i>Haemophilus parasuis</i>	2,5
<i>E. coli</i> O1K1	1,6	<i>Salmonella</i>	2,2
<i>Streptococcus</i>	0,7	<i>Streptococcus</i> autre que <i>suis</i>	1,3
<i>Mannheimia haemolytica</i>	0,5	<i>Actinobacillus suis</i>	1,2
		<i>Mannheimia haemolytica</i>	0,1

<sup>(1)</sup> Non typable ou non typé avec les réactifs pour la détection des sérovars O78 K80, O1 K1, O2 K1 pour les volailles et K88 pour le porc.

**Tableau II.**  
Répartition des pathologies ou symptômes pour les antibiogrammes  
concernant les filières porcine et avicole réalisés entre juillet 2001 et juin 2002.

Filière avicole 1 875 antibiogrammes		Filière porcine 1 574 antibiogrammes	
Pathologie ou symptôme	%	Pathologie ou symptôme	%
Non précisé	52,6	Non précisé	25,0
Mortalité	23,7	Respiratoire	21,9
Respiratoire	10,5	Digestive	21,5
Autres	7,7	Autres	16,2
Septicémie	5,5	Urinaire	15,4

**Tableau III.**  
Répartition des prélèvements pour les antibiogrammes  
concernant les filières porcine et avicole réalisés entre juillet 2001 et juin 2002.

Filière avicole 1 875 antibiogrammes		Filière porcine 1 574 antibiogrammes	
Prélèvements	%	Prélèvements	%
Foie	42,7	Voie respiratoire	25,9
Tissus cardiaques	18,1	Origine digestive	24,7
Autres	13,2	Urine	23,3
Non précisé	12,8	Autres	19,8
Voie respiratoire	8,9	Non précisé	6,3
Moelle osseuse	4,3		



## CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

L'expérience acquise avec la filière bovine a permis la détection de nouveaux phénotypes de résistance et l'étude des mécanismes correspondants [CHASLUS-DANCLA et al. (1987), MARTEL et al. (1995)] ainsi qu'une meilleure connaissance globale de l'antibiorésistance dans les élevages et donc une meilleure orientation thérapeutique. Grâce à l'extension aux filières avicole et porcine, la surveillance et les intérêts qui en résultent sont maintenant généralisés à la majorité des animaux destinés à la consommation humaine. De plus, par son suivi des recommandations de l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (Onerba), le RESAPATH peut confronter ses données à celles des réseaux de surveillance en médecine humaine.

L'amélioration de la précision et de la régularisation des envois de résultats de la part des laboratoires est une des perspectives du RESAPATH. Un travail plus particulier est à effectuer sur le transfert informatique des données. En effet, concernant les filières avicole et porcine, près de 80 % des résultats sont transmis par courrier électronique. Actuellement, le traitement des données reçues (détection des nouveaux phénotypes et des incohérences de résistance, épidémiologie) est réalisé à l'aide du logiciel Access®. Il est envisagé de réaliser ce traitement à l'aide d'un logiciel "expert", plus spécifique et plus puissant.

Le RESAPATH joue un rôle dans l'harmonisation des techniques de mesure de la résistance aux antibiotiques *in vitro* grâce à l'organisation d'essais inter-laboratoires. Les gestionnaires du réseau participent également à la transformation des textes COFRAC (Comité Français de l'Accréditation) existants en normes AFNOR (Association Française de Normalisation) avec, en parallèle, la création au sein du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) d'un sous-comité spécialisé dans les bactéries et les antibiotiques d'intérêt vétérinaire. Ce sous-comité aura notamment la charge de définir les concentrations et diamètres critiques pour les molécules utilisées uniquement chez l'animal.

## REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient les laboratoires d'analyses pour leur participation active, basée sur le volontariat.

Les auteurs remercient également la Direction Générale de l'Alimentation pour le soutien financier apporté au fonctionnement du RESAPATH.

## BIBLIOGRAPHIE

- AARESTRUP (F.M.), BAGER (F.), JENSEN (N.E.), MADSEN (M.), MEYLING (A.), WEGENER (H.C.). – Resistance to antimicrobial agents used for animal therapy in pathogenic, zoonotic and indicator bacteria isolated from different food animals in Denmark : a baseline study for the Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring Programme (DANMAP). *APMIS* 1998 ; 106 : 745-770.
- ACAR (J.), COURVALIN (P.). – La fin de l'âge d'or des antibiotiques. *La Recherche* 1998 ; 314 : 50-53.
- CA-SFM (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie). – Communiqué 2002 ; <http://www.sfm.asso.fr/Sect4/com2002.pdf>.
- CHASLUS-DANCLA (E.), GERBAUD (G.), MARTEL (J.L.), LAGORCE (M.), LAFONT (J.P.), COURVALIN (P.). – Detection of a second mechanism of resistance to gentamicin in animal strains of *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemoter* 1987 ; 31 : 1274-1277.
- EUZEBY (J.P.). – Dictionnaire de bactériologie vétérinaire. 1999 ; <http://www.bacterio.cict.fr>.
- FEILLOU (C.), MARTEL (J.L.). – Texte français de référence pour l'application du programme d'accréditation n° 116 du COFRAC au titre de la détermination *in vitro* de la sensibilité des bactéries aux anti-infectieux par la méthode de diffusion à partir de disques. 1996 ; Pr 116/00/BA20/00.
- MARTEL (J.L.), CHASLUS-DANCLA (E.), COUDERT (M.), POUMARAT (F.), LAFONT (J.P.). – Survey of antimicrobial resistance in bacterial isolates from diseased cattle in France. *Microb. Drug Resist.* 1995 ; 1 (3) : 273-283.
- MARTEL (J.L.), TARDY (F.), BRISABOIS (A.), LAILLER (R.), COUDERT (M.), CHASLUS-DANCLA (E.). – The French antibiotic resistance monitoring programs. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2000 ; 14 : 275-283.
- MORENO (M.A.), DOMINGUEZ (L.), TESHAGER (T.), HERRERO (I.A.), PORRERO (M.C.). – Antibiotic resistance monitoring : the Spanish program. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2000 ; 14 : 285-290.
- O'BRIEN (T.F.). – The complex Processes of antimicrobial resistance and the information needed to manage them. *Military Medicine* 2000 ; 165 suppl. 2 : 12-15.
- ROUVEIX (B.). – La guerre contre l'antibiorésistance. *Pyrexie* 2001 ; 5 (5) : 137.
- SAHM (D.F.), TENOVER (F.C.). – Surveillance for the emergence and dissemination of antimicrobial resistance in bacteria. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 1997 ; 11 (4) : 767-783.
- SANDERS (P.). – Résistance aux antibiotiques en pratique vétérinaire. État des lieux et mesures de prévention. *Antibiotiques* 2001 ; 3 : 225-232.
- STELLING (J.M.), O'BRIEN (T.F.). – Surveillance of antimicrobial resistance : the WHONET Program. *Clin. Infect. Dis.* 1997 ; 24 suppl. 1 : 157-168.
- VAN DEN BOGAARD (A.E.), STOBBERINGH (E.E.). – Epidemiology of resistance to antibiotics. Links between animals and human. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2000 ; 14 : 327-335.
- VAN EMPEL (P.C.M.), HAFEZ (H.M.). – *Ornithobacterium rhinotracheale* : a review. *Avian Pathol.* 1999 ; 28 : 217-227.
- WRAY (C.), GNANOU (J.C.). – Antibiotic resistance monitoring in bacteria of animal origin : analysis of national monitoring programmes. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2000 ; 14 : 291-294.

# ÉTAT DES LIEUX DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES CHEZ L'ANIMAL EN FRANCE: FAITS MARQUANTS ET TENDANCES

## ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN ANIMALS IN FRANCE: HIGHLIGHTS AND TRENDS AND MAIN ISSUES

Par Jean-Yves MADEC<sup>1</sup>

(Communication présentée le 17 novembre 2011)

### RÉSUMÉ

En France, la résistance aux antibiotiques des bactéries pathogènes pour les animaux est surveillée par le réseau RESAPATH. Créé en 1982, ce réseau collecte aujourd'hui près de 25 000 données d'antibiogrammes par an. Il est membre de l'Observatoire National de l'Épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA), qui fédère, par 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 de la résistance bactérienne, chez l'homme et l'animal; elle est particulièrement importante dans un contexte où les efforts pour la réduction des taux de résistance doivent nécessairement être couplés. Des tendances sont mises en évidence, telles que l'augmentation de la résistance des entérobactéries aux céphalosporines de dernière génération. La multirésistance de nombreuses souches bactériennes est également un constat inquiétant. Au final, l'un des leviers pour une diminution de la résistance chez l'animal réside dans l'élaboration de recommandations d'usage au sein de chaque filière, dans un ordre de priorité ciblant les maladies les plus concernées. Cette démarche du bon usage des antibiotiques, bien établie en pratique médicale humaine, devra impliquer tous les acteurs de la profession vétérinaire autour d'un objectif de réduction quantitative de l'usage qui doit rester conciliable avec la préservation des soins aux animaux.

**Mots-clés :** antibiorésistance, animal, tendances.

### SUMMARY

*In France, antimicrobial resistance in animals is monitored by the RESAPATH network. Created in 1982, this network currently collects about 25,000 data on antibiotic sensitivity testing per year. RESAPATH is also a member of ONERBA (Observatoire National de l'Épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques), which includes sixteen other networks monitoring antibiotic resistance in humans, both in hospital and private practice settings. The organization collects on a continuous basis data on bacterial resistance in humans and in animals. This pooling of data plays an important role, as efforts to reduce resistance levels must necessarily involve both human and animal prescriptions. Current trends include the increased resistance of Enterobacteriaceae to third and fourth generation cephalosporins. Multidrug-resistance of numerous bacterial strains is also a cause for concern. One of the ways to reduce bacterial resistance in animals is to provide recommendations for use for each livestock sector, with a priority for the diseases most affected by the problem. This approach on good antimicrobial practice, well established in human medicine, must involve all the actors of the veterinary profession, and aims to reduce the use of veterinary antibiotics without jeopardizing animal healthcare.*

**Key words:** antimicrobial resistance, animal, trends.

(1) Anses, Laboratoire de Lyon, Unité Antibiorésistance et Virulence bactériennes, 31 avenue Tony Garnier, 69364 Lyon Cedex 07.

Les antibiotiques permettent de lutter contre les infections bactériennes, chez l'homme comme chez l'animal, mais leur usage conduit rapidement à la sélection de bactéries résistantes. Ce point constitue une question majeure sur le plan sanitaire, relayée par le corps médical qui décrit souvent le secteur vétérinaire comme un fort contributeur à cette situation. Cette analyse est également renforcée par le fait que les mêmes familles d'antibiotiques sont utilisées chez l'homme et chez l'animal. Pour autant, ce ne sont pas nécessairement les mêmes clones bactériens qui circulent dans ces deux réservoirs, ni nécessairement les mêmes gènes de résistance ou les mêmes supports génétiques mobiles. Les preuves de l'impact de la médecine vétérinaire sur l'antibiorésistance des bactéries chez l'homme restent à ce titre très limitées. Il convient donc d'aborder ce débat avec toute la rigueur nécessaire pour documenter le thème de l'antibiorésistance chez l'animal : il faut identifier, sans complaisance, les situations dans lesquelles une transmission entre l'animal et l'homme peut être confirmée (toxi-infection alimentaire, contact professionnel) et celles dans lesquelles médecins et vétérinaires contribuent de façon largement indépendante à alimenter leur propre réservoir. Pour autant, dans les deux cas, des pistes d'action doivent être proposées, même si le lien animal-homme n'est pas documenté. Chez l'animal, les pratiques à risque doivent être identifiées et l'usage raisonné des antibiotiques mis en avant, avec le double objectif de santé publique et de santé animale.

Cette communication a pour objectif de dresser un état des lieux de la résistance aux antibiotiques chez l'animal, d'identifier les principales tendances et de discuter la façon de mettre en perspective une réduction de l'usage des antibiotiques permettant une diminution de la prévalence de l'antibiorésistance dans les prochaines années. Après un rappel du dispositif de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries pathogènes des animaux, l'exposé identifiera quelques faits marquants qui peuvent structurer la réflexion de l'ensemble de la profession vétérinaire.

## LE RÉSEAU DE SURVEILLANCE DE L'ANTIBIORÉSISTANCE CHEZ LES PATHOGÈNES ANIMAUX (RESAPATH)

Le réseau RESAPATH, créé en 1982 sous le nom de RESABO (pour BOvins), est aujourd'hui structuré autour de soixante laboratoires d'analyses et collecte les données d'antibiogrammes de bactéries pathogènes animales provenant de quatre-vingt-quatorze départements français. Ces dernières sont isolées de prélèvements d'animaux malades traités par les vétérinaires praticiens dans le cadre de leur activité de clientèle. Sous la gouvernance de l'ANSES, le RESAPATH est co-animé par les laboratoires de Lyon et de Ploufragan-Plouzané, et de nombreux dispositifs (dont l'organisation d'essais inter-laboratoires annuels) fiabilisent la qualité des données recueillies. En 2010, un total de 24 274 antibiogrammes a été enregistré, positionnant ce réseau à un rang de couverture équivalent à celui des plus grands réseaux médicaux français sur ce sujet (<http://www.resapath.anses.fr>). Le

RESAPATH est également le seul réseau vétérinaire membre de l'Observatoire National de l'Épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA), qui fédère, par ailleurs, seize réseaux de surveillance de la résistance bactérienne chez l'homme, en ville et à l'hôpital (<http://www.onerba.org/>). Cette intégration permet la mise en commun permanente des données humaines et animales de la résistance bactérienne et en assure une vision conjointe, particulièrement importante dans un contexte où les efforts pour la réduction des taux de résistance doivent nécessairement être couplés.

En complément des filières bovine, puis porcine et avicole, historiquement au cœur des préoccupations de la surveillance, le RESAPATH a plus récemment étendu son périmètre à l'ensemble des espèces animales et, notamment, aux animaux de compagnie. Les résultats de la surveillance permettent ainsi d'identifier les secteurs (filières, maladies, ...) où l'antibiorésistance est la plus prévalente; ils sont d'ailleurs en corrélation avec ceux des enquêtes épidémiologiques sur les usages. À l'évidence, considérer de façon globale l'antibiorésistance des pathogènes de l'animal ne suffit pas pour envisager des leviers d'action pertinents. Il est, en effet, essentiel de mettre en lumière ces aspects à des niveaux de détail suffisants.

D'autres dispositifs au plan européen permettent aussi de préciser la prévalence de la résistance acquise par espèce bactérienne (*Escherichia coli*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Staphylococcus aureus*, entérocoques) (<http://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/2154.htm>). La **figure 1** illustre, par exemple, la prévalence moyenne de la résistance en Europe pour l'espèce *E. coli*, par réservoir ou filière de production pour l'année 2009. S'il existe de grandes variations selon les pays, la France montre, généralement, une prévalence de la résistance inférieure à la moyenne européenne. Enfin, on notera une plus grande prévalence de la résistance, quelle que soit la filière, pour des antibiotiques anciens comme l'ampicilline, les tétracyclines, la streptomycine, les sulfamides, à l'exception des quinolones (acide nalidixique) et des fluoroquinolones (ciprofloxacine) dans la filière avicole.

### Faits marquants et tendances

Outre d'analyser les données brutes de résistance par filière animale / maladie / espèce bactérienne, la surveillance phénotypique du RESAPATH est étroitement associée - point fondamental - à une surveillance au niveau moléculaire, qui permet d'évaluer plus finement la portée des enjeux de santé publique lorsque des mécanismes de résistance ou des clones bactériens identiques sont retrouvés chez l'homme et l'animal (Béta-Lactamases à Spectre Élargi/Étendu (BLSE), *E. coli* ST131, *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) ST398, ...). Cette caractérisation génotypique fournit également des clés de compréhension sur l'épidémiologie de l'antibiorésistance chez l'animal, permettant des hypothèses sur sa diffusion entre filières animales lorsque sont mis en évidence des supports moléculaires identiques. Ce paragraphe a pour objectif de présenter quelques faits marquants et messages scientifiques concernant l'antibiorésistance chez les animaux.

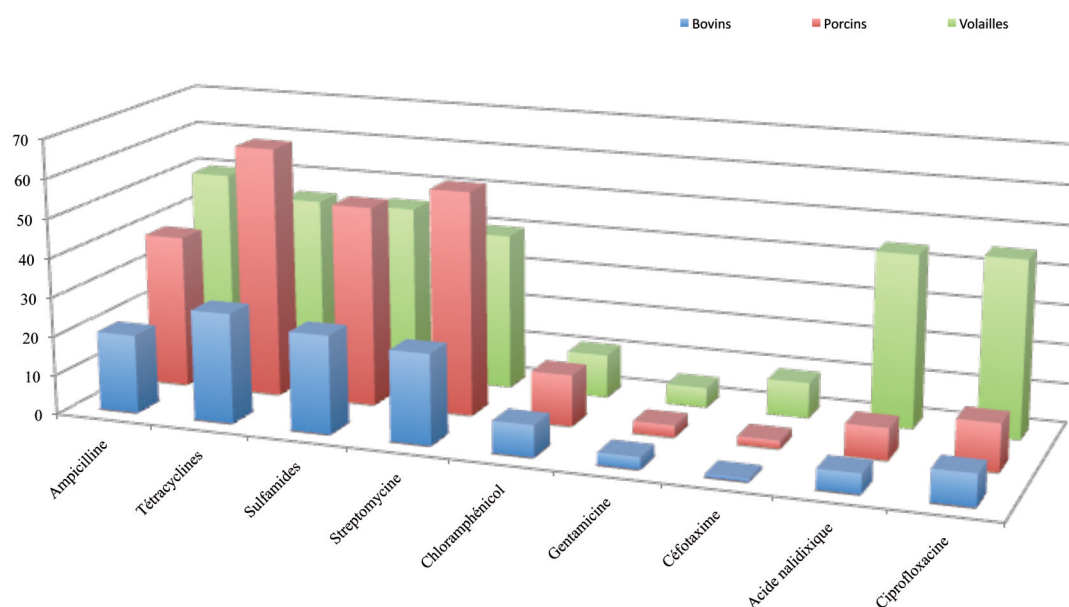


Figure 1 : Prévalence moyenne (%) de la résistance d'Escherichia coli à divers antibiotiques chez des animaux sains (abattoir) et en fonction de la filière de production en Europe (2009).

Résistance aux céphalosporines de dernière génération

Un premier fait concerne l'augmentation régulière des taux de résistance d'E. coli aux céphalosporines de troisième et quatrième générations (C3G/C4G : ceftiofur et ceftiofime) dans les filières porcine, bovine et avicole. Elle est particulièrement notable dans la filière poule/poulet (figure 2), où la proportion de souches résistantes est passée de 7% en 2008 à près de 25% en 2010. Le principal mécanisme en cause est la production d'enzymes BLSE, bien connues en médecine humaine depuis les années 1985, particulièrement en France, et identifiées dans le réservoir animal depuis le début des années 2000.

Multirésistance des bactéries

La multirésistance de nombreuses bactéries animales est un second aspect à retenir car elle autorise une pression de sélection par l'ensemble des antibiotiques vis-à-vis desquels la souche est résistante. Les débats récents concernant les restrictions possibles de l'usage des antibiotiques vétérinaires sont principalement centrés sur les C3G/C4G et les fluoroquinolones. Cela soulève la question de l'impact que peut avoir l'usage d'antibiotiques plus anciens (tétracycline, sulfamide/triméthoprim, ...) dans la sélection de la résistance. De nombreuses données de la littérature renforcent également les

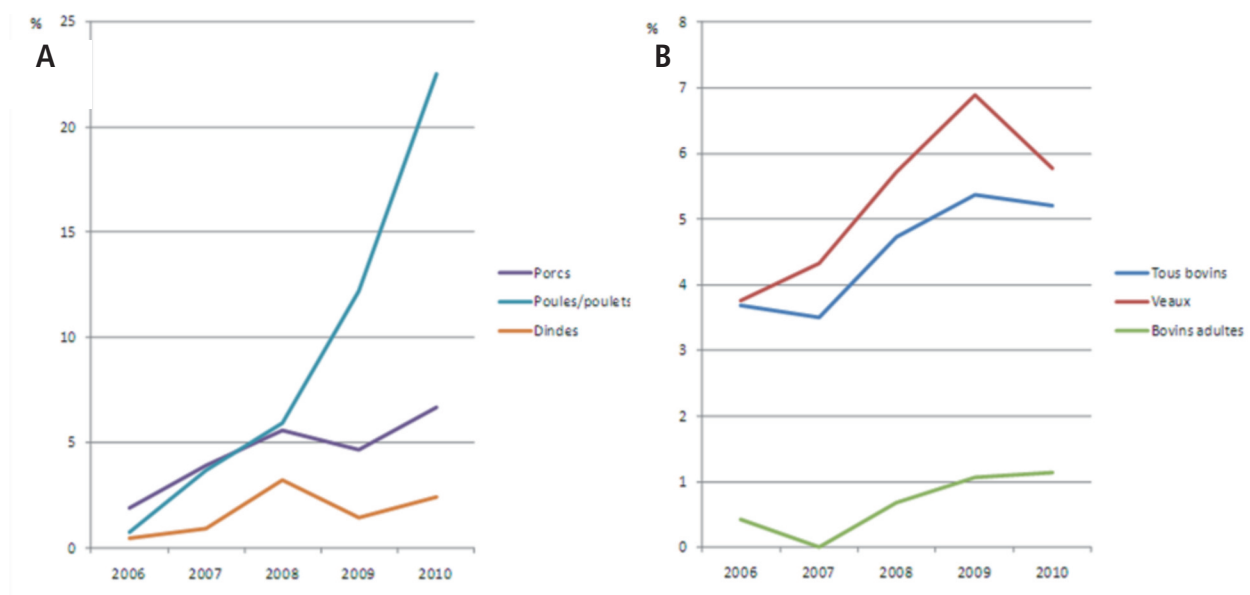


Figure 2 : Évolution de la résistance d'Escherichia coli au ceftiofur (C3G) chez des animaux malades en France (2006-2010) : (A) en filière avicole et porcine (B) en filière bovine



hypothèses de co-sélection de la résistance, y compris par l'usage de préparations à base d'ions métalliques (cuivre, zinc, etc.) (Cavaco *et al.* 2011). Enfin, ce sont les données moléculaires qui montrent que plusieurs gènes de résistance sont très souvent portés par le même plasmide, voire le même intégron, au sein d'une même bactérie (Meunier *et al.* 2010). Lorsque ces gènes sont chromosomiques, les possibilités de co-sélection existent également, comme le montrent les souches de *Salmonella* Typhimurium DT104 hébergeant l'îlot génomique SG11 (*Salmonella* Genomic Island) (Targant *et al.* 2010).

En outre, la multi-résistance des souches d'*E. coli* productrices de BLSE constitue probablement l'enjeu le plus préoccupant. En effet, chez les bovins, les porcs et les poules et poulets, la grande majorité des souches d'*E. coli* résistantes au ceftiofur le sont également aux tétracyclines (bovins: 99 %, porcs: 77 %, poules et poulets: 94 %, données RESAPATH). Plus encore, 86 % des souches d'*E. coli* résistantes au ceftiofur et aux tétracyclines le sont aussi à l'association sulfamide/triméthoprim, tandis que 88 % des souches d'*E. coli* résistantes au ceftiofur, à la tétracycline, à l'association sulfamides/triméthoprim, à la gentamicine et au florfenicol le sont aussi aux fluoroquinolones. Ces résultats illustrent à quel point les souches bovines d'*E. coli* productrices de BLSE (qui représentent la quasi-totalité de celles résistantes au ceftiofur) sont très largement multi-résistantes, et en particulier à des antibiotiques massivement utilisés en médecine vétérinaire (tétracyclines, sulfamide/triméthoprim). Une conséquence directe est la possibilité d'entretien et d'accroissement du réservoir de souches d'*E. coli* BLSE, non seulement par l'usage des C3G/C4G, mais également par celui d'autres molécules, pour autant peu (ou pas) ciblées dans les discussions sur les usages.

#### Dissémination de l'antibiorésistance

Un troisième élément dans la compréhension de l'antibiorésistance des bactéries chez l'animal relève de notre connaissance des mécanismes moléculaires qui la déterminent, et en premier lieu, le fait que les gènes responsables soient ou non localisés sur des structures génétiques mobiles. Parmi ces dernières, les plus connues sont sans aucun doute les plasmides qui se transfèrent aisément entre cellules bactériennes et portent bon nombre de gènes de résistance, tels que ceux conférant la plupart des résistances aux C3/C4G. À ce titre, on peut constater qu'en France, le gène codant la BLSE la plus répandue chez l'animal (CTX-M-1) est principalement porté par le même plasmide chez *E. coli* ou *Salmonella*, que ce soit chez la poule ou la vache (Madec *et al.* 2011). De telles données montrent l'existence d'un réservoir commun de ces éléments génétiques qui circulent aisément d'une espèce animale à l'autre. Par ailleurs, d'autres exemples de dissémination de la résistance sont connus, comme l'expansion clonale illustrée précédemment par l'exemple de *Salmonella* Typhimurium DT104 ou l'identification récente de quatre grands clones de *S. aureus* responsables de la majorité des mammites bovines en région Rhône-Alpes (Sakwinska *et al.* 2011).

#### L'antibiorésistance est partout

Un quatrième message fort est d'admettre qu'aucun réservoir ne doit être considéré comme dépourvu de bactéries résistantes, même si, par construction intellectuelle, tout pourrait conduire à penser le contraire. Par exemple, on pourrait croire n'avoir aucune chance d'identifier d'entérocoques résistants à la vancomycine dans des fèces de bovins. Au contraire, nous avons mis en évidence chez des bovins sains, prélevés à l'abattoir, la présence du gène *vanA* conférant un haut niveau de résistance aux glycopeptides - des antibiotiques d'usage strictement hospitalier - chez des souches d'*Enterococcus faecalis* et *E. faecium* (Haenni *et al.* 2009). Le terreau d'une sélection de résistance existe ainsi au sein de tout réservoir, démontrant qu'aucune logique dans l'usage de tel ou tel antibiotique ne peut exclure *a priori* l'amplification d'un phénomène présent, la plupart du temps à bas-bruit, dans la flore commensale.

#### Transfert animal-homme

La question du transfert animal-homme de la résistance aux antibiotiques constitue probablement le point central du débat. Comme évoqué plus haut, les passerelles de transmission documentée à l'homme, de l'antibiorésistance d'origine animale, sont finalement assez peu nombreuses. L'exposition professionnelle en est une, et l'épisode du staphylocoque doré résistant à la métilicine (SARM) de type ST398, d'origine porcine, est un exemple (Witte *et al.* 2007). La voie alimentaire en est indiscutablement une seconde, et les toxi-infections alimentaires humaines dues à des salmonelles multi-résistantes l'illustrent. Par contre, dans ces deux exemples, on voit bien que le réservoir humain n'a pas été envahi par des souches animales résistantes car à l'échelle populationnelle, ces événements contribuent de façon très faible au débat. Notons aussi que les céphalosporines de dernière génération ont eu leurs lettres de noblesse en tant qu'antibiotiques dits « critiques » en médecine humaine, en raison de leur statut de dernière option thérapeutique dans le traitement des salmonelloses de l'enfant, alors que l'écrasante majorité des enzymes de type BLSE chez l'animal ne se trouve pas chez *Salmonella*, mais chez *E. coli*. Enfin, les exemples de transmission inverse de la résistance, c'est-à-dire de l'homme à l'animal, existent également. Ils sont, de façon similaire, liés à un contact étroit de type professionnel comme dans le cas de la mammite bovine due à un clone épidémique hospitalier bien connu en France (Haenni *et al.* 2011) ou de type familial par l'intermédiaire de l'animal de compagnie (l'essentiel des SARM trouvés chez le chien sont des clones humains (Haenni *et al.* in press).

Pour autant, aucun des éléments présentés ci-dessus ne doit constituer une excuse à l'inaction, et les progressions des taux d'antibiorésistance dans les réservoirs animaux et humain, fussent-ils indépendants, doivent impérativement conduire à une prise de conscience de l'urgence d'une diminution de l'usage de ces molécules. En revanche, ces éléments visent à rééquilibrer certains discours, parfois caricaturaux, tendant à identifier trop facilement des relations causales simplistes.

### Quelles perspectives pour la médecine vétérinaire ?

La médecine vétérinaire a pris conscience de l'importance de l'enjeu de santé publique sur cette question. Un plan « antibiotiques » ministériel a été lancé en 2011, des actions se structurent au sein de certaines filières de production (porcine, par exemple), et d'autres devraient suivre. La médecine vétérinaire des animaux de compagnie est également dans cette démarche, comme le montre la prise en compte de l'usage des antibiotiques en dermatologie canine.

L'un des leviers essentiels pour aboutir à une diminution de l'antibiorésistance d'origine animale réside dans l'élaboration de recommandations, pour chaque espèce animale et ce, dans un ordre de priorité ciblant les maladies les plus concernées. En effet, si le contexte politique est assurément très tendu en raison d'une situation sanitaire désormais critique en médecine humaine, l'objectif d'une réduction de 25% de la prescription vétérinaire en cinq ans doit rester conciliable avec la nécessité de soins chez l'animal. Il doit être atteint en utilisant des guides de bon usage (protocoles de soins), construits autour d'entités cliniques et zootechniques ciblées, à l'image des recommandations médicales.

Les grandes lignes à suivre pour construire ces recommandations doivent être issues des données scientifiques disponibles. En effet, les niveaux de résistance sont hétérogènes selon les types de production et les maladies associées. Les résultats de surveillance permettent donc d'identifier les secteurs prioritaires. Par exemple, plus de 85% des souches d'*E. coli* isolées des diarrhées du veau sont résistantes à l'amoxicilline et constituent le réservoir bovin des BLSE. *A contrario*, les souches d'*E. coli* isolées de mammites de la vache laitière restent sensibles à la plupart des antibiotiques. Ces données reflètent la diversité des consommations d'antibiotiques au sein d'une même filière et la part contributive de chaque secteur de production animale au problème global. Tous ces éléments montrent donc assez simplement que des protocoles de soins pourraient être établis en priorité dans certaines entités cliniques/zootechniques.

Les recommandations d'usage doivent aussi tenir compte des données sur les liaisons entre gènes de résistance, qui constituent la base moléculaire de la co-sélection. À titre d'exemple, la mise sur le marché du florfenicol en 1995 contre les infections respiratoires bovines par *Pasteurellaceae* n'a pas entraîné de résistance chez *Pasteurella* (moins de 0,01% des souches isolées (Kehrenberg *et al.* 2006), malgré un usage massif de cette molécule. En revanche, en 2009, plus de 20% des souches d'*E. coli* du veau sont résistantes à cet antibiotique, alors que le florfenicol n'est pas indiqué dans le traitement des diarrhées. Plus encore, de récents travaux de notre laboratoire montrent que l'usage du florfenicol peut sélectionner la résistance aux céphalosporines de troisième génération (C3G), puisque des souches d'*E. coli* co-résistantes ont été identifiées (Meunier *et al.* 2010). La relation entre usage et résistance présente donc des niveaux de complexité que les données de biologie moléculaire permettent de décrypter. Il convient de les inclure dans la

réflexion sur les recommandations d'usage, afin de ne pas limiter l'action aux seuls antibiotiques critiques (C3G/C4G, fluoroquinolones).

Les recommandations d'usage doivent également porter en priorité sur les résistances à haut risque d'acquisition par les bactéries ou de forte transmission entre espèces animales, y compris à l'homme. Les données scientifiques montrent que certains clones ou résistances diffusent très rapidement, alors que d'autres sont plus inertes ou montrent une acquisition de la résistance plus laborieuse. Nos travaux ont montré, par exemple, que le principal streptocoque bovin (*Streptococcus uberis*), dont l'écosystème est déjà beaucoup moins favorable aux échanges génétiques que celui du pneumocoque humain, devenait de surcroît difficilement résistant à la pénicilline G par mutation (Haenni *et al.* 2010). La connaissance de ces spécificités animales permet de classer les usages à plus ou moins haut risque et donc, les recommandations à établir en priorité.

Enfin, si ces données d'épidémiologie, moléculaire ou non, constituent un point de départ pour l'établissement de recommandations d'usage, elles doivent ensuite être mises en regard de toutes les composantes de l'action de soin. Parmi celles-ci, on retiendra les retours des praticiens sur l'efficacité clinique des molécules, mais également l'existence ou non d'alternatives au traitement par les antibiotiques. Les contraintes zootechniques dans chaque filière sont aussi à considérer, de même que la nature des indications fournies par les industriels pour leurs spécialités. La nature des usages hors AMM doit également être prise en compte. L'établissement de protocoles de soins relèvera de consensus similaires à ceux mis en place en médecine humaine, et dont tous les acteurs ne peuvent qu'être bénéficiaires, face au risque d'une réglementation plus radicale sur la prescription vétérinaire.

### CONCLUSION

L'état des lieux de l'antibiorésistance chez l'animal nous conduit à faire un constat très variable selon les espèces animales, leurs maladies et les espèces bactériennes impliquées. La dynamique de sa diffusion est également différente selon la nature des mécanismes moléculaires en cause. Certains points essentiels ou inquiétants peuvent être mis en évidence grâce au dispositif de surveillance de l'antibiorésistance chez l'animal, au sein duquel le réseau RESAPATH joue un rôle central. L'établissement de protocoles de soins pour une liste finie d'entités pathologiques prioritaires constitue sans doute une réponse scientifiquement et politiquement indispensable de la part de la profession vétérinaire. Elle permettra de concilier un objectif de réduction quantitatif de l'usage avec des mesures opérationnelles préservant le soin des animaux. Elle constituera également une force de la profession dans son ensemble qui, tant qu'elle n'est pas transparente et organisée sur cette question, affiche une fragilité structurelle évidente. Cet enjeu concerne l'ensemble des acteurs, administrations, instances d'évaluation, industrie et professionnels de filière (vétérinaires et éleveurs). La teneur des

échanges entre les parties prenantes au cours des groupes de travail récents tenus dans le cadre du Plan National Antibiotiques témoignent d'une base de travail constructive (<http://agriculture.gouv.fr/>). Les consensus, puis les recommandations établies depuis les années 1995 en médecine humaine, et en ligne sur

le site de l'Afssaps (<http://www.afssaps.fr/>), constituent un guide pour une démarche similaire chez l'animal. Enfin, les avancées importantes dans certains secteurs de la pratique vétérinaire (dermatologie canine, par exemple) en démontrent la faisabilité.

## BIBLIOGRAPHIE

- Cavaco, L.M., Hasman, H., Aarestrup, F.M. 2011. Zinc resistance of *Staphylococcus aureus* of animal origin is strongly associated with methicillin resistance. *Veterinary Microbiology* 150:344–348.
- Meunier, D., Jouy, E., Lazizzera, C., Doublet, B., Kobisch, M., Cloeckaert, A. & Madec, JY. 2010. Plasmid-borne florfenicol and ceftiofur resistance encoded by the *floR* and *bla*CMY-2 genes in *Escherichia coli* isolates from diseased cattle in France. *Journal of Medical Microbiology* 59:467–471.
- Targant, H., Ponsin, C., Brunet, C., Doublet, B., Cloeckaert, A., Madec, JY. & Meunier, D. 2010. Characterization of resistance genes in multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhimurium isolated from diseased cattle in France (2002 to 2007). *Foodborne Pathogens and Disease* 7:419–425.
- Madec, JY., Doublet, B., Ponsin, C., Cloeckaert, A. & Haenni, M. 2011. Extended-spectrum beta-lactamase *bla*<sub>CTX-M-1</sub> gene carried on an IncI1 plasmid in multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium in cattle in France. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 66: 942–944.
- Sakwinska, O., Morisset, D., Madec, JY., 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 French isolates from the Rhône Valley. *Applied and Environmental Microbiology* 77: 3428–3432
- Haenni, M., Saras, E., Châtre, P., Meunier, D., Martin, S., Lepage, G., Ménard, MF., Lebreton, P., Rambaud, T. & Madec, JY. 2009. *vanA* in *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus casseliflavus* detected in French cattle. *Foodborne Pathogens and Diseases* 6 : 1107–1111.
- Witte, W., Strommenger, B., Stanek, C., & Cuny, C. 2007. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in humans and animals, Central Europe. *Emerging Infectious Diseases* 13: 255–258.
- Haenni, M., Galofaro, L., Ponsin, C., Bes, M., Laurent, F. & Madec, JY. 2011. Staphylococcal bovine mastitis in France: enterotoxins, resistance and the human Geraldine methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 66: 216–218.
- Haenni, M., Saras, E., Châtre, P., Médaille, C., Bes, M., Vandenesch, E., Madec, J.Y., Laurent, F. A. 2011. USA300 variant and other human-related methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains infecting cats and dogs in France. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2011 Dec 6, in press).
- Kehrenberg, C., Meunier, D., Targant, H., Cloeckaert, A., Schwarz, S., & Madec JY. 2006. Plasmid-mediated florfenicol resistance in *Pasteurella trehalosi*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 58: 13–17.
- Haenni, M., Galofaro, L., Ytrier, M., Giddey, M., Majcherczyk, P., Moreillon, P., & J.Y. Madec. 2010. Penicillin-binding protein (PBP) genes in *Streptococcus uberis* presenting a decreased susceptibility to penicillin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 54: 1140–1145.

# PLACE DE LA COLIBACILLOSE CHEZ LE JEUNE VEAU ET ANTIBIORÉSISTANCE DANS L'ALLIER (2011-2013)

## PART OF COLIBACILLOSIS IN YOUNG CALF SCOURS AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN FRANCE (2011 AND 2013)

Par Hélène LACROUTE<sup>(1)</sup>

(Communication présentée le 2 Juin 2016

Manuscrit accept e le 10 Juin 2016)

### RÉSUMÉ

Les gastroentérites néonatales sont une cause majeure de pertes économiques en élevage bovin. Nous avons fait un état des lieux de cette pathologie dans l'Allier entre 2011 et 2013 chez des veaux de moins de huit jours. *Escherichia coli*, les rotavirus, coronavirus et *Cryptosporidium* sont recherchés dans les selles. La prévalence des agents pathogènes est supérieure chez les veaux malades, mais d'autres facteurs de risque semblent intervenir. Les niveaux d'antibiorésistance observ es sont inquiétants et sont parfois corr el es à l'utilisation des molécules antimicrobiennes. Des mesures préventives sont indispensables pour réduire, face à ces maladies, le recours aux antibiotiques.

**Mots-clés :** diarrhée néonatale, *Escherichia coli*, rotavirus, coronavirus, *Cryptosporidium parvum*, facteur de risque, antibiotique, antibiorésistance, veau.

### ABSTRACT

*Diarrhea in newborn calves is a major cause of economic losses in farms. The aim of this study was to update our knowledge about the prevalence of the major pathogens in the French county of Allier between 2011 and 2013. Feces of 125 diarrheic and 61 healthy less than 8-day-old calves have been sampled. Major pathogens (Escherichia coli, rotavirus, coronavirus and Cryptosporidium) were looked for. Though the various pathogens were isolated more frequently in diarrheic calves, other factors are also prominent. The antimicrobial resistance is worrying and the use of some of antibiotics is associated with increased resistance in E. coli isolated from unhealthy calves. Prevention is a key factor to face newborn calves' diarrhea and to reduce the use of antibiotics.*

**Key words:** diarrhea, *Escherichia coli*, rotavirus, coronavirus, *Cryptosporidium parvum*, risk factor, antibiotic, antimicrobial resistance, bovine, newborn calf, Allier.

## INTRODUCTION

Le veau nouveau-né est très exposé aux agents pathogènes présents dans l'environnement ou h berg es par ses congénères. Des facteurs environnementaux favorisent la survenue de diarrhée/septicémie en augmentant l'exposition ou la sensibilité du veau à ces agents. La lutte contre ces maladies doit porter non seulement sur les agents pathogènes impliqu es mais aussi sur ces facteurs favorisants. Il est donc essentiel de les identifier pour mettre en place les mesures curatives et préventives nécessaires.

*Escherichia coli* reste l'un des principaux agents impliqu es dans les diarrhées/septicémies des veaux de moins d'une semaine. Il est parfois porteur de facteurs de virulence comme l'antigène CS31A ou F5, chez respectivement 25,7 % et 7,4 % des veaux malades (Fournier & Naciri, 2007). D'autres agents bactériens (salmonelles...), viraux (rotavirus, coronavirus...) ou parasitaires (*Cryptosporidium*...) sont aussi incrimin es, seuls ou en association (Blanchard, 2012). Le traitement antimicrobien est bien souvent insuffisant et la restauration du volume hydrique

(1) Dr. Vétérinaire, 30 Av de l'Europe, 63140 Châtel Guyon  
Courriel : helene.lacroute@gmail.com

et des équilibres ioniques est essentielle à la survie du veau malade. Il n'est pas non plus sans conséquence : il augmente le risque de voir émerger des résistances bactériennes qui, transmises aux germes de la flore commensale du tube digestif, la transforment en un réservoir de gènes de résistance. De tels gènes peuvent ensuite être transmis à des bactéries pathogènes contre lesquelles la lutte devient plus difficile, y compris à des bactéries infectant les humains, chez lesquelles peuvent apparaître de nouvelles résistances. On comprend ainsi les risques de développement de l'antibiorésistance, auxquels contribue l'utilisation des antibiotiques chez les animaux, en particulier celle des antibiotiques des dernières générations (céphalosporines de troisième et quatrième générations et fluoroquinolones).

Voulant rester une aide concrète aux vétérinaires praticiens et pour des raisons financières, nous nous sommes concentrés sur les principaux agents impliqués dans les diarrhées/septicémies des veaux de moins de huit jours identifiables en élevage. Le but est également de caractériser les *Escherichia coli* isolés et d'en étudier les profils d'antibiorésistance.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

### Critères d'inclusion des veaux et prélèvements

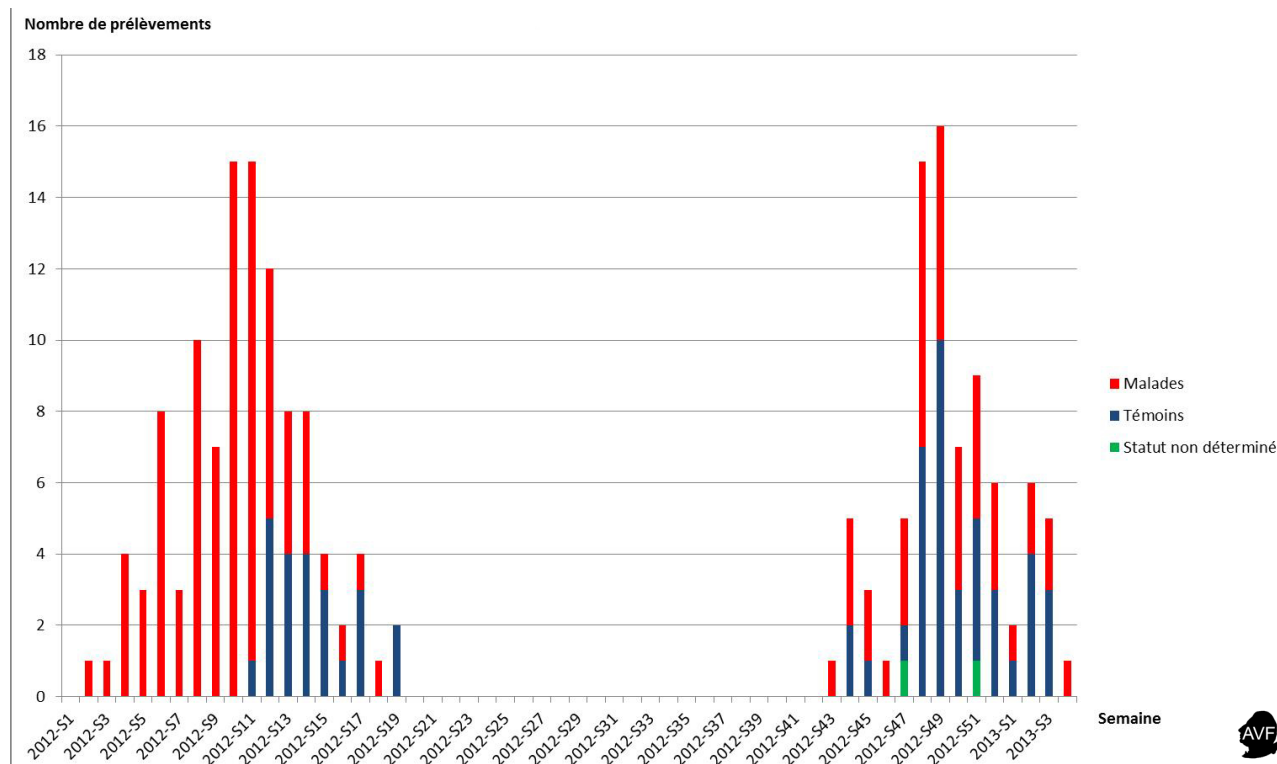
Le protocole de l'étude est présenté aux vétérinaires adhérents au Groupement Technique Vétérinaire de l'Allier, instigateur du projet, au cours de son assemblée générale en novembre 2011. Les vétérinaires de dix-sept cabinets répartis sur tout le département ont apporté leur concours.

Les veaux inclus dans l'étude, en 2012 et 2013, sont âgés de moins de huit jours et n'ont pas reçu d'antibiotique. Nous en avons retenu d'un à quatre par élevage, lors des deux saisons de prélèvement (janvier 2012-mai 2012 et octobre 2012-janvier 2013) (**figure 1, tableau 1**). Nous les classons en deux groupes : le lot M (malade) comprend les veaux présentant des signes de diarrhée et/ou de septicémie au moment du prélèvement ; ceux du lot T (témoin), apparemment indemnes, sont en plus choisis dans des élevages qui n'ont pas signalé de diarrhée ou septicémie au cours de la saison de vêlages précédente ni de l'année en cours. L'objectif est d'inclure 140 veaux dans le groupe M et 70 dans le groupe T.

Les prélèvements sont les mêmes, que les veaux appartiennent au groupe M ou T. Les fèces sont prélevées directement dans le rectum ou juste après leur émission. Elles sont récupérées dans des pots étiquetés et conservés entre +2 et +8 °C dans l'attente de leur envoi au laboratoire. Les prélèvements sont adressés, dans les conditions requises, au laboratoire Eurofins - Cœur de France dans les 48 heures, accompagnés chacun d'une feuille de commémoratifs.

Nb de veaux	Nb d'élevages
1 veau	165
2 veaux	8
3 veaux	4
4 veaux	1

**Tableau 1** : Nombre (Nb) de veaux prélevés par élevage.



**Figure 1** : Nombre de prélèvements réalisés en fonction de la semaine et du statut des veaux.



## Méthodes d'analyses

La recherche étiologique concerne les principaux agents identifiables au chevet des veaux malades. De même, les facteurs de virulence recherchés sont ceux disponibles sur le terrain.

## Rotavirus et coronavirus

La recherche des antigènes de rotavirus et de coronavirus est réalisée à l'aide de la trousse ELISA Pathasure® Enteritis (Biovet) (<http://www.biovet.ca/data/documents/mono/TRM-507-FR%20Pathasure%20Enteritis%204.pdf>). Les résultats de sensibilité et de spécificité du test par la méthode ELISA sont satisfaisants. En le comparant aux tests de référence, les spécificités sont respectivement de 77 % et 100 % pour les coronavirus et rotavirus (Thorns *et al.* 1992). Le résultat est qualitatif, considéré comme positif ou négatif pour chacun de ces virus (Blanchard, 2012). Toutefois, lorsque la coloration d'un puits est plus soutenue que celle du témoin négatif, mais beaucoup moins que celle du témoin positif, le résultat est considéré comme « positif faible ». Cette notion, bien que subjective, peut aider le vétérinaire dans sa démarche diagnostique. Dans notre analyse statistique, les résultats positifs et positifs faibles sont regroupés.

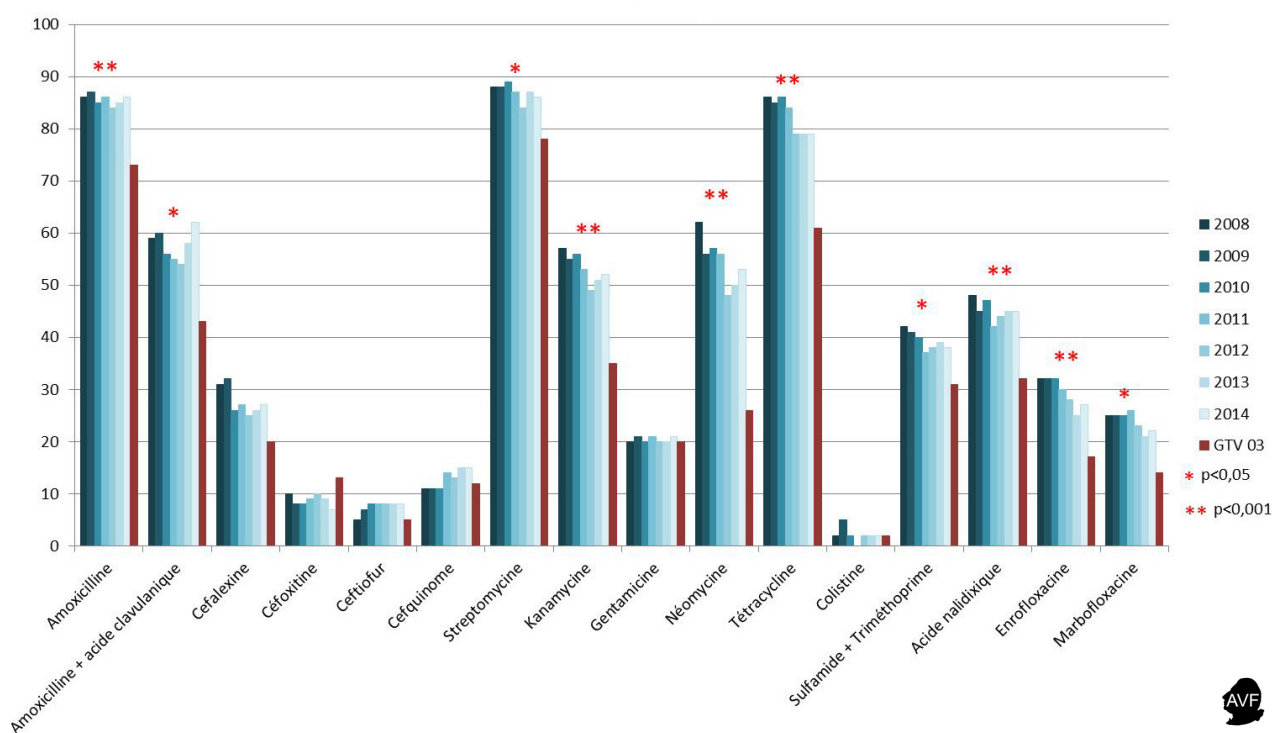
## Cryptosporidium

Les ookystes de *Cryptosporidium* sont identifiés selon la méthode de Naciri (Naciri, 1994), qui permet leur dénombrement semi-quantitatif. Une échelle de scores s'étend de 0 en l'absence d'ookystes, à 5 pour plus de 20 ookystes par champ.

## *Escherichia coli*

Pour dénombrer les *Escherichia coli*, on ensemence des géloses de Drigalski (Bio-Rad®) avec deux dilutions des fèces ( $10^{-6}$  et  $10^{-8}$ ). Après une incubation de 18 à 24 heures à 37 °C, le nombre de colonies formé est relevé. Pour la suite des opérations, nous nous sommes limités, pour des raisons économiques, à trois souches par veau. Ces souches sont repiquées sur gélose MINCA, puis identifiées par lecture d'une galerie ID 32E® (BioMérieux) par un lecteur MiniAPI® (BioMérieux). Elles sont ensuite typées par séro-agglutination sur lame avec des antisérums dirigés contre les antigènes capsulaire ou les fimbriae F5, F17, F41 et CS31A.

Conformément aux recommandations du CA-SFM (Comité de l'antibiogramme de la Société française de Microbiologie) (CA-SFM, 2013), la sensibilité à seize antibiotiques des souches isolées d'*E. coli* est systématiquement testée ([www.sfm-microbiologie.org/](http://www.sfm-microbiologie.org/)). Les modalités sont celles de la méthode de diffusion ou des disques du CA-SFM et la catégorisation clinique en sensible, intermédiaire ou résistant suit celles du CA-SFM-antibiogramme vétérinaire de 2013 ([http://www.sfm-microbiologie.org/page/page/showpage/page\\_id/90.html](http://www.sfm-microbiologie.org/page/page/showpage/page_id/90.html)). La liste des 16 antibiotiques testés est rapportée sur la **figure 2** (les disques sont fournis par Biorad, à l'exception de la cefquinome fournie par Oxoid).



**Figure 2** : *E. coli* : taux de résistance (%) chez les veaux M comparés à ceux du Résapath.

## Les enquêtes

Afin de compléter cette étude, trois questionnaires ont été rédigés à destination des éleveurs et de leurs vétérinaires. Le but est d'identifier les principaux facteurs de risque rencontrés. Les détails de ces questionnaires (libellé des questions, réponses et leurs pourcentages), trop longs pour être exposés dans cet article, peuvent être retrouvés dans notre thèse (Lacroute, 2014).

## Traitements statistiques des résultats

Les informations des fiches de commémoratifs jointes aux prélèvements et les résultats du laboratoire sont répertoriés dans différents classeurs Excel (Microsoft®). Les réponses aux questionnaires sont saisies dans un masque créé sous EpiData® 3.1 (Bruus & Lauritsen, 2008), permettant d'exporter ensuite ces données sous Excel.

Une fois les tableaux de données créés, les tests de Student, du Chi<sup>2</sup> et de Fischer sont réalisés à l'aide d'un site de statistiques (Collectif, 2013). Le logiciel de statistique EpiInfo® 7.0 (Centers for disease control and prevention, 2013) est également utilisé pour les analyses statistiques plus poussées. Pour des raisons de puissance statistique, l'étude de l'impact de l'exposition aux molécules sur les taux de résistance observés a nécessité de regrouper les molécules par famille. Par exemple, un veau exposé à une ou plusieurs céphalosporines est classé comme « exposé aux céphalosporines ». L'analyse molécule par molécule n'a pas été possible dans notre échantillon trop limité. Les résultats « intermédiaires » des antibiogrammes ont été regroupés avec les résultats « résistants ».

## RÉSULTATS

### Effectifs de l'étude

Le nombre total de veaux étant fixé à 140 pour le groupe M et 70 pour le groupe T, chaque cabinet vétérinaire s'est engagé à prélever 11 à 12 veaux malades et 5 à 6 veaux témoins. Le contrat est presque rempli avec un total de 190 veaux prélevés, dont 130 malades (M) et 62 témoins (T), soit respectivement 93% et 88 % des objectifs fixés.

		Malades	Témoins	Total	pa
Veaux positifs (%)	Rotavirus	18,4%	3,3%	13,4%	*
	Coronavirus	24,0%	3,3%	17,2%	*
	Cryptosporidium	24,8%	0%	16,7%	**
<i>E. coli</i> (% souches)	CS31A	33,4%	19,6%	28,7%	*
	F5	4,9%	0%	3,2%	*
	F17	3,0%	3,7%	3,2%	-
	F41	0%	0%	0%	-
	F5-F41	2,0%	0%	1,3%	-

**Tableau 2 :** Prévalence des agents pathogènes et types d'*E. coli* en fonction du statut des veaux. a probabilité ; \* :  $p < 0,05$  ; \*\* :  $p < 0,001$

Des résultats de prélèvements sont exclus de l'analyse statistique pour plusieurs raisons : statut du veau non spécifié (M ou T), âge au moment du prélèvement de fèces n'entrant pas dans les critères d'inclusion (> 8 jours). En définitive, les résultats concernant l'analyse des fèces portent sur les 125 veaux M et les 61 veaux T.

### Rotavirus, coronavirus et *Cryptosporidium*

Les prévalences de ces trois agents pathogènes chez les veaux M et T sont données dans le **tableau 2**. Quel que soit l'agent considéré, les différences observées entre les deux groupes sont significatives. Il est à noter qu'aucun veau T n'était porteur d'ookyste de *Cryptosporidium*.

L'étude des questionnaires met en évidence que ces agents sont plus fréquemment rencontrés chez les veaux M lorsque la surface allouée au couple mère-veau ou le paillage est jugé insuffisant par le vétérinaire (respectivement  $p = 0,037$  et  $p = 0,007$ ). Un quelconque effet de la vaccination des mères sur le statut des veaux ou sur leur excrétion virale n'a pas été démontré.

### *Escherichia coli*

#### Prévalences

Tous les prélèvements réalisés au cours des deux années, sauf un, sont au moins porteurs d'une souche d'*E. coli*. Les dénombrements varient d'un prélèvement à un autre, de  $1.10^6$  à  $7,4.10^9$  ufc/g de fèces (unités formant colonie par gramme de fèces), indépendamment du statut du veau. À partir des 186 prélèvements de fèces (125 M et 61 T), nous avons isolé 310 souches dont 203 chez les veaux M et 107 dans le groupe T : la différence du nombre moyen de souches isolées par veau (1,62 vs 1,75) n'est pas significative.

Cent treize des 310 souches portent au moins l'un des facteurs de virulence recherchés (88 souches issues de veaux M et 25, de veaux T). Plus de 75 % des souches présentent le facteur de virulence CS31A. Si l'on ne prend en compte que les souches que nous pouvons typer, les veaux M présentent en moyenne 0,70 souche caractérisée par l'un des quatre facteurs de virulence recherchés, contre 0,41 pour les

veaux T : cette différence est statistiquement significative ( $p = 0,0005$ ) (**tableaux 3 et 4**).

*E. coli* est isolée seule dans les fèces de 46,4 % des veaux M et de 93,4 % des veaux T ( $p = 0,0002$ ). Elle est associée à un seul des trois autres agents recherchés chez 40,8 % des veaux M et un peu moins de 7 % des veaux T. L'association de trois pathogènes est observée dans les fèces de 11,2 %, de veaux M mais jamais observée dans le lot T. Les quatre pathogènes ne sont identifiés dans les fèces que d'un seul veau, le colibacille étant une souche CS31A et le veau appartenant au groupe M (**tableau 5**).

#### Antibiorésistance chez les 310 souches isolées de *E. coli*

##### Taux de résistance à chaque antibiotique et influence du statut de l'animal

Les catégories cliniques intermédiaire et résistante sont combinées sous la seule rubrique résistante.

Indépendamment du statut des veaux, les taux de résistance à un antibiotique, (ou pourcentage de souches résistantes à cet antibiotique) sont très variables d'une molécule à une autre : sur l'ensemble des souches isolées, les valeurs varient d'1 % pour la colistine à 71,2 % pour la streptomycine (**tableau 6**). On retiendra que le taux de résistance à la cefquinone, céphalosporine de quatrième génération, est plus de deux fois supérieur à celui du ceftiofur, céphalosporine de troisième génération. L'utilisation de la streptomycine risque d'aboutir à un échec thérapeutique dans près de trois-quarts des cas. À l'inverse, la gentamicine est encore

E. coli	Malades	Témoins	Total
Souches typables	88	25	113
Souches ne présentant aucun des 4 facteurs recherchés	115	82	197
<b>Total</b>	<b>203</b>	<b>107</b>	<b>310</b>

**Tableau 3 :** Répartition du nombre de souches d'*E. coli* présentant ou non au moins un des facteurs de virulence en fonction du statut du veau.

Facteurs	Total		Malades		Témoins		p <sup>a</sup>	Significativité
	Nb	%	Nb	%	Nb	%		
CS31A	89	78,8	68	77,3	21	84	0,0103	*
F5	10	8,8	10	11,4	0	0	0,0172	*
F17	10	8,8	6	6,8	4	16	0,7417	-
F41	0	0	0	0	0	0	1	-
F5-F41	4	3,5	4	4,5	0	0	0,3024	-
<b>Total</b>	<b>113</b>		<b>88</b>		<b>25</b>		<b>0,0005</b>	<b>**</b>

**Tableau 4 :** *E. coli* : distribution des facteurs de virulence en nombre et pourcentage (%) selon le statut du veau.

<sup>a</sup> probabilité ; \* :  $p < 0,05$  ; \*\* :  $p < 0,001$

assez efficace, avec un taux de résistance de 15 % (et 20 % chez les veaux malades). La résistance aux tétracyclines est importante, avec plus de 60 % des *E. coli*. Au contraire, la colistine est l'antibiotique qui présente le plus faible taux de résistance (inférieur à 1%), avec seulement trois souches résistantes, toutes isolées de veaux malades.

Comme on peut l'observer dans le **tableau 7**, les taux de résistance des souches isolées des veaux M sont presque toujours supérieurs à ceux des souches issues des veaux T, et ce de façon significative pour 9 des 16 molécules testées :

- l'amoxicilline, avec un OR = 1,9741 (IC95% = [1,2097 ; 3,2215],  $p = 0,0061$ ) ;
- l'association amoxicilline + acide clavulanique, avec un OR = 2,4971 (IC95% = [1,4760 ; 4,2245],  $p = 0,0005$ ) ;
- la céfoxitine, avec OR = 2,4972 (IC95% = [0,9946 ; 6,2695],  $p = 0,0451$ ). Cette association n'est toutefois pas extrapolable en dehors de notre échantillon ;
- la cefquinome, avec un OR = 2,7315 (IC95% = [1,0115 ; 7,3764],  $p = 0,0401$ ) ;
- la streptomycine, avec un OR = 2,3764 (IC95% = [1,4342 ; 3,9375],  $p = 0,0007$ ) ;
- la gentamicine, avec OR = 3,4978 (IC95% = [1,5096 ; 8,1050],  $p = 0,0022$ ) ;
- l'acide nalidixique, avec OR = 2,8786 (IC95% = [1,5491 ; 5,3491],  $p = 0,0006$ ) ;
- l'enrofloxacin, avec OR = 3,3801 (IC95% = [1,3717 ; 8,3294],  $p = 0,0055$ ) ;
- la marbofloxacin, avec OR = 2,5932 (IC95% = [1,0360 ; 6,4913],  $p = 0,0359$ ).

Il est particulièrement intéressant de remarquer la très grande différence observée concernant l'acide nalidixique, molécule utilisée pour évaluer le risque d'apparition de résistance aux fluoroquinolones.

##### Taux de résistance des germes en fonction des cabinets vétérinaires responsables des prélèvements

À quelques exceptions près, aucune différence significative n'est mise en évidence entre les taux de résistance des germes isolés à partir des prélèvements réalisés par les différents cabinets vétérinaires. Si l'on analyse molécule par molécule les proportions de veaux présentant au moins une souche résistante, les différences entre clientèles ne sont significatives que dans quelques rares cas. Ainsi pour deux cabinets, les pourcentages de veaux ayant une souche ou plus, résistante à au moins une des pénicillines testées, est de 55 % et 59 %, ce qui est inférieur à la moyenne de l'ensemble des cabinets (81 %) (avec respectivement des OR de 0,2514 et 0,2877, des IC95% de [0,0721 ; 0,8759] et [0,1012 ; 0,8181] et des valeurs de  $p$  de 0,0361 et 0,0227). Pour un cabinet,

	M	T	Total
<b>Nombre de veaux total</b>	125	61	186
<b>Seuls ou associés</b>	<b>M</b>	<b>T</b>	<b>Total</b>
<i>E. coli</i>	124	61	185
Rotavirus	23	2	25
Coronavirus	30	2	32
Cryptosporidium	30	0	30
<b>Total</b>	<b>207</b>	<b>65</b>	<b>272</b>
<b>1 seul agent</b>	<b>M</b>	<b>T</b>	<b>Total</b>
<i>E. coli</i>	58	57	115
Rotavirus	0	0	0
Coronavirus	0	0	0
Cryptosporidium	1	0	1
<b>Total</b>	<b>59</b>	<b>57</b>	<b>116</b>
<b>2 agents</b>	<b>M</b>	<b>T</b>	<b>Total</b>
<i>E. coli</i> + Rotavirus	14	2	16
<i>E. coli</i> + Coronavirus	18	2	20
<i>E. coli</i> + Cryptosporidium	19	0	19
Rotavirus + Coronavirus	0	0	0
Rotavirus + Cryptosporidium	0	0	0
Coronavirus + Cryptosporidium	0	0	0
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>4</b>	<b>55</b>
<b>3 agents</b>	<b>M</b>	<b>T</b>	<b>Total</b>
<i>E. coli</i> + Rotavirus + Coronavirus	5	0	5
<i>E. coli</i> + Rotavirus + Cryptosporidium	3	0	3
<i>E. coli</i> + Coronavirus + Cryptosporidium	6	0	6
Rotavirus + Coronavirus + Cryptosporidium	0	0	0
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>0</b>	<b>14</b>
<b>4 agents</b>	<b>M</b>	<b>T</b>	<b>Total</b>
<i>E. coli</i> + Rotavirus + Coronavirus + Cryptosporidium	1	0	1
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>

**Tableau 5 :** Associations d'agents pathogènes et fréquence d'observation dans notre étude selon le statut du veau. (M : malades ; T : témoin)

le taux de résistance aux tétracyclines (40,0 %) est inférieur au taux de résistance calculé pour l'ensemble des cabinets (74 %) (OR = 0,1912, IC95% = [0,0641 ; 0,5701] et p = 0,0031). Pour un dernier cabinet, le taux de résistance aux fluoroquinolones (67 %) est par contre supérieur à la valeur globale (39 %) (OR = 3,4688, IC95% = [1,1355 ; 10,5966] et p = 0,0280).

Antibiotiques	%	
Amoxicilline	67,4% <sup>a</sup>	
Amoxicilline + acide clavulanique	36,10%	
Céfélexine	17,30%	
Cefoxitine	10,30%	
Ceftiofur	4,50%	
Cefquinome	9,30%	
Streptomycine	71,20%	
Kanamycine	33,90%	
Gentamicine	15,00%	
<sup>b</sup> Néomycine	27,11%	24,31%
Tétracycline	60,10%	
Colistine	1,00% <sup>a</sup>	
Sulfamide + triméthoprime	26,50%	
Acide nalidixique	25,60%	
Enrofloxacin	12,80%	
Marbofloxacin	10,50%	

**Tableau 6 :** Taux de résistance (%) vis-à-vis de 310 souches d'*E. coli*.

a : en gras, taux supérieur à 50% ; b : pour la néomycine, les taux observés au cours des années 1 (à gauche) et 2 (à droite) étant statistiquement différents, ils n'ont pas pu être regroupés (p = 0,07 pour les témoins).

	Malades	Témoins	OR	pa	Significativité
Amoxicilline	72,70%	57,40%	1,97	0,0061	**
Amoxicilline + acide clavulanique	42,90%	23,10%	2,5	0,0005	***
Céfélexine	19,50%	13,00%		0,2821	-
Cefoxitine	12,80%	5,60%	2,5	0,0451	*
Ceftiofur	4,40%	4,60%		0,9367	-
Cefquinome	11,70%	4,60%	2,73	0,0401	*
Streptomycine	77,60%	59,30%	2,38	0,0007	***
Kanamycine	35,10%	31,50%		0,5177	-
Gentamicine	19,50%	6,50%	3,5	0,0022	***
Néomycine	Année 1	24,40%	33,30%	0,2685	-
	Année 2	29,70%	20,30%	0,1937	-
Tétracycline	61,50%	57,40%		0,4861	-
Colistine	1,50%	0,00%		0,2065	-
Sulfamide + triméthoprime	29,80%	20,40%		0,0737	-
Acide nalidixique	31,10%	13,90%	2,88	0,0006	***
Enrofloxacin	16,60%	5,60%	3,38	0,0055	**
Marbofloxacin	13,20%	5,60%	2,59	0,0359	*

**Tableau 7 :** *E. coli* : taux de résistance (%) par antibiotique et par statut.

a : probabilité : \* : p < 0,05 ; \*\* : p < 0,01 ; \*\*\* : p < 0,005

Cependant, nous avons pu observer un taux de résistance supérieur pour certaines molécules chez les veaux M des cabinets utilisant celles-ci. La comparaison des résultats de deux cabinets différents a permis de mettre en évidence des différences de résistance significatives pour certaines molécules comme la cefquinome ou la gentamicine (avec des taux respectifs de 0% et 28% chez les veaux M pour ces deux molécules, p = 0,017) (Thiercy et al. 2015)

### Profils de résistance

Plusieurs profils de résistance caractéristiques ont été observés. Par exemple, 12 souches sont productrices de bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE) (résistantes à l'amoxicilline, sensibles ou intermédiaires à la céfoxitine, intermédiaires ou résistantes au ceftiofur et présentant une synergie entre l'amoxicilline-acide clavulanique et le ceftiofur). Lors de la réalisation des antibiogrammes, les disques antibiotiques imprégnés de ces deux molécules sont disposés l'un à côté de l'autre afin d'observer cette synergie. Lorsque c'est le cas, une mention spécifique est portée sur la feuille de résultat. Six de ces douze souches présentent également une résistance à l'ensemble des quinolones et fluoroquinolones testées.

Concernant la famille des aminosides, dont quatre molécules sont testées dans notre étude (streptomycine, kanamycine, gentamicine et néomycine), certains profils particuliers sont plus fréquemment observés. Ainsi 28,1 % des germes isolés ne présentent aucune résistance aux aminosides, mais 11,9 % sont résistants à toutes les molécules testées. Les deux autres profils les plus couramment rencontrés sont une résistance unique à la streptomycine (33,9 % des cas) ou une résistance conjointe à la streptomycine, à la kanamycine et à la néomycine (22,0 % des cas).

Pour ce qui est des résistances aux quinolones et aux fluoroquinolones, les résultats coïncident avec le phénomène de résistance apparaissant par paliers successifs rapportés dans la littérature (Wolfson & Hooper, 1985). Ainsi, des 239 germes sensibles à l'acide nalidixique (73,1 %), aucun ne présente de résistance aux deux fluoroquinolones testées. Parmi les 88 souches résistantes à l'acide nalidixique, 44 (50 %) sont également sensibles à ces deux autres molécules. 7 (8 %) sont intermédiaires à l'enrofloxacin, parmi lesquelles aucune résistance à la marbofloxacin n'est observée. Enfin, les souches résistantes à l'acide nalidixique et à l'enrofloxacin le sont aussi à la marbofloxacin dans 33 des 37 cas observés (89,2 %).

## DISCUSSION

### Prévalences des agents pathogènes

*E. coli* est observé chez tous les individus à l'exception d'un veau malade. Ainsi, 99,2 % des malades et 100 % des témoins sont porteurs d'*E. coli*. Herrera-Luna *et al.* (2009) l'isolent par culture bactérienne dans seulement 17 % des fèces des 230 veaux diarrhéiques ou sains testés. Bouquet (2011) observe un résultat intermédiaire, avec 51 % de fèces positifs. Nous ne pensons pas avoir surestimé la prévalence d'excrétion fécale de ce germe. Ayant respecté les conditions de sa culture, nous n'avons pas pris en compte les colonies dont l'aspect n'est pas caractéristique. La présence d'*E. coli* dans la flore digestive naturelle explique sa forte prévalence. Le rôle d'*E. coli* en tant qu'agent pathogène est discutable. Toutefois la présence de facteurs de virulence chez ces

souches est un argument en faveur de cette hypothèse. Sur l'ensemble des souches isolées, on observe respectivement chez les malades et chez les sains 50,8 % et 59,0 % d'*E. coli* de type CS31A, 7,7 % et 0 % de F5, 4,6 % et 10,3 % de F17 et 3,1 % et 0 % de F5-F41. Concernant les souches F5, leur prévalence chez les veaux malades est proche des 9,2 % observés par Bourgoin (1996). Elle est plus importante que celle rapportée par Blanchard (2012). Naciri *et al.* (1999) observent par contre une prévalence de 0,3% chez les veaux témoins. Les études portant sur la présence des gènes codant ces facteurs de virulence donnent des prévalences supérieures. Nguyen *et al.* (2011) détectent par PCR la présence des gènes codant les *fimbriae* F5, F17 et F41 chez respectivement 14,9 %, 22,8 % et 7,1 % des souches isolées de veaux diarrhéiques : soit les germes isolés dans cette étude présentent des prévalences supérieures de portage de ces *fimbriae*, soit la présence du gène n'implique pas son expression systématique, les deux hypothèses n'étant pas exclusives l'une de l'autre.

Pour des veaux diarrhéiques d'âge identique (1<sup>ère</sup> semaine), la prévalence des infections par les rotavirus est plus élevée, de 36,9% (Bourgoin, 1996) ou de 27% (Bouquet, 2011) par rapport aux 18,4% chez les veaux du groupe M, valeur voisine (21,1%) de celle rapportée par Herrera-Luna *et al.* (2009) chez des veaux âgés jusqu'à six semaines. La prévalence atteint 26,6% des veaux malades âgés d'un à 32 jours (Blanchard, 2012) mais on trouve aussi des prévalences inférieures bien que la période d'observation des veaux soit plus longue, jusqu'à six mois (Bejan *et al.* 2008).

Concernant les coronavirus, la littérature rapporte 6,5 à 40 % de veaux malades positifs. Notre résultat est dans la moyenne des prévalences rapportées, avec 24 % de veaux malades positifs. Contrairement à ce que l'on observe pour les rotavirus, les résultats de Bourgoin (1996) sont bien inférieurs, avec 7,7 % de fèces diarrhéiques positifs. Les témoins sont eux aussi infectés, avec une prévalence de 3,3 %, valeur comprise entre les 0,3 % rapportés par Naciri *et al.* (1999) et les 16,4 % observés par Herrera-Luna *et al.* (2009).

La prévalence de l'infestation par *Cryptosporidium*, de 33,0 % chez les veaux malades est proche de celle rapportée par Bouquet (2011) et Blanchard (2012). Herrera-Luna *et al.* (2009) mettent en évidence une excrétion d'oocystes chez 25,6 % des veaux malades et notent aussi une différence significative avec les veaux témoins. La période prépatente du parasite étant de trois à cinq jours (Peeters *et al.* 1992), l'âge du veau au moment du prélèvement peut influencer sur la prévalence. Dans notre étude, la moyenne d'âge des veaux témoins est significativement inférieure à celle des veaux malades (avec respectivement 3,6 et 4,8 jours au moment du prélèvement,  $p = 0,007$ ). Ainsi, cette moindre prévalence chez les veaux T peut en partie s'expliquer par leur plus jeune âge, certains pouvant être porteurs mais sans encore excréter les oocystes lors du prélèvement, donc faussement négatifs.



## Association d'agents pathogènes

Les prévalences observées dans la littérature sont très variables d'une étude à l'autre, puisque de nombreux facteurs interviennent, tel que l'âge ou le statut des veaux (Bourgoin, 1996 ; Bejan *et al.* 2008). Comparée aux résultats de Bourgoin (1996), on retiendra que la prévalence des associations rotavirus-*Cryptosporidium* est plus faible dans notre étude (4,0 % vs 11,5 %). Les autres associations sont retrouvées dans des proportions similaires, par exemple, celle des associations coronavirus-*Cryptosporidium* dans notre étude est de 4,0 % contre 2,9 %.

Bien que l'ensemble de ces agents pathogènes puisse concerner des porteurs sains, il est intéressant de noter que l'association de plusieurs d'entre eux est statistiquement associée au statut du veau malade. Ceci corrobore l'hypothèse d'une association dans la pathogénie des diarrhées, le rôle joué par chacun des agents étant alors difficile à prédire.

De nombreux auteurs mettent en évidence l'intérêt de la vaccination des mères dans la protection des veaux contre ces agents pathogènes (Rabinovitz *et al.* 2012 ; Pravieux *et al.* 2007), mais il n'est pas statistiquement démontré dans notre étude. Cette protection vaccinale passe cependant par la réussite du transfert de l'immunité colostrale. C'est un point critique de la gestion de la période peri-partum chez le veau (Lacroute, 2014). En revanche, nous avons démontré qu'un défaut de la qualité du paillage ou une surface insuffisante allouée au couple mère-veau est plus fréquemment rencontré chez les veaux malades. Le logement et l'hygiène sont des points importants pour maîtriser les gastro-entérites néonatales.

## Antibiorésistance chez les colibacilles isolés

### Taux de résistance chez les germes isolés de veaux malades

Les taux de résistance aux différents antibiotiques testés sont globalement équivalents ou inférieurs à ceux obtenus par le Réseau d'épidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales (Résapath) au niveau national (Chazel *et al.* 2009 ; 2010 ; 2011 ; Jarrige *et al.* 2012 ; 2013 ; 2014 ; 2015). Ces observations sont illustrées par la **figure 2**. Par exemple en ce qui concerne les tétracyclines, le taux de résistance est 25% inférieur à celui rapporté au niveau national. Les résultats concernant le ceftiofur, la gentamicine et la colistine sont par contre très proches, alors que les taux de résistance à la céfoxitine, non disponible en thérapeutique, mais testée afin d'améliorer la détection des souches productrices de BLSE, voire de céphalosporinase, sont supérieurs à ceux rassemblés par le Résapath. Ces différences sont à relativiser du fait de l'âge des animaux suivis jusqu'à plusieurs mois dans les différents rapports du Résapath. Ils n'en restent pas moins inquiétants, en particulier pour ce qui est des céphalosporines de dernière génération et des fluoroquinolones.

Le faible taux de résistance à la colistine ne doit pas masquer l'émergence actuelle, en France et dans de nombreux autres

pays, d'une résistance due à un nouveau mécanisme (gène *mcr-1*) (Webb *et al.* 2016). Cependant l'Agence Européenne du Médicament (EMA) ne recommande pas encore d'inclure la colistine dans la liste des antibiotiques critiques ([www.anses.fr/fr/search/site/colistine?iso1=fr&iso2=en](http://www.anses.fr/fr/search/site/colistine?iso1=fr&iso2=en)).

### Différence de résistance en fonction du statut des veaux

Les taux de résistance des germes isolés de veaux malades sont statistiquement supérieurs à ceux des veaux témoins pour plus de la moitié des molécules testées et en particulier, pour certains des antibiotiques critiques comme la cefquinome et les trois quinolones testées. Un constat identique est rapporté par Gunn *et al.* (2003) en Grande Bretagne.

### Lien avec l'utilisation d'antibiotiques dans les élevages

Face à ces différences en fonction des statuts, il est tentant de conclure à l'implication de l'utilisation d'antibiotiques. En effet, dans les élevages présentant de nombreux cas de diarrhée néonatale, on peut supposer que les veaux sont plus souvent exposés à des molécules antibiotiques, à titre curatif ou préventif. Les élevages biologiques, dans lesquels l'usage d'antibiotiques est très limité, présentent des taux de résistance chez les colibacilles isolés de veaux, inférieurs à ceux observés en élevage conventionnel pour de nombreuses molécules, telles que les aminosides, la tétracycline ou encore l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole (Sato *et al.* 2005).

Chez les veaux malades, les expositions à cette association et aux céphalosporines sont statistiquement associées à des taux de résistance supérieurs. Bien que difficiles à mettre en évidence en pratique, les mécanismes de sélection des résistances permettent d'expliquer ces observations. Ainsi, l'exposition répétée des flores bactériennes à des antibiotiques confère un avantage sélectif aux germes possédant des gènes de résistance aux molécules en cause. Leur proportion au sein de la population totale a donc tendance à augmenter.

Pour prouver statistiquement l'existence d'une relation causale directe entre l'utilisation des antibiotiques et la résistance observée dans les élevages, de nombreux biais de confusion sont à prendre en compte. En effet, de nombreux paramètres de la conduite d'élevage augmentent le risque d'apparition de l'antibiorésistance. Ainsi, l'usage des antimicrobiens dans un cadre préventif n'aura peut-être pas le même impact que lors d'une utilisation curative. De même, si l'antibiotique peut détruire un grand nombre des bactéries sensibles, le système immunitaire de l'animal malade joue également un rôle important dans la guérison. Ainsi, l'ensemble des éléments influant sur la qualité du transfert d'immunité passive pourraient intervenir.

Il convient donc de rester prudent quant aux conclusions à tirer de ces analyses. Cependant, des molécules critiques étant concernées, il est essentiel d'adapter les pratiques en matière d'antibiothérapie, afin de limiter le développement de ces

résistances. Comme l'ont montré Kaneene *et al.* (2009), la diminution de l'utilisation préventive d'antibiotique s'accompagne d'une réduction de la fréquence des multirésistances. Bien que cet effet ne soit pas durable et que d'autres facteurs interviennent, cette réduction constitue une première mesure indispensable.

## CONCLUSION

Les diarrhées néonatales représentent un problème économique majeur pour les élevages, mais également un problème de santé publique vétérinaire. Le vétérinaire devra mettre un point d'honneur à adapter son traitement à chaque cas, puisque l'agent causal peut être bactérien, viral et/ou parasitaire, et que des facteurs favorisant entrent en jeu, comme un défaut d'hygiène des locaux.

## REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier chaleureusement le Pr. Yves Millemann (département des Productions animales et de Santé publique, École nationale vétérinaire d'Alfort), le laboratoire Eurofins – Cœur de France (représenté par le Dr. Philippe Gisbert), le laboratoire Merial (représenté par le Dr. Arnaud Bolon), les Dr. Jean-Yves Thierry, Bertrand Roumegous, Jérôme Chantreau ainsi que l'ensemble des vétérinaires et des éleveurs qui ont participé à notre étude.

## BIBLIOGRAPHIE

- Bejan A, Pacurar S, Iovu A, Titilincu A, Cozma V. The frequency of the elimination of *Cryptosporidium* spp., F5 *E. coli*, rotavirus and coronavirus in calves in Central and North West Romania. *Bull USAMV Vet Med.* 2008; 65 (2): 44-48.
- Blanchard PC. Diagnostics of dairy and beef cattle diarrhea. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 2012; 28: 443-464.
- Bouquet B. Les clostridies sont (aussi) des agents de diarrhée néonatale. *Point Vét.* 2011; 42: 10-1.
- Bourgoin H. La place de la cryptosporidiose dans les maladies néonatales du veau en Corrèze. *Bull GTV* 1996; 2: 19-41.
- Bruus M & Lauritsen JM. *EpiData* (3.1). 2008.
- Centers for disease control and prevention. *EpiInfo* (7.1.3.0). 2013.
- Chazel M, Jouy E, Meunier D, Haenni M, Gay E, Calavas D *et al.* Résapath, réseau d'épidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales, bilan 2008. Maisons-Alfort, France, 2009; 104p.
- Chazel M., Haenni M, Gay E, Calavas D, Madec JY, Jouy E. Résapath, réseau d'épidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales, bilan 2009. Maisons-Alfort, France, 2010; 156p. ([www.anses.fr/fr/content/le-r%C3%A9seau-r%C3%A9sapath](http://www.anses.fr/fr/content/le-r%C3%A9seau-r%C3%A9sapath)).
- Chazel M, Jouy E, Haenni M, Gay E, Madec JY. Résapath, réseau d'épidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales, bilan 2010. Maisons-Alfort, France, 2011; 158p. ([www.anses.fr/fr/content/le-r%C3%A9seau-r%C3%A9sapath](http://www.anses.fr/fr/content/le-r%C3%A9seau-r%C3%A9sapath)).
- Collectif. BiostaTGV, le site de biostatistiques en ligne [en-ligne]. 2013. Disponible sur : <http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/>, consulté le 12 10 2013.
- Fournier R & Naciri M. Prévalence des agents de diarrhée chez le jeune veau. *Point Vet.* 2007; 273 (38): 58-63.
- Gunn G, Hall M, Low J. Comparison of antibiotic resistance for *Escherichia coli* populations isolated from groups of diarrhoeic and control calves. *Vet J.* 2003; 165: 172-4.
- Herrera-Luna C, Klein D, Lapan G, Revilla-Fernandez S, Haschek B, Sommerfeld-Stur I, *et al.* Characterization of virulence factors in *Escherichia coli* isolated from diarrheic and healthy calves in Austria shedding various enteropathogenic agents. *Vet Med - Czech.* 2009; 54 (1): 1-11.
- Jarrige N, Jouy E, Haenni M, Gay E, Madec JY. Résapath, réseau d'épidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales, bilan 2011. Maisons-Alfort, France, 2012; 167p. ([www.anses.fr/fr/content/le-r%C3%A9seau-r%C3%A9sapath](http://www.anses.fr/fr/content/le-r%C3%A9seau-r%C3%A9sapath)).
- Jarrige N, Jouy E, Haenni M, Gay E, Madec JY. Résapath, réseau d'épidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales : bilan 2012. Maisons-Alfort, France, 2013; 163p. ([www.anses.fr/fr/content/le-r%C3%A9seau-r%C3%A9sapath](http://www.anses.fr/fr/content/le-r%C3%A9seau-r%C3%A9sapath)).
- Jarrige N, Jouy E, Haenni M, Gay E, Madec JY. Résapath, réseau d'épidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales : bilan 2013. Maisons-Alfort, France, 2014; 168p. ([www.anses.fr/fr/content/le-r%C3%A9seau-r%C3%A9sapath](http://www.anses.fr/fr/content/le-r%C3%A9seau-r%C3%A9sapath)).
- Kaneene J, Warnick L, Bolin C, Erskine R, May K, Miller R. Changes in multidrug resistance of enteric bacteria following an intervention to reduce antimicrobial resistance in dairy calves. *J Clin Microbiol.* 2009; 47: 4109-12.
- Lacroute H. Résistance aux antibiotiques chez les colibacilles agents de colibacilloses chez le veau : contribution à une étude dans l'Allier entre 2011 et 2013. Thèse de Doctorat vétérinaire, Alfort. Créteil : Université Paris-Est Créteil Val de Marne ; 2014; 184 p.
- Webb HE, Granier SA, Marault M, Millemann Y, den Bakker HC, Nightingale KK, Bugarel M, Ison SA, Scott HM, Loneragan GH. Dissemination of the mcr-1 colistin resistance gene. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(2):144-5
- Naciri M. Cryptosporidiose des ruminants et santé publique. *Point Vét.* 1994; 26: 875-81.
- Naciri M, Lefay M, Mancassola O, Poirier P, Chermette R. Role of *Cryptosporidium parvum* as a pathogen in neonatal diarrhoea in suckling and dairy calves in France. 1999; *Vet Parasitol.* 1999; 85: 245-57.

- Nguyen TD, Vo TT, Vu-Khac H. Virulence factors in *Escherichia coli* isolated from calves with diarrhea in Vietnam. *J Vet Sci.* 2011; 12: 159-64.
- Peeters JE, Villacorta I, Vanopdenbosch E, Vandergheynst D, Naciri M, Ares-Mazas E *et al.* *Cryptosporidium parvum* in calves : kinetics and immunoblot analysis of specific serum and local antibody responses (immunoglobulin A [IgA], IgG, and IgM) after natural and experimental infections. *Infect Immun.* 1992; 60 (6): 2309-16.
- Pravieux JJ, Poulet H, Charreyre C, Juillard V. Protection of newborn animals through maternal immunization. *J Comp Pathol.* 2007; 137 Suppl.1: S32-4.
- Rabinovitz BC, Gerhardt E, Tironi Farinati C, Abdala A, Galarza R, Vilte DA *et al.* Vaccination of pregnant cows with EspA, EspB, gamma-intimin, and Shiga toxin 2 proteins from *Escherichia coli* O157:H7 induces high levels of specific colostral antibodies that are transferred to newborn calves. *J Dairy Sci.* 2012; 95: 3318-26.
- Sato K, Bartlett PC, Saeed MA. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* isolates from dairy farms using organic versus conventional production methods. *J Am Vet Med Assoc.* 2005; 226: 589-94.
- Thiery JY, Lacroute H, Roumegous B, Gisbert P, Bolon A, Milmann Y *et al.* Enquête sur les colibacilloses du veau allaitant en Allier, conséquences pour le praticien. *Bull GTV.* 2015; 78: 59-67.
- Thorns CJ, Bell MM, Chasey D, Chesham J, Roeder PL. Development of monoclonal antibody ELISA for simultaneous detection of bovine coronavirus, rotavirus serogroup A, and *Escherichia coli* K99 antigen in feces of calves. *Am J Vet Res.* 1992; 53 (1): 36-43.
- Wolfson J & Hooper D. The fluoroquinolones : structures, mechanisms of action and resistance, and spectra of activity *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother.* 28 (4): 581-6.

# ZOONOSES BACTÉRIENNES CANINES, ANTIBIOTHÉRAPIE ET ANTIBIORÉSISTANCE EN MÉDECINE CANINE

## CANINE BACTERIAL ZOONOSES, ANTIBIOTIC THERAPY AND ANTIBIOTIC RESISTANCE IN DOGS

### RÉSUMÉ

La résistance aux antibiotiques a désormais obtenu le statut de zoonose. Homme et Chien échangent non seulement des bactéries avec, lorsque ces bactéries sont pathogènes, un risque infectieux, mais aussi des facteurs de résistance qui sont susceptibles de compromettre l'efficacité d'un traitement antibiotique. Praticiens vétérinaires, scientifiques, et autorités sanitaires se sont associés pour lutter contre le fléau qu'est l'antibiorésistance avec des mesures fortes : surveillance méticuleuse des germes et de leur résistance chez le chien par le réseau RESAPATH (Anses), élaboration et mise en fonctionnement du plan Ecoantio 2017 qui vise à réduire en 5 ans la consommation d'antibiotiques de plus de 25 %, création dans chaque région d'un poste référent en antibiotiques... Cette problématique « anti-biorésistance » qui réunit Homme et Animal illustre parfaitement l'importance du « One Health ».

**Mots clefs :** antibiotique, antibiorésistance, chien, plan Ecoantio 2017, Résapath, zoonose bactérienne.

### SUMMARY

*Antibiotic resistance has from now on gained the qualification of a zoonosis. Men and dogs not only share bacterias and, when the germ is a pathogen, the risk of an infection, but they also share resistance factors which can jeopardize the effects of antibiotic therapy. Veterinary practitioners, scientists and sanitary authorities have joined forces to fight vigorously against the plague that antibiotic resistance represents: meticulous overseeing of bacteria in dogs and their eventual resistance by the RESAPATH network (Anses), drawing up and running of the ECOANTIBIO 2017 plan whose goal is to reduce antibiotics consumption by 25% within 5 years, creation in each region of a referent position in antibiotics... The problem of antibiotic resistance ties together Man and Animal and perfectly illustrates the importance of the "One Health " concept.*

**Keywords:** Antibiotic, antibiotic resistance, dog, plan Ecoantio 2017, Resapath, bacterial zoonoses.

*OMS	Organisation Mondiale de la Santé	*DGAL	Direction générale de l'alimentation
*OIE	Organisation mondiale de la santé animale	*AFVAC	Association Française Vétérinaire pour Animaux de Compagnie
*FVE	Fédération Vétérinaire Européenne	*SNGTV	Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires
*IFAH	International Federation for Animal Health	*AVEF	Association Vétérinaire Équine Française
*Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail	*RESAPATH	Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales
*ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	*AMM	Autorisation de Mise sur le Marché vétérinaire

(1) Dr Jean-Yves Madec - DVM, PhD, Directeur de recherches ANSES, Chef d'unité Antibiorésistance et virulence bactériennes, Anses Lyon, 31 avenue Tony Garnier 69364 Lyon 07

Email : [jean-yves.madec@anses.fr](mailto:jean-yves.madec@anses.fr)

(2) Dr Jean-François Rousselot - DVM, Membre titulaire de l'Académie Vétérinaire de France, Vice-président de l'AFVAC Clinique Vétérinaire du Clos des Camélias, 72 Bd Charles de Gaulle 92700 Colombes  
Email : [jfrousselot@wanadoo.fr](mailto:jfrousselot@wanadoo.fr)

De façon peut-être surprenante, la résistance aux antibiotiques a désormais obtenu le statut de zoonose. À l'évidence, il ne s'agit pas d'un agent infectieux. Pour autant, la Directive Européenne en vigueur pour la surveillance des zoonoses chez les animaux de production liste bien l'antibiorésistance en tant que tel.

Chez les animaux de compagnie, le parallèle est valable à l'identique. Les bactéries du chien peuvent se transmettre à l'Homme, et lorsqu'elles sont résistantes aux antibiotiques, c'est au final l'antibiorésistance qui se transmet. L'objectif de l'exposé sera de porter un focus tout particulier sur cette originalité biologique devenue enjeu de santé publique majeur et particulièrement sensible, faisant l'objet d'une forte mobilisation de la part de la société, des pouvoirs publics et des professionnels de santé.

Au niveau international via les travaux et recommandations de l'OMS\* et de l'OIE\* et au niveau européen, cette problématique est considérée avec la plus grande attention. Ainsi, le Parlement Européen, le Conseil de l'Union Européenne ont publié des avis et des recommandations relatifs à la résistance aux antibiotiques demandant à la Commission Européenne l'adoption d'une politique de gestion de ce risque. Un plan d'action communautaire a ainsi été adopté et l'agence européenne du médicament fait l'objet de plusieurs saisines de la part de la Commission pour rendre des avis relatifs à la gestion du risque lié aux antibiotiques. Les organisations professionnelles européennes telle que la FVE\*, ou l'IFAH\* se sont également mobilisées sur le sujet et ont établi des recommandations.

En France, l'ensemble des organisations professionnelles vétérinaires collaborent au combat contre l'antibiorésistance car elles sont conscientes du risque humain et animal qu'une utilisation inappropriée des antibiotiques, et en particulier des antibiotiques d'importance critique », implique. Mais elles ont aussi le souci de préserver aux praticiens un potentiel thérapeutique adapté.

En médecine canine, l'AFVAC\* a participé aux différentes étapes qui ont abouti en 2012 à la mise en place d'un plan national de lutte contre la résistance aux antibiotiques en médecine vétérinaire, le Plan EcoAntibio2017 ([http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/PlanABR-FR-2012-BD\\_cle8fc22e.pdf](http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/PlanABR-FR-2012-BD_cle8fc22e.pdf))

## LA RÉALITÉ DE L'ANTIBIORÉSISTANCE CHEZ LE CHIEN

Les antibiotiques sont une solution thérapeutique face aux infections bactériennes, mais l'exposition aux antibiotiques est un facteur majeur de sélection de souches résistantes. Si le problème de l'antibiorésistance est devenu important, c'est que les bactéries ont su devenir résistantes à des antibiotiques pour lesquels elles ne l'étaient pas naturellement. C'est ce que l'on appelle la résistance « acquise ».

En médecine vétérinaire canine, on peut citer *Staphylococcus pseudintermedius* devenu résistant à la méticilline, *Pseudomonas aeruginosa*, associé parfois à des impasses thérapeutiques, ou les Entérobactéries (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, ...) résistantes aux céphalosporines de dernière génération et/ou aux fluoroquinolones.

Pour certaines résistances, les gènes responsables sont localisés sur des molécules d'ADN (plasmides) qui peuvent être transmises très facilement entre bactéries. Enfin, certaines cliniques vétérinaires sont des lieux privilégiés d'infections nosocomiales, à l'image des hôpitaux chez l'Homme (1, 2).

### Bases de la surveillance de l'antibiorésistance chez le chien

La surveillance de l'antibiorésistance dans les infections du chien est assurée par le réseau Résapath\* (3), qui constitue le seul dispositif de suivi épidémiologique en continu en France et en Europe. En 2013, le Résapath a rassemblé 6 688 antibiogrammes issus de chiens, plaçant la surveillance de cette espèce au 2<sup>ème</sup> rang des espèces animales surveillées (derrière les bovins). La grande majorité des antibiogrammes provient d'animaux adultes.

Un autre mode de surveillance consiste à réaliser des enquêtes de portage chez l'animal sain, ce qui consiste à recueillir un échantillon de flore (fécale ou cutanée) dans une cohorte de chiens et à rechercher la prévalence des bactéries résistantes aux antibiotiques.

Chez le chien, les bactéries résistantes se retrouvent dans trois maladies dominantes, qui représentent les 2/3 des pathologies recensées :

- les otites (1 587 antibiogrammes – 24%)
- les pathologies de la peau et des muqueuses (1 491 antibiogrammes – 22%)
- les affections urinaires et rénales (1 324 antibiogrammes – 20%)

La majorité des antibiogrammes (32%) concerne des souches de *Staphylococcus* à coagulase positive, principalement isolées de prélèvements effectués lors de pathologies cutanées et d'otites. Les souches de *E. coli* sont en seconde position avec 18% des antibiogrammes, dont la majorité concerne les affections urinaires et rénales. Les souches de *Pseudomonas* sont en troisième position (9%), majoritairement isolées d'otites.

### État des lieux de l'antibiorésistance chez le chien

#### Résistance aux antibiotiques chez *E. coli*

*E. coli* est le germe dominant des affections urinaires et rénales. Les niveaux de résistances sont constants depuis plusieurs années : fluoroquinolones (environ 15% des souches), amoxicilline (42%) et association sulfamides-triméthoprim (17%). Un certain regain de sensibilité est à noter en 2013 vis-à-vis des céphalosporines à large spectre (notamment pour la céfotaxime, passage de 20% à 10% de résistance).



Pour les maladies cutanées, les proportions de résistances sont également constantes depuis 2012. Étonnamment, elles sont globalement supérieures à celles observées pour les affections urinaires et rénales, alors qu'*E. coli* n'est pas la cause dominante de ces maladies (amoxicilline : 55%, amoxicilline + acide clavulanique : 43%, céphalosporines à large spectre : 8 à 13%, fluoroquinolones : 26%, doxycycline : 39%, association sulfamides-triméthoprimine : 23%). Ce constat pose la question de l'effet éventuellement collatéral de traitements des maladies de la peau et des muqueuses ciblant d'autres germes qu'*E. coli* (notamment *S. pseudintermedius*).

Dans les otites, la situation semble plus dégradée en 2013 par rapport à 2012, où l'on pouvait considérer que les souches d'*E. coli* étaient relativement sensibles à l'ensemble des antibiotiques, hors amoxicilline. En effet, si la résistance la plus élevée (amoxicilline) est restée relativement constante (résistance 30% en 2012, 34% en 2013), celles aux céphalosporines à large spectre, aux fluoroquinolones et à l'association triméthoprimine-sulfamides ont évolué depuis un taux d'environ 5% (pour chacune des trois familles) à ceux d'environ 8 à 10%, 10 à 25% et 12%, respectivement.

#### **Focus sur la résistance aux antibiotiques critiques (céphalosporines à large spectre et fluoroquinolones) chez les entérobactéries**

La résistance aux céphalosporines à large spectre chez les souches de *E. coli* du chien est du même ordre de grandeur que celle observée dans certaines filières de production, autour de 10% (otites : 8 à 10% ; affections de la peau et des muqueuses : 8 à 13% ; affections urinaires et rénales : autour de 10%). La présence d'entérobactéries productrices de Bêta-Lactamase à Spectre Étendu (BLSE) dans les infections du chien est également confirmée au niveau moléculaire (4, 5, 6). Toutefois, une diminution globale de la résistance à ces molécules est à noter en 2013, notamment liée à une diminution notable dans les souches urinaires et rénales.

La résistance aux fluoroquinolones chez les souches d'*E. coli* du chien est supérieure, pour une pathologie donnée, à celle aux C3G/C4G (otites : 10 à 25%, affections de la peau et des muqueuses : 26%, affections urinaires et rénales : 15%). Cette résistance a notamment augmenté dans les otites, et de façon plus générale toutes données cumulées. C'est un point de préoccupation.

Le sens épidémiologique de la résistance chez le chien doit être aussi considéré à l'aune de la structure de la population canine, qui n'est pas une filière de production. Elle s'apparente davantage à la population communautaire humaine, et entretient avec elle des relations d'individu à individu, conduisant à une exposition très spécifique de l'Homme par le chien, et réciproquement. Des proximités moléculaires sont notamment fréquemment trouvées entre les souches d'entérobactéries canines et humaines. Les niveaux de résistance observés chez le chien doivent donc tenir compte également d'une exposition

du chien par l'Homme, et non uniquement des conséquences des traitements antibiotiques vétérinaires.

#### **Résistance aux antibiotiques chez *Staphylococcus spp***

Les bêta-lactamines sont également d'importance majeure dans la lutte contre les staphylocoques. La résistance aux bêta-lactamines comprend, chez le chien comme dans toutes les espèces animales, celle à la pénicilline G et celle à la méticilline.

En revanche, chez les chiens, la distribution des espèces parmi les *Staphylococcus* à coagulase positive est particulière. En effet, l'espèce *Staphylococcus pseudintermedius* (SP) est largement sur-représentée, notamment par rapport à l'espèce *S. aureus* (environ dans un rapport supérieur à 9 pour 1).

La résistance à la pénicilline G est élevée chez les souches de *Staphylococcus* à coagulase positive, avec 71% de résistance pour les pathologies de la peau et des muqueuses, 61% pour les otites, et 69% pour les affections urinaires et rénales. Les *S. aureus* et les *S. pseudintermedius* peuvent aussi présenter une résistance à la méticilline (SARM et SPRM, respectivement), conférée par le gène *mecA*. Pour *S. aureus*, cette résistance est bien détectée par la céfoxitine, largement utilisée par les laboratoires canins. Elle permet d'estimer la prévalence du SARM à 1-2% parmi l'ensemble des staphylocoques à coagulase positive. Le SARM n'est donc pas une problématique chez le chien, si ce n'est que, même si elles sont peu prévalentes, ces souches sont en très grande majorité d'origine humaine (clone Géraldine, clone Lyon)(7).

La SPRM est, au contraire, une réelle problématique en médecine canine (1, 8). De surcroît, cette résistance est très mal détectée par la céfoxitine, qui n'en constitue pas un indicateur fiable. Elle est donc probablement sous-estimée. À ce titre, c'est l'oxacilline qui constitue le meilleur marqueur des SPRM, mais elle doit être testée séparément des autres antibiotiques, donc est très peu testée par les laboratoires. La résistance à la céfovécine (qui est, au contraire, très testée) pourrait constituer un meilleur indicateur que la céfoxitine de la résistance à la méticilline chez les SP du chien. La proportion de résistance observée pour la céfovécine (12% dans les otites, 20% dans les pathologies de la peau et muqueuses) serait d'ailleurs cohérente avec la proportion estimée chez le chien, des SPRM parmi les staphylocoques à coagulase positive (entre 15 et 20%).

À noter que la comparaison entre pathologies montre des taux de résistance plutôt supérieurs dans les affections de la peau et des muqueuses (versus otites) pour plusieurs antibiotiques : pénicilline (71% vs 61%), céfovécine (20% vs 12%), tétracycline (46% vs 42%) et doxycycline (27% vs 20%), lincomycine (42% vs 29%).

Il est intéressant de noter également que parmi les fluoroquinolones, la pradofloxacin, dernière fluoroquinolone mise sur le marché, présente les taux de résistance les plus élevés, quelle que soit la pathologie (enrofloxacin : 18%, 21%, 25%, marbofloxacin : 14%, 16%, 22%, pradofloxacin 27%, 33%,

42%, dans les otites, affections de la peau et des muqueuses, pathologies urinaires et rénales, respectivement).

### **Antibiothérapie raisonnée et lutte contre l'antibiorésistance en médecine canine : les principales mesures**

#### *Le Plan EcoAntibio2017*

Un grand nombre des quarante mesures de ce plan concernent les animaux de compagnie. Ce sont principalement : les mesures n°6 et 7 (développer et diffuser des guides de bonne pratique de la prescription d'antibiotiques portant prioritairement sur les affections identifiées dans les groupes de travail), la mesure n°13 (promouvoir le bon usage des antibiotiques auprès des propriétaires d'animaux de compagnie à travers une campagne de communication), la mesure n°16 (développer les moyens diagnostiques rapides validés pour certaines filières), les mesures 25 et 26 qui s'intéressent aux antibiotiques d'importance critique, la mesure n°27 (améliorer la prescription des antibiotiques par des mesures spécifiques adaptées à chaque espèce), la mesure 29 (adapter les pratiques commerciales) la mesure n°30 (adapter les conditionnements pour permettre une utilisation optimale), la mesure n°35 (mettre en place des enquêtes régulières sur des échantillons représentatifs de vétérinaires et d'éleveurs et étendre les enquêtes de pharmaco-épidémiologie à toutes les filières)...

La filière canine représentée par l'AFVAC apporte régulièrement sa contribution à ces diverses mesures. Mais, les efforts se sont particulièrement manifestés pour trois de ces mesures :

- **La mesure n°6** a pour objectif de mettre à la disposition des prescripteurs des recommandations accessibles et adaptées concernant la prescription des antibiotiques pour lutter contre les principales affections bactériennes canines. Des fiches analogues seront rédigées pour le chat et les nouveaux animaux de compagnie.

Chaque affection bactérienne envisagée fera d'abord l'objet d'une analyse : contexte de son apparition, pathogènes responsables et résistances connues (en lien avec Résapath), pratiques actuelles de traitement.

La seconde partie de la fiche s'attachera à répondre à la question d'importance : faut-il traiter ou non avec un antibiotique ? En rappelant quelques clés pour un diagnostic performant, en indiquant les méthodes actuellement reconnues pour réaliser un bon prélèvement et pouvoir isoler le/les germe(s) responsables, la réponse à la question posée sera grandement facilitée. La dernière partie ne se bornera pas à indiquer les bonnes modalités, certes fondamentales, du traitement antibiotique mais essaiera à chaque fois que cela sera possible de proposer des mesures alternatives ou complémentaires.

Ces fiches prennent en compte la problématique infectieuse de l'individu (cas le plus fréquent en pratique canine), mais aussi celle des élevages canins et des infections nosocomiales.

Une quarantaine de fiches seront proposées à la profession en fin 2015. Ces fiches ne sont pas opposables et seront réactuali-

sées en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques. Afin de les rendre plus lisibles, elles seront toutes bâties selon le même plan très proche de celui retenu par la SNGTV\* (filière animaux de rente) ou l'AVEF\* (filière équine).

- **La mesure n°7a** complète la mesure n°6 puisqu'elle envisage la transmission aux prescripteurs des connaissances actualisées, notamment en matière d'évolution des phénomènes d'antibiorésistance et d'antibiothérapie pour orienter leurs pratiques de prescription. De nombreuses réunions de formation et d'informations au niveau national ou régional ont déjà été organisées et se multiplieront dans un avenir proche.

- **La mesure n°13** : La campagne d'information des détenteurs d'animaux de compagnie « Pour eux aussi, les antibiotiques, c'est pas automatique » a débuté le 17 septembre 2015. Cette campagne sans précédent a pour but de rappeler aux propriétaires de chiens et de chats que le recours aux antibiotiques ne peut se faire qu'après un examen médical vétérinaire et sur prescription et que l'automédication est à proscrire. Par ailleurs, cette campagne a permis de promouvoir les règles simples d'hygiène, premier et très efficace rempart contre les infections. Cette campagne de communication comporte plusieurs volets de manière à être vue par un large public :

- affiches et dépliants disponibles chez les vétérinaires, dans les écoles vétérinaires, dans les pharmacies et lors des expositions canines et félines ;
- chroniques « radio », présence internet avec des bannières sur de nombreux sites, témoignages de vétérinaires, de pharmaciens et de détenteurs d'animaux de compagnie. Ces informations sont consultables sur le site internet du Ministère en charge de l'agriculture.

Le Plan EcoAntibio2017 prévoit une baisse de la consommation d'antibiotiques de 25 % en 5 ans. La filière canine a déjà amorcé cette baisse de façon significative et devrait répondre à l'attente du Plan.

#### ***Risques d'émergence d'antibiorésistances liés aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale***

Ce récent rapport de l'ANSES (<https://www.anses.fr/fr/documents/SANT2011sa0071Ra.pdf>) conclue au lien entre exposition aux antibiotiques et antibiorésistance, souligne la responsabilité déterminante de la pression de sélection et de la dissémination dans l'évolution de l'antibiorésistance, l'intérêt du recours à une antibiothérapie à spectre étroit et le rapport bénéfice-risque défavorable du traitement préventif vis-à-vis de l'antibiorésistance.

Pour la médecine canine, il conseille :

- d'abandonner sans délai les pratiques à risque telles que :
  - l'antibiothérapie intermittente ou pulsée
  - la prescription de céphalosporines de troisième ou quatrième génération et de quinolones qui n'ont pas d'AMM\*
  - l'usage préventif d'antibiotiques pour chirurgie de con-

- celui de céphalosporines de troisième ou quatrième génération et de quinolones hors cadre curatif avéré
- ou de spécialités humaines sauf cas justifié
- l'abandon à terme d'autres pratiques:
  - céphalosporines de troisième ou quatrième génération et de quinolones lors de chirurgie hors convenance sauf justification
- et d'encadrer plusieurs pratiques
  - éviter l'utilisation systématique d'antibiotiques à large spectre en première intention
  - limiter à une durée maximale de trois mois les prescriptions pour les rares cas nécessitant des traitements longs
  - systématiser l'antibiogramme avant usage de molécules hors AMM\*
  - préconiser les mesures alternatives d'accompagnement visant à la réduction progressive de l'antibiothérapie

### *La loi d'avenir agricole*

Votee par L'assemblée Nationale le 11 septembre 2014, cette loi comporte un dispositif « antibiotiques » qui complète les mesures du plan Ecoantibio 2017. Outre l'interdiction de toute remise concernant la commercialisation des antibiotiques, elle renforce l'objectif de diminution de 25 % de l'usage d'antibiotiques du plan Ecoantibio par une composante supplémentaire de réduction de 25 % des fluoroquinolones et des céphalosporines de troisième ou quatrième génération entre 2013 (année de référence) et le 31 décembre 2016. Elle prévoit également de fixer par arrêté la liste des antibiotiques d'importance critique après avis de l'Anses\* et de l'ANSM\* et de faire paraître un décret pour ces antibiotiques qui obligerait à un examen clinique et une analyse bactériologique avec antibiogramme avant prescription.

En complément des fiches de recommandation prévues par la mesure n°6, la loi impose la rédaction d'un guide plus général de bonnes pratiques d'emploi raisonné des antibiotiques qui est confié à l'Anses\* et à l'ANSM\*. Il décrira les principes généraux des bonnes pratiques à observer dans toutes les espèces animales par tous les acteurs impliqués depuis la livraison des ayant-droits (vétérinaires, pharmaciens d'officine...) par les distributeurs en gros, la prescription, la délivrance au détail, jusqu'à l'administration à l'animal et la destruction des contenants par le détenteur de l'animal. Sa rédaction est effectuée sous l'autorité de l'Anses qui a constitué un groupe d'experts. Les praticiens de toutes les filières y sont représentés. Compte tenu de l'importance pour les santés humaine et animale des dispositions présentées dans ce guide, il sera opposable. Sa publication devrait intervenir fin 2015. Enfin, la loi d'avenir agricole initie la mise en place de vétérinaires référents en antibiothérapie vétérinaire.

### *Les référents en antibiotiques*

La mission des référents et le mode selon lequel ils fonctionneront sont en cours de définition. Ce seront des praticiens vétérinaires qui, dans chaque région et dans chaque filière,

assureront l'information et la formation de leurs confrères, diffuseront des données adaptées au contexte local en s'appuyant sur les données collectées telles que les rapports de suivi des ventes des antibiotiques de l'Anses ou les rapports du RESAPATH. Ils assureront un appui technique pour les vétérinaires prescripteurs, en liaison avec les médecins référents régionaux et les autorités administratives régionales. Trois régions « test » devraient être rapidement envisagées dont une avec un référent « canin ».

### *Collecte des données de prescription et délivrance*

Un autre projet visant à mieux connaître et évaluer les prescriptions et délivrances d'antibiotiques consiste à demander aux praticiens de les transmettre grâce à un équipement informatique centralisé. Là aussi, la filière canine devra répondre à cette demande d'informations.

### *La toute récente note de réflexion de l'EMA\**

Le 15 janvier 2015, l'Agence européenne du médicament (EMA) publie une note de réflexion sur la possibilité de transfert, en particulier par contact, à l'homme des résistances présentes chez les animaux de compagnie : chiens, chats, NAC et chevaux de loisirs. Le risque zoonotique de transfert de résistance que ce soit pour les détenteurs d'animaux de compagnie ou pour les professionnels de leur santé est envisagé dans cette note ainsi que des mesures pour le combattre. Les recommandations proposées sont très similaires à celles décrites plus haut.

## **CONCLUSIONS**

L'émergence de l'antibiorésistance et l'absence, pour de nombreuses années encore, de nouveaux antibiotiques, imposent à tous les intervenants responsables des santés humaine et animale de modifier les pratiques d'utilisation des antibiotiques.

En effet, toute prescription d'antibiotiques entraîne la sélection de bactéries résistantes. Les modalités sont complexes, et la limitation de l'usage des antibiotiques doit se raisonner globalement. Il n'y a également aucun rationnel à opposer les médecines vétérinaire et humaine sur ce sujet. Il n'existe pas un monde bactérien animal, pas plus qu'il n'existe un monde bactérien humain. Il existe un monde bactérien tout court.

La résistance aux antibiotiques est devenue un sujet de première préoccupation pour les autorités sanitaires, et qui est au cœur du plan EcoAntibio pour le versant animal. Il est désormais essentiel que la prescription d'antibiotiques soit entourée de la connaissance la plus pertinente possible par les vétérinaires des conséquences de cet acte. La sélection de bactéries résistantes toujours plus nombreuses doit conduire le vétérinaire à apprécier le niveau de risque auquel sa prescription est associée, à la fois en termes de santé publique, de santé animale ou de dissémination environnementale de la résistance.

Ces dernières années, la baisse sensible de la consommation d'antibiotiques enregistrée dans la filière « animaux de compagnie », comme dans les autres filières animales, montre bien la prise de conscience du risque antibiotique par la profession vétérinaire. Les nombreuses mesures décrites, les guides de

bonnes pratiques de gestion des antibiotiques (prescription et délivrance) sont d'excellents outils pour sauvegarder l'efficacité de ces médicaments et renforcer la confiance qu'a le grand public dans les pratiques de la profession vétérinaire.

## BIBLIOGRAPHIE

- Haenni M., Châtre P., Keck N., Franco A., Battisti A. and Madec J.-Y. (2013). Hospital-associated methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in a French veterinary hospital. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 1:225-227.
- Haenni M., Ponsin C., Métayer V., Médaille C. and Madec J.-Y. (2012). Veterinary hospital-acquired infections in pets with a ciprofloxacin-resistant CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* ST15 clone. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(3): 770-771.
- Rapport Résapath 2013 ([www.resapath.anses.fr](http://www.resapath.anses.fr))
- Dahmen S., Haenni M. and Madec J.-Y. (2012) Inc11/ST3 plasmids contribute to the dissemination of the blaCTX-M-1 gene in *Escherichia coli* from several animal species in France. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(12): 3011-3012.
- Dahmen S., Haenni M., Châtre P. and Madec J.-Y. (2013) Characterization of blaCTX-M IncFII plasmids and clones of *Escherichia coli* from pets in France. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(12):2797-801.
- Haenni M, Saras E, Metayer V, et al. High prevalence of blaCTX-M-1/Inc11/ST3 and blaCMY-2/Inc11/ST2 plasmids in healthy urban dogs in France. *Antimicrob Agents Chemother* 2014, 58(9):5358-5362.
- Haenni M., Saras E., Châtre P., Médaille C., Bes M., Madec J.-Y. and Laurent F. (2012). A USA300 variant and other human-related methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains infecting cats and dogs in France. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(2): 326-329.
- Haenni M, Alves de Moraes N, Châtre P, et al. Characterization of clinical canine methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus pseudintermedius* in France. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* 2014, 2:119-123.

## MAITRISE DES RÉSISTANCES BACTÉRIENNES ET BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES EN SANTÉ HUMAINE. EN AVONS-NOUS FAIT ASSEZ ?

### *CONTROL OF BACTERIAL RESISTANCE AND PROPER USE OF ANTIBIOTICS IN HUMAN HEALTH: HAVE WE DONE ENOUGH?*

Par Benoît SCHLEMMER<sup>1</sup>

(Communication présentée le 17 novembre 2011)

#### RÉSUMÉ

En France, un usage immodéré des antibiotiques et l'essor des résistances bactériennes ont conduit les autorités de santé à mettre en place, en 2001, des actions concertées visant à promouvoir la surveillance des résistances et des consommations, à mieux informer les professionnels de la santé et le grand public, et à promouvoir un bon usage des antibiotiques en santé humaine, tant en ville que dans les établissements de soins. Néanmoins, même si cette politique a porté ses fruits, les résultats sont encore insuffisants au regard des risques que fait peser la résistance bactérienne sur la santé publique et sur les progrès de la médecine. Elle doit donc être vigoureusement renforcée, tant en santé humaine qu'animale.

**Mots-clés :** résistance bactérienne, antibiotiques, bon usage, santé publique, risque infectieux, plan antibiotiques.

#### SUMMARY

*In France, antibiotic overuse and increasing bacterial resistance led the health authorities to launch concerted actions in 2001, to promote the surveillance of bacterial resistance, provide detailed information to health professionals and the general public, and promote the proper use of antibiotics in human medicine, both in community practices and in healthcare facilities. However, even though this policy has borne fruit, results are still insufficient given the burden of bacterial resistance on public health and on medical advances. The policy must therefore be vigorously reinforced, both in human and in animal health.*

**Key words:** bacterial resistance, antibiotics, proper use, public health, infectious hazard, antibiotic campaign.

Jusqu'à la fin des années 1980, les découvertes des industriels avaient autorisé les praticiens à ignorer, ou presque, l'essor des résistances bactériennes aux antibiotiques. Des antibiotiques nouveaux, des inhibiteurs enzymatiques de certains mécanismes de résistance avaient, en effet, permis de répondre à chaque fois aux besoins des malades, dans la très grande majorité des situations. C'est avec l'expansion des résistances dans des espèces bactériennes courantes, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, mais aussi dans des

espèces à Gram négatif relativement banales, particulièrement parmi les entérobactéries, qu'est apparue l'impérieuse nécessité de mettre en place des politiques d'hygiène renforcées et une maîtrise de l'usage des antibiotiques, tant en ville qu'à l'hôpital. Dix ans après le lancement, en France, du 1<sup>er</sup> Plan national d'actions pour préserver l'efficacité des antibiotiques, la question doit être posée de savoir si ce qui a été conduit a été suffisant, en regard des enjeux et des résultats obtenus.

(1) Professeur des Universités-Médecin des Hôpitaux, Président du Comité National de suivi du Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques; Hôpital Saint-Louis, AP-HP; Université Paris-Diderot, Sorbonne Paris Cité; 1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris, France.



## RÉSISTANCES ET USAGE DES ANTIBIOTIQUES

La nécessité de la mise en route d'une action de santé publique d'envergure a résulté, voici dix ans, d'un double constat : celui de l'accroissement préoccupant des résistances, voire de multi-résistance, celui d'une consommation d'antibiotiques par habitant plaçant la France au premier rang des pays européens (Cars *et al.* 2001, Bronzwaer *et al.* 2002) et parmi les tous premiers au monde. Si des liens de causalité entre la croissance des résistances et l'usage des antibiotiques n'ont été démontrés que ponctuellement et souvent, dans des contextes particuliers, il existe, en revanche, une masse considérable de données d'ordre épidémiologique qui emportent la conviction que les antibiotiques exercent, par leur effet sur les écosystèmes endogènes, une pression de sélection amplifiant la résistance acquise au sein d'une population bactérienne de souches majoritairement sensibles (Friedman & Whitney, 2008; Goossens *et al.* 2005). Une prise de conscience internationale du problème, matérialisée dans la tenue de plusieurs conférences politico-scientifiques (Copenhague 1998, Bruxelles 2001...), puis une recommandation du Conseil des ministres de l'Europe (15/11/2001) ont ainsi conduit les autorités de santé à promouvoir, dans toute l'Europe, puis dans notre pays, une politique officielle de promotion du bon usage des antibiotiques.

### LE PLAN « ANTIBIOTIQUES »

Il y avait déjà en 2001 beaucoup de choses de faites. Notre pays disposait de nombreux réseaux de surveillance de la résistance aux antibiotiques, fédérés au sein de l'ONERBA (Observatoire National de l'Épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques) ([www.onerba.org/](http://www.onerba.org/)). Il comptait de nombreux experts dans le domaine de la microbiologie clinique, de la thérapeutique antibactérienne et rassemblait une cohorte d'experts du médicament anti-infectieux. Beaucoup d'actions avaient déjà été engagées dans la surveillance de la résistance, dans l'élaboration et la diffusion de recommandations de bonne pratique, dans la promotion en milieu hospitalier des mesures d'hygiène et de prévention de la transmission des bactéries multirésistantes. Ces actions concernaient, cependant, plus le milieu hospitalier que la médecine de ville. À vrai dire, beaucoup, tant dans le grand public que parmi les professionnels de santé, considéraient la résistance aux antibiotiques comme un problème « pour les autres » et le bon usage des antibiotiques, comme le bon usage de tous les autres médicaments... La spécificité de cette classe thérapeutique, active sur des organismes vivants, pesant de ce fait sur les écosystèmes bactériens endogènes, les risques individuels et collectifs représentés par le mésusage des antibiotiques, le poids considérable des antibiothérapies inutiles ou inappropriées au sein de plus de 100 millions de prescriptions annuelles... n'étaient en rien pris en compte.

La nécessité impérieuse d'une prise de conscience de l'ensemble des professionnels de santé et de la sensibilisation du grand public aux problématiques de résistances bactériennes, de

même que l'urgence à la mise en place d'une politique coordonnée d'actions concertées, ont été à l'origine de la mise en place du Plan Antibiotiques dès 2001 ([www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr/](http://www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr/)). Cette action a été possible dans un contexte politique national et international favorable. Le Plan s'est dès lors attaché à coordonner des actions existantes et à en faire une action de santé publique, fédérant de multiples initiatives en une orchestration cohérente et rendue visible. Développée en santé humaine, cette action a conduit à une réflexion sur l'usage des antibiotiques et la problématique de la résistance aux antibiotiques en santé animale, croissante elle aussi.

Les principales actions du Plan pour la médecine ambulatoire ont été portées par l'Assurance Maladie (spots grand public « Les antibiotiques, c'est pas automatique », documents d'information pour les praticiens, visites confraternelles...). Elles ciblaient tout particulièrement la prescription antibiotique chez l'enfant et les infections ORL et respiratoires, majoritairement d'étiologie non bactérienne. Elles se sont, en outre, appuyées sur la mise à disposition d'outils illustrant la possibilité de non-recours aux antibiotiques dans les infections virales (Test de Diagnostic Rapide -TDR- du streptocoque dans les angines), accompagnée de recommandations officielles visant à assurer la maîtrise de l'usage des antibiotiques dans les infections courantes rencontrées en ville (AFSSAPS 2011). La politique d'éducation à la santé et de sensibilisation au monde bactérien, à la résistance aux antibiotiques et au mésusage des antibiotiques a pu s'appuyer sur la déclinaison française d'un programme européen développé au Royaume-Uni pour les enfants d'âge scolaire et les collégiens (E-bug), avec l'aide du Ministère de l'Éducation nationale ([www.e-bug.eu/](http://www.e-bug.eu/)).

Pour les établissements de santé, des préconisations ont été faites, tant officielles (circulaire DGS/DHOS du 2 mai 2002) qu'émanant des sociétés savantes (SPILF 2002), visant à assurer la mise en place, en leur sein, d'une organisation, la Commission des anti-infectieux. Celle-ci a été chargée du suivi des résistances bactériennes et des consommations antibiotiques, des recommandations de bon usage adaptées aux activités médicales, encourageant l'identification d'un temps médical dédié adapté à différentes actions de conseil, d'éducation et de suivi. Le principe d'une association des compétences du clinicien, du microbiologiste et du pharmacien y était fortement affirmé.

D'une manière globale, les actions conduites par les autorités de santé et les Agences, la Direction Générale de la Santé (DGS), la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), la Haute Autorité de la Santé (HAS), l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS), sont venues en appui de la politique développée dans le cadre du Plan Antibiotiques, en écho de la loi de santé publique de 2004, dont un des objectifs était la lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques. Les procédures d'accréditation, puis de certification, des établissements de santé, les indicateurs de lutte contre les risques infectieux (tableaux de bord) qu'il leur était demandé de

suivre, le développement de l'évaluation de pratiques professionnelles (HAS), etc... ont été autant de leviers utiles à l'appropriation, par un certain nombre de professionnels, des enjeux du Plan et des actions qu'il souhaitait promouvoir.

## QUELS RÉSULTATS ?

Comme souvent en matière de santé publique, les résultats obtenus sont-ils partagés. Le verre est-il à moitié plein ou à moitié vide ?

Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a assuré, en 2011, une évaluation de ce qui a été accompli. Chacun pourra s'y reporter ([www.hcsp.fr/](http://www.hcsp.fr/)). Le Plan a largement assuré la sensibilisation du grand public et d'une partie des professionnels de santé. La campagne promotionnelle de l'Assurance-maladie y a beaucoup contribué. Elle s'est, en outre, accompagnée d'un suivi des prescriptions, assuré par région et par tranche d'âge, ajusté en fonction des variations épidémiques hivernales. Les résultats obtenus en ville, avec une réduction de près de 25 % des prescriptions (et près d'un tiers chez l'enfant), ont été tout à fait spectaculaires (Sabuncu *et al.* 2009), au moins jusqu'à 2008 car ils se sont tassés depuis, avec une reprise modérée de la consommation antibiotique chez l'adulte depuis 2009. Le taux de recours aux antibiotiques dans certaines maladies d'étiologie virale constante, comme les rhinopharyngites aiguës, s'est abaissé en dessous de 20 % quand il dépassait 60 % quelques années auparavant. Appréciées par d'autres outils de mesure, les données de prescriptions sont cependant d'interprétation plus délicate (Chahwakilian *et al.* 2011), la baisse de l'usage des antibiotiques pouvant être liée à un moindre recours à la consultation médicale. Les résultats ont été plus disparates et moins finement mesurés en milieu hospitalier, même si un suivi de 1999 à 2010 peut faire état d'une réduction globale de 16 % de l'usage des antibiotiques (AFSSAPS 2011). Des résultats encourageants sur la résistance aux antibiotiques ont été obtenus chez *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae*, mais ils sont largement dus à d'autres facteurs associés à l'usage des antibiotiques, comme la vaccination antipneumococcique des nourrissons par le vaccin conjugué heptavalent et maintenant à 13 valences comme le développement des mesures d'hygiène et de lutte contre la contamination par les staphylocoques à l'hôpital.

Ces résultats ont néanmoins valu à notre pays une reconnaissance internationale pour la coordination des actions et les résultats obtenus (Huttner & Harbarth, 2009), à laquelle ont fait écho des réunions européennes techniques (*European Centre for Disease Prevention and Control /ECDC*) ou plus politiques (réunions des Directeurs Généraux de la Santé des États membres, Parlement européen, travaux de la Commission à Bruxelles...), ou la décision de faire annuellement du 18 novembre dans toute l'Europe, une « Journée Antibiotiques » (*European Antibiotic Awareness Day*) ([www.ecdc.europa.eu/](http://www.ecdc.europa.eu/)).

## ET MAINTENANT ?

Pour encourageants qu'aient été les résultats obtenus, il ne faut pas se leurrer...

Si des progrès ont été faits, il en reste encore beaucoup à réaliser. La France demeure un des pays les plus consommateurs d'antibiotiques au monde, à l'instar des USA ou du Japon, et toujours dans le peloton de tête des pays européens. Confrontée à une croissance préoccupante des résistances aux antibiotiques dans d'autres espèces bactériennes (*Escherichia coli* porteurs de bêta-lactamases à spectre étendu/élargi, et donc résistants à des antibiotiques de référence comme les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération) ou pour certaines classes d'antibiotiques (fluoroquinolones), notre usage des antibiotiques demeure inacceptable. Des données récentes (Assurance-maladie, IMS Health) montrent que chez l'adulte, certaines infections banales, majoritairement virales, comme les bronchites aiguës de l'adulte, sont encore traitées par les antibiotiques dans plus de 70 % des cas dans notre pays, le double de ce qui est observé dans d'autres. Des facteurs plus culturels que médicaux, évoqués dans la littérature (Hulscher *et al.* 2010), mériteraient de larges études comportementales, afin de mieux cerner les raisons de prescrire ou de ne pas prescrire et apprécier les déterminants de l'usage des antibiotiques chez les médecins français, quand on sait que la moitié environ des antibiothérapies de ville sont encore très probablement illégitimes...

La perception par les usagers et les professionnels des risques encourus (Nouwen 2006, Powers 2009), comme le risque infectieux compromettant les progrès de la médecine, celle des échecs de traitement et des impasses thérapeutiques à venir, sont encore insuffisantes. De toutes nouvelles résistances à des classes ou groupes d'antibiotiques « de recours » (carbapénèmes) sont récemment apparues chez les entérobactéries (*Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*...) dont l'expansion mondiale est favorisée par le développement des migrations internationales. De ce fait, nous pouvons redouter qu'une progression des résistances ne conduise rapidement à un état où les progrès de la médecine se verront inéluctablement menacés : les antibiotiques ont permis les progrès de la néonatalogie, de la transplantation, de la cancérologie, de l'hématologie, etc... Il est même à redouter que des échecs de traitement ou, au moins, des difficultés thérapeutiques nouvelles viennent émailler le cours de maladies de traitement simple et efficace, considérées jusqu'à présent comme banales, comme les pyélonéphrites aiguës, dès lors que les traitements antibiotiques usuels efficaces jusqu'à présent se révéleraient inappropriés, pour cause de multirésistance bactérienne.

## PLAIDOYER POUR UNE ACTION GLOBALE RENFORCÉE

La nécessité d'une relance vigoureuse des actions est matérialisée par le nouveau « Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-16 » ([www.sante.gouv.fr/](http://www.sante.gouv.fr/)). Il s'inscrit dans la continuité

des actions (sensibiliser, informer, conseiller, surveiller...), tout en s'attachant à encadrer plus fortement la dispensation des antibiotiques, à œuvrer en coordination plus étroite avec le monde de la santé animale, et à promouvoir une « juste » utilisation des antibiotiques.

En effet, plus que pour toute autre classe thérapeutique, les problèmes posés par la résistance aux antibiotiques et le mésusage des antibiotiques doivent être regardés dans leur ensemble : les bactéries ne connaissent pas de frontières. Ni de pays, ni d'espèce. La résistance est transférable, si bien qu'il est difficile de prédire un jour ce que seront les lendemains. La résistance doit être appréciée comme un enjeu d'environnement et de sécurité. À ce titre, elle concerne tout autant le monde animal et la médecine vétérinaire que la santé humaine (Marshall & Levy, 2011). De multiples données émanant du monde vétérinaire s'attachent à l'usage des antibiotiques chez les animaux de rente comme chez l'animal de compagnie. La circulation de bactéries, comme celle de gènes de résistance entre espèces animales et humains, pose le problème de l'usage des antibiotiques comme un tout. Les profils d'usage des différentes classes d'antibiotiques chez l'homme et dans le monde animal (Moulin *et al.* 2008) ne garantissent pas, en effet, à la médecine humaine de se voir préservée pour toujours de résistances qui seraient apparues primitivement dans les écosystèmes bactériens de l'animal.

Il convient donc de s'acheminer avec plus de détermination, comme certains pays l'ont déjà fait, vers la mise en place de politiques globales de maîtrise de l'usage des antibiotiques. Ils représentent, en effet, un bien si précieux qu'ils sont un enjeu de « développement durable », un bien irremplaçable pour la santé qu'il convient de gérer à part, au sein de l'ensemble des médicaments (Carlet *et al.* 2011). Beaucoup de choses ont été faites, relatives aux procédures. Il faut maintenant tendre vers des indicateurs de résultats. Et ne plus se contenter de sensibiliser ou d'éduquer, mais peut-être d'obliger à cette maîtrise, par des conditions de prescription ou de délivrance adaptées aux enjeux des risques que nous avons évoqués. La recherche doit être encouragée, tant la recherche académique (épidémiologie, impact des résistances en santé publique) que la recherche industrielle de nouveaux médicaments ou de tests diagnostiques innovants. Débanaliser l'usage des antibiotiques tant en santé humaine qu'en santé animale est désormais une urgence. C'est aussi un devoir des professionnels et des responsables de santé publique que de protéger les générations futures du risque de retour à une « ère pré-antibiotique », celle des échecs et des impasses thérapeutiques que l'humanité a connus pendant des siècles.

## BIBLIOGRAPHIE

- AFSSAPS. 2011. Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France. [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)
- Bronzwaer, S.L., Cars, O., Buchholz, U., Mølsted, S., Goetsch, W., Veldhuijzen, I.K., Kool, J.L., Sprenger, M.J., Degener, J.E. 2002. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis.* 8: 278–282.
- Carlet, J., Collignon, P., Goldmann, D., Goossens, H., Gyssens, I.C., Harbarth, S., Jarlier, V., Levy, S.B., N'Doye, B., Pittet, D. *et al.* 2011. Society's failure to protect a precious resource: antibiotics. *Lancet* 378: 369–371.
- Cars, O., Mølsted, S., Melander, A. 2001. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet.* 357: 1851–1853.
- Chahwakilian, P., Huttner, B., Schlemmer, B., Harbarth, S. 2011. Impact of the French campaign to reduce inappropriate ambulatory antibiotic use on the prescription and consultation rates for respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 66: 2872–2879.
- Friedman, C.R. & Whitney C.G. 2008. It's time for a change in practice: reducing antibiotic use can alter antibiotic resistance. *J Infect Dis.* 197: 1082–1083.
- Goossens, H., Ferech, M., Vander Stichele, R., Elseviers, M.; ESAC Project Group. 2005. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet.* 365 : 579–587.
- Haut Conseil de la Santé Publique 2010. Évaluation du Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques. [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)
- Haute Autorité de Santé 2008. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
- Hulscher, M.E., Grol, R.P., Van der Meer, J.W. 2010. Antibiotic prescribing in hospitals : a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis.* 10: 167–175.
- Huttner, B. & Harbarth, S. 2009. "Antibiotics are not automatic anymore" - The French national campaign to cut antibiotic overuse. *PLoS Med.* 6, e1000080.
- Marshall, B. M. & Levy, S. B. 2011. Food animals and antimicrobials : Impacts on human health. *Clin Microbiol Rev.* 24: 718–733.
- Ministère de la Santé. 2001. Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques. [www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr](http://www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr)
- Moulin, G., Cavalié, Ph., Pellanne, I., Chevance, A., Laval, A., Millemann, Y., Colin, P., Chauvin, C. ; Antimicrobial Resistance ad hoc Group of the French Food Safety Agency. 2008. A comparison of antimicrobial usage in human and veterinary medicine in France from 1999 to 2005. *J Antimicrob Chemother.* 62: 617–625.
- Nouwen, J.L. 2006. Controlling antibiotic use and resistance. *Clin Infect Dis.* 42: 776–777.
- Powers, J. H. 2009. Risk perception and inappropriate antimicrobial use: yes, it can hurt. *Clin Infect Dis.* 48 : 1350–1353.
- Sabuncu, U., David, J., Bernède-Bauduin, C., Pépin, S., Leroy, M., Boëlle, P.Y., Watier, L., Guillemot, D. 2009. Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France, 2002–2007. *PLoS Med.* 6:e1000084.
- SPILF. 2002. 14e Conférence de Consensus. Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins ? *Méd Mal Infect.* 32 : 320–328.

# L'USAGE DES ANTIBIOTIQUES DANS LA FILIÈRE PORCINE

## THE USE OF ANTIBIOTICS IN PIG PRODUCTION

Par Jean-Noël SIALELLI<sup>1</sup>

(Communication présentée le 17 novembre 2011)

### RÉSUMÉ

Le recours aux antibiotiques reste indispensable en production porcine dans le traitement des infections bactériennes pour lesquelles il n'existe pas de solutions alternatives comme la vaccination. Néanmoins, leur usage s'est fortement restreint ces dernières années, notamment du fait de l'amélioration du statut sanitaire des élevages. Éleveurs et vétérinaires, par une utilisation prudente et raisonnée des antibiotiques, restent mobilisés dans la lutte contre l'antibiorésistance : ce phénomène est un enjeu majeur de santé publique et la préservation de notre patrimoine thérapeutique commun est l'affaire de tous.

**Mots- clés :** antibiotiques, production porcine, antibiorésistance.

### SUMMARY

*Antibiotics still play an essential role in pig production, in the treatment of bacterial infections for which there are no alternative solutions, such as vaccines. However, their use has dropped sharply over the past few years, in particular as a result of improved livestock health status. Through a careful and responsible use of antibiotics, farmers and veterinarians remain committed to fighting antibiotic resistance, which is a major public health concern. Preserving our therapeutic heritage is everyone's responsibility.*

**Key words:** antibiotics, pig production, antibiotic resistance.

Dans le cortège des idées reçues sur l'élevage de porc, l'opinion persiste à croire que les porcs seraient élevés à grand renfort d'antibiotiques. Pourtant, les plans officiels de surveillance et de contrôle des résidus dans les viandes montrent un taux de non conformité inférieur à 0,3% (Blanc-Gonnet 2001a, b). L'utilisation des antibiotiques comme facteurs de croissance est, de plus, interdite en Europe depuis 2006, cette interdiction ayant été anticipée en France par les fabricants d'aliments du bétail dès la fin des années 1990.

Avec l'émergence, ces dernières années dans les services hospitaliers, de bactéries multi-résistantes (SARM<sup>2</sup>, BLSE<sup>3</sup>, ...), problème majeur de santé publique, une nouvelle question se pose: existe-t-il un lien entre l'augmentation de l'antibiorésistance et l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire en général, et en particulier en médecine vétérinaire porcine?

Des études encadrées par l'ANSES sont actuellement en cours pour affiner la connaissance des mécanismes qui aboutissent à

l'apparition de ces phénomènes de résistance. En attendant leur résultat, il est important de tenter d'analyser ce qui, dans les idées reçues sur le sujet, relève d'un fondement scientifique ou d'un fantasme lié aux grandes peurs alimentaires et de faire un bilan factuel sur la façon dont les antibiotiques sont utilisés en production porcine.

La France est le troisième pays producteur de porcs en Europe après l'Allemagne et l'Espagne, avec un peu plus de 25 millions de porcs produits par an (France Agrimer 2010 ; Trégaro 2011). Notre production présente deux spécificités qui en font un cas à part au regard des autres schémas de production rencontrés en Europe ou dans d'autres pays du monde comme les États-Unis ou le Brésil. D'une part, le modèle de production reposant sur l'intégration est quasiment absent. Les éleveurs sont propriétaires de leur élevage; la main d'œuvre est essentiellement familiale, conditionnant sa taille : les deux tiers des élevages français ont moins de 300 truies, alors que les élevages de moins de 1000 truies sont minoritaires dans les productions organisées américaines ou

(1) Selas vétérinaire de la Hunaudaye - 14 rue villedeneu - 22400 Lamballe; courriel : jnsialelli@selas-hunaudaye.fr

(2) *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, donc résistant à toutes les bêta-lactamines.

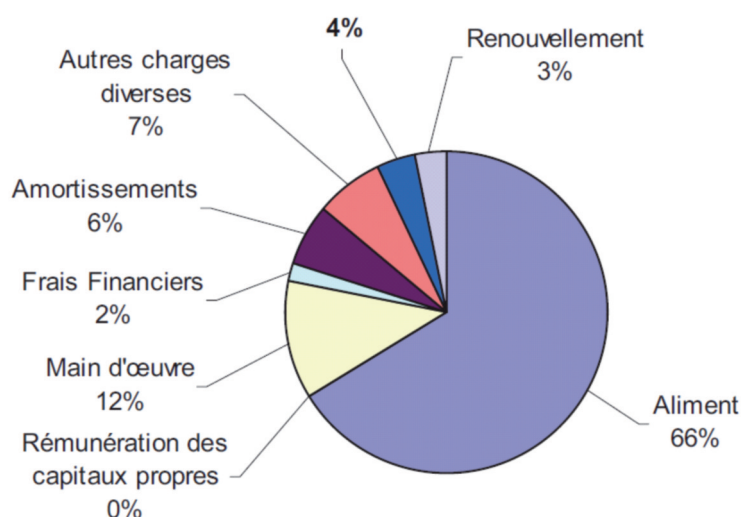
(3) Bêtalactamases à spectre étendu/élargi: l'inactivation des bêta-lactamines, dont les céphalosporines de troisième et quatrième générations, par diverses enzymes bactériennes qui ont émergé dans les années 1985 chez l'homme, entraîne leur résistance.



asiatiques. D'autre part, la filière française bénéficie d'une forte organisation collective, centrée sur les coopératives (96% de la production) qui, au delà de la commercialisation des porcs, proposent à leurs adhérents un certain nombre de produits (génétique, aliment, ...) et services (techniques, économiques, sanitaires, ...). Les coopératives organisées en filière sont également propriétaires de nombreux outils industriels (usines d'aliment, abattoirs, unités de transformation).

L'aliment représente à lui seul près des deux tiers du prix de revient du porc. Les dépenses de santé représentent 4 % du prix de revient (**figure 1**) et n'ont cessé de baisser depuis 10 ans, cette baisse s'accroît et atteint -17 % sur les trois dernières années, selon le bilan 2008 (IFIP 2011). Les prescriptions vétérinaires sont orientées vers la prévention qui représente près de 60% des dépenses de médicaments, dont 40 % pour les vaccins, premier poste de ces dépenses (**figure 2**). Celles occasionnées par l'utilisation de médicaments (antibiotiques et anti-inflammatoires)

### Part des dépenses de santé dans le prix de revient (IFIP)



**Figure 1** : Parts relatives des différents postes dans le prix de revient du porc : on notera que les deux-tiers des dépenses concernent l'alimentation et que celles de la santé ne représentent que 4%.

à titre curatif sont respectivement de 28% pour les médicaments administrés par la voie orale et de 15% pour les injectables. La baisse des dépenses de santé, corrélée à celle du taux de pertes sevrage-vente, est avant tout liée à une amélioration du statut sanitaire des élevages. Deux phénomènes notables en sont à l'origine:

- l'arrivée de nouveaux vaccins, dont ceux destinés à lutter contre la circovirose du porc, virus immuno-dépresseur responsable depuis les années 2000 de mortalité élevée et donc d'un recours plus important aux traitements des infections bactériennes secondaires,
- l'assainissement des schémas génétiques vis-à-vis d'un ensemble de pathogènes tels que *Mycoplasma hyopneumonia*,

*Actinobacillus pleuropneumonia* et le virus du syndrome dysgénésique et respiratoire du porc etc.), entre autre avec le développement de la filtration<sup>4</sup> des entrées d'air.

Pour autant, et même si le modèle de l'élevage hors-sol permet, par une meilleure application des règles de biosécurité externes, de limiter l'introduction d'un nombre important de pathogènes dans l'élevage, des infections bactériennes subsistent encore, pour lesquelles aucun vaccin n'est disponible. La pathologie digestive reste au premier plan des préoccupations sanitaires, que ce soit en maternité avec l'implication d'*Enterococcus faecium* ou *Clostridium perfringens*, plus ou moins associés à *Escherichia coli*, ou en post-sevrage et début d'engraissement avec l'implication d'*E. coli* et de *Brachyspira hyodysenteriae* ou de *B. pilosicoli* (Morvan 2011). D'autres maladies, moins fréquentes mais tout aussi pénalisantes, comme la leptospirose, les mycoplasmoses articulaires ou les épidermites dues à *Staphylococcus hyicus*, peuvent également amener le vétérinaire à prescrire des antibiotiques.

Au delà du diagnostic clinique, le vétérinaire a la possibilité de s'appuyer sur un choix de plus en plus large d'examen biologiques comme la sérologie, l'histologie, la technique d'amplification génique (PCR), etc. ... L'examen de routine en médecine porcine reste en premier lieu l'examen nécropsique : il permet une orientation assez précise du siège, du type et de l'origine probable (bactérienne ou virale) de la maladie, il autorise des prélèvements pour effectuer un diagnostic de certitude au laboratoire, notamment par le biais d'analyses bactériologiques avec antibiogramme. À noter également que de nombreux outils complémentaires sont disponibles pour un dépistage précoce des maladies sub-cliniques, comme les tableaux de bord d'élevage, les outils de gestion technico-économique (GTE), de gestion technique des troupeaux de truies (GTTT) ou les examens des nez et des poumons à l'abattoir.

Dans les cas d'infections bactériennes primaires pour lesquelles aucune mesure alternative (vaccination, mesures zootechniques et d'hygiène) n'est disponible ou suffisamment efficace, ou pendant la période nécessaire à la mise en place de ces mesures, le vétérinaire a nécessairement besoin, pour soigner les animaux malades, de prescrire un ou plusieurs antibiotiques ciblés.

La famille d'antibiotique choisie est bien évidemment celle dont le spectre est adapté au pathogène isolé, avec le recours en première intention aux familles les plus anciennes (tétracyclines, bêta-lactamines, ...). En cas d'échec thérapeutique, de résistance avérée sur l'antibiogramme ou d'aggravation thérapeutique documentée (par exemple, au cours du traitement de la maladie de l'œdème par la colistine), le vétérinaire peut avoir recours à des familles d'antibiotiques plus récentes comme les fluoroquinolones ou les céphalosporines. Il faut cependant noter que, selon le rapport de Chevance & Moulin (2011), ces deux dernières

(4) La filtration des entrées d'air avec mise en surpression de l'élevage: permet d'éviter sa contamination par transmission aéro-portée, voie importante pour de nombreux virus (Grippe, SDRP, ...).



familles représentent en 2009 moins de 0,1% des quantités de matière active prescrites (équivalent à 3% du poids vif traité), alors que 75% des volumes prescrits correspondent aux tétracyclines et aux sulfamides (équivalent à 40% du poids vif traité). Les vétérinaires spécialisés en médecine porcine ont convenu, avec le total soutien des éleveurs de porcs, d'un consensus sur la limitation du recours aux céphalosporines en production porcine.

Parmi les voies d'administration disponibles, la voie injectable est particulièrement utilisée pour les traitements individuels, par exemple, chez un porc atteint de boiterie. La voie orale reste la mieux adaptée pour traiter des effectifs importants lors d'infections d'allure contagieuse. Deux types de support du médicament sont alors disponibles: l'aliment et l'eau de boisson.

L'addition, dans l'aliment, d'un antibiotique ou d'un anti-inflammatoire, est particulièrement utilisée pour le traitement précoce des maladies courantes (c'est à dire rencontrées habituellement à un même stade physiologique. Celle d'un vermifuge est aussi utilisée à titre préventif. Ce moyen n'est pas adapté à des situations d'urgence, ni aux cas où les signes cliniques sont tels que les animaux arrêtent de se nourrir. Il présente cependant l'avantage d'un bon respect de l'observance de la prescription (dose, durée) et d'une parfaite traçabilité, et ne fait jamais appel à des familles d'antibiotiques jugées critiques. À ce jour, il n'existe pas de prémélange médicamenteux à base de céphalosporines ou de fluoroquinolones. Son principal inconvénient repose sur le risque de confusion qu'un « non spécialiste » pourrait faire entre d'une part, un médicament d'ailleurs improprement appelé « aliment médicamenteux » car administré avec l'alimentation aux dose et durée thérapeutiques fixées par l'AMM et d'autre part,

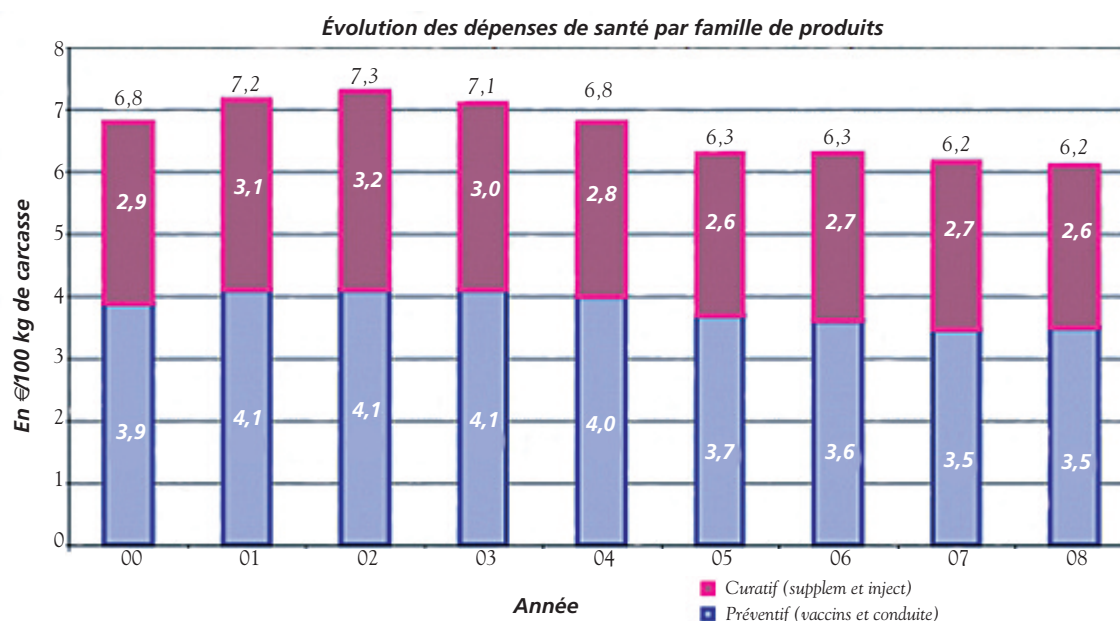
un antibiotique incorporé dans l'aliment comme facteur de croissance à de faibles doses pendant de longues durées. Rappelons que l'utilisation d'antibiotiques comme facteurs de croissance est une pratique illégale depuis 2006 et que les fabricants français d'aliments ont anticipé leur arrêt dès la fin des années 1990.

Le traitement par l'eau de boisson reste la voie de choix lors d'urgence mais ni les céphalosporines, ni les fluoroquinolones ne sont utilisées dans ce cas.

Depuis le début des années 1990, les chambres d'agriculture de Bretagne suivent régulièrement l'évolution des dépenses de santé dans les élevages naisseur-engraisseurs bretons. Le résultat des dernières études (Larour 2010) apporte des réponses intéressantes aux questions posées par l'utilisation des médicaments en production porcine.

Les dépenses de santé présentent une forte variabilité selon les élevages, les écarts allant d'un à cinq. Lorsqu'elles sont élevées, tous les postes sont concernés, aussi bien les traitements curatifs que préventifs (variables non totalement indépendantes;  $r^2 = 0,42$ ). Elles s'expliquent par l'impact de trois types de facteurs :

- les facteurs sanitaires (maladies digestives, maladie d'amaigrissement du porcelet, syndrome dysgénésique et respiratoire du porc, iléite),
- les facteurs zootechniques (surcharges<sup>5</sup>, mélanges<sup>6</sup> vides sanitaires courts, absence de vidange des fosses, faible intervalle entre bandes)
- les facteurs comportementaux (anxiété, interventions systématiques, profil non animalier).



**Figure 2** : Au cours des années 2000, les prescriptions pour la prévention représentent de 55 à 60% des dépenses de médicaments.

(5) Surcharge: non respect des règles de densité, c'est à dire du nombre d'animaux recommandé par surface.

(6) Mélange: d'animaux de statut immunitaire ou sanitaire différent : il est recommandé de ne pas mélanger des animaux d'âge différent et de laisser les issues de jeunes truies ensemble).

À l'encontre de certains préjugés, il n'existe aucune relation entre le niveau des dépenses de santé et la taille de l'élevage ( $r^2 = 0,11$  pour les dépenses totales;  $r^2 = 0,06$  pour les dépenses de médicaments curatifs), la densité de la zone de production ( $r^2 = -0,08$  à  $-0,14$  pour des densités d'élevage considérées respectivement dans un rayon d'un à trois kilomètres), l'âge au sevrage et les performances zootechniques ( $r^2$  entre  $-0,10$  et  $-0,15$  selon le critère retenu).

Les élevages à faibles dépenses de santé ont ainsi des performances équivalentes, voire même meilleures avec un indice de consommation de 8 à 30 Kg significativement plus faible et une meilleure marge sur le coût alimentaire (+42€/ truie / an).

En complément, ces études montrent une baisse des traitements par voie orale de 18% entre 2008 et 2005.

Elles rejoignent les conclusions du rapport ANSES (Chevance & Moulin, 2011) sur le suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2009, qui précisent : « le poids des animaux traités par voie orale en 2009 diminue de 14,4 % par rapport à 2007. Pour les prémélanges médicamenteux, la diminution est de 32,2% par rapport à 1999. Le tonnage d'antibiotiques vendus en 2009 est le plus faible observé depuis le début du suivi des ventes, le total vendu en 2009 a diminué de 13,0 % par rapport au total vendu en 2008 et de 19,3 % par rapport à 1999. Cette diminution est en grande partie imputable à une diminution des ventes d'antibiotiques administrés oralement ».

Pour finir sur le risque de résidus dans les viandes, au delà des 0,3% de non-conformité, les contrôles officiels et les autocontrôles des industriels en montrent la faible probabilité. Les traitements des porcs charcutiers (stade physiologique couvrant les trois derniers mois de la vie de l'animal) sont extrêmement rares; ils ne repré-

sentent que 9% des dépenses totales de santé et ont chuté de 49% en trois ans (dont 64% pour les traitements injectables, ce qui minimise en plus le risque lié aux aiguilles cassées).

## CONCLUSION

Contrairement à certaines idées reçues, les porcs ne sont pas nourris aux antibiotiques. Les médicaments et notamment, les antibiotiques ont été et sont encore utilisés pour soigner des animaux malades. Le recours aux antibiotiques reste indispensable pour les infections bactériennes pour lesquelles il n'existe pas de solutions alternatives comme la vaccination.

Pour autant, il est impératif que ce recours, lorsqu'il est absolument nécessaire, se fasse de manière prudente, raisonnée et en un mot responsable. Tout prescripteur, qu'il soit médecin ou vétérinaire, est concerné par cet enjeu majeur de santé publique qu'est l'antibiorésistance. Participer à la prévention de l'émergence et/ou de la sélection de gènes d'antibiorésistance et protéger notre patrimoine thérapeutique commun est donc bien l'affaire de tous.

Plusieurs axes peuvent encore être travaillés pour continuer à réduire l'utilisation des antibiotiques en production porcine. L'amélioration du sanitaire (éradication de pathogènes dans des systèmes de production donnés, filtration des entrées d'air...) ainsi que l'optimisation des pratiques d'élevage (respect des normes zootechniques, biosécurité, ...) restent les deux pivots essentiels étroitement liés à cet objectif. Le développement de nouveaux vaccins, notamment contre la leptospirose ou la colibacillose au sevrage, contribuerait largement à limiter le recours à l'antibiothérapie. En attendant, d'autres alternatives comme l'oxyde de zinc sont disponibles dans de nombreux pays européens à des doses compatibles avec un effet anti-infectieux digestif; autoriser un tel usage en France pourrait rapidement s'avérer être d'un grand secours.

## BIBLIOGRAPHIE

- Blanc-Gonnet, A. 2001a. Plans de surveillance de l'antibiorésistance. Cours du Certificat d'études approfondies vétérinaires « gestion de la santé et qualité en production porcine »
- Blanc-Gonnet, A. 2001b. Résidus de substances pharmacologiquement actives dans les denrées alimentaires d'origine animale et leur contrôle Cours du Certificat d'études approfondies vétérinaires « gestion de la santé et qualité en production porcine » ;
- 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, édition scientifique.
- Chevance, A. & Moulin, G. 2011. *Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2009*. Rapport ANSES 2011. 43 pages.
- Delannoy, S. & Sanders, P. 2010. *FARM 2007-2008. Programme français de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries d'origine animale: rapport 2007-2008*. ANSES, édition scientifique.
- France Agrimer. 2010. *Les produits carnés, avicoles et laitiers, données statistiques 2010*. Rapport, 195 pages.
- Grave, K., Torren-Edo, J., Mackay, D. 2010. Comparison of the sales of veterinary antibacterial agents between 10 European countries *J Antimicrob Chemother.* 65(9):2037-2040, doi:10.1093/jac/dkq247.
- Larour, G. 2010. *Les dépenses de santé 2008 dans 89 élevages naisseur-engraisseurs Bretons*. Chambres d'agriculture de Bretagne 2010. 50 pages.
- Morvan, H. 2011. Dominantes en pathologie porcine. *Bull Acad Vét France* 164(1):43-48.
- Trégaro, Y. 2011. La filière porcine française face à l'épreuve dynamisme de la filière nord-européenne. *Bull Acad Vét France* 164 (1) :27-38.

# RÉFÉRENTIEL D'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES POUR UNE PRESCRIPTION RAISONNÉE EN DERMATOLOGIE CANINE

## GUIDE TO THE APPROPRIATE AND ACCURATE USE OF ANTIBIOTICS IN CANINE DERMATOLOGY

Par *Éric GUAGUÈRE*<sup>1</sup> et le Conseil Scientifique du Groupe d'Étude en Dermatologie  
des Animaux de Compagnie de l'Association Française des Vétérinaires pour Animaux de Compagnie  
(Communication présentée le 17 novembre 2011)

### RÉSUMÉ

Le développement de l'antibiorésistance est un enjeu de santé publique. Plus que jamais, nos pratiques en matière d'antibiothérapie lors de pyodermites canines doivent être mieux sériées et justifiées et, les pratiques à risque, identifiées et combattues. Désormais, le clinicien se doit de prescrire les bonnes molécules pour les bonnes indications bactériologiques et cliniques, selon un référentiel d'utilisation des antibiotiques qui tient compte d'une prescription de première intention ou non. Le Conseil Scientifique du Groupe d'Étude en Dermatologie des Animaux de Compagnie (GEDAC) de l'Association Française des Vétérinaires pour Animaux de Compagnie (AFVAC) propose un référentiel d'utilisation des antibiotiques pour une prescription raisonnée et raisonnable en dermatologie canine. Cette proposition est destinée aux praticiens afin de les aider dans leur prescription quotidienne ; elle sera amenée à être adaptée en fonction de l'évolution des connaissances sur la sensibilité bactérienne et les doses à utiliser.

**Mots-clés :** antibiotiques, pyodermites, chien, dermatologie.

### SUMMARY

*The development of antibiotic resistance is a public health issue. There is an urgent need to rationalise our prescriptions of antibiotics for the treatment of canine pyodermitis, as well as identify and eliminate irresponsible practices. Clinicians have a duty to prescribe the right molecules for the right bacteriological and clinical indications, in compliance with a guide to the proper use of antibiotics which takes into account whether it is for a first-line treatment or not. The Scientific Council of the French workgroup on small animal dermatology GEDAC of the French Association of Small Animal Veterinarians (AFVAC) has put together a guide for the appropriate and accurate use of antibiotics in canine dermatology. This guide is aimed at practitioners to help them with their routine prescriptions; it will be revised over time, as new data on bacterial sensitivity and doses to use become available.*

**Key words:** antibiotics, pyodermitis, dog, dermatology.

(1) 598 avenue de Dunkerque, 59160 Lomme.

## INTRODUCTION

La découverte des antibiotiques et leur utilisation dans les maladies infectieuses bactériennes ont révolutionné la médecine humaine et la médecine vétérinaire en permettant une augmentation de l'espérance de vie et en contribuant au développement économique.

Mais l'émergence progressive et insidieuse de bactéries multi-résistantes chez l'homme comme chez les animaux (Morris *et al.* 2006 ; Guardabassi *et al.* 2004; Loeffler *et al.* 2007) et l'absence de découverte de nouvelles familles d'antibiotiques depuis 20 ans ont fait prendre conscience à toute la communauté médicale de l'obligation d'un usage encore plus raisonné et raisonnable des antibiotiques... confortant l'idée d'un « *one world, one health, one medicine* ».

Le développement de l'antibiorésistance est désormais devenu un enjeu de santé publique de par le risque de passage de bactéries résistantes de l'Homme à l'Animal et réciproquement.

Plus que jamais, nos pratiques en matière d'antibiothérapie doivent être mieux sériees et justifiées ; les pratiques à risque doivent être identifiées et combattues. Nous nous devons d'utiliser les bonnes molécules pour les bonnes indications bactériologiques et cliniques et selon une catégorisation des antibiotiques qui tient compte d'une prescription de première intention ou non.

La notion de référentiel est devenue obligatoire en médecine humaine dès les années 1990 avec les deux premières conférences de Consensus en thérapeutique infectieuse, l'une sur la pneumocystose au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et l'autre sur l'antibiothérapie des infections urinaires ([www.infectiologie.com/site/consensus\\_recos.php](http://www.infectiologie.com/site/consensus_recos.php)). Ces conférences réunissent un maximum d'experts et de spécialistes sous l'égide de plusieurs sociétés médicales et savantes afin de proposer des recommandations dans un texte court de deux à quatre pages, et un texte long qui développe l'argumentaire incluant, par exemple, le travail d'un comité bibliographique qui a évalué les publications mondiales sur le sujet. Les ré-actualisations sont effectuées tous les cinq à six ans.

Ces référentiels de prescription en antibiothérapie demeurent rares, voire quasiment inexistant, en médecine vétérinaire. Pourtant ils revêtent une importance réelle, signalée d'ailleurs dans le plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire ([www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr](http://www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr)).

La prescription régulière en dermatologie canine et, principalement dans les pyodermes du chien, a été à l'origine du premier référentiel d'utilisation des antibiotiques pour une prescription raisonnée et raisonnable en dermatologie canine. Ce référentiel a été rédigé par le Conseil Scientifique du Groupe d'Étude en Dermatologie des Animaux de Compagnie (GEDAC de l'Association Française des Vétérinaires pour Animaux de Compagnie (AFVAC)).

Cette proposition est le fruit d'une réflexion de 15 spécialistes en dermatologie vétérinaire (SDV), titulaires du Diplôme Européen du Collège de Dermatologie Vétérinaire (Dip. ECVD), (*European College of Veterinary Dermatology*) et pour certains en plus, du Diplôme d'Études Vétérinaires Spécialisées en Dermatologie (DESV Derm) (**encadré 1**).

### Encadré 1 Composition du Conseil scientifique du GEDAC

#### Président :

HERIPRET Dominique (DV, Dip. ECVD, SDV)

#### Membres :

ALHAIDARI Zeineb (DV, Dip. ECVD, SDV)

BENSIGNOR Emmanuel (DV, Dip. ECVD, DESV Derm, SDV)

BORDEAU William (DV)

BOURDEAU Patrick (DV, Docteur d'Université, Professeur de Parasitologie-Dermatologie Oniris-ENVN, Dip. ECVD, SDV)

BRUET Vincent (DV, Dip. ECVD, SDV)

CADIERGUES Marie-Christine (DV, Docteur d'Université, Maître de Conférences ENVT, Dip. ECVD, SDV)

CARLOTTI Didier-Noël (DV, Dip. ECVD, DESV Derm, SDV)

GAY-BATAILLE Bénédicte (DV)

GERMAIN Pierre-Antoine (DV, Dip. ECVD, SDV)

GUAGUERE Eric (DV, Dip. ECVD, DESV Derm, SDV)

HUBERT Blaise (DV, Dip. ECVD, DESV Derm, SDV)

LAFFORT Catherine (DV, Dip. ECVD, DESV Derm, SDV)

MARIGNAC Geneviève (DV, Docteur d'Université, Maître de Conférences ENVT, Dip. ECVD, SDV)

MULLER Arnaud (DV, Dip. ECVD, SDV)

PIN Didier (DV, Docteur d'Université, Maître de Conférences Vétagro-sup-ENVL, Dip. ECVD, SDV)

PRELAUD Pascal (DV, Dip. ECVD, DESV Derm, SDV)

Ce référentiel n'est pas de type consensus mais de type « bonnes pratiques d'utilisation » basées sur l'expérience (Héripret & Bensignor, 2005, 2010 ; Pfaller *et al.* 2010 ; Bardagi *et al.* 2010). Son objectif est d'aider les praticiens à établir une prescription raisonnée et raisonnable des antibiotiques en dermatologie canine. Cette proposition sera amenée à être adaptée en fonction de l'évolution des connaissances sur la sensibilité bactérienne, la prévalence de la résistance bactérienne et les doses à utiliser.

## L'INFECTION CUTANÉE

Les pyodermes désignent des infections bactériennes de la peau, particulièrement fréquentes chez le chien. Si *Staphylococcus pseudintermedius* est responsable de la plupart d'entre elles, des bactéries Gram négatif (principalement *Pseudomonas aeruginosa*), plus rarement incriminées, sont à l'origine de pyodermes graves dont le traitement demeure souvent un défi.

Les pyodermites tiennent une place de choix en dermatologie canine par leur fréquence, leur diversité clinique et les difficultés inhérentes à leur diagnostic et à leur traitement. Leur fréquence particulière s'explique par la coexistence de facteurs microbiologiques (flore bactérienne résidente), de facteurs histologiques (*stratum corneum* mince, ostiums folliculaires mal protégés par le film hydro-lipidique de surface, absence de bouchon folliculaire), de facteurs hygiéniques (nettoyages insuffisants, léchage régulier), de facteurs épidémiologiques (fréquence des dermatoses prurigineuses responsables de microtraumatismes cutanés facilitant la pénétration des bactéries, fréquence de la dermatite atopique associée à une adhésion accrue des staphylocoques à la couche cornée) et de facteurs iatrogènes (corticothérapie générale abusive et injustifiée,...) (Ihrke 2001).

## BACTÉRIOLOGIE CUTANÉE

La peau et le pelage constituent une barrière de défense à la fois physique, chimique et microbiologique contre les agressions extérieures. De nombreuses études sur la flore bactérienne et fongique, pileuse ou muqueuse, ont été effectuées chez le chien mais ont toutes utilisées des techniques différentes.

Les bactéries retrouvées à la surface de la peau et des poils peuvent être classées en flores résidente, transitoire et nomade.

### Flore résidente

La flore bactérienne résidente vit sur la peau et est capable de s'y multiplier en surface sans que cela se fasse au détriment de l'hôte. La surface de la peau, l'infundibulum du follicule pileux et l'ostium folliculaire hébergent des bactéries aérobies et anaérobies : *Micrococcus* spp, *Acinetobacter* spp., staphylocoques coagulase positifs ou négatifs, streptocoques hémolytiques, *Clostridium* spp. et *Propionibacterium acnes*.

Parmi ces espèces, *S. pseudointermedius* récemment décrite est l'espèce la plus fréquente, le chien en est le principal réservoir (Devriese *et al.* 2005). Les souches isolées et identifiées précédemment comme *Staphylococcus intermedius* correspondent à cette nouvelle espèce (Devriese *et al.* 2009 ; Bannhoer *et al.* 2009).

*Staphylococcus schleiferi* (*S.s*) est, chez le chien, une bactérie résidente isolée principalement sur la peau et dans les conduits auditifs. Elle comprend deux sous-espèces, *S.s* subsp. *schleiferi* (coagulase négatif) et *S.s* subsp. *coagulans* (coagulase positive) (Igimi *et al.* 1990). *S. schleiferi* est dorénavant isolée plus fréquemment lors de pyodermites et, particulièrement, lors de pyodermites récidivantes (May *et al.* 2005).

### Flore transitoire

La flore bactérienne transitoire est présente à la surface de la peau mais n'y survit pas longtemps. Chez le chien, elle est

constituée par des bactéries Gram positif, *Staphylococcus aureus* (**subsp.aureus**), *Corynebacterium* spp. **Bacillus** spp. et des bactéries Gram négatif (*Acinetobacter* spp., *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas* spp.). Ces bactéries n'ont une importance médicale que lorsqu'elles sont impliquées dans un processus pathologique de type pyodermite.

Si *S.aureus* (**subsp.aureus**) est considéré comme une bactérie commensale de la peau et des muqueuses chez l'homme, son portage semble transitoire chez le chien. Cette espèce a été isolée dans 14,3% des cas lors d'écouvillonnage des muqueuses nasales et rectales de chiens en bonne santé (Hanselman *et al.* 2009).

L'implication de *P. aeruginosa* dans les pyodermites est moins bien connue : ce germe a été isolé associé à d'autres bactéries dans 7,5% des cas et seul, dans 2,5% des cas, à partir de prélèvements cutanés et auriculaires au cours d'une période de six ans (561 prélèvements au total) (Petersen *et al.* 2002). *P. aeruginosa* a été aussi isolé seul dans 30% des cas de pyodermites dans une série de 66 isolements (Seol *et al.* 2002).

### Flore nomade

Les bactéries nomades ne sont pas des résidents habituels, mais elles sont capables de coloniser la peau si des facteurs environnementaux permettent leur action pathogène et si les moyens de défense ne sont pas efficaces au moment de la colonisation : *S. pseudointermedius* en est un exemple type (Devriese *et al.* 2005).

## CLASSIFICATION ANATOMO-CLINIQUE DES PYODERMITES CANINES

La classification anatomo-clinique des pyodermites canines est fondée sur la profondeur des lésions au cours de leur évolution et sur leur topographie ; d'un grand intérêt, elle permet une approche clinique dans la démarche diagnostique et la confrontation de l'examen clinique avec les données histopathologiques assure un pronostic et une orientation thérapeutique (Ihrke 2001) (**encadré 2**).

## PRÉSENTATION DU RÉFÉRENTIEL

Les règles générales d'utilisation des antibiotiques s'appliquent à ce référentiel et en constitue un préalable. Ces règles sont les suivantes :

- respect de la dose : ne jamais sous-doser,
- respect de la fréquence d'administration,
- respect de la durée d'administration : nécessité d'un suivi clinique à prévoir dès la première consultation,
- respect de la règle dite de la « cascade » (article L-5143-4 du CSP),



**Encadré 2**  
**Classification des pyodermites canines**  
**(modifié d'après Ihrke 2001).**

**Pyodermites de surface et pyodermites superficielles**

Les pyodermites de surface et superficielles intéressent l'épiderme et/ou les follicules pileux, sans que le processus infectieux ne franchisse la membrane basale; le derme est par conséquent intact. *Staphylococcus pseudintermedius* est l'agent pathogène impliqué le plus fréquemment.

**Les intertrigos ou pyodermites des plis** sont des inflammations fréquentes des plis cutanés colonisés par des staphylocoques et/ou des bacilles Gram négatif (*Pseudomonas* sp.). Ces bactéries prolifèrent en surface d'un épiderme souvent érodé

**Le syndrome de prolifération bactérienne**, encore dénommé « *bacterial overgrowth* », résulte d'une colonisation importante par des staphylocoques (*Staphylococcus pseudintermedius*) qui se multiplient activement au sein de la couche cornée sans pénétrer l'épiderme.

**Les impétigos** sont des infections suppurées caractérisées par des pustules non folliculaires, de plus ou moins grande taille, dans l'épiderme. Ces pustules correspondent sur le plan microscopique à des petits abcès sous-cornés ou intra-granuleux. *Staphylococcus pseudintermedius* est impliqué dans plus de 90% des cas.

Les folliculites sont des infections suppurées des follicules pilo-sébacés, caractérisées par des pustules folliculaires. Ces pustules correspondent sur le plan microscopique à la formation de micro-abcès dans la partie supérieure des follicules pileux restés intacts. *Staphylococcus pseudintermedius* est impliqué dans plus de 90% des cas. *Pseudomonas aeruginosa* est isolé dans de rares cas.

**Pyodermites profondes**

Les pyodermites profondes se caractérisent par le franchissement de la membrane basale par l'infection cutanée qui atteint le derme, voire l'hypoderme.

**Les furunculoses** sont des infections suppurées caractérisées par des pustules profondes (furoncles) qui correspondent à la rupture et à la nécrose des sacs folliculaires distendus par le pus, mais aussi à la persistance, dans le derme, de reliquats pilaires kératinisés et de foyers infectieux dans lesquels les cellules inflammatoires pénètrent mal. Le processus infectieux diffuse dans le derme périfolliculaire et s'accompagne d'une réaction inflammatoire marquée. *Staphylococcus pseudintermedius* est impliqué dans la majorité des cas.

**Les cellulites** sont des infections suppurées caractérisées par la dissémination du processus infectieux à tout le derme et à l'hypoderme. Elles résultent le plus souvent de la coalescence de furoncles et sont caractérisées par des ulcères, des zones nécrotiques et des fistules. *Staphylococcus pseudintermedius* est impliqué dans la majorité des cas mais des bacilles gram négatif (*Pseudomonas* sp. *Proteus* sp.) sont isolés régulièrement seuls ou associés à *Staphylococcus* sp.

– respect de la prescription-délivrance (décret 2007-596 du 24 avril 2007).

Les doses conseillées dans ce référentiel sont celles du résumé des caractéristiques du produit (RCP) suivant l'AMM française (tableau 1).

**CATÉGORIES PROPOSÉES**

Quatre catégories d'antibiotiques pour le traitement des pyodermes canines sont répertoriées.

**Catégorie 1 : Antibiothérapie cutanée de choix**

**La catégorie 1a** comprend des antibiotiques ayant conservé leur activité sur plus de 90% des souches de *S. pseudintermedius* sp. au fil des ans et ayant fait leurs preuves en dermatologie canine (Ganière *et al.* 2005), à savoir :

- les pénicillines résistantes aux pénicillinases (lors d'association avec un inhibiteur d'enzyme) : amoxicilline + acide clavulanique (posologie minimale: 12,5 mg/kg deux fois par jour),

ANTIBIOTIQUES	
Amoxicilline- acide clavulanique	25 mg/kg/j en 2 prises orales
Céfalexine	30 à 60 mg/kg/j en 2 prises orales
Céfovécine	8 mg/kg par voie sous-cutanée tous les 14 jours
Clindamycine	11 mg/kg/j en une prise orale
Enrofloxacin	5 à 10 mg/kg/j en une prise orale
Marbofloxacin	2 à 5 mg/kg/j en une prise orale
Pradofloxacin	3 mg/kg/j en une prise orale Soluté buvable Chat : 5 mg/kg/j en une prise orale
Triméthoprime	5 à 10 mg/kg/j en 2 prises orales
Sulfaméthoxy-pyridazine	25 à 50 mg/kg/j en 2 prises orales
Sulfaméthoxazole	25 à 50 mg/kg/j en 2 prises orales

**Tableau 1 :** Posologie des principaux antibiotiques lors de pyodermes chez le Chien.

- les céphalosporines de première génération : céfalexine (posologie minimale : 15 mg/kg deux fois par jour),
- l'acide fusidique (en topique uniquement) : deux fois par jour sur des lésions peu étendues.

La **catégorie 1b** concerne des antibiotiques ayant globalement une activité sur 70 à 90% des SPI, à savoir :

- la clindamycine (posologie : 11 mg/kg une fois par jour ou 5,5 mg/kg deux fois/jour),
- l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime (posologie : cinq mg/kg/jour de triméthoprime)

### Catégorie 2 : Antibiothérapie cutanée d'utilisation restreinte

La **catégorie 2a** regroupe des antibiotiques utilisables dans des indications bien précises et après isolement bactérien et antibiogramme, à savoir :

- les fluoroquinolones (enrofloxacin, marbofloxacin, ibafloxacin, difloxacin, pradofloxacin). Elles sont utilisables lors de pyodermites superficielles ou profondes ne répondant pas à un premier traitement adapté et bien conduit (avec isolement bactérien et antibiogramme), lors de pyodermites profondes avec risque bactériémique, de pyodermites à *Pseudomonas* sp. (enrofloxacin et difloxacin : cinq mg/kg/j ; marbofloxacin : deux mg/kg/j ; ibafloxacin : 15 mg/kg/j ; pradofloxacin : trois mg/kg/j).

La **catégorie 2b** comprend la céfovécine (céphalosporine de troisième génération ou C3G).

Elle sera prescrite dans les RARES cas où l'observance est difficile, mais il est indispensable de prévoir des injections sous cutanées, à la dose de huit mg/kg répétées tous les 14 jours jusqu'au delà la guérison clinique. L'isolement bactérien associé à un antibiogramme est conseillé.

### Catégorie 3 : Antibiotiques déconseillés

Cette catégorie regroupe des antibiotiques déconseillés dans le traitement des pyodermites canines, soit parce qu'ils possèdent de fréquentes résistances (amoxicilline, ampicilline), soit parce qu'ils ont une mauvaise diffusion cutanée (tétracyclines) ou encore une toxicité potentielle (gentamicine).

### Catégorie 4 : Antibiotiques à ne jamais utiliser (à proscrire)

Cette catégorie concerne des antibiotiques à ne jamais utiliser dans le traitement des pyodermites canines car ils peuvent être à l'origine de risques de développement de résistances en médecine humaine. Elle comprend des céphalosporines de troisième génération avec AMM dans d'autres espèces et les antibiotiques à usage humain (mupirocine, rifampicine, ...) et hospitalier (imipénème, vancomycine, ticarcilline, ...).

Leur utilisation devrait constituer une faute professionnelle.

## RECOMMANDATIONS D'UTILISATION CLINIQUE

Les recommandations d'utilisation clinique pour le clinicien dans le cadre des pyodermites canines figurent dans le **tableau 2**.

A-Infections cutanées de surface	B-Pyodermites superficielles	C – Pyodermites profondes (antibiogramme recommandé)
<p><b>Intertrigo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1° étape : topiques antiseptiques (chlorhexidine, polyvinylpyrrolidone iodée, peroxyde de benzoyl) et/ou topique antibiotique (acide fusidique),</li> <li>– 2° étape (rare) si échec ou lésions étendues : poursuite des topiques antiseptiques + antibiothérapie systémique après un isolement bactérien et antibiogramme (privilégier catégorie 1), durée initiale deux à trois semaines</li> </ul> <p><b>Syndrome de prolifération bactérienne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– topiques antiseptiques (shampooings (chlorhexidine, polyvinylpyrrolidone iodée, peroxyde de benzoyl), antibiothérapie systémique (catégorie 1a). Durée initiale de trois semaines, fonction de l'évolution (nécessité du suivi).</li> </ul>	<p><b>Impétigo, folliculite bactérienne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Si lésions localisées</i> : topiques antiseptiques (chlorhexidine, polyvinylpyrrolidone iodée, peroxyde de benzoyl) ou antibiotique (acide fusidique),</li> <li>– <i>Si lésions étendues</i> : shampooings antiseptiques (chlorhexidine, polyvinylpyrrolidone iodée, peroxyde de benzoyl), antibiothérapie systémique (catégorie 1a ou catégorie 1b). Durée initiale de trois semaines (guérison + une semaine),</li> <li>– <i>Si rechute ou échec malgré un premier traitement bien conduit</i>, réalisation d'un isolement bactérien et un antibiogramme et recherche d'une cause sous-jacente.</li> </ul>	<p><b>Furonculose</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Tonte, shampooings antiseptiques (chlorhexidine, polyvinylpyrrolidone iodée, peroxyde de benzoyl),</li> <li>– Antibiothérapie topique si lésion unique ou lésions localisées (acide fusidique),</li> <li>– Antibiothérapies systémique (catégorie 1a en première intention, voire catégorie 1b) et topique (acide fusidique),</li> <li>– Antibiothérapie systémique (catégorie 2a si échec d'un premier traitement bien conduit et après réalisation d'un isolement bactérien et antibiogramme),</li> <li>– Durée initiale de quatre semaines, durée totale fonction de l'évolution (nécessité du suivi) ; prolonger le traitement deux à trois semaines au delà de la guérison clinique.</li> </ul> <p><b>Cellulite bactérienne (isolement bactérien et antibiogramme obligatoires)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Tonte (anesthésie souvent), shampooings antiseptiques (chlorhexidine, polyvinylpyrrolidone iodée, peroxyde de benzoyl),</li> <li>– <i>Si lésions peu étendues ou si lésions étendues avec faible risque septicémique, antibiothérapie systémique</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> : catégorie 1 dans un premier temps, catégorie 2a si échec d'un premier traitement bien conduit.</li> <li>• <i>Pseudomonas</i> sp. : catégorie 2 a</li> </ul> </li> <li>– <i>Si lésions étendues avec risque septicémique</i>: catégorie 2a en première intention,</li> <li>– Durée initiale de quatre semaines, durée totale fonction de l'évolution (nécessité du suivi) ; prolonger le traitement deux à trois semaines au delà de la guérison clinique.</li> </ul>

Tableau 2 : Recommandations d'utilisation clinique des antibiotiques dans le traitement des pyodermites canines.

## BIBLIOGRAPHIE

- Bannhoer, J., Franco, A., Iurescia, M., Battisti, A., Fitzgerald, J.R. 2009. Molecular diagnostic identification of *Staphylococcus pseudintermedius* J Clin Microbiol. 47: 469-471.
- Bardagi, M., Ravera, I., Abarca, M.L., Ferrer, L. 2010. Efficacy of topical 2% sodium fusidate to manage canine superficial bacterial infection caused by multidrug-resistant *Staphylococcus*. In *Proceedings of the North American veterinary dermatology forum*. Portland, 2010, 14-17 April. p.259.
- Devriese, L.A., Hermans, K., Baele, M., Haesebrouck, F. 2009. *Staphylococcus pseudintermedius* versus *Staphylococcus intermedius*. Vet Microbiology 133: 206-207.
- Devriese, L.A., Vancanneyt, M., Baele, M., Vanechoutte, M., De Graef, E., Snauwaert, C., Cleenwerck, I., Dawyndt, P., Swings, J., Decostere, A., Haesebrouck, F. 2005. *Staphylococcus pseudintermedius* sp. nov., a coagulase-positive species from animals. Int J Syst Evol Microbiol. 55: 1569-1573.
- Ganière, J.P., Médaille, C., Mangion, C. 2005. Antimicrobial drug susceptibility of *Staphylococcus intermedius* clinical isolates from canine pyoderma. J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health 52: 25-31.
- Guardabassi, L., Loeber, M.E., Jacobson, A. 2004. Transmission of multiple antimicrobial-resistant *Staphylococcus intermedius* between dogs affected by deep pyoderma and their owners. Vet Microbiol. 98: 23-27.
- Hanselman, B.A., Kruth, S.A., Rousseau, J., Weese, J.S. 2009. Coagulase positive staphylococcal colonization of humans and their household pets. Can Vet J. 50: 954-958.
- Héripret, D. & Bensignor, E. 2005. Comment traiter une pyodermite localisée. Pratique Vét. 17: 5-7.
- Héripret, D. & Bensignor, E. 2010. Les pyodermes canines : traitement et actualités thérapeutiques. Pratique Vét. 45 : 620-625.
- Igimi, S., Takahashi, E., Mitsuoka, T. 1990. *Staphylococcus schleiferi* subsp. *coagulans* subsp. nov., isolated from the external auditory meatus of dogs with external ear otitis Int J Syst Evol Microbiol. 40 : 409-411.
- Ihrke, P. J. 2001. Bacterial infections of the skin. In *Infectious diseases of the dog and the cat*. C. E. Greene (ed.), pp. 541-546. Elsevier, London.
- Loeffler, A., Linek, M., Moodley, A., Guardabassi, L., Sung, J.M., Winkler, M., Weiss, R., Lloyd, D.H. 2007. First report of multiresistant, *mecA*-positive *Staphylococcus intermedius* in Europe: 12 cases from a veterinary dermatology referral practice in Germany. Vet Dermatol. 18: 412-421.
- May, E. R., Hnilica, K. A., Frank, L. A., Jones, R. D., Bemis, D. A. 2005. Isolation of *Staphylococcus schleiferi* from healthy dogs and dogs with otitis, pyoderma, or both. J Am Vet Med Assoc. 227: 928-931.
- Morris, D. O., Rook, K. A., Shofer, F. S., Rankin, S. C. 2006. Screening of *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus intermedius*, and *Staphylococcus schleiferi* isolates obtained from small companion animals for antimicrobial resistance : a retrospective review of 749 isolates (2003-2004). Vet Dermatol. 17: 332-337.
- Petersen, A.D., Walker, R.D., Bowman, M.M., Schott, N., Rosser, E. J. 2002. Frequency of isolation and antimicrobial susceptibility patterns of *Staphylococcus intermedius* and *Pseudomonas aeruginosa* from the canine skin and ear samples over a 6 year period (1992-1997) J Am Anim Hosp Assoc. 38: 407-413.
- Pfaller, M.A., Castanheira, M., Sader, H.S., Jones, R.N. 2010. Evaluation of the activity of fusidic acid tested against contemporary Gram-positive clinical isolates from the USA and Canada. Int J Antimicrob Agents 35: 282-287.
- Seol, B., Naglic, T., Madic, J., Bedekovic, M. 2002. In vitro antimicrobial susceptibility of 183 *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from dogs to selected antipseudomonal agents. J Vet Med B, Infectious Diseases and Veterinary Public Health 49: 188-192.



## « Résistance aux antibiotiques : une impasse thérapeutique ?

### Implications nationales et internationales »

#### AVIS - RECOMMANDATIONS

*« Je ne connais aucune situation, si tragique qu'elle ait pu être,  
qui n'a pas pu être redressée en une dizaine d'années,  
pourvu qu'on accepte de s'en donner la peine  
et de faire des choses relativement simples,  
beaucoup moins coûteuses qu'on pense. »*

(René DUBOS, 1972, 1<sup>er</sup> sommet sur l'environnement)

L'Académie d'Agriculture de France, l'Académie Nationale de Médecine, l'Académie nationale de Pharmacie et l'Académie Vétérinaire de France, tout en soutenant les plans d'action mis en œuvre au niveau national, européen et international (cf. annexe 1) et devant le risque de se trouver dans **une impasse thérapeutique** (cf. annexe 2), **ont jugé indispensable de se mobiliser pour engager une réflexion commune.**

Elles tiennent à souligner qu'**une approche coordonnée et globale** s'impose pour :

- **inciter les professionnels de santé, les différents acteurs impliqués dans le cycle de la vie des antibiotiques, les chercheurs et les pouvoirs publics à prendre la mesure des enjeux en vue d'éviter à terme tout risque inéluctable ;**
- **sensibiliser les patients, les éleveurs et les agriculteurs à un meilleur usage de cette classe de médicaments.**

C'est pourquoi, les **quatre académies** ont décidé de **mettre en place une veille inter-académique permanente de la résistance aux antibiotiques** avec pour mission de :

- confronter les informations par une démarche coordonnée (médecine, pharmacie, vétérinaire, agriculture) pour la mise en place de mesures intégrées, solidaires et effectives,
- aviser périodiquement les autorités nationales et européennes des risques décelés avec pour but d'entraîner l'adhésion collective et individuelle,
- diffuser régulièrement à l'adresse du public, des professionnels de santé et des divers acteurs, les recommandations et les conseils d'actualité qui s'imposent en privilégiant lisibilité et efficacité,
- contribuer à l'évaluation des résultats des plans mis en œuvre.

**Ensemble, les quatre académies recommandent également de :**

- **favoriser et développer une approche écosystémique** environnementale (intégrant Végétal, Animal et Homme) de la problématique « antibiorésistance » au niveau de la recherche, de l'enseignement et des politiques agricoles et de santé publique ;
- **favoriser le compostage des déjections et autres éléments solides** provenant du nettoyage des élevages ainsi que la méthanisation au titre des sources d'énergie renouvelables ;
- **renforcer la protection de l'environnement** en maîtrisant les rejets d'antibiotiques ou de leurs métabolites actifs et la dispersion de bactéries résistantes dans les sols et les milieux aquatiques ;
- **diffuser « en temps réel »** toutes informations susceptibles d'entraîner des actions appropriées et de mobiliser les professionnels de santé ainsi que les opérateurs concernés ;
- **introduire des règles restrictives** quant à la présence d'antibiotiques dans les cahiers des charges régissant l'importation des animaux et des denrées alimentaires dans l'Union européenne, garantissant par réciprocité une qualité des produits conforme aux dispositions réglementaires ;
- **accroître la solidarité internationale** en harmonisant les normes sanitaires de l'Union européenne avec celles des pays exportant en Europe ;
- **soutenir une recherche scientifique** orientée spécifiquement sur la problématique de l'antibiorésistance dans tous ses aspects en facilitant notamment sa mise en place et son développement (soutien financier, adaptation le cas échéant de la réglementation) ;
- **simplifier l'accès aux mesures préconisées** pour tous les acteurs et opérateurs impliqués dans une démarche interactive et progressive dans le temps ;
- **renforcer la formation initiale et continue** de l'ensemble des professionnels de santé et des acteurs impliqués dans le cycle de vie des antibiotiques en assurant les mêmes moyens de formation aux médecins, pharmaciens et vétérinaires ;
- **renforcer les capacités de diagnostic et de surveillance des antibiotiques** au sein des laboratoires d'analyses médicales et vétérinaires et **garantir la pérennité d'un maillage** de laboratoires de diagnostic pluridisciplinaires compétents ;

**Ensemble, les quatre académies rappellent plus particulièrement qu'il convient de :***Pour les acteurs et professionnels de santé :*

- **mettre en application et rappeler** à chaque fois que nécessaire les règles élémentaires d'hygiène ;
- **inciter les médecins et les vétérinaires** à respecter des règles strictes de prescription pour un usage prudent, ciblé et raisonné des antibiotiques, à recommander et à rappeler les règles primordiales d'hygiène et de désinfection auprès de leurs patients et leurs clients respectifs ;
- **contribuer, pour les pharmaciens**, à l'éducation thérapeutique du patient en vérifiant la compréhension du bon usage de l'hygiène, des vaccinations et des antibiotiques ;
- **sensibiliser les éleveurs** à l'importance des mesures de biosécurité et aux règles de bon usage des antibiotiques dans le cadre de pratiques normalisées, y compris en apiculture et pisciculture.

*Pour les Pouvoirs publics :*

- **renforcer une politique vaccinale rigoureuse** contre les maladies infectieuses d'étiologie bactérienne incluant notamment les infections nosocomiales ;
- **lancer des campagnes d'information** rappelant le bon usage des antibiotiques et l'intérêt, aussi bien individuel que pour la collectivité, de la prévention par la vaccination des maladies infectieuses d'étiologie bactérienne et par la prise de mesures élémentaires d'hygiène et de désinfection ;



- **rappeler** également que le défaut d'une telle prévention peut conduire à l'émergence de souches bactériennes **hautement résistantes**, voire **totorésistantes** ne répondant à aucun traitement thérapeutique ;
- **soutenir l'évaluation en continu** de l'efficacité de l'arsenal thérapeutique antibactérien ;
- **soutenir une recherche scientifique institutionnelle** de qualité en étroite relation avec les industriels du médicament, pour :
  - ✓ identifier les facteurs impliqués dans la résistance bactérienne,
  - ✓ rechercher de nouvelles cibles bactériennes et de nouveaux antibiotiques,
  - ✓ développer de nouveaux vaccins,
  - ✓ valider des alternatives thérapeutiques comme la phagothérapie ;
- **mettre en place des actions de police sanitaire** impliquant **le constat** et **la répression** de l'usage, sans limite et non conforme à la réglementation, des antibiotiques *via* Internet.

\* \*  
\*

## Annexe 1

### Plans d'action mis en œuvre et principales références

- *au niveau international :*
  - ↳ Lutte contre la résistance aux antimicrobiens : pas d'action aujourd'hui, pas de guérison demain, OMS, Journée mondiale de la Santé - 7 avril 2011 ;  
<http://www.who.int/world-health-day/fr/>
  - ↳ Codes sanitaires (Chapitres 6) pour les animaux terrestres et aquatiques de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) ;  
<http://www.oie.int/fr/normes-internationales/presentation/>
  - ↳ Résolution N° XXVIII de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) de mai 2007 portant sur la liste des antibiotiques cruciaux pour la médecine vétérinaire ;
  - ↳ Lignes directrices pour l'analyse des risques d'origine alimentaire liés à la résistance aux antibiotiques adoptées, en juillet 2011, par la Commission du *Codex alimentarius* ;  
[http://www.codexalimentarius.org/input/download/.../CXG\\_077f.pdf](http://www.codexalimentarius.org/input/download/.../CXG_077f.pdf)
  - ↳ L'antibiorésistance en santé animale et en santé publique  
*Revue scientifique et technique*, OIE, J. F. Acar & G. Moulin Éditeurs, 2012, 31 (1), 1-378
  - ↳ Plan d'action de l'Alliance Francophone Contre le développement des Bactéries Multi-résistantes(AC-2-BMR) - Halte à la résistance : sauvons les antibiotiques ;  
[http://lelien-association.fr/site/tiki-read\\_article.php?articleId=165](http://lelien-association.fr/site/tiki-read_article.php?articleId=165)
  - ↳ Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance  
A.-P. Magiorakos, A. Srinivasan, R. B. Carey, Y. Carmeli, M. E. Falagas, C. G. Giske, S. Harbarth, J. F. Hindler, G. Kahlmeter, B. Olsson-Liljequist, D. L. Paterson, L. B. Rice, J. Stelling, M. J. Struelens, A. Vatopoulos, J. T. Weber and D. L. Monnet  
*Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 268-281
- *au niveau européen et national :*
  - ↳ EU-Conference on the Microbial Threat, 1998  
The Copenhagen Recommendation  
[http://soaping.icecube.snowfall.se/strama/Kopenhamnsmotet\\_1998.pdf](http://soaping.icecube.snowfall.se/strama/Kopenhamnsmotet_1998.pdf)
  - ↳ Regulation EC (EC) No 1831/2003 of the European Parliament and the of the Council of 22 September 2003 on additives for use in animal nutrition
  - ↳ Plan d'action pour combattre les menaces croissantes de la résistance aux antimicrobiens de la Commission au Parlement européen et au Conseil (Bruxelles, 15.11.2011) qui se décline en 12 actions visant à :
    - ✓ atténuer le développement de la résistance par une utilisation appropriée des antimicrobiens tant chez l'Homme que l'animal,
    - ✓ prévenir les infections microbiennes et leur propagation,
    - ✓ mettre au point de nouveaux antimicrobiens efficaces ou trouver d'autres solutions de traitement,
    - ✓ collaborer avec les partenaires internationaux afin d'endiguer les risques de propagation de la résistance aux antimicrobiens qui résultent des voyages internationaux et des échanges environnementaux,
    - ✓ renforcer la recherche et l'innovation,
    - ✓ sensibiliser, informer et éduquer les citoyens de l'Union européenne ;  
[http://europa.eu/legislation\\_summaries/public\\_health/threats\\_to\\_health/sp0018\\_fr.htm](http://europa.eu/legislation_summaries/public_health/threats_to_health/sp0018_fr.htm)
  - ↳ Résolution du Parlement européen du 12 mai 2011 sur la résistance aux antibiotiques ;  
[http://www.google.fr/search?source=ig&rlz=1G1SVEC\\_FRFR476&q=R%C3%A9solution+du+Parlement+europ%C3%A9en+du+12+mai+2011+sur+la+r%C3%A9sistance+aux+antibiotiques](http://www.google.fr/search?source=ig&rlz=1G1SVEC_FRFR476&q=R%C3%A9solution+du+Parlement+europ%C3%A9en+du+12+mai+2011+sur+la+r%C3%A9sistance+aux+antibiotiques)

- ↵ 3<sup>ème</sup> plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011- 2016, identifiant l'ensemble des acteurs impliqués dans le cycle de vie des antibiotiques, qui se décline en 21 actions regroupées en trois axes stratégiques :
  - ✓ améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients,
  - ✓ préserver l'efficacité des antibiotiques,
  - ✓ promouvoir la recherche ;

[http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_antibiotiques\\_2011-2016\\_DEFINITIF.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf)
- ↵ Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire, lancé le 18 novembre 2011 et regroupant pour la première fois le comité national de coordination pour l'usage raisonné des antibiotiques en médecine vétérinaire, qui se décline en 37 mesures avec un double objectif :
  - ✓ diminuer la contribution des antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire au développement de la résistance bactérienne et à ses conséquences sur la santé des animaux et sur la santé publique,
  - ✓ préserver de manière durable l'arsenal thérapeutique et ce d'autant plus que la perspective de nouveaux antibiotiques, en médecine vétérinaire, est réduite ;

[http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_ABR-171111.pdf](http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_ABR-171111.pdf)
- ↵ Plan de maîtrise des pollutions d'origine agricole pour assurer la mise aux normes des élevages polluants, les plans d'épandage des lisiers, la mise en défens des bords de rivières contre le bétail et la protection végétalisée des bords de rivières ;
 

<http://agriculture.gouv.fr/les-aides-pour-la-maitrise-des>  
<http://agriculture.gouv.fr/pmpoa-2-derniere-ligne-droite-pour>  
[http://www.haute-marne.chambagri.fr/kit/fileadmin/documents/technique/pmpoa2\\_evaluation.pdf](http://www.haute-marne.chambagri.fr/kit/fileadmin/documents/technique/pmpoa2_evaluation.pdf)
- ↵ Décret n°2002-26 du 4 janvier 2002 (JORF 05.01.2002), modifié par le décret n° 2007-397 du 22 mars 2007 (JORF 23.03.2007), relatif aux aides pour la maîtrise des pollutions liées aux effluents d'élevage ;
- ↵ Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2010 - volume et estimation de la consommation d'antibiotiques chez les animaux  
*Anses*, octobre 2011  
[http://www.anmv.anses.fr/wp-content/uploads/2011/12/rapport\\_ventes\\_2010-Antibiotiques.pdf](http://www.anmv.anses.fr/wp-content/uploads/2011/12/rapport_ventes_2010-Antibiotiques.pdf)
- ↵ Santé publique vétérinaire et antibiotiques : le travail de l'Anses  
 Journée sur l'antibiorésistance en santé animale le 18 novembre 2011  
<http://www.anses.fr/index.htm>
- ↵ Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France  
*Rapport thématique Ansm*, juillet 2012  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/80021cd6bb92b94c16a3db89088fd4f0.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/80021cd6bb92b94c16a3db89088fd4f0.pdf)
- ↵ L'antibiorésistance en santé animale  
*Anses, journée scientifique*, 19 novembre 2012  
<http://www.ansespro.fr/ATB18/Documents/ATB-Co-121119Programme.pdf>
- ↵ Surveillance de la consommation et de la résistance aux antibiotiques  
*Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, 2012, n° 42-43, 471-493 (numéro thématique du 13/11/2012)  
<http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Derniers-numeros-et-archives/Archives/2012/BEH-n-42-43-2012>
- ↵ Les bactéries résistantes aux antibiotiques ;  
 Centre d'analyse stratégique - Premier Ministre, *Note d'Analyse* 299, novembre 2012  
<http://www.strategie.gouv.fr/content/bacteries-resistantes-antibiotiques-na299>
- ↵ Spécial antibiotiques et antibiorésistances ;  
*Bulletin Épidémiologique Santé animale - alimentation*, 2012, n° 53 (novembre), 1-55  
<http://www.anses.fr/bulletin-epidemiologique/Documents/BEP-mg-BE53.pdf>

## Annexe 2

### *Considérations spécifiques au risque d'impasse thérapeutique*

#### *au plan fondamental*

- ✓ l'accumulation de gènes de résistance dans une même bactérie, impliquant une co-résistance (jusqu'à plus de huit classes d'antibiotiques), a été démontrée aussi bien dans les pays industrialisés que dans les pays en développement ;
- ✓ les bactéries, au vu d'exemples très récents, peuvent d'autant plus inquiéter qu'il y a une éventuelle coexistence de gènes de résistance avec ceux de virulence ;

#### *au plan de la santé publique*

- ✓ la résistance acquise aux antibiotiques constitue un problème majeur de santé publique en raison de l'augmentation continue de la prévalence des résistances chez un nombre de plus en plus important d'espèces bactériennes (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella enterica*, *Campylobacter*, ...);
- ✓ les difficultés de traitement liées à la multirésistance bactérienne, voire plus rarement l'impossibilité de trouver une réelle alternative thérapeutique antibactérienne en raison de l'absence de molécules réellement innovantes restent un sujet préoccupant et d'actualité ;

#### *au plan environnemental*

- ✓ la multiplication actuelle des échanges (personnes, animaux domestiques, animaux sauvages, denrées ou produits divers,...) favorise la diffusion bactérienne des mécanismes de résistance, voire de virulence ;
- ✓ la sélection possible de bactéries multirésistantes dans les centres de soins comme l'hôpital, chez l'animal ou encore dans l'environnement, reste un problème majeur qui ne peut être abordé que dans le cadre d'une approche globale ;
- ✓ la gestion des rejets dans l'environnement, du fait des stations d'épuration ou encore des effluents d'élevage, susceptibles de contaminer l'environnement par des germes pathogènes et des métabolites médicamenteux, doit être évaluée et gérée afin d'éviter les transferts vers la faune sauvage et les communautés bactériennes des écosystèmes ;

#### *au plan politique*

- ✓ l'antibiorésistance correspond à une problématique particulièrement complexe qui met en jeu plusieurs niveaux d'analyses impliquant une réflexion globale et des actions locales devant se traduire par des politiques publiques réactives, adaptatives et hiérarchisées dans le temps.

\* \*  
\*

# LES VACCINS VÉTÉRINAIRES DANS LA LUTTE CONTRE L'ANTIBIORÉSISTANCE

## VETERINARY VACCINES AS A TOOL AGAINST ANTIBIORESISTANCE

Par Bertrand RIDREMONT <sup>1</sup>

(Manuscrit soumis le 12 décembre 2022, manuscrit accepté le 19 janvier 2023)

### RÉSUMÉ

Les vaccins permettent souvent, par effet direct (vaccins bactériens) ou indirect (vaccins viraux), de diminuer les prescriptions d'antibiotiques (exemples pris chez les bovins, porcs, volailles et poissons). Cette baisse de consommation des antibiotiques se traduit par une diminution du nombre de souches bactériennes résistantes ou du niveau de résistance des bactéries. Les plans Ecoantibio successifs, menés par la Direction Générale de l'Alimentation (DGAL), ont toujours inclus des mesures encourageant la recherche et l'utilisation des vaccins dans la sphère vétérinaire. Une vision *One Health* est également promue au niveau de la feuille de route interministérielle sur l'antibiorésistance. Il en est de même au niveau d'organisations européennes (EMA) et internationales (FAO, OMSA).

**Mots-clés :** vaccination, vaccins, antibiotiques, vétérinaire, antibiorésistance, plans de lutte.

### ABSTRACT

*Veterinary vaccines often reduce, by direct (bacterial vaccines) or indirect (viral vaccines) effect, the prescription of antibiotics (examples selected from cattle, pigs, poultry and fish productions). This reduction in consumption of antibiotics results in a decrease in the number of resistant bacterial strains or on the level of resistance of bacteria. The successive Ecoantibio action plans, led by the French Ministry of Agriculture, always included measures encouraging research and use of vaccines in the veterinary medicine. A One Health vision is also promoted at the level of the French roadmap on antibioresistance. The same recommendations about vaccination in animals, regarding the necessary decrease of antibioresistance, are highlighted at European (EMA) and international (FAO, WOAAH) levels.*

**Keywords:** vaccination, vaccines, antibiotics, veterinary, antibioresistance, action plans.

## INTRODUCTION

L'antibiorésistance est une problématique majeure en termes de santé humaine et animale au niveau mondial. En effet, l'émergence et la diffusion croissante de souches de bactéries résistantes aux antibiotiques remettent en question l'efficacité de ces traitements tant chez l'Homme que chez l'animal. Préserver l'efficacité des antibiotiques constitue donc un réel défi

de santé publique qui nécessite une approche intégrée de toutes les médecines selon le concept "*One Health*", Une seule santé humaine et animale (<https://www.anses.fr/fr/content/antibio-resistance>). La lutte contre l'antibiorésistance implique la prévention des infections par des mesures de prévention sanitaire (dont l'hygiène), la vaccination et un usage raisonné des antibiotiques en santé humaine et animale.

1- Docteur-Vétérinaire, Consultant en santé et nutrition des animaux d'élevage. Membre titulaire et coresponsable du Groupe Technique « antibiorésistance » de la Commission « Une seule santé » de l'Académie vétérinaire de France (AVF). Courriel : [ridremont@bbox.fr](mailto:ridremont@bbox.fr)



## LA VACCINATION : UNE ALTERNATIVE MAJEURE A L'ANTIBIOTHÉRAPIE

Les vaccins contribuent à la réduction de l'usage des antibiotiques par la prévention des infections bactériennes, mais également des maladies virales associées à des surinfections bactériennes fréquentes (David *et al.* 2018). Dans certaines filières, dont la filière cunicole, la réduction de l'usage des antibiotiques passe par une meilleure maîtrise des maladies virales (Rapport du Conseil général de l'alimentation, de l'agriculture et des espaces ruraux ou CGAAER : <https://agriculture.gouv.fr/rapports>). Une étude italienne financée dans le cadre du projet européen ROADMAP a montré que l'infection de porcs en croissance par le virus du Syndrome Dysgénésique Respiratoire Porcin (SDRP) entraîne un accroissement de l'usage d'antibiotiques par rapport à des porcs issus d'élevages sains, majoritairement en période de post-sevrage ; plus précisément, cette augmentation a concerné les antibiotiques des classes C (« Caution ») et D (« Prudence ») selon la classification de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) (Trevisi *et al.* 2022). Ainsi, les vaccins sont considérés comme des alternatives prometteuses à l'usage des antibiotiques en productions animales. Dans une récente expertise réalisée dans plusieurs pays, au sujet des solutions alternatives à l'utilisation d'agents antimicrobiens en production porcine, les vaccins ont été classés en première position parmi les cinq principales approches alternatives retenues, particulièrement en ce qui concerne l'application pratique et l'efficacité perçue (Hoelzer *et al.* 2018).

### L'IMPACT DE LA VACCINATION SUR LES PRESCRIPTIONS D'ANTIBIOTIQUES

#### À l'échelle de l'élevage

Nous prendrons trois exemples sélectionnés au sein de différentes filières de productions animales :

- Chez les bovins, la vaccination peut, en limitant l'incidence et la gravité des maladies respiratoires d'origine infectieuse (association de virus et bactéries, dont *Mannheimia haemolytica*), diminuer la consommation d'antibiotiques. Cependant, les animaux doivent être vaccinés avant d'être exposés au risque (Mounaix *et al.* 2018).

- Une vaccination de porcelets contre les colibacilloses de post-sevrage a permis d'obtenir une diminution significative du taux de mortalité et de l'exposition aux antibiotiques sur la même période d'élevage, sur la base de l'indicateur ALEA (« Animal Level of Exposure to Antimicrobials ») utilisé par l'ANSES/ANMV pour l'étude des consommations d'antibiotiques vétérinaires (Gauvrit, 2020 ; Figure 1). Une autre étude concernant cette même vaccination a notamment souligné une diminution des infections secondaires à *Streptococcus suis* chez les porcelets, avec pour conséquence une baisse des traitements à base d'amoxicilline (Vangroenweghe & Boone, 2022).

- La vaccination de poussins de chair d'un jour contre les colibacilloses aviaires a permis de réduire le nombre cumulé de traitements antibiotiques à visée digestive et par jour chez ces jeunes animaux (Mombarg *et al.* 2014).

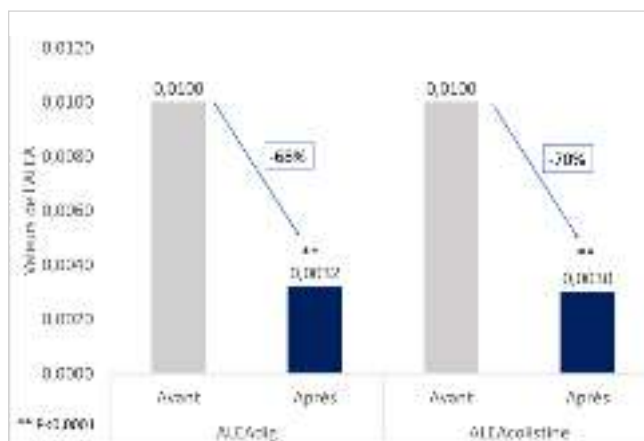


Figure 1 : Valeurs de l'ALEA « antibiotiques à visée digestive » et de l'ALEA « colistine » avant et après la vaccination sur la période sevrage vente (n=45 élevages) (Gauvrit, 2020).

#### À l'échelle d'une filière

L'introduction et l'utilisation systématique et généralisée d'un vaccin contre *Aeromonas salmonicida* ont entraîné une diminution significative de l'usage des antibiotiques dans l'élevage du saumon à travers le monde. Ainsi, l'introduction des vaccins dans les élevages de saumon en Norvège, avec des équipements de vaccination adaptés, a permis de réduire de 99% les prescriptions d'antibiotiques depuis 1981 (<https://www.healthforanimals.org>).

#### Conséquences économiques et sociologiques

Une évaluation rétrospective de plans d'intervention pour réduire l'utilisation des antibiotiques a été menée par l'Institut Technique du Porc (IFIP) dans 6 élevages porcins du Grand Ouest : elle a permis le suivi des dépenses de santé avant, pendant et après la mise en place de trente et une mesures dont cinq concernaient la vaccination (Poissonnet *et al.* 2021). Les plans d'intervention ont permis une forte baisse de l'utilisation d'antibiotiques accompagnée, pour les élevages de type « naisseur-engraisseur », d'une hausse de la marge standardisée (calculée à partir des critères techniques de Gestion Technico-Économique de l'élevage, des prix du porc et des aliments retenus, en €/troupe/an), qui persiste durant les deux années suivantes (Figure 2).

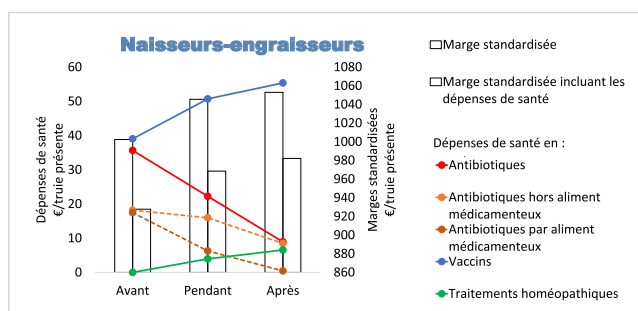


Figure 2 : Évolution des dépenses de santé dans des élevages de porcs avant, pendant et après la mise en place de plans d'intervention (dont la vaccination) pour réduire l'usage des antibiotiques (Poissonnet *et al.* 2021).

D'après une enquête web réalisée par l'Anses-ANMV auprès de 467 vétérinaires impliqués dans la santé de diverses espèces animales (de compagnie, de sport et de rente), les praticiens ont augmenté le recours aux vaccins de 17 à 78%, selon les espèces, entre 2019 et 2020 ; parallèlement, les vétérinaires ont diminué de 13 à 63% leurs prescriptions d'antibiotiques sur la même période (Urban *et al.* 2021).

### UNE RELATION DIRECTE ENTRE PRESCRIPTIONS D'ANTIBIOTIQUES ET ANTIBIORÉSISTANCE

Le lien entre consommation d'antibiotiques et antibiorésistance est d'abord bien démontré chez l'homme, notamment en ce qui concerne l'augmentation des souches de *Streptococcus pneumoniae* résistantes à la pénicilline en lien avec l'accroissement des prescriptions de pénicillines et céphalosporines (Goossens *et al.* 2005 ; Blanquart *et al.* 2017). La multirésistante bactérienne évolue fréquemment lorsque les bactéries sont en contact avec plusieurs antibiotiques prescrits dans la population hôte, même si les hôtes individuels ne sont traités qu'avec un seul médicament à la fois (Jacopin *et al.* 2020). En médecine vétérinaire, on peut d'abord citer des études réalisées en élevage. Par exemple, Taylor *et al.* (2016) ont montré que des élevages de volailles avec un historique de traitement des colibacilloses aux fluoroquinolones avaient presque 8 fois plus de chances (« Odds Ratio » ou rapport de cotes : 7,76) d'isolement de souches d'*E. coli* résistantes à ces mêmes antibiotiques dans les fèces que les élevages sans historique de traitement. À une plus large échelle, l'interdiction des facteurs de croissance antibiotiques en 2006 dans l'Union européenne a résulté en une diminution de la prévalence de quelques bactéries résistantes aux antibiotiques (Mathew *et al.* 2007). Enfin, les résultats sont globalement très favorables concernant l'évolution des résistances aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations (C3G/C4G) et aux fluoroquinolones chez les souches de *E. coli* isolées d'infections dans les différentes espèces animales (Figure 3). Ces tendances reflètent les efforts de la profession vétérinaire pour maîtriser les usages des antibiotiques et sont cohérents avec les baisses observées d'exposition des animaux à ces familles d'antibiotiques (-87,7% pour les fluoroquinolones et -93,8% pour les C3G/C4G entre 2013 et 2021) (Resapath, 2022).

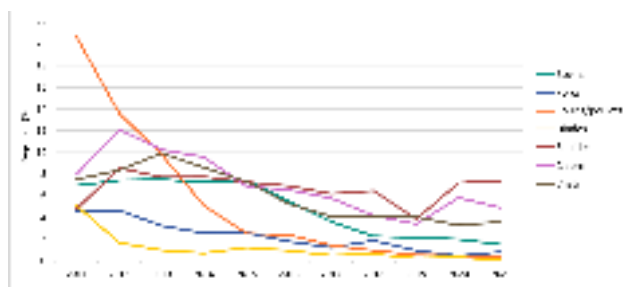


Figure 3 : Évolution des proportions de souches de *E. coli* non-sensibles au ceftiofur (I+R) chez les bovins, porcs, volailles, chiens, chats et chevaux (2011-2021) (Resapath, 2022).

Dans une optique One Health, on peut reprendre certaines conclusions d'un rapport conjoint ECDC/EFSA/EMA (European Centre for Disease Prevention and Control/ European Food Safety Authority/ European Medicines Agency) datant de 2017 :

- Une analyse univariée a montré des associations statistiquement significatives entre consommation d'antibiotiques et antibiorésistance pour les fluoroquinolones et *Escherichia coli* dans les deux secteurs (humain et animal), pour les C3G/C4G et *E. coli* chez l'homme, et les tétracyclines et les polymyxines et *E. coli* chez les animaux.
- Chez l'homme, il y avait une association statistiquement significative entre consommation d'antibiotiques et antibiorésistance pour les carbapénèmes et les polymyxines chez *Klebsiella pneumoniae*.
- La consommation de macrolides chez les animaux était significativement associée à la résistance aux macrolides chez *Campylobacter coli* chez les animaux et les humains.
- Des analyses multivariées ont démontré que la résistance aux C3G/C4G et aux fluoroquinolones chez les humains était associée à la consommation correspondante chez l'homme, tandis que la résistance aux fluoroquinolones chez *Salmonella spp.* et *Campylobacter spp.* des humains était liée à la consommation de fluoroquinolones chez les animaux.

### DES PREUVES DE LIEN DIRECT ENTRE VACCINATION ET ANTIBIORÉSISTANCE

Les effets des vaccins sur l'antibiorésistance sont d'abord directs à travers la réduction de la prévalence de bactéries pathogènes résistantes, parallèlement à la baisse d'usage des antibiotiques. Cela a bien été démontré en médecine humaine avec le développement des vaccins contre le pneumocoque : la baisse de portage bactérien chez les sujets vaccinés réduit la prescription d'antibiotiques et la circulation de souches résistantes de *Streptococcus pneumoniae*. Aussi, l'introduction d'un vaccin conjugué vis-à-vis de *Haemophilus influenzae* de type b a réduit le besoin de traiter aux antibiotiques l'infection et a évité une évolution continue de la résistance de ce germe pathogène aux antibiotiques. Les vaccins, en agissant de manière préventive, diminuent la probabilité de sélection de clones résistants. Les vaccins ciblent souvent plusieurs antigènes et/ou multiples épitopes du même antigène, et donc l'émergence de souches variantes échappant aux vaccins nécessiterait plusieurs mutations impactant différents épitopes (Micoli *et al.* 2021). L'intérêt repose dans le développement de vaccins ciblant principalement des souches bactériennes multirésistantes, idéalement par exemple pour les souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline (SARM) (Tekle *et al.* 2012). L'effet des vaccins sur l'antibiorésistance peut également être indirect à travers la prévention des infections virales et la protection indirecte via l'immunité collective qui peut limiter la colonisation des sujets vaccinés et donc la transmission de germes résistants aux congénères (Lipsitch & Siber 2016 ; Micoli *et al.* 2021). Certes, la vaccination contre *Streptococcus pneumoniae* a réduit la prévalence des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline parmi les souches invasives et parmi les souches de portage rhinopharyngé. Toutefois, cette immunité de groupe favorise le remplacement des sérotypes vaccinaux par d'autres sé-

rotypes potentiellement résistants aux antibiotiques, ce qui impose de maintenir une surveillance continue (Temime *et al.* 2004 ; Buisson, 2018). Des scientifiques ont tenté de modéliser l'impact des vaccins sur l'évolution de l'antibiorésistance en médecine humaine (Atkins *et al.* 2018). La modélisation explicite de la dynamique du traitement antibiotique révèle que l'émergence d'une souche résistante est favorisée par des traitements antibiotiques plus fréquents mais plus courts et par des taux de transmission plus élevés (Blanquart, 2018). En médecine vétérinaire, la majorité des études font le lien entre utilisation des vaccins et diminution des prescriptions d'antibiotiques, puis entre réduction de l'usage des antibiotiques et diminution de l'antibiorésistance. On peut citer cependant des données relatives à l'utilisation de vaccins contre les coccidioses aviaires : pour certains auteurs (dont Williams, 2002), le développement de vaccins anti-*Eimeria* chez le poulet de chair a permis de réduire la résistance des oocystes aux anticoccidiens (dont les sulfamides).

## MESURES D'INCITATION À LA VACCINATION DANS LES PROGRAMMES DE LUTTE CONTRE L'ANTIBIORÉSISTANCE

### Au niveau national

En France, en ce qui concerne particulièrement les animaux de production, un ensemble d'actions ont été entreprises dans le cadre des deux premiers plans Écoantibio, pour promouvoir de meilleures pratiques de prévention des maladies, mettre en œuvre un usage prudent et raisonné des antibiotiques et développer des approches zootechniques et thérapeutiques alternatives (Ducrot *et al.* 2018). Le premier plan Écoantibio (2012-2016) a inscrit, dans le cadre de son axe 2 sur les alternatives, une mesure (N°15) intitulée « Promouvoir la recherche dans le domaine de l'immunité et de l'utilisation de vaccins ou d'auto-vaccins ». La recherche dans le domaine de l'immunité spécifique doit être développée pour promouvoir l'usage préventif des vaccins en lieu et place des traitements antibiotiques, y compris pour les marchés de faible rentabilité économique. Le recours à la vaccination, lorsqu'il est possible pour la prévention de certaines pathologies, en élevage, mais aussi pour les animaux de compagnie, doit être encouragé. L'utilisation des vaccins doit être rendue plus compétitive par rapport à celle d'antibiotiques à titre prophylactique et les freins financiers doivent être levés (<https://agriculture.gouv.fr/plan-ecoantibio-2012-2017-lutte-contre-lantibioresistance>). Le deuxième plan Écoantibio (2017-2021), dans son axe 1 sur la prévention des maladies infectieuses, a prévu une action (N°3) intitulée « Encourager l'usage des vaccins pour prévenir l'apparition des maladies infectieuses » avec deux objectifs (<https://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecoantibio-2-2017-2022>) :

- Identifier les maladies infectieuses entraînant un usage important d'antibiotiques pour leur traitement et pour lesquelles des vaccins existent (y compris les maladies virales pour lesquels des prescriptions d'antibiotiques sont nécessaires pour le traitement de pathologies associées).
- Effectuer des études technico-économiques sur l'impact de la vaccination contre ces maladies (y compris l'impact des vaccins viraux).

Au cours des deux plans, six projets ont été retenus et conduits, dont un seul projet relatif à un autovaccin. Trois filières étaient concernées par ces projets : la filière bovine dont les veaux allaitants et les broutards (3 projets), la filière porcine (2 projets) et la filière caprine (1 projet). Des outils vaccinaux adaptés étant disponibles en filière bovine, les projets relatifs aux bovins se sont logiquement concentrés sur l'analyse des freins et des leviers socio-économiques à la vaccination (Deleu, 2015). Les résultats obtenus ont permis d'identifier des pistes d'action pour inciter les éleveurs à recourir plus fréquemment à la vaccination (<https://agriculture.gouv.fr/rapports>).

Ils ont débouché sur des recommandations pour une campagne promotionnelle de la vaccination en élevage bovin, lancée en 2016 à destination des éleveurs et de leur vétérinaire (avec notamment le slogan « Devenez Vaccin'acteur » et le visuel « Nourri Logé Vacciné »). Des fiches correspondant à certains projets sur la prévention vaccinale financés par ces plans sont consultables sur le portail des actions Écoantibio (<https://www.actionantibio.fr/>). En vue de la préparation du troisième plan Écoantibio, le récent rapport de la CGAAER conseille de (<https://agriculture.gouv.fr/evaluation-des-deux-premiers-plans-ecoantibio-et-preparation-du-troisieme>) :

- Réaliser des études technico-économiques permettant de démontrer l'amélioration du bilan financier après utilisation de la prophylaxie médicale et d'aider les vétérinaires à promouvoir la vaccination auprès des éleveurs.
- Relancer une campagne de communication auprès des vétérinaires et des éleveurs, sur le modèle de la campagne Vaccin'acteur.

### Au niveau européen

L'Agence européenne du Médicament (EMA) et celle de Sécurité Alimentaire (EFSA) ont diffusé en 2017 une opinion scientifique sur les mesures nécessaires pour réduire l'usage des antibiotiques en élevage (EMA *et al.* 2017). Dans la liste de leurs recommandations finales, figure d'abord la nécessité d'améliorer les procédures de conduite d'élevage pour la prévention, le contrôle et l'éradication des maladies infectieuses dans les productions animales, y compris la vaccination. D'après ces Agences, il faut favoriser le développement des vaccins, y compris les vaccins de nouvelle génération, en particulier contre des infections spécifiques à l'origine d'une utilisation forte des antimicrobiens dans les systèmes de production animale, par exemple vis-à-vis des maladies infectieuses digestives et respiratoires.

### Au niveau international

Dans son plan d'action contre la résistance aux antimicrobiens 2021-2025 (édité en 2021), la FAO (l'Organisation des Nations Unies pour l'agriculture et l'alimentation), dans son objectif N°3 (« Favoriser les bonnes pratiques »), met en avant deux recommandations (<https://www.fao.org/3/cb5545fr/cb5545fr.pdf>) :

- Garantir l'accès aux vaccins contre les maladies évitables est particulièrement important pour réduire la dépendance aux antimicrobiens et prévenir leur utilisation inconsidérée.
- Élaborer de nouveaux vaccins en ciblant surtout les maladies contre lesquelles certains agents antimicrobiens d'importance cri-

tique sont utilisés de façon excessive.

Dans son guide destiné aux éleveurs, l'OMS de la santé animale (OMSA, anciennement OIE) délivre un message clair : « Pour réduire le besoin en antimicrobiens et les coûts associés, vaccinez vos animaux. » (<https://www.woah.org/en/document/fighting-antimicrobial-resistance-a-guide-for-farmers/>).

### Vision « One Health »

Dans une optique « One Health », les efforts doivent être également entrepris en médecine humaine, dans laquelle, de la même manière que pour l'exercice vétérinaire, les vaccins peuvent aider à réduire les usages d'antibiotiques et ainsi prévenir la problématique de l'antibiorésistance (Buchy *et al.* 2020). Dans le récent rapport de la mission d'inspection interministérielle « Évaluation et préparation de l'actualisation de la feuille de route interministérielle 2016 pour la maîtrise de l'antibiorésistance. » (Avril 2022), figurent des recommandations générales ([https://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_antibiorésistance\\_.pdf](https://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_antibiorésistance_.pdf)) :

- En matière de santé humaine, il est essentiel d'intensifier la logique de prévention des infections (hygiène, vaccination ...) et de capitaliser sur les enseignements de la crise Covid-19 en matière de prévention et d'hygiène.
- Concernant la lutte contre l'antibiorésistance dans le domaine de la santé animale, la prévention des infections doit être encouragée par un investissement maintenu en matière de biosécurité et grâce à des mesures de promotion de la vaccination, de communication et de formation.

### POUR DES VACCINS EFFICACES DISPONIBLES AU NIVEAU NATIONAL

Il conviendrait également de développer des vaccins efficaces contre certaines infections bactériennes ou virales potentiellement responsables de consommations modérées à fortes d'antibiotiques. Initiée par le Réseau Français de Santé Animale (RFSa) et gérée désormais par l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV), une cartographie des « gaps » thérapeutiques actualisée en mai 2022 a mis en évidence (<https://www.reseau-francais-sante-animale.net/wp-content/uploads/2022/06/Cartography-of-therapeutic-gaps-in-France-DISCONTOOLS-2022-05-13-1.pdf>) :

- La nécessaire amélioration de certains vaccins en termes d'efficacité (exemples de l'Influenza chez le porc et les volailles, des colibacilloses néonatales chez les ovins et les caprins).

- L'intérêt de mener des recherches sur des vaccins actuellement non disponibles pour prévenir certaines infections (par exemple pour les maladies bactériennes des poissons ou les diarrhées néonatales à Rotavirus dans l'espèce porcine).

### CONCLUSION

La vaccination est une arme essentielle pour combattre l'antibiorésistance chez les animaux. On peut résumer de manière synthétique l'impact de la vaccination sur l'antibiorésistance à travers (Buchy *et al.* 2020) :

- la prévention des maladies infectieuses et de la prolifération bactérienne,
- des mécanismes d'action moins susceptibles d'induire des résistances,
- la réduction d'usage des antibiotiques grâce à une moindre fréquence des infections,
- la limitation de l'apparition et de la propagation de souches résistantes,
- la prévention des mésusages d'antibiotiques,
- la prévention des infections virales génératrices de coinfections bactériennes à l'origine de traitements antibiotiques.

L'innovation est bien plus développée dans le domaine de la vaccinologie que dans celui de l'antibiothérapie (Tagliabue & Rappuoli, 2018). Il convient cependant, sous l'impulsion de la profession vétérinaire, d'augmenter le taux de pénétration des vaccins dans les espèces animales, particulièrement chez lesquelles l'incidence de la vaccination reste encore faible ou hétérogène (bovins, petits ruminants, chat). La recherche doit également contribuer à améliorer la disponibilité des vaccins pour des espèces ou des infections sans solution de prévention vaccinale : c'est l'objectif de la cartographie des « gaps » thérapeutiques, menée par l'Anses/ANMV. Il y a aussi pour les années futures des enjeux importants dans la lutte contre les infections zoonotiques : par exemple vacciner des animaux d'élevage vis-à-vis des infections par le SARM pourrait permettre de lutter contre les problèmes d'antibiorésistance de ces bactéries chez l'Homme (Fluit, 2012), les prototypes vaccinaux testés chez l'Homme n'étant pas efficaces à ce jour (Athanasopoulos *et al.* 2022).

### CONFLITS D'INTÉRÊTS

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt dans la rédaction de ce manuscrit qui exprime son opinion personnelle.

### BIBLIOGRAPHIE

- Athan E, Contorni M, Bindi I, Basile V, Curreli G, Pellegrini M. Revention of *Staphylococcus aureus* infections through vaccination: state of affairs. Abstracts from the 32nd International Congress of Antimicrobial Chemotherapy (ICC), Perth, Australia. Journal of Global Antimicrobial Resistance. 202; 31S1 (S1-S50) : 54-55.
- Atkins KE, Lafferty EI, Deeny SR, Davies NG, Robotham JV, Jit M. Use of mathematical modelling to assess the impact of vaccines on antibiotic resistance. The Lancet Infectious Diseases. 2018; 18 (6): E204-E213.



- Blanquart F, Lehtinen S, Fraser C. An evolutionary model to predict the frequency of antibiotic resistance under seasonal antibiotic use, and an application to *Streptococcus pneumoniae*. Proc. R. Soc. 2017. B 284: 20170679; <http://dx.doi.org/10.1098/rspb.2017.0679>.
- Blanquart F. Modéliser l'évolution de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries commensales. Antibiorésistance en santé animale et dans l'environnement. Épidémiologie et modélisation en antibiorésistance. Dossier du participant. Paris, 13 novembre 2018; <https://www.anses.fr/fr/system/files/RSC1181113-AB-DP-internet2.pdf>.
- Buchy P, Asciglu S, Buisson Y, Datta S, Nissen M, Tambyah PA *et al.* Impact of vaccines on antimicrobial resistance. Int J Infect Dis. 2020; 90: 188–196.
- Buisson Y. La vaccination, un recours contre la résistance aux antibiotiques ? Compte-rendu séance penta-académique « Antibiorésistance et société ». Paris, 13 juin 2018; <https://www.academie-medicine.fr/wp-content/uploads/2018/05/18.6.13-S%C3%A9ance-%C3%A0-l'institut-Curie-antibioresistance.pdf>.
- David V, Beaugrand F, Gay E, Bastien J, Ducrot C. Évolution de l'usage des antibiotiques en filières bovins lait et bovins viande: état d'avancement et perspectives. INRAE Productions Animales. 2019; 32: 291-304.
- Deleu A. Les freins et motivations à la vaccination en élevage bovin : résultats d'étude qualitative et quantitative. Bull Acad Vét France. 2015; 168: 184-189.
- Ducrot C, Adam C, Beaugrand F, Belloc C, Bluhm J, Chauvin C *et al.* Apport de la sociologie à l'étude de la réduction d'usage des antibiotiques. INRAE Productions Animales, 2018; 31: 307-324.
- ECDC/EFSA/EMA. Second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals. Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report. EFSA Journal. 2017;15 (7): 4872
- EMA Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) and EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ) *et al.* EMA and EFSA Joint Scientific Opinion on measures to reduce the need to use antimicrobial agents in animal husbandry in the European Union, and the resulting impacts on food safety (RONAFA). EFSA J. 2017; 15: e04666.
- Fluit AC. Livestock-associated *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Infect. 2012; 18: 735-744.
- Gauvrit KAF. Evaluation de l'évolution des prescriptions d'antibiotiques et des performances zootechniques en élevage porcin après la mise en place d'une vaccination Coliprotec® F4-F18. Thèse de Doctorat vétérinaire, Nantes. Université de Nantes. 2020, 128 p.
- Goossens H, Ferech M, Van der Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet. 2005; 365 (9459): 579-587.
- Hoelzer K, Bielke L, Blake DP, Cox E, Cutting SM, Devriendt B *et al.* Vaccines as alternatives to antibiotics for food producing animals. Part 1: challenges and needs. Vet Res. 2018; 49: 64.
- Jacopin E, Lehtinen S, Débarre F, Blanquart F. Factors favouring the evolution of multidrug resistance in bacteria. J. R. Soc. Interface. 2020; 17: 20200105; <http://dx.doi.org/10.1098/rsif.2020.0105>.
- Lipsitch M & Siber GR. How Can Vaccines Contribute to Solving the Antimicrobial Resistance Problem? MBio. 2016; 7 (3): e00428-16; <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mBio.00428-16>.
- Mathew AG, Cissell R, Liamthong S. Antibiotic resistance in bacteria associated with food animals: a United States perspective of livestock production. Food-Borne Pathog Dis. 2007; 4(2): 115-133.
- Micoli F, Bagnoli F, Rappuoli R, Serruto D. The role of vaccines in combatting antimicrobial resistance. Nature Reviews Microbiology. 2021; 19: 287-302.
- Mombarg M, Bouzoubaa K, Andrews S, Vanimisetti HB, Rodenberg J, Karaca K. Safety and efficacy of an *aroA*-deleted live vaccine against avian colibacillosis in a multicentre field trial in broilers in Morocco. Avian Path. 2014; 43: 276–281.
- Mounaix B, Brun-Lafleur L, Assié S, Jozan T. Comparaison de trois modalités de vaccination contre les maladies respiratoires dans des élevages commerciaux d'engraissement de jeunes bovins. In: Proceedings Rencontre Recherche Ruminants, Paris, France. 2018; 24: 319-322 ([www.journees3r.fr/spip.php?article4643](http://www.journees3r.fr/spip.php?article4643)).
- Poissonnet A, Cavarait C, Corrége I, Badouard B, Hémonic A. Evaluation rétrospective de plans d'intervention pour réduire l'usage des antibiotiques en élevage de porcs. In: Proceedings Journées de la Recherche Porcine, Paris, France. 2021; 53: 421-422 (<https://www.journees-recherche-porcine.com/texte/2021/santeanimale/s12.pdf>).
- Tagliabue A & Rappuoli R. Changing priorities in vaccinology: antibiotic resistance moving to the top. Front Immunol. 2018; 9: 1068.
- Taylor NM, Wales AD, Ridley AM, Davies RH. Farm level risk factors for fluoroquinolone resistance in *E. coli* and thermophilic *Campylobacter spp.* on poultry farms. Avian Path. 2016; 45 (5): 559-568.
- Tekle YI, Nielsen KM, Liu J, Pettigrew MM, Meyers LA, Galvani AP *et al.* Controlling Antimicrobial Resistance through Targeted, Vaccine-Induced Replacement of Strains. PLOS ONE. 2012; 7 (12): e50688.
- Temime L, Guillemot D, Boëlle PY. Short- and Long-Term Effects of Pneumococcal Conjugate Vaccination of Children on Penicillin Resistance. Antimicrobials Agents and Chemotherapy. 2004; 48 (6): 2206-2213.
- Trevisi P, Amatucci L, Ruggeri R, Romanelli C, Sandri G, Luise D *et al.* Pattern of antibiotic consumption in two Italian production chains differing by the endemic status for porcine reproductive and respiratory syndrome. Front Vet Sci. 2022; 9: 840716.
- Urban D, Chevance A, Georgeais M, Bietrix J, Bastien J, Grisot L *et al.* Contextes économique et sanitaire en médecine vétérinaire et utilisation d'antibiotiques en France en 2020. Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation. 2021; 92: 1-8.
- Vangroenweghe FACJ & Boone M. Vaccination with an *Escherichia coli* F4/F18 vaccine improves piglet performance combined with a reduction in antimicrobial use and secondary infections due to *Streptococcus suis*. Animals (Basel). 2022; 12: 2231.
- Williams RB. Anticoccidial vaccines for broiler chickens: Pathways to Success. Avian Path. 2002; 31 (4): 317-353.



# ECOANTIBIO : PREMIER PLAN DE RÉDUCTION DES RISQUES D'ANTIBIORÉSISTANCE EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE (2012-2016)

## ECOANTIBIO : FIRST PLAN FOR THE REDUCTION OF THE RISKS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE IN VETERINARY MEDICINE (2012-2016)

Par Olivier DEBAERE<sup>(1)</sup>

(Communication présentée le 03 Novembre 2016

Manuscrit accepté le 02 Décembre 2016)

### RÉSUMÉ

Ecoantibio est le premier plan français de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire. Il vise à réduire de 25% en 5 ans (2012 à 2016 inclus) l'exposition des animaux aux antibiotiques et à changer les pratiques de prescription et de recours aux antibiotiques. Avec une baisse de 20% en 4 ans (2012 à 2015 inclus), l'objectif chiffré du plan est en passe d'être atteint. Ces premiers bons résultats, qui peuvent être nuancés selon les familles d'antibiotiques et les filières animales, sont principalement liés à l'engagement et à la mobilisation des vétérinaires avec les éleveurs. Néanmoins il devra être suivi d'un second plan pour inscrire les bons premiers résultats dans la durée.

**Mots-clés :** Ecoantibio, antibiotique, antibiorésistance.

### ABSTRACT

The Ecoantibio plan is the French plan for the reduction of the risks of antibiotic resistance in veterinary medicine. It aims to reduce by 25% in five years (2012 to 2016 inclusive) the exposure of animals to antibiotics and to change the practices of prescribing and of use of antibiotics. With a drop of 20% in four years (2012-2015 inclusive), the quantified objective of the plan is about to be reached. These first good results, which can be qualified according to the families of antibiotics and animal sectors, are primarily related to the commitment and mobilization of veterinarians with farmers. However, it must be followed by a second plan to record the first good results in duration.

**Key words :** Ecoantibio, antibiotic, antimicrobial resistance.

## INTRODUCTION

Les antibiotiques sont des médicaments indispensables à la santé humaine et animale ainsi qu'au bien-être animal. Leur efficacité est à préserver en luttant collectivement contre les risques d'antibiorésistance, par un usage prudent et raisonné des antibiotiques. Telle est l'ambition en France du premier plan Ecoantibio de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire.

## LES PRINCIPES DU PREMIER PLAN ECOANTIBIO

Ecoantibio est le plan français de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire (<http://agriculture.gouv.fr/>

[plan-ecoantibio-2017](#)) (figure 1). Il vise à « économiser » les antibiotiques, car ils constituent un bien public mondial dont il convient de préserver l'efficacité.

Ecoantibio est une politique publique pilotée par le ministère de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt. Il s'agit d'un plan de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire visant à préserver l'efficacité des antibiotiques. Il concerne toutes les filières animales et tous les territoires de France.

Ecoantibio s'inscrit dans un contexte plus large porté par le minis-



Figure 1 : Logo du plan Ecoantibio.

(1) Direction générale de l'alimentation 251 rue de Vaugirard 75015 Paris

rière chargée de l'agriculture, à savoir le projet agro-écologique. Ce projet agro-écologique pour la France doit permettre de répondre aux nombreux défis auxquels fait face l'agriculture française : compétitivité, changement climatique, sécurité sanitaire mondiale, préservation des ressources naturelles, qualité et sûreté de l'alimentation, moindre recours aux intrants chimiques.

Ce premier plan, lancé le 18 novembre 2011, s'étend sur cinq années pleines, de 2012 à 2016 inclus. L'année 2016 est consacrée au bilan du premier plan et à la préparation d'un nouveau plan.

Ce plan vise deux objectifs spécifiques :

- réduire de 25 % en cinq ans l'exposition des animaux aux antibiotiques en portant une attention particulière à l'utilisation des antibiotiques d'importance critique en médecine vétérinaire (céphalosporines de troisième et de quatrième génération, fluoroquinolones). L'atteinte de cet objectif chiffré de -25% est mesurée par un indicateur, l'ALEA, acronyme anglais de niveau d'exposition des animaux aux antibiotiques (Animal Level of Exposure to Antimicrobials). Les chiffres d'exposition des animaux aux antibiotiques sont rendus avec une année de décalage, d'où la référence à l'année 2017 dans le nom du plan Ecoantibio. L'atteinte de l'objectif chiffré du plan 2012-2016 ne sera, en effet, connue qu'en 2017 ;
- préserver de manière durable l'arsenal thérapeutique que constituent les antibiotiques et ce d'autant plus qu'à ce jour, la perspective du développement de nouveaux antibiotiques en médecine vétérinaire est réduite.

Pour atteindre ces objectifs, Ecoantibio comporte 40 mesures s'articulant autour de cinq axes stratégiques :

- 1) promouvoir les bonnes pratiques et sensibiliser les acteurs aux risques liés à l'antibiorésistance et à la nécessité de préserver l'efficacité des antibiotiques ;
- 2) développer les alternatives permettant d'éviter le recours aux antibiotiques ;
- 3) renforcer l'encadrement et réduire les pratiques à risque ;
- 4) conforter le dispositif de suivi de la consommation des antibiotiques et de l'antibiorésistance ; et
- 5) promouvoir les approches européennes et les initiatives internationales (<http://agriculture.gouv.fr/plan-antibioresistance-ecoantibio-les-40-mesures-ecoantibio-2012-2017>).

Les actions prioritaires du plan visent à :

- mobiliser durablement de tous les acteurs avec une approche globale;
- favoriser la prévention et les alternatives aux antibiotiques;
- favoriser la recherche;
- faire évoluer les systèmes de production.



#### ALEA 2014-2015

**-21% AIC (par rapport à 2013)**

**-25,3% colistine (par rapport à 2011)**

D'une façon plus globale, les mesures du plan d'Ecoantibio s'inscrivent pleinement dans les recommandations internationales basées sur une approche « One Health, Une seule santé » de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE) et l'Organisation pour l'agriculture et l'alimentation des Nations Unies (FAO), ainsi que dans celles portées par les instances européennes. Conformément à l'approche « One Health, Une seule santé », Ecoantibio s'articule également avec les actions mises en oeuvre par le Ministère français en charge de la Santé dans le cadre du plan 2011-2016 d'alerte sur les antibiotiques.

## LES RÉALISATIONS DU PREMIER PLAN ECOANTIBIO

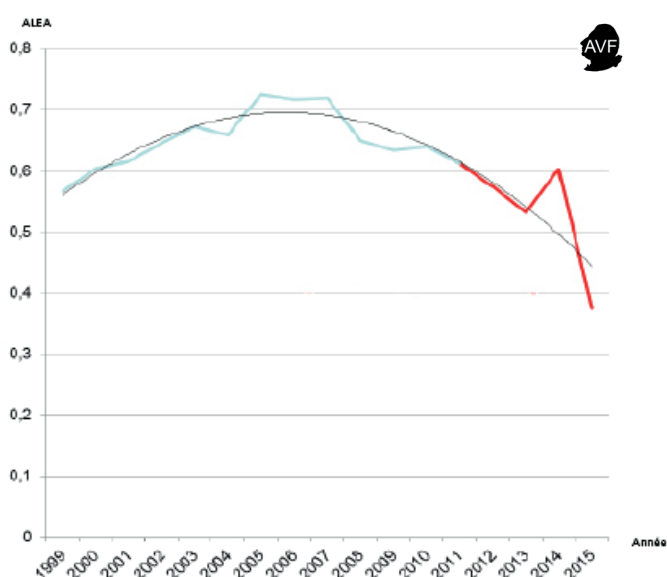
### Des chiffres dans le bon sens

Ecoantibio a permis une diminution de 20,1 % de la consommation des antibiotiques (toutes familles confondues) en médecine vétérinaire lors des quatre premières années du plan (2012-2015) (*figure 2*).

L'objectif chiffré de Ecoantibio de -25% en cinq ans (2012-2016 inclus) est en passe d'être atteint. Pour autant, ces bons résultats sont à nuancer selon les familles d'antibiotiques et les filières animales.

Sur les deux dernières années (2014 et 2015), l'exposition des animaux aux fluoroquinolones a reculé de 22,3% et de 21,3% pour les céphalosporines de dernières générations. L'objectif d'une diminution de 25% en trois ans (2014-2016 inclus) fixé en octobre 2014 par la loi 2014-1170 d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et de la forêt pour ces deux familles d'antibiotiques critiques est également en passe d'être.

Sur les quatre dernières années (2012-2015 inclus), l'exposition



**Figure 2 :** Évolution de l'exposition des animaux aux antibiotiques : ALEA de 1999 à 2015. ALEA 2014-2015 est inférieur de 20,1% par rapport à 2011

des animaux à la colistine a reculé de 25,3%.

Ecoantibio se terminant fin 2016, les résultats chiffrés en matière de réduction de l'exposition des animaux aux antibiotiques seront connus en octobre 2017, lorsque l'ANSES rendra son rapport annuel (Rapports annuels de l'ANSES-AMNV sur le suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France) sur les ventes d'antibiotiques au cours de l'année 2016. C'est à ce moment que l'on saura si l'objectif chiffré de réduction de 25% en 5 ans (2012-2016) sera atteint. Les rapports annuels de l'ANSES-AMNV sur le suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France sont consultables sur internet : « <https://www.anses.fr/fr/content/suivi-des-ventes-dantibiotiques-v%C3%A9t%C3%A9rinaires> ».

Ecoantibio bénéficie d'une dynamique et de la mobilisation de la profession vétérinaire, avec les filières d'élevage, bien antérieures à 2012, première année du plan. En effet, la réduction de l'exposition des animaux aux antibiotiques date du milieu des années 2000.

Après une phase quasi-continue d'augmentation depuis 1999 (année du début du suivi de cette exposition), puis un plateau, la réduction est observée depuis 2007, avec une accélération de la baisse au cours de la période couverte par le plan Ecoantibio.

L'Union européenne publie un rapport annuel (Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) report) sur l'exposition des animaux aux antibiotiques qui permet la comparaison entre États-membres. Dans son dernier rapport publié en janvier 2015 et portant sur l'année 2012, la consommation d'antibiotiques en France dans les filières animales de production est de 99,1 mg d'antibiotiques par kg contre 144 mg/ kg pour la moyenne européenne. À titre de comparaison, la consommation moyenne européenne d'antibiotiques chez les humains est 116,4 mg/ kg en 2012.

En matière de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes en France, le réseau Résapath de l'ANSES collecte, analyse et synthétise depuis 1982, les résultats des antibiogrammes effectués à la demande des vétérinaires dans des laboratoires adhérents au réseau. En 2014, Résapath a reçu les résultats de 36 989 antibiogrammes provenant de 67 laboratoires adhérents, dont 18.1% concernaient des prélèvements réalisés sur des chiens (7002 antibiogrammes, soit la 3<sup>ème</sup> espèce, après les bovins et les volailles, par le nombre d'antibiogrammes reçus) et 5.2% sur des chats (1926 antibiogrammes) (Rapport Resapath 2014).

Le taux de résistance varie selon les espèces animales et selon les familles d'antibiotiques. Pour autant, le rapport Résapath 2014 conclut de manière plus globale sur l'évolution de la résistance aux antibiotiques non critiques : « des tendances à la baisse de la résistance sont observées depuis 2006 pour la plupart des antibiotiques et dans toutes les filières. Le constat se poursuit en 2014 ». Les résultats pour l'année 2015 sont maintenant consultables (Rapport Resapath 2015). Ceux-ci confirment globalement les tendances

de l'année précédente.

### Des réalisations : Ecoantibio est bien plus que des chiffres

Les actions essentielles d'Ecoantibio et dont les résultats porteront au delà des cinq années du plan 2012-2016 couvrent les aspects suivants : Sensibilisation, Information, Communication, Formation initiale et continue des vétérinaires et des éleveurs, Innovation, Recherche, Soutien, Coordination, Mobilisation, Dialogue, Consultation, Réglementation, « Lobbying » auprès d'autres pays et auprès des instances sanitaires européennes et internationales, *via* des positions portées tant pour faire connaître à l'extérieur de nos frontières ce plan français et ses bons résultats, que pour porter des positions fortes afin d'engager les autorités d'autres pays à la mise en oeuvre d'actions comparables aux nôtres.

### Focus sur le bilan de la campagne de communication vers les propriétaires d'animaux domestiques avec le slogan : « Les antibiotiques... pour nous non plus, c'est pas automatique ! »

Une campagne nationale de communication a été conduite au second semestre 2014 à destination des propriétaires de chiens et chats. Cette campagne visait à sensibiliser les détenteurs d'animaux de compagnie au bon usage des antibiotiques, à donner des conseils pour la prévention des maladies et limiter la transmission de bactéries entre Animal et Homme (figure 3).

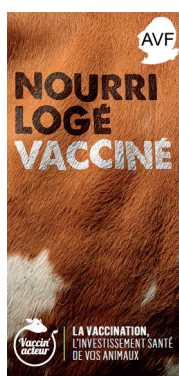
La campagne nationale de communication comprenait également un dossier de presse sonore comportant 11 chroniques pour la radio de 90 secondes chacune. Cette campagne a très bien fonctionné auprès du grand public (les chroniques ont été relayées par une centaine de radios régionales soit 85 heures d'audience et 2.3 millions d'auditeurs, surtout la tranche 25-59 ans). La communication par voie de presse a bénéficié de bons relais dans la presse spécialisée.



Figure 3 : Affiche de la campagne de communication à destination des propriétaires d'animaux de compagnie sur le bon usage des antibiotiques.

### Focus sur la campagne de communication vers les éleveurs bovins avec le slogan : « Logé, nourri, vacciné »

L'objectif de cette campagne nationale est d'améliorer la perception du vaccin par les éleveurs afin de mieux ancrer le recours à la vaccination comme un outil de prévention. Elle vise à sensibiliser spécifiquement les éleveurs bovins



**Figure 4 :** Affiche de la campagne de communication à destination des éleveurs de bovins pour la promotion de la vaccination.

et à impliquer leurs vétérinaires comme partenaires de cette action (**figure 4**). Cette campagne se déroule sur trois ans (2015 – 2017).

Les messages clés de cette communication sont :

- pour les éleveurs bovins : « la vaccination, l'investissement santé pour votre troupeau »
- pour les vétérinaires : « mon vétérinaire est bien plus qu'un urgentiste, c'est un expert qui contribue à la bonne conduite du troupeau ».

### Focus sur les nouvelles dispositions législatives et réglementaires

Les principales mesures législatives et réglementaires résultant de la mise en oeuvre du plan Ecoantibio figurent dans la loi 2014-1170 du 13 octobre 2014, le décret 2016-317 du 16 mars 2016 et l'arrêté du 18 mars 2016 (liste des substances antibiotiques d'importance critique) :

- interdiction de percevoir ou d'accorder des rabais, remises ou ristournes lors de l'achat de médicaments contenant des substances antibiotiques ;
- nouveaux devoirs déontologiques en matière d'usage respon-

sable des antibiotiques ;

- bonnes pratiques d'emploi des médicaments contenant une ou plusieurs substances antibiotiques en médecine ;
- encadrement de la prescription et de la délivrance d'antibiotiques critiques dont les dispositions les plus importantes pour la médecine vétérinaire sont :
  - l'interdiction de prescription d'antibiotiques critiques à des fins préventives ;
  - l'obligation d'un examen clinique suivi de la réalisation d'un antibiogramme avant la prescription d'un antibiotique critique à des fins curatives ou métaphylactiques. Des dérogations sont prévues.

### CONCLUSION

Les premiers résultats du plan Ecoantibio sont satisfaisants, tant en termes de diminution de l'exposition des animaux aux antibiotiques que sur la mise en oeuvre des actions prévues, et ce même, si les résultats peuvent être nuancés selon les familles d'antibiotiques et les filières animales. Ce succès est principalement lié à l'engagement et à la mobilisation des vétérinaires avec les éleveurs.

Un deuxième plan Ecoantibio est nécessaire pour inscrire dans la durée les bons résultats du premier plan en termes de réduction de l'exposition des animaux aux antibiotiques et de recul de l'antibiorésistance. La lutte contre l'antibiorésistance est un défi majeur et collectif qui, par principe, doit s'inscrire dans la durée.

### BIBLIOGRAPHIE

- Rapports annuels de l'Agence nationale de la sécurité sanitaire, alimentation, environnement, travail – Agence nationale du médicament vétérinaire (ANSES-AMNV) sur le suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France : <https://www.anses.fr/fr/content/suivi-des-ventes-dantibiotiques-v%C3%A9t%C3%A9rinaires>
- Rapport sur les consommations d'antibiotiques humains et vétérinaires en Europe- Janvier 2015 - Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report : <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-JIACRA-report.pdf>
- Rapport du Réseau d'épidémiologie des antibiotiques (Résepath) sur l'évolution de l'antibiorésistance en 2014 : <https://www.anses.fr/fr/system/files/LABO-Ra-Resapath2014.pdf>
- Rapport du Réseau d'épidémiologie des antibiotiques (Résepath) sur l'évolution de l'antibiorésistance en 2015 : <https://www.anses.fr/fr/system/files/LABO-Ra-Resapath2015.pdf>

# SURVEILLANCE DE L'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE EN FRANCE ET EN EUROPE

## SURVEILLANCE OF ANTIMICROBIAL CONSUMPTION IN VETERINARY MEDICINE IN FRANCE AND IN EUROPE

Par Delphine URBAN<sup>1</sup>, Anne CHEVANCE<sup>2</sup>, Damien BOUCHARD<sup>3</sup> et Franck FOURES<sup>4</sup>

(manuscrit reçu le 14 avril 2023, accepté le 18 mai 2023)

### RÉSUMÉ

Réduire l'utilisation des antibiotiques chez l'animal comme chez l'Homme est une priorité afin de limiter l'antibiorésistance. Depuis la mise en place du plan d'action Écoantibio en 2011, différents objectifs nationaux de réduction de l'exposition des animaux aux antibiotiques ont été atteints. La France fait partie des pays européens qui ont le plus diminué ces dernières années l'usage des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations et des fluoroquinolones. Depuis 2022, la nouvelle réglementation européenne renforce l'encadrement des usages des antimicrobiens (dont les antibiotiques) et leur surveillance. Ainsi, la France met en place en 2023 un système de collecte de données qui permettra d'évaluer de manière plus fine les utilisations des antimicrobiens par espèce et catégories d'animaux. Mieux suivre les usages est une étape importante car elle contribue à favoriser une utilisation prudente des antimicrobiens et à évaluer l'efficacité des actions menées à cet égard.

**Mots-Clés :** médecine vétérinaire, usage des antibiotiques, antimicrobiens, surveillance, France, Europe

### ABSTRACT

Reducing the use of antibiotics in animals and humans is a priority in order to tackle antimicrobial resistance. Since the implementation of the Ecoantibio action plan in 2011, national objectives for reducing the exposure of animals to antibiotics have been achieved. France is one of the European countries which have reduced the most in recent years the use of 3rd and 4th generation cephalosporins and fluoroquinolones. Since 2022, the new veterinary regulation in the European Union has strengthened the framework for the use of antimicrobials (including antibiotics) and their surveillance. Thus, in 2023, France set up a data collection system that will make it possible to assess more precisely the uses of antimicrobials by species and categories of animals. Better monitoring of uses is an important step because it helps to promote prudent use of antimicrobials and to assess the effectiveness of actions taken in this regard.

**Keywords:** veterinary medicine, antibiotic use, antimicrobials, surveillance, France, Europe

(1) Chargée de projets Antibiorésistance, Anses-ANMV, 14 rue Claude Bourgelat, Javené, CS 70611, F-35306 FOUGERES Cedex, Courriel : delphine.urban@anses.fr, ORCID : <https://orcid.org/0000-0002-7049-2229>

(2) Chargée de projets Antibiorésistance, Anses-ANMV, Courriel : anne.chevance@anses.fr

(3) Chargé de projets Antibiorésistance, Anses-ANMV, Courriel : damien.bouchard@anses.fr

(4) Directeur de l'ANMV, Anses-ANMV, Courriel : franck.foures@anses.fr



## INTRODUCTION

L'antibiorésistance est un problème majeur de santé publique qui a des conséquences sur la santé humaine, la santé animale et l'environnement. Évaluer l'usage et la résistance aux antibiotiques apporte des éléments essentiels dans le cadre de la lutte contre l'antibiorésistance.

De nombreuses recommandations et mesures aux niveaux national et européen visent à diminuer l'utilisation des antibiotiques en réservant leur usage aux cas où il est strictement nécessaire (Urban *et al.* 2022). Diminuer l'utilisation des antibiotiques, c'est en effet contribuer à diminuer la pression de sélection globale exercée par ces substances.

Dans le domaine de la santé animale, la France s'est engagée à préserver l'efficacité des antibiotiques par la mise en place de deux plans d'action successifs, Écoantibio 1 et Écoantibio 2 (MASA 2023). De multiples actions ont été menées par les professionnels pour promouvoir l'usage prudent des antibiotiques (Urban *et al.* 2022) : moratoire sur l'interdiction d'usage des céphalosporines de dernières générations en filière porcine ; chartes et plans interprofessionnels en filières cunicole, vitelline et volailles de chair ; publications de guides de bonnes pratiques pour un bon usage des antibiotiques... Les plans d'action Écoantibio et les initiatives prises par les filières ont créé une dynamique qui a permis d'atteindre les objectifs nationaux de réduction de l'exposition animale aux antibiotiques.

Cet article décrit les principales évolutions de l'exposition des animaux aux antibiotiques en France. Il s'appuie sur les données du suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques et met en regard les évolutions avec les tendances observées en Europe. Cet article décrit aussi les nouvelles obligations réglementaires européennes en termes de surveillance des usages des antimicrobiens en médecine vétérinaire. Enfin, le nouveau système de collecte de données d'utilisation des antimicrobiens en France est présenté.

## BIJAN DU SUIVI DES VENTES DE MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES CONTENANT DES ANTIBIOTIQUES DEPUIS 1999

### Le suivi national des ventes d'antibiotiques

L'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV), au sein de l'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail), réalise depuis 1999 un suivi des ventes des médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France (Anses 2022a). Ce suivi annuel est fondé sur les déclarations des titulaires d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Les laboratoires pharmaceutiques fournissent une estimation de la répartition des ventes de médicaments par espèce de destination. Les informations recueillies permettent d'estimer les quantités d'antibiotiques vendues par espèce animale.

Pour chaque médicament administré par voie orale ou parentérale, il est possible de calculer un indicateur d'exposition animale qui prend en compte la posologie définie dans l'AMM. Les quantités d'antibiotiques sont, en effet, divisées par la dose

nécessaire pour traiter un kg de poids vif sur la durée totale du traitement afin d'estimer le poids vif traité. Le rapport entre ce poids vif traité et la biomasse animale en France permet de calculer l'indicateur d'exposition des animaux aux antibiotiques, appelé ALEA (*Animal Level of Exposure to Antimicrobials*). Le suivi de cet indicateur contribue à mettre en évidence des expositions plus importantes pour certaines familles d'antibiotiques ou pour certaines espèces, et permet d'évaluer les progrès réalisés au niveau national (Chevance *et al.* 2020).

Les nombres d'unités vendues de présentations contenant des antibiotiques, collectés dans le cadre de ce suivi annuel, sont ensuite transmis à l'Agence européenne des médicaments (EMA, *European Medicines Agency*). En effet, à la demande de la Commission européenne, le projet ESVAC (*European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption*) a été lancé par l'EMA en 2009 pour collecter des données de ventes d'antibiotiques harmonisées pour tous les pays de l'Union Européenne (UE). Le dernier rapport européen présente les données de ventes des médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques provenant de 31 pays (EMA-ESVAC 2022). L'indicateur utilisé dans ce rapport est exprimé en mg de substance active/PCU (PCU = *Population Corrective Unit*, 1 PCU représentant 1 kg de biomasse animale). Contrairement à l'indicateur ALEA qui est calculé avec la dose quotidienne et la durée de traitement définies dans l'AMM, cet indicateur ne prend pas en compte l'activité thérapeutique des antibiotiques. Il ne reflète donc pas vraiment l'exposition des animaux. Néanmoins, il permet de suivre l'évolution des ventes dans les différents pays, d'identifier des tendances et les principaux changements.

Ces données de ventes collectées dans le suivi national sont également transmises à l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (OMSA) qui publie un rapport annuel sur les agents antimicrobiens destinés à être utilisés chez les animaux dans le monde (Góchez *et al.* 2022).

### Diminution de l'exposition des animaux aux antibiotiques en France

En France, le volume total des ventes d'antibiotiques est de 371 tonnes en 2021, correspondant à moins d'un tiers de celui enregistré au début du suivi en 1999. L'exposition des animaux par les voies orale et parentérale a atteint son plus bas niveau en 2021 (Figure 1 ; Anses 2022a). L'indicateur ALEA a diminué de 47 % par rapport à 2011, année de référence pour le premier plan Écoantibio. Cette diminution concerne principalement les prémélanges médicamenteux (-79 %), puis les poudres et solutions orales (-55 %). L'exposition via les injectables a diminué de 12 % depuis 2011.

Au cours des 10 dernières années, l'exposition aux antibiotiques a diminué pour toutes les espèces productrices de denrées alimentaires : -23 % pour les bovins, -58 % pour les porcs, -68 % pour les volailles, -45 % pour les lapins. Le niveau d'exposition des chats et des chiens est proche de celui estimé en 2011. En ce qui concerne les traitements intramammaires contenant des antibiotiques, le nombre de traitements estimé par vache laitière a diminué de 34 % par rapport à 2011.

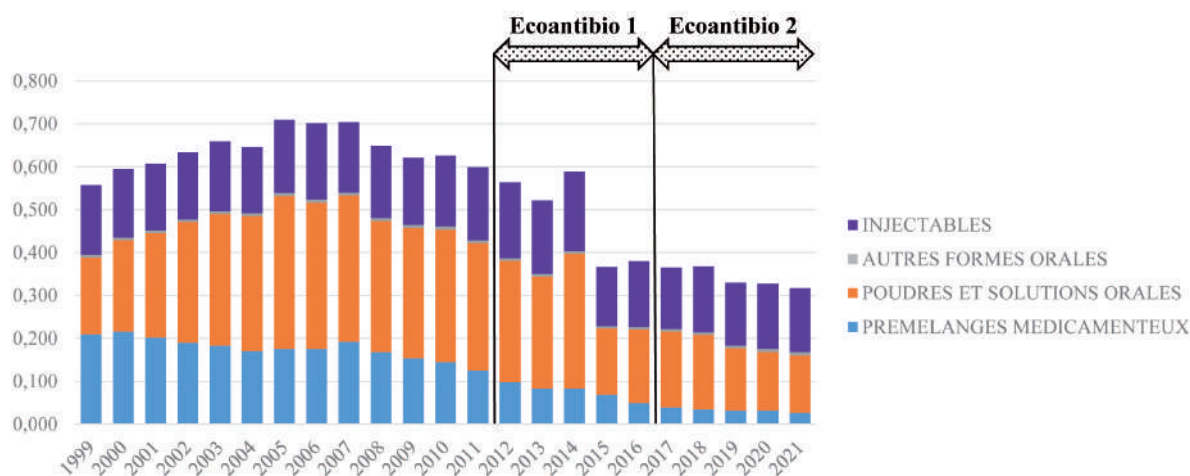


Figure 1 : Évolution de l'exposition animale aux antibiotiques depuis 1999 en France (Anses 2022a)

Le premier plan Écoantibio qui couvrait la période 2012-2016 visait une réduction de 25 % de l'usage des antibiotiques en 5 ans. Cet objectif global a été atteint avec une diminution de l'exposition animale aux antibiotiques de 37 %. Ces bons résultats s'expliquent par la mobilisation et l'engagement de tous les acteurs, et notamment du couple éleveur/vétérinaire (DGAL, 2016). Le second plan Écoantibio, initié en 2017,

visait à inscrire dans la durée la baisse de l'exposition. Cet objectif est atteint puisqu'une diminution globale de 16 % est observée entre 2016 et 2021. Une relative stabilisation de l'exposition animale est constatée depuis 2016 pour la majorité des familles d'antibiotiques, excepté pour les familles des tétracyclines et polypeptides pour lesquelles l'exposition continue de diminuer (Figure 2 ; Anses, 2022a).

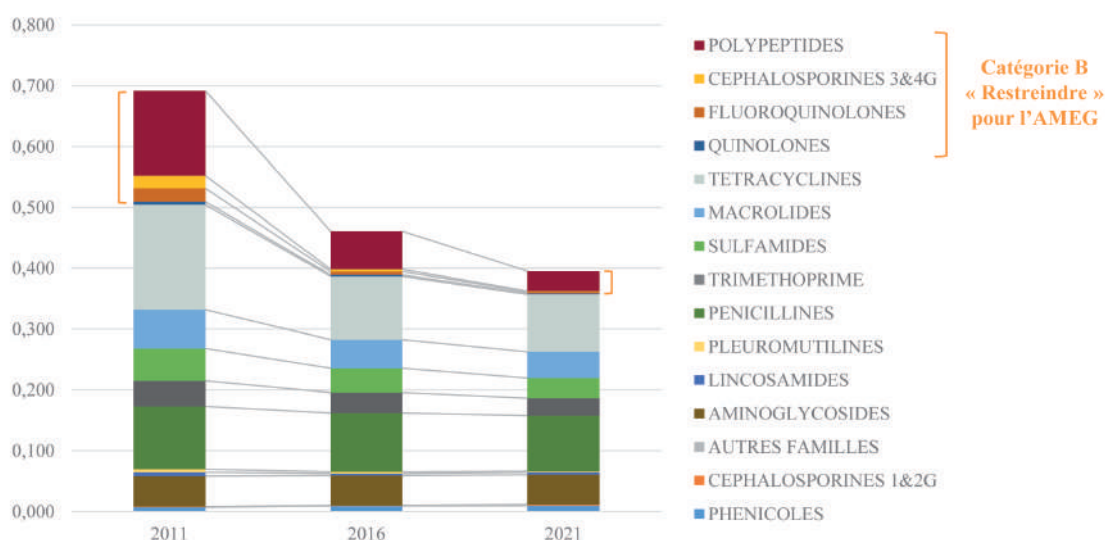


Figure 2 : Évolution des expositions par famille d'antibiotiques entre 2011, 2016 et 2021 (Anses 2022a). AMEG : Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group

Entre 2011 et 2021, de fortes baisses d'exposition ont été observées pour les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations (C34G, - 94 %), les fluoroquinolones (FQ, - 88 %) et la colistine (- 77 %). Ces très fortes diminutions pour les C34G et FQ observées en France font notamment suite à l'entrée en vigueur du décret n° 2016-317 du 16 mars 2016 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments vétérinaires contenant un ou plusieurs antibiotiques critiques et à

l'arrêté du 18 mars 2016 fixant la liste des antibiotiques critiques. L'objectif de réduction de 25 % en 3 ans de l'utilisation des C34G et FQ qui avait été fixé dans la loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt (loi n° 2014-1170) a été largement dépassé. L'objectif de réduction de 50 % en 5 ans de l'exposition à la colistine fixé dans le second plan Écoantibio a lui aussi été atteint dans les filières bovine, porcine et avicole. Les C34G, les FQ et la colistine font partie de la catégorie B

« Restreindre » établie par le groupe d'experts AMEG de l'EMA (EMA 2020). Établie dans une approche « One Health », cette catégorisation européenne repose sur un équilibre entre les besoins en santé animale et les préoccupations de santé publique (Anses-ANMV 2021). Elle prend notamment en compte les facteurs qui influencent la probabilité et les conséquences possibles du transfert de résistance de l'animal à l'Homme (tels que par exemple les gènes conférant une multirésistance).

Cette catégorisation se présente comme un outil d'aide à la décision pour les vétérinaires permettant le choix de l'antibiotique à utiliser. Elle recommande d'utiliser les antibiotiques de la catégorie B seulement s'il n'existe pas d'antibiotiques efficaces sur le plan clinique dans les catégories C « Attention » ou D « Prudence », et la prescription doit s'appuyer dans la mesure du possible sur un test de sensibilité antimicrobienne (Figure 3 ; EMA 2020).

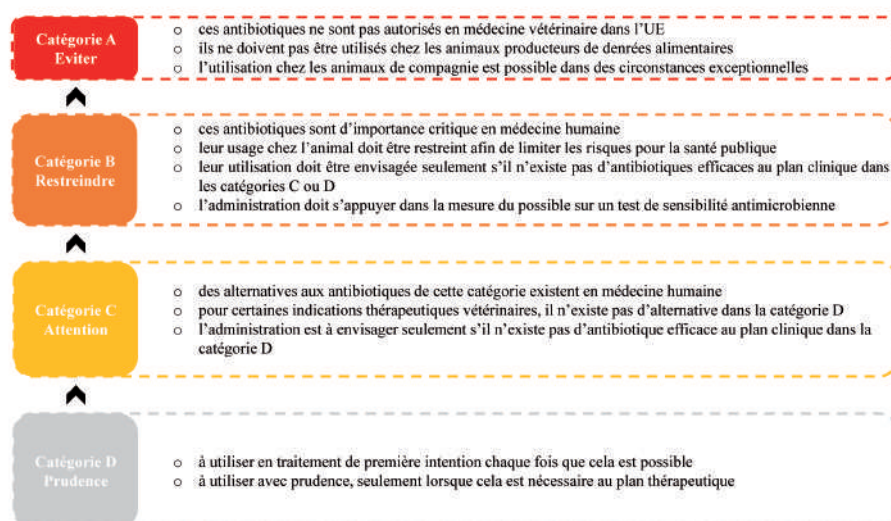


Figure 3 : Catégorisation européenne des antibiotiques à usage vétérinaire, d'après l'infographie EMA (EMA 2020).

### Les ventes d'antibiotiques en Europe

Il est intéressant de comparer les résultats obtenus par la France à ceux enregistrés en Europe (Figure 4 ; EMA-ESVAC 2022). Le rapport ESVAC présente l'évolution des ventes d'antibiotiques pour 25 pays européens qui ont fourni des données entre 2011 et 2021 (EMA-ESVAC 2022) : les ventes ont dimi-

nué en moyenne de 38 % pour les C34G, de 14 % pour les FQ et de 80 % pour les polypeptides (famille contenant essentiellement la colistine). Sur cette même période, les ventes en France exprimées en mg/PCU ont diminué de 93 % pour les C34G, de 84 % pour les FQ et de 78 % pour les polypeptides (Figure 4). Si l'évolution globale des ventes est à la baisse en moyenne en Europe (-47 % en 10 ans), la situation est contrastée en fonction des pays.

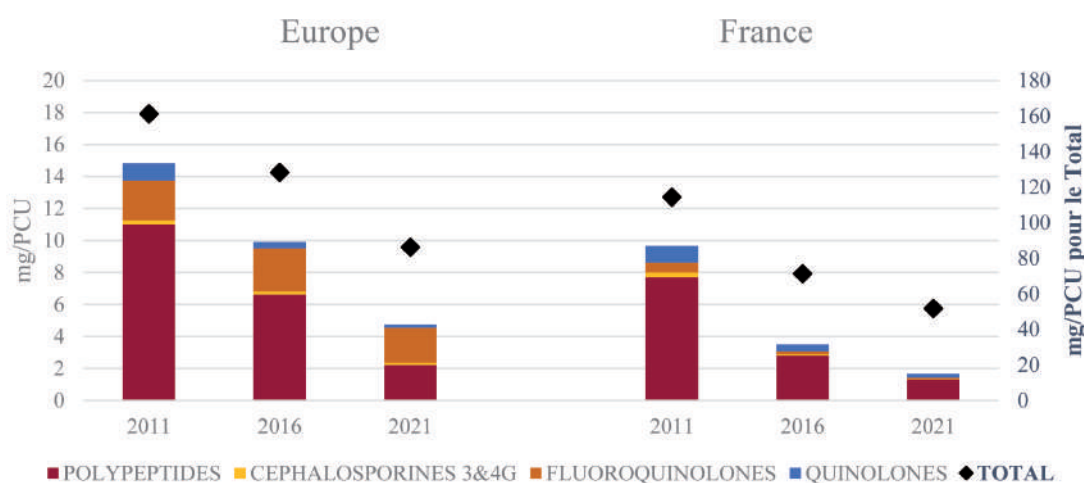


Figure 4 : Évolution comparée des ventes (en mg/PCU) entre l'Europe et la France en 2011, 2016 et 2021, d'après les données de l'EMA pour 25 pays (EMA-ESVAC, 2022).

Le Total représente toutes les ventes (en mg/PCU) pour l'ensemble des familles d'antibiotiques.

La transmission à l'EMA des données sur les ventes d'antibiotiques s'effectuait depuis 2010 sur une base volontaire. Avec l'entrée en vigueur du règlement européen sur les médicaments vétérinaires n°2019/6, cette transmission de données par les États membres devient obligatoire.

À la suite du « Pacte vert pour l'Europe » (*European Green Deal*) adopté en 2020, un nouvel objectif spécifique aux antibiotiques a été fixé au niveau européen (Commission Européenne 2021). Pour les antibiotiques destinés aux animaux d'élevage et à l'aquaculture, l'objectif est de réduire de 50 % les ventes totales de l'Union Européenne d'ici à 2030, en prenant 2018 comme année de référence. En 2021, les ventes agrégées pour les 27 États membres de l'UE s'élevaient à 97 mg/PCU, ce qui correspond à une réduction de 18 % par rapport à la valeur de référence (EMA-ESVAC 2022).

## DES DONNÉES SUR L'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES DE PLUS EN PLUS PRÉCISES

### Vers une surveillance des données d'utilisation des antimicrobiens au niveau européen

Entrée en application en 2022, la réglementation européenne en pharmacie vétérinaire prévoit un ensemble de mesures qui vise à mieux encadrer et réduire l'usage de certains antimicrobiens. La lutte contre l'antibiorésistance est en effet un des objectifs phares des règlements européens sur les médicaments vétérinaires n°2019/6 et sur les aliments médicamenteux pour animaux n°2019/4.

L'article 57 du règlement n°2019/6 introduit une exigence de collecte et de déclaration des données d'utilisation par espèce animale au niveau de l'UE. Un antimicrobien est défini dans le règlement comme toute substance ayant une action directe sur les microorganismes et utilisée pour le traitement ou la prévention d'infections ou de maladies infectieuses, dont les antibiotiques, les antiviraux, les antifongiques et les antiprotozoaires. La transmission à l'EMA de données d'utilisation par les États membres se fera de manière progressive selon les espèces et catégories d'animaux : à partir de 2024 pour les bovins, porcs, poulets (*Gallus gallus domesticus*) et dindes ; à partir de 2027 pour les autres espèces productrices d'aliments et les chevaux ; et à partir de 2030 pour les espèces non productrices d'aliments, à savoir les chiens, les chats et les animaux à fourrure.

Les États membres doivent ainsi mettre en place des systèmes nationaux de collecte des données offrant une couverture exhaustive de l'utilisation des antimicrobiens par espèce animale. La collecte concerne à la fois les médicaments vétérinaires antimicrobiens et les médicaments antimicrobiens à usage humain pouvant exceptionnellement être utilisés chez l'animal. L'ANMV aura la charge de la transmission des données de la France à l'EMA. Cette agence publiera un rapport annuel qui permettra de suivre les usages des antimicrobiens au niveau européen. Ces données permettront d'identifier les éventuels facteurs de risque de l'antibiorésistance, d'élaborer des mesures visant à limiter le risque de résistance aux antimicrobiens et de surveiller les effets des mesures déjà mises en place.

## LE SYSTÈME FRANÇAIS POUR UNE COLLECTE DES DONNÉES D'UTILISATION DES ANTIMICROBIENS

En France, la remontée des données d'usage des antibiotiques prend sa source le 13 octobre 2014, date de la publication de la loi d'avenir agricole et le 19 décembre 2016, date de la publication du décret n° 2016-1788 relatif à la transmission de données de cession des médicaments antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire. Des données d'utilisation des antibiotiques par espèce ont été collectées en France pour les aliments médicamenteux depuis 2018 (Anses 2022b).

À la suite de la publication des règlements européens n°2019/6 et n°2019/4, l'ordonnance n° 2022-414 a adapté la législation française au droit de l'UE dans le domaine des médicaments vétérinaires et aliments médicamenteux. L'article L. 5141-14-1 du Code de la santé publique concerne la collecte des données de ventes et d'utilisation des antimicrobiens.

La remontée de ces données d'utilisation par les ayants droit du médicament vétérinaire et les opérateurs de l'alimentation animale est un des objectifs du projet appelé « Calypso ». Ce dernier est un système d'information permettant des échanges ascendants et descendants de données et d'informations entre les vétérinaires, l'Administration et les autres acteurs du sanitaire (CNOV 2022). La phase de conception a été engagée sous pilotage de la profession vétérinaire, à travers une délégation de service public consentie au Conseil National de l'Ordre des Vétérinaires. Le processus métier de Calypso permettant la remontée des données d'utilisation est opérationnel depuis mars 2023 (CNOV 2023). Les données sur les antimicrobiens provenant des vétérinaires, pharmaciens d'officines, fabricants et distributeurs d'aliments médicamenteux seront centralisées via des flux dématérialisés. Calypso proposera également des tableaux de suivi des usages d'antimicrobiens déclarés par chaque vétérinaire. Ainsi, ce système d'information centralisera des données utiles pour un pilotage de l'usage raisonné des antimicrobiens.

## DISCUSSION

En 2016, la Commission Européenne constatait que la situation en matière d'antibiorésistance variait fortement entre les pays de l'UE. Cette variabilité était constatée tant sur le plan des niveaux d'usage des antibiotiques qu'au niveau des taux de résistance (Commission Européenne 2016). La nouvelle réglementation européenne publiée en 2019, prévoit un ensemble de mesures qui vise à mieux encadrer et réduire l'usage de certains antimicrobiens (Urban *et al.* 2022). Les considérants du règlement (UE) 2019/6 rappellent que l'antibiorésistance est un problème de santé publique à l'échelle mondiale qui nécessite une action intersectorielle urgente et coordonnée, et précisent : « Cette action implique de redoubler de prudence concernant l'utilisation des agents antimicrobiens, d'éviter leur utilisation dans le cadre d'une routine prophylactique et métaphylactique, de limiter l'usage vétérinaire d'agents antimicrobiens d'une importance critique à la prévention ou au traitement d'infections humaines potentiellement mortelles, et d'encourager et de faci-



lité l'élaboration de nouveaux antimicrobiens ». Le règlement prévoit d'imposer aux opérateurs de pays tiers qui exportent des animaux ou des produits d'origine animale vers l'UE de respecter l'interdiction d'utiliser des médicaments antimicrobiens comme facteurs de croissance, ainsi que l'interdiction d'utiliser des antimicrobiens réservés à l'Homme. Enfin, l'article 57 du règlement vise à renforcer la surveillance des usages des antimicrobiens en Europe. C'est dans ce contexte que les dispositifs de surveillance de l'utilisation des antimicrobiens évoluent en France.

Mis en place en 1999, le suivi des ventes est un outil majeur qui a permis de suivre la diminution de l'exposition des animaux en France et de mettre en valeur les efforts particulièrement remarquables réalisés par les filières et les vétérinaires qui ont contribué à une diminution de l'antibiorésistance dans le secteur animal (Madec 2022). Pour autant, ce suivi des ventes de médicaments présente un certain nombre de limites. Il ne permet pas d'estimer l'exposition de certaines espèces (telles que les chiens et les chats) ou catégories animales (par exemple, pour l'espèce *Gallus gallus domesticus*, les poulets de chair et les pou-

lettes pondeuses d'œufs de consommation). Les déclarations annuelles effectuées par les laboratoires pharmaceutiques ne permettent pas non plus de suivre les éventuelles variations d'utilisation des antimicrobiens selon la saisonnalité et les bassins de production. En revanche, Calypso collecte des données d'utilisation qui permettront une analyse plus détaillée prenant en compte les facteurs temporel et géographique. Celui-ci devrait aussi apporter aux praticiens une aide à l'auto-évaluation de leurs prescriptions (Mission interministérielle 2022).

## CONCLUSION

Les dispositifs de surveillance de l'usage des antimicrobiens sont des instruments majeurs de pilotage des politiques publiques de réduction des risques d'antibiorésistance. L'analyse des données collectées par les États membres permettra d'évaluer les effets des mesures réglementaires sur l'usage des antimicrobiens au niveau européen et de mieux comprendre le phénomène d'antibiorésistance.

## BIBLIOGRAPHIE

- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2021. Rapport annuel. Anses-ANMV ; 2022a, pp.1-94.
- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). Cessions d'aliments médicamenteux contenant des antibiotiques en France. Résultats pour l'année 2021. Rapport annuel. Anses-ANMV ; 2022b, pp.1-59.
- Agence nationale du médicament vétérinaire (Anses-ANMV). Catégorisation des antibiotiques à usage vétérinaire pour une utilisation prudente et responsable. Point sur la réglementation nationale et les recommandations internationales et européennes. 2021. Disponible à : [https://www.anses.fr/fr/system/files/2021-06-29-AIC\\_AMEG.pdf](https://www.anses.fr/fr/system/files/2021-06-29-AIC_AMEG.pdf) (consulté le 14.04.2023).
- Chevance A, Urban D, Moulin G. Suivi des ventes et des utilisations d'antibiotiques en France : Pourquoi ? Quelles évolutions ? Journées nationales des groupements techniques vétérinaires (JNGTV), Poitiers, France, 2020 ; pp. 427-432. Disponible à : <https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/anses-03337193/document> (consulté le 14.04.2023).
- Commission européenne. Communication de la Commission au Parlement Européen, au Conseil, au Comité Économique et Social Européen et au Comité des Régions - Cap sur une planète en bonne santé pour tous - Plan d'action de l'UE : « Vers une pollution zéro dans l'air, l'eau et les sols », 2021.COM/2021/400 final.
- Conseil National de l'Ordre des Vétérinaires (CNOV). CALYPSO Un guide unique au service des vétérinaires. Revue de l'Ordre National des Vétérinaires, 2022 ; 81: 6-9. Disponible à : <https://www.veterinaire.fr/system/files/files/2022-09/Dossier%20Calypso%20ROV81.pdf> (consulté le 14.04.2023).
- Conseil National de l'Ordre des Vétérinaires (CNOV). CALYPSO : lancement le 14 mars. Revue de l'Ordre National des Vétérinaires, 2023 ; 84: 20-21. Disponible à : <https://www.veterinaire.fr/system/files/files/2023-02/ROV%2084%20double%20Calypso.pdf> (consulté le 14.04.2023).
- Direction générale de l'alimentation (DGAL). Le plan Écoantibio 2012-2016 – Synthèse et principales réalisations. 2016. Disponible à : <https://agriculture.gouv.fr/telecharger/82020?token=0dc468725c6d47906398a7ad4c5faa4a> (consulté le 14.04.2023).
- European Medicines Agency (EMA). Catégorisation des antibiotiques à usage vétérinaire pour une utilisation prudente et responsable. 2020. Disponible à : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf) (consulté le 14.04.2023).
- European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (EMA-ESVAC). Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2021. European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2022 (EMA/795956/2022).
- Góchez D, Jeannin M, Moulin G, Marcos J Y. Sixth annual report on antimicrobial agents intended for use in animals. Organisation Mondiale de la Santé Animale ; 2022, pp.1-135.
- Madec J-Y. Antibiorésistance chez l'animal en France : quels résultats ? INRAE Productions Animales, 2022 ; 35(4) : 275-292.
- Ministère de l'agriculture et de la souveraineté alimentaire (MASA). "Antibiorésistance : tout savoir sur le plan Écoantibio". 2023. Disponible à : <https://agriculture.gouv.fr/ecoantibio> (consulté le 14.04.2023).
- Mission interministérielle. Évaluation et préparation de l'actualisation de la feuille de route interministérielle 2016 pour la maîtrise de l'antibiorésistance. 2022, pp.1-132. Disponible à : <https://agriculture.gouv.fr/evaluation-et-preparation-de-lactualisation-de-la-feuille-de-route-interministerielle-2016-pour-0> (consulté le 14.04.2023).
- Urban D, Chevance A, Bouchard D, Chauvin C, Orand J-P *et al.* Réduction de l'utilisation des antibiotiques en filières animales : Quelles mesures, quels résultats, quelles perspectives ? INRAE Productions Animales, 2022 ; 35(4): 257-274.



# ANTIBIORÉSISTANCE ET « UNE SEULE SANTÉ » EN PRATIQUE : LE POINT DE VUE DU BACTÉRIOLOGISTE

## ANTIMICROBIAL RESISTANCE AND ONE HEALTH IN PRACTICE: THE BACTERIOLOGIST'S POINT OF VIEW

Par Mélanie PIMENTA<sup>1</sup>, Yohann LACOTTE<sup>2</sup>, Marie-Cécile PLOY<sup>3</sup>

(Note soumise le 7 octobre 2021, acceptée le 24 octobre 2021).

**Mots clés :** antibiorésistance, une seule santé, bactériologiste

**Key words:** antibioresistance, One Health, microbiologist

### INTRODUCTION

La pandémie mondiale de Covid-19 nous a rappelé les dangers liés aux maladies infectieuses dont les zoonoses. Elle nous invite à repenser notre vision de la Santé et à la considérer comme un tout où hommes, animaux et environnements sont tous étroitement liés ; un concept ou paradigme baptisé « Une Seule Santé » ou encore « *One Health* » a été proposé en 2004. Celui-ci prône le recours à une approche collaborative et multidisciplinaire, basée sur le partage des savoirs et connaissances, pour faire face à plusieurs enjeux de Santé Publique majeurs émergents tels que la sécurité alimentaire (plusieurs ingestions d'aliments contaminés survenus en 2007 et 2008 ; Puschner & Reimschuessel, 2011) et la lutte contre les zoonoses (grippe aviaire, Ebola, Zika, ...).

Parmi ces enjeux majeurs de Santé publique émergents, on retrouve également l'antibiorésistance, une pandémie silencieuse qui tue, chaque année, plus de 30 000 personnes en Europe (Cassini *et al.* 2019). Les bactéries ne connaissent pas de frontières, peuvent se propager entre différents écosystèmes et

s'échanger des résistances via des éléments génétiques mobiles. Pour espérer freiner la dissémination des résistances entre hommes, animaux et écosystèmes environnementaux, seule une approche holistique « *One Health* » impliquant des professionnels de différents secteurs et les citoyens, peut fonctionner. Ainsi, ces 20 dernières années, l'antibiorésistance a fédéré de nombreux acteurs autour d'enjeux communs *One Health* à différentes échelles et selon diverses stratégies (Lacotte & Ploy, 2021). Dans cette lutte contre l'antibiorésistance, le bactériologiste joue un rôle important en analysant, de manière indifférenciée, des bactéries provenant de l'homme, de l'animal et de l'environnement. Il se place donc à l'interface du continuum *One Health* et permet de faire le lien entre professionnels des 3 secteurs. Ainsi, par ses connaissances, ses recherches et son action comme acteur de santé publique, le bactériologiste va pouvoir contribuer de bien des manières à la lutte contre l'antibiorésistance.

1- Doctorante, Université Limoges, INSERM, CHU Limoges, UMR 1092, 2 rue du Docteur Marcland, 87025 Limoges

2- Ingénieur, Université Limoges, INSERM, CHU Limoges, UMR 1092, 2 rue du Docteur Marcland, 87025 Limoges

3- Professeure, Université Limoges, INSERM, CHU Limoges, UMR 1092, 2 rue du Docteur Marcland, 87025 Limoges. Courriel : marie-cecile.ploy@unilim.fr

## LE RÔLE DU BACTÉRIOLOGISTE DANS L'IDENTIFICATION DES DÉTERMINANTS DE LA RÉSISTANCE ET DE LEUR DISSÉMINATION

Le bactériologiste joue un rôle majeur dans la caractérisation des résistances et de leur dissémination. Quotidiennement, le bactériologiste clinique, dans son activité d'analyse, isole et caractérise des bactéries résistantes, issues d'échantillons humains ou animaux, selon des techniques et référentiels standardisés (EUCAST, <https://www.eucast.org/>) tout en gardant certaines spécificités propres au monde humain ou animal via des référentiels dédiés. Ces isolats résistants serviront alors aux bactériologistes, plus fondamentaux, pour l'étude et la caractérisation des supports de la résistance.

L'essor du séquençage haut débit et des techniques multi-omiques permet aujourd'hui de caractériser rapidement et facilement les supports génétiques de la résistance. A l'heure du tout-numérique, les données générées par les bactériologistes alimentent de plus en plus souvent des bases de données informatiques aussi bien généralistes (i.e CARD, <https://card.mcmaster.ca/> ; EMBL-EBI, <https://www.ebi.ac.uk> ; NDARO, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> ; ResFinder 4.1, <https://www.genomicpidemiology.org>) que dédiées à des résistances (Beta-Lactamase Data Base, <http://bldb.eu>) ou à des vecteurs de résistances particuliers tels que les intégrons (INTEGRALL, <http://integrall.bio.ua.pt/>), les plasmides (ACLAME, <http://aclame.ulb.ac.be/>) ou les séquences d'insertion (ISfinder, <https://isfinder.biotoul.fr/>). Autant d'outils aujourd'hui indispensables aux chercheurs et à la compréhension des mécanismes de la résistance.

Au-delà de la simple caractérisation des supports de la résistance, le bactériologiste contribue également à mieux comprendre comment ces gènes disséminent. Les analyses de clonalités permettent par exemple de retracer le parcours d'un germe ou de résistances entre différents réservoirs (Sirichokchatchawan *et al.* 2021). En couplant les données génomiques du bactériologiste à des approches bio-informatiques, il devient ainsi possible de retracer l'histoire évolutive de certains clones bactériens, plasmides et autres supports de résistance. Une récente analyse bio-informatique sur 10 000 plasmides de référence a par exemple montré que 60% d'entre eux sont capables de dépasser la barrière de l'espèce et 10% la barrière de l'ordre, montrant bien l'importance des éléments génétiques mobiles dans la dissémination de la résistance entre espèces et réservoirs (Redondo-Salvo *et al.* 2020).

Enfin, le bactériologiste contribue également à limiter la dissémination des résistances en fournissant aux cliniciens de précieuses informations sur le phénotype de résistance de bactéries pathogènes. Le cas échéant, ces informations serviront aux prescripteurs pour modifier leurs antibiothérapies et privilégier des antibiothérapies ciblées à base d'antibiotiques à spectre réduit ou étroit moins susceptibles de (co-)sélectionner des résistances. Il est ainsi un acteur clé dans les pratiques de bon usage des antibiotiques.

## LE RÔLE DU BACTÉRIOLOGISTE DANS LE SUIVI ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE LA RÉSISTANCE

Le travail du bactériologiste va servir au suivi épidémiologique de la résistance à la fois (i) localement, lors d'épisodes épidémiques en établissement de santé ou dans un élevage, mais aussi (ii) nationalement en contribuant aux différentes missions de surveillance de la résistance en établissement de santé (SPARES, <http://www.cpias-grand-est.fr/>), dans la communauté (PRIMO, <https://antibioreistance.fr/>) ou chez les animaux (RESAPATH, <https://resapath.anses.fr/>). Cette surveillance existe aussi à l'échelle Européenne via des réseaux de laboratoires multinationaux. On peut notamment citer, le réseau Européen de surveillance chez l'homme, EARS-net, coordonné par l'ECDC (European Centre for Disease prevention and Control), (<https://www.ecdc.europa.eu/>), et bientôt son pendant chez l'animal, EARS-Vet (<https://eu-jamrai.eu/help-build-ears-vet/>) (Mader *et al.* 2021). Cette contribution du bactériologiste au suivi de l'épidémiologie est cruciale pour prévenir et contrôler efficacement la diffusion des déterminants de la résistance aussi bien localement que nationalement.

Le bactériologiste a également un rôle à jouer dans la détermination des indicateurs de surveillance les plus pertinents pour assurer le suivi épidémiologique de la résistance. De par sa place centrale à l'interface des 3 secteurs, Le bactériologiste participe à la définition des indicateurs (bactéries, marqueurs de résistance, ...) permettant de relier la surveillance humaine, animale et environnementale (par exemple les souches de *Escherichia coli* BLSE dans le protocole Tricycle de l'OMS ; OMS, 2021). Le bactériologiste a également un rôle à jouer dans la surveillance environnementale en définissant les indicateurs et marqueurs de résistance les plus pertinents pour assurer un suivi longitudinal de la résistance dans ce grand réservoir des résistances. Parmi ces indicateurs pertinents, on peut citer l'exemple des intégrons, structures génétiques vectrices de résistance, dont l'utilisation comme indicateur permet de refléter l'abondance totale des gènes de résistance aux antibiotiques, aux biocides ou encore aux métaux lourds, dans différents environnements (Stalder *et al.* 2012 ; Zheng *et al.* 2020).

## LE RÔLE DU BACTÉRIOLOGISTE DANS LA FORMATION ET LA VULGARISATION

De par sa connaissance approfondie de la génétique bactérienne, le bactériologiste a un rôle important à jouer dans la formation et la vulgarisation. Au centre du continuum *One Health*, le bactériologiste est en mesure de faire le lien entre professionnels des trois secteurs. Il est donc un acteur privilégié pour former les professionnels du et au *One Health*. Il est aussi bien capable d'assurer un support technique sur la réalisation d'un prélèvement, que de fournir des indications sur un pathogène ou une résistance. Il a également un rôle à jouer dans la formation aux bonnes pratiques de prélèvement et de surveillance afin de

rendre interoperables les données collectées par les professionnels des 3 secteurs.

La vulgarisation est également une des clés pour lutter contre l'antibiorésistance. En informant le grand public sur la diversité des bactéries et des résistances, sur leur capacité à disséminer entre les différents réservoirs et sur l'impact des antibiotiques sur cette dissémination, le bactériologiste est un acteur privilégié pour sensibiliser à l'antibiorésistance et au *One Health*. Les bactériologistes se sont d'ailleurs plutôt bien saisis de cette mission en France avec plusieurs réseaux de formation et/ou d'information impliquant des bactériologistes en santé humaine (AntibioEst, <https://www.antibioest.org/> ; MATIS, <https://www.preventioninfection.fr/>), vétérinaire (R2A2, <https://www6.inrae.fr/r2a2>) ou environnementale (GRAIE, <https://asso.graie.org/portail/>), tous engagés dans des actions de sensibilisation à l'antibiorésistance et/ou au *One Health*.

## LE RÔLE DU BACTÉRIOLOGISTE DANS LA STRUCTURATION DU ONE HEALTH

Le bactériologiste a également un rôle à jouer dans la structuration du *One Health* en particulier dans le champ de la recherche. Confrontés aux isolats (multi-)résistants, les bactériologistes sont en mesure de déterminer les pathogènes et résistances les plus problématiques. Ils participent à la définition des pathogènes prioritaires établies par l'OMS ; une liste qui façonne la recherche internationale en définissant des cibles de recherche prioritaires (OMS, 2017). Les bactériologistes sont aussi impliqués dans la définition des besoins en recherche autour de l'antibiorésistance, que ce soit à l'échelle française (plan prioritaire de recherche antibiorésistance, <https://i3m.aviesan.fr/index.php?pagendx=927>) ou européenne (JPIAMR - <https://www.jpiaamr.eu/>, One Health EJP - <https://onehealthjep.eu/>).

Au-delà du simple champ de la recherche, le bactériologiste possède un rôle structurant de par sa position privilégiée au centre du *One Health*. Ici encore, les bactériologistes se sont plutôt bien saisis de cette mission en France et se lancent dans des initiatives structurantes ambitieuses telles que les récents projets ABRomics-PF et PROMISE (<https://ppr-antibioresistance.inserm.fr/>), visant respectivement à créer une plateforme numérique sur la résistance antimicrobienne pour stocker, intégrer, analyser et partager des données multi-omiques et un méta-réseau professionnel *One Health* autour de l'antibiorésistance. A l'échelle européenne, des bactériologistes ont été investis à différents niveaux dans l'action conjointe Européenne de lutte contre l'antibiorésistance et les infections associées aux soins, EU- JAMRAI (<https://eu-jamrai.eu/>) ; une action conjointe permettant de faire le lien entre les trois secteurs et de promouvoir des actions concrètes *One Health* pour lutter efficacement contre l'antibiorésistance à l'échelle européenne.

## CONCLUSION

Au centre du continuum *One Health*, les bactériologistes, qu'ils soient de formation en médecine vétérinaire ou médecine humaine ou spécialistes d'écologie bactérienne ou de génétique bactérienne, jouent un rôle primordial dans la caractérisation des résistances et de leurs modes de dissémination mais aussi dans leur suivi épidémiologique. Véritable lien entre les professionnels du *One Health*, ils ont aussi un rôle à jouer dans la formation des professionnels, dans les actions de sensibilisation et la structuration du *One Health* en aidant par exemple à l'identification de priorités de recherche. Les bactériologistes se sont saisis de ces enjeux en France et l'on peut se réjouir de les voir de plus en plus souvent engagés dans des initiatives ambitieuses de formation, de sensibilisation et de structuration.

## BIBLIOGRAPHIE

- Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS *et al.* Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019 ; 19, 56-66.
- Lacotte Y & Ploy M-C. Antibiorésistance à l'échelle de « Une Seule Santé » : stratégies, enjeux, opportunités. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. 2021 ; sous presse.
- Mader R, Damborg P, Amat J-P, Bengtsson B, Bourély C, Broens EM *et al.*, Building the European Antimicrobial Resistance Surveillance network in veterinary medicine (EARS-Vet). *Euro Surveill*. 2021; 26:pil=2001359.
- OMS, Organisation Mondiale de la Santé. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 2017. Disponible à : [https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short-Summary\\_25Feb-ET\\_NM\\_WHO.pdf](https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short-Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf) (consulté le 04.10.2021)
- OMS, Organisation Mondiale de la Santé. WHO integrated global surveillance on ESBL-producing E. coli using a "One Health" approach: Implementation and opportunities. 2021. Disponible à : <https://www.who.int/publications/i/item/who-integrated-global-surveillance-on-esbl-producing-e-coli-using-a-one-health-approach> (consulté le 04.10.2021)
- Puschner B & Reimschuessel R. Toxicosis caused by melamine and cyanuric acid in dogs and cats: uncovering the mystery and subsequent global implications. *Clin Lab Med*. 2011;31:181-199.
- Redondo-Salvo S, Fernández-López R, Ruiz R, Vielva L, de Toro M, Rocha EPC *et al.* Pathways for horizontal gene transfer in bacteria revealed by a global map of their plasmids. *Nature Communications*. 2020; 11, 3602.
- Sirichokchatchawan W, Apiwatsiri P, Pupa P, Saenkankam I, Khine NO, Lekagul A, *et al.* Reducing the risk of transmission of critical antimicrobial resistance determinants from contaminated pork products to humans in South-East Asia. *Front Microbiol*. 2021; 12, 689015-689015.
- Stalder T, Barraud O, Casellas M, Dagot C, Ploy MC. Integron involvement in environmental spread of antibiotic resistance. *Front Microbiol*. 2012; 3, 119.
- Zheng W, Huyan J, Tian Z, Zhang Y, Wen X. Clinical class 1 integron-integrase gene. A promising indicator to monitor the abundance and elimination of antibiotic resistance genes in an urban wastewater treatment plant. *Environment International*. 2020; 135, 105372.

# ANTIBIORÉSISTANCE A L'ÉCHELLE « UNE SEULE SANTÉ » : STRATÉGIES, ENJEUX ET OPPORTUNITÉS

## ANTIMICROBIAL RESISTANCE AND ONE HEALTH: STRATEGIES, CHALLENGES AND OPPORTUNITIES

par Yohann LACOTTE<sup>1</sup>, Marie-Cécile PLOY<sup>1</sup>

(Communication effectuée le 7 octobre 2021, manuscrit accepté le 27 juillet 2021)

### RÉSUMÉ

La Covid-19 nous a rappelé les dangers liés aux zoonoses et nous invite à repenser notre vision de la Santé. Dans un monde où hommes, animaux et écosystèmes sont liés, seule une approche collective basée sur le partage des savoirs et expertises, dite Une Seule Santé ou *One Health*, peut espérer endiguer les menaces sanitaires à venir. Parmi ces menaces, l'antibiorésistance serait responsable, chaque année, de plus de 30 000 décès en Europe. Ces 20 dernières années, l'antibiorésistance a su fédérer des acteurs de la santé humaine, animale et des sciences de l'environnement à différentes échelles et selon diverses stratégies. Néanmoins, malgré des efforts évidents, le *One Health* se confronte encore à plusieurs enjeux pour s'ancre dans les pratiques. Pour s'institutionnaliser, il doit apprendre à se structurer et à fédérer ses acteurs autour d'enjeux communs tels que l'échange de bonnes pratiques ou de données. Il doit également apprendre à mieux incorporer la dimension environnementale dans son action. Il doit enfin capitaliser sur l'éducation et la sensibilisation pour créer une dynamique *One Health* durable.

**Mots-Clés :** Une Seule Santé, *One Health*, santé publique, santé animale, environnement, résistance aux antibiotiques.

### ABSTRACT

*The Covid-19 pandemic reminds us the danger related to zoonosis and invites us to think on our vision of Health. In a world where humans, animals and ecosystems are all connected, several health threats can only be addressed through a multidisciplinary One Health approach based on knowledge and skill sharing. Among these threats, antimicrobial resistance silently kills 30 000 people each year in Europe. During the past twenty years, antimicrobial resistance managed to gather people from the human, animal and environmental field at different scales and following different strategies. However, despite evident efforts, the One Health concept still faces challenges to anchor itself successfully in daily practices. Structuration efforts are needed to allow practice and data sharing among professionals from different sectors. The environmental dimension is also often neglected especially in the surveillance field. Finally, education and awareness raising need to be improved to create a sustainable One Health dynamic.*

**Keywords:** *One Health, public health, animal health, environment, antimicrobial resistance.*

### L'IMPORTANCE DU « ONE HEALTH » À LA LUMIÈRE DU COVID-19

L'épidémie de Covid-19 nous a rappelé les dangers liés aux maladies transmissibles. Plus que jamais ces maladies représentent une menace globale alors même que les agents pathogènes qui les causent peuvent se déplacer d'un continent à l'autre dans des délais inférieurs à leur période d'incubation. Bactéries, virus, parasites et champignons ne connaissent

aucune frontière. La crise liée à la diffusion mondiale du virus SARS-CoV-2, responsable de la Covid-19, en est l'illustration parfaite. En quelques mois, une maladie infectieuse émergente a réussi à se propager dans le monde entier, contaminant plus de 150 millions de personnes et causant plus de 3 millions de décès (Wu *et al.* 2021). Avant le SARS-CoV2, plusieurs maladies infectieuses avaient déjà menacé la planète comme la peste, la tuberculose, la rage, et plus récemment, la grippe aviaire, Ebola, Zika, Chikungunya... De façon intéressante, toutes ces infections partagent une caractéristique commune : elles font

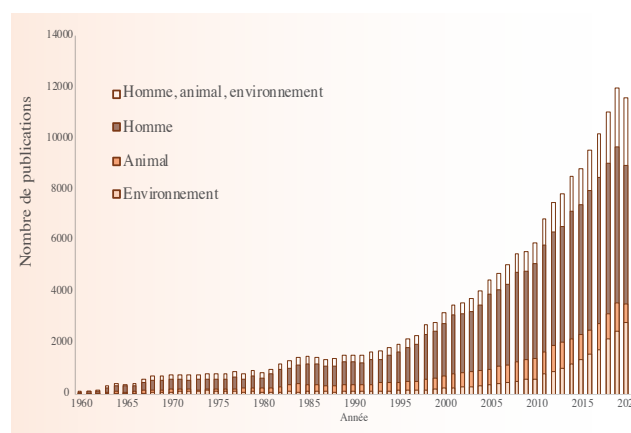
<sup>1</sup> Université Limoges, INSERM, CHU Limoges, UMR 1092, 2, rue du Docteur Marcland, 87025 Limoges. Courriel : [yohann.lacotte@inserm.fr](mailto:yohann.lacotte@inserm.fr), [marie-cecile.ploy@unilim.fr](mailto:marie-cecile.ploy@unilim.fr)

partie de la grande famille des zoonoses. Toutes ont pour origine, un hôte animal. C'est d'ailleurs le cas de 60% des maladies infectieuses connues et de 75% des nouvelles maladies émergentes (Jones *et al.* 2008 ; Woolhouse & Gowtage-Sequeria, 2005). Chaque année, les zoonoses seraient responsables de 2,5 milliards d'infections et de 2,7 millions de décès dans le monde (Salzer *et al.* 2017). L'incidence de ces maladies n'a cessé de croître au cours des dernières décennies du fait de l'activité humaine. La pression de l'espèce humaine sur son environnement (extension des terres agricoles, déforestation) accroît le risque de contact entre l'homme et les animaux. A plus long terme, le réchauffement climatique pourrait également modifier les aires de présence de certaines espèces sauvages dont les moustiques vecteurs de nombreuses maladies parasitaires (Booth, 2018). L'importance du réservoir animal dans l'émergence des maladies infectieuses nous invite à repenser notre vision de la Santé et à reconnaître l'interdépendance entre hommes et animaux. De ce constat est né un premier concept, le « One Medicine », proposé par les médecins prussien et canadien, R. Virchow (1821-1902) et W. Osler (1849-1919). Plus tard, ce concept évoluera pour intégrer la santé des écosystèmes environnementaux et sera rebaptisé « One World, One Health » (Un Monde, Une Seule Santé), plus simplement abrégé Une Seule Santé ou « One Health ». Ce concept prône une approche collective et multidisciplinaire entre professionnels issus des trois secteurs - humain, animal et environnement - pour prévenir et contrôler plus efficacement les menaces sanitaires émergentes. Le « One Health » capitalise sur la mise en commun des savoirs et expertises pour mieux appréhender les interactions complexes entre ces trois réservoirs. La notion de *One Health* a été formellement introduite par la Wildlife Conservation Society en 2004, lors d'un symposium intitulé « One World, One Health ». Lors de cette réunion, la Société publie une série de 12 principes, les « principes de Manhattan » qui recommandent l'utilisation d'une approche holistique et multidisciplinaire pour gérer au mieux les maladies épidémiques et zoonotiques ainsi que préserver les écosystèmes au bénéfice de la santé humaine et animale (Wildlife Conservation Society, 2004). Ces principes fondateurs ont conduit, en 2010, à une alliance stratégique entre l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'Organisation pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE). Cette association vise à proposer une démarche coordonnée et un partage de responsabilités dans la lutte contre les menaces épidémiques et zoonotiques. Fort du soutien de la Banque mondiale, cette alliance tripartite a initié de nombreuses approches collaboratives *One Health* pour détecter et prévenir précocement les risques sanitaires. En 2018, le Programme des Nations unies pour l'environnement (UNEP) rejoint l'alliance tripartite pour former le « tripartite plus » et mieux couvrir la dimension environnementale du *One Health*. Parmi les initiatives récentes de ce « tripartite plus », on peut notamment citer la création d'un comité international d'experts *One Health*, le OHHLEP (*One Health High-Level Expert Panel*) chargé de coordonner la réponse *One Health* à l'échelle du globe. La France, quant à elle, se positionnait dès 2011 sur le concept *One Health* en proposant une vision intégrative de la santé (Ministère des affaires étrangères et européennes, 2011). L'Europe fait également figure de bon élève sur le plan international avec des initiatives structurantes permettant de faire des liens entre les professionnels des trois secteurs, notamment le « *One Health European Joint Programme* » (OHEJP), rassemblant 44 partenaires

issus de 22 pays Européens (<https://onehealth.eu/>). Initialement centré sur la gestion du risque infectieux, le concept *One Health* s'est depuis élargi à d'autres enjeux sanitaires tels que les contaminants biologiques et chimiques de la chaîne alimentaire (Jeggo Martyn *et al.* 2014) ou des enjeux climatiques et environnementaux (Zinsstag *et al.* 2018). Aujourd'hui, l'une des principales incarnations du *One Health* reste la lutte contre l'antibiorésistance.

## ANTIBIORÉSISTANCE ET ONE HEALTH

Depuis les années 70, la résistance aux antibiotiques s'est érigée comme l'un des enjeux majeurs de Santé publique en témoigne l'évolution du nombre de publications sur le sujet entre 1960 et 2020 (Figure 1).



**Figure 1 :** Evolution du nombre de publications sur PubMed entre 1960 et 2020 sur la résistance aux antibiotiques chez l'homme, les animaux et dans l'environnement (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>).

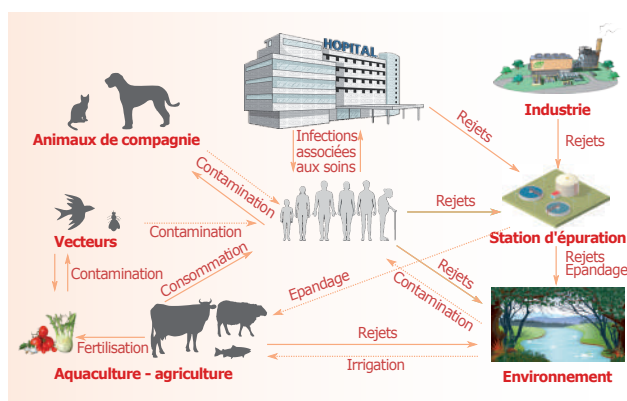
Requêtes utilisées : homme = (antibiotic) AND (resistance) AND (human), animal = (antibiotic) AND (resistance) AND (animal), environnement = (antibiotic) AND (resistance) AND (environnement), homme, animal ou environnement = (antibiotic) AND (resistance) AND ((human) OR (animal) OR (environnement)).

Cette figure illustre bien la différence de temporalité en recherche sur l'antibiorésistance dans les 3 secteurs. C'est seulement à partir de 1990 que la recherche sur l'antibiorésistance en médecine animale s'est accélérée ; et seulement à partir des années 2000 pour la recherche sur l'antibiorésistance dans l'environnement.

Les antibiotiques font partie des clés de voûte de la médecine moderne. Ils sont indispensables pour traiter nombres d'infections et prévenir ces dernières lors de chirurgies, actes invasifs ou traitements immuno-modulateurs. Pourtant l'utilisation des antibiotiques est aujourd'hui menacée alors que de plus en plus de bactéries développent des résistances et que de moins en moins d'antibiotiques innovants sont mis sur le marché. En 2015, plus de 670 000 infections et 33 000 décès attribuables à des bactéries résistantes ont été recensés chez l'homme en Europe (Cassini *et al.* 2019). En 2018, une étude prédictive de l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques) estimait qu'à l'horizon 2050, plus de 2,4 millions



de personnes auront succombé des suites d'une infection par une bactérie résistante en Europe, en Australie et aux Etats-Unis (OECD, 2018). En 2050, la résistance aux différents antimicrobiens (antibiotiques, antiviraux, antifongiques, antiparasitaires) pourrait être la principale cause de mortalité à l'échelle du globe (O'Neill, 2016). Lutter efficacement contre l'antibiorésistance nécessite une approche One Health globale et coordonnée. En effet, les gènes permettant de résister aux antibiotiques sont le plus souvent véhiculés par des éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons, séquences d'insertions, cassettes d'intégrons, ...) capables de se déplacer d'une bactérie à une autre par transferts horizontaux. Si les résistances sont capables de se disséminer au sein des écosystèmes bactériens, les bactéries résistantes sont aussi elles-mêmes capables de se disséminer entre les trois réservoirs : humain, animal et environnement. Les transferts de résistances entre l'homme et l'animal sont bien documentés. Ils peuvent se faire dans les deux sens à la faveur de contacts rapprochés entre l'homme et l'animal (Garcia-Graells *et al.* 2012 ; Haenni *et al.* 2012 ; Köck *et al.* 2012 ; Poirel *et al.* 2012) et dans le sens animal-homme via la chaîne alimentaire (Yaici *et al.* 2017). Par ailleurs, humains et animaux rejettent des bactéries dans l'environnement, via leur fèces notamment, faisant de ce dernier, un immense réservoir de gènes de résistance. Le risque sanitaire posé par celui-ci est néanmoins encore mal connu à l'heure actuelle. Quel que soit le réservoir considéré, la dissémination et la persistance des résistances sont d'autant plus facilitées par l'activité anthropique. L'utilisation abusive des antibiotiques en médecine humaine et animale ainsi que certaines pratiques agricoles et industrielles (rejets d'antibiotiques, biocides, métaux lourds, ...) génèrent des pressions de sélection capables de sélectionner ou co-sélectionner les résistances. La Figure 2 illustre bien la complexité des cycles de transmission entre les trois réservoirs et la multiplicité des facteurs qui favorisent l'antibiorésistance. Raisonnablement, seule une approche *One Health* pluridisciplinaire entre professionnels de la santé humaine, animale et environnementale peut espérer endiguer durablement ce phénomène (White & Hughes, 2019). Fort heureusement la mobilisation autour de l'antibiorésistance a été à la hauteur de l'enjeu ces dernières années et les initiatives *One Health* se sont multipliées à différentes échelles.



**Figure 2 :** Cycle de transmission des résistances entre hommes, animaux et environnement. Les flèches pleines représentent les cycles de transmission documentés. Les flèches pointillées représentent des cycles de transmissions encore mal caractérisés.

## LES STRATÉGIES ONE HEALTH POUR LUTTER CONTRE L'ANTIBIORÉSISTANCE

### A l'échelle du globe

C'est à la faveur du tripartite OMS, FAO, OIE que la réponse au fléau de l'antibiorésistance a commencé à se structurer à l'échelle du globe. En 2012, le tripartite se dote d'un secrétariat commun dédié à la lutte contre l'antibiorésistance. Ce secrétariat veut d'une part sensibiliser au problème de l'antibiorésistance et en faire un sujet politique, puis d'autre part, ambitionne de coordonner et structurer la réponse globale à cet enjeu majeur de santé publique. Cet engagement se traduit en 2016, par la publication du premier plan d'action mondial *One Health* de lutte contre l'antibiorésistance. Ce plan d'action repose sur l'engagement de l'ensemble de la société et des acteurs du *One Health*. Il prévoit la mise en place de mesures durables pour prévenir les infections et limiter l'émergence de résistance (WHO, 2016). Ce plan définit également 5 enjeux stratégiques pour lutter efficacement contre l'antibiorésistance : (i) le renforcement des connaissances par la surveillance et la recherche, (ii) la diminution de l'incidence des infections via des mesures d'hygiène et de prévention, (iii) l'amélioration des pratiques d'utilisation des antibiotiques en santé humaine et animale, (iv) le renforcement des formations, outils éducatifs et de la communication autour de l'antibiorésistance et enfin (v) un soutien économique durable. Par la suite, le tripartite se dote d'outils pour mettre en œuvre ce plan d'action : des guides de bonnes pratiques aussi bien en santé humaine qu'animale, des outils de formations (cours en ligne type MOOC notamment) et des outils de surveillance locaux, nationaux ou internationaux. Parmi les outils de surveillance qui incarnent au mieux l'approche *One Health*, on peut notamment citer le récent protocole « tricycle » de l'OMS qui prévoit une surveillance simple, multi sectorielle et intégrative des *Escherichia coli* producteurs de bêta-lactame à spectre étendu (BLSE) chez l'homme (données communautaires et hospitalières dans capitales ou grandes villes), chez les animaux (volailles destinées à la consommation dans les mêmes villes) et dans l'environnement (échantillons de rivière en amont et aval des villes sélectionnées, les effluents d'abattoirs et des hôpitaux dans celles-ci). Par ailleurs, en décembre 2016, les chefs d'État du monde entier se sont engagés à mettre en place des plans d'action nationaux multisectoriels « *One Health* » dans une résolution commune des Nations-Unies. Depuis l'antibiorésistance a souvent été discutée dans le cadre du G20 ou du G7. Elle a notamment été l'un des sujets phares du dernier sommet du G7 qui s'est tenu en Grande-Bretagne en Juin 2021 (G7, 2021).

### À l'échelle Européenne

L'Europe a très tôt pris la mesure du problème de l'antibiorésistance, en témoigne la stratégie communautaire de 2001 de lutte contre la résistance antimicrobienne (Commission Européenne, 2001). Cette politique européenne se renforce en novembre 2011 via l'engagement de la Commission Européenne à développer un plan d'action européen « *One*

Health » de lutte contre l'antibiorésistance. Ce plan d'action, publié en 2017, prévoit de faire de l'Europe une région d'excellence tant sur le domaine des pratiques que de la recherche et repose sur la collaboration et les échanges entre les États Membres et les acteurs du *One Health* (European Commission, 2017). En outre, l'Union européenne invite ses États Membres à mettre en place des plans d'action nationaux *One Health* à l'horizon mi-2017, dans le cadre des Conclusions du Conseil sur les prochaines étapes de la lutte contre la résistance aux antimicrobiens de juin 2016 (Commission Européenne, 2016). Pour aider les États Membres à améliorer leurs pratiques, la Commission Européenne et l'agence exécutive pour les consommateurs, la santé, l'agriculture et l'alimentation (CHAFEA) lancent en 2017 une action conjointe européenne pour lutter contre la résistance aux antibiotiques et les infections associées aux soins : l'EU-JAMRAI (<https://eu-jamrai.eu/>). Cette action conjointe, coordonnée par la France, rassemble 44 partenaires européens, issus de 26 pays, et plus de 40 parties prenantes impliquées dans la lutte contre l'antibiorésistance et les infections associées aux soins. Cette action conjointe ambitionne de renforcer les synergies entre les États Membres et à mettre en place des politiques de santé publique *One Health* durables en Europe. L'EU-JAMRAI a notamment développé le premier symbole représentant la lutte contre l'antibiorésistance, qui, à l'instar du ruban rouge pour le VIH, devrait permettre de sensibiliser le grand public au problème de l'antibiorésistance. Dans une démarche *One Health*, l'EU-JAMRAI a notamment travaillé à la structuration d'un réseau de surveillance vétérinaire européen, baptisé EARS-Vet. EARS-Vet propose une approche harmonisée et coordonnée pour surveiller la résistance aux antibiotiques chez les animaux malades en Europe en s'appuyant sur les systèmes nationaux déjà en place (Madec *et al.* 2021a, 2021b). EARS-Vet viendrait ainsi compléter habilement le réseau européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens chez l'homme (EARS-Net) porté par le centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC, <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net>). Sur la base d'un travail de structuration et de méthodologie réalisé dans le cadre de l'EU-JAMRAI, EARS-Vet espère pouvoir lancer prochainement une étude pilote en Europe. A plus long terme, ce système de surveillance pourrait être repris par des agences de l'UE (Autorité européenne de sécurité des aliments, EFSA, par exemple), si elles recevaient le mandat de coordonner la surveillance des résistances dans les agents pathogènes animaux (par exemple sous l'égide de la loi sur la santé animale). Cela garantirait l'intégration du système EARS-Vet dans le paysage européen et permettrait le lancement d'initiatives connexes contribuant à renforcer la surveillance *One Health* de la résistance en Europe. A l'initiative de l'ECDC, l'antibiorésistance dispose également depuis 2008 d'une journée européenne de sensibilisation, le 18 novembre de chaque année. Cet événement, souvent étendu à toute la semaine du 18 novembre, est l'occasion pour les nombreuses parties prenantes impliquées dans la lutte contre l'antibiorésistance de communiquer autour de leurs activités et de sensibiliser le grand public à cet enjeu majeur de santé publique.

## En France

En France, la lutte contre l'antibiorésistance en médecine humaine a débuté en 2001 avec le premier plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques (2001-2005), suivi d'un second (2007-2010) puis en 2011 d'un plan national d'alerte sur les antibiotiques (Ministère chargé de la Santé, 2011). Ces plans d'action, bien que ne mentionnant pas encore l'approche *One Health*, incorporent déjà quelques mesures transdisciplinaires, notamment des mesures de bonne pratique d'utilisation en santé humaine et animale pour réduire les pressions de sélection antibiotiques. C'est en 2016 que la France publie son premier plan d'action véritablement *One Health* par le biais d'une feuille de route interministérielle visant à maîtriser l'antibiorésistance (Comité interministériel pour la Santé, 2016). Cette feuille de route s'appuie sur les recommandations du rapport Carlet et s'articule autour de 13 mesures phares. Ces différents plans ont notamment conduit, en 2012, à la mise en place par le ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation du premier plan « Ecoantibio ». Ce plan sur 5 ans avait pour objectif de réduire la consommation d'antibiotiques à usage vétérinaire de 25% et à limiter le recours à des antibiotiques jugés critiques en médecine humaine. Il reposait sur l'utilisation de traitements et mesures alternatives aux antibiotiques ainsi que sur des mesures réglementaires et incitatives pour limiter les mauvaises pratiques. La collecte des données de consommation et de résistance est assurée par le réseau RESAPATH, sous l'égide de l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Ce plan marque l'engagement fort de la profession vétérinaire dans la lutte contre l'antibiorésistance. Il se traduisait en 2017 par une diminution de plus 37% de la consommation globale d'antibiotiques en médecine vétérinaire et une réduction drastique du recours aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération (-81%) et fluoroquinolones (-75%) (Moulin *et al.* 2017). Depuis 2016, l'utilisation à usage préventif de ces antibiotiques, jugés d'importance critique pour la médecine humaine par l'OMS (WHO, 2019), est proscrite en France. La diminution de la consommation d'antibiotiques critiques en médecine animale s'accompagne, depuis 2013, d'une diminution de la résistance à ces mêmes antibiotiques. En 2019, les proportions d'isolats de *E. coli* résistants aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération (C3G/C4G) et aux fluoroquinolones étaient respectivement inférieures à 5% et 8% toute espèce considérée (ANSES, 2020). En 2017, « Ecoantibio2 » est lancé pour poursuivre les efforts engagés à l'horizon 2021, consolider les acquis et évaluer l'impact du précédent plan Ecoantibio. En santé humaine, le premier plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques et sa célèbre campagne publicitaire « *Les antibiotiques, c'est pas automatique* » ont permis de réduire de 10% la consommation d'antibiotiques en ville et de 22% la consommation d'antibiotiques dans les hôpitaux entre 2000 et 2013 (ANSM, 2014). Depuis la consommation est relativement stable autour de 23 doses pour 1 000 habitants et par jour en ville et 1,7 doses pour 1 000 habitants et par jour dans les établissements de santé (Santé Publique France, 2019). D'un point de vue plus qualitatif, la consommation de C3G/C4G et de fluoroquinolones a largement diminué en ville entre 2008 et 2018 (-37% et -36%,

respectivement). En établissements de santé, si la consommation de fluoroquinolones a diminué de 24% sur cette même période, la consommation de C3G/C4G a elle augmenté de 40%. La diminution globale de la consommation en C3G/C4G et fluoroquinolones s'est faite au profit d'antibiotiques générant moins de résistance et recommandés par les règles de bon usage notamment l'amoxicilline (+55% de consommation en ville et + 6% en établissement de santé) (Santé Publique France, 2019). En médecine humaine, l'évolution des résistances est plus contrastée. Dans la communauté, la résistance aux fluoroquinolones chez *E. coli* est en baisse depuis 2013 et celle aux C3G/C4G en baisse depuis 2015. Dans les établissements de santé, la résistance aux C3G/C4G a augmenté de 2008 à 2017 (2% de *E. coli* résistants en 2008 à 11% en 2017) et diminué légèrement depuis. La résistance aux fluoroquinolones chez *E. coli* est, elle, restée globalement stable depuis 2008 (environ 15% d'isolats résistants). Depuis 2018, l'antibiorésistance fait également l'objet d'un programme prioritaire de recherche en France, porté par l'Inserm (<https://ppr-antibioresistance.inserm.fr/fr/>). Ce programme de recherche, financé à hauteur de 40 millions par le troisième programme d'investissements d'avenir, a pour objectif de favoriser l'interdisciplinarité et de faire émerger une synergie des recherches fondamentales, environnementales, cliniques, de santé publique, et vétérinaires dans un esprit véritablement *One Health*. Véritable incarnation de l'esprit *One Health*, la France dispose également d'une cellule de veille hepta-académique sur l'antibiorésistance. Cette cellule rassemble des membres des académies de l'Agriculture, de Chirurgie, de Chirurgie Dentaire, de Médecine, de Pharmacie, Vétérinaire ainsi que des Sciences et illustre bien le caractère transdisciplinaire nécessaire pour lutter contre l'antibiorésistance.

## ENJEUX ET OPPORTUNITÉS POUR AMÉLIORER LES PRATIQUES DE ONE HEALTH.

Les exemples détaillés ci-dessus illustrent la dynamique *One Health* créée autour de l'antibiorésistance, sujet qui fait aujourd'hui office d'exemple et reste bien en avance, en terme d'engagement *One Health*, par rapport aux zoonoses ou infections émergentes. Néanmoins, malgré des réussites évidentes dans le domaine de l'antibiorésistance, le *One Health* peine encore à s'ancre durablement dans les pratiques.

### Améliorer la communication et les échanges entre les trois secteurs grâce à des efforts de structuration et aux sciences sociales

A l'heure actuelle, l'un des principaux freins à la mise en œuvre du concept *One Health* reste sans aucun doute le manque de communication entre les différents acteurs impliqués. Un récent questionnaire sur les pratiques *One Health* en Europe montre que plus de 18% des répondants (171 participants issus de 34 pays représentant les 3 secteurs) considèrent le travail en silo comme la principale limite au *One Health*, devant le manque de ressources (16% des répondants), les problèmes institutionnels (11%) et le manque de formation (8%) (Chiesa et al. 2021). Ce risque de silotage est systémique du *One Health*.

Historiquement, santé humaine, animale et l'environnement ont toujours été dissociés. Les professionnels des trois secteurs répondent donc à des besoins et enjeux différents. Rassembler des acteurs si différents autour d'enjeux communs reste difficile sans des efforts majeurs de structuration.

Cette structuration passe par la création de réseaux locaux, nationaux ou internationaux réunissant des professionnels issus des 3 secteurs autour d'enjeux communs transdisciplinaires tels que la surveillance, l'analyse et la gestion du risque infectieux ou encore la prévention. Cette structuration repose aussi sur le rapprochement des différents ministères ou agences en charge des acteurs du *One Health* pour limiter certaines barrières institutionnelles. Elle passe, enfin, par la création de réseaux de recherche transdisciplinaire nationaux et internationaux regroupant des experts des 3 secteurs permettant de mieux caractériser les interactions entre écosystèmes et les facteurs de risque infectieux. Cette structuration doit aussi se faire en lien avec les sciences sociales. Pour améliorer la communication entre les acteurs des différents secteurs, il est notamment crucial d'identifier les barrières et facilitateurs aux efforts de structuration. Dans un cadre où les acteurs du *One Health* n'utilisent pas nécessairement le même vocabulaire, le recours aux sciences du langage peut également être pertinent pour renforcer les initiatives de structuration. Bien consciente de ces enjeux, la France a initié en 2020 dans le cadre du programme prioritaire de recherche, des appels à projets structurants, coordonné par l'Inserm, qui devraient permettre de créer (i) un méta-réseau de professionnels « *One Health* », (ii) un observatoire des discours, des normes et pratiques liés à l'antibiorésistance en France et (iii) une plateforme de données microbiologiques et multi-omiques - homme, animal et environnement - intégrées et interopérables ; trois éléments qui devraient aider à favoriser les synergies entre secteurs.

### Favoriser les échanges de données entre secteurs pour une meilleure analyse du risque infectieux

L'un des principaux enjeux autour de la structuration et de la communication reste de favoriser le partage de données entre les acteurs du *One Health*. Pour mieux définir, prévenir ou simuler le risque infectieux, il est indispensable d'être en mesure de croiser des données de surveillance humaines, animales et environnementales. En dépit de nombreuses initiatives de surveillance en santé humaine et animale, force est de constater qu'aujourd'hui les interconnexions restent encore limitées du fait de méthodologies et d'indicateurs différents. La France dispose, par exemple, d'outils de surveillance performants en matière de lutte contre l'antibiorésistance, que ce soit chez l'homme (mission PRIMO, <https://www.cpias-pdl.com/accompagnement/missions-nationales-2/>, mission SPARES, <http://www.cpias-grand-est.fr/index.php/secteur-sanitaire/missions-nationales/spares/>, réseau ONERBA, <http://onerba.org/>), ou chez l'animal (réseau RESAPATH, <https://resapath.anses.fr/>). Si ces réseaux de surveillance parviennent efficacement à produire des rapports permettant de faire un état des lieux de l'antibiorésistance, et de voir l'évolution de différents indicateurs, ils ne permettent pas à l'heure actuelle de caractériser, à l'appui des données de surveillance, les facteurs de risques

permettant la transmission des résistances d'un réservoir à l'autre ni de prévoir ou simuler l'émergence de résistances. Leur approche reste cloisonnée. L'un des enjeux derrière la structuration de réseaux *One Health* est donc la création d'entrepôts de données de surveillance humaine, animale et environnementale permettant de faire des analyses de risque *in silico*. L'analyse de métadonnées *One Health* pourrait par exemple, via des outils de « machine learning », permettre d'identifier des facteurs de risques environnementaux encore méconnus. L'interopérabilité de ces données hétérogènes doit reposer sur une démarche d'harmonisation des pratiques de surveillance entre secteurs et sur la définition d'indicateurs communs. Le croisement de ces données harmonisées pourrait ensuite se faire à la faveur de variables spatio-temporelles d'intérêt.

### Renforcer la surveillance environnementale

L'environnement possède un rôle central dans la lutte *One Health* contre l'antibiorésistance. Il est non seulement un réservoir de gènes de résistance, un lieu privilégié pour les transferts horizontaux et concentre tous les polluants anthropiques. La lutte contre l'antibiorésistance ne se limite pas à la bonne utilisation des antibiotiques en santé humaine et animale. Elle doit s'accompagner de mesures pour réduire l'impact des antibiotiques sur l'environnement et préserver la qualité des eaux, sols et écosystèmes. En dépit du rôle central de l'environnement dans le spectre *One Health*, ce secteur est encore trop souvent négligé notamment en matière de surveillance. La surveillance environnementale peut pourtant être un puissant outil de suivi épidémiologique comme démontré récemment lors de la crise Covid-19. Le suivi du virus dans les eaux usées, via le réseau Obépine en France (Wurtzer *et al.* 2020), s'est révélé être un précieux indicateur pour évaluer la reprise épidémique localement et mener des actions de dépistages préventifs. Structurer et renforcer la surveillance environnementale est donc un enjeu crucial pour consolider les approches *One Health* existantes et mieux prévenir le risque épidémique. Néanmoins le renforcement de la surveillance environnementale se heurte à plusieurs barrières. Tout d'abord la fragmentation de ses acteurs. De nombreuses initiatives de surveillance environnementale existent mais souvent cantonnées à un écosystème particulier (eaux de rivières, eaux stagnantes, sols, ...). Un des enjeux est là encore de parvenir à rassembler tous ces acteurs autour d'enjeux communs et à structurer de véritables réseaux de surveillance environnementaux intégrant différents écosystèmes d'intérêt. De plus, il est nécessaire de réfléchir à des indicateurs pertinents à la fois pour relier la surveillance dans l'environnement à celle réalisée chez l'homme ou l'animal (par exemple *Escherichia coli* comme dans le protocole Tricycle de l'OMS), mais aussi pour surveiller spécifiquement et de façon longitudinale la résistance dans l'environnement. Pour ce dernier point, des indicateurs génomiques globaux pourraient être de meilleurs indicateurs que des gènes de résistance particuliers (Huijbers *et al.* 2019). Enfin, dans cette surveillance environnementale, il convient de ne pas négliger certains écosystèmes notamment les plantes, soumises à des résidus antibiotiques à les épandages et dont le

rôle dans la transmission des résistances est souvent oublié (Destoumieux-Garzón *et al.* 2018).

### Renforcer les démarches éducatives et de formation autour du *One Health*

La systématisation du *One Health* en pratique passe avant tout par la formation. Il convient d'une part de renforcer les compétences des professionnels du *One Health* via des outils de formation (séminaire, MOOC...) ou des forums de rencontre et d'échange de pratiques. D'autre part, il est également important de créer des formations pour les jeunes professionnels issus des différentes filières spécifiques, santé humaine, santé animale et environnement, centrées autour des enjeux du *One Health*. Dans les deux cas, il s'agit d'identifier des compétences clés indispensables aux praticiens du *One Health* et à les transmettre aux acteurs impliqués. Dans ce cadre, il est impératif d'impliquer les sciences sociales pour identifier les barrières et faciliter l'assimilation de ces compétences clés et leur application pratique.

### Sensibiliser le grand public au *One Health*

Pour lancer une dynamique *One Health* durable, il est indispensable de sensibiliser le grand public à ce concept. Dans un monde où la société est de plus en plus sensible aux enjeux climatiques et environnementaux, l'interdépendance entre humains, animaux et environnement se fait de plus en plus évidente. Il est notamment important de capitaliser sur la crise du Covid-19 pour sensibiliser au risque posé par les zoonoses et au *One Health*. Le grand public doit être en mesure de s'emparer de ces sujets pour créer la dynamique nécessaire à l'institutionnalisation du *One Health* à tous les niveaux. Cette sensibilisation passe par des actions de vulgarisation et la création de contenus interactifs accessibles à tous via les réseaux sociaux notamment. Elle repose également sur l'implication des mass médias pour véhiculer, au plus grand nombre, les enjeux du *One Health*. Ici encore, les sciences sociales et du langage ont un rôle à jouer pour clarifier et faciliter la transmission du message véhiculé.

## CONCLUSION : VERS UN *ONE HEALTH* PLUS SYSTÉMIQUE ET INSTITUTIONNALISÉ

Au cours des 20 dernières années, le *One Health* a réussi à fédérer de nombreuses disciplines autour d'enjeux communs de santé publique. La profession vétérinaire a grandement contribué à cette dynamique vertueuse avec des accomplissements majeurs notamment dans la diminution des prescriptions d'antibiotiques. En dépit de ces progrès et de la multiplication des approches multisectorielles, le *One Health* ne parvient toujours pas à s'institutionnaliser. Bien que régulièrement discuté à la faveur d'épidémies, il peine encore à s'ancre dans les pratiques.

Pour devenir plus systémique, le *One Health* doit avant tout apprendre à se structurer et à fédérer ses acteurs autour d'enjeux communs tels que l'échange de bonnes pratiques ou de



données. Il doit également apprendre à mieux incorporer la dimension environnementale dans son action. Enfin, il doit capitaliser sur l'éducation et la sensibilisation pour créer une dynamique *One Health* durable capable de s'ancrer dans les pratiques et de mobiliser le grand public autour d'enjeux majeurs de santé publique.

La France a bien su se saisir de ses enjeux. En lien avec la feuille de route interministérielle de maîtrise de la résistance aux antibiotiques, les différents ministères et agences impliqués travaillent de concert pour dérouler les différentes actions du plan national *One Health* de lutte contre l'antibiorésistance.

Parmi les perspectives intéressantes, on peut notamment se réjouir de voir s'amorcer en France la construction (i) d'un méta-réseau professionnel *One Health* rassemblant les principaux acteurs des domaines humain, animal et environnemental, impliqués dans la lutte contre l'antibiorésistance (ii) d'une plateforme multi-omics *One Health* et (iii) d'un observatoire des discours et des normes liées à l'antibiorésistance. Ces outils structurants devraient permettre de renforcer les synergies et d'ancrer les pratiques *One Health* à l'échelle nationale tout en permettant à la France de renforcer sa position dans le domaine sur la scène européenne voire mondiale.

## BIBLIOGRAPHIE

- ANSES. Résapath Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales Bilan 2019, 2020. Disponible à : [https://resapath.anses.fr/resapath\\_uploadfiles/files/Documents/2019\\_RESAPATH%20Rapport%20Annuel.pdf](https://resapath.anses.fr/resapath_uploadfiles/files/Documents/2019_RESAPATH%20Rapport%20Annuel.pdf) (consulté le 13 juillet 2021).
- ANSM. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013, 2014. Disponible à : [http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/28f39921e2a8d8368a1fbfcdc496bd88.pdf](http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/28f39921e2a8d8368a1fbfcdc496bd88.pdf) (consulté le 13 juillet 2021).
- Booth M. Climate change and the neglected tropical diseases. *Adv Parasitol.* 2018;100: 39–126.
- Cassini, A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS *et al.* Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019; 19: 56–66.
- Chiesa F, Tomassone L, Savic S, Bellato A, Mihalca AD, Modry D *et al.* A Survey on One Health perception and experiences in Europe and neighboring areas. *Front Public Health.* 2021; 9: 609949.
- Comité interministériel pour la Santé. Feuille de route interministérielle visant à maîtriser l'antibiorésistance, 2016. Disponible à : [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille\\_de\\_route\\_antibioresistance\\_nov\\_2016.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille_de_route_antibioresistance_nov_2016.pdf) (consulté le 10 juin 2021).
- Commission Européenne. Stratégie communautaire de lutte contre la résistance antimicrobienne, 2001. Disponible à : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=LEGISSUM:c11568&from=FR> (consulté le 10 juin 2021).
- Commission Européenne. Conclusions du Conseil sur les prochaines étapes de la lutte contre la résistance aux antimicrobiens dans le cadre du concept "Une seule santé", 2016. Disponible à : <https://www.g7uk.org/g7-health-ministers-meeting-communique-oxford-4-june-2021/> (consulté le 10 juin 2021).
- Commission Européenne. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR), 2017. Disponible à : [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/antimicrobial\\_resistance/docs/amr\\_2017\\_action-plan.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/antimicrobial_resistance/docs/amr_2017_action-plan.pdf) (consulté le 10 juin 2021).
- Destoumieux-Garçon D, Mavingui P, Boetsch G, Boissier J, Darriet F, Duboz, P *et al.* The One Health concept: 10 years old and a long road ahead. *Front Vet Sci.* 2018; 5:14.
- G7. G7 Health Ministers' Communique, 2021. Disponible à : <https://www.g7uk.org/g7-health-ministers-meeting-communique-oxford-4-june-2021/> (consulté le 10 juin 2021).
- Garcia-Graells C, Antoine J, Larsen J, Catry B, Skov R, Denis O. Livestock veterinarians at high risk of acquiring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398. *Epidemiol Infect.* 2012;140: 383–9.
- Moulin G, Chevance A, Méheust D, Jouy E, Jarrige N, Lupo A *et al.* Ecoantibio 2017: bilan, évolution des consommations et des résistances, pourquoi un Ecoantibio 2 ? *Bull. GTV.* 2017 ; 88 : 15–25.
- Haenni M, Saras E, Châtre P, Médaille C, Bes M, Madec JY *et al.* A USA300 variant and other human-related methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains infecting cats and dogs in France. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67: 326–9.
- Huijbers PMC, Flach CF, Larsson DGJ. A conceptual framework for the environmental surveillance of antibiotics and antibiotic resistance. *Environ Int.* 2019; 130: 104880.
- Jeggo M, Mackenzie JS, Atlas Ronald M, Maloy S. Defining the Future of One Health. *Microbiology Spectrum* 2014;2, 2.1.12.
- Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL *et al.* Global trends in emerging infectious diseases. *Nature.* 2008; 451:990–3.
- Köck R, Loth B, Köksal M, Schulte-Wülwer J, Harlizius J, Friedrich AW. Persistence of nasal colonization with livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farmers after holidays from pig exposure. *Appl Environ Microbiol;* 2012;78: 4046–7.
- Mader R, Bourély C, Amat JP, Broens EM, Busani L, Callens, B., *et al.* Defining the scope of the European Antimicrobial Resistance Surveillance network in Veterinary medicine (EARS-Vet): a bottom-up and One Health approach. *bioRxiv* 2021a.03.09.434124. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.09.434124>



- Mader R, Damborg P, Amat, JP, Bengtsson B, Bourély C, Broens, *et al.* Building the European Antimicrobial Resistance Surveillance network in veterinary medicine (EARS-Vet). *Eurosurveillance* 2021b; 26( ): 2001359.
- Ministère chargé de la Santé. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016, 2011. Disponible à : [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_antibiotiques\\_2011-2016\\_.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_.pdf) (consulté le 10 juin 2021).
- Ministère des affaires étrangères et européennes. Position française sur le concept «One Health/Une seule santé», 2011. Disponible à : [https://www.diplomatie.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_One\\_Health.pdf](https://www.diplomatie.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_One_Health.pdf) (consulté le 10 juin 2021).
- O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations, 2016. Disponible à : [https://amr-review.org/sites/default/files/160518\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf) (consulté le 13 juillet 2021).
- Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Stemming the Superbug Tide, 2018. Disponible à : <https://doi.org/10.1787/9789264307599-en> (consulté le 10 juin 2021).
- Poirol L, Berçot B, Millemann Y, Bonnin RA, Pannaux G, Nordmann P. Carbapenemase-producing *Acinetobacter* spp. in Cattle, France. *Emerg Infect Dis.* 2012; 18(3): 523-525.
- Salyer SJ, Silver R, Simone K, Barton Behravesh C. Prioritizing zoonoses for global health capacity building-themes from One Health zoonotic disease workshops in 7 Countries, 2014–2016. *Emerging Infectious Disease* 2017; 23: S55-S64.
- Santé Publique France. Antibiotiques et résistance bactérienne : une menace mondiale, des conséquences individuelles, 2019. Disponible à : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/rapport-synthese/antibiotiques-et-resistance-aux-antibiotiques-une-menace-mondiale-des-consequences-individuelles> (consulté le 13 juillet 2021).
- White A, Hughes JM. Critical importance of a One Health approach to antimicrobial resistance. *EcoHealth.* 2019; 16:404–9.
- WHO. Global action plan on antimicrobial resistance, 2016. Disponible à : <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763> (consulté le 10 juin 2021).
- WHO. Liste OMS des antibiotiques d'importance critique pour la médecine humaine (liste CIA), 5e révision, 2019. Disponible à : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325035/WHO-NMH-FOS-FZD-19.1-fre.pdf?sequence=9&isAllowed=y> (consulté le 10 juin 2021).
- Wildlife Conservation Society (WCS). The Manhattan Principles, 2004. Disponible à : <https://oneworldonehealth.wcs.org/About-Us/Mission/The-Manhattan-Principles.aspx> (consulté le 10 juin 2021).
- Woolhouse ME, Gowtage-Sequeria S. Host range and emerging and reemerging pathogens. *Emerg Infect Dis;* 2005; 11:1842–7.
- Wu Y, Peng Z, Yan Y, Hu J, Wang Y, Wang X *et al.* Current knowledge of COVID-19: advances, challenges and future perspectives. *Biosaf Health.* 2021; Jun 4.
- Wurtzer S, Waldman P, Ferrier-Rembert A, Frenois-Veyrat G, Mouchel JM, Boni M *et al.* Several forms of SARS-CoV-2 RNA can be detected in wastewaters: implication for wastewater-based epidemiology and risk assessment. *Water Res.* 2021; 198: 117183.
- Yaici L, Haenni M, Métayer V, Saras E, Mesbah Zekar F, Ayad M *et al.* Spread of ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in the community through ready-to-eat sandwiches in Algeria. *Int J Food Microbiol.* 2017; 245: 66–72.
- Zinsstag J, Crump L, Schelling E, Hattendorf J, Maidane YO, Ali KO *et al.* Climate change and One Health. *FEMS Microbiol Lett.* 2018;365: fny085.